(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104940202 B
(45)授权公告日 2018.10.16

(21)申请号 201510221329.5

(22)申请日 2010.06.17

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104940202 A

(43)申请公布日 2015.09.30

(30)优先权数据
61/187,713 2009.06.17 US
61/287,781 2009.12.18 US

(62)分案原申请数据
201080036505.3 2010.06.17

(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

(72)发明人 P·查理弗森 M·P·克拉克
U·K·本达拉格 R·S·贝西埃尔
J·J·库特 邓红波 I·德鲁图
J·P·杜飞 L·法莫 高淮
顾文鑫 D·H·雅各布
J·M·肯尼迪 M·W·雷德波尔
B·雷德福德 F·马尔泰斯
E·佩洛拉 王天生
M·W·瓦纳马科 U·A·格曼
S·琼斯 姜敏 林超 周毅
R·柏恩 F·G·萨利图罗
广达仪

(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 吴宗颐

(51)Int.Cl.
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61K 31/553(2006.01)
A61P 31/16(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)

(56)对比文件
CN 104151312 B,2016.06.15,
WO 2005095400 A1,2005.10.13,
CN 101374839 A,2009.02.25,

审查员 洪梦实

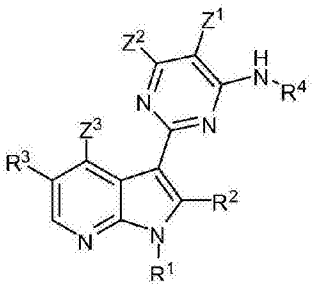
权利要求书26页 说明书378页 附图115页

(54)发明名称

流感病毒复制抑制剂

(57)摘要

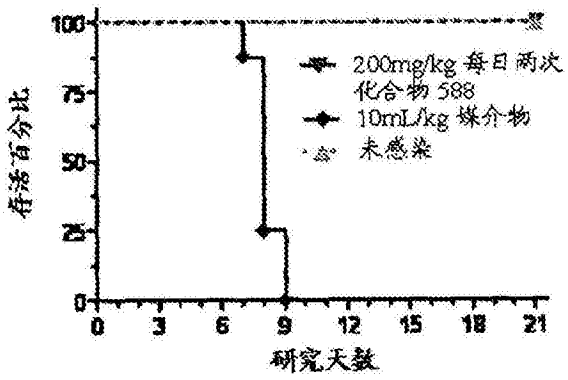
抑制流感病毒在生物样品或患者中复制、减少生物样品或患者中流感病毒的量和治疗患者流感的方法包括向所述生物样品或患者施用有效量的用结构式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐：



(IA)

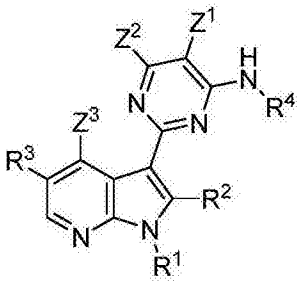
其中结构式(IA)的值如本文所述。一种化合物用结构式(IA)或其药学上可接受的盐表示，其中结构式(IA)的值如本文所述。一种药物组合物，包含有效量的这种化合物或其药学上可接受的盐、和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

治疗模型



CN 104940202 B

1.式(IA)的化合物或其药学上可接受的盐：



(IA)

其中：

R^1是-H；

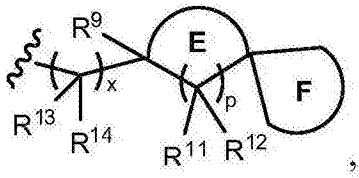
R^2是-H或$-CH_2OH$；

R^3是-H、-F或-Cl；

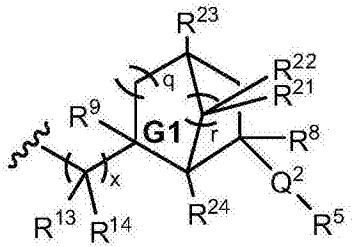
Z^1是-H、-F或-Cl；

Z^2和Z^3各自是-H；

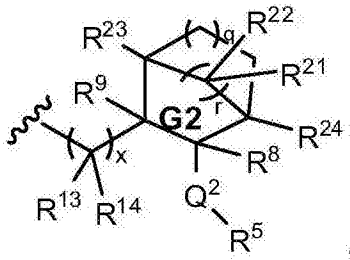
R^4为：



，



，或



；

其中：

环E为C_4-C_8非芳香族碳环；

环F为具有1-2个独立地选自N或O的杂原子且任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元非芳香族杂环；

环G1和G2的每一个独立地为5-10元非芳香族桥连碳环；

Q^2为$-CO_2-$、-C(O)NR-、或-NRC(O)-；

R^5为：

i)-H；

ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6烷基；或

iii)具有1-2个独立地选自N或O的杂原子的4-7元非芳香族杂环；

R^8和R^9各自独立地为-H；

R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自独立地为-H；

R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}各自独立地为-H；

每一个R独立地为-H或C_1-C_6烷基；

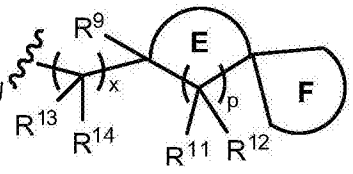
每一个J^{C1}独立地选自以下：-OH、-COOH或6-10元碳环芳基；

每一个J^{E1}独立地选自氧代和C_1-C_6烷基，其中每一个C_1-C_6烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；

p和q各自独立地为0、1或2；

x为0；且

r为1或2。

2.根据权利要求1的化合物，其中R^4为  ，其中：

环E为C_4-C_8非芳香族碳环；

环F为具有1-2个独立地选自N或O的杂原子且任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元非芳香族杂环；

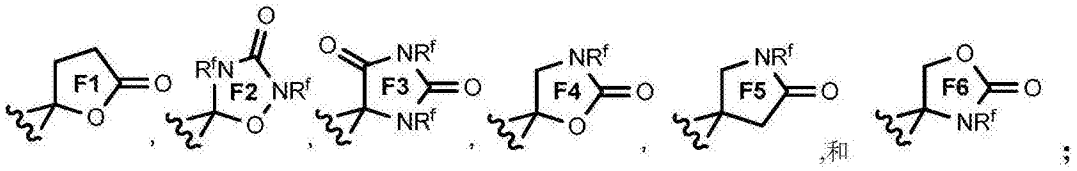
R^9为-H；

R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自为-H；

p为0、1或2；且

x为0。

3.根据权利要求2的化合物，其中环F选自环F1-F6的任一个：

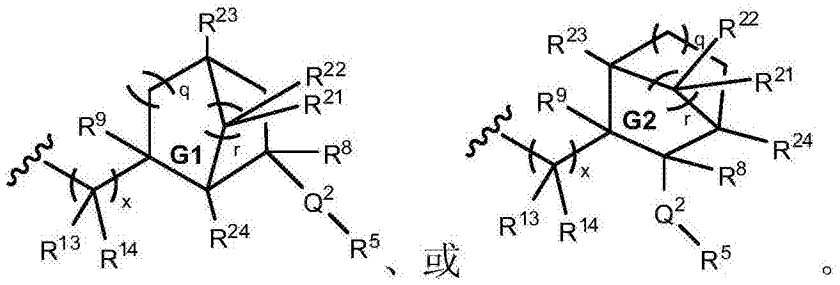
 ；

其中：

环F1-F6的每一个任选且独立地被一个或多个J^{E1}取代；且

每一个R^f独立地为-H或任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：羟基、氧代、羧基和C_1-C_6烷氧基。

4.根据权利要求1的化合物，其中R^4为

 。

5.根据权利要求4的化合物，其中Q^2为-CO_2-。

6.根据权利要求5的化合物，其中

R^1为-H；

R^2为-H；

R^3为-H、-F或-Cl；

Z^1为-H、-F或-Cl；

Z^2为-H；

Z^3为-H；

R^5为-H或任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6烷基；

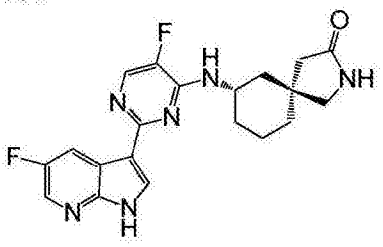
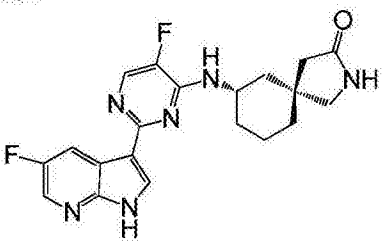
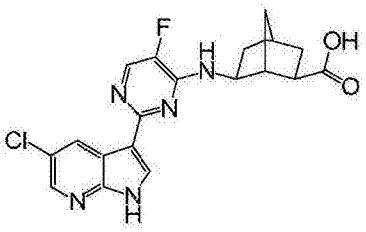
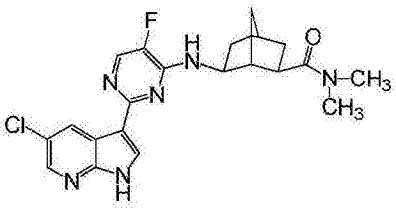
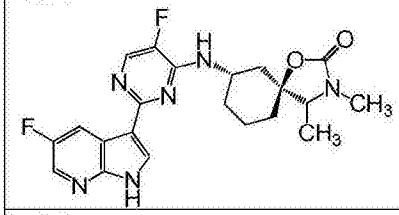
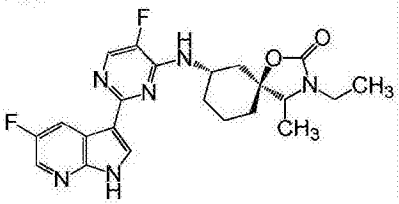
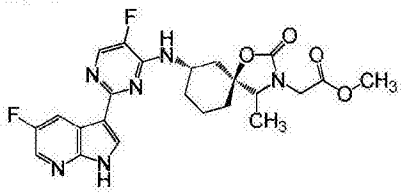
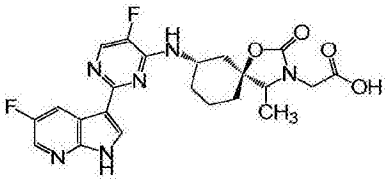
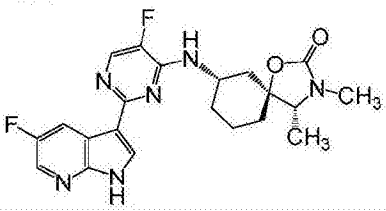
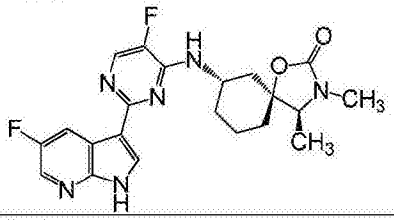
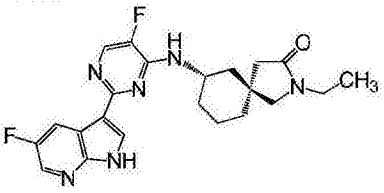
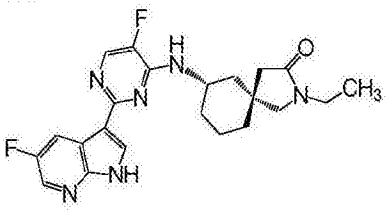
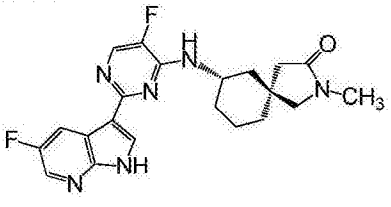
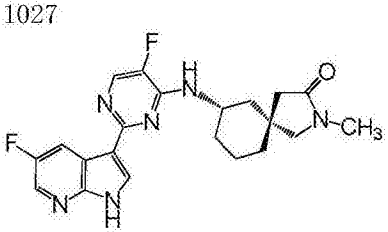
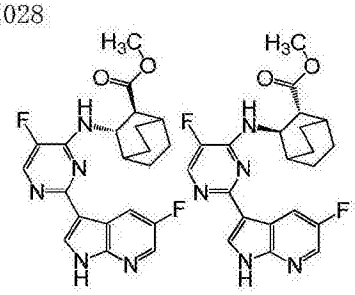
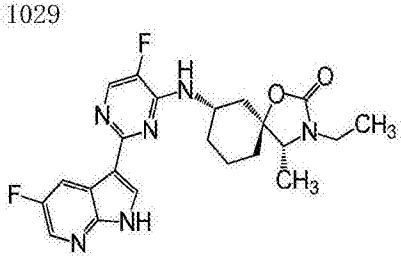
J^{C1}各自独立地选自以下：-OH、-COOH或6-10元碳环芳基；

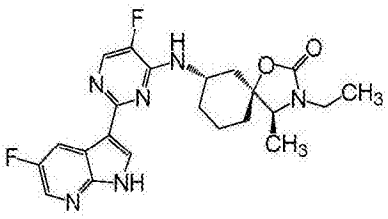
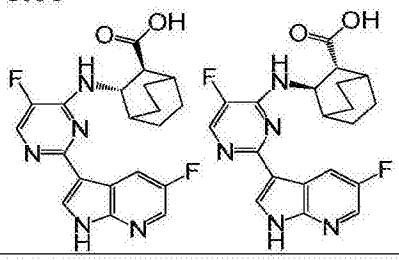
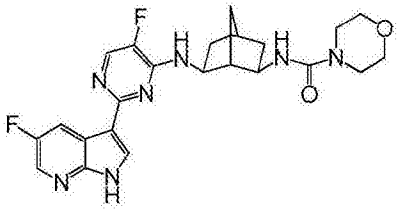
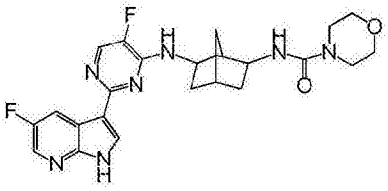
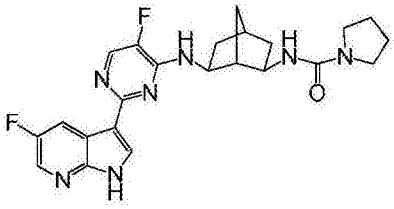
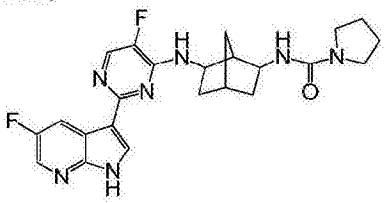
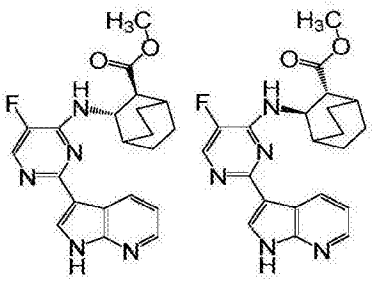
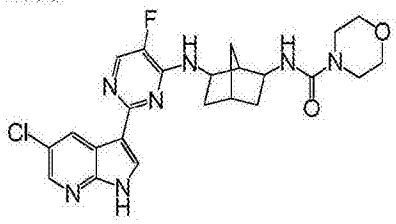
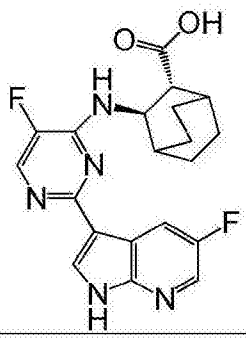
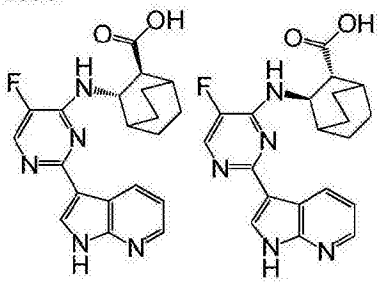
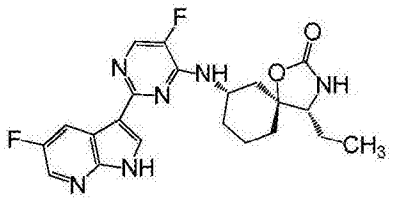
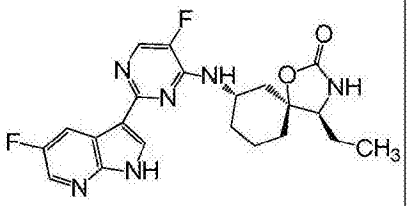
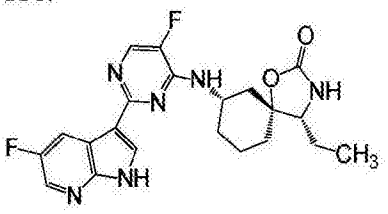
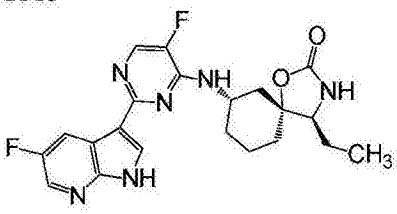
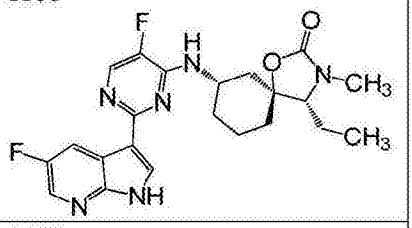
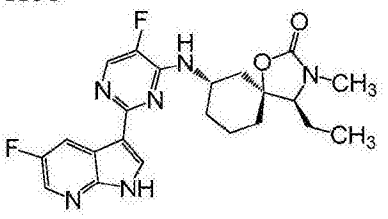
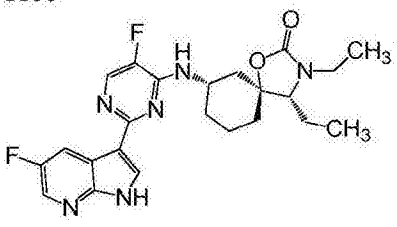
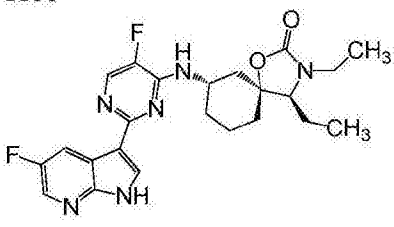
R^8各自为-H；

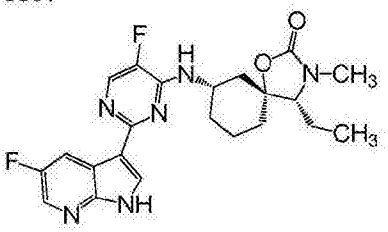
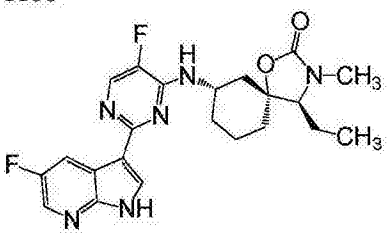
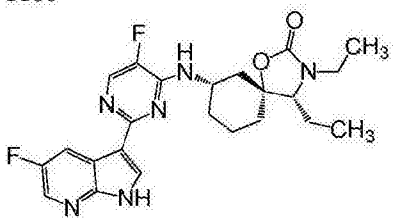
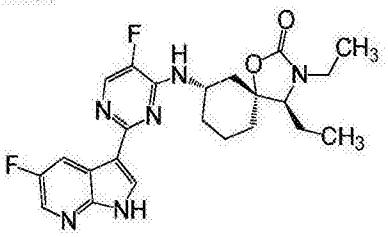
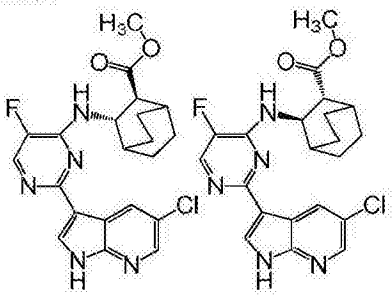
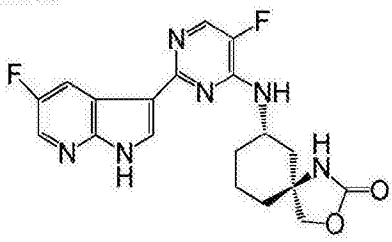
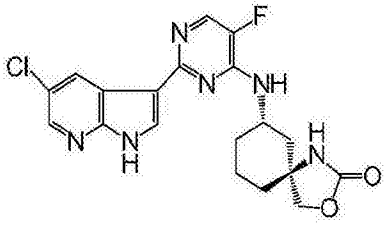
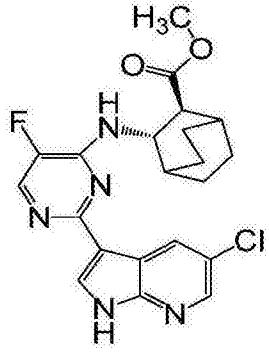
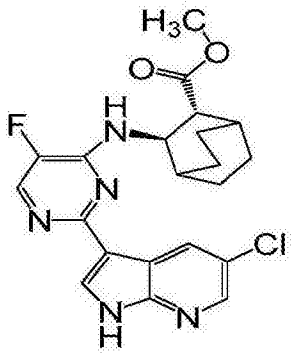
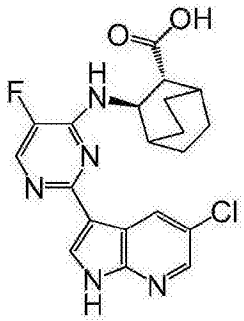
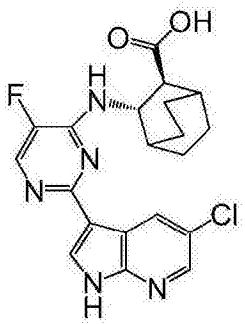
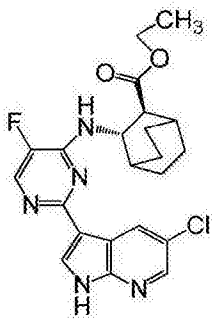
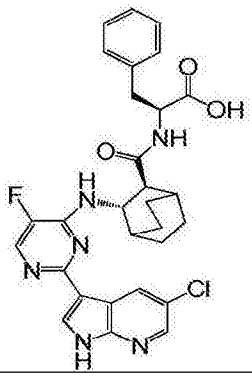
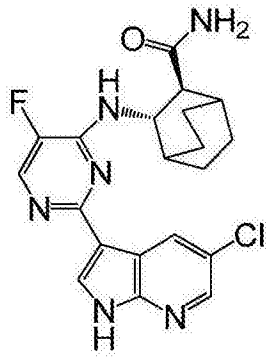
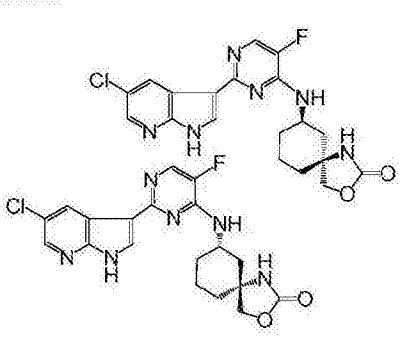
R^9、R^{13}和R^{14}的每一个为-H；且

R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}的每一个为-H。

7.根据权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中，所述式(IA)的化合物选自：

981 	982 	987 
	990 	
1008 	1009 	1010 
1011 	1017 	1018 
1024 	1025 	1026 
1027 	1028 	1029 

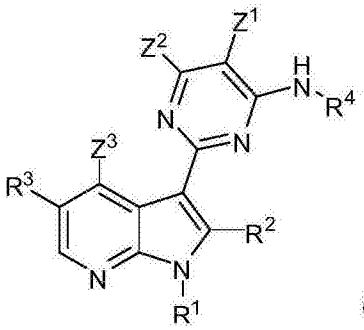
1030 	1034 	1037 
1038 	1044 	1045 
1048 	1056 	1071 
1090 	1145 	1146 
1147 	1148 	1153 
1154 	1155 	1156 

1157 	1158 	1159 
1160 	1162 	1176 
1177 	1178 	1179 
1183 	1184 	1187 
1195 	1197 	1205 

。

8.药物组合物，用于治疗患者的A型流感病毒感染，其包含式(IA)的化合物或其药学上

可接受的盐、和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物，



(IA)

其中：

R^1是-H；

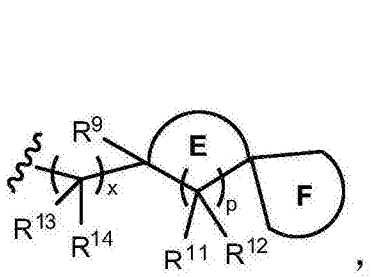
R^2是-H或$-CH_2OH$；

R^3是-H、-F或-Cl；

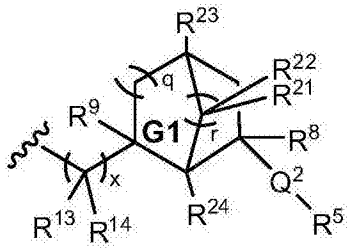
Z^1是-H、-F或-Cl；

Z^2和Z^3各自是-H；

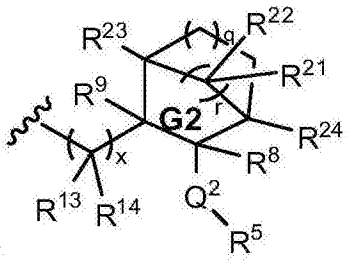
R^4为：



，



，或



；

其中：

环E为C_4-C_8非芳香族碳环；

环F为具有1-2个独立地选自N或O的杂原子且任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元非芳香族杂环；

环G1和G2的每一个独立地为5-10元非芳香族桥连碳环；

Q^2为$-CO_2-$、$-C(O)NR-$、或$-NRC(O)-$；

R^5为：

i)-H；

ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6烷基；或

iii)具有1-2个独立地选自N或O的杂原子的4-7元非芳香族杂环；

R^8和R^9各自独立地为-H；

R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自独立地为-H；

R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}各自独立地为-H；

每一个R独立地为-H或C_1-C_6烷基；

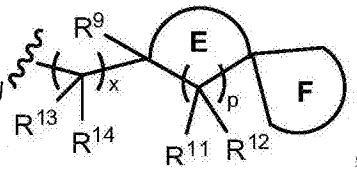
每一个J^{C1}独立地选自以下：-OH、-COOH或6-10元碳环芳基；

每一个J^{E1}独立地选自氧代和C_1-C_6烷基，其中每一个C_1-C_6烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；

p和q各自独立地为0、1或2；

x为0；且

r为1或2。

9.根据权利要求8的药物组合物，其中R^4为  其中：

环E为C_4-C_8非芳香族碳环；

环F为具有1-2个独立地选自N或O的杂原子且任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元非芳香族杂环；

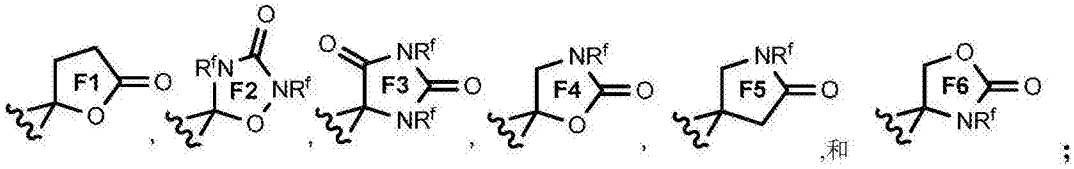
R^9为-H；

R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自为-H；

p为0、1或2；且

x为0。

10.根据权利要求9的药物组合物，其中环F选自环F1-F6的任一个：

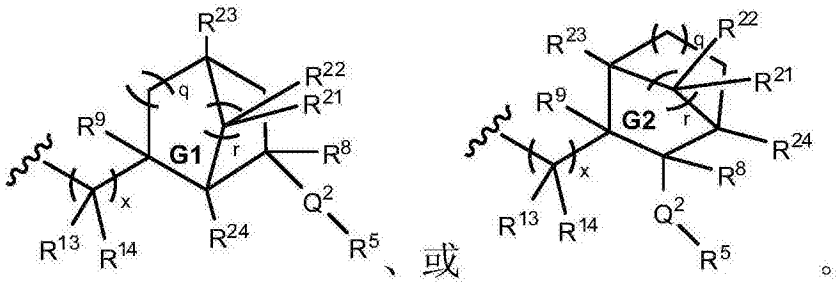


其中：

环F1-F6的每一个任选且独立地被一个或多个J^{E1}取代；且

每一个R^f独立地为-H或任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：羟基、氧代、羧基和C_1-C_6烷氧基。

11.根据权利要求8的药物组合物，其中R^4为



12.根据权利要求11的药物组合物，其中Q^2独立地为-CO_2-。

13.根据权利要求12的药物组合物，其中：

R^1为-H；

R^2为-H；

R^3为-H、-F或-Cl；

Z^1为-H、-F或-Cl；

Z^2为-H；

Z^3为-H；

R^5为-H或任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6烷基；

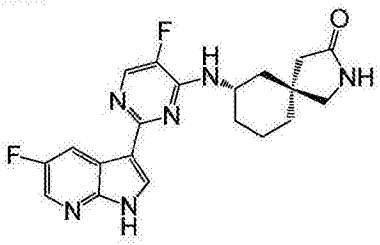
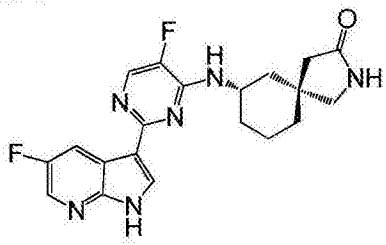
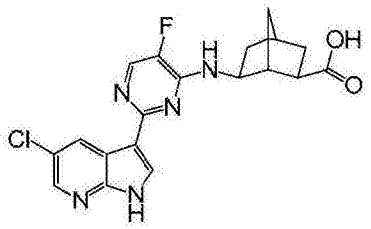
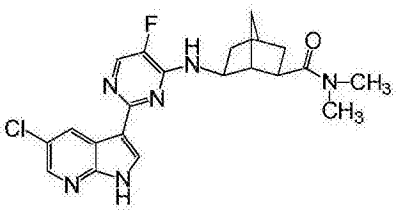
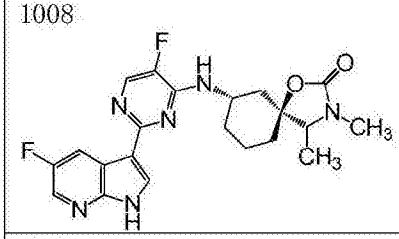
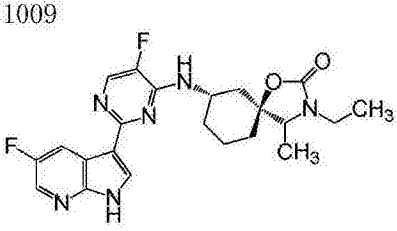
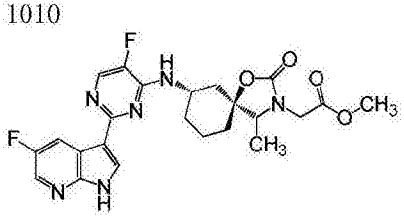
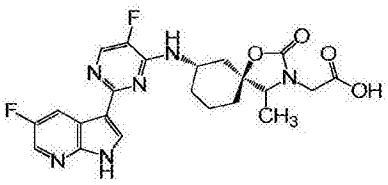
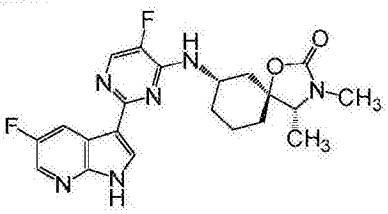
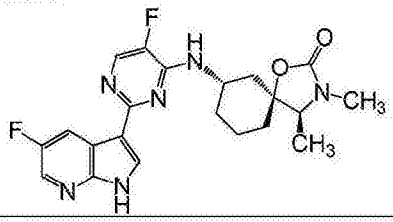
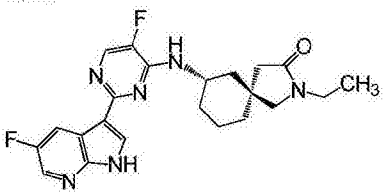
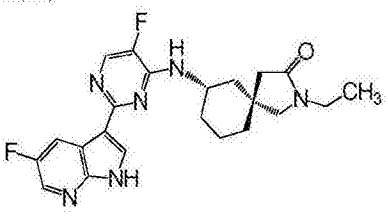
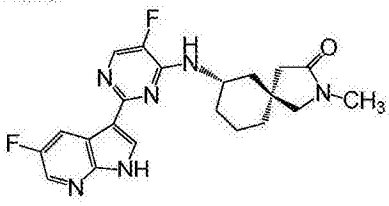
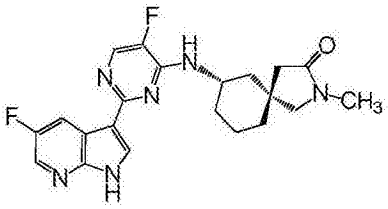
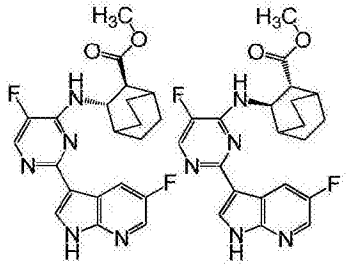
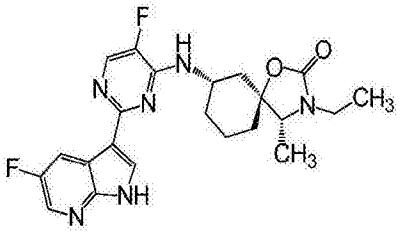
J^{C1}各自独立地选自以下：-OH、-COOH或6-10元碳环芳基；

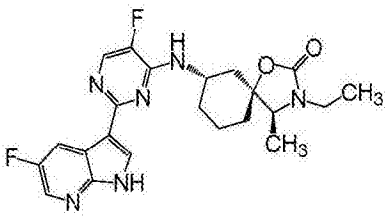
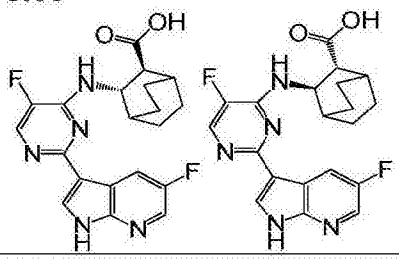
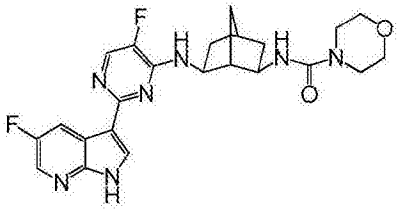
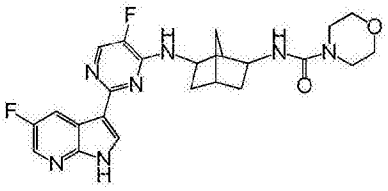
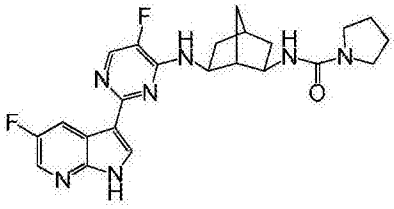
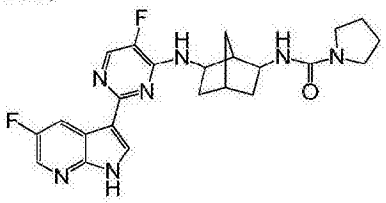
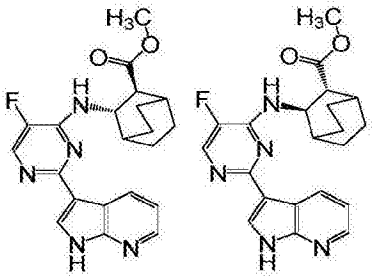
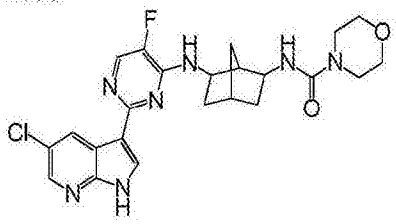
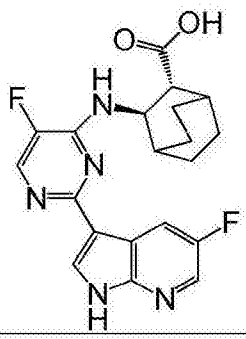
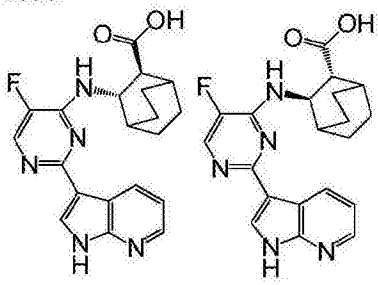
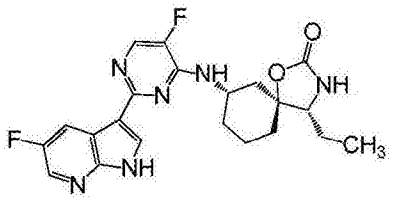
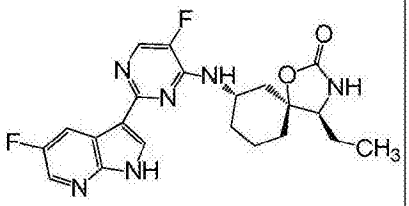
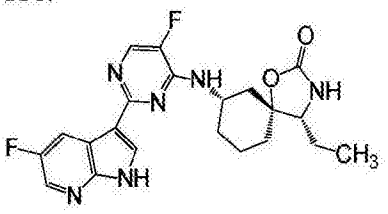
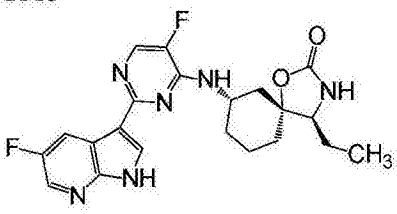
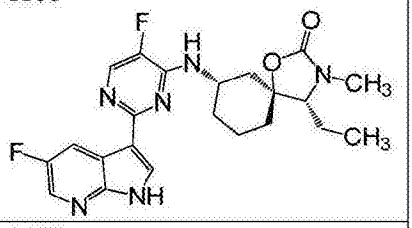
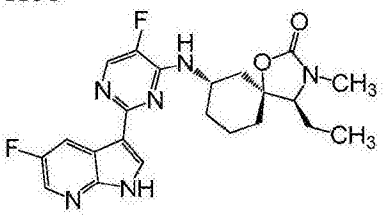
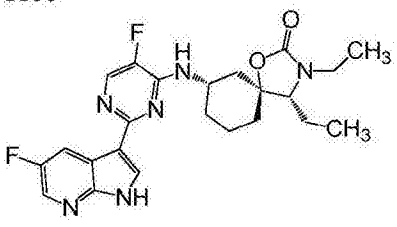
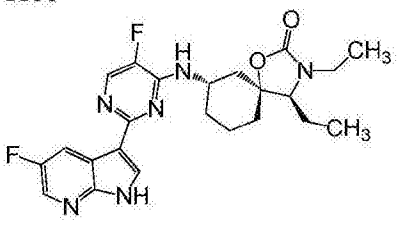
R^8各自为-H;

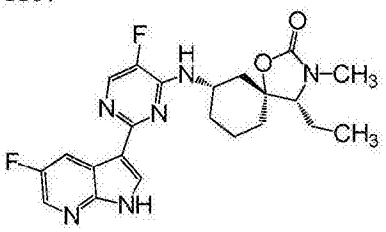
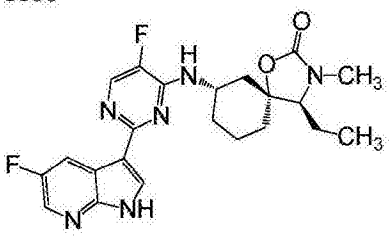
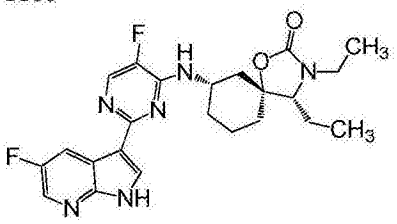
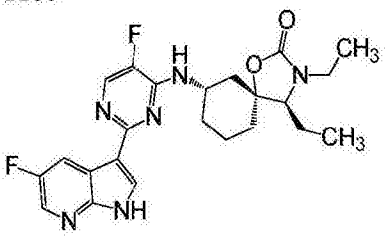
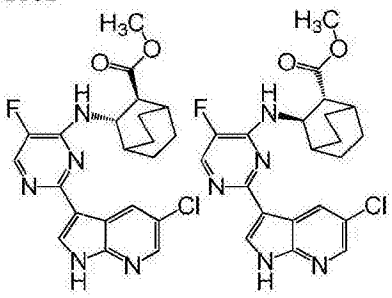
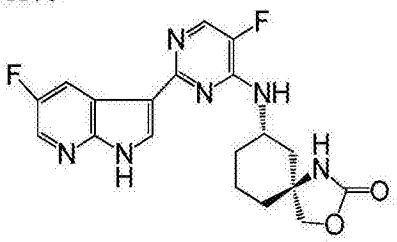
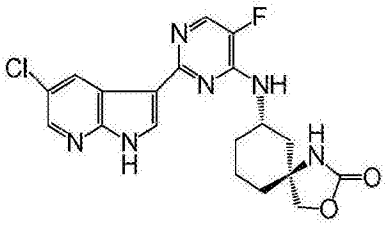
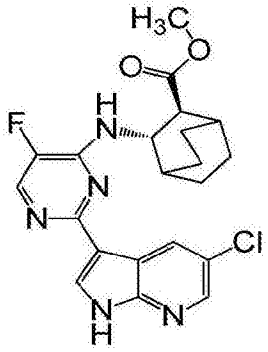
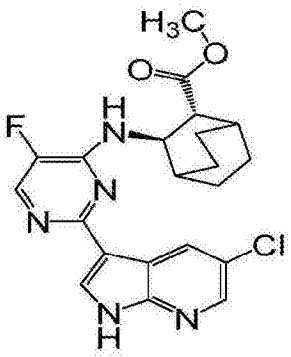
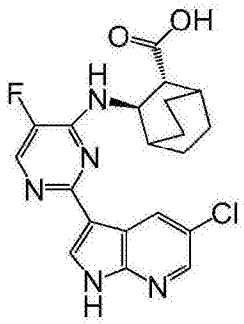
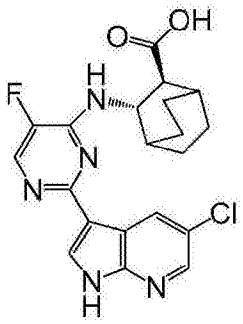
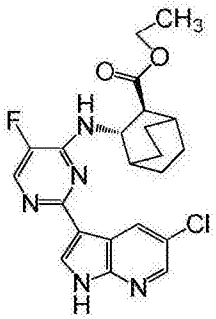
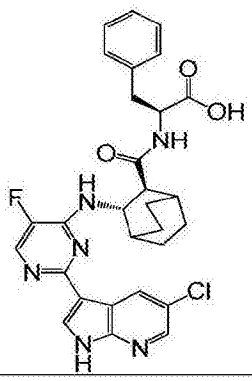
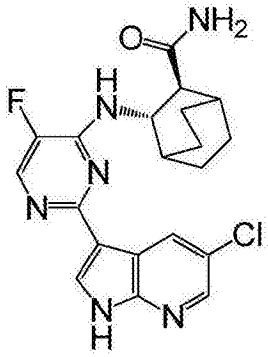
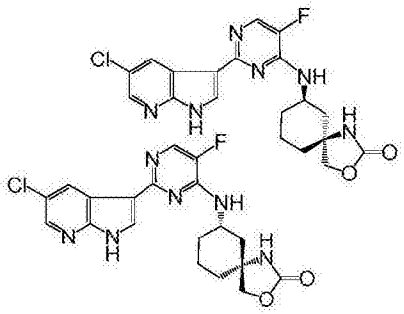
R^9、R^{13}和R^{14}的每一个为-H;且

R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}的每一个为-H。

14.根据权利要求8的药物组合物,其中,所述式(IA)的化合物选自:

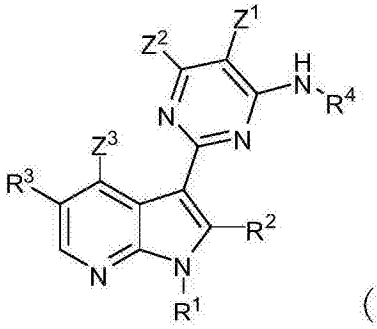
981 	982 	987 
	990 	
1008 	1009 	1010 
1011 	1017 	1018 
1024 	1025 	1026 
1027 	1028 	1029 

1030 	1034 	1037 
1038 	1044 	1045 
1048 	1056 	1071 
1090 	1145 	1146 
1147 	1148 	1153 
1154 	1155 	1156 

1157 	1158 	1159 
1160 	1162 	1176 
1177 	1178 	1179 
1183 	1184 	1187 
1195 	1197 	1205 

或其药学上可接受的盐。

15.式(IA)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制A型流感病毒在患者中复制或减少患者中A型流感病毒的量的药物中的用途，



(IA)

其中：

R^1是-H；

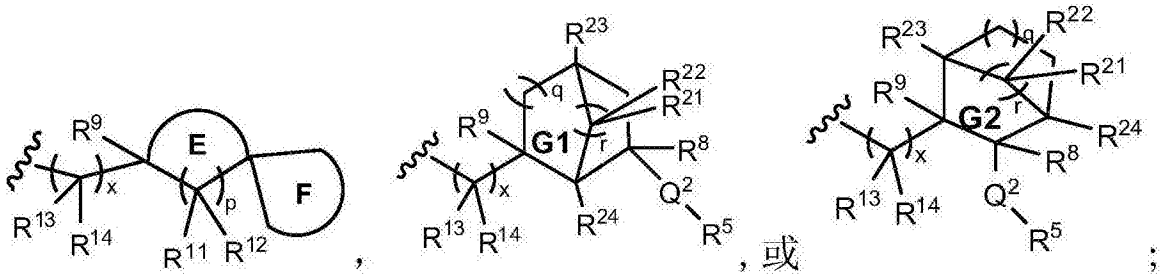
R^2是-H或$-CH_2OH$；

R^3是-H、-F或-Cl；

Z^1是-H、-F或-Cl；

Z^2和Z^3各自是-H；

R^4为：



；

其中：

环E为C_4-C_8非芳香族碳环；

环F为具有1-2个独立地选自N或O的杂原子且任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元非芳香族杂环；

环G1和G2的每一个独立地为5-10元非芳香族桥连碳环；

Q^2为$-CO_2-$、$-C(O)NR-$、或$-NRC(O)-$；

R^5为：

i)-H；

ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6烷基；或

iii)具有1-2个独立地选自N或O的杂原子的4-7元非芳香族杂环；

R^8和R^9各自独立地为-H；

R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自独立地为-H；

R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}各自独立地为-H；

每一个R独立地为-H或C_1-C_6烷基；

每一个J^{C1}独立地选自以下：-OH、-COOH或6-10元碳环芳基；

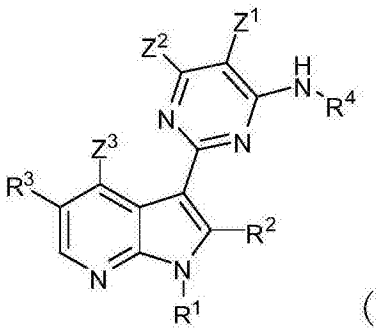
每一个J^{E1}独立地选自氧代和C_1-C_6烷基，其中每一个C_1-C_6烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；

p和q各自独立地为0、1或2；

x为0；且

r为1或2。

16.式(IA)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患者A型流感病毒感染的药物中的用途，



(IA)

其中：

R^1是-H；

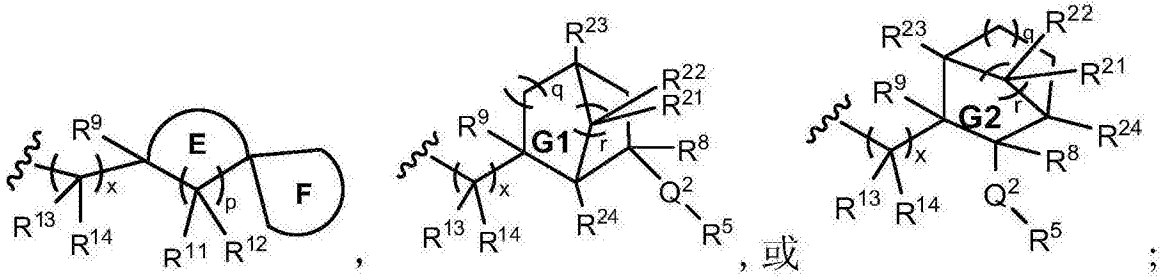
R^2是-H或$-CH_2OH$；

R^3是-H、-F或-Cl；

Z^1是-H、-F或-Cl；

Z^2和Z^3各自是-H；

R^4为：



其中：

环E为C_4-C_8非芳香族碳环；

环F为具有1-2个独立地选自N或O的杂原子且任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元非芳香族杂环；

环G1和G2的每一个独立地为5-10元非芳香族桥连碳环；

Q^2为$-CO_2-$、-C(O)NR-、或-NRC(O)-；

R^5为：

i)-H；

ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6烷基；或

iii)具有1-2个独立地选自N或O的杂原子的4-7元非芳香族杂环；

R^8和R^9各自独立地为-H；

R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自独立地为-H；

R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}各自独立地为-H；

每一个R独立地为-H或C_1-C_6烷基；

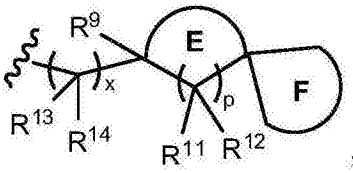
每一个J^{C1}独立地选自以下：-OH、-COOH或6-10元碳环芳基；

每一个J^{E1}独立地选自氧代和C_1-C_6烷基，其中每一个C_1-C_6烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；

p和q各自独立地为0、1或2；

x为0；且

r为1或2。

17.根据权利要求15或16的用途，其中R^4为  其中：

环E为C_4-C_8非芳香族碳环；

环F为具有1-2个独立地选自N或O的杂原子且任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元非芳香族杂环；

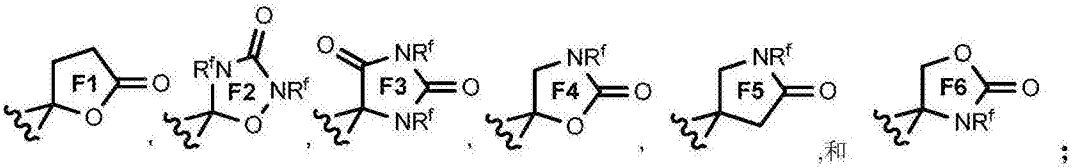
R^9为-H；

R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自为-H；

p为0、1或2；且

x为0。

18.根据权利要求17的用途，其中环F选自环F1-F6的任一个：



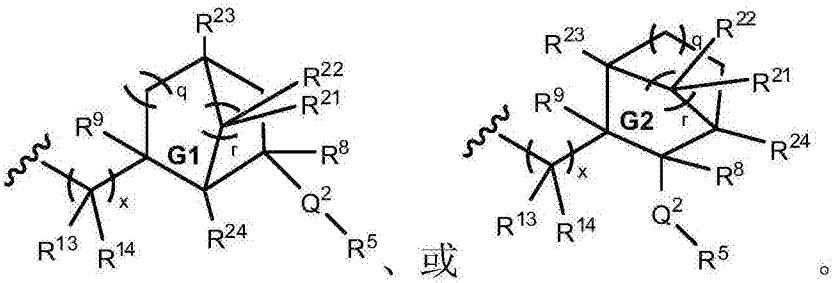
；

其中：

环F1-F6的每一个任选且独立地被一个或多个J^{E1}取代；且

每一个R^f独立地为-H或任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：羟基、氧代、羧基和C_1-C_6烷氧基。

19.根据权利要求15或16的用途，其中R^4为



。

20.根据权利要求19的用途，其中Q^2独立地为$-CO_2-$。

21.根据权利要求20的用途，其中：

R^1为-H；

R^2为-H；

R^3为-H、-F或-Cl；

Z^1为-H、-F或-Cl；

Z^2为-H；

Z^3为-H；

R^5为-H或任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6烷基；

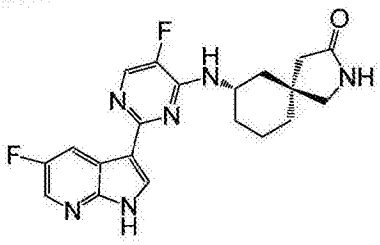
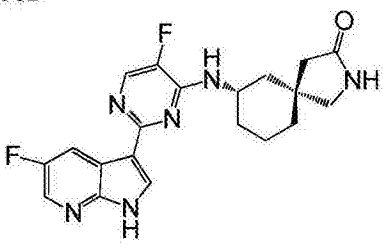
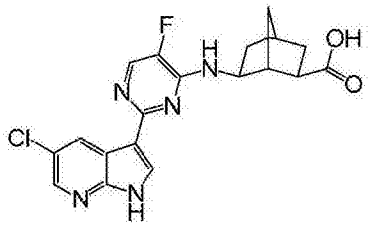
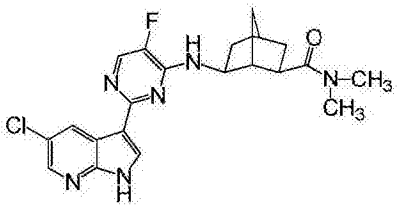
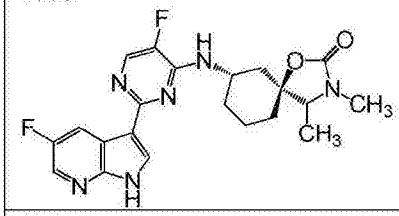
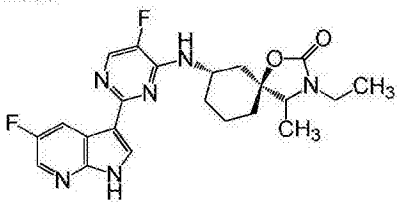
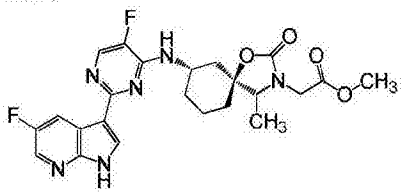
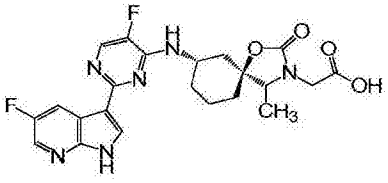
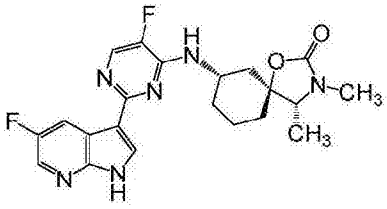
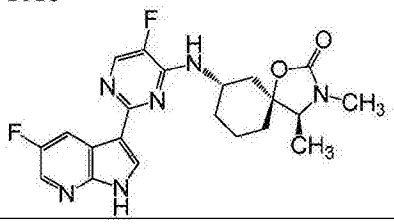
J^{C1}各自独立地选自以下：-OH、-COOH或6-10元碳环芳基；

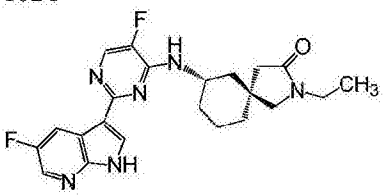
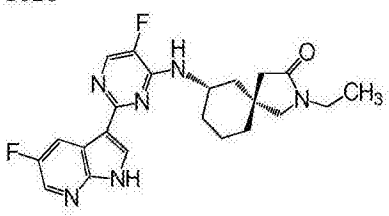
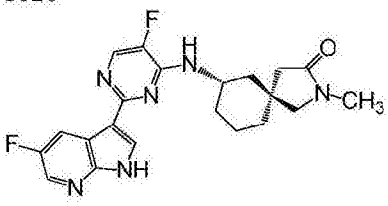
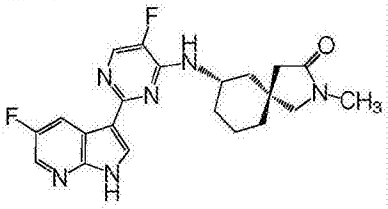
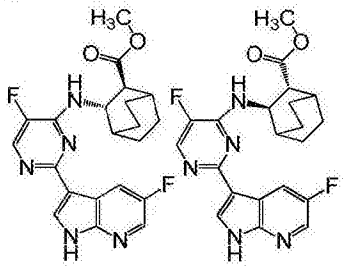
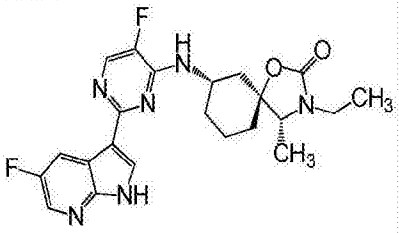
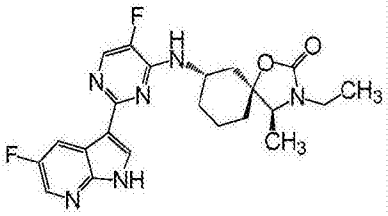
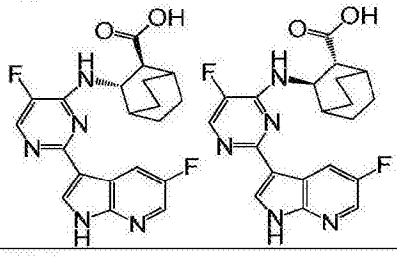
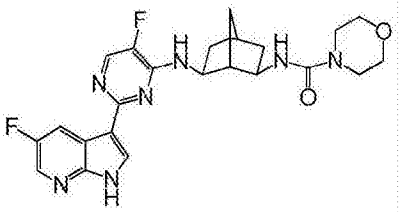
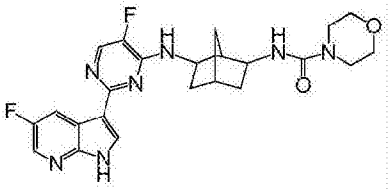
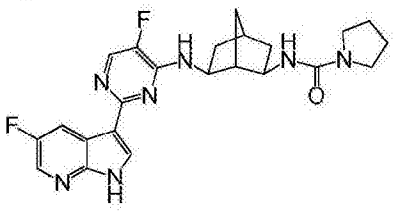
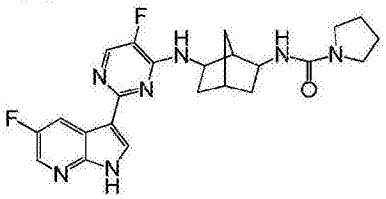
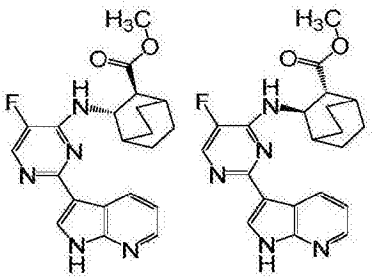
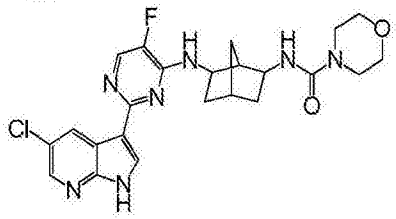
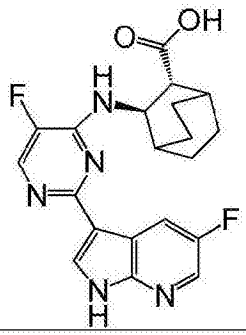
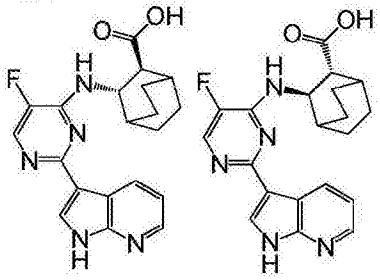
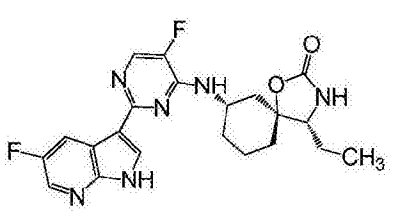
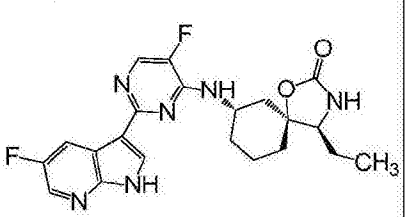
R^8各自为-H；

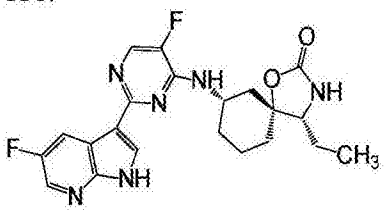
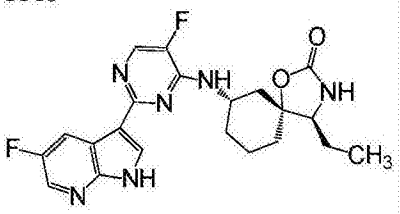
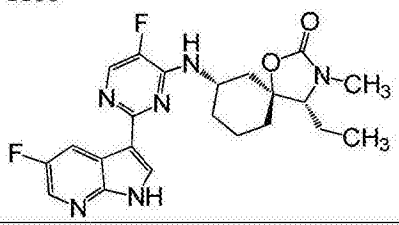
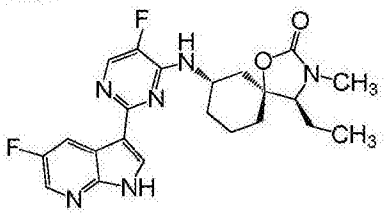
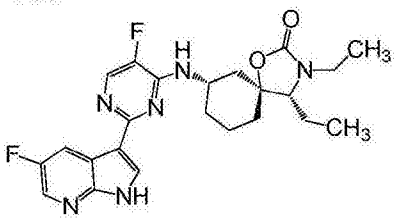
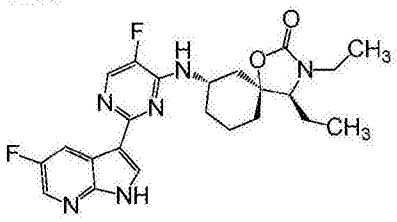
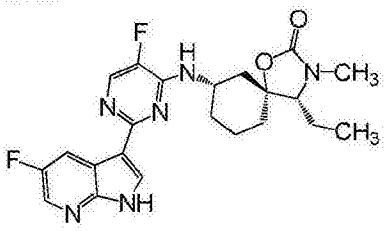
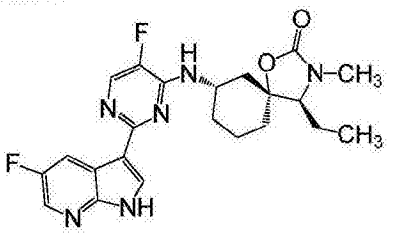
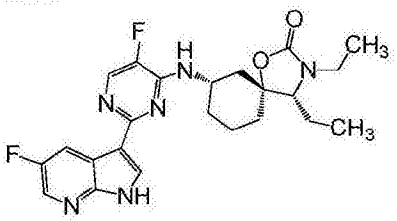
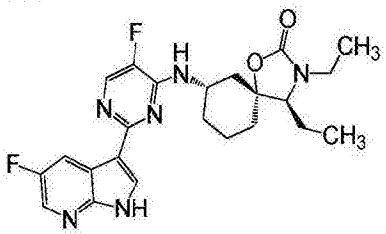
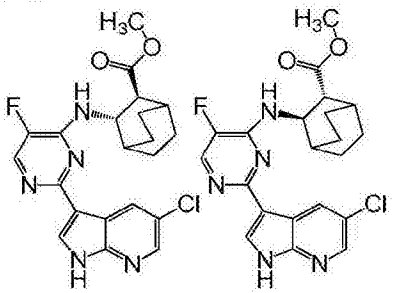
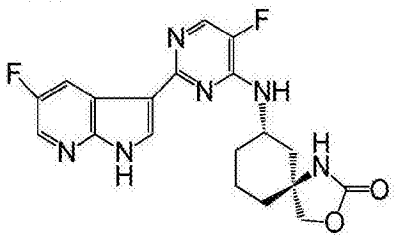
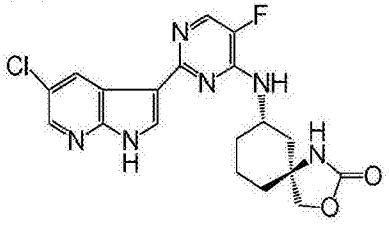
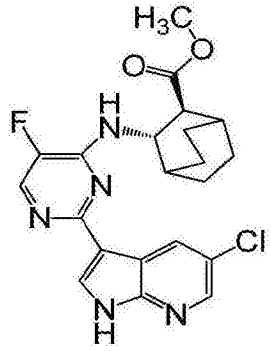
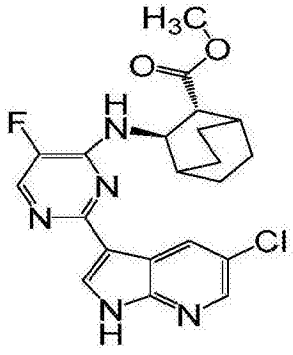
R^9、R^{13}和R^{14}的每一个为-H；且

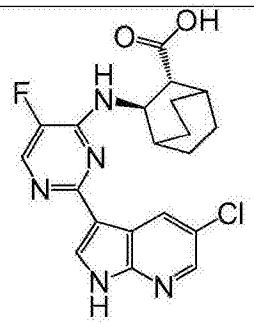
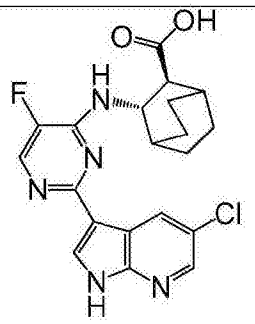
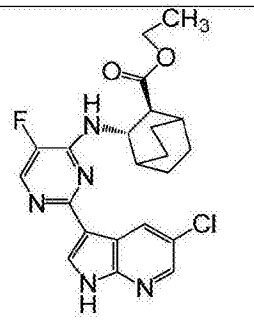
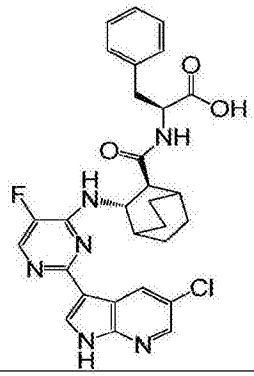
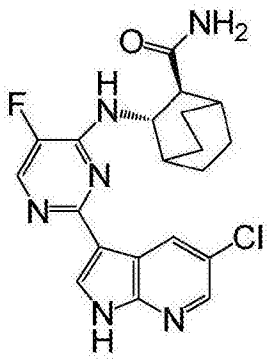
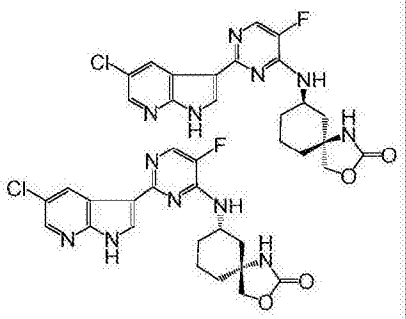
R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}的每一个为-H。

22.根据权利要求15或16的用途，其中，所述式(IA)的化合物选自：

981 	982 	987 
	990 	
1008 	1009 	1010 
1011 	1017 	1018 

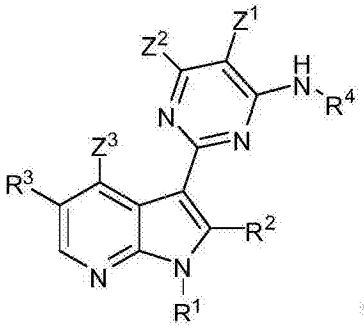
1024 	1025 	1026 
1027 	1028 	1029 
1030 	1034 	1037 
1038 	1044 	1045 
1048 	1056 	1071 
1090 	1145 	1146 

1147 	1148 	1153 
1154 	1155 	1156 
1157 	1158 	1159 
1160 	1162 	1176 
1177 	1178 	1179 
1183	1184	1187

		
1195 	1197 	1205 

或其药学上可接受的盐。

23.抑制A型流感病毒在体外生物样品中复制或减少体外生物样品中A型流感病毒的量的方法,所述方法包括向体外生物样品给予有效量的式(IA)的化合物或其药学上可接受的盐的步骤,



(IA)

其中:

R^1是-H;

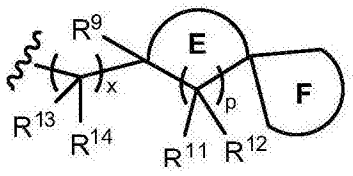
R^2是-H或$-CH_2OH$;

R^3是-H、-F或-Cl;

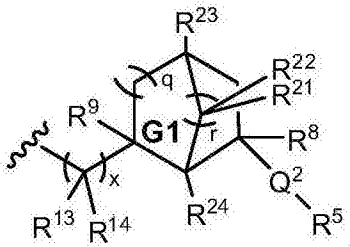
Z^1是-H、-F或-Cl;

Z^2和Z^3各自是-H;

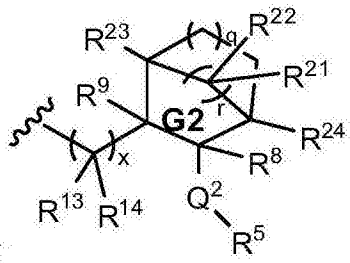
R^4为:



，



，或



；

其中：

环E为C_4-C_8非芳香族碳环；

环F为具有1-2个独立地选自N或O的杂原子且任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元非芳香族杂环；

环G1和G2的每一个独立地为5-10元非芳香族桥连碳环；

Q^2为$-CO_2-$、$-C(O)NR-$、或$-NRC(O)-$；

R^5为：

i)-H；

ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6烷基；或

iii)具有1-2个独立地选自N或O的杂原子的4-7元非芳香族杂环；

R^8和R^9各自独立地为-H；

R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自独立地为-H；

R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}各自独立地为-H；

每一个R独立地为-H或C_1-C_6烷基；

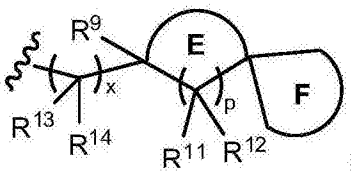
每一个J^{C1}独立地选自以下：-OH、-COOH或6-10元碳环芳基；

每一个J^{E1}独立地选自氧代和C_1-C_6烷基，其中每一个C_1-C_6烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；

p和q各自独立地为0、1或2；

x为0；且

r为1或2。

24.根据权利要求23的方法，其中R^4为 

其中：

环E为C_4-C_8非芳香族碳环；

环F为具有1-2个独立地选自N或O的杂原子且任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元非芳香族杂环；

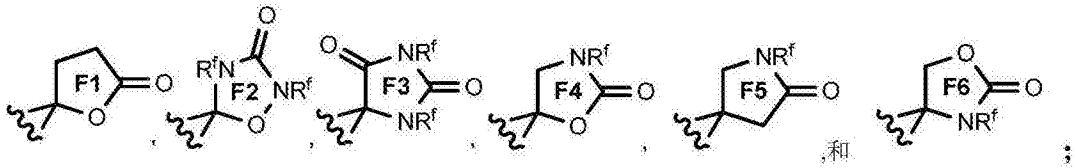
R^9为-H；

R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自为-H；

p为0、1或2；且

x为0。

25.根据权利要求24的方法，其中环F选自环F1-F6的任一个：

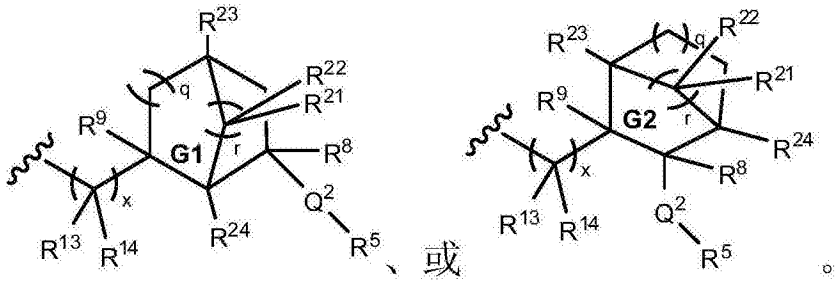


其中：

环F1-F6的每一个任选且独立地被一个或多个J^{E1}取代；且

每一个R^f独立地为-H或任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：羟基、氧代、羧基和C_1-C_6烷氧基。

26.根据权利要求23的方法，其中R^4为



。

27.根据权利要求26的方法，其中Q^2为$-CO_2-$。

28.根据权利要求27的方法，其中

R^1为-H；

R^2为-H；

R^3为-H、-F或-Cl；

Z^1为-H、-F或-Cl；

Z^2为-H；

Z^3为-H；

R^5为-H或任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6烷基；

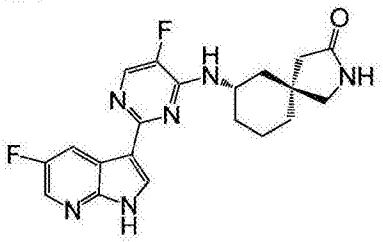
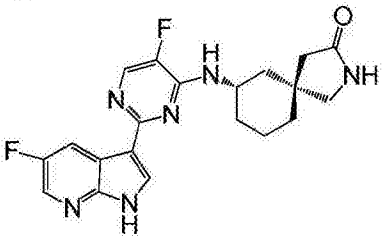
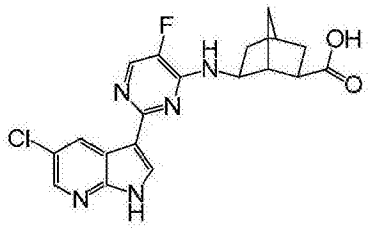
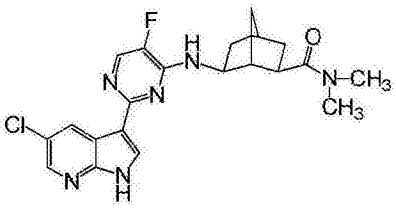
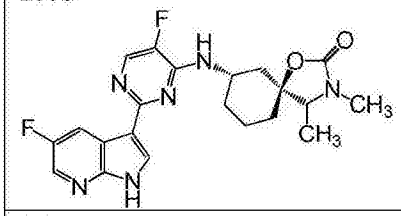
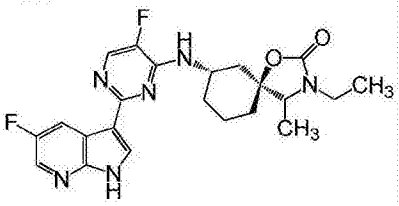
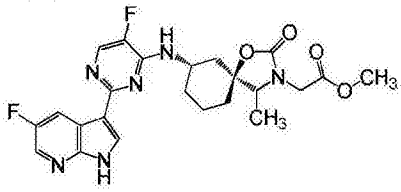
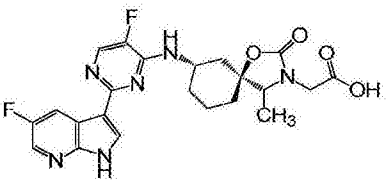
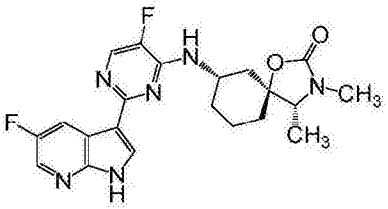
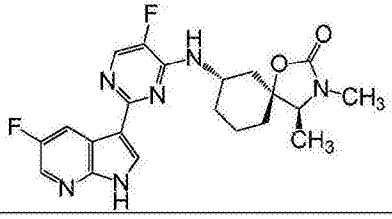
J^{C1}各自独立地选自以下：-OH、-COOH或6-10元碳环芳基；

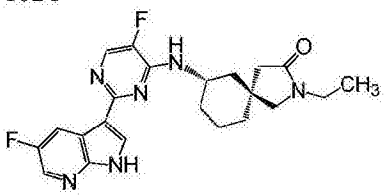
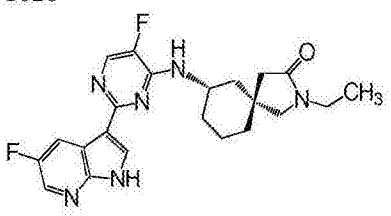
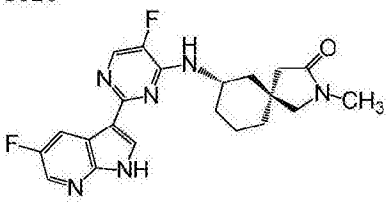
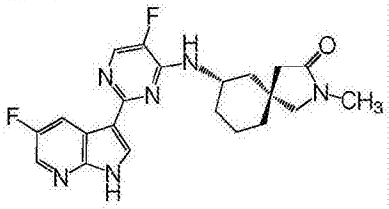
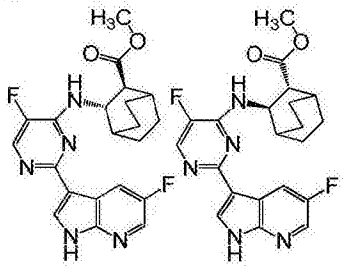
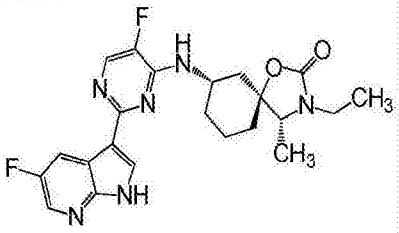
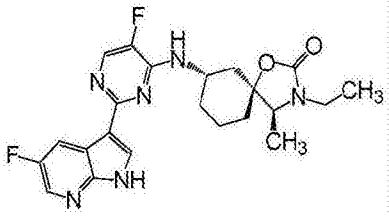
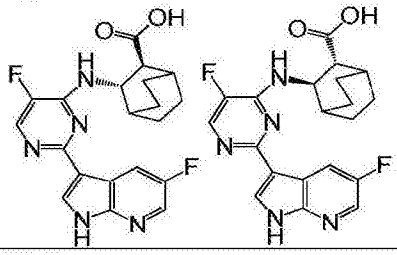
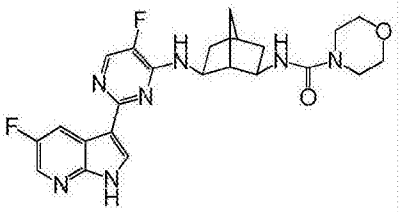
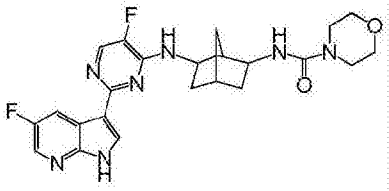
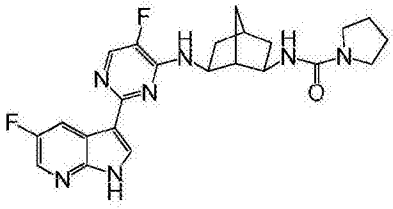
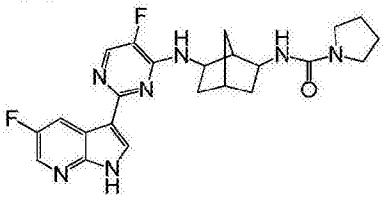
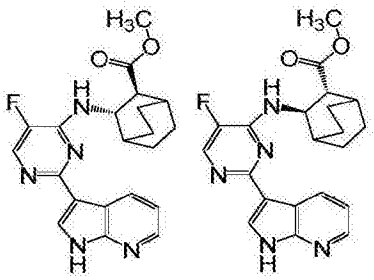
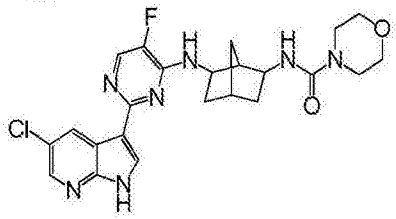
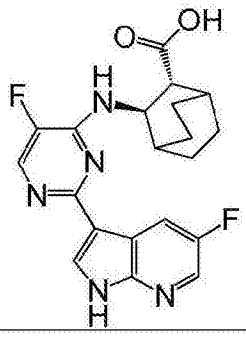
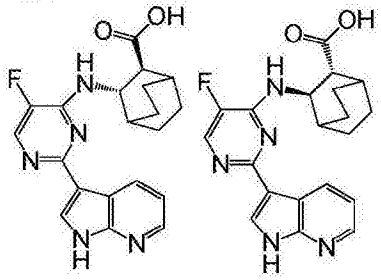
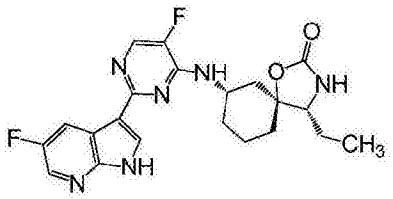
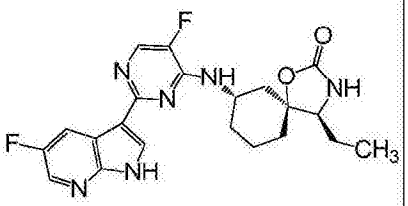
R^8各自为-H；

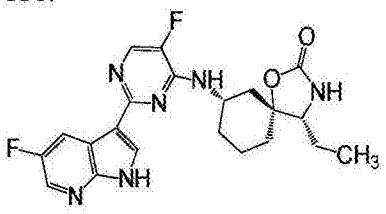
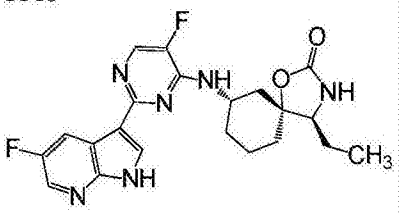
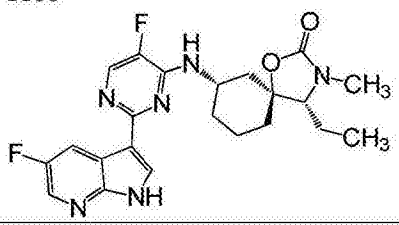
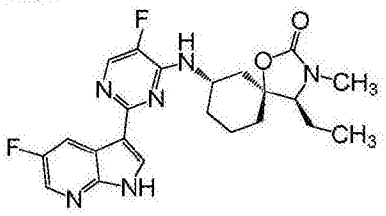
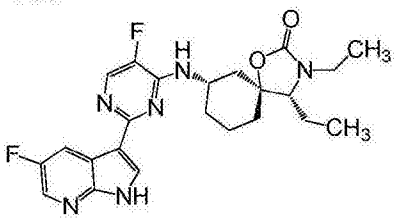
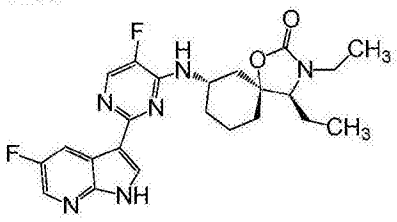
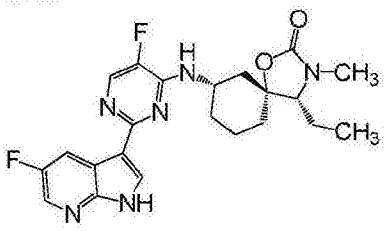
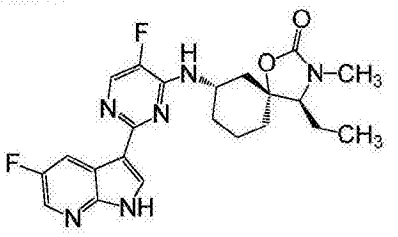
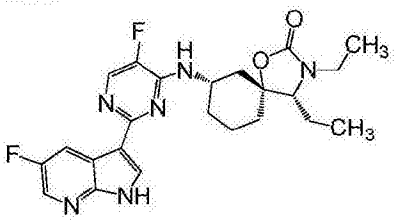
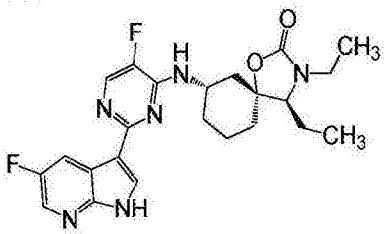
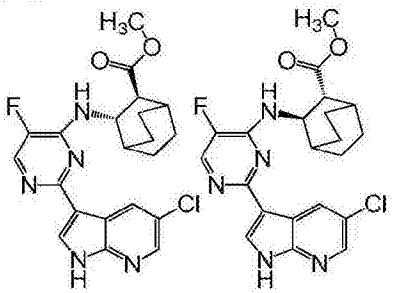
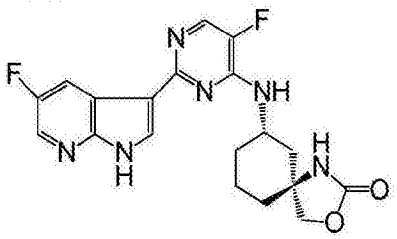
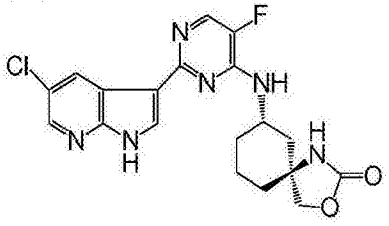
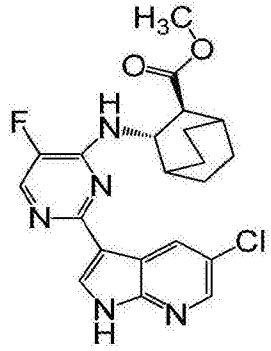
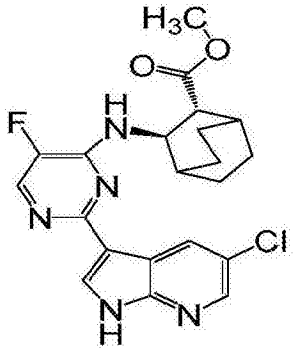
R^9、R^{13}和R^{14}的每一个为-H；且

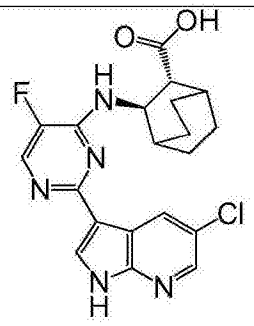
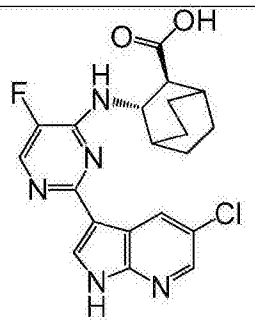
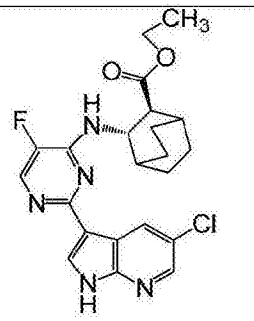
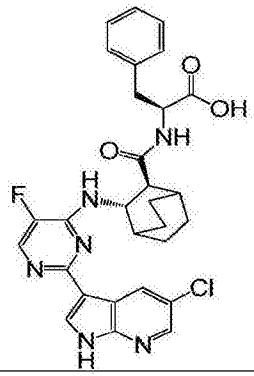
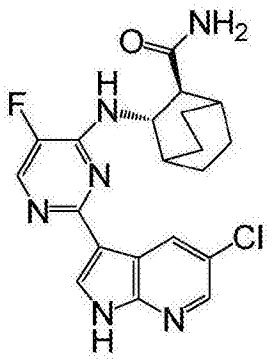
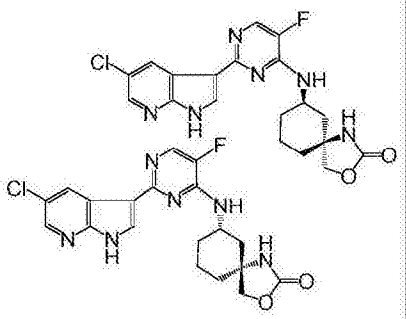
R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}的每一个为-H。

29.根据权利要求23的方法，其中，所述式(IA)的化合物选自：

981 	982 	987 
	990 	
1008 	1009 	1010 
1011 	1017 	1018 

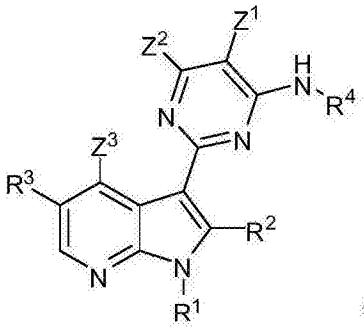
1024 	1025 	1026 
1027 	1028 	1029 
1030 	1034 	1037 
1038 	1044 	1045 
1048 	1056 	1071 
1090 	1145 	1146 

1147 	1148 	1153 
1154 	1155 	1156 
1157 	1158 	1159 
1160 	1162 	1176 
1177 	1178 	1179 
1183	1184	1187

		
1195 	1197 	1205 

或其药学上可接受的盐。

30.式(IA)化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，



(IA)

其中：

R^1是-H；

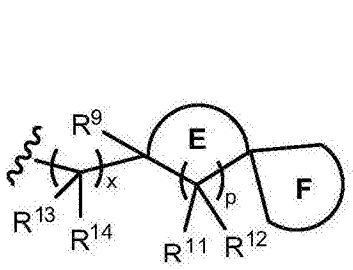
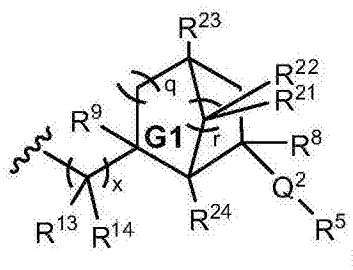
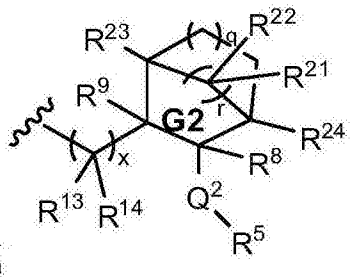
R^2是-H或-CH_2OH；

R^3是-H、-F或-Cl；

Z^1是-H、-F或-Cl；

Z^2和Z^3各自是-H；

R^4为：

 ，  ，或  ；

其中：

环E为C_4-C_8非芳香族碳环；

环F为具有1-2个独立地选自N或O的杂原子且任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元非芳香族杂环；

环G1和G2的每一个独立地为5-10元非芳香族桥连碳环；

Q^2为$-CO_2-$、$-C(O)NR-$、或$-NRC(O)-$；

R^5为：

i)-H；

ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6烷基；或

iii)具有1-2个独立地选自N或O的杂原子的4-7元非芳香族杂环；

R^8和R^9各自独立地为-H；

R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自独立地为-H；

R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}各自独立地为-H；

每一个R独立地为-H或C_1-C_6烷基；

每一个J^{C1}独立地选自以下：-OH、-COOH或6-10元碳环芳基；

每一个J^{E1}独立地选自氧代和C_1-C_6烷基，其中每一个C_1-C_6烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；

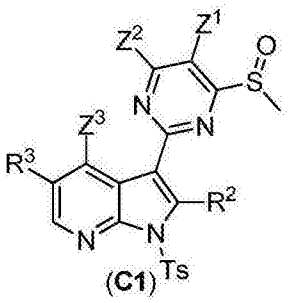
p和q各自独立地为0、1或2；

x为0；且

r为1或2，

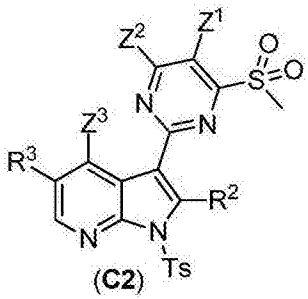
所述方法包括以下步骤：

i)使式C1的化合物或式C2的化合物与NH_2R^4反应



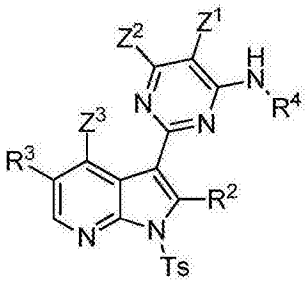
(C1)

或



(C2)

形成式(XX)的化合物：



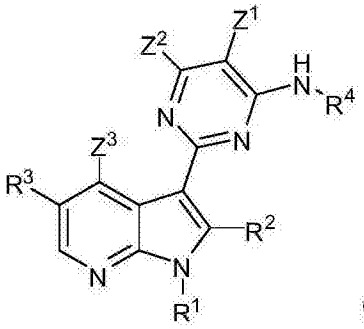
(XX)

和

；

ii)使甲苯磺酰基脱保护而形成式(IA)的化合物。

31.式(IA)化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，



(IA)

其中：

R^1是-H；

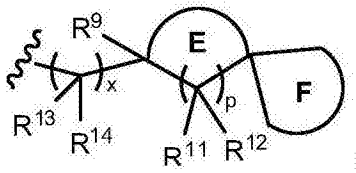
R^2是-H或-CH_2OH；

R^3是-H、-F或-Cl；

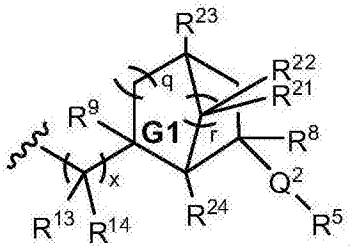
Z^1是-H、-F或-Cl；

Z^2和Z^3各自是-H；

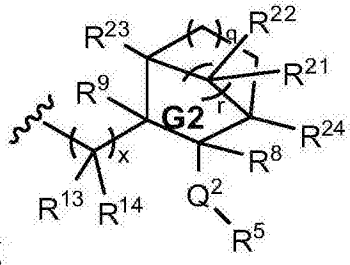
R^4为：



，



，或



；

其中：

环E为C_4-C_8非芳香族碳环；

环F为具有1-2个独立地选自N或O的杂原子且任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元非芳香族杂环；

环G1和G2的每一个独立地为5-10元非芳香族桥连碳环；

Q^2为-CO_2-、-C(O)NR-、或-NRC(O)-；

R^5为：

i)-H；

ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6烷基；或

iii)具有1-2个独立地选自N或O的杂原子的4-7元非芳香族杂环；

R^8和R^9各自独立地为-H；

R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自独立地为-H；

R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}各自独立地为-H；

每一个R独立地为-H或C_1-C_6烷基；

每一个J^{C1}独立地选自以下：-OH、-COOH或6-10元碳环芳基；

每一个J^{E1}独立地选自氧代和C_1-C_6烷基，其中每一个C_1-C_6烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；

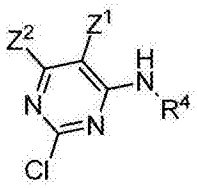
p和q各自独立地为0、1或2；

x为0；且

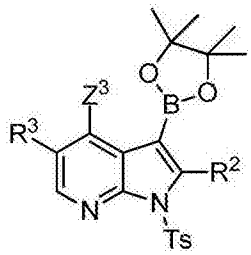
r为1或2，

所述方法包括以下步骤：

i)使式(A)的化合物与式(B)的化合物在钯催化剂存在下反应，

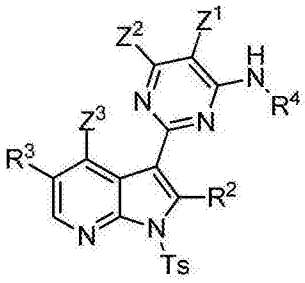


(A)



(B)

形成式(XX)的化合物



(XX)

和

，

ii)使甲苯磺酰基脱保护而形成式(IA)的化合物。

流感病毒复制抑制剂

[0001] 本申请是同名发明名称的中国专利申请第201080036505.3号的分案申请，原案国际申请号为PCT/US2010/038988，国际申请日为2010年6月17日。

[0002] 律师签号：VPI/09-103WO

[0003] 相关申请

[0004] 本申请要求2009年6月17日提交的美国临时申请No.61/87,713和2009年12月18日提交的美国临时申请No.61/287,781的优先权。这些申请的全部教导内容均以引用的方式并入本文。

背景技术

[0005] 在季节性流行病中流感在全世界传播，导致每年数十万人死亡-在大流行病年为数百万人。例如，20世纪发生了3次流感大流行，致数千万人死亡，每次大流行均起因于在人类中新病毒株的出现。通常，这些新菌株由现有流感病毒从其它动物物种向人类的传播引起。

[0006] 流感主要通过感染者咳嗽或打喷嚏时产生的载有病毒的大飞沫在人与人之间传播；然后这些大飞沫可停留在靠近(例如，约6英尺内)感染者的易感个体的上呼吸道的粘膜表面。传播也可通过与呼吸道分泌物的直接或间接接触而发生，例如触摸被流感病毒污染的表面，然后触摸眼睛、鼻子或嘴。成人可能能够在出现症状前1天或症状开始后约5天将流感传播给他人。小孩和免疫功能弱的人可能在症状发作后10天或以上具有传染性。

[0007] 流感病毒是正黏液病毒科(Orthomyxoviridae)的RNA病毒，其包括5个属：A型流感病毒、B型流感病毒、C型流感病毒、鲑鱼贫血病病毒(Isavirus)和托高土病毒(Thogotovirus)。

[0008] A型流感病毒属有1个物种，A型流感病毒。野生水鸟是大量A型流感的天然宿主。有时，病毒传播至其它物种并且可接着引起家禽中的毁灭性爆发或导致人类流感大流行。3种流感类型中，A型流感是最具毒性的人类病原体并且会造成最严重的疾病。根据对这些病毒的抗体反应，可将A型流感病毒细分为不同血清型。以已知人类大流行死亡数排序的已确认人类血清型为：H1N1(1918年引起西班牙流感)、H2N2(1957年引起亚洲流感)、H3N2(1968年引起香港流感)、H5N1(2007-08流感季的大流行威胁)、H7N7(具有罕见的动物传染病潜能)、H1N2(在人类和猪中的地方性流行)、H9N2、H7N2、H7N3和H10N7。

[0009] B型流感病毒属有1个物种，B型流感病毒。B型流感几乎专感染人类并且与A型流感相比较不常见。其它已知易受B型流感感染的唯一动物是海豹。这种类型的流感按照比A型慢2-3倍的速率突变并且因此遗传多样性低，仅有一种B型流感血清型。由于这种抗原多样性的缺乏，通常在早年获得一定程度的B型流感免疫力。然而，B型流感突变足以使不可能持久免疫。这样降低了抗原变化率，合并其受限宿主变化(抑制跨物种抗原转变)，确保不会发生B型流感大流行。

[0010] C型流感病毒属有1个物种，C型流感病毒，其感染人类和猪并且可引起严重疾病和地方性流行病。然而，C型流感与其它类型流感相比较不常见并且通常似乎引起儿童的轻度

疾病。

[0011] A、B和C型流感病毒在结构上非常相似。病毒颗粒直径为80-120nm并且通常近似球体，但可能出现丝状形式。对于病毒而言不同寻常的是，其基因组并非单一片段的核酸；相反，基因组含有7个或8个片段的分段负义RNA。A型流感基因组编码11种蛋白质：血凝素(HA)、神经氨酸酶(NA)、核蛋白(NP)、M1、M2、NS1、NS2(NEP)、PA、PB1、PB1-F2和PB2。

[0012] HA和NA是病毒颗粒外部的大分子糖蛋白。HA是介导病毒结合靶细胞和病毒基因组进入靶细胞的凝集素，而NA涉及通过裂解与成熟病毒颗粒结合的糖而从感染细胞释放子代病毒。因此，这些蛋白质已成为抗病毒药物的目标。而且，这些蛋白质是可产生的抗体的抗原。根据对HA和NA的抗体反应将A型流感病毒分为亚型，形成例如H5N1中H和N区别的基础(参见上文)。

[0013] 流感会产生由于丧失生产力和相关医疗的直接成本以及预防措施的间接成本。在美国，流感是造成每年超过100亿美元总成本的原因，而据估计未来的大流行病可引起数千亿美元的直接和间接成本。预防成本也很高。世界各国政府已花费了数十亿美元为可能的H5N1禽流感大流行做准备和计划，成本与购买药物和疫苗以及发展灾难演练和提高边境管制的策略相关。

[0014] 目前的流感治疗选择包括接种疫苗和用抗病毒药物进行化疗或化学预防。常常向高危群体，例如儿童和老年人，或有哮喘、糖尿病或心脏病的人推荐接种抗流感的流感疫苗。然而，可能经接种但仍得流感。每个季节重新配制一些特定流感株的疫苗，但不可能包括该季节世界上主动感染人的所有菌株。厂商用约6个月配制并生产处理季节性流行病所需的数百万份剂量；有时，新的或被忽视的菌株在这期间变得显著并感染人群，虽然这些人群已经接种疫苗(如2003-2004流感季H3N2 Fujian流感)。也可能就在接种之前被感染并恰好感染假定疫苗预防的菌株，因为疫苗需要约两周才起效。

[0015] 另外，这些流感疫苗的功效可变。由于病毒的高突变率，特定流感疫苗通常赋予不超过几年的保护。由于病毒随时间快速变化，并且不同菌株成为优势，配制一年的疫苗可能在下一年无效。

[0016] 同样，由于缺乏RNA校正读码酶，流感vRNA的依赖于RNA依赖的RNA聚合酶大约每1万个核苷酸(这是流感vRNA的近似长度)产生一个核苷酸插入错误。因此，几乎每种新制流感病毒均为突变-抗原漂移。如果不止一个病毒系感染了单个细胞，则基因组分离为8个单独的vRNA片段使vRNA混合或重配。所产生的病毒遗传学上的快速变化产生抗原抗原转变并且使病毒感染新宿主物种并迅速克服保护性免疫。

[0017] 抗病毒药物也可用于治疗流感，其中神经氨酸酶抑制剂尤其有效，但病毒可对标准抗病毒药物产生抗药性。

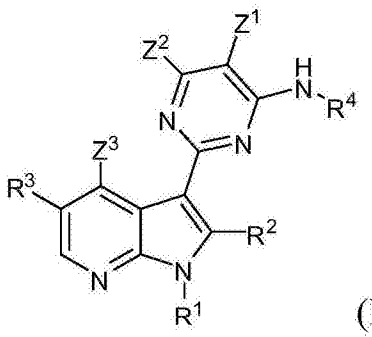
[0018] 因此，仍需要治疗流感感染的药物，例如治疗窗扩大和/或对病毒滴度的敏感性降低的药物。

发明内容

[0019] 本发明通常涉及治疗流感的方法、抑制流感病毒复制的方法、减少流感病毒的量的方法、可用于这些方法的化合物和组合物。

[0020] 一方面，本发明涉及一种抑制流感病毒在生物样品或患者中复制的方法。在一个

实施方案中，所述方法包括向所述生物样品或患者施用有效量的用结构式(IA)或其药学上可接受的盐表示的化合物的步骤：

[0021] 

(IA)，

[0022] 其中：

[0023] Z^1为-R*、-F、-Cl、-CN、-OR*、-CO_2R*、-NO_2或-CON(R*)$_2$；

[0024] Z^2为-R*、-OR*、-CO_2R*、-NR^*_2或-CON(R*)$_2$；

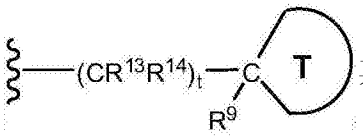
[0025] Z^3为-H、-OH、卤素(例如，-Cl或-Br)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-O(C_1-C_4烷基)或任选由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基和-O(C_1-C_4烷基)的取代基取代的C_1-C_6烷基；

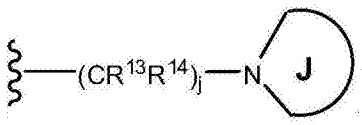
[0026] R^1为-H或C_1-C_6烷基；

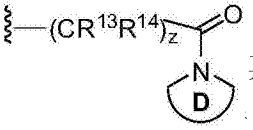
[0027] R^2为-H、-F、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C=N-OH、任选由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基、-OCH_3和-CH_3的取代基取代的环丙基，或任选由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基和-O(C_1-C_4烷基)的取代基取代的C_1-C_4烷基；且

[0028] R^3为-H、-Cl、-F、-OH、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-Br、-CN或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_4脂族基：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；

[0029] R^4为：

[0030] i)  其中环T为任选由一个或多个J^A取代的C_3-C_{10}非芳香族碳环或任选由一个或多个J^B取代的3-10元非芳香族杂环，或环T和R^9任选形成任选由一个或多个J^A取代的非芳香族C_5-C_{10}元碳环或任选由一个或多个J^B取代的5-10元非芳香族杂环；

[0031] ii)  其中环J为任选由一个或多个J^B取代的3-10元非芳香族杂环；或

[0032] iii)  其中环D为任选由一个或多个J^{D1}取代的4-10元非芳香族杂环；且

[0033] J^A和J^B的每一个独立选自卤素、氰基、氧代、-NCO和Q^1-R^5；或任选地两个J^A和两个J^B

分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元环(例如,螺环或稠环);

[0034] Q^1独立地为键、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)NR-、$-CO_2-$、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、$-NRCO_2-$、-OC(O)NR'-、-S(O)-、$-SO_2-$、$-SO_2NR'-$、$-NRSO_2-$或$-NRSO_2NR'-$、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR^a)O-、$-P(O)_2O-$、$-CO_2SO_2-$或$-(CR^6R^7)_p-Y^1-$;

[0035] Y^1独立地为键、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)NR-、$-CO_2-$、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、$-NRCO_2-$、-OC(O)NR'-、-S(O)-、$-SO_2-$、$-SO_2NR'-$、$-NRSO_2-$、$-NRSO_2NR'-$、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR^a)O-、$-P(O)_2O-$或$-CO_2SO_2-$;

[0036] R^5为:i)-H;ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6脂族基;iii)各自任选且独立由一个或多个J^{C1}取代的C_3-C_{10}非芳香族碳环或6-10元碳环芳基;或iv)各自任选且独立由一个或多个J^{D1}取代的4-10元非芳香族杂环或5-10元杂芳基;或

[0037] R^5和Q^1一起任选形成任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元非芳香环;且

[0038] R^6和R^7各自独立地为-H或任选由一个或多个选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基,或任选地R^6和R^7和与之相连的碳原子一起形成任选由一个或多个甲基取代的环丙烷环;

[0039] R^9独立地为-H、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6烷氧基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6羧基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基;

[0040] R^{13}和R^{14}各自独立地为-H、卤素或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、氧代、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基;

[0041] 任选地,R^{13}和R^{14}和与之相连的碳原子一起形成任选由一个或多个甲基取代的环丙烷环;

[0042] R和R'各自独立地为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基;或任选地,R'与R^5和与之相连的氮原子一起形成任选由一个或多个J^{D1}取代的5-7元非芳香族杂环;

[0043] R^*独立地为:i)-H;ii)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、羟基、氧代、氨基、羧基、C_3-C_8非芳香族碳环、5-6元非芳香族杂环、苯基、5-6元杂芳基、-O(C_1-C_6烷基)和-C(O)(C_1-C_6烷基);其中-O(C_1-C_6烷基)和-C(O)(C_1-C_6烷基)中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、$-N(C_1-C_4烷基)_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基;且其中所述碳环、杂环、苯基和杂芳基的每一个独立且任选地由一个或多个J^{E1}取代;或iii)每一个独立且任选地由一个或多个J^{E1}取代的C_3-C_8非芳香族碳环或4-8元非芳香族杂环;且

[0044] J^{C1}和J^{D1}的每一个独立选自以下:卤素、氰基、氧代、R^a、$-OR^b$、$-SR^b$、-S(O)R^a、-

SO_2R^a、$-NR^bR^c$、$-C(O)R^b$、$-C(=NR)R^c$、$-C(=NR)NR^bR^c$、$-NRC(=NR)NR^bR^c$、$-C(O)OR^b$、$-OC(O)R^b$、$-NRC(O)R^b$、$-C(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)OR^b$、$-OCONR^bR^c$、$-C(O)NRCO_2R^b$、$-NRC(O)NRC(O)OR^b$、$-C(O)NR(OR^b)$、$-SO_2NR^cR^b$、$-NRSO_2R^b$、$-NRSO_2NR^cR^b$、$-P(O)(OR^a)_2$、$-OP(O)(OR^a)_2$、$-P(O)_2OR^a$和$-CO_2SO_2R^b$，或任选地，两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元环；

[0045] 每个J^{E1}独立选自卤素、氰基、羟基、氧代、氨基、羧基、酰氨基、C_1-C_6烷基、$-O(C_1$-C_6烷基)和$-C(O)(C_1$-C_6-烷基)，其中每个所述烷基任选且独立由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_4烷基)、$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$、$-OCO(C_1$-C_4烷基)、$-CO(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；且

[0046] R^a独立地为：i)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6脂族基：卤素、氰基、羟基、氧代、氨基、羧基、酰氨基、$-O(C_1$-C_6烷基)、$-C(O)(C_1$-C_6-烷基)、C_3-C_8非芳香族碳环、4-8元非芳香族杂环、5-10元杂芳基和6-10元碳环芳基；其中用R^a表示的C_1-C_6脂族基的取代基的每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_4烷基)、$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$、$-OCO(C_1$-C_4烷基)、$-CO(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基的取代基取代；且其中用R^a表示的C_1-C_6脂族基的取代基的所述碳环、杂环、杂芳基和碳环芳基的每一个任选且独立地由一个或多个J^{E1}取代；

[0047] ii)C_3-C_8非芳香族碳环或4-8元非芳香族杂环，其中每一个任选且独立地由一个或多个J^{E1}取代；或

[0048] iii)5-10元杂芳基或6-10元碳环芳基，其中每一个任选且独立地由一个或多个J^{E1}取代；且

[0049] R^b和R^c各自独立地为R^a或-H；或任选地，R^b和R^c和与之相连的氮原子一起各自独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代的5-7元非芳香族杂环；

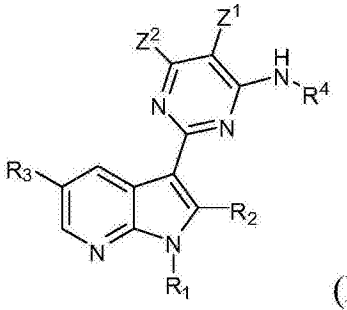
[0050] p独立地为1、2、3或4；

[0051] t为0、1或2；

[0052] j为1或2；且

[0053] z为1或2。

[0054] 在另一实施方案中，所述方法包括向所述生物样品或患者施用有效量的用结构式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐：

[0055] 

(I)，

[0056] 其中：

[0057] R^1为-H；

[0058] R^2为-H、$-CH_3$、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_4烷基)或$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$；

[0059] R^4为：i)任选由一个或多个J^A取代的C_3-C_{10}非芳香族碳环；ii)任选由一个或多个J^B

取代的4-10元非芳香族杂环;或iii)任选由一个或多个独立选自J^C的取代基取代的C_1-C_6脂族基,各自任选且独立地由一个或多个J^A取代的C_3-C_8非芳香族碳环或6-10元碳环芳基,各自任选且独立地由一个或多个J^B取代的5-10元杂芳基或4-10元非芳香族杂环;

[0060] J^A和J^B的每一个独立选自卤素、氰基、氧代、-NCO和Q^1-R^5;或任选地两个J^A和两个J^B分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代的5-7元环;

[0061] J^C独立选自:卤素、氰基、氧代、-OR^5、-SR^5、-NR'R^5、-C(O)R^5、-CO_2R^5、-OC(O)R^5、-C(O)NR'R^5、-C(O)NRC(O)OR^5、-NRC(O)NRC(O)OR^5、-NRC(O)R^5、-NRC(O)NR'R^5、-$NRCO_2R^5$、-OC(O)NR'R^5、-S(O)R^5、-SO_2R^5、-SO_2NR'R^5、-$NRSO_2R^5$和-$NRSO_2$NR'R^5;

[0062] Q^1独立地为键、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-N(R)SO_2-或-$NRSO_2$NR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-;

[0063] Y^1独立地为键、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2$-或-$NRSO_2$NR'-;

[0064] R^5为:i)-H;ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6脂族基;iii)各自任选且独立由一个或多个J^{C1}取代的C_3-C_8非芳香族碳环或6-10元碳环芳基;或iv)各自任选且独立由一个或多个J^{D1}取代的4-8元非芳香族杂环或5-10元杂芳基。任选地,R^5和Q^1一起任选形成任选由一个或多个J^{E1}取代的5-7元非芳香环;

[0065] J^{C1}和J^{D1}的每一个独立选自以下:卤素、氰基、氧代、R^a、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a、-SO_2R^a、-NR^bR^c、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NRC(O)R^b、-C(O)NR^bR^c、-NRC(O)NR^bR^c、-NRC(O)OR^b、-OCONR^bR^c、-C(O)$NRCO_2R^b$、-NRC(O)NRC(O)OR^b、-C(O)NR(OR^b)、-$SO_2NR^cR^b$、-$NRSO_2R^b$、-$NRSO_2NR^cR^b$和-P(O)(OR^a)$_2$-,或任选地,两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的各个环稠合的5-7元环;

[0066] Z^1、Z^2、R^3、R^6、R^7、R、R'、R*、J^{E1}、R^a、R^b、R^c和p的每一个独立地如以上针对结构式(IA)所述。

[0067] 在另一实施方案中,本发明涉及一种减少生物样品或患者中流感病毒的量的方法。所述方法包括向所述生物样品或患者施用有效量的各自独立地如上所述的结构式(I)或结构式(IA)表示的化合物。

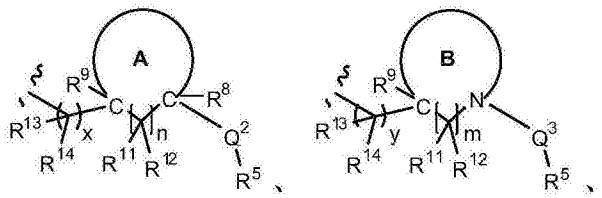
[0068] 在又一实施方案中,本发明涉及一种治疗或预防患者流感的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的各自独立地如上所述的结构式(I)或结构式(IA)表示的化合物。

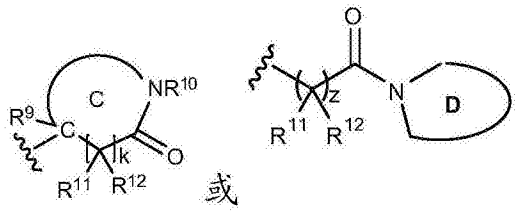
[0069] 在又一实施方案中,本发明涉及一种由结构式(IA)或其药学上可接受的盐表示的化合物:

[0070] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0071] R^1为-H、C_1-C_6烷基、-S(O)$_2$-R"或-C(O)OR",或者R^1为-H或C_1-C_6烷基;

[0072] R^4为:

[0073] 

[0074]  其中：

[0075] 环A为任选进一步由一个或多个J^A取代的C_3-C_{10}非芳香族碳环或任选进一步由一个或多个J^B取代的杂环；

[0076] 环B和C各自独立地为任选且独立进一步由一个或多个J^B取代的4-10元非芳香族杂环；

[0077] 环D为任选由一个或多个J^{D1}取代的4-10元非芳香族杂环；或

[0078] 环A和R^8任选形成非芳香族5-10元桥连碳环或杂环，或环A和R^9任选形成非芳香族5-10元桥连碳环或杂环，或环A和R^{11}任选形成非芳香族5-10元桥连碳环或杂环，其中每个碳环任选进一步由一个或多个J^A取代，并且其中每个杂环任选进一步由一个或多个J^B取代；且

[0079] Q^2独立地为键、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)NR-、$-CO_2-$、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、$-NRCO_2-$、-OC(O)NR-、-S(O)-、$-SO_2-$、-N(R)SO_2-、$-SO_2N(R)-$、$-NRSO_2NR-$、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR^a)O-、$-P(O)_2O-$、$-CO_2SO_2-$或$-(CR^6R^7)_p-Y^1-$；

[0080] Q^3独立地为键、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)NR-、$-CO_2-$、-C(O)NR-、$-SO_2-$、$-SO_2N(R)-$、-C(O)NRC(O)O-或$-(CR^6R^7)_p-Y^1-$；

[0081] R”独立地为：i)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基；或ii)C_3-C_6碳环基、5-6元杂芳基或苯基，各自任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、硝基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_2-C_6-烷氧基烷基、C_1-C_6-氨基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6-羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基；

[0082] Z^1、Z^2、Z^3、Q^1、Q^2、Q^3、Y^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R、R’、R*、J^A、J^B、J^{C1}、J^{D1}、J^{E1}、R^a、R^b、R^c和p的每一个独立地如以上抑制流感病毒复制的方法的结构式(IA)所述；

[0083] 当环A和B为3-6元时，n和m各自独立地为0或1；或当环A和B为7-10元时，n和m各自独立地为0、1或2；

[0084] k为0、1或2；

[0085] x和y各自独立地为0、1或2；

[0086] z为1或2；且

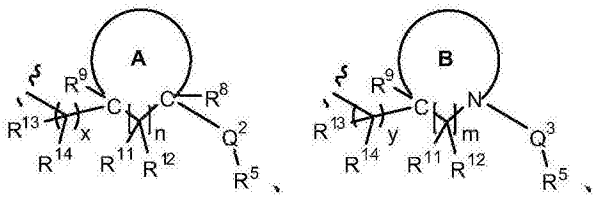
[0087] 若Y^1为键，则R^5既不是-H也不是C_1-C_6脂族基；且

[0088] 若Q^2和Q^3各自独立地为键，则R^5既不是-H也不是C_1-C_6脂族基。

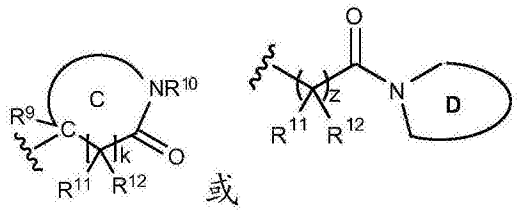
[0089] 在又一实施方案中，本发明涉及结构式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构式(I)的变量的值如下所述：

[0090] R^1为-H、C_1-C_6烷基、-S(O)$_2$-R”或-C(O)OR”，或者R^1为-H或C_1-C_6烷基；

[0091] R^4为：



[0092]



；

[0093] 环A为任选进一步由一个或多个J^A取代的C_3-C_8非芳香族碳环或任选进一步由一个或多个J^B取代的杂环；

[0094] 环B和C各自独立地为任选且独立进一步由一个或多个J^B取代的4-8元非芳香族杂环；

[0095] 环D为任选由一个或多个J^{D1}取代的4-8元非芳香族杂环；

[0096] R”独立地为：i)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基；或ii)C_3-C_6碳环基、5-6元杂芳基或苯基，各自任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、硝基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_2-C_6-烷氧基烷基、C_1-C_6-氨基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6-羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基；

[0097] Z^1、Z^2、Z^3、Q^1、Q^2、Q^3、Y^1、R^2、R^3、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R、R’、R*、J^{C1}、J^{D1}、J^{E1}、R^a、R^b、R^c和p的每一个独立地如以上抑制流感病毒复制的方法的结构式(I)所述；

[0098] 当环A和B为4-6元时，n和m各自独立地为0或1；或当环A和B为7-8元时，n和m各自独立地为0、1或2；

[0099] k为0、1或2；

[0100] x和y各自独立地为0、1或2；

[0101] z为1或2；

[0102] 若Y^1为键，则R^5既不是-H也不是C_1-C_6脂族基；且

[0103] 若Q^2和Q^3各自独立地为键，则R^5既不是-H也不是C_1-C_6脂族基。

[0104] 在又一实施方案中，本发明涉及包含结构式(I)或结构式(IA)或其药学上可接受的盐表示的化合物和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物的药物组合物，其中结构式(I)和(IA)的变量的值各自独立地如以上本发明的化合物所述。

[0105] 本发明还提供了本文所述化合物抑制流感病毒在生物样品或患者中复制，减少生物样品或患者中流感病毒的量或治疗患者流感的用途。

[0106] 本文还提供了本文所述化合物生产治疗患者流感，减少生物样品或患者中流感病毒的量或抑制流感病毒在生物样品或患者中复制的药剂的用途。

附图说明

[0107] 图1为示出了预防研究中Balb/c小鼠(4-5周龄)的存活百分比随时间推移的图，在预防研究中，感染前2h经口管饲施用(10mL/kg)化合物514(100mg/kg)或仅施用媒介物(0.5％甲基纤维素0.5％Tween 80)的初始剂量并且持续5天，每日2次。

[0108] 图2为示出了治疗研究中Balb/c小鼠(4-5周龄)的存活百分比随时间推移的图，在治疗研究中，感染后24h经口管饲施用化合物588(200mg/kg)或仅施用媒介物并且持续10天，每日2次。

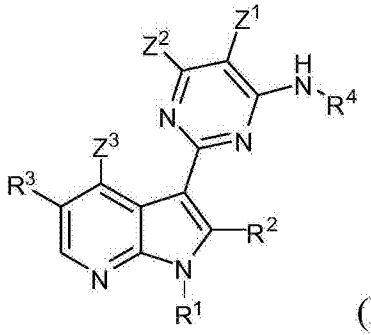
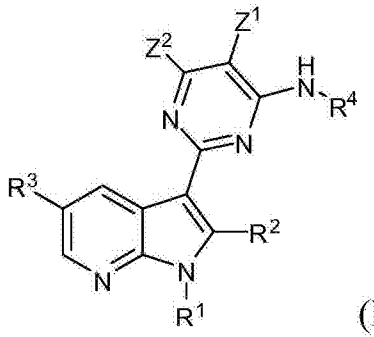
[0109] 图3-8为示出了本发明的一些特定化合物的表。

具体实施方式

[0110] 公开化合物的用途

[0111] 本发明一方面通常涉及本文所述化合物或其药学上可接受的盐或包含这种化合物或其药学上可接受的盐的药学上可接受的组合物抑制流感病毒在生物样品或患者中复制，减少生物样品或患者中的流感病毒的量(降低病毒滴度)和治疗患者流感的用途。

[0112] 在一个实施方案中，本发明通常涉及结构式(I)或结构式(IA)或其药学上可接受的盐表示的化合物用于以上指定任何应用的用途：

[0113] 
(IA)、

(I)。

[0114] 结构式(I)和(IA)的第1变量集独立地如下：

[0115] Z^1为-R*、-F、-Cl、-CN、-OR*、-CO_2R*、-NO_2或-CON(R*)$_2$。特别地，Z^1为-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-F、-Cl、-CN、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-$CONH_2$、-CONH(C_1-C_6烷基)或-CON(C_1-C_6烷基)$_2$，其中每个所述烷基(例如，用C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-CONH(C_1-C_6烷基)和-CON(C_1-C_6烷基)$_2$表示)任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，Z^1为-H、-F、-Cl、C_1-C_4卤代烷基(例如，-CF_3)、C_1-C_4烷基、-CH_2NH_2、-C(O)NH_2、-C(O)NH(CH_3)、-C(O)N(CH_3)$_2$、-O(C_1-C_4烷基)或-CN。特别地，Z^1为-H、-F、-Cl、-CF_3、C_1-C_4烷基或-CN。特别地，Z^1为-H、-F、-Cl、-CF_3、-CH_3或-CN。特别地，Z^1为-H、-F或-CN。特别地，Z^1为-H或-F。

[0116] Z^2为-R*、-OR*、-CO_2R*、-$NR*_2$或-CON(R*)$_2$。特别地，Z^2为-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中每个所述烷基(例如，用C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)和-N(C_1-C_6烷基)$_2$表示)任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，Z^2为-H、C_1-C_6烷基或-O(C_1-C_6烷基)，其中每个烷基任选且独立地被取代。特别地，Z^2为-H或任选取代的C_1-C_6烷基。

[0117] 结构式(IA)中的Z^3为-H、-OH、卤素、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-O(C_1-C_4烷基)或任选由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基和-O(C_1-C_4烷基)的取代基取代的C_1-C_6烷基。特别地，Z^3为-H、-O(C_1-C_4烷基)或任选由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基和-O(C_1-C_4烷基)的取代基取代的C_1-C_6烷基。特别地，Z^3为-H或任选由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基和-O(C_1-C_4烷基)的取代基取代的C_1-C_6烷基。特别地，Z^3为-H。

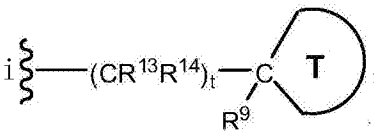
[0118] R^1为-H或C_{1-6}烷基。特别地，R^1为-H。

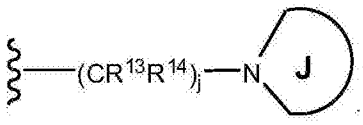
[0119] R^2为-H、-F、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C=N-OH、任选由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基、-OCH_3和CH_3的取代基取代的环丙基或任选由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基和-O(C_1-C_4烷基)的取代基取代的C_1-C_4烷基。特别地，R^2为-H、-CH_3、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。特别地，R^2为-H、-F、-CH_3、-CH_2OH或-NH_2。特别地，R^2为-H或-CH_3。

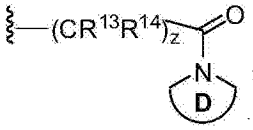
[0120] R^3为-H、-Cl、-F、-OH、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-Br、-CN或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_4脂族基：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，R^3为-H、-Cl、-F、-CF_3、-OCH_3、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-Br、-O(C_1-C_4烷基)、-CN、-C_1-C_4卤代烷基、-OH或-C_1-C_4脂族基。特别地，R^3为-H、-Cl、-F、-CF_3、-OCH_3、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-Br、-O(C_1-C_4烷基)、-CHCH(CH_3)、-$CHCH_2$、-CN、-CH_2CF_3、-CH_2F、-CHF_2、-OH或-C_1-C_4烷基。特别地，R^3为-H、-Cl、-F、-Br、-CN、-CF_3、-O(C_1-C_4烷基)、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。特别地，R^3为-H、-F、-Cl、-CF_3、-NH_2、-NH(CH_3)或-N(CH_3)$_2$。特别地，R^3为-H、-Cl或-F。特别地，R^3为-Cl。特别地，R^3为-H、-Cl、-F、-Br、-CN、-CF_3、-CH_3、-C_2H_5、-O(C_1-C_4烷基)、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。特别地，R^3为-H、-F、-Cl、-CF_3、-CH_3、-C_2H_5、-NH_2、-NH(CH_3)或-N(CH_3)$_2$。特别地，R^3为-F或-Cl。

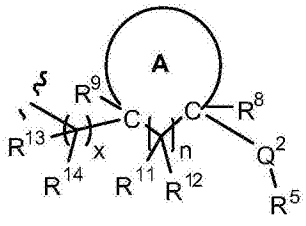
[0121] R^4为：i)任选由一个或多个J^A取代的C_3-C_{10}非芳香族碳环；ii)任选由一个或多个独立选自J^C的取代基取代的C_1-C_6脂族基(例如，C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基)，各自任选且独立由一个或多个J^A取代的C_3-C_8非芳香族碳环或6-10元碳环芳基，和各自任选且独立由一个或多个J^B取代的5-10元杂芳基或4-10元非芳香族杂环；或iii)任选由一个或多个J^B取代的4-10元非芳香族杂环。特别地，R^4为i)任选取代的C_3-C_{10}碳环；ii)由一个或多个独立选自J^C的取代基取代的C_1-C_6脂族基(例如，C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基)，任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环和任选取代的4-10元非芳香族杂环；或iii)任选取代的4-10元非芳香族杂环。特别地，R^4表示的C_1-C_6脂族基由以下取代：-OR^5、-SR^5、-NR'R^5、-C(O)R^5、-CO_2R^5、-OC(O)R^5、-C(O)NR'R^5、-C(O)NRC(O)OR^5、-NRC(O)NRC(O)OR^5、-NRC(O)R^5、-NRC(O)NR'R^5、-NRCO_2R^5、-OC(O)NR'R^5、-SOR^5、-SO_2R^5、-SO_2NR'R^5-、N(R)SO_2R^5、-NRSO_2NR'R^5、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环和任选取代的4-

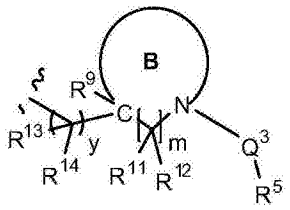
10元非芳香族杂环。更特别地，R^4为：

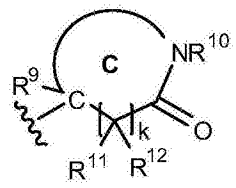
[0122] i)  其中环T(包括以下所述的环A、B和C)为任选由一个或多个J^A取代的C_3-C_{10}非芳香族碳环或任选由一个或多个J^B取代的3-10元非芳香族杂环，或环T和R^9任选形成任选由一个或多个J^A取代的非芳香族C_5-C_{10}元碳环或任选由一个或多个J^B取代的5-10元非芳香族杂环；

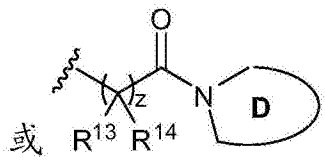
[0123] ii)  其中环J为任选由一个或多个J^B取代的3-10元非芳香族杂环；或

[0124] iii)  其中环D为任选由一个或多个J^{D1}取代的4-10元非芳香族杂环。更特别地，R^4为：

[0125]  (A)

 (B)

 (C)

 (D)。

[0126] R^5为：i)-H；ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6脂族基；iii)各自任选且独立地由一个或多个J^{C1}取代的C_3-C_{10}非芳香族碳环或6-10元碳环芳基；或iv)各自任选且独立地由一个或多个J^{D1}取代的4-10元非芳香族杂环或5-10元杂芳基。特别地，R^5为：i)-H；ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6脂族基(例如，C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基)；iii)各自任选且独立地由一个或多个J^{C1}取代的C_3-C_8非芳香族碳环或6-10元碳环芳基；或iv)各自任选且独立地由一个或多个J^{D1}取代的4-8元非芳香族杂环或5-10元杂芳基。任选地，R^5与Q^1、Q^2和Q^3的每一个一起任选且独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元非芳香环。应理解，R^5和Q^1形成的非芳香环可采用Q^1的一部分。在一些实施方案中，R^5与Q^2和R^8一起任选且独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代的5-7元非芳香环。

[0127] 特别地，R^5独立地为i)-H；ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6-烷基或C_2-C_6-烯

基；iii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_3-C_8非芳香族碳环；iv)任选由一个或多个J^{C1}取代的苯基；v)任选由一个或多个J^{D1}取代的4-8元非芳香族杂环；或vi)任选由一个或多个J^{D1}取代的5-6元杂芳环。特别地，R^5独立地为i)-H；ii)任选且独立由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6-烷基或C_2-C_6-烯基；或iii)任选由一个或多个J^{D1}取代的4-8元非芳香族杂环。特别地，R^5独立地为i)-H；ii)任选且独立由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6-烷基或C_2-C_6-烯基。

[0128] R^6和R^7各自独立地为-H或任选由一个或多个选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基，或任选地R^6和R^7和与之相连的碳原子一起形成任选由一个或多个甲基取代的环丙烷环。或者，R^6和R^7各自独立地为-H或任选由一个或多个选自以下的取代基取代的C_1-C_4烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)OH、-(CO)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基，或任选地R^6和R^7和与之相连的碳原子一起形成任选由一个或多个甲基取代的环丙烷环。特别地，R^6和R^7各自独立地为-H或$-CH_3$，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0129] 每个R^8独立地为-H、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6烷氧基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基；或R^8与Q^2和R^5一起任选且独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代的5-7元非芳香环。

[0130] 每个R^9独立地为-H、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6烷氧基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6羧基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基；或R^8与Q^2和R^5一起任选且独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代的5-7元非芳香环。特别地，每个R^9独立地为-H、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6烷氧基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基；或R^8与Q^2和R^5一起任选且独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代的5-7元非芳香环。

[0131] 任选地，R^9和环T形成任选由一个或多个J^A取代的非芳香族C_5-C_{10}元碳环或任选由一个或多个J^B取代的5-10元非芳香族杂环。

[0132] 特别地，每个R^8独立地为-H、卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$；且每个R^9独立地为-H或C_1-C_4烷基，更特别地，-H、$-CH_3$或$-CH_2CH_3$。

[0133] R^{10}独立地为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基、C_2-C_6烷氧基烷氧基、C_3-C_8非芳香族碳环、苯基、4-8元非芳香族杂环和5-6元杂芳基；其中R^{10}表示的C_1-C_6烷基的取代基的所述碳环、苯基、杂环和杂芳基的每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6烷氧基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基。特别地，R^{10}独立地为-H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_6-烷氧

基烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6氨基烷基或C_1-C_6氰基烷基。特别地，R^{10}为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6-烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，R^{10}为-H或C_1-C_6-烷基。

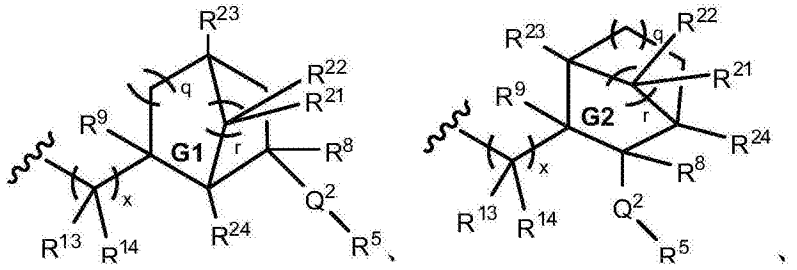
[0134] R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自独立地为-H、卤素或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、氧代、羟基、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基；或任选地，R^{13}和R^{14}和与之相连的碳原子一起形成任选由一个或多个甲基取代的环丙烷环。特别地，R^{11}和R^{12}各自独立地为-H或C_1-C_4烷基；且R^{13}和R^{14}各自独立地为-H或C_1-C_4烷基，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。特别地，R^{11}和R^{12}各自独立地为-H或$-CH_3$；且R^{13}和R^{14}各自独立地为-H、$-CH_3$或$-CH_2CH_3$，或和之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

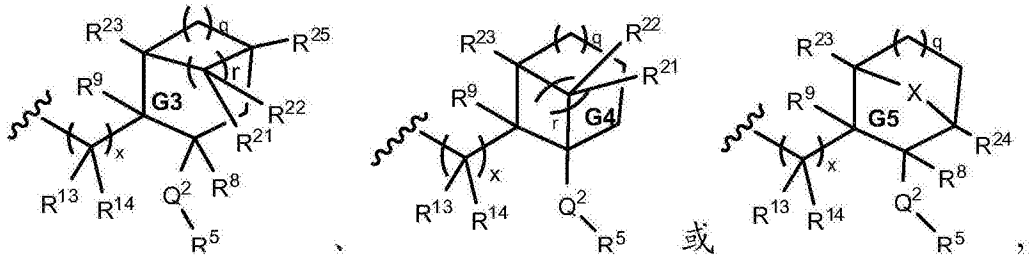
[0135] 任选地R^{11}和环A形成任选进一步由一个或多个J^A取代的桥连的环。

[0136] 环A为任选进一步由一个或多个J^A取代的C_3-C_{10}非芳香族碳环，或任选进一步由一个或多个J^B取代的3-10元非芳香族杂环。特别地，环A为任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环或杂环。特别地，环A为任选进一步由一个或多个J^A取代的C_3-C_8非芳香族碳环。特别地，环A为任选进一步由一个或多个J^A取代的非芳香族4-7或5-7元碳环。环A的具体实例为任选取代的环己基或环戊基环。

[0137] 任选地，环A和R^8形成非芳香族5-10元桥连碳环或杂环，或环A和R^9任选形成非芳香族5-10元桥连碳环或杂环，环A和R^{11}任选形成非芳香族5-10元桥连碳环或杂环，其中每个碳环任选进一步由一个或多个J^A取代，并且其中每个杂环任选进一步由一个或多个J^B取代。在一些实施方案中，桥连的环各自独立地为6-10元。示例性桥连的环包括：

[0138]

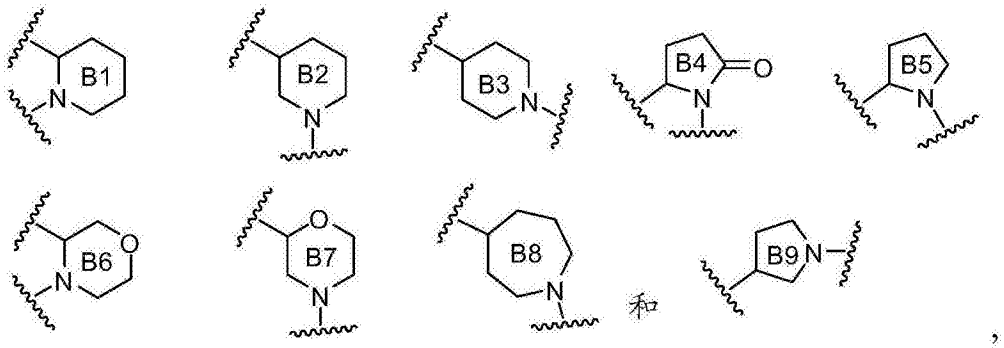




[0139] 其中环G1-G4的每一个独立地为任选进一步由一个或多个J^A取代的5-10元非芳香族桥连碳环，并且环G5为任选进一步由一个或多个J^B取代的5-10元非芳香族桥连杂环；R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地为-H、卤素、-OH、C_1-C_6烷氧基或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、氧代、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基；X为-O-、-S-或$-NR^g-$；R^g为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：

卤素、氰基、氧代、羟基、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基；q为0、1或2；x为0、1或2；r为1或2。桥连的环另外的实例包括金刚烷基环。

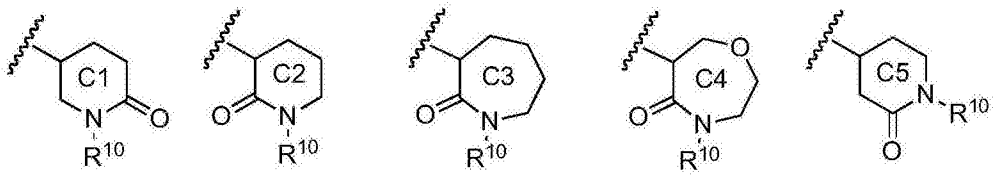
[0140] 环B为任选进一步由一个或多个J^B取代的4-10元非芳香族杂环。特别地，环B为4-8元。特别地，环B为4-7或5-7元。环B的具体实例包括：

[0141] 

，

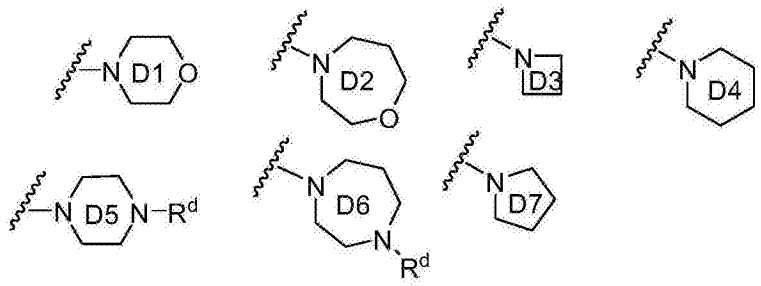
[0142] 其中环B1-B9的每一个任选被取代。

[0143] 环C为任选进一步由一个或多个J^B取代的4-10元非芳香族杂环。特别地，环C为4-8元。特别地，环C为4-7或5-7元。环C的具体实例包括：

[0144] 

[0145] 其中环C1-C5的每一个任选且独立被取代。

[0146] 环D为任选由一个或多个J^{D1}取代的4-10元非芳香族杂环。特别地，环D为4-8元。特别地，环D为4-7或5-7元。环D的具体实例包括：

[0147] 

[0148] 其中环D1-D7的每一个任选被取代。

[0149] 特别地，环A-D的每一个为独立且任选取代的4-8或4-7元环。

[0150] 每个Q^1独立地为键、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)NR-、$-CO_2-$、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、$-NRCO_2-$、-OC(O)NR'-、-S(O)-、$-SO_2-$、$-SO_2NR'-$、$-NRSO_2-$或$-NRSO_2NR'-$、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR^a)O-、$-P(O)_2O-$、$-CO_2SO_2-$或$-(CR^6R^7)_p-Y^1-$。特别地，每个Q^1独立地为键、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、$-CO_2-$、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、$-NRCO_2-$、-OC(O)NR'-、-S(O)-、$-SO_2-$、$-NRSO_2-$、$-SO_2NR'-$、$-NRSO_2NR'-$或$-(CR^6R^7)_p-Y^1-$。特别地，每个Q^1独立地为键、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、$-CO_2-$、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NHC(O)O-、-C(O)N(CH_3)C(O)O、-NHC(O)NHC(O)O-、-N(CH_3)C(O)NHC(O)O-、-

NHC(O)-、-N(CH_3)C(O)-、-NHC(O)NR'-、-N(CH_3)C(O)NR'-、-NHCO_2-、-N(CH_3)CO_2-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-NHSO_2-、-N(CH_3)SO_2-、-SO_2NR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

[0151] 每个Q^2独立地为键、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)NR-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-NRCO_2-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-NRSO_2NR-、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR^a)O-、-P(O)$_2$O-、-CO_2SO_2-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1。特别地，每个Q^2独立地为键、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-NRCO_2-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-NRSO_2-、-SO_2NR'-、NRSO_2NR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。特别地，每个Q^2独立地为-O-、-NR'-、-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NR'-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-NRCO_2-、-OC(O)NR'-、-NRSO_2-、-SO_2NR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。特别地，每个Q^2独立地为-CO_2-、-C(O)NR'-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-NRCO_2-、-OC(O)NR'-、-NRSO_2-、或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。特别地，每个Q^2独立地为-NR'-、-C(O)NR'-、-NRC(O)-、-SO_2NR'-、-NRC(O)NR'-、-NRCO_2-、-OCONR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。特别地，每个Q^2独立地为-C(O)NR'-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-NRCO_2--OCONR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。特别地，每个Q^2独立地为-O-、-NR'-、-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NR'-、-NHC(O)-、-N(CH_3)C(O)-、-NHC(O)NR'-、-N(CH_3)C(O)NR'-、-NHCO_2-、-N(CH_3)CO_2-、-OC(O)NR'-、-NHSO_2-、-N(CH_3)SO_2-、-SO_2NR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。特别地，每个Q^2独立地为-CO_2-、-C(O)NR'-、-NHC(O)-、-N(CH_3)C(O)-、-NHC(O)NR'-、-N(CH_3)C(O)NR'-、-NHCO_2-、-N(CH_3)CO_2-、-OC(O)NR'-、-NHSO_2-、-N(CH_3)SO_2-、-SO_2NH-、-SO_2N(CH_3)-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。特别地，每个Q^2独立地为-NR'-、-C(O)NR'-、-NHC(O)-、-N(CH_3)C(O)-、-NHC(O)NR'-、-N(CH_3)C(O)NR'-、-NHCO_2-、-OCONR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。特别地，每个Q^2独立地为-C(O)NR'-、-NHC(O)-、-N(CH_3)C(O)-、-NHC(O)NR'-、-N(CH_3)C(O)NR'-、-NHCO_2-、-N(CH_3)CO_2-、-OCONR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

[0152] 每个Q^3独立地为键、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)NR-、-CO_2-、-C(O)NR-、-SO_2-、-SO_2N(R)-、-C(O)NRC(O)O-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。特别地，每个Q^3独立地为键、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-C(O)NR'-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-C(O)NRC(O)O-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。特别地，每个Q^3独立地为-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NR'-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-C(O)NRC(O)O-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。特别地，每个Q^3独立地为-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NH-、-C(O)N(CH_3)-、-SO_2-、-SO_2NH-、-SO_2N(CH_3)-、-C(O)NHC(O)O-、-C(O)N(CH_3)C(O)O-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。特别地，每个Q^3独立地为-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NR'-、-C(O)NHC(O)O-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。特别地，每个Q^3独立地为-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

[0153] 任选地，Q^2和Q^3可各自独立与R^5一起形成任选由一个或多个J^{E1}实例5-7元非芳香环。应理解，R^5和Q^2形成的非芳香环可采用Q^2的一部分。应理解，R^5和Q^3形成的非芳香环可采用Q^3的一部分。

[0154] 每个Y^1独立地为键、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)NR-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-NRCO_2-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-NRSO_2NR-、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR^a)O-、-P(O)$_2$O-或-CO_2SO_2-。特别地，每个Y^1独立地为键、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-NRCO_2-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-NRSO_2-、-NRSO_2NR'-、-NRC(O)NRC(O)O-或-C(O)NRC(O)O-。特别地，

每个Y^1独立地为键、-O-、-NR'-、-C(O)NR'-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-NRCO$_2$-、-OC(O)NR'-、-NRC(O)NHC(O)O-或-C(O)NHC(O)O-。特别地，每个Y^1独立地为键、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-CO$_2$-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-NHC(O)-、-N(CH$_3$)C(O)-、-NHC(O)NR'-、-N(CH$_3$)C(O)NR'-、-NHCO$_2$-、-N(CH$_3$)CO$_2$-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO$_2$-、-NHSO$_2$-、-N(CH$_3$)SO$_2$-、-SO$_2$NH-、SO$_2$N(CH$_3$)-、-NHSO$_2$NH-、-N(CH$_3$)SO$_2$NH-、-N(CH$_3$)SO$_2$N(CH$_3$)-、-C(O)NHC(O)O-、-C(O)N(CH$_3$)C(O)O-、-NHC(O)NHC(O)O-或-N(CH$_3$)C(O)NHC(O)O-。特别地，每个Y^1独立地为键、-O-、-NR'-、-C(O)NR'-、-NHC(O)-、-N(CH$_3$)C(O)-、-NHC(O)NR'-、-N(CH$_3$)C(O)NR'-、-NHCO$_2$-、-N(CH$_3$)CO$_2$-、-OC(O)NR'-、-C(O)NHC(O)O-或-NHC(O)NHC(O)O-。

[0155] J^A和J^B的每一个独立选自卤素、氰基、氧代、-NCO和Q^1-R^5；或任选地两个J^A和两个J^B分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元环(例如，螺环或稠环)。特别地，J^A和J^B的每一个独立选自卤素、氰基、氧代、-NCO和Q^1-R^5；或任选地两个J^A和两个J^B分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代的5-7元环。J^A或J^B形成的5-7元环可为芳香族或非芳香族。J^A或J^B形成的5-7元环可任选和与之相连的环稠合。在一些实施方案中，5-7元环可任选为分别由两个孪位J^A和两个孪位J^B形成的螺环。

[0156] J^C独立选自卤素、氰基、氧代、-OR^5、-SR^5、-NR'R^5、-C(O)R^5、-CO$_2$R^5、-OC(O)R^5、-C(O)NR'R^5、-C(O)NRC(O)OR^5、-NRC(O)NRC(O)OR^5、-NRC(O)R^5、-NRC(O)NR'R^5、-NRCO$_2$R^5、-OC(O)NR'R^5、-S(O)R^5、-SO$_2$R^5、-SO$_2$NR'R^5、-NRSO$_2$R^5、-NRSO$_2$NR'R^{5}和-P(O)(OR^a)$_2$-。特别地，J^C独立选自-OR^5、-SR^5、-NR'R^5、-C(O)R^5、-CO$_2$R^5、-OC(O)R^5、-C(O)NR'R^5、-C(O)NRC(O)OR^5、-NRC(O)NRC(O)OR^5、-NRC(O)R^5、-NRC(O)NR'R^5、-NRCO$_2$R^5、-OC(O)NR'R^5、-S(O)R^5、-SO$_2$R^5、-SO$_2$NR'R^5、-NRSO$_2$R^{5}和-NRSO$_2$NR'R^5。特别地，J^C选自卤素、氰基、氧代、-OR^5、-NR'R^5、-C(O)R^5、-CO$_2$R^5、-OC(O)R^5、-C(O)NR'R^5、-C(O)NRC(O)OR^5、-NRC(O)R^5、-NRC(O)NR'R^5、-NRCO$_2$R^{5}和-OC(O)NR'R^5。特别地，J^C选自卤素、氰基、氧代、-OR^5、-NR'R^5、-C(O)R^5、-CO$_2$R^5、-OC(O)R^5、-C(O)NR'R^{5}和-NRC(O)R^5。特别地，J^C选自卤素、氰基、氧代、-OR^5、-NR'R^5、-C(O)NR'R^{5}和-NRC(O)R^5。特别地，J^C选自-OR^5、-NR'R^5、-C(O)NR'R^{5}和-NRC(O)R^5。

[0157] J^{C1}和J^{D1}的每一个独立选自：卤素、氰基、氧代、R^a、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a、-SO$_2$R^a、-NR^{b}R^c、-C(O)R^b、-C(=NR)R^c、-C(=NR)NR^{b}R^c、-NRC(=NR)NR^{b}R^c、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NRC(O)R^b、-C(O)NR^{b}R^c、-NRC(O)NR^{b}R^c、-NRC(O)OR^b、-OCONR^{b}R^c、-C(O)NRCO$_2$R^b、-NRC(O)NRC(O)OR^b、-C(O)NR(OR^b)、-SO$_2$NR^{c}R^b、-NRSO$_2$R^b、-NRSO$_2$NR^{c}R^b、-P(O)(OR^a)$_2$、-OP(O)(OR^a)$_2$、-P(O)$_2$OR^{a}和-CO$_2$SO$_2$R^b，或任选地，两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元环。特别地，J^{C1}和J^{D1}的每一个独立选自卤素、氰基、氧代、R^a、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a、-SO$_2$R^a、-NR^{b}R^c、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NRC(O)R^b、-C(O)NR^{b}R^c、-NRC(O)NR^{b}R^c、-NRC(O)OR^b、-OCONR^{b}R^c、-C(O)NRCO$_2$R^b、-NRC(O)NRC(O)OR^b、-C(O)NR(OR^b)、-SO$_2$NR^{c}R^b、-NRSO$_2$R^{b}和-NRSO$_2$NR^{c}R^b。

[0158] 任选地，两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的各个环稠合的5-7元环。应理解，每个J^{C1}和J^{D1}的值的选择是引起稳定或化学可行的化合物形成的选择。例如，碳原子上每个J^{C1}和J^{D1}的适合值独立包括卤素、氰基、氧代、R^a、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a、-SO$_2$R^a、-NR^{b}R^c、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NRC(O)R^b、-C(O)NR^{b}R^c、-NRC(O)NR^{b}R^c、-NRC(O)OR^b、-OCONR^{b}R^c、-C(O)NRCO$_2$R^b、-NRC(O)NRC(O)OR^b、-C(O)NR(OR^b)、-SO$_2$NR^{c}R^b、-NRSO$_2$R^{b}和-NRSO$_2$NR^{c}R^b；且氮原子上J^{D1}的适合值包括R^a、-

SO_2R^a、$-SO_2N(R)R^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-C(O)NR^bR^c$、$-C(O)NRCO_2R^b$和$-C(O)NR(OR^b)$。J^{C1}和J^{D1}的具体实例独立包括卤素、氰基、氧代、R^a、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S(O)R^a$、$-SO_2R^a$、$-NHR^c$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-OC(O)R^b$、$-NHC(O)R^b$、$-C(O)NHR^c$、$-NHC(O)NHR^c$、$-NHC(O)OR^b$和$-OCONHR^c$、$-N(CH_3)R^c$、$-N(CH_3)C(O)R^b$、$-C(O)N(CH_3)R^c$、$-N(CH_3)C(O)NHR^c$、$-N(CH_3)C(O)OR^b$、$-OCON(CH_3)R^c$、$-C(O)NHCO_2R^b$、$-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$、$-NHC(O)NHC(O)OR^b$、$-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$、$-C(O)NH(OR^b)$、$-C(O)N(CH_3)(OR^b)$、$-NHSO_2R^b$、$-SO_2NHR^b$、$-SO_2N(CH_3)R^b$和$-N(CH_3)SO_2R^b$。氮原子上每个J^{D1}的具体实例独立包括R^a、$-SO_2R^a$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-C(O)NHR^c$、$-C(O)N(CH_3)R^c$、$-C(O)NHCO_2R^b$、$-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$、$-C(O)NH(OR^b)-$和$-C(O)N(CH_3)(OR^b)$。碳原子上每个J^{C1}和J^{D1}的更具体的实例独立包括卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-O(C_1-C_4$烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_4$烷基)、$-N(C_1-C_4$烷基$)_2$、$-C(O)(C_1-C_4$烷基)、$-OC(O)(C_1-C_4$烷基)、$-C(O)O(C_1-C_4$烷基)、C_3-C_6环烷基和$-CO_2H$，其中每个所述烷基(例如，C_1-C_4烷基、$-O(C_1-C_4$烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_4$烷基)、$-N(C_1-C_4$烷基$)_2$、$-C(O)(C_1-C_4$烷基)、$-OC(O)(C_1-C_4$烷基)、$-C(O)O(C_1-C_4$烷基)和C_3-C_6环烷基表示的烷基)任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_4$烷基)、$-N(C_1-C_4$烷基$)_2$、$-C(O)(C_1-C_4$烷基)、$-OCO(C_1-C_4$烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1-C_4$烷基)和C_1-C_4烷氧基。氮原子上每个J^{D1}的更具体的实例独立包括卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-C(O)(C_1-C_4$烷基)、$-C(O)O(C_1-C_4$烷基)和C_3-C_6环(烷基)，其中所述每个烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_4$烷基)、$-N(C_1-C_4$烷基$)_2$、$-C(O)(C_1-C_4$烷基)、$-OCO(C_1-C_4$烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1-C_4$烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0159] 每个J^{E1}独立选自卤素、氰基、羟基、氧代、氨基、羧基、酰氨基、C_1-C_6烷基、$-O(C_1-C_6$烷基)和$-C(O)(C_1-C_6-$烷基)，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_4$烷基)、$-N(C_1-C_4$烷基$)_2$、$-OCO(C_1-C_4$烷基)、$-CO(C_1-C_4$烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1-C_4$烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，每个J^{E1}独立选自卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_6烷基、$--O(C_1-C_6$烷基)、$-C(O)(C_1-C_6-$烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6$烷基)、$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_1-C_6$烷基)、$-C(O)N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-C(O)(C_1-C_6-$烷基)、$-C(O)O(C_1-C_6$烷基)、$-OC(O)(C_1-C_6$烷基)、$-NHC(O)(C_1-C_6$烷基)、$-N(C_1-C_6$烷基$)C(O)(C_1-C_6$烷基)和$-CO_2H$，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_4$烷基)、$-N(C_1-C_4$烷基$)_2$、$-OCO(C_1-C_4$烷基)、$-CO(C_1-C_4$烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1-C_4$烷基)和C_1-C_4烷氧基。应理解，适合J^{E1}的选择是引起稳定或化学可行的化合物形成的选择。例如，碳原子上适合的取代基独立包括卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_6烷基、$-O(C_1-C_6$烷基)、$-C(O)(C_1-C_6-$烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6$烷基)、$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_1-C_6$烷基)、$-C(O)N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-C(O)(C_1-C_6-$烷基)、$-C(O)O(C_1-C_6$烷基)、$-OC(O)(C_1-C_6$烷基)、$-NHC(O)(C_1-C_6$烷基)、$-N(C_1-C_6$烷基$)C(O)(C_1-C_6$烷基)和$-CO_2H$，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_4$烷基)、$-N(C_1-C_4$烷基$)_2$、$-OCO(C_1-C_4$烷基)、$-CO(C_1-C_4$烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1-C_4$烷基)和C_1-C_4烷氧基。例如，氮原子上适合的取代基独立包括C_1-C_6烷基、$-C(O)NH(C_1-C_6$烷基)、$-C(O)N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-C(O)(C_1-C_6-$烷基)和$-C(O)O(C_1-C_6$烷基)，其中每个所述烷基任选且独立由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_4$烷基)、$-N(C_1-C_4$烷基$)_2$、$-OCO(C_1-C_4$烷基)、$-CO(C_1-C_4$烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1-C_4$烷基)

和C_1-C_4烷氧基。

[0160] R和R'各自独立地为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基。特别地,R和R'各自独立地为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、$-CO_2H$、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_1-C_6烷氧基烷氧基。特别地,R和R'各自独立地为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$和-O(C_1-C_6烷基)。特别地,R和R'各自独立地为-H或C_1-C_6烷基(例如,$-CH_3$或$-CH_2CH_3$)。

[0161] 任选地,R'与R^5和与之相连的氮原子一起形成任选由一个或多个J^{D1}取代的5-7元非芳香族杂环。特别地,非芳香族杂环任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)和$-CO_2R^b$;其中所述烷基和烯基的每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-C(O)(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地,非芳香族杂环任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-C(O)(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$和$-CO_2$(C_1-C_4烷基),其中每个所述烷基任选且独立由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0162] 每个R^*独立地为:i)-H;ii)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、羟基、氧代、氨基、羧基、C_3-C_8非芳香族碳环、5-6元非芳香族杂环、苯基、5-6元杂芳基、-O(C_1-C_6烷基)和-C(O)(C_1-C_6烷基);其中每个所述烷基(例如,-O(C_1-C_6烷基)和-C(O)(C_1-C_6烷基)表示的烷基)任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基;且其中所述C_3-C_8非芳香族碳环、5-6元非芳香族杂环、苯基和5-6元杂芳基的每一个独立且任选由一个或多个J^{E1}取代;或iii)每一个独立且任选地由一个或多个J^{E1}取代的C_3-C_8非芳香族碳环或4-8元非芳香族杂环。特别地,每个R^*独立地为:i)-H;ii)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷氧基、C_1-C_4氨基烷氧基、C_1-C_4氰基烷氧基、C_1-C_4羟基烷氧基和C_2-C_4烷氧基烷氧基;或iii)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的3-7元碳环:卤素、氰基、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4氰基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、C_1-C_4氨基烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷氧基、C_1-C_4氨基烷氧基、C_1-C_4氰基烷氧基、C_1-C_4羟基烷氧基和C_2-C_4烷氧基烷氧基。特别地,每个R^*为:i)-H;ii)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基;或iii)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的3-7元

碳环：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基和C_1-C_6烷基，其中每个烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0163] 每个R^a独立地为：i)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6脂族基：卤素、氰基、羟基、氧代、氨基、羧基、酰氨基、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、C_3-C_8非芳香族碳环、4-8元非芳香族杂环、5-10元杂芳基和6-10元碳环芳基；其中用R^a表示的C_1-C_6脂族基的取代基的每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基的取代基取代；且其中用R^a表示的C_1-C_6脂族基的取代基的所述碳环、杂环、杂芳基和碳环芳基的每一个任选且独立地由一个或多个J^{E1}取代；ii)每一个任选且独立地由一个或多个J^{E1}取代的C_3-C_8非芳香族碳环或4-8元非芳香族杂环；或iii)每一个任选且独立地由一个或多个J^{E1}取代的5-10元杂芳基或6-10元碳环芳基。

[0164] 或者，每个R^a独立地为：i)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6脂族基：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)O(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6-烷基)、-CO_2H、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)(C_1-C_6-烷基)，C_3-C_8非芳香族碳环、6-10元碳环芳基、4-8元非芳香族杂环和5-10元杂芳基；其中用R^a表示的C_1-C_6脂族基的取代基的每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；且其中用R^a表示的C_1-C_6脂族基的取代基的所述碳环、苯基、非芳香族杂环和杂芳基的每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)O(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6-烷基)、-CO_2H、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-O(C_1-C_6烷基)和-C(O)(C_1-C_6-烷基)，每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；ii)C_3-C_8非芳香族碳环基团或4-8元非芳香族杂环基团，它们每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)O(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6-烷基)、-CO_2H、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-O(C_1-C_6烷基)和-C(O)(C_1-C_6-烷基)，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；或iii)5-10元杂芳基或6-10元碳环芳基，它们每一个任选且独立地由一个或多个以下取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)O(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6-烷基)、-CO_2H、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-O(C_1-C_6烷基)和-

C(O)(C1-C6-烷基)，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH2、-NH(C1-C4烷基)、-N(C1-C4烷基)2、-OCO(C1-C4烷基)、-CO(C1-C4烷基)、-CO2H、-CO2(C1-C4烷基)和C1-C4烷氧基。

[0165] 特别地，Ra独立地为：i)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C1-C6脂族基：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH2、-NH(C1-C6烷基)、-N(C1-C6烷基)2、-C(O)O(C1-C6-烷基)、-OC(O)(C1-C6-烷基)、-CO2H、-O(C1-C6烷基)、-C(O)(C1-C6-烷基)，和每一个任选且独立由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C3-C7非芳香族碳环基团、苯基、4-7元非芳香族杂环基团或5-6元杂芳基：卤素、氰基、羟基、氧代、C1-C6烷基、-NH2、-NH(C1-C6烷基)、-N(C1-C6烷基)2、-C(O)O(C1-C6-烷基)、-OC(O)(C1-C6-烷基)、-CO2H、-O(C1-C6烷基)和-C(O)(C1-C6-烷基)；ii)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C3-C7非芳香族碳环基团：卤素、氰基、羟基、氧代、C1-C6烷基、-NH2、-NH(C1-C6烷基)、-N(C1-C6烷基)2、-C(O)O(C1-C6-烷基)、-OC(O)(C1-C6-烷基)、-CO2H、-O(C1-C6烷基)和-C(O)(C1-C6-烷基)；iii)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的4-7元非芳香族杂环基团：卤素、氰基、羟基、氧代、C1-C6烷基、-NH2、-NH(C1-C6烷基)、-N(C1-C6烷基)2、-C(O)O(C1-C6-烷基)、-OC(O)(C1-C6-烷基)、-CO2H、-O(C1-C6烷基)和-C(O)(C1-C6-烷基)；iv)每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代的5-6元杂芳基或苯基：卤素、氰基、羟基、氧代、C1-C6烷基、-NH2、-NH(C1-C6烷基)、-N(C1-C6烷基)2、-C(O)O(C1-C6-烷基)、-OC(O)(C1-C6-烷基)、-CO2H、-O(C1-C6烷基)和-C(O)(C1-C6-烷基)。Ra的值中涉及的包括其取代基的每个烷基独立且任选地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH2、-NH(C1-C4烷基)、-N(C1-C4烷基)2、-OCO(C1-C4烷基)、-CO(C1-C4烷基)、-CO2H、-CO2(C1-C4烷基)和C1-C4烷氧基。

[0166] 特别地，用Ra表示的任选取代的C1-C6脂族基为任选取代的C1-C6烷基。

[0167] Rb和Rc各自独立地为Ra或-H；或任选地，Rb和Rc和与之相连的氮原子(例如，用-NRbRc、-C(O)NRbRc、-NRC(O)NRbRc或-OCONRbRc表示)各自独立地形成任选由一个或多个JE1取代的非芳香族5-7元杂环。Rb和Rc形成的杂环的适合特定取代基独立包括卤素、氰基、羟基、氧代、氨基、羧基、酰氨基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基、C1-C6氰基烷基、C2-C6-烷氧基烷基、C1-C6氨基烷基、C1-C6羟基烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6氨基烷氧基、C1-C6氰基烷氧基、C1-C6羟基烷氧基、C2-C6烷氧基烷氧基和-C(O)(C1-C6-烷基)。Rb和Rc形成的杂环的适合特定取代基独立包括卤素、氰基、羟基、氧代、-NH2、-NH(C1-C4烷基)、-N(C1-C4烷基)2、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4羟基烷基、C2-C4烷氧基烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4卤代烷氧基、C1-C4羟基烷氧基、C2-C4烷氧基烷氧基、-CO2(C1-C4烷基)、-OC(O)(C1-C4烷基)和-CO2H。

[0168] 应理解，Rb和Rc形成的杂环的适合取代基的选择为引起稳定或化学可行的化合物形成的选择。例如，碳原子上适合的取代基独立包括卤素、氰基、羟基、氧代、-NH2、-NH(C1-C6烷基)、-N(C1-C6烷基)2、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基、C1-C6羟基烷基、C2-C6烷氧基烷基、C1-C6氨基烷基、C1-C6氰基烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6-氨基烷氧基、C1-C6-氰基烷氧基、C1-C6-羟基烷氧基、C2-C6-烷氧基烷氧基、-C(O)(C1-C6-烷基)、-C(O)O(C1-C6-烷基)、-OC(O)(C1-C6-烷基)、-CO2H、-C(O)NH2、-C(O)NH(C1-C6烷基)、-C(O)N(C1-C6烷基)2、-NHC(O)(C1-C6烷基)和-N(C1-C6烷基)C(O)(C1-C6烷基)。在另一实例中，碳原子上适合的取代基独立包括卤素、氰基、羟基、氧代、-NH2、-NH(C1-C4烷基)、-N(C1-C4烷基)2、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4羟基烷基、C2-C4烷氧基烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4卤代烷氧基、C2-C4羟基烷氧基、C2-

C_4烷氧基烷氧基、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2(C_1-C_4烷基)和-CO_2H。例如，氮原子上适合的取代基独立包括C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_2-C_6烷氧基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6氰基烷基、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-C(O)O(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6-烷基)、-CO_2H、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)和-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$。在另一实例中，氮原子上适合的取代基独立包括C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷氧基、C_2-C_4羟基烷氧基、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2(C_1-C_4烷基)和-CO_2H。

[0169] 每个R^d独立地为-H、C_1-C_6烷基或-C(O)(C_1-C_6烷基)，其中每个所述烷基部分任选且独立由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，每个R^d独立地为-H或任选由一个或多个选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0170] p独立地为1、2、3或4。特别地，p独立地为1或2。

[0171] k、n和m各自独立地为0、1或2。或者，当环A和B为3-6元时，n和m各自独立地为0或1；且k独立地为0、1或2；当环A和B为7-8元时，n和m各自独立地为0、1或2；且k独立地为0、1或2。

[0172] x和y各自独立地为0、1或2。

[0173] z为1或2。

[0174] 结构式(I)和(IA)的第2变量集如下：

[0175] R^2为-H或-CH_3。

[0176] R^3为-H、-Cl、-F、-Br、-CN、-CF_3、-O(C_1-C_4烷基)、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

[0177] 结构式(I)和(IA)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0178] 结构式(I)和(IA)的第3变量集如下：

[0179] R^2为-H或-CH_3。

[0180] R^4为i)任选取代的C_3-C_{10}碳环；ii)由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6脂族基(例如，C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基)：J^C、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环和任选取代的4-10元非芳香族杂环；或iii)任选取代的4-10元非芳香族杂环。

[0181] 结构式(I)和(IA)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0182] 结构式(I)和(IA)的第4变量集如下：

[0183] R^2为-H或-CH_3。

[0184] R^3为-H、-Cl、-F、-Br、-CN、-CF_3、-O(C_1-C_4烷基)、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

[0185] R^4选自以上描绘的式A-D。

[0186] 结构式(I)和(IA)剩余变量的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0187] 结构式(I)和(IA)的第5变量集如下：

[0188] R^2为-H或-CH_3。

[0189] R^3为-H、-F、-Cl、$-CF_3$、$-NH_2$、-NHMe或$-NMe_2$。

[0190] R^4为i)任选取代的C_3-C_{10}碳环;ii)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6脂族基(例如,C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基):J^C、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环和任选取代的4-10元非芳香族杂环;或iii)任选取代的4-10元非芳香族杂环。

[0191] 结构式(I)和(IA)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0192] 结构式(I)和(IA)的第6变量集如下:

[0193] R^2为-H或$-CH_3$。

[0194] R^3为-H、-F、-Cl、$-CF_3$、$-NH_2$、$-NH(CH_3)$或$-N(CH_3)_2$。

[0195] R^4选自以上描绘的式A-D。

[0196] 结构式(I)和(IA)剩余变量的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集各自独立所述。

[0197] 结构式(I)和(IA)的第7变量集如下:

[0198] R^2为-H或$-CH_3$。

[0199] R^3为-H、-F或-Cl。

[0200] R^4为i)任选取代的C_3-C_{10}碳环;ii)由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6脂族基(例如,C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基):J^C、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环和任选取代的4-10元非芳香族杂环;或iii)任选取代的4-10元非芳香族杂环。

[0201] 结构式(I)和(IA)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集各自独立所述。

[0202] 结构式I的第8变量集如下:

[0203] R^2为-H或$-CH_3$。

[0204] R^3为-H、-F或-Cl。

[0205] R^4选自以上描绘的式A-D。

[0206] 结构式(I)和(IA)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集各自独立所述。

[0207] 结构式(I)和(IA)的第9变量集如下:

[0208] R^2为-H。

[0209] R^3为-H或-Cl。

[0210] R^4为i)任选取代的C_3-C_{10}碳环;ii)由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6脂族基(例如,C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基):J^C、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环和任选取代的4-10元非芳香族杂环;或iii)任选取代的4-10元非芳香族杂环。

[0211] 结构式(I)和(IA)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集各自独立所述。

[0212] 结构式(I)和(IA)的第10变量集如下:

[0213] R^2为-H。

[0214] R^3为-H或-Cl。

[0215] R^4选自以上描绘的式A-D。

[0216] 结构式(I)和(IA)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构

式(I)和(IA)的第1变量集各自独立所述。

[0217] 结构式(I)和(IA)的第11变量集如下：

[0218] R^2、R^3和R^4的每一个独立地如结构式(I)和(IA)的第1、2、3、4、5、6、7、8、9或10变量集所述。

[0219] Z^1为-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-F、-Cl、-CN、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-$CONH_2$、-CONH(C_1-C_6烷基)或-CON(C_1-C_6烷基)$_2$；且Z^2为-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$；其中每个所述烷基(例如，用C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)和-N(C_1-C_6烷基)$_2$表示)任选且独立由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0220] 结构式(I)和(IA)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0221] 结构式(I)和(IA)的第12变量集如下：

[0222] R^2、R^3和R^4的每一个独立地如结构式(I)和(IA)的第1、2、3、4、5、6、7、8、9或10变量集所述。

[0223] Z^1为-H、-F、-Cl、C_1-C_4卤代烷基(例如，-CF_3)、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)或-CN。

[0224] Z^2为-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$；其中每个所述烷基(例如，用C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)和-N(C_1-C_6烷基)$_2$表示)任选且独立由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0225] 结构式(I)和(IA)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0226] 结构式(I)和(IA)的第13变量集如下：

[0227] R^2、R^3和R^4的每一个独立地如结构式(I)和(IA)的第1、2、3、4、5、6、7、8、9或10变量集所述。

[0228] Z^1为-H、-F、-Cl、C_1-C_4卤代烷基(例如，-CF_3)、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)或-CN。

[0229] Z^2为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0230] 结构式(I)和(IA)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0231] 结构式(I)和(IA)的第14变量集如下：

[0232] R^2、R^3和R^4的每一个独立地如结构式(I)和(IA)的第1、2、3、4、5、6、7、8、9或10变量集所述。

[0233] Z^1为-H、-F、-Cl、-CF_3、-CH_3或-CN。

[0234] Z^2为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0235] 结构式(I)和(IA)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0236] 在结构式(I)和(IA)的第15变量集中,结构式(I)和(IA)的变量(除R*、R和R')的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14变量集所述;且在适用的情况下:

[0237] 每个R*独立地为:i)-H;ii)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基;或iii)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的3-7元碳环:卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基和C_1-C_6烷基,其中每个烷基任选且独立由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基;且

[0238] R和R'各自独立地为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$和-O(C_1-C_6烷基);或任选地R'与R^5和与之相连的氮原子一起形成任选由一个或多个J^{D1}取代的5-7元非芳香族杂环。

[0239] 结构式(I)和(IA)的第16变量集如下:

[0240] J^A和J^B的每一个独立选自卤素、氰基、氧代和Q^1-R^5;或任选地两个J^A和两个J^B分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的环稠合的5-7元环。

[0241] Q^1独立地为键、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-NRCO_2-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-NRSO_2-或-NRSO_2NR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

[0242] J^{C1}和J^{D1}的每一个独立选自以下:卤素、氰基、氧代、R^a、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a、-SO_2R^a、-NR^bR^c、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NRC(O)R^b、-C(O)NR^bR^c、-NRC(O)NR^bR^c、-NRC(O)OR^b、-OCONR^bR^c、-C(O)NRCO_2R^b、-NRC(O)NRC(O)OR^b、-C(O)NR(OR^b)、-$SO_2NR^cR^b$、-NRSO_2R^b和-NR$SO_2NR^cR^b$,或任选地,两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的各个环稠合的5-7元环。

[0243] 结构式(I)和(IA)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14变量集所述。

[0244] 结构式(I)和(IA)的第17变量集如下:

[0245] R^1为-H。

[0246] R^2为-H、-CH_3、-CH_2OH或-NH_2。或者,R^2为-H或-CH_2OH。

[0247] R^3为-H、-F、-Cl、C_{1-4}烷基或C_{1-4}卤代烷基。或者,R^3为-H、-F或-Cl。

[0248] Z^1为-H、-F或-Cl。

[0249] Z^2为-H或任选由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基和-O(C_1-C_4烷基)的取代基取代的C_1-C_6烷基。

[0250] Z^3为-H或任选由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基和-O(C_1-C_4烷基)的取代基取代的C_1-C_6烷基。

[0251] 如适用，剩余变量如以上结构式(IA)和(I)的任一变量集中所述。

[0252] 结构式(I)和(IA)的第18变量集如下：

[0253] R^1为-H。

[0254] R^2为-H或$-CH_2OH$。

[0255] R^3为-H、-F或-Cl。或者，R^3为-F或-Cl。

[0256] Z^1为-H、-F或-Cl。

[0257] Z^2和Z^3为-H。

[0258] 剩余变量各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的任一变量集中所述。

[0259] 结构式(I)和(IA)的第19变量集如下：

[0260] R^5为：i)-H；ii)任选取代的C_1-C_6烷基；iii)任选取代的C_3-C_7非芳香族碳环；iv)任选取代的4-7元非芳香族杂环；v)任选取代的苯基；vi)任选取代的5-6元杂芳环，或任选地，与R和与之相连的氮原子一起形成5-7元任选取代的非芳香族杂环；且

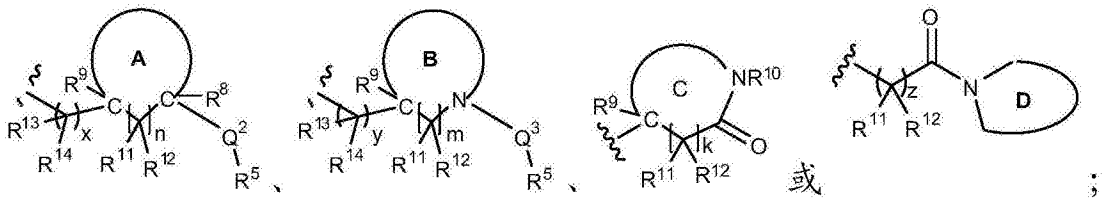
[0261] 用R^5表示的所述烷基任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、-NRCO(C_1-C_4烷基)、-CONR(C_1-C_4烷基)、$-NRCO_2$(C_1-C_4烷基)、任选由一个或多个J^{E1}取代的C_3-C_7非芳香族碳环、任选由一个或多个J^{E1}取代的4-7元非芳香族杂环和任选由一个或多个J^{E1}取代的苯基；且

[0262] 其中用R^5表示的所述碳环、杂环、苯基和杂芳基的每一个独立且任选地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)和$-CO_2H$，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0263] R^1、R^2、R^3、Z^1、Z^2和Z^3各自独立地如以上第17或18变量集所述。

[0264] 剩余变量各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的任一变量集中所述。

[0265] 在一些实施方案中，结构式(IA)和(I)的变量各自独立地如以上任一变量集中所述，条件是：R^4为：

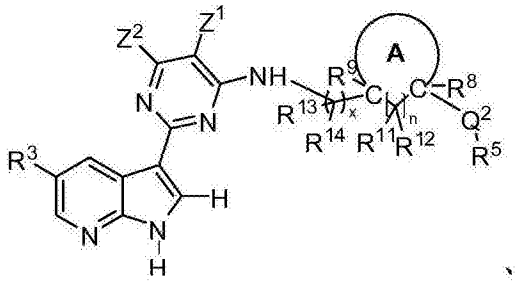
[0266] 

[0267] 当环A和B为3-6元时，n和m各自独立地为0或1；或当环A和B为7-10元时，n和m各自独立地为0、1或2；且

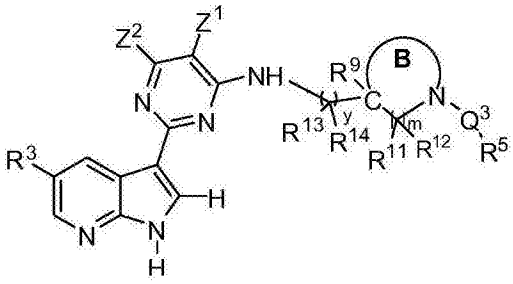
[0268] 若Y^1为键，则R^5既不是-H也不是C_1-C_6脂族基；且

[0269] 若Q^2和Q^3各自独立地为键，则R^5既不是-H也不是C_1-C_6脂族基。

[0270] 在一些实施方案中，本发明涉及以下描绘的结构式II、III、IV和V的任何一个或其药学上可接受的盐表示的化合物用于上述任何应用的用途：

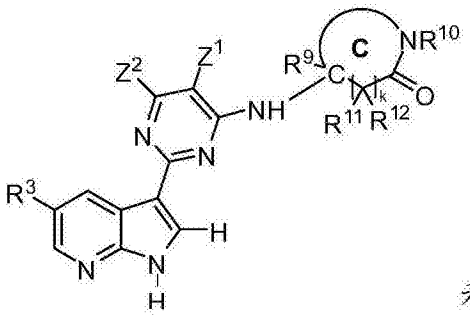


(II)



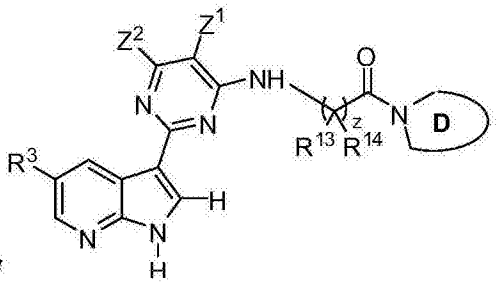
(III)

[0271]



(IV)

和



(V)。

[0272] 结构式II-V的第1变量集如下：

[0273] Z^1为-H、-F、-Cl、C_1-C_4卤代烷基(例如，$-CF_3$)、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)或-CN。

[0274] Z^2为-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0275] R^3为-H、-Cl、-F、-Br、-CN、$-CF_3$、-O(C_1-C_4烷基)、-OH、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。特别地，R^3为-H、-F、-Cl、$-CF_3$、$-NH_2$、-NH(CH_3)或-N(CH_3)$_2$。特别地，R^3为-H、-Cl或-F。特别地，R^3为-Cl。

[0276] 每个R和R'独立地为-H或C_1-C_6烷基。

[0277] 式II-V的环A-D的定义，包括特定变量各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述，其中环A-D的每一个为独立且任选取代的4-7元环。

[0278] 结构式II-V剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0279] 结构式II、III、IV和V的第2变量集如下：

[0280] Z^1为-H、-F、-Cl、$-CF_3$、$-CH_3$或-CN。

[0281] Z^2为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0282] 结构式II-V剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式II-V的第1变量集所述。

[0283] 结构式II、III、IV和V的第3变量集如下：

[0284] Z^1为-H、-F或-CN。

[0285] Z^2为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0286] 结构式II-V剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式II-V的第1变量集所述。

[0287] 结构式II、III、IV和V的第4变量集如下：

[0288] Z^1为-H、-F或-CN。

[0289] Z^2为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0290] R^3为-H、-Cl或-F。

[0291] 结构式II-V剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式II-V的第1变量集所述。

[0292] 结构式II、III、IV和V的第5变量集如下：

[0293] Z^1为-H、-F或-CN。

[0294] Z^2为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0295] R^3为-H、-Cl、-F、$-CF_3$、$-NH_2$、-NH(CH_3)或-N(CH_3)$_2$。

[0296] R^6和R^7各自独立地为-H或$-CH_3$，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0297] 每个R^8独立地为-H、卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

[0298] 每个R^9独立地为-H或$-CH_3$。

[0299] R^{11}和R^{12}各自独立地为-H或$-CH_3$。

[0300] R^{13}和R^{14}各自独立地为-H或$-CH_3$，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0301] 结构式II-V剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式II-V的第1变量集所述。

[0302] 结构式II、III、IV和V的第6变量集如下：

[0303] Z^1为-H、-F或-CN。

[0304] Z^2为-H或任选取代的C_1-C_6烷基。

[0305] R^3为-H、-Cl或-F。

[0306] R^6和R^7各自独立地为-H或$-CH_3$，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0307] 每个R^8独立地为-H、卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

[0308] 每个R^9独立地为-H或$-CH_3$。

[0309] R^{11}和R^{12}各自独立地为-H或$-CH_3$。

[0310] R^{13}和R^{14}各自独立地为-H或$-CH_3$，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0311] 结构式II-V剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式II-V的第1变量集所述。

[0312] 在结构式II-V的第7变量集中,结构式II-V的变量(除R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14})的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式II-V的第1、2、3或4变量集所述;且

[0313] R^6和R^7各自独立地为-H或-C_1-C_4烷基,或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0314] 每个R^8独立地为-H、卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

[0315] 每个R^9独立地为-H或-C_1-C_4烷基。

[0316] R^{11}和R^{12}各自独立地为-H或-C_1-C_4烷基。

[0317] R^{13}和R^{14}各自独立地为-H或-C_1-C_4烷基,或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0318] 在结构式II-V的第8变量集中,结构式II-V的变量的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式II-V的第1变量集所述。

[0319] 条件是,当Q^2-R^5为-OR^5或-NR' R^5时,环A进一步由一个或多个除-H以外的J^A取代。

[0320] 条件是,如果Q^3为-C(O)-,则R^5为经取代的C_1-C_6脂族基(例如,C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基)、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基。在一个实施方案中,C_1-C_6脂族基由一个或多个J^{C1}取代,其中J^{C1}独立选自:任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a、-SO_2R^a、-NR^bR^c、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NRC(O)R^b、-C(O)NR^bR^c、-NRC(O)NR^bR^c、-NRC(O)OR^b、-$OCONR^bR^c$、-C(O)$NRCO_2R^b$、-NRC(O)$NRCO_2R^b$、-C(O)NR(OR^b)、-$SO_2NR^cR^b$、-$NRSO_2R^b$和$NRSO_2NR^cR^b$;或任选地两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的各个环稠合的5-7元环。

[0321] 在结构式II-V的第9变量集中,结构式II-V的变量的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0322] 结构式II-V的第10变量集如下:

[0323] J^A和J^B独立选自卤素、氰基、氧代和Q^1-R^5;或任选地两个J^A和两个J^B分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的环稠合的5-7元环。

[0324] Q^1独立地为键、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-$NRSO_2$NR-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

[0325] Q^2独立地为键、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-$NRSO_2$NR-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

[0326] Q^3独立地为键、-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NR-、-SO_2-、-SO_2N(R)-、-C(O)NRC(O)O-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

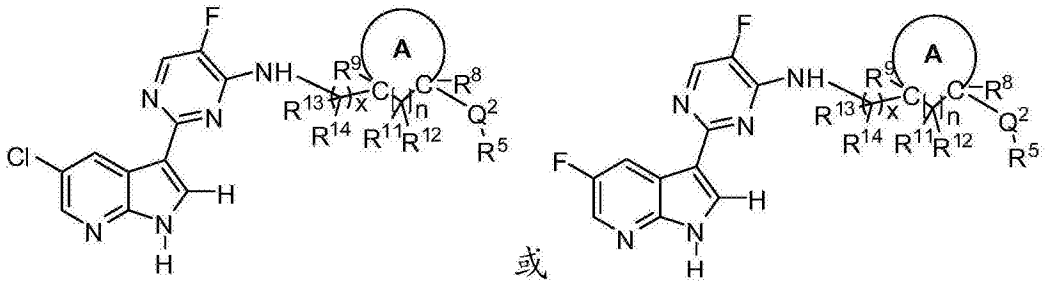
[0327] R^5为:i)-H;ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6脂族基;iii)各自任选且独立由一个或多个J^{C1}取代的C_3-C_8非芳香族碳环或6-10元碳环芳基;或iv)各自任选且独立由一个或多个J^{D1}取代的4-8元非芳香族杂环或5-10元杂芳基。

[0328] J^{C1}和J^{D1}的每一个独立选自以下：卤素、氰基、氧代、R^a、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S(O)R^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^bR^c$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-OC(O)R^b$、$-NRC(O)R^b$、$-C(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)OR^b$、$-OCONR^bR^c$、$-C(O)NRCO_2R^b$、$-NRC(O)NRC(O)OR^b$、$-C(O)NR(OR^b)$、$-SO_2NR^cR^b$、$-NRSO_2R^b$和$-NRSO_2NR^cR^b$，或任选地，两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的各个环稠合的5-7元环。

[0329] 环A为任选且独立地进一步由一个或多个J^A取代的C_3-C_8非芳香族碳环。

[0330] 结构式II-V剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式II-V的第1、2、3、4、5、6、7、8或9变量集所述。

[0331] 在另一实施方案中，本发明涉及以下结构式XI(A)或XI(B)或其药学上可接受的盐表示的化合物用于上述任何应用的用途。

[0332] 

或

XI(A) XI(B)

[0333] 结构式XI(A)和XI(B)的第1变量集如下：

[0334] 环A为任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代的5-7元非芳香族碳环：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-O(C_1$-C_6烷基)、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_1$-C_6烷基)、$-C(O)N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-C(O)(C_1$-C_6-烷基)、$-OC(O)(C_1$-C_6烷基)、$-NHC(O)(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)C(O)(C_1$-C_6烷基)和$-CO_2R^b$；其中所述烷基和烯基的每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_4烷基)、$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$、$-OCO(C_1$-C_4烷基)、$-CO(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，环A为任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代的5-7元非芳香族碳环：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-O(C_1$-C_4烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_4烷基)、$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$、$-C(O)(C_1$-C_4烷基)、$-OC(O)(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$和$-CO_2(C_1$-C_4烷基)，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_4烷基)、$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$、$-OCO(C_1$-C_4烷基)、$-CO(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，环A为任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代的5-7元碳环：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_2烷基)、$-NH(C_1$-C_2烷基$)_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羟基烷氧基、C_1-C_2卤代烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、$-CO_2H$和$-CO_2(C_1$-C_4烷基)。

[0335] R^6和R^7各自独立地为-H或$-CH_3$，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0336] 每个R^8独立地为-H、卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、$-O(C_1$-C_4烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_4烷基)或$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$。

[0337] 每个R^9独立地为-H或$-CH_3$。

[0338] R^{11}和R^{12}各自独立地为-H或-CH_3。

[0339] R^{13}和R^{14}各自独立地为-H或-CH_3，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0340] 每个R和R'独立地为-H或C_1-C_6烷基。

[0341] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0342] 结构式XI(A)和XI(B)的第2变量集如下：

[0343] 环A、R、R'、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第1变量集所述。

[0344] 变量x为0或1并且变量n为0或1。

[0345] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0346] 结构式XI(A)和XI(B)的第3变量集如下：

[0347] 环A、R、R'、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x和n的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第2变量集所述。

[0348] Q^2为-O-、-NR'-、-CO-、-CO_2-、-C(O)NR'-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-NRCO_2-、-OCONR'-、-NRSO_2-、-SO_2NR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。特别地，Q^2为-O-、-NH-、-N(CH_3)-、-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NH-、-C(O)N(CH_3)-、-NHC(O)-、-N(CH_3)C(O)-、-NHC(O)NR'-、-N(CH_3)C(O)NR'-、-NHCO_2-、-N(CH_3)CO_2-、-OC(O)NR'-、-NHSO_2-、-N(CH_3)SO_2-、-SO_2NH-、-SO_2N(CH_3)-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

[0349] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0350] 结构式XI(A)和XI(B)的第4变量集如下：

[0351] 环A、Q^2、R、R'、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x和n的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第3变量集所述。

[0352] R^5独立地为i)-H；ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6-脂族基(例如，C_1-C_6-烷基或C_2-C_6-烯基)；iii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_3-C_8非芳香族碳环；iv)任选由一个或多个J^{C1}取代的苯基；v)任选由一个或多个J^{D1}取代的4-8元非芳香族杂环；或vi)任选由一个或多个J^{D1}取代的5-6元杂芳环。

[0353] J^{C1}和J^{D1}的每一个独立选自卤素、氰基、氧代、R^a、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a-、-SO_2R^a、-NHR^c、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NHC(O)R^b、-C(O)NHR^c、-NHC(O)NHR^c、-NHC(O)OR^b、-O$CONHR^c$、-NHC(O)NHC(O)OR^b、-N(CH_3)R^c、-N(CH_3)C(O)R^b、-C(O)N(CH_3)R^c、-N(CH_3)C(O)NHR^c、-N(CH_3)C(O)OR^b、-OCON(CH_3)R^c、-C(O)NHCO_2R^b、-C(O)N(CH_3)CO_2R^b、-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b、-NHSO_2R^b、-SO_2NHR^b、-SO_2N(CH_3)R^b和-N(CH_3)SO_2R^b。

[0354] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0355] 结构式XI(A)和XI(B)的第5变量集如下：

[0356] Q^2、R、R'、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x和n的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第4变量集所述。

[0357] 环A任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧

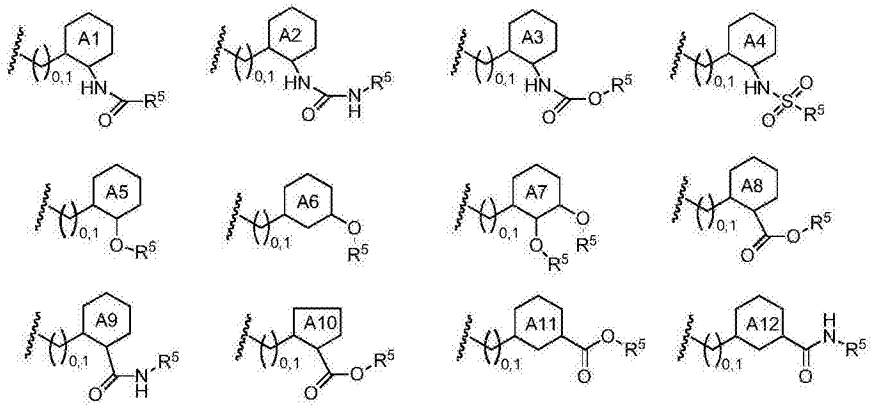
代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$和$-CO_2$(C_1-C_4烷基)，其中每个所述烷基任选且独立由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0358] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

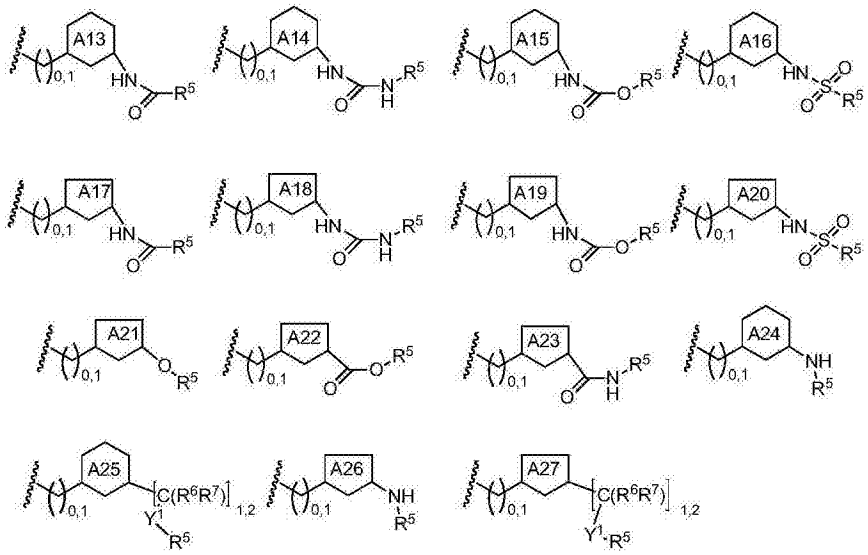
[0359] 结构式XI(A)和XI(B)的第6变量集如下：

[0360] Q^2、R、R'、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x和n的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第5变量集所述。

[0361] 基团-[(C)$_{0-1}R^{13}R^{14}$]-环A-Q^2-R^5独立选自以下描绘的其中一个：



[0362]



[0363] 其中环A1-A27的每一个独立且任选地进一步由一个或多个取代基取代。适合的取代基如结构式XI(A)和XI(B)的第1变量集中环A所述。

[0364] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0365] 结构式XI(A)和XI(B)的第7变量集如下：

[0366] 基团-[$CR^{13}R^{14}$]$_x$-环A-Q^2-R^5、Q^2、R、R'、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x和n的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第6变量集所述。

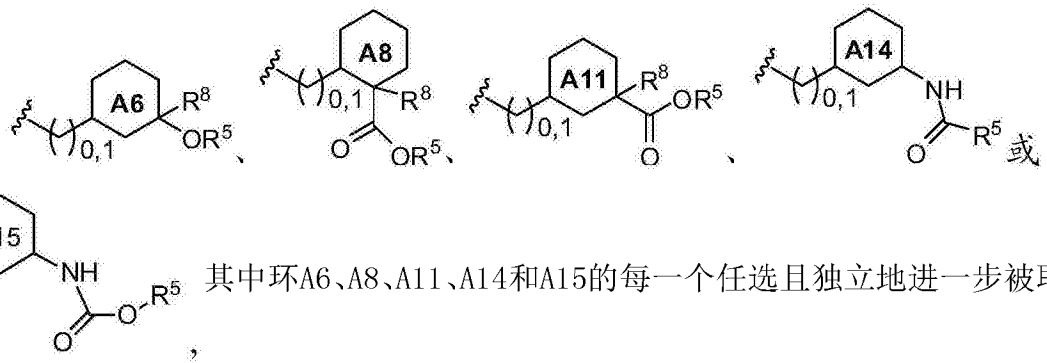
[0367] 每个R^5独立地为：i)-H；ii)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6-脂族基：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、C_3-C_8非芳香族碳环、苯基、4-8元非芳香族杂环和5-6元杂芳基；或iii)C_3-C_7非芳香族碳环、4-7元非芳香族杂环、苯基或5-6元杂芳环，每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)和$-CO_2H$；其中用R^5表示的脂族基、碳环、杂环、苯基和杂芳基的取代基的每个所述烷基独立且任选地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；且其中用R^5表示的C_1-C_6-脂族基的取代基的所述碳环、苯基、杂环和杂芳基的每一个独立且任选地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0368] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0369] 结构式XI(A)和XI(B)的第8变量集如下：

[0370] Q^2、R、R'、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x和n的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第7变量集所述。

[0371] 基团-[(C)$_{0-1}R^{13}R^{14}$]-环A-Q^2-R^5独立选自以下描绘的其中一个：

[0372] 

或，其中环A6、A8、A11、A14和A15的每一个任选且独立地进一步被取代。

[0373] R^8独立地为卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

[0374] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0375] 结构式XI(A)和XI(B)的第9变量集如下：

[0376] 基团-[$CR^{13}R^{14}$]$_x$-环A-Q^2-R^5、Q^2、R、R'、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x和n的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第8变量集所述。

[0377] R^5为：i)-H；ii)任选取代的C_1-C_6烷基；iii)任选取代的C_3-C_7非芳香族碳环；或iv)任选取代的4-7元非芳香族杂环。用R^5表示的每个所述烷基任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、任选取代的C_3-C_7非芳香族碳环和任选取代的4-7元非芳香族杂环。用R^5表示的以及针对由R^5表示的C_1-C_6烷基的取代基

所提及的所述碳环和杂环的每一个独立且任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)和$-CO_2H$，其中每个所述烷基(例如，用C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)和-C(O)O(C_1-C_4烷基)表示)任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

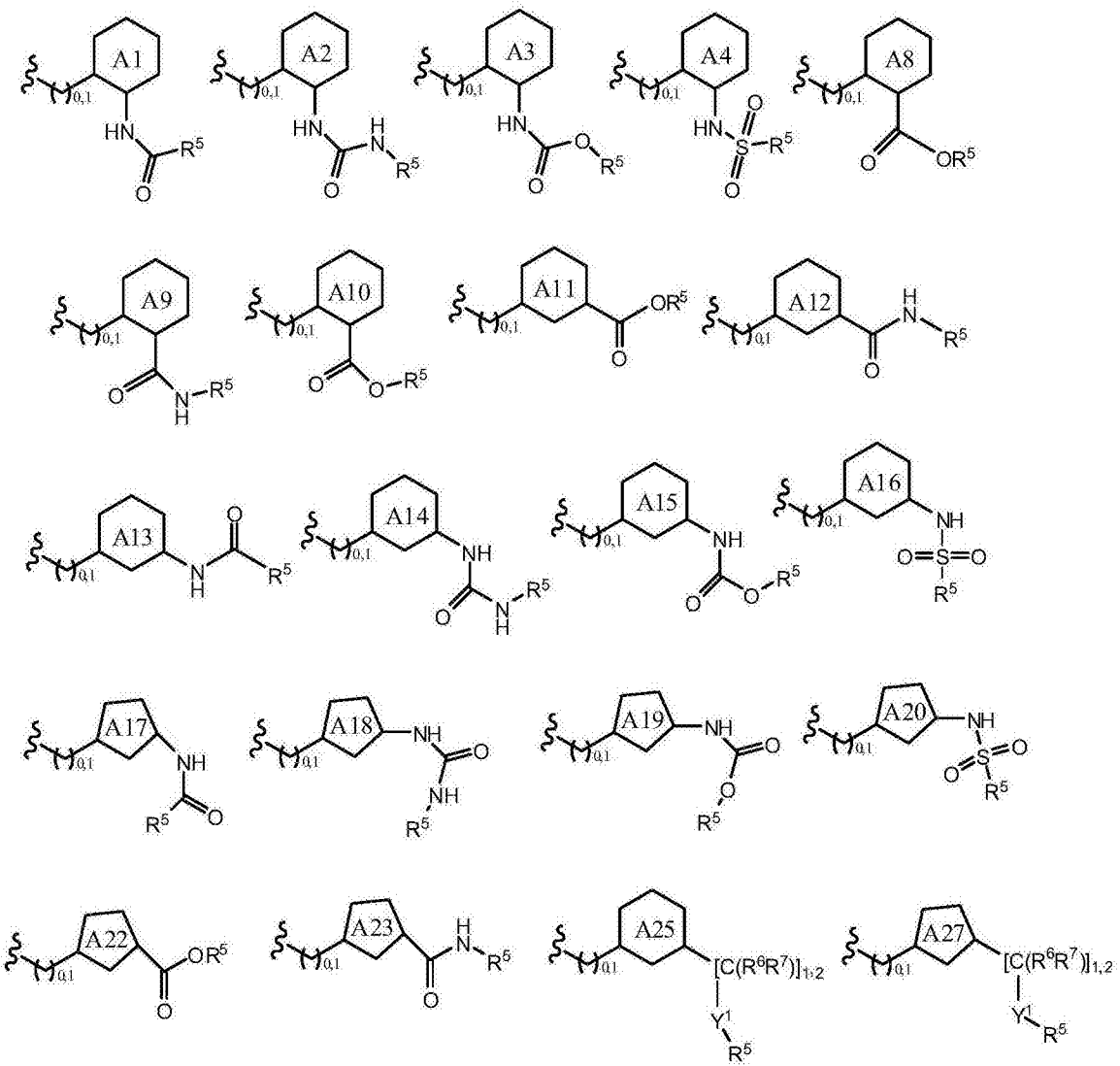
[0378] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0379] 结构式XI(A)和XI(B)的第10变量集如下：

[0380] Q^2、R、R'、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x和n的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第7变量集所述。

[0381] 基团-[(C)$_{0-1}R^{13}R^{14}$]-环A-Q^2-R^5独立选自以下描绘的其中一个：

[0382]



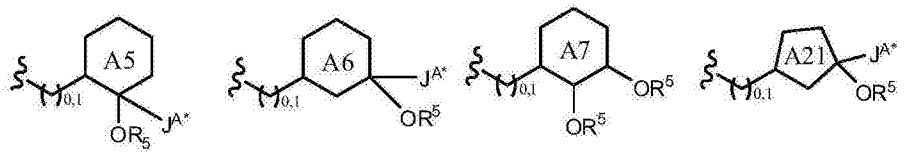
[0383] 其中环A1-A4、A7-A20、A22、A23、A25和A27的每一个独立且任选进一步被取代。适合的取代基如结构式XI(A)和XI(B)的第1变量集中环A所述。

[0384] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

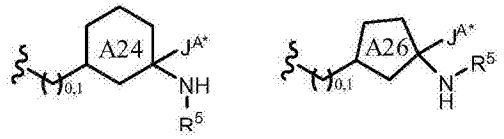
[0385] 结构式XI(A)和XI(B)的第11变量集如下：

[0386] Q^2、R、R'、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x和n的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第7变量集所述。

[0387] 基团-[(C)$_{0-1}R^{13}R^{14}$]-环A-Q^2-R^5独立选自以下描绘的其中一个：



[0388]



[0389] 其中环A5-A7、A21、A24和A26的每一个独立且任选地进一步被取代。适合的取代基如结构式XI(A)和XI(B)的第1变量集中环A所述。

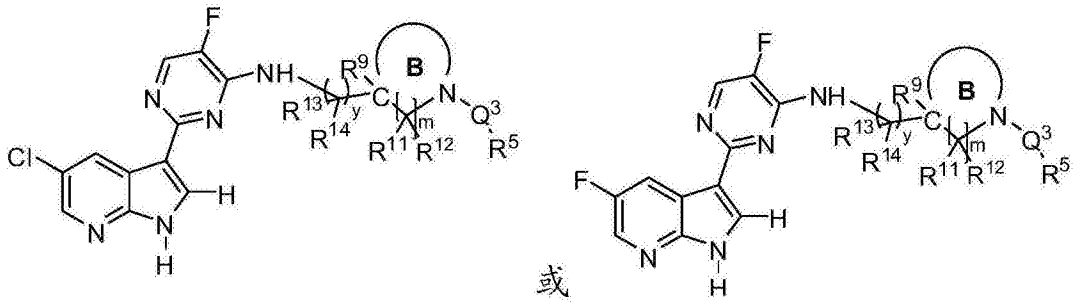
[0390] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0391] 在结构式XI(A)和XI(B)的第12变量集中，结构式XI(A)和XI(B)变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0392] 在结构式XI(A)和XI(B)的第13变量集中，结构式XI(A)和XI(B)变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第16变量集或结构式II-V的第10变量集所述。

[0393] 在另一实施方案中，本发明涉及以下结构式XII(A)或XII(B)或其药学上可接受的盐表示的化合物用于上述任何应用的用途：

[0394]



(XIIA) **(XIIB)，**

[0395] 结构式XII(A)和XII(B)的第1变量集如下：

[0396] 环B为任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代的4-7元非芳香族杂环：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)和-CO_2R^b；其中所述烷基和烯基的每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、

羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，环B任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H和-CO_2(C_1-C_4烷基)，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，环B任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羟基烷氧基、C_1-C_2卤代烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、-CO_2H和-CO_2(C_1-C_4烷基)。

[0397] R^6和R^7各自独立地为-H或-CH_3，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0398] R^9为-H或-CH_3。

[0399] R^{11}和R^{12}各自独立地为-H或-CH_3。

[0400] R^{13}和R^{14}各自独立地为-H或-CH_3，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0401] 每个R和R'独立地为-H或C_1-C_6烷基。

[0402] 结构式XII(A)和XII(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0403] 结构式XII(A)和XII(B)的第2变量集如下：

[0404] 环B、R、R'、R^6、R^7、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XII(A)和XII(B)的第1变量集所述。

[0405] 变量y＝0或1。

[0406] 结构式XII(A)和XII(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0407] 结构式XII(A)和XII(B)的第3变量集如下：

[0408] 环B、R、R'、R^6、R^7、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XII(A)和XII(B)的第2变量集所述。

[0409] Q^3独立地为-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NH-、-C(O)N(CH_3)-、-C(O)NHC(O)O-、-C(O)N(CH_3)C(O)O-、-SO_2-、-SO_2NH-、-SO_2N(CH_3)-或-(CR^6R^7)$_p$-Y^1-。

[0410] 结构式XII(A)和XII(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0411] 结构式XII(A)和XII(B)的第4变量集如下：

[0412] 环B、Q^3、R、R'、R^6、R^7、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XII(A)和XII(B)的第3变量集所述。

[0413] R^5独立地为i)-H；ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6-脂族基(例如，C_1-C_6-烷基或C_2-C_6-烯基)；iii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_3-C_8非芳香族碳环；iv)任选由一个或多个J^{C1}取代的苯基；v)任选由一个或多个J^{D1}取代的4-8元非芳香族杂环；或vi)任选由一个或多个J^{D1}取代的5-6元杂芳环。

[0414] J^{C1}和J^{D1}的每一个独立选自卤素、氰基、氧代、R^a、-OR^b、-SR^b、-SOR^a、-SO_2R^a、-NHR^c、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NHC(O)R^b、-C(O)NHR^c、-NHC(O)NHR^c、-NHC(O)OR^b、-OCONHR^c、-NHC

(O)NHC(O)OR^b、-N(CH$_3$)R^c、-N(CH$_3$)C(O)R^b、-C(O)N(CH$_3$)R^c、-N(CH$_3$)C(O)NHR^c、-N(CH$_3$)C(O)OR^b、-OCON(CH$_3$)R^c、-C(O)NHCO$_2$R^b、-C(O)N(CH$_3$)CO$_2$R^b、-N(CH$_3$)C(O)NHC(O)OR^b、-NHSO$_2$R^b、-SO$_2$NHR^b、-SO$_2$N(CH$_3$)R^{b}和-N(CH$_3$)SO$_2$R^b。

[0415] 结构式XII(A)和XII(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0416] 结构式XII(A)和XII(B)的第5变量集如下：

[0417] 环B、Q^3、R、R'、R^5、R^6、R^7、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和y的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XII(A)和XII(B)的第4变量集所述。

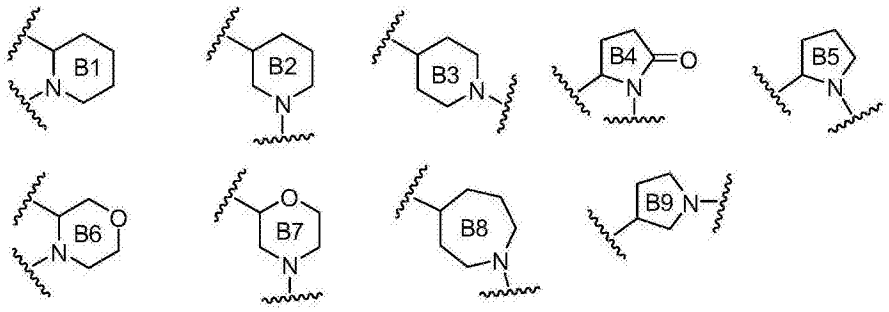
[0418] 环B任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C$_1$-C$_4$烷基、-O(C$_1$-C$_4$烷基)、-NH$_2$、-NH(C$_1$-C$_4$烷基)、-N(C$_1$-C$_4$烷基)$_2$、-C(O)(C$_1$-C$_4$烷基)、-CO$_2$H和-CO$_2$(C$_1$-C$_4$烷基)，其中每个所述烷基任选且独立由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、-NH$_2$、-NH(C$_1$-C$_4$烷基)、-N(C$_1$-C$_4$烷基)$_2$、-OCO(C$_1$-C$_4$烷基)、-CO(C$_1$-C$_4$烷基)、-CO$_2$H、-CO$_2$(C$_1$-C$_4$烷基)和C$_1$-C$_4$烷氧基。

[0419] 结构式XII(A)和XII(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0420] 结构式XII(A)和XII(B)的第6变量集如下：

[0421] Q^3、R、R'、R^5、R^6、R^7、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和y的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XII(A)和XII(B)的第5变量集所述。

[0422] 环B独立选自以下描绘的结构之一：

[0423] 

[0424] 其中环B1-B9的每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C$_1$-C$_4$烷基、-O(C$_1$-C$_4$烷基)、-NH$_2$、-NH(C$_1$-C$_4$烷基)、-N(C$_1$-C$_4$烷基)$_2$、-C(O)(C$_1$-C$_4$烷基)、-CO$_2$H和-CO$_2$(C$_1$-C$_4$烷基)，其中每个所述烷基任选且独立由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH$_2$、-NH(C$_1$-C$_4$烷基)、-N(C$_1$-C$_4$烷基)$_2$、-OCO(C$_1$-C$_4$烷基)、-CO(C$_1$-C$_4$烷基)、-CO$_2$H、-CO$_2$(C$_1$-C$_4$烷基)和C$_1$-C$_4$烷氧基。特别地，环B1-B9的每一个任选且独立由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH$_2$、-NH(C$_1$-C$_2$烷基)、-NH(C$_1$-C$_2$烷基)$_2$、C$_1$-C$_2$烷基、C$_1$-C$_2$卤代烷基、C$_1$-C$_2$羟基烷基、C$_2$-C$_4$烷氧基烷基、C$_1$-C$_2$烷氧基、C$_1$-C$_2$羟基烷氧基、C$_1$-C$_2$卤代烷氧基、C$_2$-C$_4$烷氧基烷氧基、-CO$_2$H和-CO$_2$(C$_1$-C$_4$烷基)。

[0425] 结构式XII(A)和XII(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0426] 结构式XII(A)和XII(B)的第7变量集如下：

[0427] 环B、Q^3、R、R'、R^5、R^6、R^7、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和y的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XII(A)和XII(B)的第6变量集所述。

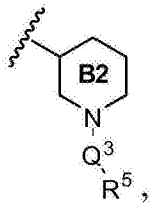
[0428] 每个R^5独立地为:i)-H;ii)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6-脂族基:卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、C_3-C_8非芳香族碳环、苯基、4-8元非芳香族杂环和5-6元杂芳基;或iii)C_3-C_7非芳香族碳环、4-7元非芳香族杂环、苯基或5-6元杂芳环,每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)和$-CO_2H$;其中用R^5表示的脂族基、碳环、杂环、苯基和杂芳基的取代基的每个所述烷基独立且任选地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基;且其中用R^5表示的C_1-C_6-脂族基的取代基的所述碳环、苯基、杂环和杂芳基的每一个独立且任选地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0429] 结构式XII(A)和XII(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0430] 结构式XII(A)和XII(B)的第8变量集如下:

[0431] Q^3、R、R'、R^5、R^6、R^7、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和y的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XII(A)和XII(B)的第7变量集所述。

[0432] 基团(环B)-Q^3-R^5为:

[0433] 

,

[0434] 其中环B2任选且独立地进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羟基烷氧基、C_1-C_2卤代烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、$-CO_2H$和$-CO_2$(C_1-C_4烷基)。

[0435] 结构式XII(A)和XII(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0436] 结构式XII(A)和XII(B)的第9变量集如下:

[0437] 基团(环B)-Q^3-R^5、Q^3、R、R'、R^6、R^7、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和y的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XII(A)和XII(B)的第8变量集所述。

[0438] R^5为:i)-H;ii)任选取代的C_1-C_6烷基;iii)任选取代的C_3-C_7非芳香族碳环;或iv)任选取代的4-7元非芳香族杂环,其中用R^5表示的所述烷基任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、任选取代的C_3-C_7非芳香族碳

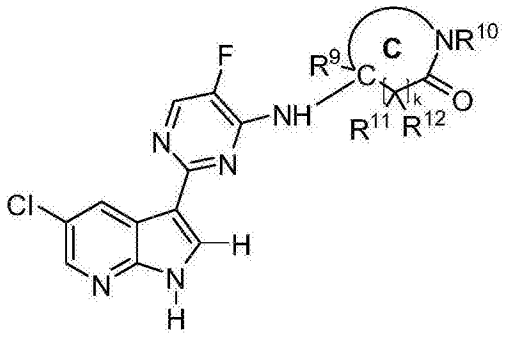
环和任选取代的4-7元非芳香族杂环。用R^5表示的以及针对由R^5表示的C_1-C_6烷基的取代基所提及的所述碳环和杂环的每一个独立且任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)和$-CO_2H$，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0439] 结构式XII(A)和XII(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0440] 在结构式XII(A)和XII(B)的第10变量集中，结构式XII(A)和XII(B)变量的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0441] 在结构式XII(A)和XII(B)的第11变量集中，结构式XII(A)和XII(B)变量的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第16变量集或结构式II-V的第10变量集中所述。

[0442] 在另一实施方案中，本发明通常针对以下结构式XIII或其药学上可接受的盐表示的化合物用于上述任何应用的用途。

[0443] 

(XIII)。

[0444] 结构式XIII的第1变量集如下：

[0445] 环C为任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代的5-7元非芳香族杂环：卤素、氰基、羟基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)和$-CO_2R^b$；其中所述烷基和烯基的每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，环C任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$和$-CO_2$(C_1-C_4烷基)，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，环C任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰

基、羟基、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羟基烷氧基、C_1-C_2卤代烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、-CO_2H和-CO_2(C_1-C_4烷基)。

[0446] R^6和R^7各自独立地为-H或-CH_3,或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0447] R^9为-H或-CH_3。

[0448] R^{11}和R^{12}各自独立地为-H或-CH_3。

[0449] 每个R和R'独立地为-H或C_1-C_6烷基。

[0450] 结构式XIII剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0451] 结构式XIII的第2变量集如下:

[0452] 环C、R、R'、R^6、R^7、R^9、R^{11}和R^{12}的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XIII的第1变量集所述。

[0453] R^{10}为-H或C_1-C_6-烷基。

[0454] 结构式XIII剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0455] 结构式XIII的第3变量集如下:

[0456] R、R'、R^6、R^7、R^9、R^{10}、R^{11}和R^{12}的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XIII的第1变量集所述。

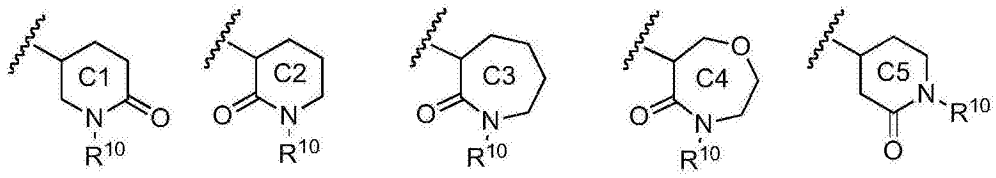
[0457] 环C为任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代的5-7元非芳香族杂环:卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-CO_2H和-CO_2(C_1-C_4烷基),其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0458] 结构式XIII剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0459] 结构式XIII的第4变量集如下:

[0460] R、R'、R^6、R^7、R^9、R^{10}、R^{11}和R^{12}的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XIII的第2变量集所述。

[0461] 环C独立选自:

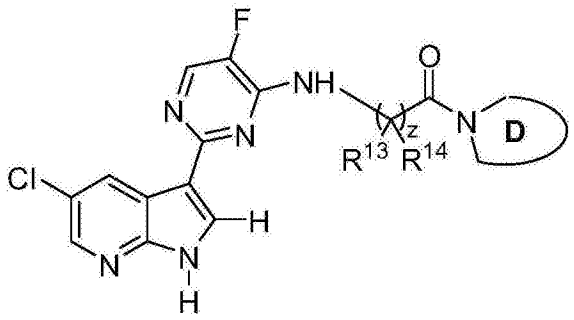
[0462] 

[0463] 其中环C1-C5的每一个任选且独立地被取代。适合的取代基如结构式XIV的第1变量集中环C所述。

[0464] 结构式XIII剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0465] 在结构式XIII的第5变量集中,结构式XIII变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0466] 在另一实施方案中，本发明通常针对以下结构式XIV或其药学上可接受的盐表示的化合物用于上述任何应用的用途。

[0467] 

(XIV)。

[0468] 结构式XIV的第1变量集如下：

[0469] 环D为任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的4-7元非芳香族杂环：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-O(C_1$-C_6烷基)、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_1$-C_6烷基)、$-C(O)N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-C(O)(C_1$-C_6-烷基)、$-OC(O)(C_1$-C_6烷基)、$-NHC(O)(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)C(O)(C_1$-C_6烷基)和$-CO_2R^b$；其中所述烷基和烯基的每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_4烷基)、$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$、$-OCO(C_1$-C_4烷基)、$-CO(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，环D任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-O(C_1$-C_4烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_4烷基)、$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$、$-C(O)(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$和$-CO_2(C_1$-C_4烷基)，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_4烷基)、$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$、$-OCO(C_1$-C_4烷基)、$-CO(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，环D任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_2烷基)、$-NH(C_1$-C_2烷基$)_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羟基烷氧基、C_1-C_2卤代烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、$-CO_2H$和$-CO_2(C_1$-C_4烷基)。

[0470] R^6和R^7各自独立地为-H或$-CH_3$，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0471] R^{13}和R^{14}各自独立地为-H或$-CH_3$，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0472] R和R'的每一个独立地为-H或C_1-C_6烷基。

[0473] 结构式XIV剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0474] 结构式XIV的第2变量集如下：

[0475] 环D、R、R'、R^6、R^7、R^{13}和R^{14}的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XIV的第1变量集所述。

[0476] 值z为1。

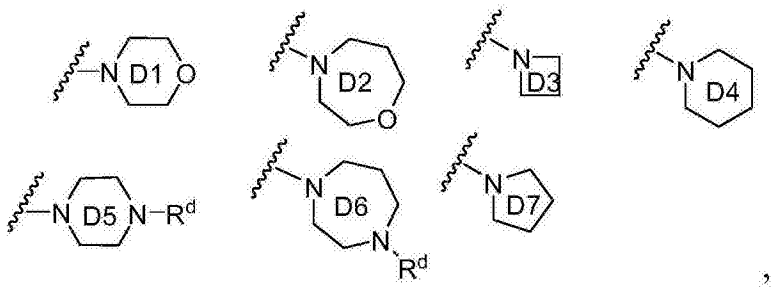
[0477] 结构式XIV剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0478] 结构式XIV的第3变量集如下：

[0479] z、R、R'、R^6、R^7、R^{13}和R^{14}的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XIV的第2变量

集所述。

[0480] 环D独立选自：

[0481] 

[0482] 其中环D1-D7的每一个任选且独立地被取代。适合的取代基如结构式XIV的第1变量集中环D所述。

[0483] 每个R^d独立地为-H、C_1-C_6烷基或-C(O)(C_1-C_6烷基)，其中每个所述烷基部分任选且独立由一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、$-N(C_1-C_4烷基)_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，每个R^d独立地为-H或任选且独立由一个或多个选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、$-N(C_1-C_4烷基)_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0484] 结构式XIV剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

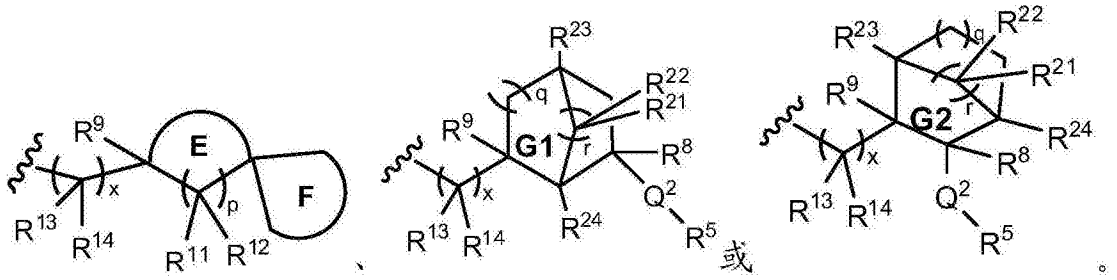
[0485] 在结构式XIV的第4变量集中，结构式XIV变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(I)和(IA)的第1变量集所述。

[0486] 在另一实施方案中，结构式I-IV和XI-XIV的化合物及其药学上可接受的盐独立地如上所述；且条件是在适用的情况下，如果Y^1为键，则R^5既不是-H也不是未取代的C_1-C_6脂族基。特别地，如果如果Y^1为键，则R^5为经取代的C_1-C_6脂族基、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环和任选取代的5-10元杂芳基。特别地，用R^5表示的C_1-C_6脂族基由一个或多个J^{C1}取代，其中J^{C1}独立选自：任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环、任选取代的5-10元杂芳基、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S(O)R^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^bR^c$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-OC(O)R^b$、$-NRC(O)R^b$、$-C(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)OR^b$、$-OCONR^bR^c$、$-C(O)NRCO_2R^b$、$-NRC(O)NRCO_2R^b$、$-C(O)NR(OR^b)$、$-SO_2NR^cR^b$、$-NRSO_2R^b$和$-NRSO_2NR^cR^b$；或任选地两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的各个环稠合的5-7元环。

[0487] 在又一实施方案中，结构式IA-IV和XI-XIV的化合物及其药学上可接受的盐独立地如上所述；且条件是在适用的情况下，如果Q^2为键，则R^5既不是-H也不是C_1-C_6脂族基；且条件是，如果Q^3为键，则R^5既不是-H也不是C_1-C_6脂族基。特别地，如果Q^2和Q^3各自独立地为键，则R^5为任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基。特别地，如果Q^2和Q^3各自独立地为键，则R^5为任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环或任选取代的4-8元非芳香族杂环。

[0488] 在又一实施方案中，化合物用结构式(I)或其药学上可接受的盐表示，其中式中每个变量独立地如上所述，并且其中：

[0489] R^4为：

[0490] 

[0491] 环E为任选进一步由一个或多个J^A取代的C_4-C_8非芳香族碳环。

[0492] 环F为任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元非芳香族杂环。

[0493] 环G1和G2的每一个独立地为任选由一个或多个J^A取代的5-10元非芳香族桥连碳环。

[0494] Q^2独立地为键、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2NR'$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

[0495] R^5为:i)-H;ii)任选取代的C_1-C_6烷基;iii)任选取代的C_3-C_7非芳香族碳环;或iv)任选取代的4-7元非芳香族杂环;或任选地,与R和与之相连的氮原子一起形成5-7元任选取代的非芳香族杂环。用R^5表示的烷基任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、任选取代的C_3-C_7非芳香族碳环和任选取代的4-7元非芳香族杂环;其中用R^5表示的以及针对由R^5表示的C_1-C_6烷基的取代基所提及的所述碳环和杂环独立且任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)和-CO_2H,其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0496] R^8和R^9的每一个独立地为-H、卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

[0497] R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自独立地为-H、卤素或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、氧代、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基;或任选地,R^{13}和R^{14}和与之相连的碳原子一起形成任选由一个或多个甲基取代的环丙烷环。

[0498] R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}各自独立地为-H、卤素、-OH或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、氧代、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基。

[0499] p和q各自独立地为0、1或2。

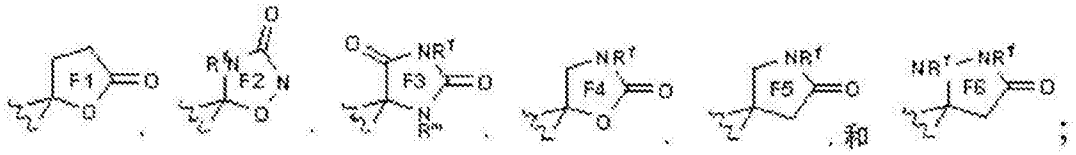
[0500] x为0、1或2。

[0501] r为1或2。

[0502] 结构式I剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式I的第1-15变量集中的任一个所述。

[0503] 在又一实施方案中,结构式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐独立地如前

段所述;且环F选自环F1-F6的任一个:

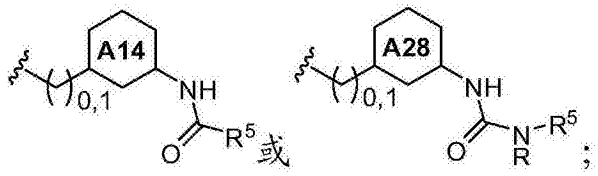
[0504] 

[0505] 环F1-F6的每一个任选且独立地被取代;且

[0506] 每个R^f独立地为-H或任选且独立由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基卤素、氰基、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基。

[0507] 在又一实施方案中,结构式(XIA)或(XIB)或其药学上可接受的盐表示的化合物如上所述;且

[0508] 基团-[C($R^{13}R^{14}$)]$_x$-环A-Q^2-R^5独立地为:

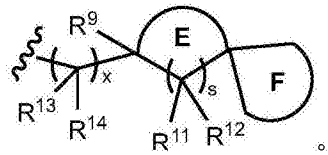
[0509]  其中:

[0510] 环A14和A28的每一个任选且独立地进一步被取代;且

[0511] 结构式(XIA)和(XIB)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(XIA)和(XIB)的第1-11变量集中的任一个所述。

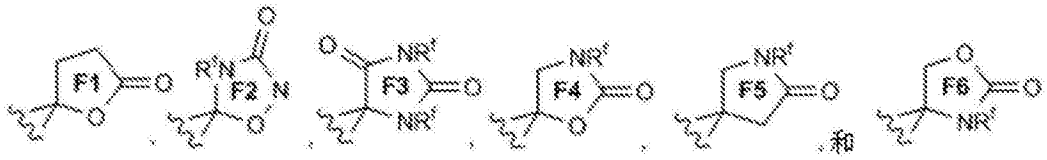
[0512] 在又一实施方案中,结构式(XIA)或(XIB)或其药学上可接受的盐表示的化合物独立地如前段所述;且R^5为任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_7非芳香族碳环或任选取代的4-7元非芳香族杂环;或任选地,与R和与之相连的氮原子一起形成5-7元任选取代的非芳香族杂环。特别地,R^5为任选取代的4-7元非芳香族杂环;或任选地,与R和与之相连的氮原子一起形成5-7元任选取代的非芳香族杂环。

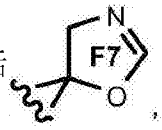
[0513] 在又一实施方案中,化合物用结构式(IA)或(I)或其药学上可接受的盐表示,其中:

[0514] R^4为:  。

[0515] 环E为任选进一步由一个或多个J^A取代的C_4-C_{10}非芳香族碳环。

[0516] 环F为任选进一步由一个或多个J^{E1}取代的4-8元非芳香族杂环。环F的具体实例包括:

[0517] 

[0518] 另外的实例包括  , 环F1-F7的每一个任选且独立地被取代。环F(包括环

F1-F7)的示例性取代基包括卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷氧基和任选由一个或多个选自卤素、氰基、羟基和-O(C_1-C_4烷基)的取代基取代的C_1-C_4烷基。

[0519] R^f独立地为-H或任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基。

[0520] R^9独立地为-H、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6烷氧基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6羧基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基或C_2-C_6烷氧基烷氧基。

[0521] R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自独立地为-H、卤素或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、氧代、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基。

[0522] 任选地,R^{13}和R^{14}和与之相连的碳原子一起形成任选由一个或多个甲基取代的环丙烷环。

[0523] s为0、1或2。

[0524] x为0、1或2。

[0525] 剩余变量各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的任何一变量集所述。

[0526] 在又一实施方案中,化合物用结构式(I)或(IA)或其药学上可接受的盐表示,其中:

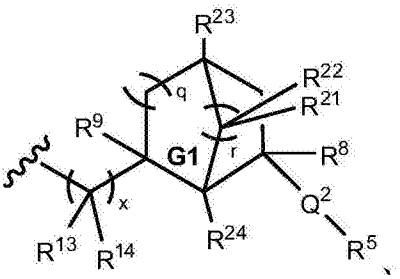
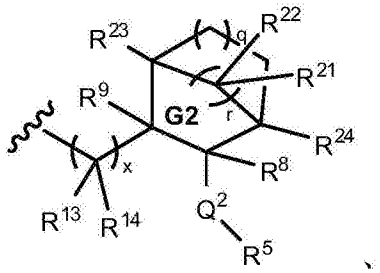
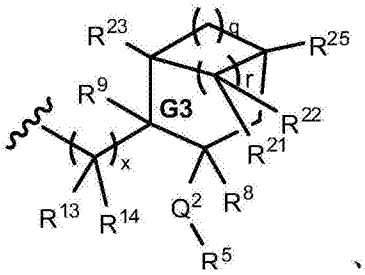
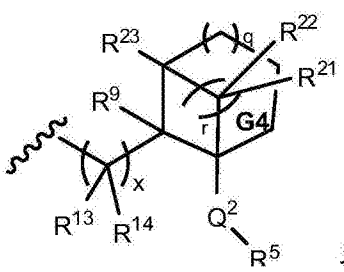
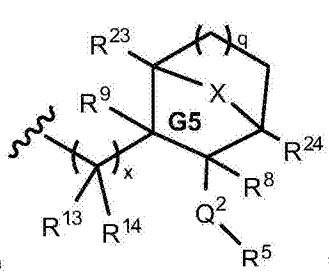
[0527] 环E为任选进一步由一个或多个J^A取代的C_4-C_8非芳香族碳环。

[0528] R^9独立地为-H、卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

[0529] 其它变量各自独立地如前段所述。

[0530] 在又一个实施方案中,化合物用结构式(IA)或(I)或其药学上可接受的盐表示,其中:

[0531] R^4为:

[0532]  、  、  、  、  或。

[0533] 环G1-G4的每一个独立地为任选进一步由一个或多个J^A取代的5-10元非芳香族桥连的环。

[0534] 环G5为任选进一步由一个或多个J^B取代的5-10元非芳香族桥连的环。

[0535] X为-O-、-S-或-NR^g-。

[0536] R^8和R^9各自独立地为-H、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6烷氧基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6羧基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基或C_2-C_6烷氧基烷氧基。

[0537] R^{13}和R^{14}各自独立地为-H、卤素或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、氧代、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基。

[0538] 任选地，R^{13}和R^{14}和与之相连的碳原子一起形成任选由一个或多个甲基取代的环丙烷环。

[0539] R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地为-H、卤素、-OH、C_1-C_6烷氧基或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、氧代、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基。特别地，R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地为-H、卤素、-OH、C_1-C_6烷氧基或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)。

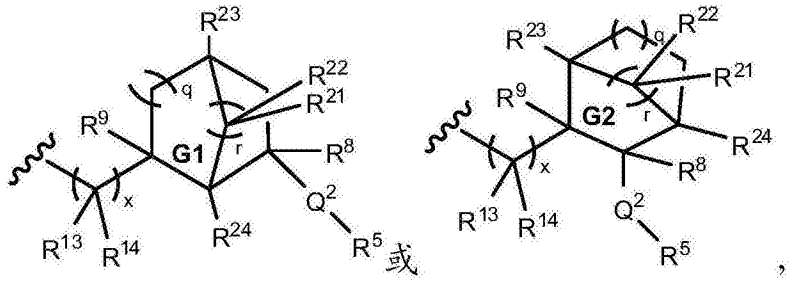
[0540] R^g为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、氧代、羟基、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基。

[0541] q为0、1或2；x为0、1或2；且r为1或2。

[0542] 剩余变量各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的任何一变量集所述。

[0543] 在又一个实施方案中，化合物用结构式(IA)或(I)或其药学上可接受的盐表示，其中：

[0544] R^4为：

[0545] 

，

[0546] 其中环G1和G2各自独立地为任选进一步由一个或多个J^A取代的5-10元非芳香族桥连的环。

[0547] R^8和R^9的每一个独立地为-H、卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

[0548] R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}各自独立地为-H、卤素、-OH或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、氧代、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代

烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基。

[0549] Q^2独立地为键、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2NR'$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。或者，Q^2独立地为-O-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-CO_2SO_2-、-$P(O)_2O$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。或者，Q^2独立地为-O-或-CO_2-。

[0550] 在一些实施方案中，环E和G(包括G1-G5)任选且独立地进一步由一个或多个J^A(对于碳环而言)或J^B(对于杂环而言)取代，其中J^A和J^B的每一个独立选自卤素、氰基、氧代、-NCO和Q^1-R^5，并且其中：

[0551] Q^1独立地为键、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2NR'$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-；且Y^1独立地为键、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2$-或-$NRSO_2NR'$-。

[0552] 或者：Q^1独立地为键、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2NR'$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-；且Y^1独立地为-O-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-或-OC(O)NR-。

[0553] 在又一实施方案中，Q^1和Y^1各自独立地如前段所述，并且：

[0554] R^5独立地为：i)-H；ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6-脂族基；iii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_3-C_8非芳香族碳环；iv)任选由一个或多个J^{C1}取代的苯基；v)任选由一个或多个J^{D1}取代的4-8元非芳香族杂环；或vi)任选由一个或多个J^{D1}取代的5-6元杂芳环；且

[0555] J^{C1}和J^{D1}的每一个独立选自卤素、氰基、氧代、R^a、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a、-SO_2R^a、-NHR^c、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NHC(O)R^b、-C(O)NHR^c、-NHC(O)NHR^c、-NHC(O)OR^b、-$OCONHR^c$、-NHC(O)NHC(O)OR^b、-N(CH_3)R^c、-N(CH_3)C(O)R^b、-C(O)N(CH_3)R^c、-N(CH_3)C(O)NHR^c、-N(CH_3)C(O)OR^b、-OCON(CH_3)R^c、-C(O)$NHCO_2R^b$、-N(CH_3)C(O)N(CH_3)CO_2R^b、-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b、-$NHSO_2R^b$、-SO_2NHR^b、-$SO_2N(CH_3)R^b$和-N(CH_3)SO_2R^b。

[0556] 在一些特定实施方案中，化合物用结构式(IA)或(I)表示，其中：

[0557] R^1为-H。

[0558] R^2为-H、-CH_3、-CH_2OH或-NH_2。特别地，R^2为-H或-CH_2OH。

[0559] R^3为-H、-F、-Cl、C_{1-4}烷基或C_{1-4}卤代烷基。或者，R^3为-H、-F或-Cl。

[0560] Z^1为-H、-F或-Cl。

[0561] Z^2为-H或任选由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基和-O(C_1-C_4烷基)的取代基取代的C_1-C_6烷基。

[0562] Z^3为-H或任选由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基和-O(C_1-C_4烷基)的取代基取代的C_1-C_6烷基。

[0563] R^5为：i)-H；ii)任选取代的C_1-C_6烷基；iii)任选取代的C_3-C_7非芳香族碳环；iv)任选取代的4-7元非芳香族杂环；v)任选取代的苯基；vi)任选取代的5-6元杂芳环；或任选地，与R和与之相连的氮原子一起形成5-7元任选取代的非芳香族杂环；且

[0564] 用R^5表示的所述烷基任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、-NRCO(C_1-C_4烷基)、-CONR(C_1-C_4烷基)、$-NRCO_2$(C_1-C_4烷基)、任选由一个或多个J^{E1}取代的C_3-C_7非芳香族碳环、任选由一个或多个J^{E1}取代的4-7元非芳香族杂环和任选由一个或多个J^{E1}取代的苯基；且

[0565] 其中用R^5表示的所述碳环、杂环、苯基和杂芳基的每一个独立且任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)和$-CO_2H$，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0566] 包括含环E和F表示的螺环或环G1-G5表示的桥连的环的R^4在内的剩余变量各自独立地如前面4个实施方案中的任一个所述。

[0567] 在又一实施方案中，化合物用结构式(IA)或(I)表示，其中变量的值各自独立地如前面的实施方案所述，除：

[0568] Z^2为-H；

[0569] Z^3为-H；

[0570] R^5独立地为：i)-H；或ii)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6-烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、C_3-C_8非芳香族碳环、4-8元非芳香族杂环、苯基和5-6元杂芳基；

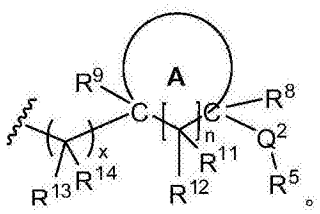
[0571] 其中用R^5表示的C_1-C_6-烷基的取代基中涉及的每个所述烷基独立且任选地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；且

[0572] 其中用R^5表示的C_1-C_6-烷基的取代基中涉及的所述碳环、苯基、杂环和杂芳基的每一个独立且任选地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0573] 在又一实施方案中，环E、G1-G5的每一个独立且任选地由一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)和$-CO_2R^b$；其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，环E、G1-G5的每一个独立且任选地由一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基和任选由一个或多个选自卤素、氰基、羟基和-O(C_1-C_4烷基)的取代基取代的C_1-C_4烷基。

[0574] 在又一实施方案中，化合物用结构式(IA)或(I)或其药学上可接受的盐表示，其

中：

[0575] R^4为：  。

[0576] 环A为非芳香族5-10元桥连碳环或杂环，或环A和R^8任选形成非芳香族5-10元桥连碳环或杂环，或环A和R^9任选形成非芳香族5-10元桥连碳环或杂环，或环A和R^{11}任选形成非芳香族5-10元桥连碳环或杂环，其中每个所述碳环独立且任选地由一个或多个J^A取代并且其中每个碳环独立且任选地由一个或多个J^B取代。

[0577] R^1为-H。

[0578] R^2为-H、$-CH_3$、$-CH_2OH$或$-NH_2$。特别地，R^2为-H或$-CH_2OH$。

[0579] R^3为-H、-F、-Cl、C_{1-4}烷基(例如，$-CH_3$或$-C_2H_5$)或C_{1-4}卤代烷基(例如，$-CF_3$)。或者，R^3为-H、-F或-Cl。

[0580] Z^1为-H、-F或-Cl。

[0581] Z^2为-H或任选由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基和-O(C_1-C_4烷基)的取代基取代的C_1-C_6烷基。

[0582] Z^3为-H或任选由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基和-O(C_1-C_4烷基)的取代基取代的C_1-C_6烷基。

[0583] Q^2独立地为-O-、$-CO_2-$、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、$-NRCO_2-$、-OC(O)NR'-、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR^a)O-、$-P(O)_2O-$、$-CO_2SO_2-$或$-(CR^6R^7)_p-Y^1-$。

[0584] Y^1为-O-、$-CO_2-$、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、$-NRCO_2-$、-OC(O)NR'-、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR^a)O-、$-P(O)_2O-$或$-CO_2SO_2-$。

[0585] R^5为：i)-H；ii)任选取代的C_1-C_6烷基；iii)任选取代的C_3-C_7非芳香族碳环；iv)任选取代的4-7元非芳香族杂环；v)任选取代的苯基；vi)任选取代的5-6元杂芳环；或任选地，与R和与之相连的氮原子一起形成5-7元任选取代的非芳香族杂环；且

[0586] 用R^5表示的所述烷基任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、-NRCO(C_1-C_4烷基)、-CONR(C_1-C_4烷基)、$-NRCO_2$(C_1-C_4烷基)、任选由一个或多个J^{E1}取代的C_3-C_7非芳香族碳环、任选由一个或多个J^{E1}取代的4-7元非芳香族杂环和任选由一个或多个J^{E1}取代的苯基；

[0587] 其中用R^5表示的所述碳环、杂环、苯基和杂芳基的每一个独立且任选地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)和$-CO_2H$，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0588] R^8和R^9的每一个独立地为-H、卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟

基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

[0589] R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自独立地为-H、卤素或任选由一个或多个独立选自卤素、羟基和C_1-C_6烷氧基的取代基取代的C_1-C_6烷基。

[0590] J^A和J^B的每一个独立选自卤素、氰基、羟基、C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)和$-CO_2R^b$;其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

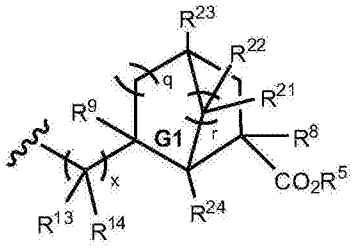
[0591] n为0或1。

[0592] x为0或1。

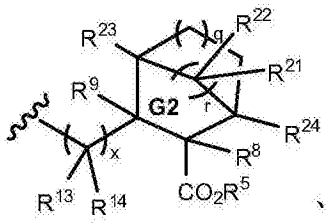
[0593] 剩余变量各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的任一变量集所述。

[0594] 在又一实施方案中,化合物用结构式(IA)或(I)或其药学上可接受的盐表示,其中:

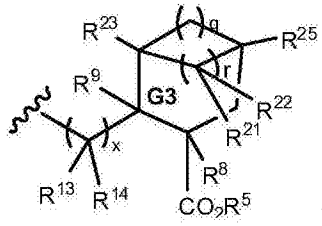
[0595] R^4 为:



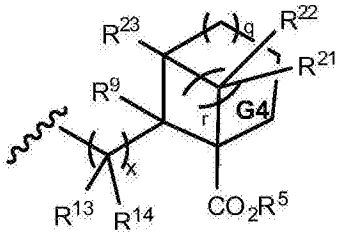
、



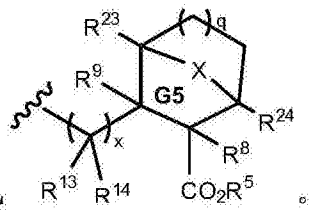
、



、



或



。

[0596] 环G1-G4的每一个独立地为任选进一步由一个或多个J^A取代的5-10元非芳香族桥连碳环,并且环G5为任选进一步由一个或多个J^B取代的5-10元非芳香族桥连杂环。

[0597] X为-O-、-S-或$-NR^g-$。

[0598] R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地为-H、卤素、-OH、C_1-C_6烷氧基或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、羟基、C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)。

[0599] R^g为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、氧代、羟基、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基。

[0600] q为0、1或2。

[0601] r为1或2。

[0602] 剩余变量各自独立地如前段中所述。

[0603] 在又一实施方案中，化合物用结构式(IA)或(I)或其药学上可接受的盐表示，其中变量各自独立地如前段中所述，以下描述的除外：

[0604] R^1为-H。

[0605] R^2为-H。

[0606] R^3为-H、-F、-Cl、C_{1-4}烷基或C_{1-4}卤代烷基。或者，R^3为-H、-F或-Cl。

[0607] Z^1为-H、-F或-Cl。

[0608] Z^2为-H。

[0609] Z^3为-H。

[0610] X为-O-。

[0611] R^5为-H、任选取代的C_1-C_6烷基、或任选取代的苯基。

[0612] 每个R^8独立地为-H、卤素、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基或-O(C_1-C_4烷基)。

[0613] R^9、R^{13}和R^{14}的每一个独立地为-H或C_1-C_4烷基。

[0614] R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地为-H、卤素、-OH、C_1-C_6烷氧基或任选由一个或多个独立选自卤素、羟基、C_1-C_6烷基和-O(C_1-C_6烷基)的取代基取代的C_1-C_6烷基。特别地，R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地为-H、C_{1-6}烷基或C_{16}卤代烷基。

[0615] 每个环G1-G5独立且任选地由一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、任选由一个或多个选自卤素、羟基和C_1-C_4烷氧基的取代基取代的C_1-C_4烷基。

[0616] 在又一实施方案中，化合物用结构式I-V(以下参考结构式I-IV，包括结构式I、IA、II、III、IV、V和VI)和XI(A)-XIV(以下参考结构式XI(A)-XIV，包括结构式XIA、XIB、XIIA、XIIB、XIII和XIV)的任何一个表示，其中变量的值独立地如以上任何实施方案所述，除R^3为C_{1-6}烷基，例如甲基或乙基外。

[0617] 在又一实施方案中，化合物用结构式I-V和XI(A)-XIV的任何一个表示，其中变量的值独立地如以上任何实施方案所述，除x为0外。

[0618] 在又一实施方案中，化合物用结构式I、IA、II、VI、XI(A)和XI(B)的任何一个表示，其中变量的值独立地如以上任何实施方案所述，除环A为桥连外。

[0619] 在又一实施方案中，化合物用结构式I、IA、II、VI、XI(A)和XI(B)的任何一个表示，其中变量的值独立地如以上任何实施方案所述，除Q^2独立地为以下外：-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)NR-、$-CO_2-$、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、$-NRCO_2-$、-OC(O)NR-、-S(O)-、$-SO_2-$、-N(R)SO_2-、$-SO_2N(R)-$、$-NRSO_2NR-$、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR^a)O-、-P(O)$_2$O-、$-CO_2SO_2-$或-(CR^6R^7)$_p$-Y^1-；或者，Q^2独立地为$-CO_2-$、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、$-NRCO_2-$、-OC(O)NR-、-S(O)-、$-SO_2-$、-N(R)SO_2-、$-SO_2N(R)-$、$-NRSO_2NR-$、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR^a)O-、-P(O)$_2$O-、$-CO_2SO_2-$或-(CR^6R^7)$_p$-Y^1-。

[0620] 在又一实施方案中，化合物用结构式I-V和XI(A)-XIV的任何一个表示，其中变量的值独立地如上述任何实施方案所述，条件是，当Q^2为-O-或-NR-时，则环A进一步由J^A而非-H取代；且条件是，如果Q^3为-C(O)-，则R^5为经取代的C_1-C_6脂族基、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂

芳基。在一个特定实施方案中，当Q^2为-O-或-NR-时，则环A进一步在-Q^2R^5的孪位由J^A而非-H取代。

[0621] 在又一实施方案中，本发明涉及选自图3、4、5、6、7和8中描述的任何化合物或其药学上可接受的盐用于上述任何应用的用途。

[0622] 在一些实施方案中，化合物用结构式I-V和XI(A)-XIV的任何一个表示，并且变量各自独立地如图1-8的化合物所述。

[0623] 在又一实施方案中，本发明涉及任何一个实施方案中所述化合物或其药学上可接受的盐用于上述任何应用的用途，包括上述结构式I-V和XI(A)-XIV的各变量集，条件是，当R^3为-Cl，Z^1为-F，并且Z^2为-H时，则R^4并非2-NH_2-环己基。

[0624] 在又一实施方案中，本文所述化合物或其药学上可接受的盐可用于降低生物样品(例如，受感染的细胞培养物)或人类(例如，患者肺部的病毒滴度)中的病毒滴度。

[0625] 如本文使用的术语“流感病毒接介导的病状”、“流感感染”或“流感”可交换使用以指由感染流感病毒引起的疾病。

[0626] 流感是由流感病毒引起的影响鸟类和哺乳动物的传染病。流感病毒是正黏液病毒科的RNA病毒，正黏液病毒科包括5个属：A型流感病毒、B型流感病毒、C型流感病毒、鲑鱼贫血病病毒和托高土病毒。A型流感病毒属有1个种，A型流感病毒，可根据对这些病毒的抗体反应将A型流感病毒细分为不同血清型H1N1、H2N2、H3N2、H5N1、H7N7、H1N2、H9N2、H7N2、H7N3和H10N7。B型流感病毒属有1个种，B型流感病毒。B型流感几乎专感染人类并且相比A型流感较不常见。C型流感病毒属有1个种，C型流感病毒，其感染人类和猪并且可引起严重疾病和地方性流行病。然而，C型流感相比其它类型较不常见并且通常似乎引起儿童的轻度疾病。

[0627] 在本发明的一些实施方案中，流感或流感病毒与A或B型流感病毒相关。在本发明的一些实施方案中，流感或流感病毒与A型流感病毒相关。在本发明的一些特定实施方案中，A型流感病毒为H1N1、H2N2、H3N2或H5N1。

[0628] 在人类中，流感的常见症状是寒战、发烧、咽炎、肌肉痛、剧烈头痛、咳嗽、虚弱和全身不适。在更为严重的情况下，流感引起可致命的肺炎，尤其是在幼儿和老年人中。虽然常常和普通感冒混淆，但是流感是更为严重的疾病并且是由不同类型的病毒引起。特别是在儿童中，流感可引起噁心和呕吐，但是这些症状更多的特征在于无关的肠胃炎，有时称为“肠胃感冒”或“24小时流感”。

[0629] 感染后1-2天，流感症状可十分突然地开始。通常首发症状是寒战或畏寒，但感染中发烧也是常见的早期症状，体温范围为38-39℃(约100-103℉)。许多人病情严重到要卧床数天，全身疼痛，背部和腿部更严重。流感症状可能包括：身体疼痛，特别是关节和咽喉，极度寒冷和发烧、疲劳、头痛、刺激性流泪，眼睛、皮肤(特别是脸部)、口、咽喉和鼻子发红、腹痛(在患B型流感的儿童中)。流感症状与许多病原体(“类流感”)非特异性并发。通常，需要实验室数据以便确诊。

[0630] 术语“疾病”、“病症”和“病状”在此可交换使用以指流感病毒介导的医疗或病理状况。

[0631] 如本文使用的术语“受治疗者”和“患者”可交换地使用。术语“受治疗者”和“患者”指动物(例如，鸡、鹌鹑或火鸡等鸟类或哺乳动物)，特别是包括非灵长类动物在内的“哺乳动物”(例如，牛、猪、马、羊、兔、豚鼠、大鼠、猫、狗和小鼠)和灵长类动物(例如，猴子、黑猩猩

和人类)，更特别的是人类。在一个实施方案中，受治疗者为非人类动物，例如家畜(例如，马、牛、猪或羊)或宠物(例如，狗、猫、豚鼠或兔)。在一个优选的实施方案中，受治疗者为“人类”。

[0632] 如本文使用的术语“生物样品”包括但不限于细胞培养物或其提取物、从哺乳动物获得的活组织检查物质或其提取物、血液、唾液、尿、粪便、精液、眼泪或其它体液或其提取物。

[0633] 如本文使用的术语“感染复数”或“MOI”是感染物(例如，噬菌体或病毒)与感染对象(例如，细胞)之比。例如，当涉及一群接种了感染性病毒颗粒的细胞时，感染复数或MOI是由一个孔中沉淀的感染性病毒颗粒数量除以该孔中存在的靶细胞数量而确定的比例。

[0634] 如本文使用的术语“抑制流感病毒的复制”包括减少病毒复制的量(例如，减少至少10％)和完全阻止病毒复制(即，100％减少病毒复制的量)。在一些实施方案中，流感病毒复制被抑制至少50％、至少65％、至少75％、至少85％、至少90％或至少95％。

[0635] 可通过本领域已知的任何适合方法测量流感病毒复制。例如，可测量在生物样品(例如感染细胞培养物)或人类(例如，患者体内的肺部病毒滴度)中的流感病毒滴度。更特别地，对于基于细胞的检测而言，在所有情况下在体外培养细胞，在试验试剂存在或不存在下将病毒加入培养物中，并且在适当时间后评估病毒依赖型终点。对于典型检测而言，可使用马-达二氏犬肾细胞(MDCK)和标准组织培养适合的流感菌株A/Puerto Rico/8/34。在本发明中可使用的第一类细胞检测依赖于感染靶细胞的死亡，这是一个称为细胞病理效应(CPE)的过程，其中病毒感染引起细胞资源耗尽和细胞最终溶解。在第一类细胞检测中，感染微量滴定板孔内的一小部分细胞(通常1/10至1/1000)，使病毒在48-72h进行几次复制，然后使用与未感染对照相比细胞ATP的减少量测量细胞死亡数量。在本发明中可采用的第二类细胞检测依赖于病毒特异性RNA分子在感染细胞内的增殖，使用支链DNA杂交法(bDNA)直接测量RNA含量。在第二类细胞检测中，最初在微量滴定板的孔内感染少量细胞，使病毒在感染细胞内复制并传播到另外的细胞，然后溶解细胞并测量病毒RNA含量。通常在18-36h后及早停止这个检测，而所有靶细胞仍然存活。通过与固定在检测板的孔上的特异性寡核苷酸探针杂交，然后通过与报告酶连接的另外的探针杂交而扩增信号来定量病毒RNA。

[0636] 如本文使用的“病毒滴度”是病毒浓度的度量。滴度测试可采用连续稀释以从本质上仅评估为正或负的分析方法获得近似定量信息。滴度与仍产生正读数的最高稀释因子相对应；例如，在前8次连续两倍稀释中正读数转化为1:256的滴度。具体实例为病毒滴度。为确定滴度，制备几种稀释液，例如10^{-1}、10^{-2}、10^{-3}、……、10^{-8}。仍感染细胞的最低病毒浓度为病毒滴度。

[0637] 如本文使用的术语“治疗”指治疗性和预防性治疗。例如，治疗性治疗包括由于施用一种或多种疗法(例如，一种或多种治疗剂(例如本发明的化合物和组合物))减轻或改善流感病毒介导的病状的进展、严重程度和/或持续时间，或改善流感病毒介导的病状的一种或多种症状(特别地，一种或多种可辨症状)。在特定实施方案中，治疗性治疗包括改善流感病毒介导的病状的至少一个可测量物理参数。在其它实施方案中，治疗性治疗包括通过(例如)稳定可辨症状在物理上或通过(例如)稳定物理参数在生理上或二者抑制流感病毒介导的病状的进展。在其它实施方案中，治疗性治疗包括减轻或稳定流感病毒介导的感染。可在社区中使用抗病毒药物以治疗已经患流感的人以减少症状的严重程度并减少他们生病的

天数。

[0638] 术语“化疗”指使用药物，例如小分子药物(而不是“疫苗”)治疗病症或疾病。

[0639] 如本文使用的术语“预防”、“预防性使用”和“预防性治疗”指目的在于预防，而不是治疗或治愈疾病的任何医疗或公共卫生程序。如本文使用的术语“防止”指降低获得或发展指定病状的风险，或减少或抑制复发或没有病但已经或可能靠近患病人的受治疗者的所述病状。术语“化学预防”指使用药物，例如小分子药物(而不是“疫苗”)防止病症或疾病。

[0640] 如本文使用的预防性使用包括用于已检测到爆发的情形下以防止在许多处于严重流感并发症高风险的人近距离接触的地方(例如，在医院病房、日托中心、监狱、疗养院等)传染或传播。还包括在需要流感防护但在接种疫苗后并未获得保护(例如，由于免疫系统弱)的群体中或对于他们而言疫苗不可用时，或当他们由于副作用不能接种疫苗时使用。还包括在接种疫苗后2周内使用，因为在此期间疫苗仍无效。预防性使用还可能包括治疗未患流感或未被视为处于并发症高风险的人以减少感染流感并将流感传给和他近距离接触的高危人(例如，医护人员、疗养院工作人员等)的机会。

[0641] 根据US CDC，将流感“爆发”定义为在一群相互靠近的人中在48-72h内急性发烧呼吸道疾病(AFRI)突然增加超过正常本底率或当受分析的群体中任何受治疗者测试为流感阳性。将通过任何测试方法确定的流感病例视为爆发。

[0642] “群集”定义为在一群相互靠近的人中(例如，在支援性生活设施的同一区域、同一家庭等中)在48-72h内发生的3个或更多个AFRI病例组合。

[0643] 本文使用的“指示病例”、“原发病例”或“零号患者(patient zero)”是流行病学调查的人口抽样中的初始患者。通常在流行病学调查中用于指这种患者时，术语不大写。当在关于特定调查的报告中将术语用于指特定的人而不是那个人的姓名时，术语大写为零号患者(Patient Zero)。科学家常常寻找指示病例以确定疾病如何传播以及爆发期间何种带病源会控制疾病。注意指示病例是指示爆发存在的首个患者。可发现更早的病例，并标记为第一、第二、第三等。

[0644] 在一个实施方案中，本发明的方法是对患者，特别是有由流感病毒感染引起的并发症的素因的人的预防性或“优先”措施。例如本文在优先使用、“优先地”等中使用的术语“优先”为在已确认“指示病例”或“爆发”的情形下的预防性使用，以防止感染在社区或群体的其余部分中传播。

[0645] 在另一实施方案中，本发明的方法可用作对社区或群体的成员，特别是人类的“优先”措施，以防止感染传播。

[0646] 如本文使用的“有效量”指引起预期生物反应的量。在本发明中，预期生物反应是抑制流感病毒复制，减少流感病毒的量或减轻或改善流感病毒感染的严重程度、持续时间、进展或发作，防止流感病毒感染蔓延，防止流感病毒感染相关症状的复发、演变、发作或进展，或增强或提高使用的另一种抗流感感染疗法的预防或治疗作用。向受治疗者施用的化合物的确切量将取决于施用模式、感染的类型和严重程度和受治疗者的特征，例如健康状况、年龄、性别、体重和对药物的耐受性。技术人员将能够根据这些和其它因素确定适当剂量。当与其它抗病毒剂联合施用时，例如与抗流感药物联合施用时，第二种试剂的“有效量”将取决于所用药物的类型。已知经核准试剂的适合剂量并且技术人员可根据受治疗者的病状、治疗病状的类型和使用的本文所述化合物的量进行调节。在未明确指出量的情况下，应

采取有效量。例如，可按约0.01-100mg/体重/天的剂量范围向受治疗者施用本文所述化合物做治疗性或预防性治疗。

[0647] 通常，可根据多个因素选择剂量方案，包括治疗病症和病症的严重程度，采用的特定化合物的活性，采用的特定组合物，患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食，施用时间、施用途径和采用的特定化合物的排泄率，受治疗者的肝肾功能，采用的特殊化合物或其盐，治疗持续时间，与采用的特定化合物结合或同时使用的药物和医学上众所周知的同类因素。技术人员可易于确定并指定治疗、防止、抑制(完全或部分)或阻止疾病进展所需的本文所述化合物的有效量。

[0648] 本文所述化合物的剂量范围为约0.01-100mg/体重/天、0.01-50mg/体重/天、0.1-50mg/体重/天或1-25mg/体重/天。应理解，每天的总量可按单次剂量施用或可按多次剂量施用，例如每日2次(例如，每12h)、每日3次(例如，每8h)或每日4次(例如，每6h)。

[0649] 对于治疗性治疗而言，例如可在症状发作(例如，鼻塞、咽喉痛、咳嗽、疼痛、疲劳、头痛和寒战/出汗)48h内(或在40h或少于2天或少于1.5天或24h内)向患者施用本文所述化合物。治疗性治疗可持续任何适合时间，例如5天、7天、10天、14天等。对于社区爆发期间的预防性治疗而言，例如可在指示病例症状发作2天内向患者施用本文所述化合物，并且可继续任何适合时间，例如7天、10天、14天、20天、28天、35天、42天等。

[0650] 在本发明中可采用各种施用方法，并且在以下标题为“施用方法”的部分下详细描述。

[0651] 联合疗法

[0652] 在单独采用结构式I-V(例如，结构式I、IA、II、III、IV和V)和XI(A)-XIV(例如，结构式XIA、XIB、XIIA、XIIB、XIII和XIV)或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如，氢氧化物)或与另外的适合治疗剂，例如抗病毒剂或疫苗结合的本发明方法或药物组合物中可达到有效量。当采用“联合疗法”时，使用第一种量的结构式I-V和XI(A)-XIV的任一个的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如，氢氧化物)和第二种量的另外的适合治疗剂(例如，抗病毒剂或疫苗)可达到有效量。

[0653] 在本发明的另一实施方案中，将结构式I-V和XI(A)-XIV的任一个的化合物和另外的治疗剂各以有效量(即，如果单独施用，则各以治疗上有效的量)施用。在另一实施方案中，将结构式I-V和XI(A)-XIV的任一个的化合物和另外的治疗剂各以单独不会提供疗效的量(亚治疗剂量)施用。在又一实施方案中，可按有效量施用结构式I-V和XI(A)-XIV的任一个的化合物，而按亚治疗剂量施用另外的治疗剂。在再一实施方案中，可按亚治疗剂量施用结构式I-V和XI(A)-XIV的任一个的化合物，而按有效量施用另外的治疗剂，例如适合的癌症治疗剂。

[0654] 如本文使用的术语“结合”或“联合施用”可交换使用以指使用一种以上的疗法(例如，一种或多种预防和/或治疗剂)。术语的使用并不限制向受治疗者施用疗法(例如，预防和/或治疗剂)的顺序。

[0655] 联合施用涵盖按基本上同时的方式施用联合施用的第一种和第二种量的化合物，例如按单一药物组合物施用，例如第一种和第二种量比例固定的胶囊或片剂，或按多个单独的胶囊或片剂施用。另外，这种联合施用还涵盖按任一顺序依次使用每种化合物。

[0656] 在一个实施方案中，本发明涉及使用结构式I-V和XI(A)-XIV的任一个的本发明化

合物或药物组合物抑制生物样品或患者中流感病毒复制或治疗或防止患者流感病毒感染的联合疗法。因此，本发明的药物组合物还包括那些包含与表现出抗流感病毒活性的抗病毒化合物结合的本发明的流感病毒复制抑制剂。

[0657] 本发明的化合物和组合物的使用方法还包括结合化学疗法和结构式I-V和XI(A)-XIV的任一个的化合物或组合物，或结合本发明的化合物或组合物的组合和另一抗病毒剂和接种流感疫苗。

[0658] 当联合施用包括单独施用第一种量的结构式I-V和XI(A)-XIV的任一个的化合物和第二种量的另外的治疗剂时，在足以接近有预期疗效的时间施用化合物。例如，每次可产生预期疗效的施用的间隔时间范围可为几分钟至几小时，并且可考量每种化合物的性质，例如效力、溶解性、生物利用率、血浆半衰期和动力学特征。例如，可按任何顺序在相互间隔约24h内、相互间隔约16h内、相互间隔约8h内、相互间隔约4h内、相互间隔约1h内或相互间隔约30min内施用结构式I-V和XI(A)-XIV的任一个的化合物和第二种治疗剂。

[0659] 更特别地，可在施用第二疗法之前(例如，5min、15min、30min、45min、1h、2h、4h、6h、12h、24h、48h、72h、96h、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周前)、伴随第二疗法或在施用第二疗法(例如，预防或治疗剂(例如抗癌剂))之后(例如，5min、15min、30min、45min、1h、2h、4h、6h、12h、24h、48h、72h、96h、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周后)向受治疗者施用第一疗法(例如，预防或治疗剂(例如本发明的化合物))。

[0660] 应理解，第一种量的结构式I-V和XI(A)-XIV的任一个的化合物和第二种量的另外的治疗剂的联合施用方法可产生增强的或协同疗效，其中联合效应比单独施用第一种量的结构式I-V和XI(A)-XIV的任一个的化合物和第二种量的另外的治疗剂产生的累加效应强。

[0661] 如本文使用的术语“协同”指本发明化合物和另一疗法(例如，预防或治疗剂)的组合，这比疗法的累加效应更有效。疗法的组合(例如，预防或治疗剂的组合)的协同效应可允许使用更低剂量的一种或多种疗法和/或更低频率地向受治疗者施用所述疗法。能够利用更低剂量的疗法(例如，预防或治疗剂)和/或更低频率地施用所述疗法可降低向受治疗者施用所述疗法相关的毒性，而不降低所述疗法在病症预防、管理或治疗中的功效。另外，协同效应可引起试剂在病症预防、管理或治疗中的功效提高。最后，疗法的组合(例如，预防或治疗剂的组合)的协同效应可避免或减少与单独使用任一疗法相关的有害或不良副作用。

[0662] 当使用结构式I-V和XI(A)-XIV的任一个的本发明化合物进行的联合疗法与流感疫苗结合时，可施用两种治疗剂以致每次施用的间隔时间可更长(例如，数天、数周或数月)。

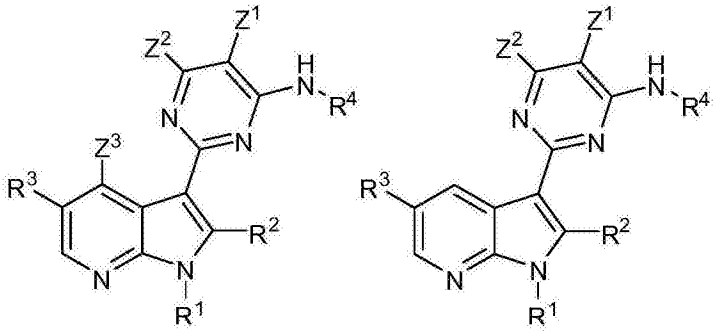
[0663] 可使用评估药物相互作用的适合方法确定协同效应的存在。适合方法包括(例如)Sigmoid-Emax公式(Holford,N.H.G.和Scheiner,L.B.,Clin.Pharmacokinet.6:429-453(1981))、Loewe相加公式(Loewe,S.和Muischnek,H.,Arch.Exp.Pathol Pharmacol.114:313-326(1926))和中效公式(Chou,T.C.and Talalay,P.,Adv.Enzyme Regul.22:27-55(1984))。以上提及的每个公式可与实验数据一起应用以生成相应的图，以有助于评估药物组合的效应。以上提及的与公式相关的相应的图分别为浓度-效应曲线、等效线图曲线和组合指数曲线。

[0664] 可与本文所述化合物联合施用的具体实例包括神经氨酸酶抑制剂(例如，奥司他韦(Tamiflu®)和扎那米韦(Rlenza®))、病毒性离子通道(M2蛋白)阻滞剂(例如，金刚胺

(Symmetrel®)和金刚乙胺(Flumadine®))和WO 2003/015798中所述的抗病毒药物,包括日本Toyama Chemical研发的T-705(也参见Ruruta等,Antiviral Reasearch,82:95-102(2009),"T-705(flavipiravir)and related compounds:Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections.")。在一些实施方案中,本文所述化合物可与常规流感疫苗一起联合施用。

[0665] 本发明化合物

[0666] 本发明的另一方面通常涉及化合物。在一个实施方案中,本发明通常涉及结构式(IA)或(I)或其药学上可接受的盐表示的化合物:

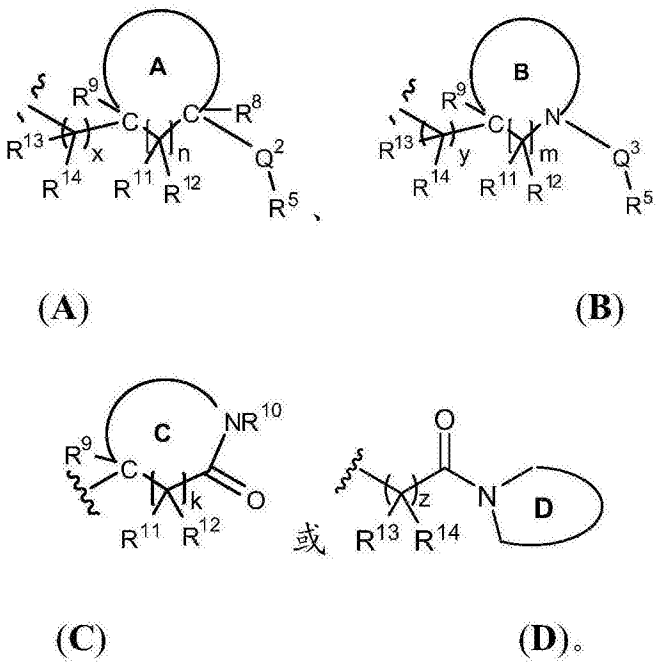
[0667] 

(IA) (I)

[0668] 本发明化合物的结构式(I)和(IA)的第1变量子集如下:

[0669] R^1为-H、C_1-C_6烷基、-S(O)$_2$-R"或-C(O)OR"。特别地,R^1为-H或S(O)$_2$-R"。特别地,R^1为-H或-S(O)$_2$-(苯基),其中苯基任选由一个或多个选自C_1-C_6烷基和C_1-C_6卤代烷基的取代基取代。更特别地,苯基任选由一个或多个选自-CH_3和-CF_3(例如,在其对位)的取代基取代。特别地,R^1为-H或C_{1-6}烷基。特别地,R^1为-H。

[0670] R^4为:

[0671] 

(A) (B)

(C) (D)。

[0672] R"独立地为:i)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6-烷基:卤

素、氰基、羟基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基;或ii)C_3-C_6碳环基团、5-6元杂芳基或苯基,各自任选且独立由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、硝基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_2-C_6烷氧基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基。特别地,R”独立地为任选取代的5-6元杂芳基或任选取代的苯基。特别地,R”独立地为任选由一个或多个独立选自C_1-C_6烷基和C_1-C_6卤代烷基的取代基取代的苯基。

[0673] Z^1、Z^2、Z^3、Q^1、Q^2、Q^3、Y^1、环A-D、R*、R、R’、R^2、R^3、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^a、R^b、R^c、R^d、J^A、J^B、J^{C1}、J^{D1}和J^{E1}的值,包括其特定值和取代基各自独立地如以上本发明方法的结构式(IA)和(I)的第1变量集所述。

[0674] 值p独立地为1、2、3或4。特别地,p独立地为1或2。

[0675] 环A和B为3-6元,n和m各自独立地为0或1;且k独立地为0、1或2。或者,环A和B为7-10元,n和m各自独立地为0、1或2;且k独立地为0、1或2。

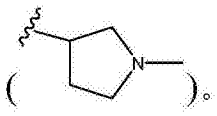
[0676] 值x和y各自独立地为0、1或2。

[0677] 值z为1或2。

[0678] 条件是,如果Y^1为键,则R^5既不是-H也不是未取代的C_1-C_6脂族基。特别地,如果Y^1为键,则R^5为经取代的C_1-C_6脂族基、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基。特别地,用R^5表示的C_1-C_6脂族基由一个或多个J^{C1}取代,其中J^{C1}独立选自:任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环、任选取代的5-10元杂芳基、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a、-SO_2R^a、-NR^bR^c、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NRC(O)R^b、-C(O)NR^bR^c、-NRC(O)NR^bR^c、-NRC(O)OR^b、-OCONR^bR^c、-C(O)$NRCO_2R^b$、-NRC(O)$NRCO_2R^b$、-C(O)NR(OR^b)、-SO_2N(R)R^b、-$NRSO_2R^b$和-$NRSO_2NRR^b$;或任选地两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的各个环稠合的5-7元环。

[0679] 条件是,如果Q^2和Q^3各自独立地为键,则R^5为任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基。特别地,如果Q^2和Q^3各自独立地为键,则R^5为任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环或任选取代的4-8元非芳香族杂环。

[0680] 或者,条件是,如果环A和B各自独立地为5或6元,R^1和R^2均为-H,R^3为-Cl,Z^2为-H并且Z^1为-F,则Q^2-R^5和Q^3-R^5分别不为-H;且条件是环B-Q^3-R^5部分不为N-甲基-3-吡咯烷基



。

[0681] 本发明化合物的结构式(IA)和(I)的第2变量子集如下:

[0682] R^2为-H或-CH_3。

[0683] R^3为-H、-Cl、-F、-Br、-CN、-CF_3、-O(C_1-C_4烷基)、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

[0684] R^4选自以上描绘的式A-D。

[0685] 结构式(IA)和(I)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0686] 本发明化合物的结构式I的第3变量子集如下：

[0687] R^2为-H或-CH_3。

[0688] R^3为-H、-F、-Cl、-CF_3、-NH_2、-NH(CH_3)或-N(CH_3)$_2$。

[0689] R^4选自以上描绘的式A-D。

[0690] 结构式(IA)和(I)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0691] 本发明化合物的结构式(IA)和(I)的第4变量子集如下：

[0692] R^2为-H或-CH_3。

[0693] R^3为-H、-F或-Cl。

[0694] R^4选自以上描绘的式A-D。

[0695] 结构式(IA)和(I)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0696] 本发明化合物的结构式(IA)和(I)的第5变量子集如下：

[0697] R^2为-H。

[0698] R^3为-H或-Cl。

[0699] R^4选自以上描绘的式A-D。

[0700] 结构式(IA)和(I)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0701] 本发明化合物的结构式(IA)和(I)的第6变量子集如下：

[0702] R^2、R^3和R^4的每一个独立地如结构式(IA)和(I)的第1、2、3、4或5变量子集所述。

[0703] Z^1为-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-F、-Cl、-CN、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-$CONH_2$、-CONH(C_1-C_6烷基)或-CON(C_1-C_6烷基)$_2$；且Z^2为-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$；其中每个所述烷基(例如，用C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)和-N(C_1-C_6烷基)$_2$表示)任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0704] 结构式(IA)和(I)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0705] 本发明化合物的结构式(IA)和(I)的第7变量子集如下：

[0706] R^2、R^3和R^4的每一个独立地如结构式(IA)和(I)的第1、2、3、4或5变量子集所述。

[0707] Z^1为-H、-F、-Cl、-CF_3、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)或-CN；且Z^2为-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中每个所述烷基(例如，用C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)和-N(C_1-C_6烷基)$_2$表示)任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0708] 结构式(IA)和(I)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上第1变量子集所述。

[0709] 本发明化合物的结构式(IA)和(I)的第8变量子集如下：

[0710] R^2、R^3和R^4的每一个独立地如结构式(IA)和(I)的第1、2、3、4或5变量子集所述。

[0711] Z^1为-H、-F、-Cl、C_1-C_4卤代烷基(例如，$-CF_3$)、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)或-CN。

[0712] Z^2为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0713] 结构式(IA)和(I)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上第1变量子集所述。

[0714] 本发明化合物的结构式(IA)和(I)的第9变量子集如下：

[0715] R^2、R^3和R^4的每一个独立地如结构式(IA)和(I)的第1、2、3、4或5变量子集所述。

[0716] Z^1为-H、-F、-Cl、$-CF_3$、$-CH_3$或-CN。

[0717] Z^2为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0718] 结构式(IA)和(I)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0719] 在本发明化合物的结构式(IA)和(I)的第10变量子集中，结构式(IA)和(I)的变量，包括特定值各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1、2、3、4、5、6、7、8或9变量子集所述；且适用时：

[0720] 每个R*独立地为：i)-H；ii)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；或iii)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的3-7元碳环：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基和C_1-C_6烷基，其中每个烷基独立且任选地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；且

[0721] R和R'各自独立地为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$和-O(C_1-C_6烷基)；或任选地R'与R^5和与之相连的氮原子一起形成任选由一个或多个J^{D1}取代的5-7元非芳香族杂环；且

[0722] R"独立地为任选由一个或多个独立选自C_1-C_6烷基和C_1-C_6卤代烷基的取代基取代的苯基。

[0723] 在本发明化合物的结构式(IA)和(I)的第11变量子集中，结构式(IA)和(I)的变量，包括特定值各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1、2、3、4、5、6、7、8、9或10变量子集所述；且适用时：

[0724] 条件是，如果Y^1为键，则R^5为经取代的C_1-C_6脂族基、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基；且

[0725] 条件是，如果Q^2和Q^3各自独立地为键，则R^5为任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基。

[0726] 在本发明化合物的结构式(IA)和(I)的第12变量子集中，结构式(IA)和(I)的变量，包括特定值各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第11变量子集所述；且当Y^1为键时，用R^5表示的C_1-C_6脂族基由一个或多个J^{C1}取代，其中J^{C1}独立选自：任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环、任选取代的5-10元杂芳基、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S(O)R^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^bR^c$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-OC(O)R^b$、$-NRC(O)R^b$、$-C(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)OR^b$、$-OCONR^bR^c$、$-C(O)NRCO_2R^b$、$-NRC(O)NRCO_2R^b$、$-C(O)NR(OR^b)$、$-SO_2N(R)R^b$、$-NRSO_2R^b$和$-NRSO_2NR^cR^b$；或任选地两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的各个环稠合的5-7元环。

[0727] 结构式(IA)和(I)的第13变量子集如下：

[0728] J^A和J^B的每一个独立选自卤素、氰基、氧代和Q^1-R^5；或任选地两个J^A和两个J^B分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的环稠合的5-7元环。

[0729] Q^1独立地为键、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、$-CO_2$-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、$-NRCO_2$-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、$-SO_2$-、$-SO_2NR'$-、$-NRSO_2$-或$-NRSO_2NR'$-或$-(CR^6R^7)_p-Y^1$-。

[0730] J^{C1}和J^{D1}的每一个独立选自以下：卤素、氰基、氧代、R^a、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S(O)R^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^bR^c$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-OC(O)R^b$、$-NRC(O)R^b$、$-C(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)OR^b$、$-OCONR^bR^c$、$-C(O)NRCO_2R^b$、$-NRC(O)NRC(O)OR^b$、$-C(O)NR(OR^b)$、$-SO_2NR^cR^b$、$-NRSO_2R^b$和$-NRSO_2NR^cR^b$，或任选地，两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的各个环稠合的5-7元环。

[0731] 结构式(IA)和(I)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12变量子集所述。

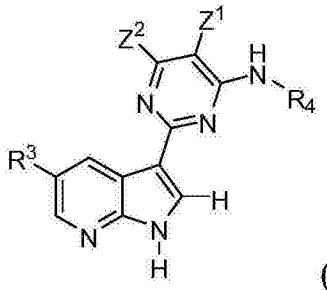
[0732] 在结构式(IA)和(I)的第14变量子集中，变量的值独立地如以上结构式(IA)和(I)的第17变量集所述。

[0733] 在结构式(IA)和(I)的第15变量子集中，变量的值独立地如以上结构式(IA)和(I)的第18变量集所述。

[0734] 在结构式(IA)和(I)的第16变量子集中，变量的值独立地如以上结构式(IA)和(I)的第19变量集所述。

[0735] 在一些实施方案中，化合物用结构式(IA)或(I)或其药学上可接受的盐表示，其中R^1为-H或C_{1-6}烷基，并且其中剩余变量的值独立地如以上结构式(IA)和(I)的任一变量子集所述。

[0736] 在另一实施方案中，本发明通常涉及结构式VI或其药学上可接受的盐表示的化合物。

[0737] 

(VI)

[0738] 本发明化合物的结构式VI的第1变量子集如下：

[0739] Z^1为-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-F、-Cl、-CN、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-$CONH_2$、-CONH(C_1-C_6烷基)或-CON(C_1-C_6烷基)$_2$，其中每个所述烷基(例如，用C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-CONH(C_1-C_6烷基)和-CON(C_1-C_6烷基)$_2$表示)任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0740] Z^2为-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中每个所述烷基(例如，用C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)和-N(C_1-C_6烷基)$_2$表示)任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0741] 结构式VI剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0742] 本发明化合物的结构式VI的第2变量子集如下：

[0743] Z^1为-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-F、-Cl、-CN、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-$CONH_2$、-CONH(C_1-C_6烷基)或-CON(C_1-C_6烷基)$_2$，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0744] Z^2为-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0745] R^3为-H、-Cl、-F、-Br、-CN、-CF_3、-O(C_1-C_4烷基)、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

[0746] 结构式VI剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0747] 本发明化合物的结构式VI的第3变量子集如下：

[0748] Z^1为-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-F、-Cl、-CN、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_6烷基)、-$CONH_2$、-CONH(C_1-C_6烷基)或-CON(C_1-C_6烷基)$_2$，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0749] Z^2为-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0750] R^3为-H、-F、-Cl、$-CF_3$、$-NH_2$、-NH(CH_3)或-N(CH_3)$_2$。特别地，R^3为-H、-Cl或-F。特别地，R^3为-Cl。

[0751] 结构式VI剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0752] 在本发明化合物的结构式VI的第4变量子集中，结构式VI变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0753] 在本发明化合物的结构式VI的第5变量子集中，结构式VI变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1、2、3或4变量子集所述；且适用时：

[0754] 条件是，如果Q^2-R^5为$-OR^5$或-NR' R^5，则环A进一步由一个或多个除-H以外的J^A取代；且

[0755] 条件是，如果Q^3为-C(O)-，则R^5为经取代的C_1-C_6脂族基、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基。

[0756] 在本发明化合物的结构式VI的第6变量子集中，结构式VI变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上第5子集所述；且当Q^3为-C(O)-时，用R^5表示的C_1-C_6脂族基由一个或多个J^{C1}取代，其中J^{C1}独立选自：任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环、任选取代的5-10元杂芳基、$-OR^b$、$-SR^b$、-S(O)R^a、$-SO_2R^a$、$-NR^bR^c$、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NRC(O)R^b、-C(O)NR^bR^c、-NRC(O)NR^bR^c、-NRC(O)OR^b、-OCONR$^bR^c$、-C(O)$NRCO_2R^b$、-NRC(O)$NRCO_2R^b$、-C(O)NR(OR^b)、$-SO_2N$(R)R^b、$-NRSO_2R^b$和$-NRSO_2NR^cR^b$；或任选地两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的各个环稠合的5-7元环。

[0757] 在本发明化合物的结构式VI的第7变量子集中，结构式VI变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1、2、3或4变量子集所述；且适用时：

[0758] 条件是，如果Y^1为键，则R^5为经取代的C_1-C_6脂族基、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基；且

[0759] 条件是，如果Q^2和Q^3各自独立地为键，则R^5为任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基。

[0760] 在本发明化合物的结构式VI的第8变量子集中，结构式VI变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第7变量子集所述；且

[0761] 当Y^1为键时，用R^5表示的C_1-C_6脂族基由一个或多个J^{C1}取代，其中J^{C1}独立选自：任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环、任选取代的5-10元杂芳基、$-OR^b$、$-SR^b$、-S(O)R^a、$-SO_2R^a$、$-NR^bR^c$、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NRC(O)R^b、-C(O)NR^bR^c、-NRC(O)NR^bR^c、-NRC(O)OR^b、-OCONR$^bR^c$、-C(O)$NRCO_2R^b$、-NRC(O)$NRCO_2R^b$、-C(O)NR(OR^b)、$-SO_2N$(R)R^b、$-NRSO_2R^b$和$-NRSO_2NR^cR^b$；或任选地两个J^{C1}和两个J^{D1}分别

和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的各个环稠合的5-7元环。

[0762] 在本发明化合物的结构式VI的第9变量子集中，结构式VI变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1、2、3或4变量子集所述；且适用时：

[0763] 条件是，如果Q^2-R^5为-OR^5或-NR' R^5，则环A进一步由一个或多个除-H以外的J^A取代；

[0764] 条件是，如果Q^3为-C(O)-，则R^5为经取代的C_1-C_6脂族基、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基；

[0765] 条件是，如果Y^1为键，则R^5为经取代的C_1-C_6脂族基、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基；且

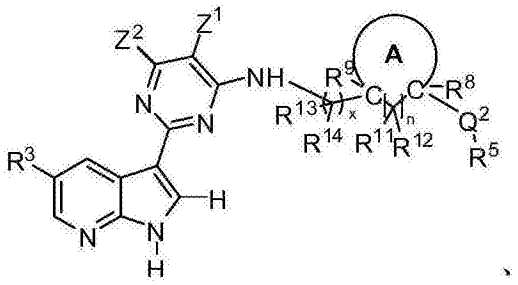
[0766] 条件是，如果Q^2和Q^3各自独立地为键，则R^5为任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基。

[0767] 在本发明化合物的结构式VI的第10变量子集中，结构式VI变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第9变量子集所述；且

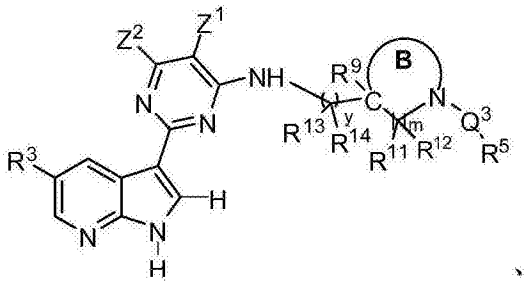
[0768] 当Q^3为-C(O)-，或Y^1为键时，用R^5表示的C_1-C_6脂族基由一个或多个J^{C1}取代，其中J^{C1}独立选自：任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环、任选取代的5-10元杂芳基、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a、-SO_2R^a、-NR^bR^c、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NRC(O)R^b、-C(O)NR^bR^c、-NRC(O)NR^bR^c、-NRC(O)OR^b、-$OCONR^bR^c$、-C(O)$NRCO_2R^b$、-NRC(O)$NRCO_2R^b$、-C(O)NR(OR^b)、-SO_2N(R)R^b、-$NRSO_2R^b$和-$NRSO_2NR^cR^b$；或任选地两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的各个环稠合的5-7元环。

[0769] 在本发明化合物的结构式VI的第11变量子集中，结构式VI变量的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第13变量子集所述。

[0770] 在另一实施方案中，本发明通常涉及用结构式II、III、IV和V的任一个或其药学上可接受的盐表示的化合物：



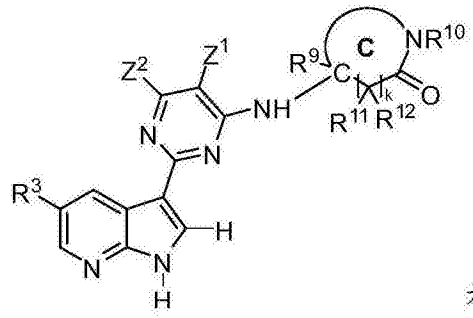
、



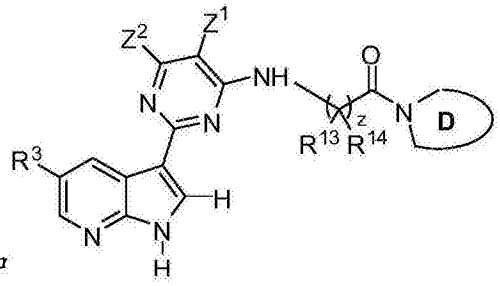
、

(II) (III)

[0771]



和



(IV) (V),

[0772] 本发明化合物的结构式II、III、IV和V的第1变量子集如下：

[0773] 每个Q^2独立地为-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2NR'-、-NRSO_2NR'-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

[0774] 每个Q^3独立地为-C(O)-、-CO_2-、-C(O)NR'-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-C(O)NRC(O)O-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

[0775] Z^1为-H、-F、-Cl、C_1-C_4卤代烷基(例如，-CF_3)、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)或-CN。

[0776] Z^2为-H、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0777] R^3为-H、-Cl、-F、-Br、-CN、-CF_3、-O(C_1-C_4烷基)、-OH、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。特别地，R^3为-H、-F、-Cl、-CF_3、-NH_2、-NH(CH_3)或-N(CH_3)$_2$。特别地，R^3为-H、-Cl或-F。特别地，R^3为-Cl。

[0778] 每个R和R'独立地为-H或C_1-C_6烷基。

[0779] 式II-V的环A-D的定义，包括特定变量各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量集所述，其中环A-D的每一个为独立且任选取代的4-7元环。

[0780] 结构式II-V剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量集所述。

[0781] 本发明化合物的结构式II、III、IV和V的第2变量子集如下：

[0782] Z^1为-H、-F、-Cl、-CF_3、-CH_3或-CN。

[0783] Z^2为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0784] 结构式II-V剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式II-V的第1变量子集所述。

[0785] 本发明化合物的结构式II、III、IV和V的第3变量子集如下：

[0786] Z^1为-H、-F或-CN。

[0787] Z^2为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0788] 结构式II-V剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式II-V的第1变量子集所述。

[0789] 本发明化合物的结构式II、III、IV和V的第4变量子集如下：

[0790] Z^1为-H、-F或-CN。

[0791] Z^2为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0792] R^3为-H、-Cl或-F。

[0793] 结构式II-V剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式II-V的第1变量子集所述。

[0794] 本发明化合物的结构式II、III、IV和V的第5变量子集如下：

[0795] Z^1为-H、-F或-CN。

[0796] Z^2为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0797] R^3为-H、-Cl、-F、$-CF_3$、$-NH_2$、-NH(CH_3)、-N(CH_3)$_2$。

[0798] R^6和R^7各自独立地为-H或$-CH_3$，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0799] 每个R^8独立地为-H、卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

[0800] 每个R^9独立地为-H或$-CH_3$。

[0801] R^{11}和R^{12}各自独立地为-H或$-CH_3$。

[0802] R^{13}和R^{14}各自独立地为-H或$-CH_3$，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0803] 结构式II-V剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式II-V的第1变量子集所述。

[0804] 本发明化合物的结构式II、III、IV和V的第6变量子集如下：

[0805] Z^1为-H、-F或-CN。

[0806] Z^2为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0807] R^3为-H、-Cl或-F。

[0808] R^6和R^7各自独立地为-H或-CH_3，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0809] 每个R^8独立地为-H、卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

[0810] 每个R^9独立地为-H或-CH_3。

[0811] R^{11}和R^{12}各自独立地为-H或-CH_3。

[0812] R^{13}和R^{14}各自独立地为-H或-CH_3，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0813] 结构式II-V剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式II-V的第1变量子集所述。

[0814] 在本发明化合物的结构式II-V的第7变量子集中，除R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}以外结构式II-V的变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1、2、3或4变量子集所述。

[0815] R^6和R^7各自独立地为-H或-C_1-C_4烷基，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0816] 每个R^8独立地为-H、卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

[0817] 每个R^9独立地为-H或-C_1-C_4烷基。

[0818] R^{11}和R^{12}各自独立地为-H或-C_1-C_4烷基。

[0819] R^{13}和R^{14}各自独立地为-H或-C_1-C_4烷基，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0820] 在本发明化合物的结构式II-V的第8变量子集中，结构式II-V的变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0821] 在本发明化合物的结构式II-V的第9变量子集中，结构式II-V的变量的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1、2、3、4、5、6、7或8变量子集所述。

[0822] 条件是，如果Q^2-R^5为-OR^5或-NR' R^5时，环A进一步由一个或多个除-H以外的J^A取代；且

[0823] 条件是，如果Q^3为-C(O)-，则R^5为经取代的C_1-C_6脂族基、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基。

[0824] 在本发明化合物的结构式II-V的第10变量子集中，结构式II-V的变量的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式II-V的第9变量子集所述；且适用时：

[0825] 当Q^3为-C(O)-时，用R^5表示的C_1-C_6脂族基由一个或多个J^{C1}取代，其中J^{C1}独立选自：任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环、任选取代的5-10元杂芳基、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a、-SO_2R^a、-NR^bR^c、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NRC(O)R^b、-C(O)NR^bR^c、-NRC(O)NR^bR^c、-NRC(O)OR^b、-$OCONR^bR^c$、-C(O)$NRCO_2R^b$、-NRC(O)$NRCO_2R^b$、-C(O)NR(OR^b)、-SO_2N(R)R^b、-$NRSO_2R^b$和-$NRSO_2NR^cR^b$；或任选地两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的各个环稠合的5-7元环。

[0826] 在本发明化合物的结构式II-V的第11变量子集中，结构式II-V的变量的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式II-V的第1、2、3、4、5、6、7或8变量子集所述；且适用时：

[0827] 条件是，如果Y^1为键，则R^5为经取代的C_1-C_6脂族基、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基；且

[0828] 条件是，如果Q^2和Q^3各自独立地为键，则R^5为任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基。

[0829] 在本发明化合物的结构式II-V的第12变量子集中，结构式II-V的变量的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式II-V的第11变量子集所述；且适用时：

[0830] 当Y^1为键时，用R^5表示的C_1-C_6脂族基由一个或多个J^{C1}取代，其中J^{C1}独立选自：任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环、任选取代的5-10元杂芳基、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S(O)R^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^bR^c$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-OC(O)R^b$、$-NRC(O)R^b$、$-C(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)OR^b$、$-OCONR^bR^c$、$-C(O)NRCO_2R^b$、$-NRC(O)NRCO_2R^b$、$-C(O)NR(OR^b)$、$-SO_2N(R)R^b$、$-NRSO_2R^b$和$-NRSO_2NR^cR^b$；或任选地两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的各个环稠合的5-7元环。

[0831] 在本发明化合物的结构式II-V的第13变量子集中，结构式II-V的变量的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式II-V的第1、2、3、4、5、6、7或8变量子集所述；且适用时：

[0832] 条件是，如果Q^2-R^5为$-OR^5$或$-NR'R^5$，则环A进一步由一个或多个除-H以外的J^A取代；

[0833] 条件是，如果Q^3为-C(O)-，则R^5为经取代的C_1-C_6脂族基、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基。

[0834] 条件是，如果Y^1为键，则R^5为经取代的C_1-C_6脂族基、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基；且

[0835] 条件是，如果Q^2和Q^3各自独立地为键，则R^5为任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基。

[0836] 在本发明化合物的结构式II-V的第14变量子集中，结构式II-V的变量的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式II-V的第13变量子集所述；且适用时：

[0837] 当Q^3为-C(O)-，或Y^1为键时，用R^5表示的C_1-C_6脂族基由一个或多个J^{C1}取代，其中J^{C1}独立选自：任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环、任选取代的5-10元杂芳基、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S(O)R^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^bR^c$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-OC(O)R^b$、$-NRC(O)R^b$、$-C(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)OR^b$、$-OCONR^bR^c$、$-C(O)NRCO_2R^b$、$-NRC(O)NRCO_2R^b$、$-C(O)NR(OR^b)$、$-SO_2N(R)R^b$、$-NRSO_2R^b$和$-NRSO_2NR^cR^b$；或任选地两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的各个环稠合的5-7元环。

[0838] 结构式II-V的第15变量子集如下：

[0839] J^A和J^B的每一个独立选自卤素、氰基、氧代和Q^1-R^5；或任选地两个J^A和两个J^B分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的环稠合的5-7元环。

[0840] Q^1独立地为键、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、$-CO_2$-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)

O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-NRCO$_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO$_2$-、-N(R)SO$_2$-、-SO$_2$N(R)-、-NRSO$_2$NR-或-(CR^{6}R^7)$_p$-Y^1-。

[0841] Q^{2}独立地为键、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-CO$_2$-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-NRCO$_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO$_2$-、-N(R)SO$_2$-、-SO$_2$N(R)-、-NRSO$_2$NR-或-(CR^{6}R^7)$_p$-Y^1-。

[0842] Q^{3}独立地为键、-C(O)-、-CO$_2$-、-C(O)NR-、-SO$_2$-、-SO$_2$N(R)-、-C(O)NRC(O)O-或-(CR^{6}R^7)$_p$-Y^1-。

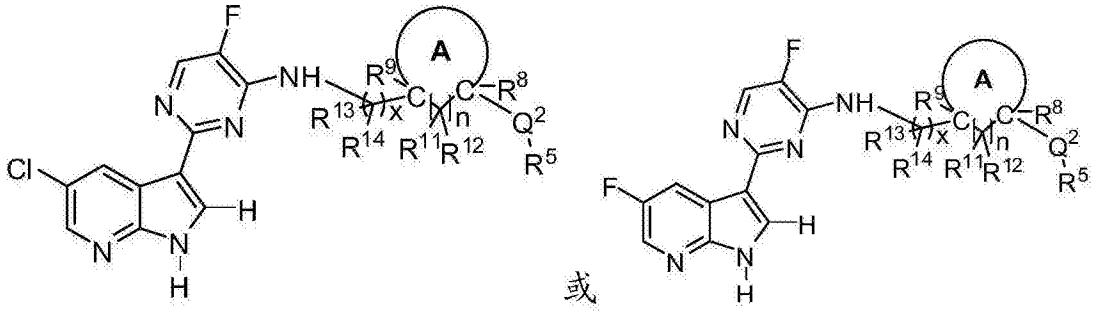
[0843] R^{5}为:i)-H;ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C$_1$-C$_6$脂族基;iii)各自任选且独立由一个或多个J^{C1}取代的C$_3$-C$_8$非芳香族碳环或6-10元碳环芳基;或iv)各自任选且独立由一个或多个J^{D1}取代的4-8元非芳香族杂环或5-10元杂芳基。

[0844] J^{C1}和J^{D1}的每一个独立选自以下:卤素、氰基、氧代、R^a、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a、-SO$_2$R^a、-NR^{b}R^c、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NRC(O)R^b、-C(O)NR^{b}R^c、-NRC(O)NR^{b}R^c、-NRC(O)OR^b、-OCONR^{b}R^c、-C(O)NRCO$_2$R^b、-NRC(O)NRC(O)OR^b、-C(O)NR(OR^b)、-SO$_2$NR^{c}R^b、-NRSO$_2$R^{b}和-NRSO$_2$NR^{c}R^b,或任选地,两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的各个环稠合的5-7元环。

[0845] 环A为任选且独立地进一步由一个或多个J^{A}取代的C$_3$-C$_8$非芳香族碳环。

[0846] 结构式II-V剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式II-V的第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14变量子集所述。

[0847] 在另一实施方案中,本发明通常涉及用结构式XI(A)或XI(B)或其药学上可接受的盐表示的化合物。

[0848] 

(XIA) 或 (XIB)

[0849] 本发明化合物的结构式XI(A)和XI(B)的第1变量子集如下:

[0850] 每个Q^{2}独立地为-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-CO$_2$-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-NRCO$_2$-、-OC(O)NR'-、-SO$_2$-、-N(R)SO$_2$-、-SO$_2$NR'-或-(CR^{6}R^7)$_p$-Y^1-。

[0851] 环A为任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代的5-7元非芳香族碳环:卤素、氰基、羟基、氧代、C$_1$-C$_6$烷基、C$_2$-C$_6$烯基、-NH$_2$、-NH(C$_1$-C$_6$烷基)、-N(C$_1$-C$_6$烷基)$_2$、-O(C$_1$-C$_6$烷基)、-C(O)NH$_2$、-C(O)NH(C$_1$-C$_6$烷基)、-C(O)N(C$_1$-C$_6$烷基)$_2$、-C(O)(C$_1$-C$_6$-烷基)、-OC(O)(C$_1$-C$_6$烷基)、-NHC(O)(C$_1$-C$_6$烷基)、-N(C$_1$-C$_6$烷基)C(O)(C$_1$-C$_6$烷基)和-CO$_2$R^b;其中所述烷基和烯基的每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、-NH$_2$、-NH(C$_1$-C$_6$烷基)、-N(C$_1$-C$_6$烷基)$_2$、-OCO(C$_1$-C$_4$烷基)、-CO(C$_1$-C$_4$烷基)、-

CO_2H、$-CO_2(C_1-C_4$烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，环A为任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代的5-7元非芳香族碳环：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-O(C_1-C_4$烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_4$烷基)、$-N(C_1-C_4$烷基$)_2$、$-C(O)(C_1-C_4$烷基)、$-CO_2H$和$-CO_2(C_1-C_4$烷基)，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6$烷基)、$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$、$-OCO(C_1-C_4$烷基)、$-CO(C_1-C_4$烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1-C_4$烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，环A为任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代的5-7元碳环：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_2$烷基)、$-NH(C_1-C_2$烷基$)_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羟基烷氧基、C_1-C_2卤代烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、$-CO_2H$和$-CO_2(C_1-C_4$烷基)。

[0852] R^6和R^7各自独立地为-H或$-CH_3$，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0853] 每个R^8独立地为-H、卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、$-O(C_1-C_4$烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_4$烷基)或$-N(C_1-C_4$烷基$)_2$。

[0854] 每个R^9独立地为-H或$-CH_3$。

[0855] R^{11}和R^{12}各自独立地为-H或$-CH_3$。

[0856] R^{13}和R^{14}各自独立地为-H或$-CH_3$，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0857] 每个R和R'独立地为-H或C_1-C_6烷基。

[0858] 条件是，如果Q^2-R^5为$-OR^5$或$-NR'R^5$，则环A进一步由一个或多个除-H以外的J^A取代。

[0859] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0860] 本发明化合物的结构式XI(A)和XI(B)的第2变量子集如下：

[0861] 环A、Q^2、R、R'、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第1变量子集所述。

[0862] 变量x为0或1并且变量n为0或1。

[0863] 结构式XI(A)或XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第1变量子集所述。

[0864] 本发明化合物的结构式XI(A)和XI(B)的第3变量子集如下：

[0865] 环A、R、R'、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x和n的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第2变量子集所述。

[0866] Q^2为-O-、$-NR'-$、-CO-、$-CO_2-$、$-C(O)NR'-$、$-NRC(O)-$、$-NRC(O)NR-$、$-NRCO_2-$、$-OCONR'--NRSO_2-$、$-SO_2NR'-$或$-(CR^6R^7)_p-Y^1-$。特别地，Q^2为-O-、-NH-、$-N(CH_3)-$、$-C(O)-$、$-CO_2-$、$-C(O)NH-$、$-C(O)N(CH_3)-$、$-NHC(O)-$、$-N(CH_3)C(O)-$、$-NHC(O)NR'-$、$-N(CH_3)C(O)NR'-$、$-NHCO_2-$、$-N(CH_3)CO_2-$、$-OC(O)NR'-$、$-NHSO_2-$、$-N(CH_3)SO_2-$、$-SO_2NH-$、$-SO_2N(CH_3)-$或$-(CR^6R^7)_p-Y^1-$。

[0867] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0868] 本发明化合物的结构式XI(A)和XI(B)的第4变量子集如下：

[0869] 环A、Q^2、R、R'、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x和n的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第3变量子集所述。

[0870] R^5独立地为：i)-H；ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6脂族基(例如，C_1-C_6-烷基

或C_2-C_6烯基)；iii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_3-C_8非芳香族碳环；iv)任选由一个或多个J^{C1}取代的苯基；v)任选由一个或多个J^{D1}取代的4-8元非芳香族杂环；或vi)任选由一个或多个J^{D1}取代的5-6元杂芳环。

[0871] J^{C1}和J^{D1}的每一个独立选自以下：卤素、氰基、氧代、R^a、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S(O)R^a$、$-SO_2R^a$、$-NHR^c$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-OC(O)R^b$、$-NHC(O)R^b$、$-C(O)NHR^c$、$-NHC(O)NHR^c$、$-NHC(O)OR^b$、$-OCONHR^c$、$-NHC(O)NHC(O)OR^b$、$-N(CH_3)R^c$、$-N(CH_3)C(O)R^b$、$-C(O)N(CH_3)R^c$、$-N(CH_3)C(O)NHR^c$、$-N(CH_3)C(O)OR^b$、$-OCON(CH_3)R^c$、$-C(O)NHCO_2R^b$、$-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$、$-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$、$-NHSO_2R^b$、$-SO_2NHR^b$、$-SO_2N(CH_3)R^b$和$-N(CH_3)SO_2R^b$。

[0872] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0873] 本发明化合物的结构式XI(A)和XI(B)的第5变量子集如下：

[0874] Q^2、R、R'、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x和n的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第4变量子集所述。

[0875] 环A任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-O(C_1$-C_4烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_4烷基)、$-N(C_1$-C_4烷基)$_2$、$-C(O)(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$和$-CO_2(C_1$-C_4烷基)，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基)$_2$、$-OCO(C_1$-C_4烷基)、$-CO(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

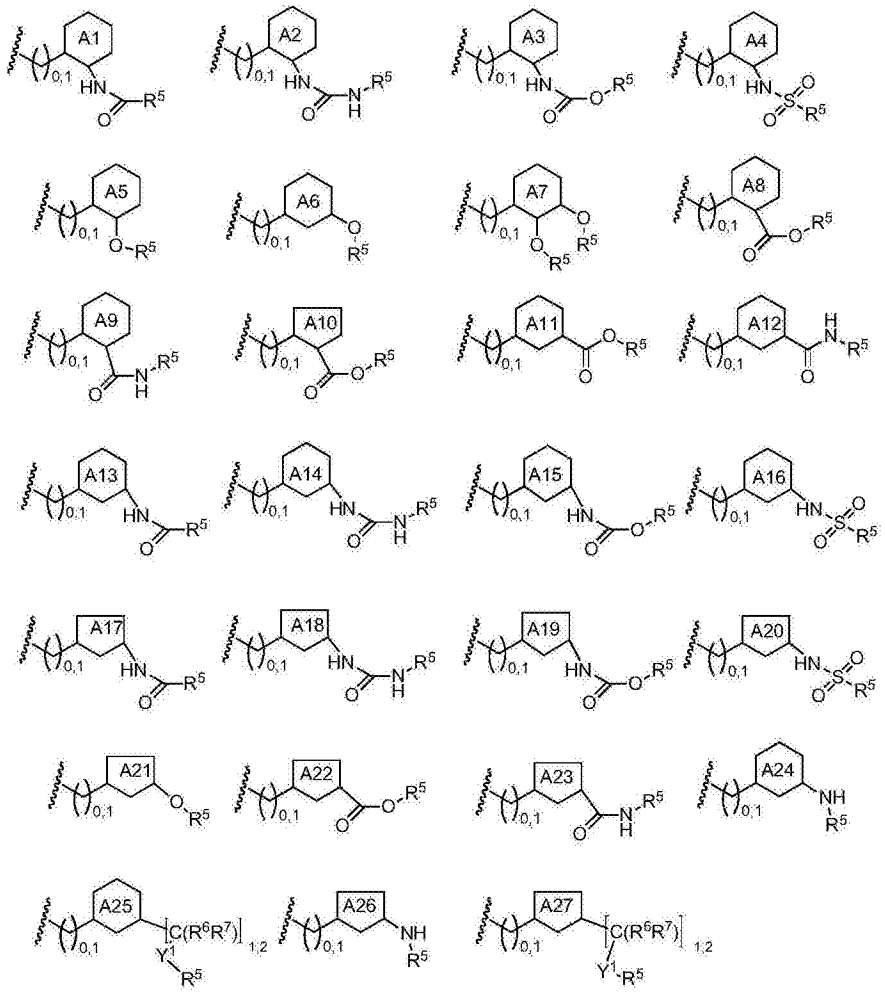
[0876] 条件是，如果Q^2-R^5为$-OR^5$或$-NR'R^5$，则环A进一步由一个或多个除-H以外的J^A取代。

[0877] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0878] 本发明化合物的结构式XI(A)和XI(B)的第6变量子集如下：

[0879] Q^2、R、R'、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x和n的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第5变量子集所述。

[0880] 基团$-[(C)_{0-1}R^{13}R^{14}]$-环A-Q^2-R^5独立选自以下描绘的其中一个：

[0881] 

[0882] 其中环A1-A27的每一个独立且任选地进一步由一个或多个取代基取代。特别地，环A5、A6、A21、A24和A26各自独立地进一步由一个或多个除-H以外的取代基取代。适合的取代基如结构式XI(A)和XI(B)的第1变量子集中环A所述。

[0883] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0884] 本发明化合物的结构式XI(A)和XI(B)的第7变量子集如下：

[0885] 基团-$[CR^{13}R^{14}]_x$-环A-Q^2-R^5、环A、Q^2、R、R'、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x和n的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第6变量子集所述。

[0886] 每个R^5独立地为：i)-H；ii)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6-脂族基：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、C_3-C_8非芳香族碳环、苯基、4-8元非芳香族杂环和5-6元杂芳基；或iii)C_3-C_7非芳香族碳环、4-7元非芳香族杂环、苯基或5-6元杂芳环，每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)和$-CO_2H$；其中用R^5表示的脂族基、碳环、杂环、苯基和杂芳基的取代基的每个所述烷基独立且任选地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；且其中用R^5表示的

C_1-C_6-脂族基的取代基的所述碳环、苯基、杂环和杂芳基的每一个独立且任选地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

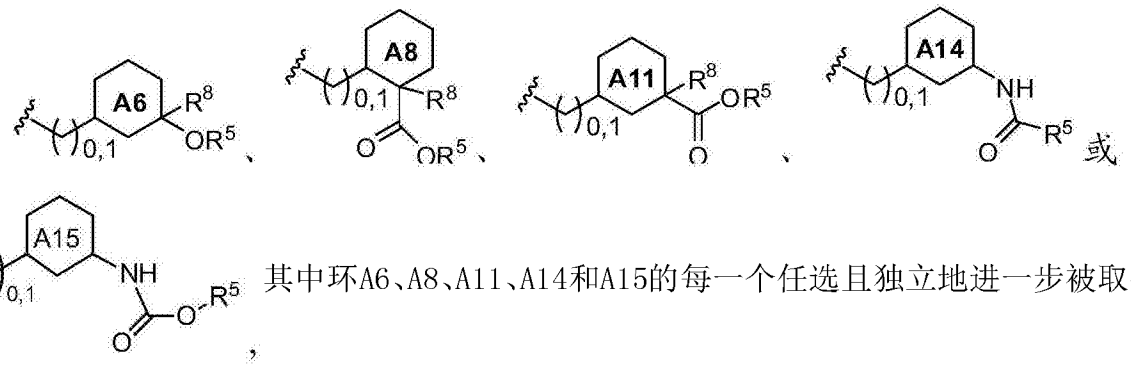
[0887] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0888] 本发明化合物的结构式XI(A)和XI(B)的第8变量子集如下：

[0889] Q^2、R、R'、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x和n的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第7变量子集所述。

[0890] 基团-[(C)$_{0-1}R^{13}R^{14}$]-环A-Q^2-R^5独立选自以下描绘的其中一个：

[0891]



其中环A6、A8、A11、A14和A15的每一个任选且独立地进一步被取代。

适合的取代基如以上结构式XI(A)和XI(B)的第1变量子集中环A所述。

[0892] 每个R^8独立地为卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

[0893] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0894] 本发明化合物的结构式XI(A)和XI(B)的第9变量子集如下：

[0895] 基团-[$CR^{13}R^{14}$]$_x$-环A-Q^2-R^5、环A、Q^2、R、R'、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x和n的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第8变量子集所述。

[0896] 每个R^5独立地为：i)-H；ii)任选取代的C_1-C_6烷基；iii)任选取代的C_3-C_7非芳香族碳环，或iv)任选取代的4-7元非芳香族杂环；其中用R^5表示的所述烷基任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、任选取代的C_3-C_7非芳香族碳环和任选取代的4-7元非芳香族杂环。用R^5表示的以及针对由R^5表示的C_1-C_6烷基的取代基所提及的所述碳环和杂环的每一个独立且任选地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)和$-CO_2H$，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

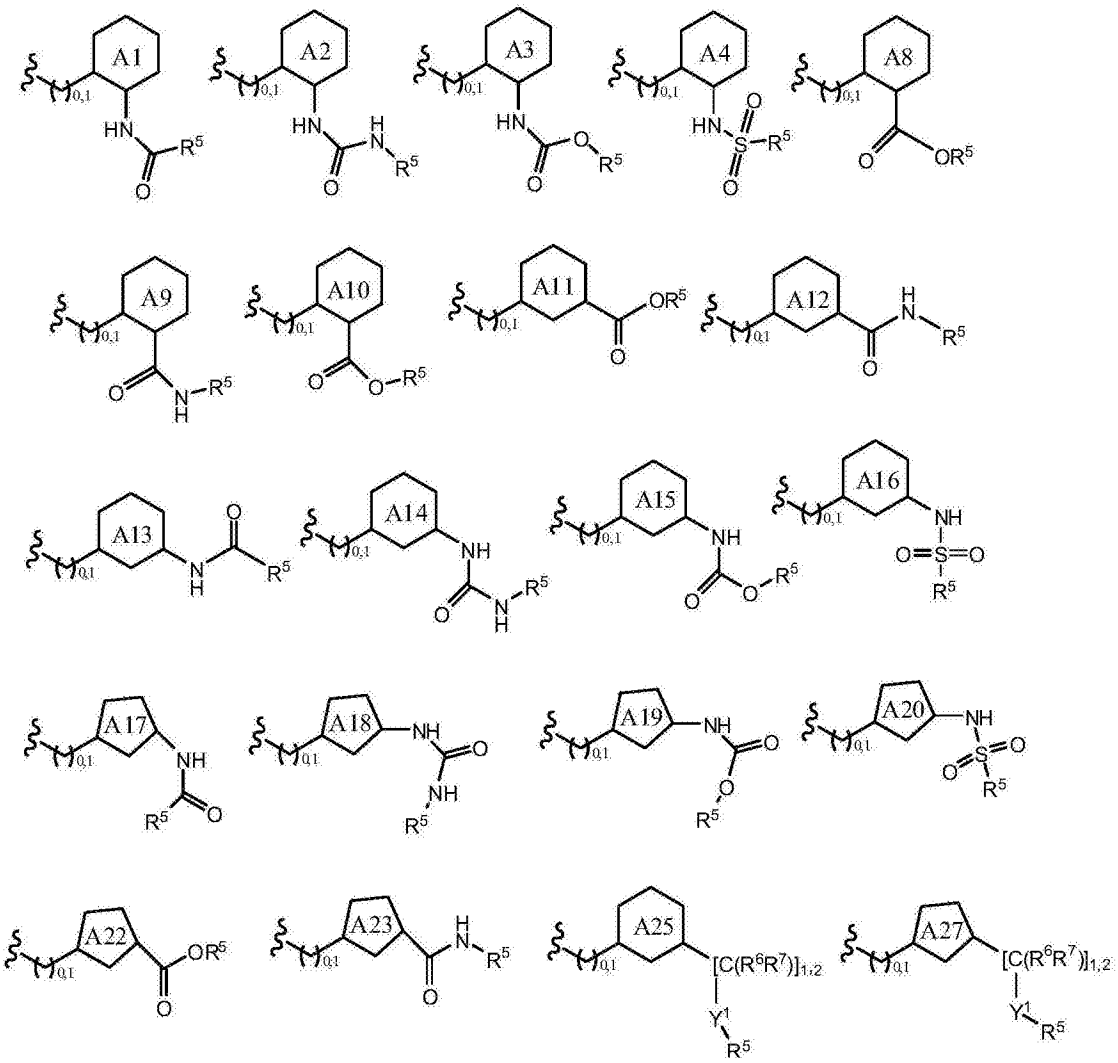
[0897] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0898] 本发明化合物的结构式XI(A)和XI(B)的第10变量子集如下：

[0899] Q^2、R、R'、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x和n的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第7变量子集所述。

[0900] 基团-[(C)$_{0-1}R^{13}R^{14}$]-环A-Q^2-R^5独立选自以下描绘的其中一个：

[0901]



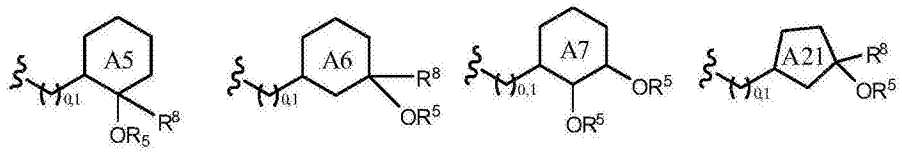
[0902] 其中环A1-A4、A7-A20、A22、A23、A25和A27的每一个独立且任选地进一步被取代。适合的取代基如结构式XI(A)和XI(B)的第1变量子集中环A所述。

[0903] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0904] 本发明化合物的结构式XI(A)和XI(B)的第11变量子集如下：

[0905] Q^2、R、R'、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、x和n的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第7变量子集所述。

[0906] 基团-[(C)$_{0-1}R^{13}R^{14}$]-环A-Q^2-R^5独立选自以下描绘的其中一个：



[0907]

[0908] 其中环A5-A7、A21、A24和A26的每一个独立且任选地进一步被取代。适合的取代基如结构式XI(A)和XI(B)的第1变量子集中环A所述。

[0909] 每个R^8独立地为卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

[0910] 结构式XI(A)和XI(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0911] 在本发明化合物的结构式XI(A)和XI(B)的第12变量子集中,结构式XI(A)和XI(B)的变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0912] 在本发明化合物的结构式XI(A)和XI(B)的第13变量子集中,结构式XI(A)和XI(B)的变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11变量子集所述;且适用时:

[0913] 条件是,如果Y^1为键,则R^5为经取代的C_1-C_6脂族基、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基;且

[0914] 条件是,如果Q^2为键,则R^5为任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基。

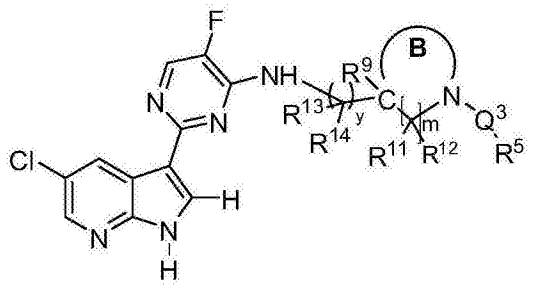
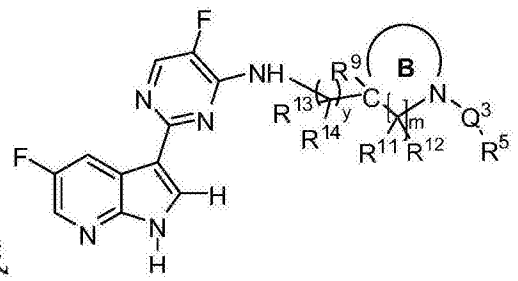
[0915] 在本发明化合物的结构式XI(A)和XI(B)的第14变量子集中,结构式XI(A)和XI(B)的变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XI(A)和XI(B)的第13变量子集所述;且适用时:

[0916] 当Y^1为键时,用R^5表示的C_1-C_6脂族基由一个或多个J^{C1}取代,其中J^{C1}独立选自:任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环、任选取代的5-10元杂芳基、$-OR^b$、$-SR^b$、-S(O)R^a、$-SO_2R^a$、$-NR^bR^c$、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NRC(O)R^b、-C(O)NR^bR^c、-NRC(O)NR^bR^c、-NRC(O)OR^b、$-OCONR^bR^c$、-C(O)$NRCO_2R^b$、-NRC(O)$NRCO_2R^b$、-C(O)NR(OR^b)、$-SO_2N$(R)R^b、$-NRSO_2R^b$和$-NRSO_2NR^cR^b$;或任选地两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的各个环稠合的5-7元环。

[0917] 在本发明化合物的结构式XI(A)和XI(B)的第15变量子集中,结构式XI(A)和XI(B)的变量的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第13变量子集、结构式(VI)的第11变量子集或结构式(II)-(V)的第15变量子集所述。

[0918] 在另一实施方案中,本发明通常涉及结构式XII(A)或XII(B)的化合物或其药学上

可接受的盐。

[0919]  或 

(XIIA) (XIIB)，

[0920] 本发明化合物的结构式XII(A)和XII(B)的第1变量子集如下：

[0921] 每个Q^3独立地为-C(O)-、$-CO_2-$、-C(O)NR'-、$-SO_2-$、$-SO_2NR'-$、-C(O)NRC(O)O-或$-(CR^6R^7)_p-Y^1-$。

[0922] 环B为任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代的4-7元非芳香族杂环：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)和$-CO_2R^b$；其中所述烷基和烯基的每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，环B任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$和$-CO_2$(C_1-C_4烷基)，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，环B任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羟基烷氧基、C_1-C_2卤代烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、$-CO_2H$和$-CO_2$(C_1-C_4烷基)。

[0923] R^6和R^7各自独立地为-H或$-CH_3$，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0924] R^9为-H或$-CH_3$。

[0925] R^{11}和R^{12}各自独立地为-H或$-CH_3$。

[0926] R^{13}和R^{14}各自独立地为-H或$-CH_3$，或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0927] 每个R和R'独立地为-H或C_1-C_6烷基。

[0928] 条件是，如果Q^3为-C(O)-，则R^5为经取代的C_1-C_6脂族基、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基。特别地，C_1-C_6脂族基由一个或多个J^{C1}取代，其中J^{C1}独立选自：任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环、任选取代的5-10元杂芳基、$-OR^b$、$-SR^b$、-S(O)R^a、$-SO_2R^a$、$-NR^bR^c$、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NRC(O)R^b、-C(O)NR^bR^c、-NRC(O)NR^bR^c、-NRC(O)OR^b、$-OCONR^bR^c$、-C(O)$NRCO_2R^b$、-NRC(O)$NRCO_2R^b$、-C(O)NR

(OR^b)、$-SO_2NR^cR^b$、$-NRSO_2R^b$和$NRSO_2NR^cR^b$；或任选地两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的各个环稠合的5-7元环。

[0929] 结构式XII(A)和XII(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0930] 本发明化合物的结构式XII(A)和XII(B)的第2变量子集如下：

[0931] 环B、Q^3、R、R'、R^6、R^7、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XII(A)和XII(B)的第1变量子集所述。

[0932] 变量y＝0或1。

[0933] 结构式XII(A)和XII(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0934] 本发明化合物的结构式XII(A)和XII(B)的第3变量子集如下：

[0935] 环B、R、R'、R^6、R^7、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和y的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XII(A)和XII(B)的第2变量子集所述。

[0936] Q^3独立地为$-C(O)-$、$-CO_2-$、$-C(O)NH-$、$-C(O)N(CH_3)-$、$-C(O)NHC(O)O-$、$-C(O)N(CH_3)C(O)O-$、$-SO_2-$、$-SO_2NH-$、$-SO_2N(CH_3)-$或$-(CR^6R^7)_p-Y^1-$。

[0937] 结构式XII(A)和XII(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0938] 本发明化合物的结构式XII(A)和XII(B)的第4变量子集如下：

[0939] 环B、Q^3、R、R'、R^6、R^7、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和y的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XII(A)和XII(B)的第3变量子集所述。

[0940] R^5独立地为：i)-H；ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6脂族基(例如，C_1-C_6-烷基或C_2-C_6-烯基)；iii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_3-C_8非芳香族碳环；iv)任选由一个或多个J^{C1}取代的苯基；v)任选由一个或多个J^{D1}取代的4-8元非芳香族杂环；或vi)任选由一个或多个J^{D1}取代的5-6元杂芳环。

[0941] J^{C1}和J^{D1}的每一个独立选自以下：卤素、氰基、氧代、R^a、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S(O)R^a$、$-SO_2R^a$、$-NHR^c$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-OC(O)R^b$、$-NHC(O)R^b$、$-C(O)NHR^c$、$-NHC(O)NHR^c$、$-NHC(O)OR^b$、$-OCONHR^c$、$-NHC(O)NHC(O)OR^b$、$-N(CH_3)R^c$、$-N(CH_3)C(O)R^b$、$-C(O)N(CH_3)R^c$、$-N(CH_3)C(O)NHR^c$、$-N(CH_3)C(O)OR^b$、$-OCON(CH_3)R^c$、$-C(O)NHCO_2R^b$、$-C(O)N(CH_3)CO_2R^b$、$-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b$、$-NHSO_2R^b$、$-SO_2NHR^b$、$-SO_2N(CH_3)R^b$和$-N(CH_3)SO_2R^b$。

[0942] 结构式XII(A)和XII(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0943] 本发明化合物的结构式XII(A)和XII(B)的第5变量子集如下：

[0944] Q^3、R、R'、R^5、R^6、R^7、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和y的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XII(A)和XII(B)的第4变量子集所述。

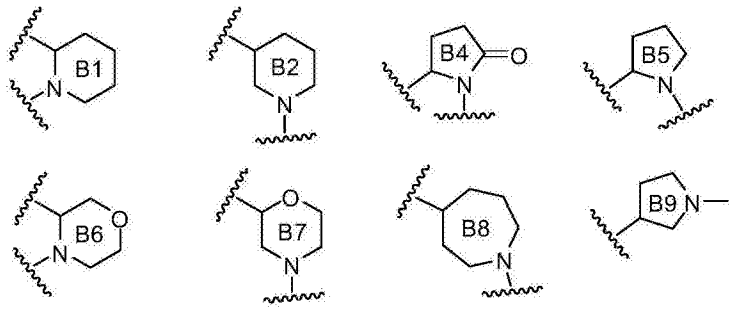
[0945] 环B任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-O(C_1$-C_4烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_4烷基)、$-N(C_1$-C_4烷基)$_2$、$-C(O)(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$和$-CO_2(C_1$-C_4烷基)，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基)$_2$、$-OCO(C_1$-C_4烷基)、$-CO(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0946] 结构式XII(A)和XII(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0947] 本发明化合物的结构式XII(A)和XII(B)的第6变量子集如下：

[0948] Q^3、R、R'、R^5、R^6、R^7、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和y的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XII(A)和XII(B)的第5变量子集所述。

[0949] 环B独立选自以下描绘的结构之一：

[0950] 

[0951] 环B1、B2和B4-B9的每一个任选且独立地被取代。适合的取代基独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集中环B所述。

[0952] 结构式XII(A)和XII(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0953] 本发明化合物的结构式XII(A)和XII(B)的第7变量子集如下：

[0954] 环B、Q^3、R、R'、R^6、R^7、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和y的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XII(A)和XII(B)的第6变量子集所述。

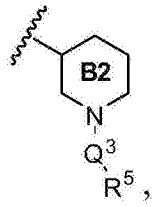
[0955] 每个R^5独立地为：i)-H；ii)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6-脂族基：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、C_3-C_8非芳香族碳环、苯基、4-8元非芳香族杂环和5-6元杂芳基；或iii)C_3-C_7非芳香族碳环、4-7元非芳香族杂环、苯基或5-6元杂芳环，每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)和$-CO_2H$；其中用R^5表示的脂族基、碳环、杂环、苯基和杂芳基的取代基的每个所述烷基独立且任选地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；且其中用R^5表示的C_1-C_6-脂族基的取代基的所述碳环、苯基、杂环和杂芳基的每一个独立且任选地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0956] 结构式XII(A)和XII(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0957] 本发明化合物的结构式XII(A)和XII(B)的第8变量子集如下：

[0958] Q^3、R、R'、R^5、R^6、R^7、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和y的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XII(A)和XII(B)的第7变量子集所述。

[0959] 基团-[$C(R^{13}R^{14})$]$_x$-环B-Q^2-R^5：

[0960] 

[0961] 其中环B2任选且独立地进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羟基烷氧基、C_1-C_2卤代烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、-CO_2H和-CO_2(C_1-C_4烷基)。

[0962] 结构式XII(A)和XII(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0963] 本发明化合物的结构式XII(A)和XII(B)的第9变量子集如下：

[0964] 环B、Q^3、R、R'、R^6、R^7、R^9、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和y的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XII(A)和XII(B)的第8变量子集所述。

[0965] 每个R^5独立地为：i)-H；ii)任选取代的C_1-C_6烷基；iii)任选取代的C_3-C_7非芳香族碳环，或iv)任选取代的4-7元非芳香族杂环，其中用R^5表示的所述烷基任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、任选取代的C_3-C_7非芳香族碳环和任选取代的4-7元非芳香族杂环。用R^5表示的以及针对由R^5表示的C_1-C_6烷基的取代基所提及的所述碳环和杂环的每一个独立且任选地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)和-CO_2H，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0966] 结构式XII(A)和XII(B)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0967] 在本发明化合物的结构式XII(A)和XII(B)的第10变量子集中，结构式XII(A)和XII(B)的变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0968] 在本发明化合物的结构式XII(A)和XII(B)的第11变量子集中，结构式XII(A)和XII(B)的变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XII(A)和XII(B)的第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11变量子集所述；且适用时：

[0969] 条件是，如果Y^1为键，则R^5为经取代的C_1-C_6脂族基、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基；且

[0970] 条件是，如果Q^3为键，则R^5为任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基。

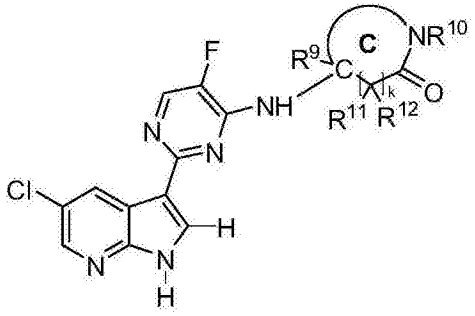
[0971] 在本发明化合物的结构式XII(A)和XII(B)的第12变量子集中，结构式XII(A)和

XII(B)的变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式XII(A)和XII(B)的第11变量子集所述;且适用时:

[0972] 当Y^1为键时,用R^5表示的C_1-C_6脂族基由一个或多个J^{C1}取代,其中J^{C1}独立选自:任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环、任选取代的5-10元杂芳基、$-OR^b$、$-SR^b$、$-S(O)R^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^bR^c$、$-C(O)R^b$、$-C(O)OR^b$、$-OC(O)R^b$、$-NRC(O)R^b$、$-C(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)NR^bR^c$、$-NRC(O)OR^b$、$-OCONR^bR^c$、$-C(O)NRCO_2R^b$、$-NRC(O)NRCO_2R^b$、$-C(O)NR(OR^b)$、$-SO_2N(R)R^b$、$-NRSO_2R^b$和$-NRSO_2NR^cR^b$;或任选地两个J^{C1}和两个J^{D1}分别和与之相连的原子一起独立地形成任选由一个或多个J^{E1}取代并且和与之相连的各个环稠合的5-7元环。

[0973] 在本发明化合物的结构式XII(A)和XII(B)的第13变量子集中,结构式XII(A)和XII(B)的变量的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第13变量子集、结构式VI的第11变量子集或结构式II-V的第15变量子集所述。

[0974] 在另一实施方案中,本发明通常涉及结构式XIII的化合物或其药学上可接受的盐:

[0975] 

(XIII)。

[0976] 本发明化合物的结构式XIII的第1变量子集如下:

[0977] 环C为任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代的5-7元非芳香族杂环:卤素、氰基、羟基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-O(C_1$-C_6烷基)、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH(C_1$-C_6烷基)、$-C(O)N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-C(O)(C_1$-C_6-烷基)、$-OC(O)(C_1$-C_6烷基)、$-NHC(O)(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)C(O)(C_1$-C_6烷基)和$-CO_2R^b$;其中所述烷基和烯基的每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_4烷基)、$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$、$-OCO(C_1$-C_4烷基)、$-CO(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)和$-C_1$-C_4烷氧基。特别地,环C任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、$-O(C_1$-C_4烷基)、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_4烷基)、$-N(C_1$-C_4烷基$)_2$、$-C(O)(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$和$-CO_2(C_1$-C_4烷基),其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_6烷基)、$-N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-OCO(C_1$-C_4烷基)、$-CO(C_1$-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1$-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地,环C任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、$-NH_2$、$-NH(C_1$-C_2烷基)、$-NH(C_1$-C_2烷基$)_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羟基烷氧基、C_1-C_2卤代烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、$-CO_2H$和$-CO_2(C_1$-C_4烷基)。

[0978] R^6和R^7各自独立地为-H或$-CH_3$,或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[0979] R^9为-H或$-CH_3$。

[0980] R^{11}和R^{12}各自独立地为-H或$-CH_3$。

[0981] 每个R和R'独立地为-H或C_1-C_6烷基。

[0982] 结构式XIII剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0983] 本发明化合物的结构式XIII的第2变量子集如下：

[0984] 环C、R、R'、R^6、R^7、R^9、R^{11}和R^{12}的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XIII的第1变量子集所述。

[0985] R^{10}为-H或C_1-C_6-烷基。

[0986] 结构式XIII剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0987] 本发明化合物的结构式XIII的第3变量子集如下：

[0988] R、R'、R^6、R^7、R^9、R^{10}、R^{11}和R^{12}的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XIII的第2变量子集所述。

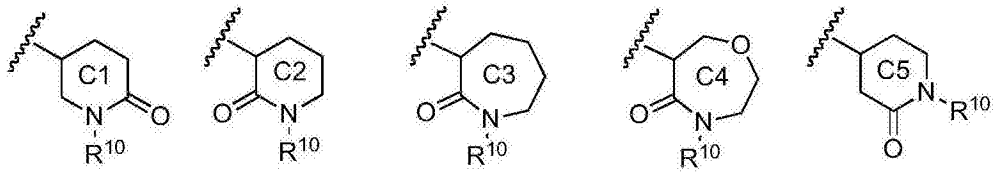
[0989] 环C为任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代的5-7元非芳香族杂环：卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$和$-CO_2$(C_1-C_4烷基)，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0990] 结构式XIII剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0991] 本发明化合物的结构式XIII的第4变量子集如下：

[0992] R、R'、R^6、R^7、R^9、R^{10}、R^{11}和R^{12}的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XIII的第3变量子集所述。

[0993] 环C独立选自：

[0994] 

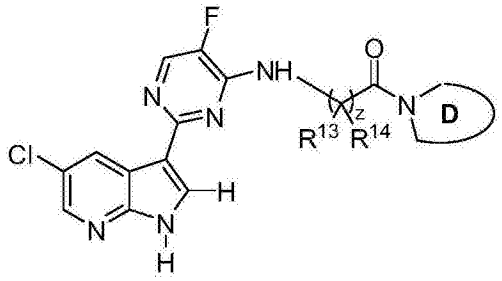
[0995] 其中环C1-C5的每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$-和$-CO_2$(C_1-C_4烷基)，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[0996] 特别地，环C1-C5的每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羟基烷氧基、C_1-C_2卤代烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、$-CO_2H$和$-CO_2$(C_1-C_4烷基)。

[0997] 结构式XIII剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0998] 在结构式XIII的第5变量子集中,结构式XIII变量的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[0999] 在另一实施方案中,本发明通常涉及以下结构式XIV或其药学上可接受的盐表示的化合物:

[1000] 

(XIV)。

[1001] 本发明化合物的结构式XIV的第1变量子集如下:

[1002] 环D为任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的4-7元非芳香族杂环:卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)和$-CO_2R^b$;其中所述烷基和烯基的每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地,环D任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$和$-CO_2$(C_1-C_4烷基),其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地,环D任选进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羟基烷氧基、C_1-C_2卤代烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、$-CO_2H$和$-CO_2$(C_1-C_4烷基)。

[1003] R^6和R^7各自独立地为-H或$-CH_3$,或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[1004] R^{13}和R^{14}各自独立地为-H或$-CH_3$,或和与之相连的碳原子一起形成环丙烷环。

[1005] R和R'的每一个独立地为-H或C_1-C_6烷基。

[1006] 结构式XIV剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[1007] 本发明化合物的结构式XIV的第2变量子集如下:

[1008] 环D、R、R'、R^6、R^7、R^{13}和R^{14}的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XIV的第1变

量子集所述。

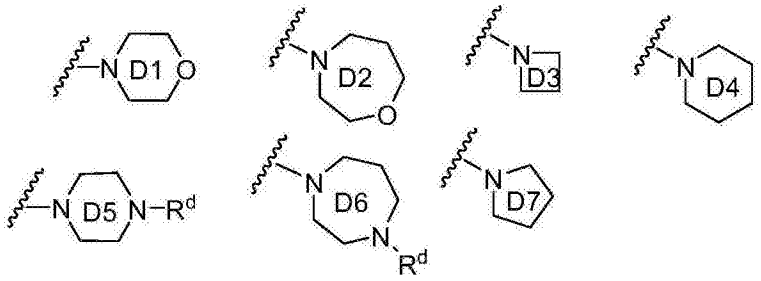
[1009] 变量z为1。

[1010] 结构式XIV的所有其它变量，包括特定值和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[1011] 本发明化合物的结构式XIV的第3变量子集如下：

[1012] z、R、R'、R^6、R^7、R^{13}和R^{14}的值(包括特定值)各自独立地如以上结构式XIV的第2变量子集所述。

[1013] 环D独立选自：

[1014] 

[1015] 其中环D1-D7的每一个任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$和$-CO_2$(C_1-C_4烷基)，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[1016] 特别地，环D1-D7的每一个任选且独立地进一步由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_2烷基)、-NH(C_1-C_2烷基)$_2$、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2羟基烷氧基、C_1-C_2卤代烷氧基、C_2-C_4烷氧基烷氧基、$-CO_2H$和$-CO_2$(C_1-C_4烷基)。

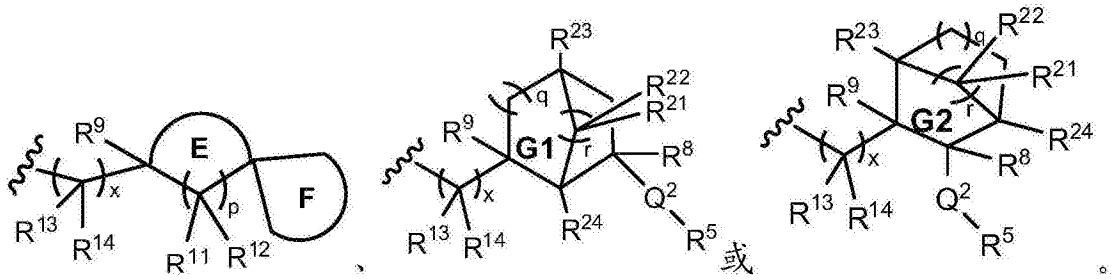
[1017] 每个R^d独立地为-H、C_1-C_6烷基或-C(O)(C_1-C_6烷基)，其中每个所述烷基部分任选且独立由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地，每个R^d独立地为-H或任选且独立地由一个或多个选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[1018] 结构式XIV剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[1019] 在本发明化合物的结构式XIV的第4变量子集中，结构式XIV的变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的第1变量子集所述。

[1020] 在又一实施方案中，化合物用结构式(I)或其药学上可接受的盐表示，其中式中每个变量独立地如上所述，并且其中：

[1021] R^4为：

[1022] 

。

[1023] 环E为任选进一步由一个或多个J^A取代的C_4-C_8非芳香族碳环。

[1024] 环F为任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元非芳香族杂环。

[1025] 环G1和G2的每一个独立地为任选由一个或多个J^A取代的5-10元非芳香族桥连碳环。

[1026] Q^2独立地为键、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2NR'$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。

[1027] R^5为:i)-H;ii)任选取代的C_1-C_6烷基;iii)任选取代的C_3-C_7非芳香族碳环;或iv)任选取代的4-7元非芳香族杂环;或任选地,与R和与之相连的氮原子一起形成5-7元任选取代的非芳香族杂环。用R^5表示的烷基任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、任选取代的C_3-C_7非芳香族碳环和任选取代的4-7元非芳香族杂环;其中用R^5表示的以及针对由R^5表示的C_1-C_6烷基的取代基所提及的所述碳环和杂环的每一个独立且任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)和-CO_2H,其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[1028] R^8和R^9的每一个独立地为-H、卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

[1029] R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自独立地为-H、卤素或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、氧代、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基;或任选地,R^{13}和R^{14}和与之相连的碳原子一起形成任选由一个或多个甲基取代的环丙烷环。

[1030] R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}各自独立地为-H、卤素、-OH或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、氧代、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基。

[1031] p和q各自独立地为0、1或2。

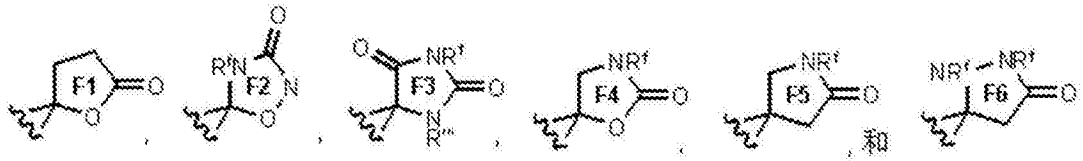
[1032] x为0、1或2。

[1033] r为1或2。

[1034] 结构式I剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式I的第1-15变量集的任一个所述。

[1035] 在又一实施方案中,用结构式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐独立地如

前段所述；且环F选自环F1-F6的任一个：

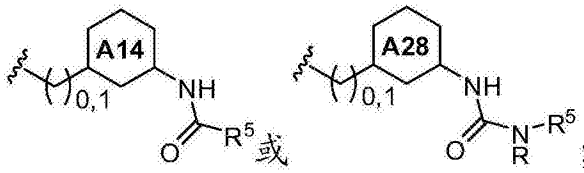
[1036] 

[1037] 环F1-F6的每一个任选且独立地被取代；且

[1038] R^f独立地为-H或任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基。

[1039] 在又一实施方案中，用结构式(XIA)或(XIB)或其药学上可接受的盐表示的化合物如上所述；且

[1040] 基团-[C($R^{13}R^{14}$)]$_x$-环A-Q^2-R^5独立地为：

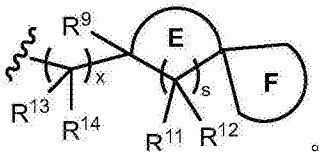
[1041]  其中：

[1042] 环A14和A28的每一个任选且独立地进一步被取代；且

[1043] 结构式(XIA)和(XIB)剩余变量的值(包括特定值)和附带条件各自独立地如以上结构式(XIA)和(XIB)的第1-11变量集的任一个所述。

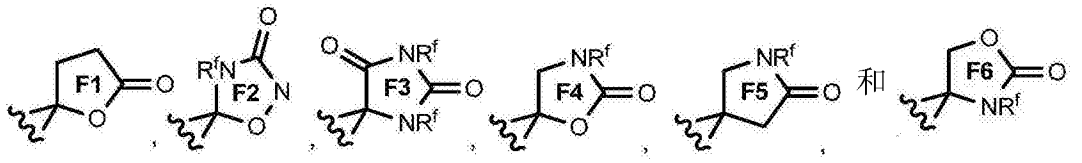
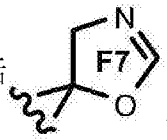
[1044] 在又一实施方案中，用结构式(XIA)或(XIB)或其药学上可接受的盐表示的化合物独立地如前段所述；且R^5为任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_7非芳香族碳环或任选取代的4-7元非芳香族杂环；或任选地，与R和与之相连的氮原子一起形成5-7元任选取代的非芳香族杂环。特别地，R^5为任选取代的4-7元非芳香族杂环；或任选地，与R和与之相连的氮原子一起形成5-7元任选取代的非芳香族杂环。

[1045] 在又一实施方案中，化合物用结构式(IA)或(I)或其药学上可接受的盐表示，其中：

[1046] R^4为：  。

[1047] 环E为任选进一步由一个或多个J^A取代的C_4-C_{10}非芳香族碳环。

[1048] 环F为任选由一个或多个J^{E1}取代的4-8元非芳香族杂环。环F的具体实例包括：

[1049]  另外的实例包括  ，环F1-F7的每一个任选且独立地被取代。环F(包括环F1-F7)的示例性取代基包括卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷氧基和任选由一个或多个选自卤素、氰基、羟基

和-O(C1-C4烷基)的取代基取代的C1-C4烷基。

[1050] R^f独立地为-H或任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C1-C6烷基:卤素、氰基、羟基、氧代、氨基、羧基、C1-C6烷氧基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6氨基烷氧基、C1-C6氰基烷氧基、C1-C6羟基烷氧基和C2-C6烷氧基烷氧基。

[1051] R^9独立地为-H、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基、C1-C6氰基烷基、C2-C6烷氧基烷基、C1-C6氨基烷基、C1-C6羟基烷基、C1-C6羧基烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6氨基烷氧基、C1-C6氰基烷氧基、C1-C6羟基烷氧基或C2-C6烷氧基烷氧基。

[1052] R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自独立地为-H、卤素或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C1-C6烷基:卤素、氰基、氧代、羟基、氧代、氨基、羧基、C1-C6烷氧基、C1-C6卤代烷氧基、C1-C6氨基烷氧基、C1-C6氰基烷氧基、C1-C6羟基烷氧基和C2-C6烷氧基烷氧基。

[1053] 任选地,R^{13}和R^{14}和与之相连的碳原子一起形成任选由一个或多个甲基取代的环丙烷环。

[1054] s为0、1或2。

[1055] x为0、1或2。

[1056] 剩余变量各自独立地如结构式(IA)和(I)的变量集的任一个所述。

[1057] 在又一实施方案中,化合物用结构式(I)或(IA)或其药学上可接受的盐表示,其中:

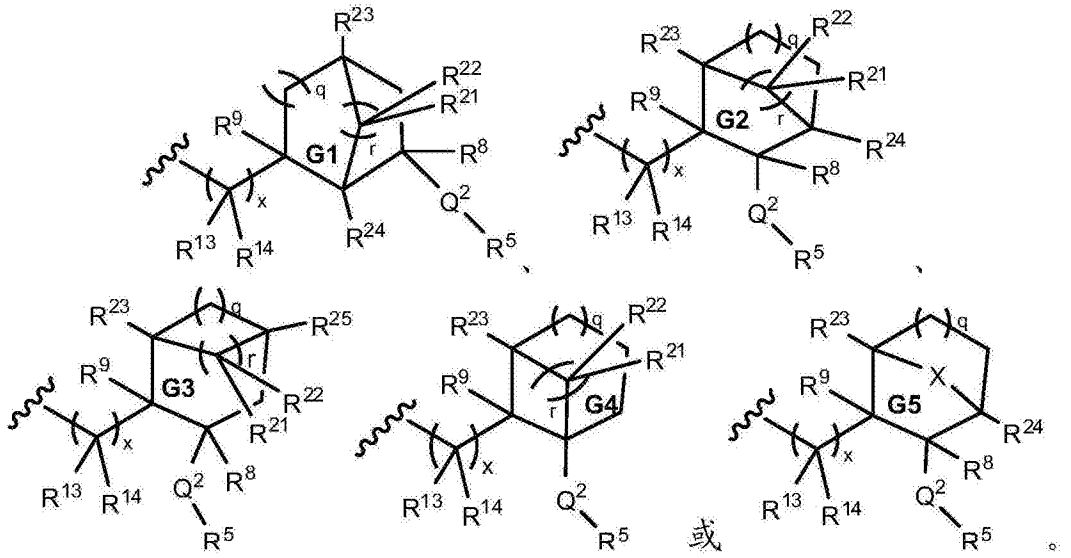
[1058] 环E为任选进一步由一个或多个J^A取代的C4-C8非芳香族碳环。

[1059] R^9独立地为-H、卤素、氰基、羟基、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4羟基烷基、C2-C4烷氧基烷基、-O(C1-C4烷基)、$-NH_2$、-NH(C1-C4烷基)或$-N(C_1-C_4烷基)_2$。

[1060] 其它变量各自独立地如前段所述。

[1061] 在又一实施方案中,化合物用结构式(IA)或(I)或其药学上可接受的盐表示,其中:

[1062] R^4为:

[1063] 

[1064] 环G1-G4的每一个独立地为任选进一步由一个或多个J^A取代的5-10元非芳香族桥连的环。

[1065] 环G5为任选进一步由一个或多个J^B取代的5-10元非芳香族桥连的环。

[1066] X为-O-、-S-或-NR^g-。

[1067] R^8和R^9各自独立地为-H、卤素、氰基、羟基、氨基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6氰基烷基、C_2-C_6烷氧基烷基、C_1-C_6氨基烷基、C_1-C_6羟基烷基、C_1-C_6羧基烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基或C_2-C_6-烷氧基烷氧基。

[1068] R^{13}和R^{14}各自独立地为-H、卤素或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、氧代、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基。

[1069] 任选地，R^{13}和R^{14}和与之相连的碳原子一起形成任选由一个或多个甲基取代的环丙烷环。

[1070] R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地为-H、卤素、-OH、C_1-C_6烷氧基或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、氧代、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6-烷氧基烷氧基。特别地，R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地为-H、卤素、-OH、C_1-C_6烷氧基或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、羟基、C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)。

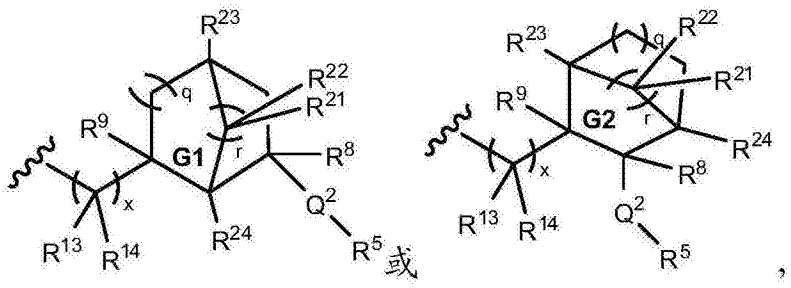
[1071] R^g为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、氧代、羟基、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6-烷氧基烷氧基。

[1072] q为0、1或2；x为0、1或2；且r为1或2。

[1073] 剩余变量各自独立地如结构式(IA)和(I)的任何变量集所述

[1074] 在又一实施方案中，化合物用结构式(IA)或(I)或其药学上可接受的盐表示，其中：

[1075] R^4为：

[1076] 

，

[1077] 其中环G1和G2各自独立地为任选进一步由一个或多个J^A取代的5-10元非芳香族桥连的环。

[1078] R^8和R^9的每一个独立地为-H、卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)或-N(C_1-C_4烷基)$_2$。

[1079] R^{21}、R^{22}、R^{23}和R^{24}各自独立地为-H、卤素、-OH或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基：卤素、氰基、氧代、羟基、氧代、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基。

[1080] Q^2独立地为键、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2NR'$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。或者，Q^2独立地为-O-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-CO_2SO_2-、-$P(O)_2O$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-。或者，Q^2独立地为-O-或-CO_2-。

[1081] 在一些实施方案中，环E和G(包括G1-G5)任选且独立地进一步由一个或多个J^A(对于碳环而言)或J^B(对于杂环而言)取代，其中J^A和J^B的每一个独立选自卤素、氰基、氧代、-NCO和Q^1-R^5，并且其中：

[1082] Q^1独立地为键、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2NR'$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-；且Y^1独立地为键、-O-、-S-、-NR'-、-C(O)-、-C(=NR)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR'-、-S(O)-、-SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2$-或-$NRSO_2NR'$-。

[1083] 或者：Q^1独立地为键、-O-、-S-、-NR-、-C(O)-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-、-OC(O)NR-、-S(O)-、-SO_2-、-N(R)SO_2-、-SO_2NR'-、-$NRSO_2NR'$-或-$(CR^6R^7)_p$-Y^1-；且Y^1独立地为-O-、-CO_2-、-OC(O)-、-C(O)NR-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、-$NRCO_2$-或-OC(O)NR-。

[1084] 在又一实施方案中，Q^1和Y^1各自独立地如前段所述，并且：

[1085] R^5独立地为：i)-H；ii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_1-C_6-脂族基；iii)任选由一个或多个J^{C1}取代的C_3-C_8非芳香族碳环；iv)任选由一个或多个J^{C1}取代的苯基；v)任选由一个或多个J^{D1}取代的4-8元非芳香族杂环；或vi)任选由一个或多个J^{D1}取代的5-6元杂芳环；且

[1086] J^{C1}和J^{D1}的每一个独立选自卤素、氰基、氧代、R^a、-OR^b、-SR^b、-S(O)R^a、-SO_2R^a、-NHR^c、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NHC(O)R^b、-C(O)NHR^c、-NHC(O)NHR^c、-NHC(O)OR^b、-$OCONHR^c$、-NHC(O)NHC(O)OR^b、-N(CH_3)R^c、-N(CH_3)C(O)R^b、-C(O)N(CH_3)R^c、-N(CH_3)C(O)NHR^c、-N(CH_3)C(O)OR^b、-OCON(CH_3)R^c、-C(O)$NHCO_2R^b$、-C(O)N(CH_3)CO_2R^b、-N(CH_3)C(O)NHC(O)OR^b、-$NHSO_2R^b$、-SO_2NHR^b、-$SO_2N(CH_3)R^b$和-N(CH_3)SO_2R^b。

[1087] 在一些特定实施方案中，化合物用结构式(IA)或(I)表示，其中：

[1088] R^1为-H。

[1089] R^2为-H、-CH_3、-CH_2OH或-NH_2。特别地，R^2为-H或-CH_2OH。

[1090] R^3为-H、-F、-Cl、C_{1-4}烷基或C_{1-4}卤代烷基。或者，R^3为-H、-F或-Cl。

[1091] Z^1为-H、-F或-Cl。

[1092] Z^2为-H或任选由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基和-O(C_1-C_4烷基)的取代基取代的C_1-C_6烷基。

[1093] Z^3为-H或任选由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基和-O(C_1-C_4烷基)的取代基取代的C_1-C_6烷基。

[1094] R^5为：i)-H；ii)任选取代的C_1-C_6烷基；iii)任选取代的C_3-C_7非芳香族碳环；iv)任选取代的4-7元非芳香族杂环；v)任选取代的苯基；vi)任选取代的5-6元杂芳环；或任选地，与R和与之相连的氮原子一起形成5-7元任选取代的非芳香族杂环；且

[1095] 用R^5表示的所述烷基任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、

羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、-NRCO(C_1-C_4烷基)、-CONR(C_1-C_4烷基)、-NRCO$_2$(C_1-C_4烷基)、任选由一个或多个J^{E1}取代的C_3-C_7非芳香族碳环、任选由一个或多个J^{E1}取代的4-7元非芳香族杂环和任选由一个或多个J^{E1}取代的苯基;且

[1096] 其中用R^5表示的所述碳环、杂环、苯基和杂芳基的每一个独立且任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)和-CO_2H,其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[1097] 包括含环E和F表示的螺环或环G1-G5表示的桥连的环的R^4在内的剩余变量各自独立地如前面4个实施方案中的任一个所述。

[1098] 在又一实施方案中,化合物用结构式(IA)或(I)表示,其中变量的值各自独立地如前面的实施方案所述,除:

[1099] Z^2为-H;

[1100] Z^3为-H;

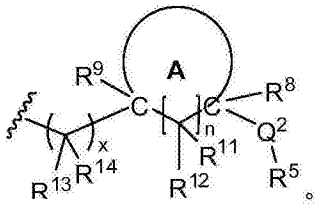
[1101] R^5独立地为:i)-H;或ii)任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6-烷基:卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、C_3-C_8非芳香族碳环、4-8元非芳香族杂环、苯基和5-6元杂芳基;

[1102] 其中用R^5表示的C_1-C_6-烷基的取代基中涉及的每个所述烷基独立且任选地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基;且

[1103] 其中用R^5表示的C_1-C_6-烷基的取代基中涉及的所述碳环、苯基、杂环和杂芳基的每一个独立且任选地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[1104] 在又一实施方案中,环E、G1-G5的每一个独立且任选地由一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、C_1-C_6烷基、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)和-CO_2R^b;其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。特别地,环E、G1-G5的每一个独立且任选地由一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基和任选由一个或多个选自卤素、氰基、羟基和-O(C_1-C_4烷基)的取代基取代的C_1-C_4烷基。

[1105] 在又一实施方案中,化合物用结构式(IA)或(I)或其药学上可接受的盐表示,其中:

[1106] R^4为：  。

[1107] 环A为非芳香族5-10元桥连碳环或杂环，或环A和R^8任选形成非芳香族5-10元桥连碳环或杂环，或环A和R^9任选形成非芳香族5-10元桥连碳环或杂环，或环A和R^{11}任选形成非芳香族5-10元桥连碳环或杂环，其中每个所述碳环独立且任选地由一个或多个J^A取代并且其中每个碳环独立且任选地由一个或多个J^B取代。

[1108] R^1为-H。

[1109] R^2为-H、$-CH_3$、$-CH_2OH$或$-NH_2$。特别地，R^2为-H或$-CH_2OH$。

[1110] R^3为-H、-F、-Cl、C_{1-4}烷基(例如，$-CH_3$或$-C_2H_5$)或C_{1-4}卤代烷基(例如，$-CF_3$)。或者，R^3为-H、-F或-Cl。

[1111] Z^1为-H、-F或-Cl。

[1112] Z^2为-H或任选由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基和-O(C_1-C_4烷基)的取代基取代的C_1-C_6烷基。

[1113] Z^3为-H或任选由一个或多个独立选自卤素、氰基、羟基和-O(C_1-C_4烷基)的取代基取代的C_1-C_6烷基。

[1114] Q^2独立地为-O-、$-CO_2-$、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、$-NRCO_2-$、-OC(O)NR'-、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR^a)O-、$-P(O)_2O-$、$-CO_2SO_2-$或$-(CR^6R^7)_p-Y^1-$。

[1115] Y^1为-O-、$-CO_2-$、-OC(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR'-、$-NRCO_2-$、-OC(O)NR'-、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR^a)O-、$-P(O)_2O-$或$-CO_2SO_2-$。

[1116] R^5为：i)-H；ii)任选取代的C_1-C_6烷基；iii)任选取代的C_3-C_7非芳香族碳环；iv)任选取代的4-7元非芳香族杂环；v)任选取代的苯基；vi)任选取代的5-6元杂芳环；或任选地，与R和与之相连的氮原子一起形成5-7元任选取代的非芳香族杂环；且

[1117] 用R^5表示的所述烷基任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、$-N(C_1-C_4烷基)_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)、C_1-C_4烷氧基、-NRCO(C_1-C_4烷基)、-CONR(C_1-C_4烷基)、$-NRCO_2$(C_1-C_4烷基)、任选由一个或多个J^{E1}取代的C_3-C_7非芳香族碳环、任选由一个或多个J^{E1}取代的4-7元非芳香族杂环和任选由一个或多个J^{E1}取代的苯基；

[1118] 其中用R^5表示的所述碳环、杂环、苯基和杂芳基的每一个独立且任选地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、$-N(C_1-C_4烷基)_2$、-C(O)(C_1-C_4烷基)、-OC(O)(C_1-C_4烷基)、-C(O)O(C_1-C_4烷基)和$-CO_2H$，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、$-N(C_1-C_4烷基)_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[1119] R^8和R^9的每一个独立地为-H、卤素、氰基、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基、-O(C_1-C_4烷基)、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)或$-N(C_1-C_4烷基)_2$。

[1120] R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自独立地为-H、卤素或任选由一个或多个独立选自卤素、羟基和C_1-C_6烷氧基的取代基取代的C_1-C_6烷基。

[1121] J^A和J^B的每一个独立选自卤素、氰基、羟基、C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)和$-CO_2R^b$;其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

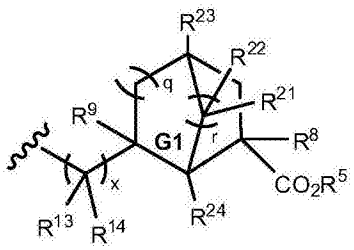
[1122] n为0或1。

[1123] x为0或1。

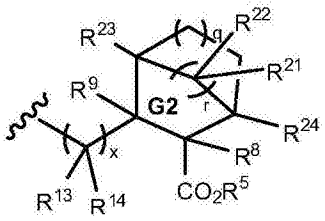
[1124] 剩余变量各自独立地如以上结构式(IA)和(I)的任一变量集所述。

[1125] 在又一实施方案中,化合物用结构式(IA)或(I)或其药学上可接受的盐表示,其中:

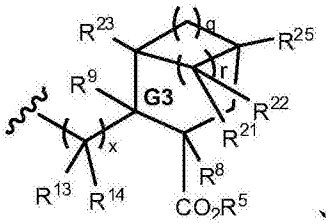
[1126] R^4为:



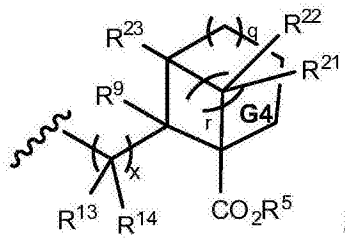
、



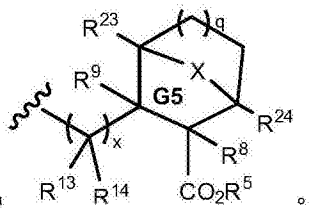
、



、



或



。

[1127] 环G1-G4的每一个独立地为任选进一步由一个或多个J^A取代的5-10元非芳香族桥连碳环,并且环G5为任选进一步由一个或多个J^B取代的5-10元非芳香族桥连杂环。

[1128] X为-O-、-S-或$-NR^g-$。

[1129] R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地为-H、卤素、-OH、C_1-C_6烷氧基或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、羟基、C_1-C_6烷基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(O)(C_1-C_6-烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)。

[1130] R^g为-H或任选由一个或多个独立选自以下的取代基取代的C_1-C_6烷基:卤素、氰基、氧代、羟基、氨基、羧基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6卤代烷氧基、C_1-C_6氨基烷氧基、C_1-C_6氰基烷氧基、C_1-C_6羟基烷氧基和C_2-C_6烷氧基烷氧基。

[1131] q为0、1或2。

[1132] r为1或2。

[1133] 剩余变量各自独立地如前段中所述。

[1134] 在又一实施方案中,化合物用结构式(IA)或(I)或其药学上可接受的盐表示,其中

变量各自独立地如前段中所述，以下描述的除外：

[1135] R^1为-H。

[1136] R^2为-H。

[1137] R^3为-H、-F、-Cl、C_{1-4}烷基或C_{1-4}卤代烷基。或者，R^3为-H、-F或-Cl。

[1138] Z^1为-H、-F或-Cl。

[1139] Z^2为-H。

[1140] Z^3为-H。

[1141] X为-O-。

[1142] R^5为-H、任选取代的C_1-C_6烷基、或任选取代的苯基。

[1143] 每个R^8独立地为-H、卤素、羟基、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟基烷基、C_2-C_4烷氧基烷基或-O(C_1-C_4烷基)。

[1144] R^9、R^{13}和R^{14}的每一个独立地为-H或C_1-C_4烷基。

[1145] R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地为-H、卤素、-OH、C_1-C_6烷氧基或任选由一个或多个独立选自卤素、羟基、C_1-C_6烷基和-O(C_1-C_6烷基)的取代基取代的C_1-C_6烷基。特别地，R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}和R^{25}各自独立地为-H、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基。

[1146] 每个环G1-G5独立且任选地由一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-O(C_1-C_6烷基)、任选由一个或多个选自卤素、羟基和C_1-C_4烷氧基的取代基取代的C_1-C_4烷基。

[1147] 在又一实施方案中，化合物用结构式I-VI(以下参考结构式I-VI，包括结构式I、IA、II、III、IV、V、VI)和XI(A)-XIV(以下参考结构式XI(A)-XIV，包括结构式XIA、XIB、XIIA、XIIB、XIII和XIV)的任何一个表示，其中变量的值独立地如以上本发明化合物的任何实施方案所述，除R^3为C_{1-6}烷基，例如甲基或乙基外。

[1148] 在又一实施方案中，化合物用结构式I-VI和XI(A)-XIV的任何一个表示，其中变量的值独立地如以上本发明化合物的任何实施方案所述，除x为0外。

[1149] 在又一实施方案中，化合物用结构式I、IA、II、VI、XI(A)和XI(B)的任何一个表示，其中变量的值独立地如以上本发明化合物的任何实施方案所述，除环A为桥连外。

[1150] 在又一实施方案中，化合物用结构式I、IA、II、VI、XI(A)和XI(B)的任何一个表示，其中变量的值独立地如以上本发明化合物的任何实施方案所述，除Q^2独立地为以下外：-C(=NR)-、-C(=NR)NR-、-NRC(=NR)NR-、$-CO_2-$、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、$-NRCO_2-$、-OC(O)NR-、-S(O)-、$-SO_2-$、-N(R)SO_2-、$-SO_2$N(R)-、$-NRSO_2NR-$、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR^a)O-、-P(O)$_2$O-、$-CO_2SO_2-$或$-(CR^6R^7)_p-Y^1-$；或者，Q^2独立地为$-CO_2-$、-OC(O)-、-C(O)NR-、-C(O)NRC(O)O-、-NRC(O)NRC(O)O-、-NRC(O)-、-NRC(O)NR-、$-NRCO_2-$、-OC(O)NR-、-S(O)-、$-SO_2-$、-N(R)SO_2-、$-SO_2$N(R)-、$-NRSO_2NR-$、-P(O)(OR)O-、-OP(O)(OR^a)O-、-P(O)$_2$O-、$-CO_2SO_2-$或$-(CR^6R^7)_p-Y^1-$。

[1151] 在又一实施方案中，化合物用结构式I-VI和XI(A)-XIV的任何一个表示，其中变量的值独立地如以上本发明化合物的任何实施方案所述，条件是，当Q^2为-O-或-NR-时，则环A进一步由J^A而非-H取代；且条件是，如果Q^3为-C(O)-，则R^5为经取代的C_1-C_6脂族基、任选取代的C_3-C_8非芳香族碳环、任选取代的6-10元碳环芳基、任选取代的4-8元非芳香族杂环或任选取代的5-10元杂芳基。在一个特定实施方案中，当Q^2为-O-或-NR-时，则环A进一步在-Q^2R^5的

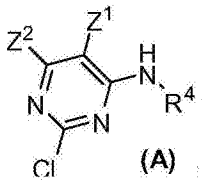
孪位由J^A而非-H取代。

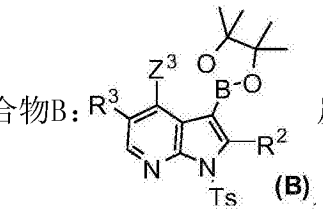
[1152] 在又一实施方案中，本发明涉及选自图3-5中描述的任一化合物或其药学上可接受的盐。

[1153] 在又一实施方案中，本发明涉及选自图6中描述的任一化合物或其药学上可接受的盐。在又一实施方案中，本发明涉及选自图7中描述的任一化合物或其药学上可接受的盐。在又一实施方案中，本发明涉及选自图8中描述的任一化合物或其药学上可接受的盐。

[1154] 在一些实施方案中，结构式I-VI和XI(A)-XIV的变量各自独立地如图3-8的化合物中所描述。

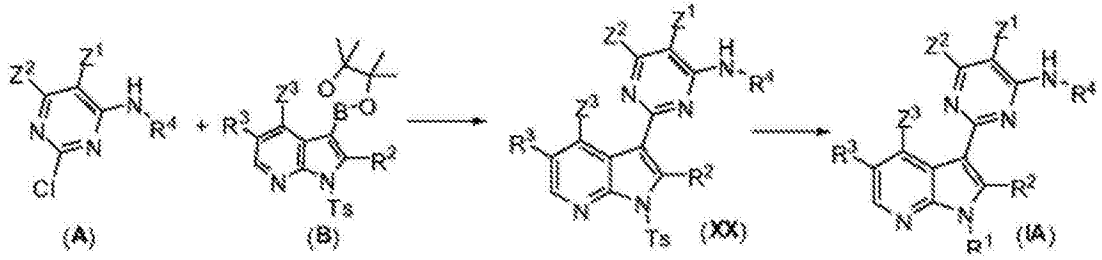
[1155] 各自独立地如以上对本发明的方法所述，前述本发明的化合物可用作生物样品或患者中流感病毒复制的抑制剂。这些化合物也可用于降低在生物样品或患者中流感病毒的量(病毒滴度)。它们也可用于生物样品或患者由流感病毒引起的感染的治疗性和预防性治疗。

[1156] 本发明还提供了制备本发明的化合物的方法。在一个实施方案中，所述方法针对制备结构式(IA)或其药学上可接受的盐表示的化合物。所述方法包括如以下方案A中所示使化合物A： 

(A)与化合物B： 

(B)反应以形成结构式(XX)表示的化合物的步骤：

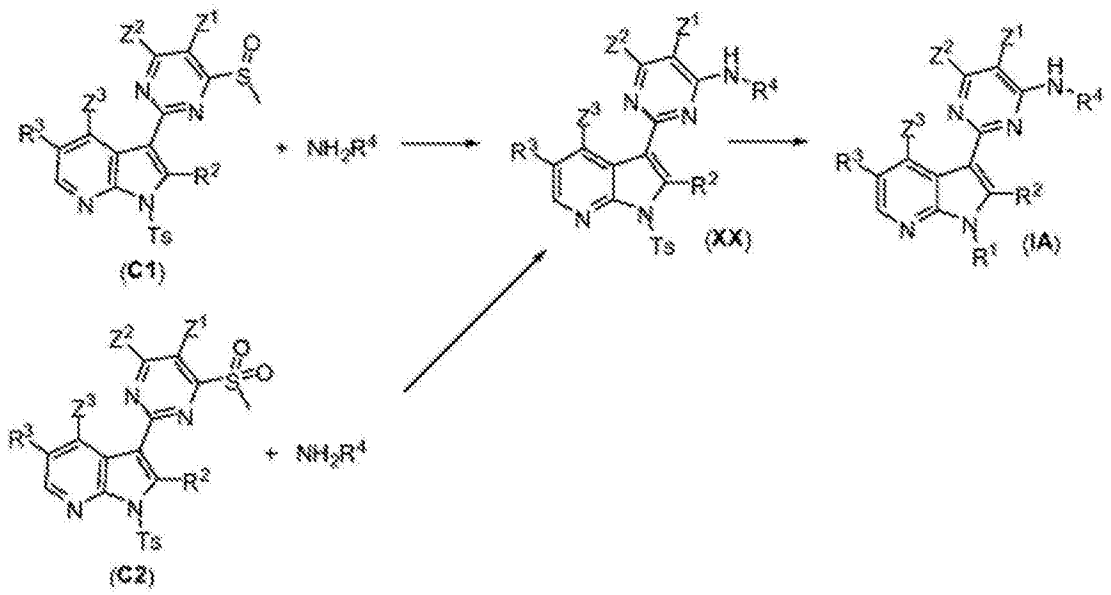
[1157] 方案A

[1158] 

[1159] 结构式(IA)和(XX)和化合物(A)和(B)的变量独立地如上述任一实施方案中所定义。Ts为甲苯磺酰基。在本领域中，例如，在WO 2005/095400和WO 2007/084557中已知使二杂氧戊硼烷和氯嘧啶耦合的任何适合反应条件可用于化合物(A)和(B)之间的反应。例如，可在$Pd(PPh_3)_4$存在下进行化合物(A)和(B)之间的反应。特定示例性条件如以下范例(例如，通用方案5A、6A、7、11、14、16、31、32、33、40、44、49、51、52、58、60、61、62、63、64、66、67、68、69、70、76)中所述。

[1160] 在另一实施方案中，所述方法包括如以下方案B所示使化合物C1或C2与NH_2R^4反应以形成结构式(XX)表示的化合物的步骤：

[1161] 方案B

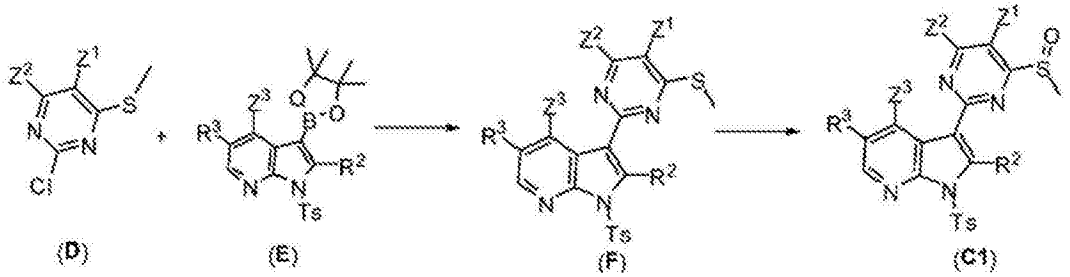
[1162] 

[1163] 结构式(IA)和(XX)、化合物(C1)和(C2)的变量和NH_2R^4的R^4独立地如上述任一实施方案定义。Ts为甲苯磺酰基。在本领域中,例如,在WO 2005/095400和WO 2007/084557中已知使胺和亚磺酰基耦合的任何适合反应条件可用于化合物(C1)和(C2)和NH_2R^4的反应。特定示例性条件如以下范例(例如,通用方案13、15、19、20、23、30、39、41、42、44、45、50、53、54、65、72、73、74和77)中所述。

[1164] 以上根据方案A和B所述的方法任选且独立地进一步包括去保护结构式(XX)的化合物的Ts基团以形成结构式(IA)的化合物。在本发明中可采用本领域已知的去保护Ts基团的任何适合条件。以下范例中描述了特定示例性条件。脱甲苯磺酰化可生成结构式(IA)的化合物,其中R^1为-H。若需要,可通过本领域已知的任何适合方法烷基化R^1位置以形成结构式(IA)的化合物,其中R^1为C_{1-6}烷基。

[1165] 可通过本领域已知的任何适合方法制备化合物(A)、(B)、(C1)、(C2)和NH_2R^4。在以下范例中描述了特定示例性合成方法。例如,可如方案C中所述制备化合物(C1):例如,在$Pd(PPh_3)_4$存在下,化合物(D)和(E)之间反应可生成化合物(F)。然后(例如)可通过用间氯过氧苯甲酸处理在适合条件下氧化化合物(F)以形成化合物(C)。(见,例如,通用方案44的范例中所述的详细实验细节)

[1166] 方案C

[1167] 

[1168] 定义和一般术语

[1169] 出于本发明的目的,根据第75版《物理化学手册》CAS版本的元素周期表鉴定化学元素。另外,在"Organic Chemistry",Thomas Sorrell,University Science Books,Sausolito:1999和"March's Advanced Organic Chemistry",第5版,编辑:Smith,M.B.和

March,J.,John Wiley&Sons,New York:2001中描述了有机化学的总则,其全部内容据此通过引用并入。

[1170] 如本文所述,本发明的化合物可任选由一个或多个例如以下一般性说明的或如本发明特殊类别、子类和物种例证的取代基所取代。应了解,短语"任选取代的"可与短语"经取代或未经取代的"交换使用。一般而言,无论前面有或没有术语"任选",术语"经取代的"指在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置换。除非另外注明,任选取代的基团可能在基团的每个可取代位置有取代基。当在给定结构中一个以上的位置可被一个或多个选自指定组的取代基取代时,在每个位置的取代基可相同或不同。当术语"任选取代的"位于一个列举项目之前时,所述术语涉及该列举项目中所有取代基可取代的基团。如果取代基原子团或结构未鉴定或定义为"任选取代的",取代基原子团或结构未经取代。例如,如果X为任选取代的C_1-C_3烷基或苯基;X可为任选取代的C_1-C_3烷基或任选取代的苯基。同样,如果术语"任选取代的"在一个列举项目之后,除非另外注明,所述术语也涉及前面列举项目中的全部可取代基团。例如:如果X为C_1-C_3烷基或苯基,其中X任选且独立地由J^X取代,则C_1-C_3烷基和苯基均可能由J^X任选取代。对本领域中普通技术人员显而易见的是,例如H、卤素、NO_2、CN、NH_2、OH或OCF_3等基团并非可取代的基团。

[1171] 如本文使用的短语"至"指0或等于或小于短语后的数字的任何整数。例如,"至3"指0、1、2和3中的任一个。如本文所述,原子的指定数量范围包括其中的任何整数。例如,具有1-4个原子的基团可具有1、2、3或4个原子。

[1172] 本发明所设想的取代基的选择和取代基的组合是引起稳定或化学可行的化合物形成的取代基的那些。如本文使用的术语"稳定"涉及当经受允许其生成、检测和特别是其回收、纯化和作一种或多种本文公开的用途使用的条件时,实质上不会改变的化合物。在一些实施方案中,稳定化合物或化学可行的化合物是当缺乏水分或其它化学反应条件时,在40℃或更低温度下保存至少1周时实质上不会改变的化合物。只有那些产生稳定结构的选择和取代基的组合被纳入考虑。这些选择和组合对于本领域的普通技术人员显而易见并且可在无需过度实验的情况下确定。

[1173] 如本文使用的术语"脂族"或"脂族基"指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元,但为非芳香族的直连(即,无支链)或支链烃链。除非另有说明,脂族基含有1-20个脂族碳原子。在一些实施方案中,脂族基含有1-10个脂族碳原子。在其它实施方案中,脂族基含有1-8个脂族碳原子。在其它实施方案中,脂族基含有1-6个脂族碳原子,并且在其它实施方案中,脂族基含有1-4个脂族碳原子。脂族基可能为线性或支链、经取代或未经取代的烷基、烯基或炔基。集体实例包括但不限于甲基、乙基、异丙基、正丙基、仲丁基、乙烯基、正丁烯基、乙炔基和叔丁基和乙炔。

[1174] 如本文使用的术语"烷基"指饱和直链或支链烃。如本文使用的术语"烯基"指包含一个或多个双键的直链或支链烃。如本文使用的术语"炔基"指包含一个或多个三键的直链或支链烃。如本文使用的"烷基"、"烯基"或"炔基"的每一个如以下所述任选取代。在一些实施方案中,"烷基"为C_1-C_6烷基或C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,"烯基"为C_2-C_6烯基或C_2-C_4烯基。在一些实施方案中,"炔基"为C_2-C_6炔基或C_2-C_4炔基。

[1175] 术语"脂环族"(或"碳环"或"碳环基"或"碳环的")涉及仅含有可为饱和或含有一个或多个不饱和单元、具有3-14个环碳原子的环系的非芳香族碳。在一些实施方案中,碳原

子的数量为3-10个。在其它实施方案中，碳原子的数量为4-7个。在其它实施方案中，碳原子的数量为5或6个。术语包括单环、双环或多环稠合、螺式或桥连碳环环系。术语还包括其中碳环可与一个或多个非芳香族碳环或杂环或一个或多个芳环或其组合稠合的多环环系，其中连接的原子团或点在碳环上。“稠合”双环环系包括两个共用2个邻接环原子的环。桥连双环基团包括两个共用3或4个相邻环原子的环。螺环环系共用1个环原子。脂环基的实例包括但不限于环烷基和环烯基。具体实例包括但不限于环己基、环丙烯基和环丁基。

[1176] 如本文使用的术语“杂环”(或“杂环基”或“杂环的”或“非芳香族杂环”)涉及可为饱和或含有一个或多个不饱和单元、具有3-14个环原子的非芳香族环系，其中一个或多个环碳被杂原子例如N、S或O替换并且系统中每个环含有3-7元。在一些实施方案中，非芳香族杂环在环内包含选自N、S和O的最多3个杂原子。在其它实施方案中，非芳香族杂环在环系内包含选自N、S和O的最多2个杂原子。其它实施方案中，非芳香族杂环在环系内包含选自N和O的最多2个杂原子。术语包括单环、双环或多环稠合、螺式或桥连杂环环系。术语还包括其中杂环可与一个或多个非芳香族碳环或杂环或一个或多个芳环或其组合稠合的多环环系，其中连接的原子团或点在杂环上。杂环的实例包括但不限于哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、三氮杂环庚烷基、偶氮环辛烷基、重氮环辛烷基、叠氮环辛烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁唑环辛烷基、氧氮杂环庚烷基、噻唑环庚烷基、噻唑环辛烷基、苯并咪唑酮基、四氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢硫代苯基、四氢硫代苯基、吗啉基，包括例如：3-吗啉基、4-吗啉基、2-硫代吗啉基、3-硫代吗啉基、4-硫代吗啉基、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、吲哚啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并四氢噻吩基(benzothiolanyl)、苯并二噻烷基、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮基和1,3-二氢-咪唑-2-酮基。

[1177] 单独使用或如同在“芳烷基”、“芳基烷氧基”、“芳氧基烷基”或“杂芳基”中作为较大部分的术语“芳基”(或“芳环”或“芳基基团”)指芳香族碳环或杂环环系。术语“芳基”可与术语“芳环”或“芳基基团”交换使用。

[1178] “芳香族碳环”基团只有碳环原子(通常为6-14个)并且包括芳香族单环，例如苯基，和其中两个或多个芳香族碳环相互稠合的芳香族稠合多环环系。实例包括1-萘基、2-萘基、1-蒽基和2-蒽基。在如本文使用的术语“芳香族碳环”或“芳香族碳环的”的范围内还包括其中一个芳香环与一个或多个非芳香环(碳环或杂环)“稠合”的基团，例如在茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基、菲啶基或四氢萘基中，其中连接的原子团或点在芳香环上。

[1179] 单独使用或如同在“杂芳烷基”、“杂芳基烷氧基”中作为较大部分的术语“杂芳基”、“杂芳族”、“杂芳香环”、“杂芳基基团”、“芳香族杂环”或“杂芳族基团”指具有5-14元的杂芳环基团，包括杂芳族单环和芳香族多环，其中芳香族单环与一个或多个其它的芳香环稠合。杂芳基基团有一个或多个杂环原子。如本文使用的术语“杂芳基”的范围内还包括其中一个芳香环与一个或多个非芳香环(碳环或杂环)“稠合”的基团，其中连接的原子团或点在芳香环上。例如，如本文使用的双环6,5杂芳香环为与第二个5元环稠合的6元杂芳香环，

其中连接的原子团或点在6元环上。杂芳基基团的实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基或噻二唑基，包括例如：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-噁二唑基团、5-噁二唑基团、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、1-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、3-哒嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-三唑基、5-三唑基、四唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、咔唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、异喹啉基、吲哚基、异吲哚基、吖啶基、苯并异噁唑基、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基团、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、嘌呤基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、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)。

[1180] 如本文使用的“环”、“环状的”、“环状基团”或“环状部分”包括单、双和三环环系，包括每一个先前已定义的脂环族、杂环脂肪族、碳环芳基或杂芳基。

[1181] 如本文使用的“双环环系”包括形成2个环的8-12(例如，9、10或11)元结构，其中共有至少一个原子(例如，共有2个原子)。双环环系包括双环脂族(例如，双环烷基或双环烯基)、双杂环脂族、双碳环芳基和双环杂芳基。

[1182] 如本文使用的“桥连双环环系”指其中环为桥连的双杂环脂族环系或双环脂族环系。桥连双环环系的实例包括但不限于双环[3.2.1]辛基、双环[2.2.2]辛基、双环[3.3.1]壬基、双环[3.2.3]壬基、2-氧杂-双环[2.2.2]辛基、1-氮杂-双环[2.2.2]辛基、3-氮杂-双环[3.2.1]辛基和2,6-二氧杂-三环[3.3.1.03,7]壬基。桥连双环环系可任选由一个或多个取代基取代，例如烷基(包括羧基烷基、羟基烷基和卤代烷基(例如三氟甲基))、烯基、炔基、环烷基、(环烷基)烷基、杂环烷基、(杂环烷基)烷基、碳环芳基、杂芳基、烷氧基、环烷氧基、杂环烷氧基、(碳环芳基)氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳酰基、杂芳酰基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、(碳环芳基)羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、氰基、卤代、羟基、酰基、巯基、烷基磺酰基、硫氧基、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、氧代或氨甲酰基。

[1183] 如本文使用的术语“桥”指连接分子的两个不同部分的键、原子或未分支的原子链。将通过桥连接的两个原子(通常但并不总是两个叔碳原子)表示为“桥头”。

[1184] 如本文使用的术语“螺”指具有一个作为两个环之间唯一的共有原子的原子(通常为季碳原子)的环系。

[1185] 术语“环原子”为芳族基、环烷基环或非芳香族杂环中的原子，例如C、N、O或S。

[1186] 芳族基中的“可取代的环原子”为与氢原子结合的环碳或氮原子。氢可任选地被适合的取代基基团替换。因此，术语“可取代的环原子”并不包括当两个环稠合时共用的环氮或碳原子。另外，“可取代的环原子”并不包括当结构描绘它们已经和除氢以外的部分连接的环碳或氮原子。

[1187] 术语“杂原子”指氢、硫、氮、磷或硅中的一个或多个(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式；任何碱性氮的季铵化形式或杂环的可取代氮，例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基

中)、NH(如在吡咯烷基中)或NR^+(如在N-取代的吡咯烷基中))。

[1188] 如本文使用的任选取代的芳烷基可在烷基和芳基部分被取代。除非另外注明,如本文使用的任选取代的芳烷基任选在芳基部分被取代。

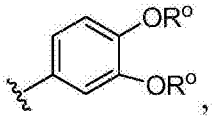
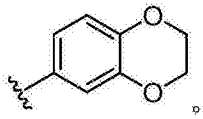
[1189] 在一些实施方案中,脂族或杂脂族基或非芳香族杂环可能含有一个或多个取代基。脂族或杂脂族基或非芳香族杂环的饱和碳上适合的取代基选自以上例如在J^A、J^B、J^{C1}、J^{D1}和J^{E1}的定义中列出的那些取代基。其它适合的取代基包括所列适合碳环芳基或杂芳基的不饱和碳的取代基并且另外包括以下:=O、=S、$=NNHR^*$、$=NN(R^*)_2$、$=NNHC(O)R^*$、$=NNHCO_2$(烷基)、$=NNHSO_2$(烷基)或$=NR^*$,其中每个R^*独立选自氢或任选取代的C_{1-6}脂族。R^*的脂族基上的任选取代基选自NH_2、NH(C_{1-4}脂族)、N(C_{1-4}脂族)$_2$、卤素、C_{1-4}脂族、OH、O(C_{1-4}脂族)、NO_2、CN、CO_2H、CO_2(C_{1-4}脂族)、O(卤代C_{1-4}脂族)或卤代(C_{1-4}脂族),其中前述R^*的C_{1-4}脂族基的每一个未经取代。

[1190] 在一些实施方案中,非芳香族杂环的氮上的任选取代基包括例如在J^B、J^{D1}和J^{E1}的定义中使用的那些取代基。其它适合的取代基包括$-R^+$、$-N(R^+)_2$、$-C(O)R^+$、$-CO_2R^+$、$-C(O)C(O)R^+$、$-C(O)CH_2C(O)R^+$、$-SO_2R^+$、$-SO_2N(R^+)_2$、$-C(=S)N(R^+)_2$、$-C(=NH)-N(R^+)_2$或$-NR^+SO_2R^+$;其中R^+为氢、任选取代的C_{1-6}脂族、任选取代的苯基、任选取代的-O(Ph)、任选取代的$-CH_2$(Ph)、任选取代的$-(CH_2)_{1-2}$(Ph)、任选取代的-CH=CH(Ph)或未经取代的5-6元杂芳基或具有1-4个独立选自氧、氮或硫的杂原子的杂环,或,在相同取代基或不同取代基上两个单独出现的R^+和与每个R^+基团结合的原子一起形成5-8元杂环基、碳环芳基或杂芳环或3-8元环烷基环,其中所述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^+的脂族基或苯环上的任选取代基选自NH_2、NH(C_{1-4}脂族)、N(C_{1-4}脂族)$_2$、卤素、C_{1-4}脂族、OH、O(C_{1-4}脂族)、NO_2、CN、CO_2H、CO_2(C_{1-4}脂族)、O(卤代C_{1-4}脂族)或卤代(C_{1-4}脂族),其中前述R^+的C_{1-4}脂族基的每一个未经取代。

[1191] 在一些实施方案中,碳环芳基(包括芳烷基、芳基烷氧基、芳氧基烷基等)或杂芳基(包括杂芳烷基和杂芳基烷氧基等)基团可能含有一个或多个取代基。碳环芳基或杂芳基基团的不饱和碳原子上适合的取代基选自例如在J^A、J^B、J^{C1}、J^{D1}和J^{E1}的定义中列出的取代基。其它适合的取代基包括:卤素、$-R^\circ$、$-OR^\circ$、$-SR^\circ$、1,2-亚甲二氧基、1,2-亚乙二氧基、由R°任选取代的苯基(Ph)、由R°任选取代的-O(Ph)、由R°任选取代的$-(CH_2)_{1-2}$(Ph)、由R°任选取代的-CH=CH(Ph)、$-NO_2$、-CN、$-N(R^\circ)_2$、$-NR^\circ C(O)R^\circ$、$-NR^\circ C(S)R^\circ$、$-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$、$-NR^\circ C(S)N(R^\circ)_2$、$-NR^\circ CO_2R^\circ$、$-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$、$-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$、$-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$、$-C(O)C(O)R^\circ$、$-C(O)CH_2C(O)R^\circ$、$-CO_2R^\circ$、$-C(O)R^\circ$、$-C(S)R^\circ$、$-C(O)N(R^\circ)_2$、$-C(S)N(R^\circ)_2$、$-OC(O)N(R^\circ)_2$、$-OC(O)R^\circ$、$-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$、$-C(NOR^\circ)R^\circ$、$-S(O)_2R^\circ$、$-S(O)_3R^\circ$、$-SO_2N(R^\circ)_2$、$-S(O)R^\circ$、$-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$、$-NR^\circ SO_2R^\circ$、$-N(OR^\circ)R^\circ$、$-C(=NH)-N(R^\circ)_2$或$-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^\circ$;其中每个单独出现的$R^\circ$选自氢、任选取代的$C_1-C_6$脂族、未经取代的5-6元杂芳基或杂环、苯基、-O(Ph)或$-CH_2$(Ph),或,在相同取代基或不同取代基上两个单独出现的R°和与每个R°基团结合的原子一起形成5-8元杂环基、碳环芳基或杂芳环或3-8元环烷基环,其中所述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°的脂族基上的任选取代基选自NH_2、NH(C_{1-4}脂族)、N(C_{1-4}脂族)$_2$、卤素、C_{1-4}脂族、OH、O(C_{1-4}脂族)、NO_2、CN、CO_2H、CO_2(C_{1-4}脂族)、O(卤代C_{1-4}脂族)或卤代(C_{1-4}脂族)、CHO、N(CO)(C_{1-4}脂族)、C(O)N(C_{1-4}脂族),其中前述R°的C_{1-4}脂族基的每一个未经取代。

[1192] 在环氮上被取代并且在环碳原子上和分子的其余部分连接的含有非芳香族氮的杂环被称为N取代。例如，N烷基哌啶基在哌啶环的2、3或4位与分子的其余部分连接并且在环氮处被烷基取代。在环氮上被取代并且在第二环氮原子上和分子的其余部分连接的含有非芳香族氮的杂环，例如吡嗪基，被称为N'取代-N-杂环。例如，N'酰基N-吡嗪基在环氮原子处与分子的其余部分连接并且在第二环氮原子处被酰基取代。

[1193] 如本文使用的术语"不饱和"指具有一个或多个不饱和单元的部分。

[1194] 如以上所详述，在一些实施方案中，两个单独出现的R°(或R^{+}，或本文类似定义的任何其它变量)可与每个变量连接的原子连在一起形成5-8元杂环基、碳环芳基或杂芳环或3-8元环烷基环。当两个单独出现的R°(或R^{+}，或本文类似定义的任何其它变量)和与每个变量连接的原子连在一起时形成的示例性环包括但不限于以下：a)连接相同原子并且和该原子连在一起形成环的两个单独出现的R°(或R^{+}，或本文类似定义的任何其它变量)，例如$N(R^{\circ})_2$，其中出现的两个R°和氮原子连在一起形成哌啶-1-基、哌嗪-1-基或吗啉-4-基基团；和b)连接不同原子并且和那两个原子连在一起形成环的两个单独出现的R°(或R^{+}，或本文类似定义的任何其它变量)，例如其中苯基被出现的两个OR°取代的  出现的这两个R°和与之相连的氧原子连在一起形成含氧的稠合6元环：  。应了解，当两个单独出现的R°(或R^{+}，或本文类似定义的任何其它变量)和每个变量连接的原子连在一起时形成的多个其它环和以上详述的实例并非旨在限制。

[1195] 在一些实施方案中，烷基或脂族链可任选被另一个原子或基团断开。这意味着烷基或脂族链的亚甲基单元任选由所述其它原子或基团替换。这种原子或基团的实例包括但不限于Q^1、Y^1、Q^2和Q^3的定义中列出的那些原子或基团。更多实例包括-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如以上所定义。

[1196] 如本文使用的"氨基"基团指$-NR^XR^Y$，其中R^X和R^Y的每一个独立地为-H、C_1-C_6脂族、C_{3-7}非芳香族碳环、5-6元碳环芳基或杂芳基或4-7元非芳香族杂环，每一个独立地如本文所定义并且被任选取代。碳环、碳环芳基、杂芳基和杂环基的适合取代基各自独立包括卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、$-N(C_1-C_6烷基)_2$、C_1-C_6烷基、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)OH、-C(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)和$-C(O)N(C_1-C_6烷基)_2$，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)和$-N(C_1-C_4烷基)_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2(C_1-C_4烷基)$和C_1-C_4烷氧基。C_1-C_6脂族(包括C_1-C_6烷基)的适合取代基包括卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、$-N(C_1-C_6烷基)_2$、-O(C_1-C_6烷基)、-C(O)OH、-C(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)O(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、$-C(O)N(C_1-C_6烷基)_2$、苯基、5-6元杂芳基、5-6元非芳香族杂环和C_3-C_7碳环，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、$-N(C_1-C_4烷基)_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO

(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基，并且其中所述苯基、杂芳基、杂环和碳环的每一个任选且独立地由以上对用R^X和R^Y表示的碳环、碳环芳基、杂芳基和杂环所述的一个或多个取代基取代。在一些实施方案中，R^X和R^Y的每一个独立地为-H、任选取代的C_{1-6}脂族基或任选取代的C_{3-8}非芳香族碳环。在一些实施方案中，R^X和R^Y的每一个独立地为-H或任选取代的C_{1-6}脂族基。在一些实施方案中，R^X和R^Y的每一个独立地为-H或任选由一个或多个选自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。氨基的实例包括-NH_2、脂族氨基、烷基氨基、二烷基氨基或芳基氨基。如本文使用的“脂族氨基”基团指-NR^XR^Y，其中R^X为如上述任选取代的C_{1-6}脂族基；且R^Y为-H或如上述任选取代的C_{1-6}脂族基。如本文使用的“烷基氨基”基团指-NHR^X，其中R^X为如上述任选取代的C_{1-6}烷基。如本文使用的“二烷基氨基”基团指-NR^XR^Y，其中R^X和R^Y的每一个独立地为如上述任选取代的C_{1-6}烷基。如本文使用的“芳基烷基”基团指-NR^XR^Y，其中R^X为5-6元碳环芳基或杂芳基，并且R^Y为-H或5-6元碳环芳基或杂芳基，其中所述碳环芳基和杂芳基的每一个如上述独立且任选取代。当术语“氨基”并非末端基团(例如，烷基羰基氨基)时，用-NR^X-表示。R^X具有和以上定义相同的意思。在一个实施方案中，氨基为-NH_2或脂族氨基。在另一实施方案中，氨基为-NH_2、烷基氨基或二烷基氨基。在又一实施方案中，氨基为-NH_2或芳基氨基。在又一实施方案中，氨基为-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中每个烷基任选且独立地由一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[1197] 如本文使用的“酰氨基”涵盖“氨基羰基”和“羰基氨基”。单独使用或连同另一个基团使用时，这些术语指酰氨基，例如N(R^XR^Y)-C(O)-或R^YC(O)-N(R^X)-(在末端使用时)和-C(O)-N(R^X)-或-N(R^X)-C(O)-(在内部使用时)，其中以上定义了R^X和R^Y。酰氨基的实例包括烷基酰氨基(例如烷基羰基氨基或烷基羰基氨基或烷基氨基羰基)、(杂环脂族)酰氨基、(杂芳烷基)酰氨基、(杂芳基)酰氨基、(杂环烷基)烷基酰氨基、芳基酰氨基、芳烷基酰氨基、(环烷基)烷基酰氨基或环烷基酰氨基。在一些实施方案中，酰氨基为-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)或-C(O)NH(C_1-C_6烷基)$_2$，其中每个所述烷基任选且独立地由一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。在一些实施方案中，酰氨基为-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)或-C(O)NH(C_1-C_6烷基)$_2$，其中每个烷基任选且独立地由一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基。

[1198] 如本文使用的术语“脲”基团指结构-NR^X-CO-NR^YR^Z并且“硫脲”基团指结构-NR^X-CS-NR^YR^Z(在末端使用时)和-NR^X-CO-NR^Y-或-NR^X-CS-NR^Y(在内部使用时)，其中R^X、R^Y和R^Z各自独立地如以上所定义。

[1199] 如本文使用的“酰基”基团指甲酰基或R^X-C(O)-(例如-烷基-C(O)-，也称为“烷基羰基”)，其中R^X和“烷基”先前已定义。乙酰基和特戊酰基是酰基的实例。

[1200] 如本文使用的“羧基”基团指-COOH、-$COOR^X$、-OC(O)H、-OC(O)R^X(用作末端基团时)

或-OC(O)-或-C(O)O-(用作内部基团时),其中R^X如以上所定义

[1201] 术语"氢氧基"或"羟基"或"醇部分"指-OH。

[1202] 如本文使用的术语羧基涵盖的"烷氧基羰基",单独使用或连同另一个基团使用,指例如(烷基-O)-C(O)-等基团。

[1203] 如本文使用的"羰基"指-C(O)-。

[1204] 如本文使用的"氧代"指=O。

[1205] 如本文使用的术语"烷氧基"或如本文使用的"烷硫基"指如先前定义的通过氧("烷氧基",例如-O-烷基)或硫("烷硫基",例如-S-烷基)原子与分子连接的烷基。

[1206] 如本文使用的术语"卤素"、"卤代"和"卤"指F、Cl、Br或I。

[1207] 如本文使用的术语"氰基"或"腈"指-CN或-C≡N。

[1208] 术语"烷氧基烷基"、"烷氧基烯基"、"烷氧基脂族"和"烷氧基烷氧基"指根据具体情况可能被一个或多个烷氧基取代的烷基、烯基、脂族或烷氧基。

[1209] 术语"卤代烷基"、"卤代烯基"、"卤代脂族"和"卤代烷氧基"指根据具体情况可能被一个或多个卤素原子取代的烷基、烯基、脂族或烷氧基,例如$-CF_3$和$-CF_2CF_3$。

[1210] 术语"氰基烷基"、"氰基烯基"、"氰基脂族"和"氰基烷氧基"指根据具体情况可能被一个或多个氰基取代的烷基、烯基、脂族或烷氧基。在一些实施方案中,氰基烷基为(NC)-烷基-。

[1211] 术语"氨基烷基"、"氨基烯基"、"氨基脂族"和"氨基烷氧基"指根据具体情况可能被一个或多个氨基取代的烷基、烯基、脂族或烷氧基,其中氨基如以上所定义。在一些实施方案中,氨基脂族为由一个或多个$-NH_2$基团取代的C_1-C_6脂族基。在一些实施方案中,氨基烷基指结构$(R^XR^Y)N$-烷基-,其中R^X和R^Y的每一个独立地如以上所定义。在一些特定实施方案中,氨基烷基为由一个或多个$-NH_2$基团取代的C_1-C_6烷基。在一些特定实施方案中,氨基烯基为由一个或多个$-NH_2$基团取代的C_1-C_6烯基。在一些实施方案中,氨基烷氧基为-O(C_1-C_6烷基),其中烷基被一个或多个$-NH_2$基团取代。

[1212] 术语"羟基烷基"、"羟基脂族"和"羟基烷氧基"指根据具体情况可能被一个或多个-OH基团取代的烷基、脂族或烷氧基。

[1213] 术语"烷氧基烷基"、"烷氧基脂族"和"烷氧基烷氧基"指根据具体情况可能被一个或多个烷氧基基团取代的烷基、脂族或烷氧基。例如,"烷氧基烷基"指烷基,例如(烷基-O)-烷基-,其中烷基如以上所定义。

[1214] 术语"羧基烷基"指由一个或多个羧基取代的烷基,其中烷基和羧基如以上所定义。

[1215] 在一些实施方案中,在以上对结构式I-VI和XI(A)-XIV的变量(例如,R^6、R^7、J^{E1}、R、R'、R"、R*、R^a、R^b和R^c)的描述中涉及的每个氨基独立地为$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-NH(C_3-C_6碳环)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或-N(C_1-C_6烷基)(C_3-C_6碳环),其中所述烷基和碳环基团各自任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、羟基、氧代、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基;在以上对结构式I-VI和XI(A)-XIV的变量(例如,R^6、R^7、J^{E1}、R、R'、R"、R*、R^a、R^b和R^c)的描述中涉及的每个羧基独立地为-C(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-C(O)O(C_3-C_6碳环)、-OC(O)(C_3-C_6碳环)或$-CO_2H$,其中所述烷基和碳环基团各自任选且独立地由一个或多

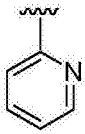
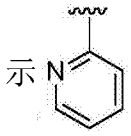
个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；在以上对结构式I-VI和XI(A)-XIV的变量(例如，R^6、R^7、J^{E1}、R、R'、R"、R*、R^a、R^b和R^c)的描述中涉及的每个酰氨基独立地为-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、-NHC(O)(C_3-C_6碳环)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_3-C_6碳环)、-C(O)NH(C_3-C_6碳环)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)(C_3-C_6碳环)或-C(O)NH_2，其中所述烷基和碳环基团各自任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；在以上对结构式I-VI和XI(A)-XIV的变量(例如，R^8、R^9和R")的描述中涉及的每个氨基烷基独立地为由一个或多个独立选自以下的氨基取代的C_1-C_6烷基：-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)和-N(C_1-C_4烷基)$_2$；在以上对结构式I-VI和XI(A)-XIV的变量(例如，R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R、R'和R")的描述中涉及的每个氨基烷氧基独立地为-O(C_1-C_6烷基)基团，其中烷基由一个或多个独立选自-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)和-N(C_1-C_4烷基)$_2$的氨基取代。

[1216] 在一些实施方案中，在以上对结构式I-VI和XI(A)-XIV的变量(例如，R^6、R^7、J^{E1}、R、R'、R"、R*、R^a、R^b和R^c)的描述中涉及的每个氨基独立地为-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$，其中所述烷基各自任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；在以上对结构式I-VI和XI(A)-XIV的变量(例如，R^6、R^7、J^{E1}、R、R'、R"、R*、R^a、R^b和R^c)的描述中涉及的每个羧基独立地为-C(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)或-CO_2H，其中所述烷基各自任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；在以上对结构式I-VI和XI(A)-XIV的变量(例如，R^6、R^7、J^{E1}、R、R'、R"、R*、R^a、R^b和R^c)的描述中涉及的每个酰氨基独立地为-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)$_2$或-C(O)NH_2，其中所述烷基各自任选且独立地由一个或多个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-N(C_1-C_4烷基)$_2$、-OCO(C_1-C_4烷基)、-CO(C_1-C_4烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)和C_1-C_4烷氧基；在以上对结构式I-VI和XI(A)-XIV的变量(例如，R^8、R^9和R")的描述中涉及的每个氨基烷基独立地为由一个或多个独立选自以下的氨基取代的C_1-C_6烷基：NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)和-N(C_1-C_4烷基)$_2$；在以上对结构式I-VI和XI(A)-XIV的变量(例如，R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R、R'和R")的描述中涉及的每个氨基烷氧基独立地为-O(C_1-C_6烷基)基团，其中烷基由一个或多个独立选自-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)和-N(C_1-C_4烷基)$_2$的氨基取代。

[1217] 如本文使用的术语“保护基”和“保护性基团”可交换使用并且指用于暂时阻碍具多个反应部位的化合物中的一个或多个所需官能团的试剂。在某些实施方案中，保护基具有的一种或多种或特别是全部以下特征：a)以良好收率选择性加至官能团以产生保护性基质；b)对于在一个或多个其它反应部位发生的反应稳定；和c)可用不会攻击再生的去保护官能团的试剂以良好的收率选择性地去除。本领域的技术人员应了解，在一些情况下试剂并不攻击化合物中的其它反应基团。在其它情况下，试剂也可能与化合物中的其它反应基团反应。在Greene,T.W.,Wuts,P.G的“Protective Groups in Organic Synthesis”，第3

版,John Wiley&Sons,New York:1999(和本书的其它版本)中详述了保护基的实例,其全部内容据此通过引用并入。如本文使用的术语“氮保护基”指用于暂时阻碍多官能化合物中一个或多个所需氮反应部位的试剂。优选的氮保护基还具有以上对保护基例证的特征,并且Greene,T.W.,Wuts,P.G在“Protective Groups in Organic Synthesis”(第3版,John Wiley&Sons,New York:1999)第7章中也详述了某些示例性氮保护基,其全部内容据此通过引用并入。

[1218] 如本文使用的术语“可替换的部分”或“离去基团”指与如本文定义的脂族或芳族基缔合并且通过受亲核试剂的亲核攻击将被替换的基团。

[1219] 除非另外注明,本文描绘的结构也意在包括结构的所有异构(例如,对映异构、非对映异构、顺-反、构象和旋转异构)形式。例如,每个非对称中心的R和S构型、(Z)和(E)双键异构体和(Z)和(E)构象异构体包括在本发明内,除非特别画出仅一个异构体。正如本领域的技术人员应了解,取代基可围绕任何可旋转键自由旋转。例如,画为  的取代基也表示  。

[1220] 因此,本发明化合物的单个立体化学异构体以及光学异构、非对映异构体、顺/反、构象和旋转异构混合物在本发明范围之内。

[1221] 除非另外注明,本发明化合物的所有互变异构形式均在本发明范围之内。

[1222] 另外,除非另外注明,本文描绘的结构也意在包括仅在存在一个或多个富含同位素的原子方面不同的化合物。例如,除用氘或氚替换氢或用富含^{13}C-或^{14}C-的碳替换碳以外,具有现存结构的化合物在本发明范围之内。例如,在与R^2相对于的位置具有-D的结构式I-VI(例如,结构式I、IA、II、III、IV、V和VI)和XI(A)-XIV(例如,结构式XIA、XIB、XIIA、XIIB、XIII和XIV)的化合物也在本发明范围之内。这种化合物可用作(例如)生物检定中的分析工具或探针。这种化合物,尤其是氘类似物在治疗上也有用。

[1223] 术语“键”和“不存在”可交换使用以表示基团不存在。

[1224] 本文用其化学结构和/或化学名称定义本发明的化合物。当通过化学结构和化学名称来提及化合物,并且化学结构和化学名称相冲突时,由化学结构决定化合物的特性。

[1225] 药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、前药和其它衍生物

[1226] 本文所述的化合物可以游离态存在,或,在适当情况下,作为盐存在。那些药学上可接受的盐受到特别关注,因为它们可用于施用以下所述的化合物以达到医学目的。将药学上不可接受的盐用于制备过程中以进行分离和纯化,并且在一些情况下,用于分离本发明的化合物或其中间体的立体异构形式。

[1227] 如本文使用的术语“药学上可接受的盐”指在可靠医学判断范围内,适于和人体和低等动物的组织接触使用而不产生不良副作用,例如毒性、刺激、变态反应等,并且具有同等合理的利益/风险比的化合物。

[1228] 本领域众所周知药学上可接受的盐。例如,S.M.Berge等在通过引用并入本文的J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐。本文所述化

合物的药学上可接受的盐包括从适合的无机和有机酸碱衍生的盐。在最终分离和纯化化合物期间可原位制备这些盐。

[1229] 本文所述化合物含有碱性基团或足够碱度的生物电子等排体时，可通过以下制备酸加成盐：1)使呈游离碱形式的纯化化合物和适合的有机或无机酸反应并且2)分离这样形成的盐。实际上，酸加成盐可能呈更方便使用的形式，并且使用盐相当于使用游离碱形式。

[1230] 药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为氨基和无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或和有机酸例如醋酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸或通过本领域中使用的其它方法，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、雌二醇17环戊烷丙酸盐、葡萄糖酸二盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、葡萄糖酸盐、羟基乙酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂烷硫酸盐、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、萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、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、十一醇酸盐、戊酸盐等。

[1231] 本文所述化合物含有羧基或足够酸度的生物电子等排体时，可通过以下制备碱加成盐：1)使呈游离酸形式的纯化化合物和适合的有机或无机碱反应并且2)分离这样形成的盐。实际上，使用碱加成盐可能更方便，并且使用盐形式本质上相当于使用游离酸形式。由适当碱衍生的盐包括碱金属(例如，钠、锂和钾)、碱土金属(例如，镁和钙)、铵和$N^+(C_{1-4}烷基)_4$盐。本发明还预见了本文公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。通过这种季铵化可获得水或油可溶性或可分散性产物。

[1232] 碱加成盐包括药学上可接受的金属和胺盐。适合的金属盐包括钠、钾、钙、钡、锌、镁和铝。通常优选钠和钾盐。适当时，更多药学上可接受的盐包括使用平衡离子，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形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。由包括氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化铝、氢氧化锂、氢氧化镁、氢氧化锌等的金属碱制备适合的无机碱加成盐。可由因为其毒性低和医用可接受性而在药物化学中常常使用的胺制备适合的胺碱加成盐。氨、乙二胺、N-甲基-葡糖胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、二乙胺、哌嗪、三(羟甲基)-氨基甲烷、氢氧化四甲铵、三乙胺、二苄胺、二苯羟甲胺、脱氢枞胺、N-乙基哌啶、苄胺、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、碱性氨基酸、二环己胺等。

[1233] 虽然其它酸和碱本身并不是药学上可接受的，但可用于制备在获得本文所述化合物及其药学上可接受的酸或碱加成盐的过程中作为中间体的盐。

[1234] 应了解，本发明包括不同药学上可接受的盐的混合物/组合并且还包括游离态化合物和药学上可接受的盐的混合物/组合。

[1235] 除本文所述的化合物外，在组合物中也可采用这些化合物的药学上可接受的溶剂化物(例如，氢氧化物)和包合物以治疗或预防本文鉴定的病症。

[1236] 如本文使用的术语“药学上可接受的溶剂化物”是通过结合一个或多个药学上可

接受的溶剂分子和本文所述化合物的其中一种形成的溶剂化物。术语溶剂化物包括氢氧化物(例如,半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物等)。

[1237] 如本文使用的术语“氢氧化物”指本文所述化合物或其盐,所述化合物进一步包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的水。

[1238] 如本文使用的术语“包合物”指本文所述呈晶格形式的化合物或其盐,所述化合物含有客体分子(例如,溶剂或水)陷于其中的空间(例如,通道)。

[1239] 除本文所述化合物外,在组合物中也可采用这些化合物的药学上可接受的衍生物或前药以治疗或预防本文鉴定的病症。

[1240] “药学上可接受的衍生物或前药”包括本文所述化合物的任何药学上可接受的酯、酯的盐或其其它衍生物或盐,一施用给受者就能够直接或间接提供本文所述化合物或其抑制活性代谢产物或残基。尤其受欢迎的衍生物或前药是当向患者施用这些化合物时提高化合物的生物利用率(例如,通过使口服化合物更易于吸收到血液中)或相对于亲本物种提高亲本化合物向生物腔隙(例如,脑部或淋巴系统)的传递的衍生物或前药。

[1241] 如本文使用并且除非另外注明,术语“前药”指在生物条件下(在体外或体内)可水解、氧化或反应以提供本文所述化合物的化合物衍生物。一旦在生物条件下这样反应,前药就可能变得有活性,或它们可能在其未反应形式有活性。本发明中考虑到的前药的实例包括但不限于本发明化合物的类似物或衍生物,包括生物可水解部分,例如生物可水解酰胺、生物可水解酯、生物可水解氨基甲酸盐、生物可水解碳酸盐、生物可水解酰脲和生物可水解磷酸盐类似物。前药的其它实例包括本文所述化合物的衍生物,包括-NO、$-NO_2$、-ONO或$-ONO_2$部分。通常可使用众所周知的方法,例如BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY(1995)172-178,949-982(Manfred E.Wolff ed.,第5版)描述的方法制备前药。

[1242] “药学上可接受的衍生物”为一旦施用给患者就能够直接或间接提供如本文所述的化合物或其代谢产物或残基的加合物或衍生物。药学上可接受的衍生物的实例包括但不限于酯和这种酯的盐。

[1243] 本文所述化合物的药学上可接受的前药包括但不限于酯、氨基酸酯、磷酸酯、金属盐和磺酸酯。

[1244] 药物组合物

[1245] 可将本文所述化合物配制为进一步包含药学上可接受的载体、稀释剂、佐剂或媒介物的药物组合物。在一个实施方案中,本发明涉及包含以上所述本发明的化合物和药学上可接受的载体、稀释剂、佐剂或媒介物的药物组合物。在一个实施方案中,本发明为包含有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体、稀释剂、佐剂或媒介物的药物组合物。药学上可接受的载体包括,例如,药物稀释剂、赋形剂或就预期施用形式适当选择的符合方便药物实践的载体。

[1246] “有效量”包括“治疗有效量”和“预防有效量”。术语“治疗有效量”指治疗和/或改善感染了流感的患者的流感病毒感染有效的量。术语“预防有效量”指防止和/或大体上减少流感病毒感染爆发的机会或范围有效的量。在以上标题为公开化合物的使用部分描述了有效量的具体实例。

[1247] 药学上可接受的载体可能含有不会过度抑制化合物的生物活性的惰性成分。药学上可接受的载体应生物相容,例如无毒、非炎性、非免疫原性或一旦施用给患者无其它不良

反应或副作用。可采用标准制药技术。

[1248] 如本文使用的药学上可接受的载体、佐剂或媒介物包括任何全部适于所需特殊剂型的溶剂、稀释剂或其它液体媒介物、分散或悬浮辅助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。Remington的Pharmaceutical Sciences第16版，E.W.Martin(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1980)公开了配制药学上可接受的组合物中使用的各种载体及其已知制备技术。除在任何常规载体范围内，介质与本文所述化合物不相容，例如通过产生任何非所需生物效应或以有害方式与药学上可接受的盐的任何其它组分相互作用，其用途被考虑到本发明的范围之内。如本文使用的短语“副作用”涵盖了疗法(例如，预防或治疗剂)的有害不利作用。副作用总是有害的，但有害作用并必定不利。疗法(例如，预防或治疗剂)的不利作用可能有害或不适或危险。副作用包括但不限于发烧、寒战、嗜睡、胃肠毒性(包括胃和肠溃疡和糜烂)、噁心、呕吐、神经毒性、中毒性肾损害、肾毒性(包括如同肾乳头坏死和慢性间质性肾炎等病状)、肝毒性(包括血清肝酶水平升高)、骨髓中毒性(包括白细胞减少、骨髓抑制、血小板减少和贫血)、口干、金属味、延长孕、虚弱、嗜眠、疼痛(包括肌肉痛、骨痛和头痛)、脱发、无力、眩晕、锥体外系症状、静座不能、心脏血管障碍和性功能障碍。

[1249] 可用作药学上可接受的载体的物质的一些实例包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(例如人血清白蛋白)、缓冲物质(例如twin 80、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(例如硫酸精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠或锌盐)、硅胶、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段共聚物、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羊毛脂、糖类(例如乳糖、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(例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素)、粉状黄蓍胶、麦芽、凝胶、滑石、赋形剂(例如可可油和栓剂蜡)、油(例如花生油、棉花子油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、乙二醇(例如丙二醇或聚乙二醇)、酯(例如油酸乙酯和十二酸乙酯)、琼脂、缓冲剂(例如氢氧化镁和氢氧化铝)、褐藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液(Ringer’s solution)、乙醇和磷酸盐缓冲液以及其它无毒相容性滑润剂(例如硫酸月桂酯钠和硬脂酸镁)以及根据配制人的判断着色剂、防粘剂、涂层剂、甜味剂和增香剂、防腐剂和抗氧化剂也可存在于组合物中。

[1250] 施用方法

[1251] 可根据受治感染的严重程度经口、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如同通过粉剂、药膏或滴剂)、口腔作为口或喷鼻剂等向人或其它动物施用以上所述化合物和药学上可接受的组合物。

[1252] 供口服的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微型乳剂、溶液、悬浮剂、糖浆和酏剂。除活性化合物外，液体剂型可能含有本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(尤其是棉花子油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨聚糖的脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀释剂外，口服组合物也可包括佐剂，例如湿润剂、乳化和悬浮剂、甜味剂、调味剂和增香剂。

[1253] 可根据已知技术使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂配制可注射制剂，例如无菌可

注射水或油悬浮剂。无菌可注射制剂也可能是无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮剂或乳剂，例如1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的媒介物和溶剂中，可采用的是水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外，按照惯例采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。为此，可采用任何无味的不挥发性油，包括合成的单酸甘油脂或甘油二酯。另外，脂肪酸，例如十八烯酸，用于制备注射剂。

[1254] 例如，可通过细菌保留过滤器过滤或通过加入呈无菌固体组合物形式，使用之前可溶于或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中的杀菌剂为可注射制剂灭菌。

[1255] 为延长本文所述化合物的作用，常常希望减缓化合物由皮下或肌肉注射的吸收。这可通过使用水溶性差的晶体或无定形物质的液体悬浮液实现。然后，化合物的吸收速率取决于其溶解速率，而溶解速率又取决于晶体大小和晶形。或者，通过将化合物溶解或悬浮于油媒介物中实现延迟吸收经肠胃外施用的化合物。通过在生物可降解的聚合物例如聚交酯-聚羟基乙酸中形成化合物的微胶囊矩阵制成可注射的储存形式。根据化合物与聚合物之比和采用的特殊聚合物的性质，可控制化合物释放速率。其它生物可降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。也可通过将化合物截留在与身体组织相容的脂质体或微型乳剂中制备可注射的储存制剂。

[1256] 经直肠或阴道施用的组合物特别是可通过混合本文所述化合物和适合的非刺激性赋形剂或载体，例如可可油、聚乙二醇或栓剂蜡制备的栓剂，所述赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体并因此在直肠或阴道腔内融化并释放活性化合物。

[1257] 口服固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒。在这种固体剂型中，活性化合物混有至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体例如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a)填料或膨胀剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸，b)粘合剂，例如羧基甲基纤维素、藻酸盐、凝胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶，c)保湿剂，例如甘油，d)崩解剂，例如琼脂--琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠，e)溶液阻滞剂，例如石蜡，f)吸收加速剂，例如季铵化合物，g)湿润剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯，h)吸收剂，例如高岭土和膨润土，和i)润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、硫酸月桂酯钠及其混合物。在为胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型也可包含缓冲剂。

[1258] 也可使用如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等赋形剂将相似类型的固体组合物用作软和硬凝胶胶囊中的填料。可用包衣和壳，例如肠溶衣和制药领域众所周知的其它包衣制备片剂、糖锭、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型。它们可任选含有乳浊剂并且还可具有组合物的性质，以致任选地以延迟方式仅释放活性成分，或优选地，在肠道的某一部分释放。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。也可使用乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等赋形剂将相似类型的固体组合物用作软和硬凝胶胶囊中的填料。

[1259] 活性化合物也可呈具有一种或多种上述赋形剂的微密封形式。可用包衣和壳，例如肠溶衣、控释包衣和制药领域中众所周知的其它包衣制备片剂、糖锭、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型。在这种固体剂型中，活性化合物可能混有至少一种惰性稀释剂，例如蔗糖、乳糖或淀粉。一般地，这种剂型也可能包含除惰性稀释剂外的另外的物质，例如压片润滑剂和其它压片辅助剂，例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在为胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型也可包含缓冲剂。它们可任选含有乳浊剂并且还可具有组合物的性质，以致任选地以延迟方式仅释放活性成分，或优选地，在肠道的某一部分释放。可使用的包埋组合物的实例包括聚合

物和蜡。

[1260] 本文所述化合物的局部或经皮施用剂型包括药膏、软膏、乳膏、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷剂、吸入剂或贴片。在无菌条件下，活性化合物与药学上可接受的载体和任何需要的防腐剂或可能需要的缓冲剂。眼科制剂、耳滴剂和眼药水也被考虑到本发明的范围之内。另外，本发明考虑到具有提供控制化合物向身体递送的附加优点的皮肤贴片的用途。可通过将化合物溶解或分散于恰当介质中制成这种剂型。吸收促进剂也可用于提高化合物通过皮肤的流量。可通过提供速率控制膜或通过将化合物分散于聚合物基质或凝胶中控制速率。

[1261] 也可经口、肠胃外，通过吸入喷剂经局部、直肠、鼻、口腔、阴道或通过植入药盒施用本文所述的组合物。如本文使用的术语“肠胃外”包括但不限于皮下、静脉内、肌肉、关节内、滑膜腔内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。特别地，经口、腹膜内或静脉内施用组合物。

[1262] 本文所述组合物的无菌可注射形式可为水或油悬浮液。这些悬浮液可跟进本领域已知的技术使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂制备。无菌可注射制剂也可能是于无毒的可经肠胃外接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如于1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的媒介物和溶剂中，可采用的是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，按照惯例采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。为此，可采用任何无味的不挥发性油，包括合成的单酸甘油脂或甘油二酯。另外，正如尤其呈聚氧乙烯化形式的天然药学上可接受的油，例如橄榄油或蓖麻油，脂肪酸例如十八烯酸及其甘油酯衍生物用于制备注射剂。这些油溶液或悬浮液也可能含有长链醇稀释剂或分散剂，例如羧甲基纤维素或在配制药学上可接受的剂型(包括乳剂和悬浮液)中常用的类似分散剂。其它常用表面活性剂，例如Tweens、Spans和在生产药学上可接受的固体、液体或其它剂型中常用的其它乳化剂或生物利用率增强剂也可用于配制的目的。

[1263] 可以任何口服可接受的剂型，包括但不限于胶囊、片剂、水悬浮液或溶液，口服本文所述药物组合物。在为供口服片剂的情况下，常用载体包括但不限于乳糖和淀粉。通常还加入润滑剂，例如硬脂酸镁。为了以胶囊形式口服，有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当口服需要水悬浮液时，活性成分与乳化剂和悬浮剂结合。若需要，还可加入某些甜味剂、增味剂或着色剂。

[1264] 或者，可以供直肠使用的栓剂形式施用本文所述的药物组合物。可通过混合试剂和非刺激性赋形剂制备这些药物组合物，所述赋形剂在室温下为固体，但在直肠温度下为液体，因此将在直肠内融化以释放药物。这种物质包括但不限于可可油、蜂蜡和聚乙二醇。

[1265] 尤其是当治疗目标包括局部滴施易于接近的区域或器官，包括眼部、皮肤或低位肠道疾病时，还可局部施用本文所述的药物组合物。易于为这些区域或器官的每一个制备适合的局部制剂。

[1266] 以直肠栓剂制剂(见上文)或适合的灌肠剂制剂可实现对低位肠道的局部滴施。也可使用局部皮肤贴片。

[1267] 对于局部滴施而言，可将药物组合物配制为含有悬浮或溶于一种或多种载体中的活性组分的适合药膏。适于局部滴施本发明的化合物的载体包括但不限于矿物油、凡士林油、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，可将药物组合物配制

为含有悬浮或溶于一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分的适合洗剂或乳膏。适合的载体包括但不限于矿物油、山梨醇酐单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二醇、苯甲醇和水。

[1268] 为了眼科使用，可用或不用防腐剂例如苯扎氯铵，将药物组合物配制为在等渗pH调节无菌盐水中的微粉化悬浮液，或特别是等渗pH调节无菌盐水中的溶液。或者，为了眼科使用，可将药物组合物配制为药膏，例如凡士林。

[1269] 也可通过鼻用气化喷雾剂或吸入施用药物组合物。根据制药领域中众所周知的技术制备这种组合物并且采用苯甲醇和其它适合的防腐剂、提高生物利用率的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规增溶剂或分散剂制备成盐水中的溶液。

[1270] 可将用于本发明的方法的化合物配制成单位剂型。术语“单位剂型”指适合作为受治疗者的单位剂量的物理分立单位，每单位含有经计算产生预期疗效的预定量的活性物质，任选地与适合的药物载体结合。单位剂型可作单次日剂量或多次日剂量(例如，每日约1-4次或更多次)的其中一次。当使用多次日剂量时，对于每次剂量的单位剂型可相同或不同。

[1271] 范例

[1272] 化合物的制备

[1273] 可通过本领域例如WO 2005/095400和WO 2007/084557已知的任何适合方法制备本文公开的化合物，包括结构式I-VI(例如，结构式I、IA、II、III、IV、V和VI)和XI(A)-XIV(例如，结构式XIA、XIB、XIIA、XIIB、XIII和XIV)的那些化合物。例如，可通过本领域例如WO 2005/095400和WO 2007/084557已知的任何适合方法和通过以下所述示例性合成法制备图3-8中描绘的化合物。尤其，可如WO 2005/095400和WO 2007/084557所述制备图8中描绘的化合物。以下描述了结构式I-VI和XI(A)-XIV的某些示例性化合物的合成法。通常，可如那些合成法中所示，任选做任何所需适当修改制备结构式I-VI和XI(A)-XIV的化合物。

[1274] 一般分析方法

[1275] 如本文使用的术语RT(min)指与化合物相关的LCMS保留时间，以分钟计。除非另外注明，用于获得报道保留时间的方法如下：

[1276] 柱：YMC-Pack Pro Cig，50mm×4.6mm内径

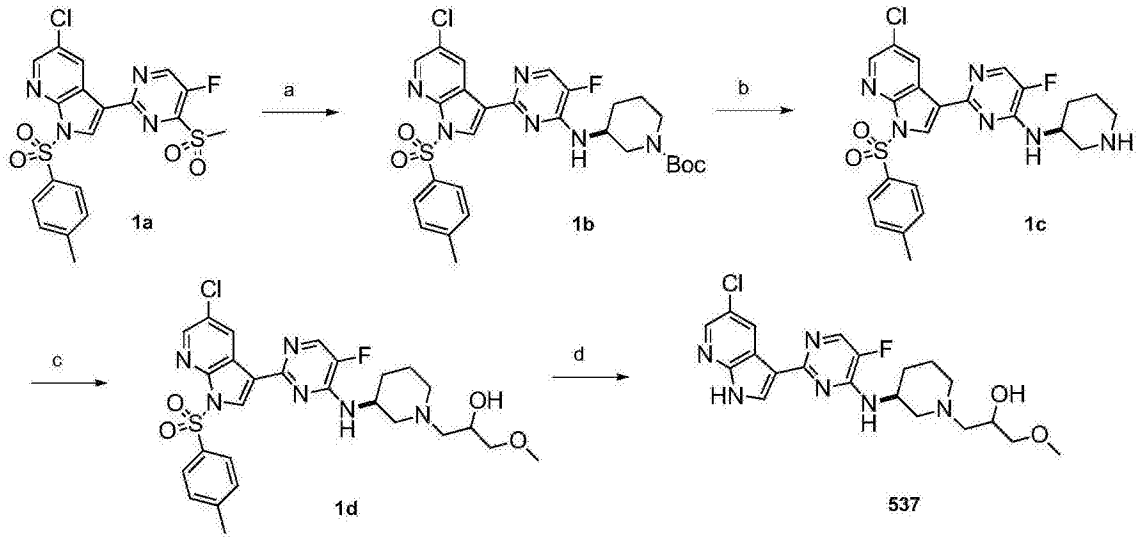
[1277] 梯度：10-95％甲醇/H_2O。流速：1.5ml/min。紫外-可见光检测。

[1278] 化合物的合成和表征方法

[1279] 以下描述了结构式I-VI(例如，结构式I、IA、II、III、IV、V和VI)和XI(A)-XIV(例如，结构式XIA、XIB、XIIA、XIIB、XIII和XIV)的某些示例性化合物的合成法。表1-5中汇总了某些特定化合物的NMR和质谱分析数据。

[1280] 通用方案1

[1281]



[1282] (a)(S)-1-Boc-3-氨基哌啶,$^{i}Pr_2NEt$,DMF,90℃;(b)TFA、CH_2Cl_2;(c)2-(甲氧基甲基)环氧乙烷、乙醇,微波,140℃;(d)1N LiOH、THF,微波,120℃

[1283] (S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1b)的形成

[1284] 向DMF(32mL)中的5-氯-3-(5-氟-4-甲磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶1a(3.5g,7.5mmol)和(3S)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.8g,9.0mmol)的溶液加入二异丙基乙胺(2.6mL,15.1mmol)。在90℃下加热反应混合物75min。将混合物冷却至室温并稀释至饱和NH_4Cl水溶液中并用EtOAc萃取。将有机相用盐水洗涤(3次),干燥($MgSO_4$)、过滤并在真空下浓缩。通过硅胶色谱法(0%-10%MeOH/CH_2Cl_2)纯化所得的残留物,以获得呈白色固体的所需产物1b。

[1285] LCMS RT=4.6(M+1)601.5,(M-1)599.6。

[1286] (S)-2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(哌啶-3-基)嘧啶-4-胺(1c)的形成

[1287] 向CH_2Cl_2(30mL)中的(3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯1b(2.1g,3.5mmol)溶液加入三氟乙酸(20mL)。室温下搅拌反应混合物75min后,在真空下浓缩混合物。用EtOAc稀释粗残留物并用1N氢氧化钠溶液中和。分离液相并用EtOAc再次萃取。将合并的有机相干燥($MgSO_4$),过滤并在真空下浓缩,以获得呈浅黄色固体的所需产物(1c)。

[1288] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ8.76(d,J=2.5,Hz,1H),8.50(d,J=2.5Hz,1H),8.44(s,1H),8.27(d,J=4.0Hz,1H),8.06(d,J=8.5Hz,2H),7.66(d,J=6.9Hz,1H),7.45(d,J=8.2Hz,2H),4.17(m,1H),3.17(dd,J=3.1,11.8Hz,1H),2.99-2.94(m,1H),2.67-2.60(m,1H),2.38-2.34(m,1H),2.06-2.02(m,1H),1.77-1.73(m,1H)和1.63-1.50(m,2H)ppm。LCMS RT=2.1(M+1)501.5,(M-1)499.5。

[1289] 1-((S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙-2-醇(1d)的形成

[1290] 向乙醇中的2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-

[(3S)-3-哌啶基]嘧啶-4-胺1c(0.20g,0.40mmol)加入2-(甲氧基甲基)环氧乙烷(0.04mL,0.40mmol)。在微波反应器中于140℃下加热反应混合物5min。使反应物蒸发至干燥并通过硅胶色谱法(0-10%MeOH:CH_2Cl_2)纯化所得的残留物,以获得所需产物(1d)。

[1291] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ8.78(d,J=2.5Hz,1H),8.49(d,J=2.4Hz,1H),8.43(d,J=1.2Hz,1H),8.26(d,J=3.9Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,2H),7.60(d,J=7.5Hz,1H),7.45(d,J=8.2Hz,2H),4.54-4.50(m,1H),4.20(m,1H),3.35-3.17(m,1H),3.33(s,3H),3.25(m,1H),3.19(d,2H),3.00(m,1H),2.75(d,J=11.8Hz,1H),2.44-2.26(m,4H),1.93(m,1H),1.73(m,2H),1.63(m,1H)和1.23(m,1H)ppm。

[1292] LCMS RT=2.4(M+1)589.6。

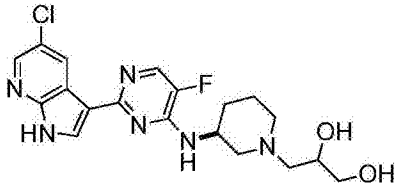
[1293] 1-((S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙-2-醇(537)的形成

[1294] 向THF中的1-[(3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-1-哌啶基]-3-甲氧基-丙-2-醇1d(0.15g,0.24mmol)溶液加入1N LiOH溶液。在微波反应器中于120℃下加热反应混合物5min。用水稀释反应混合物并且用EtOAc萃取液相(两次)。将合并的有机相干燥($MgSO_4$),过滤并在真空下浓缩。通过硅胶色谱法(5-20%MeOH:CH_2Cl_2)纯化所得的固体,以获得呈白色固体的所需产物(537)。

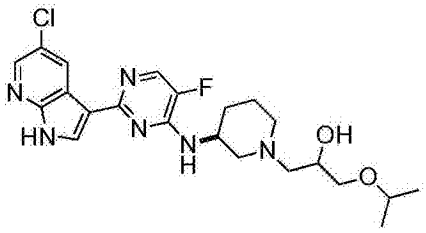
[1295] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO DMSO)δ12.35(s,1H),8.73(d,J=2.4Hz,1H),8.29(d,J=2.4Hz,1H),8.19-8.09(m,2H),7.36(d,J=7.5Hz,1H),4.53(dd,J=4.5,8.0Hz,1H),4.27(s,1H),3.77-3.72(m,1H),3.36-3.20(m,3H),3.22(s,3H),3.03-2.97(m,1H),2.76(d,J=10.6Hz,1H),2.44-2.14(m,2H),2.08(m,2H),1.99-1.94(m,1H),1.71-1.63(m,2H),1.44(m,1H)和1.23-1.15(m,1H)ppm。

[1296] LCMS RT=1.6(M+1)435.5。

[1297] 以下描述了可按照与537相同的方式制备的其它类似物:

[1298] 

525



551

[1299] 3-((S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-1,2-二醇(525)

[1300] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.31(s,1H),8.72(d,J=2.4Hz,1H),8.28(d,J=2.4Hz,1H),8.20(s,1H),8.17(d,J=4.0Hz,1H),7.33(d,J=7.6Hz,1H),4.51(m,1H),4.37(s,1H),4.25(m,1H),3.64(m,1H),3.35(s,2H),3.08-2.95(m,1H),2.80-2.70(m,1H),2.47-2.25(m,2H),2.22-2.12(m,2H),1.99-1.90(m,1H),1.70-1.60(m,2H)和1.45(m,1H)ppm。

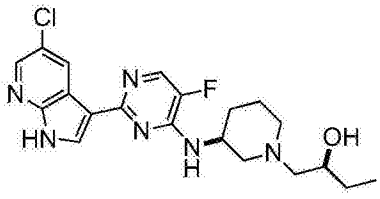
[1301] LCMS RT=1.5(M+1)421.5。

[1302] 1-((S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-3-异丙氧基丙-2-醇(551)

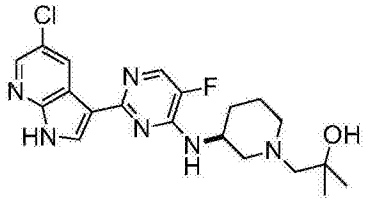
[1303] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.32(s,1H),8.72(d,J=2.4Hz,1H),8.28(d,J=

2.4Hz,1H),8.19-8.16(m,2H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),4.42-4.37(m,2H),3.70(s,1H),3.52-3.42(m,1H),3.35-3.25(m,1H),2.99(m,1H),2.73(m,1H),2.43-2.11(m,4H),1.94(m,1H),1.75-1.60(m,2H),1.52-1.40(M,1H)和1.10-0.99(m,6H)。

[1304] LCMS RT=1.7(M+1)463.4,(M-1)461.5。

[1305] 

538



546

[1306] (S)-1-((S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丁-2-醇(538)

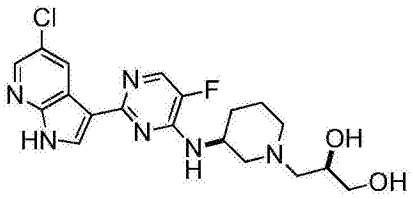
[1307] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.53(s,1H),10.32(s,1H),8.69(dd,J=2.5,5.2Hz,1H),8.56(d,J=2.4Hz,1H),8.31(m,2H),7.97(s,1H),4.76(m,1H),3.92(m,2H),3.84-3.55(m,2H),3.40-2.80(m,3H),2.14-1.90(m,3H),1.80-1.74(m,2H),1.65(m,1H),1.43-1.23(m,2H)和0.96-0.85(m,3H)ppm。

[1308] LCMS RT=1.6(M+1)419.6。

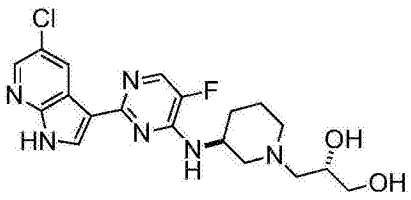
[1309] (S)-1-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(546)

[1310] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.60(s,1H),8.87(d,J=2.3Hz,1H),8.33(d,J=2.3Hz,1H),8.17(d,J=2.7Hz,1H),8.09(d,J=3.3Hz,1H),5.34(d,J=11.5Hz,1H),4.45-4.42(m,1H),3.09(d,J=11.3Hz,1H),2.75-2.59(m,4H),2.40(s,2H),1.94-1.70(m,4H)和1.27(s,6H)ppm。

[1311] LCMS RT=1.6(M+1)419.5。

[1312] 

588



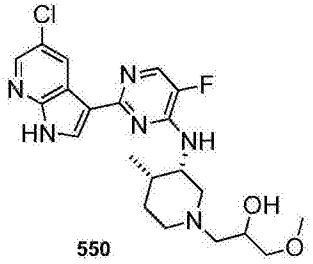
587

[1313] (R)-3-((S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-1,2-二醇(588)

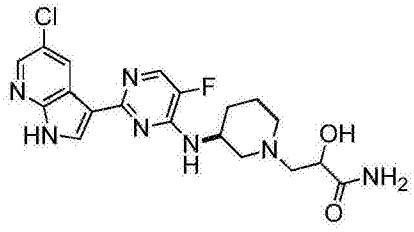
[1314] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ12.31(s,1H),8.72(d,J=2.4Hz,1H),8.27(d,J=2.4Hz,1H),8.19(s,1H),8.16(d,J=4.0Hz,1H),7.33(d,J=7.8Hz,1H),4.47-4.44(m,1H),4.35(d,J=4.0Hz,1H),4.28-4.17(m,1H),3.64-3.62(m,1H),3.17(d,J=5.2Hz,1H),3.02-2.98(m,1H),2.78-2.73(m,1H),2.37(ddd,J=12.8,5.2,5.2Hz,2H),2.22-2.10(m,2H),1.99-1.89(m,1H),1.73-1.63(m,2H)和1.46-1.43(m,1H)ppm。LCMS RT=1.5(M+1)421.4。LCMS RT=1.6(M+1)419.3

[1315] (S)-3-((S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-1,2-二醇(587)

[1316] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ12.31(s,1H),8.72(d,J=2.4Hz,1H),8.28(d,J=2.4Hz,1H),8.20(s,1H),8.16(d,J=4.0Hz,1H),7.33(d,J=7.5Hz,1H),4.34(s,1H),4.27-4.23(m,1H),3.62(s,1H),3.35(d,J=5.5Hz,1H),3.06-3.03(m,1H),2.78-2.74(m,1H),2.44(d,J=5.0Hz,1H),2.27(dd,J=12.9,6.9Hz,1H),2.20-2.07(m,2H),2.05-1.90(m,1H),1.75-1.59(m,2H)和1.49-1.39(m,1H)ppm。

[1317] 

550



603

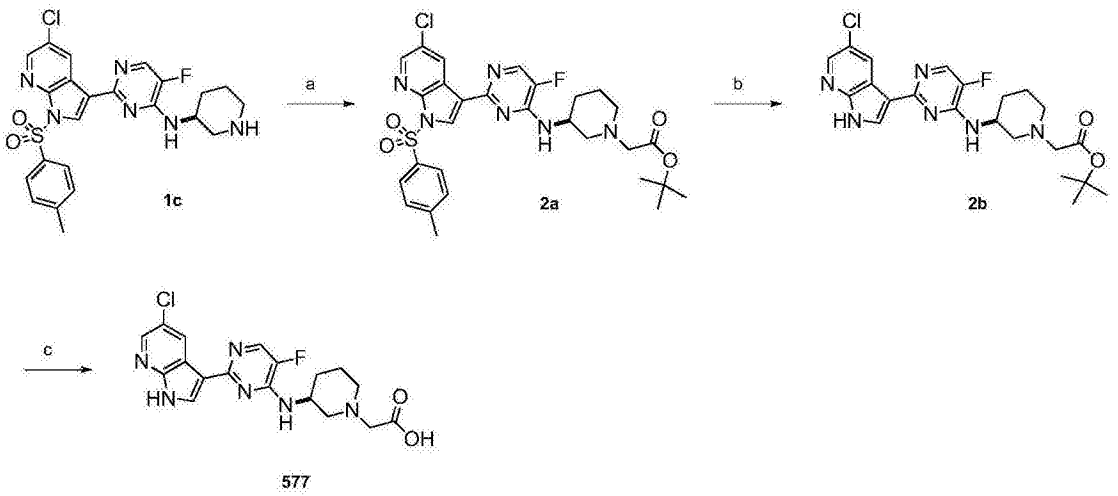
[1318] 1-((3S,4S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-4-甲基哌啶-1-基)-3-甲氧基丙-2-醇(550)

[1319] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.33(s,1H),8.72(d,J=2.5Hz,1H),8.28(d,J=2.4Hz,1H),8.22-8.20(m,2H),6.72-6.62(m,1H),4.61(dd,J=4.2,10.0Hz,1H),4.54(m,1H),3.75-3.71(m,1H),3.34-3.22(m,1H),3.22(d,3H),2.88-2.42(m,4H),2.41-2.25(m,4H),1.93(m,1H),1.56(m,2H)和0.90(d,J=6.7Hz,3H)。LCMS RT=1.6(M+1)449.5。

[1320] 3-((S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-2-羟基丙酰胺(603)

[1321] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ12.31(s,1H),8.71(d,J=2.4Hz,1H),8.28-8.25(m,1H),8.19-8.16(m,2H),7.34-7.30(m,1H),7.19(s,1H),7.11(s,1H),4.24(s,1H),3.99(dd,J=3.5,7.6Hz,1H),3.01(d,J=10.3Hz,1H),2.81-2.63(m,2H),2.36-2.29(m,2H),1.71(s,3H)和1.51-1.44(m,2H)ppm。

[1322] 通用方案2

[1323] 

[1324] (a)溴乙酸叔丁酯、Na_2CO_3、DMF;(b)1N LiOH、THF,微波,120℃,10min;(c)TFA、

CH_2Cl_2

[1325] (S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2a)的形成

[1326] 向DMF中的2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-[(3S)-3-哌啶基]嘧啶-4-胺1c(0.25g,0.50mmol)溶液加入溴乙酸叔丁酯(0.08mL,0.55mmol)和Na_2CO_3(0.11g,0.99mmol)。室温下搅拌反应混合物6h。用饱和NaCl水溶液稀释所得的粘稠白色沉淀并用水洗涤。将白色固体溶于CH_2Cl_2中并将溶液干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0%-5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化粗产物,以获得呈白色固体的所需产物2a。

[1327] ^1H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ8.76(d,J=2.4Hz,1H),8.48(d,J=3.6Hz,1H),8.44(s,1H),8.26(d,J=3.9Hz,2H),8.07(d,J=8.4Hz,2H),7.59(d,J=8.2Hz,1H),7.44(d,J=8.1Hz,2H),4.18(m,1H),3.19(s,2H),3.03-2.99(m,1H),2.78-2.73(m,1H),2.45-2.30(m,2H),2.37(s,3H),1.99-1.93(m,1H),1.80-1.60(m,2H),1.46-1.40(m,1H)和1.36(s,9H)ppm。

[1328] LCMS RT=2.8(M+1)615.6,(M-1)613.6。

[1329] (S)-2-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯(2b)的形成

[1330] 向THF中的2-[(3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-1-哌啶基]醋酸叔丁酯2a(0.27g,0.44mmol)溶液加入1N LiOH溶液。在微波中于120℃下加热反应混合物10min。用盐水稀释反应混合物,用EtOAc萃取,然后用20%异丙醇/CH_2Cl_2萃取。将合并的有机相干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。使用所得的产物2b,无需进一步纯化。

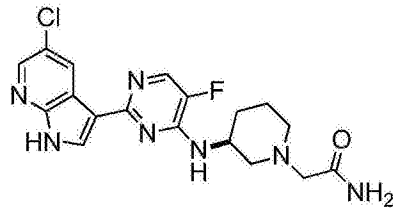
[1331] LCMS RT=2.0(M+1)461.5。

[1332] (S)-2-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)乙酸(577)的形成

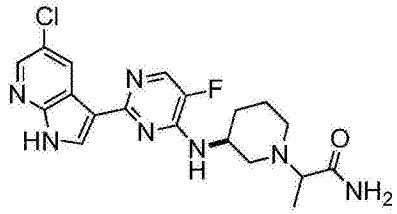
[1333] 向CH_2Cl_2(4mL)中的2-[(3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-1-哌啶基]醋酸叔丁酯2b(0.12g,0.26mmol)溶液加入三氟乙酸(4mL)。在室温下搅拌反应混合物18h并在真空中浓缩。用5%MeOH/CH_2Cl_2稀释粗残留物,并且过滤所得的白色沉淀并用CH_2Cl_2洗涤以获得为三氟乙酸盐的所需产物577。

[1334] ^1H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.46(s,1H),8.70(d,J=2.4Hz,1H),8.36(d,J=2.3Hz,1H),8.31(d,J=2.4Hz,1H),8.29(d,J=3.9Hz,1H),7.79(d,J=7.0Hz,1H),4.70-4.50(m,1H),4.21(s,2H),3.80-3.70(m,1H),3.55-3.47(m,1H),3.20-2.90(m,2H),2.10-1.95(m,3H)和1.69-1.60(m,1H)ppm。LCMS RT=1.9(M+1)405.4。

[1335] 可按与577相同的方式制备的其它类似物:

[1336] 

567



583

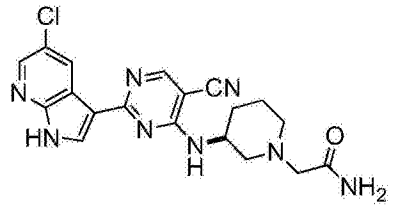
[1337] (S)-2-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)乙酰胺(567)

[1338] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.29(s,1H),8.72(d,J=2.4Hz,1H),8.28(d,J=2.4Hz,1H),8.21(s,1H),8.17(d,J=4.0Hz,1H),7.41(d,J=7.7Hz,1H),7.29(s,1H),7.10(s,1H),4.35-4.29(m,1H),2.98-2.75(m,1H),2.92(d,J=6.8Hz,2H),2.68(d,J=10.8Hz,1H),2.29-2.19(m,2H),1.96-1.92(m,1H),1.80-1.65(m,2H)和1.53-1.42(m,1H)ppm。LCMS RT=2.1(M+1)404.4,(M-1)402.5。

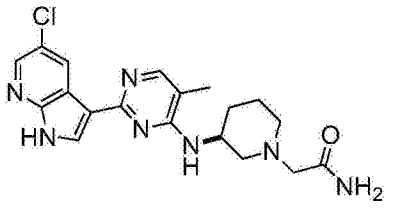
[1339] 2-((S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙酰胺(583)

[1340] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ8.70(d,J=2.3Hz,1H),8.52(d,J=8.7Hz,1H),8.35(dd,J=5.0,6.5Hz,2H),4.10(dd,J=2.7,7.0Hz,1H),3.80-3.90(m,1H),3.60-3.80(m,1H),2.35-2.45(m,1H),2.15-2.35(m,1H),1.80-1.95(m,1H)和1.60-1.65(m,3H)ppm。

[1341] LCMS(M+1)418.4。

[1342] 

654



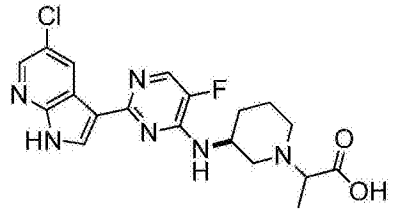
620

[1343] (S)-2-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氰基嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)乙酰胺(654)

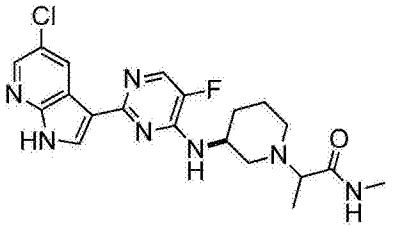
[1344] LCMS RT=2.9(M+1)411.4,(M-1)409.4。

[1345] (S)-2-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)乙酰胺(620)

[1346] LCMS RT=1.9(M+1)400.4,(M-1)398.3。

[1347] 

573



606

[1348] 2-((S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-

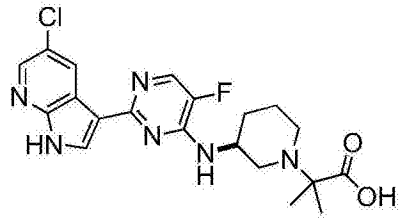
1-基)丙酸(573)。

[1349] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.51(s,1H),10.28-10.00(m,1H),8.70(s,1H),8.38(s,1H),8.31(d,J=2.4Hz,1H),8.30(d,J=4.2Hz,1H),7.89-7.75(m,1H),4.70-4.50(m,1H),4.33-4.29(m,1H),3.79-3.45(m,2H),3.20-2.80(m,2H),2.12-1.95(m,3H),1.72-1.60(m,1H)和1.52(d,J=5.5Hz,3H)ppm。

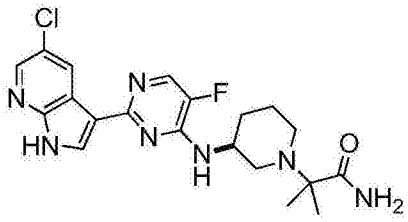
[1350] 2-((S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-N-甲基丙酰胺(606)

[1351] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ8.69(d,J=12.7Hz,1H),8.54-8.49(m,1H),8.32(dd,J=4.8,7.2Hz,2H),4.83-4.76(m,1H),4.02(m,1H),3.95-3.71(m,2H),3.31-3.10(m,1H),2.86(s,3H),2.33(d,J=9.9Hz,1H),2.40-2.14(m,3H),1.94(s,1H),1.66-1.58(m,3H)和1.10(d,J=6.5Hz,3H)ppm。

[1352] LCMS(M+1)432.2。

[1353] 

590



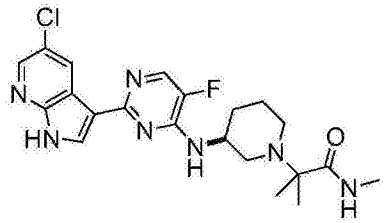
598

[1354] (S)-2-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-2-甲基丙酸(590)

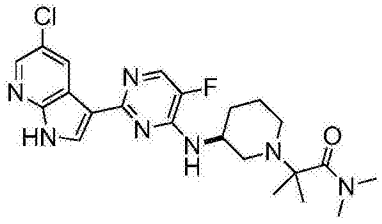
[1355] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.81(d,J=2.3Hz,1H),8.19(t,J=2.5Hz,2H),7.98(d,J=4.2Hz,1H),4.48(s,1H),2.90(d,J=10.1Hz,1H),2.74-2.66(m,2H),2.60(d,J=5.7Hz,1H),1.89-1.83(m,2H),1.67(s,1H),1.25(d,J=4.9Hz,6H)ppm。LCMS(M+1)433.4。

[1356] (S)-2-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-2-甲基丙酰胺(598)

[1357] LCMS RT=1.8(M+1)432.4。

[1358] 

599



600

[1359] (S)-2-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-N,2-二甲基丙酰胺(599)

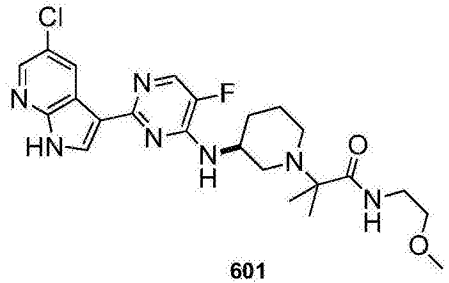
[1360] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.86(d,J=2.4Hz,1H),8.23(d,J=2.3Hz,1H),8.17(s,1H),8.03(d,J=4.1Hz,1H),4.46(dd,J=4.7,8.8Hz,1H),4.10(q,J=7.2Hz,1H),3.05(d,J=12.8Hz,1H),2.66(s,3H),2.34(dd,J=11.3,20.6Hz,2H),2.08(d,J=12.3Hz,1H),1.89-1.71(m,2H),1.66-1.54(m,1H)和1.19(s,6H)ppm。

[1361] LCMS(M+1)433.4。

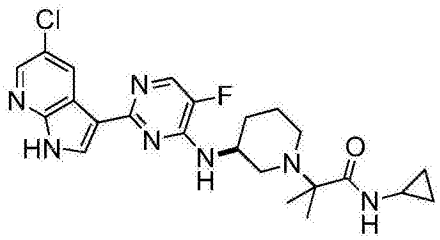
[1362] (S)-2-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-N,N,2-三甲基丙酰胺(600)

[1363] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.81(d,J=2.4Hz,1H),8.22(d,J=2.4Hz,1H),8.14(s,1H),8.02(d,J=4.0Hz,1H),4.45-4.37(m,1H),3.61(s,3H),2.97(d,J=8.8Hz,1H),2.80(s,3H),2.72(s,1H),2.39(t,J=10.0Hz,2H),2.15(dd,J=3.6,12.7Hz,1H),1.91-1.79(m,2H),1.53-1.47(m,1H)和1.28(s,6H)ppm。

[1364] LCMS(M+1)460.5。

[1365] 

601



602

[1366] (S)-2-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-N-(2-甲氧基乙基)-2-甲基丙酰胺(601)

[1367] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.88(d,J=2.3Hz,1H),8.23(d,J=2.3Hz,1H),8.17(s,1H),8.02(d,J=4.1Hz,1H),4.47-4.41(m,1H),3.38(dd,J=1.6,4.8Hz,4H),3.12-3.07(m,1H),2.73(d,J=10.8Hz,1H),2.35-2.29(m,2H),2.19-2.15(m,1H),1.91-1.80(m,2H),1.55(s,1H),1.37(s,1H)和1.20(s,6H)ppm。

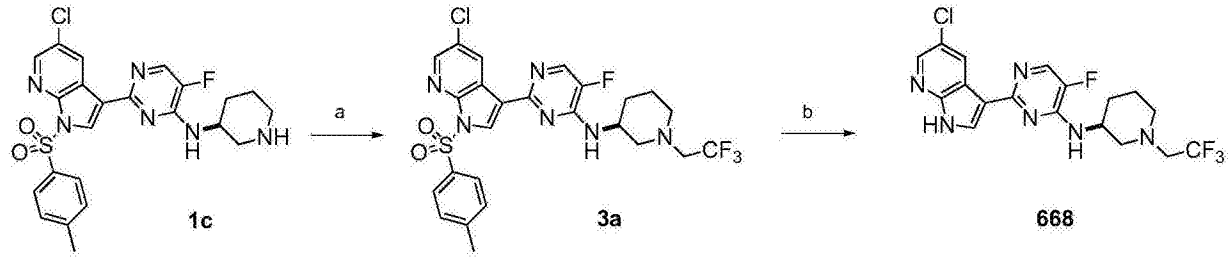
[1368] (S)-2-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-N-环丙基-2-甲基丙酰胺(602)

[1369] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.82(d,J=2.3Hz,1H),8.23(d,J=2.3Hz,1H),8.15(s,1H),8.01(d,J=4.0Hz,1H),4.41(m,1H),3.02(d,J=10.0Hz,1H),2.59-2.47(m,1H),2.40-2.30(m,2H),2.09-2.01(m,1H),1.89-1.85(m,1H),1.78-1.66(m,1H),1.61-1.55(m,1H),1.26-1.16(m,1H),1.10(d,J=6.6Hz,6H),0.68-0.63(m,2H)和0.44-0.40(m,2H)ppm。

[1370] LCMS(M+1)472.4。

[1371] 通用方案3

[1372]



1c 3a 668

[1373] (a)$CF_3CH_2SO_2CCl_3$、$^iPr_2NEt$、DMF;(b)1N LiOH、THF,微波,120℃,10min

[1374] (S)-2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)嘧啶-4-胺(3a)的形成

[1375] 向DMF(1.5mL)中的2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟-

N-[(3S)-3-哌啶基]嘧啶-4-胺1c(0.17g,0.34mmol)溶液加入2,2,2-三氟乙基三氯甲磺酸酯(0.19g,0.68mmol),然后加入$^{i}Pr_2NEt$(0.24mL,1.36mmol)。在室温下搅拌反应混合物18h。将混合物倒入盐水中并用EtOAc萃取两次。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$)、过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-10%MeOH/CH_2Cl_2)纯化粗残留物,获得呈白色固体的所需产物3a。

[1376] ^1H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ8.77(d,J=2.4Hz,1H),8.48(d,J=2.4Hz,1H),8.42(s,1H),8.27(d,J=3.9Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,2H),7.62(d,J=7.5Hz,1H),7.44(d,J=8.2Hz,2H),4.17(m,1H),3.30-3.18(m,3H),2.90(m,1H),2.44-2.32(m,2H),2.35(s,3H),1.95(m,1H),1.72-1.57(m,2H)和1.51-1.40(m,1H)ppm。

[1377] LCMS RT=4.6(M+1)583.4,(M-1)581.4。

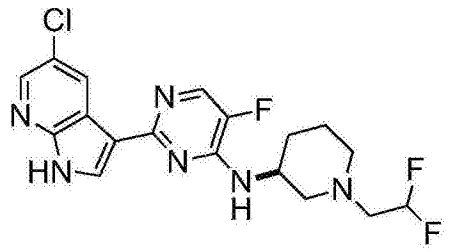
[1378] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)嘧啶-4-胺(668)的形成

[1379] 向THF中的2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-[(3S)-1-(2,2,2-三氟乙基)-3-哌啶基]嘧啶-4-胺3a(0.10g,0.18mmol)溶液加入1M LiOH(0.90mL,0.90mmol)溶液。在微波中于120℃下加热反应混合物10min。用盐水稀释反应混合物,用EtOAc萃取,然后用20%异丙醇/CH_2Cl_2萃取。将合并的有机相干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-10%MeOH:CH_2Cl_2)纯化所得的残留物,以获得呈白色固体的所需产物1339。

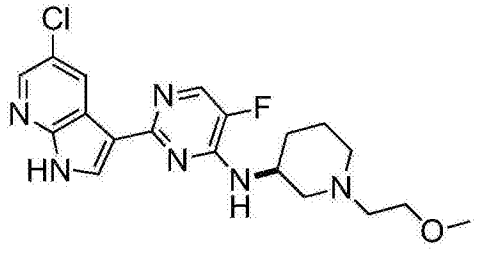
[1380] ^1H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.32(s,1H),8.71(d,J=2.4Hz,1H),8.28(d,J=2.4Hz,1H),8.18-8.16(m,2H),7.38(d,J=7.7Hz,1H),4.22-4.17(m,1H),3.31-3.16(m,3H),2.90(m,1H),2.40(t,J=10.2Hz,2H),2.00-1.95(m,1H),1.77-1.60(m,2H)和1.50-1.38(m,1H)ppm。

[1381] LCMS RT=3.5(M+1)429.4,(M-1)427.4。

[1382] 可按与668相同的方式制备的其它类似物:

[1383] 

1



595

[1384] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(1)的合成

[1385] ^1H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.31(s,1H),8.72(d,J=2.4Hz,1H),8.28(d,J=2.4Hz,1H),8.20(s,1H),8.17(d,J=4.0Hz,1H),7.33(d,J=7.6Hz,1H),4.51(m,1H),4.37(s,1H),4.25(m,1H),3.64(m,1H),3.35(s,2H),3.08-2.95(m,1H),2.80-2.70(m,1H),2.47-2.25(m,2H),2.22-2.12(m,2H),1.99-1.90(m,1H),1.70-1.60(m,2H)和1.45(m,1H)ppm。

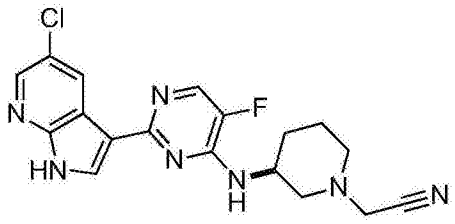
[1386] LCMS RT=2.7(M+1)411.4,(M-1)409.4。

[1387] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-基)-

5-氟嘧啶-4-胺(595)

[1388] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.32(s,1H),8.71(d,J=2.4Hz,1H),8.28(d,J=2.4Hz,1H),8.18-8.15(m,2H),7.32(d,J=7.1Hz,1H),4.20(d,J=7.1Hz,1H),3.46(t,J=5.8Hz,2H),3.19(s,3H),3.10-3.06(m,1H),2.82-2.78(m,1H),2.57-2.50(m,2H),2.11-1.95(m,3H),1.71-1.63(m,2H)和1.48-1.35(m,1H)ppm。

[1389] LCMS RT=1.7(M+1)405.4,(M-1)403.4。

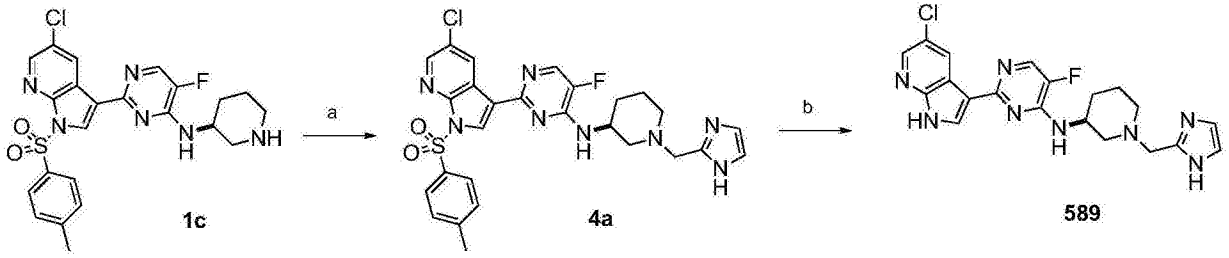
[1390] 

669

[1391] (S)-2-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)乙腈(669)

[1392] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.31(s,1H),8.69(d,J=2.4Hz,1H),8.28(d,J=2.4Hz,1H),8.19-8.17(m,2H),7.47(d,J=7.7Hz,1H),4.30-4.20(m,1H),3.80(s,2H),3.07-3.03(m,1H),2.82-2.73(m,1H),2.29-2.10(m,2H),2.05-1.96(m,1H),1.87-1.65(m,2H)和1.49-1.40(m,1H)ppm;LCMS RT=2.3(M+1)386.1,(M-1)384.2。

[1393] 通用方案4

[1394] 

[1395] (a)1H-咪唑-2-甲醛、Na(OAc)$_3$BH、HOAc、1,2-二氯乙烷,60℃;(b)1N LiOH、THF,微波,120℃,10min

[1396] (S)-N-(1-((1H-咪唑-2-基)甲基)哌啶-3-基)-2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(4a)的形成

[1397] 向1,2-二氯乙烷(2mL)中的2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-[(3S)-3-哌啶基]嘧啶-4-胺1c(0.16g,0.32mmol)溶液加入1H-咪唑-2-甲醛(0.03g,0.36mmol),然后加入2滴醋酸和Na(OAc)$_3$BH(0.10g,0.49mmol)。在60℃下加热反应混合物18h。将混合物冷却至室温并用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释。用EtOAc萃取液相两次。将合并的有机相干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-20%MeOH/CH_2Cl_2)纯化粗残留物,以获得产物4a。

[1398] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ11.83(s,1H),8.75(d,J=2.4Hz,1H),8.48(d,J=2.4Hz,1H),8.41(s,1H),8.25(d,J=3.8Hz,1H),8.07(d,J=8.3Hz,2H),7.56(d,J=8.2Hz,

1H),7.44(d,J=8.2Hz,2H),7.00-6.80(m,2H),4.22(m,1H),3.58(dd,J=18.9,13.8Hz,2H),2.95(m,1H),2.75-2.72(m,1H),2.36(s,3H),2.16-2.04(m,2H),1.99-1.93(m,1H),1.78-1.55(m,2H)和1.45-1.30(m,1H)ppm。

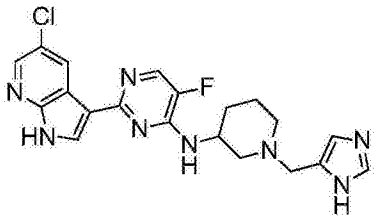
[1399] (S)-N-(1-((1H-咪唑-2-基)甲基)哌啶-3-基)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(589)的形成

[1400] 向THF(2.5mL)中的2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-[(3S)-1-(1H-咪唑-2-基甲基)-3-哌啶基]嘧啶-4-胺4a(0.08g,0.13mmol)溶液加入1M LiOH(0.67mL,0.65mmol)溶液。在微波中于120℃下加热反应混合物10min。将混合物冷却至室温并用盐水稀释。用CH_2Cl_2萃取液相,然后用20%异丙醇/CH_2Cl_2萃取两次。将合并的有机相干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩,以获得呈白色固体的所需产物589。

[1401] ^1H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ8.77(d,J=2.4Hz,1H),8.48(d,J=2.4Hz,1H),8.42(s,1H),8.27(d,J=3.9Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,2H),7.62(d,J=7.5Hz,1H),7.44(d,J=8.2Hz,2H),4.17(m,1H),3.30-3.18(m,3H),2.90(m,1H),2.44-2.32(m,2H),2.35(s,3H),1.95(m,1H),1.72-1.57(m,2H)和1.51-1.40(m,1H)ppm。

[1402] LCMS RT=1.6(M+1)427.4。

[1403] 可按与589相同的方式制备的其它类似物:

[1404] 

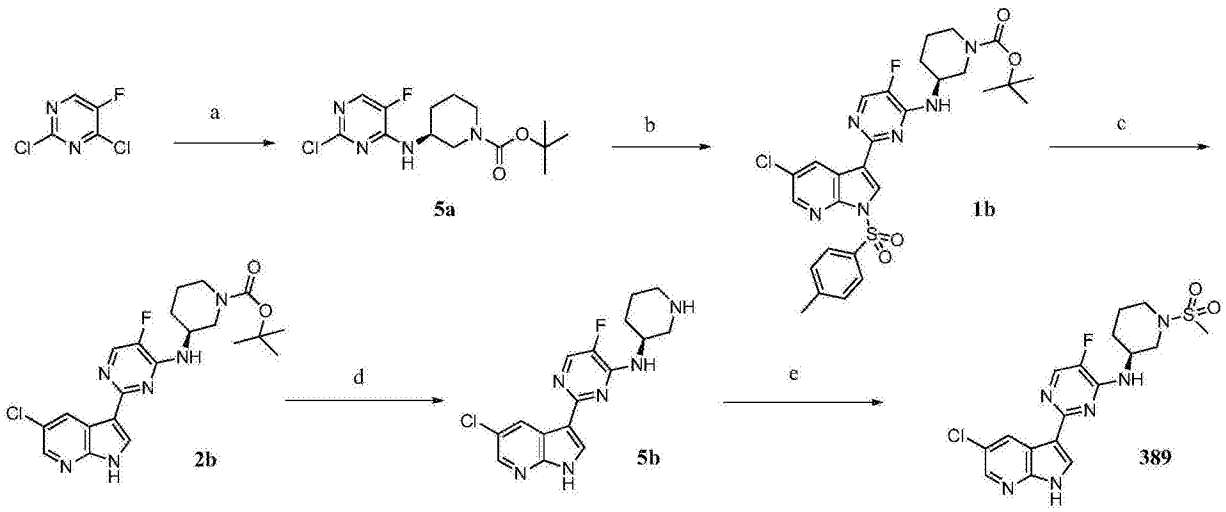
594

[1405] N-(1-((1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-3-基)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(594)

[1406] ^1H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.31(s,1H),11.86-11.77(m,1H),8.70(d,J=2.2Hz,1H),8.28(d,J=2.4Hz,1H),8.15(d,J=3.9Hz,1H),8.10(d,J=2.5Hz,1H),7.54(s,1H),7.31(d,J=7.6Hz,1H),6.87(s,1H),4.19(m,1H),3.57(d,J=13.8Hz,1H),3.48(d,J=13.8Hz,1H),3.04(d,J=8.3Hz,1H),2.80(d,J=10.4Hz,1H),2.10-1.90(m,3H),1.72-1.62(m,2H)和1.51-1.35(m,1H)ppm;LCMS RT=1.6(M+1)427.4,(M-1)425.4。

[1407] 通用方案5A

[1408]



[1409] (a)(3S)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯、$^{i}Pr_2NEt$碱、2-丙醇,80℃;(b)5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶、DME/H_2O、K_2CO_3、四(三苯基膦)钯(0),90℃;(c)NaOMe/MeOH;(d)异丙醇/HCl;(e)甲磺酰氯、$^{i}Pr_2NEt$、CH_2Cl_2/DMF

[1410] (3S)-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(5a)的形成

[1411] 向异丙醇(80mL)中的(3S)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(8.1g,40.4mmol)和2,4-二氯-5-氟-嘧啶(6.6g,39.8mmol)溶液加入N,N-二异丙基-N-乙胺(9.0mL,51.7mmol)。使反应混合物升温至80℃并搅拌17h。减压去除所有挥发物并将残留物溶于EtOAc中。将有机层用水分配并分离各层。将有机相用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。将所得的残留物溶于CH_2Cl_2并通过硅胶色谱法(0-50%EtOAc/己烷)纯化,以获得所需产物5a。

[1412] LCMS RT=3.3(M+1)331.1。

[1413] (3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(1b)的形成

[1414] 向DME(15mL)和H_2O(5mL)中的5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(1.8g,4.2mmol)和(3S)-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯5a(1.2g,3.7mmol)溶液加入K_2CO_3(1.7g,12.1mmol)。用氮清洗混合物15min。向混合物加入四(三苯基膦)钯(0)(0.2g,0.2mmol)并在90℃下加热反应混合物3天。使反应物冷却至室温,然后用EtOAc/H_2O稀释。分离各层并将有机相用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并蒸干。将所得的残留物溶于CH_2Cl_2并通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc/己烷)纯化,以获得所需产物1b。

[1415] LCMS RT=4.6(M+1)601.2。

[1416] (3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(2b)的形成

[1417] 向甲醇(10mL)中的(3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯1b(0.93g,1.55mmol)加入甲醇钠(10mL的1M溶液)。将反应混合物升温至45℃。搅拌30min后,使反应物冷却至室温并通过加入水中而淬灭。用EtOAc稀释混合物并分离各层。将有机相用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空

中浓缩。通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc/己烷)纯化所得的残留物,以获得所需产物2b。

[1418] LCMS RT=2.8(M+1)447.2。

[1419] S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(哌啶-3-基)嘧啶-4-胺(5b)的形成

[1420] 向异丙醇(3mL)中的(3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯2b(0.45g,1.01mmol)悬浮液加入丙-2-醇盐酸盐(1.5mL的5M溶液,7.500mmol)。将反应混合物升温至80℃并搅拌3小时。将混合物冷却至室温并减压去除所有挥发物。使用所得的粗产物5b,无需进一步纯化。

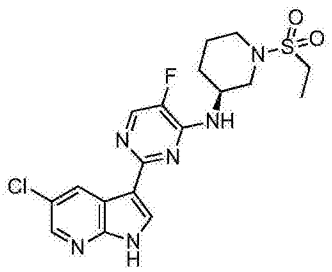
[1421] LCMS RT=1.5(M+1)347.1。

[1422] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(甲磺酰基)哌啶-3-基)嘧啶-4-胺(389)的形成

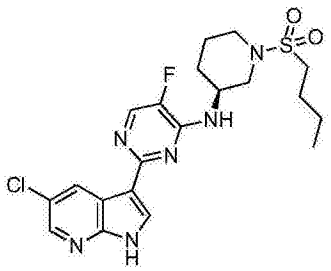
[1423] 向CH_2Cl_2(1.4mL)和DMF(0.30mL)中的(S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(哌啶-3-基)嘧啶-4-胺盐酸盐5b(0.04g,0.11mmol)溶液加入N,N-二异丙基-N-乙胺(0.30mL,1.70mmol),然后加入甲磺酰氯(0.02g,0.20mmol)。在室温下搅拌反应混合物17h。将混合物在真空中浓缩,溶于1mL的DMSO中并通过制备型HPLC(0.1%甲酸铵-H_2O/乙腈)纯化,以获得所需产物389。

[1424] LCMS RT=1.8(M+1)425.3。

[1425] 可按与389相同的方式制备的其它类似物:

[1426] 

393



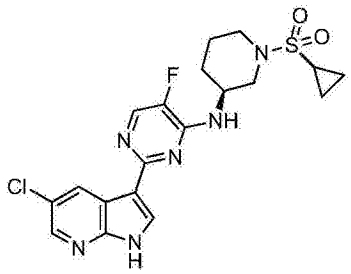
390

[1427] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(乙基磺酰基)哌啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(393)

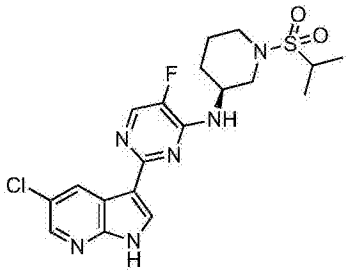
[1428] LCMS RT=1.8(M+1)439.3。

[1429] (S)-N-(1-(丁基磺酰基)哌啶-3-基)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(390)

[1430] LCMS RT=2.1(M+1)467.3。

[1431] 

391



394

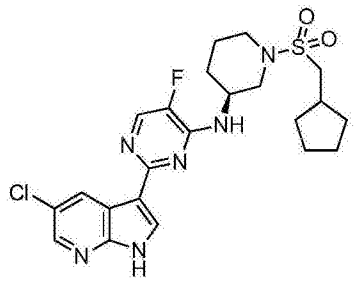
[1432] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(环丙基磺酰基)哌啶-3-基)-

5-氟嘧啶-4-胺(391)

[1433] LCMS RT＝1.9(M+1)451.3。

[1434] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(异丙基磺酰基)-哌啶-3-基)嘧啶-4-胺(394)

[1435] LCMS RT＝1.9(M+1)453.3。

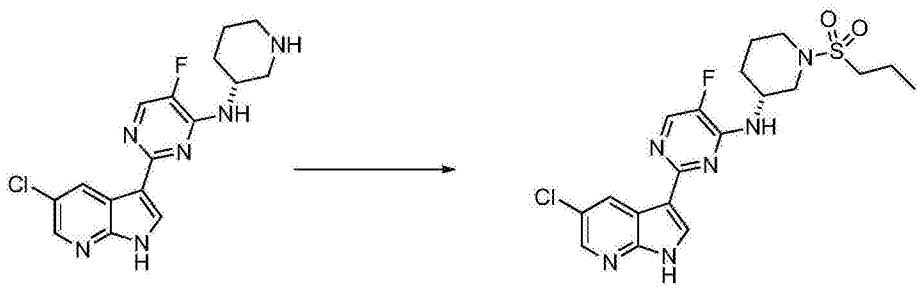
[1436] 

392

[1437] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(环戊基甲磺酰基)哌啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(392)

[1438] LCMS RT＝2.3(M+1)493.5。

[1439] 通用方案5B

[1440] 

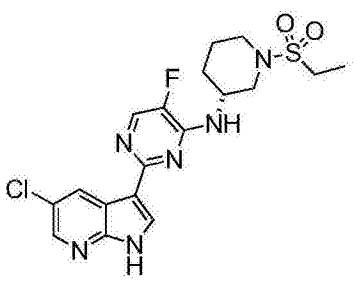
5c 316

[1441] (R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(丙基磺酰基)哌啶-3-基)嘧啶-4-胺(316)的形成

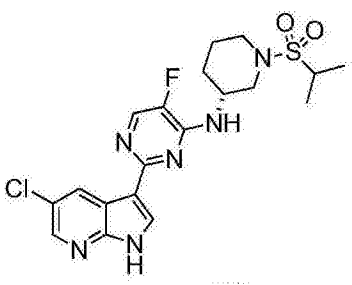
[1442] 向CH_2Cl_2/DMF的10:1混合物(8mL)中的2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(哌啶-3-基)嘧啶-4-胺5c(0.40g,1.15mmol)溶液加入$^iPr_2NEt$(0.60mL,3.46mmol),然后加入1-丙磺酰氯(0.13mL,1.15mmol)。在室温下搅拌反应混合物5h。通过制备型HPLC(0.1%TFA-H_2O/乙腈)纯化所得的残留物,以获得所需产物316。

[1443] LCMS RT＝2.5(M+1)453.3。

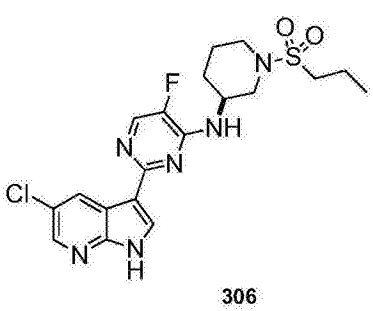
[1444] 可按与316相同的方式制备的其它类似物:

[1445] 

321



322



306

[1446] (R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(乙基磺酰基)哌啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(321)

[1447] LCMS RT＝2.7(M+1)439.1。

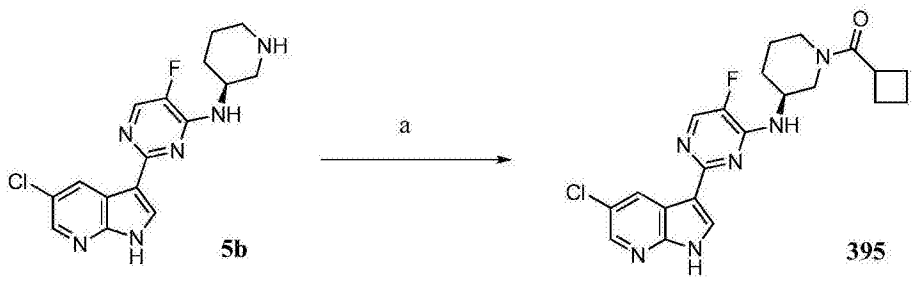
[1448] (R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(异丙基磺酰基)-哌啶-3-基)嘧啶-4-胺(322)

[1449] LCMS RT＝2.9(M+1)453.1。

[1450] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(丙基磺酰基)-哌啶-3-基)嘧啶-4-胺(306)

[1451] LCMS RT＝2.9(M+1)453.2。

[1452] 通用方案5C

[1453] 

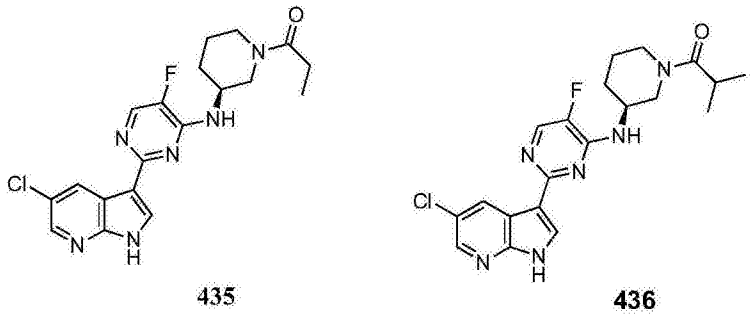
[1454] (a)环丁基甲酰氯、$^{i}Pr_2NEt$、CH_2Cl_2/DMF

[1455] (S)-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)(环丁基)甲酮(395)的形成

[1456] 向CH_2Cl_2(1.40mL)和DMF(300μ中的(S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(哌啶-3-基)嘧啶-4-胺盐酸盐5b(0.04g,0.11mmol)溶液加入N,N-二异丙基-N-乙胺(0.30mL,1.70mmol),然后加入环丁基甲酰氯(0.01g,0.12mmol)。在室温下搅拌反应混合物17h。将混合物在真空中浓缩,溶于1mL的DMSO中并通过制备型HPLC(0.1%甲酸铵-H_2O/乙腈)纯化,以获得所需产物395。

[1457] LCMS RT＝1.9(M+1)429.3。

[1458] 可按与395相同的方式制备的其它类似物:

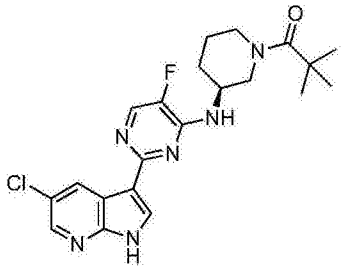
[1459] 

[1460] (S)-1-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)丙-1-酮(435)

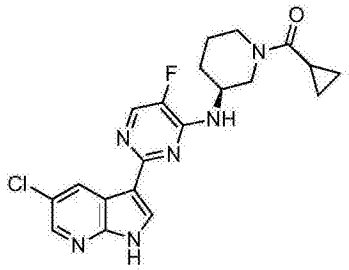
[1461] LCMS RT＝1.8(M+1)403.4。

[1462] (S)-1-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮(436)

[1463] LCMS RT＝1.9(M+1)417.4。

[1464] 

437



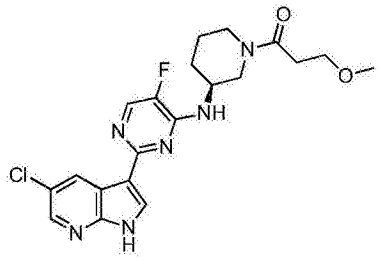
451

[1465] (S)-1-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(437)

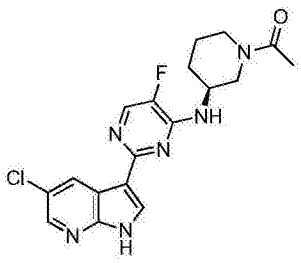
[1466] LCMS RT=2.0(M+1)431.4。

[1467] (S)-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮(451)

[1468] LCMS RT=1.8(M+1)415.4。

[1469] 

396



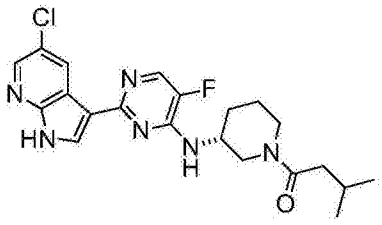
434

[1470] (S)-1-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮(396)

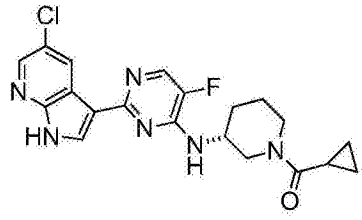
[1471] LCMS RT=1.7(M+1)433.3。

[1472] (S)-1-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)乙酮(434)

[1473] LCMS RT=1.6(M+1)389.4。

[1474] 

318



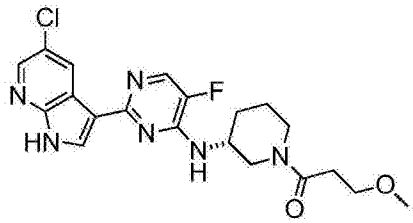
317

[1475] (R)-1-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮(318)

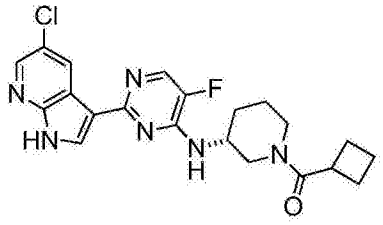
[1476] LCMS RT=2.9(M+1)431.1。

[1477] (R)-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮(317)

[1478] LCMS RT=2.7(M+1)415.1。

[1479] 

320



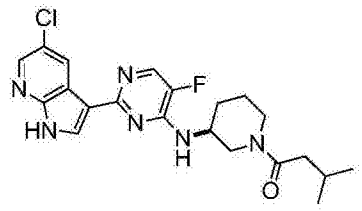
319

[1480] (R)-1-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮(320)

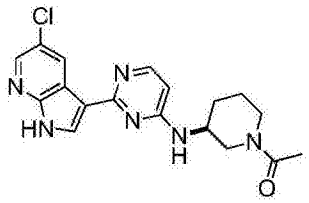
[1481] LCMS RT=2.5(M+1)433.1。

[1482] (R)-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)(环丁基)甲酮(319)

[1483] LCMS RT=2.8(M+1)429.1。

[1484] 

332



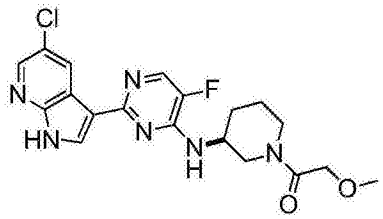
485

[1485] (S)-1-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮(332)

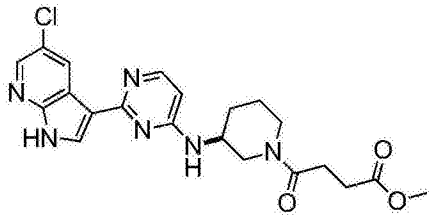
[1486] LCMS RT=2.0(M+1)431.2。

[1487] (S)-1-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)乙酮(485)

[1488] LCMS RT=1.9(M+1)371.5。

[1489] 

486



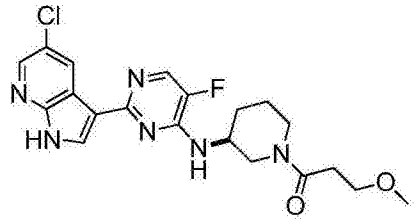
487

[1490] (S)-1-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙酮(486)

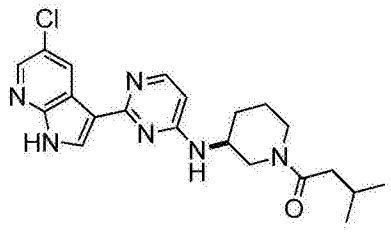
[1491] LCMS RT=1.9(M+1)401.5。

[1492] (S)-4-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-4-氧代丁酸甲酯(487)

[1493] LCMS RT=2.0(M+1)443.9。

[1494] 

488



489

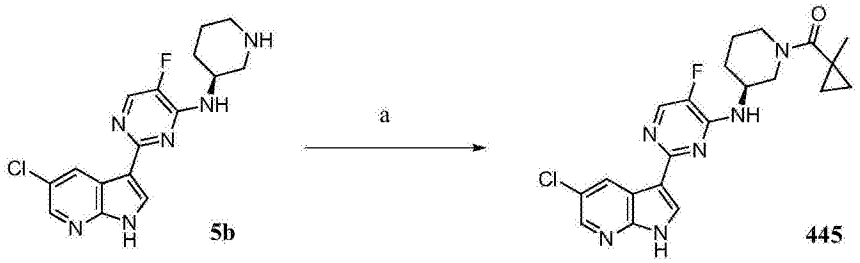
[1495] (S)-1-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮(488)

[1496] LCMS RT=1.9(M+1)415.5。

[1497] (S)-1-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮(489)

[1498] LCMS RT=2.1(M+1)413.5。

[1499] 通用方案5D

[1500] 

5b

445

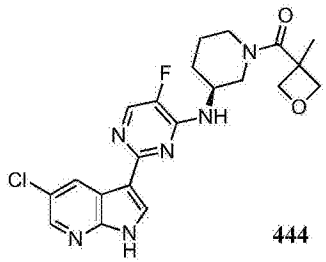
[1501] (a)1-甲基环丙烷-1-羧酸、EDAC-HCl、HOBt、$^{i}Pr_2NEt$、CH_2Cl_2/DMF

[1502] (S)-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)(1-甲基环丙基)甲酮(445)的形成

[1503] 向CH_2Cl_2(1.4mL)和DMF(0.3mL)中的(S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(哌啶-3-基)嘧啶-4-胺盐酸盐5b(0.04g,0.10mmol)溶液加入N,N-二异丙基-N-乙胺(0.3mL,1.72mmol),然后加入3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(0.02g,0.12mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(0.02g,0.12mmol)和1-甲基环丙烷-1-羧酸(0.01g,0.12mmol)。将混合物在真空中浓缩,溶于1mL的DMSO中并通过制备型HPLC(0.1%甲酸铵-H_2O/乙腈)纯化,以获得所需产物445。

[1504] LCMS RT=2.1(M+1)429.5。

[1505] 可按与445相同的方式制备的类似物:

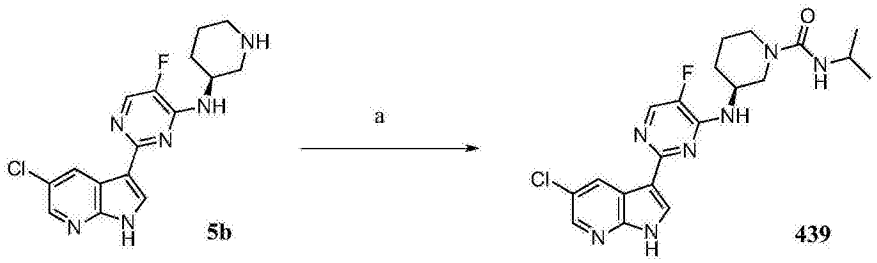
[1506] 

444

[1507] (S)-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲酮(444)

[1508] LCMS RT=1.7(M+1)445.4。

[1509] 通用方案5E

[1510] 

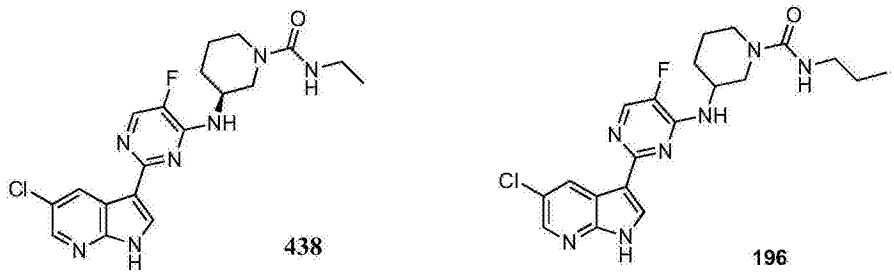
[1511] (a)异氰酸异丙酯、$^{i}Pr_2NEt$、CH_2Cl_2/DMF

[1512] (S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-N-异丙基哌啶-1-甲酰胺(439)的形成

[1513] 向CH_2Cl_2(1.4mL)和DMF(0.3mL)的(S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(哌啶-3-基)嘧啶-4-胺盐酸盐5b(0.042g,0.100mmol)溶液加入N,N-二异丙基-N-乙胺(0.300mL,1.720mmol),然后加入异氰酸异丙酯(0.120mmol)。在室温下搅拌反应混合物17h。将混合物在真空中浓缩,溶于1mL的DMSO中并通过制备型HPLC(0.1%甲酸铵-H_2O/乙腈)纯化,以获得所需产物439。

[1514] LCMS RT=1.8(M+1)432.4。

[1515] 可按与439相同的方式制备的其它类似物:

[1516] 

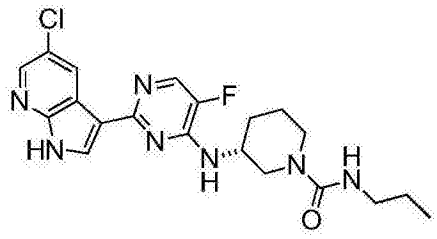
[1517] (S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-N-乙基哌啶-1-甲酰胺(438)

[1518] LCMS RT=1.7(M+1)418.4。

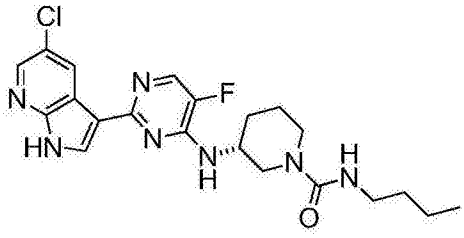
[1519] 3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-N-丙基哌啶-1-甲酰胺(196)的形成

[1520] 向CH_2Cl_2/吡啶的1:1混合物(2mL)中的2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(哌啶-3-基)嘧啶-4-胺5b(0.020g,0.058mmol)溶液加入异氰酸丙酯(0.005mL,0.058mmol)。在室温下搅拌反应混合物12h。通过HPLC(0.1%TFA-H_2O/乙腈)纯化所得的残留物,以获得所需产物196。

[1521] LCMS RT=2.6(M+1)432.1,(M-1)430.1。

[1522] 

324



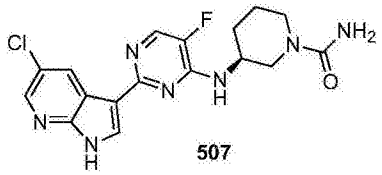
323

[1523] (S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-N-丙基哌啶-1-甲酰胺(324)

[1524] LCMS RT=2.6(M+1)432.2。

[1525] (S)-N-丁基-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-甲酰胺(323)

[1526] LCMS RT=2.7(M+1)446.2。

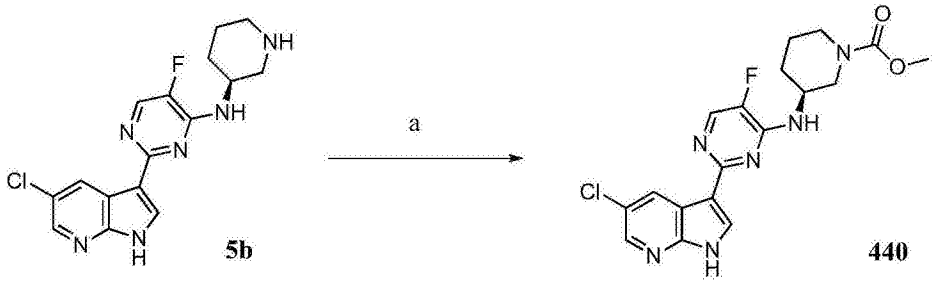
[1527] 

507

[1528] (S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-甲酰胺(507)

[1529] LCMS(TFA缓冲液):室温1.69min,ES^+390。

[1530] 通用方案5F

[1531] 

5b 440

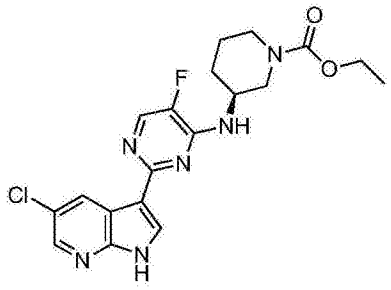
[1532] (a)氯甲酸甲酯、$^iPr_2NEt$、CH_2Cl_2/DMF

[1533] (S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-羧酸甲酯(440)的形成

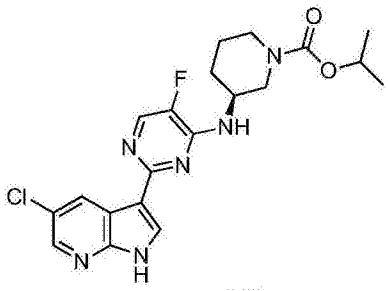
[1534] 向CH_2Cl_2(1.4mL)和DMF(0.3mL)中的(S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(哌啶-3-基)嘧啶-4-胺盐酸盐5b(0.042g,0.100mmol)溶液加入N,N-二异丙基-N-乙胺(0.300mL,1.720mmol),然后加入氯甲酸甲酯(0.009g,0.120mmol)。在室温下搅拌反应混合物17h。将混合物在真空中浓缩,溶于1mL的DMSO中并通过制备型HPLC(0.1%甲酸铵-H_2O/乙腈)纯化,以获得所需产物440。

[1535] LCMS RT=1.8(M+1)405.4。

[1536] 可按与440相同的方式制备的类似物:

[1537] 

441



442

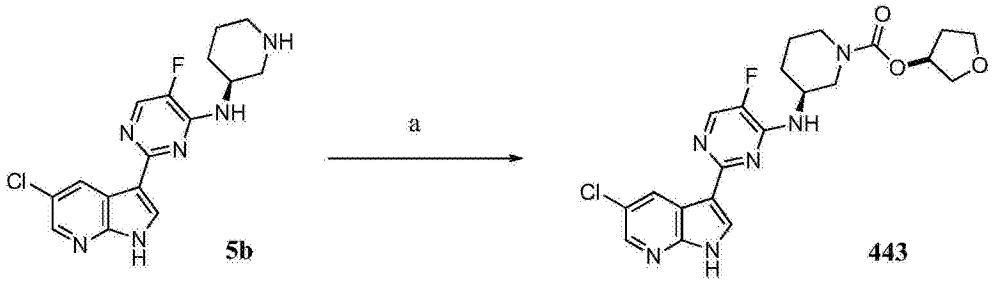
[1538] (S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-羧酸乙酯(441)

[1539] LCMS RT＝1.9(M+1)419.4。

[1540] (S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-羧酸异丙酯(442)

[1541] LCMS RT＝2.1(M+1)433.4。

[1542] 通用方案5G

[1543] 

5b

443

[1544] (a)(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)[(3S)-四氢呋喃-3-基]碳酸酯、$^{i}Pr_2NEt$、CH_2Cl_2/DMF

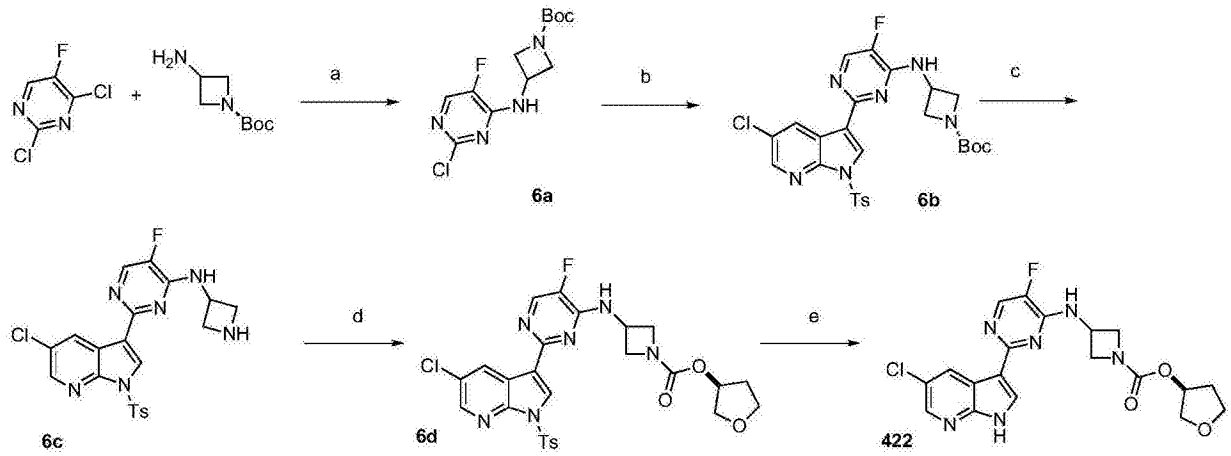
[1545] (S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-羧酸((S)-四氢呋喃-3-基)酯(443)的形成

[1546] 向CH_2Cl_2(1.4mL)和DMF(0.3mL)中的(S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(哌啶-3-基)嘧啶-4-胺盐酸盐5b(0.042g,0.100mmol)溶液加入N,N-二异丙基-N-乙胺(0.300mL,1.720mmol),然后加入(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)[(3S)-四氢呋喃-3-基]碳酸酯(0.028g,0.120mmol)。在室温下搅拌反应混合物17h。将混合物在真空中浓缩,溶于1mL的DMSO中并通过制备型HPLC(0.1%甲酸铵-H_2O/乙腈)纯化,以获得所需产物443。

[1547] LCMS RT＝1.8(M+1)463.3。

[1548] 通用方案6A

[1549]



[1550] (a) $^{i}Pr_2NEt$、THF；(b) $Pd(PPh_3)_4$、2M Na_2CO_3，80℃；(c) 4N HCl/二氧杂环己烷、MeOH，80℃；(d) (S)-2,5-二氧代吡咯烷-1-基四氢呋喃-3-基碳酸酯、$^{i}Pr_2NEt$、THF；(e) 25%NaOMe/MeOH或1M LiOH，150℃，微波，10min

[1551] 3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-环丁基氨基甲酸叔丁酯(6a)的形成

[1552] 用3-氨基吖丁啶-1-羧酸叔丁酯(1.00g，5.81mmol)处理THF(50mL)中的2,4-二氯-5-氟-嘧啶(0.97g，5.81mmol)和$^{i}Pr_2NEt$(2.53mL，14.50mmol)的混合物并在室温下搅拌直至LCMS显示完成为止。将混合物浓缩至干燥，然后稀释于水中并用二氯甲烷萃取。用Na_2SO_4干燥合并的有机层并在真空中浓缩以获得油状物，将其通过硅胶色谱法(0-100%石油醚/EtOAc梯度)纯化。减压去除溶剂，真空干燥后获得3.36g(89%收率)的白色固体。

[1553] LCMS:RT＝3.2min，ES^+303。

[1554] 3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)吖丁啶-1-羧酸叔丁酯(6b)的形成

[1555] 将DME(10mL)和2M Na_2CO_3(5mL)中的3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-环丁基氨基甲酸叔丁酯6a(0.39g，1.28mmol)和5-氯-3-(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(0.60g，1.39mmol)溶液的气体用氩(3x真空和回填)脱气，然后用催化性$Pd(PPh_3)_4$处理并在氩中在80℃下加热混合物。3h后，浓缩溶剂至体积减少，然后用EtOAc稀释并通过florisil(40mL垫)过滤并用EtOAc洗涤。在真空中浓缩溶剂并用硅胶色谱法(0-100%石油醚/EtOAc梯度)纯化所得的暗色残留物，以获得230mg(32%收率)呈白色固体的6b。

[1556] LCMS:RT＝4.7min，ES^+573。

[1557] N-(吖丁啶-3-基)-2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺盐酸盐(6c)的形成

[1558] 用4N HCl/二氧杂环己烷(5mL，20mmol)处理甲醇(10mL)中的3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)吖丁啶-1-羧酸叔丁酯6b(0.23g，0.40mmol)溶液，然后在80℃下加热30min。去除溶剂并在真空下干燥残留物，以获得240mg使用无需纯化的固体。

[1559] LCMS RT＝2.4min，ES^+473。

[1560] (S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)吖丁啶-1-

羧酸四氢呋喃-3-基酯(422)的形成

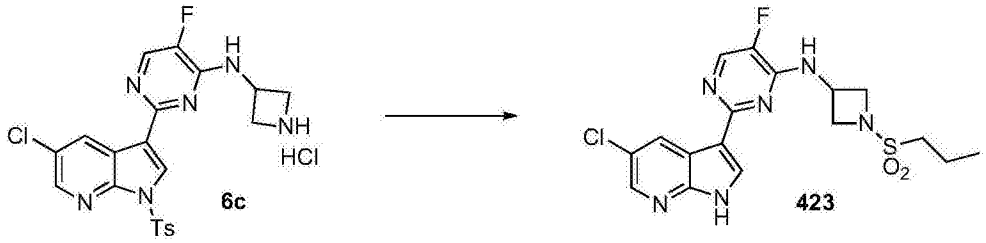
[1561] 用$^{i}Pr_2NEt$(0.30mL,1.70mmol)处理THF(1mL)中的N-(吖丁啶-3-基)-2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺盐酸盐6c(0.06g,0.11mmol)悬浮液,然后加入固体(S)-2,5-二氧代吡咯烷-1-基四氢呋喃-3-基碳酸酯(0.03g,0.11mmol)。在室温下搅拌所得的混合物2h,然后用200μL吗啉淬灭并蒸干以获得使用无需纯化的(S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)吖丁啶-1-羧酸四氢呋喃-3-基酯6d。

[1562] LCMS RT=3.8min,ES^+588。

[1563] 将(S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)吖丁啶-1-羧酸四氢呋喃-3-基酯6d溶于甲醇(2mL),然后用25%甲醇钠/甲醇(0.5mL)处理并在密封管中在60℃下加热。10min后LCMS显示完全反应。用饱和NH_4Cl水溶液(0.5mL)淬灭所得的溶液,然后蒸干并且将残留物溶于DMSO中并通过反相HPLC(甲酸铵缓冲液)纯化,以获得25.9mg(55%收率)呈固体的所需产物422。

[1564] LCMS RT=1.8min,ES^+433。

[1565] 通用方案6B

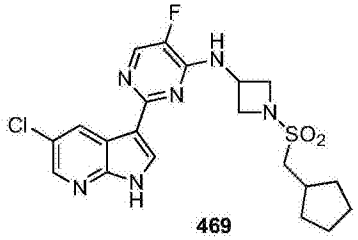
[1566] 

[1567] 2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(丙基磺酰基)吖丁啶-3-基)嘧啶-4-胺(423)的形成

[1568] 向THF(1mL)中的N-(吖丁啶-3-基)-2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺盐酸盐6c(0.055g,0.110mmol)搅拌悬浮液加入$^{i}Pr_2NEt$(0.300mL,1.720mmol),然后加入丙-1-磺酰氯(0.012mL,0.108mmol)。在50℃下加热所得的均匀浅黄色溶液混合物1h,此时LCMS显示完全反应。加入吗啉(0.20mL)并将溶液蒸干。将所得的残留物溶于甲醇(2mL)中,然后用25%甲醇钠/甲醇(0.5mL)处理并在密封管中在60℃下加热10min。用饱和NH_4Cl水溶液(0.5mL)淬灭所得的溶液,然后蒸干。将所得的残留物溶于DMSO中并通过反相HPLC(甲酸铵缓冲液)纯化,以获得19.8mg(43%收率)呈固体的所需产物423。

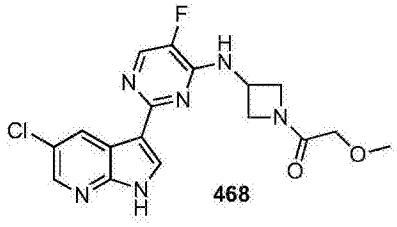
[1569] LCMS RT=2.6min,ES^+425。

[1570] 可按与423相同的方式制备的其它类似物:

[1571] 

[1572] 2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(环戊基-甲磺酰基)吖丁啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(469)

[1573] 向二氯甲烷(1mL)中的N-(吖丁啶-3-基)-2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺盐酸盐6c(0.03g,0.06mmol)搅拌溶液加入$^{i}Pr_2NEt$(0.33μL,1.90mmol),然后加入环戊基甲磺酰氯(0.01g,0.06mmol)。在室温下搅拌所得的混合物30min,此时LCMS显示完全反应。加入吗啉(0.20mL)并将溶液蒸干。将所得的残留物溶于甲醇(2mL)中,然后用25%甲醇钠/甲醇(0.5mL)处理并在密封管中在60℃下加热10min。用饱和NH_4Cl水溶液(0.5mL)淬灭溶液,然后蒸干。将所得的残留物溶于DMSO中并通过反相HPLC(甲酸铵缓冲液)纯化,以获得27.4mg(88%收率)的呈固体的所需产物469。LCMS RT=3.1min,ES^+465。

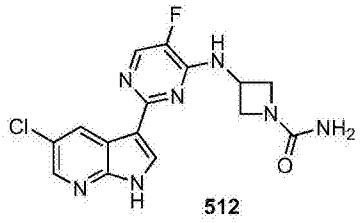
[1574] 

468

[1575] 1-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)吖丁啶-1-基)-2-甲氧基乙酮(468)

[1576] 根据化合物469的工序,使用甲氧基乙酰基氯获得11.7mg(51%收率)呈白色固体的468。

[1577] LCMS RT=1.6min,ES^+390。

[1578] 

512

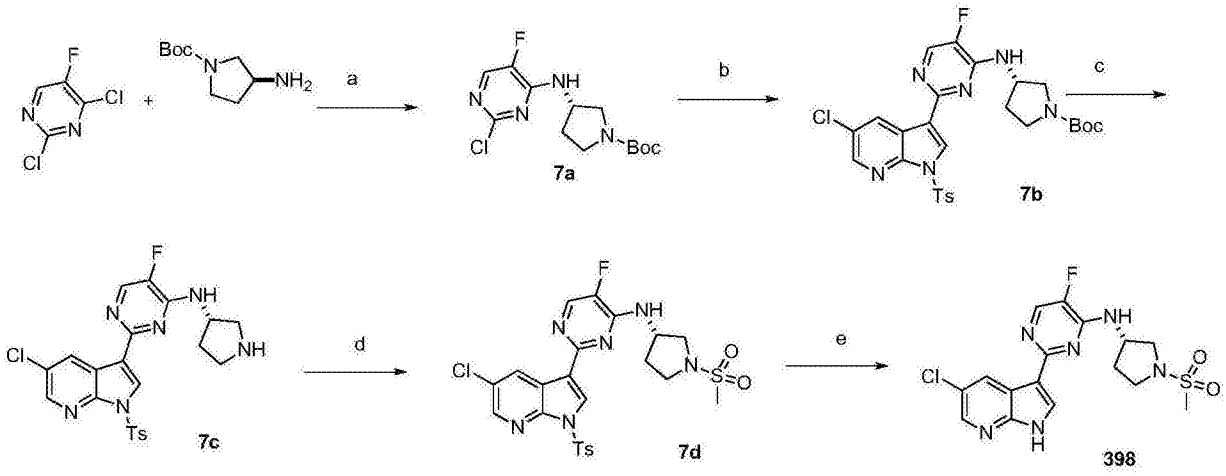
[1579] 3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)吖丁啶-1-甲酰胺(512)的形成

[1580] 根据合物469的工序,使用61mg(0.11mmol)的6c和三甲硅烷基异氰酸酯(15.14μL,0.11mmol)获得87mg(79%收率)呈白色固体的512:

[1581] LCMS RT=2.4min,ES^+362。

[1582] 通用方案7

[1583]



[1584] (a)2,4-二氯-5-氟嘧啶、$^{i}Pr_2NEt$、THF;(b)5-氯-3-(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、$Pd(PPh_3)_4$、2M Na_2CO_3,90℃;(c)4N HCl/二氧杂环己烷、MeOH,80℃;(d)甲磺酰氯、$^{i}Pr_2NEt$、THF,室温;(e)25%NaOMe/MeOH或1M LiOH,150℃,微波,10min

[1585] (S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(7a)的形成

[1586] 向THF(50mL)中的2,4-二氯-5-氟-嘧啶(1.75g,10.48mmol)和$^{i}Pr_2NEt$(3.27mL,18.78mmol)的混合物加入于THF(2mL)中的(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.83mL,10.48mmol)。在室温下搅拌所得的溶液2h。将混合物浓缩至干燥,用二氯甲烷稀释并用水洗涤。用Na_2SO_4干燥有机层并在真空中浓缩,以获得3.41g呈白色泡沫状固体的7a。

[1587] LCMS RT=3.0min.ES^{+}317。

[1588] (S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(7b)的形成

[1589] 将DME(34mL)和2M Na_2CO_3(8.5mL)中的5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(2.41g,5.60mmol)和(3S)-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯7a(1.69g,5.30mmol)溶液用氮脱气(5min),再用$Pd(PPh_3)_4$(0.31g,0.27mmol)处理,然后在90℃下加热过夜。通过florisil过滤所得的暗色溶液,用EtOAc洗涤,然后在真空中浓缩。通过硅胶色谱法((0-100%)石油醚:EtOAc梯度)纯化所得的残留物。减压去除溶剂,真空干燥后获得1.33g(42%收率)白色固体。

[1590] LCMS RT=4.4min.ES^{+}588。

[1591] 2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-[(3S)-吡咯烷-3-基]嘧啶-4-胺(7c)的形成

[1592] 在室温下用盐酸(12mL于二氧杂环己烷中的4M溶液,48.00mmol)处理THF(25mL)中的(3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯7b(1.33g,2.27mmol)溶液。然后在90℃下加热反应直至LCMS显示反应完成。将混合物浓缩至干燥,然后在真空下干燥以获得1.04g(88%收率)呈棕褐色固体的7c。

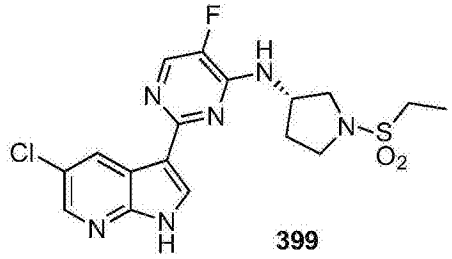
[1593] LCMS RT=2.3min.ES^{+}487。

[1594] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(甲磺酰基)吡咯烷-3-基)嘧啶-4-胺(398)的形成

[1595] 向THF(1mL)中的2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-[(3S)-吡咯烷-3-基]嘧啶-4-胺盐酸盐7c(0.05g,0.10mmol)的搅拌溶液加入$^{i}Pr_2NEt$(0.10mL,0.57mmol),然后加入甲磺酰氯(0.04mL,0.57mmol)。在50℃下加热所得的均匀浅黄色混合物1h,此时LCMS显示完全反应。加入吗啉(0.20mL)并将溶液蒸干。将所得的残留物溶于甲醇(2mL)中,然后用25%甲醇钠/甲醇(0.5mL)处理并在密封管中在60℃下加热直至LCMS显示反应完成。用饱和NH_4Cl水溶液(0.5mL)淬灭所得的溶液,然后蒸干。将残留物溶于DMSO中并通过反相HPLC(甲酸铵缓冲液)纯化,以获得15.8mg(37%收率)呈固体的398。

[1596] LCMS RT=1.7min.ES^+411。

[1597] 可按与398相似的方式制备的其它类似物:

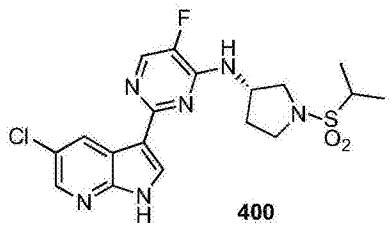
[1598] 

399

[1599] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(乙磺酰基)吡咯烷-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(399)的形成

[1600] 根据化合物398的工序,使用50mg(0.10mmol)的7c和乙磺酰氯(54μL,0.57mmol)获得21.7mg(49%收率)呈固体的399。

[1601] LCMS RT=1.8min.ES^+425。

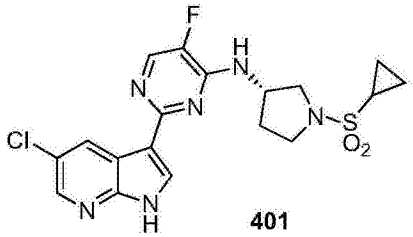
[1602] 

400

[1603] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(异丙基磺酰基)吡咯烷-3-基)嘧啶-4-胺(400)的形成

[1604] 根据化合物398的工序,使用2-丙磺酰氯(82mg,0.57mmol)获得17.9mg(39%收率)呈固体的400。

[1605] LCMS RT=1.9min.ES^+439。

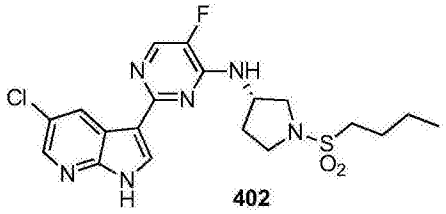
[1606] 

401

[1607] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(环丙基磺酰基)吡咯烷-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(401)

[1608] 根据化合物398的工序，使用环丙磺酰氯(81mg，0.57mmol)获得17.1mg(37％收率)呈固体的401。

[1609] LCMS RT＝1.9min.ES$^+$437。

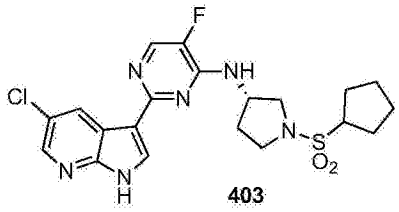
[1610] 

402

[1611] (S)-N-(1-(丁基磺酰基)吡咯烷-3-基)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(402)

[1612] 根据化合物398的工序，使用丁基磺酰氯(90mg，0.57mmol)获得21mg(45％收率)呈固体的402。

[1613] LCMS RT＝2.1min.ES$^+$453。

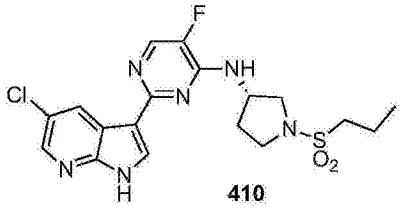
[1614] 

403

[1615] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(环戊基磺酰基)吡咯烷-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(403)的形成

[1616] 根据化合物398的工序，使用环戊烷磺酰氯(97mg，0.57mmol)获得9.7mg(20％收率)呈固体的403。

[1617] LCMS RT＝2.1min.ES$^+$465。

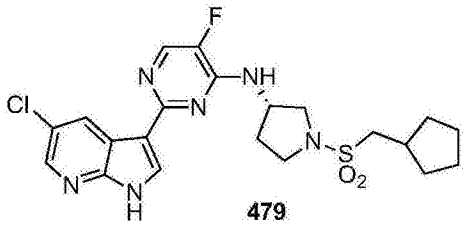
[1618] 

410

[1619] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(1-(丙基磺酰基)吡咯烷-3-基)嘧啶-4-胺(410)的形成

[1620] 根据化合物398的工序，使用丙磺酰氯(20mg，0.14mmol)获得15.5mg(36％收率)呈固体的410。

[1621] LCMS RT＝2.0min.ES$^+$439。

[1622] 

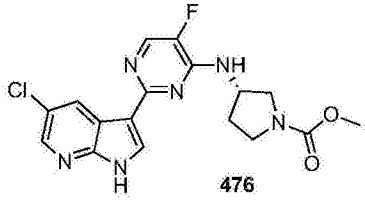
479

[1623] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(环戊基甲磺酰基)吡咯烷-3-

基)-5-氟嘧啶-4-胺(479)的形成

[1624] 根据化合物398的工序,使用环戊基甲基磺酰氯(30mg,0.16mmol)获得26.7mg(58%收率)呈固体的479。

[1625] LCMS RT=2.3min.ES+479。

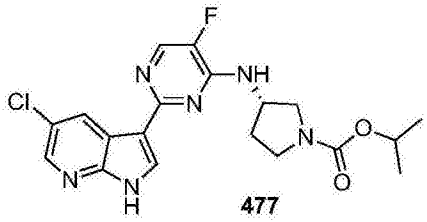
[1626] 

476

[1627] (S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-羧酸甲酯(476)的形成

[1628] 根据化合物398的工序,使用氯甲酸甲酯(20mg,0.21mmol),在制备型HPLC纯化后获得13.6mg(52%收率)为三氟乙酸盐的476。

[1629] LCMS(甲酸铵缓冲液)RT=2.6min.ES+391。

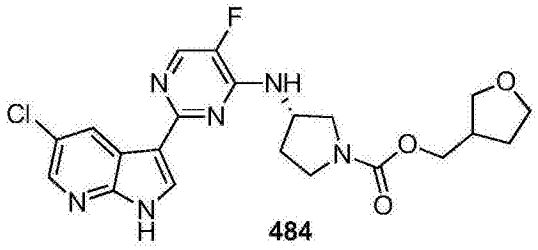
[1630] 

477

[1631] (S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-羧酸异丙基酯(477)的形成

[1632] 根据476的工序,使用氯甲酸异丙酯(20mg,0.21mmol)在制备型HPLC纯化后获得11.3mg(42%收率)为三氟乙酸盐的477。

[1633] LCMS(甲酸铵缓冲液)RT=2.0min.ES+419

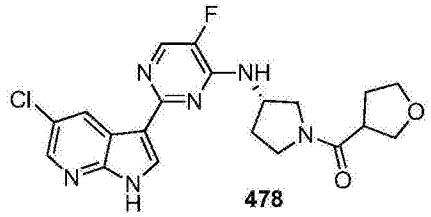
[1634] 

484

[1635] (3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-羧酸(四氢呋喃-3-基)甲酯(484)

[1636] 根据化合物398的工序,使用2,5-二氧代吡咯烷-1-基(四氢呋喃-3-基)碳酸甲酯(0.023g,0.096mmol)在制备型HPLC纯化后获得5.7mg(10%收率)为三氟乙酸盐的484。

[1637] LCMS(甲酸铵缓冲液)RT=2.6min.ES+461。

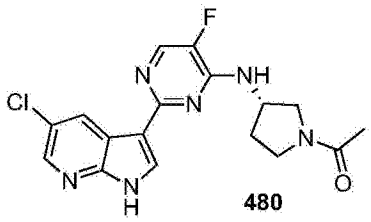
[1638] 

478

[1639] ((S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(四氢呋喃-3-基)甲酮(478)的形成

[1640] 根据化合物398的工序,使用四氢呋喃-3-羧酸(35mg,0.30mmol)获得22.2mg(52%收率)呈固体的478。

[1641] LCMS(TFA缓冲液)RT=1.6min.ES^+431。

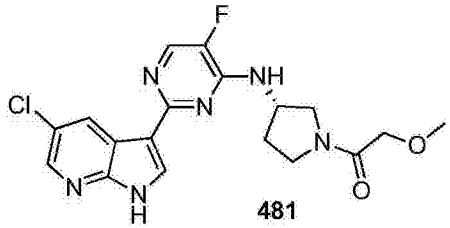
[1642] 

480

[1643] (S)-1-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)乙酮(480)的形成

[1644] 根据化合物398的工序,使用乙酰氯(45μL,0.64mmol)获得4.2mg(18%收率)呈固体的480。

[1645] LCMS(TFA缓冲液)RT=1.6min,ES^+375。

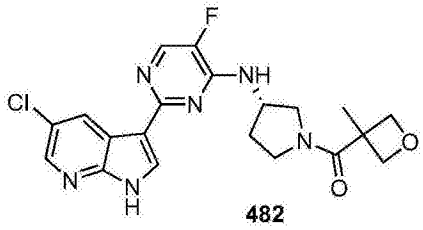
[1646] 

481

[1647] (S)-1-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)-2-甲氧基乙酮(481)的形成

[1648] 根据化合物398的工序,使用甲氧基乙酰氯(50mg,0.46mmol)获得8.6mg(33%收率)呈固体的481。

[1649] LCMS(TFA缓冲液)RT=1.6min,ES^+405。

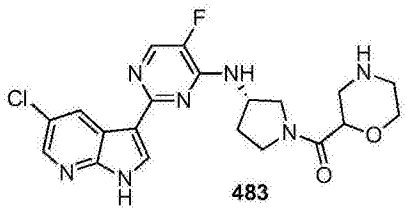
[1650] 

482

[1651] (S)-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲酮(482)的形成

[1652] 根据化合物398的工序,使用3-甲基氧杂环丁烷-3-羧酸(15mg,0.13mmol)获得17.7mg(42%收率)呈固体的482。

[1653] LCMS(TFA缓冲液)RT=1.6min,ES^+431。

[1654] 

[1655] ((S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(吗啉-2-基)甲酮(483)的形成

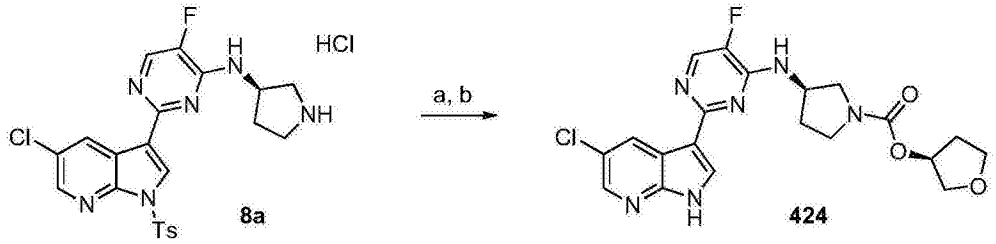
[1656] 根据化合物398的工序,使用吗啉-2-羧酸(25mg,0.11mmol)获得3.6mg(8%收率)呈固体的483。

[1657] LCMS(TFA缓冲液):Rt 1.4min,ES^+446。

[1658] 使用与制备7c等效的工序可获得其它对映异构体(8a)。

[1659] 可由化合物8a制备的类似物。

[1660] 通用方案8

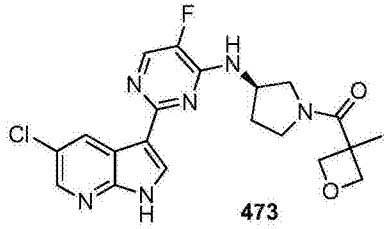
[1661] 

[1662] (a)(S)-2,5-二氧代吡咯烷-1-基四氢呋喃-3-基碳酸酯、$^iPr_2NEt$、THF,RT;(b)25% NaOMe/MeOH或1M LiOH,150℃,微波,10min

[1663] (R)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-羧酸((S)-四氢呋喃-3-基)酯(424)的形成

[1664] 根据化合物398的工序,使用(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯和(S)-2,5-二氧代吡咯烷-1-基四氢呋喃-3-基碳酸酯获得19.8mg(47%收率)呈固体的424。

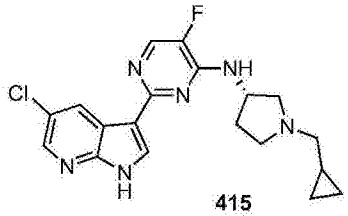
[1665] LCMS(TFA缓冲液)RT=1.8min,ES^+447。

[1666] 

[1667] (R)-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-1-基)(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲酮(473)的形成

[1668] 根据化合物482的工序,使用(R)-2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(吡咯烷-3-基)嘧啶-4-胺盐酸盐8a和3-甲基氧杂环丁烷-3-羧酸(50mg,0.46mmol)获得18.6mg(44%收率)呈固体的473。

[1669] LCMS(TFA缓冲液)RT=1.6min,ES^+431。

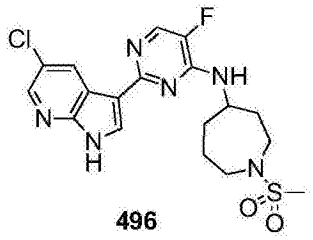
[1670] 

415

[1671] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(1-(环丙基甲基)吡咯烷-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(415)的形成

[1672] 用环丙烷甲醛(0.30mmol)、氰基硼氢钠(0.30mmol)和醋酸钾(0.04g,0.30mmol)处理于甲醇(3mL)中的(S)-2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(吡咯烷-3-基)嘧啶-4-胺盐酸盐7c(0.05g,0.10mmol)溶液,然后在60℃下搅拌直至反应完成。用水溶液处理获得油状物,将其溶于甲醇(2mL)中,然后用25%甲醇钠/甲醇(0.5mL)处理并在密封管内在60℃下加热。LCMS显示完全反应。用饱和NH_4Cl水溶液(0.5mL)淬灭所得的溶液,然后蒸干并且将残留物溶于DMSO中并通过反相HPLC(甲酸铵缓冲液)纯化,以获得6.2mg(17%收率)呈固体的415。

[1673] LCMS RT=1.5min,ES^+387。

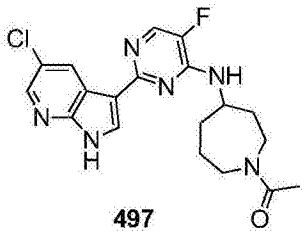
[1674] 

496

[1675] N-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)-1-(甲磺酰基)环己亚胺-4-胺(496)的形成

[1676] 根据化合物398的工序,使用甲磺酰氯获得呈固体的所需产物496。

[1677] LCMS RT=1.8min,ES^+439。

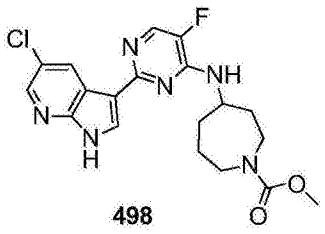
[1678] 

497

[1679] 1-(4-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己亚胺-1-基)乙酮(497)的形成

[1680] 根据化合物398的工序,使用乙酰基氯获得呈固体的所需产物497。

[1681] LCMS RT=1.7min,ES^+403。

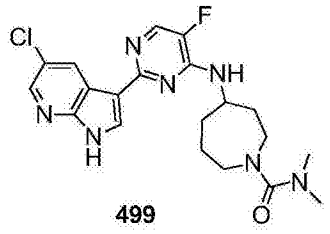
[1682] 

498

[1683] 4-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己亚胺-1-羧酸甲酯(498)的形成

[1684] 根据化合物398的工序，使用氯甲酸甲酯获得呈固体的所需产物498。

[1685] LCMS RT＝1.9min，ES^+419。

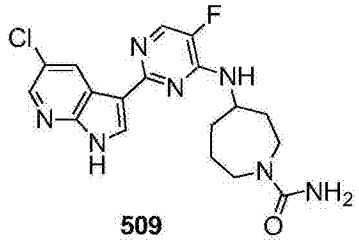
[1686] 

499

[1687] 4-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-N,N-二甲基环己亚胺-1-甲酰胺(499)的形成

[1688] 根据化合物398的工序，使用二甲基氨甲酰氯获得呈固体的所需产物499。

[1689] LCMS RT＝1.8min，ES^+432。

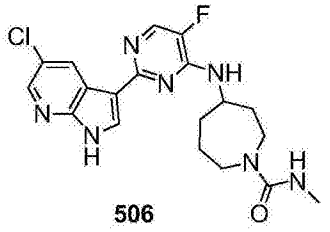
[1690] 

509

[1691] 4-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己亚胺-1-甲酰胺(509)的形成

[1692] 根据化合物398的工序，使用三甲基甲硅烷基异氰酸酯获得呈固体的所需产物509。

[1693] LCMS RT＝1.6min，ES^+404。

[1694] 

506

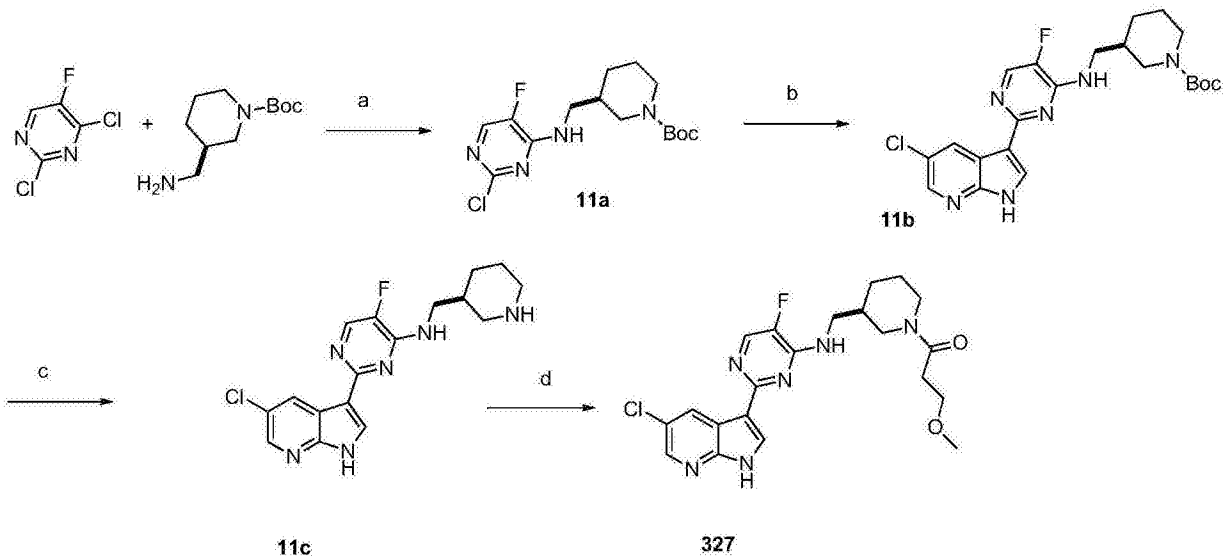
[1695] 4-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-N-甲基环己亚胺-1-甲酰胺(506)的形成

[1696] 根据化合物398的工序，使用异氰酸甲酯在用HCl/二氧杂环己烷处理后获得为盐酸盐的所需产物506。

[1697] LCMS RT＝2.1min，ES^+418。

[1698] 通用方案11

[1699]



[1700] (a) $^{i}Pr_2NEt$、THF；(b) 5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶、Pd(Ph_3P)$_4$、Na_2CO_3、DME，130℃；(c) HCl/二氧杂环己烷、CH_2Cl_2；(d) 3-甲氧基丙酰氯、$^{i}Pr_2NEt$、CH_2Cl_2/DMF

[1701] (R)-3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯(11a)的形成

[1702] 向THF(50mL)中的2,4-二氯-5-氟嘧啶(0.43g,2.59mmol)和(R)-3-(氨甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.56g,2.59mmol)溶液加入$^{i}Pr_2NEt$(0.45mL,2.59mmol)。在80℃下加热反应混合物8h。减压浓缩溶剂并通过硅胶色谱法(5-30%EtOAc/己烷)纯化所得的残留物，以获得所需产物11a。

[1703] LCMS(M+1)345.1。

[1704] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(11b)的形成

[1705] 向THF(30mL)中经脱气的5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.71g,1.65mmol)、(R)-3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯11a(1.19g,3.60mmol)和含水K_2CO_3(2.48mL的2M溶液，4.97mmol)的溶液加入二(三-叔丁基膦)钯(0)(0.17g,0.33mmol)。再次去除反应混合物的气体15min。在室温下搅拌混合物4h，在真空中浓缩，并且通过硅胶色谱法(10%-80%EtOAc/己烷)纯化所得的粗残留物，以获得所需产物11b。

[1706] LCMS(M+1)461.4,(M-1)460.7。

[1707] 2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(哌啶-3-基甲基)嘧啶-4-胺(11c)的形成

[1708] 向5%MeOH/CH_2Cl_2中的(R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯11b(0.13g,2.8mmol)溶液加入0.7ml 4N HCl/二氧杂环己烷溶液。在室温下搅拌反应混合物12h。过滤所得的沉淀并且无需进一步纯化而使用。

[1709] LCMS(M+1)361.1。

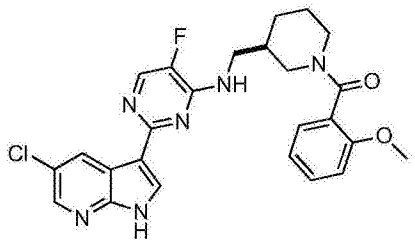
[1710] (R)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)

哌啶-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮(327)的形成

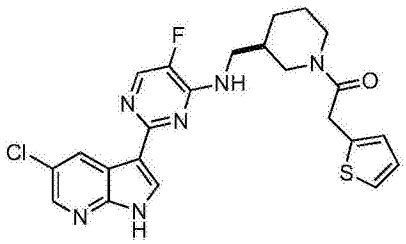
[1711] 向CH_2Cl_2/DMF的10:1混合物(1mL)中的2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(哌啶-3-基甲基)嘧啶-4-胺11c(0.04g,0.11mmol)溶液加入$^iPr_2NEt$(0.058mL,0.33mmol)和3-甲氧基丙酰氯(0.02g,0.17mmol)。12h后,在真空中浓缩溶剂并且通过制备型HPLC(0.1%TFA-H_2O/乙腈)纯化所得的粗产物以获得所需产物327。

[1712] LCMS(M+1)447.3。

[1713] 可按与327相同的工序制备的其它类似物:

[1714] 

113



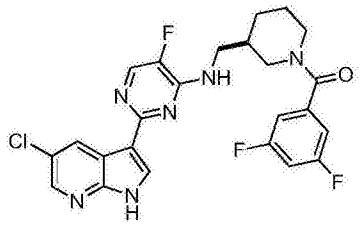
104

[1715] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(2-甲氧基苯基)甲酮(113)

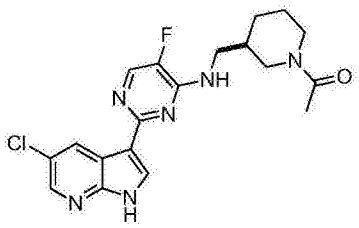
[1716] LCMS RT=2.9(M+1)479.4,(M-1)477.6。

[1717] (R)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-(噻吩-2-基)乙酮(104)

[1718] LCMS RT=2.8(M+1)485.3,(M-1)483.4。

[1719] 

108



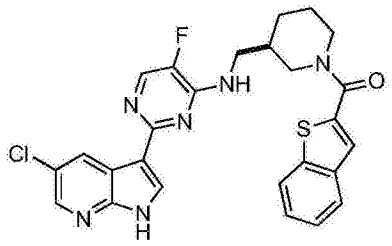
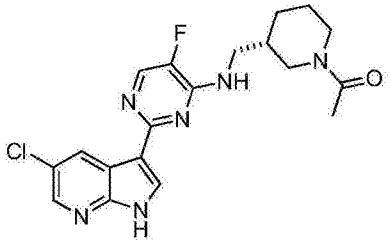
111

[1720] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(3,5-二氟苯基)甲酮(108)

[1721] LCMS RT=2.1(M+1)501.3。

[1722] (R)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)乙酮(111)

[1723] LCMS RT=2.5(M+1)403.4。

[1724]  

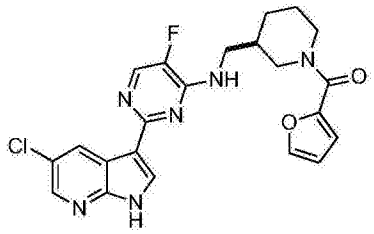
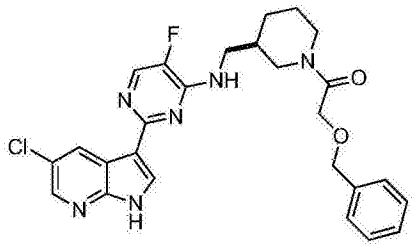
107 37

[1725] (R)-苯并[b]噻吩-2-基(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)甲酮(107)

[1726] LCMS RT=3.2(M+1)521.3。

[1727] (S)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)乙酮(37)

[1728] LCMS RT=2.5(M+1)403.3。

[1729]  

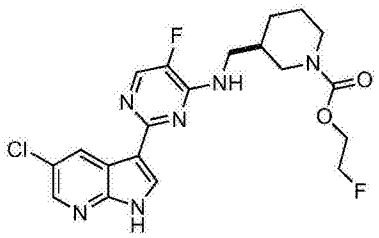
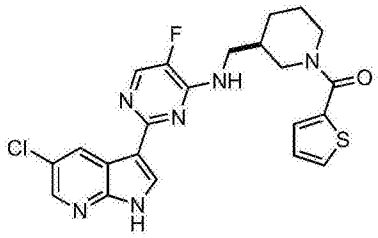
102 106

[1730] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(呋喃-2-基)甲酮(102)

[1731] LCMS RT=2.7(M+1)455.3,(M-1)453.3。

[1732] (R)-2-(苄氧基)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)乙酮(106)

[1733] LCMS RT=3.0(M+1)509.3,(M-1)507.5。

[1734]  

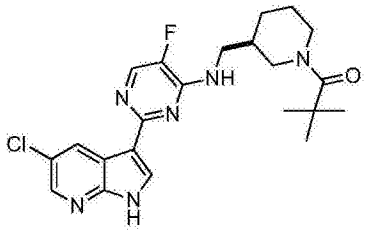
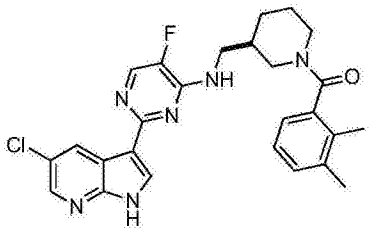
126 97

[1735] (R)-2-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸氟乙酯(126)

[1736] LCMS RT=2.1(M+1)451.4。

[1737] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(噻吩-2-基)甲酮(97)

[1738] LCMS RT=2.9(M+1)471.2,(M-1)469.6。

[1739]  

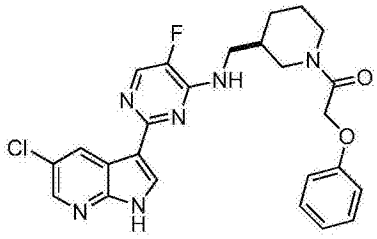
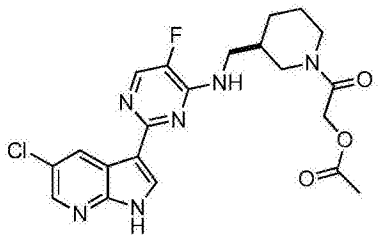
105 157

[1740] (R)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(105)

[1741] LCMS RT＝3.0(M+1)445.3,(M-1)443.4。

[1742] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(2,3-二甲基苯基)甲酮(157)

[1743] LCMS RT＝2.0(M+1)493.1。

[1744]  

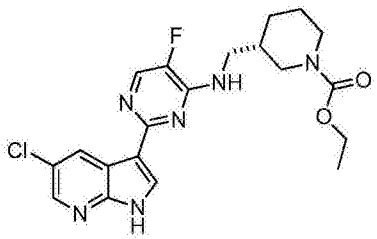
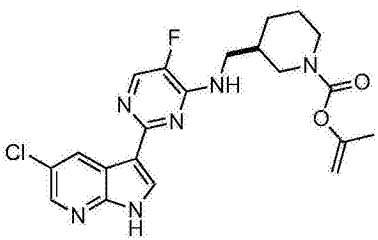
94 110

[1745] (R)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-苯氧基乙酮(94)

[1746] LCMS RT＝2.9(M+1)495.3,(M-1)493.5。

[1747] (R)-2-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙酸乙酯(110)

[1748] LCMS RT＝2.5(M+1)461.3,(M-1)459.4。

[1749]  

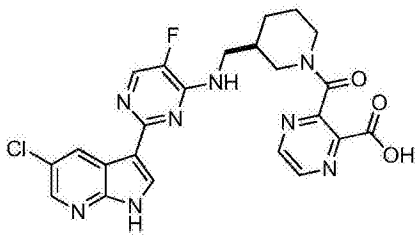
33 74

[1750] (S)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸乙酯(33)

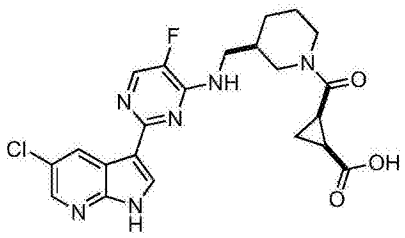
[1751] LCMS RT＝3.0(M+1)433.3,(M-1)431.4。

[1752] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸丙-1-烯-2-基酯(74)

[1753] LCMS RT＝3.1(M+1)445.2,(M-1)443.4。

[1754] 

82



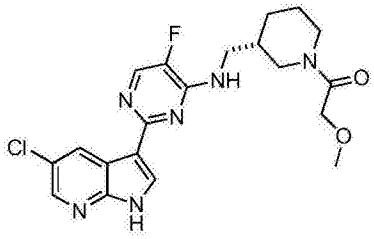
83

[1755] (R)-3-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羰基)吡嗪-2-羧酸(82)

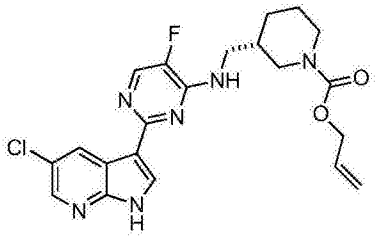
[1756] LCMS RT=1.6(M+1)511.3。

[1757] (1S,2R)-2-((R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羰基)环丙烷羧酸(83)

[1758] LCMS RT=1.6(M+1)473.4。

[1759] 

45



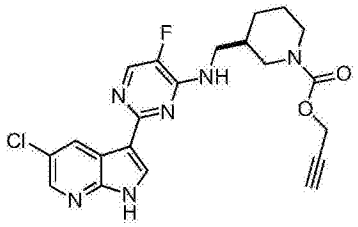
17

[1760] (S)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙酮(45)

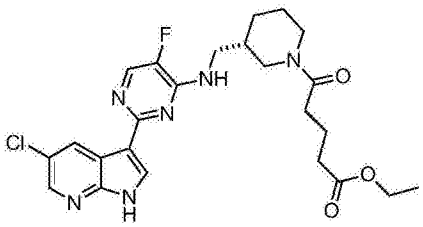
[1761] LCMS RT=2.4(M+1)433.3,(M-1)431.4。

[1762] (S)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸烯丙酯(17)

[1763] LCMS RT=3.1(M+1)445.3,(M-1)443.4。

[1764] 

122



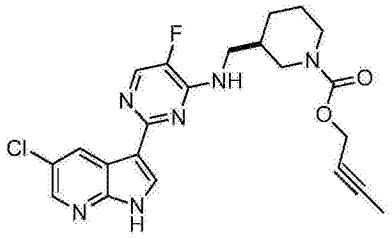
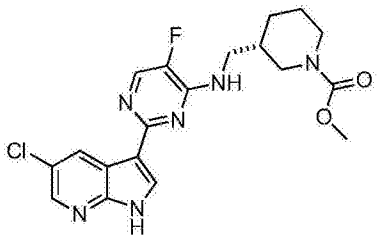
19

[1765] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸丙-2-炔酯(122)

[1766] LCMS RT=2.9(M+1)443.3,(M-1)441.5。

[1767] (S)-5-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-5-氧代戊酸乙酯(19)

[1768] LCMS RT=2.8(M+1)503.4,(M-1)501.5。

[1769]  

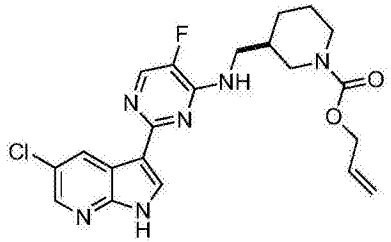
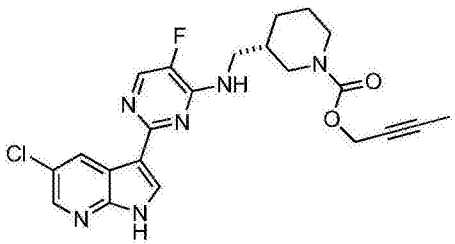
127 23

[1770] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸丁-2-炔酯(127)

[1771] LCMS RT＝3.1(M+1)457.3,(M-1)455.6。

[1772] (S)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸甲酯(23)

[1773] LCMS RT＝2.8(M+1)419.3,(M-1)417.3。

[1774]  

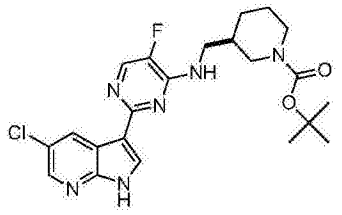
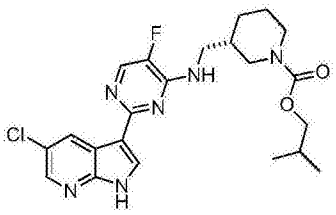
119 30

[1775] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸烯丙酯(119)

[1776] LCMS RT＝3.1(M+1)445.4,(M-1)443.5。

[1777] (S)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸丁-2-炔基酯(30)

[1778] LCMS RT＝3.1(M+1)457.3,(M-1)455.6。

[1779]  

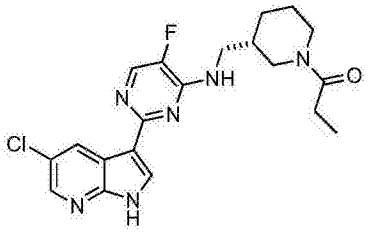
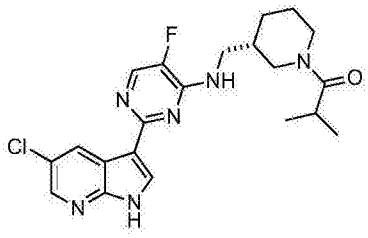
15 28

[1780] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(15)

[1781] LCMS RT＝2.7(M+1)461.3。

[1782] (S)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸异丁酯(28)

[1783] LCMS RT＝3.3(M+1)461.4。

[1784]  

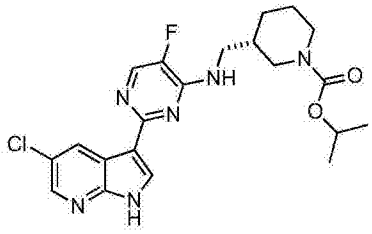
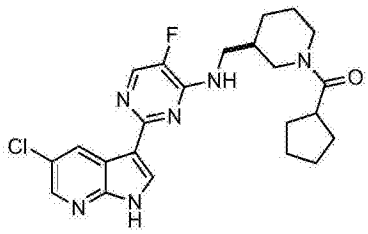
32 34

[1785] (S)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-酮(32)

[1786] LCMS RT=1.9(M+1)417.2。

[1787] (S)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮(34)

[1788] LCMS RT=3.2(M+1)447.4,(M-1)445.5。

[1789]  

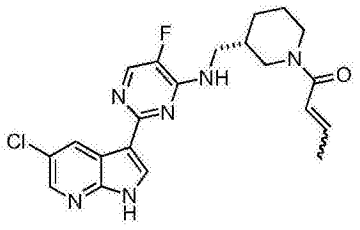
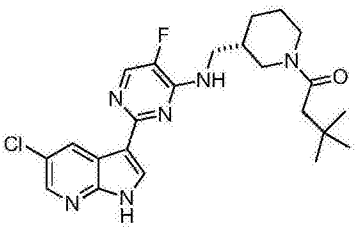
35 99

[1790] (S)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸异丙酯(35)

[1791] LCMS RT=3.0(M+1)447.3,(M-1)445.4。

[1792] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(环戊基)甲酮(99)

[1793] LCMS RT=3.1(M+1)457.3,(M-1)455.4。

[1794]  

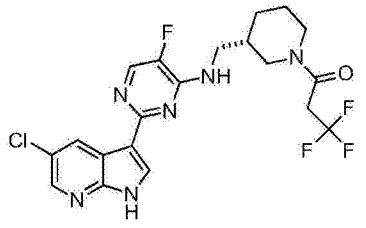
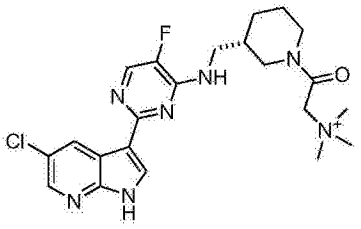
41 42

[1795] (S)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮(41)

[1796] LCMS RT=2.7(M+1)429.3,(M-1)427.4。

[1797] (S)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-3,3-二甲基丁-1-酮(42)

[1798] LCMS RT=3.1(M+1)459.3,(M-1)457.4。

[1799]  

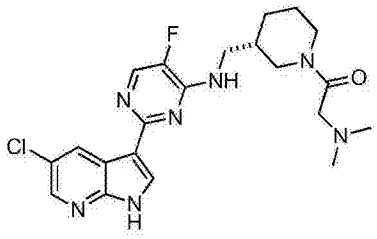
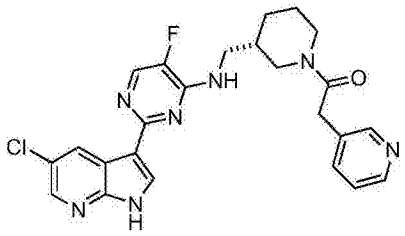
44 43

[1800] (S)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮(44)

[1801] LCMS RT＝2.8(M+1)471.3,(M-1)469.4。

[1802] (S)-2-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-N,N,N-三甲基-2-氧代乙铵(43)

[1803] LCMS RT＝2.4(M+1)460.3,(M-1)458.5。

[1804]  

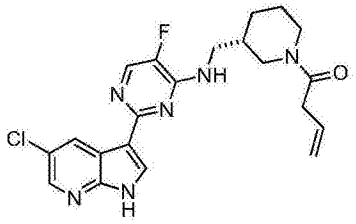
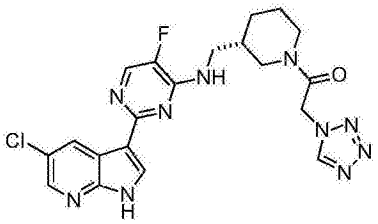
46 47

[1805] (S)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙酮(46)

[1806] LCMS RT＝2.2(M+1)446.4,(M-1)444.5。

[1807] (S)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-(吡啶-3-基)乙酮(47)

[1808] LCMS RT＝2.4(M+1)480.3,(M-1)478.6。

[1809]  

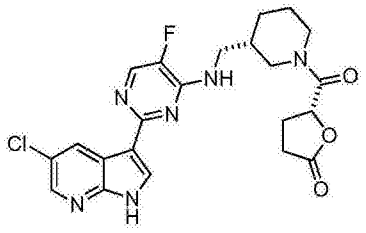
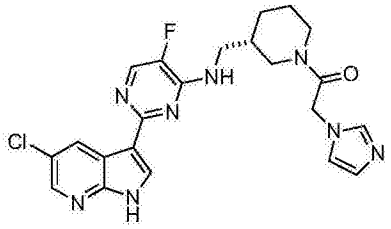
49 48

[1810] (S)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)丁-3-烯-1-酮(49)

[1811] LCMS RT＝2.7(M+1)429.3,(M-1)427.4。

[1812] (S)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-(1H-四唑-1-基)乙酮(48)

[1813] LCMS RT＝2.4(M+1)471.3,(M-1)469.4。

[1814]  

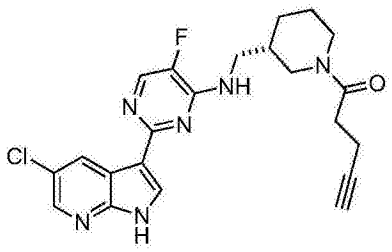
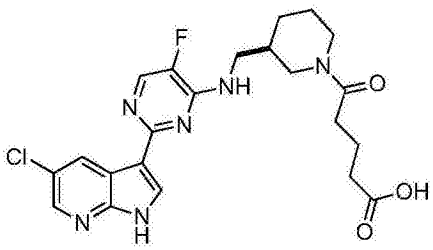
51 50

[1815] (R)-5-((S)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羰基)二氢呋喃-2(3H)-酮(51)

[1816] LCMS RT＝1.7(M+1)472.9。

[1817] (S)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4基氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-(1H-咪唑-1-基)乙酮(50)

[1818] LCMS RT＝2.3(M+1)469.3,(M-1)467.4。

[1819]  

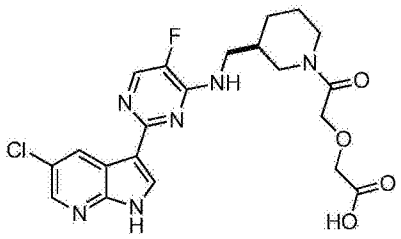
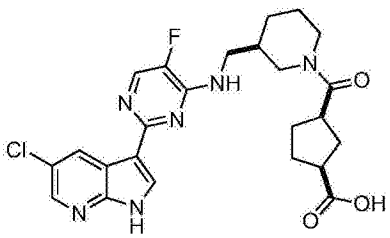
52 53

[1820] (S)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)戊-4-炔-1-酮(52)

[1821] LCMS RT＝1.9(M+1)441.3。

[1822] (R)-5-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-5-氧代戊酸(53)

[1823] LCMS RT＝1.8(M+1)475.3,(M-1)473.4。

[1824]  

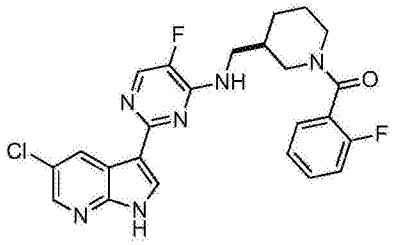
54 55

[1825] (R)-2-(2-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙氧基)乙酸(54)

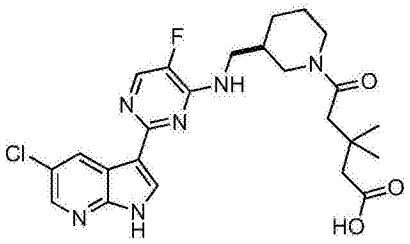
[1826] LCMS RT＝1.7(M+1)477.3,(M-1)475.4。

[1827] (1S,3R)-3-((R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羰基)环戊烷羧酸(55)

[1828] LCMS RT＝2.5(M+1)501.3,(M-1)499.6。

[1829] 

58



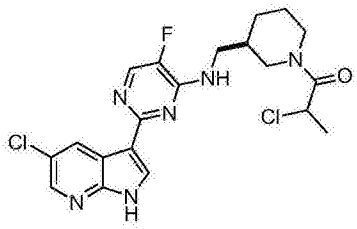
80

[1830] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(2-氟苯基)甲酮(58)

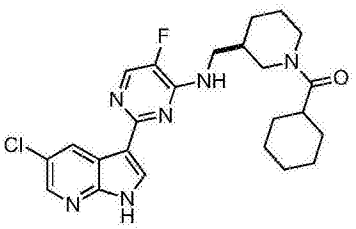
[1831] LCMS RT＝2.9(M+1)483.3,(M-1)481.5。

[1832] (R)-5-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-3,3-二甲基-5-氧代戊酸(80)

[1833] LCMS RT＝1.9(M+1)503.3。

[1834] 

93



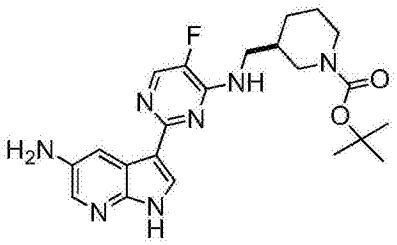
95

[1835] 2-氯-1-((R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-酮(93)

[1836] LCMS RT＝2.9(M+1)451.2,(M-1)449.4。

[1837] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(环己基)甲酮(95)

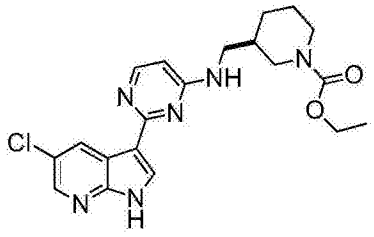
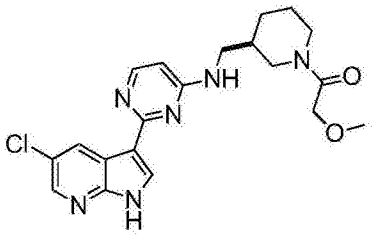
[1838] LCMS RT＝3.2(M+1)471.3,(M-1)449.4。

[1839] 

114

[1840] (R)-3-((2-(5-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(114)

[1841] LCMS RT＝2.7(M+1)461.3。

[1842]  

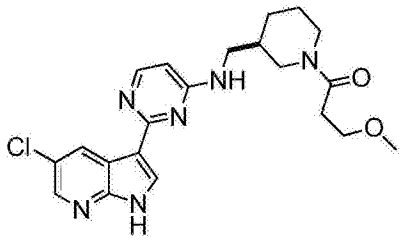
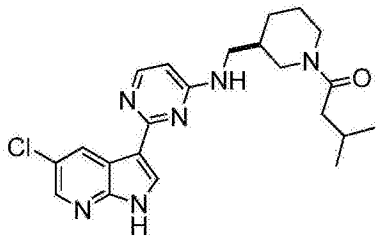
495 491

[1843] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸乙酯(495)

[1844] LCMS RT=1.7(M+1)385.4。

[1845] (R)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙酮(491)

[1846] LCMS RT=1.7(M+1)415.4。

[1847]  

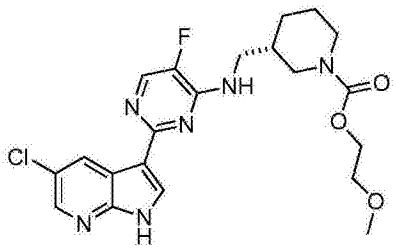
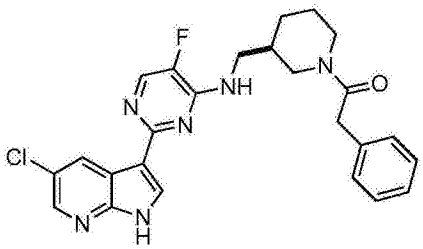
493 494

[1848] (R)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基哌啶-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮(493)

[1849] LCMS RT=1.7(M+1)429.5。

[1850] (R)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮(494)

[1851] LCMS RT=1.9(M+1)427.5。

[1852]  

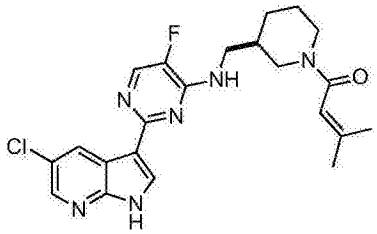
24 56

[1853] (S)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸2-甲氧基乙酯(24)

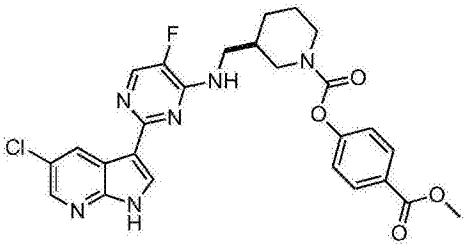
[1854] LCMS RT=2.8(M+1)463.2,(M-1)461.3。

[1855] (R)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-苯乙酮(56)

[1856] LCMS RT=2.9(M+1)479.3,(M-1)477.4。

[1857] 

57



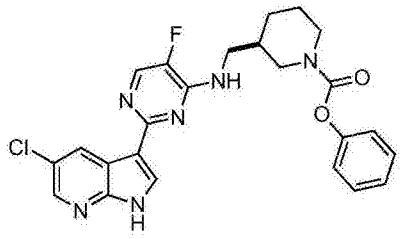
63

[1858] (R)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-3-甲基-2-丁烯-1-酮(57)

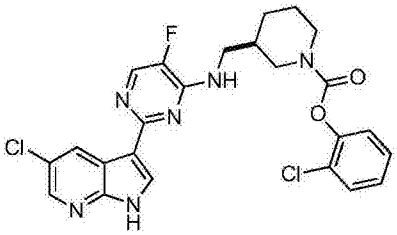
[1859] LCMS RT＝2.8(M+1)443.3,(M-1)441.4。

[1860] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸4-(甲氧基羰基)苯酯(63)

[1861] LCMS RT＝3.2(M+1)539.3,(M-1)537.4。

[1862] 

68



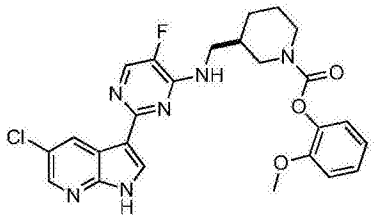
70

[1863] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸苯酯(68)

[1864] LCMS RT＝3.2(M+1)481.4,(M-1)479.4。

[1865] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸2-氯苯酯(70)

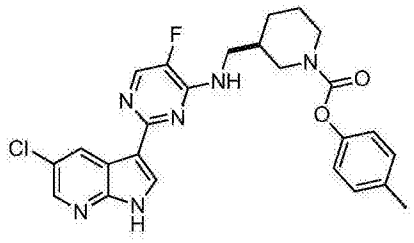
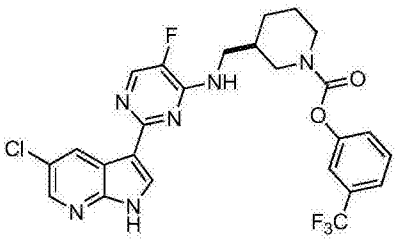
[1866] LCMS RT＝3.3(M+1)515.3,(M-1)513.3。

[1867] 

69

[1868] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸2-甲氧基苯酯(69)

[1869] LCMS RT＝3.2(M+1)511.3。

[1870]  

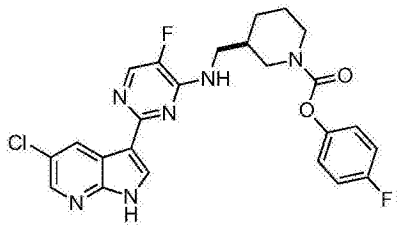
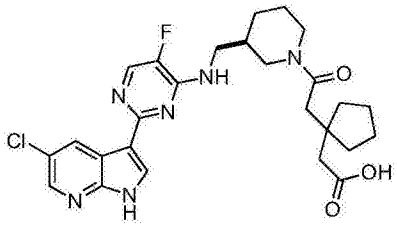
71 72

[1871] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸对甲苯酯(71)

[1872] LCMS RT＝3.4(M+1)495.3,(M-1)493.4。

[1873] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸3-(三氟甲基)苯酯(72)

[1874] LCMS RT＝3.5(M+1)549.3,(M-1)547.4。

[1875]  

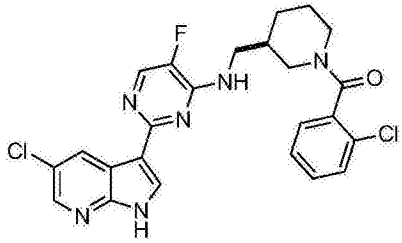
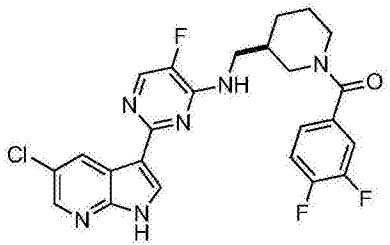
73 81

[1876] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸4-氟苯酯(73)

[1877] LCMS RT＝3.3(M+1)499.3,(M-1)497.4。

[1878] (R)-2-(1-(2-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)环戊基)乙酸(81)

[1879] LCMS RT＝2.0(M+1)529.3。

[1880]  

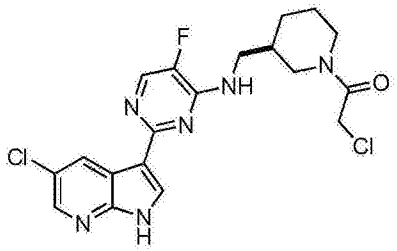
84 85

[1881] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(2-氯苯基)甲酮(84)

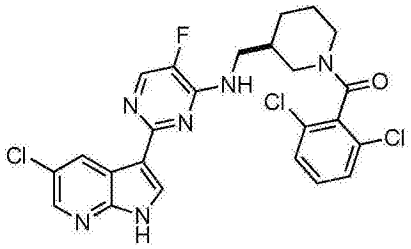
[1882] LCMS RT＝2.0(M+1)499.4。

[1883] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(3,4-二氟苯基)甲酮(85)

[1884] LCMS RT＝2.1(M+1)501.3。

[1885] 

92



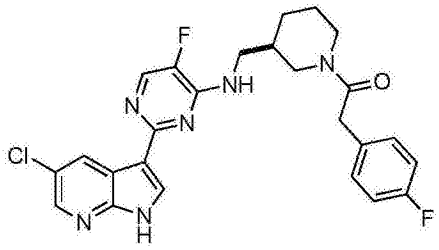
96

[1886] (R)-2-氯-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)乙酮(92)

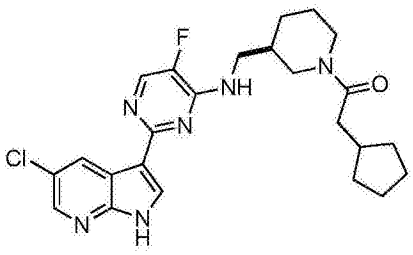
[1887] LCMS RT＝2.7(M+1)437.2,(M-1)435.3。

[1888] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(2,6-二氯苯基)甲酮(96)

[1889] LCMS RT＝2.9(M+1)535.2,(M-1)533.2。

[1890] 

98



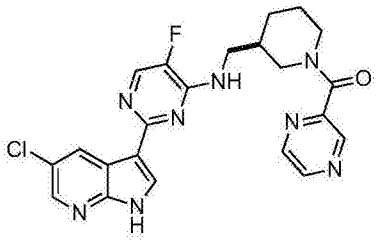
100

[1891] (R)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-(4-氟苯基)乙酮(98)

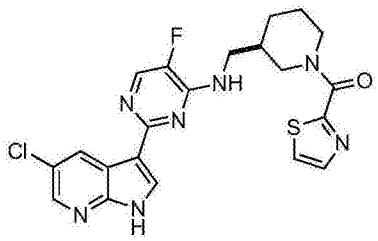
[1892] LCMS RT＝2.9(M+1)497.3,(M-1)495.4。

[1893] (R)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-环戊基乙酮(100)

[1894] LCMS RT＝3.1(M+1)471.3,(M-1)469.5。

[1895] 

111



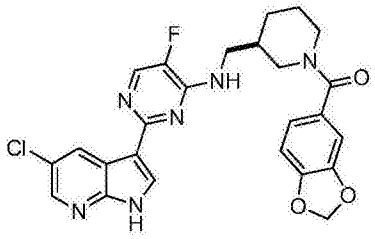
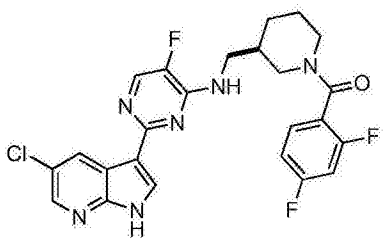
186

[1896] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(吡嗪-2-基)甲酮(111)

[1897] LCMS RT＝2.5(M+1)467.2,(M-1)465.4。

[1898] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(呋喃-2-基)甲酮(186)

[1899] LCMS RT＝2.7(M+1)455.3,(M-1)453.3。

[1900]  

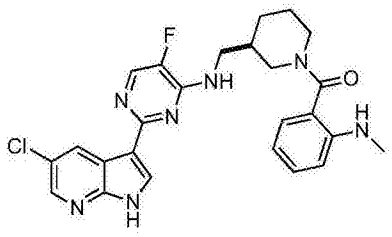
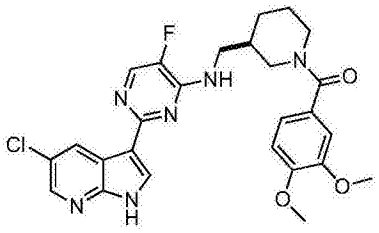
103 152

[1901] (R)-苯并[d][1,3]二氧代1-5-基(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)甲酮(103)

[1902] LCMS RT＝2.8(M+1)509.3,(M-1)507.5。

[1903] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(2,4-二氟苯基)甲酮(152)

[1904] LCMS RT＝2.8(M+1)501.3,(M-1)499.4。

[1905]  

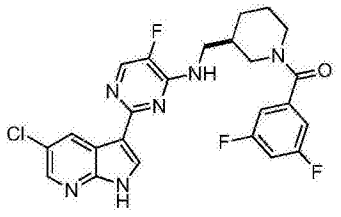
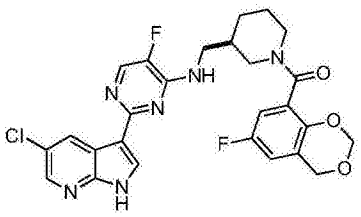
112 109

[1906] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(2-(甲基氨基)苯基)甲酮(112)

[1907] LCMS RT＝3.0(M+1)494.3,(M-1)492.5。

[1908] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(3,4-二甲氧基苯基)甲酮(109)

[1909] LCMS RT＝2.7(M+1)525.3,(M-1)523.4。

[1910]  

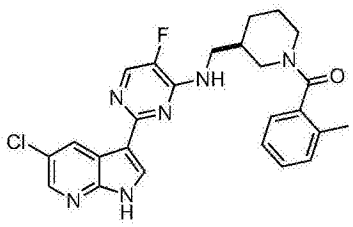
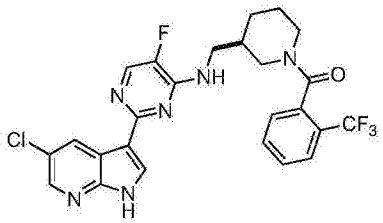
86 142

[1911] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(3,5-二氟苯基)甲酮(86)

[1912] LCMS RT＝2.8(M+1)501,(M-1)499。

[1913] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(6-氟-4H-苯并[d][1,3]二噁烯-8-基)甲酮(142)

[1914] LCMS RT＝2.8(M+1)541.5。

[1915]  

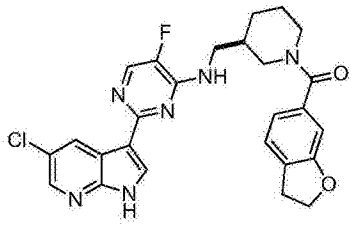
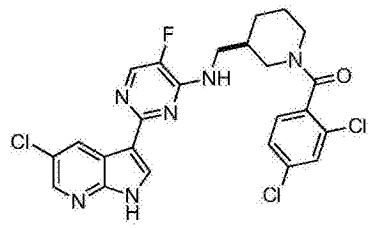
143 146

[1916] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(邻甲苯基)甲酮(143)

[1917] LCMS RT＝2.9(M+1)479.4,(M-1)477.6。

[1918] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲酮(146)

[1919] LCMS RT＝3.0(M+1)533.3,(M-1)531.5。

[1920]  

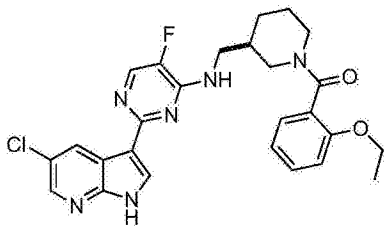
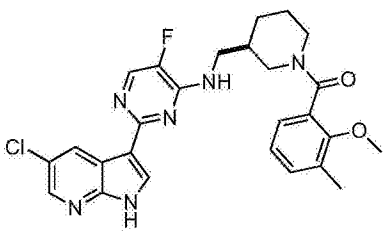
145 147

[1921] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(2,3-二羟基苯并呋喃-6-基)甲酮(145)

[1922] LCMS RT＝2.9(M+1)507.3,(M-1)505.5。

[1923] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(2,4-二氯苯基)甲酮(147)

[1924] LCMS RT＝3.2(M+1)533.3,(M-1)531.4。

[1925]  

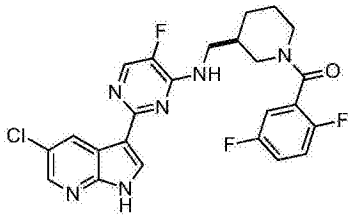
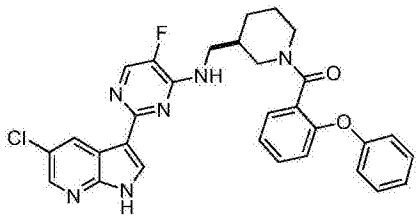
158 148

[1926] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(2-乙氧基苯基)甲酮(158)

[1927] LCMS RT＝3.0(M+1)509.4,(M-1)507.5。

[1928] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(2-甲氧基-3-甲基苯基)甲酮(148)

[1929] LCMS RT＝3.0(M+1)509.3,(M-1)507.5。

[1930]  

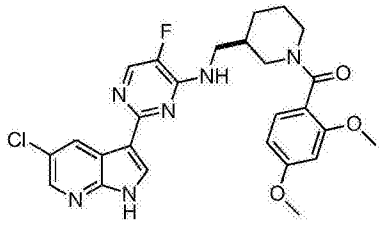
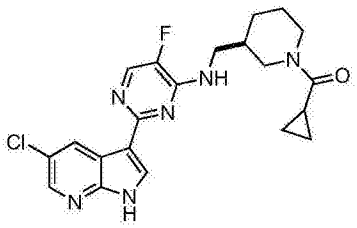
151 150

[1931] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(2,5-二氟苯基)甲酮(151)

[1932] LCMS RT＝2.9(M+1)501.2,(M-1)499.5。

[1933] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(2-苯氧基苯基)甲酮(150)

[1934] LCMS RT＝3.2(M+1)557.3,(M-1)555.6。

[1935]  

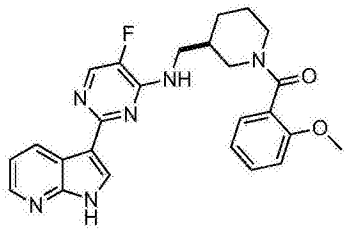
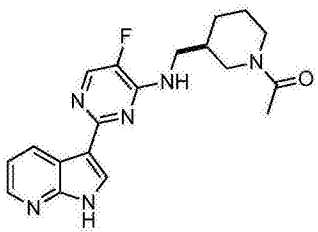
154 325

[1936] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(2,4-二乙氧基苯基)甲酮(154)

[1937] LCMS RT＝2.3(M+1)525.3,(M-1)523.2。

[1938] (R)-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮(325)

[1939] LCMS RT＝2.7(M+1)429.2。

[1940]  

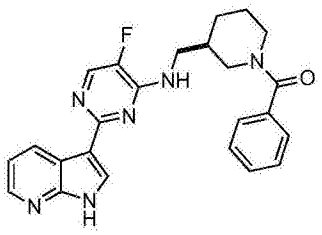
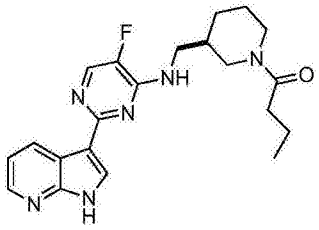
272 268

[1941] (R)-(3-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(2-甲氧基苯基)甲酮(272)

[1942] LCMS RT＝2.5(M+1)461.3。

[1943] (R)-1-(3-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)乙酮(268)

[1944] LCMS RT＝2.1(M+1)369.3。

[1945]  

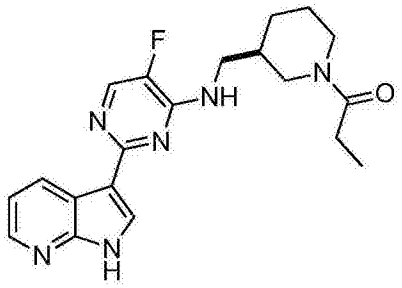
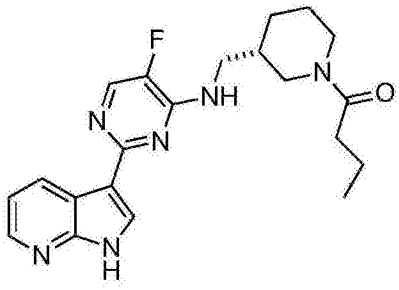
271 270

[1946] (R)-(3-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮(271)

[1947] LCMS RT=2.5(M+1)431.4。

[1948] (R)-1-(3-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)丁-1-酮(270)

[1949] LCMS RT=2.4(M+1)397.3。

[1950]  

269 225

[1951] (R)-(3-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(苯基)-1-丙酮(269)

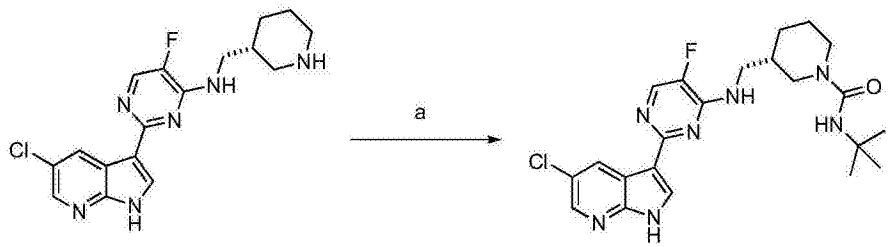
[1952] LCMS RT=2.3(M+1)383.3。

[1953] (S)-1-(3-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-1-丁酮(225)

[1954] LCMS RT=2.4(M+1)397.4。

[1955] 按照与制备化合物327类似的方式,如下制备具有对立绝对立体化学性的化合物:

[1956] 通用方案12A

[1957] 

12a 20

[1958] (a)异氰酸叔丁酯、吡啶、CH_2Cl_2

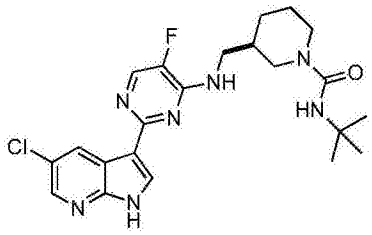
[1959] (S)-N-叔丁基-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酰胺(20)的形成

[1960] 向吡啶/CH_2Cl_2的混合物(1mL的1:1混合物)中的(R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]

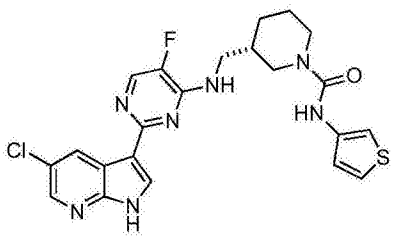
吡啶-3-基)-5-氟-N-(哌啶-3-基甲基)嘧啶-4-胺12a(0.013g,0.036mmol)溶液加入异氰酸叔丁酯(0.005mL,0.046mmol)。在40℃下搅拌反应混合物12h。减压浓缩溶剂并通过制备型HPLC(0.1%TFA-H_2O/乙腈)纯化所得的残留物,以获得所需产物20。

[1961] LCMS RT=3.0(M+1)460.4,(M-1)458.4。

[1962] 可按与20相同的方式制备的其它类似物:

[1963] 

128



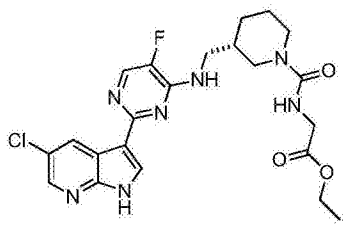
22

[1964] (R)-N-叔丁基-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酰胺(128)

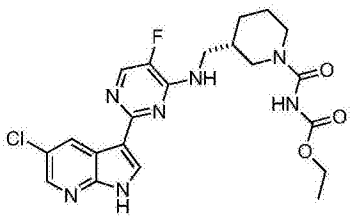
[1965] LCMS RT=3.0(M+1)460.4,(M-1)458.4。

[1966] (S)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-(噻吩-3-基)哌啶-1-甲酰胺(22)

[1967] LCMS RT=2.9(M+1)486.3,(M-1)484.6。

[1968] 

25



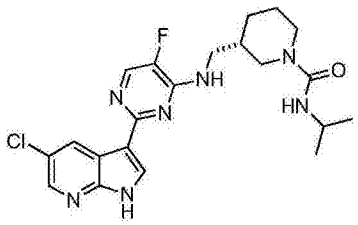
26

[1969] (S)-2-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羰酰氨基)乙酸乙酯(25)

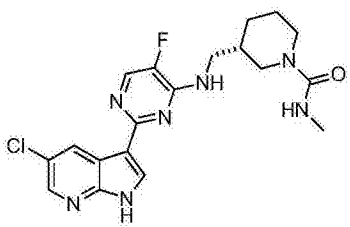
[1970] LCMS RT=2.6(M+1)490.3,(M-1)488.4。

[1971] (S)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羰基氨基甲酸乙酯(26)

[1972] LCMS RT=2.5(M+1)476.3,(M-1)474.5。

[1973] 

27



29

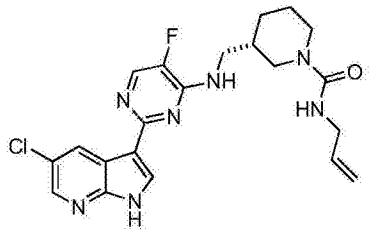
[1974] (S)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-异丙基哌啶-1-甲酰胺(27)

[1975] LCMS RT=2.7(M+1)446.4,(M-1)444.5。

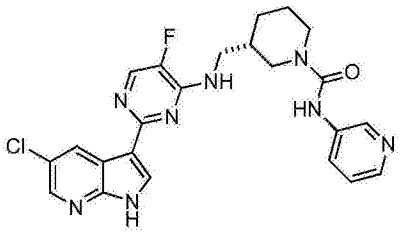
[1976] (S)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-

甲基哌啶-1-甲酰胺(29)

[1977] LCMS RT＝2.4(M+1)418.3,(M-1)416.1。

[1978] 

39



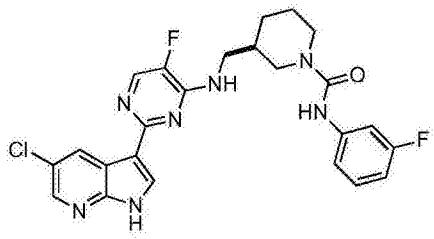
40

[1979] (S)-N-烯丙基-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酰胺(39)

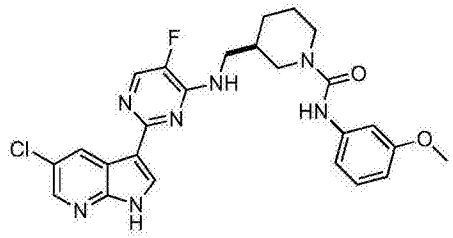
[1980] LCMS RT＝2.6(M+1)444.4,(M-1)442.4。

[1981] (S)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-(吡啶-3-基)哌啶-1-甲酰胺(40)

[1982] LCMS RT＝2.5(M+1)481.3,(M-1)479.4。

[1983] 

75



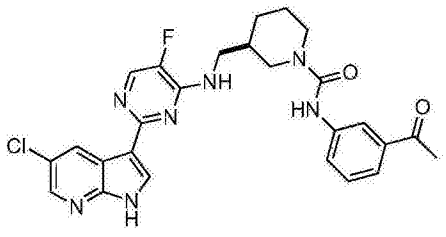
76

[1984] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-(3-氟苯基)哌啶-1-甲酰胺(75)

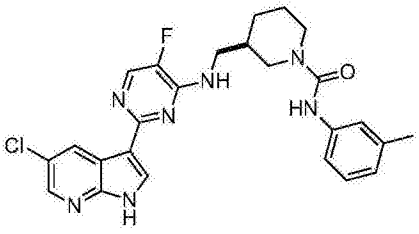
[1985] LCMS RT＝3.0(M+1)498.3,(M-1)496.5。

[1986] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-(3-甲氧基苯基)哌啶-1-甲酰胺(76)

[1987] LCMS RT＝2.9(M+1)510.3,(M-1)508.5。

[1988] 

77



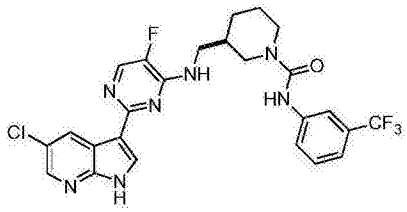
78

[1989] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-(3-乙酰基苯基)哌啶-1-甲酰胺(77)

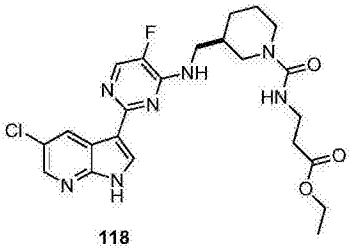
[1990] LCMS RT＝2.8(M+1)522.3,(M-1)520.4。

[1991] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-间甲苯基哌啶-1-甲酰胺(78)

[1992] LCMS RT＝3.0(M+1)494.3,(M-1)492.4。

[1993] 

79



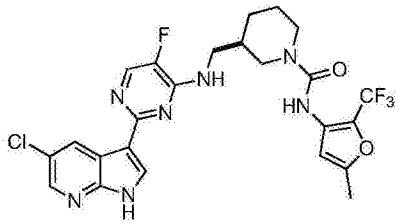
118

[1994] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-甲酰胺(79)

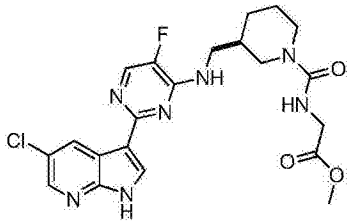
[1995] LCMS RT＝3.3(M+1)548.3,(M-1)546.4。

[1996] (R)-3-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羰酰氨基)丙酸乙酯(118)

[1997] LCMS RT＝2.6(M+1)504.2,(M-1)502.5。

[1998] 

120



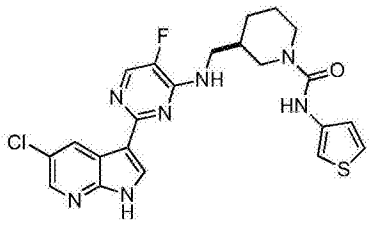
125

[1999] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-(5-甲基-2-(三氟甲基)呋喃-3-基)哌啶-1-甲酰胺(120)

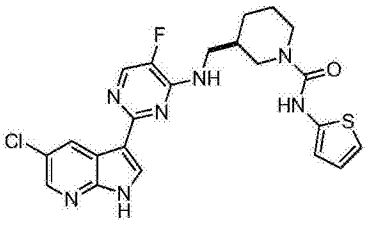
[2000] LCMS RT＝3.2(M+1)552.4,(M-1)550.5。

[2001] (R)-2-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羰酰氨基)乙酸甲酯(125)

[2002] LCMS RT＝2.6(M+1)490.4,(M-1)488.6。

[2003] 

117



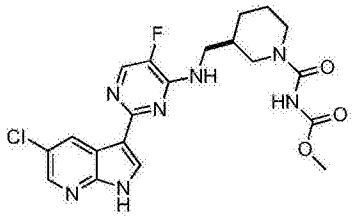
129

[2004] (R)-N-叔丁基-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酰胺(117)

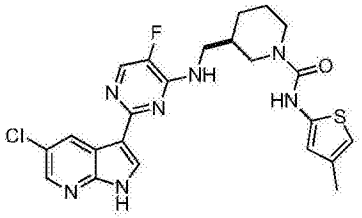
[2005] LCMS RT＝2.8(M+1)486.3,(M-1)484.5。

[2006] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-(噻吩-2-基)哌啶-1-甲酰胺(129)

[2007] LCMS RT＝2.8(M+1)486.3,(M-1)484.5。

[2008] 

131



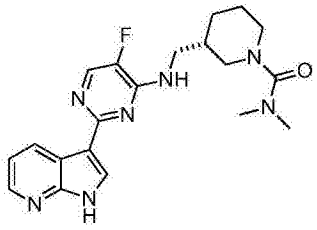
130

[2009] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羰基氨基甲酸甲酯(131)

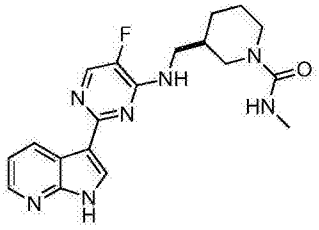
[2010] LCMS RT=1.6(M+1)462.7。

[2011] (R)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-(4-甲基噻吩-2-基)哌啶-1-甲酰胺(130)

[2012] LCMS RT=2.0(M+1)500.6。

[2013] 

228



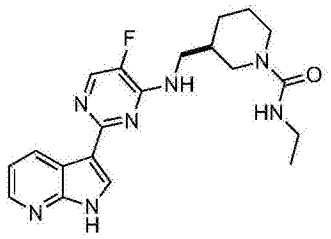
274

[2014] (S)-3-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲酰胺(228)

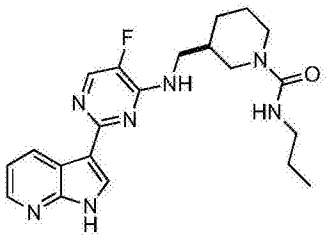
[2015] LCMS RT=2.3(M+1)398.3。

[2016] (R)-3-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺(274)

[2017] LCMS RT=2.1(M+1)384.3。

[2018] 

275



276

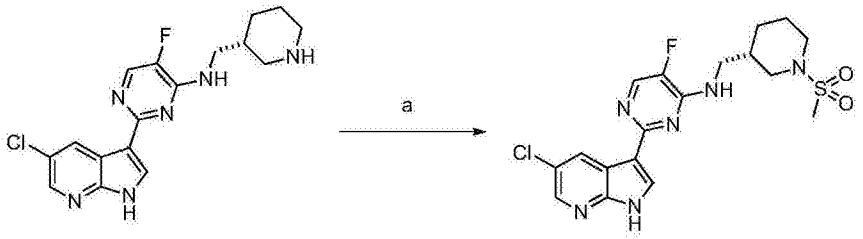
[2019] (R)-N-乙基-3-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酰胺(275)

[2020] LCMS RT=2.2(M+1)398.4。

[2021] (R)-3-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-丙基哌啶-1-甲酰胺(276)

[2022] LCMS RT=2.3(M+1)412.4。

[2023] 通用方案12B

[2024] 

12a 36

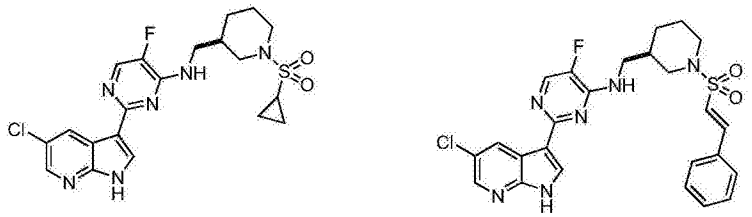
[2025] (b)异氰酸丙酯、$^{i}Pr_2NEt$、吡啶、CH_2Cl_2

[2026] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(甲磺酰基)-哌啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(36)

[2027] 向CH_2Cl_2(0.7mL)中的(R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(哌啶-3-基甲基)嘧啶-4-胺12a(0.018g,0.050mmol)和吡啶(0.7mL)溶液加入甲磺酰氯(0.004mL,0.050mmol)。在室温下搅拌反应混合物24h。减压浓缩溶剂并通过制备型HPLC(0.1%TFA-H_2O/乙腈)纯化所得的残留物,以获得所需产物36。

[2028] LCMS RT=2.7(M+1)439.3,(M-1)437.3。

[2029] 可按与36相同的方式制备的其它类似物:

[2030] 

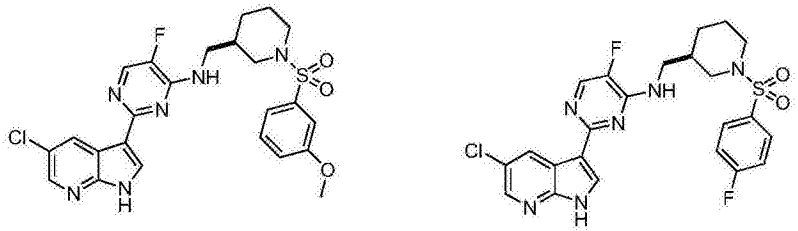
61 60

[2031] (R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-((1-(环丙基磺酰基)哌啶-3-基)甲基)-5-氟嘧啶-4-胺(61)

[2032] LCMS RT=2.8(M+1)465.3,(M-1)463.3。

[2033] (R,E)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(苯乙烯基磺酰基)哌啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(60)

[2034] LCMS RT=3.2(M+1)525.3。

[2035] 

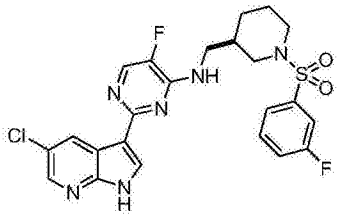
62 64

[2036] (R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(3-甲氧基苯基磺酰基)哌啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(62)

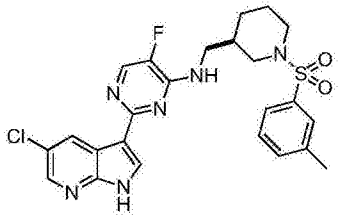
[2037] LCMS RT=3.1(M+1)531.3,(M-1)529.4。

[2038] (R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(4-氟苯基磺酰基)哌啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(64)

[2039] LCMS RT=3.1(M+1)519.3,(M-1)517.4。

[2040] 

65



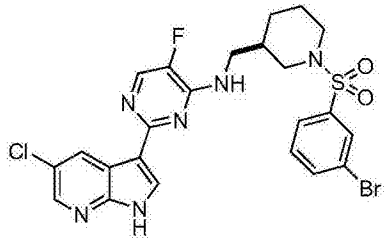
66

[2041] (R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(3-氟苯基磺酰基)哌啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(65)

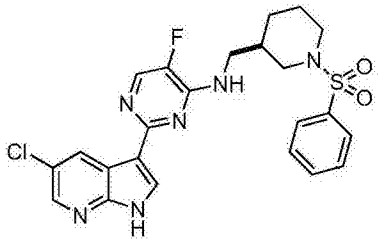
[2042] LCMS RT＝3.1(M+1)519.2,(M-1)517.4。

[2043] (R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(间甲苯基磺酰基)哌啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(66)

[2044] LCMS RT＝3.2(M+1)515.3,(M-1)513.4

[2045] 

67



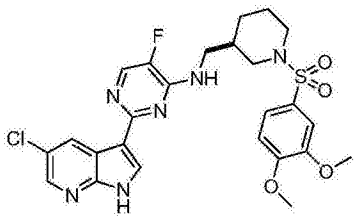
87

[2046] (R)-N-((1-(3-溴苯基磺酰基)哌啶-3-基)甲基)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(67)

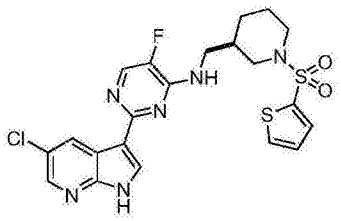
[2047] LCMS RT＝3.3(M+1)579.2,(M-1)577.2。

[2048] (R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(苯基磺酰基)哌啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(87)

[2049] LCMS RT＝2.1(M+1)501.3。

[2050] 

88



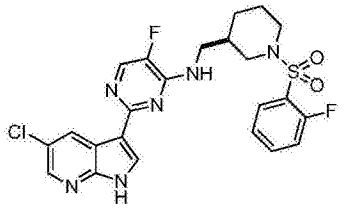
89

[2051] (R)-N-((1-(3-溴苯基磺酰基)哌啶-3-基)甲基)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(88)

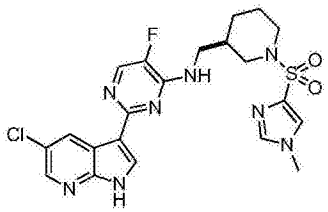
[2052] LCMS RT＝2.0(M+1)561.3。

[2053] (R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(苯基磺酰基)哌啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(89)

[2054] LCMS RT＝2.1(M+1)507.2。

[2055] 

90



91

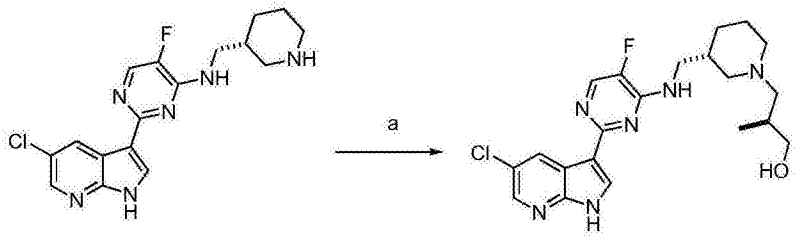
[2056] (R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(2-氟苯基磺酰基)哌啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(90)

[2057] LCMS RT＝2.1(M+1)519.2。

[2058] (R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基磺酰基)哌啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(91)

[2059] LCMS RT＝1.8(M+1)505.3。

[2060] 通用方案12C

[2061] 

12a 135

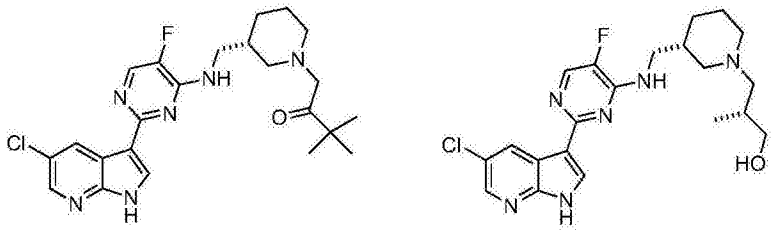
[2062] (a)(R)-3-溴-2-甲基丙-1-醇、$^{i}Pr_2NEt$、THF

[2063] (S)-3-((S)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-醇(135)的形成

[2064] 向CH_3CN(2mL)中的(R)-3-溴-2-甲基丙-1-醇(0.006mL,0.055mmol)和(R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(哌啶-3-基甲基)-嘧啶-4-胺12a(0.020g,0.055mmol)溶液加入K_2CO_3(0.023g,0.165mmol)。在80℃下加热反应混合物24h。减压浓缩溶剂并通过制备型HPLC(0.1％TFA-H_2O/乙腈)纯化所得的残留物,以获得所需产物135。

[2065] LCMS RT＝2.5(M+1)433.4,(M-1)431.6。

[2066] 可按与135相同的方式制备的其它类似物:

[2067] 

140 141

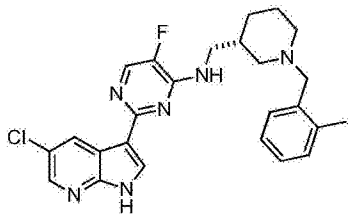
[2068] (S)-1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-3,3-二甲基-2丁酮(140)

[2069] LCMS RT＝2.9(M+1)459.3,(M-1)457.5。

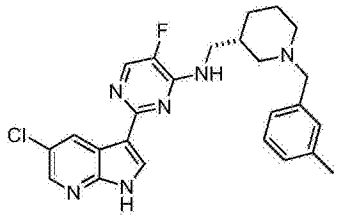
[2070] (R)-3-((S)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)

甲基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-醇(141)

[2071] LCMS RT=1.4(M+1)433.5。

[2072] 

139



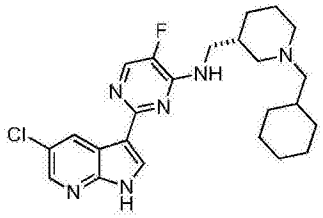
137

[2073] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(2-甲基苄基)哌啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(139)

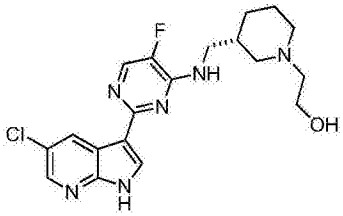
[2074] LCMS RT=3.2(M+1)465.3,(M-1)463.4。

[2075] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(3-甲基苄基)哌啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(137)

[2076] LCMS RT=3.1(M+1)465.4,(M-1)463.6。

[2077] 

134



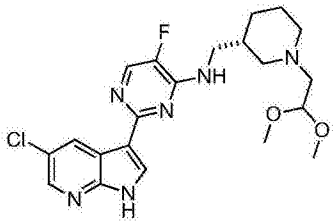
133

[2078] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-((1-(环己基甲基)哌啶-3-基)甲基)-5-氟嘧啶-4-胺(134)

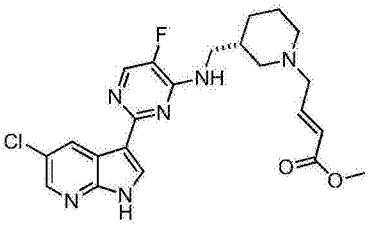
[2079] LCMS RT=3.1(M+1)457.3,(M-1)455.5。

[2080] (S)-2-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)乙醇(133)

[2081] LCMS RT=2.3(M+1)405.3,(M-1)403.6。

[2082] 

132



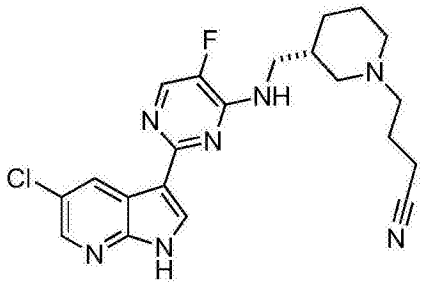
138

[2083] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-((1-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶-3-基)甲基)-5-氟嘧啶-4-胺(132)

[2084] LCMS RT=2.2(M+1)449.7。

[2085] (S,E)-4-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)2-丁烯酸甲酯(138)

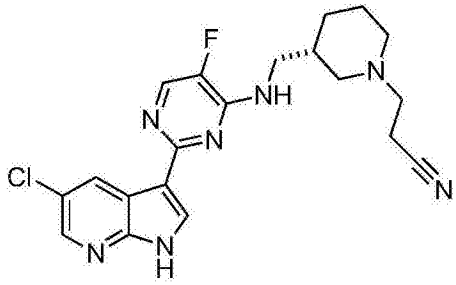
[2086] LCMS RT=2.8(M+1)459.3,(M-1)457.7。

[2087] 

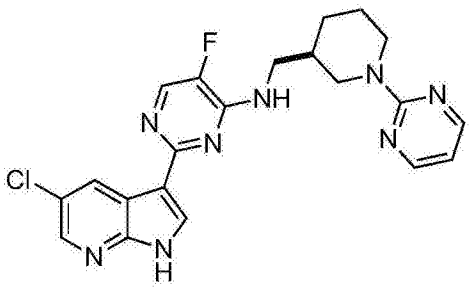
666

[2088] (S)-4-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)丁腈(666)

[2089] LCMS RT＝2.6(M+1)428.3,(M-1)426.5。

[2090] 

667



124

[2091] (S)-3-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)丙腈(667)

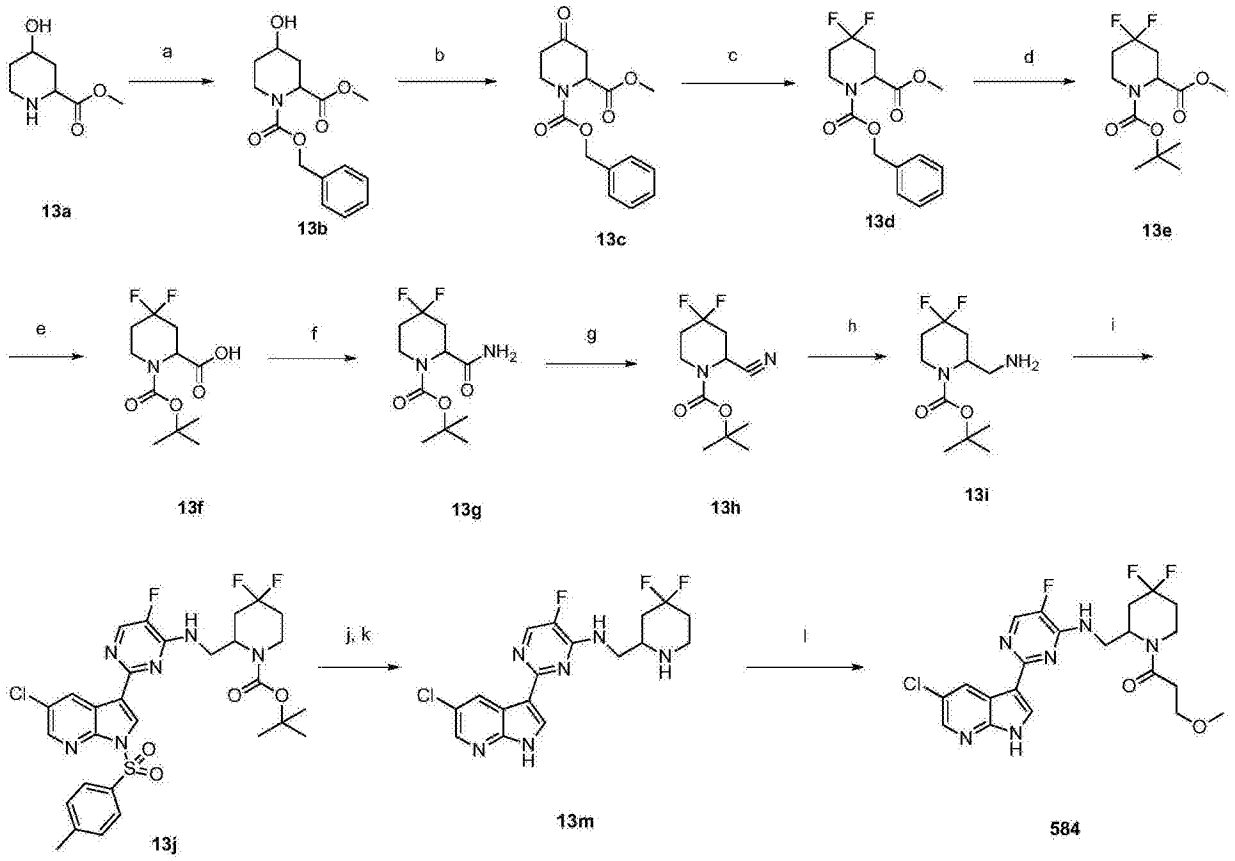
[2092] LCMS RT＝1.4(M+1)414.5。

[2093] (R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(嘧啶-2-基)哌啶-3-基)甲基)嘧啶-4-胺(124)

[2094] LCMS RT＝3.1(M+1)439.3(M-H)437.4。

[2095] 通用方案13

[2096]



[2097] (a)氯甲酸苄酯、三乙胺、CH_2Cl_2;(b)二甲亚砜、草酰氯、三乙胺、CH_2Cl_2;(c)DAST、THF;(d)10%Pd/C、MeOH、H_2、二碳酸二叔丁酯;(e)LiOH,THF/MeOH/水;(f)吡啶、二碳酸二叔丁酯、NH_4HCO_3、1,4-二氧杂环己烷;(g)三乙胺、TFAA、CH_2Cl_2;(h)Raney Ni、MeOH、H_2;(i)5-氯-3-(5-氟-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、$^{i}Pr_2NEt$、THF,微波,130℃,15min;(j)NaOMe、MeOH;(k)异丙醇/HCl,45℃;(l)3-甲氧基氯丙酰、$^{i}Pr_2NEt$、CH_2Cl_2、DMF

[2098] 4-羟基哌啶-1,2-二羧酸1-苄基2-甲酯(13b)的形成

[2099] 在10min内向CH_2Cl_2(135mL)中的4-羟基哌啶-2-羧酸甲酯13a(5.17g,32.48mmol)和三乙胺(6.00mL,43.05mmol)的冷溶液(5℃)滴加氯甲酸苄酯(6.20mL,43.43mmol)。在5℃下搅拌所得的溶液1h,然后使所得的溶液升温至室温。用水稀释反应混合物并分离各层。用CH_2Cl_2再次萃取水溶液并用$MgSO_4$干燥合并的有机物,过滤并蒸干。使粗产物通过硅胶填充柱,用30-80%EtOAc/己烷洗脱以获得所需产物13b。

[2100] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.36-7.33(m,5H),5.17(s,2H),4.89-4.78(m,1H),4.18-4.09(m,1H),3.96(s,1H),3.76-3.70(m,3H),3.53-3.41(m,2H),2.44(s,1H),1.96-1.91(m,1H)和1.71(s,2H)ppm。

[2101] 4-氧代哌啶-1,2-二羧酸1-苄基2-甲酯(13c)

[2102] 向在N_2下经火焰干燥的500ml烧瓶加入CH_2Cl_2(65mL),然后加入草酰氯(5.2mL,59.6mmol)。将反应混合物冷却至-78℃后,加入二甲亚砜(8.4mL,118.4mmol),然后加入于CH_2Cl_2(65mL)中的4-羟基哌啶-1,2-二羧酸1-苄基2-甲酯13b(8.6g,29.2mmol)。将反应物在-78℃下搅拌45min。向混合物加入三乙胺(24.4mL,175.1mmol)并且使混合物升温至室

温。用CH_2Cl_2和1N HCl稀释反应混合物。分离各层并用CH_2Cl_2再次萃取液相。用水洗涤合并的有机相，用$MgSO_4$干燥，过滤并蒸干。通过硅胶色谱法(30-50％EtOAc/己烷)纯化粗产物以产生所需产物13c。

[2103] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37(s,5H),5.24-5.18(m,3H),5.02(s,1H),4.12(q,J＝7.1Hz,1H),3.74-3.65(m,3H),2.79(d,J＝7.0Hz,2H)和2.53(s,2H)ppm。

[2104] 4,4-二氟哌啶-1,2-二羧酸1-苄基2-甲酯(13d)的形成

[2105] 向THF(75mL)中的1-苄基2-甲基4-氧代哌啶-1,2-二羧酸酯13c(7.4g,25.4mmol)的冷溶液(0℃)加入(二乙基氨基)三氟化硫(25.0mL,189.2mmol)。在0℃下2h后，小心加水淬灭反应物。用EtOAc和水稀释混合物。加入固体$NaHCO_3$以将pH调至中性。分离各层并用水、盐水洗涤有机物，用$MgSO_4$干燥，过滤并蒸干。使粗产物通过硅胶填充柱，用15-20％EtOAc/己烷洗脱以获得所需产物13d。

[2106] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.31(m,5H),5.30-5.06(m,3H),4.45-4.22(m,1H),3.76-3.52(m,3H),3.45(d,J＝9.0Hz,1H),2.76(s,1H)和2.23-1.93(m,3H)ppm。

[2107] 4,4-二氟哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基2-甲酯(13e)的形成

[2108] 向Parr烧瓶(1L)装入10％碳载钯(0.57g)和二碳酸二叔丁酯(4.47g,20.49mmol)。加入于甲醇(150mL)中的1-苄基2-甲基-4,4-二氟哌啶-1,2-二羧酸酯13d(4.28g,13.66mmol)并通过振荡器(46PSI)引入氢气。在室温下振荡反应混合物一周。通过硅藻土过滤混合物并用CH_2Cl_2彻底洗涤。将滤液浓缩至干并重新溶于10％EtOAc/己烷中。通过硅胶色谱法(10-20％EtOAc/己烷)纯化粗产物，以获得5.1g所需产物的混合物13e和约840mg污染产物。下一步中直接使用所得的粗混合物，无需进一步纯化。

[2109] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ5.08(s,1H),4.89(s,1H),4.12(q,J＝7.2Hz,1H),3.76(s,H),3.74(s,3H),3.34(s,1H),3.29(t,J＝7.2Hz,1H),2.77(s,1H),2.04(m,1H)和1.53(s,9H)ppm。

[2110] 1-(叔丁氧基羰基)-4,4-二氟哌啶-2-羧酸(13f)的形成

[2111] 向THF(18mL)、甲醇(18mL)和H_2O(9mL)中的1-叔丁基2-甲基4,4-二氟哌啶-1,2-二羧酸酯13e(4.6g,16.5mmol)溶液加入氢氧化锂(3.45g,82.22mmol)。在室温下搅拌反应混合物1h。减压去除所有挥发物。用少量水和醚稀释残留物。分离各层并弃有机相。加入饱和$KHSO_4$水溶液将液相酸化至pH为3。用EtOAc萃取产物。用水洗涤有机相，用$MgSO_4$干燥，过滤并蒸干。使用所得的产物，无需进一步纯化。

[2112] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ5.14(s,1H),4.93(s,1H),4.12(q,J＝7.1Hz,1H),3.28(d,J＝6.3Hz,1H),2.75(d,J＝8.7Hz,1H),2.06(d,J＝8.5Hz,1H),1.99-1.81(m,1H)和1.47(s,9H)ppm。

[2113] 2-甲酰氨基-4,4-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(13g)的形成

[2114] 向1,4-二氧杂环己烷(12mL)中的1-叔丁氧基羰基-4,4-二氟-哌啶-2-羧酸13f(1.67g,6.30mmol)溶液加入吡啶(0.35mL,4.33mmol)，然后加入二碳酸二叔丁酯(1.78g,8.17mmol)和碳酸氢铵(0.63g,7.86mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。减压去除溶剂并将残留物置于EtOAc中。用水、饱和$KHSO_4$水溶液、盐水洗涤有机相，用Na_2SO_4干燥，过滤并蒸干。使用粗残留物，无需进一步纯化。

[2115] 2-氰基-4,4-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(13h)的形成

[2116] 向CH_2Cl_2(50mL)中的2-甲酰氨基-4,4-二氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯13g(1.72g,6.51mmol)溶液加入N,N-三乙胺(2.03mL,14.61mmol),然后滴加(2,2,2-三氟乙酰基)-2,2,2-三氟醋酸盐(1.02mL,7.32mmol)。15min后,用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释混合物并分离各层。用水洗涤有机相,用Na_2SO_4干燥,过滤并蒸干。使粗残留物通过硅胶填充柱并用10-30%EtOAc/己烷洗脱以获得所需产物13h。

[2117] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ5.43(s,1H),4.19(s,1H),3.25(s,1H),2.36(m,1H),2.23-2.12(m,1H),1.83(s,1H),1.70(s,1H)和1.53-1.46(m,9H)ppm。

[2118] 2-(氨基甲基)-4,4-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(13i)的形成

[2119] 用MeOH(2X)洗涤雷尼镍(0.36mL,5.40mmol)并装入parr振荡器中。于甲醇(50mL)中的2-氰基-4,4-二氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯13h(1.33g,5.40mmol)溶液。反应混合物在parr振荡器(46PSI)上经受氢化条件过夜。通过硅藻土过滤混合物并用CH_2Cl_2彻底洗涤。减压去除所有挥发物并且使用粗物料,无需进一步纯化。

[2120] 2-((2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-4,4-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(13j)

[2121] 向THF(2mL)中的2-(氨基甲基)-4,4-二氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯13i(0.10g,0.41mmol)和5-氯-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.18g,0.38mmol)溶液加入$^iPr_2NEt$(0.20mL,1.15mmol)。于微波中在130℃下加热反应混合物15min。使反应物冷却至室温并减压去除挥发物。通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc/己烷)纯化粗残留物,以获得所需产物13j。

[2122] LCMS(M-1)649.52。

[2123] 2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-4,4-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(13k)的形成

[2124] 向甲醇(4mL)中的2-[[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]甲基]-4,4-二氟-哌啶-1-羧酸叔丁酯13j(0.23g,0.35mmol)溶液加入甲醇钠(4mL的25%w/v,18.51mmol)。在室温下搅拌反应混合物15min。减压去除所有挥发物并用水淬灭残留物。加入EtOAc并分离各层。将有机相用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$)、过滤并蒸干。粗残留物足够纯以便使用无需进一步纯化。

[2125] LCMS(M+1)497.44,(M-1)495.52。

[2126] 2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-((4,4-二氟哌啶-2-基)甲基)-5-氟嘧啶-4-胺(13m)的形成

[2127] 向2-丙醇(2mL)中的2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-4,4-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯13k(0.09g,0.18mmol)溶液加入丙-2醇盐酸盐(2mL,6M,12.00mmol)。在室温下搅拌反应混合物17h后,再加入1mL的IPA/HCl并且在45℃下加热反应混合物1h。减压去除所有挥发物并且在下一步中直接使用残留物,无需进一步纯化。

[2128] LCMS(M+1)397.40,(M-1)395.44。

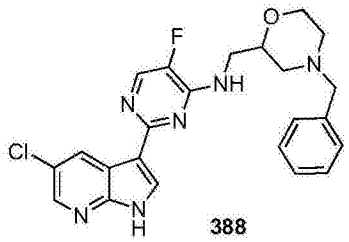
[2129] 1-(2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-4,4-二氟哌啶-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮(584)的形成

[2130] 向CH_2Cl_2(1mL)、DMF(0.5mL)和$^iPr_2NEt$(0.10mL,0.57mmol)中的2-(5-氯-1H-吡咯

并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-[(4,4-二氟-2-哌啶基)甲基]-5-氟-嘧啶-4-胺13k(0.086g,0.198mmol)溶液加入3-甲氧基丙酰氯(2.43g,0.20mmol)。在室温下搅拌反应混合物17h。减压去除所有挥发物并通过硅胶色谱法纯化残留物以产生富含所需产物13的混合物,将其通过制备型HPLC纯化。

[2131] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.45(m,1H),8.71(d,J=8.5Hz,1H),8.31(m,2H),8.01(m,1H),5.33(s,1H),4.62-4.43(m,2H),4.39-3.72(m,5H),3.68(s,2H),3.43-3.40(m,1H),3.15(s,1H),3.07(s,1H),2.33(s,2H)和2.08(s,2H)ppm:LCMS(M+1)483.44,(M-1)481.52。

[2132] 以下描述了可按与584相同的方式制备的其它类似物:

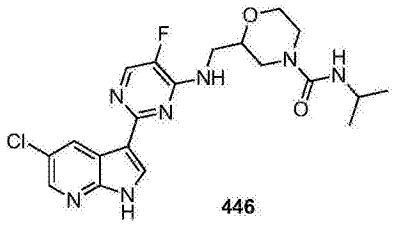
[2133] 

388

[2134] N-((4-苄基吗啉-2-基)甲基)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(388)

[2135] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.14-9.09(m,1H),8.81-8.71(m,1H),8.29(d,J=2.3Hz,1H),8.07(d,J=2.5Hz,1H),7.34(s,5H),5.58-5.41(m,1H),3.92-3.43(m,4H),2.83-2.72(m,2H),2.38-2.28(m,2H)和1.62(m,2H)ppm。

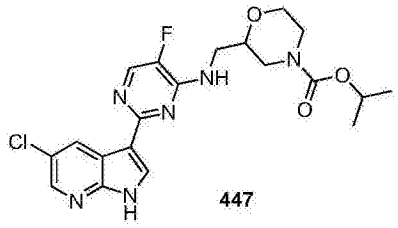
[2136] LCMS RT=1.8(M+1)453.4。

[2137] 

446

[2138] 2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-异丙基吗啉-4-甲酰胺(446)

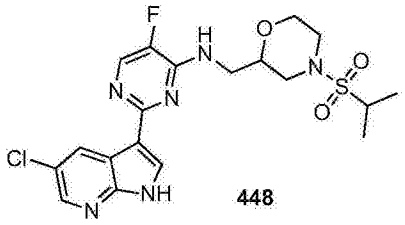
[2139] LCMS RT=1.7(M+1)448.4

[2140] 

447

[2141] 2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)吗啉-4-羧酸异丙酯(447)

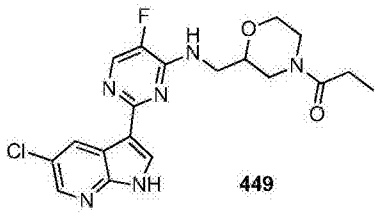
[2142] LCMS RT=2.0(M+1)449.3

[2143] 

448

[2144] 2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((4-(异丙基磺酰基)吗啉-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(448)

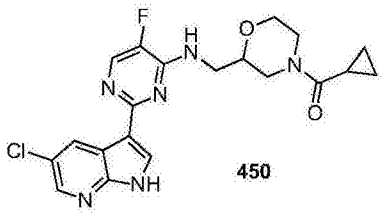
[2145] LCMS RT＝1.9(M+1)469.3

[2146] 

449

[2147] 1-(2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)吗啉代)丙-1-酮(449)

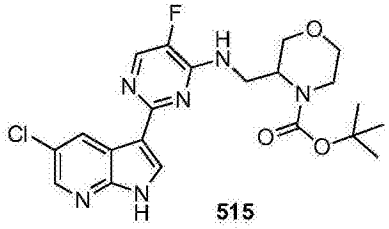
[2148] LCMS RT＝1.7(M+1)419.4

[2149] 

450

[2150] (2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)吗啉代)(环丙基)甲酮(450)

[2151] LCMS RT＝1.7(M+1)431.4

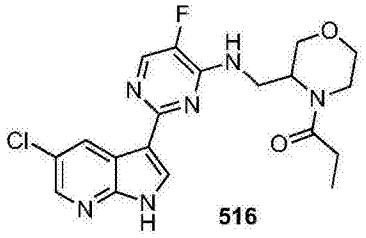
[2152] 

515

[2153] 3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(515)

[2154] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.38(s,1H),8.81(d,J＝2.0Hz,1H),8.49(d,J＝2.3Hz,1H),8.38(s,1H),8.08(d,J＝3.4Hz,1H),6.11(d,J＝5.0Hz,1H),4.44(d,J＝9.4Hz,1H),4.02-3.62(m,6H),3.55(dd,J＝2.4,12.1Hz,1H),3.35-3.27(m,1H)和1.40-1.22(m,9H)ppm

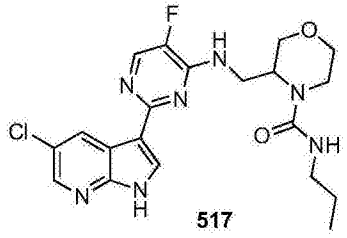
[2155] LCMS RT＝2.5(M+1)463.5。

[2156] 

516

[2157] 1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)吗啉代)丙-1-酮(516)

[2158] LCMS RT＝1.9(M+1)419.4

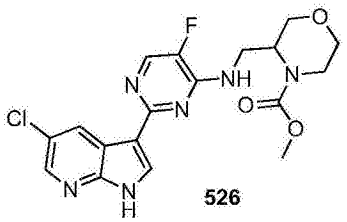
[2159] 

517

[2160] 3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-丙基吗啉-4-甲酰胺(517)

[2161] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.54(s,1H),8.76(d,J＝2.0Hz,1H),8.46(s,1H),8.32(d,J＝2.1Hz,1H),8.26(d,J＝3.9Hz,1H),8.08(d,J＝7.5Hz,1H),6.30(s,1H),4.28(s,1H),3.93-3.74(m,3H),3.51-3.47(m,2H),3.39-3.20(m,2H),2.95(dd,J＝6.2,13.1Hz,3H),1.35-1.25(m,2H)和0.76(t,J＝7.3Hz,3H)ppm。

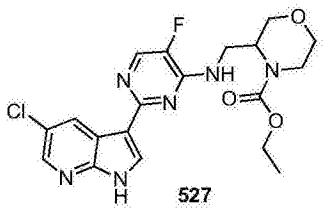
[2162] LCMS RT＝2.3(M+1)448.54。

[2163] 

526

[2164] 3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)吗啉-4-羧酸甲酯(526)

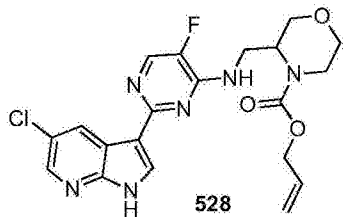
[2165] LCMS RT＝2.4(M+1)421.0。

[2166] 

527

[2167] 3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)吗啉-4-羧酸乙酯(527)

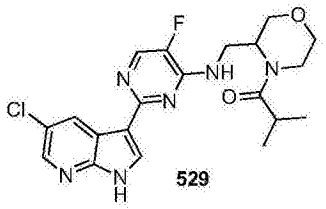
[2168] LCMS RT＝2.5(M+1)435.1。

[2169] 

528

[2170] 3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)吗啉-4-羧酸烯丙酯(528)

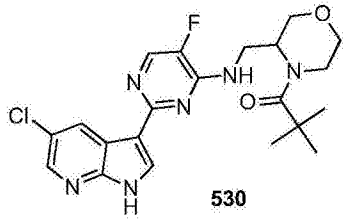
[2171] LCMS RT＝2.6(M+1)447.1。

[2172] 

529

[2173] 1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)吗啉代)-2-甲基丙-1-酮(529)

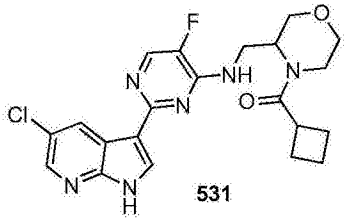
[2174] LCMS RT＝2.5(M+1)433.1。

[2175] 

530

[2176] 1-(3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)吗啉代)-2,2-二甲基丙-1-酮(530)

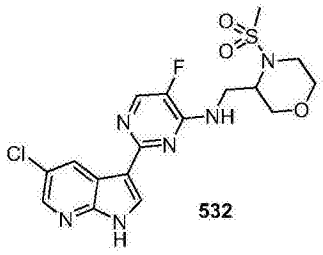
[2177] LCMS RT＝1.9(M+1)447.1。

[2178] 

531

[2179] (3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)吗啉代)(环丁基)甲酮(531)

[2180] LCMS RT＝2.6(M+1)445.1。

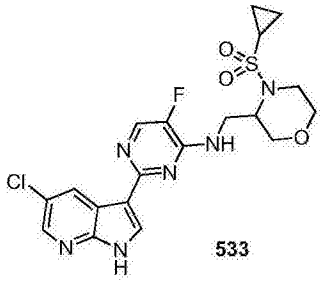
[2181] 

532

[2182] 2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((4-(甲磺酰基)吗啉-3-基)甲

基)嘧啶-4-胺(532)

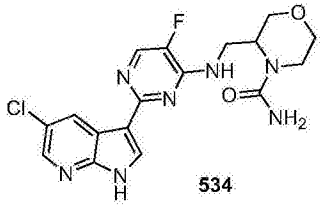
[2183] LCMS RT＝2.4(M+1)441.0。

[2184] 

533

[2185] 2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-((4-(环丙基磺酰基)吗啉-3-基)甲基)-5-氟嘧啶-4-胺(533)

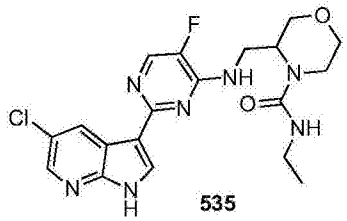
[2186] LCMS RT＝2.4(M+1)467.0。

[2187] 

534

[2188] 3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)吗啉-4-甲酰胺(534)

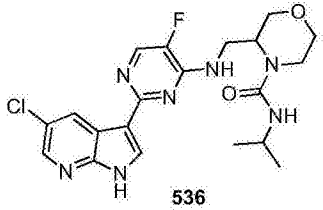
[2189] LCMS RT＝2.0(M+1)406.0。

[2190] 

535

[2191] 3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-乙基吗啉-4-甲酰胺(535)

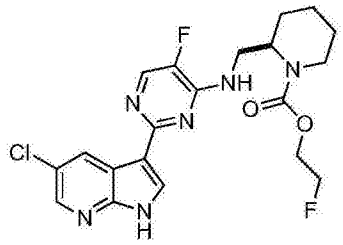
[2192] LCMS RT＝2.2(M+1)434.1。

[2193] 

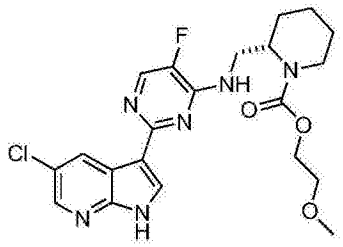
536

[2194] 3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-异丙基吗啉-4-甲酰胺(536)

[2195] LCMS RT＝2.3(M+1)448.1。

[2196] 

180



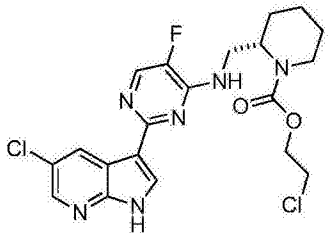
161

[2197] (R)-2-2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸氟乙酯(180)

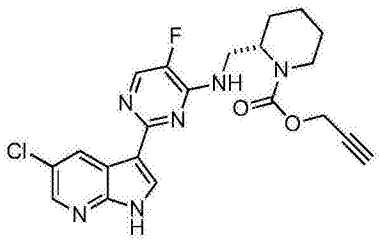
[2198] LCMS RT＝2.1(M+1)451.4。

[2199] (S)-2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸2-甲氧基乙酯(161)

[2200] LCMS RT＝2.8(M+1)463.4。

[2201] 

163



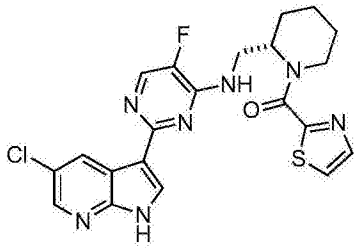
164

[2202] (S)-2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸2-氯乙基酯(163)

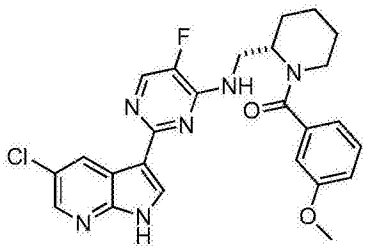
[2203] LCMS RT＝3.1(M+1)467.4。

[2204] (S)-2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸丙-2-炔酯(164)

[2205] LCMS RT＝3.0(M+1)443.5。

[2206] 

165



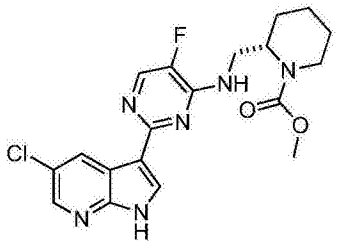
174

[2207] (S)-(2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(噻唑-2-基)甲酮(165)

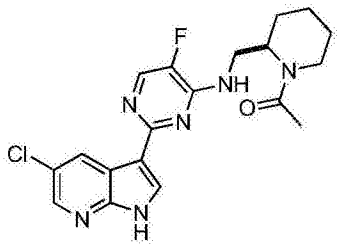
[2208] LCMS RT＝2.8(M+1)472.5。

[2209] (S)-(2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(3-甲氧基苯基)甲酮(174)

[2210] LCMS RT＝2.8(M+1)495.6。

[2211] 

166



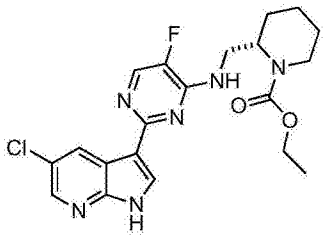
179

[2212] (S)-2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸甲酯(166)

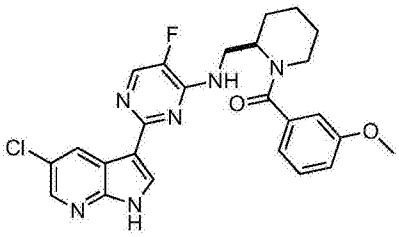
[2213] LCMS RT＝2.9(M+1)419.5。

[2214] (R)-1-(2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)乙酮(179)

[2215] LCMS RT＝2.5(M+1)403.4。

[2216] 

171



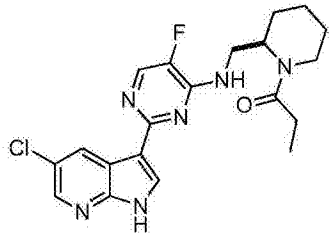
184

[2217] (S)-2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸乙酯(171)

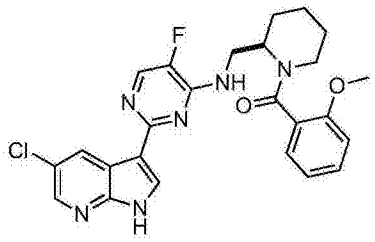
[2218] LCMS RT＝3.0(M+1)433.3。

[2219] (R)-(2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(3-甲氧基苯基)甲酮(184)

[2220] LCMS RT＝2.7(M+1)495.5。

[2221] 

208



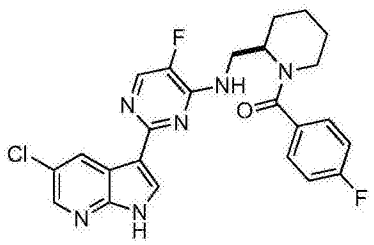
190

[2222] (R)-1-(2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-酮(208)

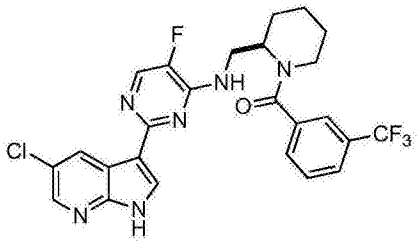
[2223] LCMS RT＝1.9(M+1)417.2。

[2224] (R)-(2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(2-甲氧基苯基)甲酮(190)

[2225] LCMS RT＝2.9(M+1)495.4。

[2226] 

209



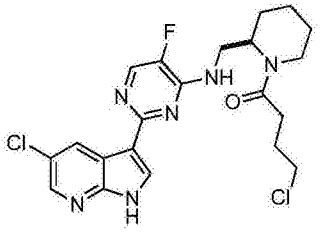
210

[2227] (R)-(2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(4-氟苯基)甲酮(209)

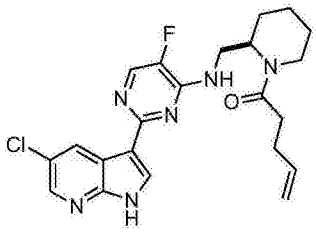
[2228] LCMS RT＝2.0(M+1)483.1。

[2229] (R)-(2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(3-(三氟甲基)苯基)甲酮(210)

[2230] LCMS RT＝2.2(M+1)533.1。

[2231] 

278



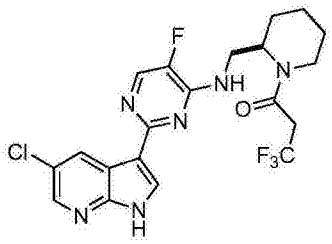
279

[2232] (R)-4-氯-1-(2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)丁-1-酮(278)

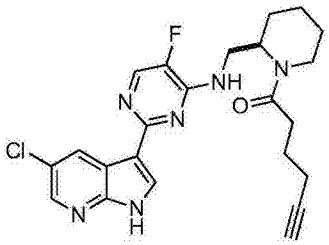
[2233] LCMS RT＝2.4(M+1)465.1。

[2234] (R)-1-(2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)戊-4-烯-1-酮(279)

[2235] LCMS RT＝2.1(M+1)443.2。

[2236] 

280



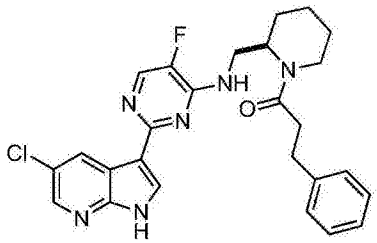
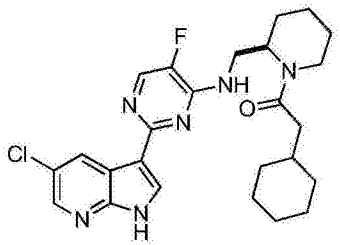
281

[2237] (R)-1-(2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮(280)

[2238] LCMS RT＝2.1(M+1)471.2。

[2239] (R)-1-(2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)己-5-炔-1-酮(281)

[2240] LCMS(M+1)454.2。

[2241]  

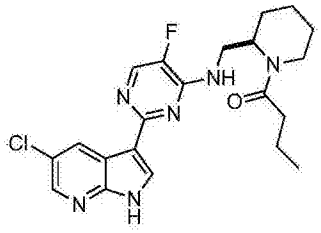
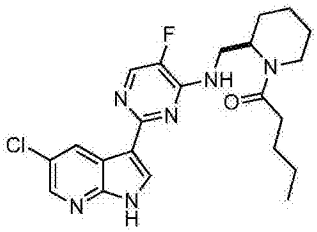
293 294

[2242] (R)-1-(2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-3-苯基丙-1-酮(293)

[2243] LCMS RT＝3.1(M+1)493.2。

[2244] (R)-1-(2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-环己基乙酮(294)

[2245] LCMS RT＝3.3(M+1)485.2。

[2246]  

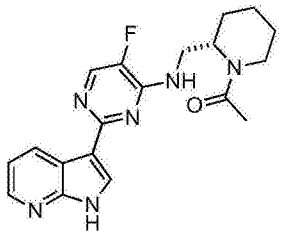
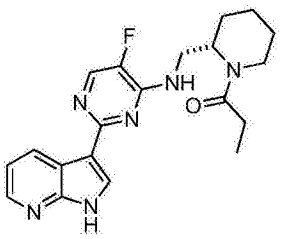
295 326

[2247] (R)-1-(2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)丁-1-酮(295)

[2248] LCMS RT＝2.9(M+1)431.2。

[2249] (R)-1-(2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)戊-1-酮(326)

[2250] LCMS RT＝3.0(M+1)445.2。

[2251]  

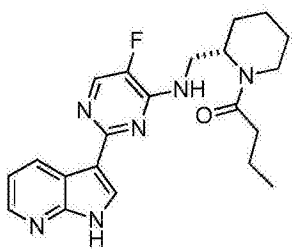
256 257

[2252] (S)-1-(2-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)乙酮(256)

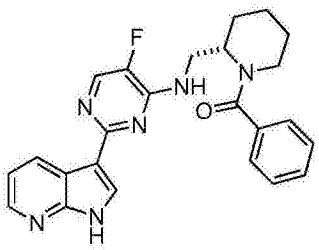
[2253] LCMS RT＝2.2(M+1)369.3。

[2254] (S)-1-(2-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-酮(257)

[2255] LCMS RT＝2.3(M+1)383.3。

[2256] 

258



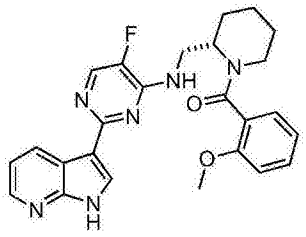
259

[2257] (S)-1-(2-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)丁-1-酮(258)

[2258] LCMS RT＝2.5(M+1)397.3。

[2259] (S)-(2-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮(259)

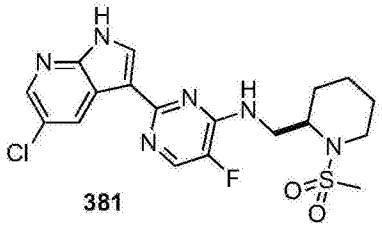
[2260] LCMS RT＝2.4(M+1)431.3。

[2261] 

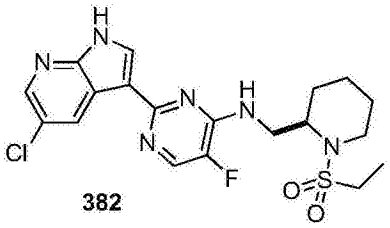
260

[2262] (S)-(2-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-基)(2-甲氧基苯基)甲酮(260)

[2263] LCMS RT＝2.4(M+1)461.3。

[2264] 

381



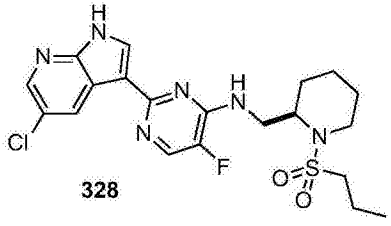
382

[2265] (R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(甲磺酰基)-哌啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(381)

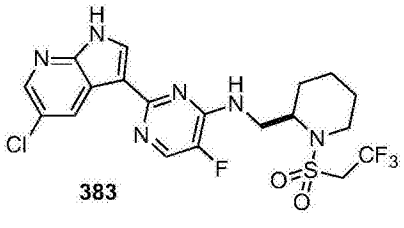
[2266] LCMS RT＝2.7min,(M+H)439.3。

[2267] (R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(乙磺酰基)-哌啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(382)

[2268] LCMS RT＝2.9min,(M+H)453.3。

[2269] 

328



383

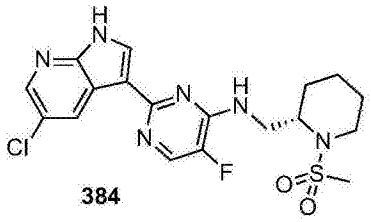
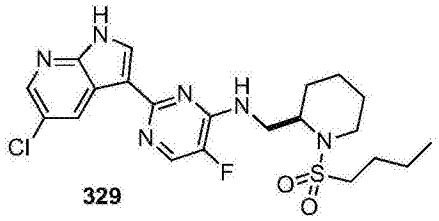
[2270] (R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(丙基磺酰基)哌啶-2-

基)甲基)嘧啶-4-胺(328)

[2271] LCMS RT＝2.2min,(M+H)467.1。

[2272] (R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(2,2,2-三氟-乙磺酰基)-哌啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(383)

[2273] LCMS RT＝3.0min,(M+H)507.3。

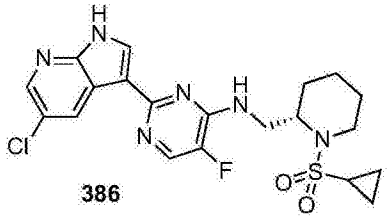
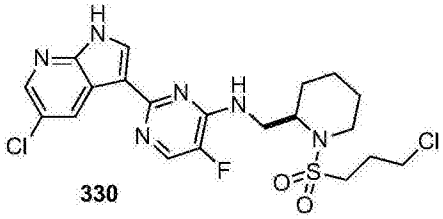
[2274] 
384

329

[2275] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(甲磺酰基)-哌啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(384)

[2276] LCMS RT＝2.7min,(M+H)439.3。

[2277] (R)-N-((1-(丁基磺酰基)哌啶-2-基)甲基)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(329)

[2278] LCMS RT＝2.3min,(M+H)481.2。

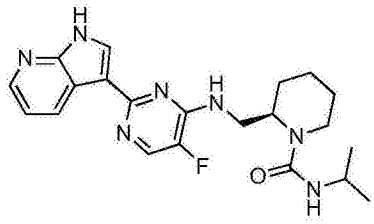
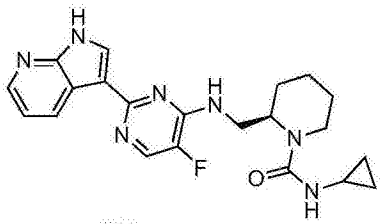
[2279] 
386

330

[2280] (S)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1-(环丙基磺酰基)-哌啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(386)

[2281] LCMS RT＝2.9min,(M+H)465.3。

[2282] (R)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-((1-(3-氯丙基磺酰基)哌啶-2-基)甲基)-5-氟嘧啶-4-胺(330)

[2283] LCMS RT＝2.2min,(M+H)501.1。

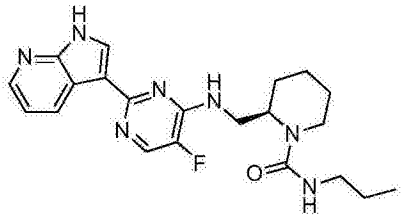
[2284] 
371

372

[2285] (R)-2-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-异丙基哌啶-1-甲酰胺(371)

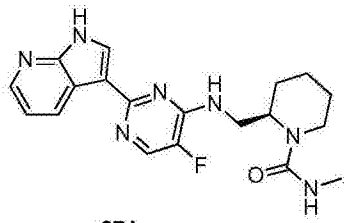
[2286] LCMS RT＝1.8min,(M+H)412.2。

[2287] (R)-N-环丙基-2-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-甲基)哌啶-1-甲酰胺(372)

[2288] LCMS RT＝1.9min,(M+H)424.2。

[2289] 

373



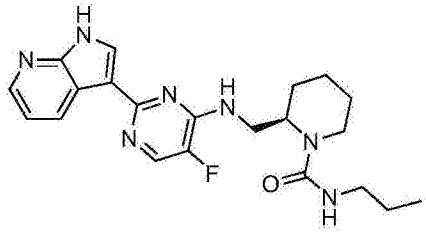
374

[2290] (R)-N-乙基-2-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-甲基)哌啶-1-甲酰胺(373)

[2291] LCMS RT＝1.7min,(M+H)398.2。

[2292] (R)-2-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺(374)

[2293] LCMS RT＝1.6min,(M+H)384.2。

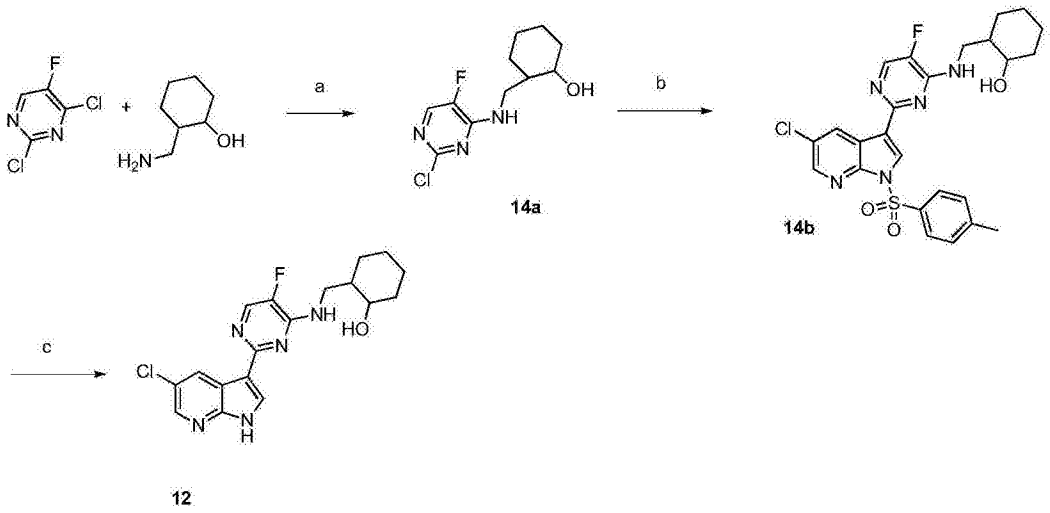
[2294] 

375

[2295] (R)-2-((5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)甲基)-正丙基哌啶-1-甲酰胺(375)

[2296] LCMS RT＝1.8min,(M+H)412.2。

[2297] 通用方案14

[2298] 

14a

14b

12

[2299] (a)$^{i}Pr_2NEt$、异丙醇,80℃;(b)5-氯-3-(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、$Pd(Ph_3P)_4$、Na_2CO_3、DME,130℃;(c)HCl/二氧杂环己烷、CH_2Cl_2;(d)异氰酸丙酯、吡啶、CH_2Cl_2

[2300] 1-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)环己醇(14a)的形成

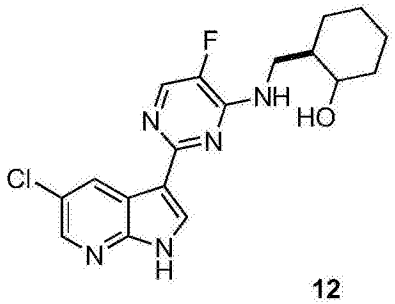
[2301] 向异丙醇(2mL)中的2-(氨基甲基)环己醇盐酸盐(0.09g,0.54mmol)和2,4-二氯-5-氟-嘧啶(0.10g,0.60mmol)溶液加入$^{i}Pr_2NEt$(0.21mL,1.20mmol)。在80℃下加热反应混合

物12h。减压浓缩反应混合物并且通过硅胶色谱法(25%-75%EtOAc/己烷)纯化所得的残留物,以获得所需产物14a。

[2302] LCMS(M+1)260.1,(M-1)258.3。

[2303] 2-((2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)环己醇(14b)的形成

[2304] 向二甲基乙酰胺中经脱气的5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.15g,0.35mmol)、1-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)环己醇14a(0.09g,0.35mmol)溶液和KOAc水溶液(1.04mL的1M溶液,1.04mmol)加入三苯基膦钯(0.04g,0.03mmol)。于微波中在140℃下加热反应混合物15min,然后冷却至室温。通过硅藻土过滤反应混合物,在真空中浓缩,并且通过制备型HPLC(0.1%TFA-H_2O/乙腈)纯化所得的粗残留物,以获得所需产物14b:LCMS RT=2.6(M+1)530.3。

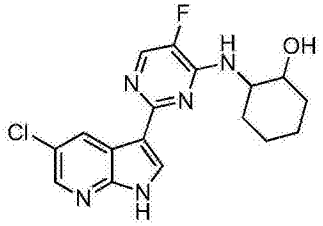
[2305] 

12

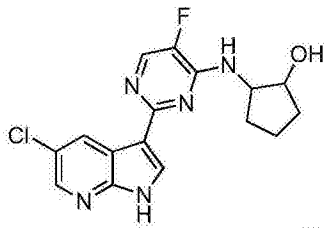
[2306] (2R)-2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)环己醇(12)的形成

[2307] 向THF(3mL)中的2-((2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)环己醇14b(0.10g,0.19mmol)溶液加入含水氢氧化锂(1mL的1N溶液)。在室温下搅拌反应混合物12h。通过制备型HPLC(0.1%TFA-H_2O/乙腈)纯化所得的残留物,以获得所需产物12。

[2308] LCMS FIA RT=1.9(M+1)376.2。

[2309] 

13



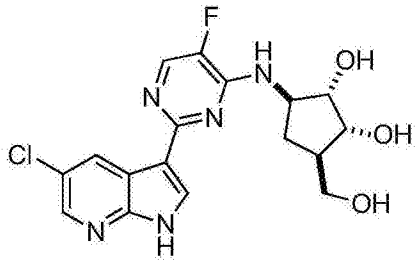
14

[2310] 2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己醇(13)

[2311] LCMS FIA RT=1.8(M+1)362.2。

[2312] 2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环戊醇(14)

[2313] LCMS FIA RT=1.0(M+1)348.3。

[2314] 

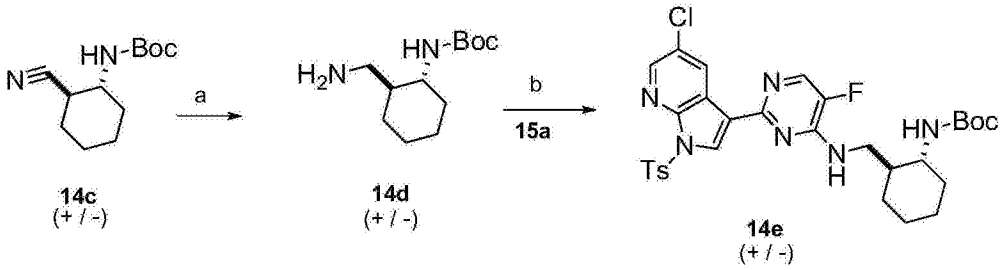
657

[2315] (1R,2S,3R,5R)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-5-(羟基甲基)环戊烷-1,2-二醇(657)

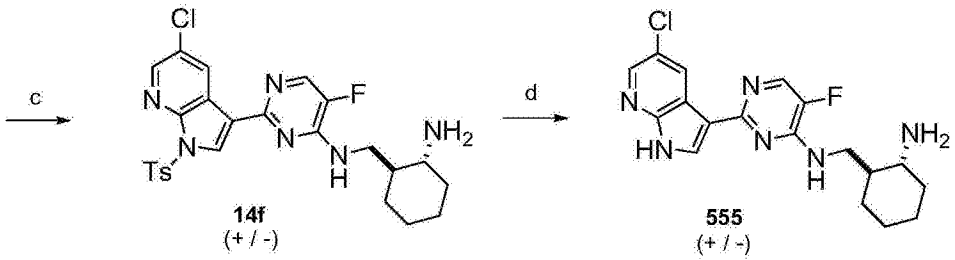
[2316] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ12.41(s,1H),8.80(d,J=2.3Hz,1H),8.28(d,J=2.4Hz,1H),8.25(s,1H),8.17(d,J=4.0Hz,1H),7.64(s,1H),4.80-4.50(m,3H),4.47(dd,J=7.5,14.8Hz,1H),3.89(dd,J=5.3,6.3Hz,1H),3.77(dd,J=5.1,5.0Hz,1H),3.50-3.37(m,2H),2.36-2.24(m,1H),2.04(dd,J=8.3,13.5Hz,1H),1.99(s,1H),1.27(td,J=8.4,4.4Hz,1H)和1.21(s,1H)ppm。

[2317] LCMS RT=3.0(M+1)399.4。

[2318] 通用方案14B



[2319]



[2320] (a)Raney-Ni、H_2(50PSI)、EtOH;(b)15a、THF,70℃;(c)TFA、CH_2Cl_2;(d)1N LiOH、THF,120℃

[2321] 反-2-(氨基甲基)环己基氨基甲酸叔丁酯(14d)的形成

[2322] 在H_2气(50PSI)中对反-2-氰基环己基氨基甲酸叔丁酯溶液和无水EtOH中Raney-Ni搅拌24h。过滤并蒸发溶剂后,然后进行快速色谱法(SiO_2、0-20%MeOH-CH_2Cl_2,梯度洗脱)提供为反式异构体外消旋混合物的目标化合物14d(286mg,66%收率):FIA(M+H)229.33。

[2323] 反-2-((2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基-氨基)甲基)环己基氨基甲酸叔丁酯(14e)的形成

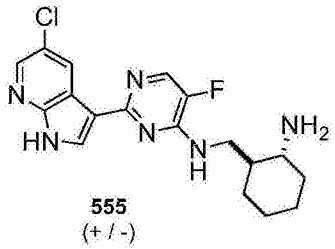
[2324] 在THF(10mL)中将5-氯-3-(5-氟-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶15a(0.42g,0.90mmol)和反-2-(氨基甲基)环己基氨基甲酸叔丁酯

(0.24g,1.06mmol)溶液加热至70℃。1.3h后,将混合物在真空中浓缩。快速色谱法(SiO_2、0-60%EA/Hex,梯度洗脱)提供所需为反式异构体外消旋混合物的所需中间体反-2-((2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)环己基氨基甲酸叔丁酯14e,将中间体进行下一反应,无需进一步纯化(0.52g,92%收率)。

[2325] N-((反-2-氨基环己基)甲基)-2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(14f)的形成

[2326] 用TFA(2.5mL)处理于CH_2Cl_2(5mL)中的反-2-((2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)环己基氨基甲酸叔丁酯14e(0.52g)溶液30min。在真空中浓缩溶液并将所得的粗物料置于CH_3CN中并在真空中浓缩几次以去除过多TFA并提供为反式异构体外消旋混合物的所需胺14f,为TFA盐,所需胺足够纯以用于下一反应中。

[2327] LCMS RT=1.93min,(M+H)529.0

[2328] 

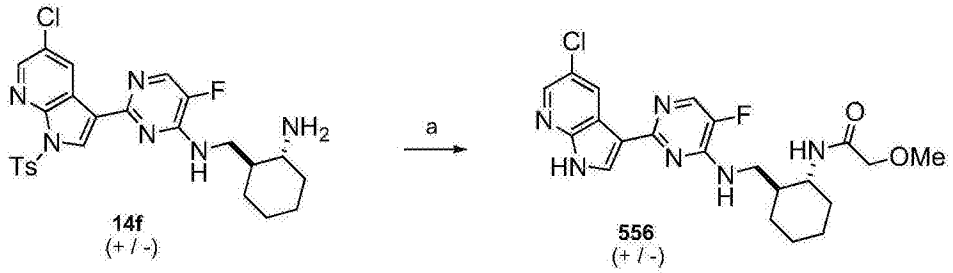
555
(+/-)

[2329] N-((反-2-氨基环己基)甲基)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(555)的形成

[2330] 在60℃下用LiOH(0.5mL,1.0M)处理于THF中的N-((反-2-氨基环己基)甲基)-2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺14f(0.050g,0.077mmol)溶液。5min后,在120℃下用EtOAc稀释溶液并且用盐水洗涤,过滤并在真空中浓缩。制备型HPLC提供为反式异构体外消旋混合物的所需化合物555(12mg,33%收率)。

[2331] ^1H NMR(300MHz,MeOD)δ8.75(d,J=2.4Hz,1H),8.31(d,J=2.4Hz,1H),8.29(s,1H),8.24(d,J=4.4Hz,1H),3.96(dd,J=5.8,14.4Hz,1H),3.73(dd,J=4.3,14.3Hz,1H),3.08-3.00(m,1H),2.05-1.87(m,3H),1.80(m,3H)和1.48-1.39(m,4H)ppm;LCMS RT=1.9min,(M+H)375.0。

[2332] 通用方案14C

[2333] 

14f
(+/-)
556
(+/-)

[2334] (a)i:RCOCl、DIEA、CH_2Cl_2;ii:1N LiOH、THF,120℃

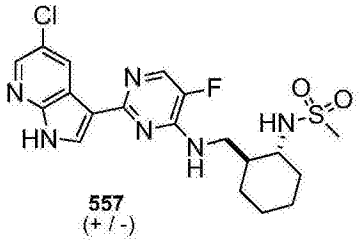
[2335] N-(反-2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)环己基)-2-甲氧基乙酰胺(556)

[2336] 在0℃下向CH_2Cl_2(2mL)中的N-((反-2-氨基环己基)甲基)-2-(5-氯-1-甲苯磺酰

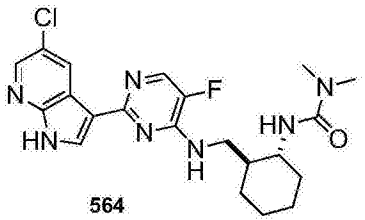
基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(0.060g,0.093mmol)和$^{i}Pr_2NEt$(0.057mL,0.330mmol)的冷却混合物加入2-甲氧基乙酰基氯(0.010g,0.098mmol)。5min后,使溶液升温至室温。3h后,将混合物在真空中浓缩,置于THF(1mL)中并在120℃下用LiOH(0.326mL,1.0M溶液)处理10min。将所得的混合物冷却至室温并进行分配,并且用EtOAc萃取水层并在真空中浓缩合并的有机物。制备型HPLC提供为TFA盐外消旋混合物的所需产物556(8.6mg,17%收率)。

[2337] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.74(d,J=2.3Hz,1H),8.42(s,1H),8.38(d,J=2.3Hz,1H),8.27(d,J=5.4Hz,1H),3.85-3.81(m,2H),3.75(d,J=8.5Hz,2H),3.26(s,3H),1.97-1.77(m,5H)和1.43-1.35(m,4H)ppm;LCMS RT=2.8min,(M+H)446.8。

[2338] 可按与556相同的方式制备以下类似物。

[2339] 

557
(+/-)



564
(+/-)

[2340] N-(反-2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)环己基)甲磺酰胺(557)的形成

[2341] 根据化合物36的工序(方案12B)使用N-((反-2-氨基环己基)甲基)-2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺14f和甲磺酰氯制备磺酰胺557,获得为反式异构体外消旋混合物的所需产物557。

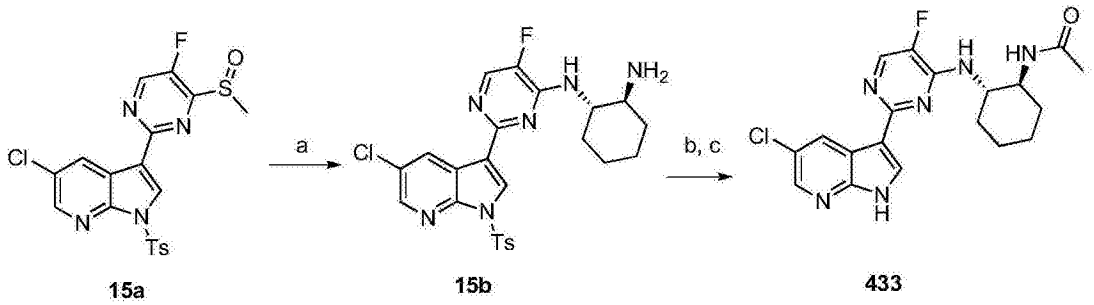
[2342] ^{1}H NMR(300.0MHz,MeOD)δ8.78(d,J=2.4Hz,1H),8.45(d,J=4.2Hz,1H),8.37(d,J=2.3Hz,1H),8.26(d,J=5.4Hz,1H),4.12(dd,J=4.5,13.7Hz,1H),3.89(dd,J=7.1,13.8Hz,1H),3.26-3.16(m,1H),3.00(s,3H),2.18-1.90(m,2H),1.79-1.74(m,2H)和1.50-1.25(m,4H)ppm;LCMS RT=2.8min,(M+H)452.6。

[2343] 3-(反-2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)环己基)-1,1-二甲脲(564)的形成

[2344] 根据化合物20的工序(方案12A)使用N-((反-2-氨基环己基)甲基)-2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺14f和二甲氨基甲酰氯制备脲564,获得为反式异构体外消旋混合物的所需产物564。

[2345] ^{1}H NMR(300.0MHz,MeOD)δ8.78(d,J=2.4Hz,1H),8.45(d,J=4.2Hz,1H),8.37(d,J=2.3Hz,1H),8.26(d,J=5.4Hz,1H),4.12(dd,J=4.5,13.7Hz,1H),3.89(dd,J=7.1,13.8Hz,1H),3.26-3.16(m,1H),3.00(s,3H),2.18-1.90(m,2H),1.79-1.74(m,2H)和1.50-1.25(m,4H)ppm;LCMS RT=1.9min,(M+H)445.7。

[2346] 通用方案15

[2347] 

[2348] (a)(1S,2S)-环已烷-1,2-二胺、THF,140℃;(b)AcCl、$^{i}Pr_2NEt$、CH_2Cl_2;(c)1M LiOH、DCE,150℃,微波20min

[2349] (1S,2S)-N1-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)环已烷-1,2-二胺(15b)的形成

[2350] 将5-氯-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶15a(0.25g,0.53mmol)和(1S,2S)-环已烷-1,2-二胺(0.12g,1.08mmol)溶于THF(3.0mL)中,并在小密封瓶中加热20min至140℃。在真空中蒸发溶剂并通过硅胶色谱法(0%-15%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残留物,以提供呈白色泡沫状固体的产物15b(220mg,79%收率)。

[2351] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.85(d,J=2.4Hz,1H),8.52(s,1H),8.40(d,J=2.4Hz,1H),8.13-8.09(m,3H),7.31-7.28(m,2H),5.14(d,J=6.6Hz,1H),3.96-3.85(m,1H),2.69(td,J=10.2,4.7Hz,1H),2.40(s,3H),2.33(d,J=5.6Hz,1H),2.12-2.06(m,1H),1.88-1.84(m,2H)和1.60-1.21(m,4H)ppm;LCMS RT=2.33(M+1)515.2。

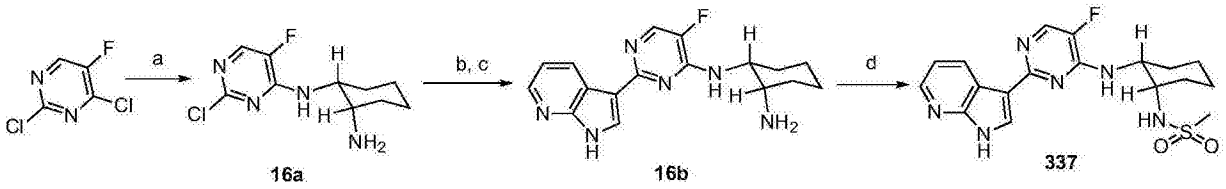
[2352] N-[(1S,2S)-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环已基]乙酰胺(433)的形成

[2353] 将(1S,2S)-N-[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]环已烷-1,2-二胺15b(0.100g,0.194mmol)溶于二氯甲烷(2mL)中并用$^{i}Pr_2NEt$(0.075g,0.101mL,0.583mmol)处理。加入乙酰基氯(0.021mL,0.291mmol)并且在室温下搅拌反应30min。减压蒸发挥发物,并且使残留物溶于二氯乙烷(2mL)中并用LiOH(0.097mL的1M溶液,0.971mmol)处理。于微波中在150℃下加热反应混合物10min。用EtOAc(5mL)和水(5mL)稀释反应混合物并且分离各层。用EtOAc(2x5mL)萃取水层,并且用Na_2SO_4干燥合并的有机萃取物并在真空中浓缩以提供粗产物,通过硅胶色谱法(0%-15%MeOH/CH_2Cl_2)纯化粗产物以提供N-[(1S,2S)-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环已基]乙酰胺433(34mg,44%收率)。

[2354] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ13.03(s,1H),9.10(s,1H),9.05(s,1H),8.67(d,J=2.1Hz,1H),8.48(d,J=5.4Hz,1H),8.43(d,J=2.3Hz,1H),7.97(d,J=7.7Hz,1H),4.15-4.07(m,1H),3.93-3.87(m,1H),2.20-2.15(m,1H),1.99-1.92(m,1H),1.85-1.79(m,2H),1.74(s,3H)和1.52-1.36(m,4H)ppm;LCMS RT=2.41(M+1)403.4。

[2355] 通用方案16

[2356]



[2357] (a)环己烷-顺-1,2-二胺、异丙醇、$^{i}Pr_2NEt$;(b)3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、$Pd(PPh_3)_4$、Na_2CO_3、DME:DCE,150℃,微波;(c)1M LiOH,150℃,微波;(d)$MeSO_2Cl$、$^{i}Pr_2NEt$、DMF:DCM

[2358] N1-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)环己烷-顺-1,2-二胺(16a)的形成

[2359] 将2,4-二氯-5-氟嘧啶(0.50g,2.99mmol)溶于异丙醇(7mL)中并且用$^{i}Pr_2NEt$(1.50mL,8.98mmol)处理。加入环己烷-顺-1,2-二胺(0.46g,4.03mmol)并且在室温下搅拌反应物过夜。蒸发溶剂并且将反应混合物稀释于EtOAc(15mL)中并用饱和$NaHCO_3$水溶于洗涤。用EtOAc(15mL)萃取水层并且用Na_2SO_4干燥合并的有机层并在真空中浓缩以提供粗产物。通过硅胶色谱法(5%-30%MeOH/CH_2Cl_2)纯化所得的粗产物,以提供呈白色固体的16a(370mg,50%收率)。

[2360] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.83(d,J=2.8Hz,1H),6.16(s,1H),4.08(s,1H),3.13(d,J=3.9Hz,1H)和1.84-1.44(m,8H)ppm;LCMSRT=0.8(M+1)245.1。

[2361] N1-(5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)环己烷-1,2-二胺(16b)的形成

[2362] 将3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.26g,0.65mmol)溶于DME(8mL)中并且用N1-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)环己烷-顺-1,2-二胺16a(0.16g,0.65mmol)处理。加入$Pd(PPh_3)_4$(0.10mg,0.08mmol)和2M含水Na_2CO_3(3.25mL)并且于微波中加热悬浮液20min至150℃。加入1M含水LiOH(5mL),并且于微波中再加热反应15min至150℃。减压蒸发有机溶剂并且用CH_2Cl_2(2x20mL)萃取液相。用Na_2SO_4干燥合并的有机相并且在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0%-100%CH_2Cl_2/EtOAc)纯化所得的残留物,以提供呈褐色泡沫的产物16b(140mg,66%收率)。

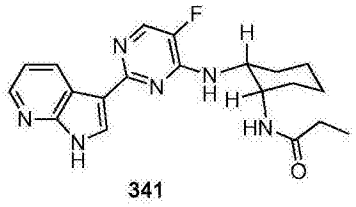
[2363] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.14(s,1H),8.66(d,J=8.0Hz,1H),8.29-8.22(m,3H),7.81(s,2H),7.28-7.19(m,2H),4.55(s,1H),3.74(s,1H)和1.92-1.49(m,8H)ppm;LCMS RT=1.8(M+1)327.2。

[2364] N-[顺-2-[[5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]甲磺酰胺(337)的形成

[2365] 将N1-(5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)环己烷-1,2-二胺16b(0.009g,0.027mmol)溶于CH_2Cl_2/DMF的8:2混合物(1mL)中并且用$^{i}Pr_2NEt$(0.019mL,0.110mmol)和甲磺酰氯(0.006mL,0.083mmol)处理。在室温下搅拌反应物过夜,在真空中浓缩并且通过用10%-90%乙腈/水和0.03%TFA进行HPLC纯化残留物,以提供化合物337。

[2366] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.47(s,1H),8.64(d,J=7.8Hz,1H),8.45-8.34(m,3H),7.29(dd,J=4.8,7.8Hz,1H),7.06(d,J=7.5Hz,1H),4.47-4.25(m,1H),4.05-3.89(m,1H),2.80(s,3H),1.95-1.62(m,6H)和1.49-1.24(m,2H)ppm;LCMS RT=2.3(M+1)405.3。

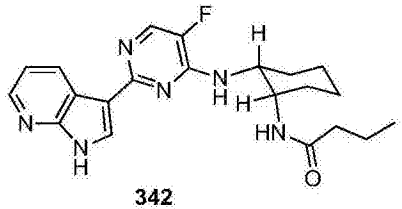
[2367] 可按与方案15或方案16中所述的方式相似的方式制备以下化合物:

[2368] 

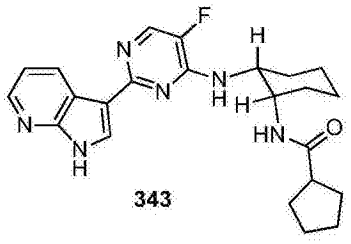
341

[2369] N-[顺-2-[[5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]-环己基]丙酰胺(341)

[2370] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.47(s,1H),8.65(d,J=8.1Hz,1H),8.49-8.23(m,3H),7.61(d,J=7.8Hz,1H),7.29(dd,J=4.7,8.0Hz,1H),4.39(d,J=19.5Hz,2H),2.10(q,J=7.6Hz,2H),1.79-1.64(m,6H),1.48(d,J=6.4Hz,2H)和0.91(t,J=7.6Hz,3H)ppm;LCMS RT=2.3(M+1)383.4。

[2371] 

342



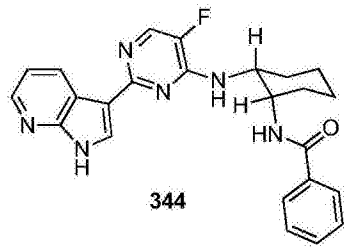
343

[2372] N-[顺-2-[[5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]丁酰胺(342)

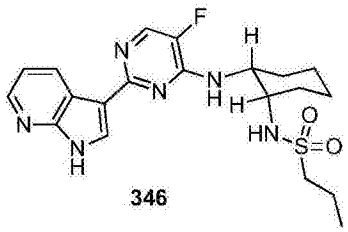
[2373] LCMS RT=2.5(M+1)397.4。

[2374] N-[顺-2-[[5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]环戊烷氨甲酰(343)

[2375] LCMS RT=2.7(M+1)423.4。

[2376] 

344



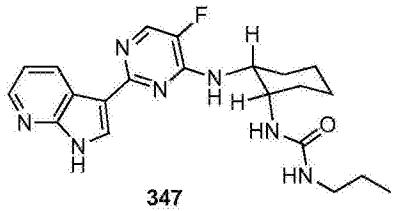
346

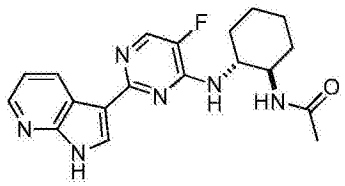
[2377] N-[顺-2-[[5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]苯甲酰胺(344)

[2378] LCMS RT=2.7(M+1)431.4。

[2379] N-[顺-2-[[5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]丙-1-磺酰胺(346)

[2380] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.41(s,1H),8.65(d,J=7.8Hz,1H),8.38-8.33(m,3H),7.28(dd,J=4.7,7.9Hz,1H),7.06(d,J=8.1Hz,1H),4.36(s,1H),3.88(s,1H),2.83(t,J=7.7Hz,2H),1.85-1.70(m,6H),1.59(q,J=7.8Hz,2H),1.47-1.24(m,2H)和0.82(t,J=7.4Hz,3H)ppm;LCMS RT=2.6(M+1)433.3。

[2381] 
347

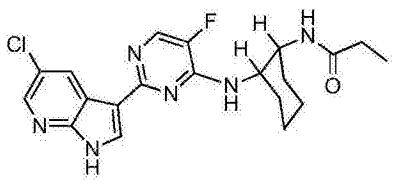

348

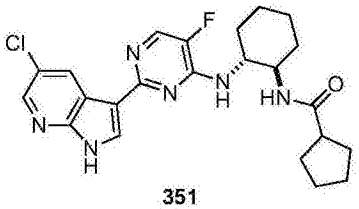
[2382] 1-[顺-2-[[5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]-3-丙基-脲(347)

[2383] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.47(s,1H),8.64(d,J=7.8Hz,1H),8.45-8.34(m,3H),7.29(dd,J=4.8,7.8Hz,1H),7.06(d,J=7.5Hz,1H),4.47-4.25(m,1H),4.05-3.89(m,1H),2.80(s,3H),1.95-1.62(m,6H)和1.49-1.24(m,2H)ppm;LCMS RT=2.4(M+1)412.4。

[2384] N-[(1R,2R)-2-[[5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]乙酰胺(348)

[2385] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.53(s,1H),8.66(d,J=7.6Hz,1H),8.43(s,1H),8.39-8.36(m,2H),7.91(d,J=7.9Hz,1H),7.32(dd,J=4.7,7.9Hz,1H),4.08-3.94(m,1H),3.86(d,J=8.4Hz,1H),2.13(d,J=24.3Hz,1H),1.95(d,J=10.2Hz,1H),1.81-1.73(m,2H),1.73(s,3H)和1.43-1.14(m,4H)ppm;LCMS RT=2.2(M+1)369.4。

[2386] 
349

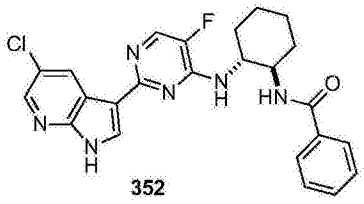

351

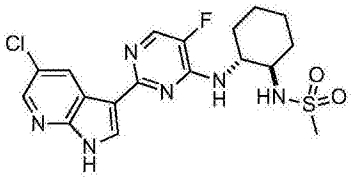
[2387] N-[反-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]丙酰胺(349)

[2388] LCMS RT=2.7(M+1)417.3。

[2389] N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]环戊烷氨甲酰(351)

[2390] LCMS RT=3.1(M+1)457.3。

[2391] 
352

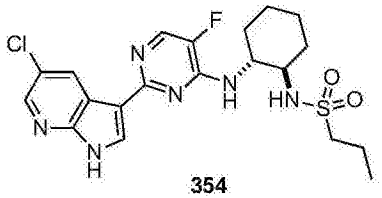
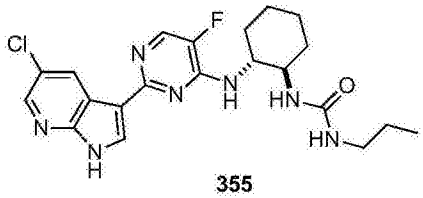

353

[2392] N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]苯甲酰胺(352)

[2393] LCMS RT=3.0(M+1)465.3。

[2394] N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]甲磺酰胺(353)

[2395] LCMS RT=2.7(M+1)439.4。

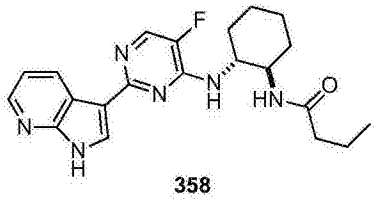
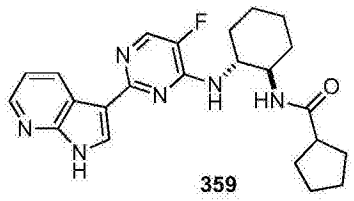
[2396]  354  355

[2397] N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]丙-1-磺酰胺(354)

[2398] LCMS RT＝3.0(M+1)467.3。

[2399] 1-[(1R,2R)-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-3-丙基-脲(355)

[2400] LCMS RT＝2.8(M+1)446.3。

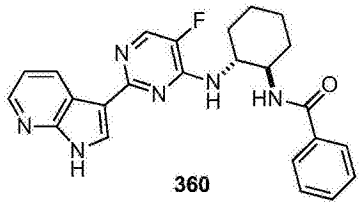
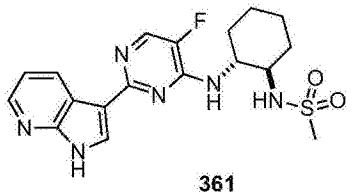
[2401]  358  359

[2402] N-[(1R,2R)-2-[[5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]丁酰胺(358)

[2403] LCMS RT＝2.5(M+1)397.4。

[2404] N-[(1R,2R)-2-[[5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]环戊烷氨甲酰(359)

[2405] LCMS RT＝2.7(M+1)423.4。

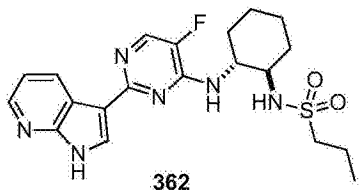
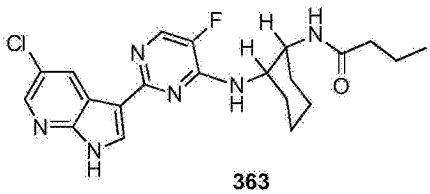
[2406]  360  361

[2407] N-[(1R,2R)-2-[[5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]苯甲酰胺(360)

[2408] LCMS RT＝2.63(M+1)431.4。

[2409] N-[(1R,2R)-2-[[5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]甲磺酰胺(361)

[2410] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.54(s,1H),8.66(d,J＝8.0Hz,1H),8.43-8.36(m,3H),7.32(dd,J＝4.7,7.9Hz,1H),7.21(d,J＝8.3Hz,1H),4.16(d,J＝9.3Hz,1H),3.35(d,J＝9.8Hz,1H),2.91(d,J＝8.9Hz,3H),2.12-2.02(m,2H),1.79-1.73(m,2H)和1.64-1.15(m,4H)ppm;LCMS RT＝2.4(M+1)405.3。

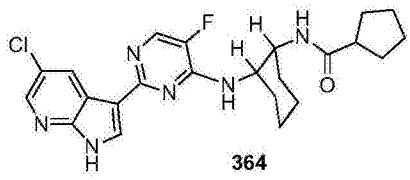
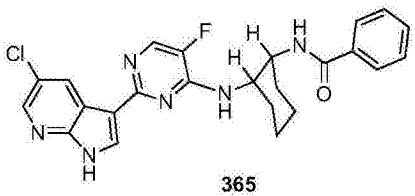
[2411]  362  363

[2412] N-[(1R,2R)-2-[[5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]丙-1-磺酰胺(362)

[2413] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.43(s,1H),8.68(d,J=7.9Hz,1H),8.38-8.33(m,3H),7.29(dd,J=4.7,7.8Hz,1H),7.17(d,J=8.6Hz,1H),4.14(d,J=6.9Hz,1H),3.33-3.26(m,1H),3.07-2.89(m,2H),2.07(d,J=12.6Hz,2H),1.76(d,J=7.9Hz,2H),1.61-1.33(m,6H)和0.90(t,J=7.4Hz,3H)ppm;LCMS RT=2.6(M+1)433.3。

[2414] N-[反-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]丁酰胺(363)

[2415] LCMS RT=2.9(M+1)431.3。

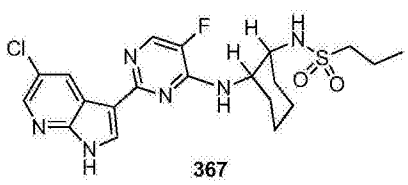
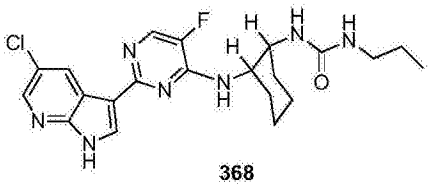
[2416]  364  365

[2417] N-[(反-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]环戊烷氨甲酰(364)

[2418] LCMS RT=3.1(M+1)457.3。

[2419] N-[反-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]苯甲酰胺(365)

[2420] LCMS RT=3.0(M+1)465.3。

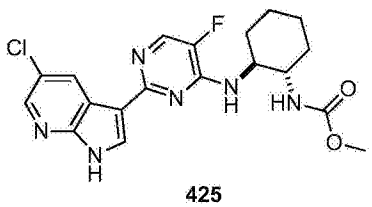
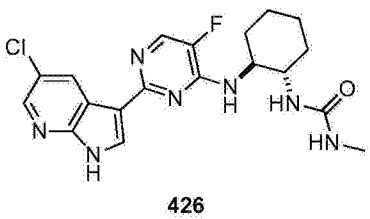
[2421]  367  368

[2422] N-[反-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]丙-1-磺酰胺(367)

[2423] LCMS RT=3.0(M+1)467.3。

[2424] 1-[反-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-3-丙基-脲(368)

[2425] LCMS RT=2.8(M+1)446.3。

[2426]  425  426

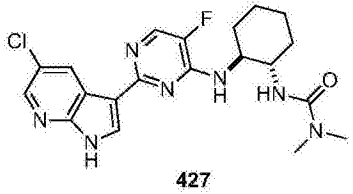
[2427] N-[(1S,2S)-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]氨基甲酸甲酯(425)

[2428] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ13.02(s,1H),9.10(s,2H),8.67(s,1H),8.44-8.40(m,2H),7.26(d,J=6.5Hz,1H),4.19(s,1H),3.66(d,J=9.8Hz,1H),3.48(s,3H),2.13(s,1H),

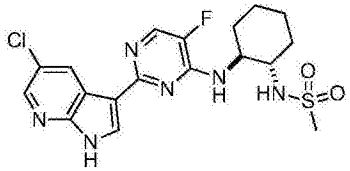
2.02(d,J=9.2Hz,1H),1.78(d,J=9.6Hz,2H)和1.47-1.34(m,4H)ppm;LCMS RT=2.1(M+1)419.2。

[2429] 1-[(1S,2S)-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-3-甲基-脲(426)

[2430] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.56(s,1H),8.70(d,J=2.2Hz,1H),8.35(dd,J=2.4,6.8Hz,2H),8.28(d,J=4.2Hz,1H),5.99(d,J=7.0Hz,1H),5.80-5.63(m,1H),3.91-3.87(m,1H),3.66-3.45(m,1H),2.54(s,3H),2.30(d,J=13.0Hz,1H),2.04(d,J=46.9Hz,1H),1.78(d,J=8.5Hz,2H)和1.56-1.23(m,4H)ppm;LCMS RT=2.5(M+1)419.5。

[2431] 

427



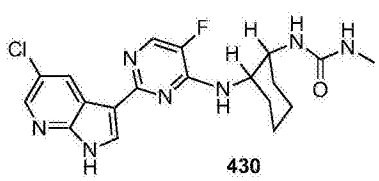
428

[2432] 3-[(1S,2S)-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-1,1-二甲基-脲(427)

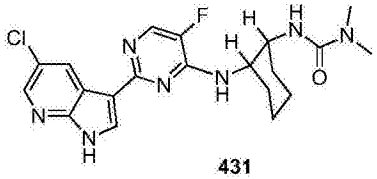
[2433] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.59(s,1H),8.72(d,J=2.3Hz,1H),8.41(d,J=2.7Hz,1H),8.35(d,J=2.3Hz,1H),8.29(d,J=4.4Hz,1H),8.23(s,1H),6.19(d,J=7.8Hz,1H),4.04-3.97(m,1H),3.78-3.69(m,1H),2.68(s,6H),2.31(d,J=11.6Hz,1H),1.95(d,J=9.8Hz,1H),1.79(d,J=10.4Hz,2H)和1.60-1.32(m,4H)ppm;LCMS RT=2.7(M+1)432.4。

[2434] N-[(1S,2S)-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]甲磺酰胺(428)

[2435] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.54(s,1H),8.72(d,J=2.3Hz,1H),8.38-8.29(m,3H),7.82(s,1H),7.21(d,J=8.3Hz,1H),4.52(brs,1H),4.12-4.05(m,1H),2.92(s,3H),2.09(d,J=12.8Hz,2H),1.78(brs,2H)和1.49-1.39(m,4H)ppm;LCMS RT=2.7(M+1)439.4。

[2436] 

430



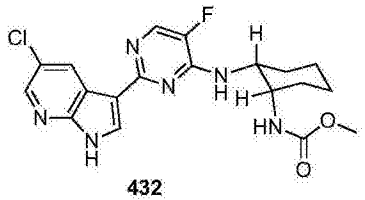
431

[2437] 1-[顺-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-3-甲基-脲(430)

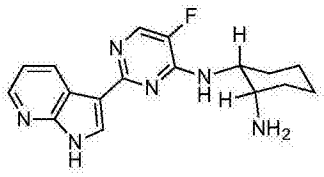
[2438] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.61(s,1H),8.68(d,J=2.2Hz,1H),8.39-8.31(m,4H),6.12(d,J=6.7Hz,1H),5.91-5.83(m,1H),4.29-4.13(m,1H),4.02-3.91(m,1H),2.55(s,3H),1.93(d,J=12.8Hz,1H)和1.74-1.53(m,7H)ppm;LCMS RT=2.6(M+1)418.5。

[2439] 3-[顺-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-1,1-二甲基-脲(431)

[2440] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.54(s,1H),8.68(d,J=2.3Hz,1H),8.33-8.29(m,3H),7.96(s,1H),5.72(d,J=6.9Hz,1H),4.36(s,1H),4.10(s,1H),2.76(s,6H),1.96-1.87(m,2H),1.74-1.63(m,4H)和1.55-1.45(m,2H)ppm;LCMS RT=2.8(M+1)432.4。

[2441] 

432



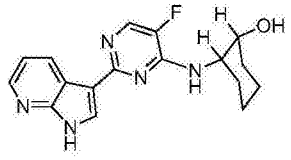
206

[2442] N-[顺-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]氨基甲酸甲酯(432)

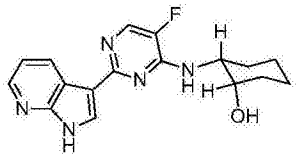
[2443] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.54(s,1H),8.67(d,J=2.2Hz,1H),8.35-8.29(m,3H),7.62(s,1H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),4.50-4.40(m,1H),4.20-4.10(m,1H),3.46(s,3H),1.87(d,J=10.9Hz,2H),1.71-1.65(m,4H)和1.43(d,J=7.4Hz,2H)ppm;LCMS RT=2.9(M+1)419。

[2444] N-[5-氟-2-(1H-吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]环己烷-顺-1,2-二胺(206)

[2445] LCMS RT=1.9(M+1)327.2.。

[2446] 

207



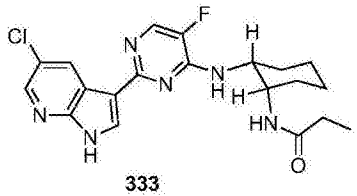
277

[2447] 反-2-[[5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]环己醇(207)

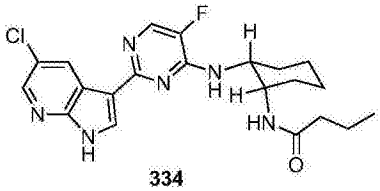
[2448] LCMS RT=2.2(M+1)328.2。

[2449] 顺-2-[[5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]环己醇(277)

[2450] LCMS RT=1.6(M+1)328.2。

[2451] 

333



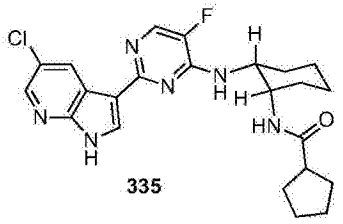
334

[2452] N-[顺-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]丙酰胺(333)

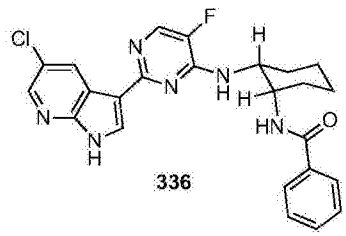
[2453] LCMS RT=2.7(M+1)417.4。

[2454] N-[顺-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]丁酰胺(334)

[2455] LCMS RT=2.9(M+1)431.4。

[2456] 

335



336

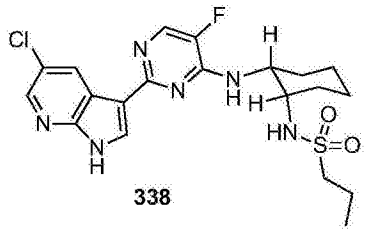
[2457] N-[顺-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己

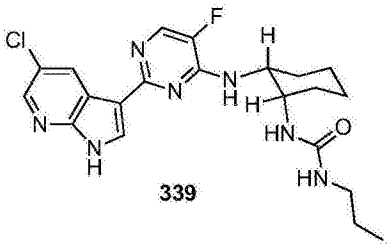
基]环戊烷氨甲酰(335)

[2458] LCMS RT＝3.1(M+1)457.3。

[2459] N-[顺-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]苯甲酰胺(336)

[2460] LCMS RT＝3.0(M+1)465.4。

[2461] 
338

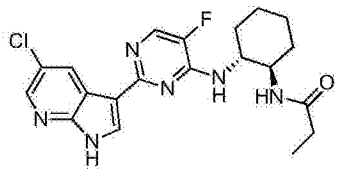

339

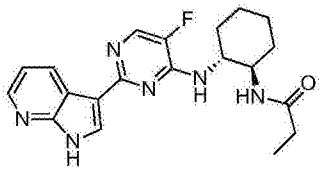
[2462] N-[顺-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]丙-1-磺酰胺(338)

[2463] LCMS RT＝2.9(M+1)467.3。

[2464] 1-[顺-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-3-丙基-脲(339)

[2465] LCMS RT＝2.9(M+1)446.3。

[2466] 
350

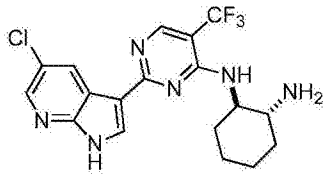

356

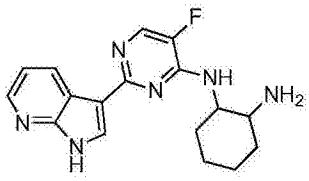
[2467] 1-[反-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-3-丙基-脲(350)

[2468] LCMS RT＝2.6(M+1)403.3。

[2469] N-[(1R,2R)-2-[[5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]丙酰胺(356)

[2470] LCMS RT＝2.3(M+1)383.4。

[2471] 
31

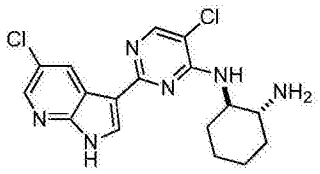

4

[2472] (1R,2R)-N1-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)环己烷-1,2-二胺(31)

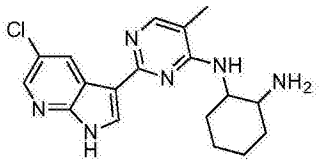
[2473] LCMS RT＝2.2(M+1)411.2。

[2474] N1-(5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)环己烷-1,2-二胺(4)

[2475] LCMS RT＝2.2(M+1)327.2。

[2476] 

115



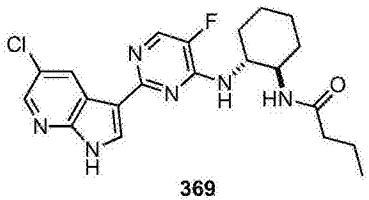
116

[2477] (1R,2R)-N1-(5-氯-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)环己烷-1,2-二胺(115)

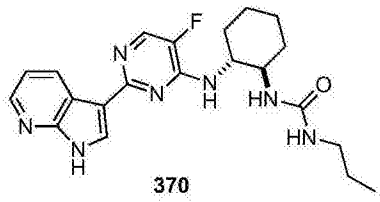
[2478] LCMS RT=1.3(M+1)377.2。

[2479] N1-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-4-基)环己烷-1,2-二胺(116)

[2480] LCMS RT=3.3(M+1)357.2。

[2481] 

369



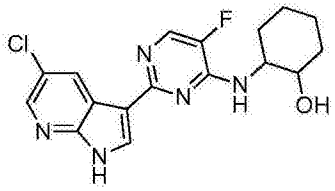
370

[2482] N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]丁酰胺(369)

[2483] LCMS RT=2.9(M+1)431.3。

[2484] 1-[(1R,2R)-2-[[5-氟-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]-3-丙基-脲(370)

[2485] LCMS RT=2.4(M+1)412.4。

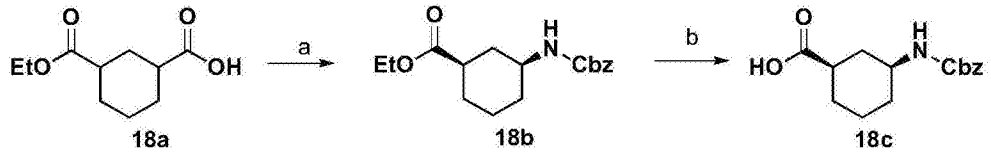
[2486] 

412

[2487] 2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-(2-甲氧基环己基)-嘧啶-4-胺(412)

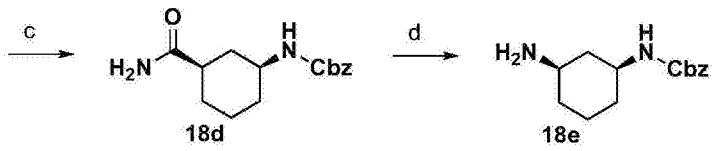
[2488] LCMS RT=3.5(M+1)376.4。

[2489] 通用方案18



18a 18b 18c

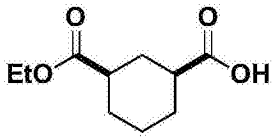
[2490]



18d 18e

[2491] i.DPPA、Et_3N、甲苯，110℃；ii BnOH，85℃；(b)LiOH、THF:H_2O(c)Boc_2O、吡啶、NH_4HCO_3、二氧杂环己烷；(d)BTIB、CH_3CN:H_2O

[2492] (1S,3R)-3-(乙氧基羰基)环己烷羧酸(18a)的形成

[2493] 

[2494] 可按照Barnett,C.J.,Gu,R.L.,Kobierski,M.E.,WO-2002024705,Stereoselective process for preparing cyclohexyl amine derivatives中所述的参考文献的工序制备(1S,3R)-3-(乙氧基羰基)环己烷羧酸。

[2495] (1R,3S)-3-苄氧基羰基氨基环己烷羧酸乙酯(18b)的形成

[2496] 将(1S,3R)-3-(乙氧基羰基)环己烷羧酸18a(10.0g,49.9mmol)溶于甲苯(100mL)中并且用三乙胺(7.6mL,54.9mmol)和DPPA(12.2mL,54.9mmol)处理。将所得的溶液加热至110℃并搅拌1h。冷却至70℃后，加入苯甲醇(7.7mL,74.9mmol)，并且将混合物加热至85℃过夜。将所得的溶液冷却至室温，倒入EtOAc(150mL)和水(150mL)中并且分离各层。用EtOAc(2x75mL)萃取水层并且用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤合并的有机萃取物，用Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0%-50%EtOAc/己烷)纯化粗物料，以提供用于下一步的无需进一步纯化的18b(15.3g，含有～25%苯甲醇)。

[2497] (1R,3S)-3-苄氧基羰基氨基环己烷羧酸(18c)的形成

[2498] 将(1R,3S)-3-苄氧基羰基氨基环己烷羧酸乙酯18b(36g,117.9mmol)溶于THF(144.0mL)中并且用于水(216.0mL)中的LiOH(5.647g,235.8mmol)溶液处理。搅拌过夜之后，用水(100mL)稀释反应混合物，用甲基叔丁基醚(150mL)洗涤并且通过加入3N HCl调至pH 3。用EtOAc(3x100mL)萃取酸性溶液，并且用水和盐水洗涤合并的有机层，在Na_2SO_4上干燥并且在真空中浓缩。

[2499] 用甲基叔丁基醚(30mL)研磨粗产物并且过滤以提供第一批晶体。用庚烷(20mL)处理滤液，浓缩至30mL并且使其在室温下静置3h以提供通过过滤收集的第二批晶体18c，总计14.4g(44%收率)。

[2500] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.33(m,5H),5.11(s,2H),4.68(s,1H),3.55(s,1H),2.44(d,J=11.0Hz,1H),2.32(d,J=11.7Hz,1H),2.03-1.86(m,3H)和1.48-0.88(m,4H)ppm。

[2501] N-[(1S,3R)-3-甲酰氨基环己基]氨基甲酸苄酯(18d)的形成

[2502] 向1,4-二氧杂环己烷(300mL)中的(1R,3S)-3-苄氧基羰基氨基环己烷羧酸18c(10.0g,36.1mmol)溶液加入吡啶(2.9mL,36.1mmol)，然后加入二碳酸二叔丁酯(10.7mL,46.9mmol)和碳酸氢铵(10.1g,126.2mmol)。3h后，加入另一份二碳酸二叔丁酯(1.5g,6.8mmol)和碳酸氢铵(1.5g,6.8mmol)并且继续搅拌过夜。通过加入2N HCl(400mL)淬灭反应物并搅拌1h。减压过滤所得的悬浮液，用2N HCl(50mL)、水(8x50mL)和己烷(3x50mL)洗涤并真空干燥，以提供呈白色固体的N-[(1S,3R)-3-甲酰氨基环己基]氨基甲酸苄酯18d(9.1g,91%)。

[2503] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.24(m,5H),5.08(s,2H),3.58-3.44(m,1H),2.38-2.21(m,1H),2.17(d,J=12.7,1H),2.05-1.78(m,8H),1.54-0.97(m,5H)。

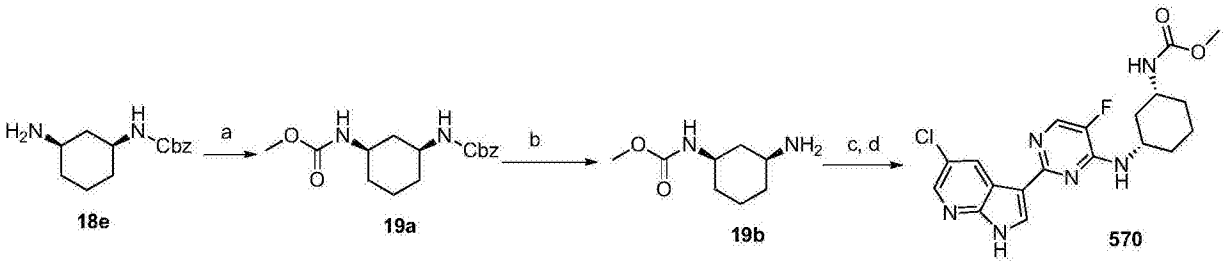
[2504] N-[(1S,3R)-3-氨基环己基]氨基甲酸苄酯(18e)

[2505] 将N-[(1S,3R)-3-甲酰氨基环己基]氨基甲酸苄酯18d(9.1g,32.9mmol)悬浮于乙腈(100mL)和水(100mL)的混合物中并且用二(三氟乙酰氧基)碘苯(15.5g,36.1mmol)处理。在室温下搅拌悬浮液过夜,然后用1N HCl(100mL)淬灭。蒸发乙腈后,用EtOAc(2x150mL)洗涤酸性水溶液。通过加入固体KOH将pH调至碱性并且用EtOAc(3x200mL)萃取所得的乳浊液。用Na_2SO_4干燥合并的有机层并在真空中浓缩以提供产物18e(6.2g,75%收率)。

[2506] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.31-7.45(m,5H),5.11(s,2H),4.90(br.s.,1H),3.58(br.s.,1H),2.72-2.97(m,1H),2.14(d,J=11.90Hz,1H),1.87-2.02(m,1H),1.73-1.87(m,2H),1.21-1.46(m,1H),0.89-1.18(m,3H)。

[2507] 通用方案19

[2508]



[2509] (a)MeOCOCl、Et_3N、THF;(b)H_2、Pd/C、EtOH;(c)5-氯-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶、THF,130℃,微波;(d)LiOH,130℃,微波

[2510] N-[(1R,3S)-3-苄氧基羰基-氨基环己基]氨基甲酸甲酯(19a)的形成

[2511] 将N-[(1S,3R)-3-氨基环己基]氨基甲酸苄酯18e(0.99g,3.99mmol)溶于THF(20mL)中并用氯甲酸甲酯(0.62mL,7.97mmol)处理,然后用三乙胺(1.67mL,11.96mmol)处理。在室温下搅拌1h后,减压蒸发溶剂并且将残留物稀释于CH_2Cl_2:EtOAc的1:3混合物(130mL)中并用1N HCl(50mL)和2N Na_2CO_3(50mL)洗涤。用Na_2SO_4干燥有机层并且减压浓缩,以获得呈白色固体的所需产物19a(1.09g,89%收率)。

[2512] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.21-7.37(m,5H),5.02(s,2H),4.26-4.62(m,1H),3.58(s,3H),3.34-3.54(m,2H),2.24(d,J=11.71Hz,1H),1.82-2.03(m,2H),1.72(dt,J=3.14,13.93Hz,1H),1.23-1.44(m,1H),0.79-1.02(m,3H)。

[2513] N-[(1R,3S)-3-氨基环己基]氨基甲酸甲酯(19b)的形成

[2514] 将N-[(1R,3S)-3-苄氧基羰基氨基环己基]氨基甲酸甲酯19a(1.09g,3.56mmol)溶于乙醇(100mL)中并且用10%Pd/C(0.38g,0.36mmol)处理。为烧瓶盖上盖子,脱气并装上氢气球并且搅拌过夜。在氮气中过滤反应混合物并在真空中浓缩,以提供呈白色固体的产物19b。

[2515] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ3.31-3.56(m,1H),3.03(s,4H),2.81(t,J=10.67Hz,1H),2.03-2.20(m,1H),1.71-2.01(m,3H),1.27-1.49(m,1H),0.92-1.14(m,3H)。

[2516] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]氨基甲酸甲酯(570)

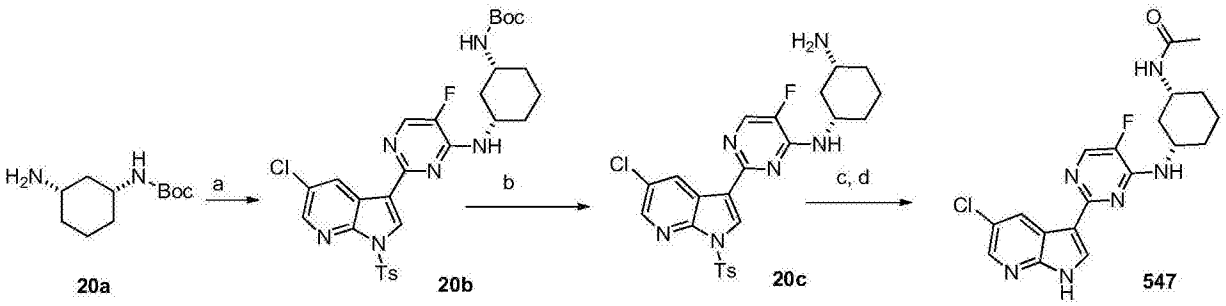
[2517] 将5-氯-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)-吡咯并[2,3-b]吡啶19b(2.04g,4.39mmol)和N-[(1R,3S)-3-氨基-环己基]氨基甲酸甲酯(0.60g,

3.14mmol)溶于THF(16mL)中并且于微波中加热20min至130℃。加入氢氧化锂(15.67mL的1M溶液,15.67mmol),并且于微波中在130℃下加热所得的混合物20min。将所得的溶液稀释于水(150mL)和乙酸乙酯(200mL)中并分离各层。用EtOAc(100mL)萃取水层并使有机层结合,用Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(40-100%EtOAc/己烷)纯化粗产物,然后用二氧杂环己烷中的4N HCl处理纯馏分,以提供呈灰白色固体的化合物盐酸盐570。

[2518] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.81(d,J=2.1Hz,1H),8.20(d,J=2.3Hz,1H),8.15(s,1H),7.97(d,J=4.1Hz,1H),4.26-4.18(m,1H),3.71-3.52(m,1H),3.59(s,3H),2.36(d,J=10.5Hz,1H),2.18(d,J=10.7Hz,1H),2.04-1.86(m,2H),1.57(s,1H)和1.43-1.15(m,3H)ppm;LCMS RT=2.0(M+1)419.4(M-1)417.3。

[2519] 通用方案20

[2520]



[2521] (a)5-氯-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶、THF;(b)CH_2Cl_2、三氟乙酸;(c)乙酰基氯、Et_3N、THF;(d)LiOH,130℃,微波。

[2522] N-[(1R,3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]氨基甲酸叔丁酯(20b)的形成

[2523] 将N-[(1R,3S)-3-氨基环己基]氨基甲酸叔丁酯20a(0.15g,0.70mmol)和5-氯-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶1a(0.49g,1.05mmol)溶于THF(30mL)并且在室温下搅拌过夜。减压蒸发溶剂并且通过两次硅胶色谱法纯化残留物,第一次用(0%-10%MeOH/CH_2Cl_2),第二次用(10%-50%EtOAc/己烷)以提供N-[(1R,3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]氨基甲酸叔丁酯(20b)(330mg,38%)。

[2524] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.74(d,J=2.4Hz,1H),8.58(s,1H),8.38(d,J=2.4Hz,1H),8.13(s,1H),8.09(t,J=3.3Hz,2H),7.29(d,J=8.1Hz,2H),5.02(d,J=7.1Hz,1H),4.47(d,J=7.7Hz,1H),4.25-4.16(m,1H),3.68(d,J=2.0Hz,1H),2.48(d,J=11.7Hz,1H),2.38(s,3H),2.26(d,J=12.8Hz,1H),2.11(d,J=11.9Hz,1H),1.95-1.89(m,1H),1.69-1.56(m,1H),1.44(s,9H)和1.28-1.11(m,3H)ppm。

[2525] (1R,3S)-N1-[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]环己烷-1,3-二胺(20c)的形成

[2526] 将N-[(1R,3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]氨基甲酸叔丁酯(20b)(0.33g,0.53mmol)溶于CH_2Cl_2(10mL)并且用三氟乙酸(2mL)处理。搅拌2h后,减压蒸发溶剂并且使所得的残留物通过聚合物负载碳酸盐柱,以提供(1R,3S)-N1-[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-

氟-嘧啶-4-基]环己烷-1,3-二胺20c(0.25g,0.43mmol,81%)的游离碱。

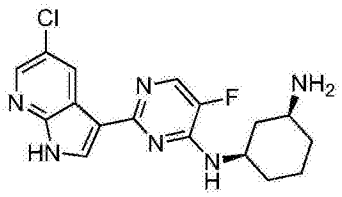
[2527] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.76(dd,J=2.4,6.3Hz,1H),8.52-8.49(m,1H),8.39(d,J=2.4Hz,1H),8.14-8.04(m,3H),7.29(d,J=7.5Hz,2H),5.61(s,1H),4.28-4.16(m,1H),3.19-3.10(m,1H),2.39(s,3H),2.39-2.31(m,1H),2.08-1.90(m,3H),1.63-1.50(m,1H)和1.40-1.17(m,3H)ppm。

[2528] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]乙酰胺(547)的形成

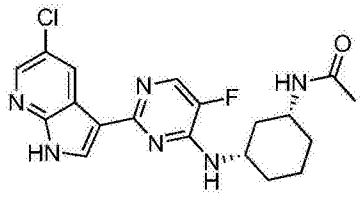
[2529] 将(1R,3S)-N1-[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]环己烷-1,3-二胺20c(0.050g,0.097mmol)溶于THF(1.0mL)中并且用三乙胺(0.041mL,0.290mmol)和乙酰基氯(0.013mL,0.190mmol)处理。搅拌过夜之后,蒸发溶剂并且将残留物置于THF(1.0mL)中并用1M LiOH(1.0mL,1.0mmol)处理。于微波中加热反应混合物10min至130℃。减压蒸发溶剂,并且通过使用5%-70%H_2O/乙腈和0.1%TFA进行HPLC纯化残留物。将纯化馏分浓缩至干以提供产物的TFA盐,将TFA盐溶于MeOH并且使其通过聚合物键合型碳酸盐筒以提供产物547的游离碱。

[2530] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.81(s,1H),8.20(s,1H),8.15(s,1H),7.99(d,J=4.1,1H),4.23(t,J=11.4,1H),3.90(t,J=11.4,1H),2.35(d,J=11.6,1H),2.20(d,J=12.5,1H),2.00(d,J=15.9,2H),1.92(s,3H),1.67(dd,J=26.3,13.2,1H),1.53-1.06(m,3H)ppm LCMS RT=2.1(M+1)403.2。

[2531] 可通过与方案19和方案20中所述的方法相似的方法制备以下化合物:

[2532] 

542



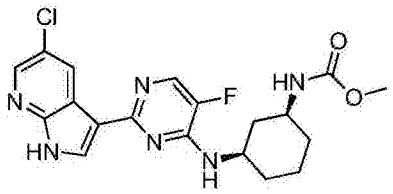
576

[2533] (1R,3S)-N1-[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]环己烷-1,3-二胺(542)

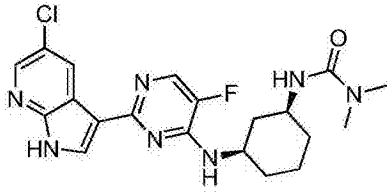
[2534] LCMS RT=1.4(M+1)361.4。

[2535] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]乙酰胺(576)

[2536] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.81(s,1H),8.20(s,1H),8.15(s,1H),7.99(d,J=4.1,1H),4.23(t,J=11.4,1H),3.90(t,J=11.4,1H),2.35(d,J=11.6,1H),2.20(d,J=12.5,1H),2.00(d,J=15.9,2H),1.92(s,3H),1.67(dd,J=26.3,13.2,1H),1.53-1.06(m,3H)ppm;LCMS RT=1.8(M+1)403(M-1)401.4。

[2537] 

548



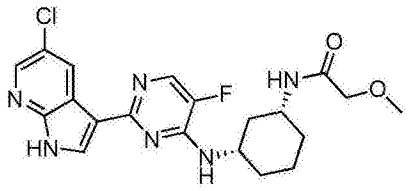
549

[2538] N-[(1S,3R)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]氨基甲酸甲酯(548)

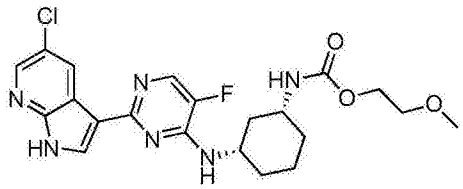
[2539] LCMS RT＝2.8(M+1)419.5。

[2540] 3-[(1S,3R)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-1,1-二甲基-脲(549)

[2541] LCMS RT＝2.6(M+1)432.5。

[2542] 

591



592

[2543] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-2-甲氧基-乙酰胺(591)

[2544] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.82(d,J＝2.4Hz,1H),8.21(d,J＝2.3Hz,1H),8.16(s,1H),7.99(d,J＝4.1Hz,1H),4.29-4.21(m,1H),4.04-3.96(m,1H),3.87(s,2H),3.40(s,3H),2.34(d,J＝11.6Hz,1H),2.21(d,J＝12.5Hz,1H),2.02-1.93(m,2H),1.74-1.62(m,1H)和1.54-1.28(m,3H)ppm。

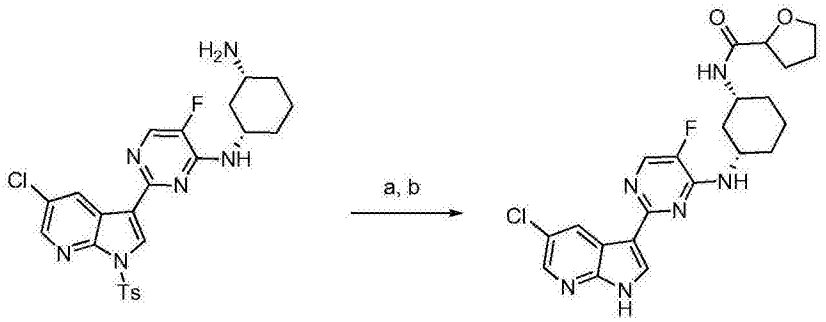
[2545] LCMS RT＝2.6(M+1)433.4。

[2546] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]氨基甲酸2-甲氧基乙酯(592)

[2547] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.84(s,1H),8.21(s,1H),8.16(s,1H),7.99(d,J＝3.97Hz,1H),4.18-4.34(m,1H),4.14(br.s.,2H),3.49-3.74(m,3H),3.3(s,3H)2.38(d,J＝9.06Hz,1H),2.19(d,J＝13.41Hz,1H),1.84-2.11(m,2H),1.51-1.78(m,1H),1.12-1.47(m,3H)ppm。

[2548] LCMS RT＝2.5(M+1)463.4。

[2549] 通用方案21：

[2550] 

20c

638

[2551] (a)四氢呋喃-2-羧酸、EDC、HOBt、DIPEA、CH_2Cl_2,室温;(b)LiOH,130℃,微波

[2552] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]四氢呋喃-2-甲酰胺盐酸盐(638)的形成

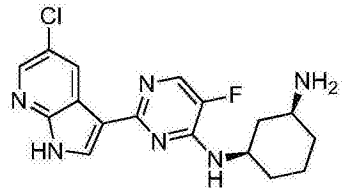
[2553] 向CH_2Cl_2(3mL)中的(1S,3R)-N1-[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]环己烷-1,3-二胺20c(60mg,0.12mmol)溶液加入四氢呋喃-2-

羧酸(20.3mg,0.17mmol)、EDC(26.8mg,0.14mmol)、HOBt(17.8mg,0.12mmol)和DIPEA(60.2mg,0.47mmol),并且在室温下搅拌反应混合物过夜。减压蒸发溶剂,并且将残留物溶于THF(4mL)中并用1M含水氢氧化锂(3.0mL,3.0mmol)处理。于微波中加热反应混合物20min至130℃。减压蒸发溶剂,并通过使用5-70%MeOH//H_2O和6mM HCl进行HPLC 15min纯化残留物。浓缩纯化馏分以提供N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]四氢呋喃-2-甲酰胺的盐酸盐638。

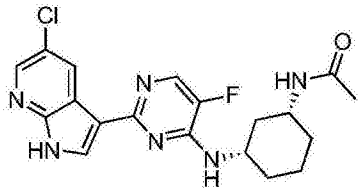
[2554] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.55(d,J=1.0Hz,1H),8.46-8.45(m,1H),8.29-8.27(m,2H),4.28(d,J=6.1Hz,2H),4.00-3.87(m,3H),2.36-2.16(m,3H),2.00-1.91(m,5H)和1.75-1.41(m,4H)ppm。

[2555] LCMS RT=3.77(M+1)459.37,(M-1)457.35。

[2556] 可按照与方案19、方案20和方案21中所述的方法相似的方法制备以下化合物:

[2557] 

542



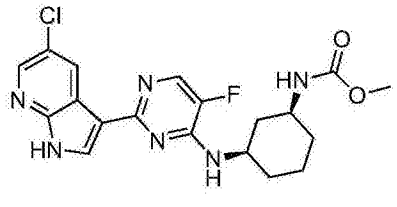
576

[2558] (1R,3S)-N1-[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]环己烷-1,3-二胺(542)

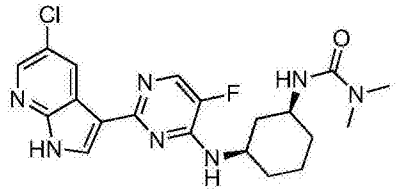
[2559] LCMS RT=1.4(M+1)361.4。

[2560] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]乙酰胺(576)

[2561] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.81(s,1H),8.20(s,1H),8.15(s,1H),7.99(d,J=4.1,1H),4.23(t,J=11.4,1H),3.90(t,J=11.4,1H),2.35(d,J=11.6,1H),2.20(d,J=12.5,1H),2.00(d,J=15.9,2H),1.92(s,3H),1.67(dd,J=26.3,13.2,1H),1.53-1.06(m,3H)ppm;LCMS RT=1.8(M+1)403(M-1)401.4。

[2562] 

548



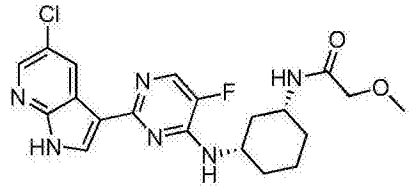
549

[2563] N-[(1S,3R)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]氨基甲酸甲酯(548)

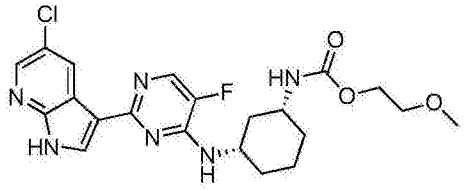
[2564] LCMS RT=2.8(M+1)419.5。

[2565] 3-[(1S,3R)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-1,1-二甲基-脲(549)

[2566] LCMS RT=2.6(M+1)432.5。

[2567] 

591



592

[2568] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-2-甲氧基-乙酰胺(591)

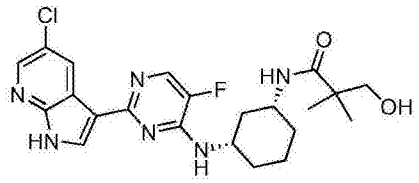
[2569] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.82(d,J=2.4Hz,1H),8.21(d,J=2.3Hz,1H),8.16(s,1H),7.99(d,J=4.1Hz,1H),4.29-4.21(m,1H),4.04-3.96(m,1H),3.87(s,2H),3.40(s,3H),2.34(d,J=11.6Hz,1H),2.21(d,J=12.5Hz,1H),2.02-1.93(m,2H),1.74-1.62(m,1H)和1.54-1.28(m,3H)ppm。

[2570] LCMS RT=2.6(M+1)433.4。

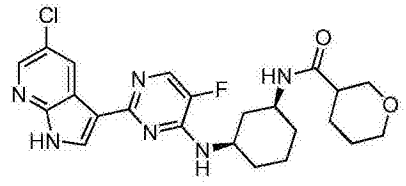
[2571] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]氨基甲酸2-甲氧基乙酯(592)

[2572] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.84(s,1H),8.21(s,1H),8.16(s,1H),7.99(d,J=3.97Hz,1H),4.18-4.34(m,1H),4.14(br.s.,2H),3.49-3.74(m,3H),3.3(s,3H)2.38(d,J=9.06Hz,1H),2.19(d,J=13.41Hz,1H),1.84-2.11(m,2H),1.51-1.78(m,1H),1.12-1.47(m,3H)ppm。

[2573] LCMS RT=2.5(M+1)463.4。

[2574] 

650



633

[2575] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-3-羟基-2,2-二甲基-丙酰胺盐酸盐(650)

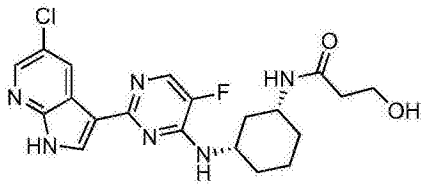
[2576] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.56-8.54(m,2H),8.34(s,1H),8.30(t,J=5.4Hz,1H),4.29(t,J=11.4Hz,1H),3.93(t,J=11.6Hz,1H),3.54(s,2H),2.34(d,J=10.8Hz,1H),2.18(d,J=11.4Hz,1H),2.01(d,J=11.3Hz,2H),1.73-1.37(m,4H)和1.15(s,6H)ppm。

[2577] LCMS RT=3.79(M+1)461.38,(M-1)459.4。

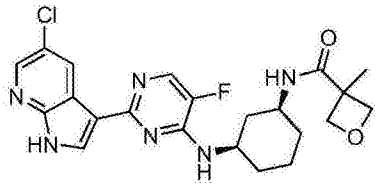
[2578] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]四氢吡喃-3-甲酰胺盐酸盐(633)

[2579] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.64(d,J=2.2Hz,1H),8.51(s,1H),8.36(d,J=2.2Hz,1H),8.29(d,J=5.5Hz,1H),4.39(t,J=11.9Hz,1H),3.93-3.82(m,3H),3.54-3.30(m,2H),2.52-2.43(m,1H),2.37-2.33(m,1H),2.20(d,J=11.6Hz,1H),2.01(d,J=11.3Hz,2H),1.90-1.88(m,1H),1.83-1.63(m,4H)和1.59-1.26(m,3H)ppm。

[2580] LCMS RT=3.25(M+1)473.42,(M-1)471.1。

[2581] 

634



635

[2582] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-3-羟基-丙酰胺盐酸盐(634)

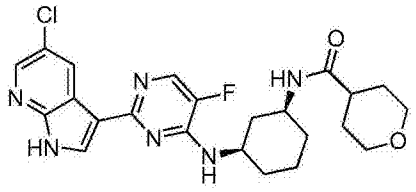
[2583] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.61(d,J=2.1Hz,1H),8.53(s,1H),8.35(d,J=2.0Hz,1H),8.29(d,J=5.5Hz,1H),4.37(t,J=11.2Hz,1H),3.95(s,1H),3.80(s,2H),2.42(t,J=5.5Hz,3H),2.20(d,J=11.5Hz,1H),2.03(d,J=11.0Hz,2H)和1.76-1.29(m,4H)ppm。

[2584] LCMS RT=3.47(M+1)433.21,(M-1)431.3。

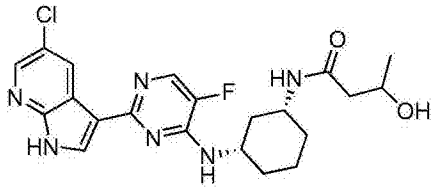
[2585] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-3-甲基-氧杂环丁烷-3-甲酰胺盐酸盐(635)

[2586] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.48-8.45(m,2H),8.29-8.23(m,2H),4.84(d,J=6.0Hz,1H),4.38(d,J=6.0Hz,1H),4.26-4.23(m,1H),3.96(s,1H),3.77-3.62(m,2H),2.36(s,1H),2.18(d,J=11.5Hz,1H),2.02(d,J=12.3Hz,2H),1.70-1.25(m,4H)和1.59(s,3H)ppm。

[2587] LCMS RT=3.12(M+1)459.38,(M-1)457.4。

[2588] 

636



640

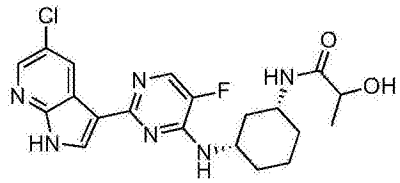
[2589] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]四氢吡喃-4-甲酰胺盐酸盐(636)

[2590] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.64(d,J=2.3Hz,1H),8.51(s,1H),8.36(d,J=2.3Hz,1H),8.29(d,J=5.6Hz,1H),4.44-4.36(m,1H),3.96-3.87(m,3H),3.47-3.37(m,2H),2.49-2.35(m,2H),2.21(d,J=12.4Hz,1H),2.02(d,J=11.9Hz,2H)和1.83-1.23(m,8H)ppm。LCMS RT=3.12(M+1)473.4,(M-1)471.4。

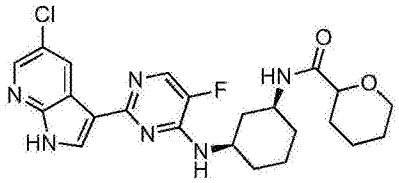
[2591] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-3-羟基-丁酰胺盐酸盐(640)

[2592] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.69(d,J=2.3Hz,1H),8.51(s,1H),8.37(d,J=2.2Hz,1H),8.29(d,J=5.6Hz,1H),4.43(t,J=11.9Hz,1H),4.14(q,J=6.1Hz,1H),3.94(t,J=11.9Hz,1H),2.40-2.19(m,4H),2.03(d,J=8.2Hz,2H),1.78-1.69(m,1H),1.59-1.44(m,3H)和1.18(d,J=6.1Hz,3H)ppm。

[2593] LCMS RT=3.37(M+1)447.41,(M-1)445.1。

[2594] 

642



651

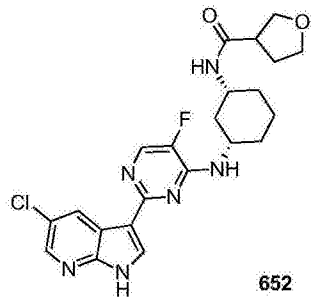
[2595] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-2-羟基-丙酰胺盐酸盐(642)

[2596] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.68(s,1H),8.56(s,1H),8.39(d,J=1.5Hz,1H),8.31(d,J=5.3Hz,1H),4.47-4.40(m,1H),4.15(s,1H),3.98(m,1H),2.41(s,1H),2.23(d,J=10.6Hz,1H),2.04(d,J=11.0Hz,2H)和1.77-1.36(m,7H)ppm。

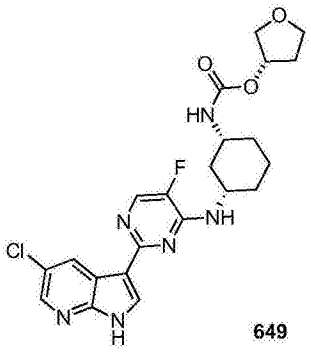
[2597] LCMS RT=3.52(M+1)433.58,(M-1)431.3。

[2598] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]四氢吡喃-2-甲酰胺盐酸盐(651)

[2599] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.56-8.51(m,2H),8.33-8.29(m,2H),4.30(d,J=3.0Hz,1H),3.98(dd,J=11.5,23.4Hz,2H),3.83-3.79(m,1H),3.55(t,J=8.9Hz,1H),2.35(d,J=11.1Hz,1H),2.19(d,J=11.2Hz,1H),2.03-1.90(m,4H)和1.73-1.37(m,8H)ppm。LCMSRT=4.1(M+1)473.41,(M-1)471.4

[2600] 

652



649

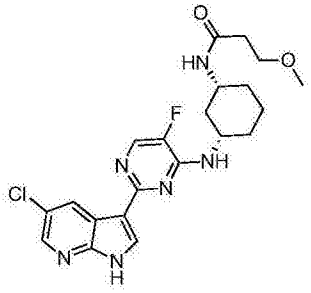
[2601] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]四氢呋喃-3-甲酰胺盐酸盐(652)

[2602] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.72(d,J=2.3Hz,1H),8.56(s,1H),8.42(d,J=2.2Hz,1H),8.34(d,J=5.6Hz,1H),4.51-4.43(m,1H),4.02-3.88(m,3H),3.86-3.78(m,2H),3.07-3.02(m,1H),2.42(d,J=7.5Hz,1H),2.25(d,J=12.0Hz,1H),2.19-2.06(m,4H)和1.79-1.35(m,4H)ppm。

[2603] LCMS RT=3.9(M+1)459.41,(M-1)457.4。

[2604] (S)-四氢呋喃-3-基(1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己基氨基甲酸酯(649)

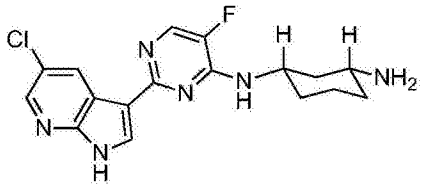
[2605] LCMS RT=3.3(M+1)475.37,(M-1)473.35。

[2606] 

611

[2607] N-((1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己基)-3-甲氧基丙酰胺(611)

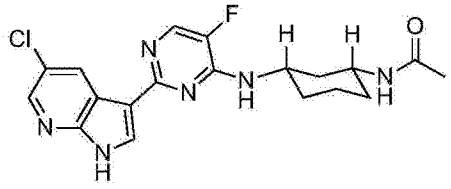
[2608] LCMS RT＝2.0(M+1)447.4,(M-1)445.4。

[2609] 

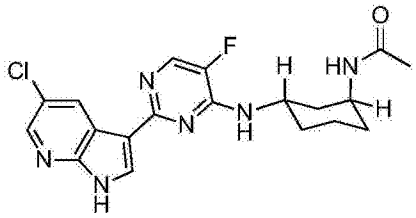
540

[2610] N-[2-(5-氯-1H-吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]环己烷-顺-1,3-二胺(540)

[2611] LCMS RT＝1.4(M+1)361.5。

[2612] 

452



457

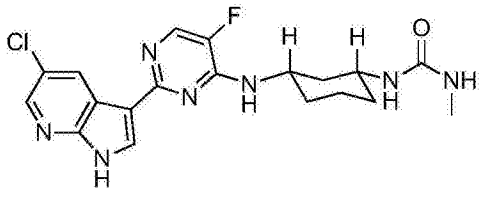
[2613] N-[顺-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基]氨基]环己基]乙酰胺(452)

[2614] (由顺/反-1,3-二氨基环己烷制备;通过HPLC与反式非对映异构体分离)

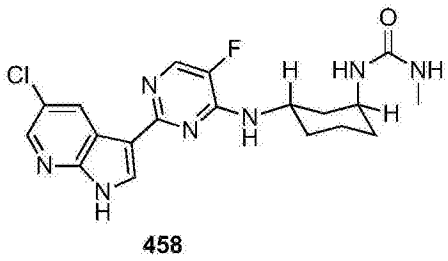
[2615] LCMS RT＝1.3(M+1)403.1(M-1)401.1。

[2616] N-[反-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]乙酰胺乙酰胺(457)(通过HPLC与顺式非对映异构体分离)

[2617] LCMS RT＝1.6(M+1)403.2(M-1)401.1。

[2618] 

455



458

[2619] 1-[顺-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-3-甲基-脲(455)

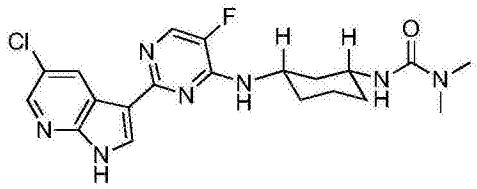
[2620] (由顺/反-1,3-二氨基环己烷制备;通过HPLC与反式非对映异构体分离)

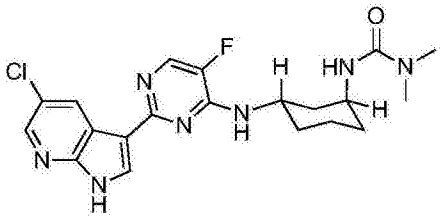
[2621] LCMS RT＝1.7(M+1)416.2。

[2622] 1-[反-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-3-甲基-脲(458)

[2623] (由顺/反-1,3-二氨基环己烷制备;通过HPLC与顺式非对映异构体分离)

[2624] LCMS RT＝0.8(M+1)418.2(M-1)416.1。

[2625] 
456


459

[2626] 3-[顺-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-1,1-二甲基-脲(456)

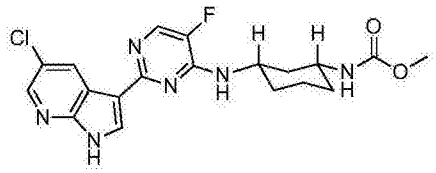
[2627] (由顺/反-1,3-二氨基环己烷制备;通过HPLC与反式非对映异构体分离)

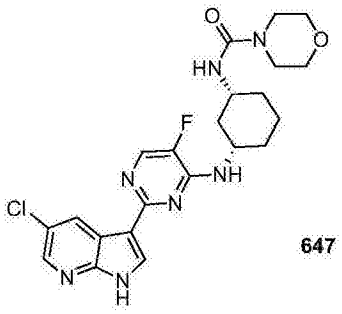
[2628] LCMS RT＝1.5(M+1)432.2(M-1)430.2。

[2629] 3-[反-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]-1,1-二甲基-脲(459)

[2630] (由顺/反-1,3-二氨基环己烷制备;通过HPLC与顺式非对映异构体分离)

[2631] LCMS RT＝1.5(M+1)432.2(M-1)430.2。

[2632] 
514
(+/-)

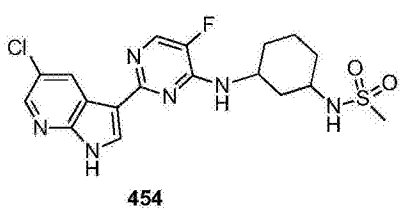

647

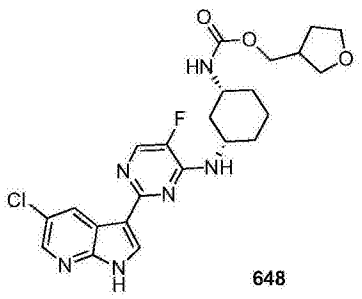
[2633] 顺-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基氨基甲酸甲酯(514)-(外消旋顺式混合物-由顺-1,3-二氨基环己烷制备)

[2634] LCMS RT＝1.3(M+1)418.8。

[2635] N-((1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己基)吗啉-4-甲酰胺(647)

[2636] LCMS RT＝3.6(M+1)474.4(M-1)472.5。

[2637] 
454


648

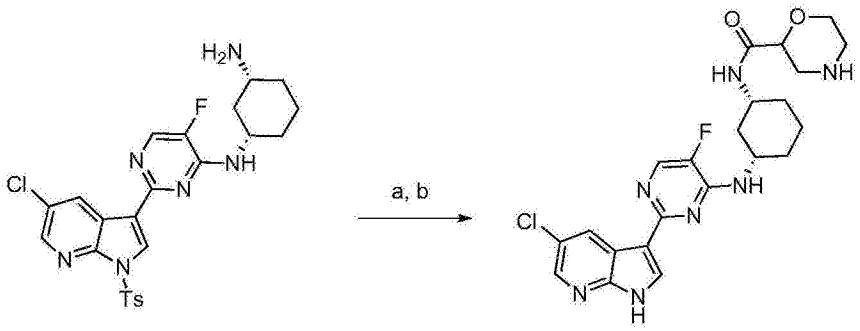
[2638] N-[3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]甲磺酰胺(454)

[2639] LCMS RT＝1.6(M+1)439.1(M-1)437.1。

[2640] (四氢呋喃-3-基)(1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己基氨基甲酸甲酯(648)

[2641] LCMS RT＝3.7(M+1)489.38,(M-1)487.49。

[2642] 通用方案22

[2643] 

20c 637

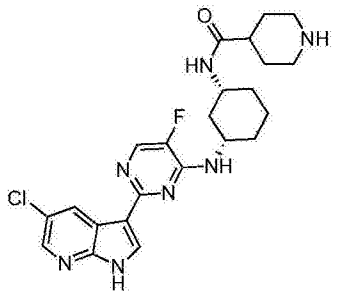
[2644] (a)4-叔丁氧基羰基吗啉-2-羧酸、EDC、HOBt、$^{i}Pr_2NEt$、CH_2Cl_2,室温;(b)CH_2Cl_2、TFA;(c)LiOH,130℃,微波

[2645] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]吗啉-2-甲酰胺二盐酸盐(637)的形成

[2646] 向CH_2Cl_2(3mL)中的(1S,3R)-N1-[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]环己烷-1,3-二胺(0.06g,0.12mmol)溶液加入4-叔丁氧基羰基吗啉-2-羧酸(40.4mg,0.17mmol)、EDC(0.03g,0.14mmol)、HOBt(0.02g,0.12mmol)和$^{i}Pr_2NEt$(0.06g,0.47mmol),并且在室温下搅拌反应混合物过夜。减压蒸发溶剂,并且将残留物溶于CH_2Cl_2(2mL)和TFA(2mL)中并在室温下搅拌2h。在真空中浓缩所得的溶液,溶于THF(4mL)中并用1N含水氢氧化锂(3.0mL,3.0mmol)处理。于微波中加热反应混合物20min至130℃。减压蒸发溶剂,并且通过使用5-70％MeOH/H_2O和6mM HCl进行HPLC 15min纯化残留物。浓缩纯化馏分以提供N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]吗啉-2-甲酰胺的二盐酸盐。

[2647] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.68(s,1H),8.62(s,1H),8.40(s,1H),8.33(d,J＝4.7Hz,1H),4.44-4.35(m,2H),4.21(d,J＝12.2Hz,1H),4.04-3.92(m,2H),3.58(d,J＝12.3Hz,1H),3.23-3.08(m,2H),2.37(d,J＝8.1Hz,1H),2.23(d,J＝11.1Hz,1H),2.05(d,J＝9.7Hz,2H),1.72(m,2H)和1.59-1.44(m,2H)ppm;LCMS RT＝2.4(M+1)474.43,(M-1)472.4。

[2648] 以下描述了可按与637相同的方式制备的其它类似物:

[2649] 

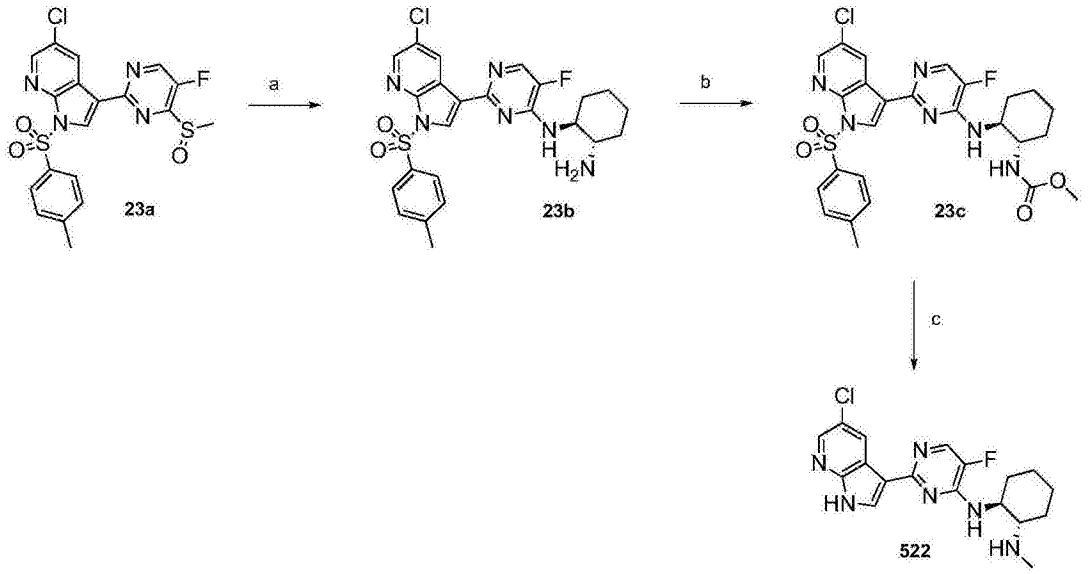
639

[2650] N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]哌啶-4-甲酰胺二盐酸盐(639)

[2651] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.66(s,1H),8.60(s,1H),8.38(s,1H),8.31(d,J=4.7Hz,1H),4.43-4.36(m,1H),3.98-3.91(m,1H),3.43(d,J=10.3Hz,2H),3.03(t,J=10.6Hz,2H),2.60(s,1H),2.38(d,J=10.2Hz,1H),2.21(d,J=10.6Hz,1H),2.07-1.92(m,6H)和1.74-1.30(m,4H)ppm。

[2652] LCMS RT=2.4(M+1)472.46,(M-1)470.4。

[2653] 通用方案23

[2654] 

[2655] (a)(1S,2S)-环己烷-1,2-二胺、THF,120℃微波;(b)氯甲酸甲酯、^{i}Pr$_2$NEt、CH_2Cl_2;(c)$LiAlH_4$、THF

[2656] (1S,2S)-N1-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)环己烷-1,2-二胺(23b)的形成

[2657] 在120℃下用(1S,2S)-环己烷-1,2-二胺(0.27g,2.37mmol)和^{i}Pr$_2$NEt(2.15mmol)处理于THF(4mL)中的5-氯-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶23a(0.50g,1.08mmol)溶液10min。将混合物在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-20%MeOH-CH_2Cl_2)纯化所得的残留物,以提供呈白色固体的所需中间体(410mg)。

[2658] LCMS RT=2.2(M+1)515.5。

[2659] (1S,2S)-2-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基氨基)环己基氨基甲酸甲酯(23c)的形成

[2660] 在室温下向二氯甲烷(4mL)中的(1S,2S)-N1-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)环己烷-1,2-二胺23b(0.18g,0.35mmol)混合物加入$^{i}Pr_2NEt$(0.12mL,0.70mmol),然后加入氯甲酸甲酯(0.03mL,0.37mmol)。35min后,用EtOAc稀释混合物,接着用饱和NH_4Cl水溶液、饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩以提供足够纯用于下一反应的粗产物。

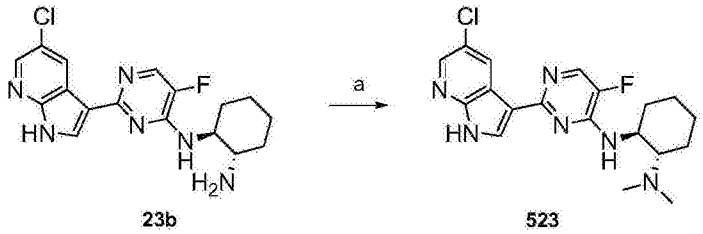
[2661] LCMS RT=4.1(M+1)573.4。

[2662] (1S,2S)-N1-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)-N2-甲基环己烷-1,2-二胺(522)的形成

[2663] 在室温下向THF(3mL)中的(1S,2S)-2-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己基氨基甲酸甲酯23c(0.09g,0.16mmol)的搅拌溶液加入$LiAlH_4$(0.06g,1.66mmol)并且在室温下再搅拌混合物2h。先用0.06mL KOH(5%aq),再用水(3x0.06mL)淬灭反应物。然后,再加入Et_2O(6mL)并继续搅拌20min。过滤乳白色悬浮液并用EtOAc冲洗,再用EtOAc冲洗滤渣。在真空中浓缩合并的有机相并通过制备型HPLC纯化,然后通过制备级TLC纯化以提供为游离碱的所需产物,然后通过用HCl(4N,于二氧杂环己烷中)处理将产物转化为HCl盐。

[2664] LCMS RT=1.7(M+1)375.5。

[2665] 通用方案24:

[2666] 

23b 523

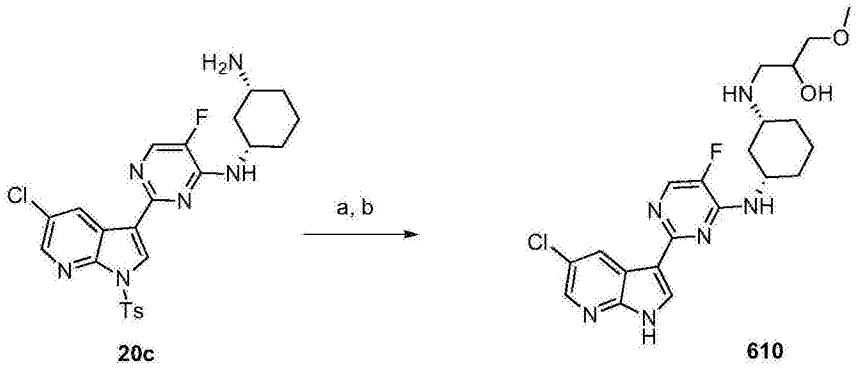
[2667] (a)$NaCNBH_3$、$(CH_2O)_n$、HOAc、CH_3CN

[2668] (1S,2S)-N1-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)-N2,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(523)的形成

[2669] 在室温下向乙腈(1.6mL)中的(1S,2S)-N1-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)环己烷-1,2-二胺23b(0.08g,0.22mmol)的混合物加入甲醛(0.09mL的37%w/v,1.11mmol),然后加入$NaCNBH_3$(0.04g,0.56mmol)。形成凝胶状混合物并且4min后混合物再次变成液体。4h后,用5mL的2N NaOH淬灭反应物并搅拌混合物过夜。用EtOAc稀释混合物并搅拌直至所有固体溶解。用EtOAc萃取层几次,用Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。硅胶色谱法(0-15%MeOH-CH_2Cl_2)后,进行制备型HPLC提供所需产物,用HCl(4N,于二氧杂环己烷中)将产物转化为相应HCl盐。

[2670] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.65(d,J=2.3Hz,1H),8.54(s,1H),8.43(d,J=5.1Hz,1H),8.40(d,J=2.3Hz,1H),4.82-4.72(m,1H),3.66-3.53(m,1H),2.96(s,3H),2.77(s,3H),2.33(d,J=12.3Hz,2H),2.10-1.97(m,2H)和1.75-1.48(m,4H)ppm;LCMS RT=1.7(M+1)389.5。

[2671] 通用方案25:

[2672] 

20c 610

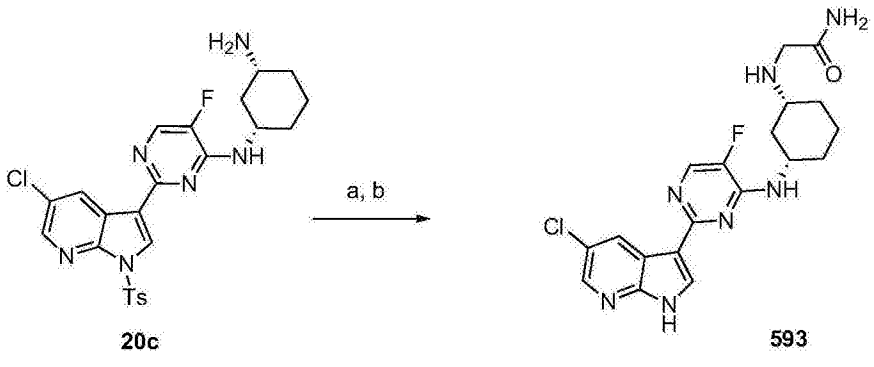
[2673] (a) 2-(甲氧基甲基)环氧乙烷、甲醇,130℃,微波;(b) LiOH,130℃,微波

[2674] 1-[[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]氨基]-3-甲氧基-丙-2-醇(610)的形成

[2675] 向甲醇(2mL)中的(1S,3R)-N1-[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]环己烷-1,3-二胺20c(50mg,0.09mmol)溶液加入2-(甲氧基甲基)环氧乙烷(9.4mg,0.11mmol)并且于微波中加热反应混合物10min至140℃。加入1M含水LiOH(1.0mL,1.0mmol),将反应混合物在微波中用10分钟加热至130℃。减压蒸发溶剂,并且通过使用5-70%CH_3CN//H_2O和0.1%TFA进行HPLC15min以上纯化残留物。浓缩纯化馏分,并再次溶于MeOH中并通过碳酸盐-PS柱以提供所需产物1-[[(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己基]氨基]-3-甲氧基-丙-2-醇610的游离碱。

[2676] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.85(d,J=2.3Hz,1H),8.22(d,J=2.2Hz,1H),8.15(s,1H),7.98(d,J=4.1Hz,1H),4.20(m,1H),3.82(dd,J=3.9,8.2Hz,1H),3.55-3.45(m,1H),3.30(s,3H),3.23-3.07(m,1H),2.86-2.77(m,2H),2.68-2.59(m,1H),2.44(d,J=10.9Hz,1H),2.15(d,J=9.8Hz,1H),2.07-1.94(m,2H),1.65-1.56(m,1H)和1.42-1.17(m,3H)ppm;LCMS RT=1.52(M+1)449.42。

[2677] 通用方案26:

[2678] 

20c 593

[2679] (a) 2-溴乙酰胺、Na_2CO_3、DMF,室温;(b) LiOH,130℃,微波

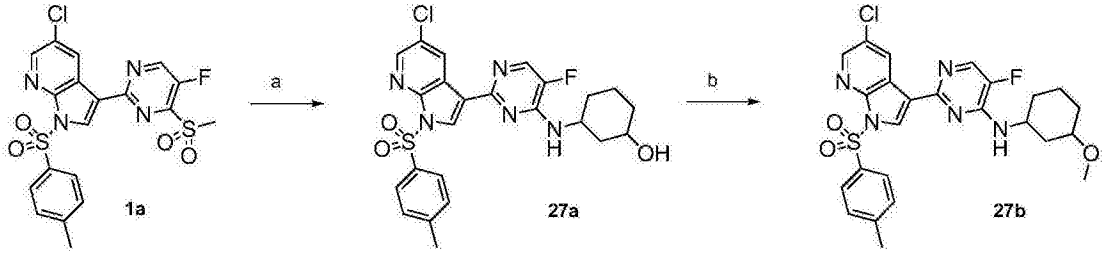
[2680] 2-[[1R,3S)-3-[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基]氨基]环己基氨基]-乙酰胺(593)的形成

[2681] 向DMF(2mL)中的(1S,3R)-N1-[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]环己烷-1,3-二胺20c(0.050g,0.100mmol)溶液加入2-溴乙酰胺(0.015g,0.100mmol)和Na_2CO_3(0.021g,0.190mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。加入1M含水氢氧化锂(2.0mL,2.0mmol),并且于微波中加热反应混合物10min至130℃。减压蒸发溶

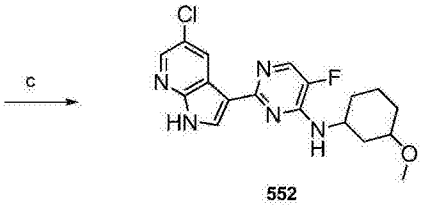
剂，并且通过使用5-70％CH_3CN//H_2O和0.1％TFA进行HPLC 15min以上纯化残留物。浓缩纯化馏分，再次溶于MeOH中并通过碳酸盐-PS柱以提供所需产物2-[[1R,3S)-3-[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基]氨基]环己基氨基]-乙酰胺593的游离碱。

[2682] ^1H NMR(300MHz,MeOD)δ8.85(d,J＝2.3Hz,1H),8.22(d,J＝2.2Hz,1H),8.15(s,1H),7.99(d,J＝4.1Hz,1H),4.28-4.20(m,1H),2.82-2.73(m,1H),2.65(s,2H),2.40(d,J＝10.2Hz,1H),2.15(d,J＝8.5Hz,1H),2.05-1.92(m,2H),1.64-1.55(m,1H)和1.44-1.12(m,3H)ppm;LCMS RT＝1.47(M+1)418.21。

[2683] 通用方案27：



[2684]



[2685] a)3-氨基环己醇、$^iPr_2NEt$、THF,MW 130℃;b)Ag_2O、$CaSO_4$、CH_3I,室温;c)甲醇钠、THF

[2686] (S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己醇(27a)的形成

[2687] 向THF中的5-氯-3-(5-氟-4-(甲磺酰基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶1a(1.09g,2.34mmol)和3-氨基环己醇(0.32g,2.82mmol)的溶液加入DIEA(0.60g,4.69mmol)。于微波中在130℃下加热反应混合物10min。减压去除溶剂并且通过硅胶色谱法纯化所得的残留物，以获得550mg的所需产物27a。

[2688] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.88(s,1H),8.56(s,1H),8.40(d,J＝2.4Hz,1H),8.12-8.07(m,3H),7.32-7.28(m,2H),5.70(m,1H),4.35(m,1H),4.10(m,1H),2.40(s,3H),2.32(d,J＝12.3Hz,1H),2.0-1.95(m,2H),1.70-1.45(m 4H)。

[2689] 2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1S)-3-甲氧基环己基)嘧啶-4-胺(27b)的形成

[2690] 向碘甲烷(0.20g,0.41mmol)和3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-环己醇27a(0.47g,2.04mmol)的悬浮液中加入氧化银(0.578g,4.07mmol)和硫酸钙(0.28g,2.04mmol)。在室温下搅拌反应混合物18h。通过硅藻土过滤混合物并且在真空中浓缩所得的滤液。通过硅胶色谱法纯化所得的粗混合物以获得120mg所需产物27b。

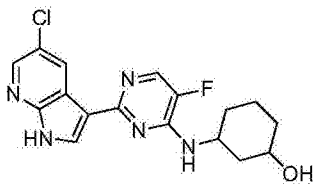
[2691] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.88(s,1H),8.56(s,1H),8.4(d,J＝2.4Hz,1H),8.13-8.06(m,3H),7.30(d,J＝8.7Hz,2H),6.00(s,1H),4.42-4.32(m,1H),3.60-3.50(m,1H),3.4(s,3H),2.4(s,3H),2.25(dd,J＝3.4,9.7Hz,1H),2.00-1.84(m 3H),1.75-1.60(m,3H),

1.60-1.50(m,1H)。

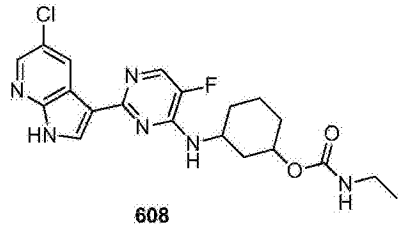
[2692] 2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1S)-3-甲氧基环己基)嘧啶-4-胺(552)的形成

[2693] 向THF中的2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-(3-甲氧基环己基)嘧啶-4-胺27b(0.08g,0.15mmol)溶液加入几滴NaOMe。在室温下搅拌反应混合物20min。向反应混合物加入乙酸乙酯和盐水。将有机相分离,干燥($MgSO_4$)、过滤并在真空中浓缩。将残留物溶于CH_3CN/H_2O并通过制备型HPLC纯化混合物以获得23mg所需产物552。

[2694] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.70(d,J=2.3Hz,1H),8.45(s,1H),8.35(d,J=2.3Hz,1H),8.25(d,J=5.4Hz,1H),4.35(m,1H),3.52(m,1H),3.4(s,3H),2.53(d,J=12.1Hz,1H),2.18(d,J=11.4Hz,2H),2.05-1.95(m,1H),1.65-1.4(m,3H),1.38-1.25(m,1H);LCMS RT=2.22min(M+1)376.23。

[2695] 

524



608

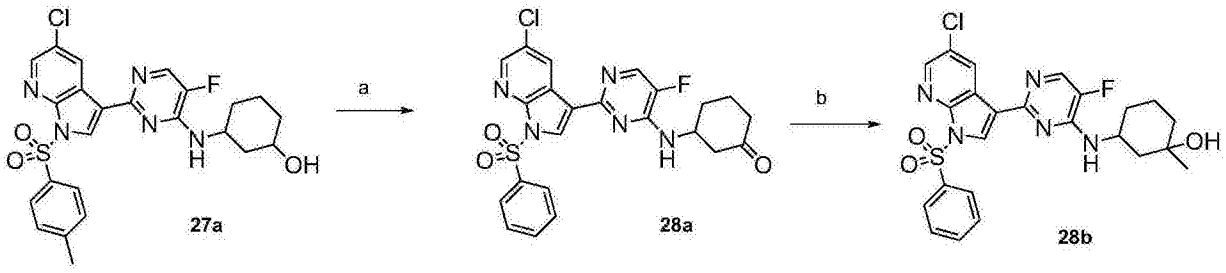
[2696] (3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己醇(524)

[2697] LCMS RT=2.0(M+1)362.48。

[2698] 3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己基氨基甲酸乙酯(608)

[2699] LCMS RT=2.9(M+1)433.4。

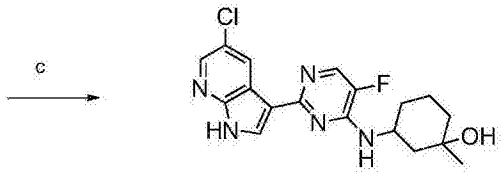
[2700] 通用方案28:

[2701] 

27a

28a

28b



571,572

[2702] a)戴斯马丁氧化剂(Dess-Martin periodinane)、CH_2Cl_2;b)CH_3MgBr、THF;c)甲醇钠、THF

[2703] 3-(2-(5-氯-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)

环己酮(28a)的形成

[2704] 向20ml CH_2Cl_2中的3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己醇27a(0.54g,1.05mmol)溶液加入戴斯马丁氧化剂(0.62g,1.47mmol)。在室温下搅拌悬浮液6h。通过硅藻土过滤反应混合物并且在真空中浓缩滤液。通过硅胶色谱法(45%乙酸乙酯/己烷梯度)纯化所得的残留物,以获得430mg所需产物。

[2705] ^1H NMR(300MHz,CDCl3)δ8.66(d,J=2.4Hz,1H),8.42(s1H),8.31(d,J=2.3Hz,1H),8.05-8.02(m,3H),7.24-7.19(m,2H),2.99(d,J=5.2Hz,1H),4.56(s,1H),2.85(dd,J=4.7,13.9Hz,1H),2.50-2.40(m,3H),2.40(s,3H),1.95-1.80(m,2H),1.70-1.50(m,2H)。

[2706] 3-(2-(5-氯-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基环己醇(28b)的形成

[2707] 向THF(5mL)中的3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己酮28a(0.47g,0.92mmol)冷(0℃)溶液加入溴化甲基镁(3.30ml的1.4M溶液,4.58mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1h。用乙酸乙酯和饱和NH_4Cl水溶液稀释反应混合物。将有机相分离,干燥($MgSO_4$)、过滤并在真空中浓缩。通过用DCM和甲醇进行硅色谱法纯化产物,用95%DCM和5%甲醇洗脱两种产物,不分离。作为混合物采用两种非对映异构体,无需进一步纯化。

[2708] LCMS(10-90%3/5min(梯度/操作)w/FA)显示所需产物的2个峰。峰1:保留时间=4.04min(M+1:530.42);峰2:保留时间=4.18min(M+1:530.45)。

[2709] (3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基环己醇(571和572)的形成

[2710] 在室温下向THF中的3-(2-(5-氯-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基环己醇28b溶液加入几滴25%甲醇钠。在室温下搅拌反应混合物5min。用乙酸乙酯和盐水稀释反应混合物。将有机相分离,干燥($MgSO_4$)、过滤并在真空中浓缩。通过制备型HPLC纯化产物以获得两种非对映异构体。

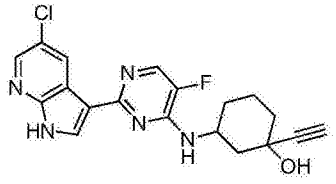
[2711] 非对映异构体1-571

[2712] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.78(d,J=2.2Hz,1H),8.60(s,1H),8.36(s,1H),8.30(dd,J=5.6,9.9Hz,1H),4.85(m,1H)2.25-1.95(m,3H),1.86-1.6(m 4H),1.40-1.3(m 2H),1.3(s,3H);LCMS RT 2.39(M+1)376.42。

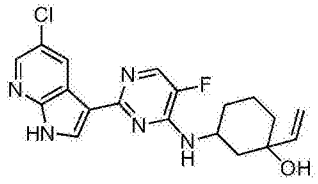
[2713] 非对映异构体2-572

[2714] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)8.66(d,J=2.1Hz,1H),8.55(d,J=2.7Hz,1H),8.38(s,1H),8.258(dd,J=5.6,9.5Hz,1H),4.6(s,1H),2.00-1.50(m,9H),1.30(s,3H);

[2715] LCMS RT 1.97(M+1)376.41。

[2716] 

617, 618



627, 628

[2717] 3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-乙炔基环己醇(617和618)

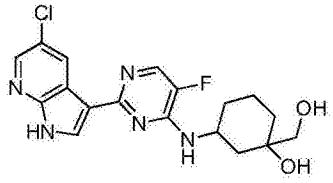
[2718] 非对映异构体1-617:LCMS RT=3.6(M+1)386.4。

[2719] 非对映异构体2-618:LCMS RT=3.2(M+1)386.3。

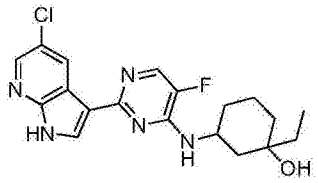
[2720] 3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-乙烯基环己醇(627和628)

[2721] 非对映异构体1-627:LCMS RT=4.0(M+1)388.4。

[2722] 非对映异构体2-628:LCMS RT=3.7(M+1)388.4。

[2723] 

646



626

[2724] 3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-(羟基甲基)环己醇(646)

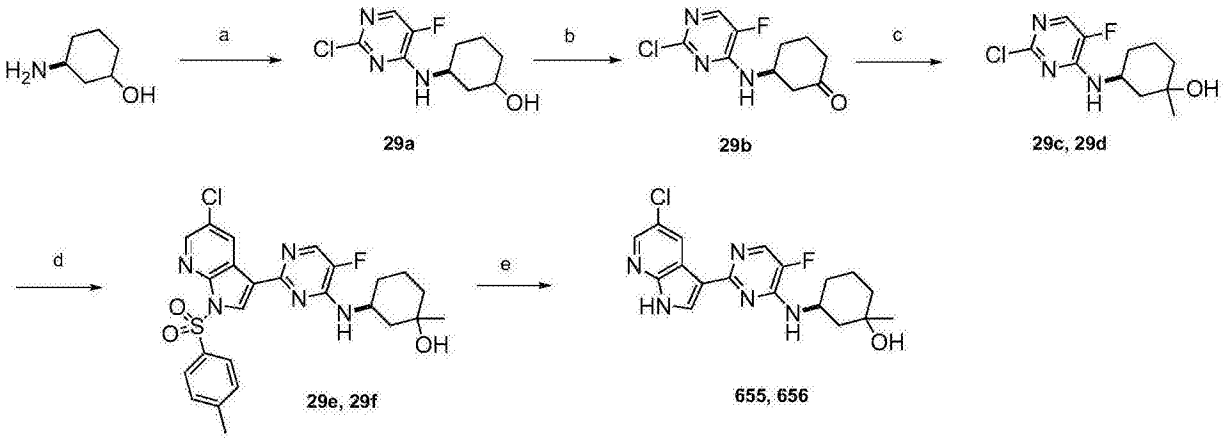
[2725] LCMS RT=3.4(M+1)392.4。

[2726] 3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-乙基环己醇(626)

[2727] LCMS RT=4.1(M+1)390.4。

[2728] 通用方案29

[2729]



29a 29b 29c, 29d

29e, 29f 655, 656

[2730] (3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己醇(29a)的形成

[2731] 按照Bernardelli,P.,Bladon,M.,Lorthiois,E.,Manage,A.,Vergne,F.and Wrigglesworth,R.,Tetrahedron Asymmetry 2004,15,1451-1455描述的工序制备起始外消旋醇(3S)-3-氨基环己醇。

[2732] 根据化合物16a的工序,使用(3S)-3-氨基环己醇制备(3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己醇,获得呈固体的所需产物29a。

[2733] (S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己酮(29b)的形成

[2734] 向700ml于CH_2Cl_2(700mL)中的7.9g(32.16mmol)(3S)-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]环己醇29a(7.90g,32.16mmol)的DCM溶液加入戴斯马丁试剂(17.73g,41.81mmol)。在室温下搅拌反应混合物20h直至TLC色谱显示反应完成。通过硅藻土垫过滤反应混合物,并

且用200mL饱和$NaHCO_3$水溶液和200mL盐水洗涤所得的滤液。用$MgSO_4$干燥有机相，过滤并减压去除溶剂。通过硅胶色谱法(50%EtOAc/己烷)纯化产物以获得7.3g所需产物29b(93%收率)。

[2735] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δH NMR(300MHz,CDCl3)δ7.96-7.93(m,1H),7.28(s,1H),5.12(s,1H),4.57-4.48(m,1H),2.87(dd,J=4.8,14.0Hz,1H),2.51-2.23(m,4H),2.12-2.02(m,1H);LCMS RT=2.97(M+1)244.26。

[2736] (3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基环己醇(29c、29d)的形成

[2737] 在室温下向THF(100mL)中的(3S)-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]环己酮(1.83g,7.49mmol)溶液加入溴化甲基镁(21.4ml的1.4M溶液,29.96mmol)。在室温下搅拌反应混合物5min。向反应混合物加入饱和NH_4Cl水溶液和EtOAc。将有机相用盐水洗涤并且用$MgSO_4$干燥，过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(120g硅胶柱)分离两个光点。

[2738] 馏分-1(29c):^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δδ7.81(d,J=2.8Hz,1H),7.28(d,J=0.5Hz,H),4.47(q,J=3.8Hz,1H),1.92-1.87(m,2H),1.82-1.77(m,1H),1.69(dd,J=4.2,14.0Hz,2H)和1.56-1.48(m,4H)ppm;LCMS RT=3.43(M+1)260.3。

[2739] 馏分-2(29d):^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ7.87(d,J=2.8Hz,H),7.28(s,H),4.95(d,J=5.0Hz,1H),4.45-4.33(m,1H),2.17(s,H),2.12-2.06(m,1H),1.93-1.78(m,1H),1.71(dd,J=3.1,5.6Hz,2H),1.39-1.25(m,4H)和1.19-1.05(m,1H)ppm;LCMS RT=3.10(M+1)260.29

[2740] (3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基环己醇(29e、29f)的形成

[2741] 将二甲氧基乙烷(15mL)中的5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(1.46g,3.37mmol)、(3S)-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]-1-甲基-环己醇29c(0.72g,2.81mmol)和Na_2CO_3(4.21mL的2M溶液，8.433mmol)的溶液用氮气脱气30min。向反应混合物加入四(三苯基膦)钯(0.16g，0.14mmol)。在130℃下于Q管装置中加热反应混合物45min。通过1cm硅胶和2cm硅藻土的垫过滤反应混合物。通过硅胶色谱法(已烷/EtOAc)纯化产物以获得所需产物29e(63%收率)。

[2742] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.81(d,J=2.4Hz,1H),8.50(s,1H),8.38(d,J=2.4Hz,1H),8.10(d,J=8.3Hz,2H),8.04(d,J=3.3Hz,1H),7.29(d,J=8.1Hz,2H),6.85(d,J=5.7Hz,H),4.58(t,J=3.7Hz,1H),2.39(s,H),1.98-1.93(m,2H),1.86(d,J=4.0Hz,2H),1.72-1.56(m,5H),1.36(d,J=3.8Hz,3H)和1.30-1.26(m,1H)ppm。

[2743] LCMS RT=4.62(M+1)530.4。

[2744] 根据与29e相同的工序，用29d代替作为铃木耦合方法的起始物料制备非对映异构体29f。

[2745] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.89(d,J=2.4Hz,1H),8.55(s,1H),8.39(d,J=2.4Hz,1H),8.09(t,J=8.4Hz,2H),8.08(s,1H),7.29(d,J=8.2Hz,2H),4.89(d,J=6.6Hz,1H),4.55(m,1H),2.39(s,3H),2.24(t,J=1.8Hz,2H),2.02-1.93(m,1H),1.77(t,J=3.3Hz,2H),1.46-1.33(m,5H)和1.29-1.15(m,1H)ppm。

[2746] LCMS RT=4.36(M+1)530.3。

[2747] (3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基

氨基)-1-甲基环己醇(655、656)的形成

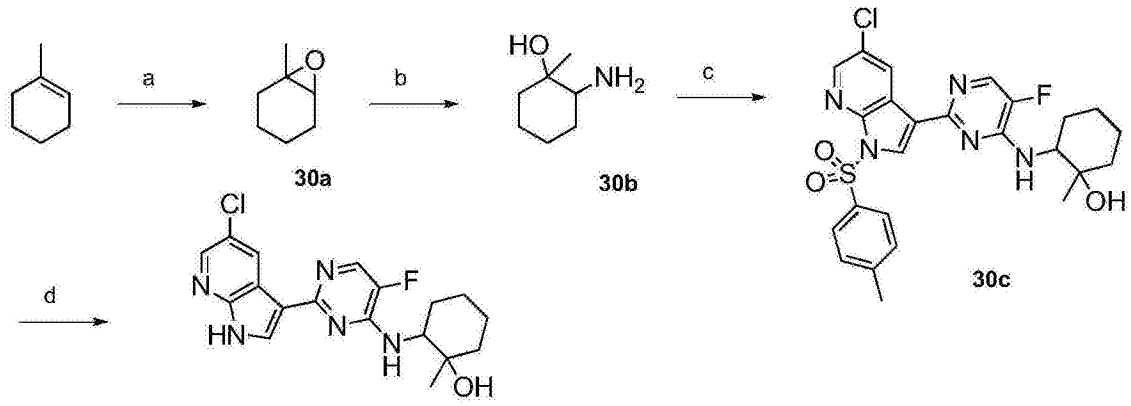
[2748] 在室温下向THF(200mL)中的(3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-环己醇29f(2.85g,5.38mmol)溶液加入1.5ml 25%W/W甲醇钠溶液。立即将反应混合物注入LC/MS中。LC/MS显示反应完成。用200ml EtOAc稀释反应混合物,并且用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤有机相,然后用盐水洗两次。用$MgSO_4$干燥有机相,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(80g硅,5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化产物以获得1.7g所需产物。将所得的产物溶于70ml THF,向其中加入1.8ml 5M HCl/IPA。在室温下搅拌所得的悬浮液1h。减压去除溶剂以获得1.7g为HCl盐的所需产物655。

[2749] ^1H NMR(300MHz,CD_3OD)δ9.54(s,1H),8.86(d,J=2.3Hz,1H),8.31(d,J=2.4Hz,1H),8.15(d,J=2.7Hz,1H),8.04(d,J=3.5Hz,1H),7.28(s,H),6.66(s,1H),4.62-4.59(m,1H),1.96-1.88(m,4H),1.81(dd,J=4.5,14.9Hz,1H)和1.68-1.57(m,6H)ppm;LCMSRT=4.01(M+1)376.4。

[2750] 可按相同方式制备相应非对映异构体656。

[2751] 通用方案30

[2752]



[2753] (a)mCPBA、CH_2Cl_2;(b)NH4OH、水,50℃,72h;(c)5-氯-3-(5-氟-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、$^iPr_2NEt$、DMF,90℃,17h;(d)1N LiOH、THF,微波120℃,10min

[2754] 1-甲基-7-氧杂双环[4.1.0]庚烷(30a)的形成

[2755] 向CH_2Cl_2(150mL)中的1-甲基环己烯(3.0g,31.2mmol)冷(0℃)溶液加入mCPBA(8.4g,48.7mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1h。将反应混合物稀释于饱和$NaHCO_3$水溶液中并用醚萃取。再将有机相用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,干燥($MgSO_4$)、过滤并在真空中浓缩,以获得使用无需进一步纯化的呈油状物的所需化合物。

[2756] 2-氨基-1-甲基环己醇(30b)的形成

[2757] 向水中的1-甲基-7-氧杂双环[4.1.0]庚烷30a(1.0g,7.1mmol)溶液加入氢氧化铵(6.0mL,154.1mmol)。加热混合物48h至50℃。用水稀释混合物,用EtOAc萃取,然后用20%MeOH/$CHCl_3$萃取两次。干燥($MgSO_4$)有机相,过滤并在真空中浓缩,以提供呈无定形白色固体的所需产物30b。

[2758] ^1H NMR(300.0MHz,DMSO)δ2.44(dd,J=3.4,10.8Hz,1H),1.64-1.45(m,4H),1.28-

1.01(m,4H)和0.97(s,3H)ppm。

[2759] 2-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基环己醇(30c)的形成

[2760] 向DMF(10mL)中的5-氯-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶1a(0.97g,2.09mmol)和2-氨基-1-甲基环己醇30b(0.40g,3.13mmol)溶液加入$^{i}Pr_2NEt$(0.73mL,4.17mmol)。在90℃下加热反应混合物17h。将反应混合物冷却至室温并稀释于饱和NaCl水溶液中。用EtOAc萃取液相两次。将有机相用饱和NaCl水溶液洗涤两次,干燥($MgSO_4$)、过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-50%载有CH_2Cl_2的EtOAc/己烷)纯化,以获得呈白色固体的所需产物30c。

[2761] ^1H NMR(300.0MHz,DMSO)δ9.00(d,J=2.4Hz,1H),8.49(dd,J=2.4,10.3Hz,1H),8.42(s,1H),8.23(d,J=4.1Hz,1H),8.10-8.01(m,2H),7.52-7.43(m,2H),7.21(d,J=9.1Hz,1H),4.52(s,1H),4.28(s,1H),2.35(s,3H),1.78-1.50(m,6H),1.34(m,2H)和1.15(s,3H)。

[2762] LCMS RT=4.1(M+1)530.6。

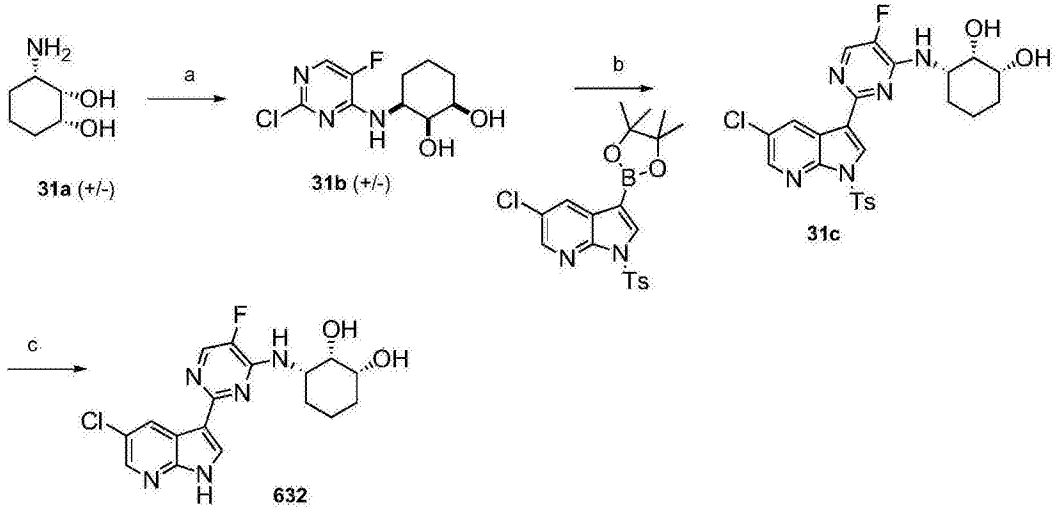
[2763] 2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基环己醇(562和563)的形成

[2764] 向THF中的2-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-环己醇30c(0.41g,0.77mmol)溶液加入1M LiOH溶液。于微波中在120℃下加热反应混合物5min。用水稀释反应混合物,用EtOAc萃取两次,然后用10%MeOH/CH_2Cl_2萃取两次。干燥($MgSO_4$)合并的有机相,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(5-20%MeOH:CH_2Cl_2)纯化粗残留物以获得为反式对映异构体混合物的白色固体。通过制备级手性HPLC分离两种反式对映异构体以获得562和563。

[2765] 对映异构体1-563:^1H NMR(300.0MHz,DMSO)δ12.32(s,1H),8.86(d,J=2.4Hz,1H),8.28(d,J=2.4Hz,1H),8.20(d,1H),8.15(d,1H),6.92(d,J=8.2Hz,1H),4.56(s,1H),4.31(dd,J=5.9,8.6Hz,1H),1.89-1.35(m,8H)和1.17(s,3H);LCMS RT=2.5(M+1)376.4。

[2766] 通用方案31:

[2767]



[2768] (a)2,4-二氯-5-氟嘧啶、乙腈/异丙醇,回流1.5h;(b)5-氯-3-(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、$Pd(PPh_3)_4$、2M

Na_2CO_3、乙腈，120℃微波15min；(c)TBAF、THF

[2769] (1R,2S,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷-1,2-二醇(31b)的形成

[2770] 按照Davies等Org.Bio.Chem.(2008)6,3751和3762中所述的工序制备起始外消旋二醇31a(1R,2S,3S)-3-氨基环己烷-1,2-二醇。向乙腈(5mL)和异丙醇(5mL)中的外消旋二醇31a(0.66g,5.00mmol)溶液加入2,4-二氯-5-氟-嘧啶(0.84g,5.03mmol)和$^{i}Pr_2NEt$(3.25g,4.38mL,25.20mmol)。密封反应混合物并加热90min至100℃，然后浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(40%-100%EtOAc/Hex)纯化粗产物以获得外消旋物，通过手性HPLC分离进一步纯化外消旋物以产生呈白色固体的化合物31b(0.26g)。

[2771] ^1H NMR(300MHz,MeOH-d4)δ7.80(s,1H),4.60(s,6H),4.10(m,1H),3.80(s,1H),3.60(m,1H),3.20(s,1H),3.15(s,2H),1.50-1.70(m,5H),1.20(m,1H)ppm。

[2772] LCMS RT＝2.8(M+1)262.0,(M-1)260.1。

[2773] (1R,2S,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷-1,2-二醇(31c)的形成

[2774] 向乙腈(6ml)中的5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.22g,0.51mmol)和(1R,2S,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷-1,2-二醇31b(0.08g,0.24mmol)的脱氧溶液加入2M碳酸钠(0.45mL的2M溶液，0.894mmol)和Pd(PPh3)4(34.5mg,0.030mmol)。密封反应并于微波中加热15min至120℃。用EtOAc稀释rxn并通过florisil过滤。将溶液浓缩成粗产物并通过硅胶色谱法(DCM至20%MeOH/DCM)纯化，以产生呈粉红色固体的化合物31c(0.11g)。

[2775] LCMS RT＝3.8(M+1)532.2,(M-1)530.2。

[2776] (1R,2S,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷-1,2-二醇(632)的形成

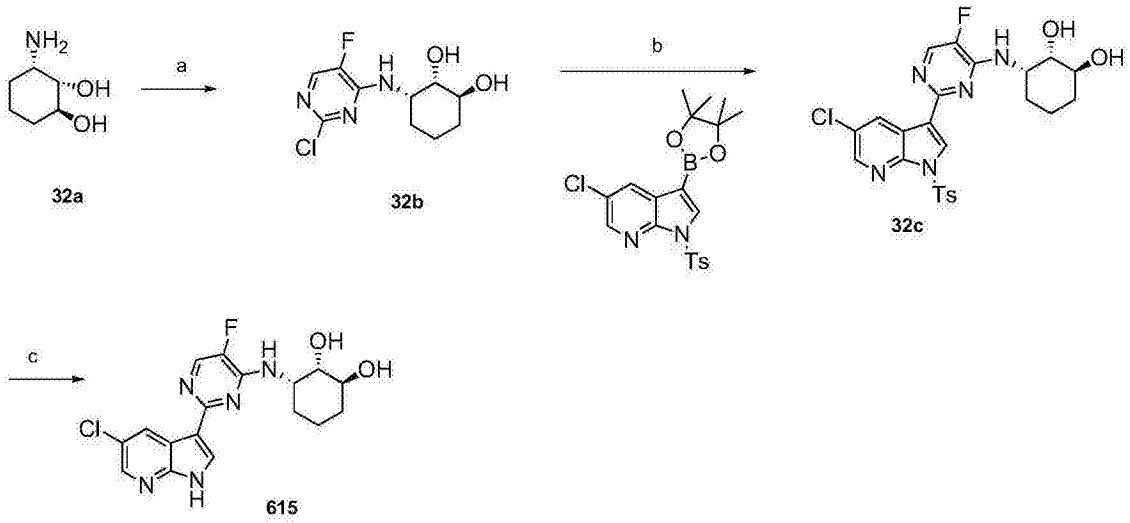
[2777] 向THF中的(1R,2S,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷-1,2-二醇31c(0.11g,0.21mmol)溶液加入TBAF(0.23g,0.84mmol)。在室温下陈化反应1h，用1N HCl(1ml)淬灭，并通过反相色谱法(5-70%MeCN/H_2O和0.1%TFA)纯化。将产物在SPE碳酸氢盐筒上脱盐，浓缩至干燥，然后由MeOH研磨以提供18mg化合物632。

[2778] ^1H NMR(300MHz,MeOH-d4)δ8.42(s,1H),7.90(s,1H),7.82(s,1H),7.70(s,1H),4.15(m,1H),3.95(m,1H),3.70(m,1H),1.75(m,5H),1.50(m,1H)ppm。

[2779] LCMS RT＝3.0(M+1)378.2,(M-1)376.0。

[2780] 通用方案32：

[2781]



[2782] (a)2,4-二氯-5-氟嘧啶、乙腈、异丙醇,回流1.5h;(b)5-氯-3-(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、$Pd(PPh_3)_4$、2M Na_2CO_3、乙腈,120℃微波15min;(c)TBAF、THF

[2783] (1S,2S,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷-1,2-二醇(32b)的形成

[2784] 按照Davies等Org.Bio.Chem.(2008)6,3751和3762中所述的工序制备起始外消旋二醇32a(1S,2S,3S)-3-氨基环己烷-1,2-二醇。

[2785] 根据化合物632的工序,除使用二醇32a的外消旋物(0.07g,0.53mmol)外,产生呈白色固体的化合物32b(0.03g,0.11mmol)。

[2786] ^1H NMR(300MHz,MeOH-d4)δ7.90(s,1H),4.45(m,1H),3.80(s,1H),3.62(s,1H),1.40-1.80(m,6H),0.85(m,1H)ppm。

[2787] LCMS RT=2.7(M+1)262.0。

[2788] (1S,2S,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷-1,2-二醇(32c)的形成

[2789] 根据化合物31c的工序,除使用化合物32b(0.03g,0.11mmol)外,产生化合物32c(0.06g,0.11mmol)。

[2790] LCMS RT=3.9(M+1)532.2,(M-1)530.3。

[2791] (1S,2S,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷-1,2-二醇(615)的形成

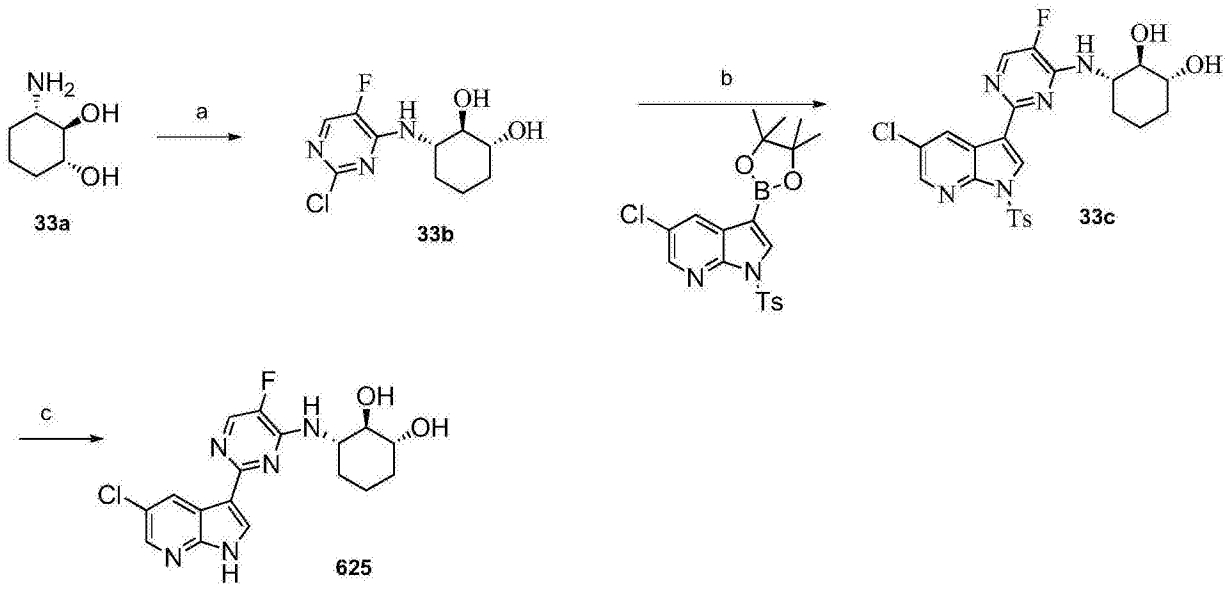
[2792] 根据化合物624的工序,除使用化合物32c(0.06g,0.11mmol)外,产生呈白色固体的化合物615(0.015g,0.035mmol)。

[2793] ^1H NMR(300MHz,MeOH-d4)δ8.83(s,1H),8.51(s,1H),8.40(s,1H),8.30(s,1H),4.00(bs,2H),0.60-0.90(m,4H),0.50(m,2H)ppm。

[2794] LCMS RT=3.7(M+1)378.3,(M-1)376.3。

[2795] 通用方案33

[2796]



[2797] (a)2,4-二氯-5-氟嘧啶、乙腈、异丙醇,回流1.5h;(b)5-氯-3-(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、Pd(PPh3)4、2M Na2CO3、乙腈,120℃微波15min;(c)TBAF、THF

[2798] (1R,2R,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷-1,2-二醇(33b)的形成

[2799] 按照Davies等Org.Lett.(2009)6,1333中所述的工序制备起始外消旋二醇33a(1R,2R,3S)-3-氨基环己烷-1,2-二醇。

[2800] 根据化合物的工序632,除使用二醇33a的外消旋物(0.13g,1.01mmol)外,产生呈白色固体的化合物33b(0.14g,0.53mmol)。

[2801] ^{1}H NMR(300MHz,MeOH-d4)δ7.90(s,1H),4.05(m,2H),3.70-3.80(m,0.6H),1.95(bs,2.5H),1.70(m,1.6H),1.30-1.60(m,5.4H)ppm;^{13}C-APT NMR(300MHz,MeOH-d4)δ148.6,145.2,140.0,139.8,78.9,75.2,55.4,49.15(m,MeOH-d4),33.9,31.9,22.4ppm。

[2802] LCMS RT=2.4(M+1)262.0,(M-1)260.1。

[2803] (1R,2R,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷-1,2-二醇(33c)的形成

[2804] 根据化合物31c的工序,除使用化合物33b(0.07g,0.26mmol)外,产生化合物33c(0.008g,0.015mmol)。将DME而非乙腈作为溶剂。

[2805] LCMS RT=4.2(M+1)532.3,(M-1)530.3。

[2806] (1R,2R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷-1,2-二醇(625)的形成

[2807] 根据化合物624的工序,除使用化合物33c(0.008g,0.015mmol)外,产生化合物625(0.005g,0.012mmol)。

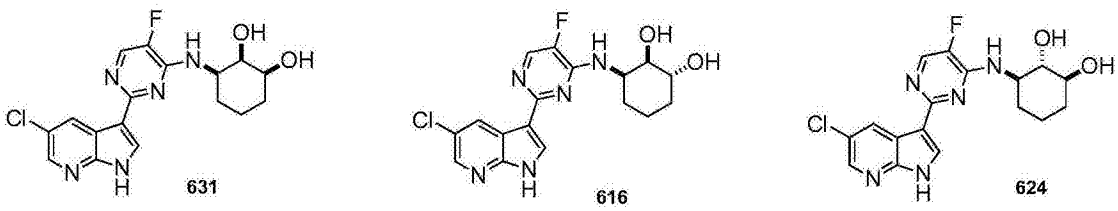
[2808] ^{1}H NMR(300MHz,MeOH-d4)δ8.80(s,1H),8.48(s,1H),8.40(s,1H),8.20(s,1H),4.5(m,1H),3.55(m,2H),2.12(m,2H),1.95(m,1H),1.61(m,2H),1.58(m,1H)ppm。

[2809] LCMS RT=2.4(M+1)378.2,(M-1)376.2。

[2810] 以下化合物631、616和624是632、615和625的对映异构体,并且可通过由手性制备

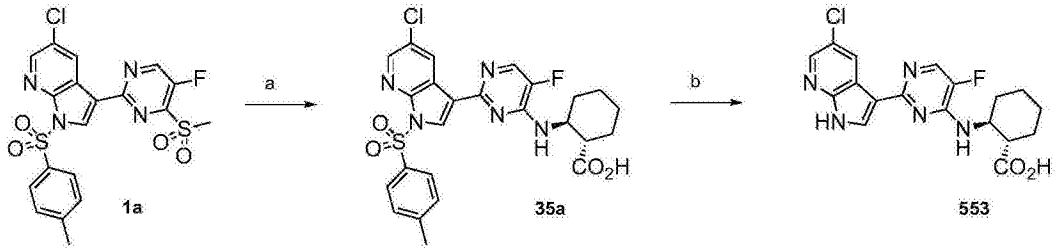
型HPLC色谱法从它们各自的对映异构体混合物中分离制得。

[2811]



[2812] 通用方案35

[2813]



[2814] (a)(1S,2S)-2-氨基环己烷羧酸、$^{i}Pr_2NEt$、Na_2CO_3、THF-CH_3CN(3:1),135℃微波;(b)1N LiOH、THF,微波120℃;(c)4N HCl-二氧杂环己烷、EtOH,70℃

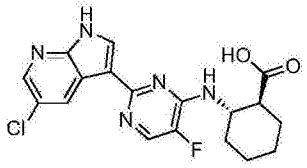
[2815] (1S,2S)-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷羧酸(553)的形成

[2816] 在微波照射下于密封容器中加热于THF(10mL)和CH_3CN(2mL)中的5-氯-3-(5-氟-4-甲磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶1a(0.49g,1.05mmol)、(1S,2S)-2-氨基-环己烷羧酸(0.30g,2.10mmol)、新研磨的Na_2CO_3(0.22g,2.10mmol)和$^{i}Pr_2NEt$(0.37mL,2.10mmol)的混合物30min至130℃。将混合物冷却至室温。加入1N LiOH溶液(3.1mL,3.1mmol)并且在微波照射下在120℃下搅拌混合物10min。强烈搅拌下用1N HCl酸化混合物至pH 2。通过真空过滤收集新形成的固体。用少量水和EtOAc洗涤固体。在真空中干燥固体以提供所需产物。

[2817] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.89(d,J=2.4Hz,1H),8.44(s,1H),8.38(d,J=2.3Hz,1H),8.29(d,J=5.6Hz,1H),4.75(m,1H),2.75-2.66(m,1H),2.25-2.16(m,2H),1.99-1.89(m,2H),1.71-1.29(m,4H)ppm;LCMS RT=2.0min,(M+H)390.4。

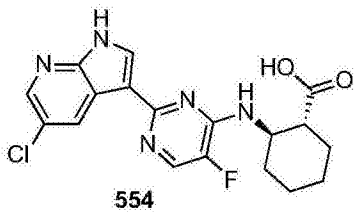
[2818] 以下描述了可按与553相同的方式制备的其它类似物:

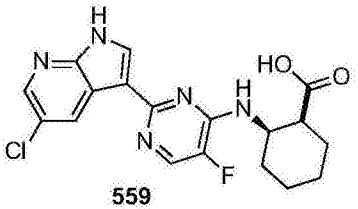
[2819]



[2820] 反-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷羧酸(541)

[2821] LCMS RT=2.4min,(M+H)390.5。

[2822] 
554
(+/-)


559
(+/-)

[2823] (1R,2R)-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷羧酸(554)

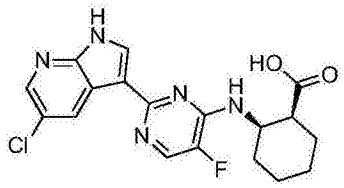
[2824] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.89(d,J=2.4Hz,1H),8.44(s,1H),8.38(d,J=2.4Hz,1H),8.29(d,J=5.6Hz,1H),4.77(m,1H),2.75-2.66(m,1H),2.24-2.17(m,2H),1.94-1.89(m,2H)和1.74-1.36(m,4H)ppm。

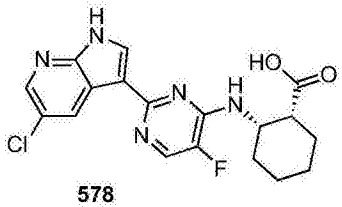
[2825] LCMS RT=2.3min,(M+H)390.4。

[2826] 顺-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷羧酸(559)

[2827] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.75(d,J=2.4Hz,1H),8.38-8.35(m,2H),8.24(d,J=5.1Hz,1H),4.70-4.62(m,1H),3.25-3.17(m,1H),2.32(m,1H),2.14-1.80(m,4H)和1.68-1.54(m,3H)ppm。

[2828] LCMS RT=2.3min,(M+H)389.8。

[2829] 
579


578

[2830] (1S,2R)-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷羧酸(579)

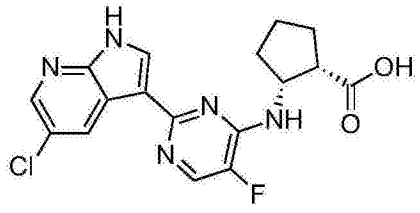
[2831] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.52(s,1H),8.68(d,J=2.3Hz,1H),8.33(d,J=2.5Hz,2H),8.30(d,J=4.4Hz,1H),7.57(s,1H),4.53(m,1H),3.05(m,1H),2.15-2.07(m,1H),1.96(m,1H),1.81-1.76(m,3H)和1.51(m,3H)ppm。

[2832] LCMS RT=2.9min,(M+H)390.4。

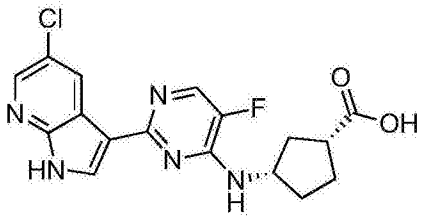
[2833] (1R,2S)-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷羧酸(578)

[2834] 1H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.51(s,1H),8.68(d,J=2.3Hz,1H),8.33(d,J=2.3Hz,2H),8.29(d,J=4.3Hz,1H),7.55(s,1H),4.53(s,1H),3.05(m,1H),2.13(m,1H),1.96(m,1H),1.79(m,3H)和1.51(m,3H)ppm。

[2835] LCMS RT=2.8min,(M+H)390.4。

[2836] 

558
(+/-)



566

[2837] 顺-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环戊烷羧酸(558)

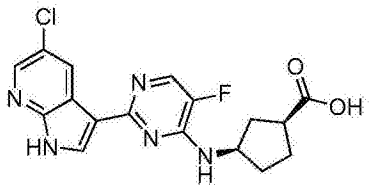
[2838] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.78(d,J=2.4Hz,1H),8.38(s,1H),8.33(d,J=2.2Hz,1H),8.25(d,J=5.2Hz,1H),4.98(dd,J=7.2Hz,1H),2.27-2.03(m,5H)和1.86-1.76(m,1H)ppm。

[2839] LCMS RT=2.5min,(M+H)376.2。

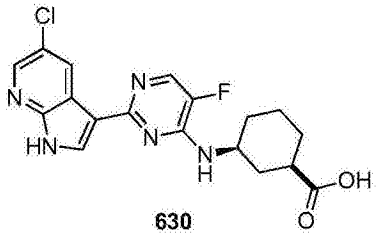
[2840] (1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环戊烷羧酸(566)

[2841] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.42(s,1H),8.72(d,J=2.2Hz,1H),8.29(m,2H),8.22(d,J=4.1Hz,1H),7.87(s,1H),4.56-4.49(m,1H),2.87(dd,J=8.4,25.0Hz,1H),2.87(s,1H),2.42-2.33(m,1H),2.15-2.04(m,1H),2.00-1.85(m,3H)和1.81-1.70(m,1H)ppm。

[2842] LCMS RT=2.3min,(M+H)376.4。

[2843] 

565



630

[2844] (1S,3R)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环戊烷羧酸(565)

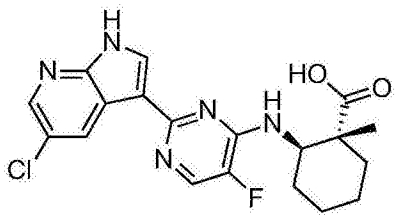
[2845] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.48(s,1H),8.71(d,J=2.3Hz,1H),8.35-8.31(m,2H),8.26(d,J=4.3Hz,2H),8.02(s,1H),4.57-4.44(m,1H),2.87(qn,J=8.3Hz,1H),2.39-2.32(m,1H),2.15-2.05(m,1H),2.00-1.86(m,3H)和1.82-1.70(m,1H)ppm。

[2846] LCMS RT=2.4min,(M+H)376.4。

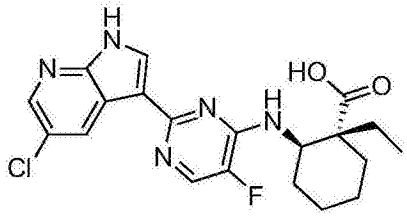
[2847] (1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷羧酸(630)

[2848] 按相同方式由中间体18c,通过去除Cbz保护基并与中间体反应,然后去除甲苯磺酰基保护基制备化合物630。

[2849] LCMS RT=3.2min,(M+H)390.4,(M-H)388.1。

[2850] 

582
(+/-)



585, 586
(+/-)

[2851] 反-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基环己烷羧酸(582)

[2852] ^{1}H NMR(300.0MHz,d6-DMSO)δ12.46(s,1H),8.72(d,J=2.4Hz,1H),8.32-8.28(m,3H),7.10(d,J=7.1Hz,1H),4.27-4.20(m,1H),2.26(d,J=10.1Hz,1H),1.93(m,1H),1.83(m,1H),1.68-1.59(m,3H),1.36(m,2H)和1.24(s,3H)ppm。

[2853] LCMS RT=3.2min,(M+H)404.4。

[2854] 外消旋反-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-乙基环己烷羧酸(586)

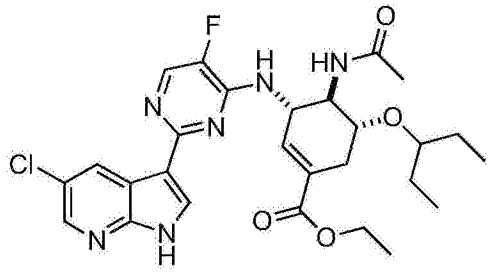
[2855] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.93(s,1H),8.85(m,2H),8.93-8.87(m,1H),8.31(dd,J=4.5,1.2Hz,2H),8.31(dd,J=4.5,1.2Hz,2H),8.30(d,J=2.3Hz,1H),8.19(d,J=5.0Hz,1H),5.26--5.20(m,1H),3.37(dd,J=3.3Hz,1.6,2H),3.33(ddt,J=6.6,3.3,1.6Hz,118H),2.11(dd,J=8.0,5.8Hz,2H),1.80(tdd,J=21.2,18.9,11.6Hz,8H),1.63-1.54(m,3H),0.86(q,J=7.4Hz,4H)ppm。

[2856] LCMS RT=2.9min,(M+H)418.4。

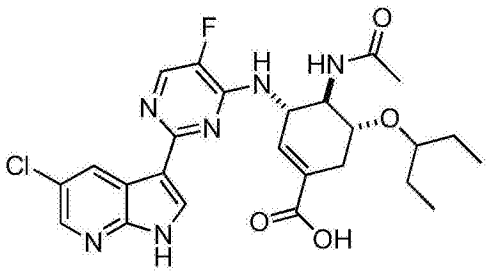
[2857] 外消旋顺-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-乙基环己烷羧酸(585)

[2858] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.80-8.76(m,1H),8.37(s,1H),8.35(d,J=2.3Hz,1H),8.27-8.23(m,1H),4.49-4.42(m,1H),2.43-2.34(m,1H),2.09(d,J=6.2Hz,1H),1.98-1.36(m,12H),0.94(dd,J=11.3,3.8Hz,3H)ppm。

[2859] LCMS RT=3.2min,(M+H)418.4。

[2860] 

670



671

[2861] (3S,4R,5R)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-4-乙酰氨基-5-(戊烷基-3-氧基)环己烯-1-羧酸乙酯(670)

[2862] H NMR(300.0MHz,MeOD)d 8.64(d,J=2.3Hz,1H),8.40(s,1H),8.32(d,J=2.3Hz,1H),8.29(d,J=5.0Hz,1H),6.96(m,1H),4.84-4.80(m,1H),4.34(m,1H),4.29-4.19(m,

3H),3.54-3.47(m,1H),3.15-3.07(m,1H),2.68-2.58(m,1H),1.92(s,3H),1.59-1.51(m,4H),1.26(t,J=7.1Hz,3H),0.95(t,J=7.4Hz,3H)和0.89(t,J=7.4Hz,3H)ppm。

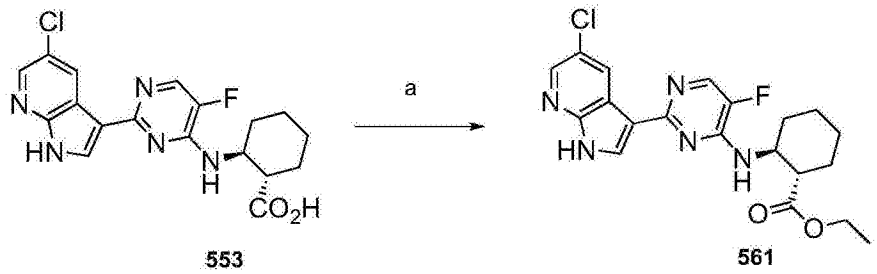
[2863] LCMS RT=3.6(M+1)559.4。

[2864] (3S,4R,5R)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-4-乙酰氨基-5-(戊烷基-3-氧基)环己烯-1-羧酸(671)

[2865] H NMR(300.0MHz,MeOD)d 8.66(d,J=2.3Hz,1H),8.39(s,1H),8.32(d,J=2.3Hz,1H),8.29(d,J=5.0Hz,1H),6.97(m,1H),4.82-4.79(m,1H),4.34(m,1H),4.25(dd,J=7.6,10.1Hz,1H),3.54-3.47(m,2H),3.11-3.04(m,1H),2.65-2.57(m,1H),1.91(s,3H),1.59(m,4H),0.95(t,J=7.4Hz,3H)和0.89(t,J=7.4Hz,3H)ppm。

[2866] LCMS RT=3.1(M+1)531.4。

[2867] 通用方案36

[2868] 

553 561

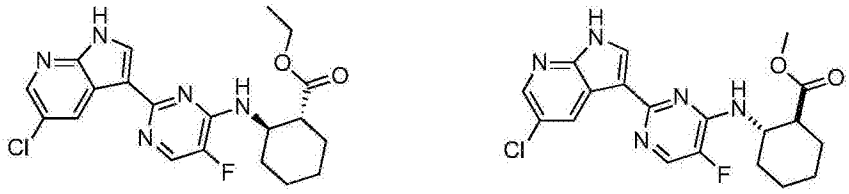
[2869] (1S,2S)-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷羧酸乙酯(561)

[2870] 在室温下向乙醇(1.5mL)中的(1S,2S)-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己烷-1-羧酸553(0.090g,0.231mmol)的混合浆加入HCl(0.577mL的4M溶液,2.309mmol)。溶液升温至50℃。6h后,用1N NaOH碱化混合物,加入盐水并且用EtOAc反复萃取水层。用$MgSO_4$干燥有机层,并且通过短硅胶填充柱过滤并在真空中浓缩以提供所需产物。

[2871] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.95(s,1H),8.19(m,2H),7.99(s,1H),4.61(m,1H),3.93(m,2H),2.61(m,1H),2.17-2.05(m,2H),1.89-1.32(m,7H)和1.00(m,3H)ppm。

[2872] LCMS RT=2.7min,(M+H)418.4。

[2873] 可按与方案36中所述的方式相似的方式制备以下化合物。

[2874] 

560 575

[2875] (1R,2R)-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷羧酸乙酯(560)

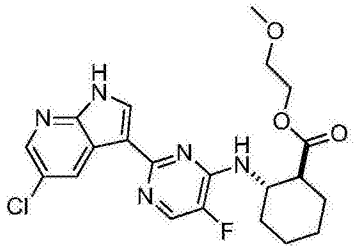
[2876] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.95(s,1H),8.23-8.14(m,2H),8.00(m,1H),4.61(m,1H),3.96-3.92(m,2H),2.61(m,1H),2.14-2.04(m,2H),1.89-1.35(m,7H)和1.04-0.99(m,3H)ppm。

[2877] LCMS RT＝3.2min,(M+H)418.5。

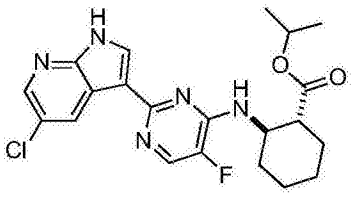
[2878] (1S,2S)-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷羧酸甲酯(575)

[2879] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ8.76(d,J＝2.5Hz,1H),8.26(d,J＝2.4Hz,1H),8.19(s,1H),8.13(d,J＝4.0Hz,1H),7.53(d,J＝8.5Hz,1H),4.47-4.37(m,1H),3.40(s,3H),2.68-2.59(m,1H),2.05-1.97(m,2H),1.84-1.75(m,2H),1.63-1.40(m,3H)和1.31-1.23(m,1H)ppm。

[2880] LCMS RT＝3.1min,(M+H)404.4。

[2881] 

574



568

[2882] (1S,2S)-2-甲氧基2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷羧酸乙酯(574)

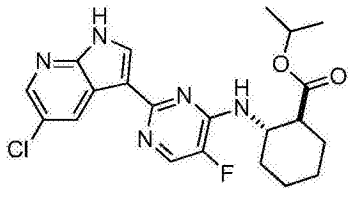
[2883] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)d 8.74(d,J＝2.4Hz,1H),8.24(d,J＝2.4Hz,1H),8.19(s,1H),8.12(d,J＝4.0Hz,1H),7.55(d,J＝8.6Hz,1H),4.42(m,1H),4.02-3.86(m,2H),3.35-3.23(m,2H),3.08(s,3H),2.69-2.60(m,1H),1.99(m,2H),1.77(m,2H),1.62-1.40(m,3H)和1.27(m,1H)ppm。

[2884] LCMS RT＝3.0min,(M+H)448.4。

[2885] (1R,2R)-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷羧酸异丙酯(568)

[2886] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ8.80(d,J＝2.5Hz,1H),8.27(d,J＝2.4Hz,1H),8.19(s,1H),8.13(d,J＝4.0Hz,1H),7.60(d,J＝8.6Hz,1H),4.72(qn,J＝6.2Hz,1H),4.55-4.48(m,1H),2.61-2.54(m,1H),1.96(m,2H),1.77(m,2H),1.63-1.41(m,3H),1.30-1.23(m,1H)和0.93(d,J＝6.2Hz,6H)ppm。

[2887] LCMS RT＝3.08min,(M+H)432.46。

[2888] 

569

[2889] (1S,2S)-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷羧酸异丙酯(569)

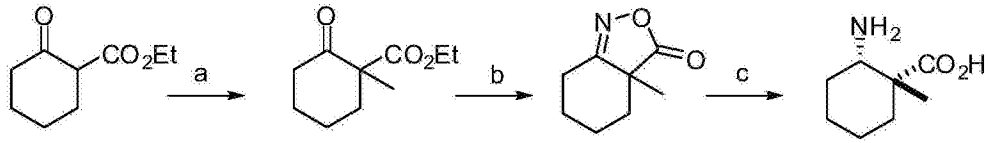
[2890] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.57(s,1H),8.80(d,J＝2.4Hz,1H),8.36-8.28(m,4H),4.75(td,J＝12.5,6.2Hz,1H),4.52(m,1H),2.65-2.56(m,1H),2.00(m,2H),1.83-1.76

(m,2H),1.57-1.42(m,3H),1.32-1.24(m,1H)和0.94(d,J=6.2Hz,6H)ppm。

[2891] LCMS RT=2.7min,(M+H)432.5。

[2892] 通用方案37:

[2893] 顺-2-氨基-1-甲基环己烷羧酸(37c)的制备

[2894] 

37a 37b 37c (+/-)

[2895] (a)NaH、碘甲烷、DMF;(b)NH2OH-HCl、吡啶、EtOH;(c)Al(Hg)、THF-H2O(4:1)

[2896] 1-甲基-2-氧代环己烷羧酸乙酯(37a)的形成:

[2897] 按照Tetrahedron Letters(2005)46,681-685和JCS,Perkin Trans1(2000)3277-3289中所述的工序制备标题化合物。

[2898] 在0℃下用己烷冲洗氢化钠(1.48g,37.14mmol,60%于油中)以去除油并悬浮于DMF(57mL)中。然后,超过5min后加入2-氧代环己烷羧酸乙酯(5.40mL,33.76mmol)。搅拌混合物20min并且在超过10min后加入MeI(2.21mL,35.45mmol)。将混合物升温至室温并且在30min后,用EtOAc(150mL)稀释并且用饱和NH4Cl淬灭。分离各层并且用EtOAc(2x100mL)再萃取水层两次。用盐水(2x)洗涤有机层,用MgSO4干燥,通过硅胶过滤并浓缩以提供所需产物(37a)。

[2899] 3a-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[c]异噁唑-3(3aH)-酮(37b)的形成

[2900] 向EtOH(20mL)中的1-甲基-2-氧代-环己烷羧酸乙酯37a(2.05g,11.10mmol)混合物加入羟胺盐酸盐(0.97g,13.96mmol)和吡啶(0.99mL,12.20mmol)。加热混合物过夜至65℃。在真空中浓缩溶液并将粗物料在水和EtOAc之间分配。用EtOAc再萃取水层两次。用盐水洗涤合并的有机层,用MgSO4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-35%EtOAc/己烷)纯化所得的残留物,以获得所需产物37b。

[2901] ^{1}H NMR(300MHz,CDCl3)δ2.72-2.65(m,1H),2.29(td,J=13.3,6.3Hz,1H),2.18-2.09(m,1H),2.07-2.03(m,1H),1.84-1.79(m,1H),1.76-1.56(m,2H),1.54-1.42(m,1H)和1.40(s,3H)ppm。

[2902] 反-2-氨基-1-甲基环己烷羧酸(37c)的形成

[2903] 在室温下向THF-H2O(2.5mL的4:1混合物)中的3a-甲基-4,5,6,7-四氢-2,1-苯并噁唑-3-酮37b(0.075g,0.490mmol)溶液加入新鲜Al(Hg)汞齐。通过将小段铝箔条浸入2%HgCl2溶液,用水和EtOH冲洗汞齐化铝。1h后,再加入65mg Al(Hg)并且搅拌混合物过夜。通过硅藻土过滤形成的灰色稠乳液并且用水和THF冲洗。在真空中浓缩清液,用甲醇和THF汽提以去除残余水并在真空中浓缩以,提供为顺反异构体(~9:1)混合物的玻璃状固体的所需产物,反式异构体为主要异构体。产物足够纯以用于下一反应。

[2904] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ2.91(dd,J=3.9,11.9Hz,1H),2.25(dd,J=1.9,13.4Hz,1H),1.89-1.85(m,1H),1.78-1.53(m,3H),1.47-1.32(m,2H),1.21(s,3H)和1.09-0.99(m,1H)ppm。

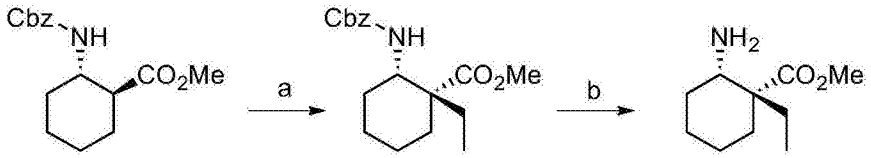
[2905] FIA(M+H)158.1,(M-H)156.2。

[2906] 2-氨基-1-乙基环己烷羧酸的形成

[2907] 通过如上所述不可分离的顺反异构体(70:30)混合物的工序制备这种化合物并且无需进一步纯化而使用。

[2908] 通用方案38：

[2909] 顺-2-氨基-1-烷基-环己烷羧酸的制备：

[2910] 

38a 38b 38c

[2911] (a) LDA、碘乙烷、THF；(b) H_2、Pd-C、MeOH

[2912] 以上例证了制备顺-2-氨基-1-烷基-环己烷羧酸的替代性方案。(a) Nemoto,T.、Fukuyama,T.、Yamamoto,E.、Tamura,S.、Fukuda,T.、Matsumoto,T.、Akimoto,Y.、Hamada,Y.Org.Lett.2007,9(5),927-930；(b) Seebach,D.、Estermann,H.Tetrahedron Lett.1987,28(27),3103-3106中描述了所述方法。

[2913] (1R,2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-1-乙基环己烷羧酸甲酯(38b)

[2914] 向THF(7mL)中的N-异丙基-2-丙胺(0.77mL,5.49mmol)冷(-78℃)溶液滴加正丁基锂(3.43mL的1.6M溶液,5.49mmol)。在-78℃下搅拌混合物10min。然后,超过3min后加入于THF(2.5mL)中的(1S,2S)-2-苄氧基羰基氨基环己烷羧酸甲酯38a(0.40g,1.37mmol)溶液。15min后,稍微升温(-40℃)混合物15min并且再冷却10min至-78℃。然后,超过3-5min后滴加碘乙烷(0.86g,0.44mL,5.49mmol)。将反应混合物保持在-78℃,2h并使其升温至室温过夜。用5mL饱和NH_4Cl水溶液淬灭反应物,用EtOAc(3x)萃取,依次用1N HCl和盐水的洗涤。用Na_2SO_4干燥合并的有机层,过滤并在真空中浓缩。快速色谱法(SiO2,0-20%EA/Hex缓慢梯度洗脱)提供275mg(63%收率)的所需产物(38b)。NMR显示非对映异构体比高于10:1(顺式:反式)。

[2915] ^1H NMR(300.0MHz,MeOD)δ7.35-7.28(m,5H),6.62(d,J=9.2Hz,1H),5.07(dd,J=12.5,16.6Hz,2H),3.67(s,3H),3.59(td,J=10.0,4.6Hz,1H),2.14(m,1H),1.76-1.29(m,9H)和0.83(t,J=7.6Hz,3H)ppm。

[2916] (1R,2S)-2-氨基-1-乙基环己烷羧酸甲酯(38c)

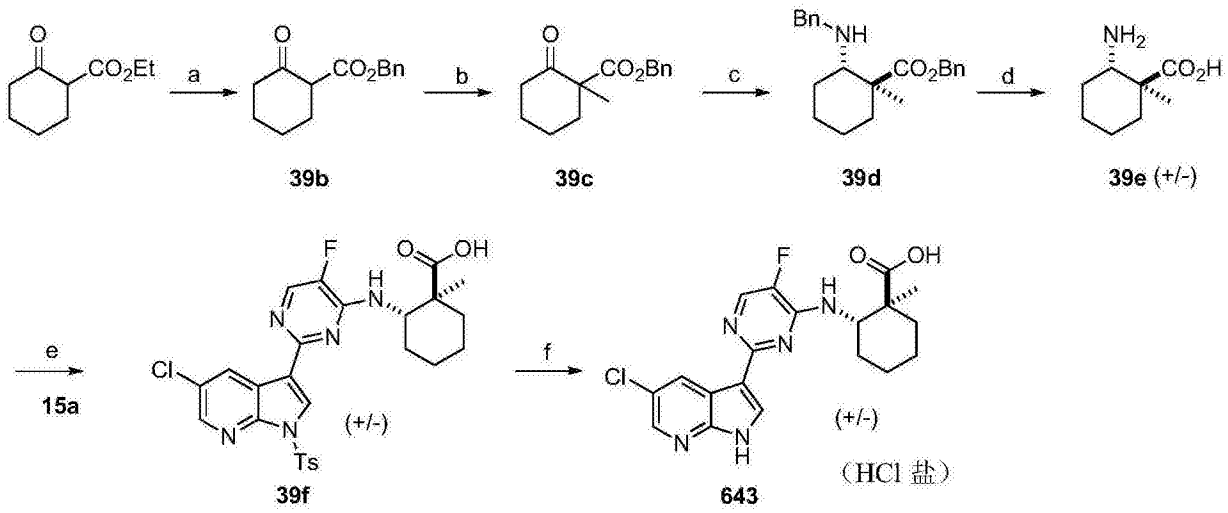
[2917] 用氮气吹洗于MeOH(7.5mL)中的(1R,2S)-2-苄氧基羰基氨基-1-乙基环己烷羧酸甲酯38b(0.27g,0.85mmol)溶液并加入催化量的(5%碳载钯)。将溶液置于H_2中并在室温下搅拌。1h后,通过硅藻土过滤MeOH溶液悬浮液,并在真空中浓缩以提供所需产物(138mg,88%收率)。将材料稀释于乙腈中并浓缩以去除残余甲醇。

[2918] ^1H NMR(300.0MHz,MeOD)δ3.69(s,3H),2.71(m,1H),2.07-2.01(m,1H),1.82(m,2H),1.71-1.27(m,H),1.64(m,2H),1.56-1.27(m,5H)和0.85(t,J=7.5Hz,3H)ppm。

[2919] 通用方案39

[2920] 反-2-氨基-1-烷基-环己烷羧酸的制备：

[2921]



[2922] (a)苯甲醇、甲苯、4Å筛,回流;(b)NaH、MeI、DMF;(c)苄胺、$TiCl_4$、CH_2Cl_2、然后是$NaCNBH_3$、MeOH,0℃;(d)H_2、Pd-C、MeOH;(e)5-氯-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶、Na_2CO_3、THF/CH_3CN,微波照射135℃;(f)HCl、CH_3CN、二氧杂环己烷,80℃

[2923] 以上方案中示出了合成反-2-氨基-1-烷基-环己烷羧酸的一般方法。

[2924] 2-氧代环己烷羧酸苄酯(39b)

[2925] 按照Matsuo,J.等Tetrahedon:Asymmetry 2007,18,1906-1910中所述文献的工序制备这种化合物。

[2926] 1-甲基-2-氧代环己烷羧酸苄酯(39c)

[2927] 按照(a)Hayashi,Y.、Shoji,M.、Kishida,S.Tetrahedron Lett.2005,46,681-685.(Winfield,C.J.、Al-Mahrizy,Z.、Gravestock,M.、Bugg,T.D.H.J.Chem.Soc.,Perkin Trans.1,2000,3277中所述文献的工序制备这种化合物。

[2928] 反-2-(苄氨基)-1-甲基环己烷羧酸苄酯(39d)-(外消旋反式)

[2929] 在室温下向二氯甲烷(10.0mL)中的1-甲基-2-氧代-环己烷羧酸苄酯39c(0.50g,2.03mmol)和苄胺(0.61g,0.63mL,5.75mmol)滴加$TiCl_4$(1.93mL的1M溶液,1.93mmol)。搅拌混合物2h。将混合物冷却至0℃并且在超过3min后滴加于MeOH中的$NaBH_3CN$(0.21g,3.34mmol)溶液。15min后,将溶液升温至室温并再搅拌45min。然后,用EtOAc稀释混合物,用10mL 1M NaOH淬灭。用Et_2O分配混合物并且用Et_2O(2x)和EtOAc(1x)萃取水层几次。用$MgSO_4$干燥合并的有机相,过滤并在真空中浓缩。快速色谱法(SiO_2,0-50%EtOAc-梯度洗脱)和分离主要组分提供为单一外消旋反式异构体的所需产物(320mg)。

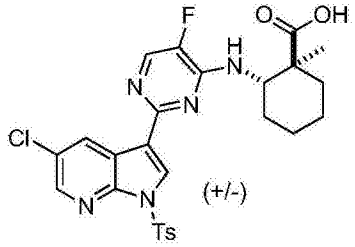
[2930] ^1H NMR(300.0MHz,MeOD)δ7.34-7.16(m,10H),5.07(dd,J=12.4,31.2Hz,2H),3.78(d,J=13.0Hz,1H),3.57(d,J=13.0Hz,1H),2.96(m,1H),1.86(m,1H),1.74-1.57(m,3H),1.52-1.25(m,4H)和1.20(s,3H)ppm。

[2931] 反-2-氨基-1-甲基环己烷羧酸(39e)

[2932] 向MeOH(12.8mL)中的外消旋反-(1S,2S)-2-(苄氨基)-1-乙基-环己烷羧酸苄酯39d(0.32g,0.91mmol)溶液加入Pd(5%碳载钯,0.07g)。为溶液脱气并置于50PSI H_2(Parr振荡器)中过夜。通过硅藻土过滤混合物并且用MeOH冲洗滤液。浓缩母液,然后浓缩乙腈共

沸混合物(2x)以去除残留MeOH提供所需产物(162mg)。

[2933] ^{1}H NMR(300.0MHz,MeOD)δ3.22(m,1H),1.93(m,1H),1.77(m,2H),1.57-1.23(m,5H)和1.17(s,3H)ppm。

[2934] 

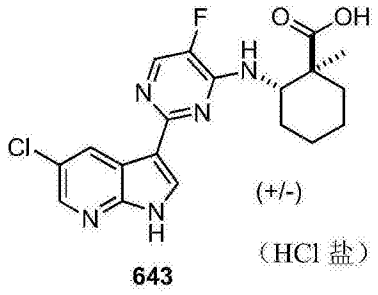
39f

[2935] 反-2-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-环己烷羧酸(39f)

[2936] 向装有5-氯-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶15a(0.27g,0.58mmol)和反-2-氨基-1-甲基-环己烷羧酸39e(0.08g,0.47mmol)和新研磨的Na_2CO_3(0.19g,1.75mmol)的容器加入无水THF(4.5mL)和CH_3CN(0.9mL)。密封容器并加热35min至135℃(微波照射)。LC-MS显示粗物料完全消耗。接着,将反应混合物缓慢倒入经用力搅拌的1N HCl溶液(13.5mL)中。最终溶液的pH为1-2。用EtOAc(3x)萃取混合物,用Na_2SO_4干燥并且通过硅藻土过滤并在真空中浓缩。快速色谱法(SiO_2,0-10%MeOH-二氯甲烷,梯度洗脱)提供悬浮于乙腈中的黄色粘性泡沫。超声处理后蒸发溶剂提供为反式立体异构体的外消旋混合物的无定形固体(240mg,74%收率)。

[2937] ^{1}H NMR(300.0MHz,MeOD)δ9.02(d,J=2.4Hz,1H),8.52(s,1H),8.33(d,J=2.4Hz,1H),8.09-8.05(m,3H),7.38(d,J=8.1Hz,2H),5.04(dd,J=3.6,9.5Hz,1H),2.38(s,3H),2.09(m,1H),1.83-1.59(m,7H),1.29(s,3H)和1.23(m,1H)ppm。

[2938] LCMS RT=4.00min,(M+H)558.34。

[2939] 

643

[2940] 反-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-环己烷羧酸(643)

[2941] 向CH_3CN(2.35mL)中的外消旋反-2-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-环己烷羧酸39f(0.047g,0.084mmol)的浆料加入于二氧杂环己烷中的HCl(1.26mL的4M溶液,5.05mmol)。悬浮液变成清液。密封小瓶并加热2h至80℃,在此期间形成浓浆料。使浆料冷却至室温过夜。再加入CH_3CN并离心混合物。弃有机层并且再用CH_3CN研磨固体3次以提供为反式立体异构体的外消旋混合物的白色无定形固体。

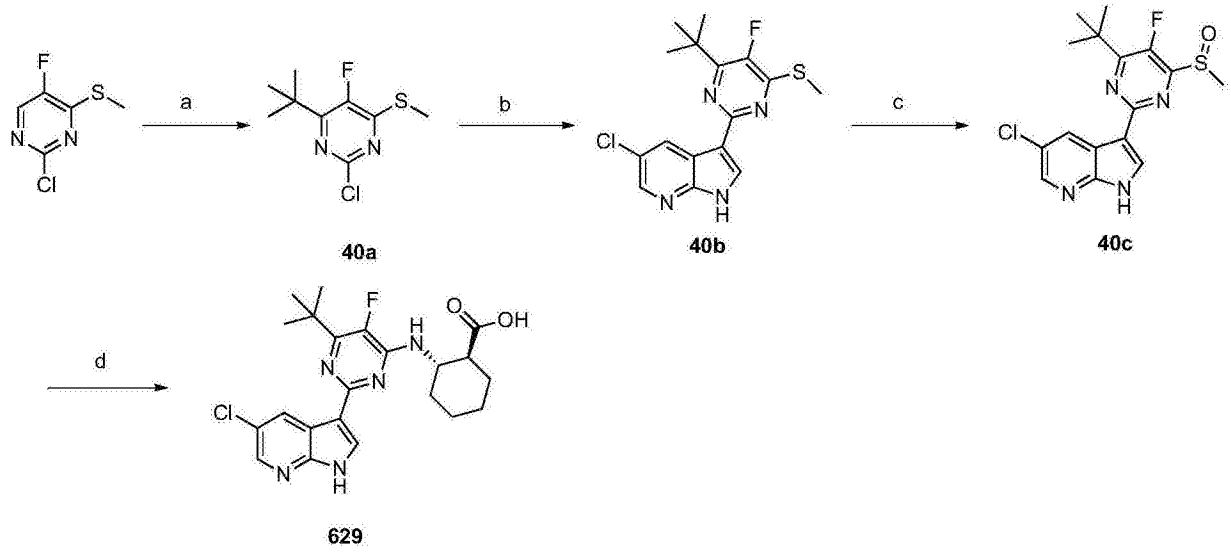
[2942] ^{1}H NMR(300.0MHz,MeOD)δ8.98(d,J=2.3Hz,1H),8.45(s,1H),8.38(d,J=2.3Hz,

1H),8.30(d,J=5.7Hz,1H),5.26-5.22(m,1H),2.17-2.10(m,1H),1.87-1.82(m,4H),1.68-1.59(m,3H)和1.36(s,3H)ppm。

[2943] LCMS RT=3.30min,(M+H)404.36。

[2944] 通用方案40

[2945]



[2946] a)叔丁基氯化镁、I_2、Et_3N、THF、DME;(b)5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶、DME/H_2O、Na_2CO_3、四(三苯基膦)钯(0),130℃微波;(c)mCPBA、CH_2Cl_2;(d)(1S,2S)-2-氨基环己烷羧酸、Na_2CO_3、THF-CH_3CN(3:1),150℃微波

[2947] 4-叔丁基-2-氯-5-氟-6-(甲基硫代)嘧啶(40a)的形成

[2948] 向THF(15mL)中的叔丁基氯化镁(7.5mL,于THF中的1M溶液,7.5mmol)冷(0℃)溶液缓慢加入于1,2-二甲氧基乙烷(5mL)中的2-氯-5-氟-4-(甲基硫代)嘧啶(0.9g,5.0mmol)。在15℃下搅拌反应混合物1h,然后冷却至0℃并加入三乙胺(0.7mL,5.0mmol),然后加入于四氢呋喃(3mL)中的碘(1.3g,5.0mmol)溶液。加水(10mL)淬灭反应物并且使用6N盐酸将pH调至1。用乙酸乙酯(2x15mL)萃取液相两次。先用硫代硫酸钠水溶液,再用盐水洗涤合并的有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩,以产生无需进一步纯化而使用的褐色固体。

[2949] ^1H NMR(300.0MHz,$CDCl_3$)δ2.52(s,3H),1.30(s,9H)ppm。

[2950] LCMS(M+1)233.0。

[2951] 3-(叔丁基-5-氟-6-(甲基硫代)嘧啶-2-基)-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(40b)的形成

[2952] 向1,2-二甲氧基乙烷(3mL)和Na_2CO_3水溶液(0.75mL的2M溶液,1.5mmol)中的5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.22g,0.50mmol)、4-叔丁基-2-氯-5-氟-6-硫代甲氧基嘧啶40a(0.12g,0.50mmol)的脱气溶液加入四(三苯基膦)钯(0)(0.03g,0.03mmol)。再为反应混合物脱气15min。在150℃下于微波中加热混合物20min。加入乙酸乙酯(15mL)。分离有机层并且用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0%-100%EtOAc/己烷)纯化所得的粗残留物,以获得所需产物40b(47mg)。

[2953] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.82(br,1H),8.81(d,J=2.2Hz,1H),8.27(d,J=2.3Hz,1H),8.20(dd,J=7.2,2.2Hz,1H),7.18(s,1H),2.63(s,3H),1.41(s,9H)ppm。

[2954] LCMS(M+1)352.3。

[2955] 3-(叔丁基-5-氟-6-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(40c)的形成

[2956] 向CH_2Cl_2(3.4mL)中的3-(叔丁基-5-氟-6-(甲基硫代)嘧啶-2-基)-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶40b(0.05g,0.11mmol)溶液加入mCPBA(0.02g,0.11mmol)。搅拌反应混合物1h。用CH_2Cl_2(10mL)和饱和$NaHCO_3$溶液(5mL)稀释反应混合物。用CH_2Cl_2(10mL)萃取水层。再用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤合并的有机相,用Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩以获得无需进一步纯化而使用的所需产物。

[2957] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ10.93(br,1H),8.79(d,J=2.2Hz,1H),8.34(s,1H),8.25(d,J=2.2Hz,1H),7.19(s,1H),2.98(s,3H),1.47(s,9H)ppm。

[2958] LCMS(M+1)368.3。

[2959] (1S,2S)-2-(6-叔丁基-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷羧酸(629)的形成

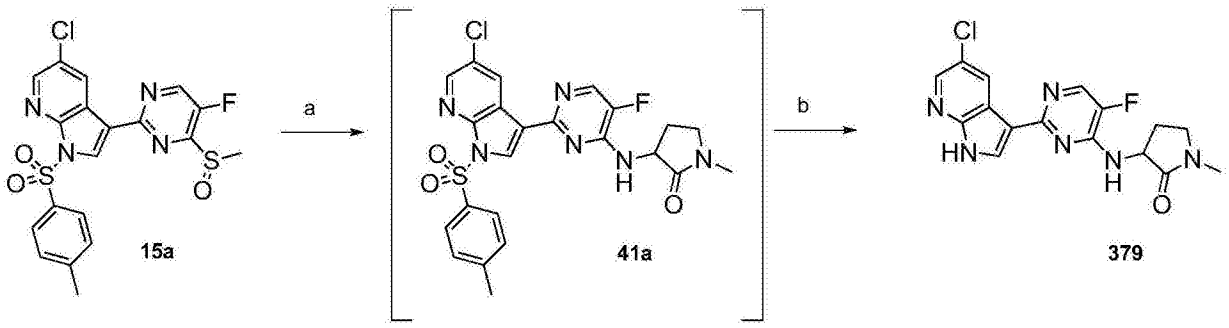
[2960] 在微波照射下在密封容器中加热于THF(1mL)和CH_3CN(0.5mL)中的3-(叔丁基-5-氟-6-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶40c(0.05g,0.14mmol)、(1S,2S)-2-氨基-环己烷羧酸(0.04g,0.27mmol)、新研磨的Na_2CO_3(0.04g,0.41mmol)和^iPr_2NEt(0.37mL,0.27mmol)的混合物30min至140℃。将混合物冷却至室温。加入1N HCl(0.5mL,0.5mmol)的溶液并浓缩混合物以产生黄色固体,通过反相HPLC(0%-50%于水中的甲醇)纯化黄色固体以获得呈灰白色固体的所需产物629。

[2961] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ12.26(s,1H),8.79(d,J=2.4Hz,1H),8.28(d,J=2.4Hz,1H),8.13(d,J=2.7Hz,1H),7.25(d,J=8.3Hz,1H),4.34(m,1H),2.62(m,1H),2.05(m,2H),1.75(m,2H),1.57(m,2H),1.39(s,9H)和1.26-1.17(m,2H)ppm。

[2962] LCMS(M+1)446.23。

[2963] 通用方案41

[2964]



[2965] (b)3-氨基-1-甲基吡咯烷-2-酮、DMA,140℃微波;(b)i:LiOH、THF,微波120℃,或ii:NaOMe、MeOH

[2966] 3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(379)的形成

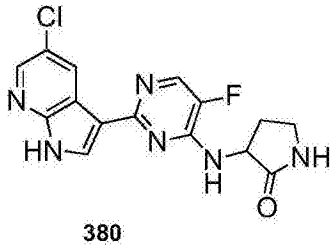
[2967] 用3-氨基-1-甲基吡咯烷-2酮(0.030g,0.258mmol)处理于DMA(0.5mL)中的5-氯-

3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶15a(0.060g,0.129mmol)溶液并且在140℃下加热反应20min。将反应混合物冷却至室温,然后用0.5mL于MeOH中的25%NaOMe处理并且在50℃下加热15min。然后将混合物在饱和Na_2CO_3水溶液和EtOAc之间分配。再用EtOAc萃取水层两次并且在真空中浓缩合并的有机相。通过制备型HPLC纯化粗物料。通过碱性树脂过滤分离的产物以去除残留TFA并提供所需产物。

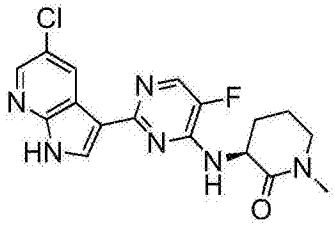
[2968] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.72(d,J=2.3Hz,1H),8.21(d,J=2.4Hz,1H),8.11-8.07(m,2H),4.94(t,J=9.3Hz,1H),3.64-3.51(m,2H),2.97(s,3H),2.68-2.54(m,1H)和2.37-2.23(m,1H)ppm。

[2969] LCMS RT=2.3min,(M+H)361.3。

[2970] 还可按与方案41中所述的方式类似的方式制备以下化合物。

[2971] 

380



397

[2972] 3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)吡咯烷-2-酮(380)

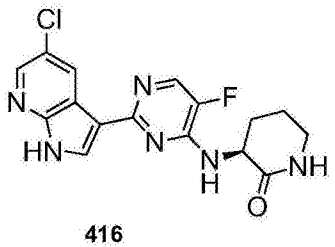
[2973] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.79(d,J=2.4Hz,1H),8.20(d,J=2.4Hz,1H),8.13(s,1H),8.07(d,J=3.9Hz,1H),4.91(dd,J=8.7,10.6Hz,1H),3.61-3.46(m,2H),2.68-2.58(m,2H)和2.48-2.31(m,1H)ppm。

[2974] LCMS RT=2.3min,(M+H)347.3。

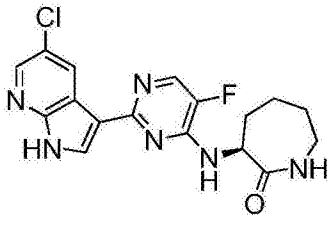
[2975] (S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基哌啶-2-酮(397)

[2976] ^{1}H NMR(300.0MHz,DMSO)δ8.65(d,J=2.5Hz,1H),8.27(d,J=2.4Hz,1H),8.20-8.19(m,2H),7.63(d,J=7.8Hz,1H),4.78-4.74(m,1H),3.41(t,J=5.4Hz,2H),3.17(MeOH),2.89(s,3H),2.50(DMSO),2.18-2.15(m,1H)和1.99(d,J=7.4Hz,2H)ppm。

[2977] LCMS RT=2.2min,(M+H)375.4。

[2978] 

416



417

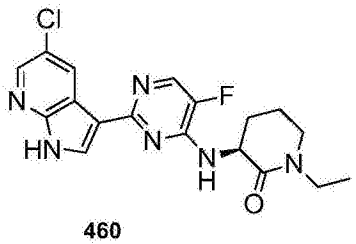
[2979] (S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-2-酮(416)

[2980] LCMS RT=1.6min,(M+H)361.3。

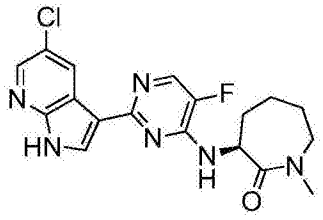
[2981] (S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己亚胺-2-酮(417)

[2982] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ12.33(s,1H),8.74(d,J=2.3Hz,1H),8.28(d,J=2.4Hz,1H),8.21(t,J=3.7Hz,2H),8.02-7.98(m,1H),7.21(d,J=5.8Hz,1H),4.86(dd,J=6.3,10.5Hz,1H),3.51-3.41(m,1H),3.25-3.16(m,1H),2.13-1.85(m,4H),1.66-1.52(m,1H)和1.40-1.20(m,1H)ppm。

[2983] LCMS RT=1.7min,(M+H)375.4。

[2984] 

460



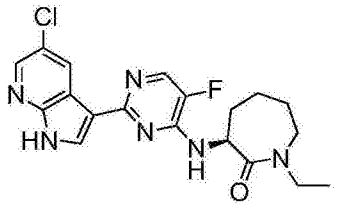
461

[2985] (S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-乙基哌啶-2-酮(460)

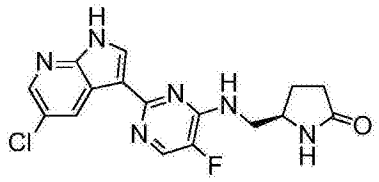
[2986] LCMS RT=2.0min,(M+H)389.1。

[2987] (S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基环己亚胺-2-酮(461)

[2988] LCMS RT=2.0min,(M+H)389.1。

[2989] 

462



503

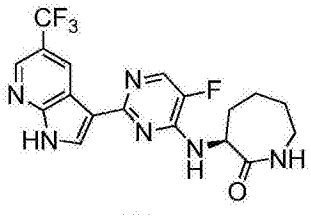
[2990] (S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-乙基环己亚胺-2-酮(462)

[2991] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.35(s,1H),8.68(d,J=1.7Hz,1H),8.27(d,J=2.0Hz,1H),8.21(m,2H),7.28(d,J=6.0Hz,1H),4.98(dd,J=6.9,10.7Hz,1H),3.88-3.79(m,1H),3.84(dd,J=11.4,15.5Hz,1H),3.49-3.17(m,5H),2.08(d,J=13.1Hz,1H),1.95-1.88(m,3H),1.65-1.58(m,1H),1.42(m,1H)和1.04(t,J=7.0Hz,3H)ppm。

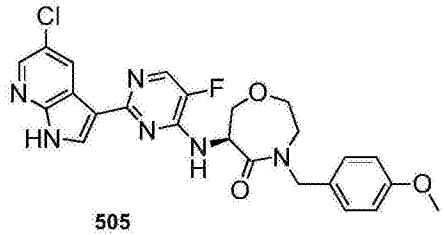
[2992] LCMS RT=3.3min,(M+H)403.4。

[2993] (R)-5-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)甲基)吡咯烷-2-酮(503)

[2994] LCMS RT=2.2min,(M+H)361.2。

[2995] 

502



505

[2996] (S)-3-(5-氟-2-(5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)

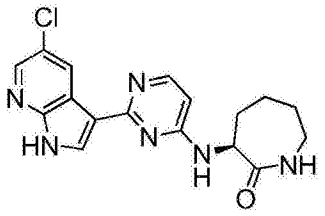
环己亚胺-2-酮(502)

[2997] LCMS RT＝2.3min,(M+H)409。

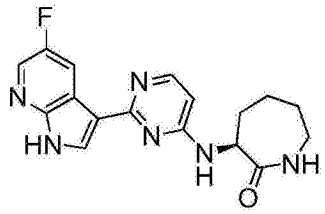
[2998] (S)-6-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-4-(4-甲氧基苄基)-1,4-氧代环己亚胺-5-酮(505)

[2999] LCMS RT＝3.1min,(M+H)497.7。

[3000] 按照Blizzard,Timothy A.;Chen,Helen Y.;Wu,Jane Yang;Kim,Seongkon;Ha,Sookhee;Mortko,Christopher J.;Variankaval,Narayan;Chiu,Anna.7-Oxo-2,6-Diazabicyclo[3.2.0]heptane-6-sulfonic acid derivatives as b-lactamase inhibitors and their preparation,pharmaceutical compositions and use in the treatment of bacterial infections.PCT Int.Appl.(2008),101页,WO2008039420中所述的规定工序制备这种化合物的起始胺。

[3001] 

500



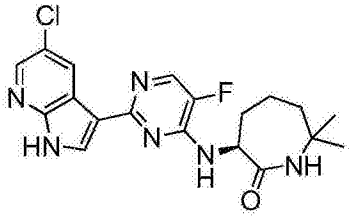
501

[3002] (S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)环己亚胺-2-酮(500)

[3003] LCMS RT＝1.6min,(M+H)357.6。

[3004] (S)-3-(2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)环己亚胺-2-酮(501)

[3005] LCMS RT＝1.6min,(M+H)341.4。

[3006] 

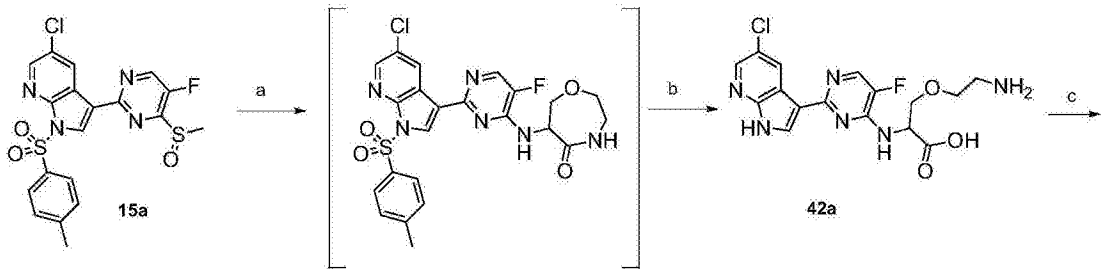
504

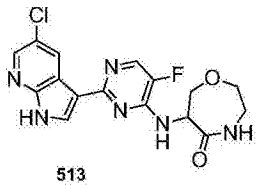
[3007] 3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-7,7-二甲基环己亚胺-2-酮(504)

[3008] LCMS RT＝3.2min,(M+H)403.6。

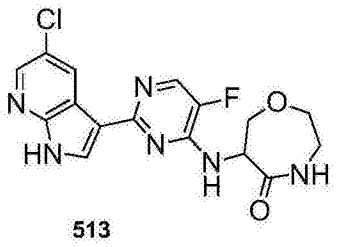
[3009] 可按照J.A.Robl,E.Sieber-McMaster,R.Sulsky Synthetic routes for the generation of 7,7-dialkyl-2-azepinones.Tetrahedron Letters(1996),37(50),8985-8988中所述的工序制备这种化合物的胺。

[3010] 通用方案42

[3011] 



[3012] (a)3-氨基-1-甲基吡咯烷-2-酮、DMA,140℃微波;(b)LiOH、THF,微波,120℃;(c)EDCI、HOAt、$^{i}Pr_2NEt$、DCM-DMF(2:1)

[3013] 

[3014] 6-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1,4-氧代环己亚胺-5-酮(513)

[3015] 将DMF(2mL)和$^{i}Pr_2NEt$(0.10mL,0.57mmol)中的5-氯-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶15a(0.17g,0.36mmol)和(6S)-6-氨基-1,4-氧代环己亚胺-5-酮(0.06g,0.43mmol)的混合物加热至90℃。1h后,升温至100℃。24h后,加热(微波)混合物15min至140℃。将混合物在水和EtOAc之间分配并且用EtOAc再萃取水层两次。用Na_2SO_4干燥合并的有机相,过滤并在真空中浓缩。

[3016] 用THF(3mL)中的LiOH(1N溶液,1mL)处理所得的粗物料(0.16g)过夜。LC-MS显示随着脱甲苯磺酰化胺水解。将混合物在真空中浓缩并通过制备型HPLC纯化以提供半纯化产物(23mg)。这种材料经受环化条件,无需进一步纯化。

[3017] 向装有粗物料(0.020g,0.051mmol)、EDCI(0.010g,0.056mmol)、HOAt(0.002g,0.015mmol)和DCM(1mL)的烧瓶加入$^{i}Pr_2NEt$(0.018mL,0.100mmol)和DMF(0.5mL)。1h后,再加入EDCI(0.7eq)。3.5h后,反应完成并且将混合物在真空中浓缩。通过制备型HPLC纯化,然后通过碱性树脂过滤去除TFA盐提供所需产物:LCMS RT=1.9min,(M+H)377.5。

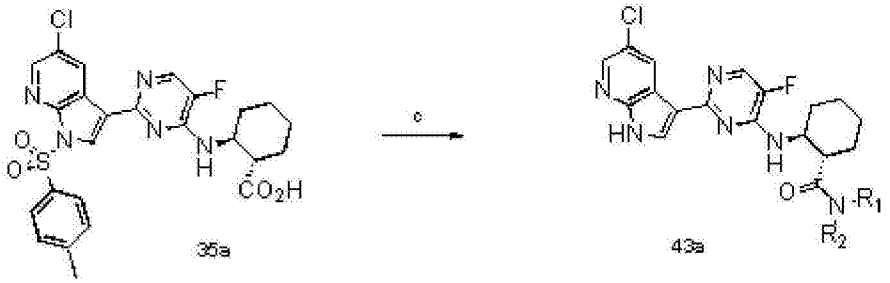
[3018] 按照J.A.Robl,E.Sieber-McMaster,R.Sulsky Synthetic routes for the generation of 7,7-dialkyl-2-azepinones.Tetrahedron Letters(1996),37(50),8985-8988中所述的规定工序制备这种化合物的起始胺。

[3019] 通用方案43

[3020] 以下是将环己烷羧酸553或35a转化为43a类的氨甲酰的通用方法:

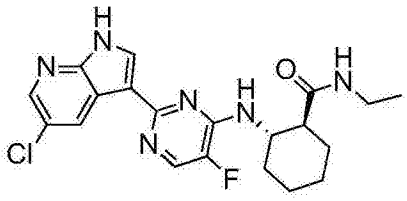


[3021]



[3022] (a)胺、HATU、DMF;(b)BOC_2O、NH_4CO_3H、吡啶、DMF;(c)i:胺、HATU、DMF;然后ii:1N LiOH

[3023]



521

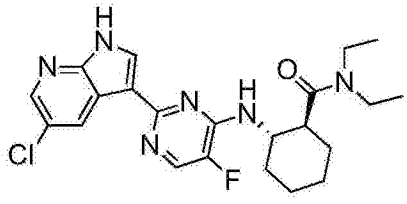
[3024] (1S,2S)-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-N-乙基环己烷氨甲酰(521)的形成

[3025] 在室温下向于DMF(1.0mL)中(1S,2S)-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己烷-1-羧酸553(0.049g,0.126mmol)和HATU(0.056g,0.147mmol)的混合物加入乙胺(0.189mL的2M溶液,0.377mmol)。在室温下搅拌混合物直至由HPLC判断所有起始物料已被转化。45min后,将混合物在K_2CO_3水溶液和EtOAc之间分配,分离有机层并用Na_2SO_4干燥和在真空中浓缩。制备型HPLC提供为TFA盐的所需产物,通过带MeOH的碱性PSA筒洗脱,然后在真空中浓缩将TFA盐转化为母体化合物(14mg,30%收率)。

[3026] ^1H NMR(300MHz,MeOD)δ8.93(d,J=2.4Hz,1H),8.22(d,J=2.3Hz,1H),8.18(s,1H),7.99(d,J=4.0Hz,1H),4.53(ddd,J=7.1,11.1Hz,1H),3.15-3.02(m,2H),2.43-2.34(m,1H),2.30-2.26(m,1H),1.97-1.82(m,3H),1.77-1.65(m,2H),1.47-1.35(m,2H)和0.97(t,J=7.3Hz,3H)ppm。

[3027] LCMS RT=2.0min,(M+H)417.5。

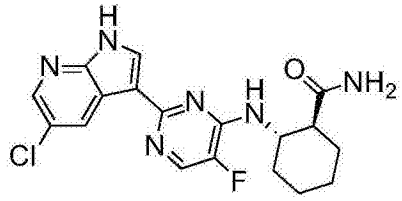
[3028]



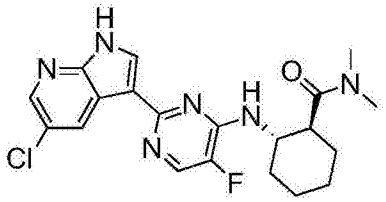
520

[3029] (1S,2S)-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-N,N-二乙基环己烷氨甲酰

[3030] LCMS RT＝2.26min,(M+H)445.58。

[3031] 

544
(+/-)



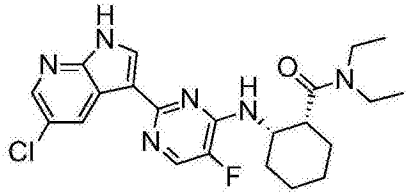
543
(+/-)

[3032] 顺-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷氨甲酰(544)和顺-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-N,N-二甲基环己烷氨甲酰(543)的形成

[3033] 在室温下向DMF(5mL)中的顺-2-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己烷羧酸554(0.30g,0.77mmol)混合物加入吡啶(0.61g,0.62mL,7.70mmol),然后加入二碳酸二叔丁酯(0.50g,2.31mmol)和NH_4CO_3H(0.33g,4.22mmol)。在室温下搅拌混合物过夜。LC-MS显示所需伯酰胺乙基N,N-二甲基酰胺产物的存在。用HOAc酸化1mL反应溶液等分试样并且用DMSO稀释。制备型HPLC色谱法提供少量两种产物。

[3034] 伯酰胺544,外消旋混合物-(8.6mg):LCMS RT＝1.94min,(M+H)389.42。

[3035] 二甲基酰胺543,外消旋混合物-(3.7mg):LCMS RT＝2.52min,(M+H)417.44。

[3036] 

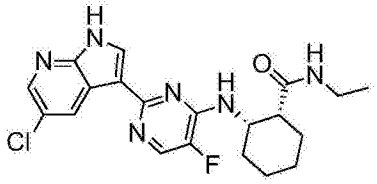
518

[3037] (1R,2S)-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-N,N-二乙基环己烷氨甲酰(518)的形成

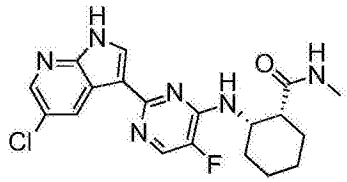
[3038] 在室温下向DMF(1mL)中(1R,2S)-2-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己烷-1-羧酸(0.050g,0.092mmol)和HATU(0.045g,0.120mmol)的混合物加入N,N-二乙胺(0.138mL的2M溶液,0.280mmol)。当如HPLC判断反应似乎完成时,加入于水中的LiOH(0.4mL的1M溶液,0.4mmol)。6h后,再次加入LiOH(0.4mL的1M溶液,0.4mmol)并搅拌混合物过夜。用饱和NH_4Cl水溶液淬灭混合物。加入K_2CO_3水溶液并用EtOAc(3x)萃取混合物。用饱和NH_4Cl水溶液洗涤合并的有机相,过滤并在真空中浓缩。制备型HPLC提供为TFA盐的所需产物,通过用于MeOH中的HCl处理,然后蒸发溶剂将TFA盐转化为HCl盐(12.9mg,28%收率)。

[3039] ^1H NMR(300MHz,MeOD)δ8.67(d,J＝2.3Hz,1H),8.53(s,1H),8.41(d,J＝2.3Hz,1H),8.35(d,J＝5.5Hz,1H),4.75-4.73(m,1H),3.74-3.58(m,1H),3.42(m,2H),3.29-3.22(m,2H),2.57(m,1H),2.09-2.03(m,1H),1.96-1.76(m,4H),1.06(t,J＝7.1Hz,3H)和0.94(t,J＝7.1Hz,3H)ppm。

[3040] LCMS RT＝3.3min,(M+H)445.6。

[3041] 

519



539
(+/-)

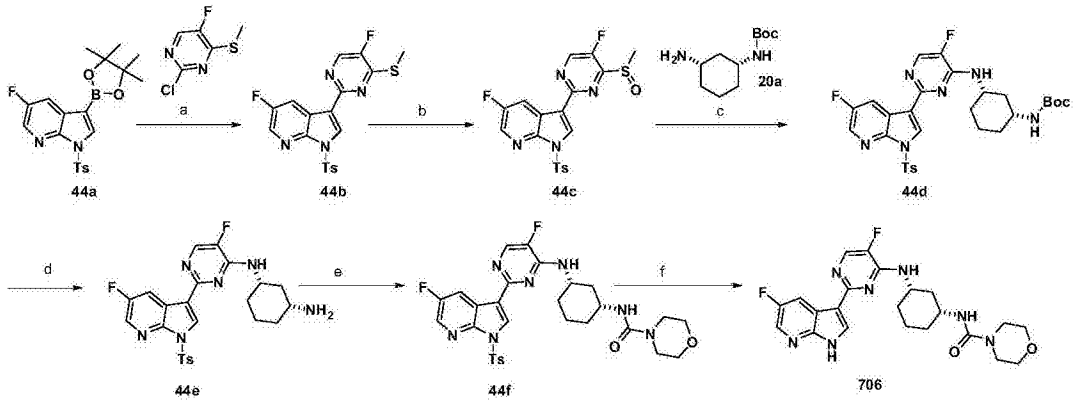
[3042] (1R,2S)-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-N-乙基环己烷氨甲酰(519)

[3043] LCMS RT＝2.95min,(M+H)417.5。

[3044] 顺-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-N-甲基环己烷氨甲酰(539)-外消旋混合物

[3045] LCMS RT＝2.13min,(M+H)403.44。

[3046] 通用方案44

[3047] 

[3048] (a)Pd(PPh3)4、碳酸钠、DME/水,回流;(b)间氯过氧苯甲酸、二氯甲烷,室温;(c)20a、四氢呋喃,50℃;(d)三氟乙酸、二氯甲烷,室温;(e)吗啉-4-羰基氯、二甲基甲酰胺,室温;(f)甲醇钠、甲醇,室温

[3049] 5-氟-3-[5-氟-4-(甲基硫代)嘧啶-2-基]-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(44b)的形成

[3050] 将2-氯-5-氟-4-甲基磺酰基-嘧啶(34.1g,191.0mmol)、5-氟-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶44a(53.0g,127.3mmol)和Na_2CO_3(40.5g,381.9mmol)溶于DME(795mL)和水(159mL)的混合物中。用氮气吹洗混合物20min并用$Pd(PPh_3)_4$(7.4g,6.6mmol)处理。再用氮气吹洗20min后,加热反应至回流过夜,冷却至室温并用水(600mL)稀释。在室温下搅拌所得的悬浮液30min并且通过过滤收集沉淀,用水和乙腈洗涤并在50℃下干燥以获得48.2g呈白色固体的5-氟-3-[5-氟-4-(甲基硫代)嘧啶-2-基]-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。

[3051] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.70-8.58(m,2H),8.54-8.41(m,2H),8.09(d,J＝8.4Hz,2H),7.45(d,J＝8.2Hz,2H),2.76(s,3H),2.36(s,3H)。

[3052] 5-氟-3-[5-氟-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基]-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(44c)的形成

[3053] 将5-氟-3-[5-氟-4-(甲基硫代)嘧啶-2-基]-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶44b(48.2g,111.5mmol)溶于二氯甲烷(2.3L)中并且用m-CPBA(27.5g,122.6mmol)逐份处理,同时将温度保持在20℃以下。完全加入后,在室温下搅拌反应2h,然后用另一份m-CPBA(1.9g)处理并且再搅拌1h。用12%K_2CO_3水溶液(2x1.0L)洗涤反应混合物并且在Na_2SO_4上干燥有机层并在真空中浓缩以提供50g呈黄色固体的5-氟-3-[5-氟-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基]-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶。

[3054] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ9.11(d,J=1.5Hz,1H),8.69(s,1H),8.65(dd,J=9.0,2.9Hz,1H),8.52(dd,J=2.8,1.2Hz,1H),8.11(d,J=8.4Hz,2H),7.46(d,J=8.3Hz,2H),3.05(s,3H),2.36(s,3H)。

[3055] N-[(1R,3S)-3-[[5-氟-2-[5-氟-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]氨基]环己基]氨基甲酸叔丁酯(44d)的形成

[3056] 将5-氟-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶44c(5.9g,10.5mmol)和N-[(1R,3S)-3-氨基环己基]氨基甲酸叔丁酯(3g,12.60mmol)溶于THF(100mL)中。将反应混合物加热6h至50℃,然后冷却至室温。加入硅藻土并减压去除溶剂。通过硅胶色谱法(20-80%EtOAc/己烷梯度)纯化载有硅藻土的残留物,以提供3.7g的N-[(1R,3S)-3-[[5-氟-2-[5-氟-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]氨基]环己基]氨基甲酸叔丁酯。

[3057] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.51(s,1H),8.46-8.41(m,1H),8.29(d,J=1.6Hz,1H),8.11(s,1H),8.08(s,1H),8.06(d,J=3.2Hz,1H),7.27(d,J=8.4Hz,2H),4.91(d,J=8.0Hz,1H),4.41(s,1H),4.29-4.01(m,1H),3.64(s,1H),2.47(d,J=11.5Hz,1H),2.36(s,3H),2.24(d,J=13.1Hz,1H),2.08(d,J=10.9Hz,1H),1.91(d,J=13.8Hz,1H),1.43(s,9H),1.30-1.03(m,4H)。

[3058] (1S,3R)-N1-[5-氟-2-[5-氟-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]环己烷-1,3-二胺(44e)的形成

[3059] 将N-[(1R,3S)-3-[[5-氟-2-[5-氟-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]氨基]环己基]氨基甲酸叔丁酯44d(3.7g,6.2mmol)溶于二氯甲烷(105mL)中并且用三氟乙酸(31mL)处理。5min后,减压蒸发挥发物,并且用1N NaOH(75mL)处理所得的残留物。通过过滤收集所得的沉淀,用水(3x30mL)洗涤并且真空干燥,以提供2.7g呈白色固体的(1S,3R)-N1-[5-氟-2-[5-氟-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]环己烷-1,3-二胺。

[3060] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)d 8.56(dd,J=8.0,3.9Hz,2H),8.35-8.26(m,1H),8.12(dd,J=10.3,6.1Hz,3H),7.43(d,J=8.4Hz,2H),4.36-4.21(m,1H),3.28-3.13(m,1H),2.48(d,J=12.3Hz,1H),2.46(s,3H),2.25-1.97(m,J=17.3,10.6,4.1Hz,4H),1.76-1.28(m,3H)。

[3061] N-[(1R,3S)-3-[[5-氟-2-[5-氟-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]氨基]环己基]吗啉-4-甲酰胺(44f)的形成

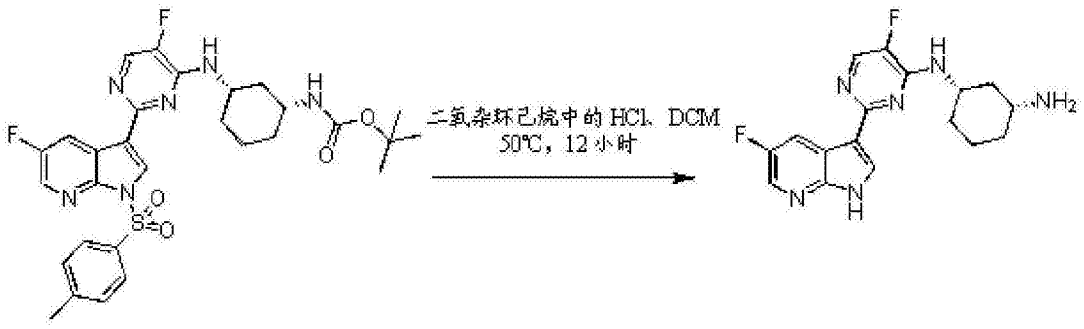
[3062] 将(1S,3R)-N1-[5-氟-2-[5-氟-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]环己烷-1,3-二胺44e(2.3g,4.6mmol)溶于DMF(50mL)中并且用吗啉-4-羰基氯(2.1g,13.8mmol)和DIPEA(4.2g,5.6mL,32.3mmol)处理。1h后,用水(400mL)稀释所得的溶

液并且再搅拌2h。通过过滤收集所得的沉淀，用水(3x50mL)洗涤并干燥以提供粗产物。通过使用EtOAc/DCM 20-100％在40g柱上进行快速色谱法纯化这种物质，以提供2.0g呈白色固体的N-[(1R,3S)-3-[[5-氟-2-[5-氟-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]氨基]环己基]吗啉-4-甲酰胺。

[3063] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.53-8.43(m,J＝11.9,2.7Hz,3H),8.22(d,J＝3.9Hz,1H),8.07(d,J＝8.4Hz,2H),7.44(d,J＝8.3Hz,2H),6.32(d,J＝7.5Hz,1H),4.05(s,J＝19.4Hz,1H),3.62(s,1H),3.58-3.45(m,4H),3.27-3.18(m,4H),2.36(s,3H),2.12(d,J＝11.7Hz,1H),1.99(d,J＝9.5Hz,1H),1.83(d,J＝10.3Hz,2H),1.53-1.11(m,J＝32.3,22.8,10.9Hz,4H)。

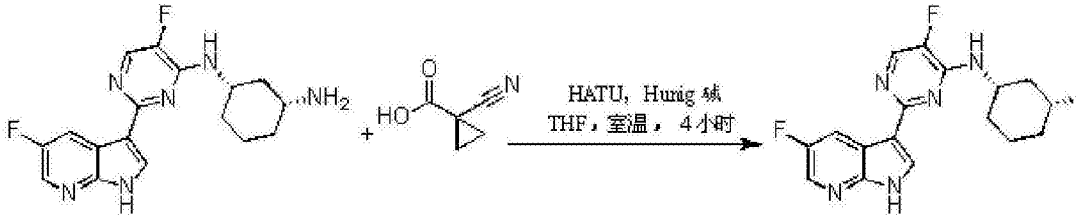
[3064] N-[(1R,3S)-3-[[5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]吗啉-4-甲酰胺(706)的形成

[3065] 将N-[(1R,3S)-3-[[5-氟-2-[5-氟-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]氨基]环己基]吗啉-4-甲酰胺44f(2.0g,3.2mmol)悬浮于甲醇(50mL)中并且用甲醇(19.9mL,92.3mmol)中的25％甲醇钠处理。搅拌1h后，减压蒸发溶剂，并且将残留物在水(100mL)和乙酸乙酯(100mL)之间分配。收集有机层，在Na_2SO_4上干燥并浓缩以提供呈黄色固体的粗产物。通过使用DCM/MeOH 1-6％在40g柱上进行硅胶色谱法纯化这种物质。用醚中的2N HCl处理纯化馏分并浓缩以提供1.5g呈白色固体的N-[(1R,3S)-3-[[5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]-吗啉-4-甲酰胺。

[3066] 

[3067] (1S,3R)-N1-(2-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)环己烷-1,3-二胺(44e)的形成

[3068] 向二氯甲烷(22mL)中的(1R,3S)-3-(2-氟-5-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯-[2,3-b]吡啶-3-基)苯基氨基)环己基氨基甲酸叔丁酯44d(0.65g,1.09mmol)溶液加入氯化氢(2.71mL于1,4-二氧杂环己烷中的4M溶液,10.86mmol)。加入反应至50℃并搅拌6h。将混合物冷却至室温并在真空中浓缩，生成黄色固体。通过硅胶色谱法(25-50％乙酸乙酯/己烷梯度)纯化粗残留物。合并所需馏分并在真空中浓缩以生成350mg呈黄色粉末的44e。

[3069] 

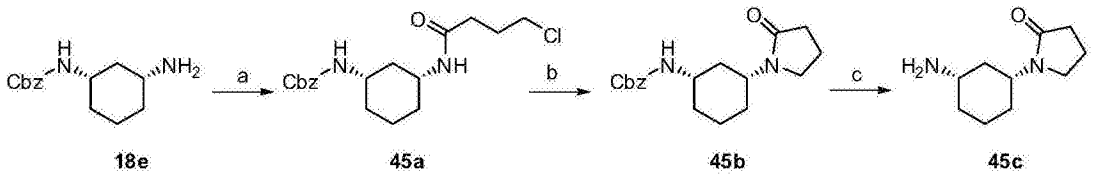
44e **871**

[3070] 1-氰基-N-((1R,3S)-3-(2-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基氨基)环己基)环丙烷氨甲酰(871)的合成

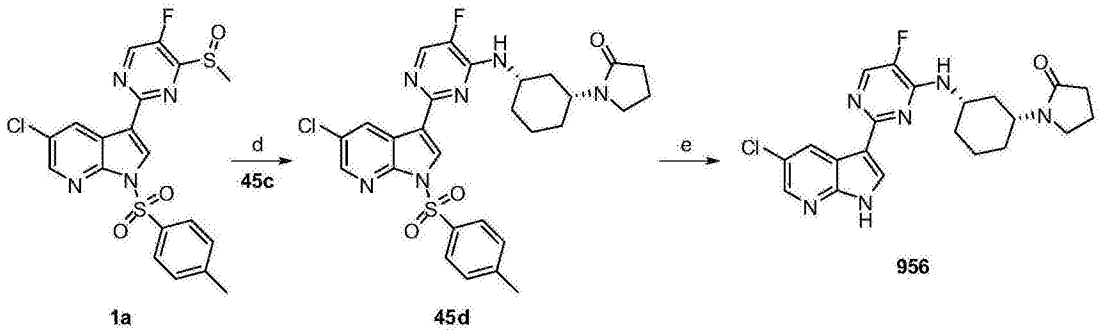
[3071] 在室温下向THF中的1-氰基-1-环丙烷-羧酸(0.058g,0.527mmol)溶液加入HATU(0.200g,0.527mmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(0.334mL,1.91mmol)。搅拌溶液10min。然后加入(1S,3R)-N1-(2-氟-5-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)苯基)环己烷-1,3-二胺44e(0.200g,0.584mmol)并且在室温下搅拌溶液4h。将混合物在真空中浓缩并通过硅胶色谱法(30-60%乙酸乙酯/己烷)纯化以产生80mg呈灰白色固体的871。

[3072] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ12.80(s,1H),8.95(s,1H),8.78(s,1H),8.43(d,J=5.2Hz,1H),8.37(d,J=1.6Hz,1H),8.07(d,J=7.9Hz,1H),4.22(s,2H),3.80(s,1H),2.17-1.94(m,2H),1.90-1.71(m,2H),1.71-1.06(m,8H)。

[3073] 通用方案45



[3074]



[3075] (a)4-氯丁酰氯、Et_3N、CH_2Cl_2;(b)KOtBu、THF;(c)H_2、Pd-C、MeOH;(d)45c、Na_2CO_3、THF-CH_3CN,135℃;(e)4M HCl、二氧杂环己烷-CH_3CN

[3076] (1S,3R)-3-(4-氯丁酰氨基)环己基氨基甲酸苄酯(45a)

[3077] 向CH_2Cl_2(34mL)中经搅拌的N-[(1S,3R)-3-氨基环己基]氨基甲酸苄酯18e(0.97g,3.41mmol)浆料加入Et_3N(1.00mL,7.15mmol),然后加入4-氯丁酰氯(0.40mL,3.58mmol)。在室温下搅拌后,用CH_2Cl_2稀释混合物,用1N HCl(2x)、1N NaOH(2x)和盐水洗涤。用Na_2SO_4干燥有机层,过滤并在真空中浓缩以产生1.07g所需产物。

[3078] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ7.33-7.26(m,5H),5.04(s,2H),3.73-3.65(m,1H),3.56(t,J=6.5Hz,2H),3.44(dq,J=3.9,15.6Hz,1H),2.33-2.28(m,2H),2.11-1.97(m,3H),1.90-1.75(m,3H),1.45-1.28(m,1H)和1.18-1.02(m,3H)ppm。

[3079] (1S,3R)-3-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基氨基甲酸苄酯(45b)

[3080] 在室温下向THF(8.2mL)中的(1S,3R)-3-(4-氯丁酰氨基)环己基氨基甲酸苄酯45a(0.21g,0.58mmol)加入叔丁醇钾(0.08g,0.69mmol)。在室温下搅拌25h后,用饱和NH_4Cl水溶液淬灭混合物并用Et_2O(3x)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。快速色谱法(SiO_2,0-100%EtOAc-己烷,梯度)提供由所需产物和少量起始物料

组成的单一馏分(168mg)。使这种物质立即经受去保护条件。

[3081] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ7.33-7.27(m,5H),5.04(s,2H),3.95-3.88(m,1H),3.58-3.38(m,3H),2.38-2.28(m,2H),2.11-1.76(m,6H),1.63(d,J=2.7Hz,1H),1.46-1.34(m,3H)和1.21-1.06(m,2H)ppm。

[3082] 1-((1R,3S)-3-氨基环己基)吡咯烷-2-酮(45c)的形成

[3083] 将于MeOH(15mL)中经脱气的(1S,3R)-3-(2-氧代吡咯烷-1-基)环己基氨基甲酸苄酯45b(0.165g,0.522mmol)和碳载钯(10%潮湿,Degussa,0.050g,0.024mmol)溶液置于H_2气压(气球)下。105min后,TLC(10%MeOH-DCM)显示起始物料完全消耗。除去H_2并过滤溶液且在真空中浓缩。使粗产物与CH_3CN(2x)共沸以去除任何残留MeOH并提供所需产物(96mg):FIA($M+H^+$)183.27。

[3084] 1-((1R,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己基)吡咯烷-2-酮(45d)的形成

[3085] 加热于THF(2.25mL)和CH_3CN(0.45mL)中的5-氯-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)-吡咯并[2,3-b]吡啶1a(0.14g,0.29mmol)、1-((1R,3S)-3-氨基环己基)吡咯烷-2-酮45c(0.10g,0.53mmol)和新研磨的Na_2CO_3(0.09g,0.88mmol)的混合物30min至135℃。将混合物缓慢倒入15mL 1M HCl并且用EtOAc(5x)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。快速色谱法(SiO_2,0-20%MeOH-CH_2Cl_2梯度)提供为粘性残留物的最终产物。用CH_3CN研磨以提供灰白色粉末(105mg),其不纯但直接进行最后的去保护步骤。

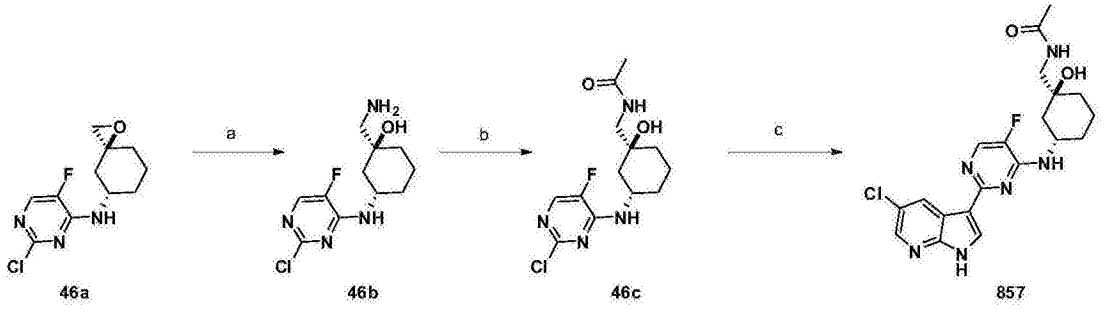
[3086] LC/MS R_t=3.90min,(M+H)589.49。

[3087] 1-((1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基氨基)环己基)吡咯烷-2-酮(956)的形成

[3088] 在70℃下用二氧杂环己烷中的HCl(2mL,4M,8.00mmol)处理于CH_3CN(5mL)中经部分纯化的1-((1R,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己基)吡咯烷-2-酮45d(0.105g,0.180mmol)的混合物。2h后,将混合物冷却至室温。然后,加入CH_3CN并且用更多CH_3CN(3x)研磨沉淀的固体。制备型HPLC提供为HCl盐的所需产物(35mg)。

[3089] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.72(d,J=2.2Hz,1H),8.49(s,1H),8.39(d,J=2.1Hz,1H),8.29(d,J=5.5Hz,1H),4.54-4.47(m,1H),4.13(t,J=11.8Hz,1H),3.57-3.45(m,2H),2.42-2.36(m,2H),2.25(m,1H),2.15-2.00(m,4H),1.90-1.59(m,4H)和1.53-1.43(m,1H)ppm;LC/MS RT=3.15min,(M+H)429.53。

[3090] 通用方案46

[3091] 

[3092] (a)30％氢氧化铵、水，50℃；(b)乙酰基氯、二异丙基乙胺、二氯甲烷，室温；(c)5-氯-3-(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、$Pd(PPh_3)_4$、2M碳酸钠、乙腈，130℃，微波

[3093] (1S,3S)-1-(氨基甲基)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己醇(46b)的形成

[3094] 将2-氯-5-氟-N-[(3S,5S)-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基]嘧啶-4-胺46a(0.19g，0.73mmol)溶于水(75mL)中并且用30％氢氧化铵(10mL，86.0mmol)处理。加热悬浮液5h至50℃，然后在室温下搅拌过夜。减压蒸发挥发物，并且将残留物(1S,3S)-1-(氨基甲基)-3-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基氨基)环己醇进行下一步，无需进一步纯化。

[3095] N-{[(1S,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基]甲基}乙酰胺(46c)的形成

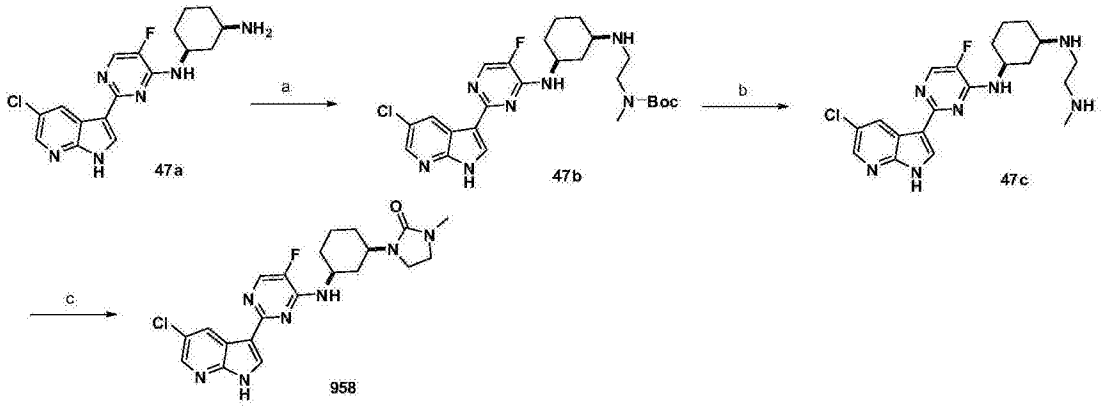
[3096] 将(1S,3S)-1-(氨基甲基)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己醇46b(0.19g，0.69mmol)溶于二氯甲烷(15mL)中并且用DIPEA(1.20mL，6.91mmol)和乙酰基氯(0.10mL，1.38mmol)处理。5min后，将反应混合物稀释于1N HCl(30mL)中，并且通过加入1N NaOH使水层呈碱性pH。用二氯甲烷(50mL)萃取所得的悬浮液。在Na_2SO_4上干燥有机层并在真空中浓缩以提供粗产物，通过硅胶色谱法(20-100％EtOAc/己烷梯度)纯化粗产物以获得195mg呈白色泡沫状固体的N-{[(1S,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环-己基]甲基}乙酰胺。LCMS RT＝2.82(M+1)317.33。

[3097] N-{[(1S,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基]甲基}乙酰胺(857)的形成

[3098] 将N-{[(1S,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基]-甲基}-乙酰胺46c(0.2g,0.6mmol)溶于乙腈(6mL)中并且用5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.5g,1.2mmol)，然后用$Pd(PPh_3)_4$(0.07g,0.06mmol)处理。加入2M碳酸钠水溶液(3.0mL,6.1mmol)，并且密封小瓶并于微波中加热30min至130℃。收集有机层并在真空中浓缩以提供粗产物，将粗产物溶于DMSO中并超过15min后通过使用5-70％MeOH/H_2O和6mM HCl进行HPLC纯化以提供浓缩后75mg呈灰白色结晶固体的N-{[(1S,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基]甲基}乙酰胺盐酸盐。

[3099] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ13.02(s,1H)，9.22(s,1H)，9.03(d,J＝2.4Hz,1H)，8.71(d,J＝2.1Hz,1H)，8.46(d,J＝5.5Hz,1H)，8.41(d,J＝2.1Hz,1H)，7.81(t,J＝5.8Hz,1H)，4.64(d,J＝8.0Hz,1H)，3.16-2.99(m,2H)，2.09-1.73(m,3H)，1.85(s,3H)，1.73-1.42(m,3H)，1.28(dd,J＝27.5,10.6Hz,2H).；LCMS RT＝3.47(M+1)433.37。

[3100] 通用方案47

[3101] 

[3102] (a)N-甲基-N-(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯、二异丙基乙胺、THF/EtOH,70℃;(b)HCl/二氧杂环己烷、THF/MeOH;(c)二(4-硝基苯)碳酸盐、二异丙基乙胺、DMF

[3103] 2-((1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己基-氨基)乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(47b)的形成

[3104] 在装有于THF/EtOH中的(1S,3R)-N1-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)环己烷-1,3-二胺47a(0.14g,0.39mmol)的烧瓶中加入N-甲基-N-(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.10g,0.58mmol)和二异丙基乙胺(0.13mL,0.77mmol)。在70℃下加热溶液30min。加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.08g,0.39mmol)。在室温下搅拌溶液12h。过滤溶液并减压蒸发溶剂。通过使用5-70%MeOH/H_2O和6mM HCl进行HPLC纯化所得的残留物,以提供所需产物。

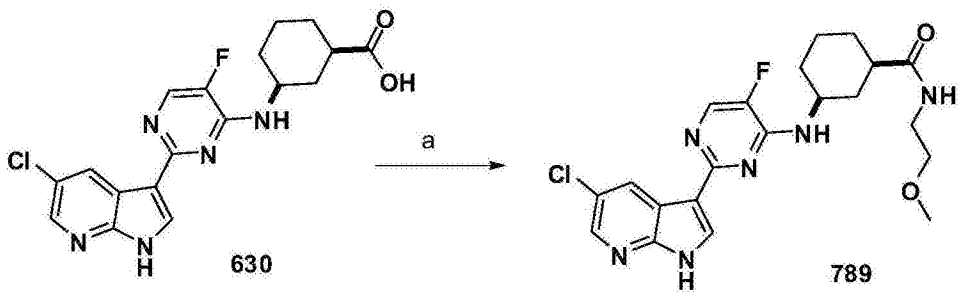
[3105] (1S,3R)-N1-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)-N3-(2-(甲基氨基)乙基)环己烷-1,3-二胺(47c)的形成

[3106] 在装有于二氯甲烷/MeOH混合物中的2-((1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己基氨基)乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯47b(0.02g,0.04mmol)的烧瓶中加入于二氧杂环己烷(3.86mL的4M溶液,15.44mmol)中的HCl。在室温下搅拌溶液12h。减压蒸发溶剂并且无需进一步纯化而使用。

[3107] 1-((1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己基)-3-甲基咪唑烷-2-酮(958)的形成

[3108] 在装有于DMF中的(1S,3R)-N1-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)-N3-(2-(甲基氨基)乙基)环己烷-1,3-二胺47c(0.020g,0.048mmol)的烧瓶中加入二异丙基乙胺(0.025mL,0.144mmol)和二(4-硝基苯)碳酸盐(0.016g,0.053mmol)。在室温下搅拌反应混合物3h。通过使用5-70%MeOH/H_2O和6mM HCl进行HPLC纯化所得的残留物,以提供所需产物。

[3109] 通用方案48

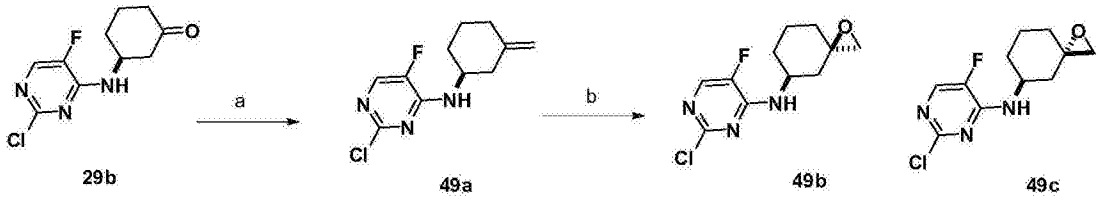
[3110] 

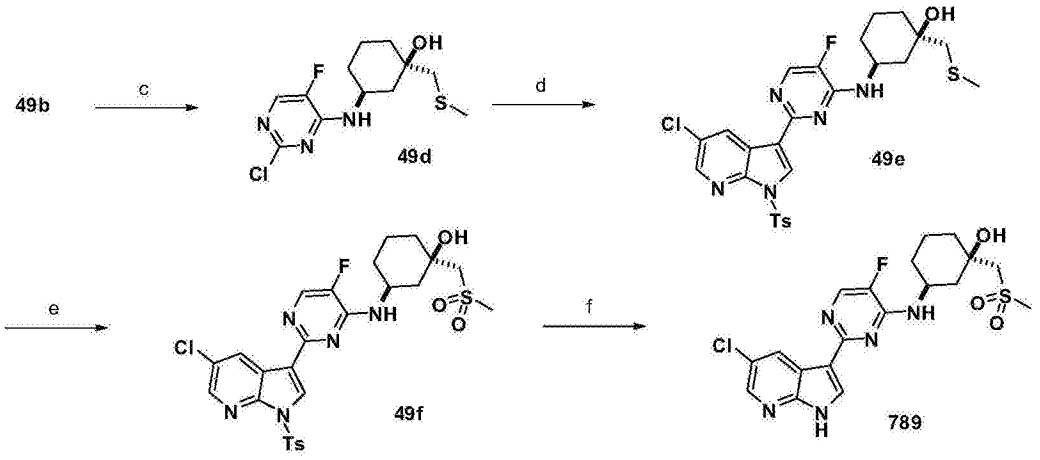
[3111] (a)2-甲氧基乙胺、HATU、DIEA、CH_3CN、DMF

[3112] (1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-N-(2-甲氧基乙基)环己烷氨甲酰(789)的形成

[3113] 在室温下于各1ml的DMF和CH_3CN中一起搅拌(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己烷羧酸(HCl盐)(0.05g,0.12mmol)、HATU(0.09g,0.24mmol)、二异丙基乙胺(0.06g,0.47mmol)和2-甲氧基乙胺(0.04g,0.47mmol)过夜。用氮气和热流去除所有挥发物。将残留物溶于甲醇中并且通过用10-90%MeOH/水(HCl改性剂)进行相制备型HPLC纯化产生为HCl盐的所需产物。

[3114] 通用方案49



[3115] 

[3116] (a)甲基(三苯基)溴化磷、(二(三甲基硅烷基)氨基)锂、THF;(b)3-氯过氧苯甲酸、MeOH、H_2O;(c)甲基磺酰钠、THF;(d)5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶、Na_2CO_3、四(三苯基膦)钯(0)、CH_3CN;(e)3-氯过氧苯甲酸、CH_2Cl_2;(f)NaOMe、MeOH

[3117] (S)-2-氯-5-氟-N-(3-亚甲基环己基)嘧啶-4-胺(49a)的形成

[3118] 在室温下向经火焰干燥的烧瓶中于THF(100mL)中的甲基(三苯基)溴化磷(0.86g,2.40mmol)悬浮液加入(二(三甲基硅烷基)氨基)锂(2.40mL的1M溶液,2.40mmol)。在室温下搅拌反应混合物1h。加入于20mL的THF中的(S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己酮29b

(0.48g,2.00mmol)溶液。在室温下搅拌反应2h。通过倒入盐水中淬灭混合物并且用EtOAc萃取液相。分离各层并用$MgSO_4$干燥有机物,过滤并蒸干。通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc/己烷梯度)纯化粗残留物,以获得270mg所需产物:LCMS RT:3.83min,(M+1):242.2。

[3119] 2-氯-5-氟-N-((3R,5S)-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)嘧啶-4-胺(49b、49c)的形成

[3120] 在室温下将3-氯过氧苯甲酸(0.40g,1.79mmol)加入于水(0.6ml)和MeOH(1.5mL)中的(S)-2-氯-5-氟-N-(3-亚甲基环己基)嘧啶-4-胺49a(0.27g,1.12mmol)溶液。在室温下搅拌反应混合物1h。用EtOAc稀释混合物并且用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。干燥($MgSO_4$)有机相,过滤并蒸干。通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc/己烷梯度)纯化粗残留物,从而产生两种非对映异构体49b和49c。分离的上部(弱极性)光点49b继续:LCMS RT=3.21(M+1)258.2。

[3121] (1R,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-(甲基-硫代甲基)环己醇(49d)的形成

[3122] 将2-氯-5-氟-N-((3R,5S)-1-氧杂螺[2.5]辛烷-5-基)嘧啶-4-胺49b(0.10g,0.38mmol)溶于THF(2mL)。将甲基磺酰钠(0.08g,1.15mmol)加入反应并且在室温下搅拌混合物3h。再加入36mg于THF(2mL)中的甲基磺酰钠并且在室温下搅拌反应混合物过夜。LCMS显示仍存在起始物料后,将反应升温至50℃并搅拌1h。用水淬灭反应物并且用EtOAc稀释。分离各层并且将有机相用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$)、过滤并蒸干。通过硅胶色谱法(0-100%Etoac/己烷梯度)纯化粗残留物。将产物(被少量起始物料污染)进行下一步,无需进一步纯化。LCMS RT=3.56(M+1)306.2。

[3123] (1R,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-(甲基硫代甲基)环己醇(49e)的形成

[3124] 向CH_3CN(4mL)中的(1R,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-(甲基硫代甲基)环己醇49d(0.09g,0.28mmol)溶液加入5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.14g,0.33mmol),然后加入Na_2CO_3水溶液(0.42mL的2M溶液,0.83mmol)。用氮气为反应脱气15min并加入四(三苯基膦)钯(0)(0.02g,0.01mmol)。通过微波加热反应20min至140℃。将混合物冷却至室温并且用水/EtOAc稀释。分离各层并且将有机相用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并蒸干。通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc/己烷梯度)纯化粗残留物。

[3125] 1H NMR(300MHz,DMSO)δ8.76(d,J=1.8Hz,1H),8.47(d,J=8.1Hz,1H),8.30(t,J=26.7Hz,1H),8.05(d,J=8.1Hz,2H),7.95-7.45(m,2H),7.43(s,1H),4.81(s,1H),4.32-3.84(m,1H),2.70(d,J=19.5Hz,2H),2.36(s,2H),2.14(s,1H),2.13(s,1H),2.14-1.94(m,2H),2.14-1.59(m,6H),1.48-0.83(m,3H)。

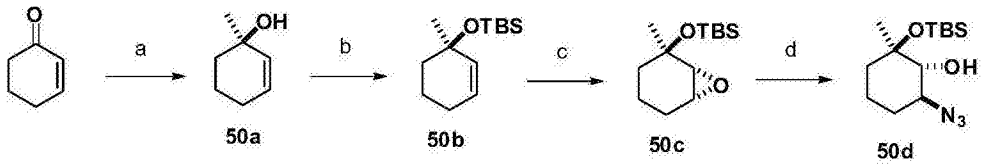
[3126] (1R,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-(甲磺酰基甲基)环己醇(49f)的形成

[3127] 向CH_2Cl_2(2mL)中(1R,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-(甲基硫代甲基)环己醇49e(0.044g,0.077mmol)的冷(0℃)溶液加入3-氯过氧苯甲酸(0.034g,0.155mmol)。在0℃下搅拌1h后,用水和CH_2Cl_2稀释混合物。分离各层并且用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤有机物,用$MgSO_4$干燥,过滤并蒸干。通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc/己烷梯度)纯化粗残留物。LCMS RT=4.20(M+1)608.3。

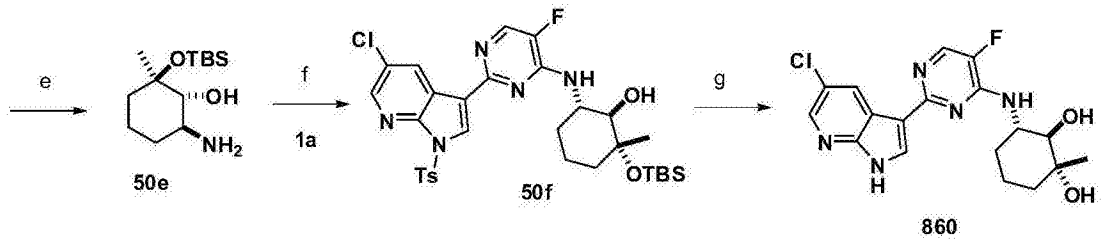
[3128] (1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-(甲磺酰基甲基)环己醇(886)的形成

[3129] 向于MeOH(2mL)中(1R,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-(甲磺酰基甲基)环己醇49f(0.045g,0.074mmol)的溶液加入NaOMe(2mL的25%w/v,9.255mmol)。在室温下搅拌反应混合物5min,在此之后加入饱和NH_4Cl水溶液淬灭混合物,然后用EtOAc稀释。分离各层并且用盐水洗涤有机物,用$MgSO_4$干燥,过滤并蒸干。通过硅胶色谱法(0-10%MeOH/CH_2Cl_2梯度)纯化粗残留物。

[3130] 通用方案50



[3131]



[3132] (a)$AlMe_3$、$[Rh_2(cod)_2Cl_2]$、(S)-BINAP、THF,0℃;(b)TBSCl、咪唑、DMAP、DMF;(c)3-氯过氧苯甲酸、CH_2Cl_2;(d)叠氮化钠、NH_4Cl、MeOH、H_2O;(e)H_2、Pd-C(10%)、EtOAc;(f)5-氯-3-(5-氟-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、$^iPr_2NEt$,微波,70℃;(g)TBAF、THF

[3133] (R)-1-甲基环己烯-2-醇(50a)的形成

[3134] 在100mL经火焰干燥的圆底烧瓶中,在室温下于氮气中搅拌于无水THF(350mL)中的(S)-BINAP(6.2g,10.0mmol)和$Rh_2(cod)_2Cl_2$(2.1g,4.2mmol)的混合物30min。然后将红色均匀反应混合物冷却至0℃并加入环己-2-烯-1-酮(16.0g,166.4mmol),然后滴加纯三甲基铝(12.4g,16.5mL,166.4mmol)。使混合物升温30min至室温,然后搅拌1h。通过NMR监测反应并且起反应的等分试样显示完全转化为叔醇。

[3135] 当反应完成时,反应温度降至0℃并且用饱和NH_4Cl水溶液(500mL)小心淬灭。分离各层并用乙醚(5X100mL)进一步洗涤液相并且干燥($MgSO_4$)合并的有机物,用硅藻土垫过滤并在真空中浓缩成黄褐色粗制油状物。真空蒸馏(在0.5-1mm Hg下,38℃)提供13.9g(72%)浅琥珀色的油状物。

[3136] (R)-叔丁基二甲基(1-甲基环己烯基-2-氧基)硅烷(50b)的形成

[3137] 在室温下向20干DMF中的(R)-1-甲基环己烯-2-醇50a(1.00g,8.91mmol)溶液加入4H-咪唑(1.82g,26.74mmol)、叔丁基二甲基氯硅烷(2.02g,13.33mmol)和催化量的4-二甲基氨基吡啶(0.11g,0.89mmol)。然后用乙醚稀释,连续用水、柠檬酸和水洗涤。用$MgSO_4$干燥有机相,过滤并在真空中浓缩。1.98g无色粗制油状物直接用于下一步骤,无需进一步纯化。

[3138] 叔丁基二甲基((1R,2R,6R)-2-甲基-7-氧杂双环[4.1.0]庚烷基-2-氧基)硅烷(50c)的形成

[3139] 在室温下于氮气中向30mL无水二氯甲烷中(R)-叔丁基二甲基(1-甲基环己烯基-2-氧基)硅烷50b(1.98g,8.87mmol)和碳酸氢钠的搅拌溶液中加入一份3-氯过苯甲酸(2.47g,11.00mmol)。搅拌所得的混合物20h。然后,加入25%亚硫酸钠溶液并搅拌生成的两

相混合物15min。分2层并且用二氯甲烷(2X20mL)萃取水层。用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤合并的有机相,干燥(Na_2SO_4)并在真空中过滤。通过硅胶色谱法(0-10%EtOAc-己烷梯度)纯化粗残留物,以提供647mg化合物50c。

[3140] (1R,2R,3S)-3-叠氮基-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1-甲基环-己烷-2-醇(50d)的形成

[3141] 向甲醇(5mL)和H_2O(0.6mL)中叔丁基-二甲基-[[(1R,5R,6R)-5-甲基-7-氧杂双环[4.1.0]庚烷-5-基]氧基]硅烷50c(0.05g,2.15mmol)的搅拌溶解加入NH_4Cl(0.23g,0.15mL,4.30mmol),然后逐份加入叠氮化钠(0.42g,1.26mL,6.45mmol)。将所得的反应混合物升温至60℃,搅拌12h,此时TLC分析显示微量的起始物料。将反应混合物冷却至环境温度,用H_2O(2mL)淬灭,减压浓缩以去除甲醇,用乙酸乙酯(3x15mL)萃取,用盐水(10mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶色谱法(己烷中2.5-10%乙醚梯度)纯化粗产物以获得254mg呈澄清油状物的(1R,2S,6R)-2-叠氮基-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷]氧基-环己醇50d。

[3142] (1R,2R,3S)-3-氨基-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-1-甲基环己烷-2-醇(50e)的形成

[3143] 在1个大气压的氢气下用Degussa钯(20mol%)氢化于20mL乙酸乙酯中的叠氮化物50d(0.25g,0.89mmol)溶液过夜。用硅藻土过滤反应混合物并且用2X10mL的EtOAc洗脱硅藻土。在真空中浓缩滤液以获得230mg直接用于下一步骤,无需进一步纯化的油状物。

[3144] (1R,2R,6S)-2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-6-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-2-甲基环己醇(50f)的形成

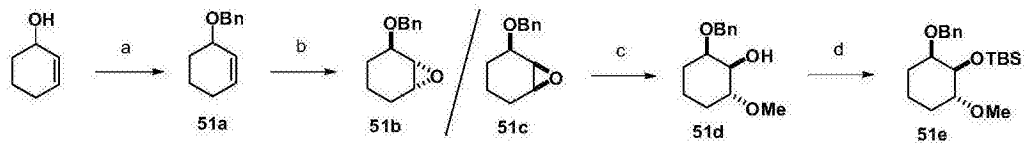
[3145] 向微波密封管容器中于THF(8mL)中(1R,2R,6S)-6-氨基-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷]氧基-2-甲基-环己醇50e(0.16g,0.62mmol)的搅拌溶液加入5-氯-3-(5-氟-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶1a(0.29g,0.63mmol),然后加入N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(0.13mL,0.74mmol)。为所得的反应混合物加盖并升温至-70℃,搅拌14h。将反应混合物冷却至环境温度,加水(2mL),减压浓缩以去除THF。用乙酸乙酯(25mL)稀释粗产物,通过过滤去除不溶性物质(砜1a)。分离有机层,用盐水(2x5mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶填充柱,使用于己烷中的10-30%乙酸乙酯作为洗脱剂纯化粗产物以获得350mg的(1R,2R,6S)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷]氧基-6-[[2-甲基[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-吡啶-4-基]氨基]环己醇(50f)。

[3146] (1R,2R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基氨基)-1-甲基环己烷-1,2-二醇(860)的形成

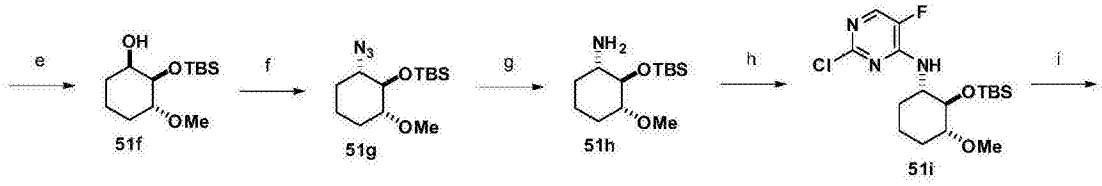
[3147] 在室温下向THF(2mL)中(1R,2R,6S)-2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷]氧基-6-[[2-甲基[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-吡啶-4-基]氨基]环己醇50f(0.11g,0.16mmol)的搅拌溶液加入四丁基氟化铵(1.5当量)并搅拌反应混合物1.5h,此时HPLC分析显示无起始物料,但观察到经稍微脱甲硅基化的脱甲苯磺酰化产物。再加入另一当量的TBAF并且在室温下搅拌反应混合物过夜。将反应混合物悬浮于乙酸乙酯(10mL),用H_2O(2x4mL)、饱和NH_4Cl水溶液(2mL)和盐水(2mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)有机相并且在真空中浓缩以提供139mg粗残留物。通过反相HPLC(5-95%MeOH/水w/HCl缓冲液,超过15min)纯

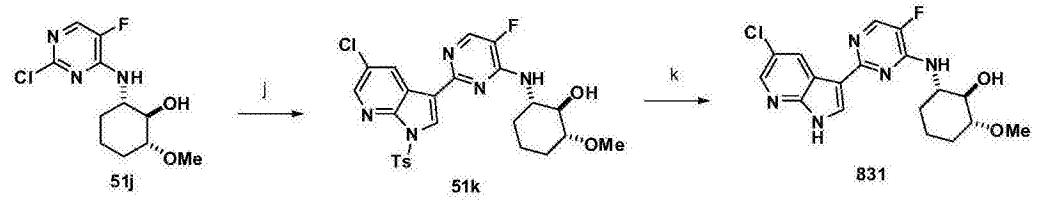
化粗残留物，以获得15mg所需产物860。LCMS M+1＝392.34

[3148] 通用方案51



[3149]





[3150] (a) NaH、BnBr、THF，60℃；(b) 3-氯过氧苯甲酸、CH_2Cl_2，0℃；(c) H_2SO_4、MeOH；(d) TBSCl、咪唑、DMAP、DMF；(e) H_2、Pd-C(10％)、EtOAc；(f) 三苯基膦、氮杂二羧酸二异丙酯、叠氮化磷酸二苯酯、THF；(g) H_2、Pd-C(10％)、EtOAc；(h) 2,4-二氯-5-氟嘧啶、K_2CO_3、CH_3CN/IPA；(i) TsOH、MeOH；(j) 5-氯-3-(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、含水Na_2CO_3、CH_3CN，微波，120℃；(k) LiOH、H_2O/THF，微波，120℃

[3151] ((环己烯基-2-氧基)甲基)苯(51a)的形成

[3152] 将于无水THF(100mL)中的环己-2-烯基-1-醇(10.0g，101.9mmol)溶液加入含有氢化钠(8.0g，199.7mmol)的搅拌悬浮液(60％，分散于油中)和保持在50℃下于无水THF(250mL)中的苄基溴中。在55-60℃下搅拌所得的溶液18h。冷却至室温后，加水淬灭反应物并且用醚(500mL)稀释混合物。将有机相分离，干燥(Na_2SO_4)，过滤并在真空中浓缩成受段凝胶塞过滤以提供16.1g所需产物51a的油状物，所需产物直接用于下一步骤，无需进一步纯化。

[3153] 外消旋顺和反-1-苄氧基)-7-氧杂双环[4.1.0]庚烷(51b和51c)的形成

[3154] 在0℃下用77％m-CPBA(21.08g，0.09mol)逐份处理于500mL的CH_2Cl_2中的二苄醚51a(16.10g，0.89mol)溶液。在0℃下搅拌反应混合物2h，然后在室温下搅拌12h。当反应完成时，用硫代硫酸钠(100mL)淬灭反应物并且再用100mL硫代硫酸钠进一步洗涤有机相，然后用$NaHCO_3$水溶液、5％NaOH(200mL)，最后用水洗涤。干燥(Na_2SO_4)有机相并且在真空中浓缩以获得油状物，通过硅胶色谱法(5％-20％Et_2O/己烷)纯化油状物，以获得11.44g反式环氧化物51b并分离3.95g顺式环氧化物51c(66:34比例)。

[3155] 外消旋1-苄氧基-3-甲氧基环己烷-2-醇(51d)的形成

[3156] 在室温下搅拌于30mL无水乙醇中的于0.2N硫酸(9.8mmol)中的顺-1-苄氧基)-7-氧杂双环[4.1.0]庚烷51c(2.0g，9.8mmol)溶液30min。用水稀释反应并且用醚萃取。干燥(Na_2SO_4)有机相并且在真空中浓缩以获得2.31g直接用于下一步骤无需进一步纯化的油状

物。

[3157] 外消旋[1-苄氧基-3-甲氧基-2-环己烷氧基]叔丁基-二甲基硅烷(51e)

[3158] 在室温下向于20干燥DMF中的1-苄氧基-3-甲氧基-环己烷-2-醇51d(2.31g,9.78mmol)、叔丁基-氯代二甲基-硅烷(2.21g,2.73mL,14.66mmol)溶液加入4H-咪唑(1.997g,29.33mmol)和催化量的4-二甲基氨基吡啶(0.12g,0.98mmol)。在室温下搅拌所得的混合物过夜。然后用醚稀释所得的混合物,用水、饱和柠檬酸水溶液并再用水洗涤。用$MgSO_4$干燥有机相,过滤并在真空中浓缩。无色粗制油状物直接用于下一步骤,无需进一步纯化。

[3159] 外消旋[1-羟基-3-甲基-2-环己烷氧基]叔丁基-二甲基硅烷(51f)的形成

[3160] 将外消旋[1-苄氧基-3-甲基-2-环己烷氧基]叔丁基-二甲基硅烷51e(3.4g,9.7mmol)溶液溶于乙酸乙酯(50mL)中并且在45PSI氢气下用Pd-C 10%氢化1h。用尼龙/玻璃纤维过滤器过滤反应混合物以在真空浓缩后提供2.72g所需产物51f。将这种物质直接用于下一步骤,无需进一步纯化。

[3161] 外消旋[1-叠氮基-3-甲基-2-环己烷氧基]叔丁基-二甲基硅烷(51g)的形成

[3162] 在室温下向60mL无水THF中的外消旋[1-羟基-3-甲基-2-环己烷氧基]叔丁基-二甲基硅烷51f(2.5g,9.6mmol)溶液加入三苯基膦(5.0g,19.2mmol)、DIAD(3.9g,19.2mmol)和叠氮化磷酸二苯酯(5.3g,19.2mmol)并且在室温下搅拌反应混合物60h。在真空中浓缩溶剂并且通过硅胶色谱法(10%Et_2O-己烷/醚梯度)纯化生成物以获得2.57g所需产物51g。

[3163] 外消旋[1-氨基-3-甲基-2-环己烷氧基]叔丁基-二甲基硅烷(51h)的形成

[3164] 在45PSI下于Parr氢化装置中用Pd-C 10%(5mol%,Degussa)氢化氢化于20mL乙酸乙酯中的外消旋[1-叠氮基-3-甲基-2-环己烷氧基]叔丁基-二甲基硅烷51g(2.57g,6.3mmol)溶液1h。在尼龙和玻璃纤维过滤器上过滤反应混合物并且在真空中浓缩以提供2.32g呈白色固体的所需产物51h。

[3165] 外消旋N-((1-2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-甲氧基环己基)-2-氯-5-氟嘧啶-4-胺(51i)的形成

[3166] 将外消旋[1-氨基-3-甲基-2-环己烷氧基]叔丁基-二甲基硅烷51h(2.32g,6.26mmol)置于烧瓶中。向烧瓶中加入MeCN和IPA(1.5:1v/v)至总体积为125mL。向溶液加入碳酸钾(4.32g,31.30mmol)并且在室温下搅拌混合物30min(以去除可能存在的任何水分)。向该混合物加入2,4-二氯-5-氟-嘧啶(3.14g,18.78mmol)并且在室温下搅拌混合物60h。通过硅藻土过滤反应混合物并且在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(20-100%醚/己烷梯度)纯化粗残留物,以获得2.27g纯外消旋化合物51i。

[3167] (1R,2S,6R)-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-6-甲基-环己醇(51j)的形成

[3168] 向30mL的MeOH中的化合物外消旋N-((1-2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-甲氧基环己基)-2-氯-5-氟嘧啶-4-胺51i(1.96g,5.03mmol)溶液加入对甲苯磺酸(1.73g,10.06mmol)。在室温下搅拌反应混合物3h,然后浓缩至干燥。将残留物溶于EtOAc(125mL)并且用饱和碳酸钾水溶液1M(2X50mL),然后用盐水洗涤。干燥(Na_2SO_4)有机相,过滤并在真空中浓缩以在SFC对映异构体分离(50%EtOH-50%CO_2,10mL/min,100bar)后产生635mg呈白色固体的手性醇51j。

[3169] (1R,2S,6R)-2-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧

啶-4-基氨基)-6-甲氧基环己醇(51k)

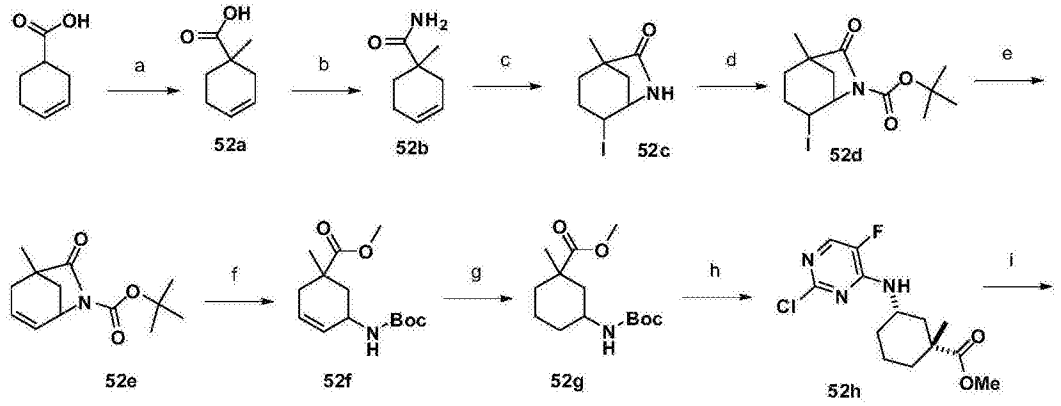
[3170] 在微波管中放入5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.10g,0.23mmol)。向微波管中加入乙腈(0.61mL)并且用氮气除去溶液的氧化。向反应加入(1R,2S,6R)-2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-6-甲基-环己醇51j(0.04g,0.14mmol)和钯催化剂(24mg),然后加入碳酸钠水溶液(0.21mL的2M溶液,0.41mmol)。将反应物密封并在微波反应器中加热15min至120℃。将反应物稀释于乙酸乙酯(40mL)中,通过florisil过滤并在真空中浓缩以产生呈绿色固体的粗产物。通过硅胶色谱法(20-75%EtOAc/己烷梯度)纯化粗产物。直接将所得的产物用于下一步。

[3171] LCMS(M+1)=546.35。

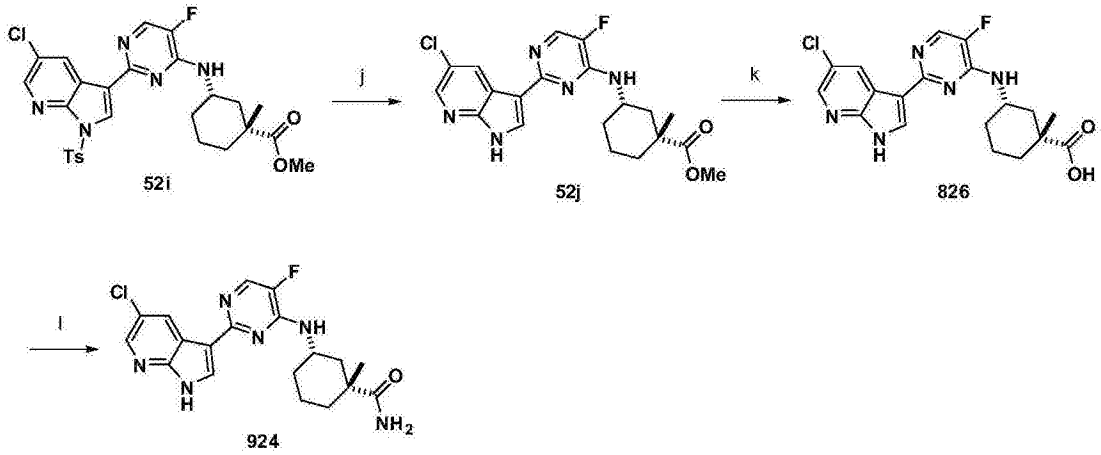
[3172] (1R,2S,6R)-2-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-6-甲氧基环己醇(831)的形成

[3173] 在微波瓶中放入吖吲哚51k(0.050g,0.092mmol)。向其中加入3mL的THF和0.9mL的0.8M LiOH。密封小瓶并且于微波中加热15min至120℃。当反应完成时,用9个当量的1N HCl(0.704mL)中和,然后加入饱和$NaHCO_3$水溶液和将有机相分离并载至硅胶上进行纯化,并且w/2%MeOH至12%梯度洗脱10min以上(4g柱)以提供34.5mg(91%)所需产物831。

[3174] 通用方案52



[3175]



[3176] (a)LDA、碘甲烷、THF,-78℃;(b)$SOCl_2$、DMF、CH_2Cl_2,,回流,然后NH_4OH;(c)TMSOTf、碘、Et_3N、戊烷、CH_2Cl_2(d)Boc_2O、DMAP、CH_2Cl_2;(e)1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯、甲苯,回流(f)Cs_2CO_3、MeOH;(g)H_2、Pd-C(5%)、MeOH,2天;(h)HCl、MeOH、2,4-二氯-5-氟嘧啶、$^iPr_2NEt$、DMF、SFC手性分离;(i)5-氯-3-(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、$Pd(Ph_3P)_4$、Na_2CO_3、THF/H_2O，回流；(j)NaH、MeOH；(k)LiOH、H_2O/MeOH；(l)苯并三唑-1-基-[二(二甲基氨基)亚甲基]氧鎓六氟磷酸盐、$^iPr_2NEt$、THF、NH_4Cl

[3177] 1-甲基-3-环己烯-1-羧酸(52a)的形成

[3178] 将N-异丙基-2-丙胺(50.1g，69.5mL，495.5mmol)溶于50mL的THF中。在-78℃下向溶液加入正丁基锂(174.4mL于己烷中的2.5M溶液，436.0mmol)。在-78℃下搅拌所得的溶液30分钟。然后向反应加入环己-3-烯-1-羧酸(25.0g，198.2mmol)并且允许反应升温2h至60℃。使使反应物冷却至室温并加入碘甲烷(29.5g，13.0mL，208.1mmol)并且允许反应搅拌过夜，然后用1N HCl淬灭直至pH<4。将粗产物萃取至CH_2Cl_2和水中。在真空中将有机相浓缩成黄色油状物(27g)并且将其无需进一步纯化进行使用。

[3179] MS/RT:141.09(M+H)/1.65

[3180] 1-甲基环己-3-烯-1-甲酰胺(52b)的形成

[3181] 向溶于CH_2Cl_2(200mL)中的1-甲基烯-3-环己-1-羧酸52a(54.0g，385.2mmol)溶液加入亚硫酰氯(56.2mL，770.4mmol)和1mL的DMF。使反应物升温3h至回流，然后冷却并在真空中浓缩。再将残留物溶于200mL的CH_2Cl_2。向反应缓慢加入氢氧化铵(148.2mL的13M溶液，1.9mol)。搅拌反应物过夜。将反应萃取至CH_2Cl_2和水中。在真空中浓缩有机相并通过快速硅胶色谱法(EtOAc)纯化，产生25g的1-甲基-3-环己烯-1-甲酰胺。

[3182] MS/RT:139.96(M+H)/2.66

[3183] 4-碘-1-甲基-6-氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-酮(52c)的形成

[3184] 将溶于100mL戊烷和CH_2Cl_2中的1-甲基环己-3-烯-1-甲酰胺52b(5.0g，35.9mmol)溶液冷却至0℃并且依次用三乙胺(11.0mL，79.0mmol)和三氟甲磺酸三甲基硅酯(14.3mL，79.0mmol)处理。在室温下搅拌所得的混合物1h。通过移液管去除下层。在真空中浓缩上层戊烷并将所得的残留物溶于THF(100mL)中。向搅拌反应中加入碘(20.1g，79.02mmol)并且在室温下搅拌反应物过夜。用Na_2SO_3和$NaHCO_3$淬灭后，将反应物CH_2Cl_2和水之间分配。合并的有机层，用Na_2SO_4干燥，在真空中浓缩成无需进一步纯化而使用的暗黄色油状物(9.5g)。

[3185] MS/RT:266.06(M+H)/2.39

[3186] 4-碘-1-甲基-7-氧代-6-氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-羧酸叔丁酯(52d)的形成

[3187] 向CH_2Cl_2(100mL)中的4-碘-1-甲基-6-氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-酮52c(9.5g，35.8mmol)溶液加入DMAP(0.2g，1.8mmol)、三乙胺(15.0mL，107.5mmol)和叔丁氧基羰基叔丁基碳酸盐(7.8g，35.8mmol)。在室温下搅拌反应物过夜。将产物萃取至CH_2Cl_2和水中。在真空中浓缩有机层并且通过硅胶色谱法(4:1己烷:EtOAc)纯化残留物，产生7.6g。

[3188] MS/RT:366.06(M+H)/3.95

[3189] 4-碘-1-甲基-7-氧代-6-氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-羧酸叔丁酯(52e)的形成

[3190] 向100mL甲苯中的4-碘-1-甲基-7-氧代-6-氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-羧酸叔丁酯52d(7.6g，20.8mmol)溶液加入1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(6.2mL，41.6mmol)。使反应物升温至回流并且搅拌过夜。在真空中浓缩反应并通过硅胶色谱法(4:1己烷:EtOAc)纯化所得的残留物，产生4.9g所需产物52e。

[3191] MS/RT:238.14(M+H)/3.33

[3192] 5-(叔丁氧基羰基氨基)-1-甲基-3-环己烯羧酸甲酯(52f)的形成

[3193] 向MeOH(100mL)中的1-甲基-7-氧代-6-氮杂二环[3.2.1]辛-3-烯-6-羧酸叔丁酯52e(4.93g,20.78mmol)加入碳酸铯(13.54g,41.56mmol)。搅拌反应物过夜,然后在真空中浓缩。用Et_2O沉淀铯盐并过滤。蒸发醚滤液以产生5.5g无需进一步纯化而使用的黄色油状物。

[3194] MS/RT:270.17(M+H)/3.64

[3195] 5-(叔丁氧基羰基氨基)-1-甲基环己烷羧酸甲酯(52g)的形成

[3196] 将5-(叔丁氧基羰基氨基)-1-甲基-3-环己烯羧酸甲酯52f(5.59g,20.75mmol)溶于100mL的MeOH中。向搅拌溶液中加入5%碳载钯(1.11g,10.38mmol)并且在氢气球下搅拌反应2天。通过硅藻土过滤反应,并在真空中浓缩滤液并且无需进一步纯化而使用。

[3197] MS/RT:272.24(M+H)/3.62

[3198] (1R,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基-环己烷羧酸甲酯(52h)的分离

[3199] 用HCl气体处理于MeOH(20mL)中5-(叔丁氧基羰基氨基)-1-甲基环己烷羧酸甲酯52g(5.63g,20.75mmol)的搅拌溶液10min。在室温下搅拌所得的溶液1h,然后浓缩至干并再溶于THF(50mL)中。向反应混合物依次加入$^{i}Pr_2NEt$(10.84mL,62.25mmol)和2,4-二氯-5-氟-嘧啶(5.20g,31.12mmol)。回流搅拌反应物过夜,在真空中浓缩并通过硅胶色谱法(1:1己烷:EtOAc)纯化所得的残留物,产生2.2g呈黄色油的外消旋产物。300mg外消旋3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基环己烷羧酸甲酯进行SFC手性分离,产生100mg呈黄色油的所需产物52h。

[3200] MS/RT:302.16(M+H)/3.68

[3201] (1R,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基环己烷羧酸甲酯(52i)的形成

[3202] 在25mL圆底烧瓶中,使(1R,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基环己烷羧酸甲酯52h(0.061g,0.202mmol)、5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.096g,0.222mmol)、碳酸钠(0.064g,0.607mmol)合并到5mL THF和1ml水中。通过氮气流为反应混合物脱气。向反应加入四(三苯膦)钯(0)(0.021g,0.202mmol)并且回流搅拌反应物过夜。在真空中浓缩反应并通过硅胶色谱法(4:1己烷:EtOAc)纯化,产生85mg所需产物52i。

[3203] MS/RT:572.33(M+H)/6.27

[3204] (1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基环己烷羧酸甲酯(52j)的形成

[3205] 在室温下向10mL MeOH中的(1R,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基环己烷羧酸甲酯52i(0.085g,0.149mmol)的搅拌溶液加入NaH(0.004g,0.178mmol)。搅拌所得的悬浮液2h,用固体NH_4Cl淬灭。将混合物在真空中浓缩并通过硅胶色谱法(3:1己烷:EtOAc)纯化,产生55mg所需产物52j。

[3206] MS/RT:418.32(M+H)/3.30

[3207] (1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基环己烷羧酸(826)

[3208] 向溶于MeOH(5mL)和水(1mL)中的(1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基环己烷羧酸甲酯52j(0.035g,0.083mmol)溶液加入

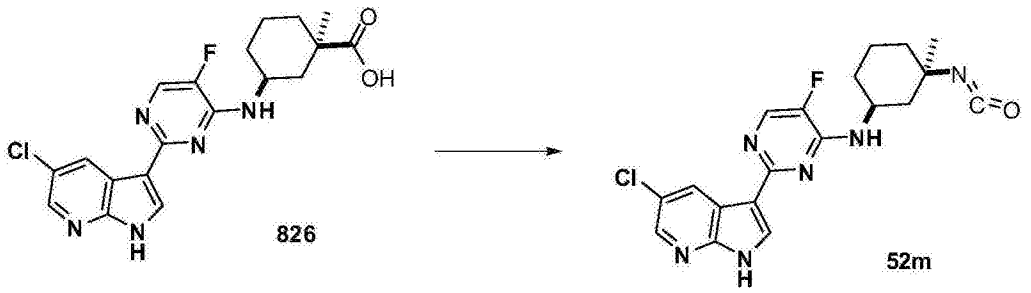
LiOH(0.004g,0.168mmol)。在室温下搅拌反应2天,然后浓缩至干燥。用乙醇洗涤残留物。在真空中浓缩结合乙醇洗涤液,产生30mg呈灰白色固体的所需产物。

[3209] ^{1}H NMR:(300MHz,DMSO)δ12.34(s,H),8.74(d,J=2.3Hz,H),8.33(d,J=2.3Hz,H),8.28(d,J=1.6Hz,H),8.17-8.12(m,H),4.34(s,H),4.29(s,H),3.89(s,H),3.55(d,J=6.3Hz,H),3.32(s,H),2.50(s,H),2.29(s,H),1.95-1.90(m,H),1.82(d,J=6.6Hz,H),1.76(s,3H),1.67(s,H),1.55(s,H),1.44-1.42(m,H),1.31(s,H),1.23(s,H),1.17(s,H),1.07(s,H),0.84(d,J=6.9Hz,H)和-0.00(d,J=1.0Hz,H)ppm;MS/RT:404.24(M+H)/3.39。

[3210] (1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-环己烷氨甲酰(924)的形成

[3211] 使(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-环己烷羧酸826(0.050g,0.108mmol)、苯并三唑-1-基-[二(二甲基氨基)亚甲基]氧鎓六氟磷酸盐(0.081g,0.216mmol)和N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(0.075mL,0.432mmol)在5mL THF中化合。然后向反应加入氨盐酸盐(0.002g,0.032mmol)并且在室温下搅拌反应物过夜。减压浓缩之后,通过反相HPLC色谱法纯化混合物,产生3.3mg所需产物。

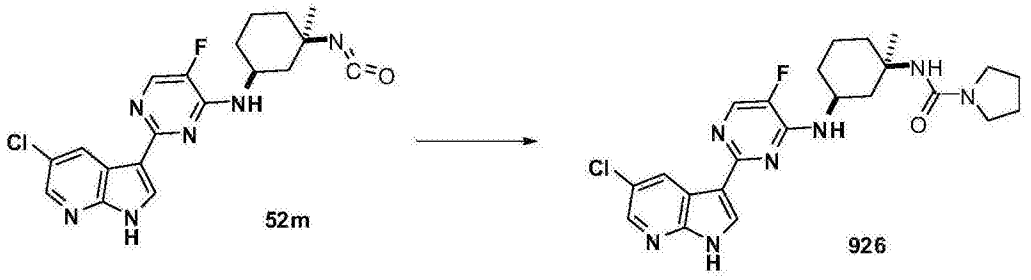
[3212] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.85(d,J=2.4Hz,H),8.22(d,J=2.3Hz,H),8.16(s,H),7.99(d,J=4.1Hz,H),7.86(s,H),3.48(d,J=7.0Hz,H),2.80(s,H),2.15(s,H),2.0(s,H),1.86(qn,J=3.3Hz,H),1.80(s,3H),1.74(m,2H),1.44(s,6H);LC/MS:403.34(M+H),RT=1.77。

[3213] 

[3214] 2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1S,3R)-3-异氰酸-3-甲基环己基)嘧啶-4-胺(52m)的形成

[3215] 向10mL甲苯中的(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-1-甲基-环己烷羧酸826(0.100g,0.216mmol)和(叠氮基(苯氧基)膦酰基)苯酚(0.093mL,0.432mmol)加入1mL的N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺。使反应物升温至回流过夜。将混合物浓缩至干并且通过硅胶色谱法(EtOAc)纯化残留物,产生40mg呈白色泡沫的所需产物。

[3216] MS/RT:401.23(M+H)/3.89

[3217] 

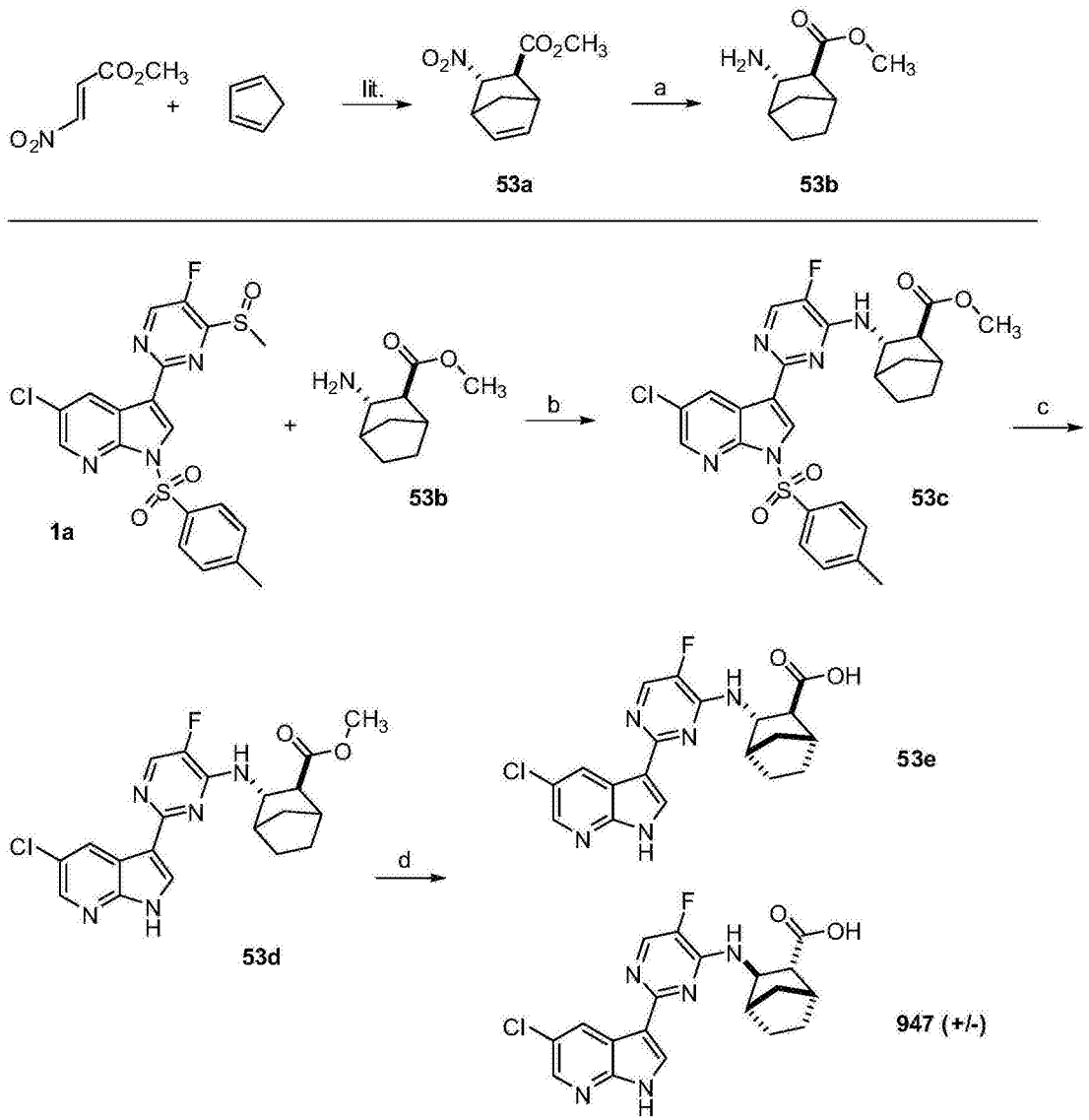
[3218] N-((1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-甲基环己基)吡咯烷-1-甲酰胺(926)的形成

[3219] 于微波中将于3mL NMP和0.5mL吡咯烷中的2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1S,3R)-3-异氰酸-3-甲基环己基)嘧啶-4-胺52m(0.035g,0.087mmol)溶液升温30min至200℃。然后在真空中浓缩反应并通过反相HPLC色谱法纯化,产生8.7mg呈棕褐色固体的所需产物。

[3220] ^{1}H NMR:(300.0MHz,MeOD)δ8.76(d,J=2.4Hz,H),8.44-8.38(m,2H),8.27(d,J=5.6Hz,H),4.87(d,J=5.1Hz,H),4.64-4.56(m,4H),3.38-3.19(m,2H),2.65(s,2H),2.46(m,H),2.42(s,3H),2.16(s,H),2.07(t,J=12.0Hz,H),2.00(s,H),1.88(q,J=6.6Hz,H),1.88(s,H),1.70(s,H)和1.61(d,J=12.8Hz,H)ppm;MS/RT:472.38。

[3221] 通用方案53

[3222]



[3223] (a)H_2、Pd-C、MeOH;(b)Na_2CO_3、THF-CH_3CN,135℃;(c)NaOMe、MeOH、DCM;(d)NaOH、MeOH、THF

[3224] (+/-)-2,3-反-3-硝基二环[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸甲酯(53a)的形成

[3225] 按照Chang,Linda L.、Truong,Quang、Doss,George A.、MacCoss,Malcolm、Lyons,

Kathryn、McCauley,Ermengilda、Mumford,Richard、Forrest,Gail、Vincent,Stella、Schmidt,John A.、Hagmann,William K.Bioorg.Med.Chem.Lett.2007,17(3),597-601中所述文献的工序将这种化合物制备为反式异构体的混合物(内型:外型=84:16)。

[3226] (+/-)-2,3-反-3-氨基二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯(53b)的形成

[3227] 吹洗于MeOH中(+/-)-2,3-反-3-硝基二环[2.2.1]庚-5-烯-2-羧酸甲酯53a(0.32g,1.62mmol)和Pd-C(10%)的混合物并置于H_2大气压下(50PSI)并且振荡过夜。通过硅藻土过滤混合物,在真空中浓缩并与CH_3CN共沸两次以去除微量的MeOH。

[3228] 粗混合物的^1H NMR显示存在内型和外型产物(84:16=内型:外型),直接进行下一反应,无需进一步纯化。

[3229] (+/-)-2,3-反-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯(53c)的形成

[3230] 于微波中将THF(3.7mL)和CH_3CN(1.2mL)中5-氯-3-(5-氟-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶1a(0.46g,1.00mmol)、(+/-)-反-3-氨基二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯53b(0.27g,1.60mmol)(84:16=内型:外型)和新研磨的Na_2CO_3(0.32g,2.99mmol)的混合物加热20min至120℃。过滤反应混合物并且用Et_2O和THF冲洗固体。在真空中浓缩有机层以提供粗产物,通过硅胶色谱法(0-40%EtOAc/己烷,梯度)纯化粗产物以提供为NMR所示不可分离的反式内型和反式外型异构体混合物(内型:外型=85:15)的所需产物(352mg)。

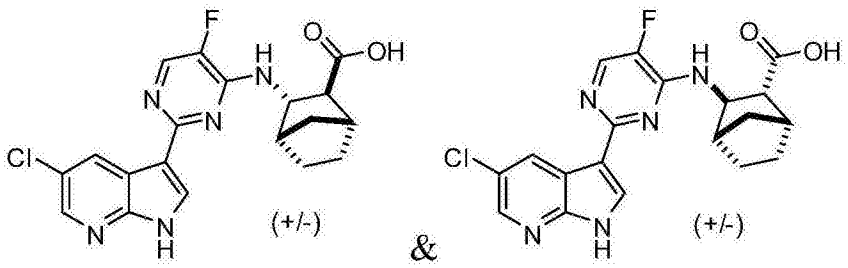
[3231] LC/MS R_t=6.13min,(M+H)570.34。

[3232] (+/-)-2,3-反-内-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯(53d)&(+/-)-2,3-反-外-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯(53d)

[3233] 向MeOH(3mL)和CH_2Cl_2(1mL)中的反-内-和反-外-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯53c(0.18g,0.31mmol)溶液加入NaOMe(3mL的25%w/v,13.88mmol)。90s后,加入NH_4Cl溶液(5mL)淬灭反应物。将混合物在NH_4Cl(半饱和)水溶液和EtOAc之间分配。再萃取水层并且用盐水洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。快速色谱法(SiO_2,0-15%MeOH-DCM,梯度)产生如同混合物的所需产物。(白色固体):112mg。^1H NMR显示所需产物作为内型和外型异构体的混合物(内型:外型=84:16)存在,将其继续采用至水解步骤。

[3234] (+/-)-2,3-反-外-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯(53d):次要异构体(外型):LC/MS(方法:m117)R_t=3.17min,(M+H)416.27。

[3235] (+/-)-2,3-反-内-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(53d):主要异构体(内型):LC/MS(方法:m117)R_t=3.49min,(M+H)416.27。

[3236] 

946 (+/-) & **947 (+/-)**

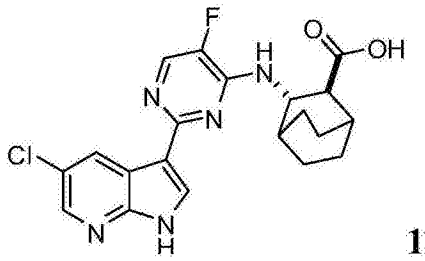
[3237] (946)(+/-)-2,3-反-内-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸&(947)(+/-)-2,3-反-外-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸

[3238] 向THF(0.60mL)和MeOH(0.10mL)中起始甲酯53d(0.076g,0.183mmol)(84:16=内型:外型)的搅拌溶液加入NaOH(0.10mL的2M,0.201mmol)。用TLC监测反应进度。30min后,再加入NaOH(0.18mL的2M溶液,0.37mmol)和MeOH(0.18mL)。在室温下再搅拌混合物16h。用HCl(1M)中和混合物并在真空中浓缩。通过制备型HPLC纯化提供52mg主要异构体(946)和11mg为盐酸盐的次要异构体(947)。

[3239] (946)主要(内型)异构体:^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.82(d,J=2.2Hz,1H),8.48(s,1H),8.39(d,J=2.2Hz,1H),8.31(d,J=5.6Hz,1H),5.11(m,1H),2.85(br s,1H),2.68(br s,1H),2.62(d,J=4.8Hz,1H),1.92(d,J=10.1Hz,1H)和1.77-1.51(m,5H)ppm;LC/MS R_t=3.51,(M+H)402.32。

[3240] (947)次要(外型)异构体:^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.87(d,J=2.1Hz,1H),8.48(s,1H),8.39(d,J=1.9Hz,1H),8.30(d,J=5.7Hz,1H),4.73(d,J=3.3Hz,1H),3.12(m,1H),2.76(br s,1H),2.56(d,J=4.2Hz,1H),1.86(d,J=9.5Hz,2H),1.79-1.49(复合m,2H)和1.51(嵌入d,J=10.4Hz,2H)ppm;LC/MS R_t=3.42,(M+H)402.32。

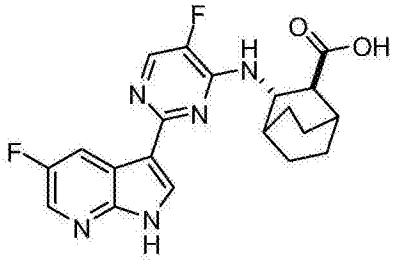
[3241] (1184)(2S,3S)-3-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)二环[2.2.2]辛烷-2-羧酸

[3242] 

1184

[3243] 按如上所述化合物946和947的相似形式制备化合物1184。

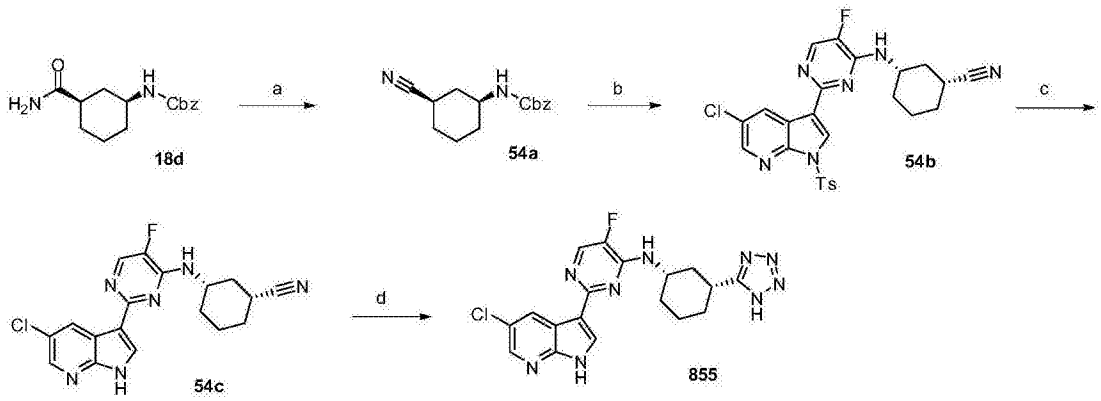
[3244] (1070)(2S,3S)-3-((2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)二环[2.2.2]辛烷-2-羧酸

[3245] 

1070

[3246] 按如上所述化合物946和947的相似形式制备化合物1070。

[3247] 通用方案54

[3248] 

[3249] (a)氯化氰、DMF,0℃;(b)Pd(OH)$_2$/碳、H_2、5-氯-3-(5-氟-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、^{i}Pr$_2$NEt/THF,45℃;(c)Na/MeOH;(d)(n-Bu)$_2$SnO、TMSN$_3$、甲苯,110℃

[3250] (1S,3R)-3-氰基环己基氨基甲酸苄酯(54a)的形成

[3251] 用2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪(0.61g,3.29mmol)处理0℃的于DMF(10mL)中的N-[(1S,3R)-3-甲酰氨基环己基]氨基甲酸苄酯18d(0.69g,2.50mmol)悬浮液并且允许在缓慢升至室温的同时搅拌。20min后,溶液的颜色变成金色。1h后,形成沉淀。再搅拌3h后,用冰水(100mL)淬灭并且用CH_2Cl_2(2x125mL)萃取,然后用1NHCl(100mL)洗涤。在真空中浓缩有机层以获得730mg残留物,使用硅胶垫(45mL),使用30%EtOAc/己烷作为洗脱剂纯化残留物,以在真空干燥后获得621mg白色固体。

[3252] ^{1}H NMR(300MHz,CDCl3)δ7.45-7.30(m,5H),5.09(s,2H),4.67(s,1H),3.49(s,1H),2.66-2.32(m,2H),2.16-1.79(m,3H),1.52-1.03(m,4H)。

[3253] (1R,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷腈(54b)的制备

[3254] 将N-[(1S,3R)-3-氰基环己基]氨基甲酸苄酯(0.26g,1.02mmol)溶于THF(15mL)中并且用0.13g的20%碳载钯(50%湿重)。用氢气为悬浮液脱气2min,然后置于静态氢气中。135min后,TLC显示无剩余起始物料。通过硅藻土过滤悬浮液,用THF洗涤并且用氮气脱气,然后加入^{i}Pr$_2$NEt(0.21mL,1.23mmol)和5-氯-3-(5-氟-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶1a(0.48g,1.02mmol)。允许在45℃下搅拌混合物过夜,然后浓缩至干燥,用硅胶吸附并使用0-60%EtOAc/己烷梯度进行硅胶色谱法以纯化,以获得293mg白色固体。

[3255] ^{1}H NMR(300MHz,CDCl3)δ8.74(d,J=2.4Hz,1H),8.49(s,1H),8.39(d,J=2.4Hz,

1H),8.15-8.05(m,3H),7.37-7.23(m,2H),5.01(d,J=6.2Hz,1H),4.13(s,1H),2.75(d,J=23.0Hz,1H),2.58(s,1H),2.38(s,3H),2.20(d,J=9.1Hz,2H),2.03(d,J=7.8Hz,1H),1.78-1.43(m,4H),1.26(s,1H)。

[3256] (1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷腈(54c)的制备

[3257] 将(1R,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷腈54b(0.29g,0.55mmol)悬浮于MeOH(15mL)中,加入金属钠并在45℃下加热混合物。钠先于化合物溶解。允许搅拌混合物直至TLC和LCMS显示完全。浓缩至体积减少,然后用1:1含水饱和NH_4Cl:水混合物(1ml)淬灭,然后浓缩至干燥。用EtOAc稀释残留物并且用水和盐水洗涤。在真空中浓缩有机层以产生0.3g黄色固体,黄色固体吸附于硅胶上并且使用40g的isco柱,使用20%MeOH:DCM作为洗脱剂,按以下梯度纯化以产生146mg白色固体:0-25%/6min,保持4min;25-50%/4min,保持9min。LCMS(10-90%MeOH:水和甲酸)。LCMS RT 4.01ES+371,ES-369。

[3258] (1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷氨甲酰(847)的制备

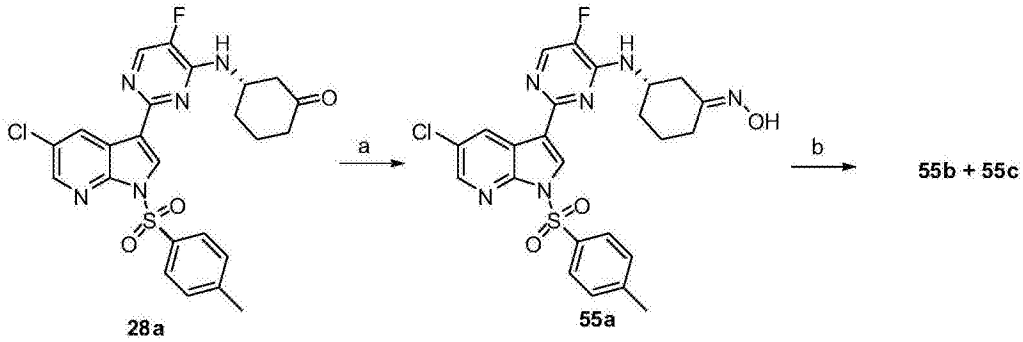
[3259] 用4N HCl/二氧杂环己烷处理(1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷腈样品并且在78℃加热过夜。浓缩至干燥,然后用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭动并加入CH_2Cl_2以产生浆料。过滤并用CH_2Cl_2萃取。用Na_2SO_4干燥有机相并且在真空中浓缩以产生189mg橙色残留物,通过硅胶色谱法(0-10%MeOH:CH_2Cl_2梯度)纯化残留物,以获得9.9mg固体:LCMS(10-90%MeOH:水和甲酸):RT 3.79min ES+389。

[3260] N-((1S,3R)-3-(1H-四唑-5-基)环己基)-2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺(855)的制备

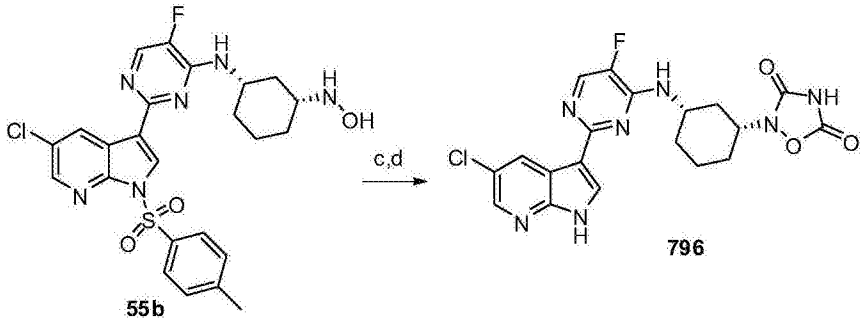
[3261] 用叠氮基(三甲基)硅烷(0.200mL,1.507mmol)处理于甲苯(3mL)中的二丁基(氧代)锡(0.016g,0.064mmol)和(1R,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己烷-腈(54c)(0.043g,0.107mmol)悬浮液。在120℃下于密封管中加热混合物过夜。将混合物吸附至硅胶上并通过硅胶色谱法(20%MeOH:含有0.5%AcOH改性剂的DCM,25-50%梯度)纯化。将合并的馏分浓缩至干以产生残留物,用醚研磨残留物,然后在45℃在真空下干燥以获得44mg黄色固体。

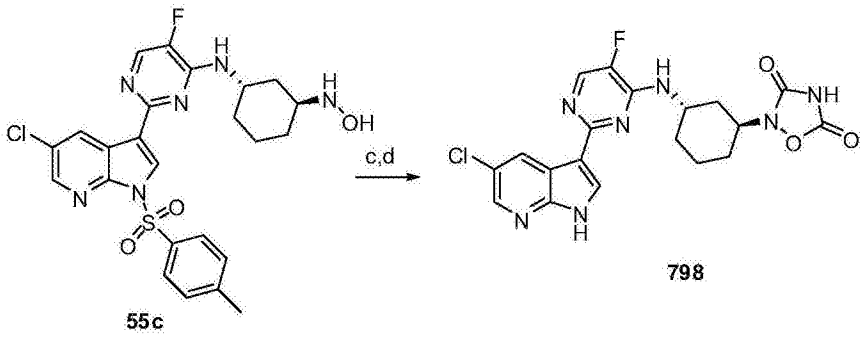
[3262] ^1H NMR(300MHz,DMSO)δ12.33(s,1H),8.74(d,J=2.4Hz,1H),8.41-8.04(m,3H),7.62(d,J=7.4Hz,1H),4.30(s,1H),3.54-3.06(m,3H),2.67-2.31(m,1H),2.23-1.33(m,6H)。

[3263] 通用方案55



[3264]



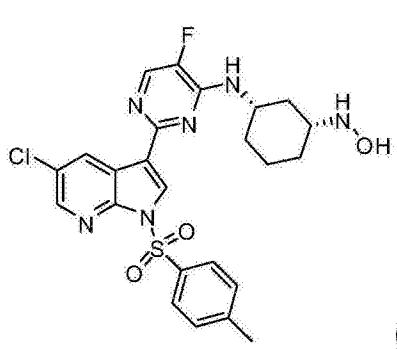
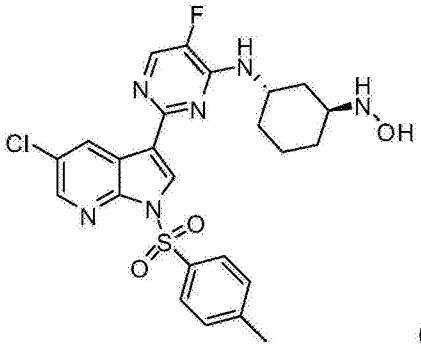


[3265] (a)羟胺-HCl、EtOH;(b)5-乙基-2-甲基-吡啶硼烷、HCl、MeOH;(c)N-(氧代亚甲基)氨甲酰氯、THF;(d)NaOMe、MeOH

[3266] (S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基氨基)环己酮肟(55a)的形成

[3267] 向EtOH(8.2mL)中的(3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己酮(0.41g,0.81mmol)溶液加入羟胺盐酸盐(0.11g,1.61mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。然后,将混合物升温15min至70℃。在真空中浓缩反应混合物,悬浮于EtOAc-DCM中,用半饱和盐水(2x)洗涤并且通过SiO_2填充柱过滤。所得的残留物与CH_3CN(2x)共沸以提供无需进一步纯化而使用的灰白色粉末。

[3268] ^1H NMR(300MHz,MeOD)δ8.78(d,J=2.4Hz,1H),8.51(d,J=10.8Hz,1H),8.32(d,J=2.3Hz,1H),8.10-8.04(m,3H),7.38(d,J=8.2Hz,2H),4.29-4.15(m,1H),3.79-3.74(m,0.6H),2.41(m,1H),2.38(s,3H),2.30-2.16(m,2H),2.06-1.84(m,4H)和1.66-1.59(m,2H)ppm;LC/MS(方法:m120)R_t=3.90min,(M+H)529.44。

[3269]  (55b) &  (55c)

[3270] 2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1S,3R)-3-(羟氨基)环己基)嘧啶-4-胺(55c)&2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1S,3S)-3-(羟氨基)环己基)嘧啶-4-胺(55b):

[3271] 在室温下向MeOH(10mL)中(S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己酮肟(0.20g,0.38mmol)和HCl(0.19mL,6M,1.134mmol)的搅拌溶液加入(5-乙基-2-甲基-吡啶硼烷(0.12mL,0.76mmol)。30min后,用$NaHCO_3$淬灭反应物。相继用Et_2O、EtOAc、CH_2Cl_2和EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤每个有机部分并且用Na_2SO_4干燥合并的有机层,过滤并在真空中浓缩。快速色谱法(SiO_2,20-100%EtOAc-己烷)提供顺-4(74mg)和反-3(64mg)异构体。

[3272] 2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1S,3S)-3-(羟氨基)环己基)嘧啶-4-胺(立体异构体-3)

[3273] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.83(d,J=2.4Hz,1H),8.50(s,1H),8.33(d,J=2.4Hz,1H),8.07-8.04(m,1H),7.37(d,J=8.4Hz,1H),4.24-4.17(m,1H),3.07-3.00(m,1H),2.34(m,1H),2.14-2.08(m,1H),1.93(t,J=3.5Hz,2H),1.66-1.53(m,1H)和1.44-1.12(m,3H)ppm;LC/MS RT=3.64min,(M+H)531.47。

[3274] 2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1S,3R)-3-(羟氨基)环己基)嘧啶-4-胺(立体异构体-4)

[3275] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.84(d,J=2.4Hz,1H),8.53(s,1H),8.32(d,J=2.4Hz,1H),8.07-8.04(m,1H),7.37(d,J=8.2Hz,1H),4.58-4.54(m,1H),3.26-3.23(m,1H),2.38(s,3H),1.98-1.83(m,4H)和1.69-1.60(m,4H)ppm;LC/MS RT=3.67min,(M+H)531.47。

[3276] 2-((1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基-氨基)环己基)-1,2,4-噁二唑烷-3,5-二酮(796)

[3277] 在0℃下向THF(2mL)中的2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-N-((1S,3R)-3-(羟氨基)环己基)嘧啶-4-胺55b(0.072g,0.136mmol)溶液加入N-(氧代亚甲基)氨甲酰氯(0.014mL,0.176mmol)。立即形成白色固体。振荡浆料并超声处理以制成均匀悬浮液/浆料。然后,加入CH2Cl2(1mL)以助于溶剂化浆料。135min后,用NaOMe(2mL,25%w/v)处理混合物。2min后,用饱和NH_4Cl淬灭并且用1M HCl酸化。用EtOAc(3x)萃取混合物并且用Na_2SO_4干燥合并的有机层,过滤并在真空中浓缩。制备型HPLC提供所需产物(25mg)。

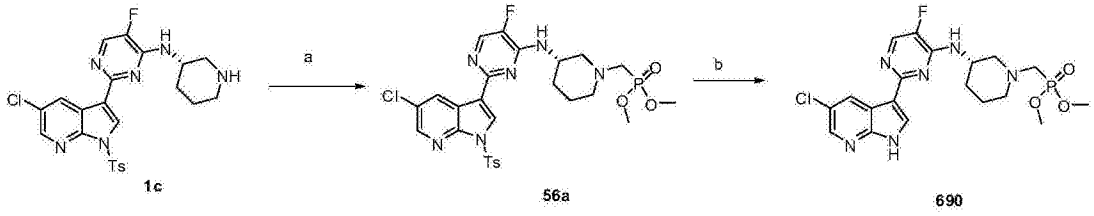
[3278] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.73(s,1H),8.52(s,1H),8.38(s,1H),8.31(br s,1H),4.34(m,1H),2.60-2.56(m,1H),2.27(m,1H),2.08(m,3H)和1.89-1.78(m,3H)ppm;LC/MS RT

=3.12min,(M+H)446.45。

[3279] 2-((1S,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己基)-1,2,4-噁二唑烷-3,5-二酮(798)

[3280] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.67(s,1H),8.56(s,1H),8.38(s,1H),8.31(br s,1H),4.47(m,1H),4.21(m,1H),2.41(m,1H),2.22(m,1H),2.10-1.90(m,3H),1.72(m,2H)和1.50(m,1H)ppm;LC/MS RT=3.37min,(M+H)446.34。

[3281] 通用方案56

[3282] 

[3283] (a)多聚甲醛、甲氧基膦酰氧甲烷、4A筛、甲苯,90℃;(b)NaOMe、MeOH

[3284] (S)-(3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)甲基膦酸二甲酯(56a)的形成

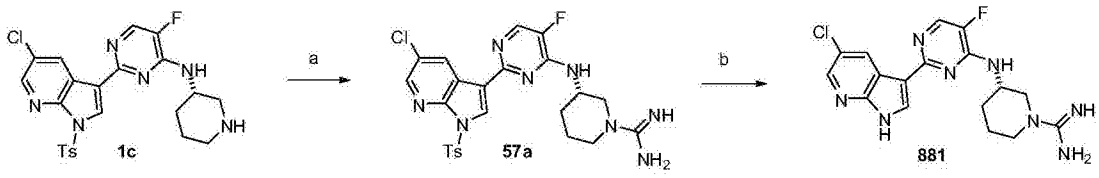
[3285] 向无水甲苯中的2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[5,4-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-[(3S)-3-哌啶基]嘧啶-4-胺1c(2.00g,3.99mmol)溶液加入4Å分子筛和甲氧基膦酰氧甲烷(0.97g,0.81mL,8.78mmol)。在氮气下搅拌的同时,逐份加入多聚甲醛(0.90g,9.98mmol)。在90℃加热混合物90min。使使反应物冷却至室温,用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释,用EtOAc萃取两次。干燥($MgSO_4$)合并的有机相,过滤并在真空中浓缩。通过使用0-10%MeOH/CH2Cl2梯度进行硅胶色谱法纯化所得的残留物,以获得2.0g所需产物。LCMS RT=4.47(M+H)623.3。

[3286] (S)-(3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-基)甲基膦酸二甲酯(690)的形成

[3287] 向MeOH(40mL)中的2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-N-[(3S)-1-(二甲氧基膦酰甲基)-3-哌啶基]-5-氟-嘧啶-4-胺56a(1.00g,1.61mmol)加入甲氧基钠(20mL的25%w/v,92.55mmol)并且在室温下搅拌反应混合物30min。减压去除所有挥发物并且用饱和NH_4Cl水溶液稀释所得的残留物并用CH_2Cl_2萃取两次。干燥($MgSO_4$)合并的有机相,过滤并在真空中浓缩。通过使用0-10%MeOH:CH_2Cl_2梯度进行硅胶色谱法纯化所得的残留物,以提供270mg白色固体。

[3288] ^{1}H NMR(300.0MHz,DMSO)δ12.33(s,1H),8.70(d,J=2.4Hz,1H),8.28(d,J=2.4Hz,1H),8.20(d,J=2.6Hz,1H),8.17(d,J=4.0Hz,1H),7.35(d,J=7.8Hz,1H),4.27-4.17(m,1H),3.67(s,3H),3.64(s,3H),3.21-3.16(m,1H),2.96-2.90(m,3H),2.33-2.20(m,2H),1.99-1.94(m,1H),1.80-1.60(m,2H)和1.47-1.35(m,1H)ppm;LCMS RT=3.84(M+1)469.47。

[3289] 通用方案57

[3290] 

[3291] (a)吡唑-1-甲脒盐酸盐、$^{i}Pr_2NEt$、4Å 筛、甲苯,90℃;(b)NaOMe、MeOH

[3292] ((S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-甲脒(57a)的形成

[3293] 向DMF(0.9mL)中吡唑-1-甲脒盐酸盐(0.12g,0.80mmol)和2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-N-[(3S)-3-哌啶基]嘧啶-4-胺1c(0.40g,0.80mmol)的溶液加入$^{i}Pr_2NEt$(0.14mL,0.80mmol)。在室温下搅拌反应混合物4h。将混合物稀释于水中,过滤,再用水洗涤,然后用醚洗涤。在真空中浓缩滤液。通过使用5-20%MeOH/CH_2Cl_2梯度进行硅胶色谱法纯化所得的残留物(用20%MeOH洗脱产物)以获得190mg所需产物。

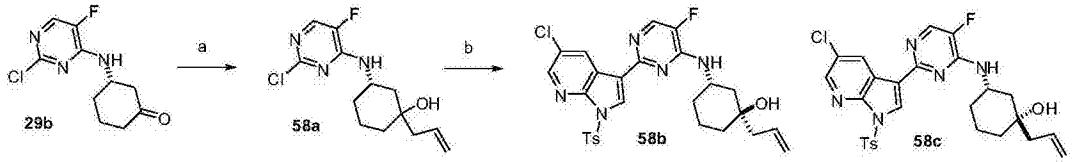
[3294] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ8.73(d,J=2.2Hz,1H),8.50-8.45(m,2H),8.33(d,J=3.7Hz,1H),8.07(d,J=8.2Hz,2H),7.90(d,J=7.0Hz,1H),7.53-7.42(m,J=9.0Hz,6H),3.87(d,J=13.6Hz,1H),3.17(d,J=5.2Hz,1H),3.03(q,J=10.9Hz,2H),2.36(s,3H),2.11(d,J=9.9Hz,1H),1.90(d,J=12.6Hz,1H),1.68(dd,J=24.5,13.9Hz,2H);LCMS RT=3.07(M+1)543.34。

[3295] (S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)哌啶-1-甲脒(881)的形成

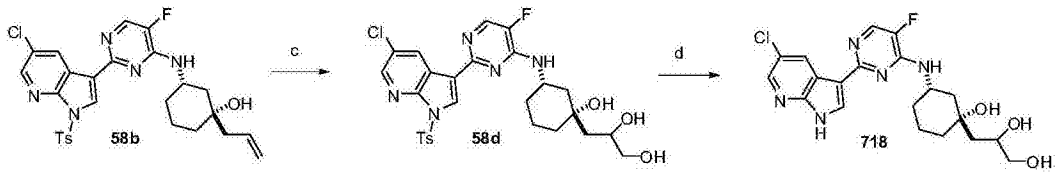
[3296] 向MeOH(5mL)中的(3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-甲脒57b(0.18g,0.32mmol)溶液加入甲氧基钠(3mL的25%w/v,13.88mmol)并且在室温下搅拌反应。5min后,在真空中将混合物浓缩成浅黄色固体。通过制备型HPLC(MeOH/1%含水HCl)纯化粗残留物,以获得所需产物。

[3297] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ12.79(s,1H),8.77(s,1H),8.60(d,J=2.3Hz,1H),8.43(d,J=4.8Hz,1H),8.37(d,J=2.3Hz,1H),7.52(s,3H),4.29(s,1H),4.08(d,J=12.6Hz,1H),3.90(d,J=13.7Hz,1H),3.16-2.95(m,2H),2.17(d,J=9.7Hz,1H),1.92(d,J=8.5Hz,1H),1.81-1.57(m,2H);LCMS RT=2.03(M+1)389.27。

[3298] 通用方案58



[3299]



[3300] (a)3-溴-1-丙烯、锌尘、DMF;(b)5-氯-3-(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、$Pd(Ph_3P)_4$、Na_2CO_3、乙腈、水,120℃微波;(c)OsO_4、吡啶、4-甲基吗啉-N-氧化物、叔丁醇、水、THF,120℃;(d)NaOMe、MeOH

[3301] (3S)-1-烯丙基-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己醇(58a)的形成

[3302] 向DMF中(3S)-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]环己酮29b(0.60g,2.46mmol)和

3-溴-1-丙烯(0.43mL,4.92mmol)的溶液加入锌尘(0.32g,4.92mmol)。在室温下搅拌反应3天。将混合物稀释于饱和NH_4Cl水溶液中,用EtOAc萃取两次。用盐水洗涤合并的有机相两次,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过使用0-50%EtOAc/己烷梯度进行硅胶色谱法纯化,以获得553mg呈油状物的所需产物58a。LC/MS-两个峰与两种非对映异构体产物相对应:286.4(M+H),RT=3.41和3.78。

[3303] (1R,3S)-1-烯丙基-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己醇和(1R,3S)-1-烯丙基-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己醇(58b和58c)的形成

[3304] 在微波管中放入于乙腈(12mL)和Na_2CO_3(1.65mL的2M水溶液,3.31mmol)中的5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.57g,1.32mmol)和(3S)-1-烯丙基-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]环己醇58a(0.32g,1.10mmol)。用氮气为混合物除氧15min。向混合物加入四(三苯基膦)钯(0)(0.03g,0.02mmol)。密封反应并加热20min至120℃。用盐水稀释混合物,用CH_2Cl_2萃取两次。干燥($MgSO_4$)合并的有机相,过滤并在真空中浓缩。通过使用10-60%EtOAc/己烷梯度进行硅胶色谱法纯化所得的残留物,以获得两种非对映异构体:

[3305] 非对映异构体1(强极性光点-58c):LCMS RT=4.45min,(M+H)=556.48

[3306] 非对映异构体2(弱极性光点-58b):LCMS RT=4.48min(M+H)=556.48

[3307] 3-((1R,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基)丙-1,2-二醇(58d)的形成

[3308] 向2-甲基-2-丙醇(9.23mL)、THF(3.69mL)和水(1.85mL)中的(3S)-1-烯丙基-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己醇58c(0.30g,0.54mmol)溶液加入吡啶(0.09mL,1.08mmol)、四氧化锇(0.27mL的2.5%w/v,0.03mmol)和4-甲基吗啉N-氧化物(0.07mL,0.65mmol)。加热反应混合物20h至80℃。冷却至室温后,将混合物稀释于饱和亚硫酸氢钠水溶液中并且用20%异丙醇/CH_2Cl_2萃取两次。用更多饱和亚硫酸氢钠水溶液洗涤合并的有机相,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过使用5-10%MeOH/CH_2Cl_2梯度进行硅胶色谱法纯化粗残留物,以获得175mg为外消旋混合物的所需产物58d。

[3309] ^1H NMR(d6-DMSO)δ8.77(t,J=2.6Hz,1H),8.48(d,J=2.4Hz,1H),8.42(d,J=6.0Hz,1H),8.25-8.23(m,1H),8.07(d,J=7.4Hz,2H),7.74(dd,J=7.6,13.5Hz,1H),7.44(d,J=8.3Hz,2H),4.97(d,J=12.8Hz,1H),4.76-4.72(m,1H),4.54-4.51(m,1H),4.31(m,1H),3.83(m,1H),2.36(s,3H),1.99-1.91(m,2H),1.77-1.63(m,4H)和1.57-1.46(m,4H)ppm;LCMS RT=4.31(M+H)590.5。

[3310] 3-((1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基)丙-1,2-二醇(718)的形成

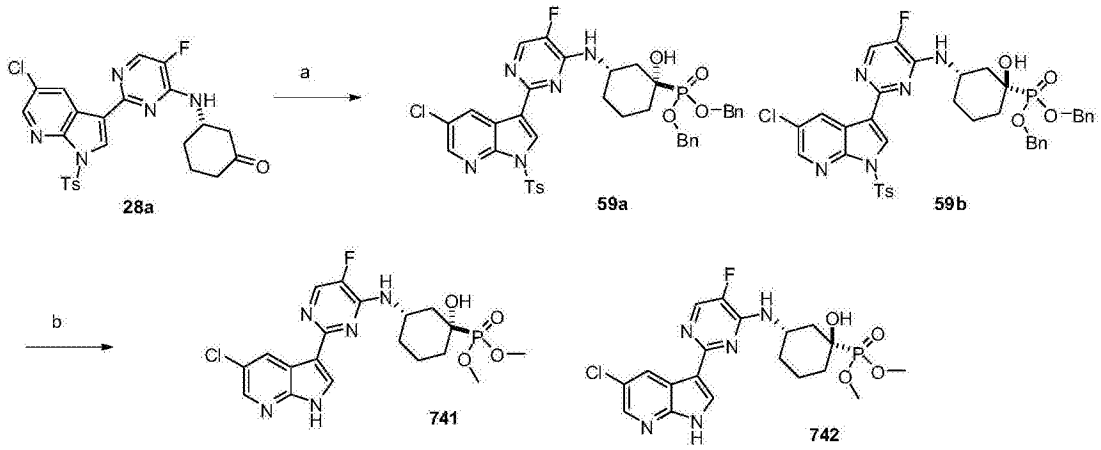
[3311] 向MeOH(5mL)中的3-((1R,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基)丙-1,2-二醇58d(0.11g,0.18mmol)溶液加入甲氧基钠(2mL的25%w/v溶液,9.26mmol),并且在室温下搅拌反应混合物。20min后,用饱和NH_4Cl水溶液稀释反应混合物并且用20%IPA/CH_2Cl_2萃取两次。干燥($MgSO_4$)合并的有机相,过滤并且在真空中浓缩。通过使用5-20%MeOH:CH_2Cl_2梯度进行硅胶色谱法纯化,以获得

56mg白色固体。

[3312] ^{1}H NMR(300MHz,d6-DMSO)δ12.29(s,1H),8.71(t,J=2.3Hz,1H),8.27(d,J=2.4Hz,1H),8.19(dd,J=2.8,4.5Hz,1H),8.15(t,J=3.7Hz,1H),7.52(t,J=7.7Hz,1H),4.97(d,J=16.0Hz,1H),4.77(dd,J=3.8,10.5Hz,1H),4.54(t,J=5.6Hz,1H),4.32(m,1H),3.86(m,1H),2.00-1.97(m,2H),1.82-1.63(m,4H)和1.59-1.45(m,4H)ppm;LCMS RT=3.71(M+1)436.48。

[3313] 通用方案59

[3314]



[3315] (a)苄氧基膦酰氧甲苯、三乙胺,95℃,微波;(b)NaOMe、MeOH

[3316] (1S,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基膦酸二苄酯和(1R,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基膦酸二苄酯(59a和59b)的形成

[3317] 向苄氧基膦酰氧甲苯(2.58mL,11.67mmol)中的(3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己酮28a(0.40g,0.78mmol)溶液加入三乙胺(0.22mL,1.56mmol)。加热反应混合物15h至95℃。用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释混合物,用EtOAc萃取,再用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。干燥($MgSO_4$)有机相,过滤并在真空中浓缩成白色固体。通过使用0-10%MeOH/CH_2Cl_2梯度进行硅胶色谱法纯化粗产物以获得518mg非对映异构体的混合物,混合物含有一些苄氧基膦酰基甲苯。混合物直接用于下一步骤,无需进一步纯化。LCMS RT=4.6(M+H)776.32。

[3318] (1S,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基膦酸二甲酯和(1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基膦酸二甲酯(741、742)的形成

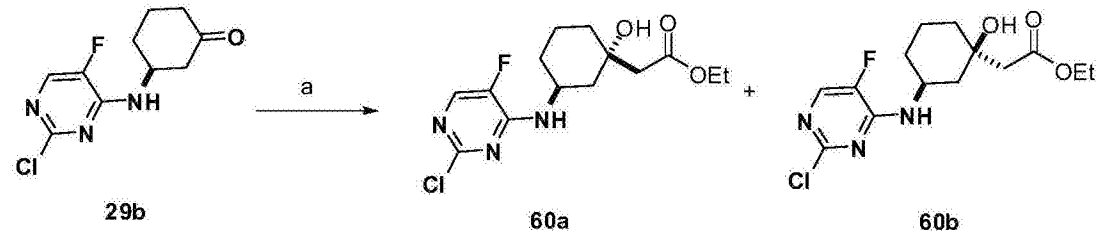
[3319] 向MeOH中(1R,3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-1-二苄氧基膦酰基-环己醇和(1S,3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-1-二苄氧基加入甲氧基钠,并且在室温下搅拌反应。15min后,用饱和NH_4Cl水溶液稀释反应混合物并用20%IPA/CH_2Cl_2萃取两次。干燥($MgSO_4$)合并的有机相,过滤并在真空中浓缩。通过使用0-5%MeOH:CH_2Cl_2进行硅胶色谱法纯化所得的残留物以洗脱杂质,使用5%-10%以洗脱底部两个光点。

[3320] 非对映异构体1[741]:^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ12.32(s,1H),8.70(d,J=2.4Hz,1H),8.27(d,J=2.4Hz,1H),8.26(d,J=2.8Hz,1H),8.18(d,J=3.9Hz,1H),7.34(d,J=

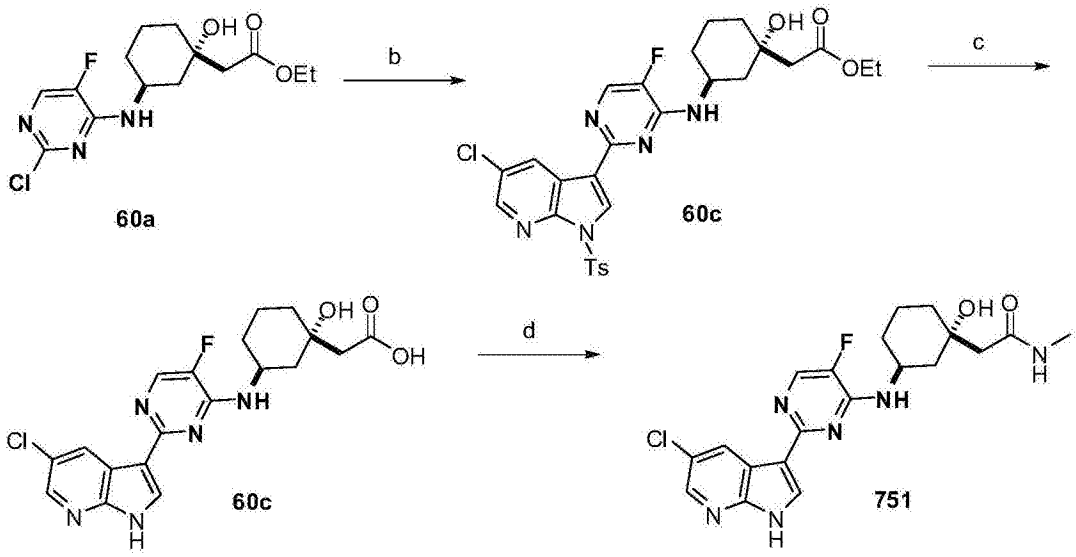
7.1Hz,1H),5.77(d,J=2.9Hz,1H),4.60(s,1H),3.73(dd,J=10.1,6.3Hz,6H),2.30-2.15(m,1H),2.04-1.86(m,1H),1.85-1.50(m,6H);LCMS RT=3.82(M+1)470.5。

[3321] 非对映异构体2[742]:^{1}H NMR(300MHz,DMSO)δ12.30(s,1H),8.75(d,J=2.4Hz,1H),8.27(d,J=2.4Hz,1H),8.18(d,J=2.8Hz,1H),8.14(d,J=4.0Hz,1H),7.44(d,J=7.7Hz,1H),5.38(s,1H),4.55-4.36(m,1H),3.71(d,J=3.1Hz,3H),3.68(d,J=3.2Hz,3H),2.16-2.01(m,2H),2.00-1.72(m,3H),1.71-1.41(m,2H),1.39-1.18(m,1H);LCMS RT=3.70(M+1)470.5。

[3322] 通用方案60



[3323]



[3324] 2-((1R,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基-环己基)乙酸乙酯(60a)的形成

[3325] 在N_2下用热气枪加热锌尘(1.61g,24.62mmol)。加入THF(8.0mL),然后加入于THF(8.0mL)中的氯(三甲基)硅烷(0.63mL,4.93mmol)溶液并在室温下搅拌15min,然后加热至回流。冷却至室温后,向锌混合物缓慢加入于THF(6.0mL)中的2-溴乙酸乙酯(2.73mL,24.62mmol)溶液。然后,加入于THF(6.0mL)中的(3S)-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]环己酮29b(2.00g,8.21mmol)溶液。使混合物回流2h,然后在真空中浓缩。加入EtOAc和饱和$NaHCO_3$水溶液并且再用EtOAc(3x)萃取产物,干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(己烷:EtOAc)纯化分离2种产物。第一峰为60a(2.05g,6.18mmol,75%)。LCMS+:332.20,3.57min时(10-90%MeOH,3/5梯度/操作,甲酸)。

[3326] 2-((1R,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基)乙酸乙酯(60c)的形成

[3327] 向乙腈(6.0mL)中的5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂

环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.31g,0.72mmol)溶液加入2-((1R,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基-环己基)乙酸乙酯60a(0.20g,0.60mmol)并且在N_2下脱气。加入Na_2CO_3(0.90mL的2M,1.81mmol),然后加入$Pd(PPh_3)_4$(0.10g,0.09mmol)。密封反应并且在120℃微波加热30min。减压浓缩该物质,然后稀释于EtOAc和饱和$NaHCO_3$水溶液中,然后再用EtOAc(3x)萃取,干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩。将该物质稀释于DCM中并且硅胶色谱法(己烷:EtOAc)产生217mg产物60c。LC MS+:602.49,4.62min时(10-90%MeOH,3/5梯度/操作,甲酸)。

[3328] 2-((1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基)乙酸(60d)的形成

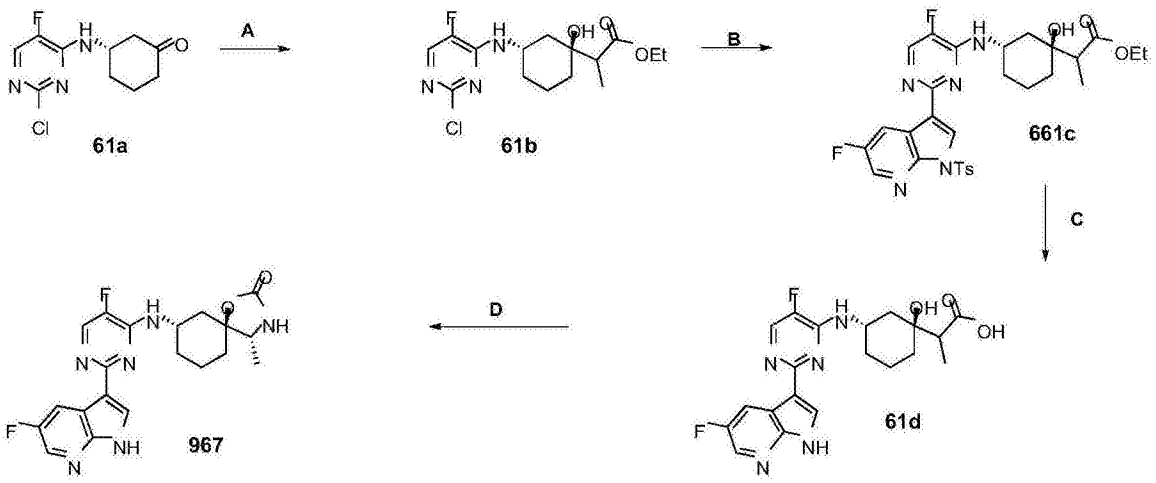
[3329] 向THF(5.0mL)中的2-((1R,3S)-3-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基)乙酸乙酯,60c(0.14g,0.22mmol)溶液加入LiOH(1.12mL的1M水溶液,1.12mmol)。在130℃微波加热反应30min,用HCl(0.56mL的2M,1.12mmol)中和并减压浓缩,稀释于甲苯中并浓缩(2x)以产生无需进一步纯化而使用的60d。LC MS+:420.30,3.05min时(10-90%MeOH,3/5梯度/操作,甲酸)。

[3330] 2-((1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基)-N-甲基乙酰胺(751)的形成

[3331] 向MeCN(1.6mL)和DMF(1.6mL)中的2-((1R,3S)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基)乙酸60d(0.032g,0.076mmol)溶液加入HATU(0.058g,0.152mmol)、甲胺(0.154mL的2M溶液,0.305mmol)和$^iPr_2NEt$(0.053mL,0.305mmol)。加热反应至60℃过夜,然后在真空中浓缩。通过反相HPLC(水/HCl:MeOH)纯化所得的残留物。合并纯馏分并在真空中浓缩以产生29mg为HCl盐的751。

[3332] 通用方案61

[3333]



[3334] 2-((1S,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基)丙酸乙酯(61b)(步骤A):

[3335] 在N_2下用热气枪加热锌尘(1.21g,18.47mmol,3个当量)。加入THF(6.0mL),然后加入于THF(6.0mL)中的氯(三甲基)硅烷(0.47mL,3.69mmol)溶液并在室温下搅拌15min,然后加热至回流并冷却。向锌混合物缓慢加入于THF(6.0mL)中的2-溴丙酸乙酯(3.34g,18.47mmol)和(3S)-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]环己酮(61a)(1.50g,6.16mmol)溶

液。使混合物回流2h，然后在真空中浓缩。加入EtOAc和饱和$NaHCO_3$水溶液并且用EtOAc(3x)萃取产物，干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(己烷:EtOAc)纯化分离2种产物。在20-35％乙酸乙酯下洗脱第一种产物并且在35-40％下洗脱第二种产物。在真空中浓缩第二种产物的馏分以产生760mg的61b。LCMS+:346.23，3.35min时(10-90％MeOH，3/5梯度/操作，甲酸)。

[3336] 2-((1S,3S)-3-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基)丙酸乙酯(61c)的形成

[3337] 向乙腈(3.6mL)中的5-氟-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.21g，0.38mmol)溶液加入2-((1S,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基-环己基)丙酸乙酯(61b)(0.12g，0.35mmol)并且在N_2下脱气。加入Na_2CO_3(0.52mL的2M水溶液，1.041mmol)，然后加入$Pd(PPh_3)_4$(0.06g，0.052mmol)。密封反应并且在120℃下于微波中加热30min。减压浓缩该物质，然后稀释于EtOAc和饱和$NaHCO_3$水溶液中，然后再用EtOAc(3x)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机相并在真空中浓缩。将该物质稀释于CH_2Cl_2中并且进行硅胶色谱法(己烷:EtOAc)产生200mg产物61c。LCMS+:600.35，4.22min时(10-90％MeOH，3/5梯度/操作，甲酸)。

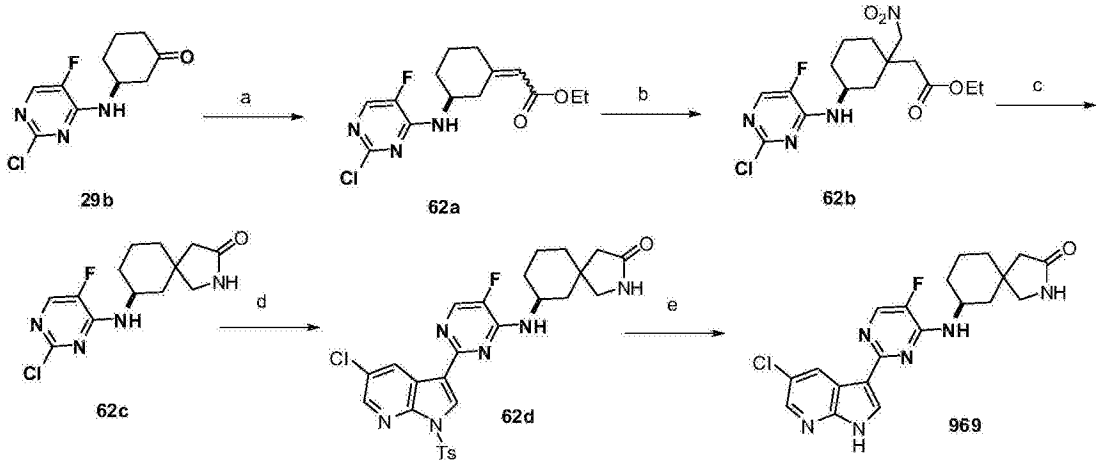
[3338] 2-((1S,3S)-3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基)丙酸(61d)的形成

[3339] 向THF(3mL)中的2-((1S,3S)-3-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基)丙酸乙酯(61c)(0.20g，0.33mmol)加入LiOH(3mL的1M水溶液，3.0mmol)。在室温下搅拌反应2天以上，然后用HCl(1.5mL的2M，3.0mmol)中和并浓缩至干燥，稀释于甲苯中并再次浓缩(2x)以产生无需进一步纯化而使用的61d。LCMS+:418.32，2.62min时(10-90％MeOH，3/5梯度/操作，甲酸)。

[3340] (4R,5S,7S)-7-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-4-甲基-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-2-酮(967)的形成

[3341] 向甲苯(5mL)和三乙胺(0.048mL，0.341mmol)中的2-[(1S,3S)-3-[[5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]-1-羟基-环己基]丙酸(61d)(0.095g，0.228mmol)溶液加入(叠氮基(苯氧基)膦酰基)苯酚(0.059mL，0.273mmol)。在密封管中加热反应至120℃过夜。在真空中浓缩反应并通过反相HPLC(水/HCl:MeOH)纯化以分离非对映异构体。为去除微量的剩余起始物料，将第一峰值产物稀释于MeOH(1mL)并通过PL-HCO3MP SPE筒以获得游离碱。然后将这种物质盐化(于水中的HCl)并在真空中浓缩以产生16mg为HCl盐的967。

[3342] 通用方案62

[3343] 

[3344] (S)-2-(3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)亚环己基)乙酸乙酯(62a)的形成

[3345] 向甲苯(40mL)中的(3S)-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]环己酮(29b)(2.00g,8.21mmol)溶液加入2-三苯基亚磷基乙酸乙酯(4.29g,12.31mmol)。使反应回流过夜,然后在真空中浓缩并通过硅胶色谱法(己烷:EtOAc)纯化。用15%乙酸乙酯洗脱所需产物。合并并浓缩干净馏分以产生2.57g的62a。LCMS+:314.18,3.75min时(10-90%MeOH,3/5梯度/操作,甲酸)。

[3346] 2-((3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-(硝基甲基)环己基)乙酸乙酯(62b)

[3347] 向硝基甲烷(44.53mL,822.3mmol)中的(S)-2-(3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)亚环己基)乙酸乙酯62a(2.58g,8.22mmol)溶液加入1,1,3,3-四甲基胍(1.55mL,12.33mmol)。使反应回流过夜,然后在真空中浓缩并通过硅胶色谱法(己烷:EtOAc),然后再进行第二次色谱法(CH_2Cl_2:20%于CH_2Cl_2中的MeOH)纯化。合并并浓缩含有纯产物的馏分以产生1.8g的62b。LCMS+:375.32,3.64min时(10-90%MeOH,3/5梯度/操作,甲酸)。

[3348] (7S)-7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸-3-酮(62c)的形成

[3349] 向MeOH(20mL)中的2-((3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-(硝基甲基)环己基)乙酸乙酯62b(1.60g,4.27mmol)溶液加入雷尼镍(0.03g,0.43mmol)。在Parr装置上在40psi的H_2下振荡反应过夜。过滤反应,在真空中浓缩并通过硅胶色谱法(CH_2Cl_2:20%于CH_2Cl_2中的MeOH)纯化以产生155mg的62c。LCMS+:299.13,2.87min时(10-90%MeOH,3/5梯度/操作,甲酸)。

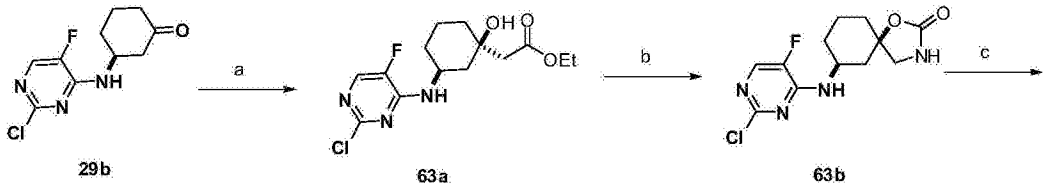
[3350] (7S)-7-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸-3-酮(62d)的形成

[3351] 向乙腈(1.6mL)中的5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.083g,0.195mmol)溶液加入(7S)-7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸-3-酮(62c)(0.053g,0.177mmol)并且在N_2下脱气。加入Na_2CO_3水溶液(0.266mL的2M溶液,0.5320mmol),然后加入$Pd(PPh_3)_4$(0.031g,0.027mmol)。将反应物密封并在120℃下于微波中加热30min,然后在真空中浓缩。将该物质稀释于CH_2Cl_2中并且使用己烷:EtOAc梯度,然后用20%于CH_2Cl_2中的MeOH进行硅胶色谱法。合并并浓缩纯馏分以产生91mg的62d。LCMS+:569.26,4.20min时(10-90%MeOH,3/5梯度/操作,甲酸)。

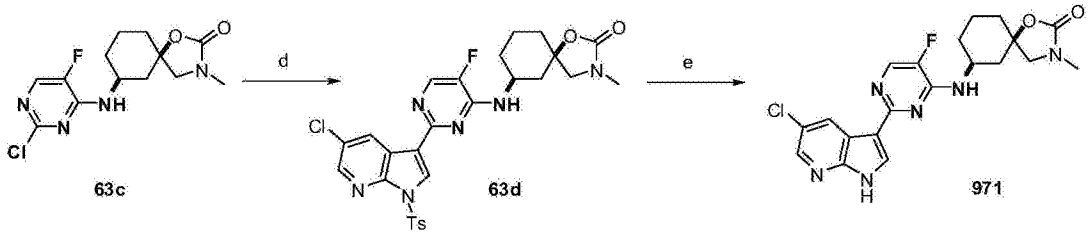
[3352] (7S)-7-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸-3-酮(969)的形成

[3353] 向MeOH(2mL)中的(7S)-7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-2-氮杂螺[4.5]癸-3-酮62d(0.091g,0.159mmol)溶液加入NaOMe(2mL的25%w/v,9.255mmol)。搅拌反应0.5h,然后在真空中浓缩。通过反相HPLC(水/HCl:MeOH)纯化该物质以产生非对映异构体的混合物。合并并浓缩含有纯产物的馏分以产生50mg的969的HCl盐。

[3354] 通用方案63



[3355]



[3356] 2-((1S,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基)乙酸乙酯(63a)的形成

[3357] 在N_2下用热气枪加热锌尘(1.61g,24.62mmol)。加入THF(8.0mL),然后加入于THF(8.0mL)中的氯(三甲基)硅烷(0.63mL,4.93mmol)溶液并在室温下搅拌15min,然后加热至回流并冷却。向锌混合物缓慢加入于THF(6.0mL)中的2-溴乙酸乙酯(2.73mL,24.62mmol)溶液,然后加入于THF(6.0mL)中的(3S)-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]环己酮29b(2.00g,8.21mmol)溶液。使混合物回流2h,然后在真空中浓缩。加入EtOAc和饱和$NaHCO_3$水溶液并且再用EtOAc(3x)萃取产物,干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(己烷:EtOAc)纯化分离2种产物。合并并浓缩含有第二(次要)峰值产物的馏分以产生470mg的63a。LCMS+:332.13,3.2min时(10-90%MeOH,3/5梯度/操作,甲酸)。

[3358] (5S,7S)-7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-2-酮(63b)的形成

[3359] 向无水MeOH(6mL)中的2-((1S,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基)乙酸乙酯63a(0.40g,1.20mmol)溶液加入肼(0.75mL,23.4mmol)。在室温下搅拌反应物过夜,然后在N_2气流下浓缩。用HCl(20mL的1M溶液,20mmol)稀释反应直至酸性并冷却至0-5℃。然后,缓慢加入$NaNO_2$(1.44mL的1M溶液,1.44mmol)。加入1:1苯:$CHCl_3$(20mL)并搅拌混合物。分离有机层并缓慢加至回流苯中。回流0.5h,然后浓缩。硅胶色谱法(CH_2Cl_2:20%于CH_2Cl_2中的MeOH)产生92mg纯产物63b。LCMS+:301.15,2.76min时(10-90%MeOH,3/5梯度/操作,甲酸)。

[3360] (5S,7S)-7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3-甲基-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-2-酮(63c)的形成

[3361] 将DMF(8.2mL)中的(5S,9S)-9-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-2-酮63b(0.049g,0.163mmol)溶液冷却至0℃。加入NaH(0.010mg,0.244mmol),然后加入MeI(0.011mL,0.179mmol)。使反应物升温至室温过夜。用水淬灭反应物并在真空中

浓缩。加入饱和$NaHCO_3$水溶液并且用EtOAc(3x)萃取产物，用盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩。使用硅胶色谱法(CH_2Cl_2:20％于CH_2Cl_2中的MeOH)纯化以产生63b。LCMS+:315.19，2.83min时(10-90％MeOH，3/5梯度/操作，甲酸)。

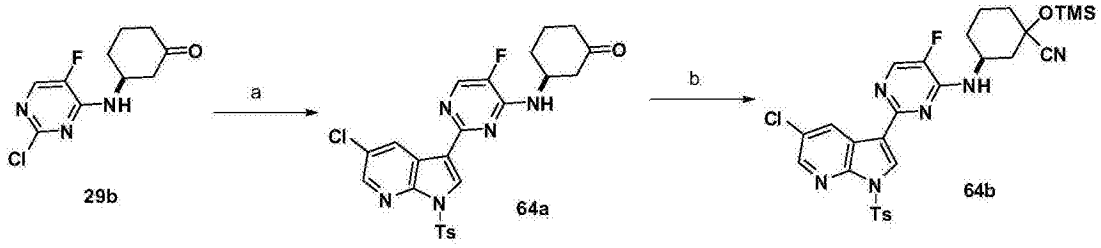
[3362] (5S,7S)-7-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3-甲基-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-2-酮(63d)的形成

[3363] 向乙腈(0.570mL)中的5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.031g，0.0724mmol)溶液加入(5S,7S)-7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3-甲基-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-2-酮63c(0.019g，0.060mmol)并且在N_2下脱气。加入Na_2CO_3(0.091mL，2M，0.1810mmol)，然后加入$Pd(PPh_3)_4$(0.010g，0.009mmol)。将反应物密封并在120℃下于微波中加热30min。然后将混合物在真空中浓缩。将该物质稀释于CH_2Cl_2中并且硅胶色谱法(已烷:EtOAc，然后是20％于CH_2Cl_2中的MeOH)产生产物63d。LCMS+:585.25，4.17min时(10-90％MeOH，3/5梯度/操作，甲酸)。

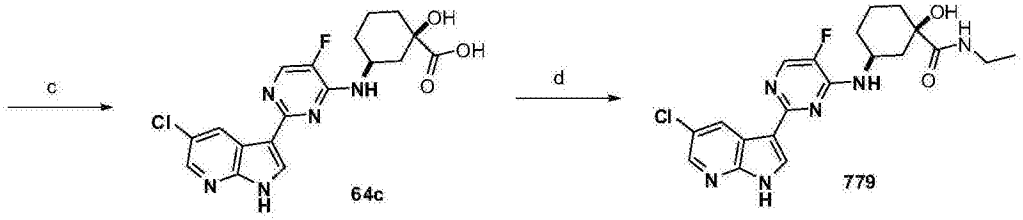
[3364] (5S,7S)-7-(2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3-甲基-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-2-酮(971)

[3365] 向MeOH(2mL)中的(5S,7S)-7-(2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3-甲基-1-氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-2-酮63d(0.035g，0.060mmol)溶液加入NaOMe(2mL，25％w/v，9.255mmol)。搅拌混合物30min，然后在真空中浓缩并通过反相HPLC(水/HCl:MeOH)纯化。合并并在真空中浓缩纯馏分以获得为呈HCl盐的产物971。

[3366] 通用方案64



[3367]



[3368] (3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己酮(64a)的形成

[3369] 在微波管中放入于DME(22.2mL)和Na_2CO_3水溶液(5.13mL的2M溶液，10.26mmol)中的5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(2.13g，4.93mmol)和(3S)-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]环己酮。用氮气为混合物除氧20min。向反应混合物加入四(三苯基膦)钯(0.47g，0.41mmol)。密封反应并加热30min至120℃。用乙酸乙酯(40mL)稀释反应，通过硅藻土过滤。用盐水洗涤滤液，干燥($MgSO_4$)，过滤并在真空中浓缩。通过使用10-80％EtOAc/己烷梯度进行硅胶色谱法纯化获

得(3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己酮64a。

[3370] (3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-1-三甲基硅氧基-环己烷腈(64b)的形成

[3371] 在室温下向CH_2Cl_2(20mL)中的(3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]环己酮64a(0.58g,1.13mmol)溶液加入碘化锌(0.36g,1.13mmol)和三甲硅烷基甲腈(0.30mL,2.26mmol)。使反应回流过夜。通过硅胶色谱法纯化混合物以获得600mg的(3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-1-三甲基-硅氧基-环己烷腈64b。

[3372] (1S,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-1-羟基-环己烷羧酸(64c)的形成

[3373] 在80℃下在密封管中于HCl(20mL的12M溶液,240.0mmol)中加热(3S)-3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-1-三甲基硅氧基-环己烷腈64b(0.57g,0.93mmol)过夜。蒸发溶剂并通过制备型HPLC纯化粗产物以提供200mg的(1S,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-1-羟基-环己烷羧酸64c。

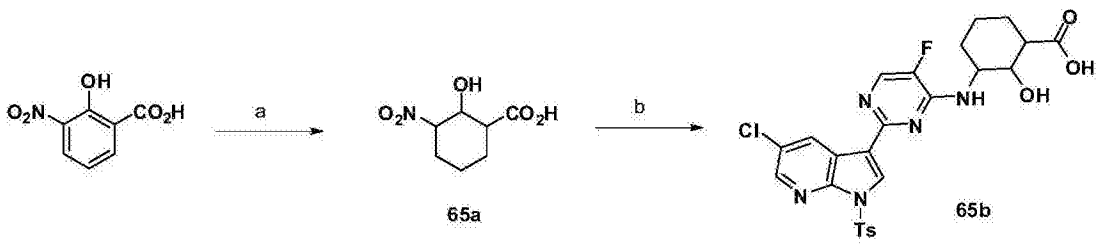
[3374] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.70(d,J=2.2Hz,1H),8.47(s,1H),8.37(d,J=2.2Hz,1H),8.28(d,J=5.5Hz,1H),5.37-4.57(m,49H),3.38-3.26(m,26H),2.42(dd,J=13.3,4.2Hz,2H),2.15(d,J=10.4Hz,1H),2.07-1.87(m,3H),1.77(dd,J=18.1,8.6Hz,3H);LCMS:406.35(M+1)。

[3375] (1S,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-N-乙基-1-羟基-环己烷氨甲酰(779)的形成

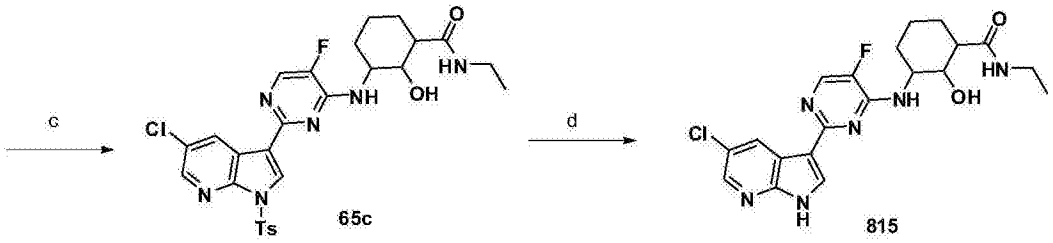
[3376] 将(1S,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-1-羟基-环己烷羧酸64c(0.040g,0.090mmol)溶于DMF(3mL)中,然后加入^{i}Pr$_2$NEt(0.047mL,0.271mmol)和乙胺(0.135mL的2M溶液,0.271mmol),随后加入HATU(0.080g,0.210mmol)。在室温下再搅拌反应2h。蒸发溶液并通过制备型HPLC纯化产物,以获得10mg的(1S,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-N-乙基-1-羟基-环己烷氨甲酰779。

[3377] ^{1}H NMR(300MHz,MeOD)d 8.72(d,J=2.2Hz,2H),8.48(s,2H),8.34(dd,J=23.7,3.9Hz,3H),4.99(d,J=5.4Hz,3H),4.88(s,1H),4.85-4.67(m,32H),3.44-2.95(m,4H),2.29(dd,J=13.5,4.1Hz,3H),2.11(d,J=9.5Hz,2H),2.04-1.80(m,7H),1.76(s,3H),1.13(t,J=7.2Hz,4H);LCMS:433.42(M+1)。

[3378] 通用方案65



[3379]



[3380] 3-氨基-2-羟基-环己烷羧酸(65a)的形成

[3381] 在氢化瓶中混合2-羟基-3-硝基-苯甲酸(5.0g,27.3mmol)和HCl(125mL,0.5M,62.5mmol)和氧化铂(1.0g,4.4mmol)。将混合物置于Parr振荡器(50psi H_2)上24h。过滤催化剂并用热H_2O洗涤。蒸发滤液以提供为立体异构体混合物的3-氨基-2-羟基-环己烷羧酸,将其直接用于下一步骤而无需进一步纯化。

[3382] 3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-2-羟基-环己烷羧酸(65b)的形成

[3383] 在130℃下于微波中加热于DMF(23.2mL)溶液中的5-氯-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)-吡咯并[2,3-b]吡啶65a(0.30g,0.64mmol)、3-氨基-2-羟基-环己烷羧酸(0.19g,0.97mmol)、$^{i}Pr_2NEt$(0.45mL,2.58mmol)10min。减压去除反应混合物的溶剂并且通过制备型HPLC纯化残留物以产生240mg呈立体异构体混合物的3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-2-羟基-环己烷羧酸65b。

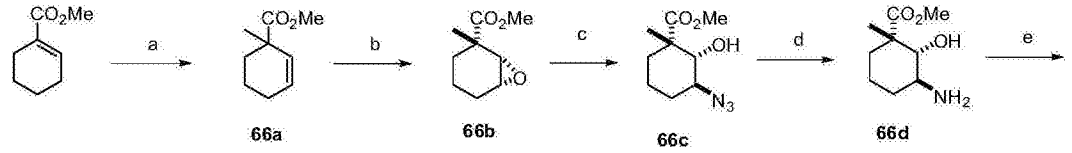
[3384] 3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-N-乙基-2-羟基-环己烷氨甲酰(65c)的形成

[3385] 将3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-2-羟基-环己烷羧酸65b(0.100g,0.179mmol)溶于DMF(2mL)和$^{i}Pr_2NEt$(0.124mL,0.714mmol)中,并且在室温下加入乙胺盐酸盐(0.029g,0.357mmol)。然后在室温下向溶液加入HATU(0.081g,0.214mmol)。30min后,加入EtOAc并且用1N HCl、饱和NH_4Cl水溶液和盐水洗涤混合物。用Na_2SO_4干燥有机相,过滤并在真空中浓缩。粗产物直接用于下一步,无需进一步纯化。

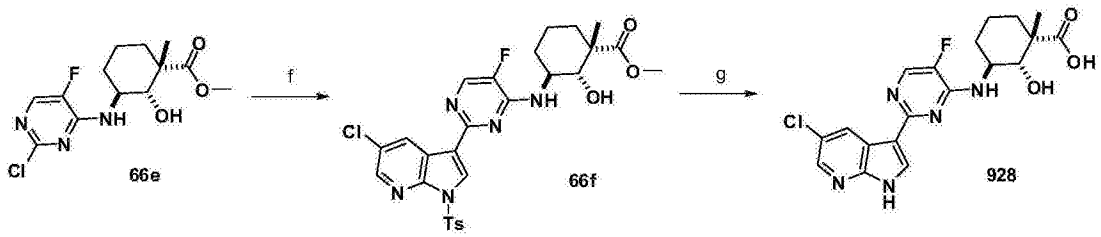
[3386] 3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-N-乙基-2-羟基-环己烷氨甲酰(815)的形成

[3387] 用MeOH中的NaOMe处理3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-N-乙基-2-羟基-环己烷氨甲酰65c。通过制备型HPLC纯化产物以提供为立体异构体混合物的3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-N-乙基-2-羟基-环己烷氨甲酰。LCMS:433.35(M+1)。

[3388] 通用方案66



[3389]



[3390] 1-甲基-2-环己烯-1-羧酸甲酯(66a)的形成

[3391] 在氩下向THF(150mL)中新馏得的N-异丙基丙-2-胺(4.20mL,29.96mmol)的冷(0℃)溶液滴加nBuLi(12.65mL的2.2M溶液,27.82mmol)。15min后,将溶液冷却至-78℃并加入无水HMPA(4.84mL,27.82mmol)。在-78℃下搅拌混合物30min,然后加入环己烯-1-羧酸甲酯(3.00g,21.40mmol)。再搅拌10min后,加入碘甲烷(2.00mL,32.10mmol)。然后使溶液升温2h以上至-5℃。将NH_4Cl的饱和水溶液倒入橙色混合物。用己烷稀释并用盐水洗涤之后,用Na_2SO_4干燥有机层并小心蒸发至生成3.3g无需进一步纯化而使用的1-甲基-2-环己烯-1-羧酸甲酯66a。

[3392] ^1H NMR(300MHz,CDCl3)δ5.77(dt,J=10.1,3.5Hz,1H),5.66(s,1H),3.71-3.58(m,3H),2.16(ddd,J=12.9,7.0,3.4Hz,1H),2.03-1.88(m,2H),1.72-1.53(m,2H),1.49-1.37(m,1H),1.32-1.14(m,3H)。

[3393] 外消旋顺-5-甲基-7-氧杂双环[4.1.0]庚烷-5-羧酸甲酯(66b)的形成

[3394] 在室温下用CH_2Cl_2(75mL)中的3-氯过氧苯甲酸(7.39g,42.80mmol)处理1-甲基-2-环己烯-1-羧酸甲酯66a(3.30g,21.40mmol)2h。溶液澄清,但在1h后观察到白色沉淀。过滤所得的白色固体并用己烷洗涤,并且用EtOAc稀释滤液,并且用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,然后用盐水洗涤。然后,用Na_2SO_4干燥有机相,在真空中浓缩并且通过硅胶色谱法(己烷/乙酸乙酯100/0至10/1梯度)纯化粗残留物,以提供两种产物。弱极性光点为无色油状物,经1H NMR确定为顺-5-甲基-7-氧杂双环[4.1.0]庚烷-5-羧酸甲酯(1.2g),并且第二种馏分是白色固体,其为反-5-甲基-7-氧杂双环[4.1.0]庚烷-5-羧酸甲酯(2.2g)。

[3395] 外消旋顺式异构体(66b):^1H NMR(300MHz,CDCl3)δ3.67(d,J=4.3Hz,3H),3.23-3.12(m,1H),3.08(d,J=3.8Hz,1H),2.02-1.78(m,2H),1.68(dtd,J=9.7,6.8,3.2Hz,1H),1.49-1.27(m,2H),1.25-1.15(m,3H),1.06(ddd,J=9.1,7.4,3.2Hz,1H)。

[3396] 外消旋3-叠氮基-2-羟基-1-甲基-环己烷羧酸甲酯(66c)的形成

[3397] 在氮气下将外消旋顺-5-甲基-7-氧杂双环[4.1.0]庚烷-5-羧酸甲酯66b(2.2g,12.93mmol)加入装有MeOH(90mL)和H_2O(10mL)的烧瓶中。然后将NH_4Cl(1.38g,0.90mL,25.86mmol)和NaN_3(2.52g,38.79mmol)加入反应混合物。加热混合物16h至回流。减压蒸发溶剂并且将油加入H_2O中并用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机相并且用Na_2SO_4干燥。通过硅胶色谱法纯化粗产物以获得900mg的外消旋3-叠氮基-2-羟基-1-甲基-环己烷羧酸甲酯。

[3398] ^1H NMR(300MHz,CDCl3)δ3.74(d,J=3.1Hz,3H),3.64-3.43(m,2H),3.25-3.05(m,1H),2.25-2.09(m,1H),2.00(ddd,J=9.7,4.8,2.9Hz,1H),1.73-1.50(m,1H),1.40(d,J=

6.3Hz,3H),1.32-1.03(m,3H)。

[3399] 外消旋3-氨基-2-羟基-1-甲基-环己烷羧酸甲酯(66d)

[3400] 在室温下在氢气(球)下,在钯(0.50g,0.47mmol)存在下搅拌于MeOH(50mL)和AcOH(10mL)混合物中的外消旋3-叠氮基-2-羟基-1-甲基-环己烷-羧酸甲酯66c(0.90g,4.22mmol)溶液过夜。通过硅藻土床过滤混合物并且用MeOH洗涤。蒸发合并滤液以提供为油状物的3-氨基-2-羟基-1-甲基-环己烷羧酸甲酯。加入Et_2O并搅拌所得的醋酸盐0.5h,然后过滤以产生1.0g呈白色固体的外消旋3-氨基-2-羟基-1-甲基-环己烷羧酸甲酯醋酸盐。

[3401] 外消旋3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]-2-羟基-1-甲基-环己烷羧酸甲酯(66e)的形成

[3402] 在室温下向THF(10mL)和MeOH(8mL)中的2,4-二氯-5-氟-嘧啶(0.43g,2.58mmol)和外消旋3-氨基-2-羟基-1-甲基-环己烷羧酸甲酯醋酸盐66d(0.58g,2.35mmol)加入$^{i}Pr_2NEt$(1.23mL,7.04mmol)。在室温下搅拌反应物过夜之后,减压蒸发溶剂并通过硅胶色谱法(己烷/EtOAc 100/0至0/100,在己烷/EtOAc 2/1时Rf=0.7)纯化粗残留物,以提供650mg呈白色固体的外消旋3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]-2-羟基-1-甲基-环己烷羧酸甲酯66e。LCMS:318.16(M+1)。

[3403] 外消旋3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-2-羟基-1-甲基-环己烷羧酸甲酯(66f)的形成

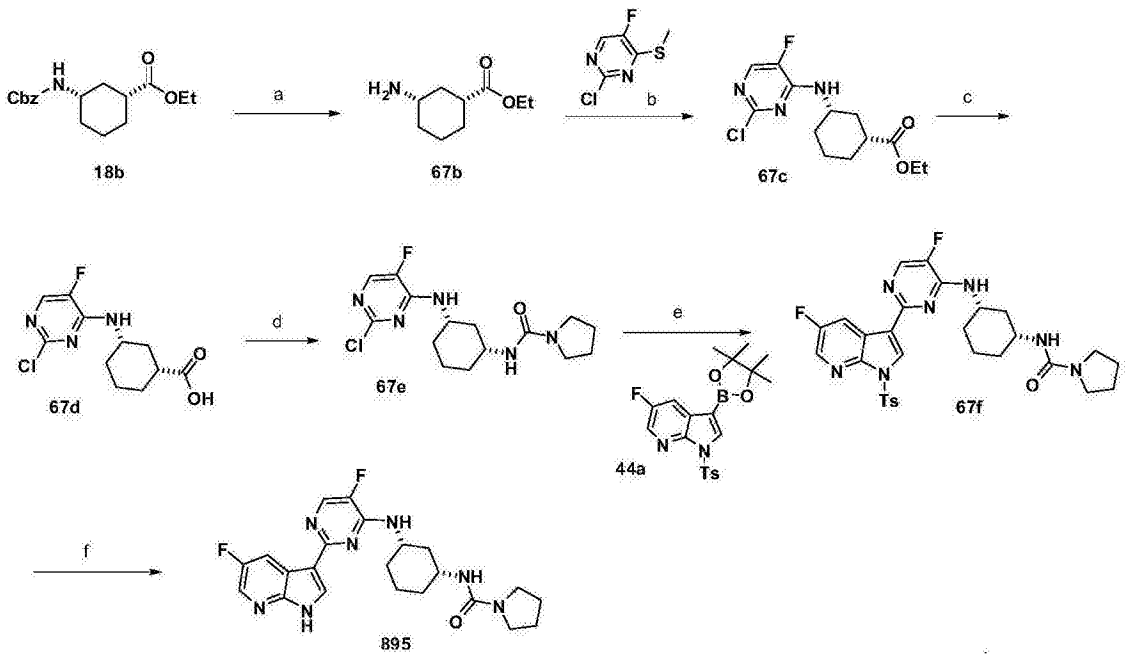
[3404] 向THF(20mL)中的外消旋-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]-2-羟基-1-甲基-环己烷羧酸甲酯66e(0.65g,2.05mmol)和5-氯-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶(1.32g,3.05mmol)的溶液加入Na_2CO_3水溶液(3.52mL的2M溶液,7.04mmol)。用N_2为溶液脱气20min。加入四(三苯基膦)钯(0)(0.14g,0.12mmol)并且使混合物回流过夜。LCMS显示转化良好,但剩余一些起始物料。加入更多经脱气的2N Na_2CO_3,然后加入另一份四(三苯基膦)钯(0)(0.14g,0.12mmol)。使反应再回流4h。使混合物冷却至室温,用EtOAc萃取。将有机相用盐水洗涤并且用Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂后,通过硅胶色谱法(己烷/EtOAc 100/0至0/100)纯化粗混合物以提供1.0g外消旋3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-2-羟基-1-甲基-环己烷羧酸甲酯66f。LCMS:588.26(M+1)。

[3405] (1S,2S,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-2-羟基-1-甲基-环己烷羧酸(928)的形成

[3406] 将外消旋3-[[2-[5-氯-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-2-羟基-1-甲基-环己烷羧酸甲酯66f(0.100g,0.170mmol)溶于MeOH(1mL)和THF(1mL)中,并且用LiOH水溶液(0.24mL的1M溶液,0.24mmol)处理并加热反应至回流过夜。使使反应物冷却至室温并且通过制备型HPLC直接纯化所得的物质,以获得20mg外消旋3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-2-羟基-1-甲基-环己烷羧酸。通过手性SFC纯化分离外消旋物质的对映异构体以获得6mg的(1R,2R,3R)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-2-羟基-1-甲基-环己烷羧酸和6mg的(1S,2S,3S)-3-[[2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟-嘧啶-4-基]氨基]-2-羟基-1-甲基-环己烷羧酸。LCMS:420.36(M+1)。

[3407] 通用方案67

[3408]



[3409] (a)Pd/C(湿润,Degussa)、氢气、EtOH;(b)2,4-二氯-5-氟嘧啶、$^{i}Pr_2NEt$、THF,回流;(c)LiOH、THF/水,50℃;(d)DPPA、Et_3N、THF,85℃;(e)5-氟-3-(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、XPhos、$Pd_2(dba)_3$、K_3PO_4、2-甲基THF、水,125℃(f)

[3410] (1R,3S)-3-氨基环己烷羧酸乙酯(67b)的形成

[3411] 向乙醇(3mL)中的(1R,3S)-3-(苄氧基羰基氨基)环己烷-羧酸乙酯18b(14.0g,45.9mmol)溶液加入Pd/C(湿润,Degussa(2.4g,2.3mmol)。抽空混合物,然后在室温下在氮气下搅拌过夜。通过硅藻土垫过滤反应混合物并且在真空中浓缩所得的滤液以提供无需进一步纯化而使用的油状物。

[3412] (1R,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷-羧酸乙酯(67c)的形成

[3413] 向THF(60mL)中的(1R,3S)-3-氨基环己烷羧酸乙酯67b(5.1g,24.1mmol)和2,4-二氯-5,-氟嘧啶(6.0g,36.0mmol)溶液加入二异丙基乙胺(9.6mL,55.4mmol)。加热混合物以回流过夜。使反应物冷却至室温并且在真空中浓缩。用水稀释残留物并用乙酸乙酯萃取两次。干燥($MgSO_4$)合并的有机相,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-40%EtOAc/己烷梯度)纯化残留物,以提供6.7g呈白色固体的(1R,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷-羧酸乙酯:LCMS RT=3.1(M+H)302.2。

[3414] (1R,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷羧酸(67d)的形成

[3415] 向THF(150mL)中的(1R,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷-羧酸乙酯67c(20.0g,66.3mmol)溶液加入于100ml水中的LiOH氢氧化物(8.3g,198.8mmol)溶液。在50℃下搅拌反应混合物过夜。向反应混合物加入HCl(16.6mL的12M溶液,198.8mmol)和EtOAc。将有机相用盐水洗涤并且用$MgSO_4$干燥,并且减压去除溶剂以获得17.5g无需进一步纯化而使用的产物:^{1}H NMR(300MHz,CDCl3)δ7.91(d,J=2.7Hz,2H),5.24(d,J=7.3Hz,2H),4.19-4.03(m,3H),3.84-3.68(m,3H),2.59(ddd,J=11.5,8.2,3.6Hz,2H),2.38(d,J=12.4Hz,2H),2.08(d,J=9.6Hz,6H),1.99-1.76(m,5H),1.63-1.34(m,6H),1.32-1.15(m,4H)。

[3416] N-((1R,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己基)-吡咯烷-1-甲酰胺(67e)的形成

[3417] 在氮气下为THF(200mL)中的(1R,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己烷-羧酸67d(8.2g,30.0mmol)、(叠氮基(苯氧基)膦酰基)苯酚(9.7mL,45.0mmol)和三乙胺(5.8mL,42.0mmol)溶液脱气15min。在85℃下加热反应混合物30min直到LC/MS显示羧酸67d完全消耗。向反应混合物加入吡咯烷(7.5mL,90.0mmol)并且在85℃下再加热反应15min。将混合物稀释于盐水中并用EtOAc萃取。将有机相分离,用$MgSO_4$干燥。在真空中部分去除溶剂后通过过滤分离产物(6.25g):^1H NMR(300MHz,CDCl3)δ7.87(d,J=2.8Hz,2H),5.04(d,J=8.1Hz,2H),4.09(ddd,J=26.9,13.4,5.6Hz,4H),3.91-3.71(m,2H),3.32(t,J=6.5Hz,7H),2.45(d,J=11.5Hz,2H),2.08(dd,J=22.1,12.0Hz,4H),1.96-1.82(m,9H),1.54(dd,J=18.6,8.5Hz,2H),1.22-1.01(m,6H)。

[3418] N-((1R,3S)-3-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)环己基)吡咯烷-1-甲酰胺(67f)的形成

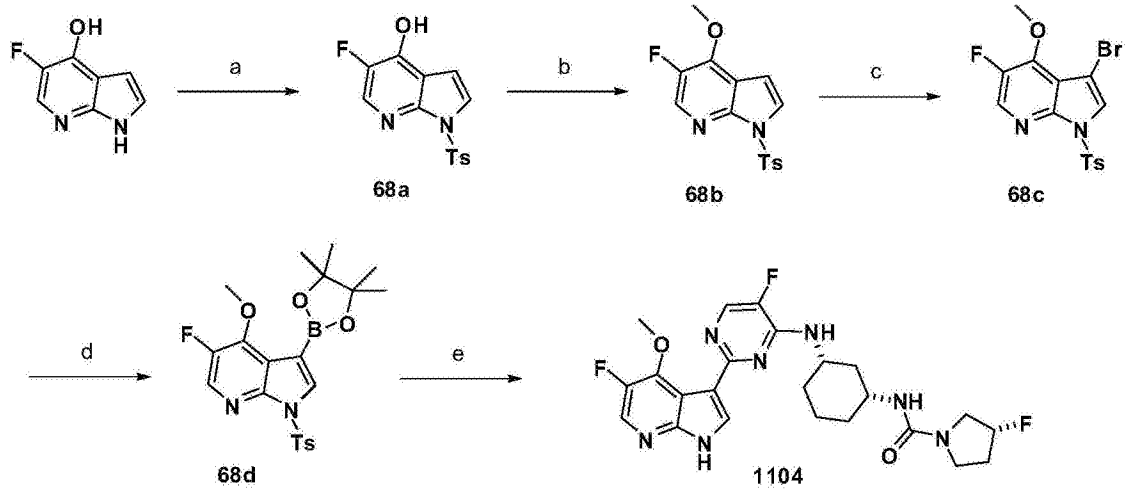
[3419] 在氮气下为于2-甲基THF(180mL)和水(20mL)中的N-((1R,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己基)-吡咯烷-1-甲酰胺67e(6.8g,20.0mmol)、5-氟-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶44a(12.5g,30.0mmol)和K_3PO_4(17.0g,80.0mmol)溶液脱气30min。向混合物加入二环己基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦(XPhos)(1.1g,2.4mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.5g,0.5mmol)。在125℃下于高压气瓶中加热反应混合物2.5h。通过硅藻土过滤反应混合物,减压去除溶剂。通过硅胶色谱法(8%MeOH/CH_2Cl_2)纯化所得的残留物,以获得11.5g所需产物:^1H NMR(300MHz,CDCl3)δ8.54(s,1H),8.49(dd,J=9.0,2.8Hz,1H),8.32(d,J=2.1Hz,1H),8.13(d,J=8.3Hz,2H),8.07(d,J=3.2Hz,1H),7.30(d,J=8.5Hz,2H),4.98(d,J=6.3Hz,1H),4.37-4.16(m,1H),4.08(d,J=7.3Hz,1H),3.99-3.80(m,1H),3.33(t,J=6.5Hz,4H),2.52(d,J=11.6Hz,1H),2.39(s,3H),2.29(d,J=11.3Hz,1H),2.12(d,J=11.1Hz,1H),1.99-1.81(m,5H),1.70-1.55(m,1H),1.22-1.08(m,2H)。

[3420] N-((1R,3S)-3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基氨基)环己基)吡咯烷-1-甲酰胺(895)的形成

[3421] 向于THF(150mL)中的N-((1R,3S)-3-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)环己基)吡咯烷-1-甲酰胺67f(11.5g,19.3mmol)溶液加入甲醇钠(4.173g,19.31mmol)。搅拌反应混合物2min后,将混合物倒入$NaHCO_3$的饱和水溶液中。将有机相用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥并且减压去除溶剂。通过硅胶色谱法(10%MeOH/CH_2Cl_2)纯化所得的残留物,以获得6.5g所需产物。通过在室温下溶于MeOH(100mL)中并加入2.4mL的12M HCl溶液将产物转化为HCl盐。搅拌溶液1h,HCl盐析出沉淀并过滤以提供7.05g的HCl盐:^1H NMR(300MHz,DMSO)δ9.36(s,2H),9.05(d,J=3.0Hz,2H),8.49(d,J=5.6Hz,2H),8.41(dd,J=2.6,1.4Hz,2H),8.31(d,J=9.5Hz,2H),5.92(s,3H),4.24(s,3H),3.64(s,2H),3.18(t,J=6.6Hz,7H),2.07(dt,J=22.7,11.5Hz,4H),1.87(t,J=12.6Hz,4H),1.77(dd,J=8.0,5.3Hz,7H),1.65-1.13(m,8H)。

[3422] 通用方案68

[3423]



[3424] (a)TsCl、NaH、DMF、45℃;(b)碘甲烷、K_2CO_3、DMF;(c)溴、$CHCl_3$,0℃至室温;(d)二(频哪醇)二硼烷、钯(II)二氯二(三环己基膦)、KOAc、2-甲基THF,125℃;(e)(R)-N-((1R,3S)-3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)环己基)-3-氟吡咯烷-1-甲酰胺、XPhos、$Pd_2(dba)_3$、K_3PO_4、2-甲基THF、水,125℃

[3425] 5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-醇(68a)的形成

[3426] 在0℃下向80mL DMF中的5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-醇(1.2g,7.9mmol)溶液加入甲苯磺酰氯(1.8g,9.5mmol),然后加入NaH(0.8g,19.7mmol,60%w/w)。3h后使反应缓慢升温至45℃并且再搅拌3h。然后将混合物在真空中浓缩。将粗制油状物稀释于100mLEtOAc中并且用水(2x50mL)和盐水洗涤。用硫酸钠干燥有机相并且在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(10%EtOAc/己烷)纯化所得的残留物,以获得1.5g所需产物。

[3427] 5-氟-4-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(68b)的形成

[3428] 向DMF(25mL)中的5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-醇68a(0.70g,2.29mmol)溶液加入碘甲烷(0.14mL,2.29mmol)和K_2CO_3(0.32g,2.29mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物3h。用去离子水和EtOAc稀释反应。将有机相用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并且在真空中浓缩以获得720mg所需产物,用于下一步骤无需进一步纯化。

[3429] 5-氟-4-甲基-3-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(68c)的形成

[3430] 向氯仿(50mL)中5-氟-4-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶68b(0.79g,2.45mmol)的冷(0℃)溶液加入溴(0.13mL,2.45mmol)。在0℃下搅拌反应混合物3h,然后缓慢升温至环境温度。用去离子水稀释混合物并且用碳酸钠水溶液淬灭。用二氯甲烷萃取液相并且用硫酸钠干燥。通过硅胶色谱法(15-30%EtOAc/己烷)纯化所得的固体以产生170mg所需产物。

[3431] 5-氟-4-甲基-3-(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(68d)的形成

[3432] 向微波瓶中于2-Me-THF(9mL)中的5-氟-4-甲基-3-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶68c(0.17g,0.43mmol)溶液加入二(频哪醇)二硼烷(0.16g,0.64mmol),然后加入醋酸钾(0.23g,1.06mmol)和钯(II)二氯二(三环己基膦)(0.02g,0.02mmol)。密封反应瓶并且在125℃下用微波照射90min。过滤混合物并通过硅胶色谱法(10-30%EtOAc/己烷)纯

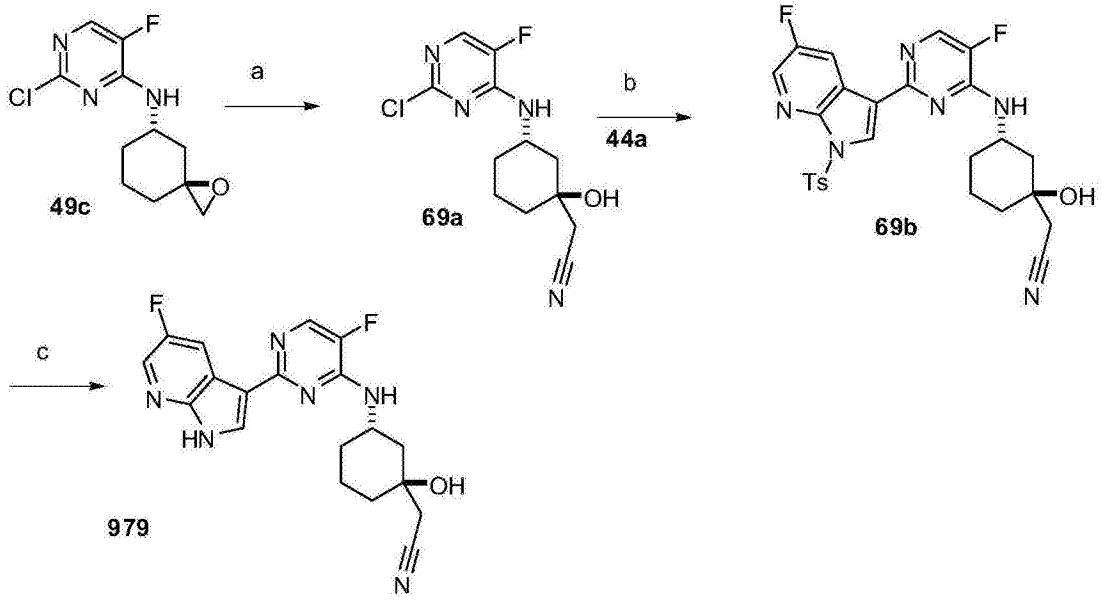
化，以获得100mg所需产物。

[3433] (R)-3-氟-N-((1R,3S)-3-((5-氟-2-(5-氟-4-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)吡咯烷-1-甲酰胺(1104)的形成：

[3434] 向2-Me-THF(2mL)中的5-氟-4-甲基-3-(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68d(0.100g,0.220mmol)溶液加入(R)-N-((1R,3S)-3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)环己基)-3-氟吡咯烷-1-甲酰胺(0.060g,0.170mmol)。然后加入磷酸钾(0.130g,0.600mmol)和去离子水(0.5mL)并且在氮气流下为溶液脱气10min。然后加入2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基二苯基(XPhos)(0.006g,0.012mmol)和三(二亚苄基丙酮)-二钯(0)(0.023mg,0.026mmol)并且在氮气流下再为溶液脱气5min。密封小瓶并加热3h至80℃。溶液冷却至环境温度并且过滤和在真空中浓缩。再将粗制油状物溶于无水THF(5mL)并加入2N LiOH溶液(2mL)。加热反应混合物2h至80℃。使溶液冷却至环境温度并且在真空中浓缩。通过制备型HPLC纯化获得6mg所需产物。

[3435] 通用方案69

[3436]



[3437] (a)NaCN、$LiClO_4$、CH_3CN；(b)5-氟-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶、Na_2CO_3、$Pd(PPh_3)_4$、二甲氧基乙烷，120℃；(c)甲醇钠、MeOH

[3438] 2-((1S,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基-环己基)-乙腈(69a)的形成

[3439] 于压力管中在100℃下加热于CH_3CN中的2-氯-5-氟-N-[(3S)-1-氧杂螺[2.5]辛烷-7-基]嘧啶-4-胺49c(0.50g,1.94mmol)、NaCN(0.11g,2.33mmol)和高氯酸锂(0.25g,2.33mmol)的悬浮液3h。将混合物稀释于EtOAc中并且用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤有机相，用$MgSO_4$干燥，过滤并减压去除溶剂。通过硅胶色谱法(EtOAc/己烷)纯化所得的残留物获得所需产物：^1H NMR(300.0MHz,CDCl3)δ7.78(d,J=2.7Hz,1H),4.85(d,J=6.6Hz,1H),4.28(qn,J=4.0Hz,1H),2.45(s,2H),2.16(d,J=13.0Hz,1H),2.05(d,J=11.7Hz,1H),1.80-1.71(m,3H),1.46-1.28(m,2H)和1.17-1.06(m,1H)ppm；LCMS RT=2.15(M+H)285.34。

[3440] 2-((1S,3S)-3-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基)乙腈(69b)的形成

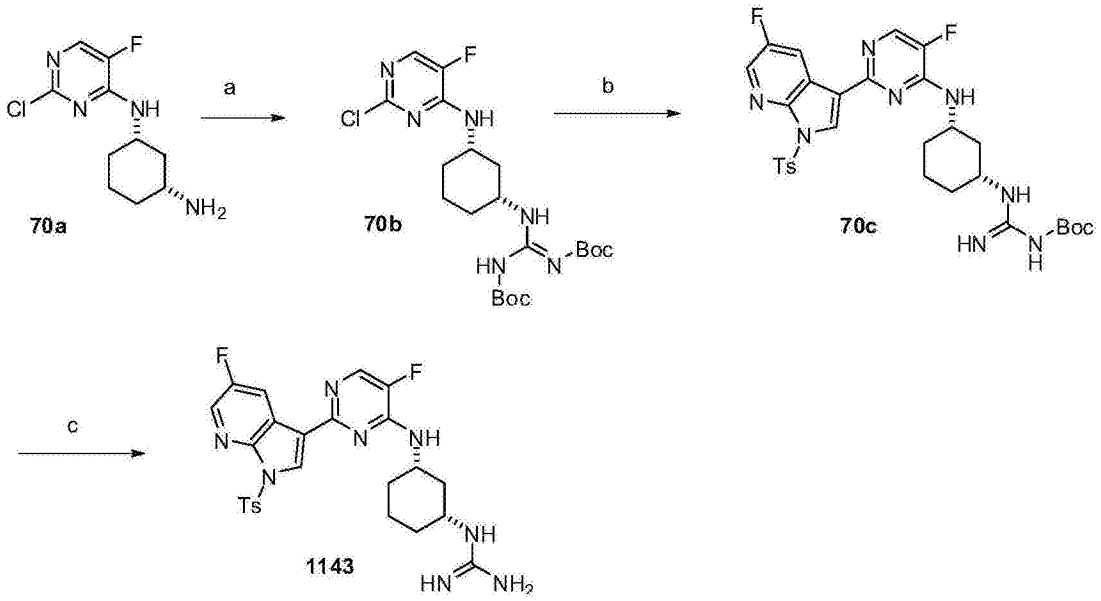
[3441] 用氮气为于二甲氧基乙烷(15mL)中的5-氟-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶44a(0.23g,0.55mmol)、2-((1S,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基)-乙腈69a(0.14g,0.50mmol)和Na_2CO_3(0.75mL的2M溶液,1.50mmol)的溶液脱气30min。向反应混合物加入钯、三苯基膦(0.03g,0.03mmol)并继续为溶液脱气15min。在120℃下于压力管中加热反应混合物45min。通过硅藻土过滤反应混合物并且减压去除滤液。通过硅胶色谱法(40%EtOAc/己烷)纯化所得的残留物,以获得150mg所需产物:LCMS RT=3.55(M+H)539.42。

[3442] 2-((1S,3S)-3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基)乙腈(979)

[3443] 向甲醇(10mL)中的2-((1S,3S)-3-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)-1-羟基环己基)乙腈69b(0.14g,0.26mmol)溶液加入甲醇钠(0.06g,0.26mmol)。在室温下搅拌2min后,将反应混合物稀释于EtOAc和盐水中。用$MgSO_4$干燥分离的有机相,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(10%MeOH/CH_2Cl_2)纯化所得的残留物,以获得46mg所需产物:^1H NMR(300.0MHz,MeOD)δ8.65(dd,J=2.8,9.6Hz,1H),8.19(s,1H),8.14(dd,J=2.0,2.5Hz,1H),7.98(d,J=4.1Hz,1H),4.66(dd,J=8.0,15.8Hz,1H),2.64(s,2H),2.20(d,J=12.6Hz,2H),2.01(dd,J=3.4,9.8Hz,2H),1.84-1.75(m,1H),1.63-1.47(m,2H),1.33(dd,J=3.6,12.4Hz,1H)ppm;LCMS RT=2.31(M+H)385.45。

[3444] 通用方案70

[3445]



[3446] (a)N-(N-叔丁氧基羰基-C-吡唑-1-基-碳亚氨基)氨基甲酸叔丁酯、CH_2Cl_2;(b)5-氟-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶、Na_2CO_3、$Pd(PPh_3)_4$、二甲氧基乙烷,120℃;(c)甲醇钠、THF、MeOH

[3447] (叔丁氧基羰基氨基)((1R,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己基氨基)亚甲基氨基甲酸叔丁酯(70b)的形成

[3448] 向CH_2Cl_2(10mL)中的(1S,3R)-N1-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)环己烷-1,3-二胺70a(0.122g,0.500mmol)溶液加入N-(N-叔丁氧基羰基-C-吡唑-1-基-碳亚氨基)氨基甲酸叔丁酯(0.155g,0.500mmol)。在室温下搅拌反应混合物2天。在真空中浓缩反应混合物并且无需

进一步纯化而使用:^{1}H NMR(300MHz,CDCl3)δ11.51(s,3H),8.29(d,J=8.3Hz,3H),7.88(d,J=2.8Hz,3H),5.01(d,J=7.4Hz,3H),4.28-4.18(m,4H),2.48(d,J=11.7Hz,3H),2.12(d,J=9.4Hz,3H),1.87(dd,J=10.3,3.5Hz,3H),1.52(s,24H),1.50(s,25H),1.24-1.10(m,8H);LCMS RT=3.97(M+H)487.12。

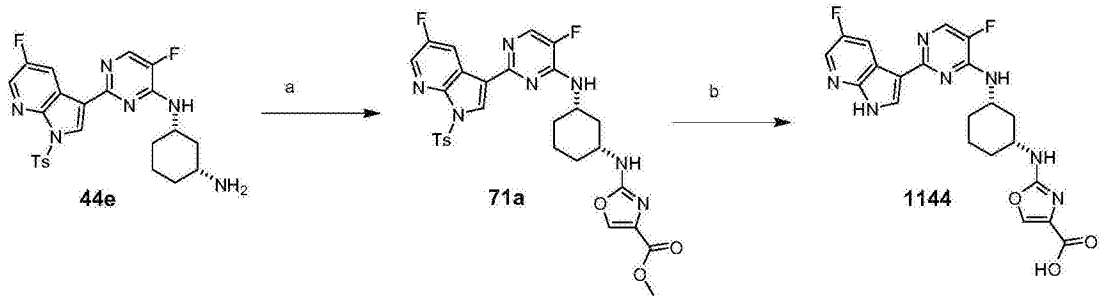
[3449] N-[N-[(1R,3S)-3-[[5-氟-2-[5-氟-1-(对甲苯磺酰基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]氨基]环己基]甲脒]-氨基甲酸叔丁酯(70c)的形成

[3450] 为于二甲氧基乙烷(15mL)中的(Z)-(叔丁氧基羰基氨基)((1R,3S)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)环己基氨基)亚甲基氨基甲酸叔丁酯70b(0.200g,0.411mmol)、5-氟-1-(对甲苯磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡咯并[2,3-b]吡啶44a(0.205g,0.493mmol)和Na_2CO_3(0.616mL的2M溶液,1.232mmol)溶液脱气30min。向混合物加入三苯基膦钯(0.023g,0.021mmol)并且在120℃下于压力管中加热反应混合物45min。通过硅藻土垫过滤反应混合物并且在真空中浓缩滤液。尝试通过硅胶色谱法(10%MeOH/CH_2Cl_2)纯化所得的残留物产生主要含有所需产物的混合物,无需进一步纯化而使用混合物:LCMS RT=2.30(M+H)641.02。

[3451] 1-((1R,3S)-3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)环己基)胍(1143)的形成

[3452] 在室温下向THF(20mL)中的叔丁基N-[N-[(1R,3S)-3-[[5-氟-2-[5-氟-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]氨基]环己基]甲脒]氨基甲酸酯70c(0.100g,0.156mmol)溶液加入甲醇钠(0.033g,0.156mmol)。1min后,将反应混合物稀释于EtOAc和饱和$NaHCO_3$水溶液中。用$MgSO_4$干燥有机相,过滤并且减压去除溶剂。通过硅胶色谱法纯化所得的残留物,以获得95mg所需产物。向10ml产物的MeOH溶液加入盐酸盐/IPA(0.031mL的5M溶液,0.156mmol)。在室温下搅拌反应混合物1h,之后减压去除溶剂以获得为盐酸盐的产物:^{1}H NMR(300MHz,MeOD)δ8.63(s,1H),8.40(dd,J=9.1,2.7Hz,1H),8.36(s,1H),8.32(d,J=5.5Hz,1H),4.46(d,J=11.7Hz,1H),3.78-3.53(m,1H),2.41(d,J=11.7Hz,1H),2.28(d,J=12.0Hz,1H),2.18-1.98(m,2H),1.69(dd,J=23.6,11.8Hz,2H),1.56-1.28(m,2H);LCMS RT=1.45(M+H)387.06。

[3453] 通用方案71

[3454] 

[3455] (a)DBU、2-氯噁唑-4-羧酸甲酯、DMF,75℃;(b)LiOH、THF

[3456] 2-((1R,3S)-3-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)环己基氨基)噁唑-4-羧酸甲酯(71a)的形成

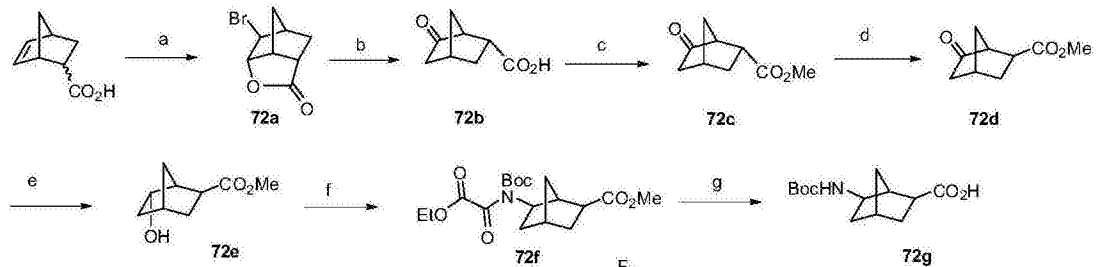
[3457] 向DMF(1.5mL)中的(1S,3R)-N1-[5-氟-2-[5-氟-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]环己烷-1,3-二胺44e(0.089g,0.178mmol)溶液加入2-氯噁唑-4-

羧酸甲酯(0.031g,0.195mmol),然后加入DBU(0.029mL,0.195mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。使反应物升温至75℃并且允许搅拌3h。再加入16mg氯噁唑酯并且在75℃下加热反应过夜。将混合物稀释于水和EtOAc中。分离各层并且将有机相用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并蒸干。通过硅胶色谱法(0-20%MeOH/CH_2Cl_2)纯化粗残留物,以获得28mg所需产物:LCMS RT=3.73(M+1)624.12。

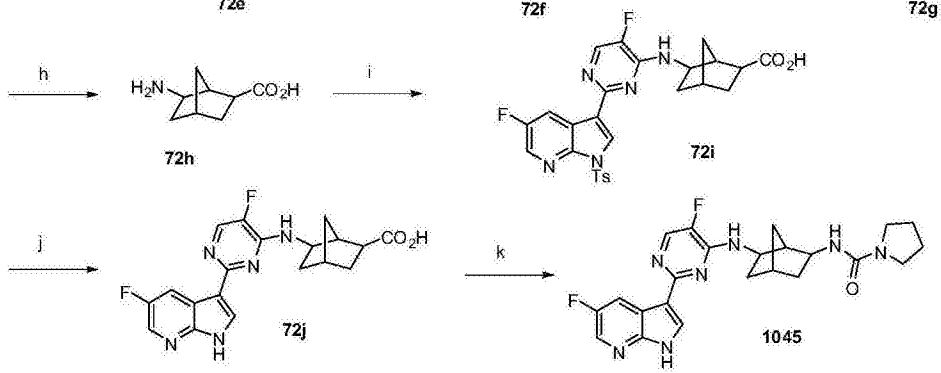
[3458] 2-((1R,3S)-3-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)环己基氨基)噁唑-4-羧酸(1144)的形成

[3459] 向THF(1mL)中的2-[[(1R,3S)-3-[[5-氟-2-[5-氟-1-(对甲苯磺酰基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]氨基]环己基]-氨基]噁唑-4-羧酸甲酯71a(0.028g,0.045mmol)溶液加入LiOH(1mL的1M溶液,1.000mmol)并且通过微波照射将反应混合物升温至130℃。加热并搅拌20min后,将混合物冷却至室温。在氮气和热气流下去除所有挥发物。将粗残留物悬浮于MeOH中并向质子化分子加入几滴三氟乙酸(溶液形成)。过滤混合物并通过反相HPLC(5-95%CH3CN/H_2O)纯化,以获得5mg为TFA盐的所需产物:^1H NMR(300MHz,MeOD)δ8.83(s,1H),8.67-8.09(m,4H),2.67(s,3H),2.18(m,5H),1.34(d,J=29.6Hz,3H);LCMS RT=1.78(M+1)456.07。

[3460] 通用方案72



[3461]



[3462] (a)$NaHCO_3$、Br_2、H_2O;(b)NaOH;(c)TMSCl、MeOH;(d)甲醇钠、MeOH,150℃;(e)硼氢化钠、MeOH;(f)2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氧代-乙酸乙酯、DEAD、PPh_3,85℃;(g)NaOH、MeOH;(h)三氟乙酸、CH_2Cl_2、1N HCl/醚;(i)5-氟-3-(5-氟-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、$^iPr_2NEt$、THF;(j)氢氧化锂、THF;(k)DPPA、Et_3N、吡咯烷

[3463] 6-溴六氢-2H-3,5-甲撑环戊烷并[b]呋喃-2-酮(72a)的形成

[3464] 在0℃下向于$NaHCO_3$(51.5g,612.9mmol)水溶液中的二环[2.2.1]庚-5-烯-3-羧酸(25.0mL,204.3mmol)溶液滴加溴(32.7g,204.3mmol)。搅拌溶液1h并且用醚萃取,并且相继用1N $Na_2S_2SO_3$溶液和盐水洗涤有机相,然后干燥(Na_2SO_4)有机相,过滤并在真空中浓缩以获得30g无需进一步纯化而使用的粗产物。

[3465] 6-氧代降莰烷-2-羧酸(72b)的形成

[3466] 在室温下用H_2O(350mL)中的NaOH(258.0mL的2M溶液,516.0mmol)处理6-溴六氢-2H-3,5-甲撑环戊烷并[b]呋喃-2-酮72a(28.0g,129.0mmol)2h。用浓HCl酸化反应混合物,用Et_2O萃取。干燥(Na_2SO_4)有机相,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-20%MeOH/CH_2Cl_2梯度)纯化所得的残留物,以提供16g的6-氧代降莰烷-2-羧酸。

[3467] 内型6-氧代降莰烷-2-羧酸甲酯(72c)的形成

[3468] 用TMSCl(42.04g,49.11mL,387.0mmol)处理于甲醇(350.0mL)中的6-氧代降莰烷-2-羧酸72b(16.0g,103.8mmol)溶液。在室温下搅拌反应混合物过夜。减压蒸发溶剂并通过硅胶色谱法(10%EtOAc/己烷)纯化粗产物以提供12g的内型6-氧代降莰烷-2-羧酸甲酯。

[3469] 外型6-氧代降莰烷-2-羧酸甲酯(72d)的形成

[3470] 在150℃下在密封管中于甲醇钠(2.1mL于甲醇中的2M溶液,4.2mmol)中加热内型6-氧代降莰烷-2-羧酸甲酯72c(3.5g,20.8mmol)17h。蒸发溶剂并且通过硅胶色谱法(0-16%EtOAc/己烷梯度)纯化粗产物以获得3.3g作为第一馏分的起始内型6-氧代降莰烷-2-羧酸甲酯(PMA染色)和4.0g如同第二光点的所需外型产物。用相同条件再次处理回收的起始物料以再生成1.0g的所需外型产物。

[3471] 6-羟基降莰烷-2-羧酸甲酯(72e)的形成

[3472] 在0℃下向MeOH(50mL)中的外型6-氧代降莰烷-2-羧酸甲酯72d(4.7g,27.9mmol)溶液加入5份硼氢化钠(1.6g,41.9mmol)。2h后TLC显示完全转化。加入饱和NH_4Cl水溶液淬灭反应物。减压蒸发MeOH,然后用EtOAc萃取液相。用盐水洗涤合并的有机相,用Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc/己烷,Rf=0.5,50%EtOAc/己烷)纯化所得的残留物,以获得3.96g所需产物:^1H NMR(300MHz,CDCl3)δ4.23-4.06(m,1H),3.56(s,3H),3.37(s,1H),3.03(dd,J=8.9,5.5Hz,1H),2.41(d,J=3.9Hz,1H),2.13(s,1H),1.93-1.69(m,2H),1.63-1.42(m,1H),1.34(ddt,J=10.3,3.2,1.6Hz,1H),1.20(dd,J=10.4,0.7Hz,1H),0.77(dt,J=12.6,3.4Hz,1H)。

[3473] 6-(N-(叔丁氧基羰基)-2-乙氧基-2-氧代乙酰氨基)二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯(72f)的形成

[3474] 向THF(150mL)中6-羟基降莰烷-2-羧酸甲酯72e(3.2g,18.8mmol)的冷(0℃)溶液加入2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氧代-乙酸乙酯(4.9g,22.6mmol)和三苯基膦(5.9g,22.6mmol),然后滴加偶氮二羧酸二异丙酯(4.5g,22.6mmol)。然后将反应加热至85℃并保持在该温度下2天。减压蒸发溶剂并且通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc/己烷梯度)纯化粗产物以提供6g的6-(N-(叔丁氧基羰基)-2-乙氧基-2-氧代乙酰氨基)二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸甲酯:LCMS 392.34(M+Na^+);1H NMR(300MHz,CDCl3)δ4.26(q,J=7.2Hz,2H),4.08(dt,J=14.3,7.2Hz,1H),3.62(d,J=2.1Hz,3H),2.72(s,1H),2.42-2.26(m,2H),2.08-1.80(m,2H),1.80-1.51(m,3H),1.45(s,9H),1.38-1.25(m,3H)。

[3475] 6-(叔丁氧基羰基氨基)降莰烷-2-羧酸(72g)的形成

[3476] 在室温下向甲醇(20mL)中的6-[叔丁氧基羰基-(2-乙氧基-2-氧代-乙酰基)氨基]降莰烷-2-羧酸甲酯72f(0.80g,2.17mmol)溶液加入NaOH(4.33mL的2N溶液,8.66mmol)。搅拌反应混合物过夜。将混合物稀释于冰中的0.5N HCl中,并且用EtOAc萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机相,过滤并在真空中浓缩以获得600mg无需进一步纯化而使用的所需产物。

[3477] 6-氨基二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸(72h)的形成

[3478] 在室温下用三氟乙酸(5mL)处理于二氯甲烷(5mL)中的6-(叔丁氧基羰基氨基)降莰烷-2-羧酸72g溶液1h。减压蒸发溶剂并且将所得的产物溶于2mL TFA中并加入于Et_2O溶液中的搅拌1N HCl中。搅拌混合物0.5h后,过滤所得的沉淀并且用无水Et_2O洗涤以产生6-氨基二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸。

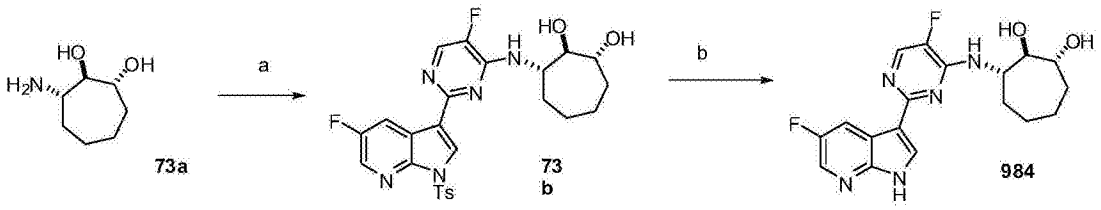
[3479] 6-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基氨基)二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸(72j)的形成

[3480] 向THF(3mL)中5-氟-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.187g,0.417mmol)和6-氨基二环-[2.2.1]庚烷-2-羧酸72h(0.080g,0.417mmol)的溶液加入二异丙基乙胺(0.291mL,1.670mmol)。在80℃下加热反应混合物过夜。加入LiOH水溶液(3mL的2M溶液,6.000mmol)并且再加热混合物7h。用MeOH稀释混合物,用三氟乙酸中和,过滤并通过制备型HPLC色谱法纯化所得的滤液以获得50mg所需产物。

[3481] N-[6-[[5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]降莰烷-2-基]吡咯烷-1-甲酰胺(1045)的形成

[3482] 向THF(0.375mL)中的6-[[5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]降莰烷-2-羧酸72j(0.030g,0.078mmol)溶液加入三乙胺(0.032mL,0.234mmol)和(叠氮基(苯氧基)膦酰基)苯酚(0.018mL,0.085mmol)。加热反应混合物2.5h至95℃,冷却至5℃,并且用吡咯烷(0.010mL,0.117mmol)处理。在室温下搅拌反应混合物3天。直接将反应混合物注入制备型HPLC系统进行纯化以提供为外消旋混合物的产物。通过使用SFC手性纯化分离获得单一对映异构体以获得5.7mg所需产物以及1.4mg对映异构体。

[3483] 通用方案73

[3484] 

73a 73 b 984

[3485] (a) $^iPr_2NEt$、THF,回流;(b)1N LiOH、THF/H_2O,130℃,微波

[3486] (1R,2R,3S)-3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)环庚烷-1,2-二醇(73b)的形成

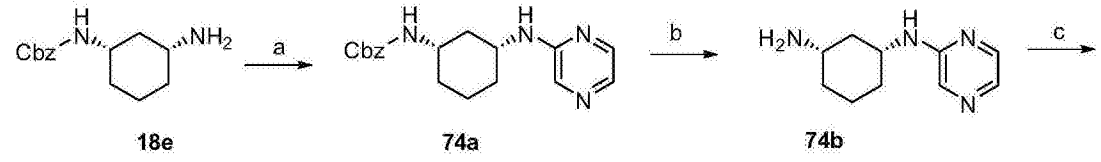
[3487] 通过以下文献方法(JOC 2009,74,6735)合成氨基二醇73a。使于THF中的氨基二醇(0.040mg)、二异丙基乙胺(0.054mL,0.310mmol)和5-氟-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶(0.139g,0.310mmol)回流过夜。在真空中浓缩溶液并且通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc/CH_2Cl_2)纯化,以获得43mg呈白色固体的所需产物:^1H NMR(300MHz,CDCl3)δ8.40(q,J=2.8Hz,2H),8.22(d,J=1.8Hz,1H),8.08-7.94(m,3H),7.20(d,J=10.1Hz,3H),5.26(d,J=4.9Hz,1H),4.21-3.99(m,1H),3.84(s,1H),3.75-3.57(m,1H),3.43(t,J=8.7Hz,1H),2.73(s,1H),2.30(s,3H),2.11-1.85(m,2H),1.84-1.36(m,8H),1.18(s,2H),0.79(dd,J=15.0,6.8Hz,2H).LCMS(+H):M/Z=530.29。

[3488] (1R,2R,3S)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)环庚烷-1,2-二醇(984)的形成

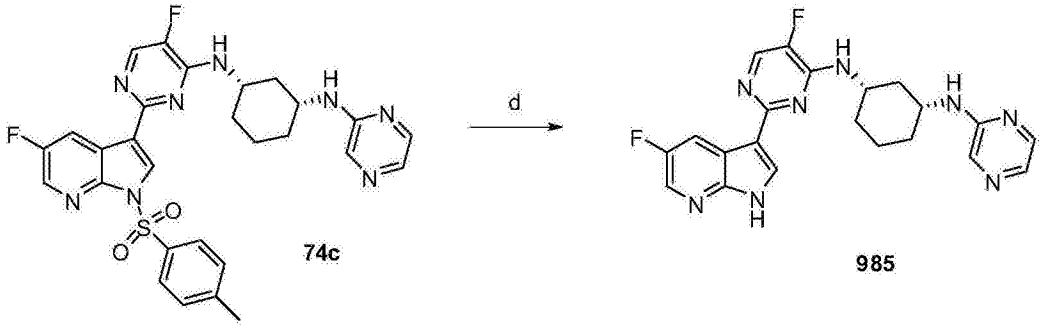
[3489] 将LiOH(0.5mL的1N溶液,0.5mmoL)加入于THF(3mL)中的(1R,2R,3S)-3-((5-氟-2-

(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)环庚烷-1,2-二醇73a。在130℃下于微波中加热反应混合物40min。向混合物加入HCl(0.5mL于MeOH中的1.25N溶液)和MeOH。通过制备型HPLC(MeCN/H_2O 10-70%)纯化溶液以产生为TFA盐的所需产物。中和并且用氯化氢(1N,于MeOH中)再酸化获得呈白色固体(HCl盐)的所需产物(28mg):^1H NMR(300MHz,MeOD)δ8.52(s,1H),8.48(d,J=2.8Hz,1H),8.34(s,1H),8.28(d,J=5.6Hz,1H),4.62-4.35(m,1H),3.65(m,2H),2.11-1.43(m,8H);^{19}F NMR(282MHz,MeOD)δ-137.38--137.51(m,1H),-156.06(d,J=5.6Hz,1H);LCMS(+H):M/Z=376.28。

[3490] 通用方案74



[3491]



[3492] (a)CuI、2-(2-甲基丙酰)环己酮、DMF;(b)H_2、Pd/C、MeOH;(c)5-氟-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶;(d)1N LiOH、THF/H_2O,130℃微波

[3493] ((1S,3R)-3-(吡嗪-2-基氨基)环己基)氨基甲酸苄酯(74a)的形成

[3494] 抽空于DMF中CuI(0.006g,0.030mmol)、N-[(1S,3R)-3-氨基环-己基]氨基甲酸苄酯18e(0.075g,0.302mmol)和碳酸铯(0.197g,0.604mmol)的悬浮液并且再用氮气填充多次。然后加入2-碘代吡嗪(0.036mL,0.362mmol)和2-(2-甲基丙酰)环己酮(0.020mLg,0.121mmol),并且在室温下搅拌反应物过夜。将反应稀释于乙酸乙酯和饱和碳酸钠水溶液中。将有机相分离,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-10%MeOH/CH_2Cl_2)纯化粗残留物,以获得40mg呈黄色固体的所需产物。

[3495] (1R,3S)-N1-(吡嗪-2-基)环己烷-1,3-二胺(74b)的形成

[3496] 向甲醇(10mL)中的N-[(1S,3R)-3-(吡嗪-2-基氨基)环己基]氨基甲酸苄酯74a(0.040g,0.123mmol)加入10%Pd/C(0.043g,0.040mmol)并且在氢气下搅拌所得的悬浮液3h直至LCMS显示反应完成。通过硅藻土床过滤溶液并且在真空中浓缩,以产生无需进一步纯化而使用的黄色固体。

[3497] (1S,3R)-N1-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-N3-(吡嗪-2-基)环己烷-1,3-二胺(74c)的形成

[3498] 使于THF(3mL)中的(1R,3S)-N1-吡嗪-2-基环己烷-1,3-二胺74b二异丙基乙胺(0.30mmol)和5-氯-3-(5-氟-4-甲基亚磺酰基-嘧啶-2-基)-1-(对甲苯磺酰基)-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.06g,0.13mmol)溶液回流过夜。然后将混合物在真空中浓缩并且通过硅胶色谱

法(0-20%MeOH/CH_2Cl_2梯度)纯化所得的残留物,以获得39mg所需产物:^1H NMR(300MHz,CDCl3)δ8.91-8.72(m,1H),8.50(d,J=11.8Hz,1H),8.38(t,J=7.5Hz,1H),8.06(dd,J=14.8,5.9Hz,3H),7.88(d,J=1.4Hz,1H),7.82(s,1H),7.62(t,J=6.8Hz,1H),7.33(dd,J=16.6,7.1Hz,3H),5.91(s,1H),4.27(s,1H),3.98(t,J=11.3Hz,1H),2.59(d,J=12.0Hz,1H),2.39(s,3H),2.34-2.09(m,2H),1.99(d,J=14.0Hz,1H),1.72(dd,J=26.6,13.1Hz,1H),1.48-1.08(m,4H)。

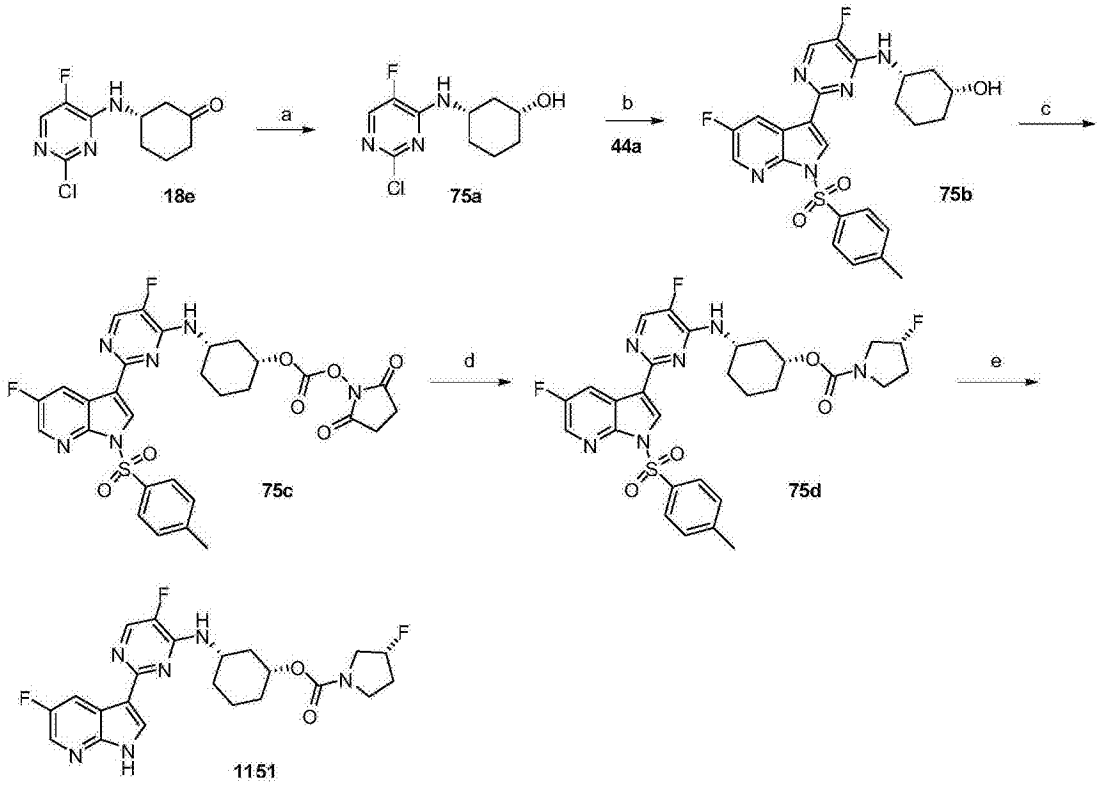
[3499] LCMS(+H):M/Z=593.25

[3500] (1S,3R)-N1-(5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-N3-(吡嗪-2-基)环己烷-1,3-二胺(985)的形成

[3501] 将LiOH(0.3mL的1N溶液,0.3mmoL)加入于THF(3mL)中的(1S,3R)-N1-(5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-N3-(吡嗪-2-基)环己烷-1,3-二胺74c(35mg)溶液,并且在130℃下于微波中加热反应40min。加入HCl溶液(0.5mL于MeOH中的1.25N溶液),并通过Gilson HPLC(MeCN/H_2O 10-70%,8min时)纯化所得的溶液以产生纯TFA盐产物。中和并且用氯化氢(1.25N,于MeOH中)再酸化获得23mg呈浅黄色固体的所需产物的HCl盐:^1H NMR(300MHz,MeOD)δ8.76(d,J=2.4Hz,1H),8.63(s,1H),8.41(d,J=2.3Hz,1H),8.36(d,J=5.7Hz,1H),8.16(s,1H),7.96(s,1H),7.76(s,1H),4.51(m,J=11.8Hz,1H),4.16-3.92(m,1H),2.35-2.14(m,2H),2.09(m,J=13.8Hz,1H),1.63(d,J=11.8Hz,4H);^{19}F NMR(282MHz,MeOD)δ-155.25(s,1H);LCMS(+H):M/Z=439.24。

[3502] 通用方案75

[3503]



[3504] a)$NaBH_4$、MeOH;(b)5-氟-3-(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、2-Me-THF、水、K_3PO_4、Pd(PPh_3)$_4$、XPhos、三(二亚苄基丙酮)二钯,回流;(c)二(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸盐、$^iPr_2NEt$、CH_3CN;(d)(3R)-3-氟代

吡咯烷、$^{i}Pr_2NEt$,CH_3CN;(e)2N LiOH、THF

[3505] (1R,3S)-3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)环己醇(75a)的形成

[3506] 在MeOH(20mL)和二氯甲烷(10mL)中混合(3S)-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]环己酮18e(1.05g,4.31mmol),并且使用外部干冰/丙酮浴冷却至-78℃并用内部温度计监测。30min后,加入一份$NaBH_4$(0.16g,4.31mmol)并继续搅拌。(稍微升温),然后冷却回-78℃。当使反应物升温至室温过夜时,通过HPLC监测反应对起始物料的消耗。用盐水和EtOAc稀释反应。将有机相干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法纯化所得的残留物,以获得1.0g无色泡沫状固体:LCMS方法m201:10-90 $CH_3CN/H2O$,甲酸改性剂,5min,(C18);RT=2.08min,MH+=246.21。

[3507] (1R,3S)-3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)环己醇(75b)的形成

[3508] 用氮气流吹洗于水(6mL)和2-Me-THF(20mL)中的K_3PO_4(2.59g,12.21mmol)30min。加入(1R,3S)-3-[(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)氨基]环己醇75a(1.00g,4.07mmol)和5-氟-3-(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44a(2.03g,4.88mmol),然后用氮气流再吹洗15min。然后将反应加热至70℃,再在氮气下装入三(二亚苄基丙酮)二钯(0.07g,0.08mmol)和X-Phos(0.14g,0.28mmol)。(注意颜色由紫色变成深暗绿色)。加热反应以回流1h又20min。使反应缓慢冷却至室温过夜。用100mL盐水和100mL乙酸乙酯处理混合物并分离这两层。再用EtOAc(50mL)萃取液相。合并的有机层并且通过氟脲嘧啶塞,用Na_2SO_4干燥,澄清并通过旋转蒸发去除溶剂以产生粗产物,然后通过硅胶色谱法(25-50%EtOAc/己烷)纯化粗产物以获得所需产物。

[3509] 2,5-二氧代吡咯烷-1-基((1S,3R)-3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)碳酸盐(75c)

[3510] 向(1R,3S)-3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基)氨基)环己醇75b(0.50g,1.00mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.40mL,10.01mmol)溶液加入于CH_3CN(4mL)中的二(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸盐(1.28g,5.01mmol)并且在室温下搅拌过夜。将反应混合物用于下一反应。使用LCMS方法m201:10-90CH3CN/H2O、甲酸改性剂,5min,(C18);RT=3.73min,MH+=641.43(强)。

[3511] (R)-(1S,3R)-3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)环己基3-氟代吡咯烷-1-羧酸酯(75d)的形成

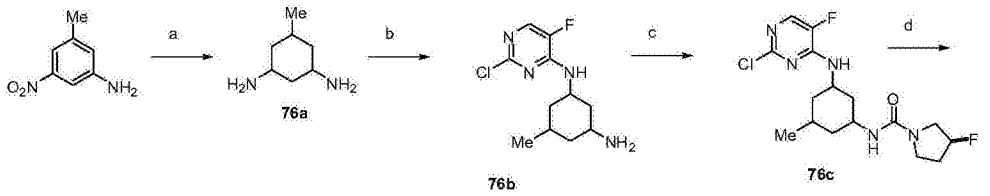
[3512] 向已经在乙腈中的(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)[(1R,3S)-3-[[5-氟-2-[5-氟-1-(对甲苯磺酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]氨基]环己基]碳酸盐75c(0.125g,0.195mmol)加入(3R)-3-氟代吡咯烷(0.445g,4.991mmol),并且在室温下搅拌反应混合物20h。通过HPLC监测反应直至不再有起始物料剩余。在真空中浓缩反应混合物并进行下一反应,无需进一步纯化。

[3513] (S)-(1S,3R)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基)氨基)环己基3-氟代吡咯烷-1-羧酸酯(1151)的形成

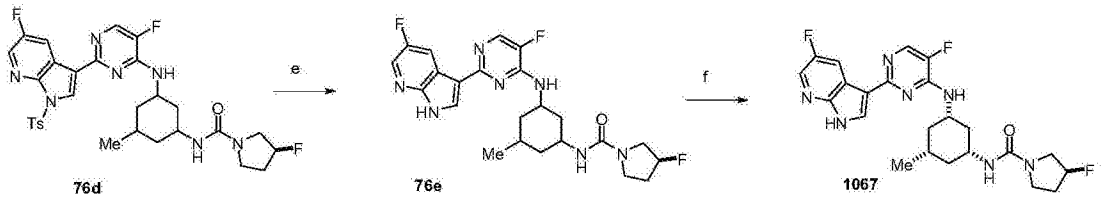
[3514] 向THF(2mL)中的粗(R)-(1S,3R)-3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)环己基3-氟代吡咯烷-1-羧酸酯75d(0.119g,0.019mmol)溶液加入5mL 2N LiOH(10mmol)。在50℃下加热反应混合物2h。将混合物稀释于

饱和氯化铵水溶液(2mL)中，用EtOAc(2x10mL)萃取，用硫酸钠干燥，过滤并在真空中浓缩。用半制备型HPLC，10-70％CH_3CN/H_2O纯化所得的残留物3次；合并均匀的馏分并且在氮气流下去除溶剂，然后在旋转蒸发器上去除残留溶剂以获得74mg所需产物：LCMS RT＝2.15min (M+H)461.51。

[3515] 通用方案76



[3516]



[3517] (a)Rh/Al_2O_3、H_2O，100℃，105个大气压H_2，19h；(b)2,4-二氯-5-氟嘧啶、IPA、MeCN，室温；(c)CDI、$^iPr_2NEt$；(S)-3-氟代吡咯烷、THF，RT，2天；(d)5-氟-3-(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、MeTHF、K_3PO_4、X-Phos、Pd_2dba_3、H_2O，微波，120℃，20min；(e)于MeOH中25％NaOMe，RT，30min；(f)SFC分离

[3518] 5-甲基环己烷-1,3-二胺(76a)的形成

[3519] 将3-甲基-5-硝基苯胺(10.0g，65.7mmol)加入到水(146ml)中，用6N HCl(22.5ml，135.0mmol)和5％铑氧化铝催化剂(1.9g，0.9mmol)处理。将混合物充入105个大气压的氢气并且加热19h至100℃。使反应冷却并通过硅藻土过滤，浓缩至干以产生如同外消旋混合物的5-甲基环己烷-1,3-二胺二盐酸盐(12.9g，64.5mmol)。将盐(6.5g，32.5mmol)溶于异丙基醇(100ml)和乙腈(100ml)中并且用碳酸钾(25.2g，182.0mmol)处理。在室温下搅拌混合物过夜，通过硅藻土过滤并在真空中浓缩以获得2.2g呈褐色油的5-甲基环己烷-1,3-二胺：LCMS RT＝0.41(M+1)128.9。

[3520] N^1-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-5-甲基环己烷-1,3-二胺(76b)的形成

[3521] 向异丙基醇(40ml)和乙腈(40ml)中的5-甲基环己烷-1,3-二胺76a(2.2g，17.2mmol)溶液加入2,4-二氯-5-氟嘧啶(1.4g，8.6mmol)。在室温下搅拌混合物过夜，浓缩至干燥，并且用硅胶纯化，用1-20％甲醇/二氯甲烷洗脱以产生0.6g外消旋N^1-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-5-甲基环己烷-1,3-二胺：^1H NMR(300MHz，MeOD)δ7.85(d，J＝3.5Hz，1H)，4.07(ddd，J＝11.9，7.9，4.1Hz，1H)，3.54(qd，J＝11.3，4.2Hz，1H)，2.82(tt，J＝11.4，3.7Hz，1H)，2.16(dd，J＝15.0，13.0Hz，1H)，1.89(t，J＝13.4Hz，2H)，1.50(dd，J＝76.0，21.9Hz，2H)，1.10(dt，J＝17.9，9.0Hz，1H)，0.99(dd，J＝8.5，5.0Hz，3H)，0.81(ddd，J＝23.8，12.0，8.2Hz，1H)；LCMS RT＝1.24(M+1)259.1。

[3522] (3S)-N-(3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基环己基)-3-氟代吡咯烷-1-甲酰胺(76c)的形成

[3523] 向THF(2.5ml)中的N^1-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-5-甲基环己烷-1,3-二胺76b(0.14g，0.54mmol)溶液加入羰基二咪唑(0.10g，0.60mmol)和$^iPr_2NEt$(0.28mL，1.62mmol)。

在室温下熟化反应2h，并且用(S)-3-氟代吡咯烷盐酸盐(0.07g，0.54mmol)处理。在室温下搅拌反应2天，然后浓缩至干以获得202mg无需纯化而使用的(3S)-N-(3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基环己基)-3-氟代吡咯烷-1-甲酰胺：LCMS RT＝2.46(M+1)374.2，(M-1)372。

[3524] (3S)-3-氟-N-(3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基环己基)吡咯烷-1-甲酰胺(76d)的形成

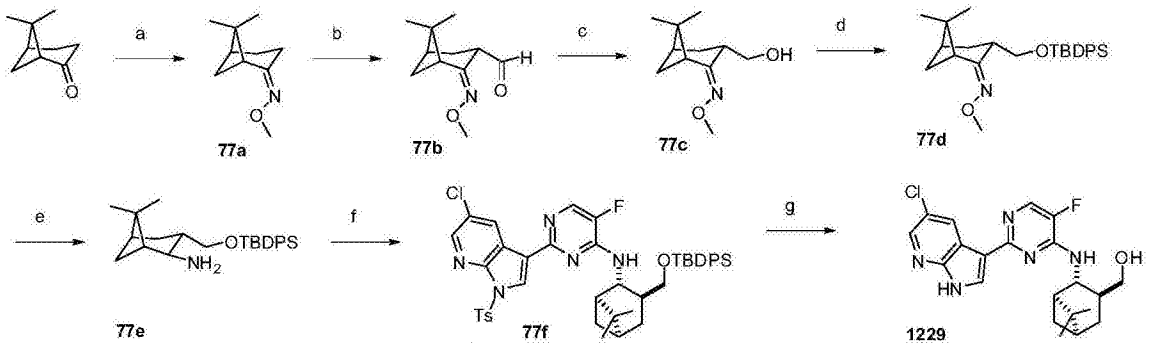
[3525] 向2-甲基四氢呋喃(4ml)中的(3S)-N-(3-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基-环己基)-3-氟代吡咯烷-1-甲酰胺XXc(0.101g，0.270mmol)溶液加入于水(1.2ml)中的磷酸钾(0.090g，0.950mmol)、x-phos(0.027g，0.057mmol)和Pd_2dba_3(0.015g，0.016mmol)。在120℃下于微波中加热反应20min，并且通过florisil垫过滤有机相并在真空中浓缩滤液。用硅胶纯化粗产物，用EtOAc洗脱以获得127mg外消旋(3S)-3-氟-N-(3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基环己基)吡咯烷-1-甲酰胺：LCMS RT＝3.58(M+1)628.3，(M-1)626。

[3526] (S)-3-氟-N-((1R,3S,5R)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基环己基)吡咯烷-1-甲酰胺(76e)的形成

[3527] 向MeOH(2.5ml)中的(3S)-3-氟-N-(3-((5-氟-2-(5-氟-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基环己基)吡咯烷-1-甲酰胺76d(0.090g，0.143mmol)溶液加入于甲醇(2ml)中的25％甲醇钠。在室温下搅拌反应30min并且用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。在真空中去除甲醇并且用EtOAc和水萃取残留物。用硫酸钠干燥有机物并且蒸发至干。通过在手性柱上进行SFC分离纯化所得的粗外消旋物。在真空中浓缩第二种峰值产物以获得32mg呈白色固体的对映异构体纯(S)-3-氟-N-((1R,3S,5R)-3-((5-氟-2-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基环己基)吡咯烷-1-甲酰胺：LCMS RT＝1.89(M+1)474.2，(M-1)472.4；SFC RT＝3.2min.，15％MeOH@5mL/min，在ODH(4.6*100)上，100bar，35C，220nm；^1H NMR(300MHz，DMSO)δ12.26(s，1H)，8.41(dd，J＝9.9，2.8Hz，1H)，8.32-8.18(m，2H)，8.14(d，J＝4.0Hz，1H)，7.53(d，J＝7.6Hz，1H)，6.02(d，J＝7.9Hz，1H)，5.28(d，J＝53.6Hz，1H)，4.35-4.00(m，1H)，3.81-3.09(m，12H)，2.24-1.77(m，J＝41.2，26.1，10.6Hz，4H)，1.74-1.51(m，1H)，1.51-1.22(m，1H)，1.14-0.70(m，4H)。

[3528] 通用方案77

[3529]



[3530] (a)(R)-诺蒎酮、O-甲基羟胺盐酸盐、吡啶、EtOH；(b)nBuLi、THF，-78℃，甲酸乙酯；(c)$NaBH_4$、MeOH；(d)TBDPSCl、咪唑、DMF；(e)BH_3-THF、THF，75℃；(f)5-氯-3-(5-氟-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、$^iPr_2NEt$，75℃；(g)HCl、二氧

杂环己烷

[3531] (1R,5S)-6,6-二甲基二环[3.1.1]庚-2-酮O-甲基肟(77a)的形成

[3532] 向乙醇(70mL)中的(1S,5R)-6,6-二甲基降蒎烷-2-酮(3.09g,22.35mmol)溶液加入O-甲基羟胺盐酸盐(2.05g,24.59mmol)和吡啶(1.29mL,15.92mmol)。加热反应混合物4h至80℃。减压去除溶剂。用1N HCl稀释残留物并且用醚萃取两次。用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤合并的有机相,干燥($MgSO_4$)、过滤,在真空中浓缩以获得3.36g无色油状物(肟异构体的混合物),无需进一步纯化而使用无色油状物。

[3533] (1R,3S,5R)-2-(甲氧基亚氨基)-6,6-二甲基二环[3.1.1]庚烷-3-甲醛(77b)的形成

[3534] 向THF(33mL)中的(1R,5S)-6,6-二甲基二环[3.1.1]庚-2-酮O-甲基肟77a(1.27g,7.59mmol)的冷(-78℃)溶液滴加正丁基锂溶液(3.34mL于己烷中的2.5M溶液,8.35mmol)。在-78℃下搅拌混合物20min后,滴加甲酸乙酯(0.61mL,7.59mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物3h并且通过倒入饱和$NaHCO_3$水溶液中淬灭反应混合物。用EtOAc萃取混合物。干燥($MgSO_4$)有机相,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-20%EtOAc/己烷梯度)纯化所得的残留物,以获得810mg黄色油状物:LCMS RT=3.54(M+H)196.28。

[3535] (1R,3S,5R)-3-(羟基甲基)-6,6-二甲基二环[3.1.1]庚-2-酮O-甲基肟(77c)的形成

[3536] 向甲醇(15mL)中的(1R,3S,5R)-2-(甲氧基亚氨基)-6,6-二甲基二环[3.1.1]庚烷-3-甲醛77b(0.70g,3.58mmol)溶液加入硼氢化钠(0.16g,4.30mmol)。在室温下搅拌30min后,将反应稀释于饱和$NaHCO_3$水溶液中并且用EtOAc萃取。干燥($MgSO_4$)有机相,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-50%EtOAc/己烷梯度)纯化所得的残留物,以获得330mg为肟异构体混合物的所需醇。

[3537] (1R,3S,5R)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-6,6-二甲基-二环[3.1.1]庚-2-酮O-甲基肟(77d)的形成

[3538] 向DMF(6mL)中的(1R,3S,5R)-3-(羟基甲基)-6,6-二甲基二环[3.1.1]庚-2-酮O-甲基肟77c(0.32g,1.60mmol)溶液加入叔丁基二苯基氯硅烷(0.55g,2.00mmol)和咪唑(0.22g,3.20mmol)。在室温下搅拌反应混合物18h。将反应稀释于饱和NH_4Cl水溶液中并且用EtOAc萃取两次。用盐水洗涤合并的有机相两次,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-15%EtOAc/己烷梯度)纯化所得的残留物,以获得200mg的一种肟异构体和197mg的第二种肟异构体。

[3539] (1R,3S,5R)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-6,6-二甲基-二环[3.1.1]庚-2-胺(77e)的形成

[3540] 向THF(3mL)中的(1R,3S,5R)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-6,6-二甲基-二环[3.1.1]庚-2-酮O-甲基肟77d(0.20g,0.46mmol)溶液加入硼烷-THF(1.38mL的1M溶液,1.38mmol)。加热反应18h至75℃。将混合物稀释于1N NaOH(50mL)中并且用EtOAc萃取两次。干燥($MgSO_4$)合并的有机相,过滤并在真空中浓缩以获得178mg无需进一步纯化而使用的无色油状物:LCMS RT=2.53(M+H)408.54。

[3541] N-((1R,2S,3S,5R)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-6,6-二甲基二环[3.1.1]庚烷-2-基)-2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-

胺(77f)的形成

[3542] 向DMF(1.5mL)中(1R,3S,5R)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-6,6-二甲基-二环[3.1.1]庚烷-2-胺77e(0.20g,0.46mmol)和5-氯-3-(5-氟-4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.14g,0.30mmol)的溶液加入二异丙基乙胺(0.11mL,0.61mmol)。加热反应18h至75℃。将混合物稀释于饱和NH_4Cl水溶液并且用EtOAc萃取两次。用盐水洗涤合并的有机相两次,干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(0-5%MeOH/CH_2Cl_2梯度)纯化粗残留物,以获得78mg所需产物。

[3543] ((1R,2S,3S,5R)-2-((2-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-6,6-二甲基二环[3.1.1]庚烷-3-基)甲醇(1229)的形成

[3544] 向乙腈(1.1mL)中的N-((1R,2S,3S,5R)-3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-6,6-二甲基二环[3.1.1]庚烷-2-基)-2-(5-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-4-胺77f(0.037g,0.046mmol)溶液加入HCl(0.221mL于二氧杂环己烷中的4M溶液,0.883mmol)。加热混合物18h至70℃,期间形成沉淀。在真空中浓缩反应并且用CH_3CN研磨3次以获得4mg呈白色固体的所需产物:^1H NMR(300.0MHz,MeOD)δ8.72-8.64(m,1H),8.39(s,1H),8.32(d,J=2.3Hz,1H),8.21(d,J=5.2Hz,1H),4.71(d,J=6.3Hz,1H),3.67-3.57(m,2H),2.33-2.26(m,1H),2.10(m,1H),1.78-1.70(m,1H),1.28-1.25(m,7H)和1.19(s,3H)ppm;LCMS RT=3.13(M+H)416.42。

[3545] 抗流感病毒检测

[3546] 用两种基于细胞的方法进行抗病毒检测:

[3547] 开发了标准细胞病理效应(CPE)检测方法的384孔微量滴定板的改进型式,与Noah等的微量滴定板相似。(Antiviral Res.73:50-60,2006)。简言之,在37℃下用试验化合物和A型流感病毒(A/PR/8/34)在感染复数(近似MOI=0.005)下培育MDCK细胞72h,并且使用ATP检测(CellTiter Glo,Promega Inc.)测量细胞生活力。装有细胞和病毒的对照孔显示细胞死亡,而装有细胞、病毒和活性抗病毒化合物的孔显示细胞存活(细胞保护)。评估试验化合物的不同浓度,一式四份,例如范围为约20μM至1nM。用标准4参数曲线拟合方法制成剂量反应曲线,并且将引起50%细胞保护的试验化合物浓度或相当于50%未感染孔的细胞存活率称为IC_{50}。

[3548] 开发第二种基于细胞的抗病毒检测取决于感染细胞中病毒特异性RNA分子的增殖,用支链DNA(bDNA)杂交方法直接测量RNA水平(Wagaman等,J.Virol Meth,105:105-114,2002)。在这项检测中,最初在96孔微量滴定板的孔中感染细胞,使病毒在感染细胞中复制并且传播到另外的细胞,然后溶解细胞并测量病毒RNA含量。在CPE检测早期停止这项检测,通常在18-36h后,而所有靶细胞仍存活。通过孔溶解产物与固定于检测板孔上的特异性寡核苷酸探针杂交,然后根据试剂盒厂商的说明(Quantigene 1.0,Panomics,Inc.)通过与报告酶连接的另外的探针杂交扩增信号序列定量病毒RNA。使用为A型血凝集共识基因设计的探针测定负链病毒RNA。装有细胞和病毒的对照孔用于限定100%病毒复制水平,并且使用4参数曲线拟合方法分析抗病毒试验化合物的剂量反应曲线。将产生等于50%对照孔的病毒RNA水平的试验化合物浓度称为EC_{50}。

[3549] 病毒和细胞培养方法:将Madin-Darby犬肾细胞(CCL-34American Type Culture Collection)保持在补充了2mM L-谷氨酰胺、1,000U/ml青霉素、1,000μg/ml链霉素、10mM

HEPES和10％胎牛培养基的杜尔贝科改性的伊格尔培养基(DMEM)中。对于CPE检测，在检测前一天，通过胰蛋白酶处理使细胞悬浮并且将50μl细胞分配到384孔板的孔中，每孔10,000个细胞。在检测当天，更换3次含有1μg/ml TPCK处理的胰蛋白酶，无胎牛血清的DMEM洗涤粘附细胞。在含有1μg/ml TPCK处理的胰蛋白酶中加入30$TCID_{50}$的病毒和试验化合物开始检测，最终体积为50μl。在37℃下于5％CO_2潮湿空气中培育板72h。或者，使细胞在如以上的DMEM+胎牛血清中生长，但是在检测当天用胰蛋白酶处理细胞，洗涤2次并悬浮于无血清EX细胞MDCK细胞培养基中(SAFC Biosciences,Lenexa,KS)，并接种于孔内，每孔20,000个细胞。培育5h后，将这些孔用于检测，无需洗涤。

[3550] 从ATCC(VR-1469)获得流感病毒株A/PR/8/34(适应组织培养)。用标准方法在MDCK细胞中制备低传代病毒苗(WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance,2002)，并且通过按以上384孔CPE检测形式测试对MDCK细胞的连续稀释，并且用Karber方法计算结果进行$TCID_{50}$测量。

[3551] 表1-5中总结了某些特定化合物的IC_{50}平均值(全部平均值)：

[3552] A:IC_{50}(全部平均值)<5μM；

[3553] B 5μM≤IC_{50}(全部平均值)≤20μM；

[3554] C IC_{50}(全部平均值)>10μM；

[3555] D IC_{50}(全部平均值)>20μM；

[3556] E IC_{50}(全部平均值)>3.3μM。

[3557] 表1-5中还总结了某些化合物的EC_{50}平均值(全部平均值)：

[3558] A:EC_{50}(全部平均值)<5μM；

[3559] B 5μM≤EC_{50}(全部平均值)≤10μM；

[3560] C EC_{50}(全部平均值)>3.3μM；

[3561] D EC_{50}(全部平均值)>10μM。

[3562] 如表1-5中所见，本发明的许多化合物表现出对A/PR/8/34感染细胞的存活有积极效应并且对A/PR/8/34病毒复制有抑制效应。示例性IC_{50}和EC_{50}值如下：化合物428的IC_{50}为0.03μM；化合物895的IC_{50}为0.0008μM和EC_{50}为0.001μM；化合物833的IC_{50}为5.6μM和EC_{50}为3.5μM。

[3563] 表1：图3化合物的IC_{50}、EC_{50}、NMR和LCMS数据：

[3564]

化合物	IC_{50}	EC_{50}	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1		A	411.38	2.69	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 4.4 Hz, 0.25H), 6.15 (t, J = 4.3 Hz, 0.5H), 5.96 (t, J = 4.3 Hz, 0.25H), 4.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 15.5, 4.2, 4.2 Hz, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 2H)和 1.49 - 1.36 (m, 1H) ppm
2			475	3.58	1H NMR (CD3OD): 1.1-1.3 (3H, m), 1.40-1.50 (3H, m), 1.55-2.10 (4H, m), 2.40-2.45 (1H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.75-4.10 (4H. m). 5.4-5.5 (1H. m), 8.05-8.20 (3H, m), 8.70-8.80 (1H, m)
3			446.14	2.96	1H NMR (DMSO): 1.39 (4H, m), 1.542 (1H, m), 1.74 (2H, m), 2.33 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.88 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.37 (1H, m), 5.21 (1H, m), 6.84 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.60 (2H, m), 8.23 (3H, m), 8.63 (1H, d), 12.33 (1H, s)
4	D		327	1.2	500MHz, MeOD-d4: 8.83(dd,1H), 8.45(s,1H), 8.42(dd,1H), 8.32(d,1H),7.65(d,2H), 7.42(dd,1H), 7.18(d,2H), 4.55(m,1H), 3.4(m,1H), 2.3(s,3H),2.2(m,2H), 1.95(m,2H), 1.5(m,4H)
5			385.3	1.74	
6			401.3	1.68	
7	D		371.1	1.63	
8			421.1	1.82	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 12.98 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.81 - 3.43 (m, 4H), 2.36 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 6H), 0.00 (TMS)
9			403.1	1.69	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 13.01 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.29 - 5.05 (m, 1H), 3.86 - 3.16 (m, 4H), 1.65 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.60 (s, 6H), 0.00 (TMS)
10			403.1	1.74	H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 12.99 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.0 Hz,

[3565]

					1H), 6.65 (s, 1H), 5.29 - 5.05 (m, 1H), 3.87 - 3.15 (m, 4H), 1.64 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H), 0.00 (TMS)
11	A	A	362.2	1.8	
12	D		376.2	1.9	
13	A		362.2	1.8	
14	B	A			(400 MHz, DMSO-d6) : 12.80 (s, 与 D2O 交换, 1H), 8.82 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.46 (br. d, J=6.4 Hz,与 D2O 交换, 1H),4.82 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.27 (五重态, J=6.4 Hz, 1H), 4.14 (五重态, J=5.6 Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H).
15	B	A	461.3	2.68	H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 12.32 (s, 1 H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.19 - 8.15 (m, 1 H), 7.75 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 3.89 (s, 1 H), 3.69 (s, 1 H), 3.53 - 3.45 (m, 2 H), 3.45 (s, 1H), 2.89 - 2.49 (m, 2 H), 1.90-1.68 (m, 3 H), 1.28 (m, 2 H), 1.28 (s, 9 H)
16	D	A	461.3	2.63	H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 12.31 (s, 1 H), 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.20 - 8.15 (m, 2 H), 7.74 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 3.8 Hz, 2 H), 3.71 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 3.53 - 3.35 (m, 3 H), 2.86 (t, J = 10.4 Hz, 1 H), 1.90 (s, 2 H), 1.68 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 1.41 (s, 2 H), 1.28 (s, 9 H),
17	B	A	445.3	3.1	
18	B	A	443.3	2.9	
19	D		503.4	2.8	
20	B		460.4	3	
21	A	A	451.3	2.9	
22	A	A	486.3	2.9	
23	A	A	419.3	2.8	
24	D		463.2	2.8	
25	A	A	490.3	2.6	
26	A	A	476.3	2.5	
27	A	A	446.4	2.7	
28	D	A	461.4	3.3	
29	B		418.3	2.4	
30	B	A	457.3	3.1	
31	A	A	411.2	2.22	(400 MHz, DMSO-d6) : 12.73 (s, 与 D2O 交换, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.65 (d, J= 5.6Hz, 1H), 8.37 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.03-7.89 (m, 4H, D2O 相加变为 d, J = 7.6Hz, 1H), 4.03 -3.98 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.18-1.95 (m, 2H), 1.77-1.23 (m, 6H).
32	A	A	417.4	2.6	
33	A	A	433.3	3	
34	A		431.4	2.8	
35	D		447.4	3.2	

[3566]

36	A	A	439.3	2.7	
37	A	A	403.3	2.4	
38	A	A	457.4	3.1	
39	A	A	444.4	2.6	
40	D		481.3	2.5	
41	A	A	429.3	2.7	
42	D		459.3	3.1	
43	D		460.3	2.4	
44	A	A	471.3	2.8	
45	A	A	433.3	2.4	
46	D		446.3	2.5	
47	A	A	480.3	2.4	
48	D		471.3	2.4	
49	A	A	429.3	2.7	
50	D		469.3	2.3	
51	A	A	472.9	1.7	
52	A	A	441.3	1.9	
53	B		475.3	1.8	
54	B		477.3	1.7	
55	A	A	501.3	2.5	
56	A	A	479.3	2.9	
57	A	A	443.3	2.8	
58	A		483.3	2.9	
59	A	A	429.3	2.7	
60	A	A	527	3.2	
61	A	A	465.3	2.8	
62	A	A	531.3	3.1	
63	D		539.3	3.2	
64	B	A	519.3	3.1	
65	A	A	519.2	3.1	
66	A	A	515.3	3.2	
67	A	A	579.2	3.3	
68	B	A	481.4	3.2	
69	A	A	511.3	3.2	
70	A	A	515.3	3.3	
71	B		495.3	3.4	
72	B		549.3	3.5	
73	B		499.3	3.3	
74	A	A	445.2	3.1	
75	A	A	498.3	3	
76	A	A	510.3	2.9	
77	B		522.3	2.8	
78	A	A	494.3	3	

[3567]

79	B		548.3	3.3	
80	A	A	503.3	1.9	
81	A	A	529.3	2	
82	D		511.3	1.6	
83	D		473.4	1.6	
84	A	A	499.4	2	
85	B	A	501.3	2.1	
86	A	A	501.3	2.1	
87	A	A	501.3	2.1	
88	A	A	561.3	2	
89	A	A	507.2	2.1	
90	A	A	519.2	2.1	
91	A	A	505.3	1.8	
92	A	A	437.2	2.7	
93	A	A	451.2	2.9	
94	A	A	495.3	2.9	
95	A	A	471.3	3.2	
96	B		535.2	2.9	
97	A	A	471.2	2.9	
98	A	A	497.3	2.9	
99	A	A	457.3	3.1	
100	A	A	471.3	3.1	
101	A	A	467.2	2.5	
102	A	A	455.3	2.7	
103	A		509.3	2.8	
104	A	A	485.3	2.8	
105	A	A	445.3	3	
106	A	A	509.3	3	
107	A	A	521.3	3.2	
108	A	A	501.3	2.8	
109	A	A	525.3	2.7	
110	A	A	461.3	2.5	
111	A	A	403.2	2.4	
112	A	A	494.3	3	
113	A	A	495.3	2.8	
114	D		442.5	1.6	
115	D		377.2	1.286	(400 MHz, DMSO-d6) : 12.99 (m, 与 D2O 交换, 1H), 9.01 (m, 与 D2O 交换, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (重叠 s, 1H), 8.29 (重叠 br.s, 与 D2O 交换,1H), 7.50-7.20 (m, 与 D2O 交换, 1H), 4.47 -4.40 (m, 1H), 3.53 -3.45 (m, 1H), 2.19 (br. d, J=10.0 Hz, 1H), 2.08 (br. d, J=10.4 Hz, 1H), 1.84 (br. d, J=10.4 Hz, 2H), 1.60-1.29 (m, 4H).
116	D		357.2	3.267	(400 MHz, DMSO-d6) : 12.70 (br. 峰值, 与 D2O 交换, 1H), 8.72

[3568]

					(s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20-8.06 (重叠峰值，与 D2O 交换, 1H, + 就杂质而论), 7.47 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.35-7.0(重叠 m, 与 D2O 交换, 2H), 7.10 (重叠 d, J=8.0 Hz, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.18-1.35 (m, 8H).
117	A	A	486.3	2.8	
118	B		504.2	2.6	
119	A	A	445.4	3.1	
120	A	A	552.4	3.2	
121	D		446.4	2.2	
122	A	A	443.3	2.9	
123	B	A	461.5	3.4	
124	A	A	439.3	3.1	
125	A	A	490.4	2.6	
126	A	A	451.3	2.9	
127	A	A	457.3	3.1	
128	A	A	460.4	3	
129	A	A	486.4	2.9	
130	A		500.6	2	
131	A	A	462.7	1.6	
132	D		449.7	2.2	
133	D		405.3	2.3	
134	B		457.3	3.1	
135	D		433.4	2.5	
136	D		469.3	3.2	
137	D		465.4	3.1	
138	D		459.3	2.8	
139	D		465.3	3.2	
140	D		459.3	2.9	
141	D		433.5	1.4	
142	A	A	541.5	2.8	
143	A	A	479.4	2.9	
144	D	A	533.3	3	
145	A	A	507.3	2.9	
146	A	A	533.3	3	
147	A	A	533.3	3.2	
148	A	A	509.3	3	
149	A	A	509.4	3	
150	B		557.3	3.2	
151	A	A	501.4	2.9	
152	A	A	501.2	2.9	
153	A	A	495.3	2.8	
154	B	A	525.4	2.8	
155	A	A	479.4	2.9	

[3569]

156	A	A	499.4	3	
157	A	A	493.1	2	
158	A		510	2	
159	B	A	418.3	2.3	
160	D	A	451.4	2.1	
161	D	A	463.4	2.8	
162	D	A	480.3	2.8	
163	B	A	467.4	3.1	
164	D	A	443.5	3	
165	D		472.5	2.8	
166	B	A	419.5	2.9	
167	D	B	444.4	2.7	
168	B	A	432.3	2.6	
169	D	B	490.5	2.7	
170	D	A	446.4	2.7	
171	D	B	433.3	3	
172	D		495.5	3.2	
173	A	A	403.3	2.5	
174	D		495.6	2.8	
175	A	A	418.5	2.4	
176	D	A	467.3	2.3	
177	A	A	444.4	2.7	
178	A	A	446.4	2.8	
179	A	A	403.4	2.5	
180	A	A	451.3	2.9	
181	B	A	443.4	3	
182	A	A	432.3	2.6	
183	B	A	433.3	3	
184	D		495.5	2.7	
185	A	A	463.4	2.8	
186	A	A	472.4	2.8	
187	A	A	480.3	2.8	NMR 1H (CDCl3): 8.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 1.3-3.7 (m, 15H).
188	A	A	419.4	2.9	
189	A	A	490.5	2.7	
190	B		495.4	3.1	
191	A	A	446.3	2.7	
192	A	A	460.4	2.9	
193	B	A	474.4	3.1	
194	A	A	431.2	2.9	
195	B		513.2	2.5	
196	A	A	432.1	2.6	
197	A	A	446.2	2.7	

[3570]

198	A	A	453.1	2.9	
199	A	A	439.1	2.8	
200	A	A	453.1	2.9	
201	D	A	481.1	2.6	
202	A	A	478.2	2.7	
203	A	A	458.2	2.8	
204	A	A	462.2	2.5	
205	A	A	476.2	2.6	
206	A		327.2	1.85	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.14 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 3H), 7.81 (s, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.74 (s, 1H)和 1.92 - 1.49 (m, 8H) ppm
207	A	A	328.2	2.22	
208	A	A	417.2	1.9	
209	A	A	483.1	2	
210	D	B	533.1	2.2	
211	B		369.3	2.27	
212	A		383.3	2.42	
213	D		417.3	2.45	
214	D		447.3	2.35	
215	D		384.3	2.27	
216	D		355.3	2.08	
217	B		355.3	1.93	
218	A	A	369.4	2.08	
219	D		383.3	2.23	
220	A		384.3	2.12	
221	B		417.3	2.34	
222	D		447.3	2.25	
223	B		369.3	2.12	
224	B		383.3	2.27	
225	B		397.4	2.38	
226	A		431.3	2.49	
227	B		461.3	2.49	
228	B		398.3	2.31	
229	D		370.3	2.05	
230	D		384.3	2.23	
231	D		398.3	2.35	
232	B		432.3	2.6	
233	B	A	370.3	1.9	
234	B		384.3	2.04	
235	B		398.3	2.2	
236	B		432.4	2.38	
237	B		384.3	2.05	
238	B		398.3	2.19	

[3571]

239	D		369.3	2.27	
240	D		383.3	2.43	
241	B		417.3	2.48	
242	D		447.3	2.45	
243	D		384.4	2.26	
244	D		355.3	1.97	
245	B		369.3	2.08	
246	D		383.3	2.19	
247	D		384.3	2.15	
248	D		370.3	2.05	
249	D		384.3	2.23	
250	D		396.5	2.36	
251	B		432.3	2.64	
252	D		370.4	1.89	
253	D		382.4	1.99	
254	D		398.3	2.12	
255	B		432.4	2.37	
256	B		369.3	2.2	
257	B		383.3	2.31	
258	B		397.3	2.46	
259	B		431.3	2.42	
260	D		461.3	2.36	
261	B		398.3	2.35	
262	D		412.4	2.27	
263	B		446.3	2.6	
264	B		384.3	2.12	
265	D		398.4	2.23	
266	B		412.3	2.38	
267	B		446.4	2.6	
268	B		369.3	2.08	
269	B		383.3	2.27	
270	B		397.3	2.42	
271	B		431.4	2.49	
272	D		461.3	2.46	
273	B		398.3	2.31	
274	B		384.3	2.05	
275	B		398.4	2.2	
276	D		412.4	2.31	
277	A	A	328.2	1.56	
278	D		465.1	2.4	
279	A	A	443.2	2.1	
280	A	A	471.2	2.1	
281	A	A	455.2	2.1	

[3572]

282	A	A	486.1	2	
283	B		578.2	2.4	
284	A	A	458.2	2	
285	D		498.2	1.6	
286	D		516.2	1.7	
287	D		488.2	1.9	
288	B		488.2	1.9	
289	D		501.2	1.6	
290	B		529.2	1.8	
291	D		488.2	1.9	
292	D		481.2	1.6	
293	A	A	493.2	3.1	
294	D		485.2	3.3	
295	A	A	431.2	2.9	
296	B				(400 MHz, CDCl3) : 8.85 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.19 (br. 峰值, 1H), 5.16 (五重态, J = 7.6Hz, 1H), 3.78-3.50 (连续 m, 4H), 2.16-1.91(连续 m, 4H), 1.58 (d, J = 7.6Hz, 3H)
297	B				(400 MHz, CDCl3) : 8.95 (br.峰值，与 D2O 交换, 1H), 8.83 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, D2O 相加变为 s,1H), 8.07 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.40(br. d, J = 5.6Hz, 1H), 5.16 (五重态, J = 6.8Hz, D2O 相加变为 q, J = 6.8Hz, 1H), 3.07-3.50 (连续 m, 4H), 1.70-1.60 (连续 m, 6H), 1.55 (d, J = 6.4Hz, 3H)
298	D				(400 MHz, CDCl3) : (400 MHz, CDCl3) : 9.15 (br.峰值, 与 D2O 交换, 1H), 8.83 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.29 (d, J 6.4Hz, 与 D2O 交换, 1H), 5.30 (五重态, J = 6.8Hz, D2O 相加变为 q, J = 6.8Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 4H), 2.60-2.40 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.57 (d, J= 7.2 Hz, 3H).
299	D				(400 MHz, CDCl3) : 9.15 (br. 峰值, 与 D2O 交换, 1H), 8.83 (br. s , 1H), 8.30 (br. s, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 6.99 (br. s, 与 D2O 交换, 1H), 5.40 -5.30 (m, 1H), 3.90-3.40 (m, 8H), 2.14 (s, 3H), 1.57 (d 与湿度重叠, J= 7.2 Hz, 3H).
300	B				(400 MHz, CDCl3) : 9.10 (br.峰值, 与 D2O 交换, 1H), 8.83 (br. s, 1H), 8.30 (br. s, 1H), 8.11 (br. s, 1H), 8.09 (d, J = 1.2Hz, 1H), 6.24 (br. d, J = 5.2Hz, 与 D2O 交换, 1H), 5.30 (五重态, J = 7.2Hz, D2O 相加变为 q, J = 6.8Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 8H), 1.54 (重叠 d, J= 7.2 Hz, 3H).
301	B		460.4	1.712	(400 MHz, DMSO-d6, 7) : 8.69 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.16 (br.s, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 3.82-3.25 (m, 8H), 1.93 (br. s, 3H), 1.80-170 (m, 2H), 1.43 (d, J=6.8 Hz, 3H).

[3573]

302	B				(400 MHz, DMSO-d6) : 8.56 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.31 (br. s, 1H), 8.13 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.17 (dq, J=7.6, 6.8 Hz, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.67-3.49 (m, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.57 (d, J=6.8 Hz, 3H).
303	D				(400 MHz, DMSO-d6) :9.375 (br. 峰值, 与 D2O 交换, 1H), 8.84 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.36 (br. d, J = 6.8Hz, 1H), 5.33 (q,J= 6.8 Hz, 1H), 3.71-3.61 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 6H), 1.56 (d, J=6.4 Hz, 3H).
304	D				(400 MHz, DMSO-d6) : 9.09 (s, 与 D2O 交换, 1H), 8.83 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.31 (br. s, 1H), 8.12 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 6.8Hz, 与 D2O 交换, 1H), 5.31 (dq J=7.2, 6.8 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 4H), 2.55-2.40 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.56 (d,J=7.2 Hz, 3H).
305	A	A	460.3	2.58	
306	A	A	453.2	2.5	
307	D		462.3	2.418	(400MHz, CDCl3): 8.90 (br. s, 与 D2O 交换, 1H), 8.80 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.20 (br. s, 与 D2O 交换, 1H), 5.40-5.35(m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.90-3.40 (连续 m, 8H), 1.58 (d, J = 7.6Hz, 3H)
308	D				(400MHz, CDCl3): 9.11 (s, 与 D2O 交换, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 2H), 6.17 (br. s, 与 D2O 交换, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.90-3.40 (连续 m, 8H), 2.14 (s,3H), 1.59 (重叠 d, J = 6.4Hz, 3H)
309	B				(400MHz, DMSO-d6): 12.07 (s, 与 D2O 交换, 1H), 8.69 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.6Hz, 1H), 8.17 (重叠 br. s, 1H), 7.16 (br. s, 1H), 5.20-5.05 (m, 1H), 3.90-3.40 (连续 m, 8H), 2.56 (s 与 DMSO-d6 信号重叠, 3H), 1.43(br. s, 3H), 1.40-1.20 (m, 2H)
310	D				(400MHz, CDCl3): 9.28 (s, 与 D2O 交换, 1H), 8.81 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.3Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.22 (br. d, J = 6.4Hz, 1H), 5.32 (五重态, 6.4Hz, D2O 相加变为 q, J = 6.4Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68- 3.49 (连续 m, 8H), 1.57 (d, J = 6.4Hz, 3H)
311	D				(400MHz, CDCl3): 9.04 (s, 与 D2O 交换, 1H), 8.81 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.29 (br. d, J = 2.0Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.09 (d, J = 3.2Hz, 1H) , 6.23 (br. d, J = 6.8Hz, 1H), 5.31 (五重态, J = 6.8Hz, D20 相加变为 q, J = 6.8Hz, 1H), 3.68- 3.49 (连续 m, 8H), 1.57 (d, J = 6.8Hz, 3H)
312	A	A			(400MHz, CDCl3):9.72 (s, 与 D2O 交换, 1H), 8.83 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.08 (d, J = 4.4Hz, 1H), 6.07 (d, J = 7.6Hz, 与 D2O 交换, 1H), 4.95 (五重态, J = 7.2Hz, 1H), 4.68 (q, J = 7.6Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.4Hz, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.54 (d, J

[3574]

					= 7.2Hz, 3H).
313	B	A			(400MHz, DMSO-d6, 80oC): 12.07 (s, 与 D2O 交换, 1H), 8.71 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.17 (br. s, 1H), 7.14 (br. s , 与 D2O 交换, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 8H), 1.54 (d, J = 7.2Hz, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H)
314	B	B			(400MHz, CDCl3):9.80 (s, 与 D2O 交换, 1H), 8.83 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.08 (d, J = 4.4Hz, 1H), 6.08 (d, J = 6.4Hz, 与 D2O 交换, 1H), 4.95 (五重态, J = 7.2Hz, 1H), 4.68 (q, J = 7.6Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.55 (d, J = 7.2Hz, 3H).
315	B	D			(400MHz, DMSO-d6, 80oC): 12.08 (s, 与 D2O 交换, 1H), 8.69 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.16 (br. s, 1H), 7.14 (br. d , J = 7.2Hz, 与 D2O 交换, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 8H), 1.46 (d, J = 7.2Hz, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H)
316	B	A	453.3	2.48	
317	B	A	415.1	2.7	
318	D	A	431.1	2.9	
319	D	A	429.1	2.8	
320	B	B	433.1	2.5	
321	B	A	439.1	2.7	
322	D	A	453.1	2.9	
323	D	A	446.2	2.7	
324	B	A	432.2	2.6	
325	B	A	429.2	2.7	
326	B	A	445.2	3	
327	A	A	447.2	1.8	
328	D		467.1	2.2	
329	D		481.2	2.3	
330	A	A	501.1	2.2	
331	A	A	465.1	2.2	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 9.2, 13.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 6.3, 13.8 Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.87 - 1.66 (m, 6H)和 1.00 - 0.92 (m, 4H) ppm
332	A	A	431.2	2	
333	B		417.4	2.7	
334	B		431.4	2.85	
335	D		457.3	3.14	
336	D		465.4	3.03	
337	B	A	439.3	2.66	

[3575]

338	D		467.3	2.93	
339	B		446.3	2.85	
340	A	A	403.3	2.6	
341	D		383.4	2.3	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.47 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.49 - 8.23 (m, 3H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 4.7, 8.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 19.5 Hz, 2H), 2.10 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 6H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 2H)和 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm
342	D		397.4	2.48	
343	D		423.4	2.71	
344	D		431.4	2.67	
345	D		405.3	2.3	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.47 (s, 1H), 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45 - 8.34 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 4.8, 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.25 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.95 - 1.62 (m, 6H)和 1.49 - 1.24 (m, 2H) ppm
346	D		433.3	2.56	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.41 (s, 1H), 8.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 6H), 1.59 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.47 - 1.24 (m, 2H)和 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
347	D		412.4	2.41	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.47 (s, 1H), 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45 - 8.34 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 4.8, 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.25 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.95 - 1.62 (m, 6H)和 1.49 - 1.24 (m, 2H) ppm
348	D		369.4	2.19	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.53 (s, 1H), 8.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 24.3 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.73 (s, 3H)和 1.43 - 1.14 (m, 4H) ppm
349	D		417.3	2.74	
350	B		417.3	2.74	
351	D		457.3	3.11	
352	D		465.3	3.03	
353	D		439.4	2.74	
354	D		467.3	3.04	
355	D		446.3	2.81	
356	D		383.4	2.33	
357	D				(400 MHz, CDCl3, 75oC) : 12.07 (br. s 与 D2O 交换, 1H), 8.69 (s, J=2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, J=4.0 Hz, 1H), 8.19 (s, J=4.0 Hz, 1H), 8.15 (br. s, 1H), 7.15 (br. s, 与 D2O 交换, 1H), 5.20-5.10 (q, 1H), 3.62-3.55 (m, 8H), 3.03 (s, 3H), 1.76 (d, J=2.4 Hz, 2H), 1.43-1.41 (d, J=8.0Hz, 3H).
358	D		397.4	2.45	
359	D		423.4	2.67	

[3576]

360	D		431.4	2.63	
361	D		405.3	2.37	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.54 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.43 - 8.36 (m, 3H), 7.32 (dd, J = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.79 - 1.73 (m, 2H)和 1.64 - 1.15 (m, 4H) ppm
362	D		433.3	2.63	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.43 (s, 1H), 8.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.38 - 8.33 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 4.7, 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.07 - 2.89 (m, 2H), 2.07 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.61 - 1.33 (m, 6H)和 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
363	D		431.3	2.88	
364	D		457.3	3.11	
365	D		465.3	3.03	
366	A	A	439.2	2.74	
367	B		467.3	2.99	
368	D		446.3	2.81	
369	D		431.3	2.85	
370	D		412.4	2.41	
371	D		412.2	1.78	
372	B	B	424.2	1.87	
373	B	D	398.2	1.69	
374	D		384.2	1.61	
375	B	B	412.2	1.8	
376	B		327.14	1.46	
377	D		313.33	1.38	
378	D				(300 MHz, DMSO-d6) : 12.35 (br. s, 与 D2O 交换, 1H), 8.72 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.80 (br. s, 与 D2O 交换, 1H), 7.10 (s, 与 D2O 交换, 1H), 2.27-2.11 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.40-1.18 (m, 3H).
379	B	A	361.3	2.3	1H NMR (300.0 MHz, McOD) d 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 4.94 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.68 - 2.54 (m, 1H)和 2.37 - 2.23 (m, 1H) ppm
380	B		347.3	2.27	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 8.7, 10.6 Hz, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 2H)和 2.48 - 2.31 (m, 1H) ppm
381	A	A	439.3	2.72	
382	A	A	453.3	2.86	
383	A	A	507.3	3.01	
384	A		439.3	2.72	

[3577]

385	A		453.3	2.82	
386	A		465.3	2.9	
387	B		507.2	2.49	
388	D		453.4	1.84	
389	A	A	425.3	1.8	
390	A	A	467.3	2.1	
391	A	A	451.3	1.9	
392	A	A	493.5	2.3	
393	A	A	439.3	1.8	
394	A	A	453.3	1.9	
395	A	A	429.3	1.9	
396	A	A	433.3	1.7	
397	A	A	375.36	2.21	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.19 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.17 (MeOH), 2.89 (s, 3H), 2.50 (DMSO), 2.18 - 2.15 (m, 1H)和 1.99 (d, J = 7.4 Hz, 2H) ppm
398	A	A	411	1.7	
399	A		425	1.8	
400	B		439	1.9	
401	B		437	1.9	
402	B		453	2.1	
403	B		465	2.1	
404	D		439	2	
405	B		411	1.7	
406	D		453	2.1	
407	D		425	1.8	
408	D		439	1.9	
409	B		437	1.9	
410	B		439	2	
411	A	A	361.4	1.94	
412	A	A	376.4	3.53	
413	D		361.3	2.41	
414	A	A	361.3	2.46	
415	D		387	1.5	
416	A	A	361.3	1.56	
417	A	A	375.3	1.68	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.33 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 6.3, 10.5 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.13 - 1.85 (m, 4H), 1.66 - 1.52 (m, 1H)和 1.40 - 1.20 (m, 1H) ppm
418	A		421.37	1.79	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 13.05 (s, H), 9.30 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18

[3578]

					(d, 1H), 6.83 (s, H), 6.72 (d, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.76(m, 1H) 3.46 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.20 (t, 3H)和-0.00 (TMS) ppm
419	A	A	449.39	2.08	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.08 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.60 (d, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.91 (s, H), 4.30 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.76(m, 1H) 3.46 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.61 (dd, 4H), 1.47 (m, 2H), 0.86 (t, 3 H)和-0.00 (TMS)
420	D		461	2.83	
421	B		447	1.8	
422	D		433	1.8	
423	D		425	2	
424	D		447	1.8	
425	A	A	419.21	2.13	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.02 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.44 - 8.40 (m, 2H), 7.26 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.66 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 9.6 Hz, 2H)和 1.47 - 1.34 (m, 4H) ppm
426	A	A	419.5	2.53	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.56 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.80 - 5.63 (m, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.66 - 3.45 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 46.9 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H)和 1.56 - 1.23 (m, 4H) ppm
427	D		432.4	2.69	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.59 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.31 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 10.4 Hz, 2H)和 1.60 - 1.32 (m, 4H) ppm
428	A	A	439.4	2.71	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.54 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.52 (brs, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.09 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.78 (brs, 2H)和 1.49 - 1.39 (m, 4H) ppm
429	B		403.4	2.57	
430	A		418.5	2.57	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.61 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 4H), 6.12 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.91 - 5.83 (m, 1H), 4.29 - 4.13 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.93 (d, J = 12.8 Hz, 1H)和 1.74 - 1.53 (m, 7H) ppm
431	A		432.4	2.77	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.54 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 - 8.29 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 5.72 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 2.76 (s, 6H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 4H)和 1.55 - 1.45 (m, 2H) ppm
432	D		419.4	2.85	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.54 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.87 (d, J =

[3579]

					10.9 Hz, 2H), 1.71 - 1.65 (m, 4H)和 1.43 (d, J = 7.4 Hz, 2H) ppm
433	A	A	403.4	2.41	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.03 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 2.20 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.74 (s, 3H)和 1.52 - 1.36 (m, 4H) ppm
434	A	A	389.4	1.6	
435	A	A	403.4	1.8	
436	A		417.4	1.9	
437	D		431.4	2	
438	A	A	418.4	1.7	
439	A	A	432.4	1.8	
440	A	A	405.4	1.8	
441	B		419.4	1.9	
442	B		433.4	2.1	
443	A	A	461.3	1.8	
444	A	A	445.4	1.7	
445	A		429.4	1.9	
446	D		448.4	1.7	
447	D		449.3	2	
448	D		469.3	1.9	
449	B		419.4	1.7	
450	B		431.4	1.7	
451	B		415.4	1.8	
452	A	A	403.14	1.261975	
453	A	A	419	1.178428	
454	A	A	439.11	1.548667	
455	A	A	418.16	1.690093	
456	A	A	432.17	1.518183	
457	A	A	403.22	1.57	
458	A	A	418.16	0.76	
459	A	A	432.17	1.46	
460	A	A	389.14	2.01	
461	A	A	389.14	2.05	
462	B	A	403.15	2.24	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.35 (s, 1H), 8.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.28 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 6.9, 10.7 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 11.4, 15.5 Hz, 1H), 3.49 - 3.17 (m, 5H), 2.08 (d, J = 13.1

[3580]

					Hz, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 3H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.42 (m, 1H)和 1.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm
463	D	A	475.2	2.26	DMSO d-6: 13.21 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.75 (m, 1 H), 3.46 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 3H), 2.27 - 1.45 (m, 12H), 1.28 - 1.24 (m, 2H), -0.00 (s, H) ppm
464	A	A	435.14	2.03	DMSO d-6: 13.21 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.75 (m, 1 H), 3.46 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 3H),2.2-2.1(m, 1H), 1.85-2.0(m, 1H), 1.72-1.57(m, 4H), 0.95(t, 3H)
465	B		435.14	2	DMSO d-6: 13.21 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.25(m, 1H), 3.79(m, 1H), 3.53(m, 1H), 3.37(m, 1H), 3.17(m, 1H), 2.14(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.66-1.60(m, 1H), 1.21(d, 6H).
466	B		407.12	1.85	DMSO d-6: 13.21 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.4(m, 1H), 3.75(d, 1H), 3.4(m, 1H), 3.1(m, 1H), 2.9(s, H), 2.10-1.9(m, 2H), 1.8-1.65(m, 2H).
467	D		431.4	1.6	
468	B		391.3	1.6	
469	D		465.3	2.3	
470	D		479.3	2.3	
471	A		375.3	1.6	
472	B		405.3	1.6	
473	B		431.3	1.6	
474	D		446.3	1.4	
475	D		461.3	2.6	
476	B		391.3	2.6	
477	D		419.4	2	
478	B		431.3	1.6	
479	D		479.3	2.3	
480	A		375.3	1.6	
481	B		405.3	2.2	
482	A		431.3	1.6	
483	D		446.3	1.4	
484	B		461.3	2.6	
485	B		371.46	1.89	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.09 (s, H), 9.3 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 6.66 - 6.58 (m, 1H), 4.5(d, 1H), 4.43-4.05 (m, 1H), 4.29 (s, H), 3.88 (d, 2H), 3.34 - 3.08 (m, 2H), 2.13 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.91 1.56 (m, 3H), 0.00 (TMS)
486	B		401.48	1.87	
487	B		443.9	1.97	

[3581]

488	D		415.5	1.9	
489	A		413.51	2.12	
490	A	A	385.43	1.7	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.12 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.29 (d, 1 H), 4.04 (d, 1H), 3.80 - 3.32 (m, 3H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.8-1.6 (m, 2H), 1.55 - 1.24 (m, 2H)和-0.00 (TMS) ppm
491	A		415.43	1.7	
492	B		457.49	1.79	
493	A	A	429.46	1.74	
494	B		427.52	1.92	
495	B		401.48	1.83	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.12 (s, 1H), 9.44 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.14 (d, J = 7.2 Hz, H), 6.80 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.9(dd, 1H) 3.76 (dd, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 3H), 3.47 -(s, 3H), 3.05-2.8 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 2H)和-0.00 (TMS) ppm
496	B		439.3	1.8	
497	A	A	403.3	1.7	
498	A		419.3	1.9	
499	A	A	432.5	1.8	
500	A	A	357.62	1.62	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.02 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.66 (d, 1 H), 8.42 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.06 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.05 - 4.99 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.36 (d, H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 2.50 (qn, J = 1.8 Hz, H), 2.00 - 1.80 (m, 4H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.28 (s, H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, H)和 0.00 (TMS) ppm
501	B		341.38	1.56	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.96 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.46 - 8.41 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.50 (qn, J = 1.8 Hz, H), 2.03 - 1.86 (m, 4H), 1.64 (t, 1H), 1.36 (t, 1H)和-0.00 (TMS) ppm
502	A	A	409.3	2.6	
503	A		361.2	2.17	
504	B	A	403.3	2.85	
505	B		497.72	3.05	
506	A	A	418.5	2.09	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.06 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 2H), 4.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.81 (qn, J = 6.1 Hz, 1H), 3.59 - 3.39 (m, 2H), 3.18 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 16 Hz, 3H)和 2.12 - 1.67 (m, 6H) ppm
507	A	A	390.42	1.69	
508	D		397.37	1.59	
509	A	A	404.45	1.67	

[3582]

510	D		343.39	0.65	
511	D		343.42	1.29	
512	D	B	361.3	2.36	
513	B	A	377.46	1.89	
514	A	A	418.78	1.26	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.40 - 1.25 (m, 2H)和-0.00 (TMS) ppm
515	D		463.5	2.47	1H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 10.38 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.26 (s, CDCl3), 6.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.62 (m, 6H), 3.55 (dd, J = 2.4, 12.1 Hz, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 1H)和 1.40 - 1.22 (m, 9H) ppm
516	B		419.4	1.91	
517	B		448.54	2.26	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.54 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.93 - 3.74 (m, 3H), 3.51 - 3.47 (m, 2H), 3.39 - 3.20 (m, 2H), 2.95 (dd, J = 6.2, 13.1 Hz, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 2H)和 0.76 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
518	D		445.6	3.3	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.96 - 1.76 (m, 4H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H)和 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm
519	B		417.49	2.95	
520	D		445.58	2.26	
521	B		417.53	2.34	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.53 (ddd, J = 7.1, 11.1 Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.30 - 2.26 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 2H)和 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
522	D		375.46	1.68	
523	D		389.54	1.72	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.82 - 4.72 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.33 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 2H)和 1.75 - 1.48 (m, 4H) ppm
524	A	A	362.48	1.95	
525	A	A	421.52	1.48	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.03 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.47 - 2.25 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 1.99 -

[3583]

					1.90 (m, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 2H)和 1.45 (m, 1H) ppm
526	B	A	421	2.36	
527	D	D	435.1	2.49	
528	B	D	447.1	2.64	
529	B	D	433.1	2.45	
530	D	B	447.1	1.93	
531	B	A	445.1	2.56	
532	B	A	441	2.4	
533	B	A	467	2.4	
534	B	A	406	1.96	
535	B	D	434.1	2.17	
536	B	D	448.1	2.34	
537	A	A	435.54	1.56	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.35 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 4.5, 8.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.36 - 3.20 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.03 - 2.97 (m, 1H), 2.76 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.44 - 2.14 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.44 (m, 1H)和 1.23 - 1.15 (m, 1H) ppm
538	A	A	419.55	1.61	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.53 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 2.5, 5.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.84 - 3.55 (m, 2H), 3.40 - 2.80 (m, 3H), 2.14 - 1.90 (m, 3H), 1.80 - 1.74 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.43 - 1.23 (m, 2H)和 0.96 - 0.85 (m, 3H) ppm
539	B	A	403.44	2.13	
540	A	A	361.5	1.43	
541	A	A	390.46	2.43	
542	B	B	361.37	1.42	
543	A	A	417.44	2.52	
544	D	A	389.42	1.94	
545		A	376.46	375.13	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.31 (dd, J = 5.9, 8.6 Hz, 1H), 1.89 - 1.35 (m, 8H), 1.17 (s, 3H)和 0.00 (TMS) ppm
546		A	419.49	418.17	1H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.60 (s, H), 8.87 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.17 (d, J = 2.7 Hz, H), 8.09 (d, J = 3.3 Hz, H), 8.04 (s, H), 7.28 (s, H), 5.34 (d, J = 11.5 Hz, H), 4.45 - 4.42 (m, H), 3.09 (d, J = 11.3 Hz, H), 2.98 (s, H), 2.90 (d, J = 0.5 Hz, H), 2.72 (d, J = 12.9 Hz, H), 2.62 (d, J = 6.3 Hz, H), 2.40 (s, H), 1.94 (d, J = 11.6 Hz, H), 1.86 - 1.72 (m, H), 1.62 (s, H), 1.27 (s, H)和 1.22 (s, H) ppm
547		A	403.22	3.99	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1, 1H), 4.23 (t, J = 11.4, 1H), 3.90 (t, J = 11.4,

[3584]

					1H), 2.35 (d, J = 11.6, 1H), 2.20 (d, J = 12.5, 1H), 2.00 (d, J = 15.9, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (dd, J = 26.3, 13.2, 1H), 1.53 -1.06 (m, 3H) ppm LCMS
548		A	419.46	2.82	
549		A	432.5	2.6	
550		A	449.48	448.18	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.33 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 2H), 6.72 - 6.62 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 4.2, 10.0 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 1H), 3.22 (d, 3H), 2.88 - 2.42 (m, 4H), 2.41 - 2.25 (m, 4H), 1.93 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H)和-0.00 (TMS) ppm
551		A	463.51	462.19	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.43 - 2.11 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.52 - 1.40 (M, 1H), 1.10 - 0.99 (m, 6H)和 0.00 (TMS) ppm
552		A	376.23	2.22	CD3OD: 8.7(d, 1H), 8.45(s, 1H), 8.35(d, 1H), 8.25(d, 1H), 4.37(t, 1H), 3.58-3.48(m, 1H), 3.4(s, 3H), 2.55(dd, 1H), 2.23-2.1(m, 2H), 2.05-1.95(m, 1H), 1.7-1.4(m, 3H), 1.35-1.25(m, 1H), 0.00(TMS)
553	A	A	390.35	2.05	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.71 - 1.29 (m, 4H)和 1.37 (m, 污染物) ppm
554	C	B	390.41	2.3	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 1.94 - 1.89 (m, 2H) 和 1.74 - 1.36 (m, 4H) ppm
555	C	A	375	1.93	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 5.8, 14.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 4.3, 14.3 Hz, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 3H), 1.80 (m, 3H)和 1.48 - 1.39 (m, 4H) ppm
556	C	A	446.8	2.8	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.97 - 1.77 (m, 5H) 和 1.43 - 1.35 (m, 4H) ppm
557		A	452.6	2.8	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 4.5, 13.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 7.1, 13.8 Hz, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.18 - 1.90 (m, 2H), 1.79 - 1.74 (m, 2H)和 1.50 - 1.25 (m, 4H) ppm
558	A	A	376.2	2.49	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.98 (dd, J

[3585]

					= 7.2 Hz, 1H), 2.27 - 2.03 (m, 5H)和 1.86 - 1.76 (m, 1H) ppm
559	A	A	389.8	2.27	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 - 8.35 (m, 2H), 8.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.14 - 1.80 (m, 4H)和 1.68 - 1.54 (m, 3H) ppm
560	C	D	418.46	3.21	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.95 (s, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.89 - 1.35 (m, 7H)和 1.04 - 0.99 (m, 3H) ppm
561	B	A	418.41	2.73	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.95 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.89 - 1.32 (m, 7H)和 1.00 (m, 3H) ppm
562 (对映异构体 1)	C	A	376.43	8.62	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 1.90 - 1.33 (m, 8H)和 1.15 (s, 3H) ppm
563 (对映异构体 2)	A	A	376.43	11.16	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.30 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 1.86 - 1.25 (m, 8H)和 1.16 (s, 3H) ppm
564	C	A	445.7	1.91	
565	B	A	376.39	2.43	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.48 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.35 - 8.31 (m, 2H), 8.26 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 1H), 2.87 (qn, J = 8.3 Hz, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 3H)和 1.82 - 1.70 (m, 1H) ppm
566	A	A	376.4	2.34	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.42 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.22 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 8.4, 25.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 3H)和 1.81 - 1.70 (m, 1H) ppm
567	A	A	404.42	2.13	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.29 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 2.98 - 2.75 (m, 1H), 2.92 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 1.96 - 1.92 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 2H)和 1.53 - 1.42 (m, 1H) ppm
568	C	D	432.46	3.08	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.72 (qn, J = 6.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.63 - 1.41 (m, 3H), 1.30 - 1.23 (m, 1H)和 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm
569	C	D	432.48	2.69	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.57 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 4H), 4.75 (td, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 4.52 (m,

[3586]

					1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.57 - 1.42 (m, 3H), 1.32 - 1.24 (m, 1H)和 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 6H) ppm
570	A	A	419.42	2	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.71 - 3.52 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.36 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 2H), 1.57 (s, 1H)和 1.43 - 1.15 (m, 3H) ppm
571 (非对映异构体 1)	A	A	376.41	1.97	CD3OD: 8.69(d, 1H), 8.55(s, 1H), 8.38(d, 1H), 8.33(d, 1H), 4.62(m, 1H), 2.0-1.6(m, 8H), 1.35(s, 3H)
572 (非对映异构体 2)	A	A	376.42	2.39	CD3OD: 8.78(d, 1H), 8.55(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.25(d, 1H), 4.8(m, 1H), 2.25-1.95(m 2H), 1.80-1.60(m, 4H), 1.45-1.3(m, 2H), 1.3(s, 3H)
573		A	419.42	1.87	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.51 (s, 1H), 10.28 - 10.00 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 1H), 4.70 - 4.50 (m, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 3.79 - 3.45 (m, 2H), 3.20 - 2.80 (m, 2H), 2.12 - 1.95 (m, 3H), 1.72 - 1.60 (m, 1H)和 1.52 (d, J = 5.5 Hz, 3H) ppm
574		A	448.41	2.99	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.35 - 3.23 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.62 - 1.40 (m, 3H)和 1.27 (m, 1H) ppm
575		A	404.38	3.12	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.76 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.63 - 1.40 (m, 3H)和 1.31 - 1.23 (m, 1H) ppm
576		A	403.4	1.78	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1, 1H), 4.23 (t, J = 11.4, 1H), 3.90 (t, J = 11.4, 1H), 2.35 (d, J = 11.6, 1H), 2.20 (d, J = 12.5, 1H), 2.00 (d, J = 15.9, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.67 (dd, J = 26.3, 13.2, 1H), 1.53 -1.06 (m, 3H).
577		A	405.4	1.95	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.46 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.50 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.20 - 2.90 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 3H)和 1.69 - 1.60 (m, 1H) ppm
578	A	A	390.41	2.82	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.51 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.79 (m, 3H)和 1.51 (m, 3H) ppm
579		A	390.36	2.92	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.52 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.57 (s,

[3587]

					1H), 4.53 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.81 - 1.76 (m, 3H)和 1.51 (m, 3H) ppm
580		A	376.44	2.28	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.88 (d, 1 H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, J1H), 8.26 (d, H), 4.53 (t, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H),2.03 - 1.81 (m, 7H), 1.69 (m, 1H), 0.0(TMS),
581		A	390.42	3	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.80 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.43 (d, 1H), 2.17 - 1.75 (m, 8H), 1.74 (m,2H). 1.65 (s, 3H), 0.00(TMS)
582		A	404.43	3.21	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.46 (s, 1H), 8.72 (d, J − 2.4 Hz, 1H), 8.32 - 8.28 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 2.26 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 3H), 1.36 (m, 2H)和 1.24 (s, 3H) ppm
583		A	418.45	1.65	1H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.3(m, 2H), 4.1(m, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.75-3.50(dd, 1H), 2.45-2.35(m, 1H), 2.35-2.15(m, 2H), 1.95-1.85(m 1H), (1.65(dd, 3H), 0.00(TMS) ppm
584		A	483.44	2.52	1H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.45 (m, 1H), 8.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.62 - 4.43 (m, 2H), 4.39 - 3.72 (m, 5H), 3.68 (s, 2H), 3.43 - 3.40 (m, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.33 (s, 2H)和 2.08 (s, 2H) ppm
585		A	418.41	3.21	1H NMR (300 MHz, McOD) ? 8.80 ? 8.76 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3, 1H), 8.27 ? 8.23 (m, 1H), 4.49 ? 4.42 (m, 1H), 2.43 ? 2.34 (m, 1H), 2.09 (d, J = 6.2, 1H), 1.98 ? 1.36 (m, 12H), 0.94 (dd, J = 11.3, 3.8, 3H).
586	A	A	418.38	2.95	1H NMR (300 MHz, MeOD) ? 8.93 ? 8.85 (m, 2H), 8.93 ? 8.87 (m, 1H), 8.31 (dd, J = 4.5, 1.2, 2H), 8.31 (dd, J = 4.5, 1.2, 2H), 8.30 (d, J = 2.3, 1H), 8.19 (d, J = 5.0, 1H), 5.26 ? 5.20 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 3.3, 1.6, 2H), 3.33 (ddt, J = 6.6, 3.3, 1.6, 118H), 2.11 (dd, J − 8.0, 5.8, 2H), 1.80 (tdd, J − 21.2, 18.9, 11.6, 8H), 1.63 ? 1.54 (m, 3H), 0.86 (q, J = 7.4, 4H)
587	A	A	421.4	1.56	
588	A	A	421.4	1.56	
589		A	427.42	1.56	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 11.99 (m, 1H), 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.66 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.15 - 1.90 (m, 3H), 1.75 - 1.68 (m, 1H)和 1.49 - 1.37 (m, 1H) ppm
590		C	433.37	2.09	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.81 (d, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.80 - 2.56(m, 3 H), 1.94-1.83 (m, 3H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.25(d, 6H), 0.00 (s, H) ppm
591	A	A	433.41	2.6	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.21

[3588]

					(m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.34 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 1H)和 1.54 - 1.28 (m, 3H) ppm
592		A	463.42	2.52	1H NMR (300 MHz, METHANOL-d4) Shift 8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.97 Hz, 1H), 4.18 - 4.34 (m, 1H), 4.14 (br. s., 2H), 3.49 - 3.74 (m, 3H), 3.3 (s, 3H) 2.38 (d, J = 9.06 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 13.41 Hz, 1H), 1.84 - 2.11 (m, 2H), 1.51 - 1.78 (m, 1H), 1.12 - 1.47 (m, 3H)
593		A	418.21	1.47	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.40 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 1H)和 1.44 - 1.12 (m, 3H) ppm
594	A	A	427.37	1.61	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 11.86 - 11.77 (m, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.57 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 3H), 1.72 - 1.62 (m, 2H)和 1.51 - 1.35 (m, 1H) ppm
595	A	A	405.37	1.65	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 2.82 - 2.78 (m, 1H), 2.57 - 2.50 (m, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 2H)和 1.48 - 1.35 (m, 1H) ppm
596	A	A	402.34	2.99	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.85 - 1.59 (m, 3H)和 1.51 - 1.36 (m, 2H) ppm
597	C	A			H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.71 - 4.67 (m, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 1.86 (d, J = 11.0 Hz, 1H)和 1.70 - 1.58 (m, 5H) ppm
598	A	A	432.41	1.83	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.14 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 1.92 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 0.00 (TMS) ppm
599	A	A	446.46	2.28	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.17 (s, H), 8.03 (d, J = 4.1 Hz, H), 4.46 (m, 1H), 3.05 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.34 (dd, J = 11.3, 20.6 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 6H)和-0.00 (TMS) ppm

[3589]

600	A	A	460.46	2.31	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.81 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.14 (s, H), 8.02 (d, J = 4.0 Hz, H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 3.61 (s, H), 2.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.80-2.75(m, 1H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.32 (s, H), 2.15 (dd, J = 3.6, 12.7 Hz, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.53 - 1.47 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 6H)和-0.00 (TMS) ppm
601	A	A	490.47	2	H NMR (300.0 MHz, MeOD) 8.88 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.17 (s, H), 8.02 (d, J = 4.1 Hz, H), 4.47 - 4.41 (m, 1H), 3.38 (m, H), 3.32 - 3.23 (m, 4H), 3.24(s, 3H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 2.73 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.47 - 1.42 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 6H)和-0.00 (s, H) ppm
602	A	A	472.42	2.31	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.82 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.15 (s, H), 8.01 (d, J = 4.0 Hz, H), 4.41(m, 1H), 3.02 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.61 - 1.55 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.68 - 0.63 (m, 2H), 00.44 - 0.40 (m, 2H)和 0.00 (s, H) ppm
603	A	A	434.2	1.54	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.71 (s, 2H)和 1.48 (s, 1H) ppm
604	A	A	461.2	1.79	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.78 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 3H), 1.71 (s, 2H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (s, 1H)和 1.14 (s, 3H) ppm
605	C	C	391.07	1.425	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.51 (s, 1H), 8.72 - 8.57 (m, 3H), 8.35 - 8.32 (m, 3H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 4H), 2.29 (s, 1H)和 2.12 - 2.06 (m, 2H) ppm
606	A	A	432.15	1.62	
607	C	C	433.18	1.87	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.48 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 - 8.29 (m, 3H), 7.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 2H), 3.76 - 3.40 (m, 2H), 3.19 - 3.04 (m, 2H)和 2.15 - 1.83 (m, 6H) ppm. 2.05 和 2.03 (乙酰基旋转异构体，两个隐藏的 s, 3H)
608	A	A	433.36	2.88	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 9.03 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.30 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.91 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.64 - 1.23 (m, 5H), 0.99 (t, J = 6.9 Hz, 3H)和 0.00 (TMS), ppm

[3590]

609	A	A	433.32	2.79	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.68(s, 1H), 8.64 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), , 4.71 - 4.63 (m, 1H), 3.33 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.04 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.70 - 1.50 (m, 2H), 1.03 (m, 3H)和 0.00 (TMS) ppm
610	A	C	449.42	1.52	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 3.9, 8.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.23 - 3.07 (m, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.44 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 1H)和 1.42 - 1.17 (m, 3H) ppm
611	A	A	447.4	1.95	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.61 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.67 (q, J = 13.4 Hz, 1H)和 1.45 - 1.22 (m, 3H) ppm
612	A	A	418.37	4.59	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.77 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.92 - 1.35 (m, 8H)和 0.93 (t, J = 7.7 Hz, 3H) ppm
613	A	A	388.13	1.82	
614	A	A	459.35	3.06	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.31 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.72 (s, 2H)和 1.48 (s, 1H) ppm
615	A	A	378.3	3.59	
616	C	C	378.3	3.74	
617 (非对映异构体 1)	A	A	386.35	3.58	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.15 (s, H), 9.58 (s, 1H), 9.49 (d, J = 6.4 Hz, 111H), 9.23 (s, H), 8.59 (s, H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 4H), 1.5-1.2 (m, 2H)和-0.00 (s, H) ppm
618 (非对映异构体 2)	A	A	386.34	3.16	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.13 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.16 (d, J = 12.5 Hz, H), 2.06 (s, 1H), 2.02 - 1.78 (m, 4H), 1.66 - 1.60 (m, 2H), 1.46 (m, 1H)和 0.00 (s, H) ppm
619	A	A	446.23	2.23	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.51 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 9.2, 17.9 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.70 (d, J = 11.3 Hz, 2H)和 1.43 - 1.35 (m, 1H) ppm

[3591]

620	B	A	400.41	1.92	
621	A	A	445.45	2.39	
622	A	A	431.42	2.46	
623	A	A	435.4	3.62	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 - 8.25 (m, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.02 - 4.60 (m, 3H), 4.37 - 4.20 (m, 3H), 3.62 - 3.40 (m, 2H), 3.17 - 2.62 (m, 2H), 2.10 (s, 1H)和 1.85 - 1.60 (m, 3H) ppm
624	A	B	378.15	2.49	MeOH d4 8.8 (d, 1H); 8.2 (d, 1H); 8.1 (s, 1H); 7.9 (d, 1H); 4.2 (dd, 1H_); 3.6 (dt, 1H); 3.4 (dd, 1H); 2.2 (bd, 1H); 2.05 (bd, 1H); 1.8 (dr, 1H); 1.6 (m, 1H); 1.4 (m, 2H).
625	A	A	378.34	2.42	MeOH d4 8.8 (d, 1H); 8.2 (d, 1H); 8.1 (s, 1H); 7.9 (d, 1H); 4.2 (dd, 1H_); 3.6 (dt, 1H); 3.4 (dd, 1H); 2.2 (bd, 1H); 2.05 (bd, 1H); 1.8 (dr, 1H); 1.6 (m, 1H); 1.4 (m, 2H).
626	A	A	390.39	4.05	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.3 Hz,1 H), 8.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.28(CDCl3), 6.8 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 2.1-1.88 (m, 4H), 1.8 - 1.50 (m, 7H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm
627 (非对映异构体 1)	A	A	388.36	4.01	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.65 (s,1 H), 8.97 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.28(s, CDCl3), 6.75 (s, 1H), 6.06 (dd, J = 10.7, 17.3 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.66 (qn, J = 4.0 Hz, 1H),2.08 - 1.86 (m, 4H), 1.79 - 1.61 (m, 6H), 1pp
628 (非对映异构体 2)	A	A	388.37	3.65	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.62 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.34 (3, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.28(s, CDCl3), 6.03 (dd, J = 10.7, 17.3 Hz, 1H), 5.39 - 5.30 (m, 1H), 5.10 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.87 - 4.81 (m, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 2.29 - 2.24 (m, 2H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 3H), 1.62 - 1.21 (m, 3H), ppm
629	A	A	446.23	4.45	
630	A	A	390.36	3.95	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 1H), 2.66 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 3H)和 1.57 - 1.44 (m, 4H) ppm
631	A	A	378.15	3.1	
632	A	A	378.15	2.97	
633	A	A	473.42	3.25	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 3H), 3.54 - 3.30 (m, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.20 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.90 - 1.88 (m, 1H), 1.83 - 1.63 (m, 4H)和 1.59 - 1.26 (m, 3H) ppm
634	A	A	433.21	3.47	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.37 (t, J =

[3592]

					11.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.42 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 2.20 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 11.0 Hz, 2H)和 1.76 - 1.29 (m, 4H) ppm
635	A	A	459.38	3.12	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.48 - 8.45 (m, 2H), 8.29 - 8.23 (m, 2H), 4.84 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.23 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.77 - 3.62 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.18 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.70 - 1.25 (m, 4H)和 1.59 (s, 3H) ppm
636	A	A	473.4	3.12	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 2.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 11.9 Hz, 2H)和 1.83 - 1.23 (m, 8H) ppm
637	A	A	474.43	2.39	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 4.21 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.58 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.23 - 3.08 (m, 2H), 2.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H)和 1.59 - 1.44 (m, 2H) ppm
638	A	A	459.37	3.77	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.55 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.46 - 8.45 (m, 1H), 8.29 - 8.27 (m, 2H), 4.28 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.00 - 3.87 (m, 3H), 2.36 - 2.16 (m, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 5H)和 1.75 - 1.41 (m, 4H) ppm
639	C	C	472.46	2.39	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.43 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.38 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 6H)和 1.74 - 1.30 (m, 4H) ppm
640 (非对映异构体 1)	A	A	447.41	3.37	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.19 (m, 4H), 2.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.59 - 1.44 (m, 3H)和 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H) ppm
641 (非对映异构体 2)	A	A	447.41	3.47	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.19 (m, 4H), 2.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.59 - 1.44 (m, 3H)和 1.18 (d, J = 6.1 Hz, 3H) ppm
642	A	A	433.38	3.52	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.23 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 11.0 Hz, 2H)和 1.77 - 1.36 (m, 7H) ppm
643	A	A	404.36	3.3	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.26 - 5.22 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 4H), 1.68 - 1.59 (m,

[3593]

					3H)和 1.36 (s, 3H) ppm
644	C	C	418.4	3.37	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.26 - 5.23 (m, 1H), 2.14 - 2.09 (m, 1H), 1.96 - 1.72 (m, 6H), 1.59 (s, 3H)和 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
645	A	A	418.41	3.37	H NMR (300.0 MHz, McOD) d 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.25 - 5.23 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 1.98 - 1.74 (m, 6H), 1.58 (m, 3H)和 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
646	A	A	392.35	3.35	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 2H), 4.57 - 4.54 (m, 1H), 4.4-4.3(s, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, H), 2.50(qn, J = 1.7Hz DMSO), 1.99 (s, 1H), 1.91 (d, J = 3.6 Hz, H), 1.77 - 1.65 (m, 6H), 1.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H).
647	A	A	474.4	3.59	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.56 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 4.26 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 4H), 3.39 - 3.36 (m, 4H), 2.36 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 10.2 Hz, 2H)和 1.70 - 1.32 (m, 4H) ppm
648	A	A	489.38	3.67	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.9, 5.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.06 - 3.54 (m, 7H), 2.55 - 2.38 (m, 2H), 2.19 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 3H)和 1.69 - 1.24 (m, 5H) ppm
649	A	A	475.37	3.32	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 4.4, 6.0 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.21 - 3.50 (m, 5H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.27 - 2.04 (m, 5H)和 1.72 - 1.27 (m, 4H) ppm
650	A	A	461.38	3.79	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.56 - 8.54 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.34 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.73 - 1.37 (m, 4H)和 1.15 (s, 6H) ppm
651	A	A	473.41	4.1	H NMR (300.0 MHz, McOD) d 8.56 - 8.51 (m, 2H), 8.33 - 8.29 (m, 2H), 4.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.5, 23.4 Hz, 2H), 3.83 - 3.79 (m, 1H), 3.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 4H)和 1.73 - 1.37 (m, 8H) ppm
652	A	A	459.41	3.86	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 3H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 4H)和 1.79 - 1.35 (m, 4H) ppm
653	A	A	418.4	3.37	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s,

[3594]

					1H), 8.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.76 - 1.58 (m, 7H)和 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm
654	B	B	411.37	2.87	
655 (非对映异构体 1)	A	A	376.39	3.93	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 10.63 (s, 1H), 8.85 - 8.82 (m, 1H), 8.27 (dd, J = 2.4, 12.5 Hz, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 8.03 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.28 (s, H), 4.84 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.58 (dq, J = 3.9, 15.7 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 3H), 1.47 - 1.32 (m, 5H)和 1.22 (td, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H) ppm
656 (非对映异构体 2)	A	A	376.38	4.01	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.54 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.28 (s, H), 6.66 (s, 1H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 4H), 1.81 (dd, J = 4.5, 14.9 Hz, 2H)和 1.68 - 1.57 (m, 5H) ppm
657	C	C	394.41	2.97	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.41 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.80 - 4.50 (m, 3H), 4.47 (dd, J = 7.5, 14.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 5.3, 6.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 5.1, 5.0 Hz, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.04 (dd, J = 8.3, 13.5 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.27 (td, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H)和 1.21 (s, 1H) ppm
658	A	A	459.29	3.5	
659	A	A	445.21	3.41	
660	A	A	445.21	3.35	
661	A	A	395.17	2.13	
662	A	A			H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 2.8, 9.8 Hz, 1H), 8.27 (q, J = 1.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.21 (m, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 1H), 3.05 - 3.02 (m, 1H), 2.77 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.36 (ddd, J = 4.8, 12.7, 12.7 Hz, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 1.95 - 1.91 (m, 1H), 1.76 - 1.72 (m, 1H)和 1.66 - 1.41 (m, 2H) ppm
663	A	A	445.34	2.64	
664	A	A	431.26	2.48	
665	A	A	431.26	2.53	
666	D		428.3	2.6	
667	D		414.5	1.4	
668		A	429.3	3.51	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 3.31 - 3.16 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.40 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.77 - 1.60 (m, 2H)和 1.50 - 1.38 (m, 1H) ppm
669	A	A	386.08	2.26	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz,

[3595]

					1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.17 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.29 - 2.10 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.87 - 1.65 (m, 2H)和 1.49 - 1.40 (m, 1H) ppm
670	C	C	559.42	3.57	H NMR (300.0 MHz, McOD) d 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.84 - 4.80 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.59 - 1.51 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H)和 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm
671	C	C	531.4	3.14	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.82 - 4.79 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 7.6, 10.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.59 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H)和 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm

[3596] 表2:图4和图5化合物的IC_{50}、EC_{50}、NMR和LCMS数据

[3597]

化合物编号	**IC_{50}**	**EC_{50}**	**LCMS_ Plus**	**LCMS_ RT**	**NMR**
672	A	A	432.28	3.83	
673	A	A	448.28	3.81	
674	A	A	405.15	3.16	
675	C	C	428.32	2.2	
676	A	A	445.34	2.45	
677	A	A	404.38	3.32	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 2H), 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 2.8, 9.4 Hz, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 4H)和 1.26 (s, 3H) ppm
678	A	A	388.44	3.13	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.67 (dd, J = 2.4, 9.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 - 8.31 (m, 2H), 5.27 - 5.23 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 4H), 1.66 - 1.56 (m, 3H)和 1.35 (s, 3H) ppm
679	A	A	471.06	3.28	
680	A	A	471.19	3.31	
681	A	A	447.5	3.65	H NMR (300.0 MHz, McOD) d 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.78 - 1.39 (m, 4H)和 1.34 (d, J = 8.3 Hz, 6H) ppm

[3598]

682	A	A	473.49	3.96	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 3H), 2.33 - 2.19 (m, 3H), 2.04 - 1.88 (m, 3H), 1.90 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.41 (m, 4H)和 1.36 (d, J = 8.6 Hz, 3H) ppm
683	A	A	417.49	3.85	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 2.35 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 3H), 2.02 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 2H), 1.40 - 1.23 (m, 1H)和 1.11 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm
684	A	A	429.49	3.86	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 2.35 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 2H), 1.72 - 1.27 (m, 5H)和 0.88 - 0.70 (m, 4H) ppm
685	A	A	431.49	3.87	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.56 - 8.52 (m, 1H), 8.33 (dd, J = 2.3, 5.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 2H), 2.17 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.71 - 1.67 (m, 1H), 1.62 - 1.27 (m, 3H)和 1.10 (d, J = 6.1 Hz, 6H) ppm
686	A	A	443.49	3.99	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 2.31 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.76 - 1.58 (m, 2H), 1.53 - 1.33 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.18 - 1.03 (m, 2H)和 0.63 - 0.55 (m, 2H) ppm
687	A	C	450.2	3.43	
688	A	A	475.41	4.65	
689	A	A	445.47	3.7	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 2.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.35 (m, 4H), 1.18 - 1.14 (m, 2H)和 0.99 - 0.86 (m, 2H) ppm
690	A	A	469.47	3.84	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.33 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 2.96 - 2.90 (m, 3H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 2H)和 1.47 - 1.35 (m, 1H) ppm
691	A	A			
692	A	A	420.3	3.13	

[3599]

693	A	A	448.32	3.51	
694	A	A	420.3	2.94	
695	A	A	448.32	3.3	
696	A	A	390.42	3.29	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.55 (bs, 1H), 8.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.94 (bs, 1H), 4.11 (bs, 1H), 2.26 - 2.02 (m, J = 10.7 Hz, 3H), 2.00 - 1.69 (m, J = 32.8, 20.4 Hz, 4H), 1.68 - 1.21 (m, 5H).
697	A	A	447.49	3.91	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 2.37 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.57 - 1.39 (m, 2H), 1.39 - 1.25 (m, 1H)和 1.19 (d, J = 6.1 Hz, 6H) ppm
698	A	A	447.48	3.6	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.71 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.71 - 1.49 (m, 4H), 1.35 - 1.22 (m, 2H)和 0.93 (s, 3H) ppm
699	A	A	461.51	4.18	H NMR (300.0 MHz, McOD) d 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.46 - 4.39 (m, 1H), 3.77 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 2.38 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.88 - 1.84 (m, 1H), 1.71 - 1.28 (m, 4H)和 0.91 (d, J = 4.5 Hz, 6H) ppm
700	A	A	433.49	4	H NMR (300.0 MHz, McOD) d 8.70 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.57 - 1.39 (m, 2H)和 1.36 - 1.19 (m, 4H) ppm
701	A	A	457.48	4.03	H NMR (300.0 MHz, McOD) d 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.37 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 2.37 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.78 (s, 3H)和 1.70 - 1.22 (m, 4H) ppm
702	A	A	443.46	3.84	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.41 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 3H), 2.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.02 (t, J = 13.2 Hz, 2H)和 1.70 - 1.27 (m, 4H) ppm

[3600]

703	A	A	417.52	3.66	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.54 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 2.7, 9.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.35 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 11.7 Hz, 2H)和 1.73 - 1.36 (m, 4H) ppm
704	A	A	457.56	3.77	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.79 - 3.76 (m, 1H), 3.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 4H)和 1.67 - 1.33 (m, 8H) ppm
705	A	A	403.49	3.47	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.54 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 2.6, 9.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 4H), 2.39 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 2H)和 1.65 - 1.25 (m, 4H) ppm
706	A	A	458.53	3.42	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.52 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 2.7, 9.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 4H), 3.37 - 3.34 (m, 4H), 2.35 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.0 Hz, 2H)和 1.66 - 1.29 (m, 4H) ppm
707					
708	A	A	432.5	3.49	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.22 - 5.19 (m, 1H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 2.01 - 1.72 (m, 6H), 1.64 - 1.53 (m, 3H), 1.40 - 1.13 (m, 2H)和 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm
709 (对映异构体 1，见 **710**)	A	A	390.46	4.11	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.89 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.28 (s, H), 6.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.65 - 4.61 (m, 1H), 2.04 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.87 - 1.84 (m, 3H), 1.77 - 1.71 (m, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.38 - 1.22 (m, 3H)和 0.92 - 0.85 (m, 3H) ppm
710 (对映异构体 2，见 **709**)	A	A	390.47	4.02	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 10.15 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 2.4, 7.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.30 (d, J = 11.4 Hz, H), 4.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 5H), 1.66 - 1.49 (m, 2H), 1.45 - 1.16 (m, 3H)和 1.01 - 0.90 (m, 3H) ppm
711	C	C	503.52	2.91	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 - 8.31 (m, 2H), 5.25 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.15 - 3.95 (m, 2H), 3.84 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 14.1 Hz, 3H), 3.26 - 3.03 (m, 3H), 2.66 (s, 2H), 2.40 - 2.13

[3601]

					(m, 3H), 2.02 (d, J = 32.7 Hz, 4H), 1.82 - 1.46 (m, 3H).
712	A	A	402.47	3.98	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.28 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.98 - 5.84 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.19 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 2H), 1.57 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 12.3 Hz, 1H)和 1.28 - 1.16 (m, 2H) ppm
713	A	A	402.49	4.13	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.00 - 5.86 (m, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.36 - 4.33 (m, 1H), 2.33 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.70 (m, 3H)和 1.65 - 1.35 (m, 5H) ppm
714	A	A	435.34	3.3	
715	A	A	491.39	3.68	
716	A	A	477.37	3.75	
717	A	A	436.48	3.71	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 2.4, 5.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 1.5, 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 2H), 3.85 - 3.82 (m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 3H), 1.72 - 1.41 (m, 5H)和 1.31 - 1.19 (m, 2H) ppm
718	A	A	436.49	3.6	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.29 (s, 1H), 8.71 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.8, 4.5 Hz, 1H), 8.15 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 3.8, 10.5 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.00 - 1.97 (m, 2H), 1.82 - 1.63 (m, 4H)和 1.59 - 1.45 (m, 4H) ppm
719	A	A	443.5	4.07	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.58 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 - 8.23 (m, 4H), 7.81 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.14 - 1.22 (m, 8H), 0.91 - 0.80 (m, 1H), 0.40 - 0.31 (m, 2H)和 0.20 - 0.10 (m, 2H) ppm
720	A	A	459.5	3.99	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.39 - 8.37 (m, 2H), 4.42 - 4.08 (m, 3H), 4.02 - 3.88 (m, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 3H)和 2.12 - 1.19 (m, 9H) ppm

[3602]

721	A	A	417.5	3.93	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.31 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 3.05 (dd, J = 5.6, 7.1 Hz, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.13 - 1.20 (m, 8H)和 0.98 (t, 3H) ppm
722	A	A	447.52	4.11	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.14 (s, 1H), 9.50 - 9.45 (m, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.60 (s, H), 5.50 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 2.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.81 (qn, J = 6.3 Hz, 1H), 2.51 (s, H), 2.32 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.87 - 1.64 (m, 4H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)和-0.00 (s, H) ppm
723	A	A	445.5	4.03	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.28 (m, 1H), 4.01 - 3.80 (m, 1H), 2.40 - 2.15 (m, 2H), 2.11 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.26 (m, 4H), 1.18 (s, 9H)
724	A	A	428.45	3.69	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 1H), 4.02 - 3.84 (m, J = 11.5 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.40 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.14 - 1.97 (m, 2H), 1.81 - 1.23 (m, 4H).
725	A	A	446.48	2.47	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.37 (m, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.92 (d, J = 3.6 Hz, 6H), 2.43 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.07 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 1.83 - 1.24 (m, 4H).
726	A	A	443.53	3.92	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 - 4.24 (m, 1H), 4.01 - 3.77 (m, 1H), 3.14 - 2.98 (m, 1H), 2.41 - 1.01 (m, 14H).
727	A	A	457.51	4.04	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.30 (m, 1H), 4.04 - 3.80 (m, 1H), 3.25 - 3.04 (m, 1H), 2.39 (d, J = 20.1 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.94 - 1.24 (m, 4H), 1.12 (dd, J = 10.1, 3.0 Hz, 6H), 1.04 - 0.94 (m, J = 9.4, 4.3 Hz, 1H), 0.75 - 0.62 (m, 1H).
728	A	A	459.56	4.17	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 22.9 Hz, 1H), 8.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.27 (m, J = 11.6, 8.2, 3.7 Hz, 1H), 4.02 - 3.83 (m, J = 15.7, 7.7 Hz, 1H), 2.37 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 14.0 Hz, 2H),

[3603]

					2.06 (s, 2H), 1.82 - 1.15 (m, 4H), 1.01 (s, 9H).
729	A	A	486.54	2.78	
730	A	A	488.52	3.82	
731	C	C			(400MHz, DMSO-d6): 12.33 (br s, 与 D2O 交换, 2H), 8.72 (d, J=1.6Hz , 1H), 8.27(d, J=2.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.47(d, J=7.2H z,与 D2O 交换, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 5H), 1.63-1.39 (m, 4 H).
732	A	A			(400MHz, CDCl3):12.33(s, 1H), 8.75(d, J=2.4Hz,1H), 8.28(d,J=2.4Hz,1H), 8. 18(s,1H), 8.12(d, J=4Hz,1H), 7.49(d,J=8Hz,1H),4.3(t,J=5.2Hz,1H),4.04-3.97(m,1H), 3.48-3.43(m,1H),3.38-3.34(m,2H), 2.09-2.0(m,1H),1.95-1.93(m,1H),1.81-1.25(m,7H) .
733	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.33(br s, 与 D2O 交换, 1H), 8.27(d, J=2Hz, 1 H), 8.19(s,1H), 8.11(d, J=3.6Hz,1H), 7.39(d, J=6.4Hz, 与 D2O 交换,1H), 4. 05(br s, 1H), 2.39(s,1H), 2.14-2.12(m,2H), 1.77-1.61(m,6H).
734	A	A	443.4	3.39	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.77 - 3.50 (m, 2H), 2.35 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.38 (tdd, J = 16.2, 11.9, 4.6 Hz, 6H), 1.08 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 1.04 - 0.94 (m, 1H), 0.61 - 0.49 (m, 1H).
735	A	A	529.46	4.62	
736	A	A	489.4	4.56	
737	A	A	485.44	4.57	
738	A	A	439.37	3.31	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.60 (d, J = 37.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 23.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 2.23 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.77 - 1.17 (m, 5H), 0.95 - 0.83 (m, 1H).
739	A	C	486.52	2.16	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.65 (d, J = 45.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 23.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.10 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.28 - 1.25 (m, 16H).
740	A		447.53	3.98	H NMR (300 MHz, MeCD) d 8.73(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.37(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.25(d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.89 - 4.8 (m, 1H), 3.02 - 2.95(m, 2H), 2.86(d, J = 0.5 Hz, 1H), 2.65(d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.46(d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.98(m, 1H), 1.9 - 1.8(m, 1H), 1.78 -1.68(m, 1H), 1.5 -

[3604]

					1.3(m, 2H), 0.95(t, J = 7.3 Hz, 3H)和 0.0(s, TMS)
741	A		470.46	3.82	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.73 (dd, J = 10.1, 6.3 Hz, 6H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.50 (m, 6H).
742	A		470.49	3.7	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.55 - 4.36 (m, 1H), 3.71 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 3.68 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.41 (m, 2H), 1.39 - 1.18 (m, 1H).
743	A	A	419.34	2.86	
744	A	A	419.34	2.61	
745	A	A	447.5	3.8	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.70 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.95 (d, J = 15.2 Hz, 3H), 2.25 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.98 - 1.39 (m, J = 62.5 Hz, 5H).
746 (非对映异构体 1 关于环己环的 1-OH 的外消旋混合物，见 **755**)	A	A	422.48	3.6	
747	A	A	448.48	3.42	
748	A		448.5	3.51	
749	A	A	422.47	3.6	
750	A	A	447.36	3.07	
751	A	A	433.35	2.88	
752	A	A	447.36	2.78	
753	A	A	454.4	3.32	
754	A	C	406.35	3.16	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.37 - 4.57 (m, 49H), 2.42 (dd, J = 13.3, 4.2 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 3H), 1.77 (dd, J = 18.1, 8.6 Hz, 3H).
755 (非对映异构体 2 关于环己环的 1-OH 的外消旋	A	C	406.35	3.03	

[3605]

混合物，见 **746**)					
756	A	A	472.45	2.24	
757	A	A	399.52	3.29	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.32 (m, 1H), 4.18 - 3.99 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.44 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.97 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 1.77 - 1.28 (m, 4H).
758	A	A	427.4	3.26	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.71 (dd, J = 14.6, 2.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 2.03 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.70 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.61 - 1.18 (m, 8H).
759	A	A	460.48	2.15	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.57 - 8.44 (m, 1H), 8.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.97 - 2.80 (m, 7H), 2.47 (s, 1H), 2.22 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.84 - 1.19 (m, 9H).
760	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.35 (br s, 1H), 8.75 (d, J=2.4Hz,1H), 8.29(d,J=2Hz,1 H), 8.2-8.17(m,2H), 6.97(d,J=6.8Hz, 1H), 4.6-4.54(m,1H),4.5(br s, 1H),3.58-3.48(m,2H),2.57(s,1H),2.33-2.227(m,2H),1.76-1.69(m,2H),1.61-1.59(m,1H),1.43-1.32(m,2H)
761	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.35 (br s, 1H), 8.75(d,J=2.4Hz,1H), 8.29(d,J=2Hz,1H) , 8.2-8.17(m,2H), 6.97(d,J=6.8Hz, 1H), 4.6-4.55(m,1H),4.5(br s, 1H),3.58-3.5(m,2 H),2.56(s,1H),2.33-2.227(m,2H),1.76-1.69(m,2H),1.61-1.59(m,1H),1.43-1.32(m,2H)
762	A	A	406.35	3.23	
763	A	A	406.35	3.06	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.37 - 4.57 (m, 49H), 3.38 - 3.26 (m, 26H), 2.42 (dd, J = 13.3, 4.2 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 3H), 1.77 (dd, J = 18.1, 8.6 Hz, 3H).
764	A	A	420.36	3.2	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.91 - 4.77 (m, 27H), 3.77 (s, 3H), 3.38 - 3.26 (m, 39H), 2.45 (dd, J = 13.2, 3.8 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 2.00 - 1.82 (m, 3H), 1.82 - 1.23 (m, 5H).
765	A	A	453.38	3.34	
766	A	A	449.41	3.4	
767	A	A	487.42	3.56	

[3606]

768	A	A	486.46	2.24	
769	A	C	415.5	2.75	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.84 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.40 (s, J = 20.9 Hz, 1H), 2.26 - 1.85 (m, J = 27.0 Hz, 3H), 1.79 - 1.20 (m, 4H).
770	A	A	469.44	3.22	NMR 1H (MeOH-d4): 9.0 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 8.3 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 1.3-2.6 (m, 10H).
771	A	A	472.45	2.21	
772	A	A	455.43	2.97	
773	A	A	451.4	3.31	NMR 1H (MeOH-d4): 8.7 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 4.7 (s, 1H), 4.15-4.5 (m, 4H), 3.7 (t, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (t, 2H), 1.2-1.8 (m, 4H).
774	A	C	472.45	2.21	NMR 1H (MeOH-d4): 8.7 (d, 2H), 8.3 (d, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.6-4.0 (m, 3H), 3.3 (s, 3H), 2.9 (m, 3H), 2.0-2.5 (m, 6H), 1.2-1.8 (m, 4H).
775	A	A	435.34	3.21	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 7.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.71 (dt, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 2.55 (dt, J = 18.3, 9.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 0.90 - 0.67 (m, 2H), 0.58 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 0.53 - 0.37 (m, 2H), 0.37 - 0.18 (m, 1H).
776	A	A	392.34	2.9	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 7.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.71 (dt, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 2.55 (dt, J = 18.3, 9.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 0.90 - 0.67 (m, 2H), 0.58 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 0.53 - 0.37 (m, 2H), 0.37 - 0.18 (m, 1H).
777	C	C	410.32	2.37	
778	A	A	507.53	3.54	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 4.9, 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.09 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 16.1, 8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.26 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 2.70 - 2.56 (m, J = 22.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.17 - 1.92 (m, 2H), 1.77 - 1.41 (m, 4H), 1.33 - 1.11 (m, 2H).
779	A	A	433.42	3.22	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.48 (s, 2H), 8.34 (dd, J = 23.7, 3.9 Hz, 3H), 4.99 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 4.88 (s, 1H), 4.85 - 4.67 (m, 32H), 3.44 - 2.95 (m, 44H), 2.29 (dd, J = 13.5, 4.1 Hz, 3H), 2.11 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.04 - 1.80 (m, 7H), 1.76 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 4H).
780	A	A	487.36	3.57	
781	A	A	394.32	2.81	
782	A	A	424.5	3.96	
783	A	A	456.39	2.9	

[3607]

784	A	A	473.41	3.29	
785	A	A	461.44	3.59	
786	A	A	419.34	3.01	
787	A	A	382.399	2.47	(400MHz, DMSO-d6): 12.36 (s,与 D2O 交换, 1H), 8.71 (d, J=2.4Hz, 1 H), 8.29 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.25 (s,1H), 8.18 (d,J=4Hz,1H),7.58 (d,J=7.2Hz，与 D2O 交换,1H), 4.27 (br s,1H), 2.15-2.06 (m,6H), 1.75-1.69 (m,2H).
788	A	A	362.399	2.68	(400MHz, DMSO-d6): 12.34 (s,与 D2O 交换,1H), 8.72 (d,J=2.4Hz,1H),. 8.28 (d,J=2.4Hz,1H), 8.20 (d,J=2.4Hz,1H), 8.13 (d,J=4.4Hz,1H), 7.5 (d,J=6Hz，与 D2O 交换,1H), 4.42 (br s, 与 D2O 交换,1H), 4.04 (t,J=3.6Hz,1H), 3. 88 (s,1H), 1.89-1.6 (
789	A	A			H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.90 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.85 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.34 - 3.17 (m, 7H)和 2.09 - 1.26 (m, 9H) ppm
790	A	A	406.49	3.87	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 14.46 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 11.5 Hz, H), 4.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.04-1.70 (m, 8H), 1.68 (m, 2H)和 0.00 (s, H) ppm
791	A	A	434.38	3.26	
792	A	A	434.38	2.9	
793	A	A	406.5	3.69	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.47 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.28 (s, H), 4.85 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 4H), 1.36 (m, 3H)和 0.99 (s, 1H) ppm
794	B	A	449.48	3.9	
795	A	A	432.39	3.86	1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8.80 (1 H, s), 8.25 (1 H, s), 8.0 (1 H, s), 7.95 (1 H, s), 5.2 (1 H, m), 4.25 (2 H, q), 1.95-1.45 (8 H, m), 1.25 (3 H, s), 1.15 (3 H, t) ppm.
796	A	A	446.45	3.12	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.08 (m, 3H)和 1.89 - 1.78 (m, 3H) ppm
797	A	A	450.5	3.86	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.73 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 2.02 (dd, J = 40.1, 10.3 Hz, 1H), 1.91 - 1.64 (m, 7H), 1.59 - 1.44 (m, 3H), 1.19 (d, J = 10.6 Hz, 3H).
798	A	A	446.34	3.37	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 3H), 1.72 (m,

[3608]

					2H)和 1.50 (m, 1H) ppm
799	A	A	433.43	3.01	
800	A	A	433.42	2.66	
801 (非对映异构体 1 的外消旋混合物，见 **802**)	A	A	461.44	3.35	
802 (非对映异构体 2 的外消旋混合物，见 **801**)	A	A	461.44	2.81	
803	A	A	461.44	2.94	
804	A	A	404.3	3.45	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.84 (s, H), 8.61 (s, H), 8.36 (s, H), 8.30 (d, J = 5.1 Hz, H), 5.57 (s, H), 3.5 (1 H, M), 1.97 - 1.3 (m, 8 H), 0.93 (s, 3H), , ppm
805	A	A	403.34	2.98	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.85 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.16 (s, H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, H), 7.86 (s, H), 3.48 (d, J = 7.0 Hz, H), 2.80 (s, H), 2.15 (s, H), 2.0 (s, H), 1.86 (qn, J = 3.3 Hz, H), 1.80 (s, H), 1.74 (s, H), 1.44 (s, H).
806	A	A	417.36	3.1	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 9.01 (s, H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.06 - 7.96 (m, H), 3.44 (s, H), 3.42 (d, J = 4.0 Hz, H), 3.41 (t, J = 4.0 Hz, H), 2.19 - 1.66 (m, H), 1.97 (s, H)和 1.56 (s, H) ppm
807	A	A	431.37	3.24	
808	C	A	392.34	2.9	
809	A	A	392.34	2.9	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 13.10 (s, 1H), 9.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.93 - 8.67 (m, 2H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.30 (m, 0H), 4.78 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.51 (s, 4H), 2.02 - 1.63 (m, 3H), 1.46 (dd, J = 41.3, 11.6 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H).
810	A	A			H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 - 8.18 (m, 2H), 8.10 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.84 - 5.70 (m, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 2H), 4.27 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.39 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 2.32 - 2.07 (m, 2H)和 1.82 - 1.08 (m, 5H) ppm
811	A	A	447.36	3.18	
812	A	A	447.36	2.7	
813	A	A	447.36	2.79	
814	A	A			H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.92 (s, 1H), 9.02 - 8.88 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 4.29 (s, br 1H), 4.00 -

[3609]

					3.35 (m, 8H)和 2.17 - 1.27 (m, 10H) ppm
815	A	A	433.35	2.92	
816	A	A	406.29	3.24	
817	A	A	439.3	1.48	
818	A	A	465.34	1.73	
819	A	A	505.3	1.47	
820	A	A	493.3	2	
821	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.34 (s, 与 D2O 交换 ,1H),8.76(s,1H),8.28 (s,1H),8.19 (s,1H), 8.14 (d,J=4Hz,1H),7.54 (d,J=6.8Hz, 与 D2O 交换,1H), 4.71-4.66 (m,1H),4.59(d,J=3.2Hz, 与 D2O 交换,1H),4.27 (br s,1H), 2.23-2.20(m,1H), 1.98-1.57(m, 10H)
822	A	A			(400MHz,DMSO-d6):12.34 (s, 与 D2O 交换,1H), 8.73 (d,J=1.6Hz,1H),8.2 8d,J=2Hz,1H),8.21 (s,1H),8.15(d,J=3.6Hz,1H),7.49 (d,J=7.2Hz, 与 D2O 交换, 1H),4.75(d,J=3.6Hz, 与 D2O 交换,1H), 4.49-4.44 (m,1H), 4.22-4.21 (m,1H), 2. 34-1.50 (m, 8H)
823	A	A	448.39	3.67	
824	A	A	448.39	3.05	
825	A	A	404.3	3.38	
826	A	A	404.3	3.38	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.34 (s, H), 8.74 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.28 (d, J = 1.6 Hz, H), 8.17 - 8.12 (m, H), 4.34 (s, H), 4.29 (s, H), 3.89 (s, H), 3.55 (d, J = 6.3 Hz, H), 3.32 (s, H), 2.50 (s, H), 2.29 (s, H), 1.95 - 1.90 (m, H), 1.82 (d, J = 6.6 Hz, H), 1.76 (s, H), 1.67 (s, H), 1.55 (s, H), 1.44 - 1.42 (m, H), 1.31 (s, H), 1.23 (s, H), 1.17 (s, H), 1.07 (s, H), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, H)和-0.00 (d, J = 1.0 Hz, H) ppm
827	A	A	404.37	2.72	
828	A	A	377.37	1.9	
829	A	A	470.4	2.95	
830	A	B	392.34	2.98	MeOD d4: 8.8 (d, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.4 (d,1H); 8.3 (d, 1H); 4.5 (dd,1H); 3.6 (dd, 1H); 3.3 (dd, 1H); 2.3 (m, 2H); 2.1 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.6 (app t, 2H); 1.3 (m, 1H).
831	A	A	392.34	2.98	MeOD d4: 8.8 (d, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.4 (d,1H); 8.3 (d, 1H); 4.5 (dd,1H); 3.6 (dd, 1H); 3.3 (dd, 1H); 2.3 (m, 2H); 2.1 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.6 (app t, 2H); 1.3 (m, 1H).
832	A	A	376.34	2.94	MeOD d4: 8.8 (d, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.45 (d,1H); 8.35 (d, 1H); 4.2 (dd,1H); 3.4 (dd, 1H); 2.2 (m, 2H); 2.0 (m, 1H); 1.6 (m, 4H); 1.2 (d, 3H).
833	B	A	376.34	2.94	MeOD d4: 8.8 (d, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.45 (d,1H); 8.35 (d, 1H); 4.2 (dd,1H); 3.4 (dd, 1H); 2.2 (m, 2H); 2.0 (m, 1H);

[3610]

					1.6 (m, 4H); 1.2 (d, 3H).
834	A	A	442.37	3.25	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.18 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.26 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 2H), 2.50 (qn, J = 1.8 Hz, H), 2.01 - 1.80 (m, 3H), 1.74 - 1.50 (m, H)和-0.00 (TMS) ppm
835	A	A	442.37	2.84	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 - 8.13 (m, H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, H), 5.22 - 5.17 (m, 2H), 4.48 - 4.45 (m, 1H), 3.80 (td, J = 15.9, 7.4 Hz, H), 3.18 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.51 (s, H), 2.09 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.70 (t, J = 12.3 Hz, H), 1.70 - 1.60 (m, 3H), 1.42 (dd, J = 9.9, 12.9 Hz, 1H), 1.26 (dd, J = 11.5, 22.0 Hz, 1H)和-0.00 (s, H) ppm
836	A	A	483.39	3.37	
837	A	A	483.39	2.93	
838	A	C	388.37	4.02	
839	A		433.4	3.69	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.49 - 3.14 (m, 3H), 2.68 (s, 0H), 2.19 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.96 (s, 4H), 1.76 (s, 2H), 1.49 (d, J = 41.9 Hz, 3H).
840	A		438.32	3.68	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.29 (s, 1H), 8.78 (dd, J = 2.4, 6.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 0.8, 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.83 - 4.78 (m, 1H), 4.52 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 2.97 - 2.82 (m, 2H), 2.58 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.19 - 1.81 (m, 3H), 1.72 - 1.57 (m, 2H), 1.54 - 1.32 (m, 1H)和 1.31 - 1.12 (m, 2H) ppm
841	A	A	390.5	2.97	(400 MHz, DMSO-d6) : 12.8 (br.s, 与 D2O 交换, 1H), 8.68 (br.s, 1H) , 8.40-8.38 (m, 2H), 4.59-4.57 (m, 1H), 2.36-2.11 (m, 4H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1. 92-1.79 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 2H).
842	A		454.37	3.47	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 13.06 (s, 1H), 9.35 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.41 - 3.25 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.29 (d, J = 11.8 Hz, 1H)和 2.08 - 1.35 (m, 8H) ppm
843	A	A	525.43	3.58	
844	A	A	525.43	3.09	
845	A		449.41	3.36	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.25 (br s, 1H), 4.14 - 3.79 (m, 3H), 3.44 (s,

[3611]

					3H), 2.38 (br s, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.79 - 1.29 (m, J = 62.8 Hz, 4H).
846		A	390.399	2.91	(400 MHz, DMSO-d6) : 12.61 (br.s, 与 D2O 交换, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41-8.30 (m, 3H), 3.54-3.43 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.46-2.42 (1H), 2.15-2. 08 (m, 2H), 1.82 (br.s, 3H), 1.57-1.47 (m, 2H).
847		A	389.35	3.79	
848		A	376.399	2.79	(400 MHz, DMSO-d6) : 12.6 (br.s, 与 D2O 交换, 1H), 8.70 (s, 1H), 8 .40-8.30 (m, 3H), 4.65-4.60 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.28-1.95 (m, 4H), 1.86- 1.72 (m, 2H).
849		A	390.399	2.89	(400 MHz, DMSO-d6) : 12.90 (br.s, 与 D2O 交换, 1H), 9.20 (br.s, 与 D2O 交换, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.44 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J=2Hz, 1H) , 3.56-3.49 (m, 3H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 3H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1. 44-1.39 (m, 1H).
850		A			(400MHz, DMSO-d6): 12.32 (br s, 与 D2O 交换, 1H), 8.75 (s, 1H), 8. 28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.6 (d, J=6.4Hz, 与 D2O 交换, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 2.27 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.19-1.67 (m, 5H), 1.36-1.2 9(m,1H).
851	A	A	483.39	3.6	
852	A	A	483.39	3.05	
853		A	438.36	3.58	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.29 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 5.05 - 4.30 (m, 2H), 3.08 - 2.74 (M, 1H)和 2.26 - 0.92 (m, 12H) ppm
854	A	A	454.27	2.64	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.51 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.24 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.09 - 1.79 (m, 4H), 1.71 - 1.41 (m, 3H)和 1.36 - 1.05 (m, 2H) ppm
855	A	A	414.35	3	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.33 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 - 8.04 (m, 3H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.54 - 3.06 (m, 3H), 2.67 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 1.33 (m, 6H)
856	A	A	424.34	3.63	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 8.85 (q, J = 2.3 Hz, H), 8.17 (dd, J = 2.3, 21.3 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.03 (s, H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 4.0, 8.3 Hz, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 2.45 - 1.90 (m, 4H), 1.51 - 1.25 (m, 3H)和 0.00 (s, H) ppm

[3612]

857	A	A	433.37	3.47	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 13.02 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.16 - 2.99 (m, 2H), 2.09 - 1.73 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.73 - 1.42 (m, 3H), 1.28 (dd, J = 27.5, 10.6 Hz, 2H).
858	A	A	490.36	2.78	
859	A	A	424.41	3.8	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.73 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.10 - 3.80 (m, 2H), 2.21 - 1.60 (m, 8H)和 0.00 (s, H) ppm
860	A	A	392.34	2.82	MeOD4: 8.75 (d, 1H); 8.5 (s, 1H); 8.4 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 7.7 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 4.5 (ddd, 1H); 3.65 (d, 1H); 2.35 (s, 1H); 2.1 (m, 1H); 1.85 (m, 2H); 1.6 (m, 3H); 1.35 (s, 3H).
861	A	A	362.33	2.43	MeOD4 8.55 (dd, 1H); 8.2 (d, 2H); 8.0 (d, 1H); 7.7 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 4.2 (ddd, 1H); 3.6, (ddd, 1H); 3.4 (dd, 1H); 2.4 (s, 2H); 2.2 (m, 1H); 2.1 (m, 2H); 1.8 (m, 1H); 1.4 (m, 3H).
862	A	A	442.44	3.77	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.28 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.22 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H, OH), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.05-1.80 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.35 - 1.14 (m, 2H).
863	A	A	503.42	3.36	
864	A	A	503.42	3.46	
865	A	A	517.43	3.57	
866	A	A	416.33	2.75	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.53 (s, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 2H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.40 (ddd, J = 11.9, 8.2, 3.9 Hz, 1H), 3.78 (ddd, J = 11.9, 8.2, 3.8 Hz, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.33 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, J = 6.8, 4.1 Hz, 3H), 1.67 - 1.33 (m, 4H).
867	A	A	503.35	2.79	
868	A	A	503.35	2.93	
869	A	A	376.28	2.6	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.65 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 8.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.89 (dd, J = 28.7, 12.9 Hz, 3H), 1.74 - 1.41 (m, 5H), 1.28 (s, 3H).
870	A	A	457	2.84	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.76 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.38 - 3.15 (m, 3H), 2.35 (dd, J = 12.6, 8.6 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 25.4, 9.8 Hz,

[3613]

					2H), 1.89 - 0.99 (m, 10H).
871	A	A	438.34	2.89	
872	A	A	376.28	2.57	
873	A	A	486.46	2.98	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.49 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 1H), 3.83 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 2.50 - 2.28 (m, 3H), 2.22 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.74 - 1.25 (m, 5H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
874	A	A	486.46	2.9	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.95 - 3.76 (m, J = 11.0 Hz, 2H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 2.43 - 2.28 (m, 1H), 2.22 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.53 (ddd, J = 44.1, 27.8, 15.6 Hz, 4H), 1.32 - 1.10 (m, 6H).
875	A	A	401.3	3.01	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 2H), 8.17 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.85 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 1.7 Hz, H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 4H), 1.50 (d, J = 6.3 Hz, 3H)和 0.00 (s, H) ppm
876	A	A	489.34	2.99	
877	A	A	489.34	2.75	
878	A	A	374.21	1.64	
879	A	A	483.45	2.35	
880	A	A	427.4	2.97	
881	C	C	389.27	2.03	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 3H), 4.29 (s, 1H), 4.08 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.16 - 2.95 (m, 2H), 2.17 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.81 - 1.57 (m, 2H).
882	A	A	401.3	2.73	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 2H), 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.69 - 4.58 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.26 - 1.98 (m, 3H), 1.84 (d, 1H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.47 (m, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 1H)和 0.00 (TMS) ppm
883	A	A	457.38	3.55	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.25 (s, 1H), 8.63 - 8.02 (m, 4H), 7.62 (dd, J = 62.6, 7.2 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 60.4 Hz, 4H), 2.47 - 0.73 (m, 15H).
884	E	A	471.39	3.74	
885	A	A	420.24	3.09	

[3614]

886	A	A	454.26	3.62	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 - 8.24 (m, 2H), 8.17 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.22 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.12 - 1.69 (m, 4H)和 1.52 (d, J = 8.7 Hz, 3H) ppm
887	A	C	420.24	3.09	
888 (非对映异构体 1，见 **889**)	A	A	420.36	3.93	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 4.2, 9.1 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 4H), 1.69 - 1.55 (m, 3H), 1.26 - 1.20 (m, 4H)和-0.00 (s, H) ppm
889 (非对映异构体 2，见 **888**)	A	A	420.37	3.94	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 3.6, 7.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 2.10 (dd, J = 3.7, 13.4 Hz, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 3H), 1.69 - 1.50 (m, 4H), 1.20 (d, J = 9.4 Hz, 2H)和-0.00 (TMS) ppm
890	A	A	472.42	3.6	
891	A	A	456.4	3.82	
892	A	A	472.41	3.69	
893	A	A	486.42	3.6	
894	A	A	486.44	3.6	
895	A	A	442.42	3.7	
896	A	A	500.42	3.77	
897	A	A	458.42	3.48	
898	A	A	472.42	3.51	
899	A	A	401	3.6	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 2.22 - 1.91 (m, 4H), 1.82 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.29 (ddd, J = 54.3, 34.3, 10.3 Hz, 4H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
900	A	A	413	3.56	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.22 - 1.73 (m, 4H), 1.62 - 1.04 (m, 5H), 0.75 - 0.53 (m, 4H).
901	A	A	442.37	2.97	
902	A	A	472.43	3.41	
903	A	A	472.48	3.65	
904	A	A	472.38	2.72	
905	A	A	472.38	2.61	
906	A	A	472.38	2.67	
907	A	A	486.4	2.88	

[3615]

908	A	A	457.35	2.53	
909	A	A	499.38	2.62	
910	A	A	486.4	3.02	
911	A	A	506.29	2.57	
912	A	A	460.35	2.79	
913	A	A	456.39	2.98	
914	A	A	486.4	2.79	
915	A	A	456.39	2.98	
916	A	A	500.41	3.1	
917		A	454.34	2.54	
918		A	508.34	3.38	
919		A	470.4	1.59	
920		A	384.34	1.74	
921		A	488.38	1.92	
922		A	481.4	1.79	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.44 - 8.41 (m, 2H), 8.32 (dd, J = 1.6, 2.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.65 (td, J = 10.2, 4.7 Hz, 2H), 3.54 (qn, J = 1.6 Hz, 1H), 2.97 (dt, J = 12.5, 4.2 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 4H)和 1.79 - 1.23 (m, 7H) ppm
923		A	499.38	1.57	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.53 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 2H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.25 (dt, J = 15.2, 4.8 Hz, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.83 - 3.68 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 2.5, 25.7 Hz, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 2H), 2.21 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 2H), 1.63 - 1.29 (m, 3H)和 1.22 (d, J = 4.8 Hz, 4H) ppm
924		A	403.34	1.77	
925		C	398.35	1.75	
926		A	472.38	2.08	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.76 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.44 - 8.38 (m, H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, H), 4.87 (d, J = 5.1 Hz, H), 4.64 - 4.56 (m, H), 3.38 - 3.19 (m, H), 2.65 (s, H), 2.46 (s, H), 2.42 (s, H), 2.16 (s, H), 2.07 (t, J = 12.0 Hz, H), 2.00 (s, H), 1.88 (q, J = 6.6 Hz, H), 1.88 (s, H), 1.70 (s, H)和 1.61 (d, J = 12.8 Hz, H) ppm
927		C	420.36	1.8	
928		A	420.36	1.79	
929			431.19	1.82	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.85 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, H), 8.15 (s, H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, H), 7.64 (s, H), 5.49 (s, H), 5.01 (s, H), 4.95 (s, H), 4.88 (s, H), 4.56 - 4.47 (m, H), 3.53 (d, J = 1.7 Hz, H), 3.35 - 3.17 (m, H), 3.07 (s, H), 2.66 (s, H), 2.36 (s, H), 2.13 (d, J = 9.6 Hz, H), 2.02 - 1.98 (m, H), 1.89 (s, H), 1.83 - 1.77 (m, H), 1.73 - 1.68 (m, H), 1.63 (s, H), 1.49 - 1.42 (m, H), 1.36 (s, H), 1.28 (s, H), 1.20 - 1.07 (m, H)和

[3616]

					0.01 (d, J = 3.3 Hz, H) ppm
930			417.19	1.84	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.86 (d, J = 2.4 Hz, H), 8.26 - 8.22 (m, H), 8.15 (s, H), 8.03 - 7.98 (m, H), 7.67 (s, H), 7.62 (s, H), 5.47 (d, J = 10.7 Hz, H), 5.09 (d, J = 6.6 Hz, H), 5.01 (s, H), 4.88 (s, H), 4.61 (s, H), 4.52 (dd, J = 7.1, 15.2 Hz, H), 4.52 (s, H), 3.72 (s, H), 3.66 (s, H), 3.60 (d, J = 7.1 Hz, H), 3.54 - 3.43 (m, H), 3.34 (s, H), 3.31 (qn, J = 1.6 Hz, H), 3.08 (t, J = 1.7 Hz, H), 2.76 - 2.71 (m, H), 2.13 (d, J = 12.7 Hz, H), 2.01 (d, J = 8.5 Hz, H), 1.83 - 1.76 (m, H), 1.72 - 1.67 (m, H), 1.63 (s, H), 1.42 (s, H), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, H), 1.29 - 1.15 (m, H), 0.98 (s, H), 0.83 (s, H), 0.20 (s, H), 0.07 (s, H), 0.00 (TMS)和-0.20 (s, H) ppm
931			494.39	2.04	
932	A	A	416.44	2.93	
933	A	A	453.4	1.5	
934	A	A	476.09	1.92	
935	A	A	478.08	1.89	
936	A	A	460.1	1.76	
937	A	A	474.6	2.02	
938	A	A	388.11	1.87	
939	A	A	392.41	2.42	
940			490.1	2.04	
941			472.13	1.79	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.70 (d, J = 2.2 Hz, H), 8.51 - 8.43 (m, H), 8.33 (s, H), 8.10 (d, J = 5.6 Hz, H), 4.77 (s, H), 4.63 - 4.53 (m, H), 4.15 (d, J = 4.5 Hz, H), 3.98 - 3.90 (m, H), 3.84 (t, J = 5.0 Hz, H), 3.63 - 3.53 (m, H), 3.48 - 3.41 (m, H), 3.21 (s, H), 3.16 (s, H), 3.11 (s, H), 2.82 (s, H), 2.65 (s, H), 2.49 (d, J = 9.8 Hz, H), 2.13 - 1.90 (m, H), 1.86 - 1.72 (m, H), 1.67 (s, H), 1.62 - 1.51 (m, H), 1.33 (dd, J = 6.5, 17.5 Hz, H)和-0.00 (TMS) ppm
942			466.2	1.66	

[3617]

943			456.13	1.92	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 12.44 (s, H), 8.49 - 8.46 (m, H), 8.33 (s, H), 8.23 (d, J = 5.6 Hz, H), 7.31 - 7.25 (m, H), 7.19 (d, J = 7.9 Hz, H), 7.12 (s, H), 7.07 (t, J = 7.2 Hz, H), 4.90 (d, J = 12.9 Hz, H), 4.81 (d, J = 6.3 Hz, H), 4.75 (s, H), 4.69 (s, H), 4.60 (t, J = 11.1 Hz, H), 4.58 (s, H), 4.23 (s, H), 4.06 (d, J = 8.5 Hz, H), 3.72 (s, H), 3.54 (s, H), 3.44 - 3.39 (m, H), 3.32 - 3.25 (m, H), 3.18 (t, J = 1.7 Hz, H), 3.15 (s, H), 3.08 - 3.07 (m, H), 2.98 (s, H), 2.65 (s, H), 2.47 (d, J = 12.5 Hz, H), 2.05 (q, J = 11.9 Hz, H), 2.00 (s, H), 1.91 - 1.83 (m, H), 1.73 (d, J = 9.7 Hz, H), 1.64 (s, H), 1.56 (d, J = 12.6 Hz, H), 1.45 (s, H), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, H), 0.20 (s, H), 0.07 (s, H), 0.01 - -0.02 (m, H), -0.20 (s, H), -2.49 (s, H)和 -2.71 (s, H) ppm
944			482.1	1.93	
945	A	A	402.399	2.23	(400MHz, DMSO-d6): 12.35 (br s, 与 D2O 交换,1H), 9.18 (br s, excha nged with D2O, 1H), 8.75 (s,1H), 8.28 (s,1H), 8.19 (s,1H), 8.15 (d, J=3.2Hz,1H), 4.38 (br s,1H), 3.01 (d, J=10Hz,1H), 2.8 (s,1H), 2.58 (s,1H), 1.68 (d, J=9.2Hz, 1H), 1.56-1.22 (m,5H)
946	A	A	402.399	1.88	(400MHz, DMSO-d6): 12.15 (br s, 与 D2O 交换, 3H), 8.77 (d, J=2.4Hz , 1H), 8.28 (d, J=2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, J=4Hz,1H), 7.78 (d, J=6Hz,1H) , 4.66-4.65 (m,1H), 2.7-2.65 (m,2H), 1.72 (d, J=9.6Hz, 1H), 1.58-1.32 (m, 5H)
947	A	A	402.32	3.42	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.56 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 1.79 - 1.49 (复合 m, 2H)和 1.51 (嵌入 d, J = 10.4 Hz, 2H) ppm
948	A	A	417.36	3.11	
949	A	A	417.29	2.99	
950		A	430.41	3	
951	A	A	431.37	2.98	NMR 1H (MeOH-d6): 8.7 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.3-2.1 (m, 6H).
952	A	A	430.83	2.83	
953	A	A	430.43	3.17	
954	A	A	444.36	3.33	
955	A	A	458.37	3.58	
956	A	A	429.53	3.15	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.13 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 4H), 1.90 - 1.59 (m, 4H)和 1.53 - 1.43 (m, 1H) ppm
957	A	A	544.4	3.62	

[3618]

958	A	A	444.4	3.21	NMR 1H (MeOH-d4): 由结构决定
959	A	A	431.37	3.21	
960	A	A	431.37	3.24	
961	A	A	431.37	3.05	
962	A	A	431.37	3.09	
963	A	A	445.38	3.39	
964	A	A	445.38	3.16	
965	A	A	415.37	2.9	
966	A	A	415.37	2.9	
967	A	A	415.37	2.64	
968	A	A	415.37	2.72	
969	A	A	415.31	2.94	
970	A	A	431.3	3.16	
971	A	A	431.3	3.01	
972	A	A	415.31	2.94	
973	A	A	415.31	2.95	
974	A	A	416.33	1.79	
975	A	A	415.37	1.82	
976	A	A	415.37	1.72	
977	A	A	399.53	2.17	

[3619] 表3:图6化合物的IC_{50}、EC_{50}、NMR和LCMS数据

[3620]

化合物编号	细胞流感、MDCK保护、ATP（全部为：IC50: uM)(平均值(全部))	细胞流感HA(-)30h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(平均值(全部))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
979	A	A	385.48	2.31	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.65 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 2.0, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.20 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 3.4, 9.8 Hz, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.63 - 1.47 (m, 2H), 1.33 (dd, J = 3.6, 12.4 Hz, 1H)和 0.00 (TMS) ppm
980	A	A	432.26	2.46	DMSO d6: 12.5 (bs, 1H); 8.75 (d, 1H); 8.65 (d, 1H); 8.3 (m, 4H); 7.7 (m, 2H); 7.2 (bs, 1H); 4.5 (bs, 1H); 2.7 (s, 3H); 2.3 9dd, 1H); 2.0 (m, 2H); 1.8-1.2 (m, 8H); 0.8 (t, 3H).
981	A	A	399.25	1.65	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.52 (s, 1H), 8.46 - 8.23 (m, 3H), 4.51 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.04 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.25 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.01 - 1.80 (m, 2H), 1.72 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 2H), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 5H).
982	A	A	399.25	1.64	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 4.50 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.04 (q, J = 7.3 Hz, 5H), 2.25 (d, J = 3.5 Hz, 4H), 2.02 - 1.82 (m, 2H), 1.70 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 1.58 - 1.35 (m, 3H), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 8H).
983	A	A	486.2	1.83	
984	A	A	376.28	1.58	
985	A	A	439.24	1.94	
986	A	A	458.24	1.66	
987	A	A	401.83	2.12	
988	A	A	401.9	1.99	

[3621]

989	B	A	474.3	1.45	NMR 1H (MeOH-d4):8.3 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 4.4 (t, 1H), 3.8 (t, 1H), 3.6 (m, 4H), 3.4 (m, 4H), 2.3 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.3-1.7 (m, 4H).
990	A	A	429.26	1.92	
991	C	C	429.26	1.96	
992	A	A	526.3	1.99	MeOH-d4
993	A	A	438.21	1.83	
994	A	A	512.3	1.83	NMR 1H (MeOH-d4): 8.6 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.2 (m, 1H), 4.3 (t, 1H), 3.8 (t, 1H), 3.5-3.6 (m, 3H), 3.1 (m, 2H), 2.8 (t, 1H), 2.3 (m, 3H), 2.2 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.3-1.75 (m, 4H).
995	A	A	470.5	2.04	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 8.41 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.33 - 8.04 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 3H), 4.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 - 3.42 (m, 1H), 2.18 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.69 (m, 2H), 1.58 - 0.68 (m, 8H)
996	A	A	470.49	2.23	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 8.41 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.32 - 8.04 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 3H), 4.09 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 - 3.41 (m, 1H), 2.17 - 1.89 (m, 2H), 1.78 (dd, J = 10.3, 7.1 Hz, 2H), 1.65 - 0.69 (m, 8H).
997	A	A	526.3	2	
998	C	C	526.3	2	
999	A	A	508.28	2.09	
1000	A	A	476.22	1.86	
1001	A	A	467.27	1.94	
1002	A	A	481.28	2.2	
1003	A	A	526.39	2.29	
1004	A	A	543.41	1.45	
1005	A	A	541.49	1.57	
1006	A	A	526.39	2.25	
1007	A	A	526.39	2.25	
1008	A	A	429.45	2.64	CDCl3: 9.6 (m, 1H); 8.5 (dd, 1H); 8.25 (m, 2H); 8.1 (d, 1H); 4.8 (appt, 1H); 4.5 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 2.8 (s, 3H); 2.6 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.9 (m, 3H); 1.5-1.0 (m, 5H)
1009	A	A	443.7	2.81	CDCl3: 9.4 (m, 1H); 8.6 (dd, 1H); 8.25 (bs, 2H); 8.1 (d, 1H); 4.8 (appt, 1H); 4.6 (m, 1H); 3.5 (m, 2H); 3.1 (m, 1H); 2.6 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.9

[3622]

					(m, 3H); 1.5-1.0 (m, 6H)
1010	A	A	487.29	1.93	CDCl3: 9.6 (m, 1H); 8.5 (dd, 1H); 8.25 (bs, 2H); 8.0 (d, 1H); 4.75 (app t, 1H); 4.5 (m, 1H); 4.25 (m, 1H); 3.6 (m, 1H); 3.55 (s, 3H); 3.5 (m, 2H); 2.7 (m, 1H); 2.26 (app t, 1H); 2.0 (m, 3H); 1.9 (m, 3H); 1.5-1.0 (m, 7H)
1011	A	A	473.28	1.79	
1012	A	C	504.06	2.09	
1013	A	A	486.47	2.52	1H NMR (d6-DMSO) 12.10 (s, 1H), 8.48-8.45 (m, 1H), 8.40-8.32 (m, 3H), 6.12 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.27-4.09 (m, 2H), 3.72-3.47 (m, 1H), 3.41-3.11 (m, 2H), 2.17-1.98 (m, 3H), 1.90-1.72 (m, 4H), 1.60-1.37 (m, 2H), 1.32-1.20 (m, 1H)
1014	A	A	441.45	2.07	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.53 - 8.01 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.33 - 3.68 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.23 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.08 - 1.73 (m, 3H), 1.70 - 1.08 (m, 3H).
1015	A	A	527.47	1.38	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.61 (s, 1H), 8.38 (ddd, J = 9.6, 8.6, 2.9 Hz, 4H), 6.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 30.8 Hz, 4H), 3.72 - 2.96 (m, 11H), 2.37 - 1.68 (m, 6H), 1.52 - 1.10 (m, 4H).
1016	A	A	468.42	1.68	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.67 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 9.3, 3.8 Hz, 3H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 3H), 3.25 - 3.19 (m, 3H), 2.91 - 2.61 (m, 2H), 2.51 (dt, J = 3.6, 1.8 Hz, 4H), 2.23 - 1.81 (m, 4H), 1.54 - 1.37 (m, 2H), 1.32 - 1.23 (m, 3H).
1017	A	A	429.26	1.84	
1018	A	A	429.26	1.83	
1019	A	A	500.41	1.78	
1020	A	A	514.42	1.91	
1021	A	A	514.42	1.85	
1022	A	A	460.48	1.76	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.57 - 3.40 (m, 2H), 3.23 (ddd, J = 18.1, 10.3, 5.4 Hz,

[3623]

					2H), 2.17 - 2.01 (m, 3H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.52 - 1.20 (m, 4H).
1023	A	A	499.45	2.15	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.51 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 2H), 7.99 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.75 (s, H), 4.31 - 4.19 (m, H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 3.6, 11.9 Hz, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.36 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.22 - 1.90 (m, 6H), 1.62 (s, H), 1.52 - 1.24 (m, 4H) 和-0.00 (TMS) ppm
1024	A	A	427.27	2.07	
1025	A	A	427.27	2.04	
1026	A	A	413.26	1.94	
1027	B	A	413.26	1.9	
1028	A	A	414.34	2.36	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.56 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 - 8.32(m, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.96 (d, J =6.8 Hz, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.74 (complex m, 9H).
1029	A	A	443.27	1.97	CDCl3: 9.75 (bs,1H); 8.6 (dd, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.15 (d, 1H); 4.8 (d, 1H); 4.6 (m, 1H); 3.5 (m, 3H); 3.1 (m, 1H); 2.75 (bd, 1H); 2.25 (bd, 1H); 2.0 (m, 2H); 1.4 (d, 3H); 1.25 (t, 3H).
1030	A	A	443.27	1.99	CDCl3: 9.75 (bs,1H); 8.5 (dd, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.0 (d, 1H); 4.8 (d, 1H); 4.5 (m, 1H); 3.5 (m, 2H); 3.4 (m, 1H); 2.5 (bd, 1H); 2.1 (bd, 1H); 1.7 (m, 3H); 1.4 (ddd, 1H); 1.2 (m, 6H).
1031	A	A	416.46	1.69	
1032	A	A	510.52	2.1	
1033	A	A	479.39	2.08	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.50 - 8.46 (m, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.73 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 2H), 6.32 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.22 - 3.97 (m, 1H), 3.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.21 - 2.10 (m, J = 11.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.72 (m, 2H), 1.59 - 0.88 (m, 4H).

[3624]

1034	A	A	400.37	2.15	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.58 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 2.7, 1.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.03 (br s, 1H), 1.99 - 1.49 (m, 7H).
1035	A	A	444.42	1.81	
1036	A	A	472.5	1.67	NMR 1H (MeOH-d4): 8.4 (m, 2H), 8.25 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.15-1.46 (6H).
1037	C	C	470.4	1.72	
1038	A	A	470.4	1.73	
1039	A	A	458.43	1.61	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 7.70 (s, H), 7.28 (s, H), 7.11 (s, H), 5.31 (s, H), 4.17 - 4.02 (m, H), 3.78 (s, H), 3.73 (q, J = 7.0 Hz, H), 3.49 (s, H), 2.97 (s, H), 2.90 (s, H), 2.65 (s, H), 2.03 (d, J = 11.7 Hz, H), 1.87 (s, H), 1.29 - 1.21 (m, H)和 0.93 (d, J = 6.7 Hz, H) ppm
1040	A	A	428.43	1.67	H NMR (300.0 MHz, CDCl3) d 10.54 (s, H), 8.53 (dd, J = 2.8, 9.4 Hz, H), 8.50 (s, H), 8.25 - 8.06 (m, H), 7.30 (d, J = 10.7 Hz, H), 5.96 (s, H), 5.32 (s, H), 4.95 (d, J = 8.0 Hz, H), 4.87 (d, J = 6.6 Hz, H), 4.27 - 4.11 (m, H), 4.02 - 3.92 (m, H), 3.77 (t, J = 6.2 Hz, H), 3.51 (s, H), 2.92 (s, H), 2.73 - 2.67 (m, H), 2.45 - 2.37 (m, H), 2.26 (d, J = 10.3 Hz, H), 2.18 (d, J = 3.9 Hz, H), 2.12 (s, H), 2.06 - 1.95 (m, H), 1.89 (s, H), 1.87 (q, J = 3.4 Hz, H), 1.73 (d, J = 8.6 Hz, H), 1.67 (s, H), 1.63 - 1.58 (m, H), 1.33 - 1.26 (m, H), 1.17 (t, J = 11.6 Hz, H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, H), 0.85 - 0.68 (m, H), 0.61 (t, J = 7.0 Hz, H), 0.62 (s, H)和 0.53 (d, J = 7.2 Hz, H) ppm
1041	A	A	486.46	1.95	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.42 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 - 8.29 (m, 1H), 8.26 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 14.0, 10.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.75 (ddd, J = 15.3, 7.6, 3.6 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.36 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.04 - 1.75 (m, 7H), 1.68 - 1.19 (m, 6H).
1042	A	C	457.5	1.31	
1043	A	A			
1044	A	A	454.53	1.91	
1045	A	A	454.4	1.9	

[3625]

1046	C	C	479.41	2.08	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 - 8.35 (m, J = 8.5, 4.9, 1.7 Hz, 3H), 8.32 - 8.19 (m, 2H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 1H), 6.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.17 - 3.98 (m, J = 10.5, 6.4 Hz, 1H), 3.67 - 3.44 (m, J = 7.8 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.95 - 1.70 (m, J = 25.5, 11.7 Hz, 2H), 1.53 - 0.93 (m, J = 33.7, 28.1, 12.8 Hz, 4H).
1047	A	A	501.5	1.65	
1048	A	A	396.41	2.17	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 2H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.00 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 2.05 (m, J = 5.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.52 (m, 9H).
1049	A	A	440.62	2	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 5.3, 0.8 Hz, 0H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 4H), 3.39 - 3.31 (m, 4H), 2.42 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.17 - 2.05 (m, J = 11.4 Hz, 1H), 1.99 (隐藏 m, 3H), 1.67 - 1.26 (m, 5H).
1050	A	A	456.57	2.71	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 28.3, 14.1, 2.7 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.00 (m, 1H), 3.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.84 - 2.65 (m, 1H), 2.22 - 1.72 (m, 5H), 1.48 - 1.10 (m, 5H), 0.98 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 3H).
1051	A	A	456.44	2.6	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 28.6, 14.3, 2.8 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.21 - 3.99 (m, 1H), 3.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 9.7, 7.3 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 17.0, 7.6 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 9.7, 8.0 Hz, 1H), 2.20 - 1.73 (m, 5H), 1.54 - 1.11 (m, 5H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[3626]

1052	A	A	456.67	2.75	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 30.6, 15.3, 2.8 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 3.69 - 3.50 (m, 1H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 3.17 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 2.21 - 1.66 (m, 5H), 1.38 (dd, J = 41.1, 29.2 Hz, 5H), 1.04 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1053	A	A	456.27	2.65	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 27.2, 13.6, 2.8 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.02 (m, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 1H), 3.72 - 3.53 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.15 - 1.64 (m, 5H), 1.44 (s, 5H), 1.04 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
1054	A	A	472.42	2.34	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 2.7, 1.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.90 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 4H), 1.75 (s, 1H), 1.54 - 1.21 (m, 5H).
1055	A	A	472.41	2.34	
1056	A	A	486.33	1.89	
1057	A	C	486.4	1.89	
1058	A	A	472.43	2.67	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.46 (dd, J = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 8.17 - 7.91 (m, 2H), 4.28 - 4.08 (m, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 1H), 3.62 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 3.46 - 3.32 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.32 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.03 - 1.85 (m, 2H), 1.67 - 1.20 (m, 4H).
1059	A	A	495	2.03	
1060	A	A	508	1.42	
1061	A	A	474	1.89	NMR 1H (MeOH-d4): 8.5 (s, 1H), 8.15-8.34 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.9 (s, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.2-1.5 (m, 4H), 1.1 (t, 3H).
1062	A	A	458	1.68	
1063	A	A	444	1.91	

[3627]

1064	A	A	504.5	1.91	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.44 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, H), 8.14 (t, J = 4.5 Hz, H), 8.13 (s, H), 7.98 - 7.94 (m, H), 7.70 (s, H), 7.06 (s, H), 6.28 (d, J = 7.3 Hz, H), 5.49 (s, H), 4.83 (s, H), 4.52 (s, H), 4.22 - 4.09 (m, H), 3.75 (dd, J = 3.8, 11.4 Hz, H), 3.69 (s, H), 3.57 - 3.30 (m, H), 3.26 (s, H), 3.10 (s, H), 2.99 (s, H), 2.87 (d, J = 8.6 Hz, H), 2.36 - 2.33 (m, H), 2.19 (d, J = 12.2 Hz, H), 2.03 (d, J = 10.6 Hz, H), 1.95 - 1.89 (m, H), 1.65 (s, H), 1.61 - 1.52 (m, H), 1.43 - 1.13 (m, H)和-0.00 (s, H) ppm
1065	A	A	486	1.96	
1066	A	A	474	1.82	
1067	A	A	474	1.89	MeOH-4 中
1068	A	A	474	1.86	MeOH-d4 中
1069	A	A	484	1.99	
1070	A	A	400.39	2.15	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.66 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.75 - 2.63 (m, 1H), 2.18 - 1.41 (m, 10H).
1071	A	A	400.56	2.15	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.66 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 4.90 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.15 - 1.42 (m, 10H).
1072	A	A	537	2.09	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.55 (s, 1H), 8.40 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 13.1, 5.9 Hz, 4H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 2.67 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.21 - 1.80 (m, 6H), 1.56 - 1.22 (m, 4H).
1073	A	A	490	1.99	
1074	A	A	490	2.01	
1075	A	A	458	2.04	NMR 1H (MeOH-d4):8.44 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.2 (d, 1H), 4.3-4.4 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.2 (q, 2H), 2.2-2.34 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.3-1.6 (m, 4H), 1.1 (m, 8H).
1076	A	A	473	1.33	NMR 1H (MeOH-d4): 8.5 (s, 1H), 8.4 (dd, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 4.4-4.45 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.95 (m, 9H), 2.35 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.25-1.55 (m, 5H).

[3628]

1077	A	A	474.43	1.68	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.47 - 8.25 (m, H), 7.98 (s, H), 4.95 (s, H), 4.89 (s, H), 4.82 (s, H), 4.49 - 4.40 (m, H), 4.21 - 4.10 (m, H), 4.01 (s, H), 3.92 (s, H), 3.54 (t, J = 1.7 Hz, H), 3.44 - 3.30 (m, H), 3.07 (t, J = 1.6 Hz, H), 2.99 (s, H), 2.87 (d, J = 6.6 Hz, H), 2.65 (s, H), 2.51 (q, J = 12.1 Hz, H), 2.36 - 2.31 (m, H), 2.24 - 2.04 (m, H), 1.99 (s, H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, H), 1.71 - 1.66 (m, H), 1.61 - 1.45 (m, H), 1.40 - 1.37 (m, H), 1.18 - 1.08 (m, H), 0.19 (s, H), -0.00 (TMS)和-0.20 (s, H) ppm
1078	A	A	481	1.91	NMR 1H (MeOH-d4): 8.5 (s, 1H), 8.17-8.33 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 2.7-2.9 (m, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.2-1.7 (m, 4H), 0.9 (m, 2H), 0.75 (m, 2H).
1079	A	A	472.37	2.11	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.30 - 8.19 (m, 2H), 8.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.20 - 4.04 (m, 1H), 3.71 - 3.50 (m, J = 7.7 Hz, 1H), 3.30 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.88 - 1.59 (m, 4H), 1.52 - 1.32 (m, 2H), 1.35 - 1.18 (m, 5H).
1080	A	A	500	2.01	NMR 1H (MeOH-d4): 8.5 (s, 1H), 8.26-8.33 (m, 3H), 4.36 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 5H), 1.2-1.6 (m, 5H), 1.1 (t, 3H).
1081	A	A	512	1.84	NMR 1H (MeOH-d4): 8.4 (s, 1H), 8.25-8.35 (m, 3H), 4.7 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.35 (q, 2H), 2.2-2.3 (m, 5H), 2.0 (m, 2H), 1.3-1.8 (m, 4H), 1.1 (t, 3H).
1082	B	A	498.35	2.69	1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 10.71 (s, 1H), 8.53 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 2.56 (s, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.05 (m, 1H),, 1.91 (m 1H), 1.81 - 1.42 (m, 2H), 1.41 - 0.87 (m, 7H).
1083	A	A	456.2	2.74	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.33 - 8.21 (m, 2H), 8.11 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.51(4 H), 3.72 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 6H), 1.57 - 1.30 (m,

[3629]

					4H).
1084	A	A	486.46	1.76	
1085	A	A	458.5	2.05	
1086	A	A	444.61	1.87	
1087	A	A	458.56	2.04	
1088	C	C	482.46	2.87	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.40 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 17.7, 2.5 Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.84 - 3.53 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.28 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.11 (s, 1H), 2.05 - 1.76 (m, 6H), 1.61 - 1.00 (m, 9H).
1089	A	A	424.69	1.77	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9.32 - 9.10 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 1H), 3.97 - 3.79 (m, 1H), 2.42 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.05 - 1.83 (m, 5H), 1.70 - 1.33 (m, 4H).
1090	A	A	382.61	1.96	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 9.00 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.10 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 3.01 - 2.87 (m, J = 6.8 Hz, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.47 (m, 7H).
1091	A	A	472.25	1.77	
1092	A	A	472.25	1.77	
1093	A	A	488.19	1.9	
1094	A	A	488.19	1.9	
1095	A	A	514.41	2.33	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.25 (m, J = 1.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.21 - 3.92 (m, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.52 - 1.17 (m, 6H), 1.02 (d, J = 9.4 Hz, 8H).
1096	A	A	456.45	2.01	
1097	A	A	488	1.56	

[3630]

1098	A	A	460.39	2.38	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.01 (m, 3H), 7.50 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.29 - 3.99 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 12.8, 6.6 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.25 - 3.05 (m, 4H), 2.19 - 1.68 (m, 3H), 1.52 - 1.11 (m, 3H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
1099	A	A	470.35	2.2	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.23 (ddd, J = 30.4, 15.2, 2.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 4.25 - 3.95 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 12.4, 6.7 Hz, 2H), 3.25 - 3.03 (m, 2H), 2.19 - 0.90 (m, 10H).
1100			474	1.55	
1101	A	A	502.5	1.76	
1102	A	A	571.14	1.65	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.29 - 8.25 (m, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.08 (m, J = 5.2 Hz, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.97 - 3.86 (m, J = 11.5, 8.4 Hz, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.18 - 2.07 (m, J = 11.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.93 (m, J = 10.5 Hz, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 6H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.42 (dd, J = 23.4, 11.6 Hz, 2H), 1.35 - 1.15 (m, 3H), 0.81 (dd, J = 13.3, 6.8 Hz, 6H).
1103	A	A	486	1.72	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.24 - 2.98 (m, 4H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.01 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.63 - 0.93 (m, 11H).
1104	A	A	490.43	1.59	1H NMR (300 MHz, d6-DMSO) 12.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.27 (s,1H), 2.10 (s, 3H), 1.77 (s, 5H), 1.48 - 1.14 (m, 6H)
1105	A	A	474.4	1.5	NMR 1H (MeOH-d4): 8.5 (s, 1H), 8.25-8.33 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 4.1 (d, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.5 (dd, 2H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.0 (d, 2H), 1.3-1.6 (m, 4H).

[3631]

1106	A	A	502.43	2.35	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.30 - 8.05 (m, 3H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.26 - 3.93 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.33 - 3.16 (m, 8H), 1.93 (dd, J = 67.2, 22.0 Hz, 4H), 1.60 - 0.89 (m, 5H).
1107	A	A	502.02	2.38	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 8.35 - 8.01 (m, 3H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.69 - 3.44 (m, 1H), 3.28 (d, J = 9.4 Hz, 7H), 2.04 (d, J = 32.3 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.33 (dt, J = 25.0, 12.2 Hz, 5H).
1108	A	A	516.71	2.2	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.65 - 7.90 (m, 4H), 7.53 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.72 - 2.94 (m, 11H), 2.04 (d, J = 30.8 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 44.2 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 56.3 Hz, 5H).
1109	A	A	516.41	2.39	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 48.0, 38.1 Hz, 4H), 7.55 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.81 - 2.81 (m, 11H), 2.21 - 1.68 (m, 5H), 1.32 (d, J = 53.8 Hz, 6H).
1110	A	A	458.5	2.02	
1111	A	A	472.51	1.72	
1112	A	A	472.45	1.73	
1113	A	A	472.45	1.73	
1114	A	A	487.48	1.64	
1115	A	A	521.5	1.5	NMR 1H (MeOH-d4): 8.5 (s, 1H), 8.3-8.35 (m, 3H), 6.37-6.7 (tt, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.5-3.75 (m, 5H), 2.18-2.4 (m, 2H), 2.0 (d, 2H), 1.3-1.7 (m, 4H).
1116	B	C	445.45	1.64	
1117	A	A	501.56	2.16	
1118	A	A	486.5	1.68	NMR 1H (MeOH-d4): 8.27-8.32 (m, 4H), 4.4 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.4-2.64 (m, 2H), 1.8-2.2 (m, 4H), 1.4-1.75 (m, 4H).
1119	A	A	474.24	1.89	
1120	A	A	490.23	2.01	
1121	A	A	490.23	2.01	
1122	A	A	456.26	1.93	
1123	A	A	456.26	1.93	
1124	A	A	472.25	2.06	
1125	A	A	472.19	2.06	
1126	A	A	474.24	1.89	

[3632]

1127	A	A	492.08	2.82	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.25 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 8.30 - 8.05 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (td, J = 6.1, 2.9 Hz, 5H), 6.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.11 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.21 - 1.66 (m, 4H), 1.28 (dd, J = 14.7, 9.7 Hz, 7H).
1128	A	A	458.41	2.87	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H), 8.23 (ddd, J = 29.2, 15.1, 2.7 Hz, 3H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 9.6, 6.3 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.05 (dd, J = 27.0, 11.4 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.55 - 1.06 (m, 7H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
1129	A	A	444.41	2.59	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.23 (ddd, J = 30.0, 15.0, 2.7 Hz, 3H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.35 - 3.94 (m, 1H), 3.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.22 - 3.02 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.05 (dd, J = 26.7, 11.8 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.37 (ddd, J = 41.6, 24.7, 8.1 Hz, 6H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
1130	A	A	444.1	2.6	
1131	A	A	430.07	2.47	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.23 (ddd, J = 29.8, 15.3, 2.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.25 - 3.06 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.05 (dd, J = 28.7, 11.2 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.55 - 1.09 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 2H).
1132	A	A	486.1	2.46	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.26 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 32.6, 8.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.28 - 3.92 (m, 2H), 3.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.45 - 3.08 (m, 9H), 2.21 - 1.68 (m, 5H), 1.53 - 0.89 (m, 6H).
1133	A	A	488.19	1.88	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.36 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 8.28 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 4H), 3.39 - 3.32 (m, 4H), 2.33 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.69 - 1.20 (m, 4H).
1134	A	A	442	2.3	NMR 1H (MeOH-d4): 8.5 (s, 1H), 8.3 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 3.6 (m, 4H), 2.6 (m, 1H), 1.5-2.3 (m, 12H).

[3633]

1135	A	A	484.42	2.32	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.23 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 8.33 - 8.06 (m, 3H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.55 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 2.83 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.72 (ddd, J = 33.2, 19.4, 9.2 Hz, 5H), 1.46 - 1.02 (m, 4H).
1136	A	A	417.48	1.99	
1137	A	A	459.52	2	
1138	A	A	345.16	0.55	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.40 (s, 1H), 8.56 - 8.13 (m, 2H), 7.89 (s, 2H), 4.37 (s, 6H), 3.21 (d, J = 22.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.63 - 1.14 (m, 2H).
1139	A	A	472.32	2.06	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.55 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.06 - 1.77 (m, 8H), 1.69 - 1.21 (m, 4H).
1140	A	A	443.53	2.29	1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.91 (s, 1H), 8.51 (dd, *J* = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.10 – 4.92 (m, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 4.48 – 4.30 (m, 1H), 3.42 (q, *J* = 11.8, 6.1 Hz, 4H), 2.44 (dt, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.11 – 1.81 (m, 7H), 1.75 – 1.46 (m, 3H)
1141	A	A	467.52	1.78	
1142	A	A	403.15	1.7	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.31 (qn, J = 1.6 Hz, H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.30 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 1.70 (q, J = 11.9 Hz, 2H), 1.50 - 1.14 (m, 2H)和 -0.00 (TMS) ppm
1143	A	A	387.06	1.45	
1144	A	A	456.07	1.78	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.83 (s, 1H), 8.67 - 8.09 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.18 (dd, J = 101.0, 49.9 Hz, 5H), 1.34 (d, J = 29.6 Hz, 3H).
1145	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.58 - 4.18 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 2.11 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.98 - 1.69 (m, 4H), 1.68 - 1.14 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[3634]

1146	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2.8, 1.5 Hz, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.59 - 4.22 (m, 1H), 3.33 - 3.20 (m, 4H), 2.31 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.16 (m, 7H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
1147	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.24 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 9.7, 3.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.24 (t, J = 22.3 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.14 (m, 9H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
1148	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 4.9, 3.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.97 - 1.17 (m, 9H), 1.10 - 0.80 (m, 3H).
1149	A	A	445.51	2.37	
1150	A	A	457.47	2.47	
1151	A	A	461.51	2.15	
1152	A	A	493.5	2.39	
1153	A	A	443.21	1.99	
1154	A	A			1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.63 - 8.40 (m, 1H), 8.31 - 8.03 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 3.9, 1.1 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.44 - 3.25 (m, 3H), 3.22 - 3.08 (m, 1H), 2.29 (dd, J = 40.0, 12.5 Hz, 2H), 2.13 - 1.16 (m, 8H), 1.00 (q, J = 7.0 Hz, 3H).
1155	A	A	457.28	2.16	
1156	A	A	457.28	2.13	
1157	A	A	443.21	2.11	
1158	A	A	443.41	2.09	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.63 - 8.40 (m, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 2H), 8.04 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.47 (m, 1H), 2.28 (dd, J = 13.6, 4.0 Hz, 1H), 2.19 - 1.46 (m, 9H), 1.01 - 0.73 (m, 3H).
1159	A	A	457.22	2.25	
1160	A	A	457.22	2.21	
1161	A	A	360.47	1.68	
1162	A	A	430.14	2.5	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 4.8, 3.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 17.5 Hz, 3H), 2.95 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.03 - 1.30 (m, 11H).

[3635]

1163	C	C	470.46	1.58	
1164	A	A	470.46	1.65	
1165	A	A	441.64	2.75	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.70 - 8.02 (m, 3H), 7.63 (dd, J = 63.2, 7.4 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.23 - 0.92 (m, 18H).
1166	A	A	455.65	2.96	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.62 - 7.97 (m, 3H), 7.59 (dd, J = 41.7, 7.6 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 2.21 - 0.92 (m, 20H).
1167	C	C	543.6	2.55	
1168	A	C	444.49	1.78	
1169	A	A	486.52	1.74	
1170	A	A	531.57	2.02	
1171	C	A	577.51	2.57	
1172	A	A	501.5	2.16	
1173	A	A	442.29	2.94	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 19.9, 2.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.21 (m, 2H), 2.12 (s, 2H), 1.76 - 1.33 (m, J = 25.6, 14.7 Hz, 11H), 1.19 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 1H).
1174	C	C	583.52	1.77	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.49 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.6 Hz, 0H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.1 Hz, 0H), 4.74 - 4.58 (m, 1H), 4.38 (dt, J = 42.8, 21.3 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 16.3, 6.7 Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.31 (dt, J = 3.2, 1.6 Hz, 6H), 3.02 (s, 1H), 2.61 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.11 - 1.86 (m, 5H), 1.86 - 1.27 (m, 7H), 0.92 (d, J = 6.1 Hz, 6H).
1175	A	A	456.35	2.98	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.33 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.23 - 3.97 (m, J = 25.1, 15.2 Hz, 1H), 2.05 (bd s, J = 34.2 Hz, 2H), 1.91 - 1.31 (m, 14H), 0.83 (t, J = 7.0 Hz, 3H).
1176	A	A	401.17	1.72	
1177	A	A	417.16	1.95	1H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 12.39 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.51 – 4.31 (m, 1H), 4.13 – 3.93 (m, 3H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz,

[3636]

					1H), 2.11 – 1.89 (m, 1H), 1.88 – 1.49 (m, 2H), 1.48 – 1.13 (m, 2H)
1178	A	A	430.22	2.5	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 4.9, 3.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 2.95 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.02 - 1.35 (m, 10H).
1179	A	A			1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.32 (s, 1H), 8.78 (d, J − 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J − 2.4 Hz, 1H), 8.24 - 8.11 (m, 2H), 7.60 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.95 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.06 - 1.33 (m, 10H).
1180	A	A	467.46	1.8	
1181	A	A	459.09	2.26	1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8.24 (s, 1H), 8.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 3H), 3.49 - 3.30 (m, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.58 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.22 (dd, J = 21.2, 9.9 Hz, 3H).
1182	A	A	486.65	2.05	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 8.30 - 8.05 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 5.0, 2.1 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.17 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 1.77 (m, Hz, 4H), 1.56 - 1.10 (m, 3H).
1183	A	A	416.31	3.04	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 23.8 Hz, 2H), 1.89 - 1.46 (m, 7H).
1184	A	A	416.13	2.26	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.92 (d, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 3H), 1.93 - 1.45 (m, 7H).
1185	A	A	360.15	1.71	
1186	A	A	570.68	1.56	
1187	A	A	444.01	2.61	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.74 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 - 8.34 (m, 2H), 4.94 - 4.84 (m, 1H), 4.08 (ddd, J = 7.1, 2.3 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.65 (复合 m, J = 79.2 Hz, 8H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[3637]

1188	A	A	396.24	1.97	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.49 (ddd, J = 27.3, 9.7, 2.9 Hz, 1H), 8.25 - 8.08 (m, 2H), 8.01 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 23.6, 2.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 1H), 6.28 (dt, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 4.73 - 4.27 (m, 2H), 2.60 - 1.58 (m, 9H).
1189	C	A	461	4.64	(400 MHz, DMSO-d6) : 12.01 (b s, 与 D2O 交换; 1H), 8.73 (d, J=2 Hz; 1H), 8.23 (d, J=2Hz; 1H), 8.10 (dd, J=13.6, 4.4Hz; 2H), 7.29 (bs, 与 D2O 交换; 1H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.35-3.19 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.88-1.70
1190			474.2	2.03	
1191			476.15	2.34	
1192			432.11	2.27	
1193	A	A	500.22	2.04	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.45 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 8.36 - 8.18 (m, 2H), 5.17 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.29 (m,4H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 2.08 - 1.84 (m, 4H), 1.74 - 1.28 (m, 4H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
1194	B	A	500.28	2.23	
1195			563.24	2.47	DMSO-d6 中和 D20 交换
1196	A	A	388.43	1.84	
1197	A	A	415.18	1.96	1H NMR (300 MHz, MeOD) d 8.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.98 - 1.64 (m, 6H), 1.63 - 1.52 (m, 2H).
1198			486.27	1.99	
1199			486.43	2.14	
1200			485.1	2.34	
1201			458.98	2.18	
1202			406.43	1.79	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.08 (s, 1H), 8.73 (ddd, J = 7.9, 4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.41 - 7.98 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 41.7, 7.0 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 14.2, 7.9, 4.7 Hz, 1H), 5.82 - 5.63 (m, 2H), 4.71 (d, J = 73.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.36 - 1.55 (m, 13H).

[3638]

1203			490.23	1.99	1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 11.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.86 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.32 - 4.78 (m, 4H), 4.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.74 - 3.18 (m, 6H), 2.67 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.33 - 1.75 (m, 7H), 1.48 - 1.27 (m, 2H), 1.26 - 0.95 (m, 4H).
1204			457.06	2.04	
1205			417.16	1.77	
1206			429.58	1.94	
1207			431.5	1.94	
1208			429.5	1.85	
1209			456.42	1.88	
1210			472.47	1.75	
1211			486.42	1.88	
1212			396.44	1.94	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.28 (s, 1H), 8.59 - 8.07 (m, 4H), 7.90 - 7.36 (m, 3H), 6.25 (dt, J = 16.0, 2.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.15 (m, 2H), 2.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.19 - 1.55 (m, 6H), 1.50 - 1.10 (m, 1H).
1213			480.65	2.16	
1214			411.49	1.74	
1215			460.23	1.91	
1216			444.23	2.15	
1217			430.39	2.26	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.38 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.22 - 8.16 (m, J = 4.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 31.1 Hz, 2H), 5.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
1218			406.18	1.8	
1219			406.44	1.79	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.08 (s, 1H), 8.86 - 8.63 (m, 1H), 8.39 - 7.90 (m, 3H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.27 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.15 (d, J = 48.2 Hz, 6H), 1.93 - 1.17 (m, 4H)
1220			424.44	2.1	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.27 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.30 - 8.08 (m, 3H), 7.45 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 2.35 - 1.94 (m, 7H), 1.81 (d, J = 5.5 Hz, 5H).

[3639]

1221			424.45	2.02	
1222			440.46	2.22	
1223			440.5	2.34	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.35 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 - 8.01 (m, 3H), 7.48 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 2.35 - 1.56 (m, 13H).
1224			461.19	2.46	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.56 (s, 1H), 8.72 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.54 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.81 (qd, J = 17.5, 5.8 Hz, 2H), 1.78 (td, J = 28.9, 16.0 Hz, 6H), 1.18 (s, 5H).
1225			517.24	2.99	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.44 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.72 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.68 (d, J = 21.4 Hz, 4H), 1.32 - 0.95 (m, 5H), 0.84 (s, 9H).
1226			388.5	1.8	
1227			510.23	2.12	
1228			411.67	1.79	MeOD4; 8.5 (dd, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.25 (dd, 1H); 7.95 (d, 1H); 4.6 (app d, 1H), 4.25 (m, 1H); 4.25 (m, 1H); 3.3 (m, 4H); 2.75 (m, 2H); 2.5 (app d, 1H); 2.2 (m, 4H); 1.7 (m, 2H).
1229			416.42	2.29	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.72 - 8.64 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 2.33 - 2.26 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.28 - 1.25 (m, 7H)和 1.19 (s, 3H) ppm
1230	A	A	443.04	2.48	1H NMR (300 MHz, CDCl3) d 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.26 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.56 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.9
1231	A	A	422.5	1.68	NMR 1H (MeOH-d4):8.5 (dd, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 4.2 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.3 (d, 1H), 2.2 (d, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.2-1.6 (m, 4H).

[3640]

1232	A	A	450.5	1.8	NMR 1H (MeOH-d4): 8.2 (m, 4H), 4.5 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 2.2 (m, 4H), 1.3-1.6 (m, 4H).

[3641] 表4:图7化合物的IC_{50}、EC_{50}、NMR和LCMS数据

[3642]

化合物编号	细胞流感、MDCK保护、ATP（全部：IC50: uM)(平均值(全部))	细胞流感HA(-) 30h A/PR/8 bDNA（全部：EC50: uM)(平均值(全部))	LCMS_Plus	LCMS_RT	NMR
1300	D		334	1.8	
1301					(400 MHz, CDCl3): 9.97 (br. s, 与D2O交换, 1H), 8.95 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.16 (br. s, 与D2O交换, 1H), 3.45-3.35 (br. 峰值, 1H), 2.95-2.85 (br. 峰值, 1H), 2.6-2.4 (br. 峰值, 3H), 1.98-1.7 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.16 (d, J=5.6 Hz, 3H)
1302	B				(400 MHz, CDCl3) : 9.95 (br. 峰值, 与D2O交换, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.28 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (d, J=6.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 与D2O交换, 1H), 3.6-3.4 (m, 4H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.1-2.05 (m, 2H), 1.52 (s, 6H)
1303	D		360	2.6	500MHz, CDCl3: 10.8(br ex,1H), 9.12(d,1H), 8.75(s,1H), 8.45(d,1H), 8.35(d,1H), 7.5(dd,1H), 7.31(d,1H), 7.29(d,1H), 7.24(m,2H), 6.3(d,1H) 5.62(dt,1H), 2.9(m,2H), 2.23(dm,2H), 2.0(m,2H)
1304			360	2.6	500MHz, CDCl3: 10.8(br ex,1H), 9.12(d,1H), 8.75(s,1H), 8.45(d,1H), 8.35(d,1H), 7.5(dd,1H), 7.31(d,1H), 7.29(d,1H), 7.24(m,2H), 6.3(d,1H) 5.62(dt,1H), 2.9(m,2H), 2.23(dm,2H), 2.0(m,2H)
1305			342	2.3	

[3643]

1306			342	2.3	500MHz MeOD-d4: 8.65(d,1H), 8.42(s.1H), 7.9(d,1H), 7.24(dd,2H), 7.13(m,4H), 6.5(d,1H), 5.65(m,1H), 2.8(m,3H), 2.2(m,1H), 2.08(m,1H)1.9(m,3H)
1307	A	A	380.2	3.52	DMSO d6 12.2 (s, 1H); 8.7 (s, 1H); 8.3 (s, 1H); 8.15 (m, 2H); 7.0 (d, 1H); 5.4 (d, 1H); 4.8 (d, 1H); 4.4 (bs, 1H); 4.1 (bs, 1H); 1.9-1.6 (m, 6H)
1308			370	2.1	500MHz : MeOD-d4: 8.9(d,1H), 8.4(s,2H), 8.3(d,1H), 7.4(m,1H), 2.1 (m,1H), 1.9(m,2H), 1.8(m,2H), 1.75(m,2H), 1.3(m,6H)
1309			326	2.1	
1310			327	0.4	500MHz, MeOD-d4: 8.75(dd,1H), 8.42(s,1H), 8.39(dd,1H), 8.25(d,1H),7.69(d,2H), 7.35(dd,1H), 7.2(d,2H), 4.36(m,1H), 3.40(t,1H), 3.2(m,1H),2.3(m,5H), 2.00(qin,1H), 1.7(m,4H)
1311			328.3	2	
1312	A	A	328.3	2	
1313	D		330.1	2.25	(300 MHz, CDCl3) 10.68 (br s, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.14 (m, 1 H), 2.20 (m, 2 H), 1.89-1.31 (m, 7 H)
1314	D		362	2.3	
1315	B		360.2	3.05	(CDCl3, 300 MHz) 8.76 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 4,92 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.89-1.23 (m, 8H)
1316	D				(400 M Hz, CDCl3) : 9.16 (s, 与 D2O 交换, 1H), 9.07 (d , J = 2.0Hz, 1H), 8.30 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J=2.4 Hz, D2O 相加变为 s, 1H), 8.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 与 D2O 交换, 1H), 2.98-2.95 (m, 1H), 1.05-1.00 (q, 2H), 0.75-0.71 (m, 2H).
1317	B				(400 MHz, CDCl3) : 8.98 (s, 与 D2O 交换, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.28 (br. s, 1H), 8.17 (br. s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.42 (d, J= 6.4 Hz, D2O 相加变为 s, 1H), 4.20 -4.15 (m, 1H), 2.25 (b r. d, J=11.2 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.88 (br. d, J=12.4 Hz, 2H), 1.78-1.75 (m, J=13.2 Hz, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 3H).

[3644]

1318	A	A	312.1	1.96	H NMR (300 MHz, CDCl3) 10.72 (s, 1 H), 8.85 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1 H), 4.97 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.23 - 4.13 (m, 1 H), , 2.22 - 2.18 (m, 2 H), 1.91-1.26 (m, 8 H)
1319	B		327.1	1.5	H NMR (300 MHz, d4 甲醇) 8.24 (d, 1H), 7.99 (s, 1H),1 7.92 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 4.15 (m, 1H), 2.15 (m, 2 H), 1.91-1.26 (m, 8 H)
1320	D		360.2	2.3	
1321	D		360.2	2.3	
1322	D		374.2	2.4	
1323	D		362.2	1.5	
1324	D		328.2	2.07	H NMR (300 MHz, CDCl3) 10.84 (s, 1 H), 8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.29 - 8.14 (m, 3 H), 6.13 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.96 (s, 1 H), 3.86 (s, 1 H), 2.15 -1.48 (m, 10 H)
1325	D				(400 MHz, DMSO-d6) : 12.35 (br. s, 与 D2O 交换, 1H), 8.76 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.4 Hz, D2O 相加变为 s, 1H), 8.20 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.84 (br. d, J=6.4 Hz, 与 D2O 交换, 1H), 4.64 (六重态, J=8.0 Hz, D2O 相加变为五重态, J=8.0 Hz, 1H), 2.49-2.19 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H).
1326	B				(400 MHz, DMSO - d6) : 12.31 (br. s, 与 D2O 交换, 1H), 8.75 (br. d, J=2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 与 D2O 交换, 1H),4.47-4.40 (m, 1H), 2.06-2.0 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 6H).
1327	D				(400 MHz, DMSO-d6) : 12.87 (d, J=2.4 Hz, 与 D2O 交换, 1H), 8.73 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.11(d, J=2.4 Hz, D2O 相加变为 s, 1H), 6.70 (s,1H), 4.90 (br. s, 与 D2O 交换, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.25-2.20 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 4H).
1328	A	A			(400 MHz, DMSO-d6) : 12.49 (s, 与 D2O 交换, 1H), 10.1 (s, 与 D2O 交换, 1H), 8.72 (br. s, 1H), 8.29 (br. s, 1H), 8.23-8.20 (m, 2H), 4.70-4.50 (m, 1H), 3.94 (br. s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 2.19-2.00 (m, 6H).

[3645]

1329	D		361.2	1.4	
1330	D		361.2	1.4	
1331	D				(400 MHz, DMSO-d6) : 12.30 (s, 与 D2O 交换, 1H), 8.66 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 与 D2O 交换, 1H), 8.27 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H),2.79-2.73 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H).
1332	D				(400 MHz, DMSO-d6) : 13.11 (s, 与 D2O 交换, 1H), 9.22 (s, 与 D2O 交换, 1H), 8.62 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 与 D2O 交换, 2H), 8.07 (s, 1H), 4.20-4.17 (m,1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 7H), 1.70-1.59 (m, 4H).
1333	D		342	0.25	(d4-甲醇, 300 MHz) 8.88 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 3.89 (dd, 2H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.02 (dd, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.02 (br dd, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.59 (m, 1H)
1334	D		377.1	3.863	(400 MHz, DMSO-d6 + D2O) : 8.64 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.10-3.0 (m, 1H), 2.10 (br. d, J=10 Hz, 4H), 1.66-1.42 (m, 4H).
1335	D		406.1	3.217	(400 MHz, DMSO-d6) : 12.39 (s, 与 D2O 交换, 1H), 8.74 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.60 (s, 与 D2O 交换, 1H), 2.25 (d, J=13.2 Hz, 2H),1.95 (br. t, J=11.6 Hz, 2H), 1.59-1.40 (m, 6H).
1336	D		396.1	5.16	(400 MHz, DMSO-d6) : 8.66 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J=6.8 Hz, 与 D2O 交换,1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 1.95 (br. s, 2H), 1.81 (br. s, 2H), 1.68(br. d, J=11.2 Hz, 2H), 1.54-1.42 (m, 4H).
1337	A	A	411.2	1.166	(400 MHz, DMSO-d6 + D2O) : 8.67 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.27-4.20 (br.s, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.10-1.50 (m, 8H).
1338	D		376.2	2.13	NMR 1H DMSO-d6: 12.6 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.4 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 4.8 (bs, 1H), 3.7 (s, 2H), 1.1-1.6 (m, 10H).

[3646]

1339	D		386.25	2.85	NMR 1H DMSO-d6: 12.7 (s,1H), 8.7 (m, 1H), 8.4 (m, 4H), 7.6 (m, 2H), 5.5 (bs, 1H), 4.1 (m, 1H), 1.0-2.3 (m, 14H).
1340	A	A	400.3	3.22	
1341	B		355.4	3.1	
1342	A	A	428.2	2.84	
1343	D		375.3	1.39	(d4-甲醇, 300 MHz) 8.83 (d, 1H), 8.44 和 8.29 (2s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.51 (m, 2 H), 2.84-2.64 (m, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 2.44 (m, 1 H), 2.15-1.99 (m, 2 H), 1.79 (m, 1 H), 1.36 (m, 1 H)
1344	A	A	413.3	2.9	
1345	A	A	361.2	1.5	
1346	D		361.2	0.7	
1347	B		358.1	2.1	
1348	D		313.2	2.15	
1349	D		313.2	2	
1350	D		313.2	2.08	
1351	B		327.2	2.15	
1352	D		327.2	2.15	
1353	A	A	327.2	2.19	
1354	B	B	342.2	1.6	
1355	D		313.6	1.04	
1356	B		375.15	1.61	
1357	A		347	1.3	
1358	A	A	363.3	1.3	
1359	B		347.3	1.3	
1360	D		367.3	1.4	
1361	A		369.5	1.53	
1362	C	C	361.3	2.1	
1363	A	A	481.37	3.56	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 5H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 13.1, 30.3 Hz, 2H), 3.78 - 3.54 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H)和 2.09 (m, 1H) ppm
1364	A	C	348.11	3.46	
1365	A	A	362.33	3.29	H NMR (300.0 MHz, MeOD) d 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.13 (qn, J = 1.5 Hz, H), 1.37 - 1.33 (m, 2H)

[3647]

					和 1.17 - 1.11 (m, 2H) ppm
1366	A	A	362.15	3.6	甲醇 d4 8.7 (d, 1H); 8.2 (d, 1H); 8.1 (s, 1H); 8.0 (d, 1H); 7.65 (m, 1H);4.2 (m, 2H); 2.0-1.6 (m, 6H)
1367	A	A			1HNMR (400MHz, DMSO-d6): 12.30 (s, 与 D2O 交换, 1H), 9.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.26(d, J=2.4Hz, 1H), 8.22(d, J=4Hz, 1H), 8.17 (s,1H), 7.32(s, 与 D2O 交换, 1H), 3.32 (s,1H), 1 .77-1.61(m,8H), 1.30-1.28 (m,2H)
1368	A	A			1HNMR (400MHz, DMSO-d6): 12.33(s, 与 D2O 交换, 1H), 8.74 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.29(d, J=2.4Hz, 1H), 8 .17(d, J=4Hz, 1H), 8.10(d, J=2Hz, 1H), 6.74(s,1H, 部分与 D2O 交换), 4.60 (s, 与 D2O 交换, 1H), 2.25(br s,2H), 2.12(br s, 5H), 1.
1369	A	A			1HNMR (400MHz, DMSO-d6): 12.33(s, 与 D2O 交换, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17(d, J=4.4Hz, 1 H), 6.99(s,1H), 4.3(s,1H), 2.20-1.75(m,13H), 1.55(d, J=12.8Hz,2H)
1370	A	A	360.42	3.78	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.35 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 2H), 2.50 (t, J = 1.8 Hz, H), 2.36 (dd, J = 12.2, 17.4 Hz, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 3H), 2.07 - 2.04 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 2H)和-0.00 (s, H) ppm
1371	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.32(s, 1H), 8.78(br s, 1H), 8.28(br s,1H), 8.17(br s ,1H), 8.13(d, J=3.6Hz,1H), 7.40(d, J=8Hz, 与 D2O 交换,1H), 4.85(br s, 1H) , 2.31-2.25(m,1H), 1.87-1.82(m,1H), 1.68(br s,2H),1.47(br s,1H), 1.29-1.16(m,5H) , 0.89-0.81(m,1H).
1372	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.33(s, 1H), 8.77(d, J=2Hz,1H), 8.27(d,J=2.4Hz,1H),8. 18(d, J=2Hz,1H), 8.13(d, J=4Hz,1H),7.65(d, J=8.4Hz, 1H),4.85-4.77(m,1H), 2.64-2. 60(m,1H),2.36-2.34(m,1H), 2.22-2.19(m,1H),1.97(br s, 1H),1.85-1.84(m,1H),1.72-0. 83 (m, 13H)

[3648]

1373	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.51 (s, 与 D2O 交换 ,1H), 8.69 (s,1H), 8.32(d , J=2Hz,1H), 8.29(d, J=3.6Hz,1H), 8.23(s, 1H), 6.96(s, 与 D2O 交换, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.47 (d, J=12.8Hz,2H), 1.75-1.74(m,2H), 1.51(br s,5H), 1.35-1.33(m ,1H).
1374	A	A			(400MHz, DMSO-d6): 12.33(s, 1H), 8.77(d, J=2Hz, 1H), 8.27(d, J=2.4Hz, 1H) , 8.18(d, J=3.2Hz,1H), 8.13(d, J=4Hz,1H), 7.65(d, J=8.4Hz, 1H), 4.83-4.79(m,1H), 2.64-2.19(m,3H), 1.97(br s,1H), 1.85-1.83(m,1H), 1.72(dd,J1=11.6,6.4Hz,1H),1.28 (s,9H),1.1(d, J=7,3H)
1375	B	C	360.4	3.82	H NMR (300.0 MHz, DMSO) d 12.53 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 2.7, 9.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 4H), 2.24 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 1.82 (t, J = 11.6 Hz, 2H)和-0.00 (s, H) ppm
1376	C	C			(400MHz, DMSO-d6): 12.32 (s, 与 D2O 交换, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.29- 8.11 (m, 3H), 6.64 (s, 与 D2O 交换, 1H), 2.25 -2.14 (m, 9H), 1.80-1.70 (m , 6H).
1377	C	C			(400MHz, DMSO-d6):12.35 (br s, 1H), 8.71(d,J=2.4Hz,1H).8.29(d,J=2.4Hz,1H) , 8.19-8.17(m,2H), 6.79(d,J=9.6Hz, 部分与 D2O 交换 ,1H),5.01-4.99(m, 1H),1.82-1.79(m,3H), 1.66-1.27(m,6H), 0.88(s,9H).
1378	A	A			400MHz, DMSO-d6): 12.32(s, 1H),.8.74(d,J=2Hz,1H),8.28(d,J=2Hz,1H), 8.18(d ,J=2.8Hz, 1H), 8.11(d,J=3.6Hz,1H),7.46(d,J=8.8Hz, 1H),4.19-4.16(m,1H), 1.99-1.91 (m,2H), 1.78-1.48(m,5H), 1.15-1.07(m,2H), 0.91(d,J=6.8Hz,3H), 0.88(d,J=7.2Hz,3H) , 0.71(d,J=6.8Hz,3H).
1379	A	A	358.3	2.91	(400MHz, DMSO-d6): 12.33 (br s,1H), 8.76 (d, J=2Hz,1H), 8.28 (d,J=2Hz,1H) , 8.18 (d, J=2Hz,1H), 8.14 (d, J=3.6Hz,1H), 7.6 (d, J=5.6Hz,1H) 4.37-4.36 (br m, 1H), 3.16 (d, J=5.6Hz,1H), 2.69 (br s, 1H), 2.24 (br s, 1H), 1.99 (t, J=12,1H),1 .6-1.2(m, 8H)

[3649]

1380	A	C	403.34	3.1	
1381	A	C	388.37	4.04	
1382	A	A	388.37	4.02	
1383		A	371.34	3.99	
1384		C	388.37	4.26	
1385	A	A	388.37	4.26	
1386	C	C	401.23	3.89	
1387			424.54	3.53	1H NMR (300 MHz, DMSO) d 12.30 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 - 8.09 (m, J = 19.6, 9.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 - 6.59 (m, 2H), 4.57 - 4.33 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.21 - 2.77 (m, 4H), 2.29 - 2.11 (m, J = 14.7 Hz, 1H), 1.87 - 1.66 (m, J = 23.9, 12.0, 5.7 Hz, 1H).

[3650] 表5:图8化合物的IC_{50}、EC_{50}、NMR和LCMS数据

[3651]

编号	**细胞流感、MDCK保护、ATP (IC50: IC50: uM)(平均值(全部))**	**细胞流感HA(-) 30h A/PR/8 bDNA:bDNA EC50 uM(平均值(全部))**	**LCMS_Plus**	**LCMS_RT**	**NMR**
1400	B		361.44	3.7	1H NMR (DMSO-d6): 1.53 (3H, m), 1.81 (2H, m), 1.98 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.31 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.58 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.30 (2H, d), 8.36 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.84 (1H, s), 12.52 (1H, s)
1401	B		361.44	3.59	1H NMR (DMSO-d6): 1.34 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.92 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.78 (2H, m), 3.24 (3H, m), 3.54 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.23 (1H, m), 8.30 (2H, d), 8.60 (1H, d), 8.70 (1H, s), 12.45 (1H, s)
1402	D		361.44	3.57	1H NMR (DMSO-d6): 1.41 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.08 (1H, m), 2.83 (2H, m), 3.29 (2H, m), 3.44 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.71 (1H, s), 12.43 (1H, s)
1403	B		347.4	3.67	1H NMR (DMSO-d6): 1.94 (1H, m), 1.96 (2H, m), 2.14 (1H, m), 3.20 (2H, m), 3.71 (2H, m), 3.83 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.30 (4H, m), 8.69 (1H, s), 8.91 (1H, s), 12.58

[3652]

					(1H, s)
1404			347.4	3.54	1H NMR (DMSO-d6): 1.77 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.77 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.34 (2H, m), 3.60 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.31 (2H, m), 8.71 (3H, m), 12.53 (1H, s)
1405	D		394.45	5.28	1H NMR (DMSO-d6): 2.04 (4H, m), 2.84 (2H, m), 3.33 (1H, s), 5.61 (1H, m), 7.18 (3H, m), 7.27 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.21 (1H, t), 8.23 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.68 (1H, s), 12.34 (1H, s)
1406			333	3.54	1H NMR (CD3OD): 2.40-2.50 (2H, m), 2.6-2.7 (2H, m), 3.50-3.60 (3H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.50 (1H, m), 8.55 (1H, s), 8.75 (1H, s)
1407			347	3.5	1H NMR (DMSO-d6): 1.80-1.90 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.4-3.5 (2H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 8.30-8.35 (2H, m), 8.40-8.50 (1H, s), 8.60-8.70 (1H, s), 8.75-8.80 (1H, m), 12.0 (1H, s)
1408	A		347.47	3.68	1H NMR (DMSO-d6): 1.66 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.47 (1H, m), 4.46 (1H, m), 7.57 (1H, d), 8.31 (3H, m), 8.66 (3H, m), 12.47 (1H, s)
1409	D		348.44	4.42	1H NMR (DMSO-d6): 1.67 (2H, m), 1.96 (2H, d), 3.49 (2H, t), 3.96 (2H, d), 4.30 (1H, m), 7.62 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.72 (1H, s),12.36 (1H, s)
1410	A		360.46	5.39	1H NMR (DMSO-d6): 1.17 (5H, m), 1.70 (6H, m), 2.67 (2H, d), 8.27 (1H, s), 8.42 (2H, s), 8.72 (1H, s), 12.57 (1H, s)
1411			374.5	5.47	1H NMR (DMSO-d6): 1.15 (8H, m), 1.28 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.84 (2H, m), 4.23 (1H, m), 7.43 (1H, d), 8.12 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.73 (1H, s),12.32 (1H, s)

[3653]

1412	A		346.43	5.25	1H NMR (DMSO-d6): 0.85 (1H, m), 1.48 (4H, m), 1.68 (1H, d), 1.81 (2H, m), 2.04 (2H, m), 4.03 (1H, m), 7.49 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.73 (1H, s), 12.21 (1H, s)
1413			362	4.5	(d6-DMSO, 400MHz) 1.23 - 1.33 (2H, m), 1.72 (2H, d), 1.99 - 2.04 (1H, m), 3.27 (2H, t), 3.41 (2H, t), 3.85 - 3.89 (2H, m), 7.80 (1H, t), 8.14 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.74 (1H, d), 12.35 (1H, brs)
1414			375	3.95	(d6-DMSO, 400MHz) 1.14 - 1.24 (2H, m), 1.75 - 1.80 (5H, m), 2.11 (3H, s), 2.75 (2H, d), 3.40 (2H, t), 7.80 (1H, t), 8.13 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.73 (1H, d), 12.35 (1H, s)
1415	D		348	3.27	(d6-DMSO, 400MHz) 1.66 - 1.74 (1H, m), 1.99 - 2.08 (1H, m), 2.67 - 2.74 (1H, m), 3.49 - 3.51 (2H, m), 3.58 - 3.67 (2H, m), 3.73 (1H, t), 3.79 - 3.84 (1H, m), 7.88 (1H, t), 8.16 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.74 (1H, d), 12.36 (1H, brs)
1416	B		347.47	3.54	1H NMR (CDCl3 / MeOD): 0.83 (2H, m), 1.94 (1H, m), 2.32 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.46 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.87 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.68 (1H, s)
1417	D		333.51	5	1H NMR (DMSO-d6): 2.15 (1H, m), 2.30 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.58 (1H, m), 4.77 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.29 (3H, m), 8.81 (1H, s), 8.94 (2H, br s), 12.45 (1H, s)
1418	D		333.4	5	1H NMR (DMSO-d6): 2.17 (1H, m), 2.34 (1H, m), 3.34 (3H, m), 3.58 (1H, m), 4.79 (1H, m), 7.87 (1H, d), 8.27 (3H, m), 8.68 (1H, s), 8.81 (2H, br s), 12.45 (1H, s)
1419	B		403.48	3.18	1H NMR (DMSO-d6): 0.82 (2H, m), 1.11 (1H, m), 1.22 (1H, m), 1.85 (2H, t), 1.98 (3H, s), 2.07 (1H, br s), 3.00 (1H, t), 3.51 (1H, s), 3.83 (1H, m), 4.40 (1H, d), 8.40 (1H, s), 8.44 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.88 (1H, s), 9.20 (1H, br s), 12.91 (1H, s)

[3654] 体外检测

[3655] 对于疗效研究，通过在全身麻醉(克他命/甲苯噻嗪)下鼻腔内滴注(25μl/鼻孔)$5x10^3TCID_{50}$激发Balb/c小鼠(4-5周龄)，总体积为50μl。用组织培养基(DMEM，总体积50μl)激发未感染对照。对于预防研究(图1)，感染前2h经口管饲施用(10mL/kg)仅化合物514(100mg/kg)或媒介物(0.5％甲基纤维素0.5％Tween 80)的初始剂量并且持续5天，每日2次。对于治疗研究(图2)，感染后24h经口管饲施用仅化合物588(200mg/kg)或媒介物(0.5％

甲基纤维素/0.5％Tween 80)并且持续10天，每日2次。监测到动物存活21天并且绘制Kaplan Meier曲线。如图1和2中所示，化合物514和化合物588提供经媒介物处理的对照完全存活，在统计上显著(P<0.0001)。

[3656] 表6流感治疗小鼠模型(在感染后48h施用30mg/kgBID剂量10天)

[3657]

化合物	存活百分比	失重百分比(第8天)
895	100	12.8
936	100	20.9
933	100	28.0
706	75	27.0
967	75	30.9
866	62.5	29.5
968	37.5	32.7

[3658] 本文提供的所有参考通过引用全部并入本文。如本文使用的所有缩写、符号和惯例与当代科学文献中使用那些一致。见，例如，Janet S.Dodd等，The ACS Style Guide:A Manual for Authors and Editors，第2版，Washington，D.C.:American Chemical Society，1997。

[3659] 应了解，虽然已经连同其详细说明描述了本发明，但上述说明旨在说明并不限制本发明的范围，而是由所附权利要求的范围限制。其它方面、优点和修改在以下权利要求的范围之内。

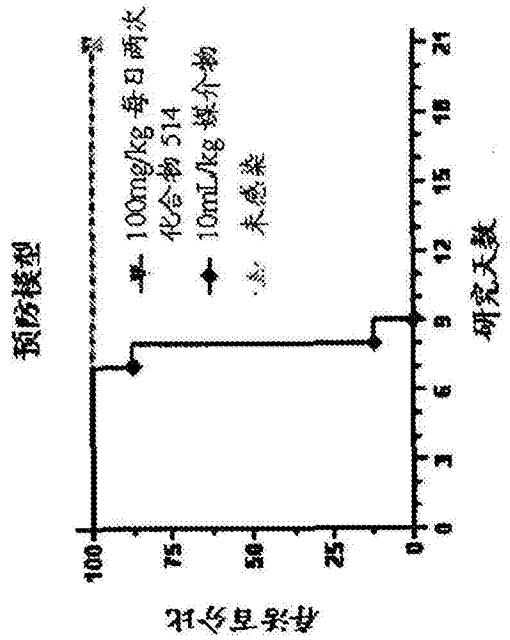

预防模型
100mg/kg 每日两次
化合物 514
10mL/kg 媒介物
未感染
存活百分比
研究天数
100
75
50
25
0
0
3
6
9
12
15
18
21

图1

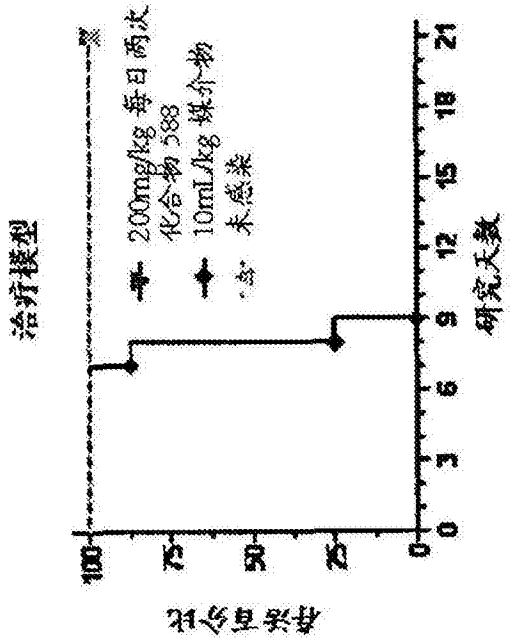

治疗模型
200mg/kg 每日两次
化合物 583
10mL/kg 媒介物
未感染
存活百分比
研究天数
100
75
50
25
0
0
3
6
9
12
15
18
21

图2

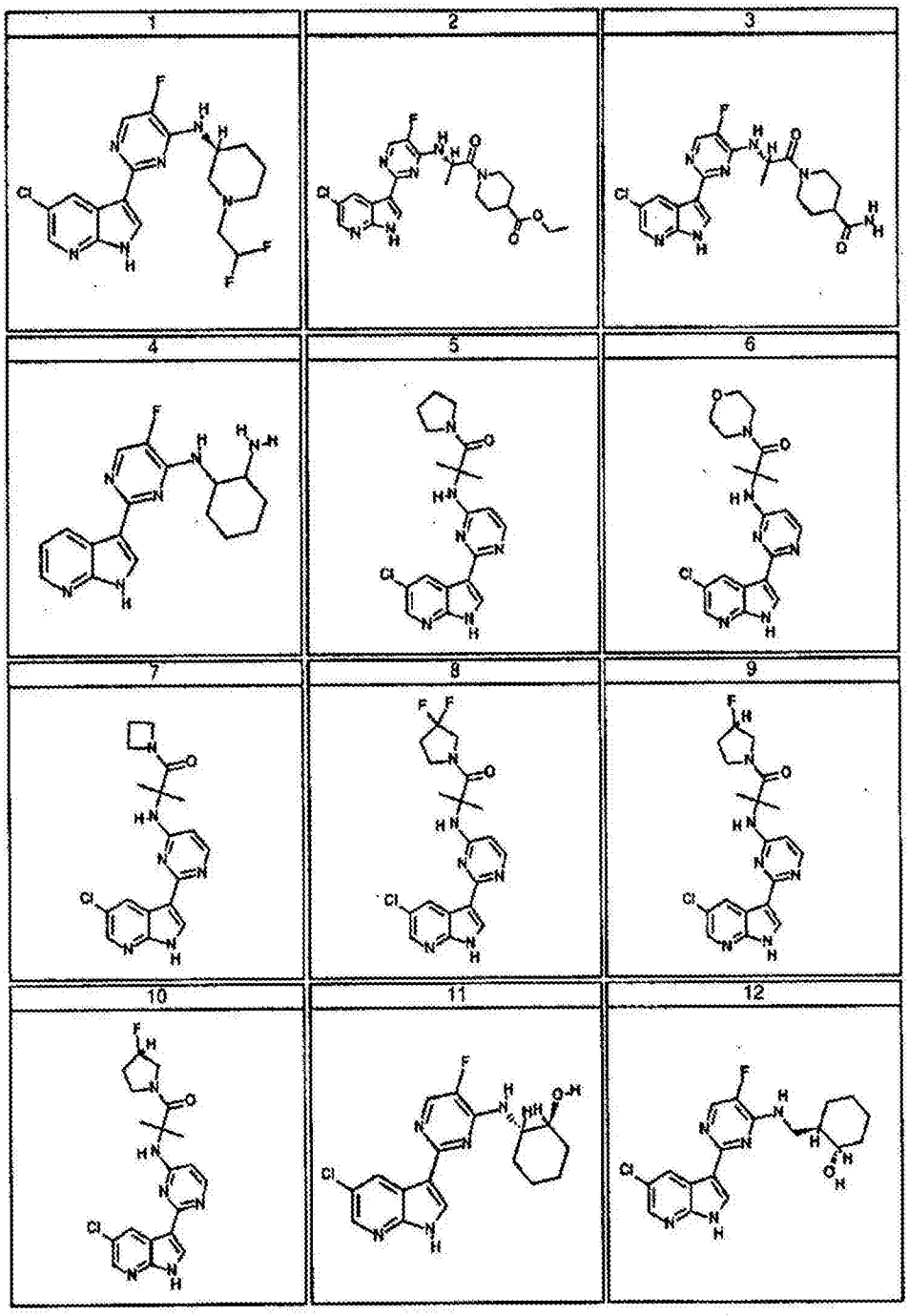


图3

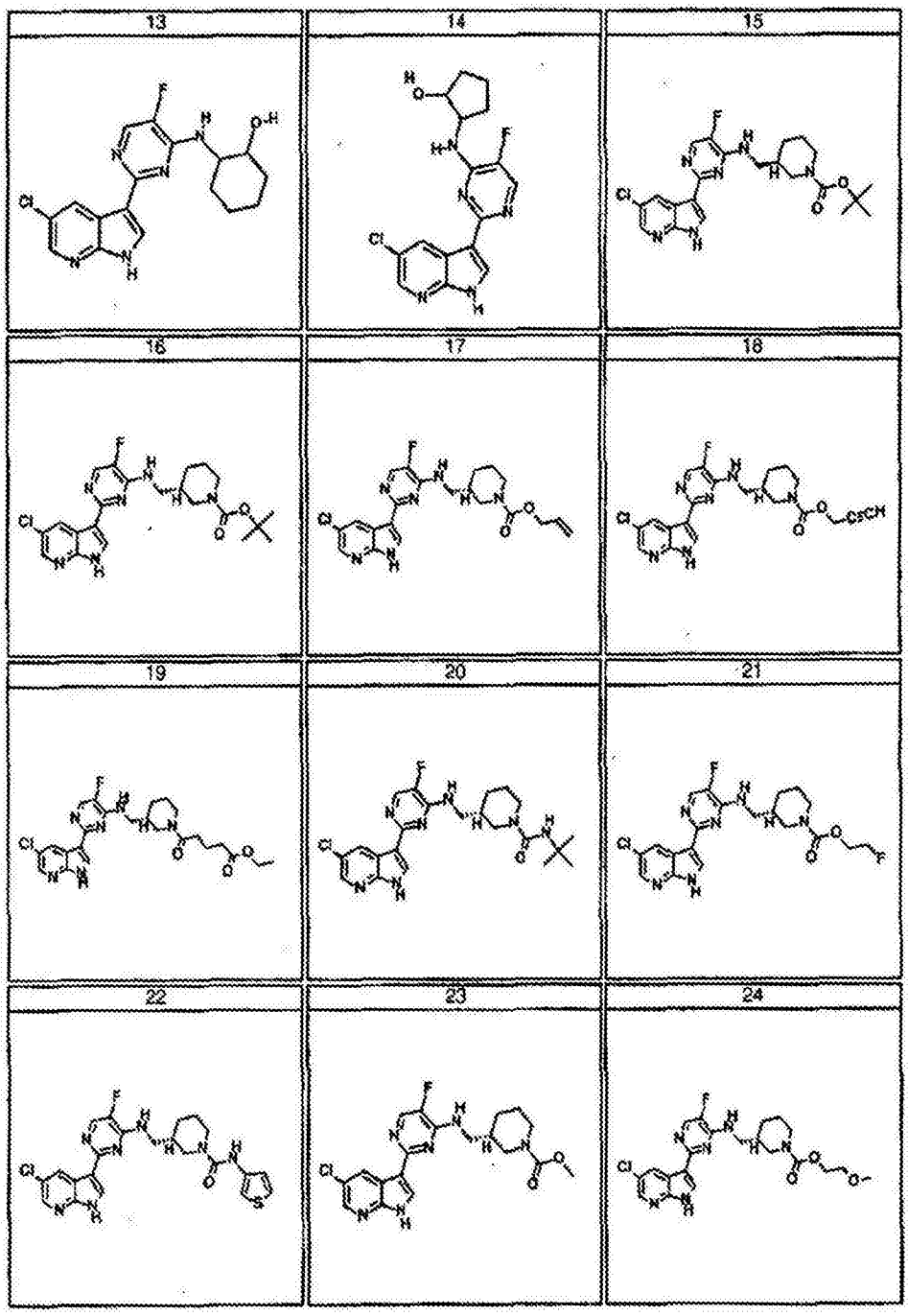


图3

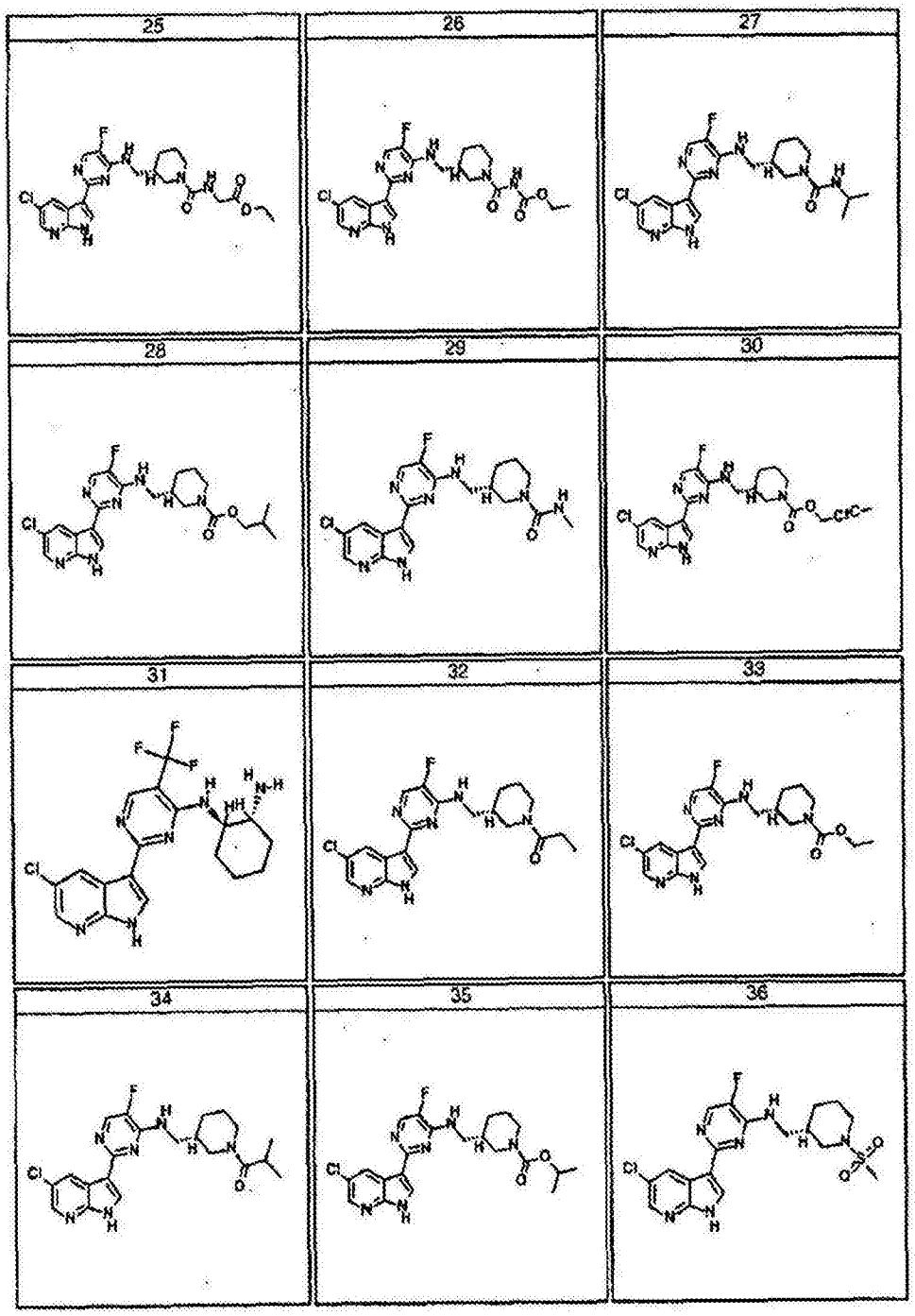


图3

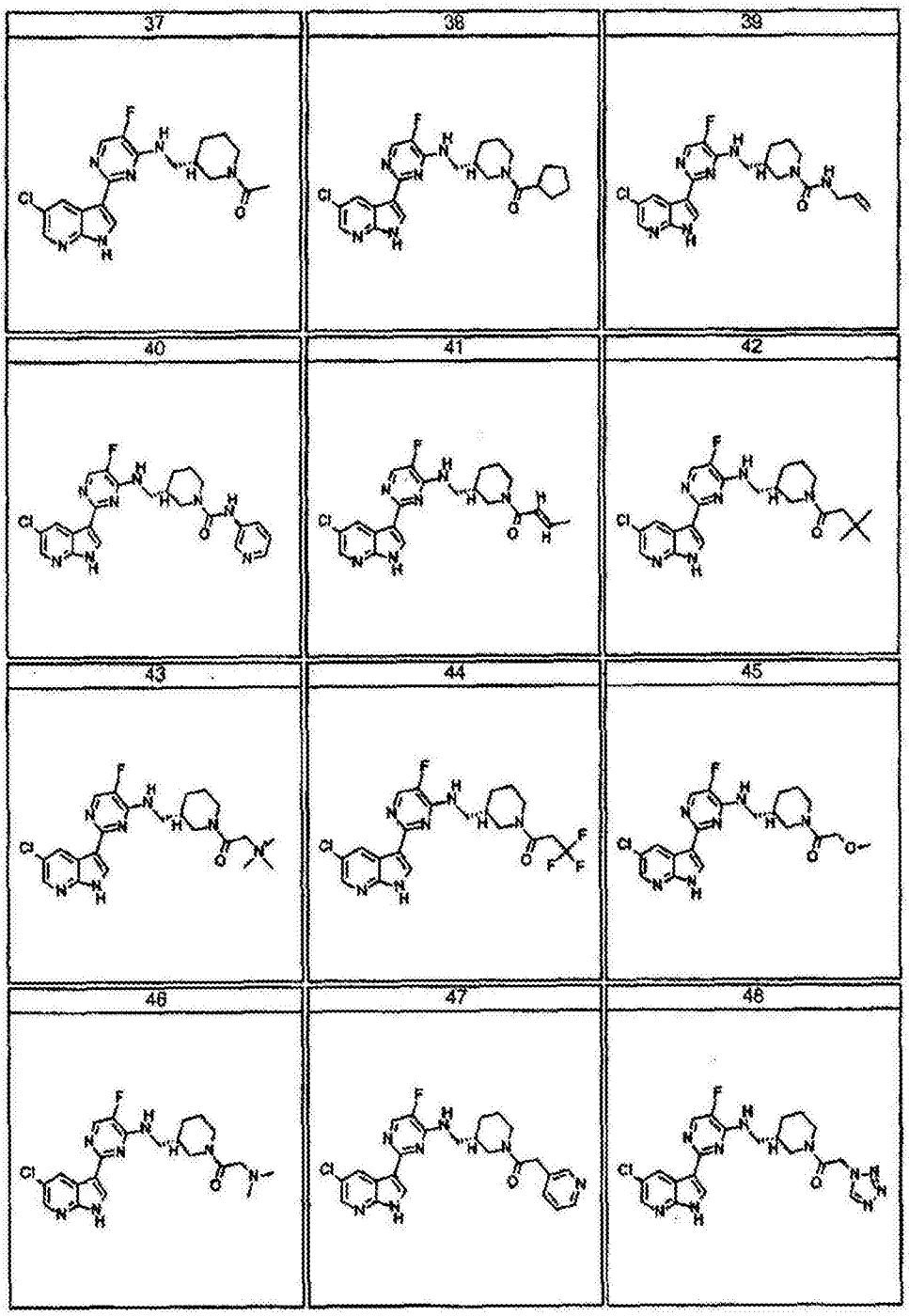


图3

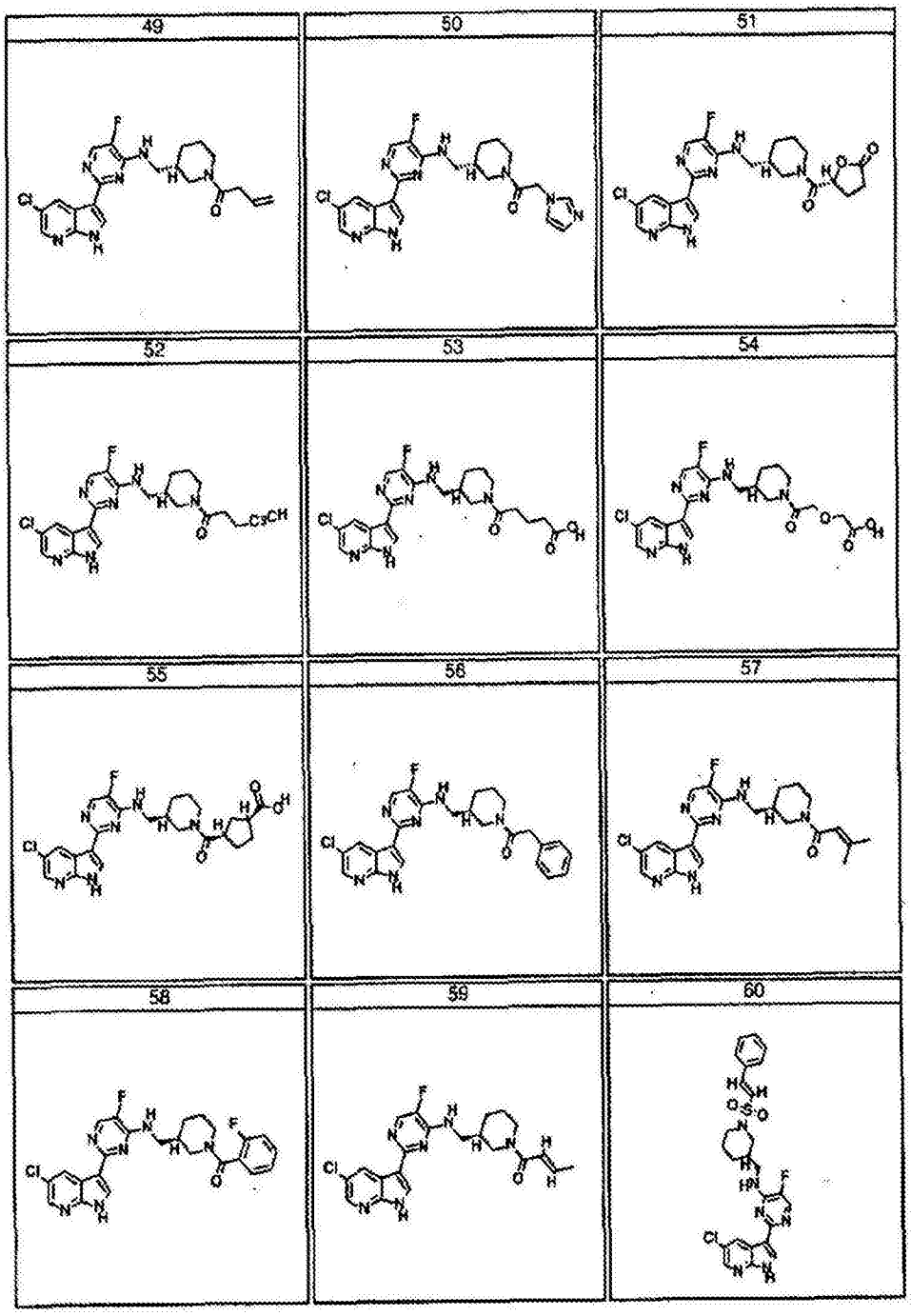


图3

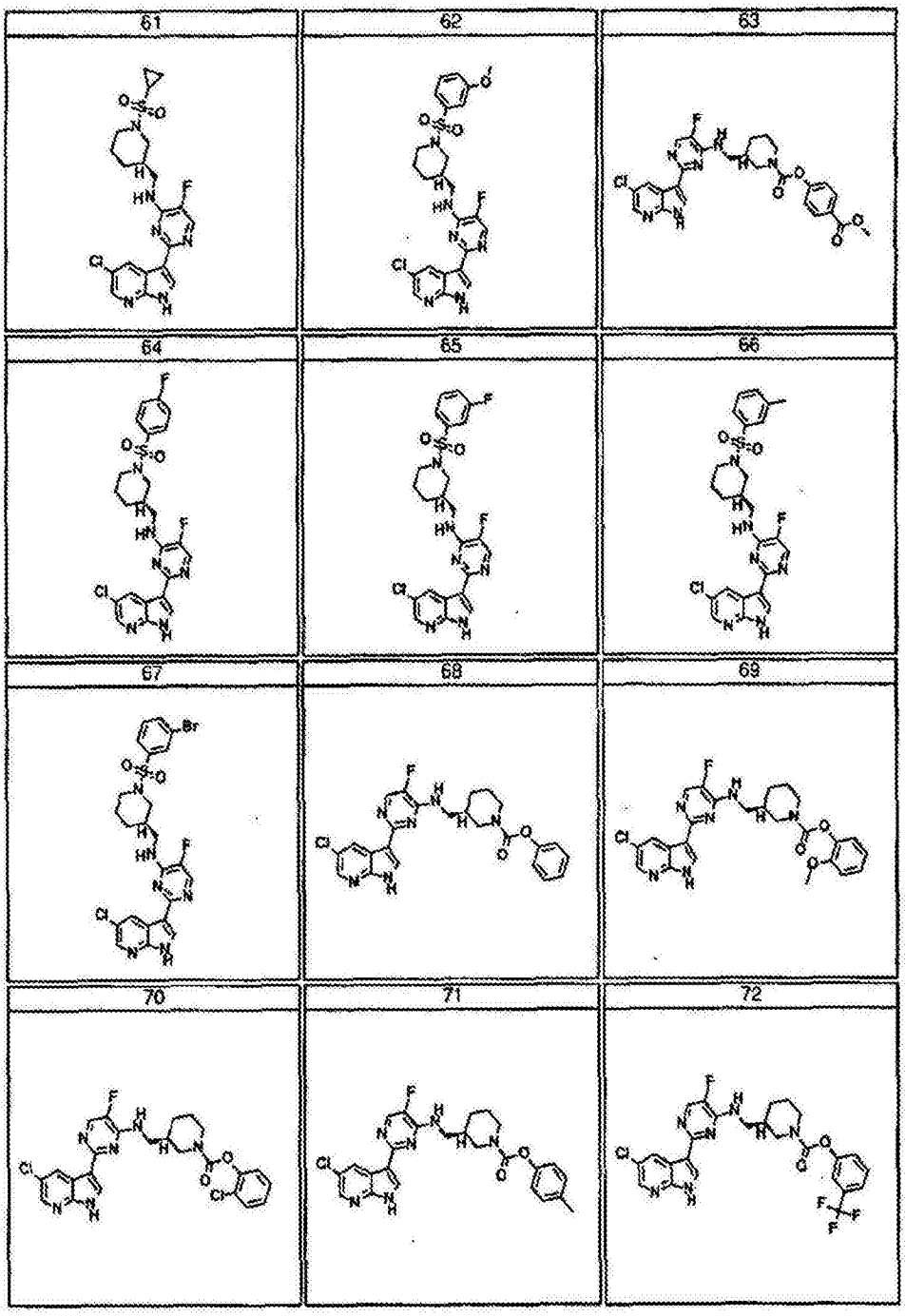


图3

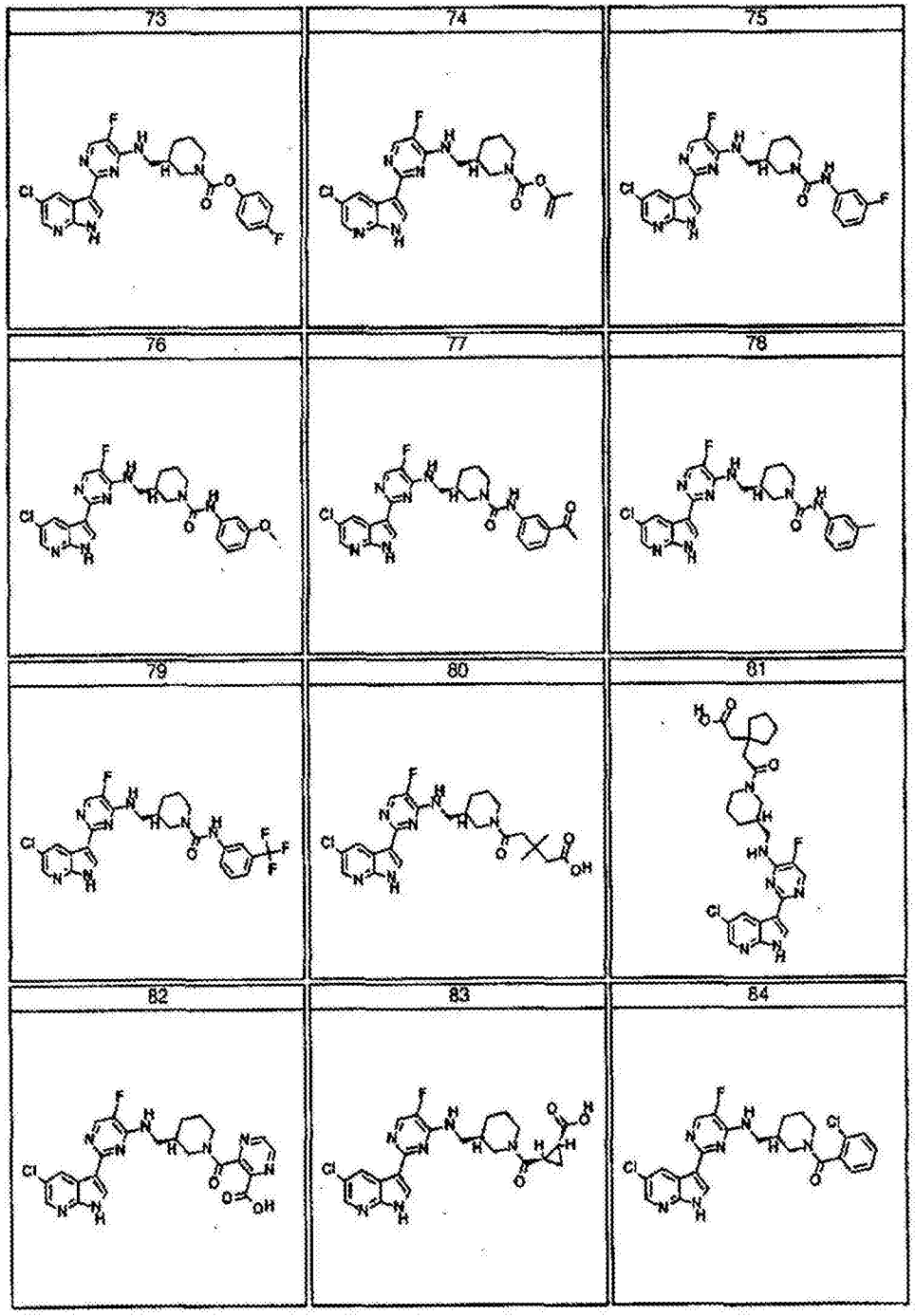


图3

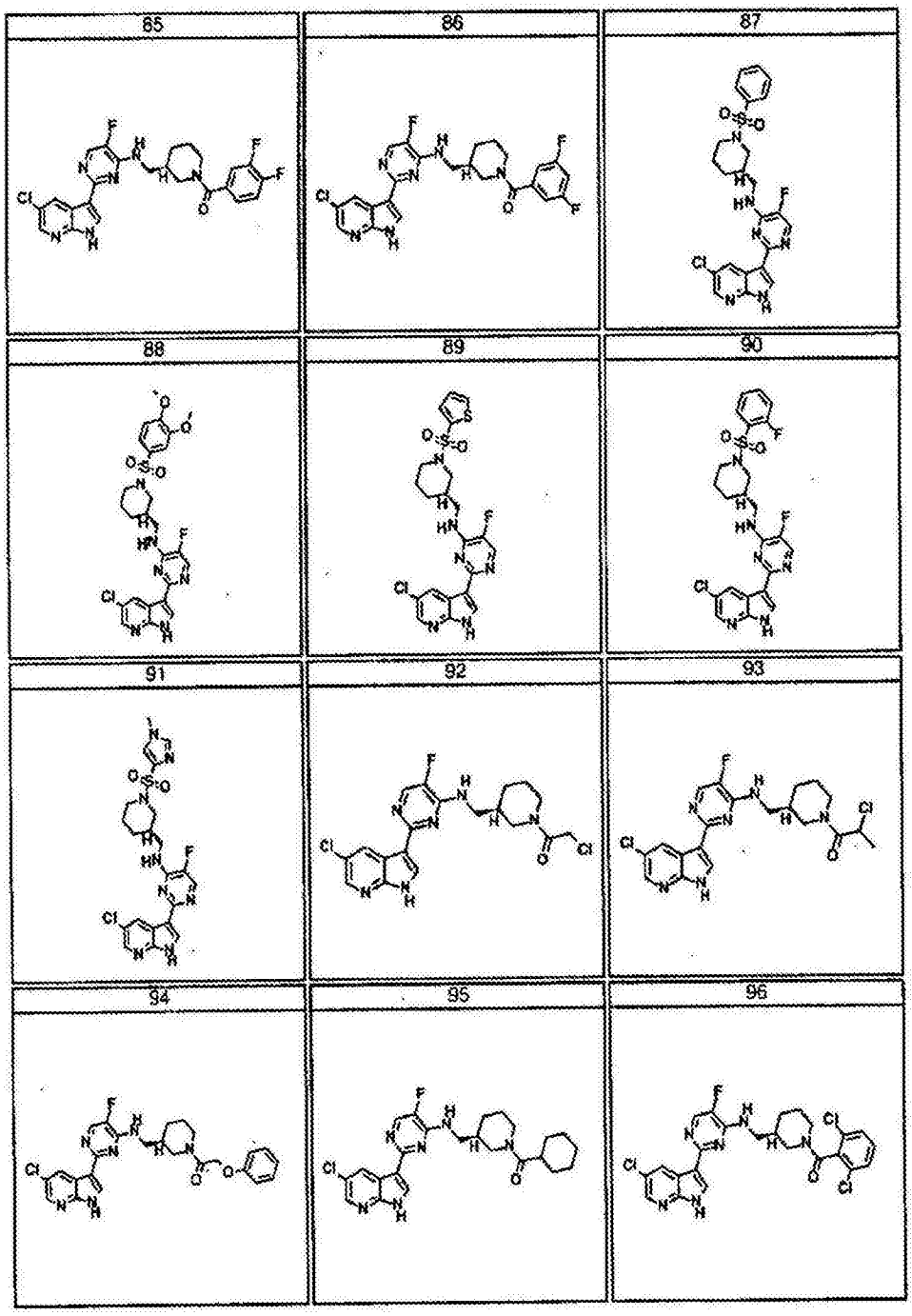


图3

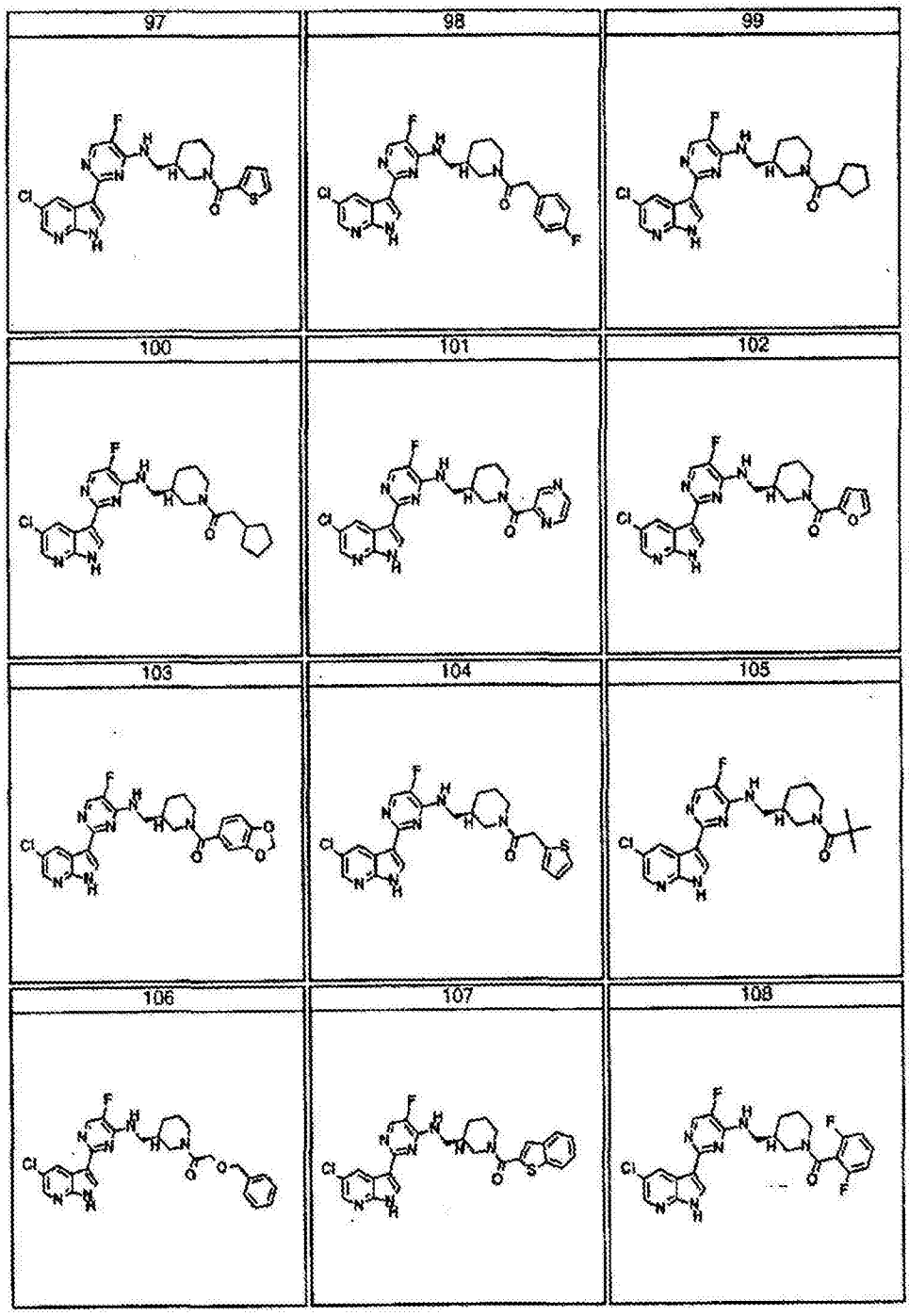


图3

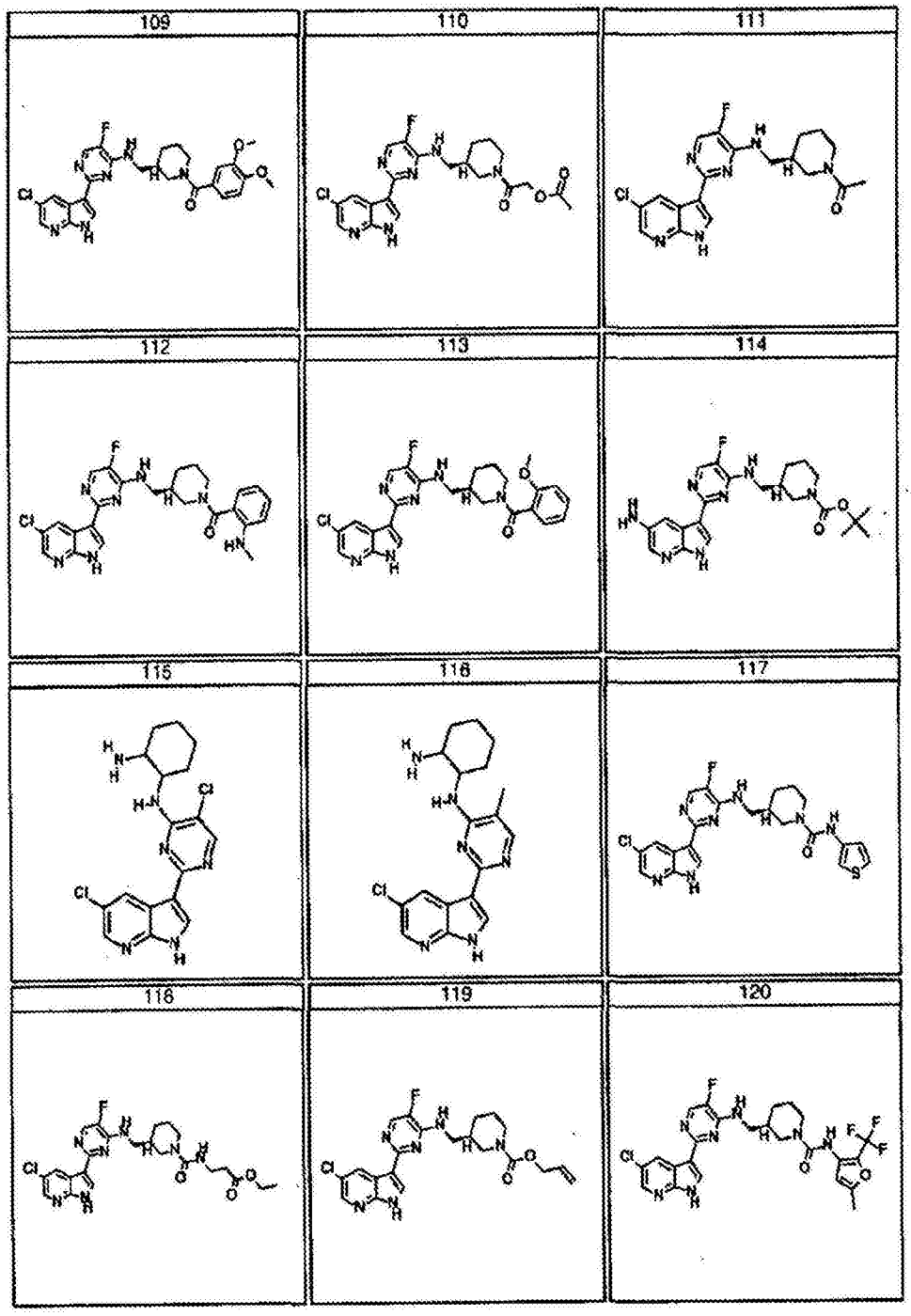


图3

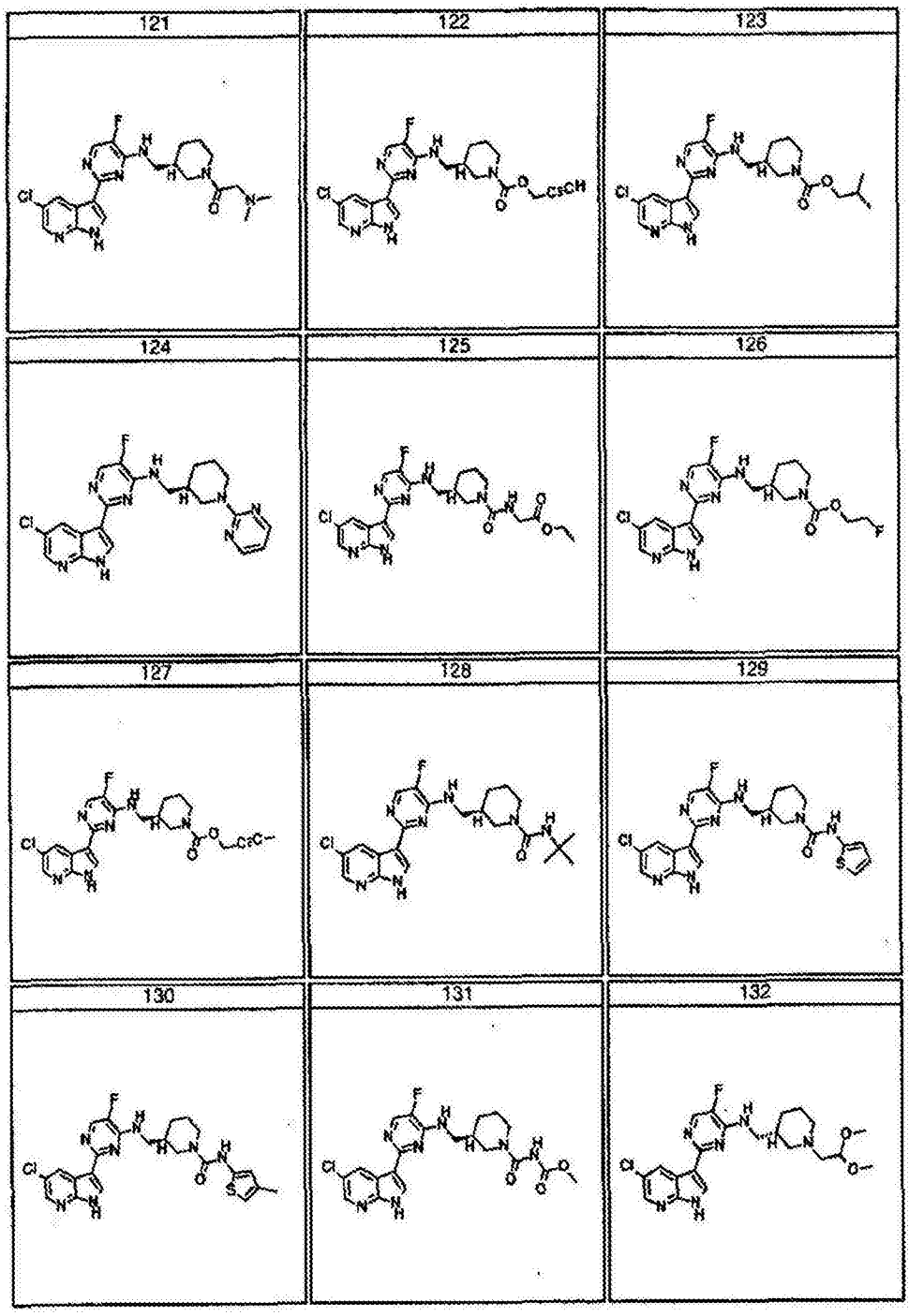


图3

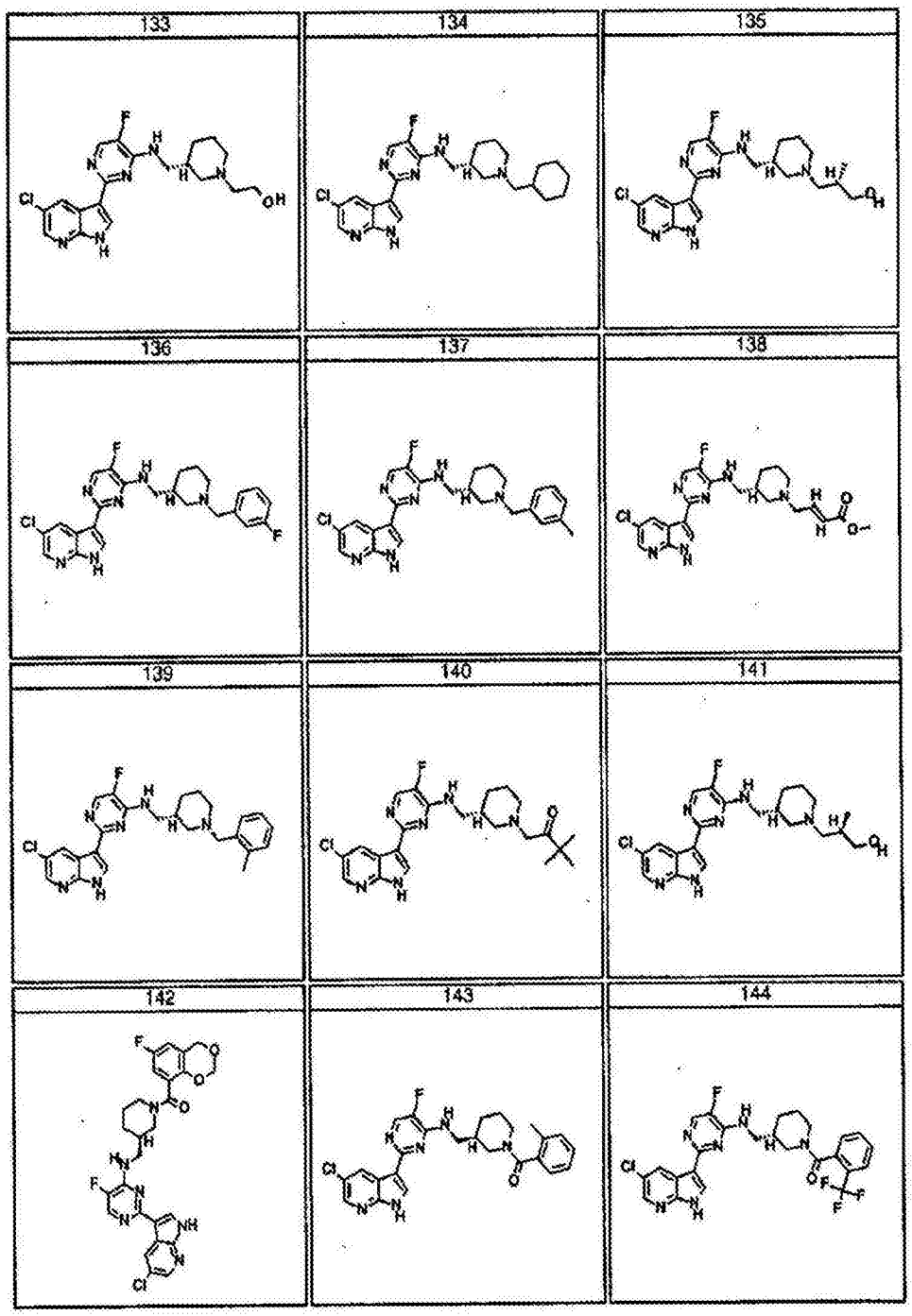


图3

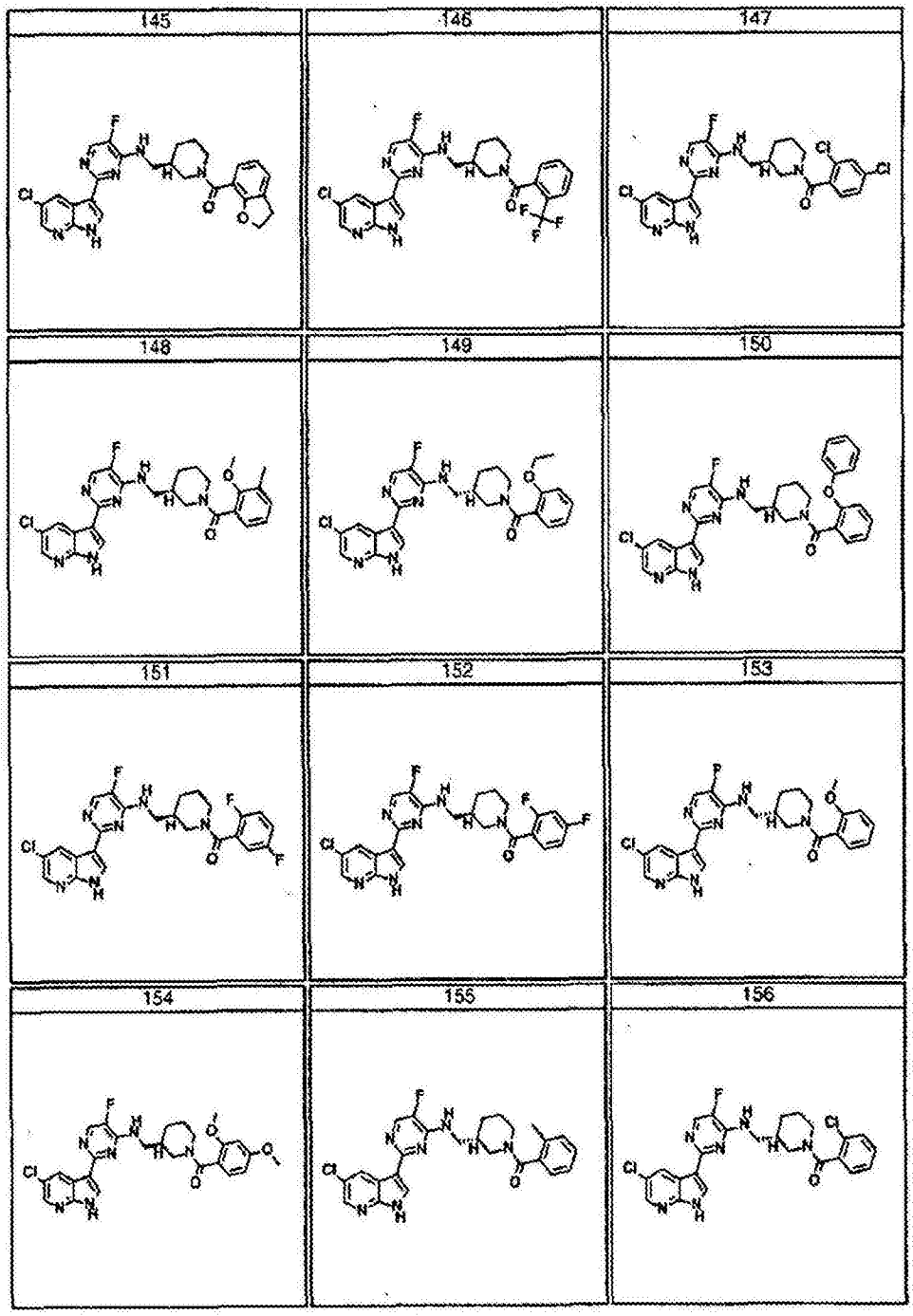


图3

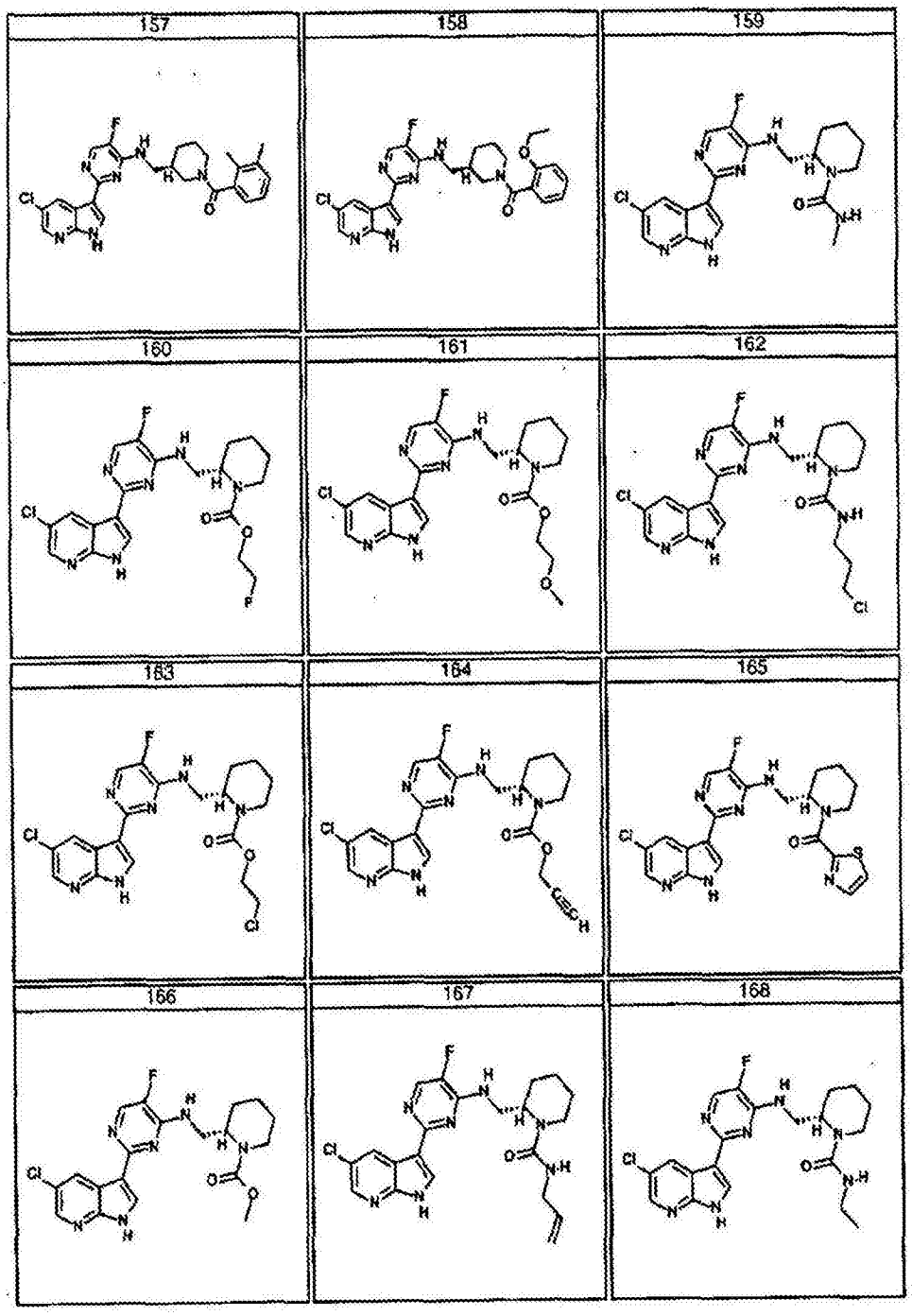


图3

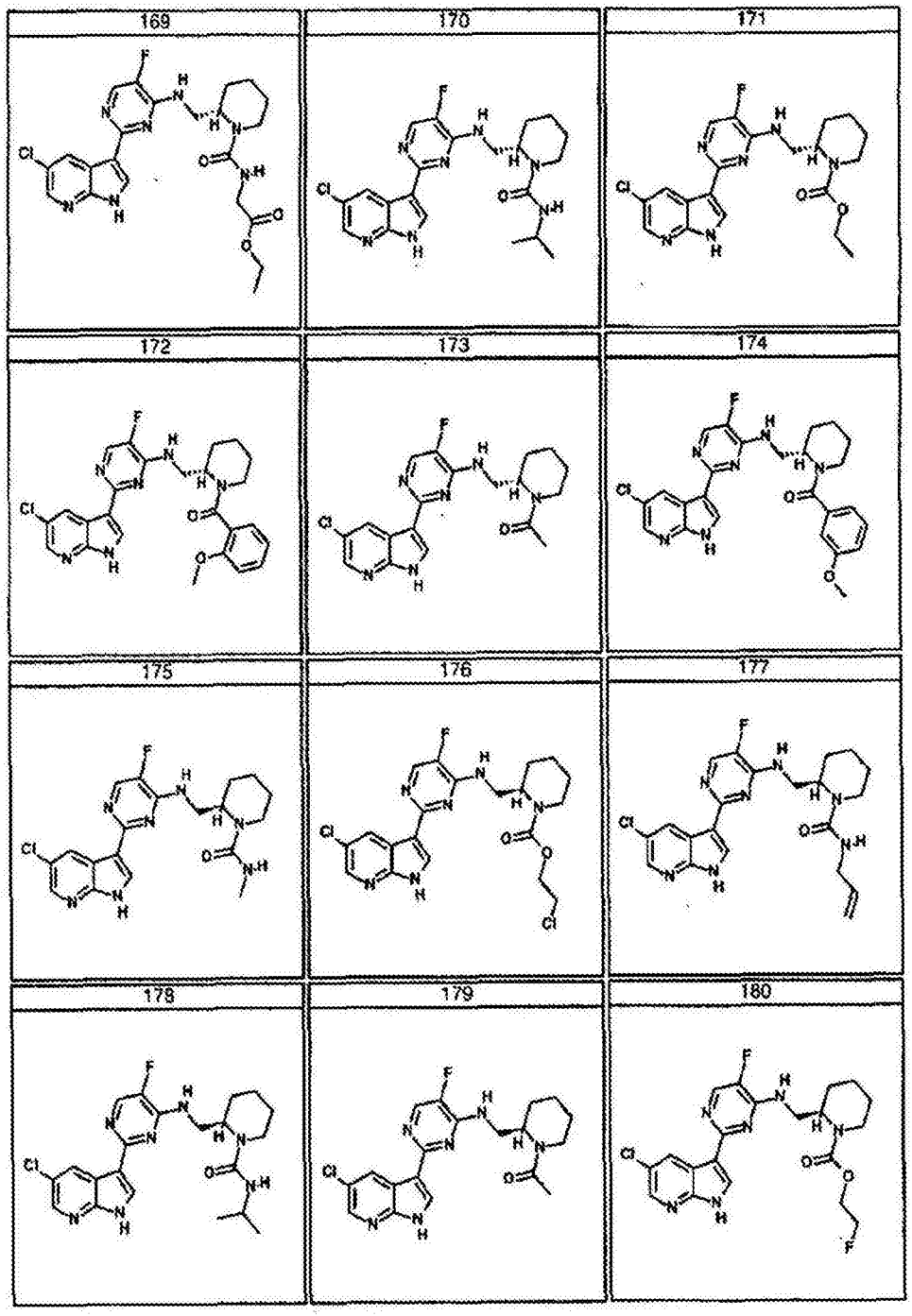


图3

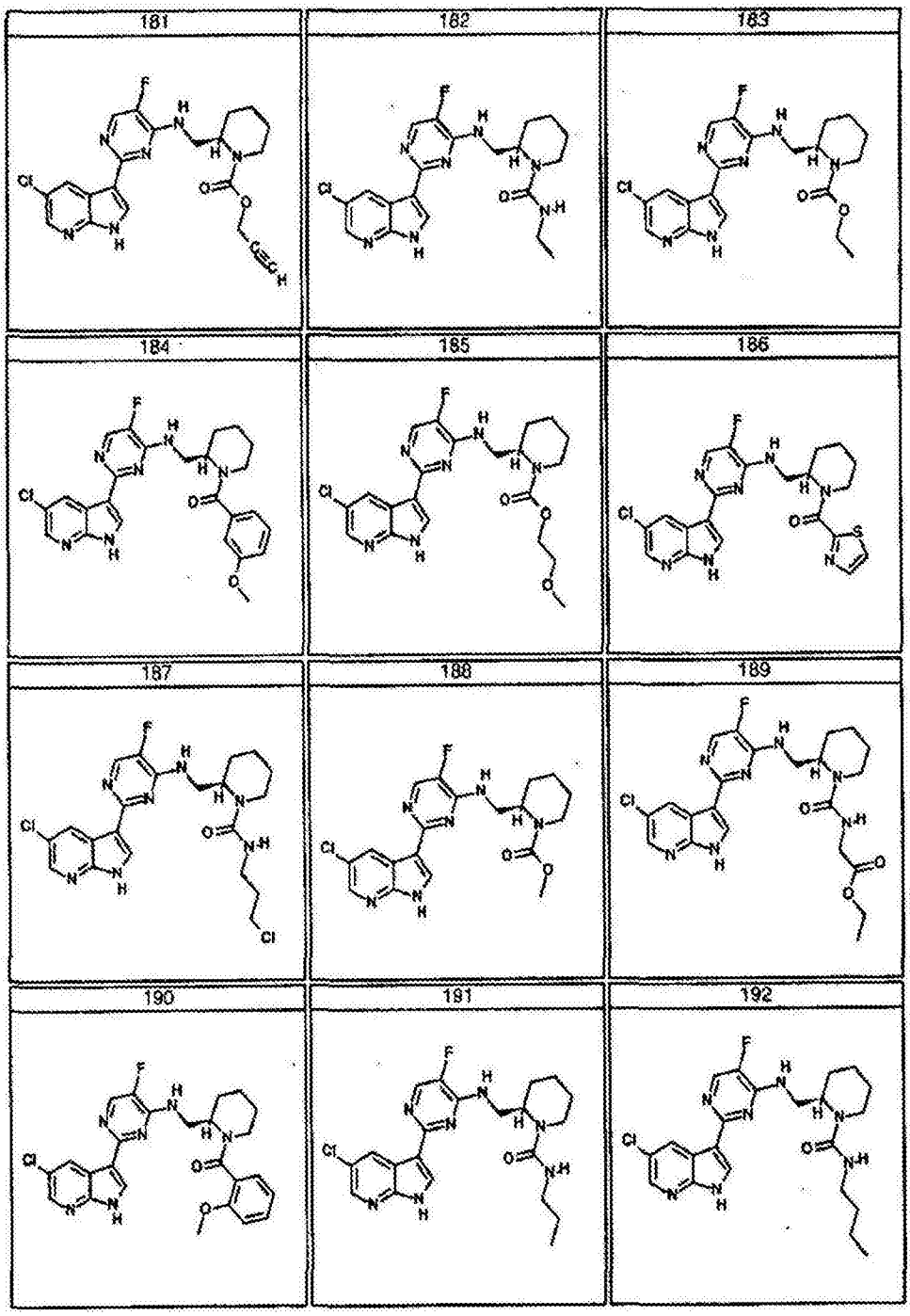


图3

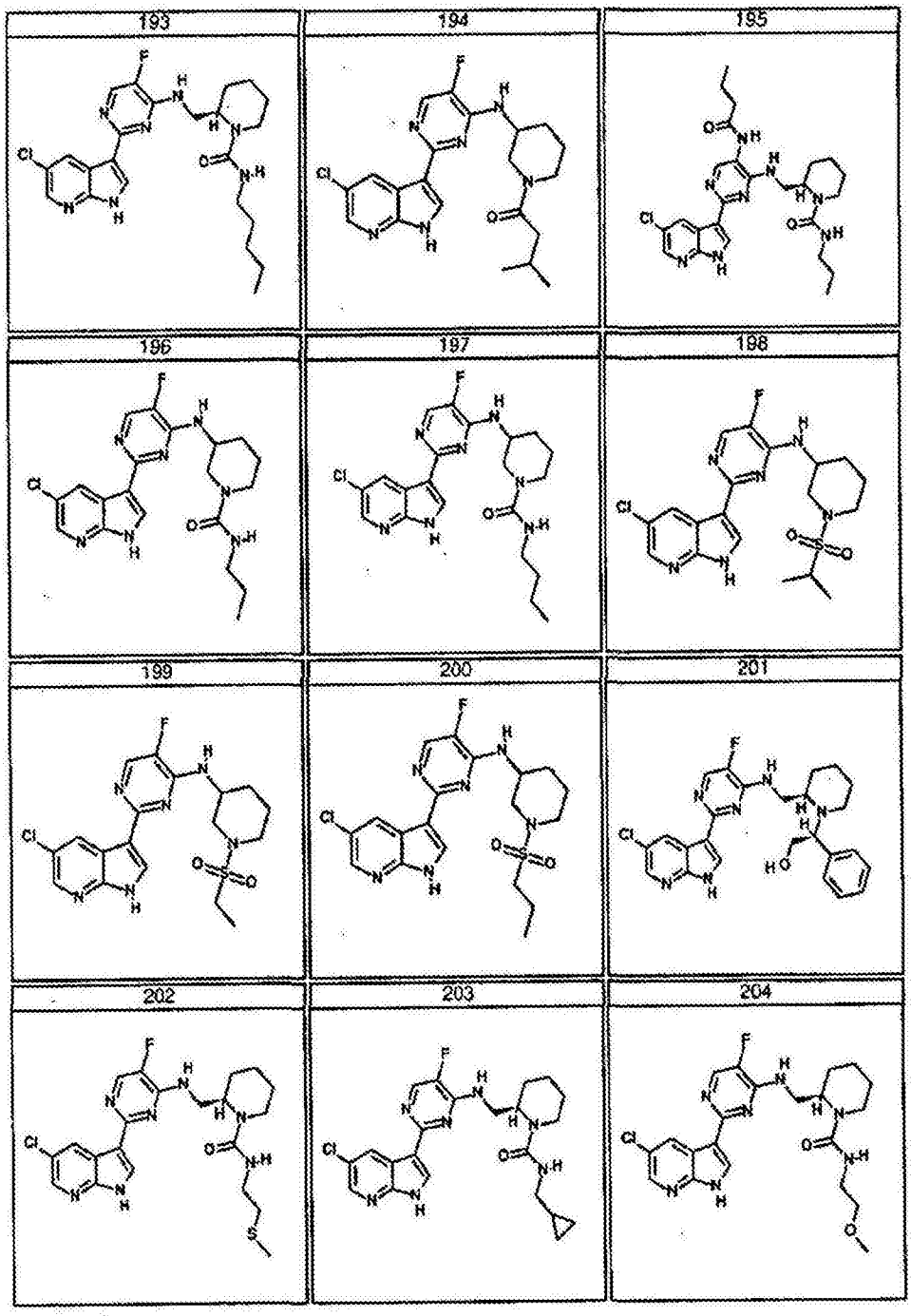


图3

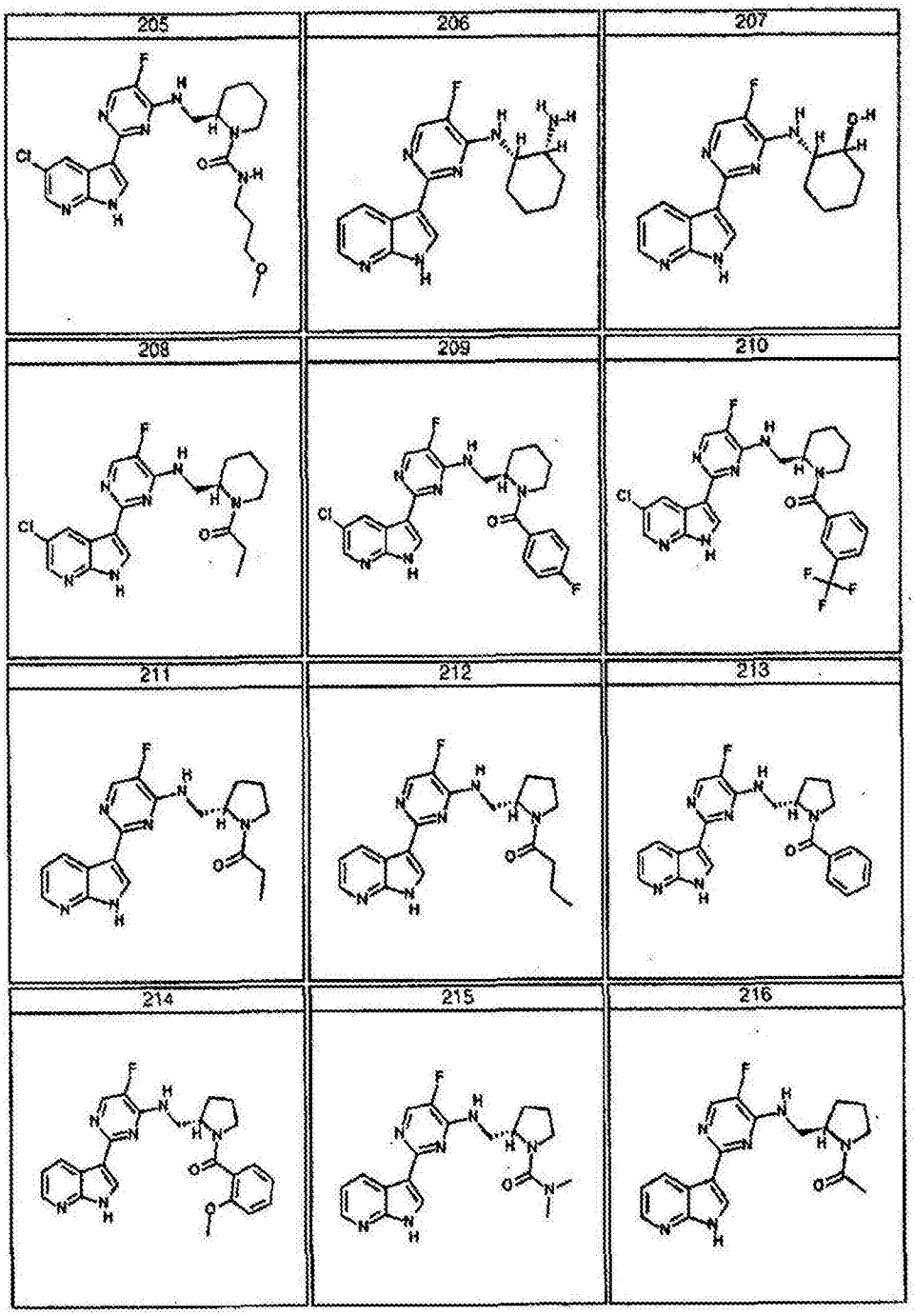


图3

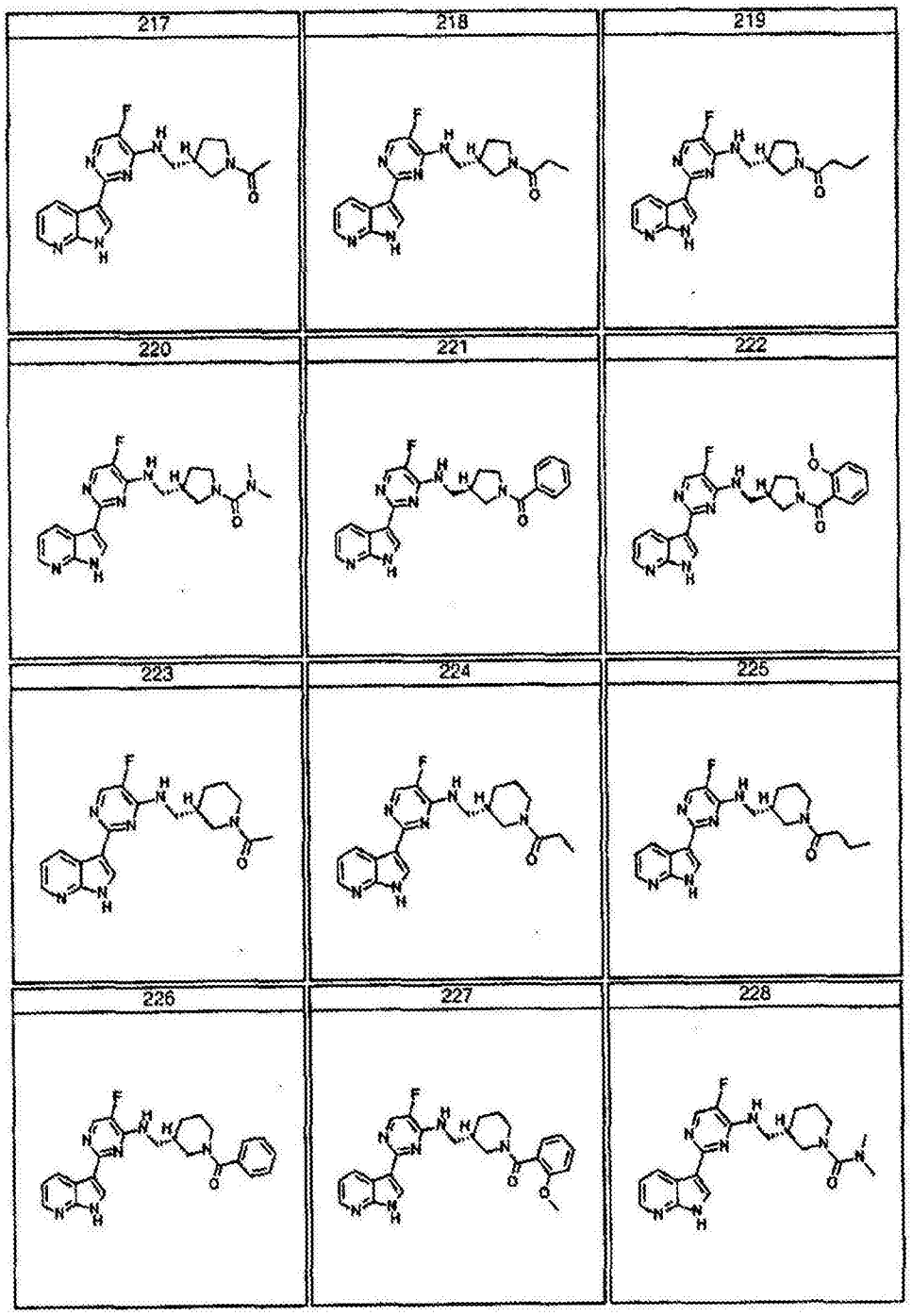


图3

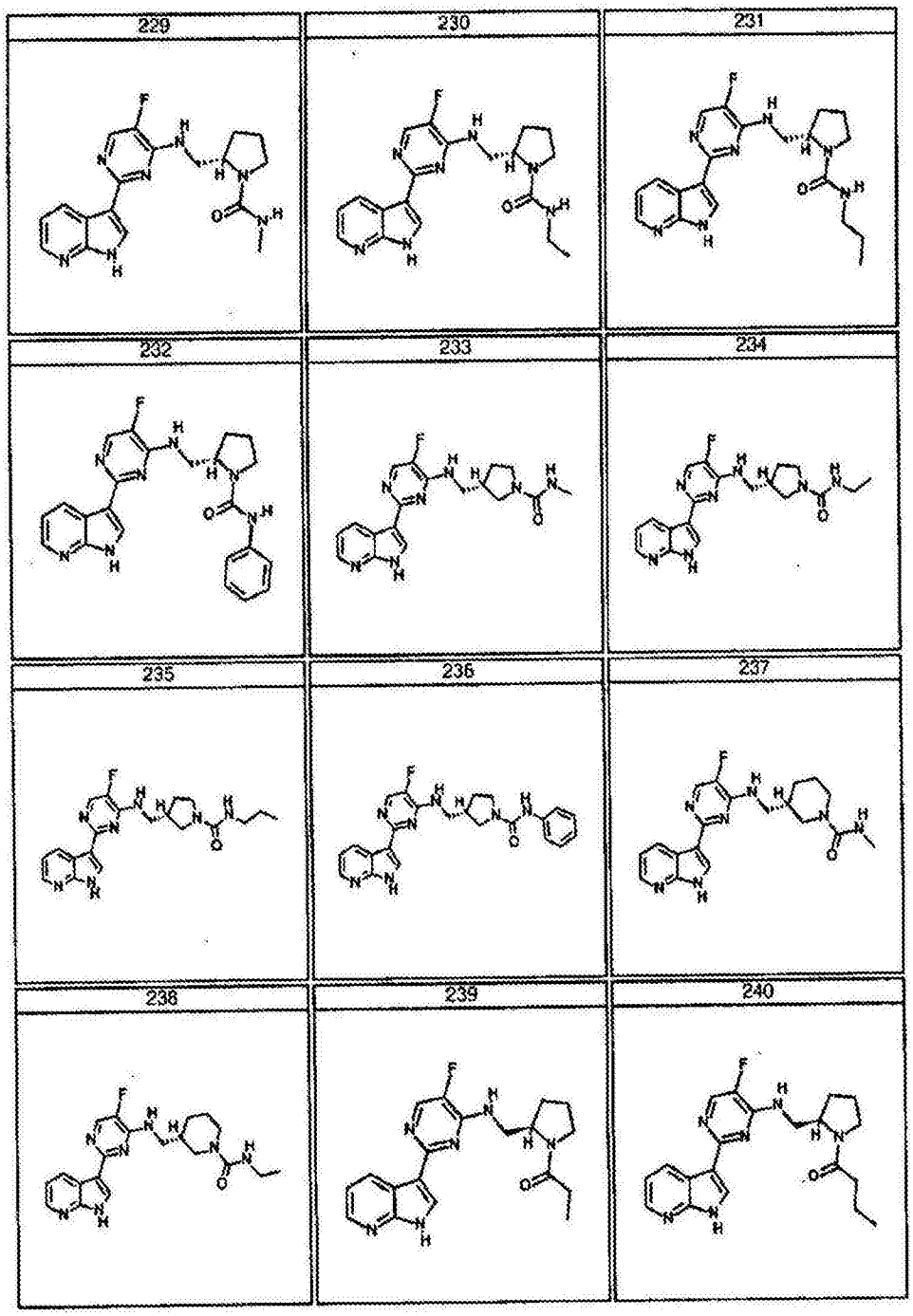


图3

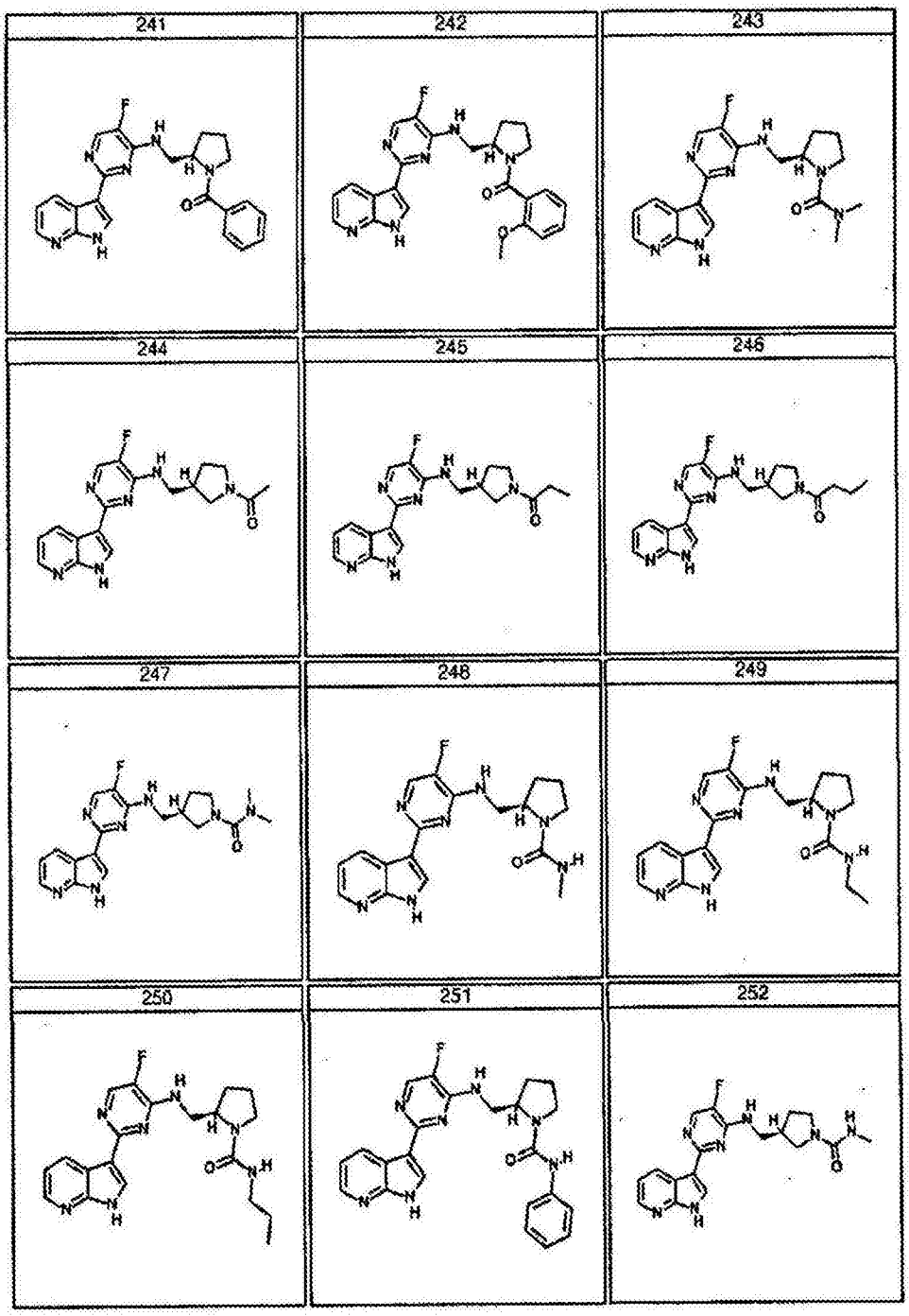


图3

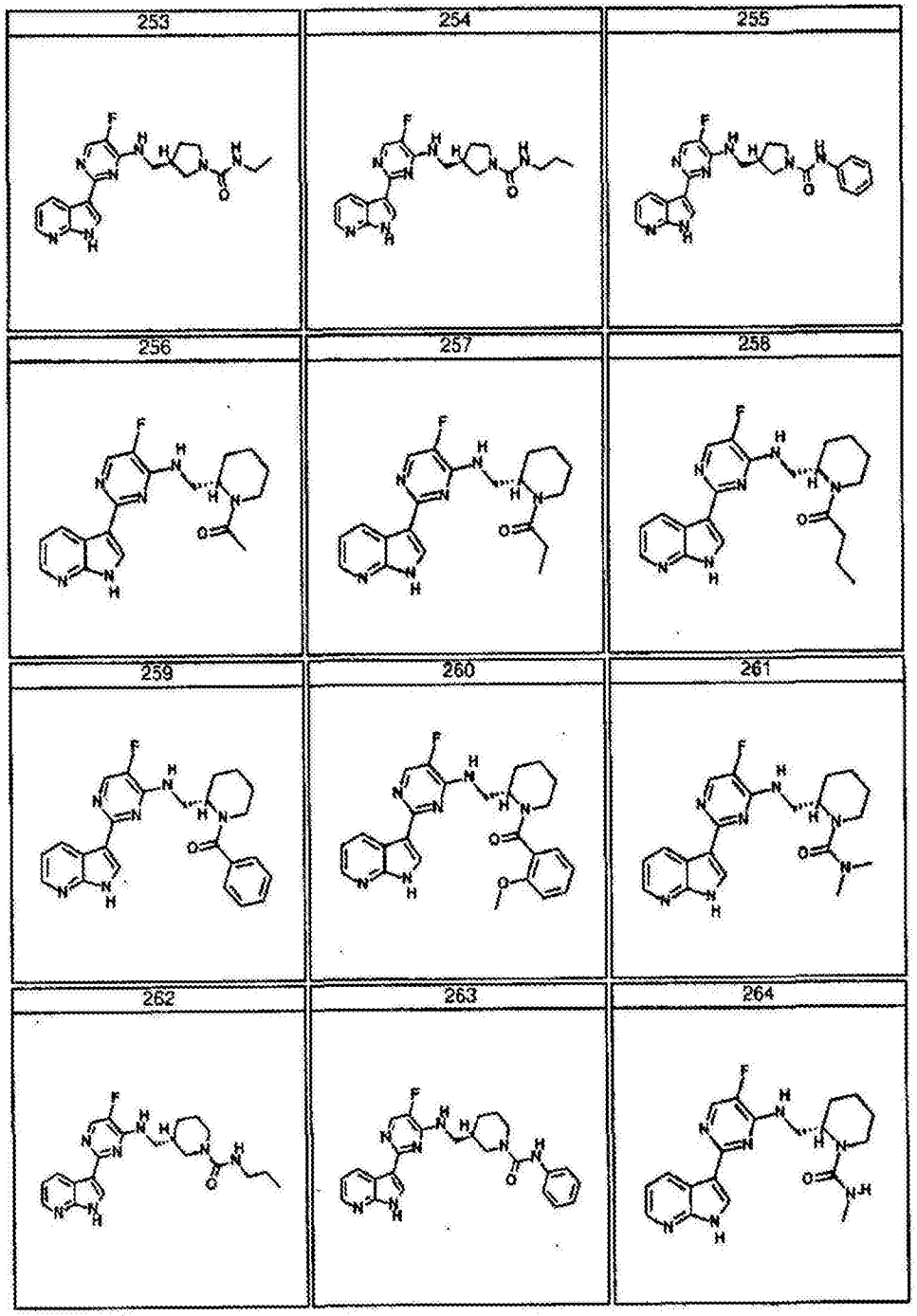


图3

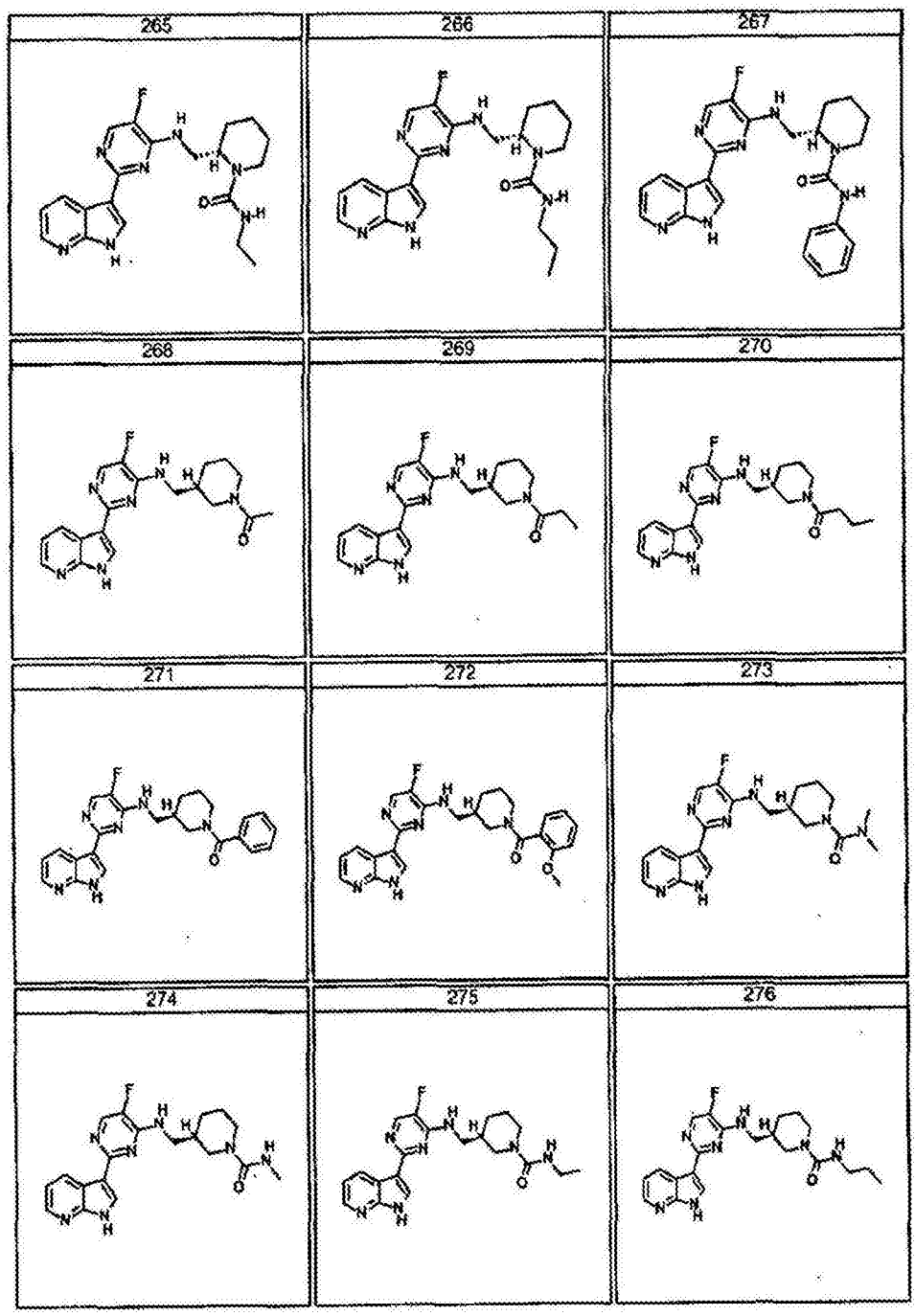


图3

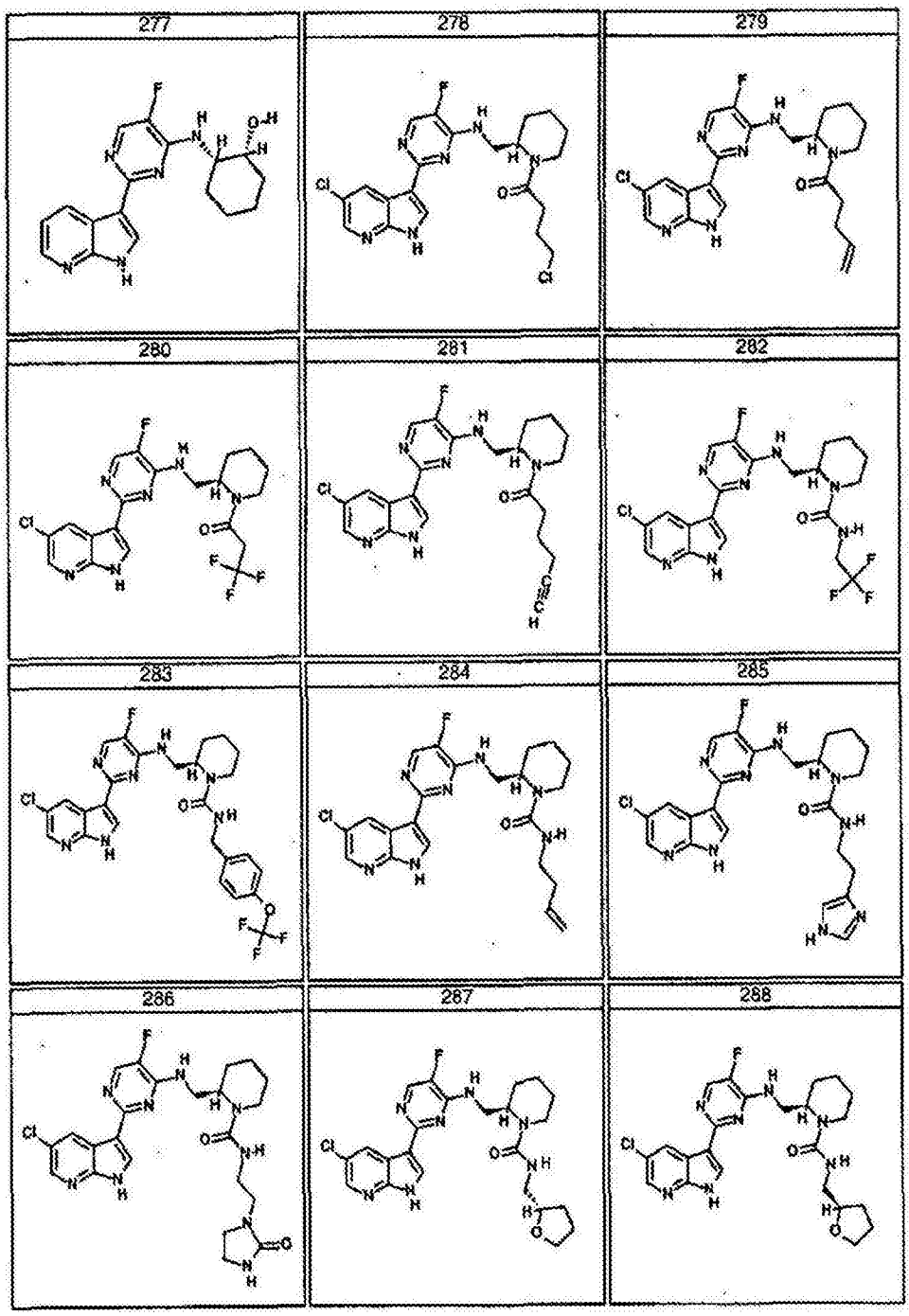


图3

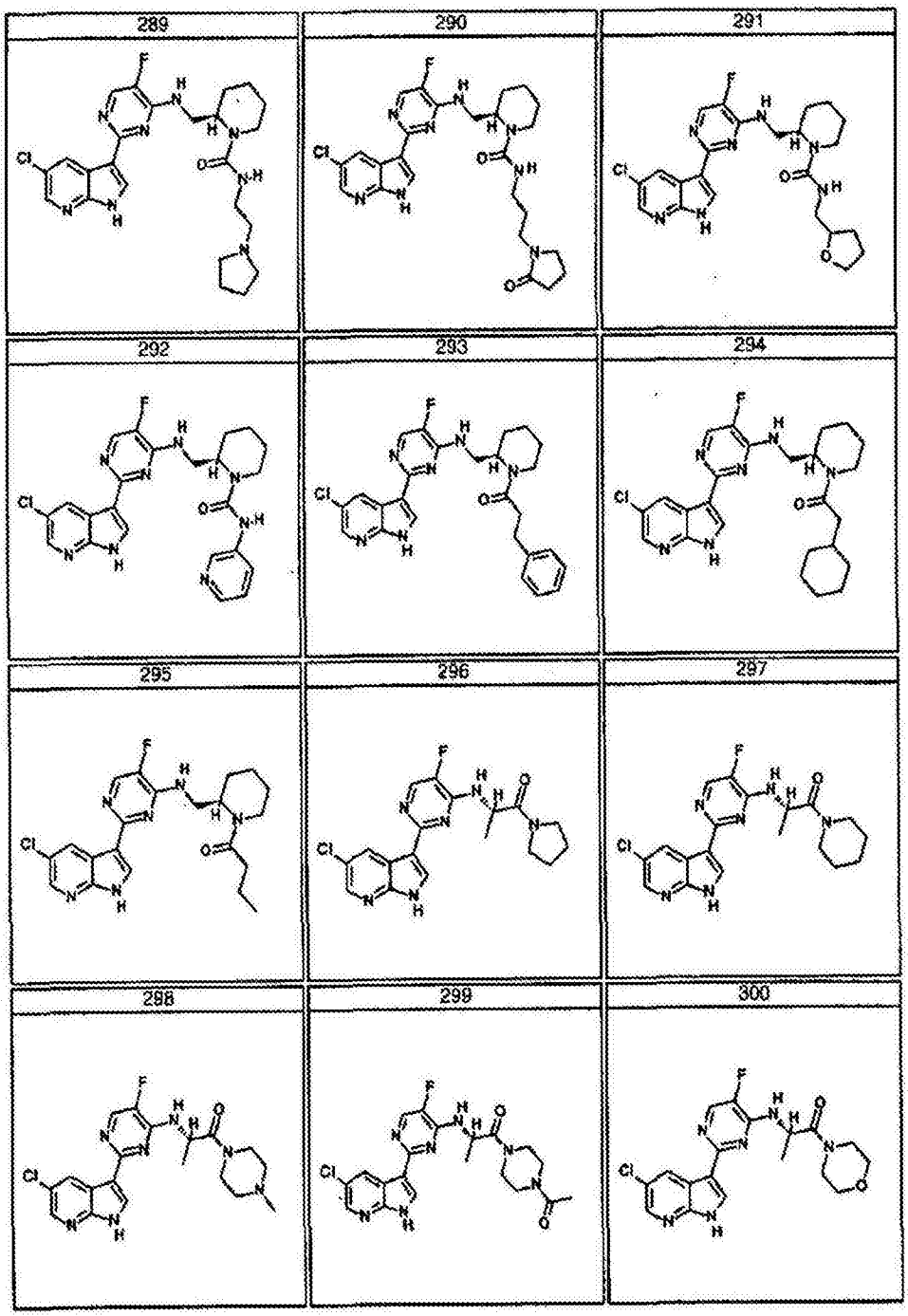


图3

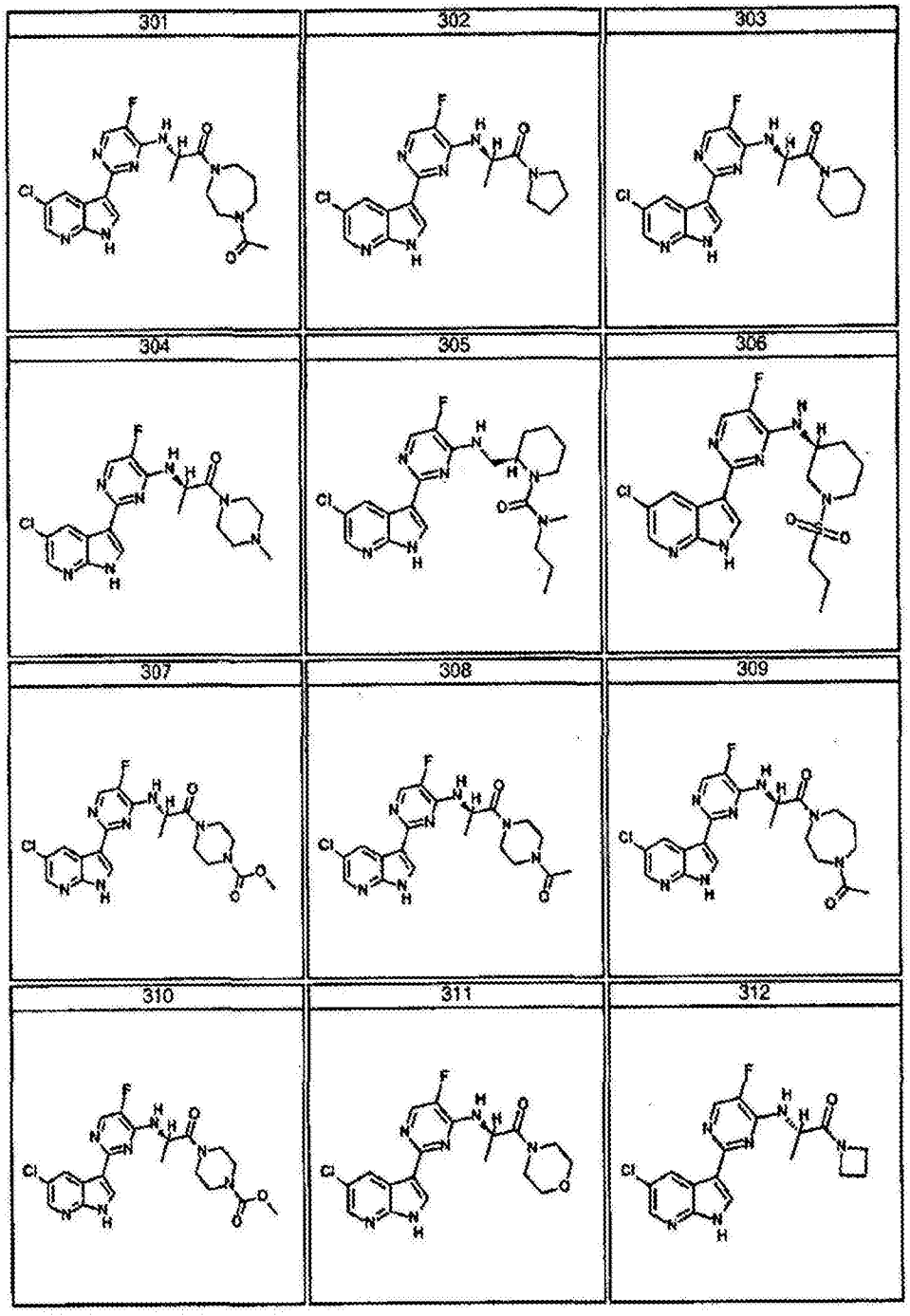


图3

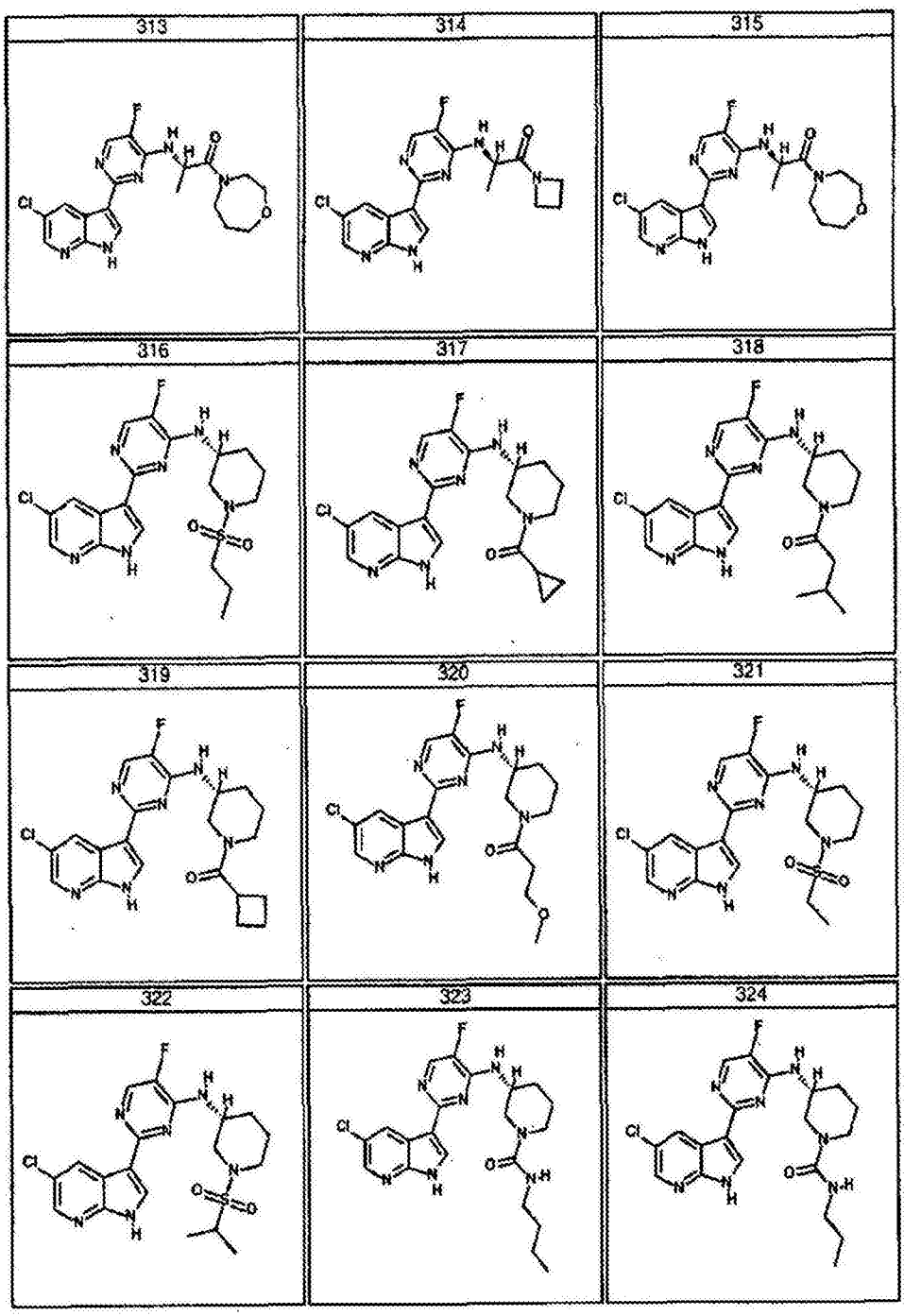


图3

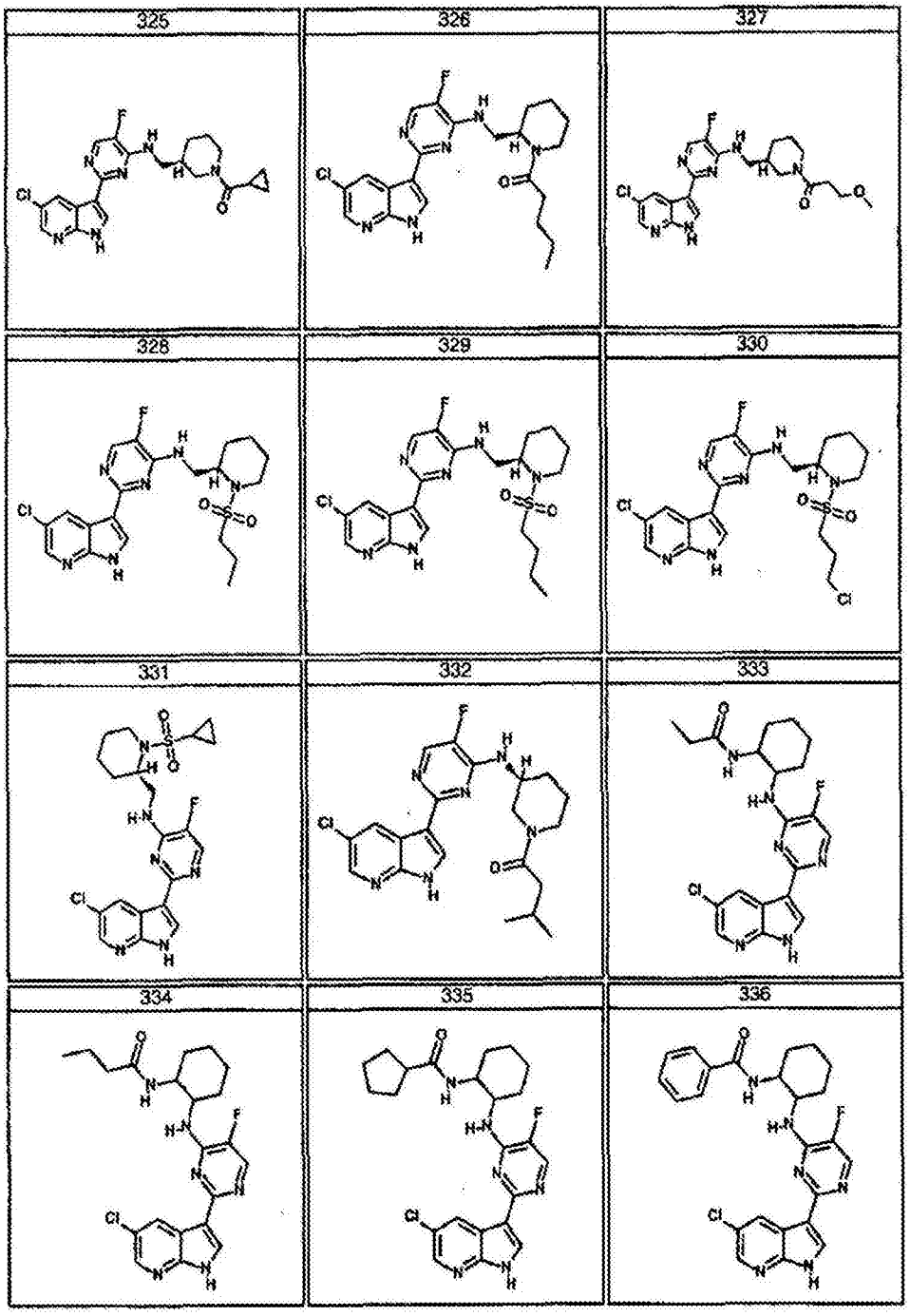


图3

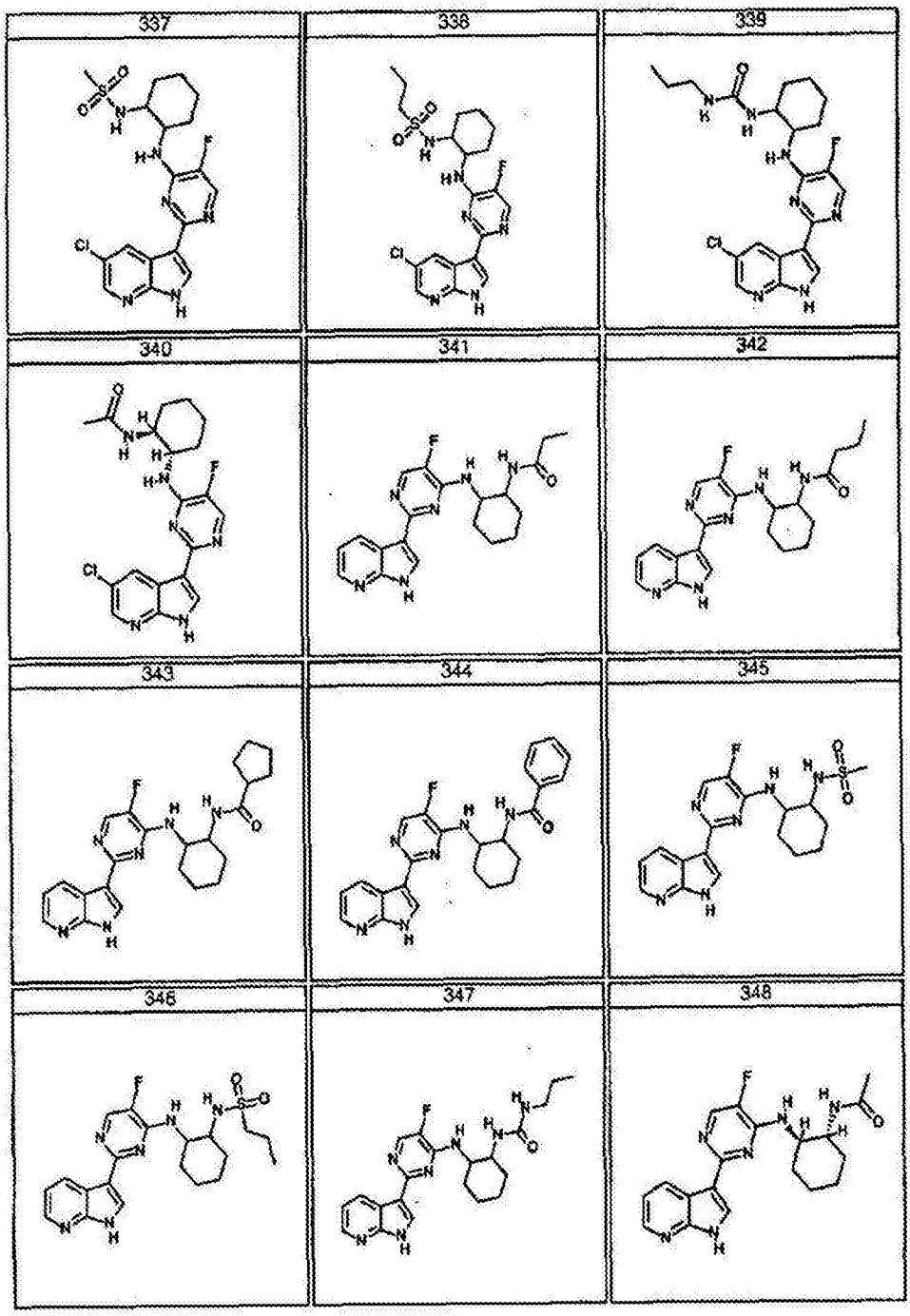


图3

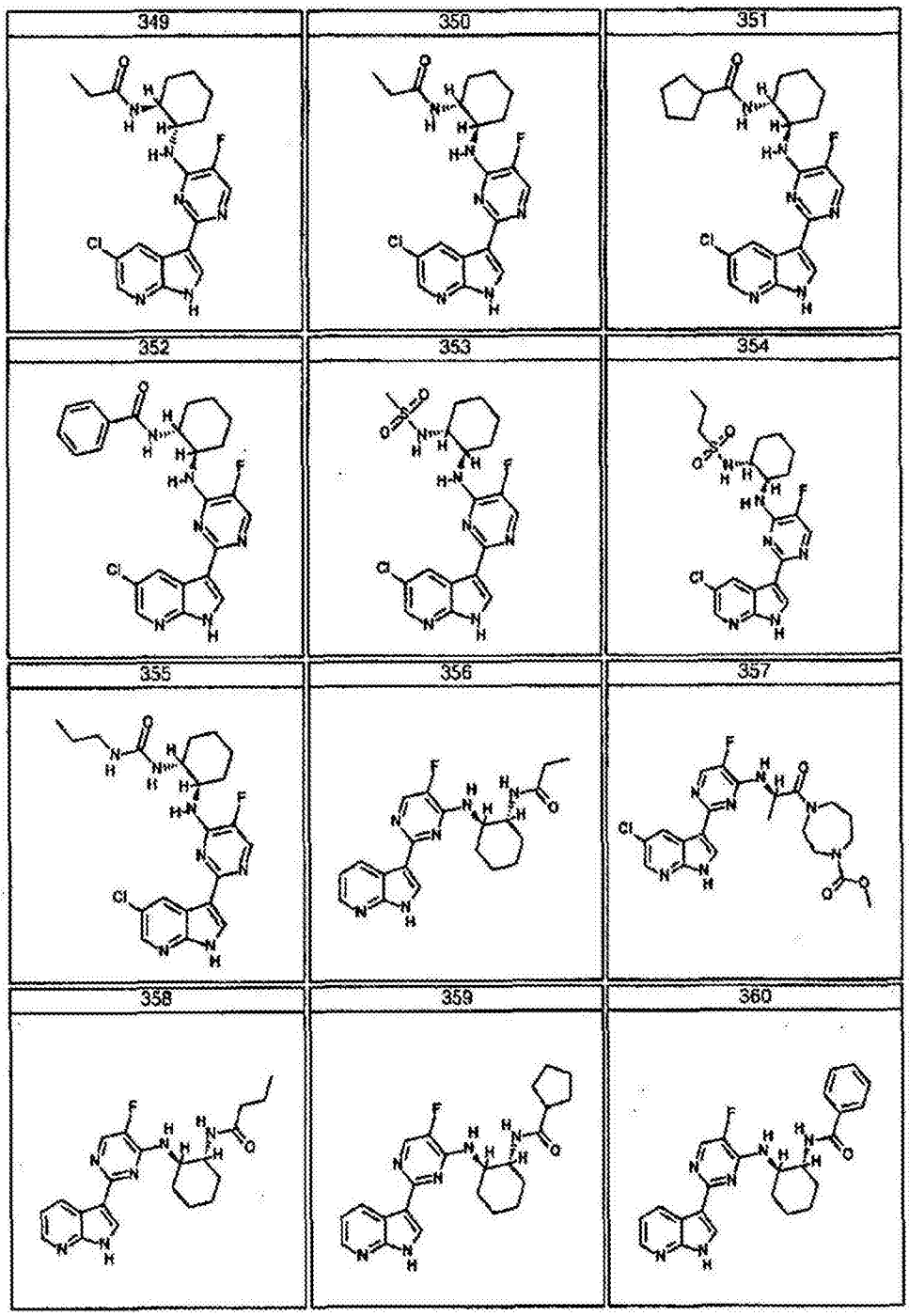


图3

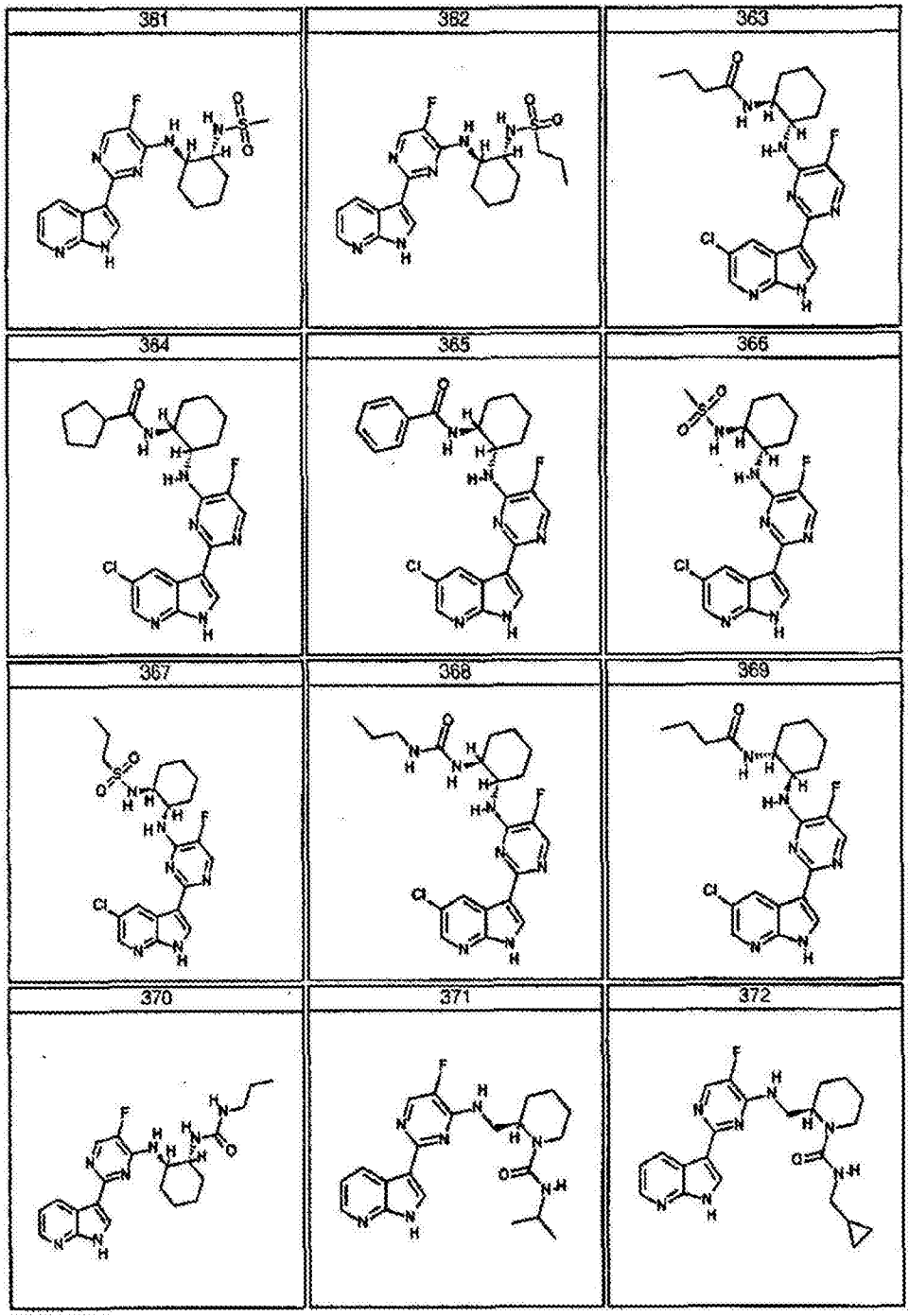


图3

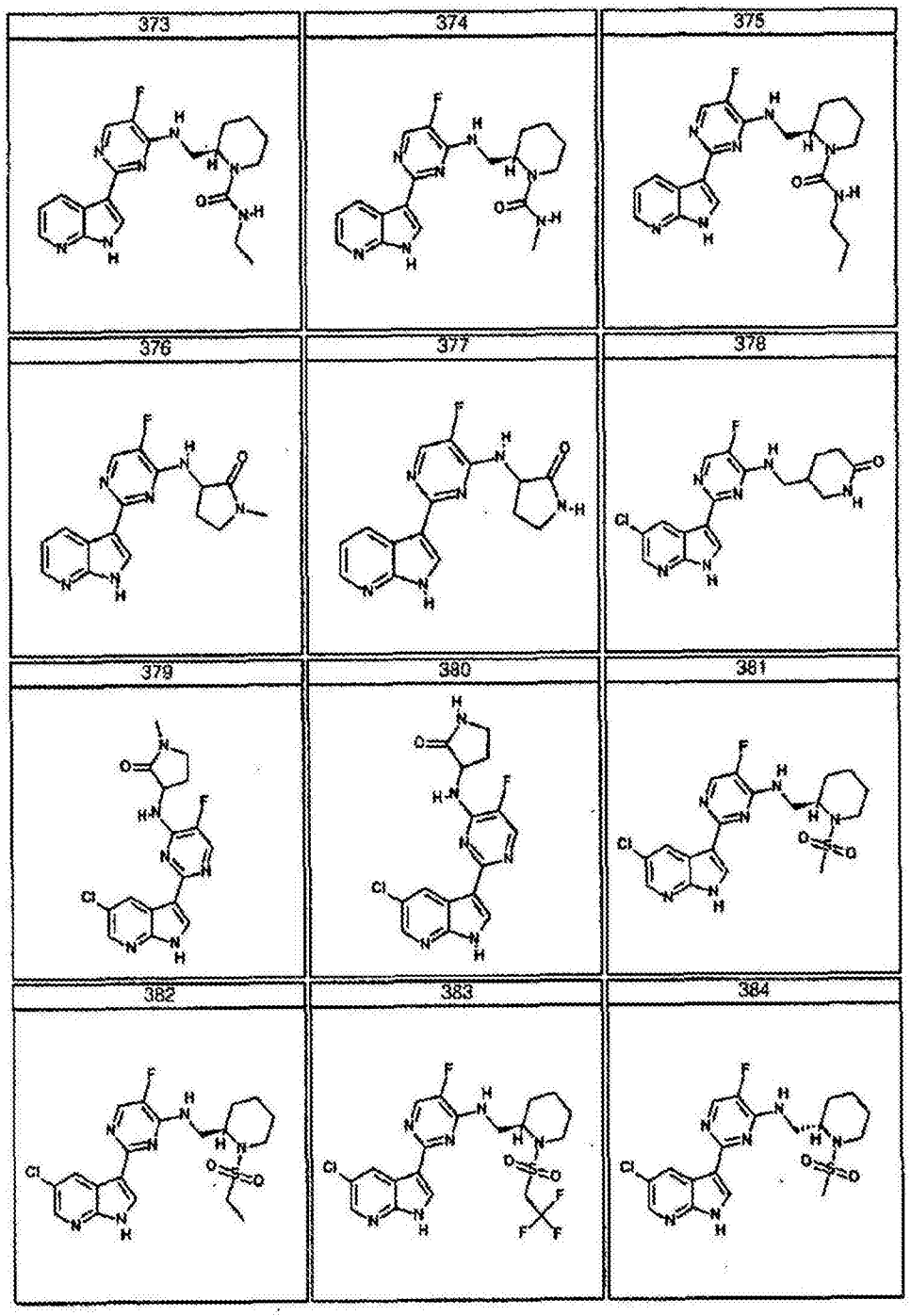


图3

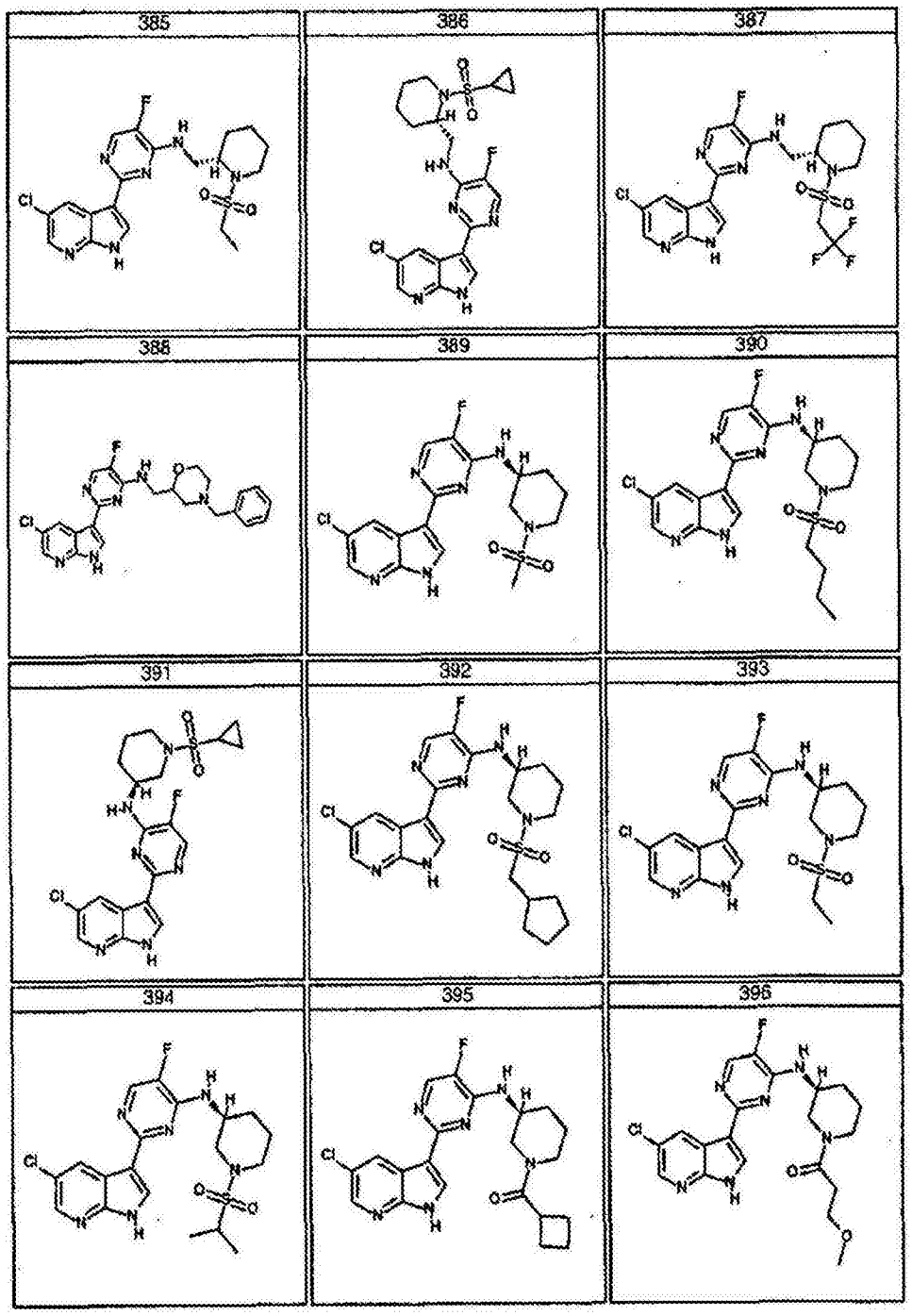


图3

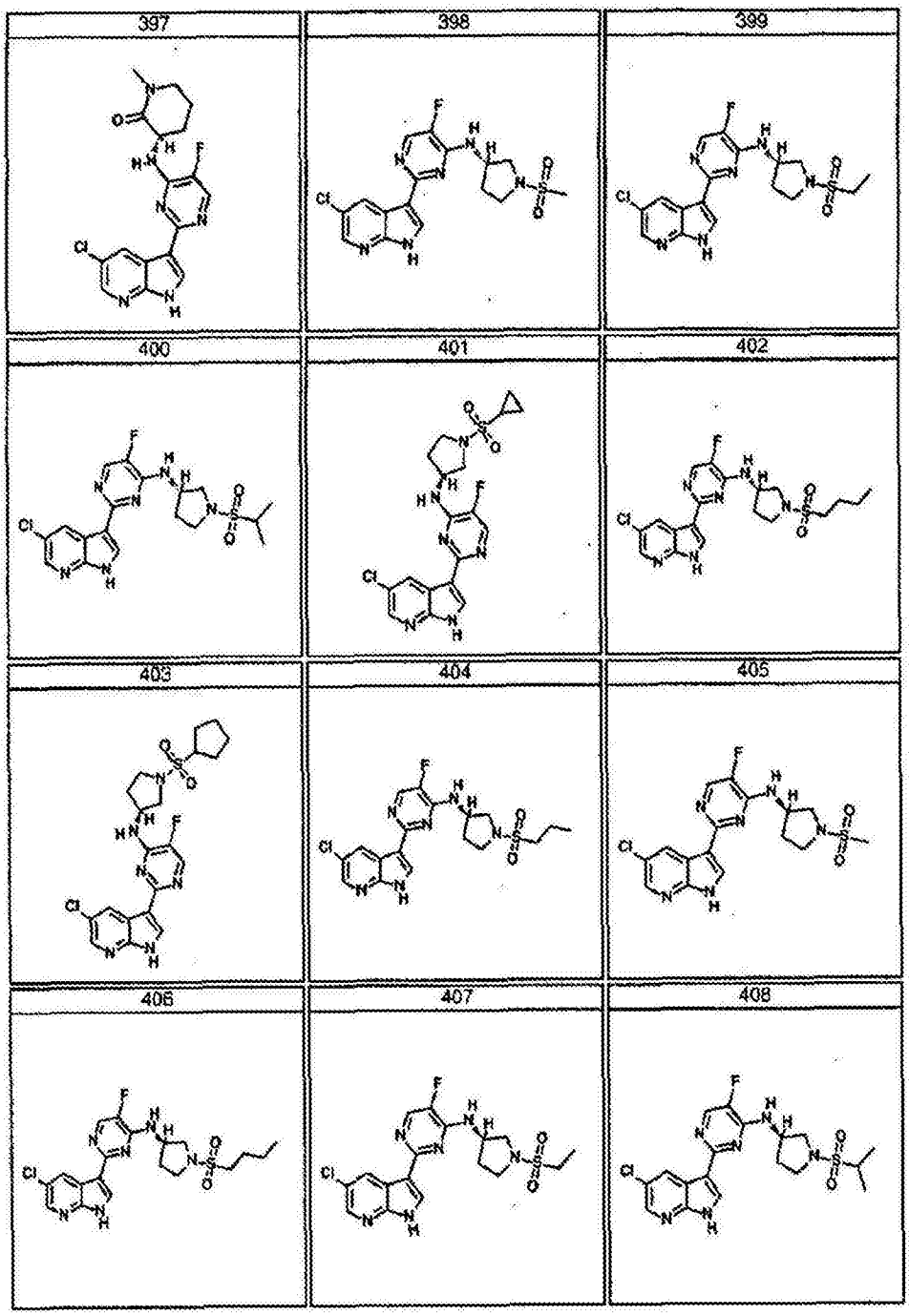


图3

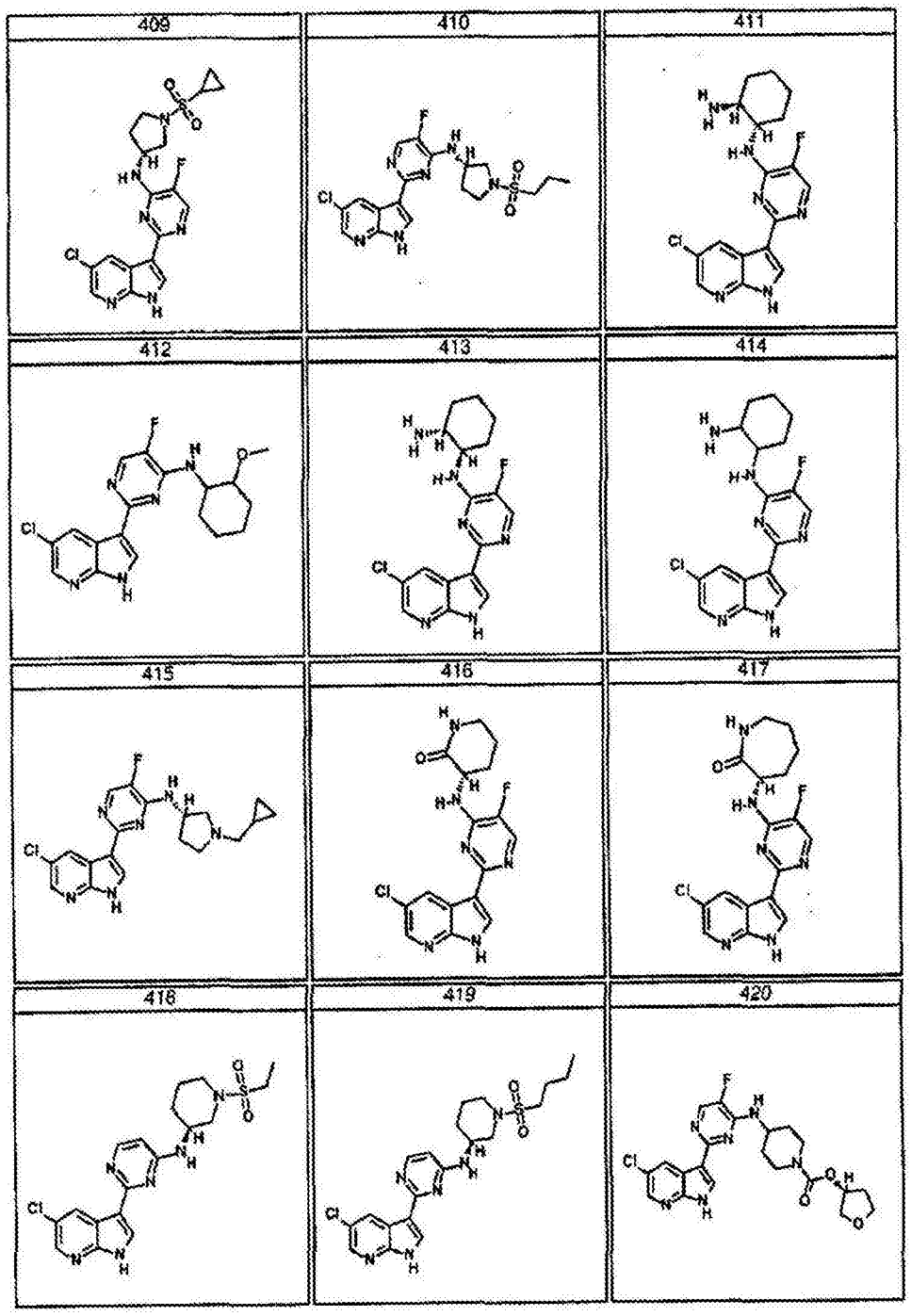


图3

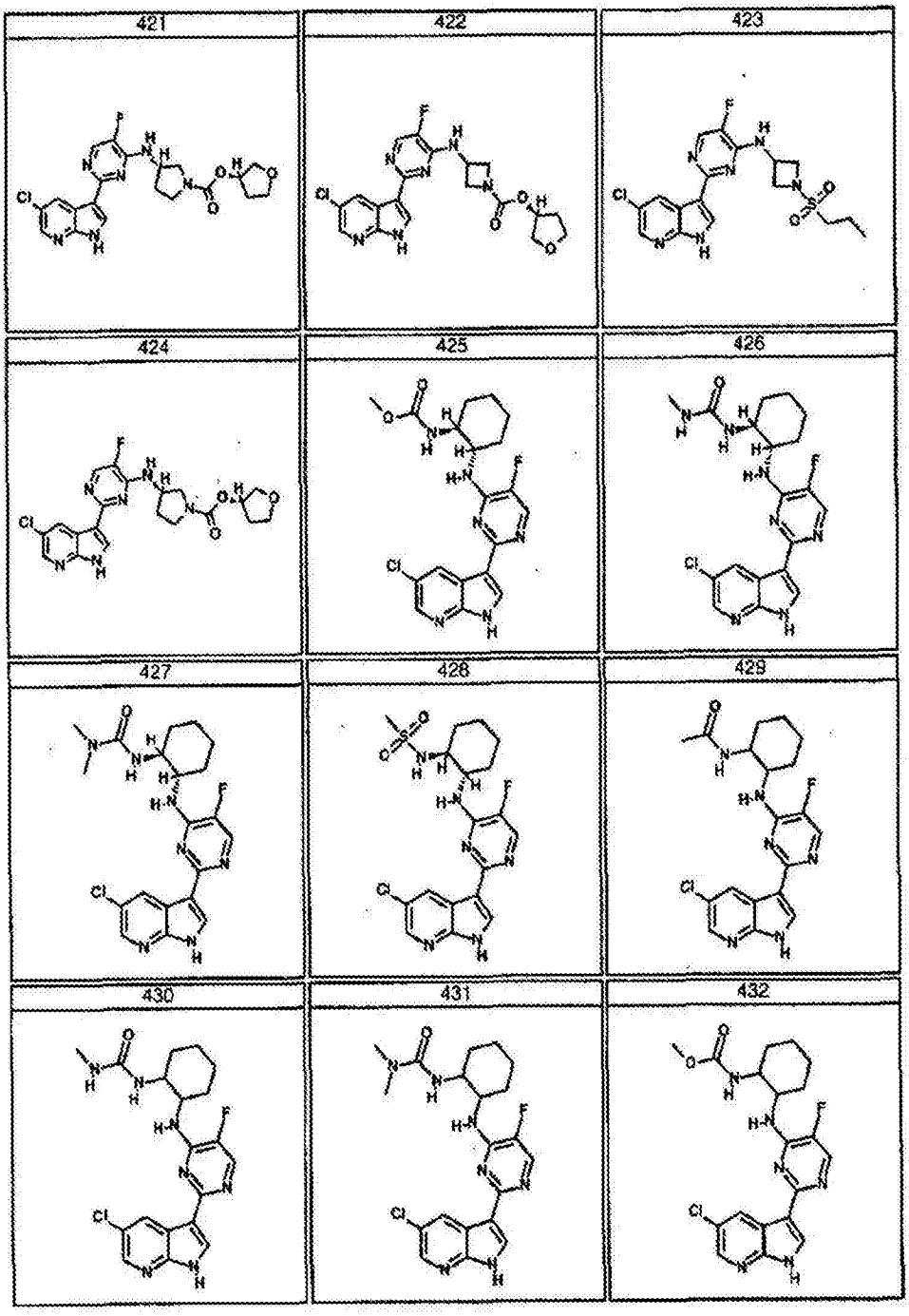


图3

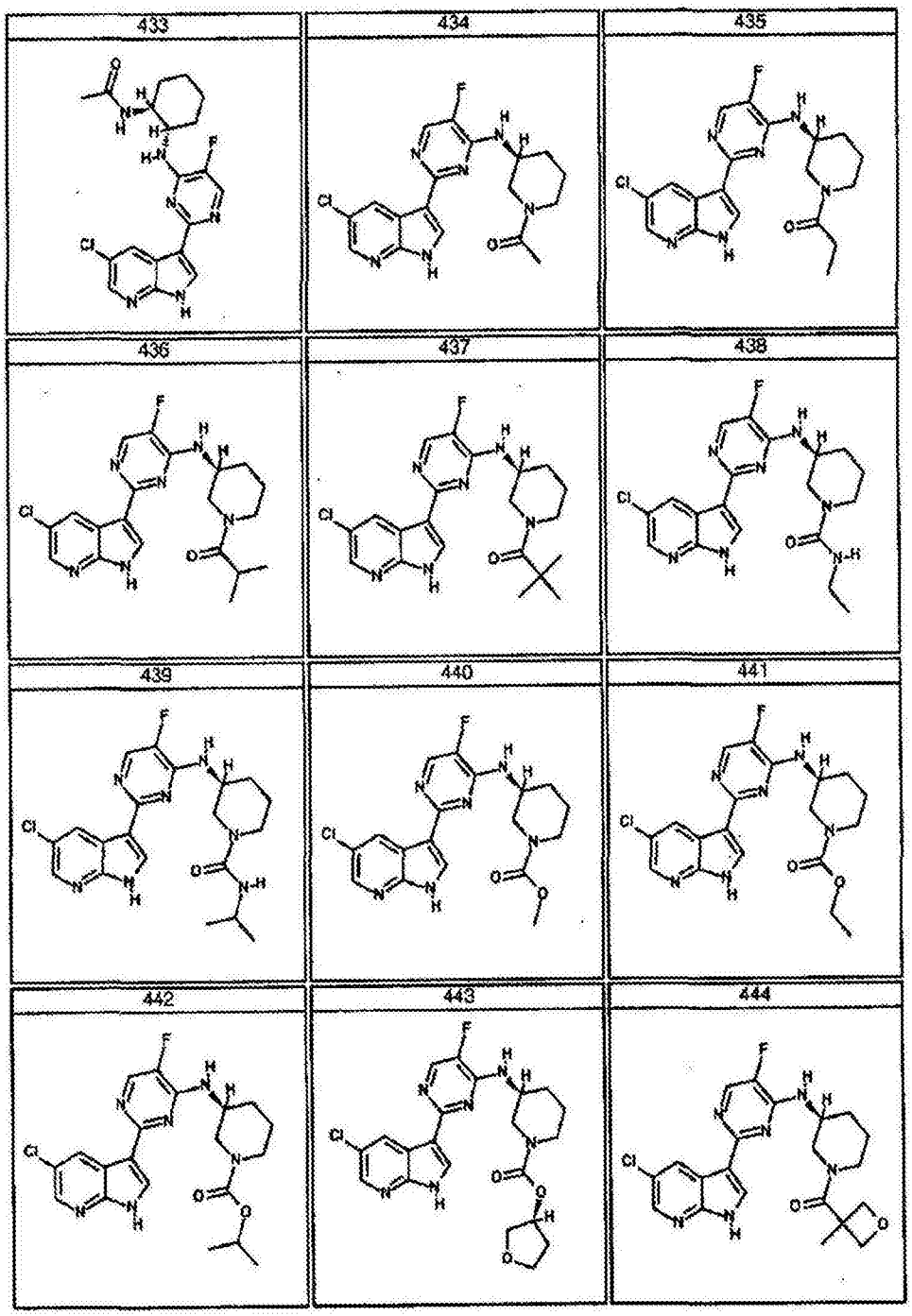


图3

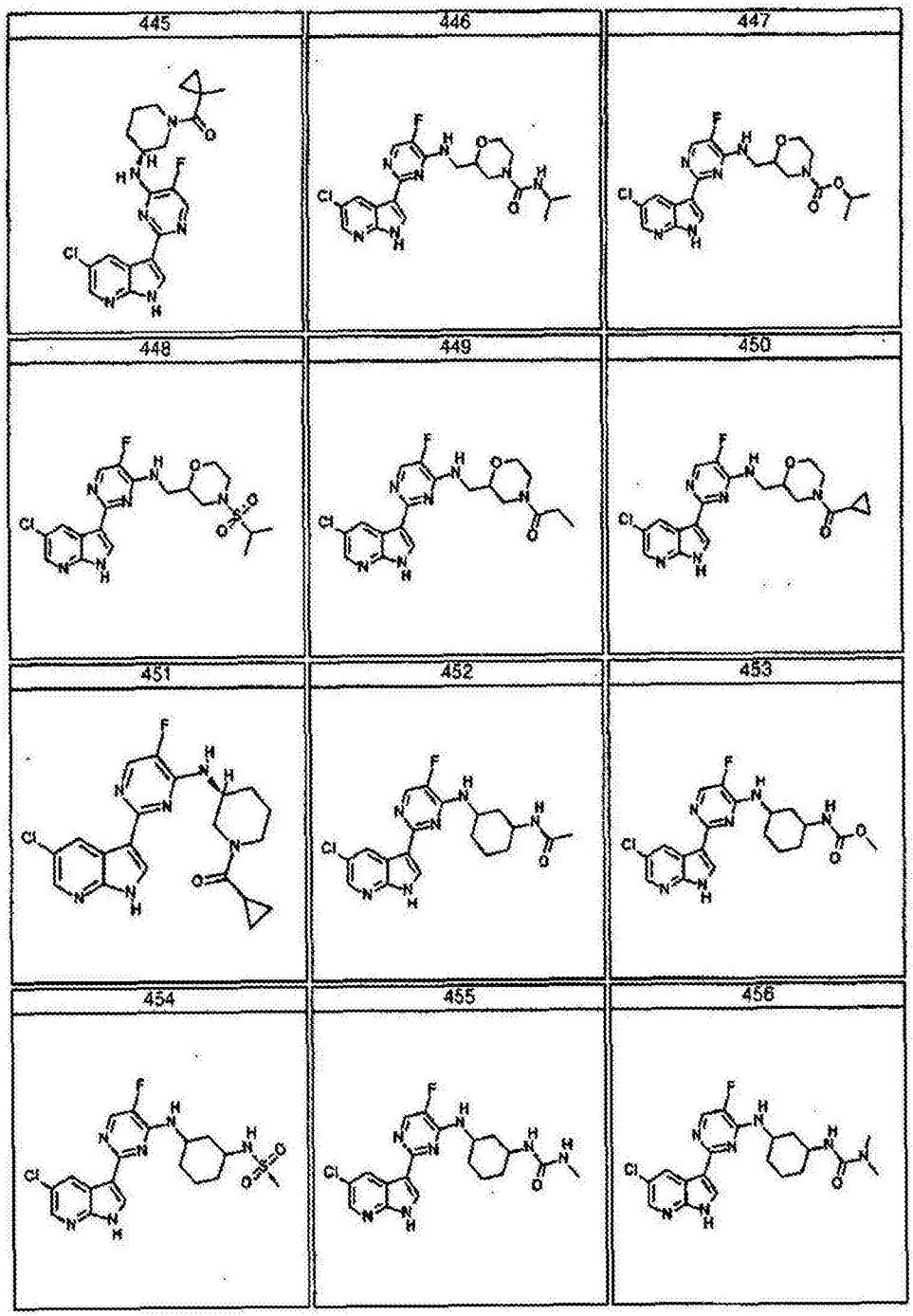


图3

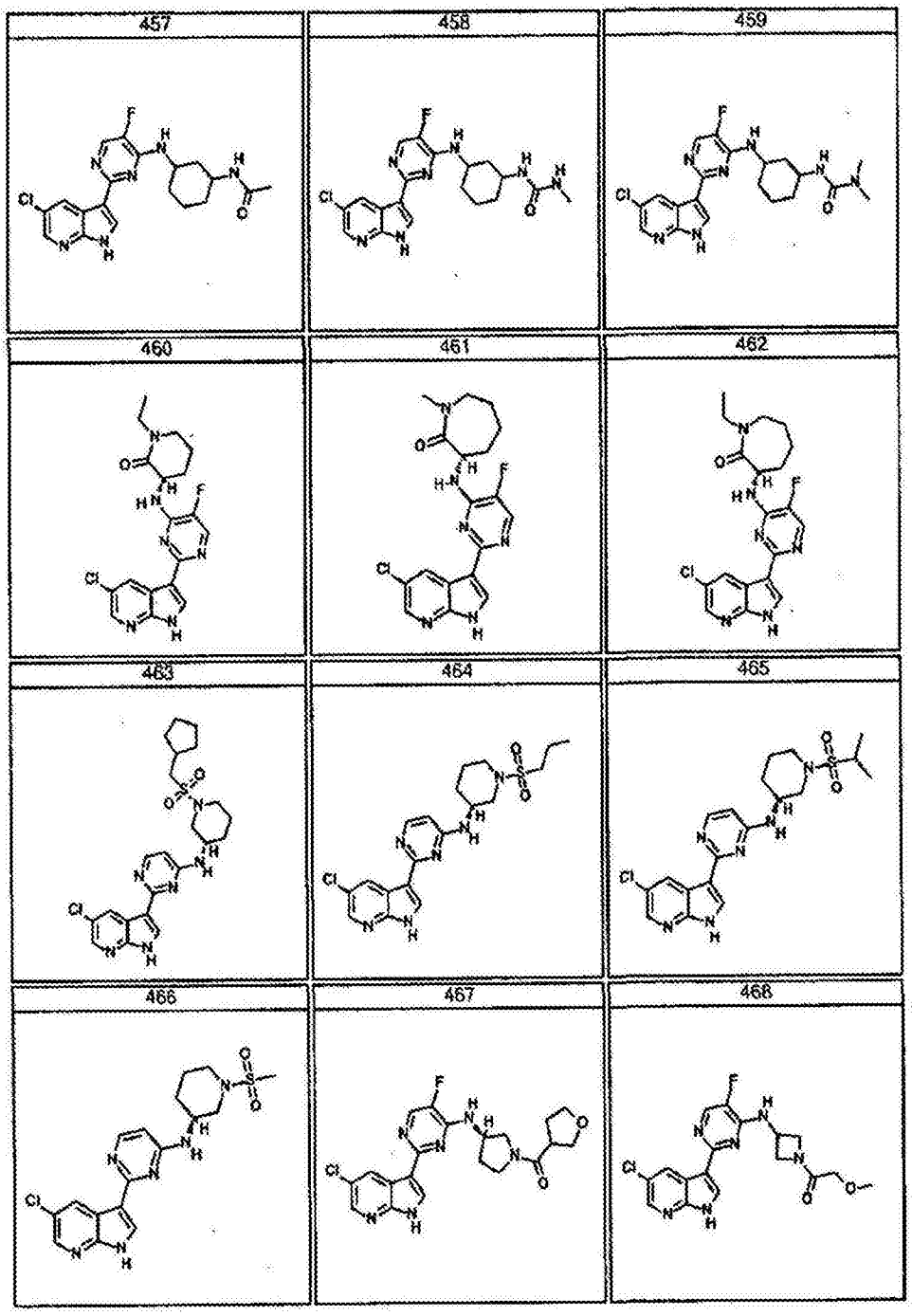


图3

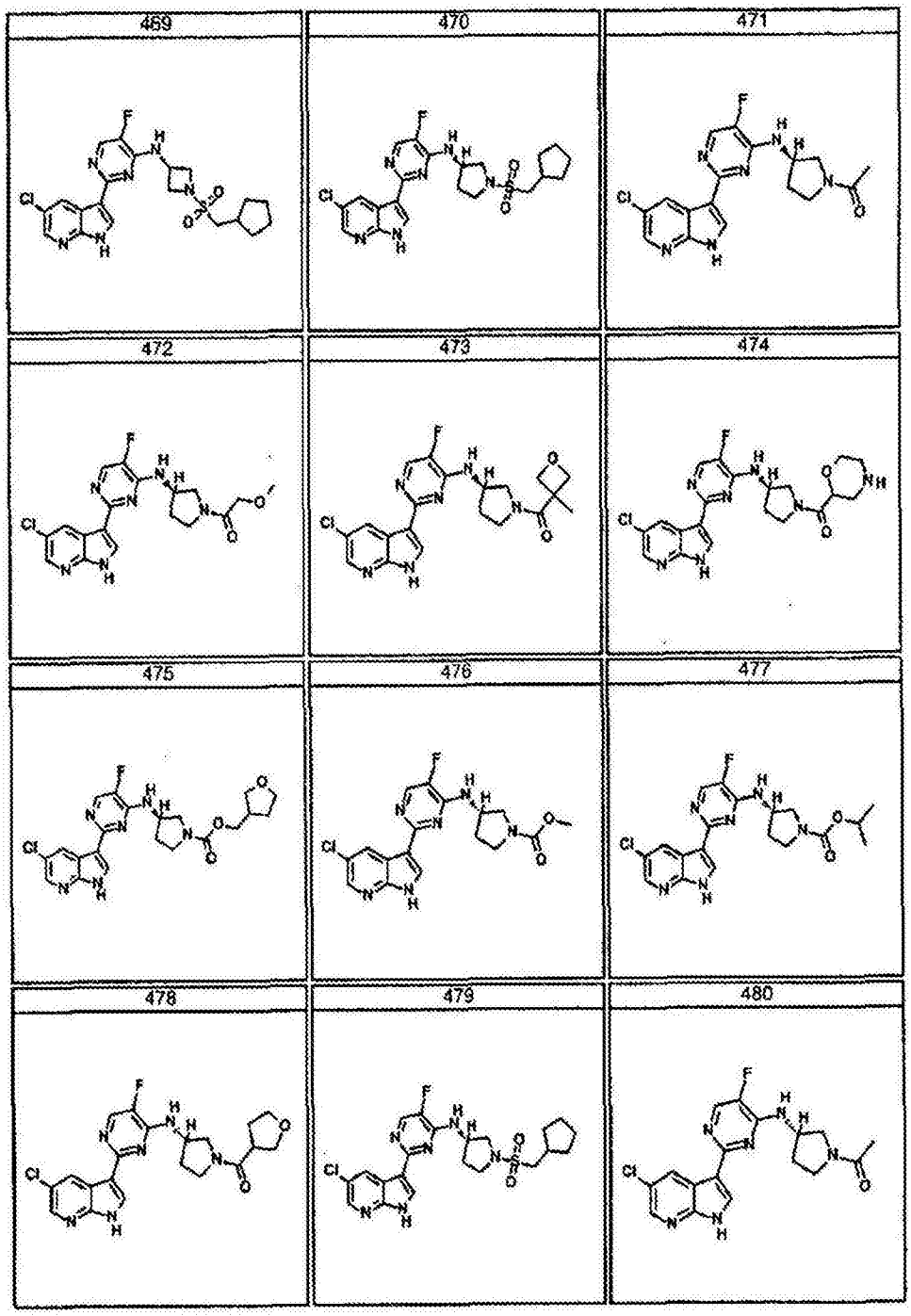


图3

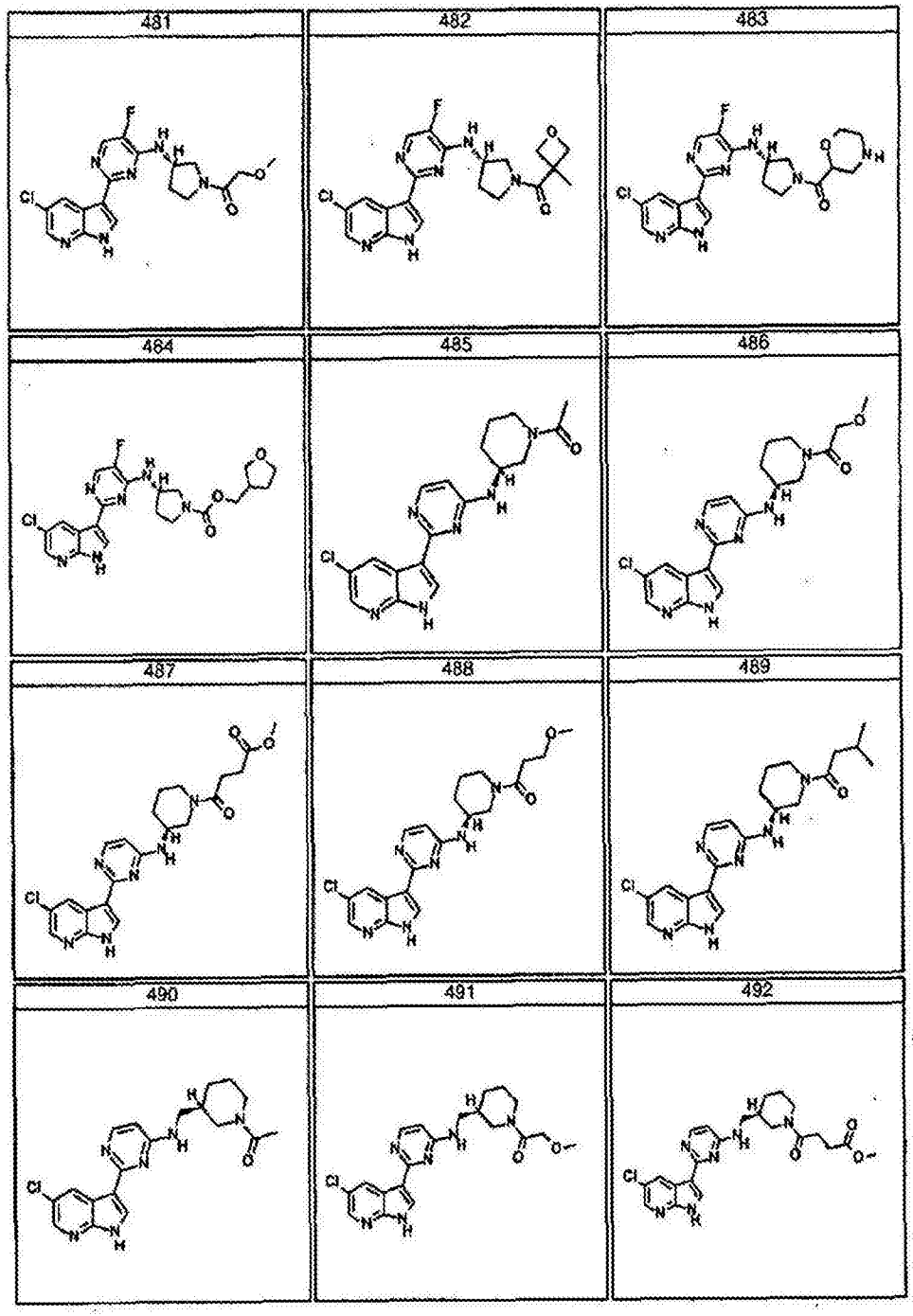


图3

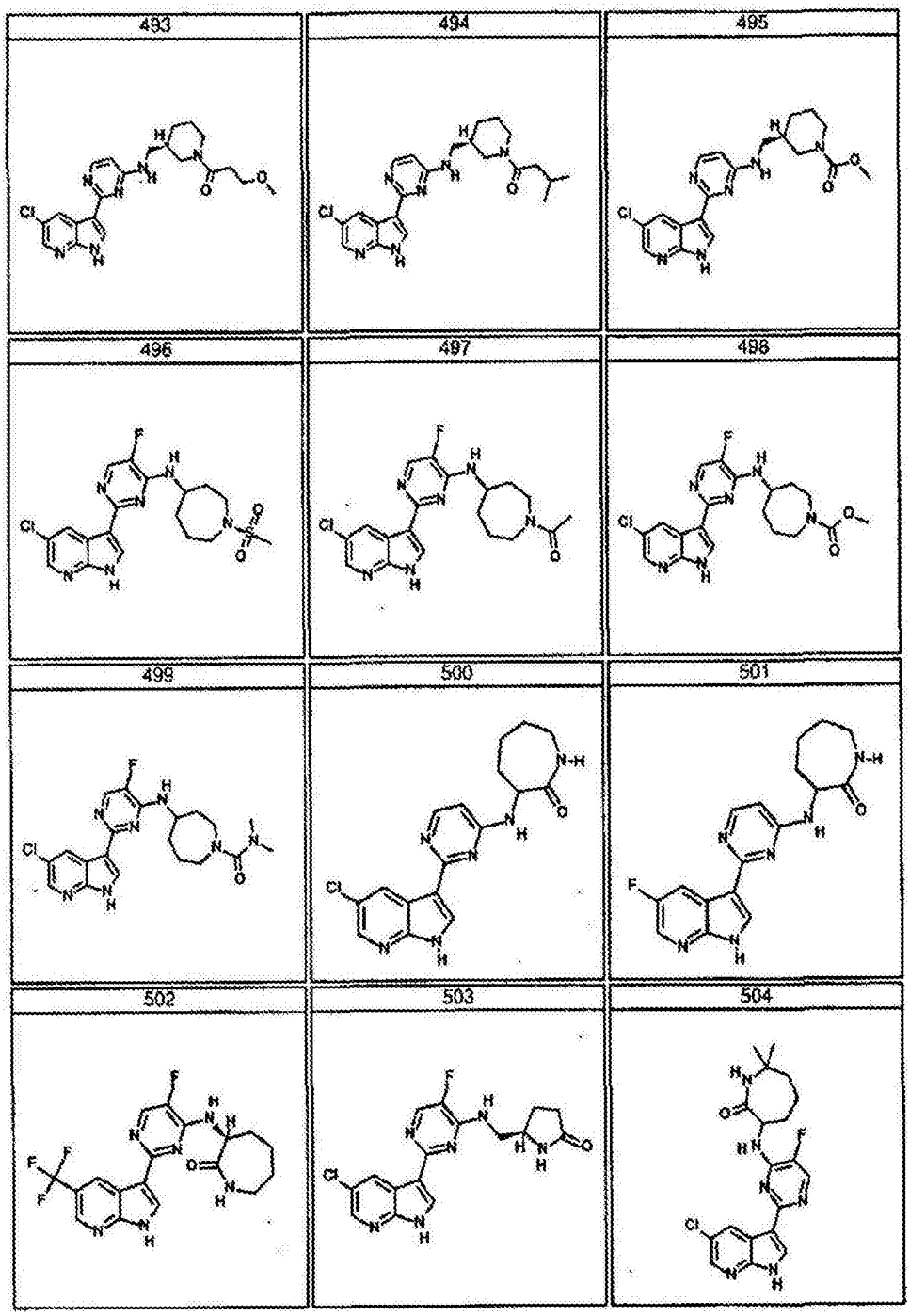


图3

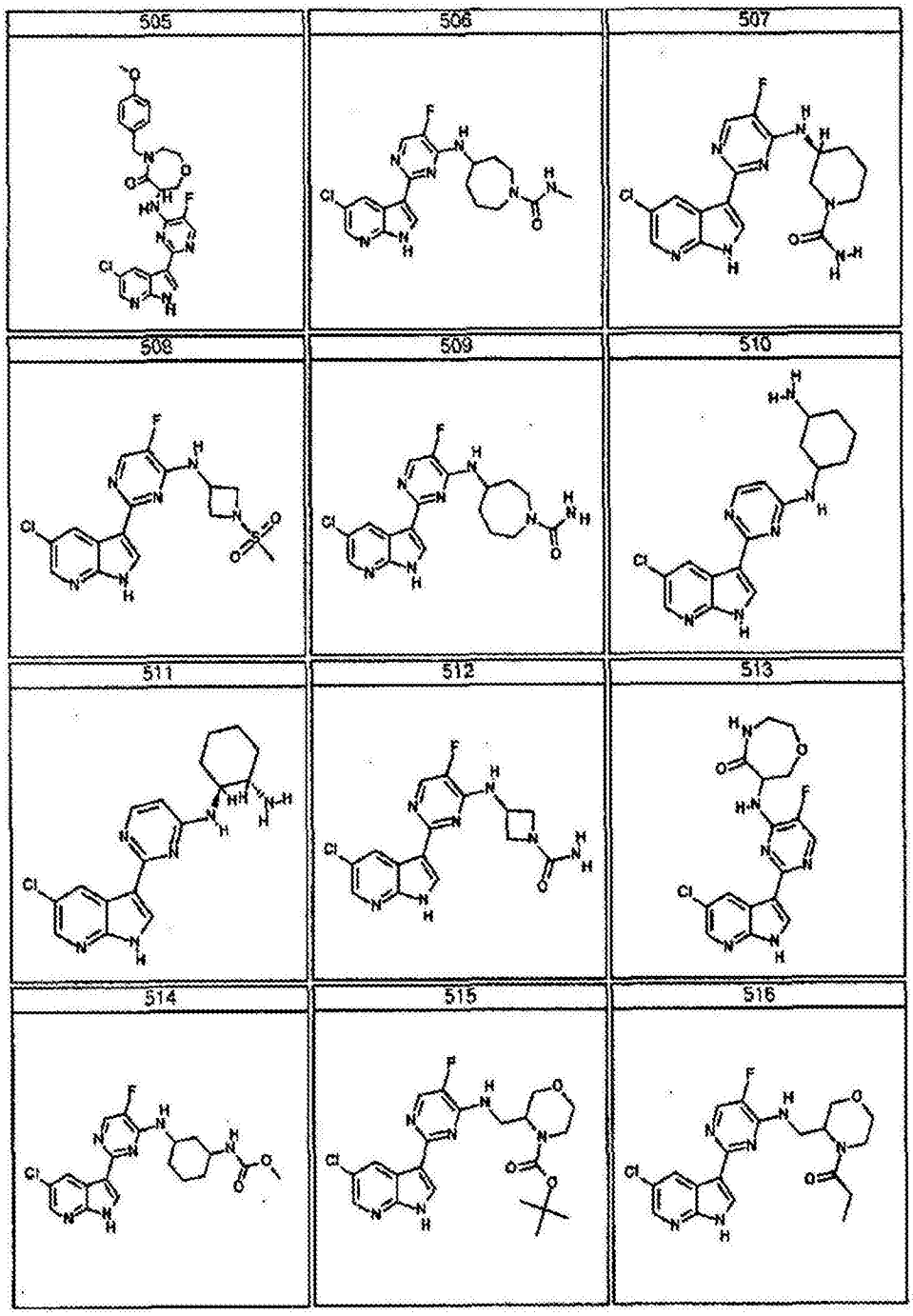


图3

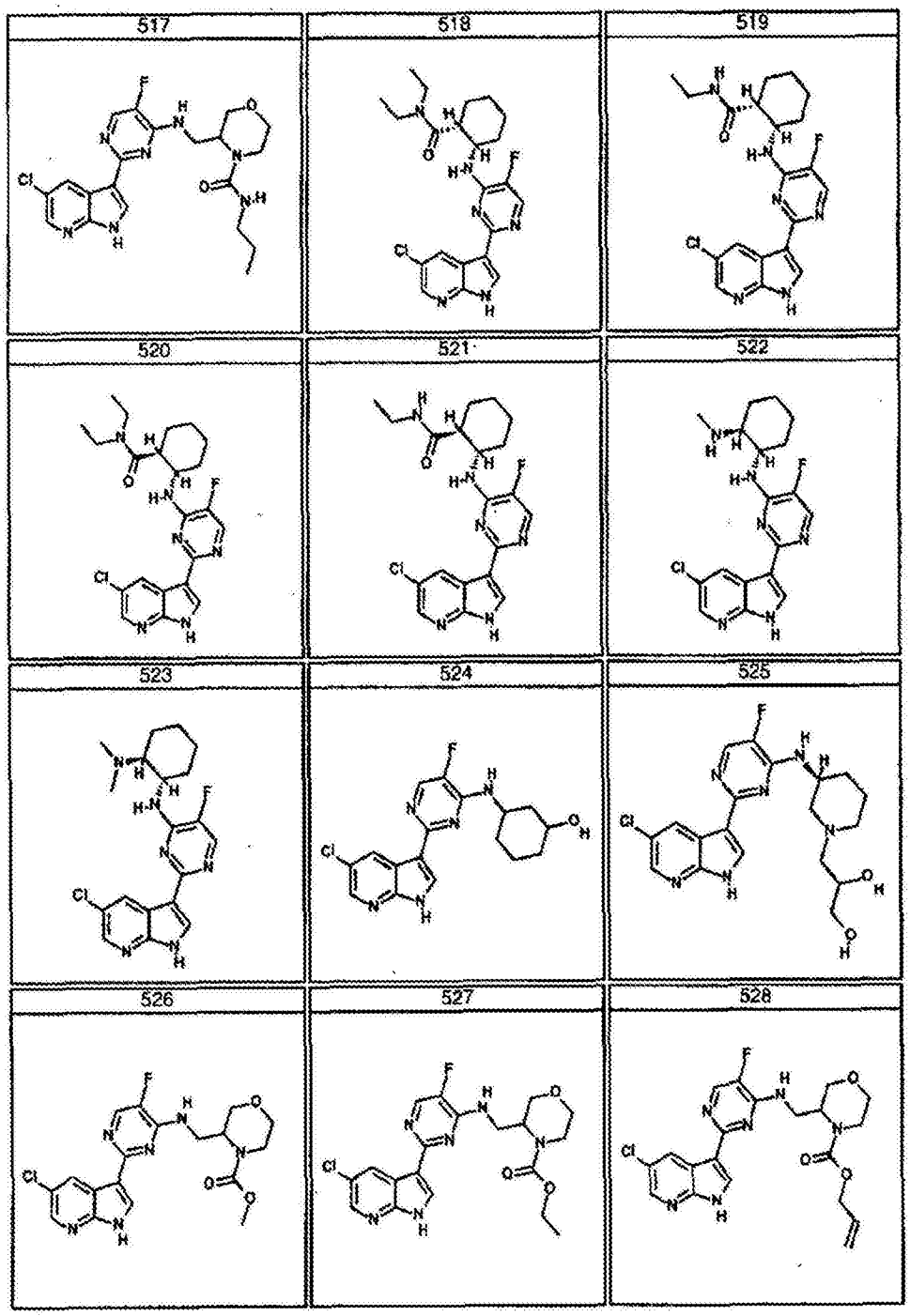


图3

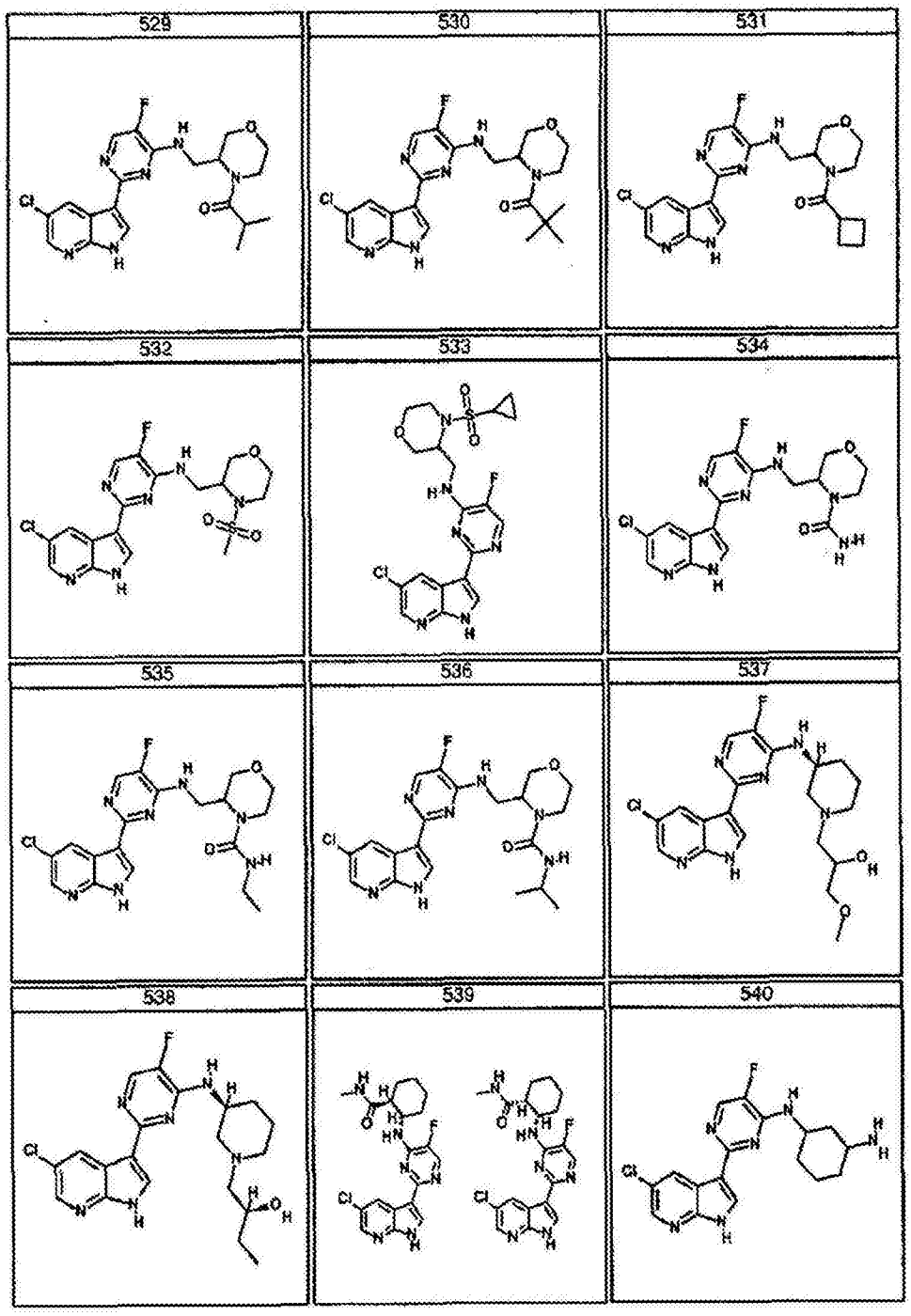


图3

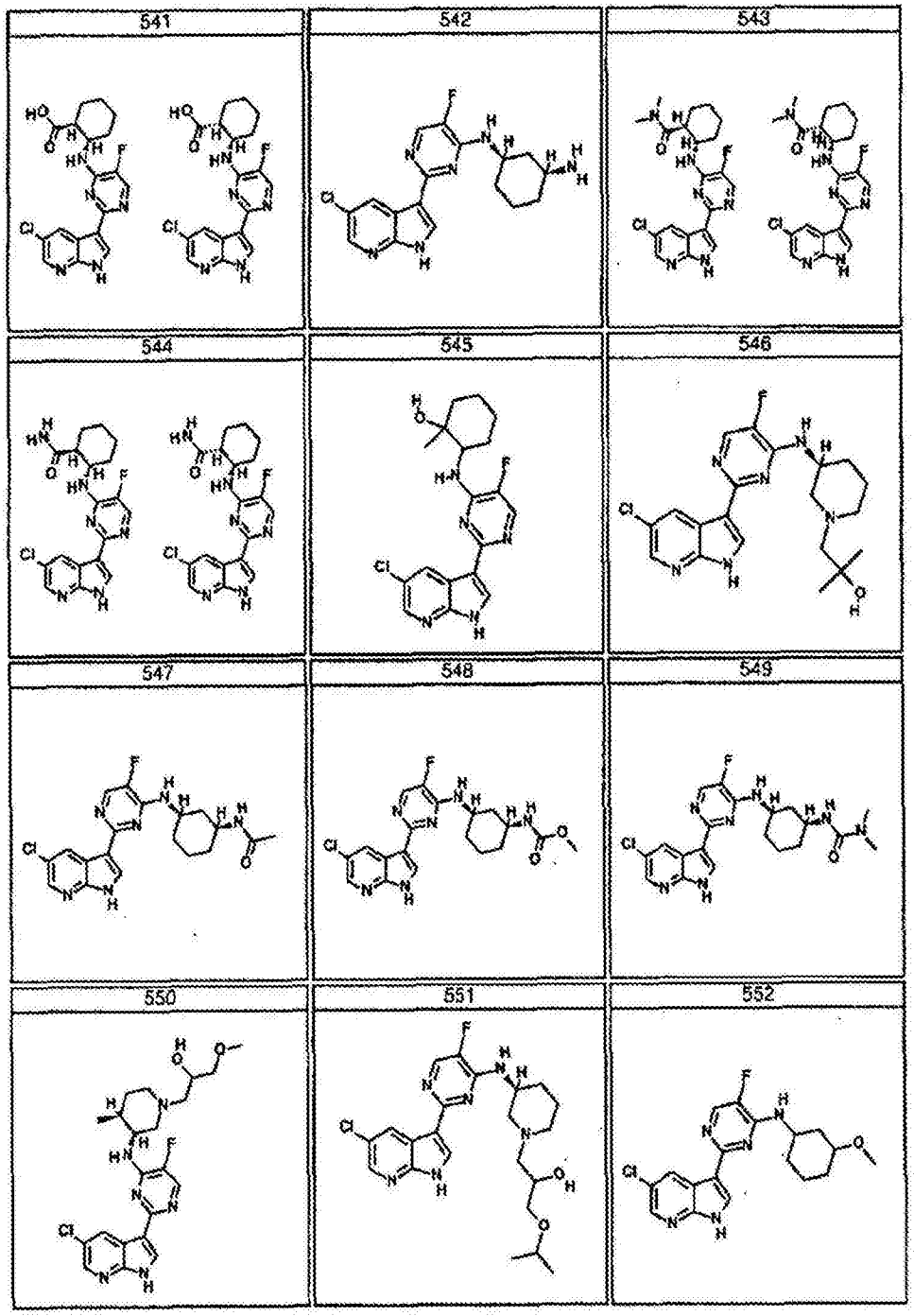


图3

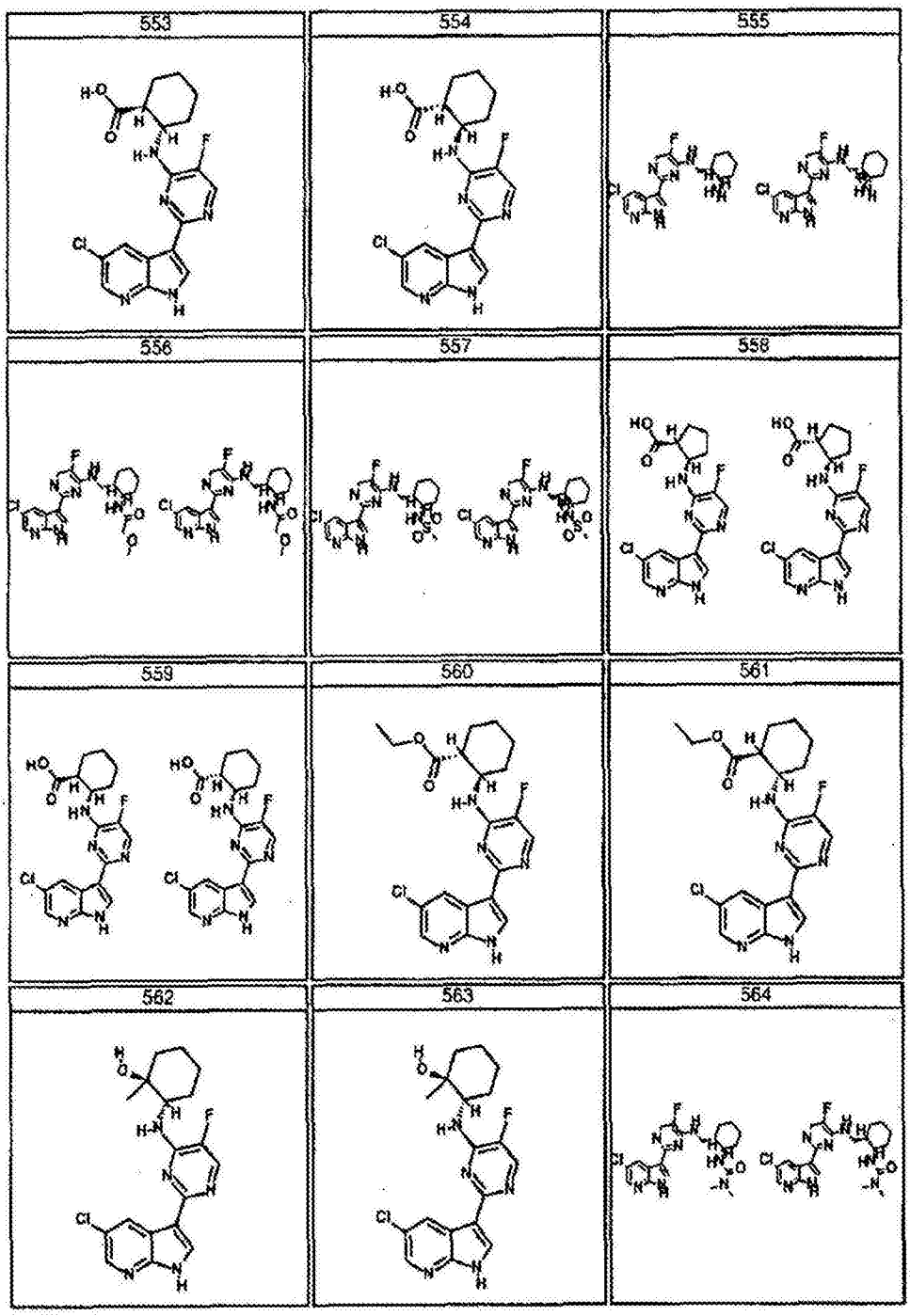


图3

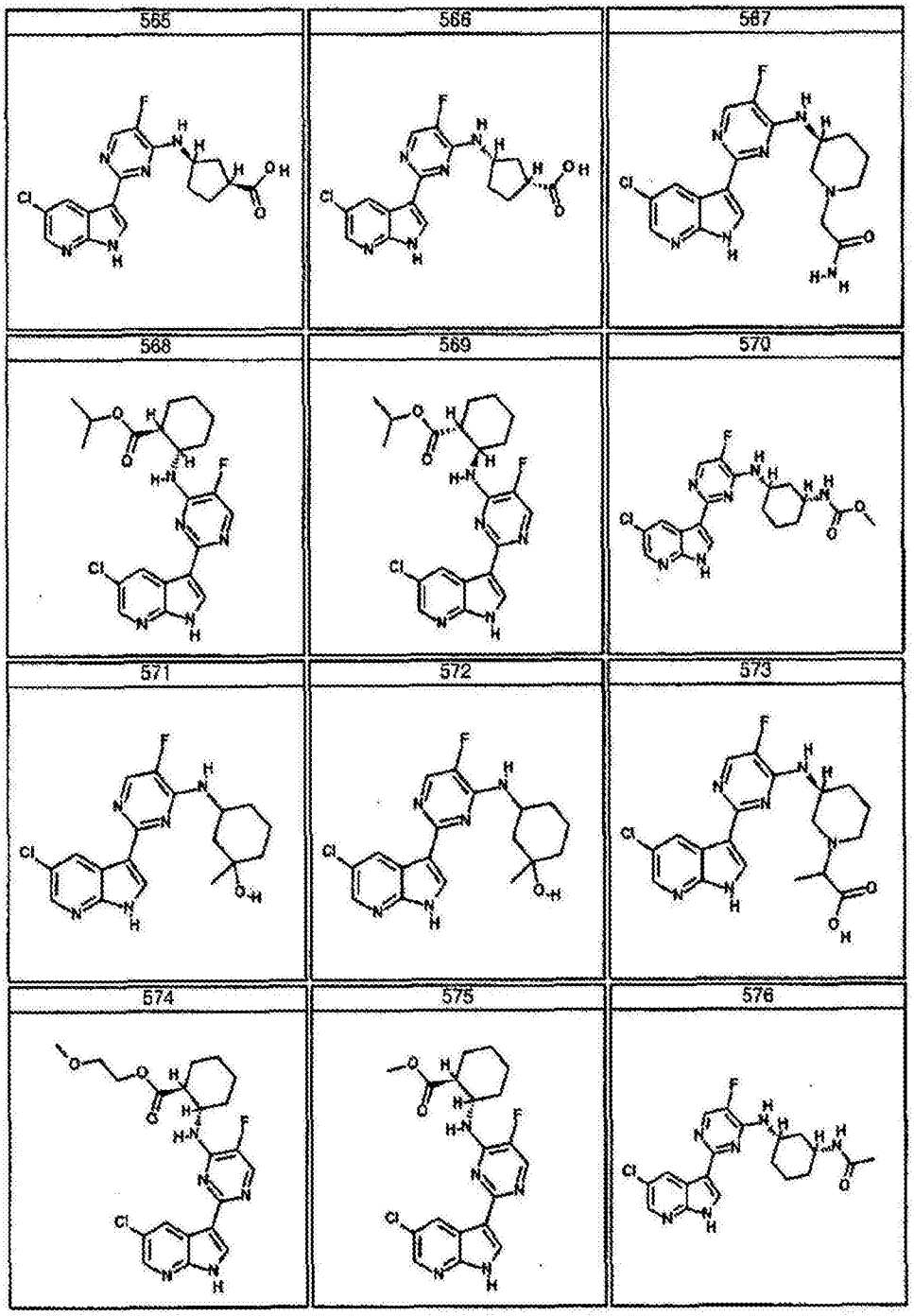


图3

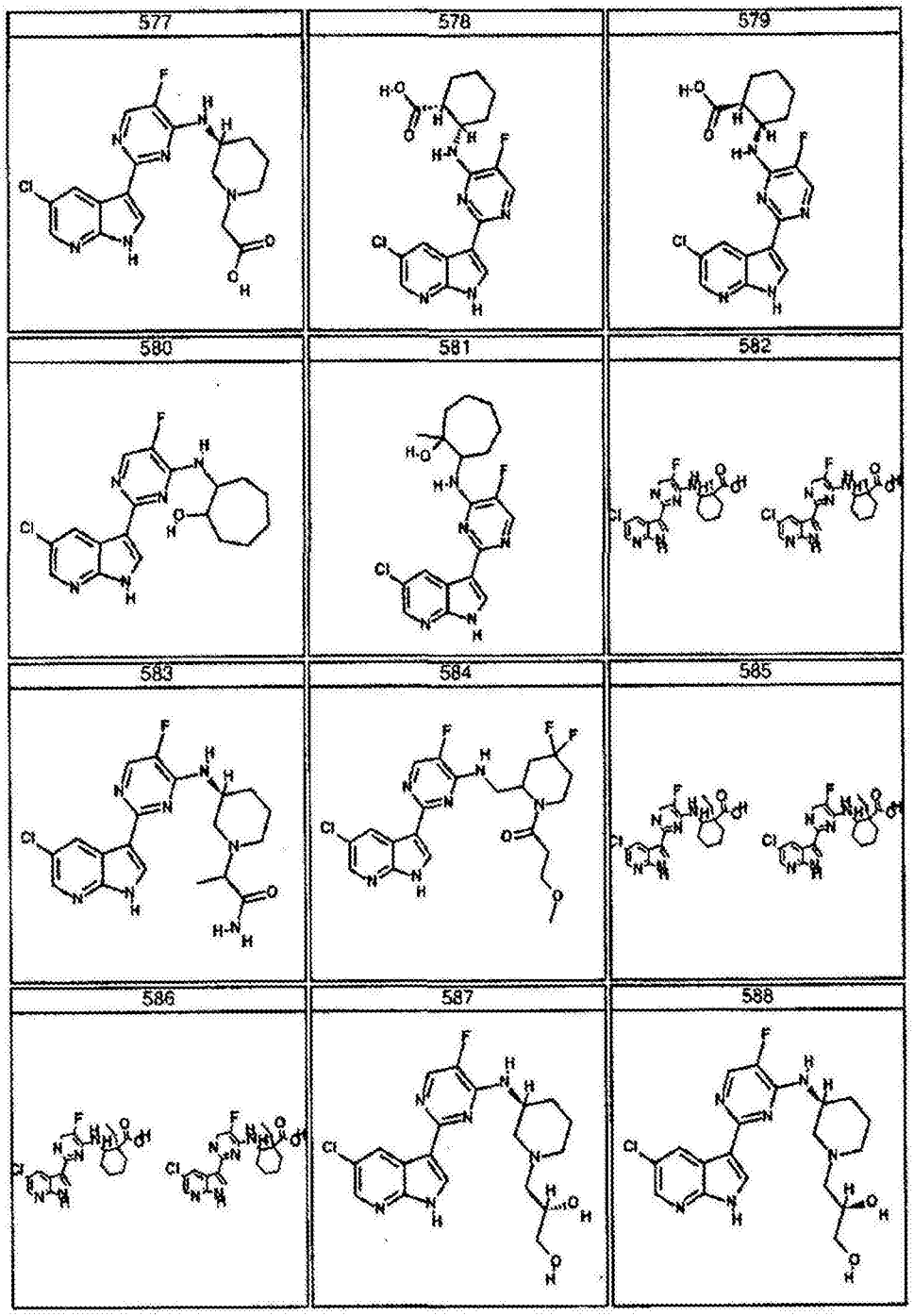


图3

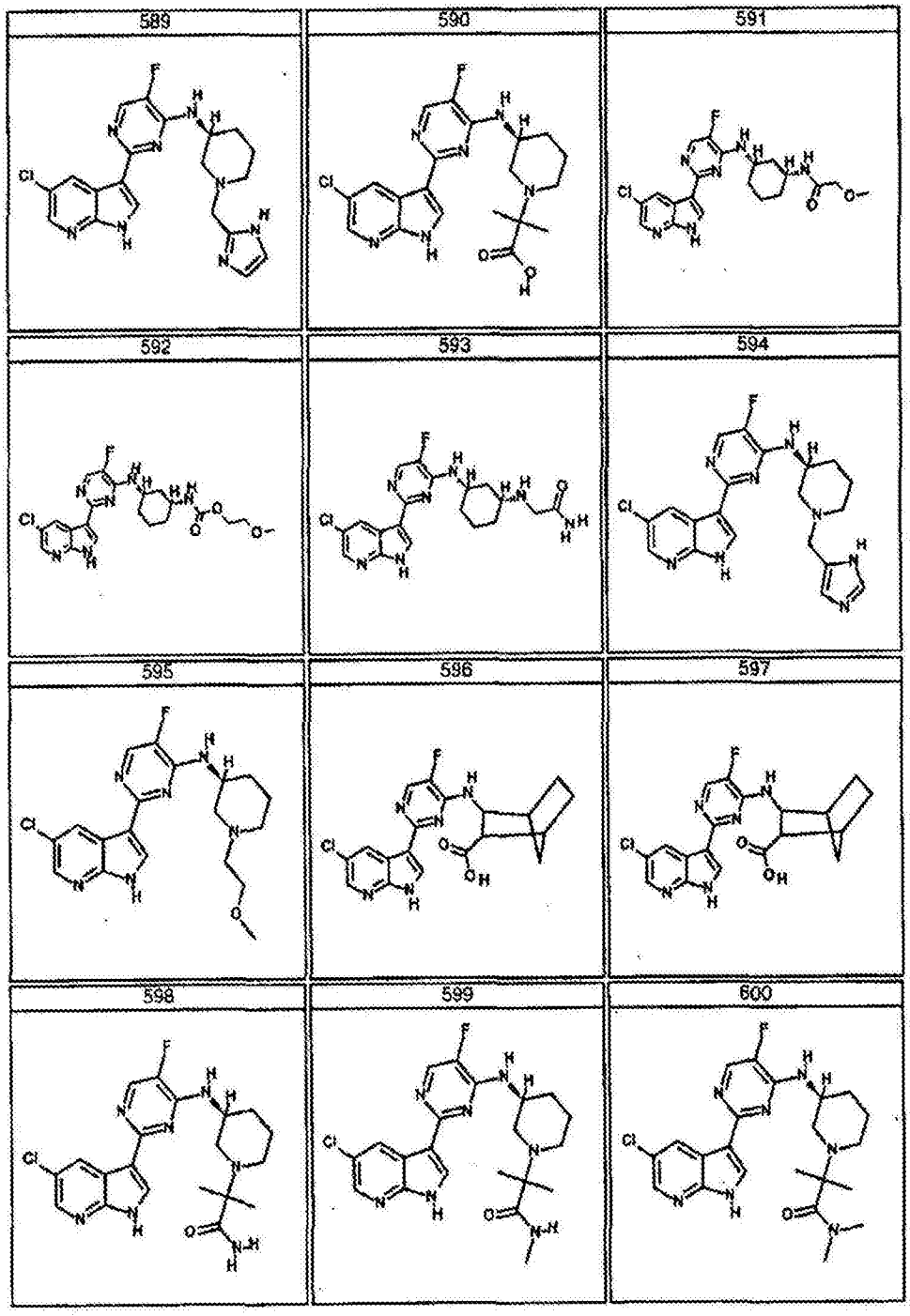


图3

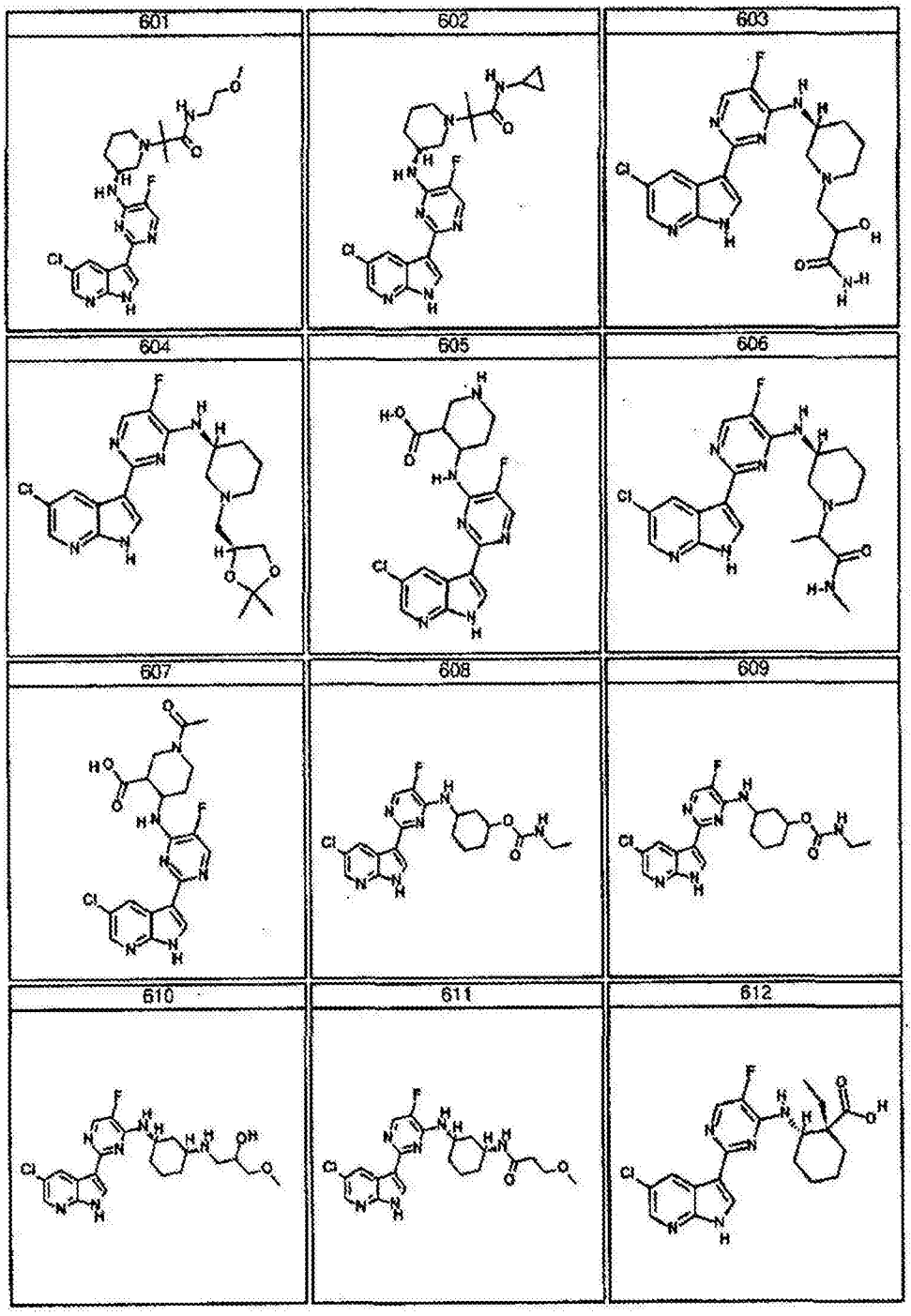


图3

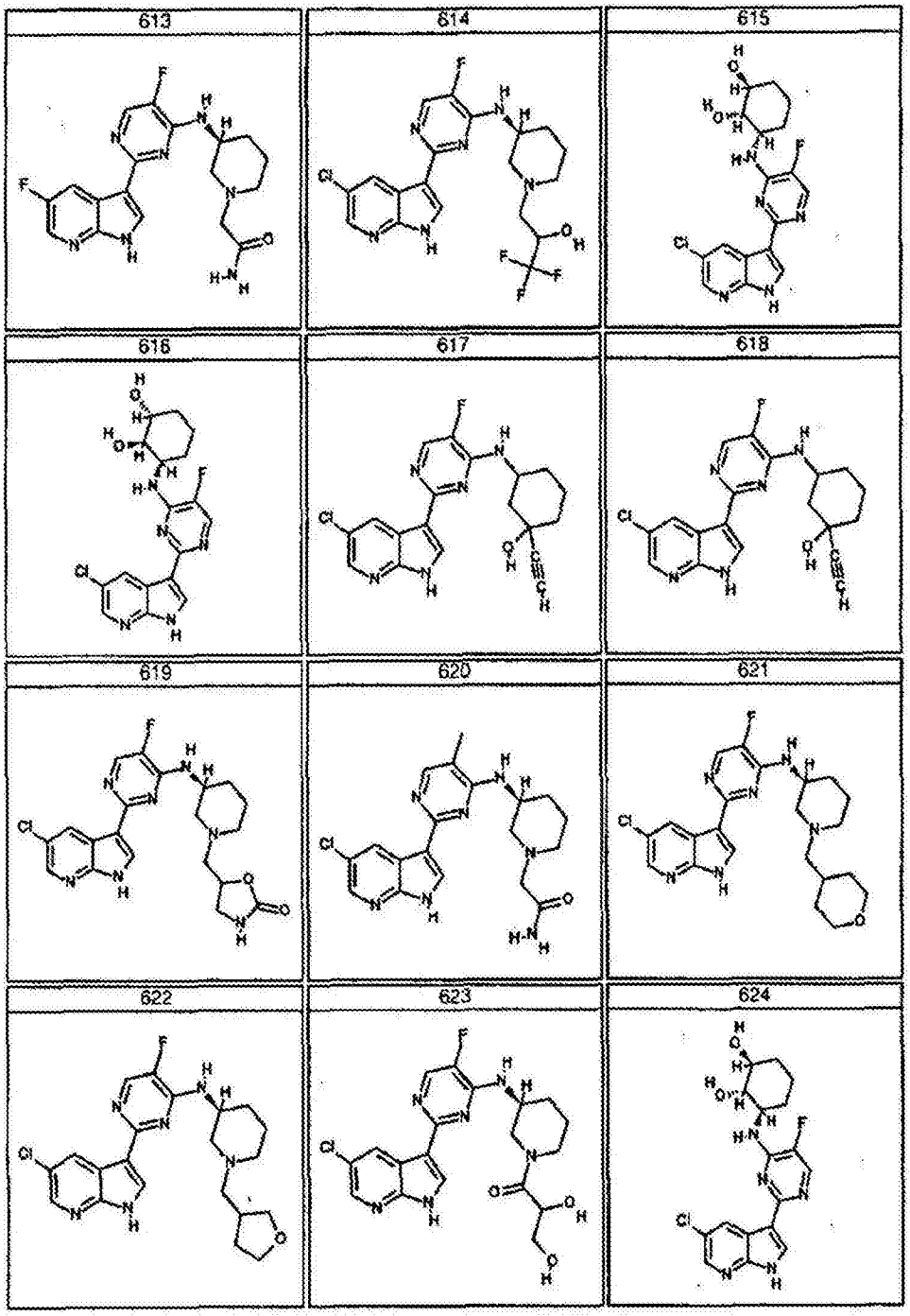


图3

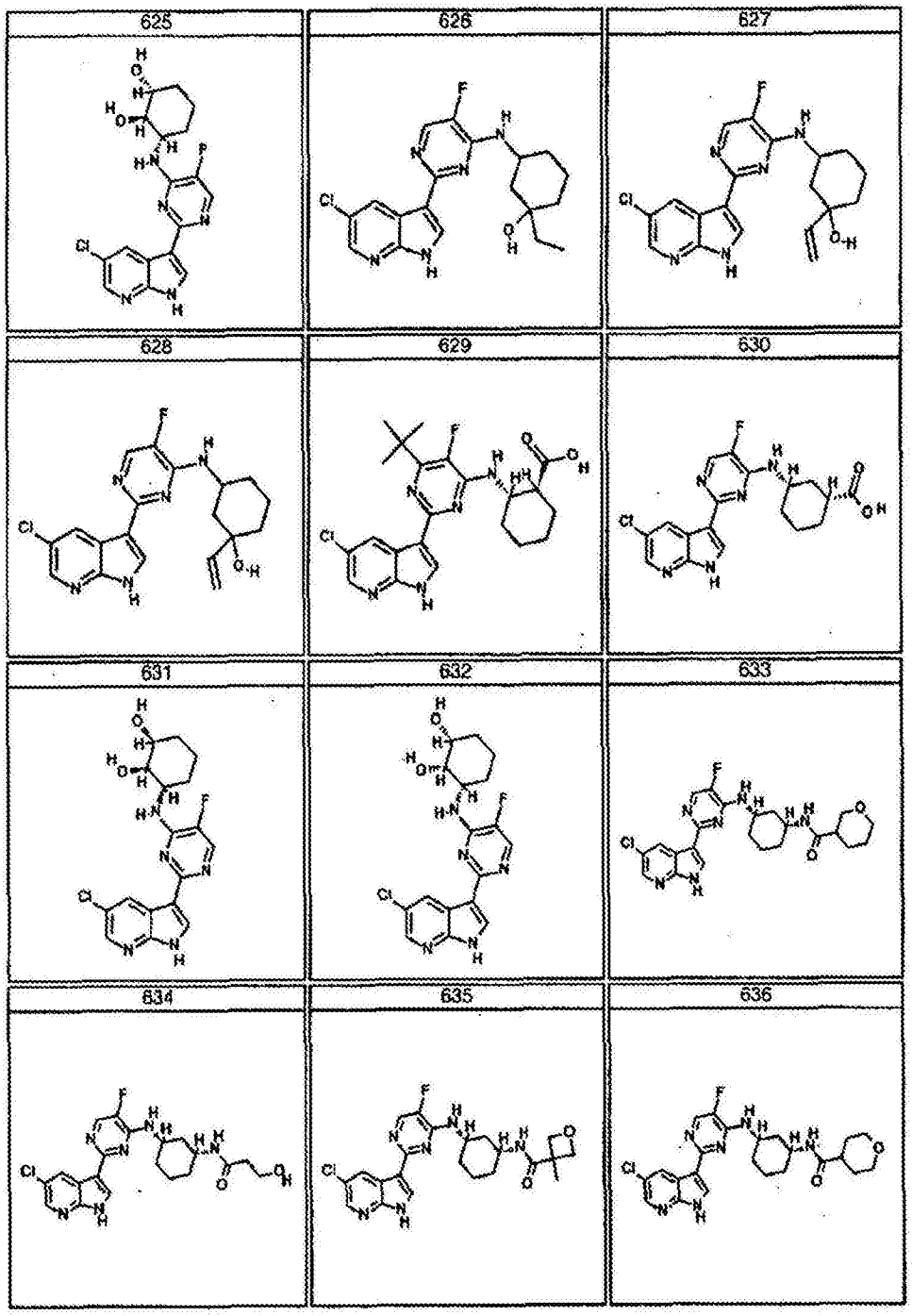


图3

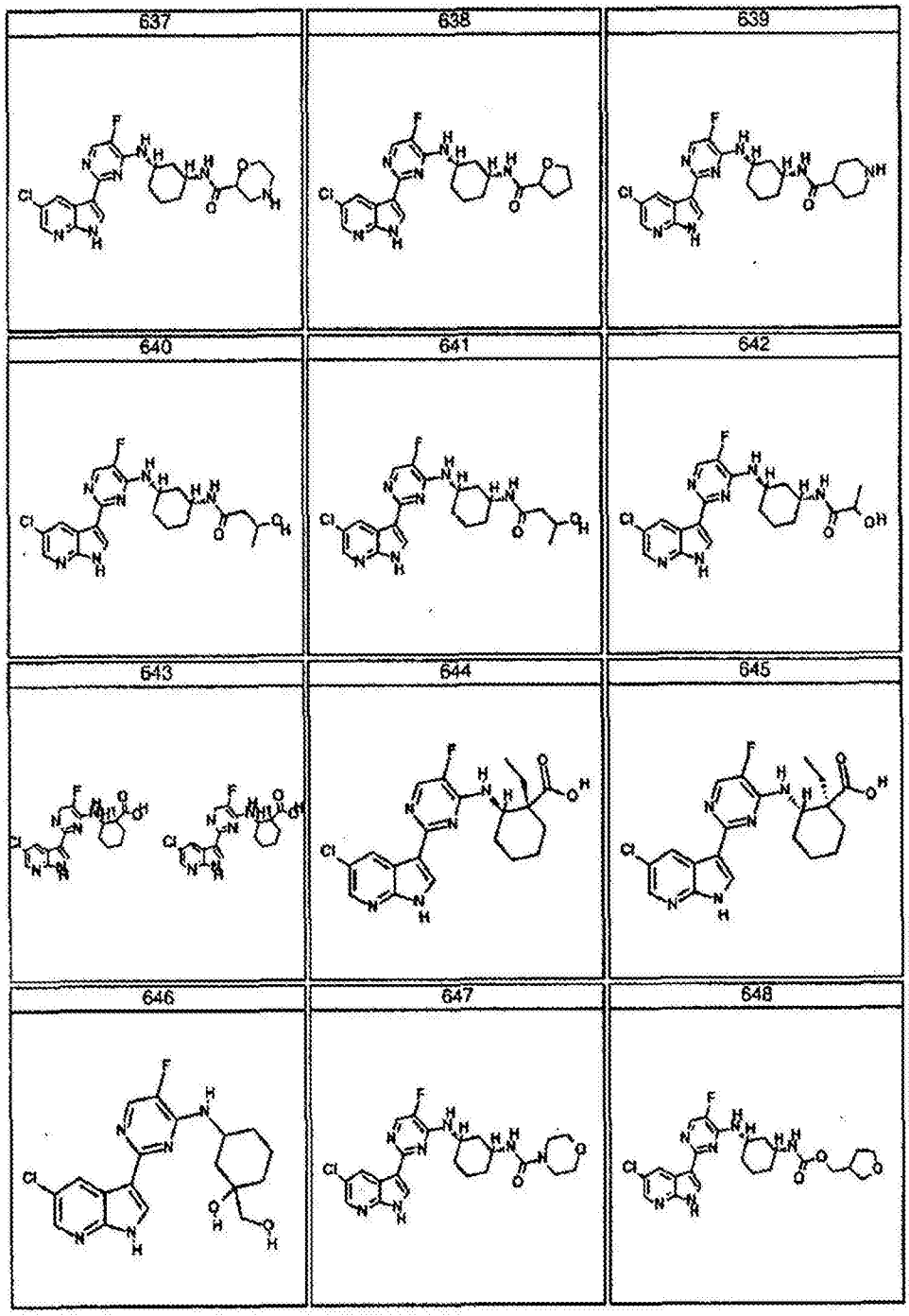


图3

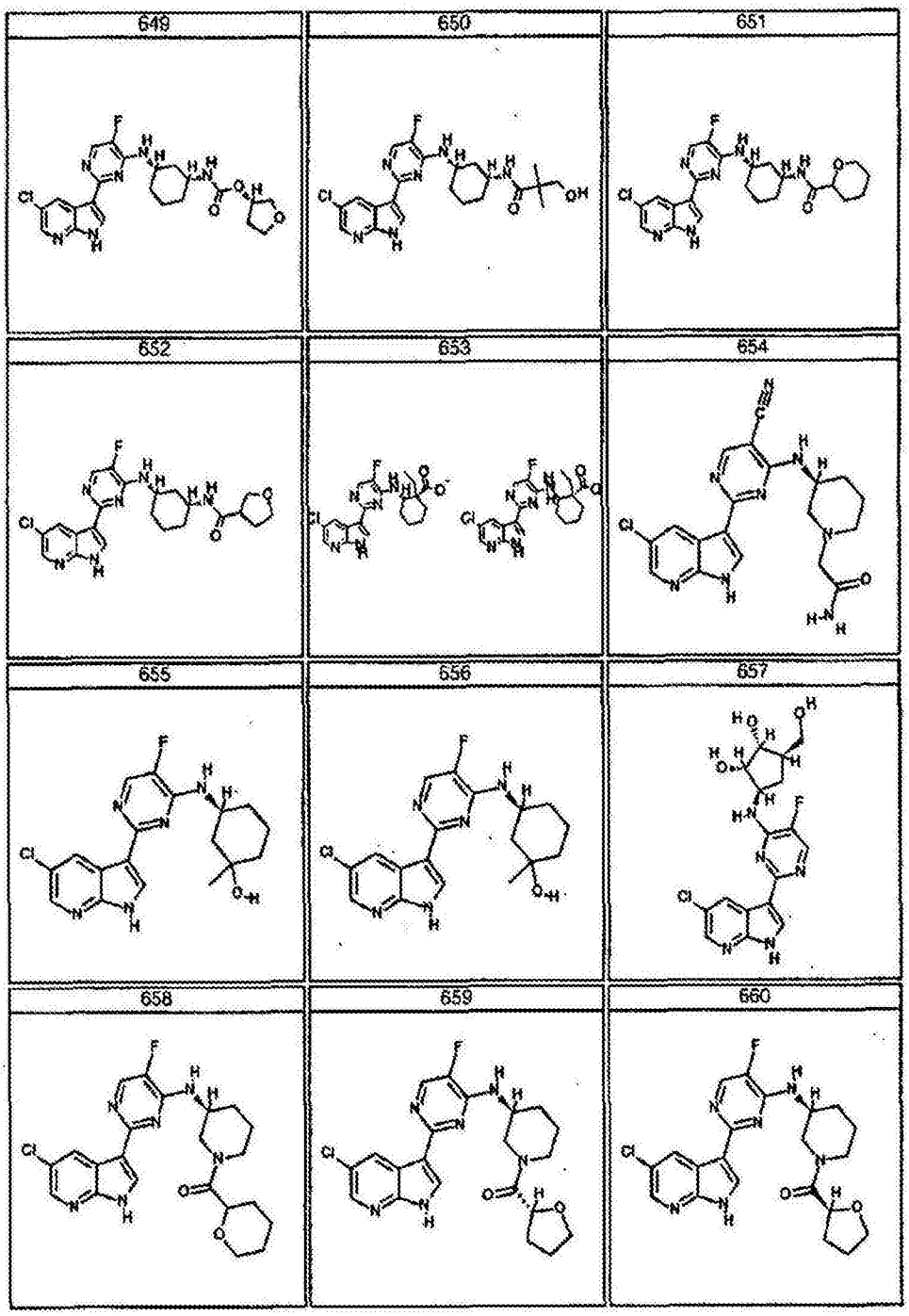


图3

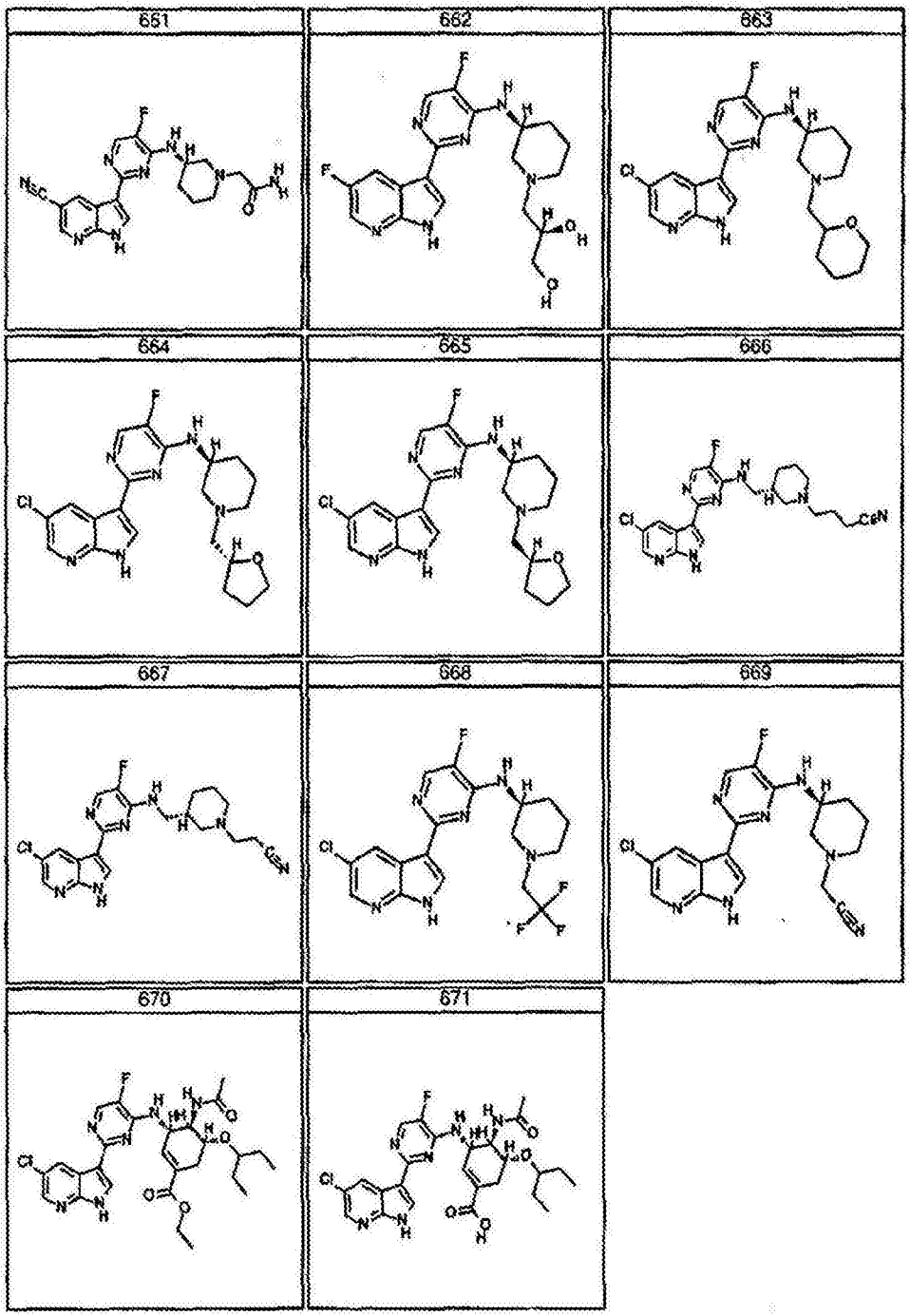


图3

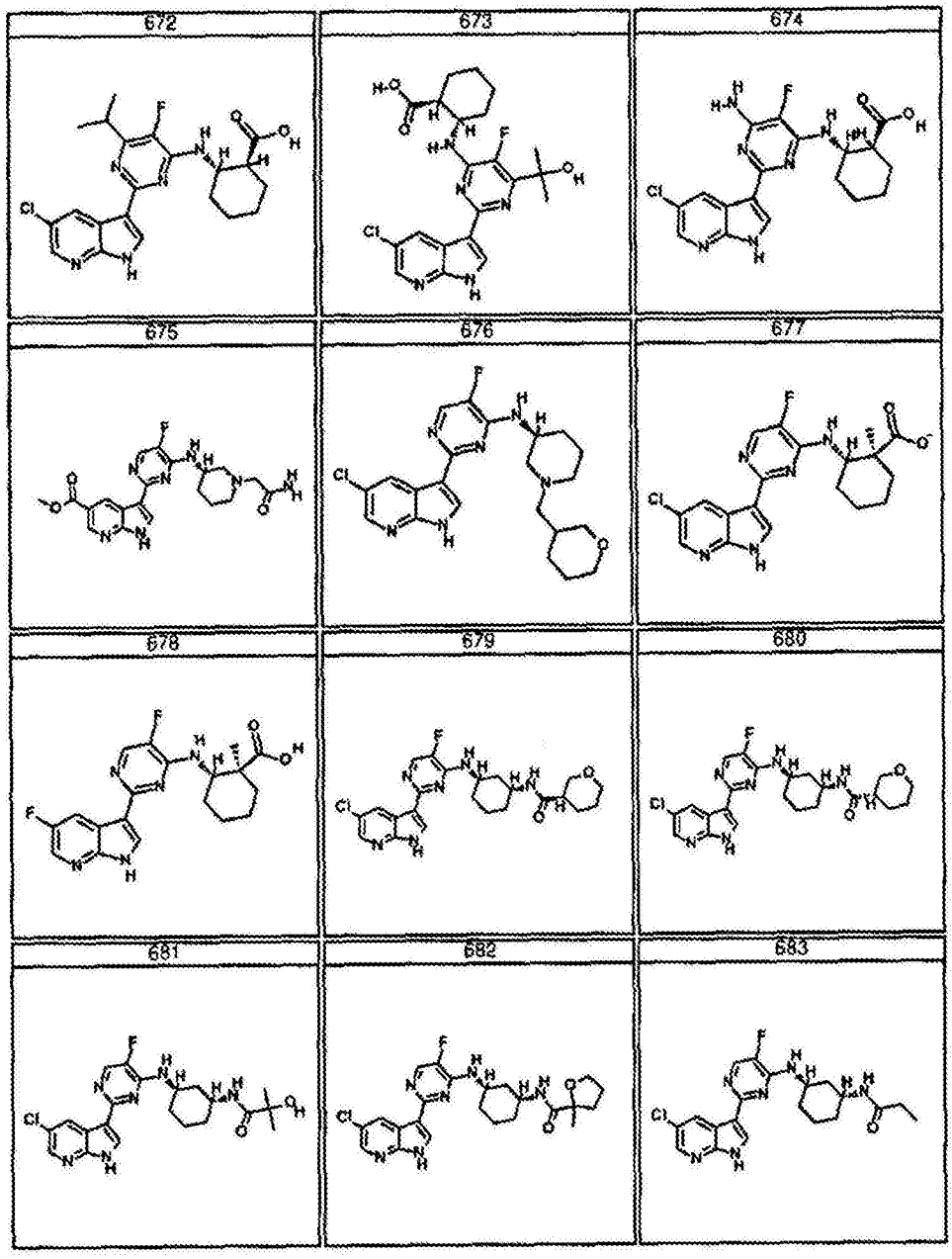


图4

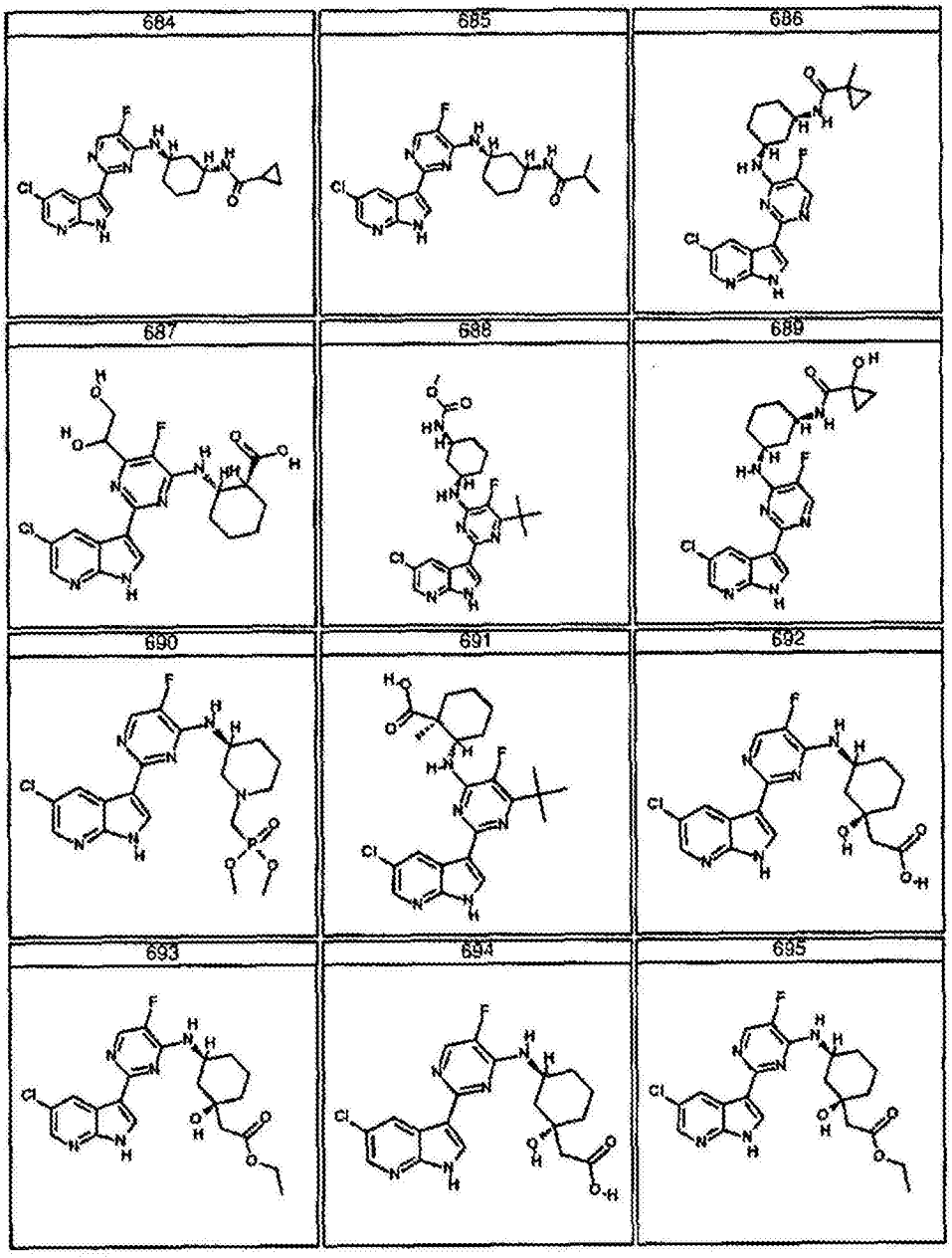


图4

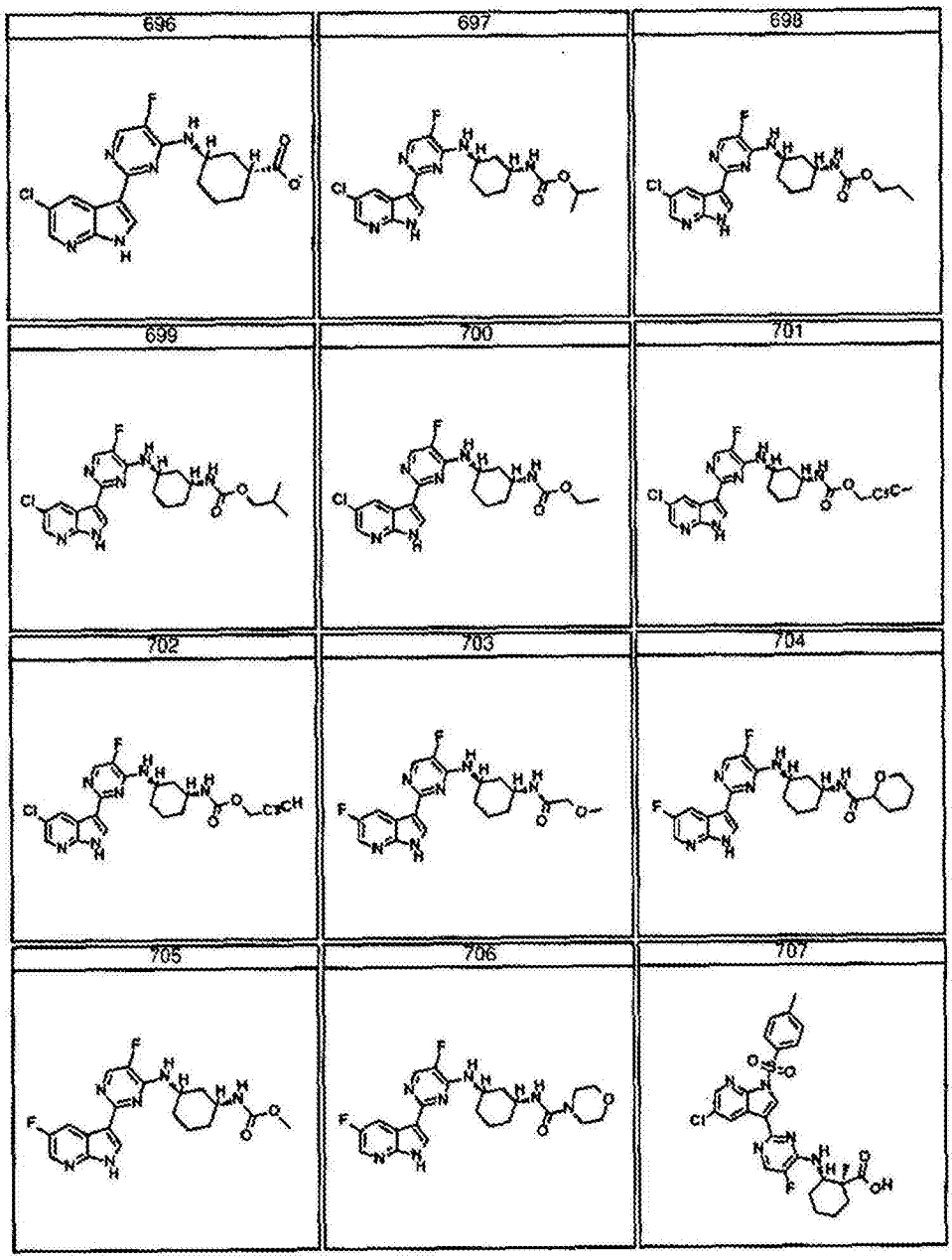


图4

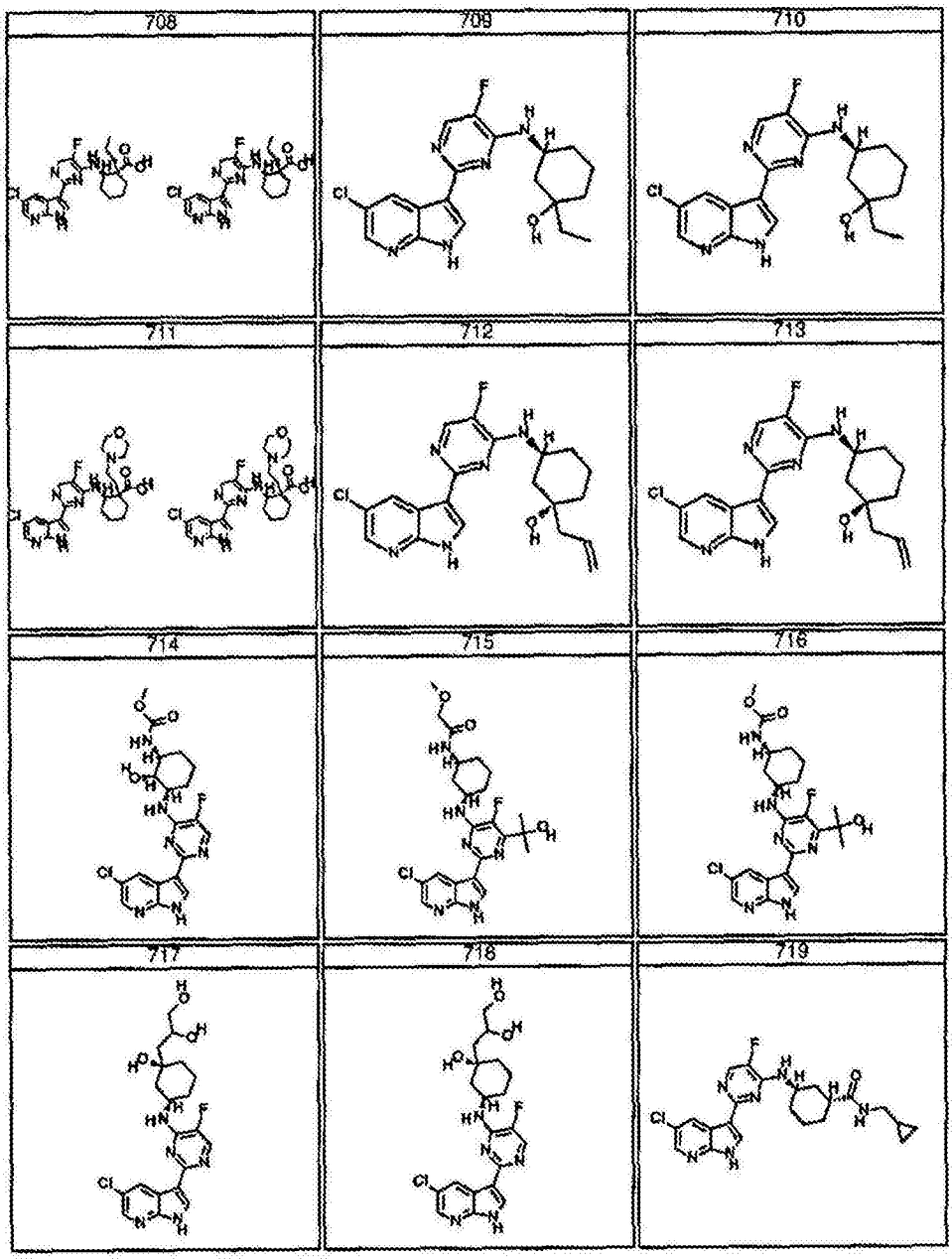


图4

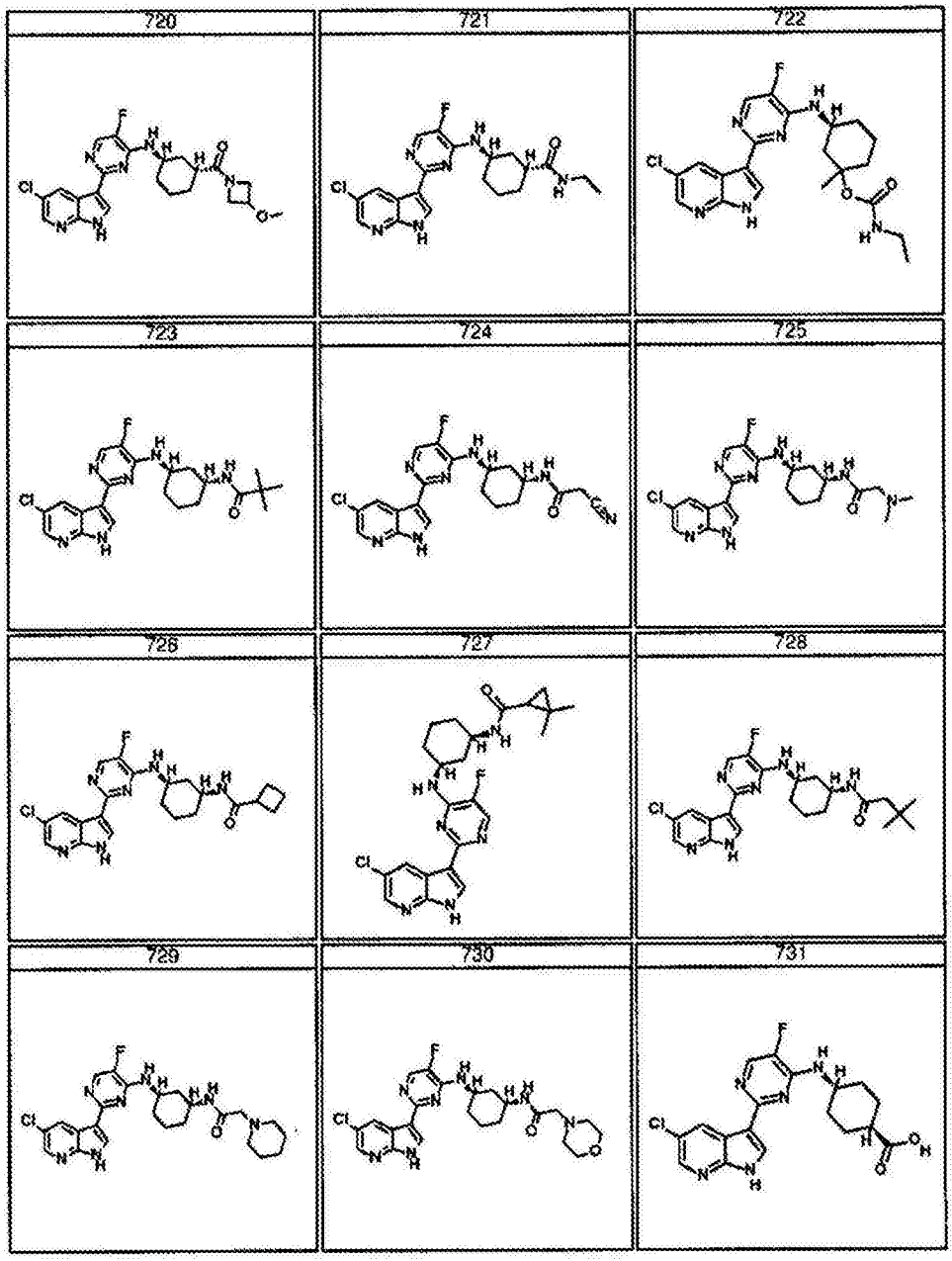


图4

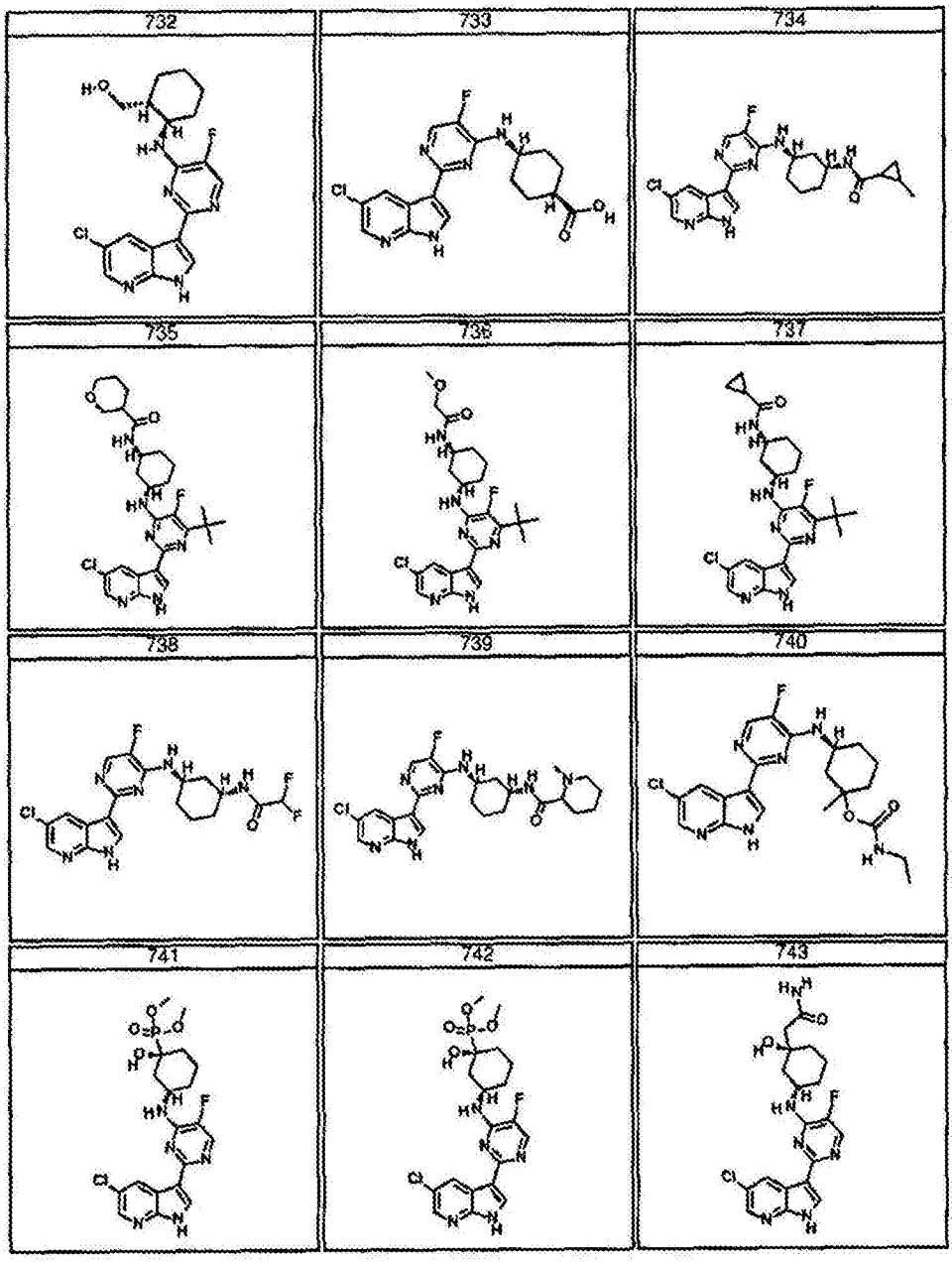


图4

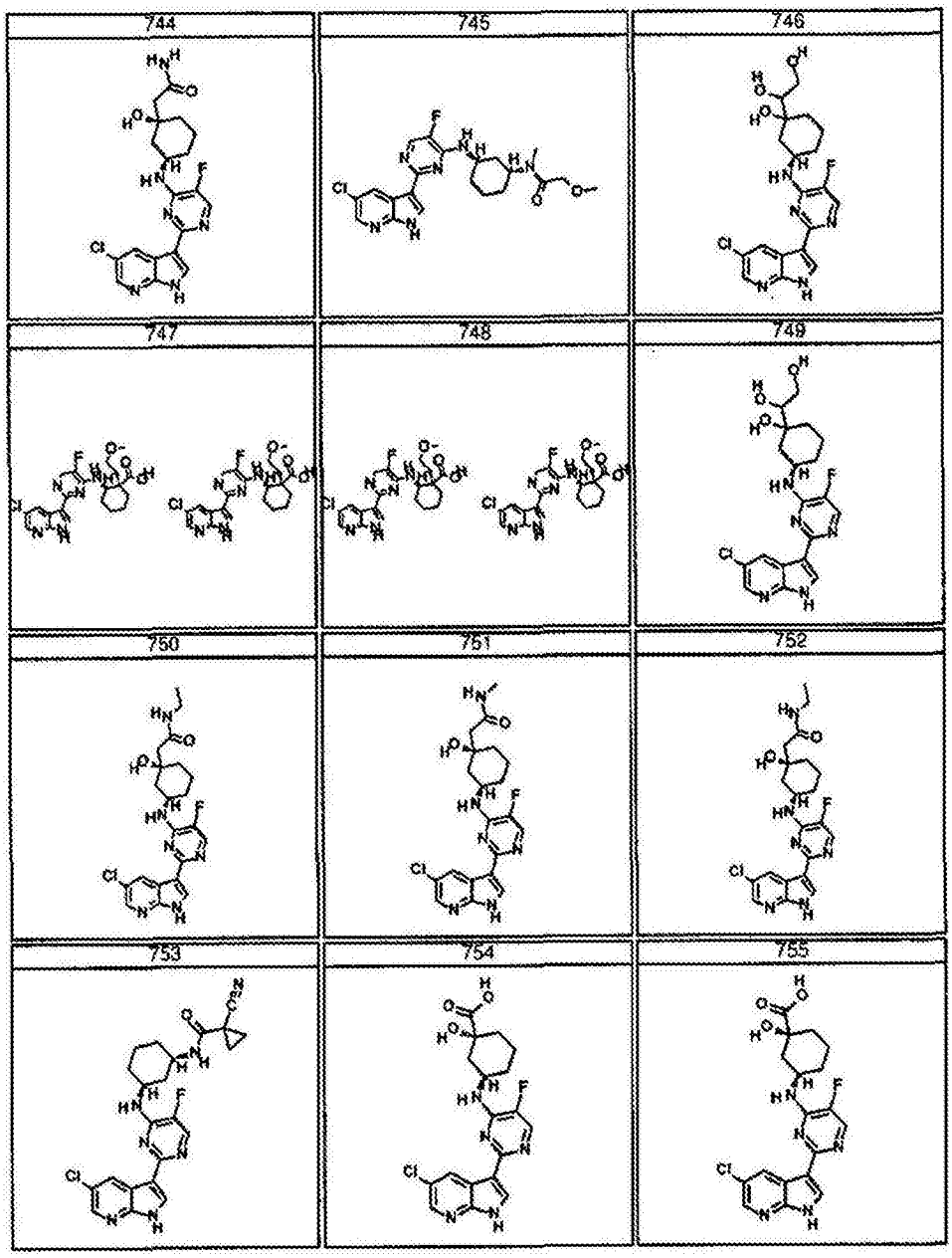


图4

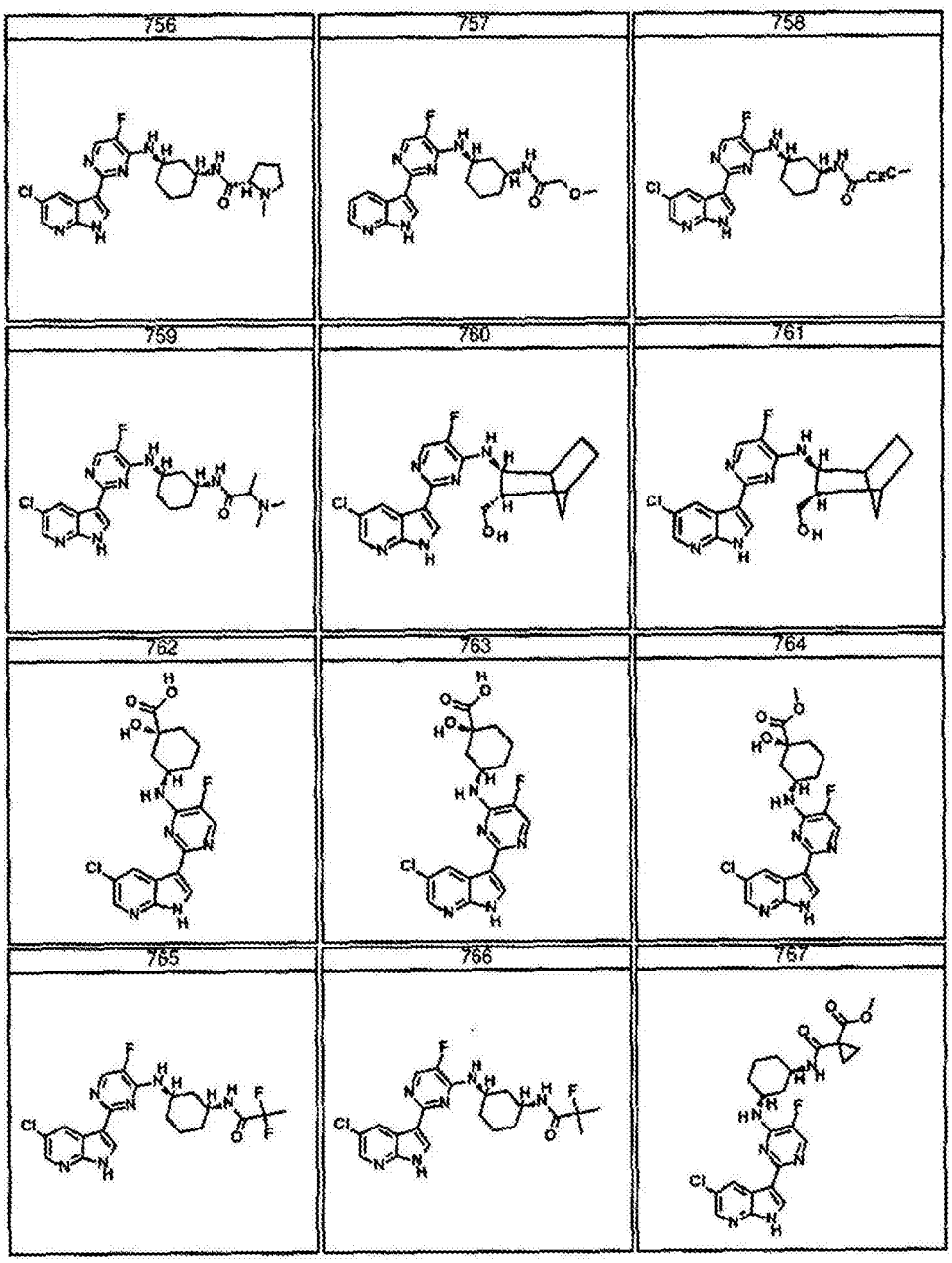


图4

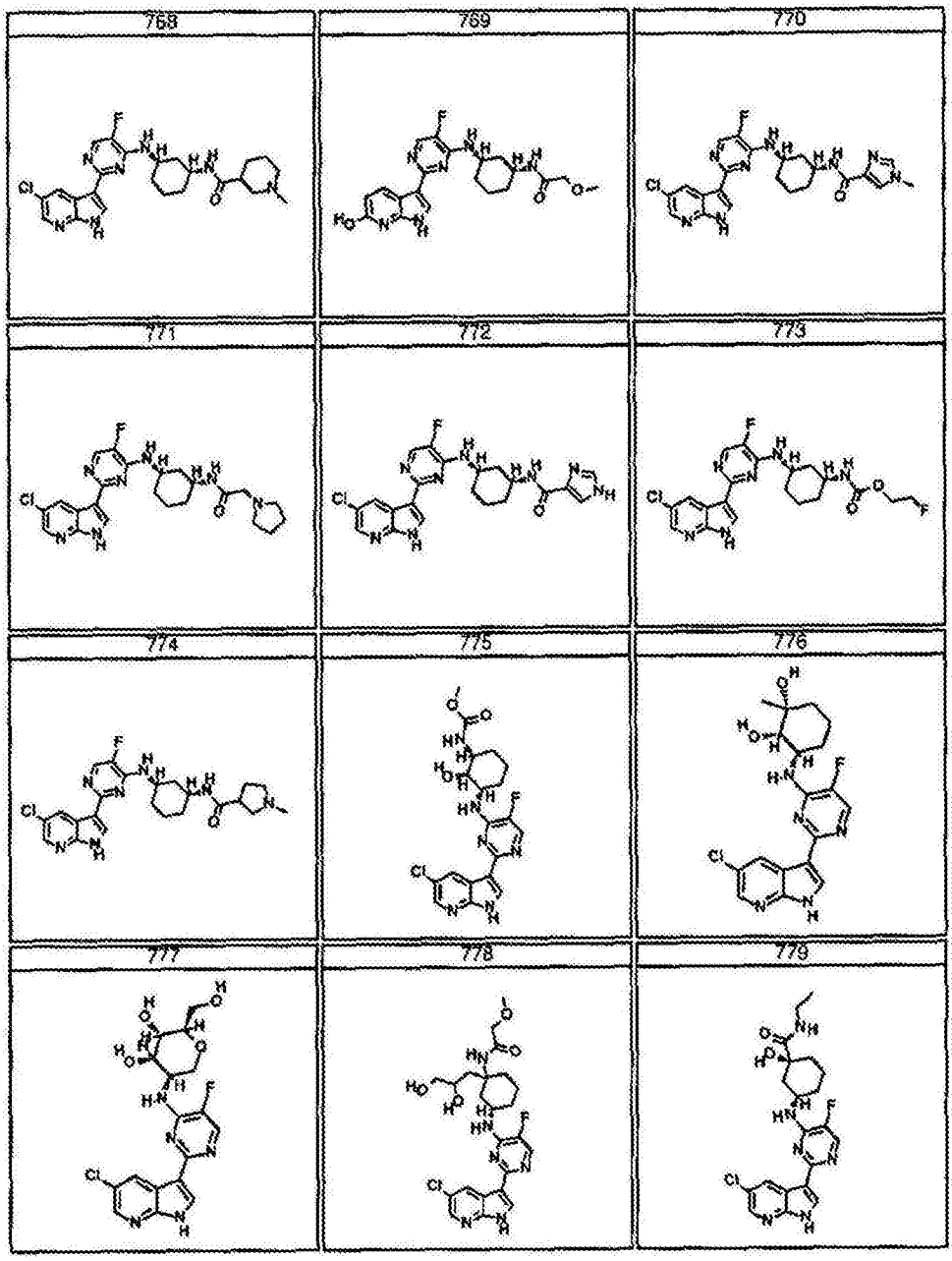


图4

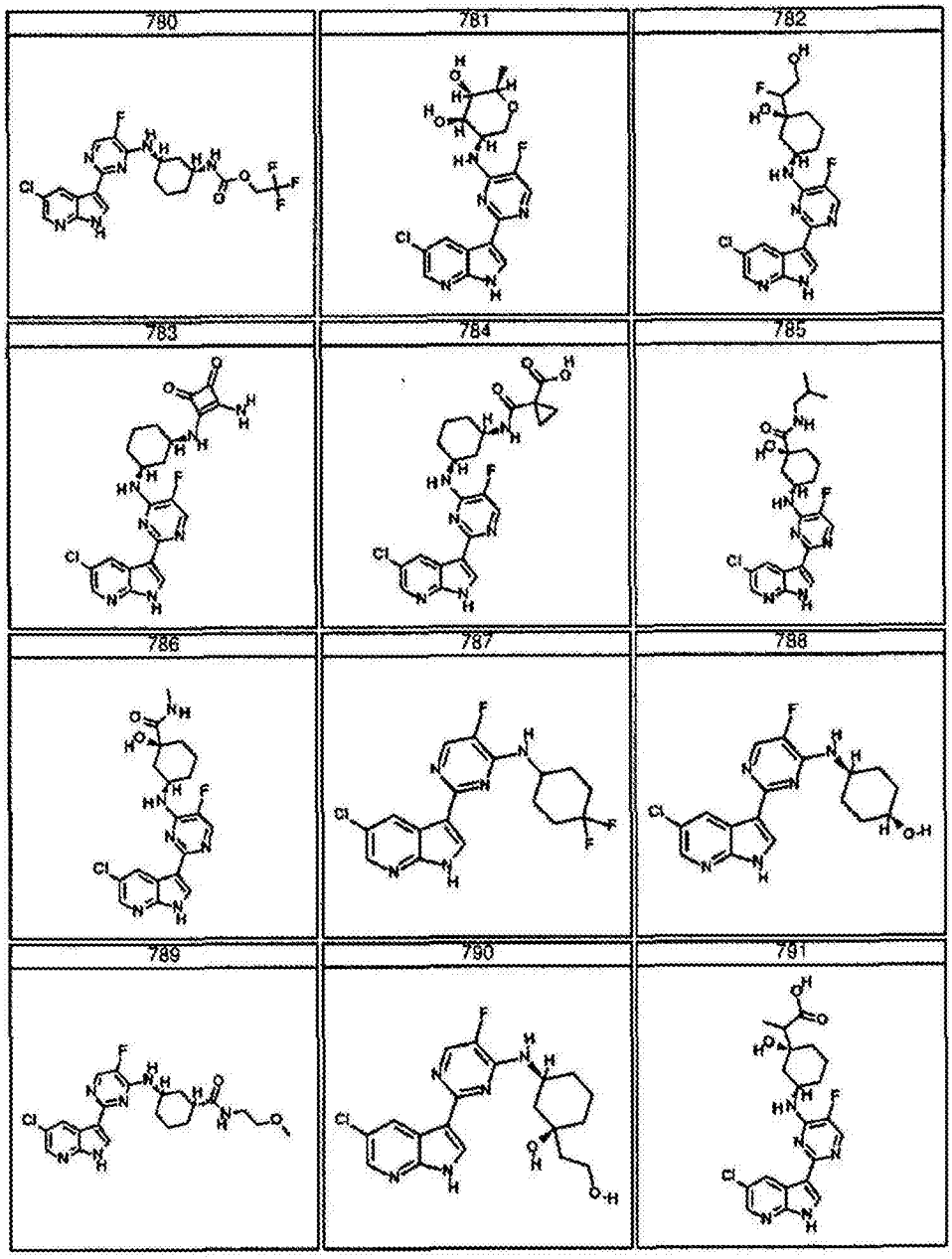


图4

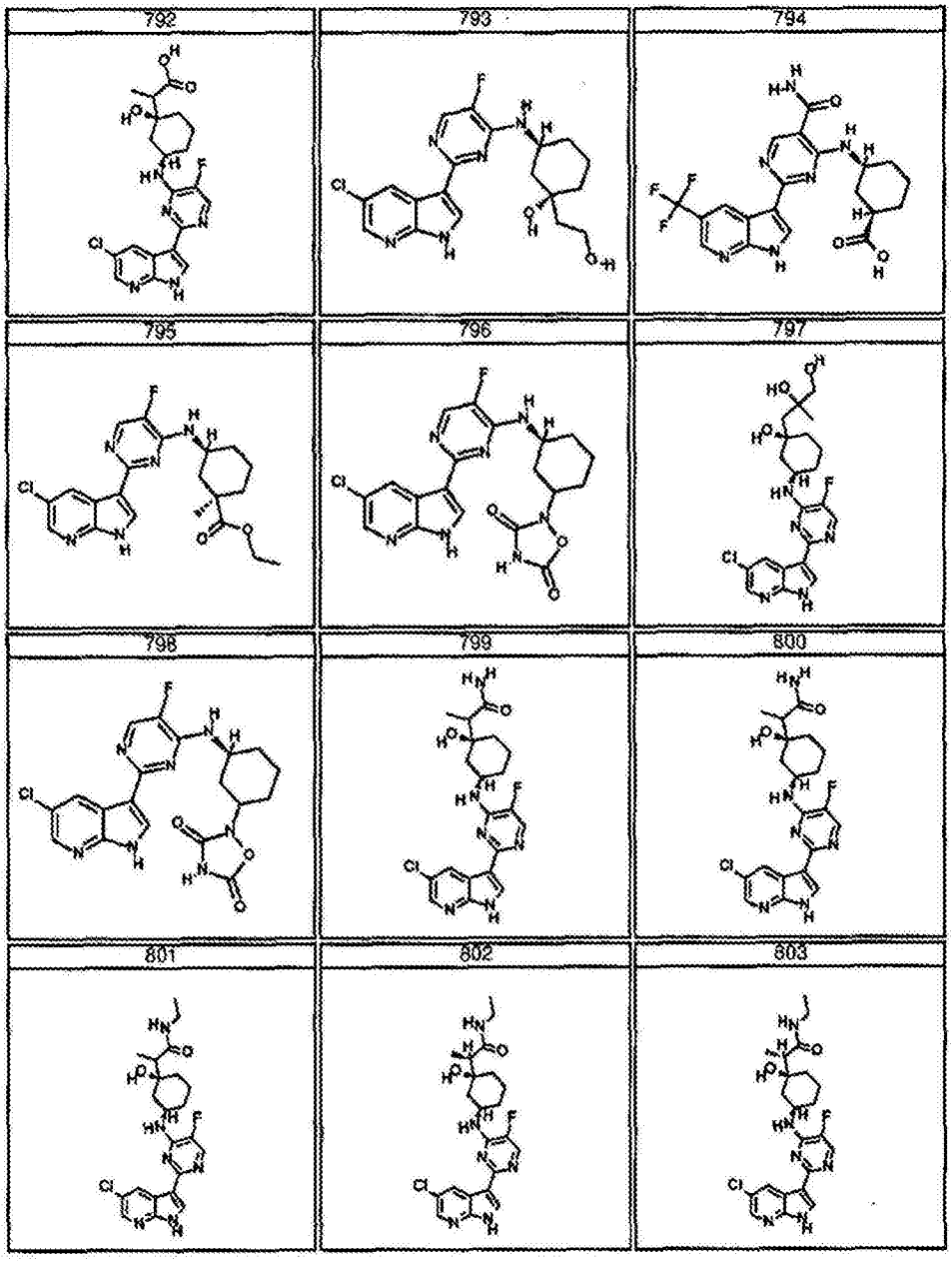


图4

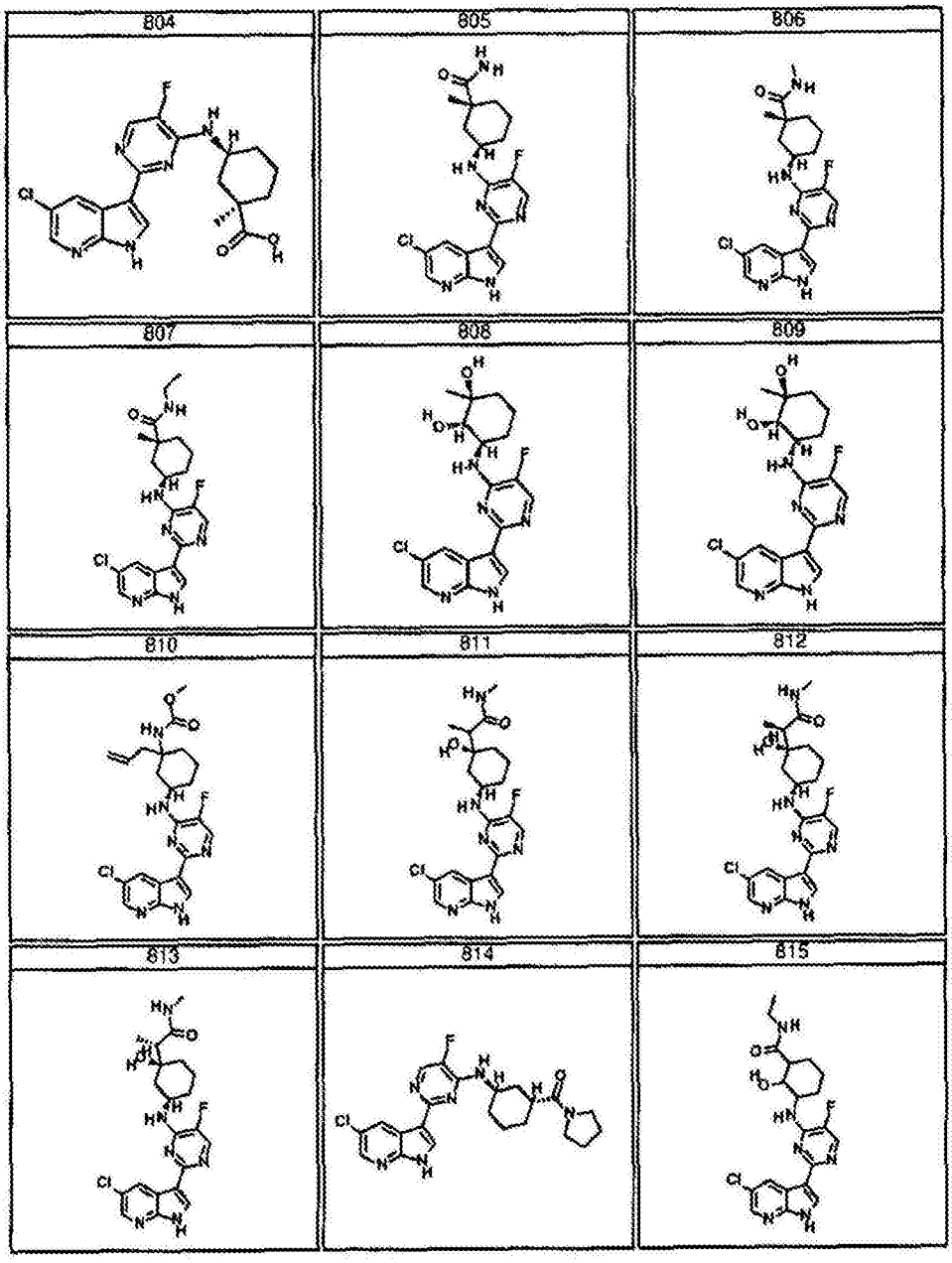


图4

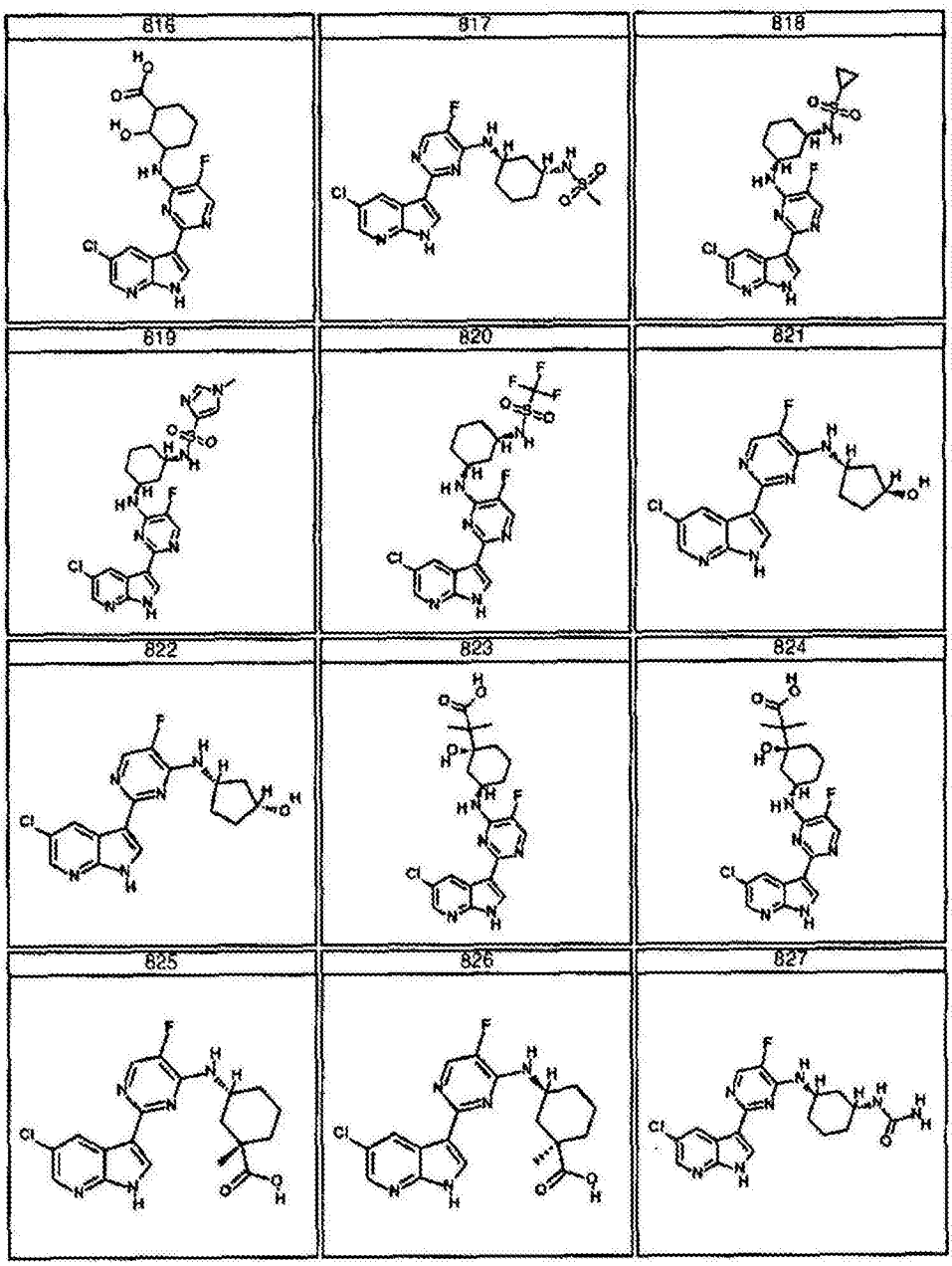


图4

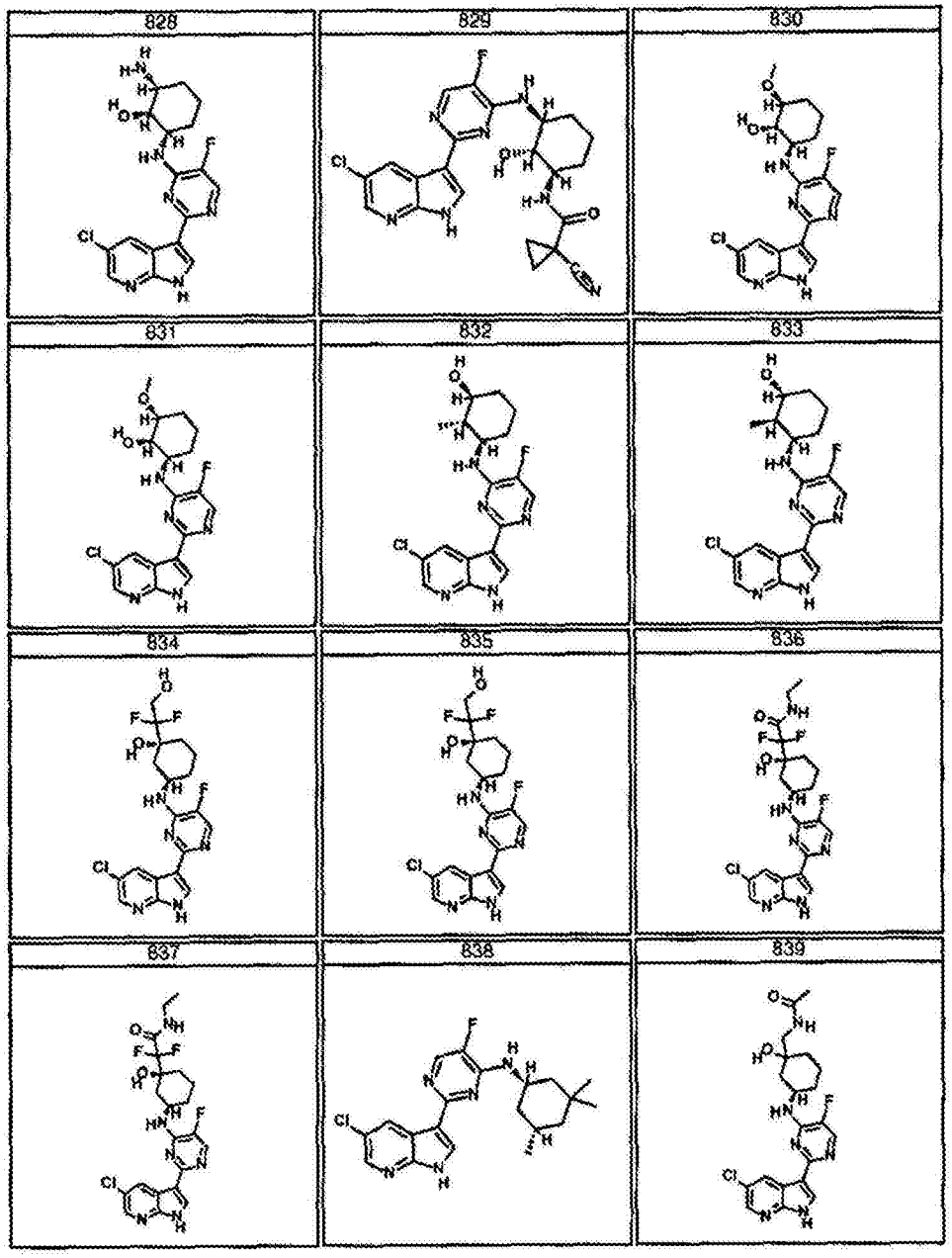


图4

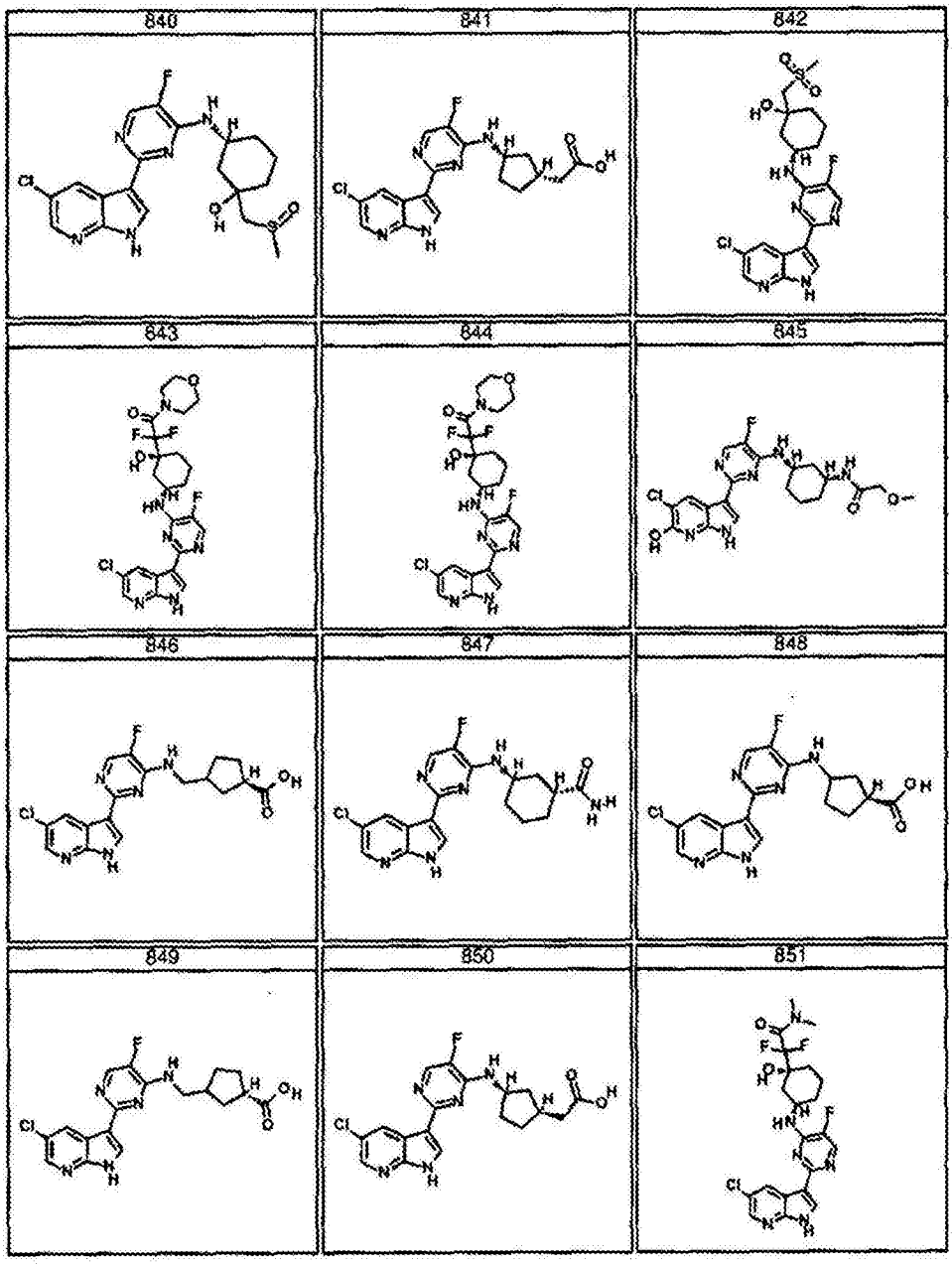


图4

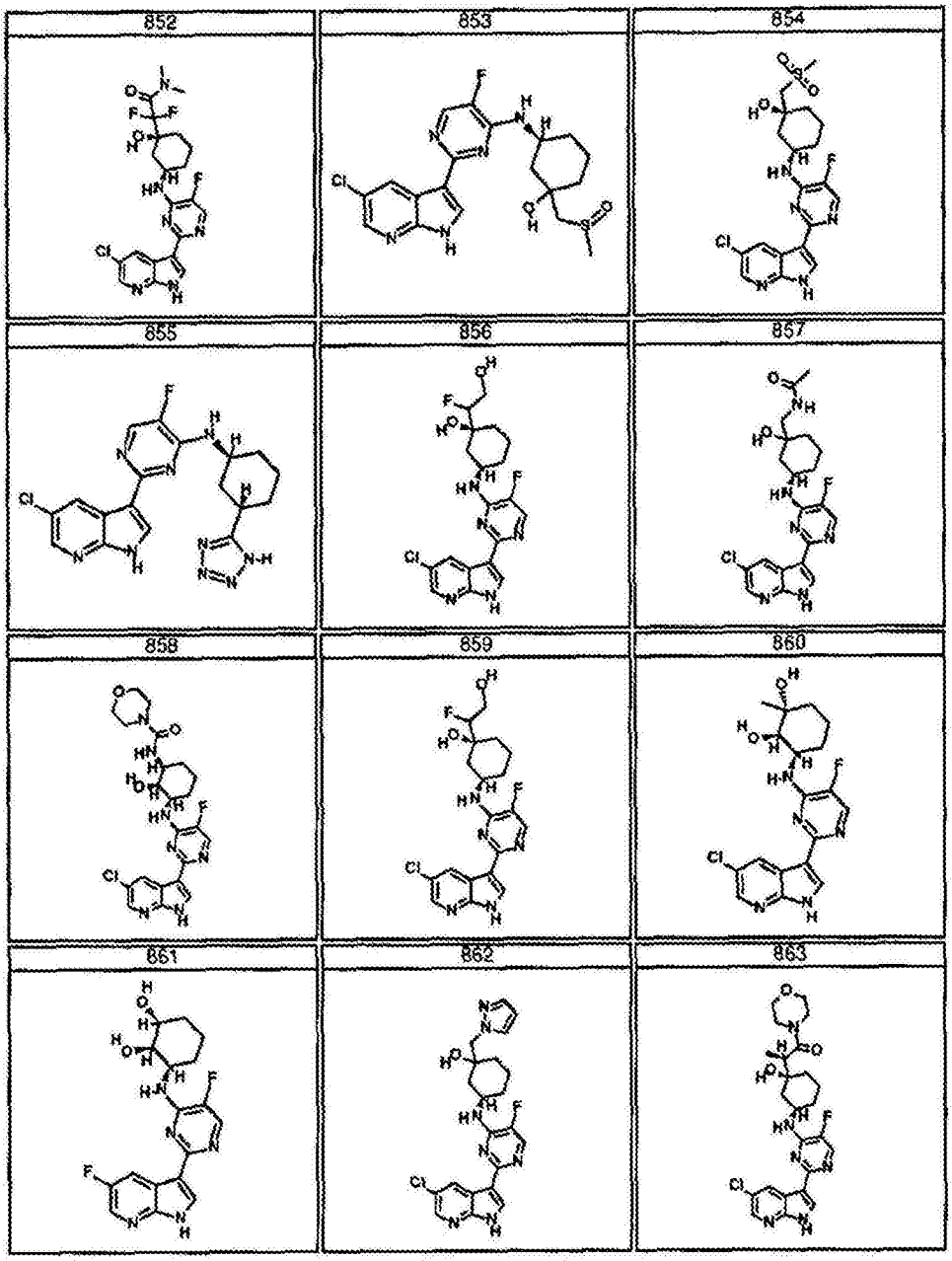


图4

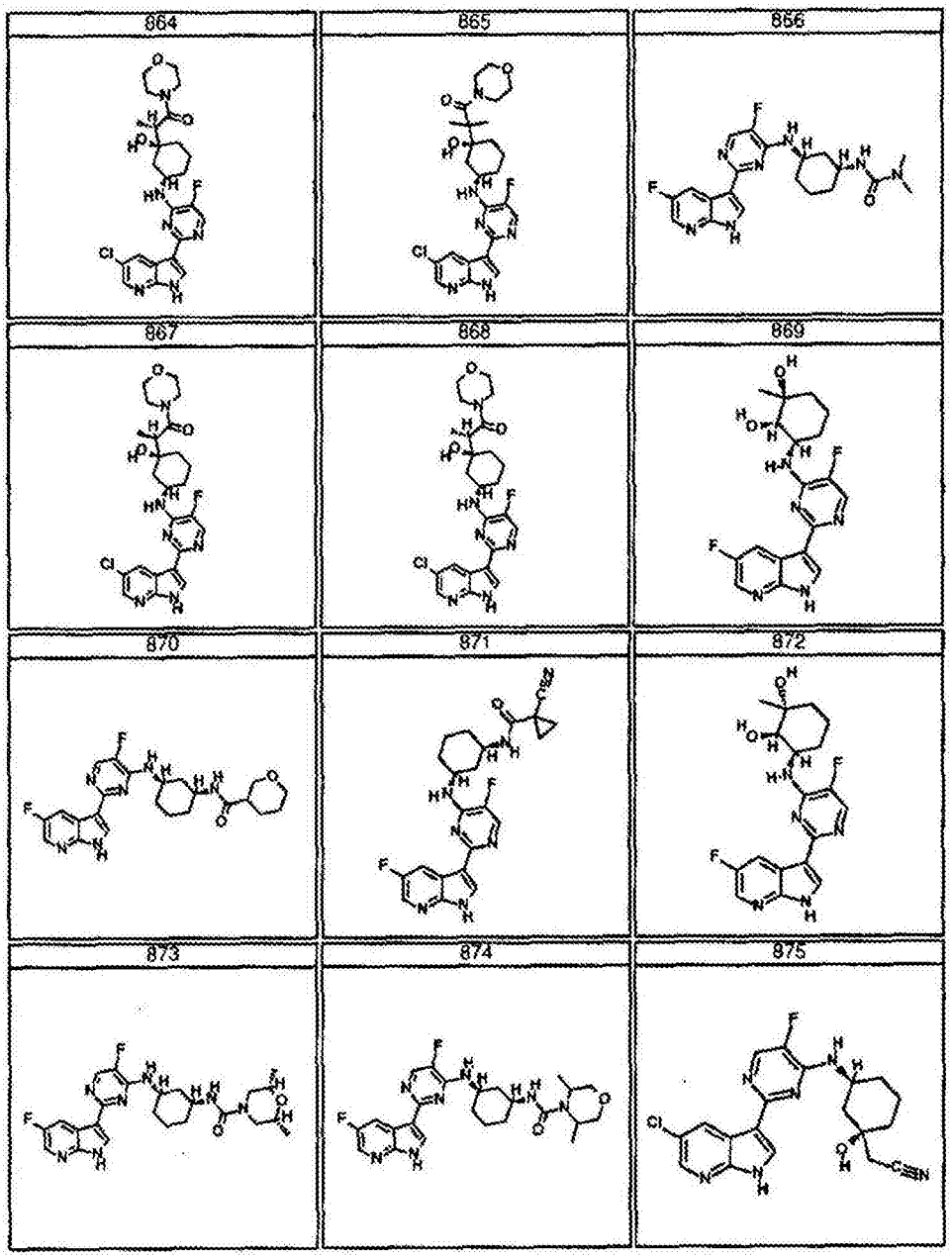


图4

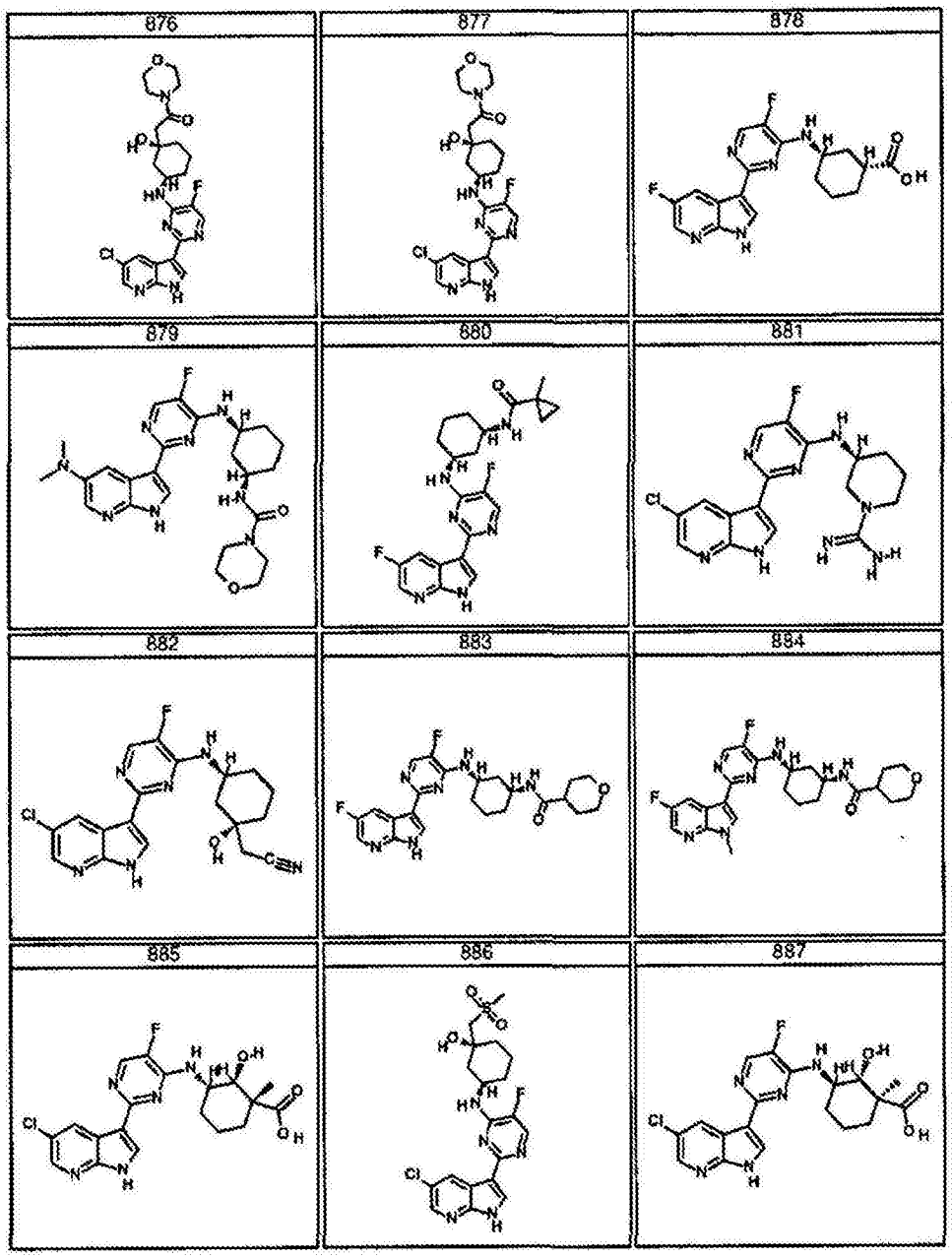


图4

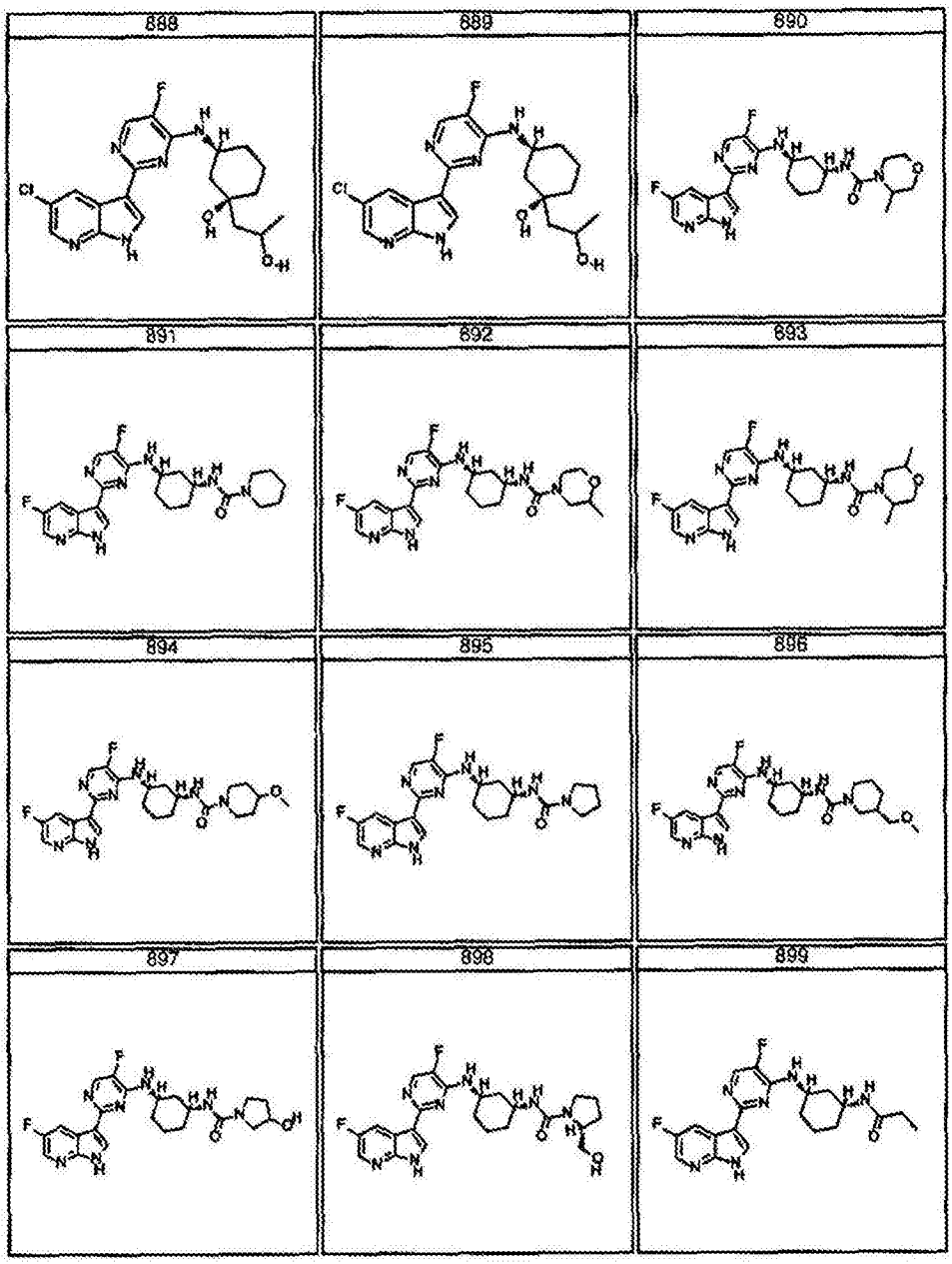


图4

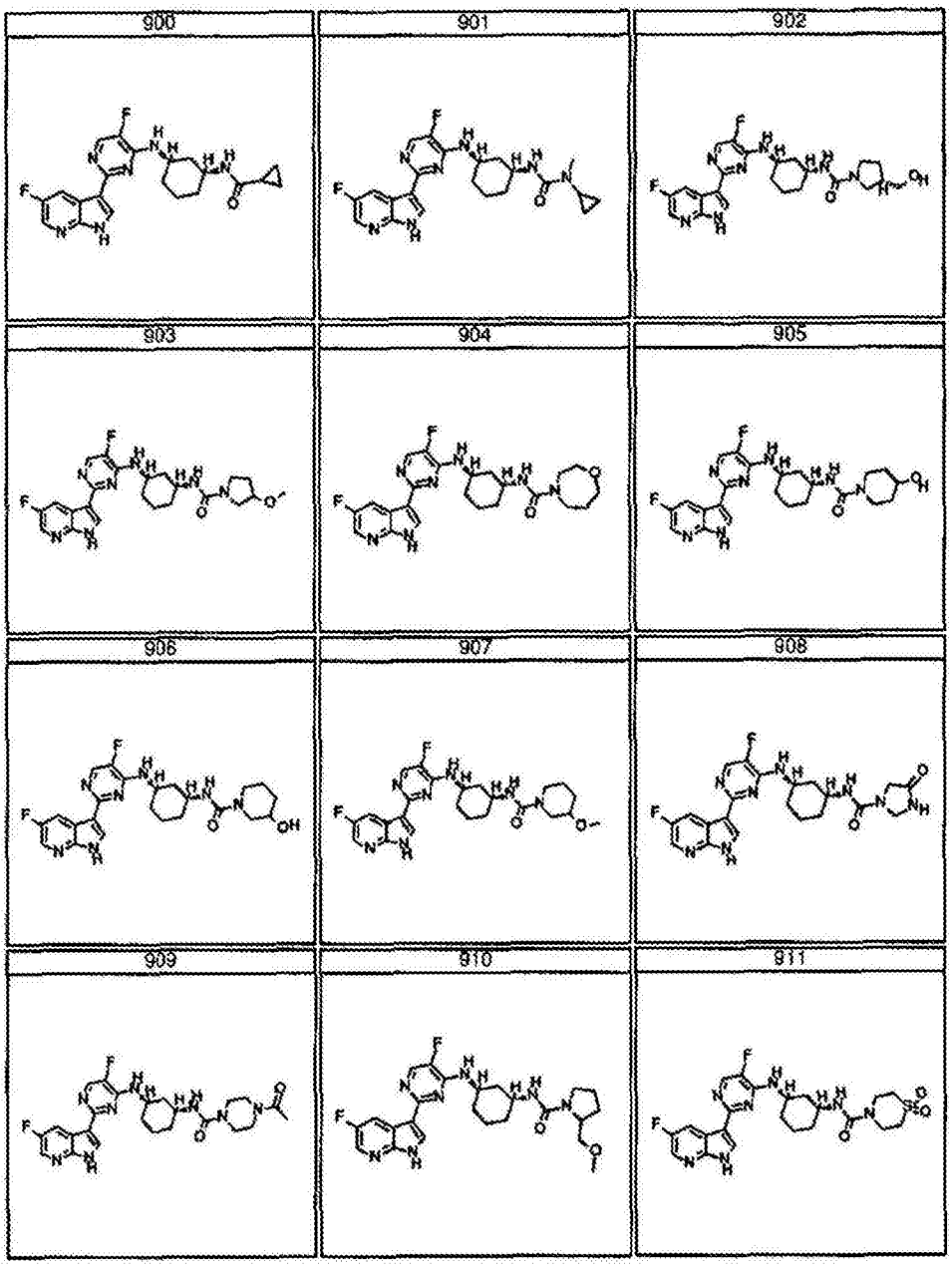


图4

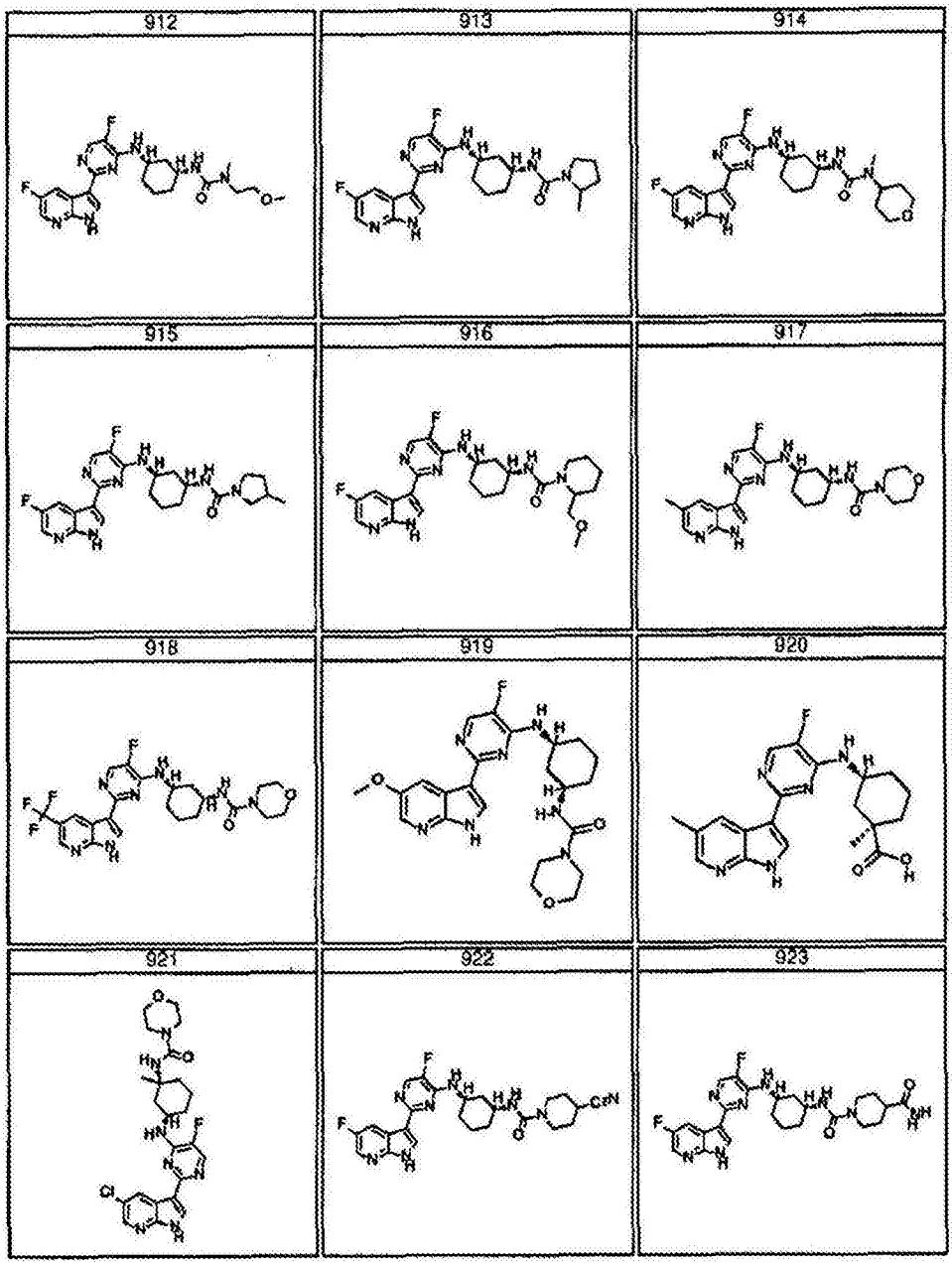


图4

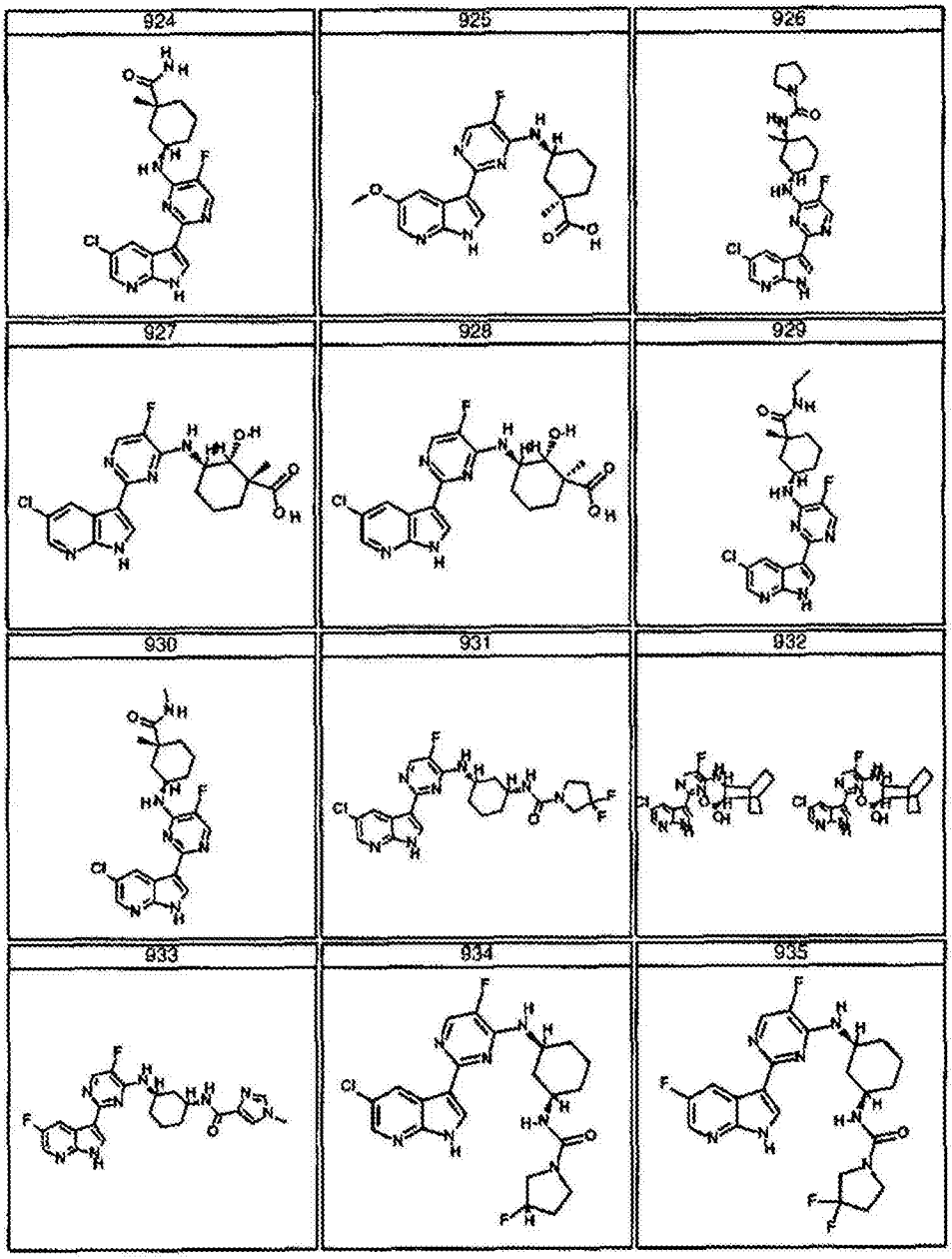


图4

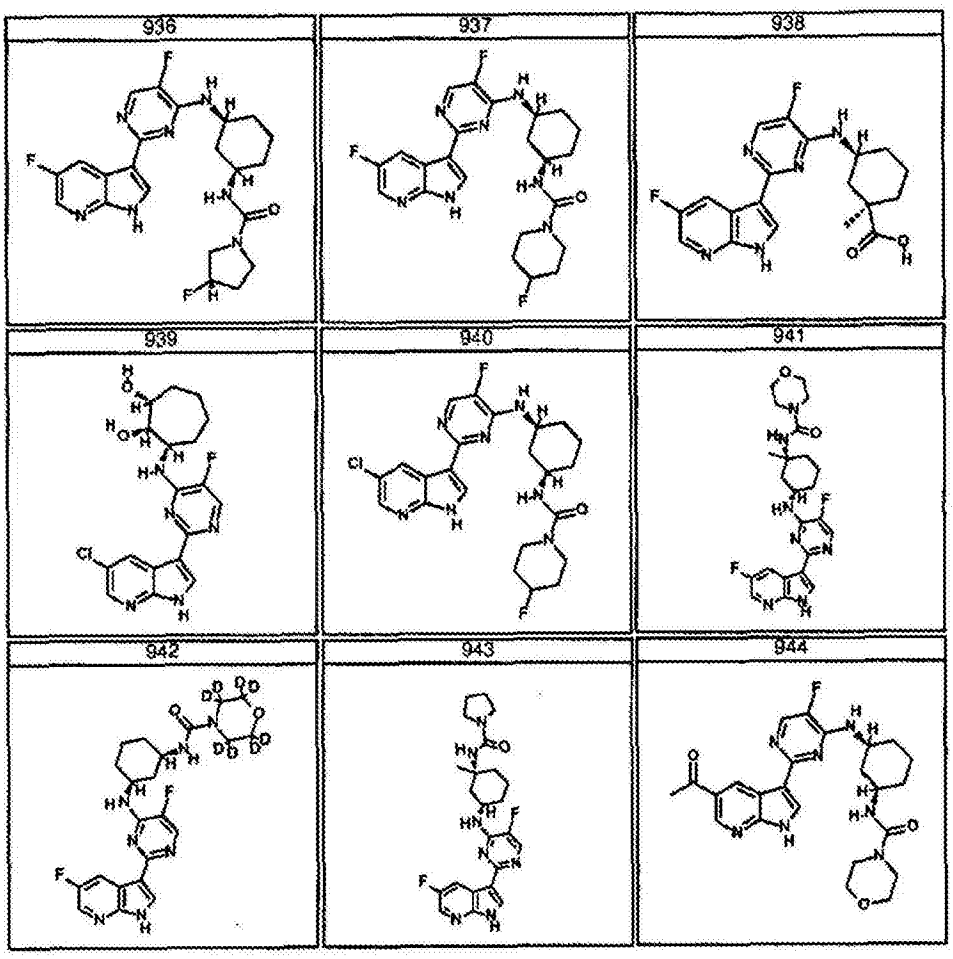


图4

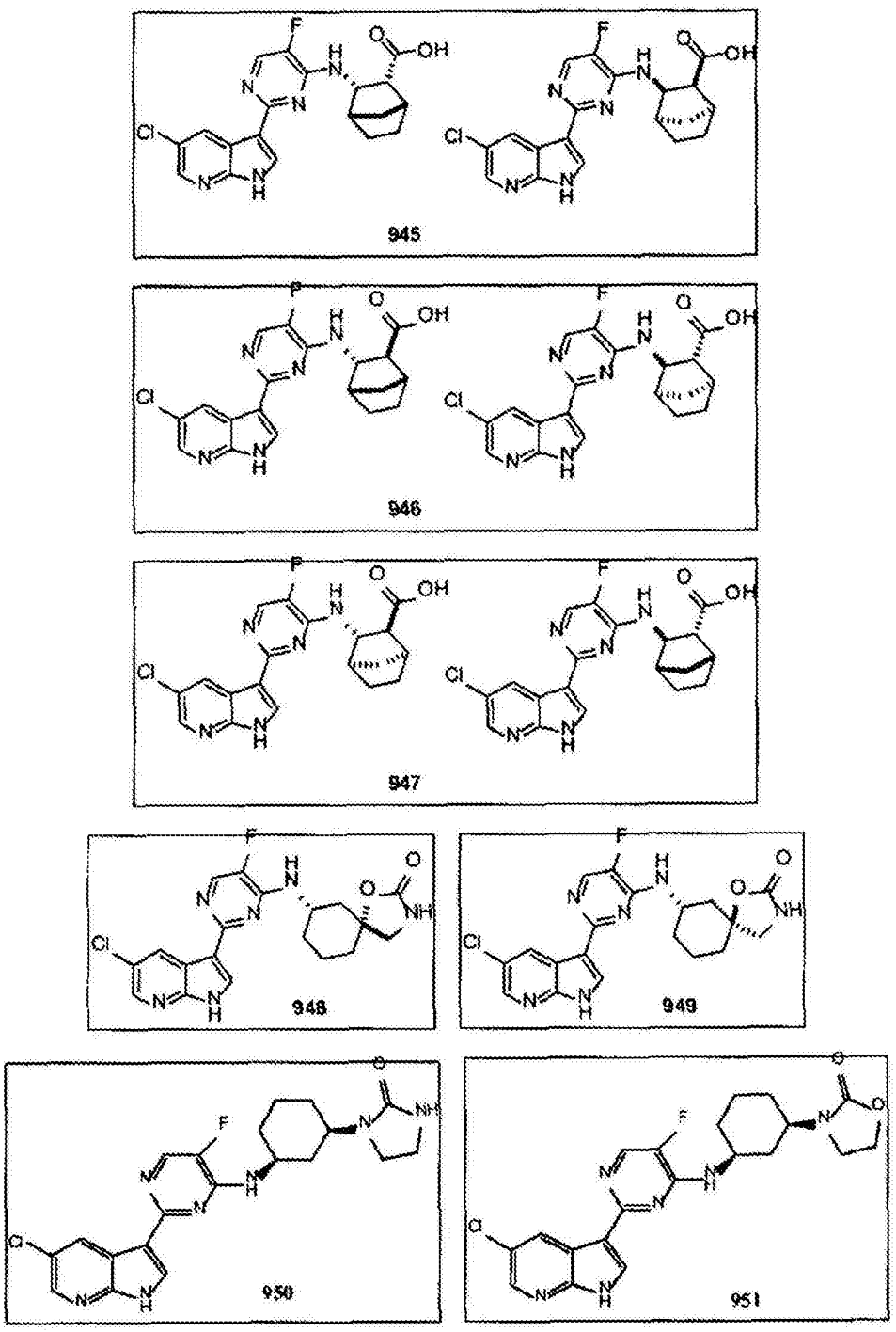


图5

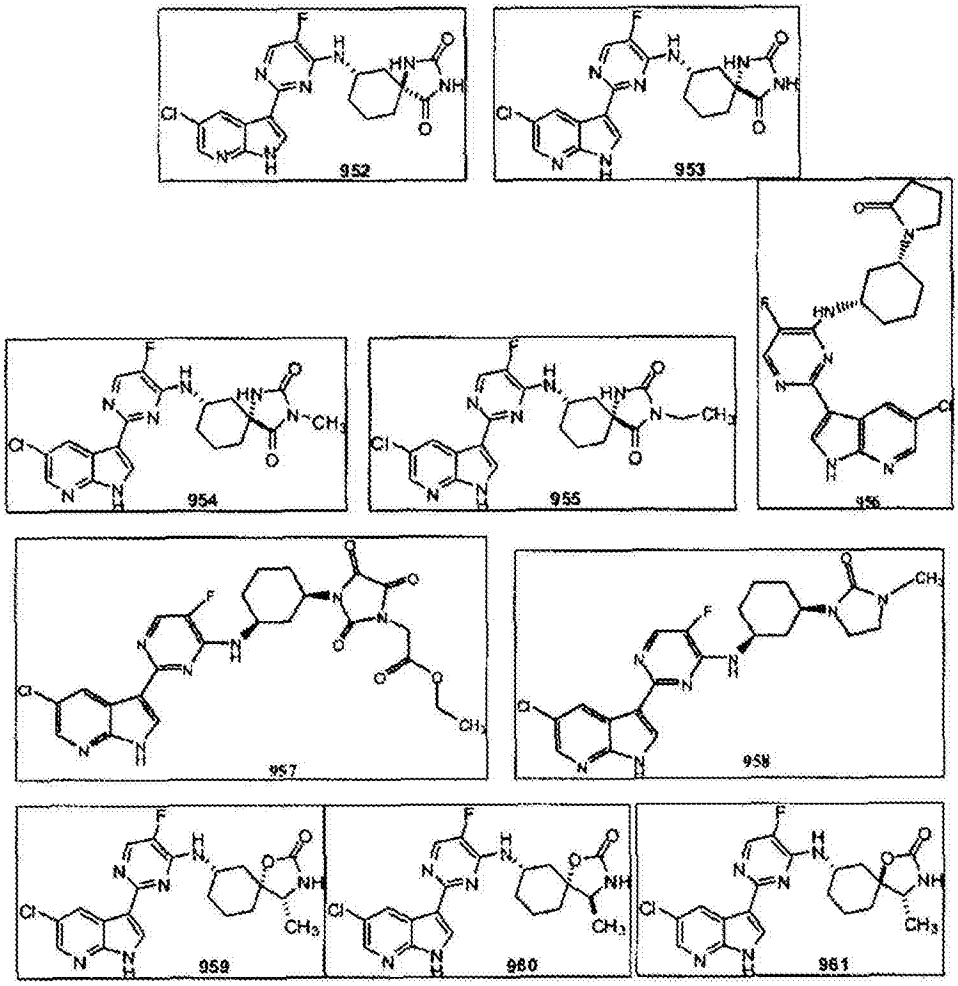


图5

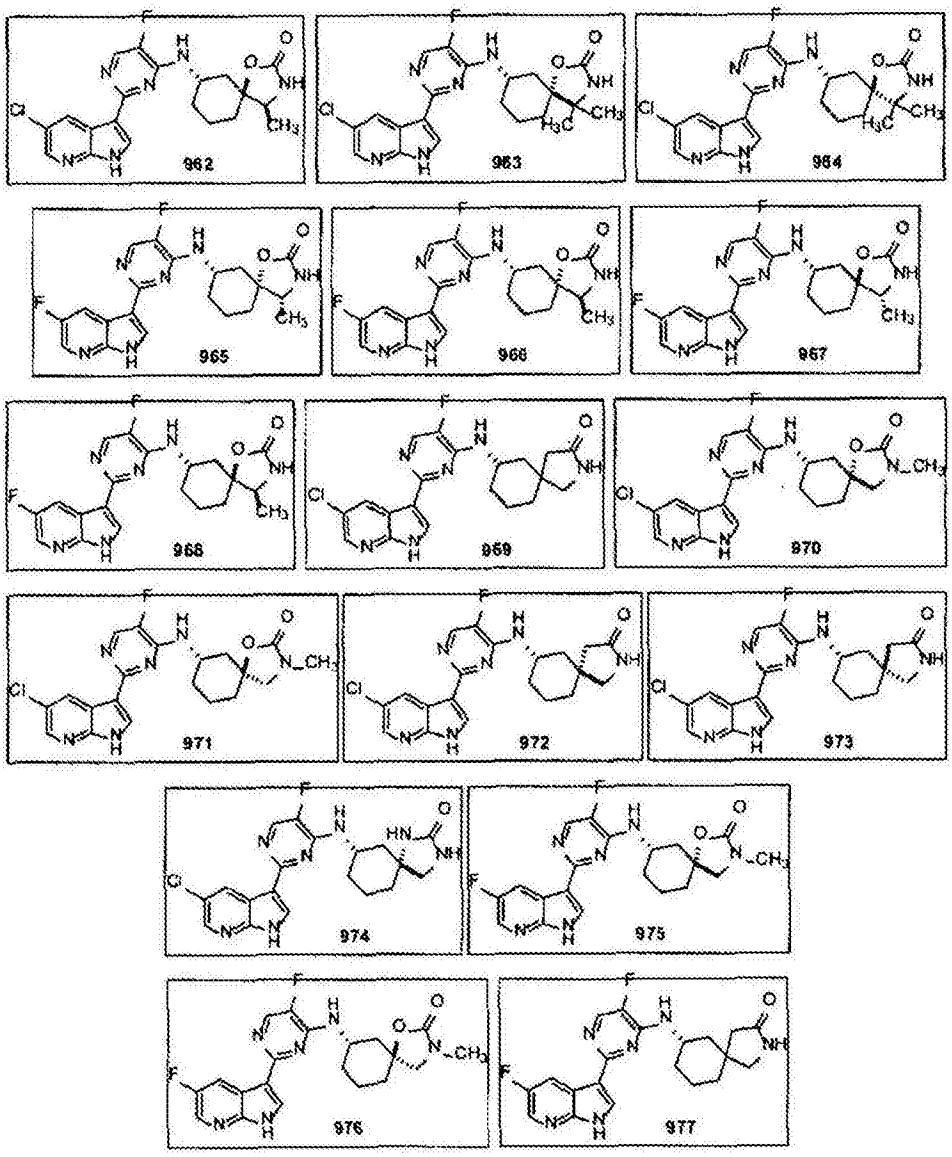


图5

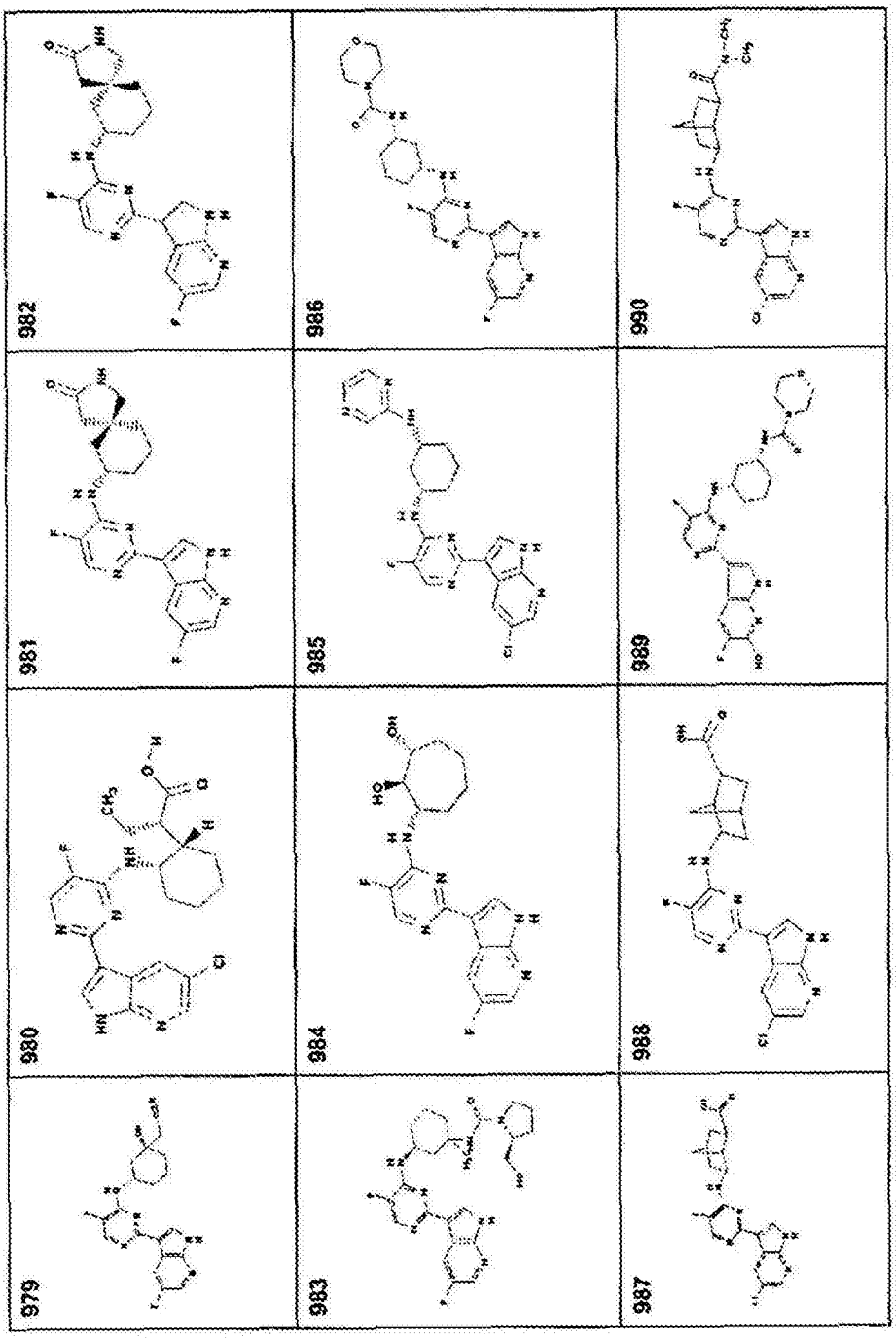


图6

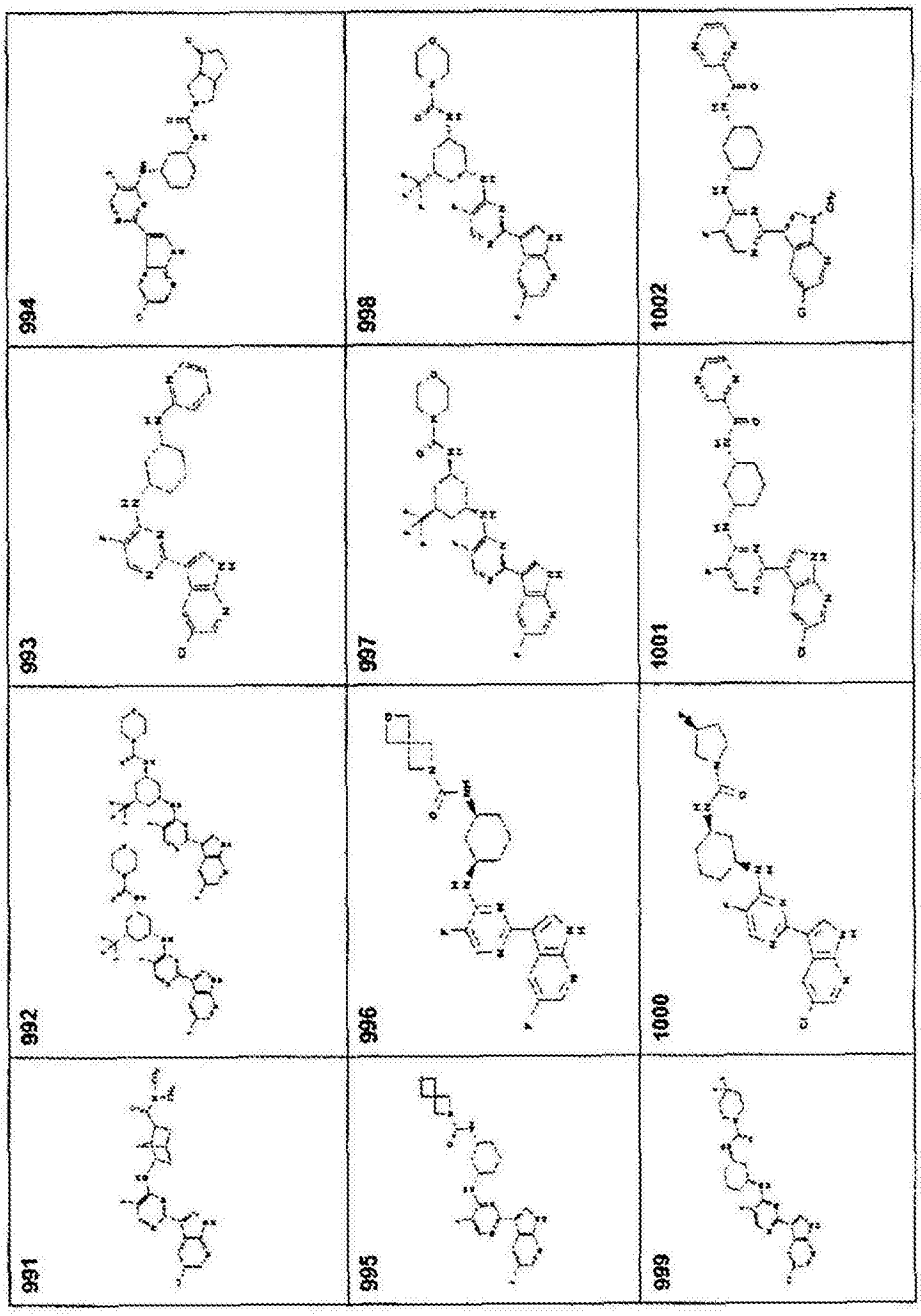


图6

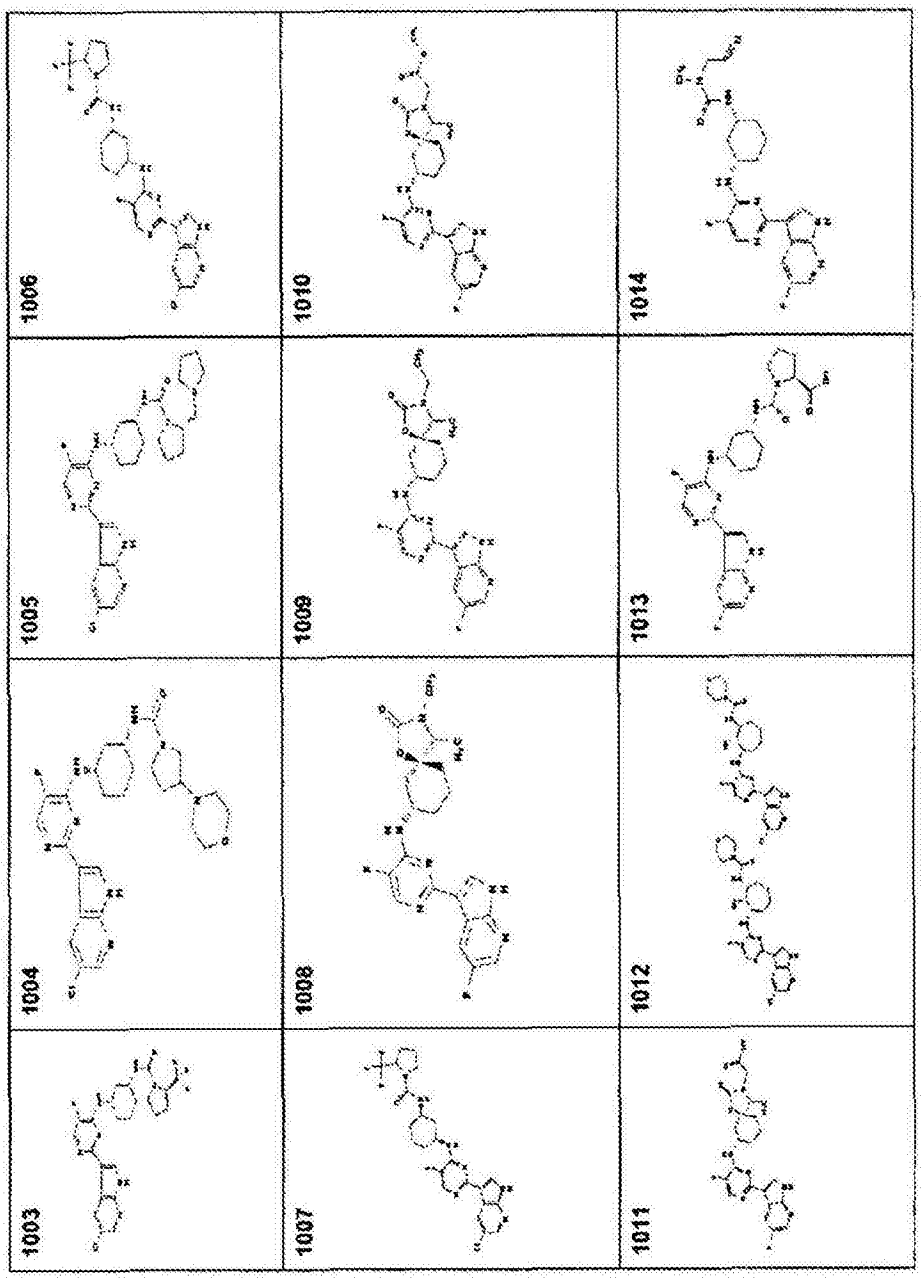


图6

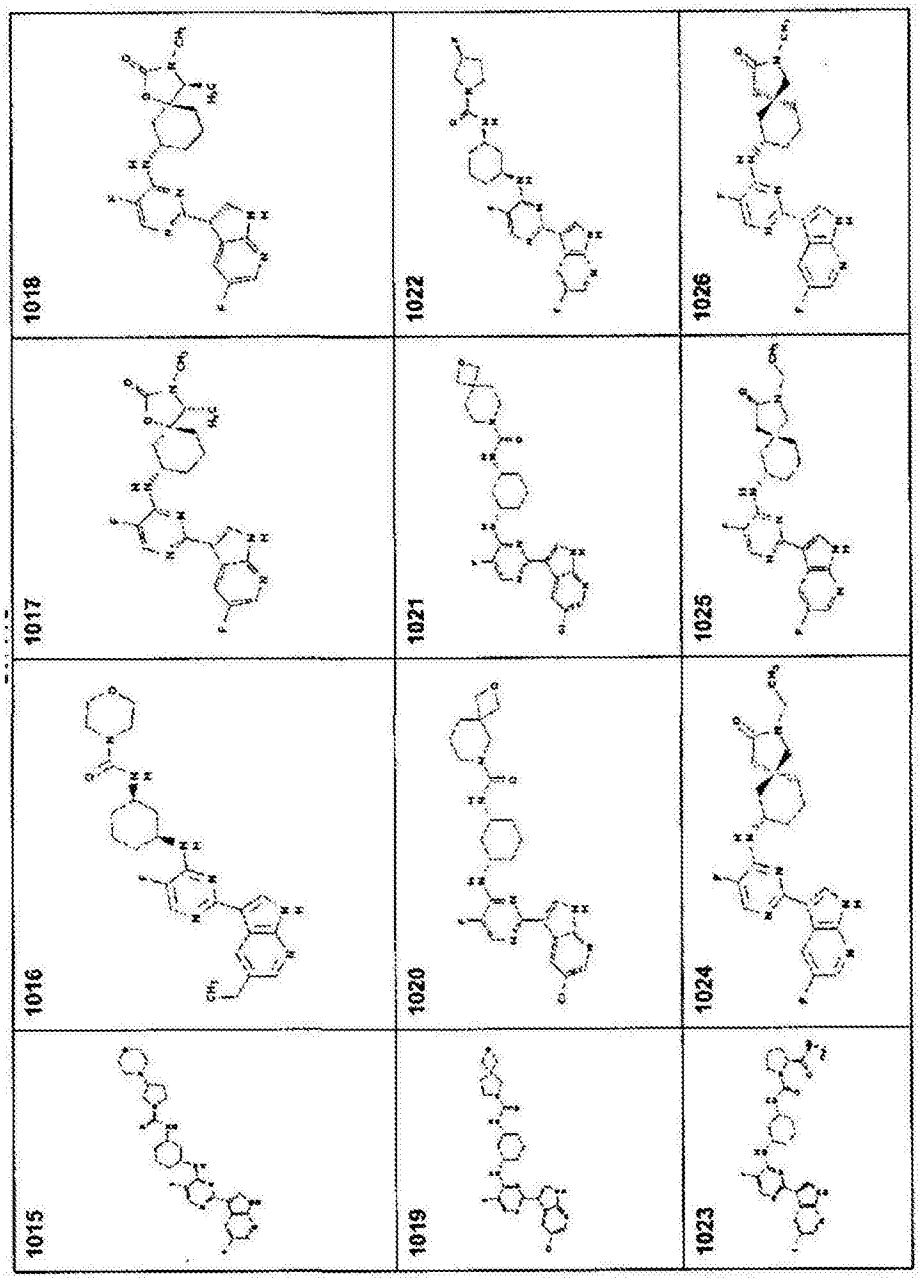


图6

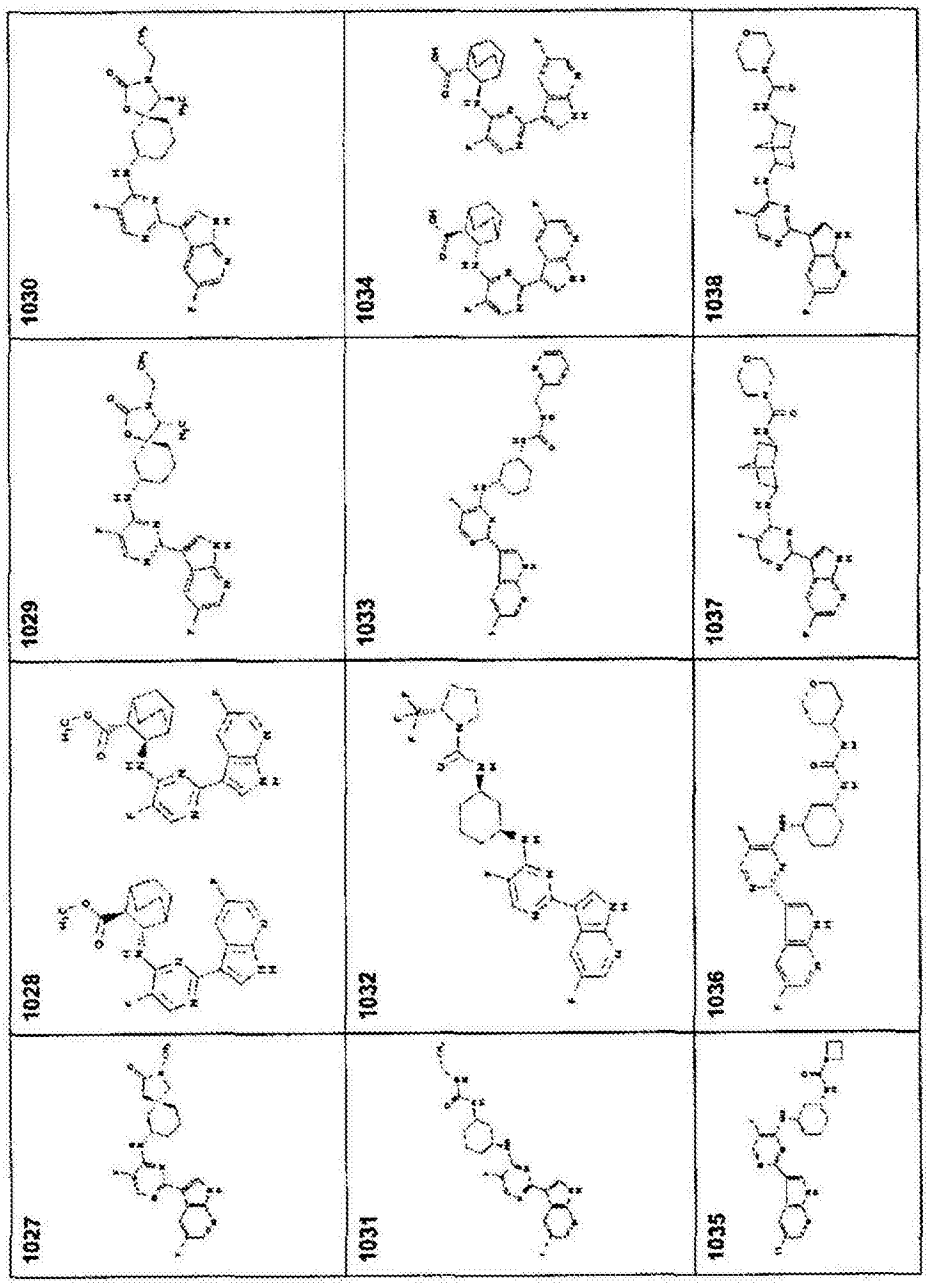


图6

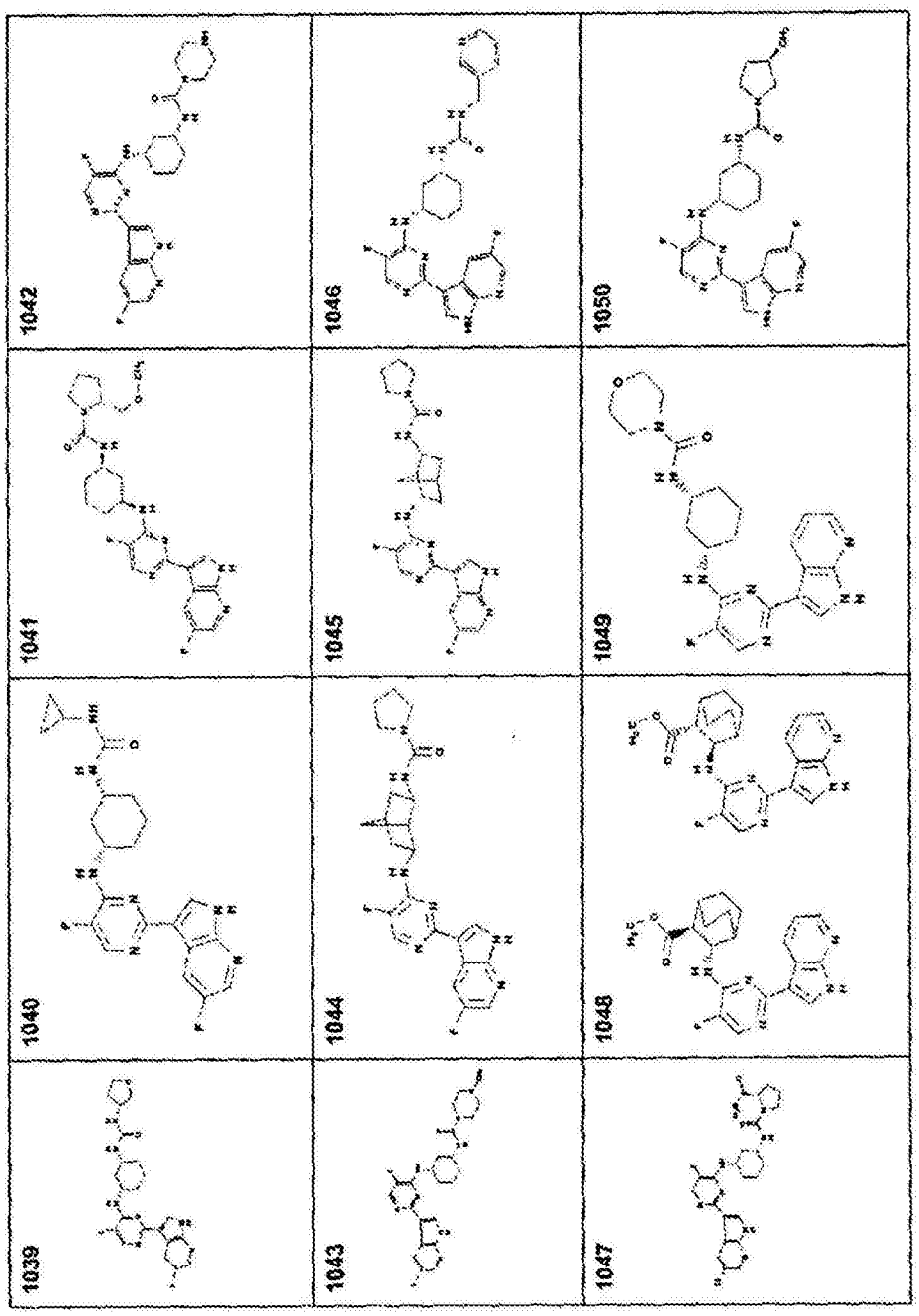


图6

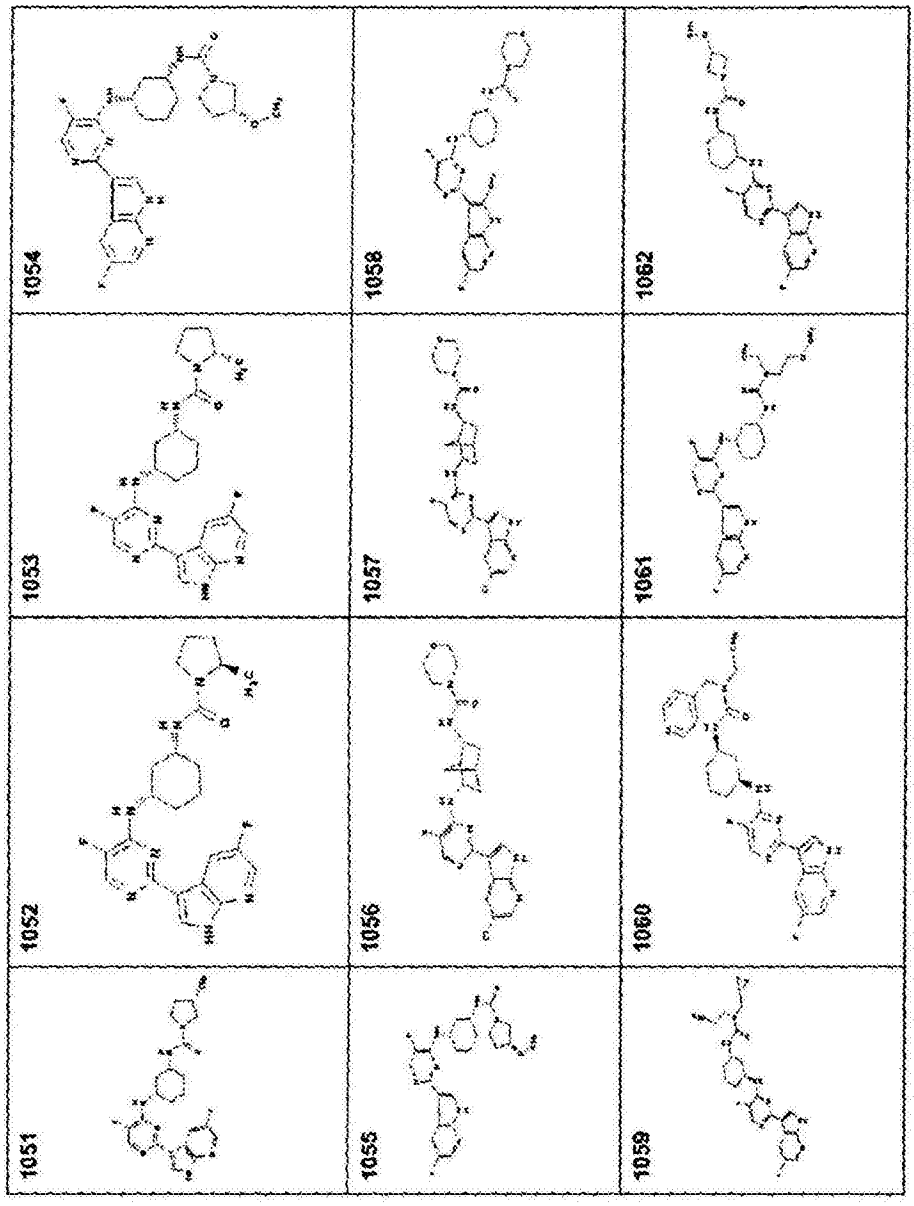


图6

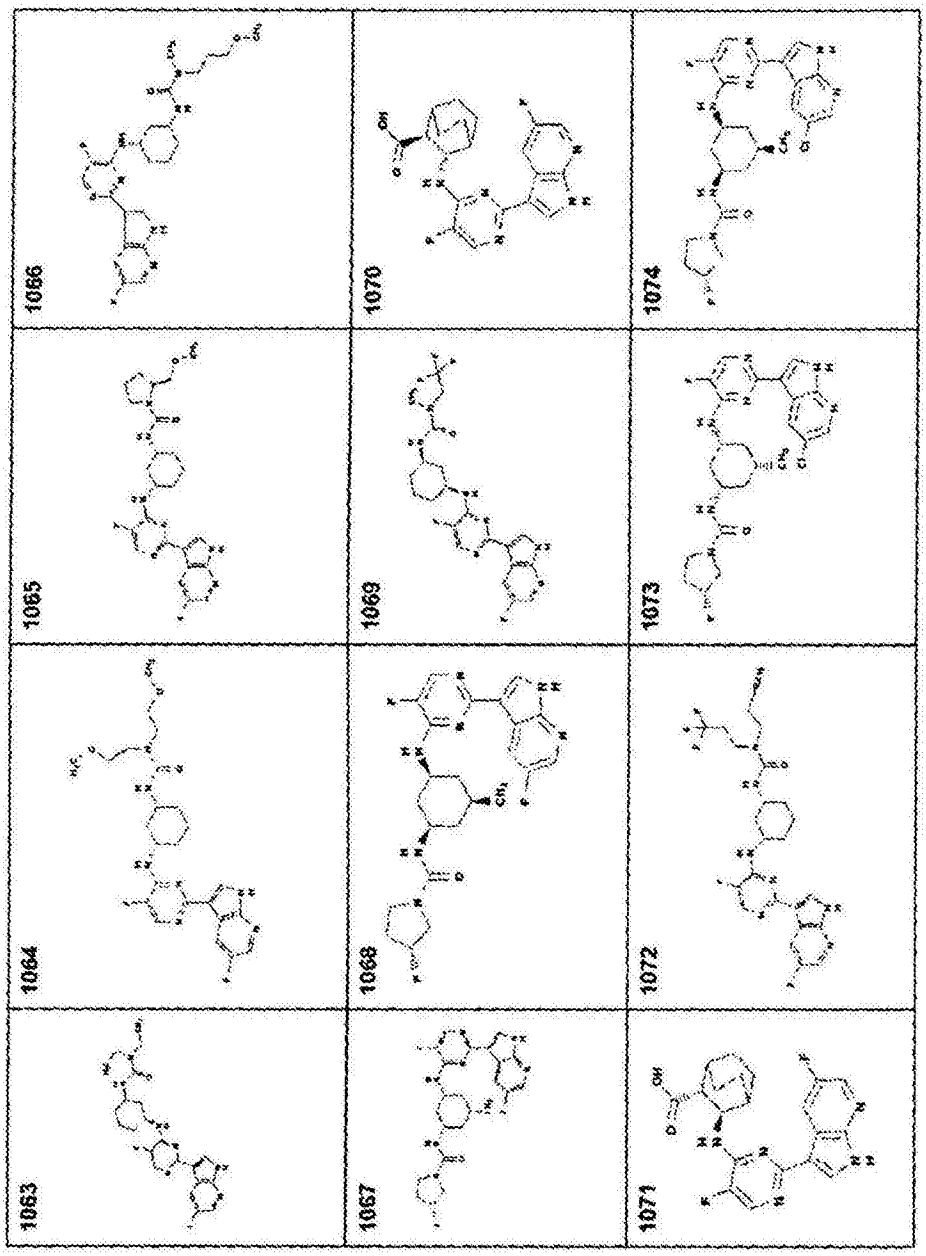


图6

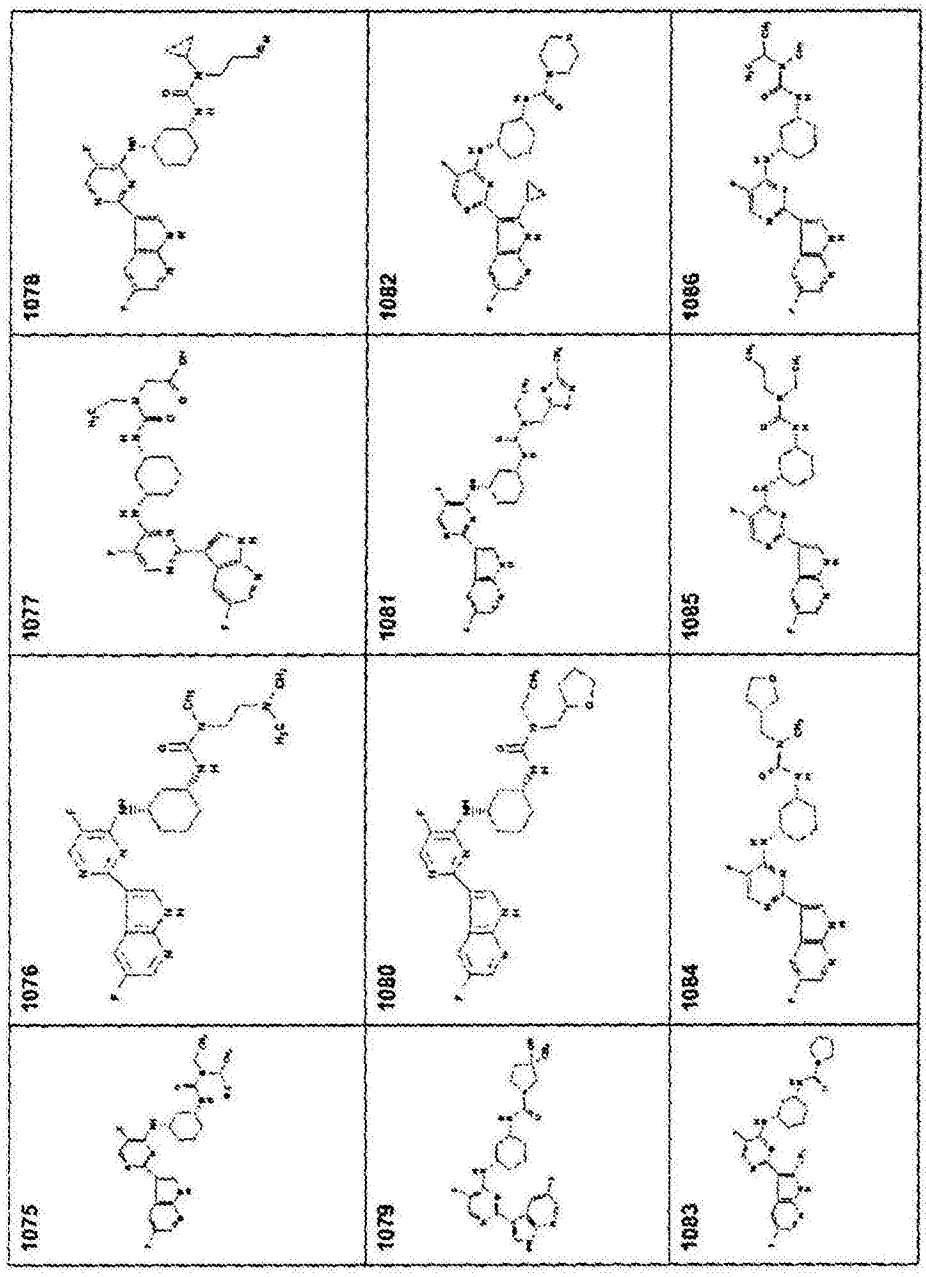


图6

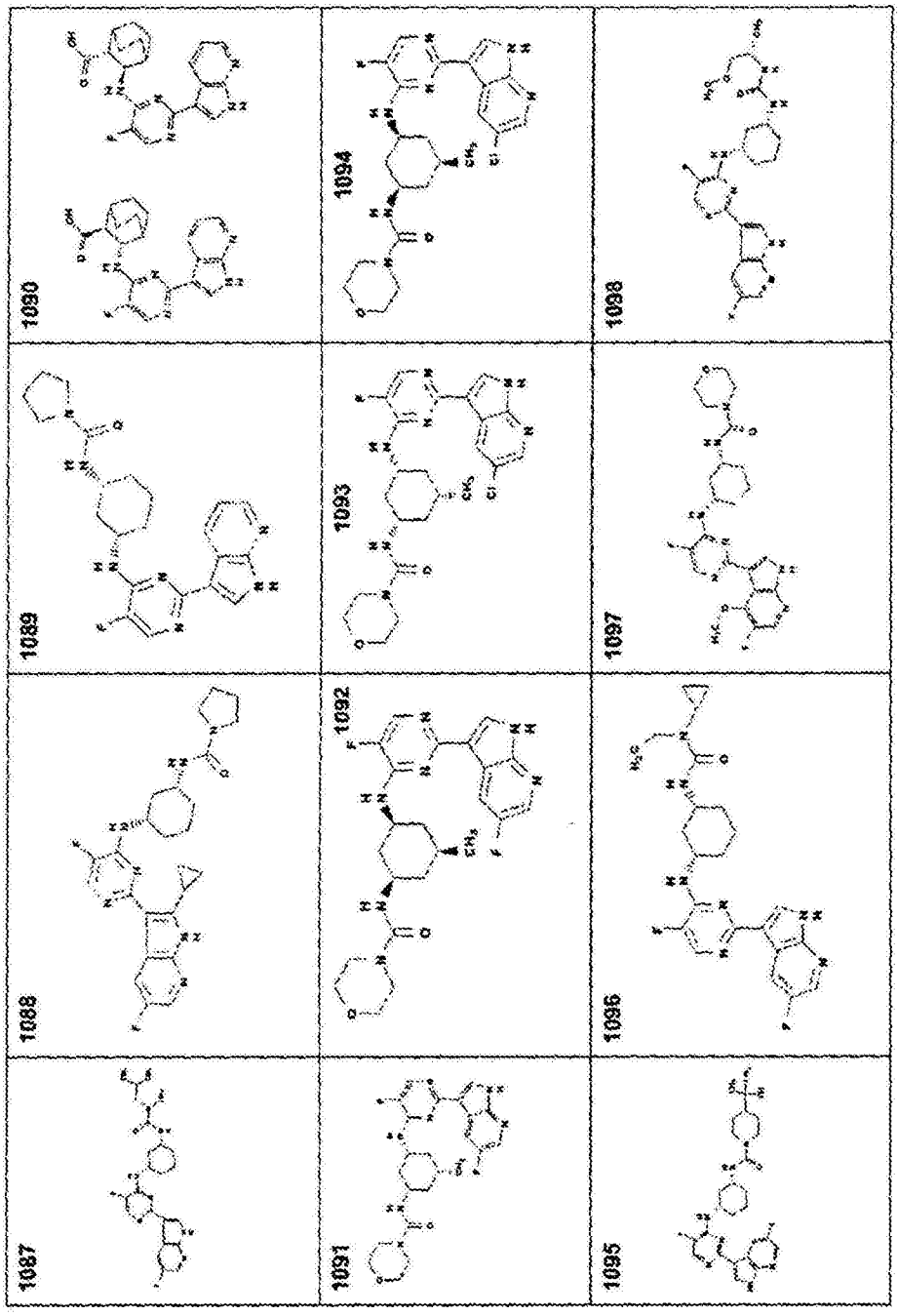


图6

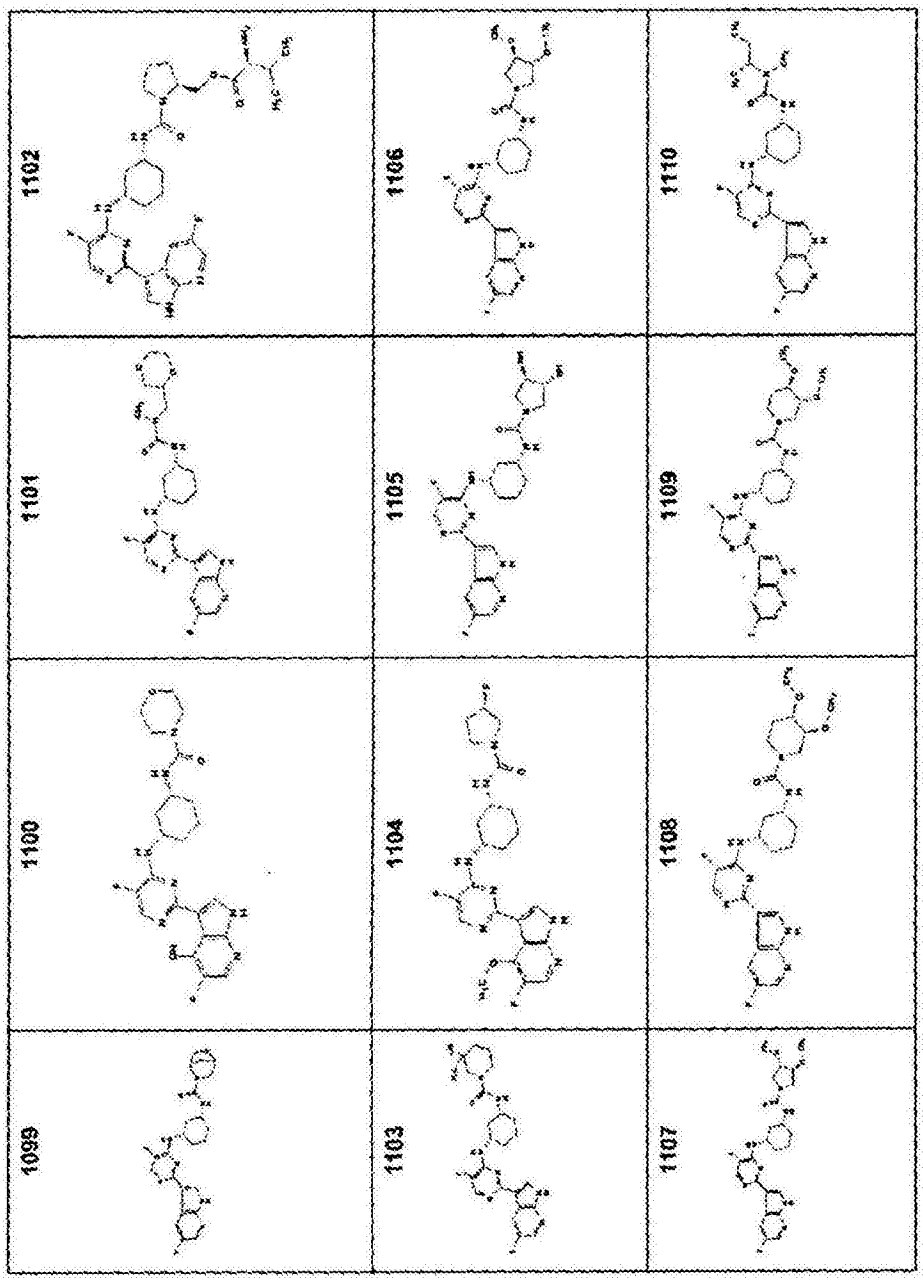


图6

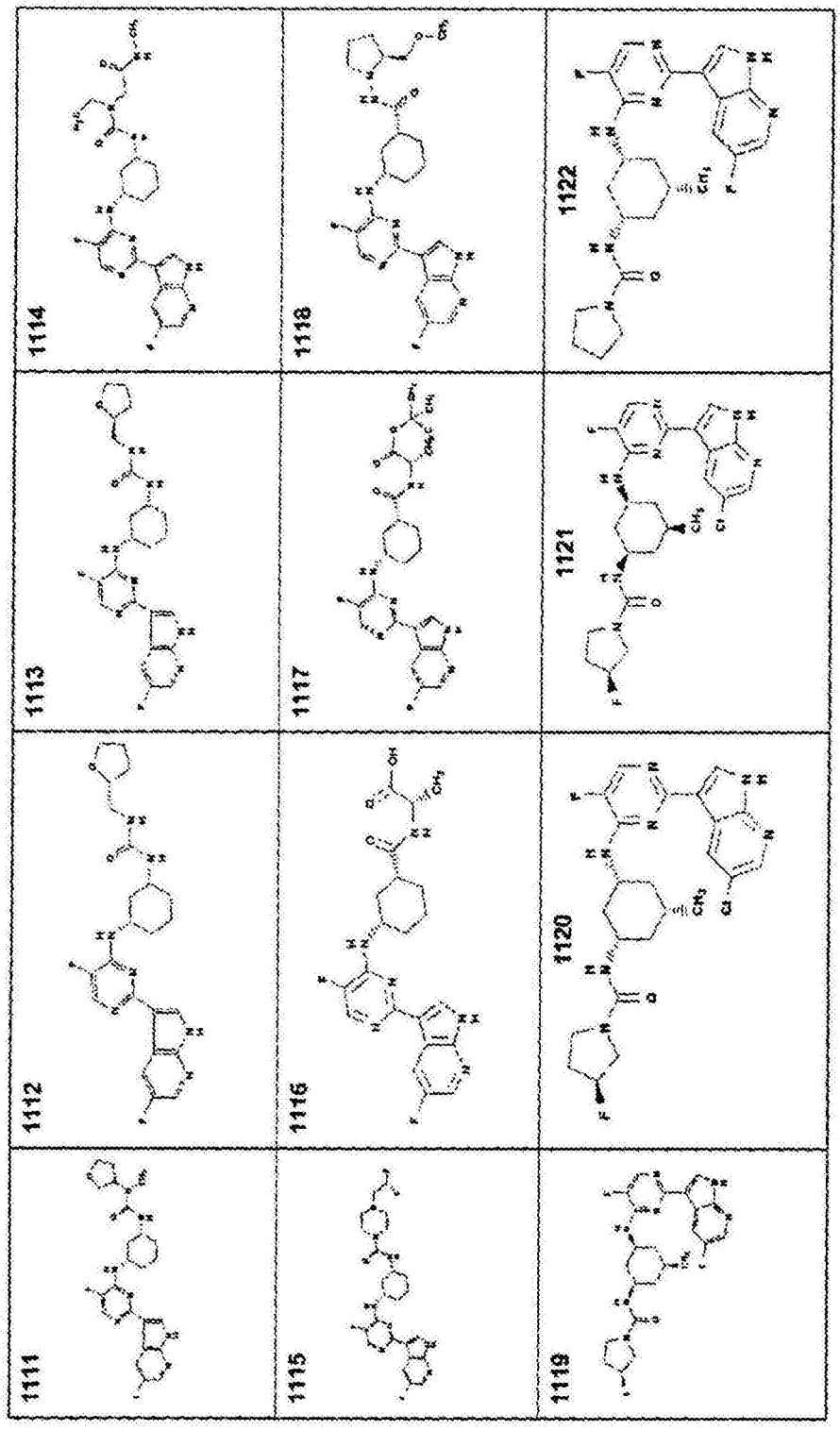


图6

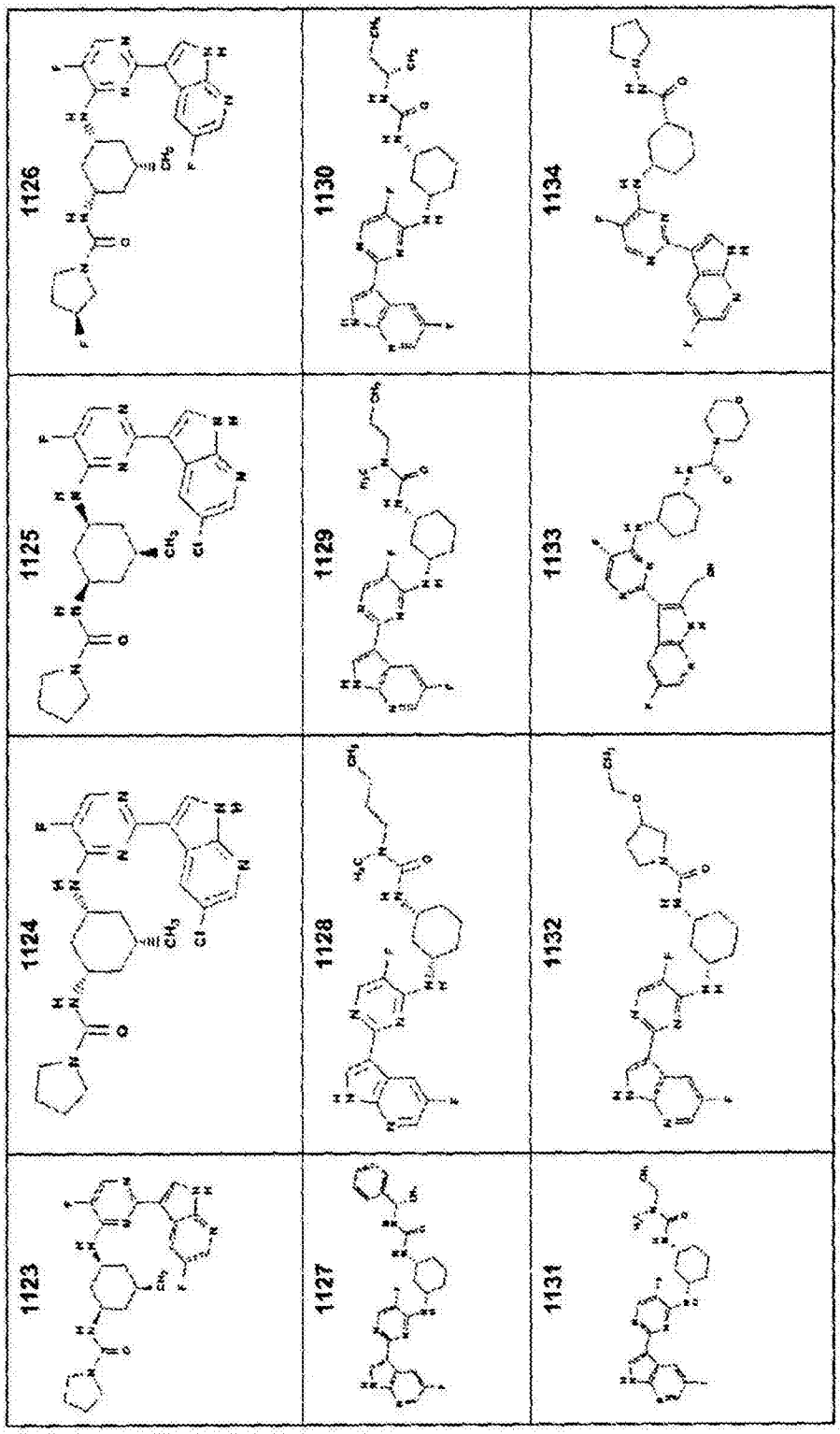


图6

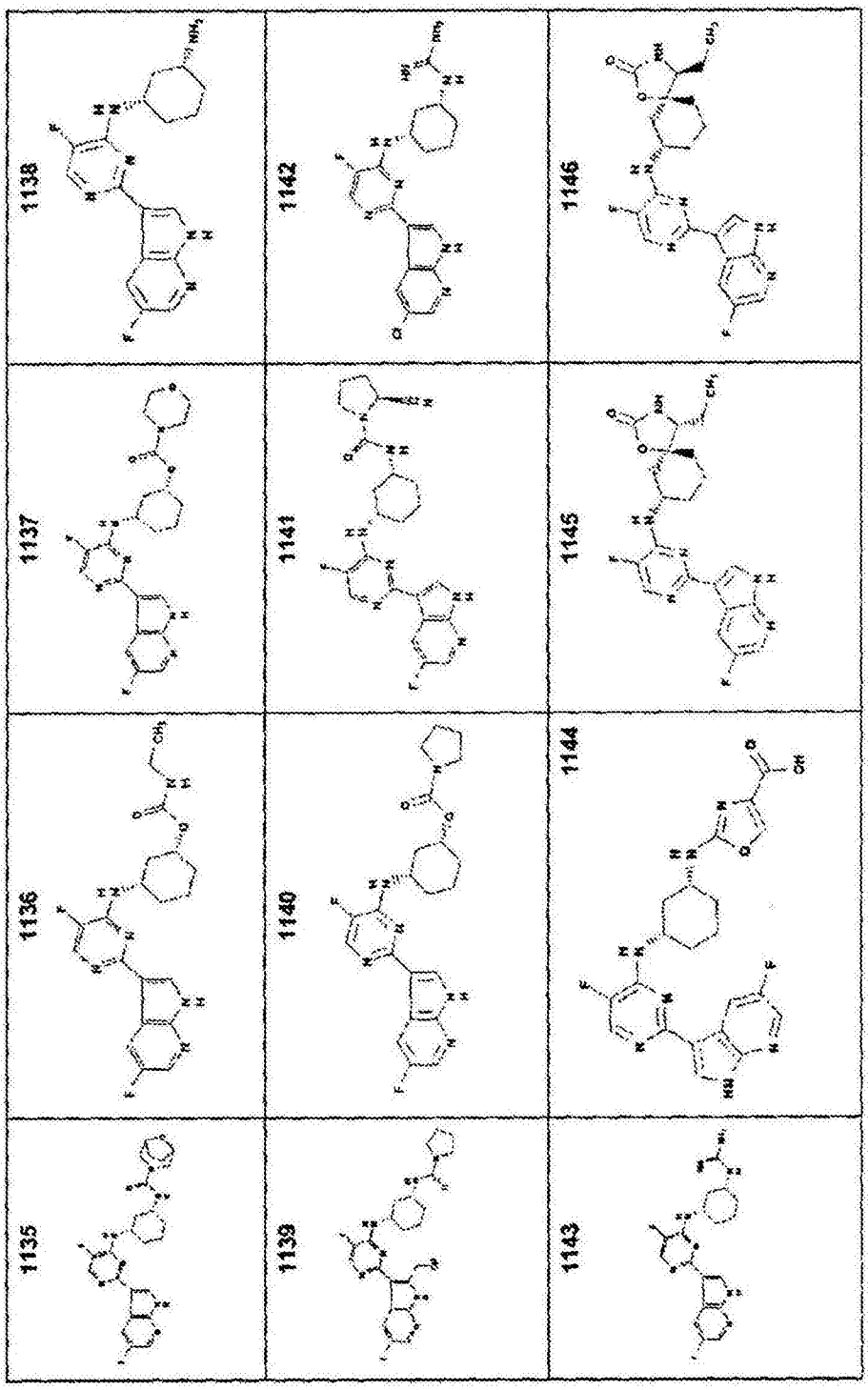


图6

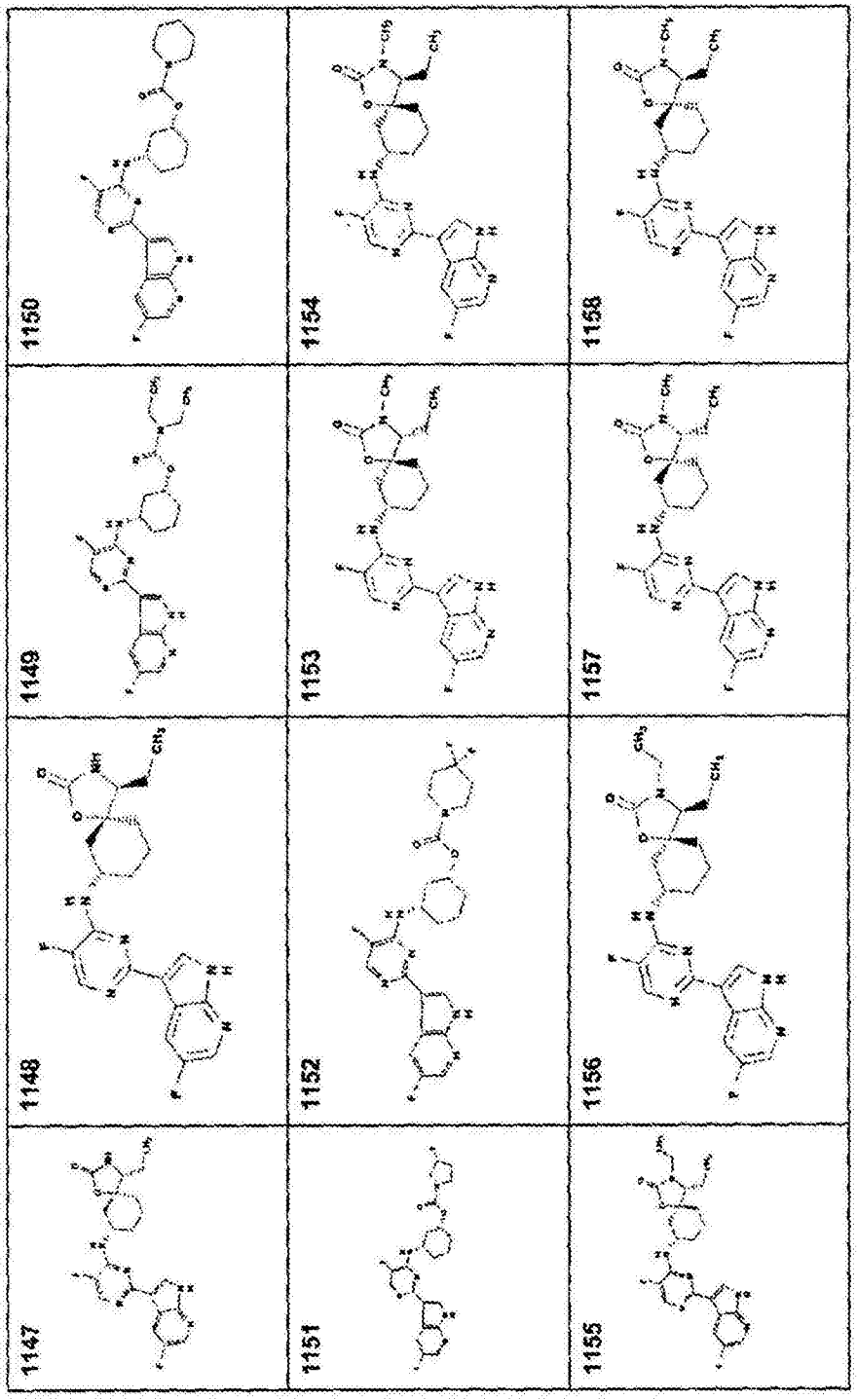


图6

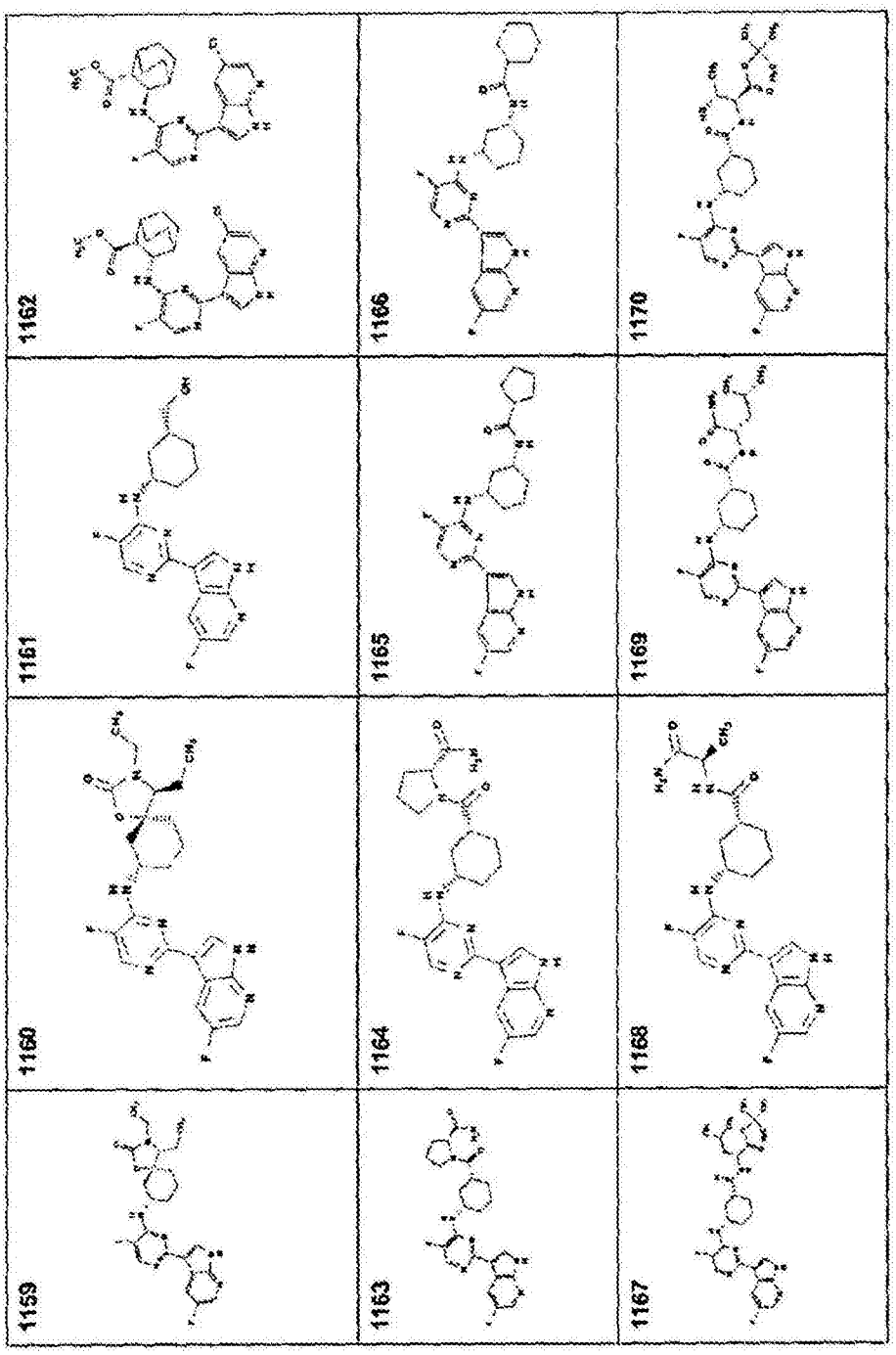


图6

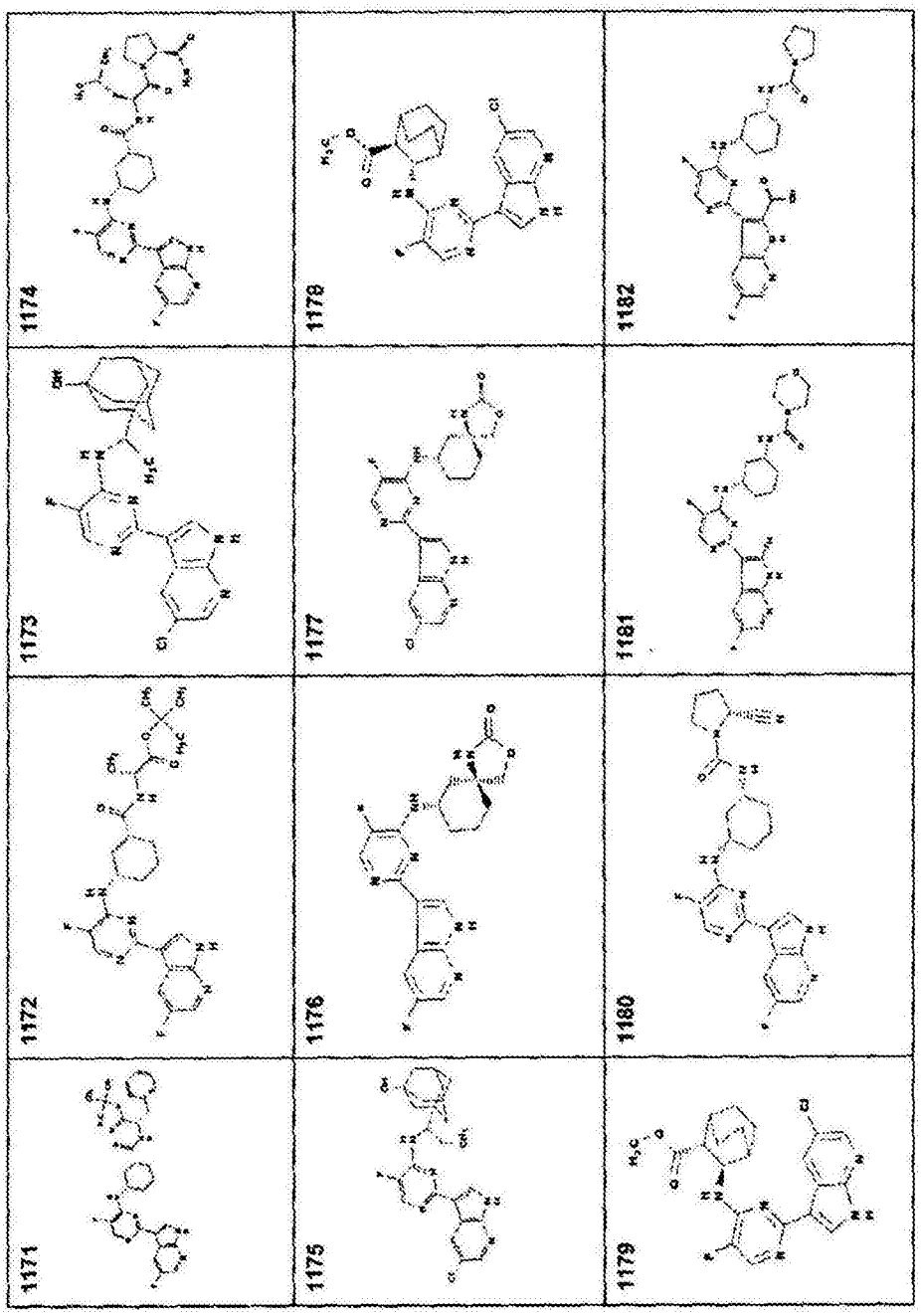


图6

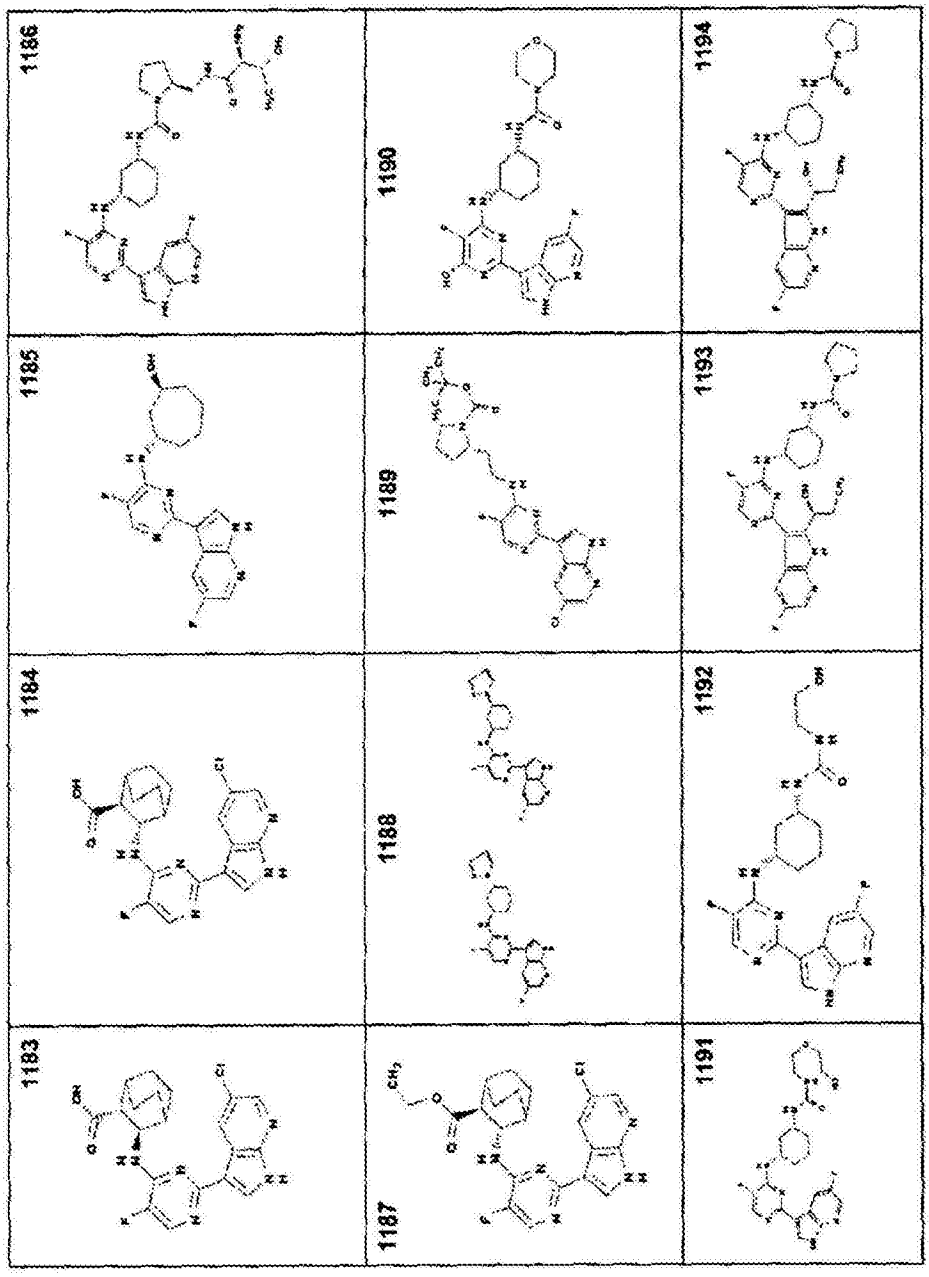


图6

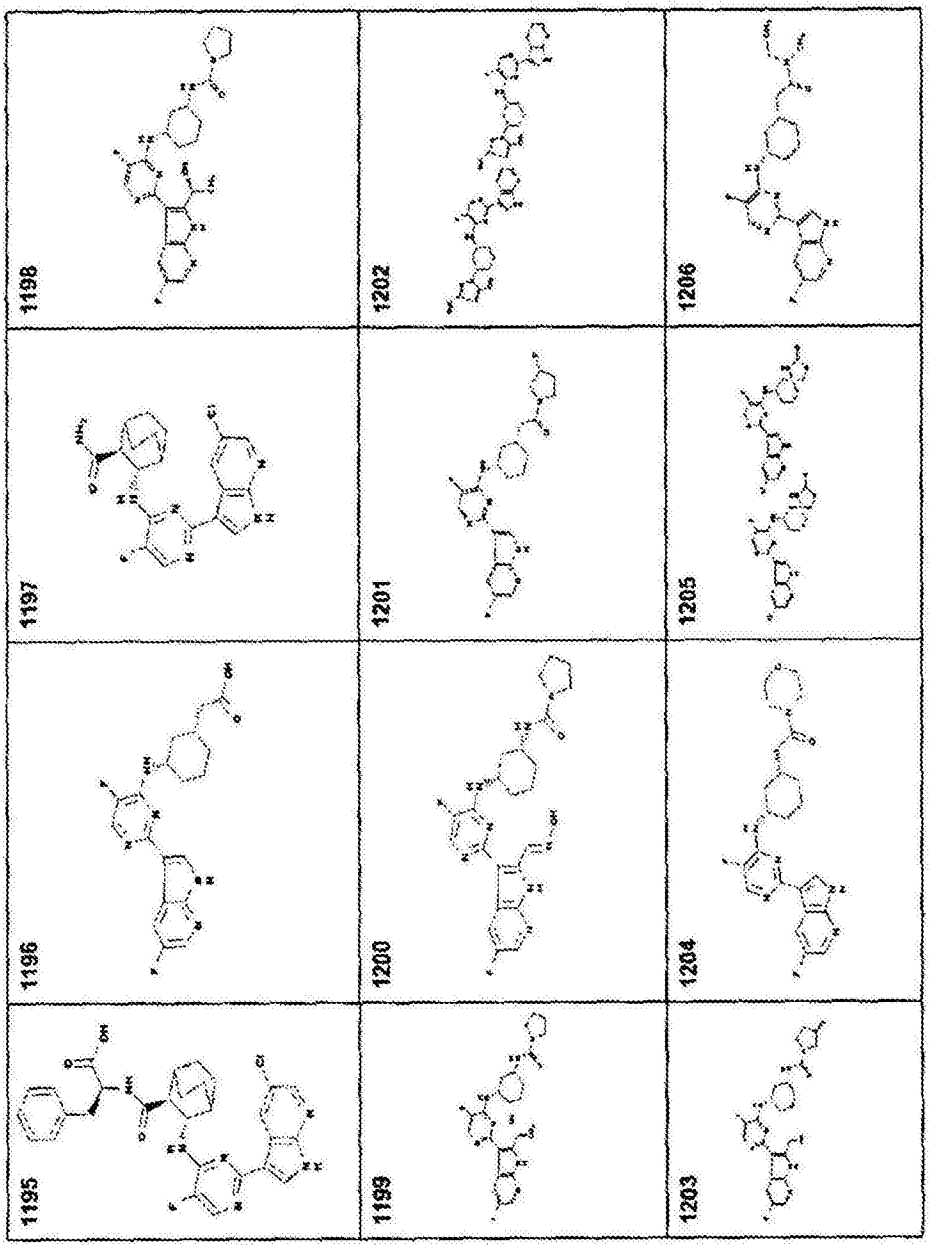


图6

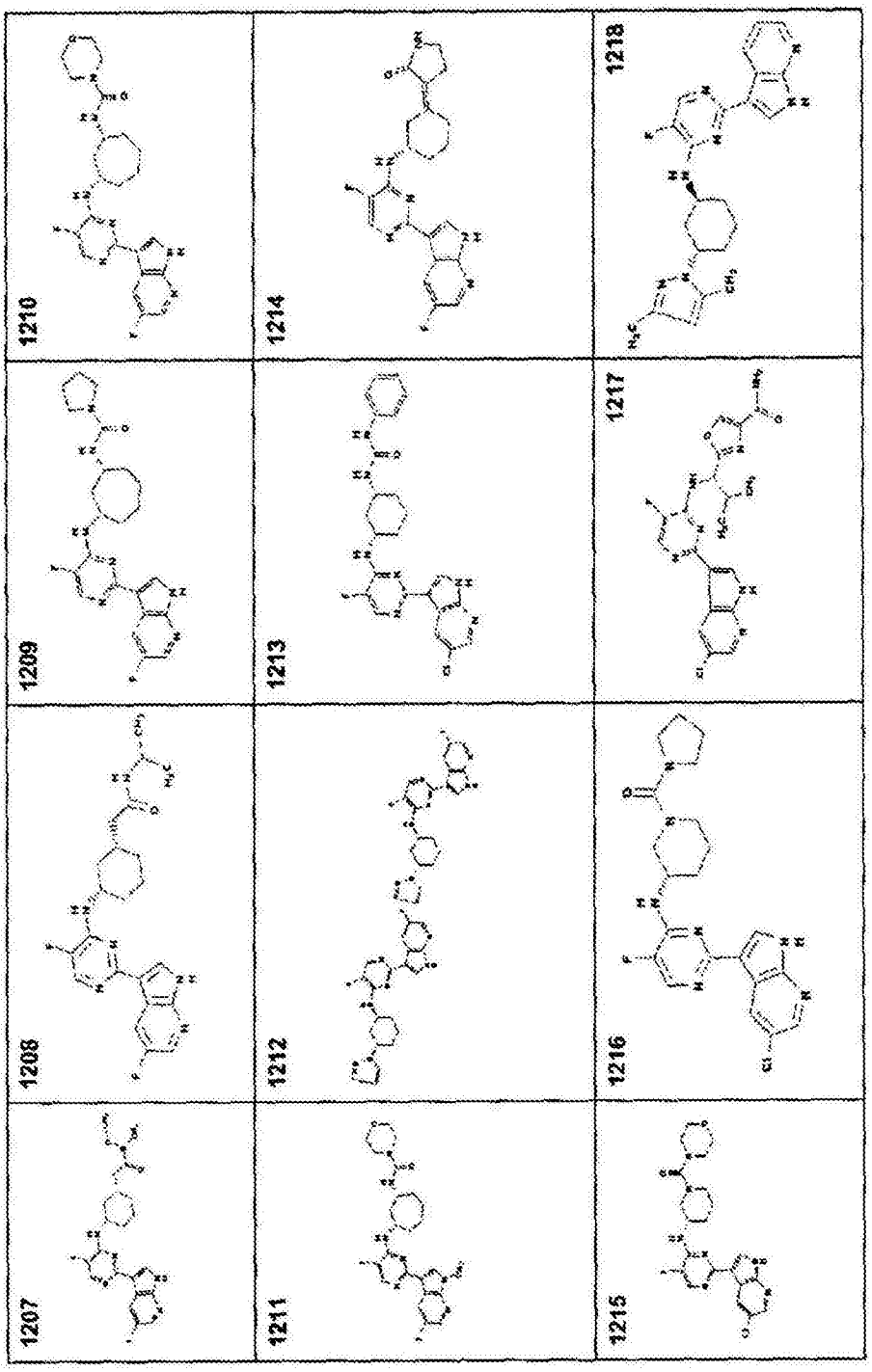


图6

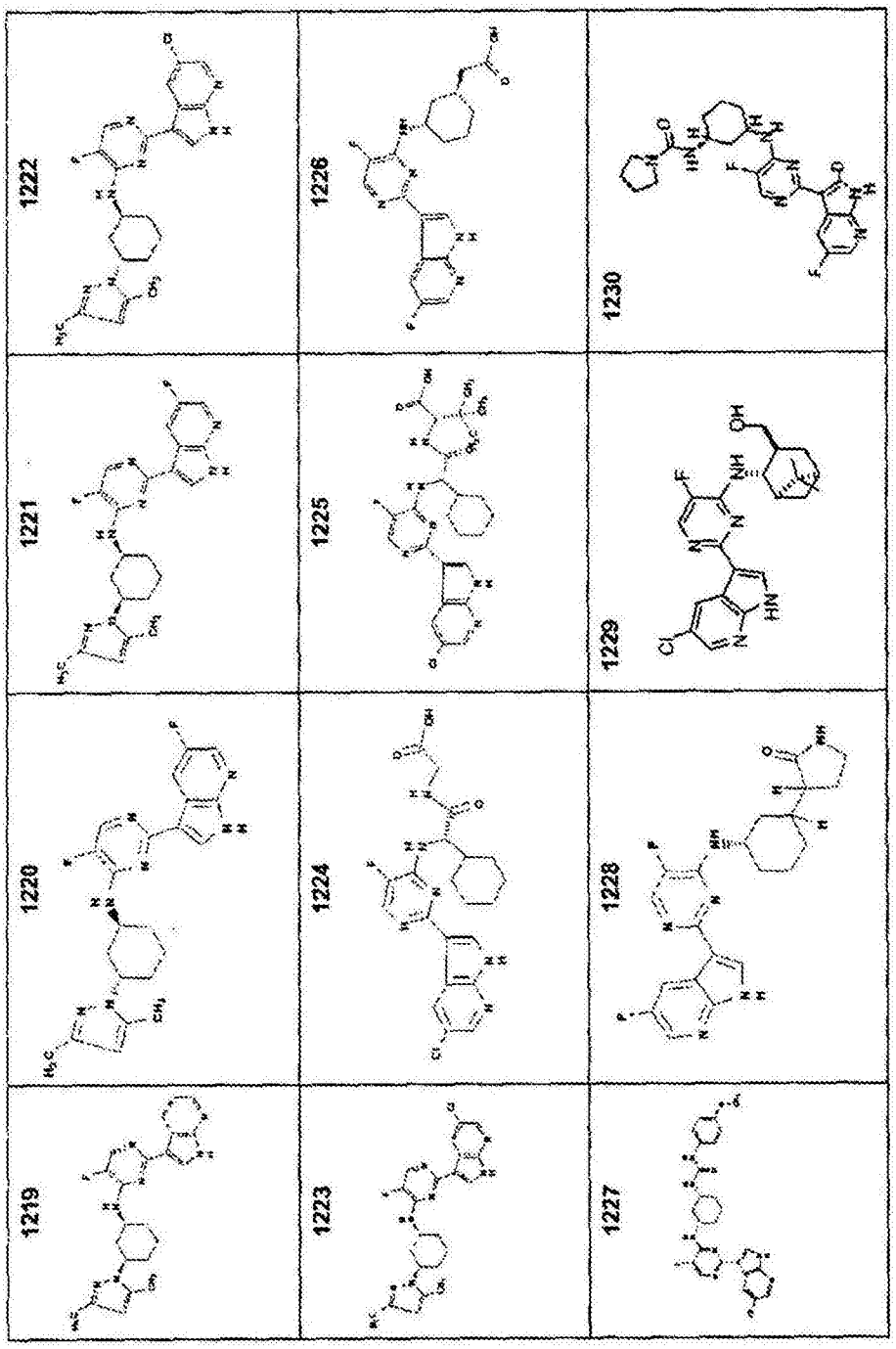


图6

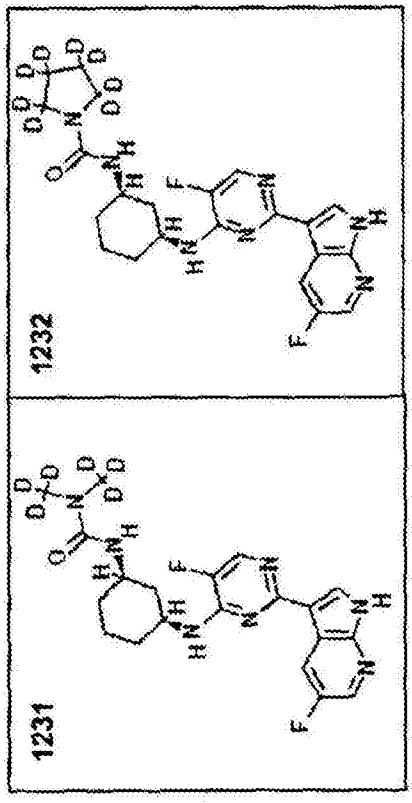


图6

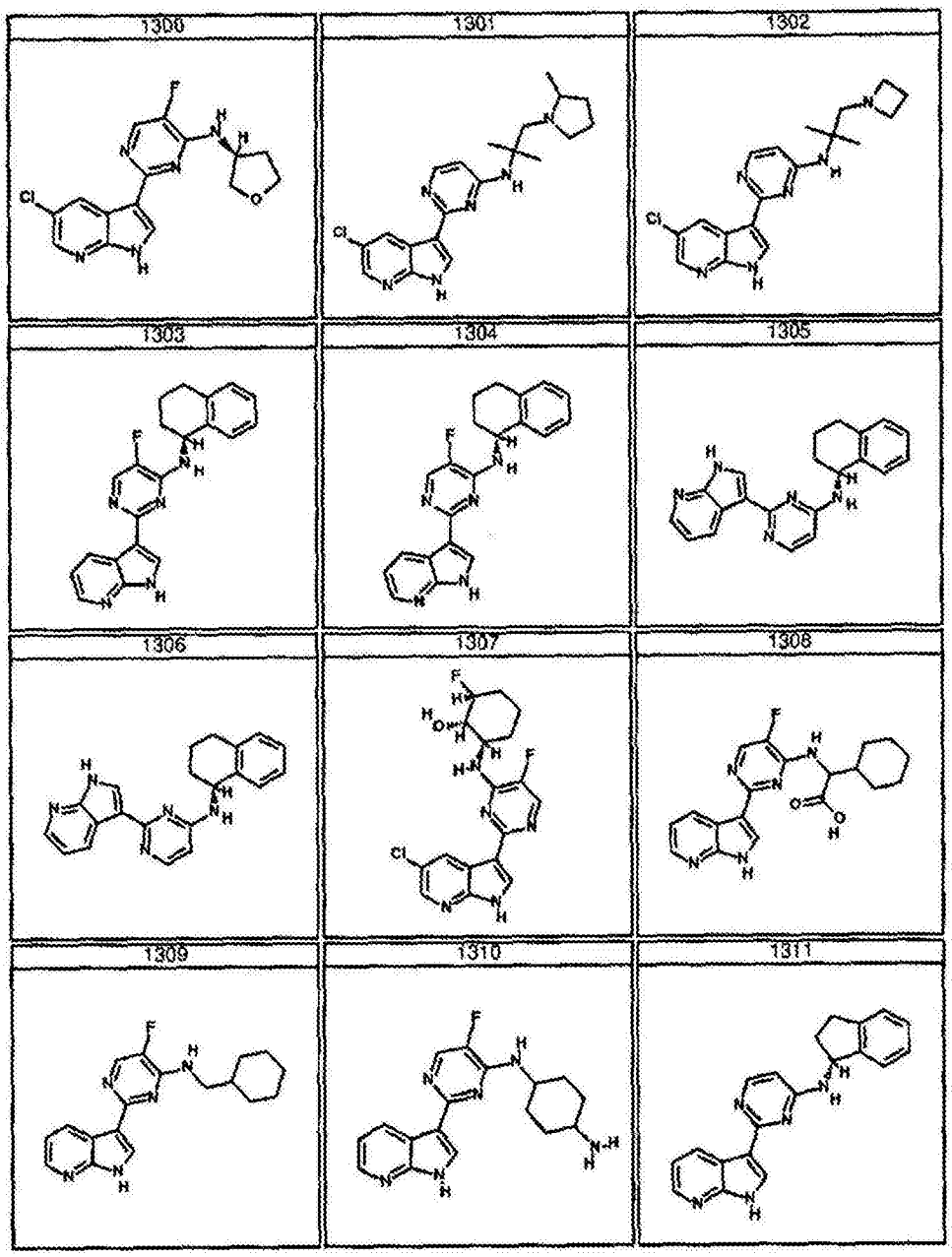


图7

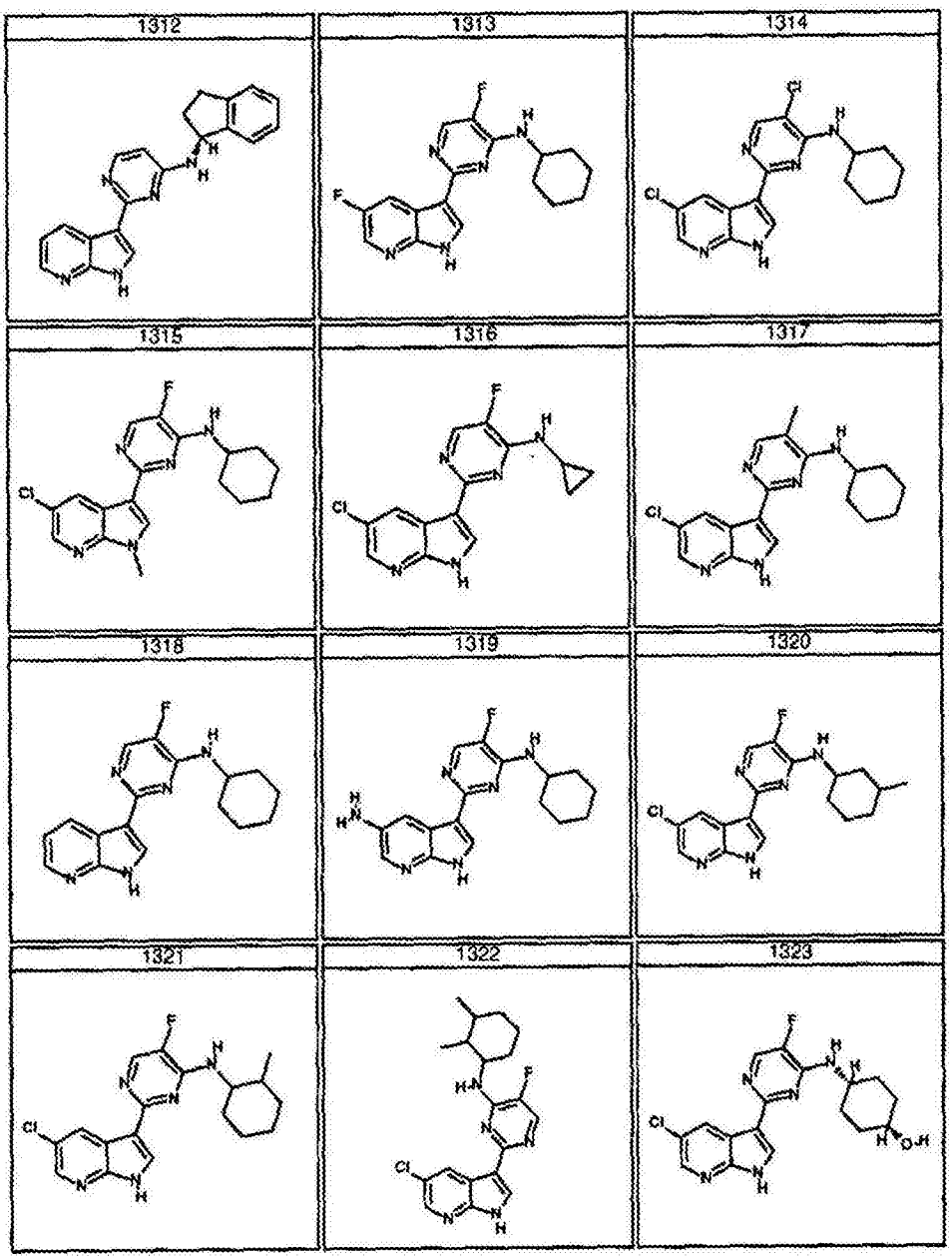


图7

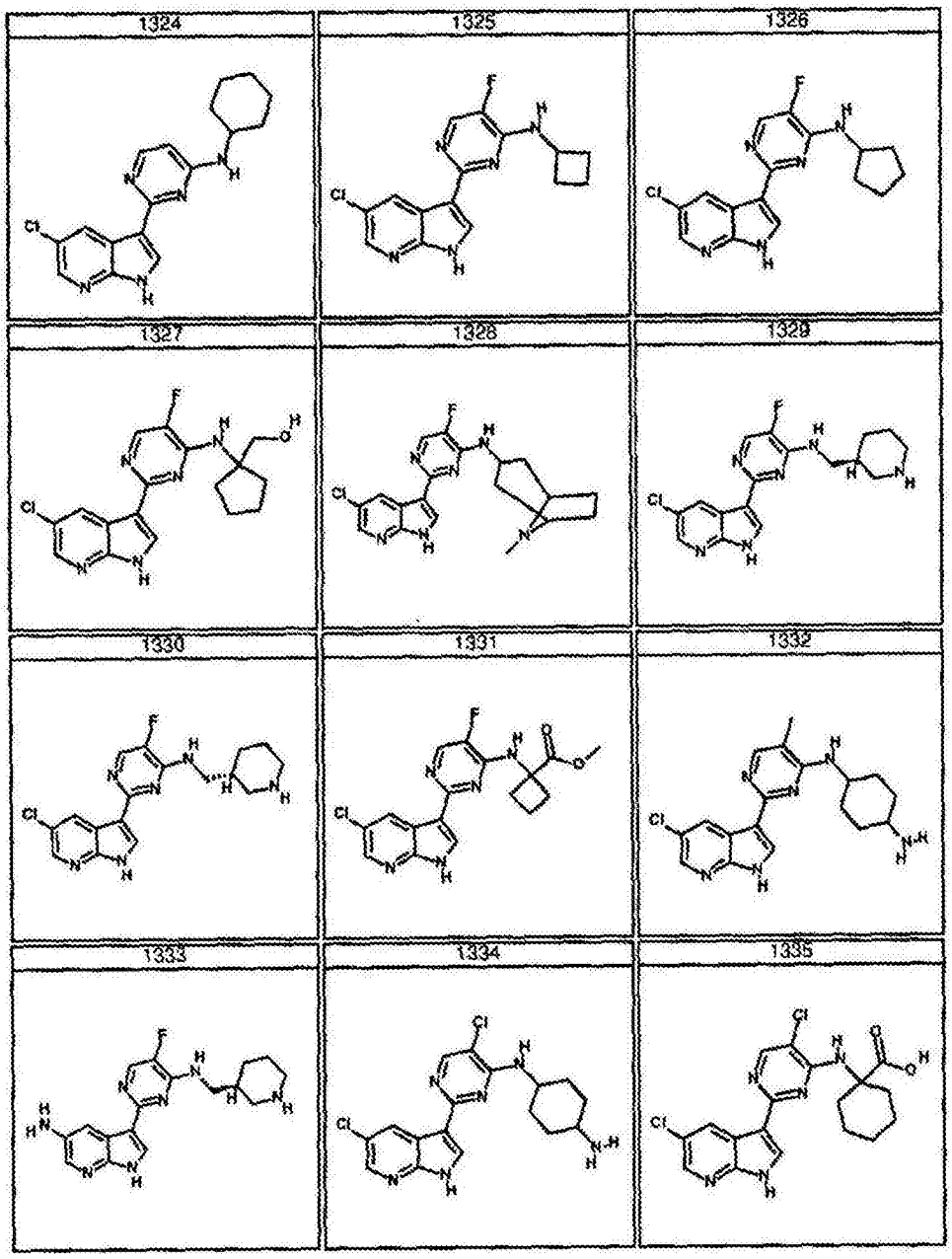


图7

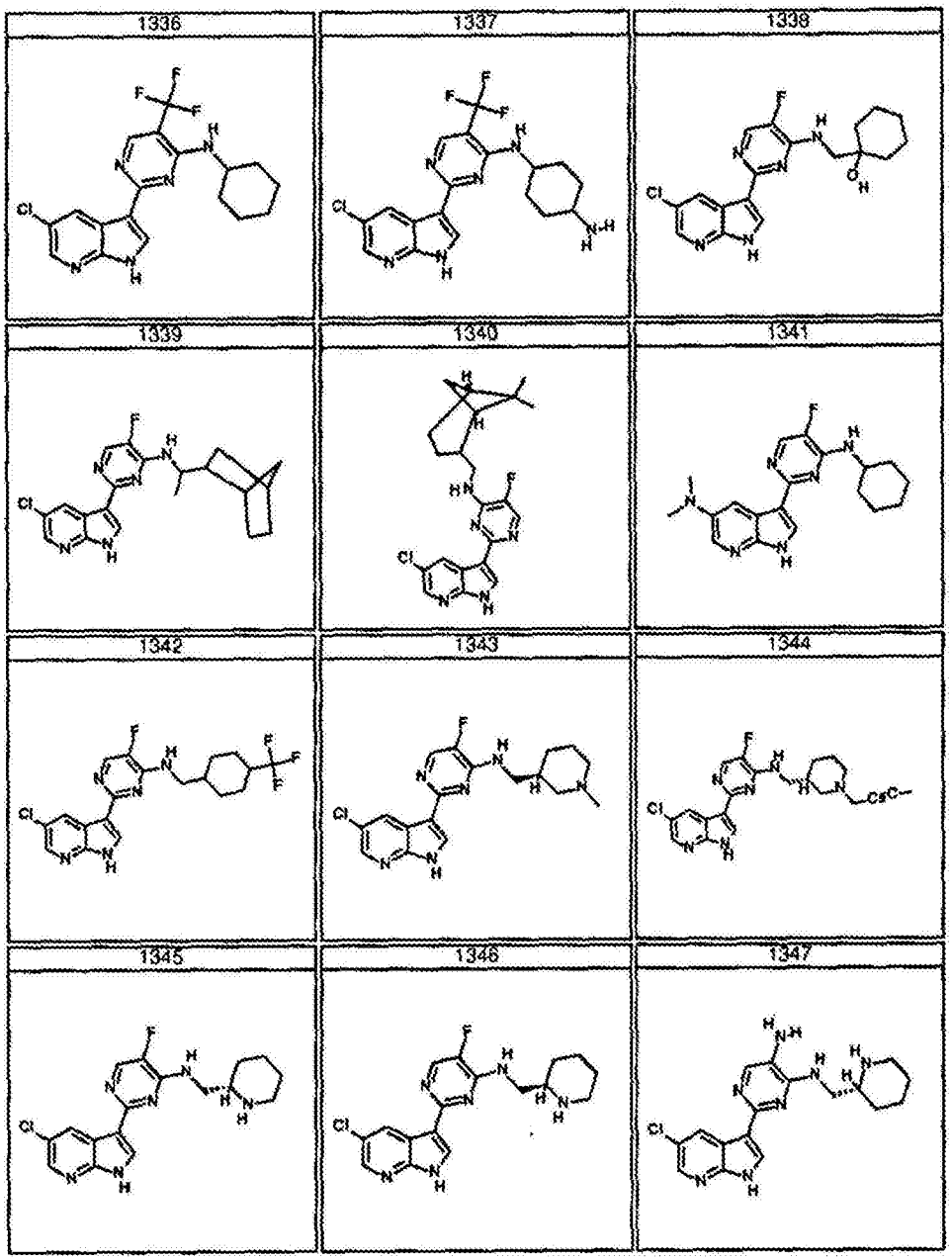


图7

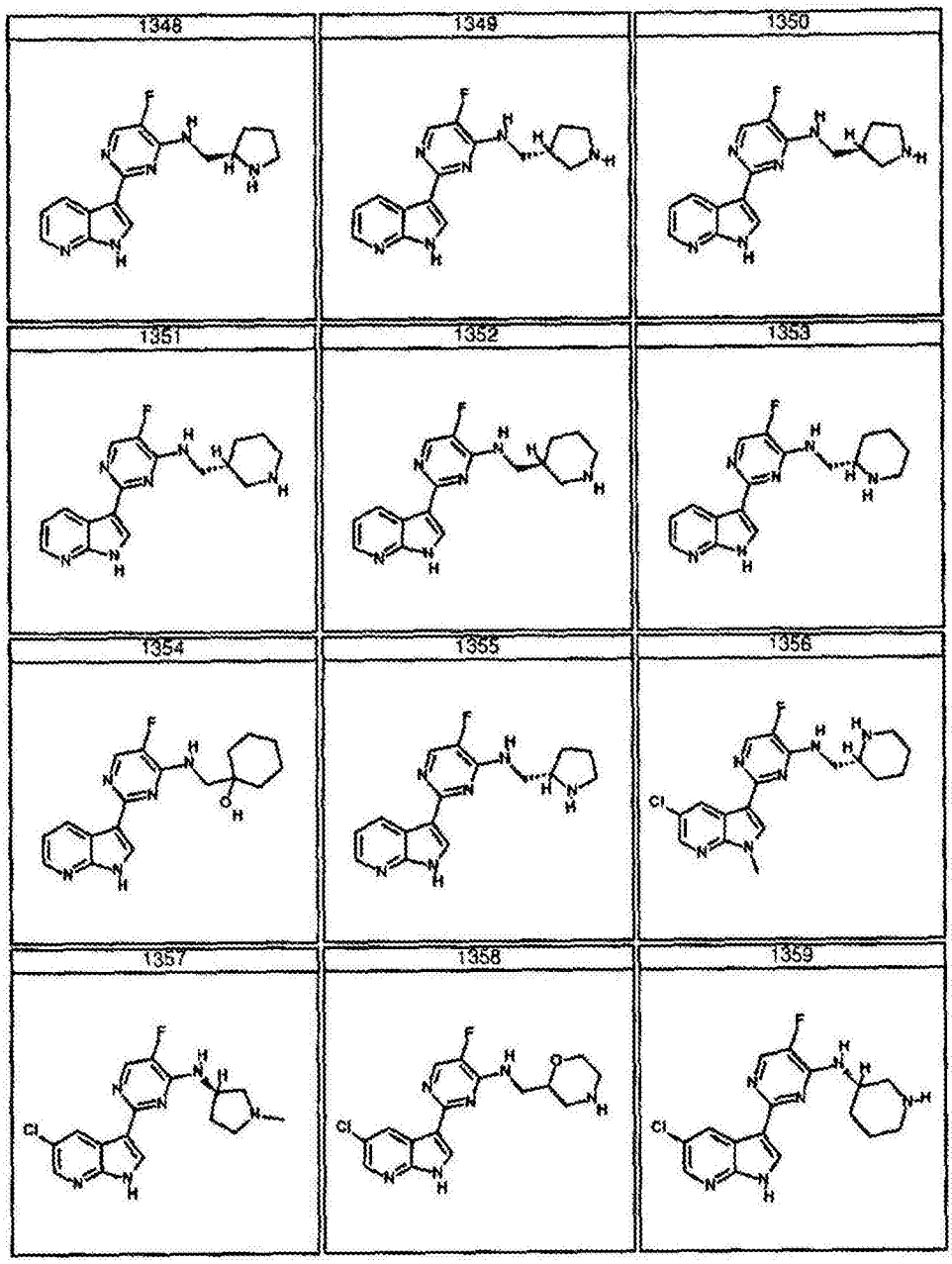


图7

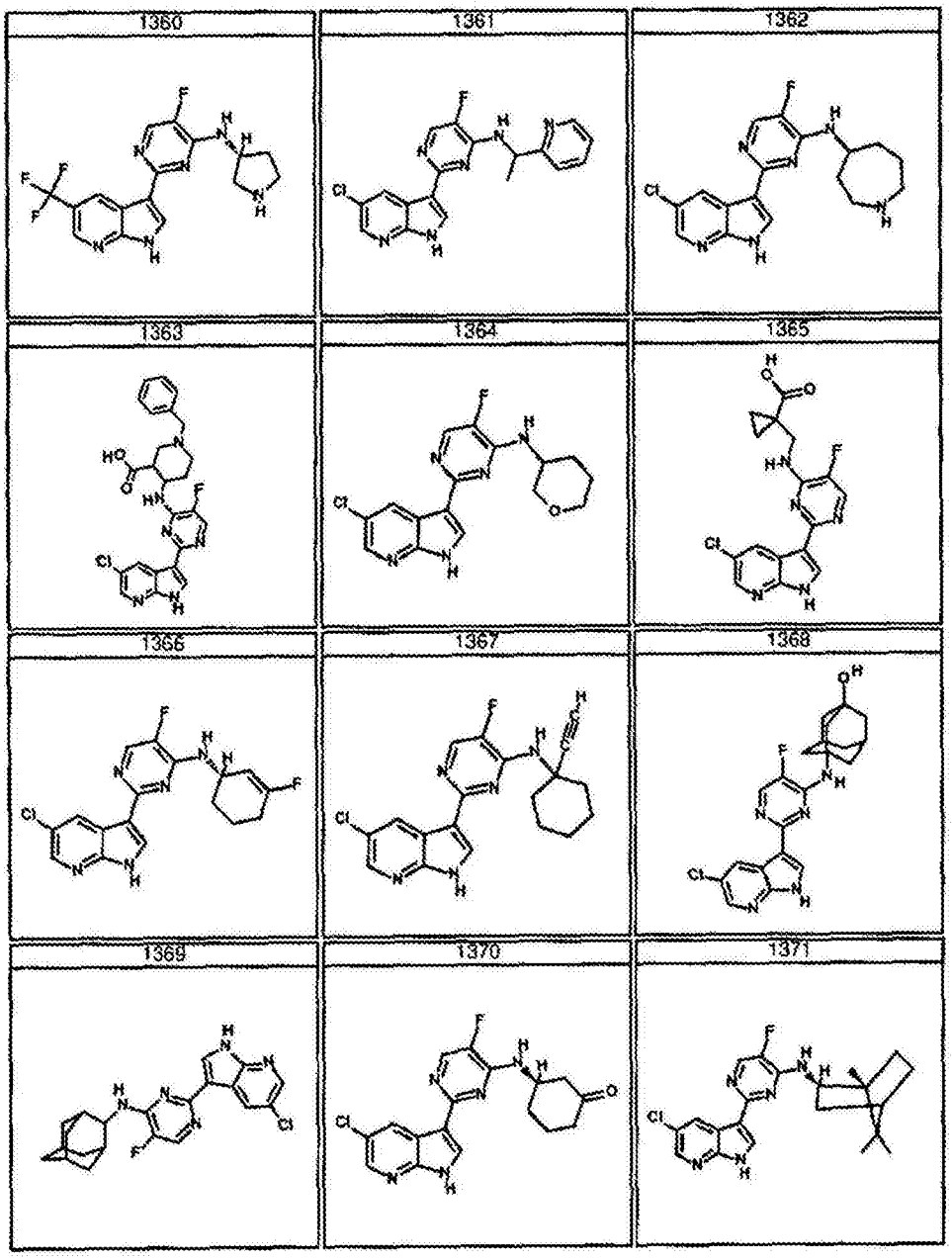


图7

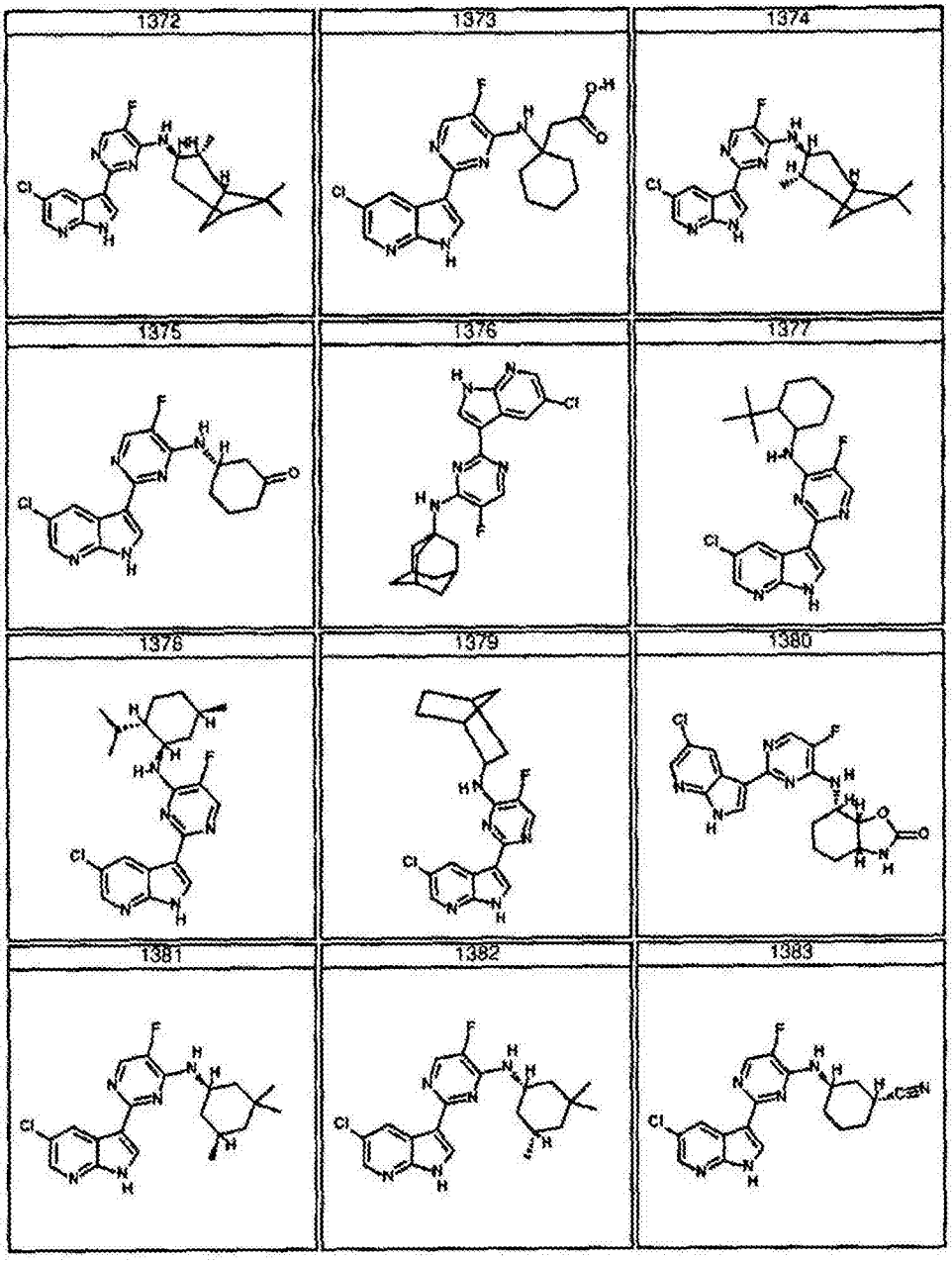


图7

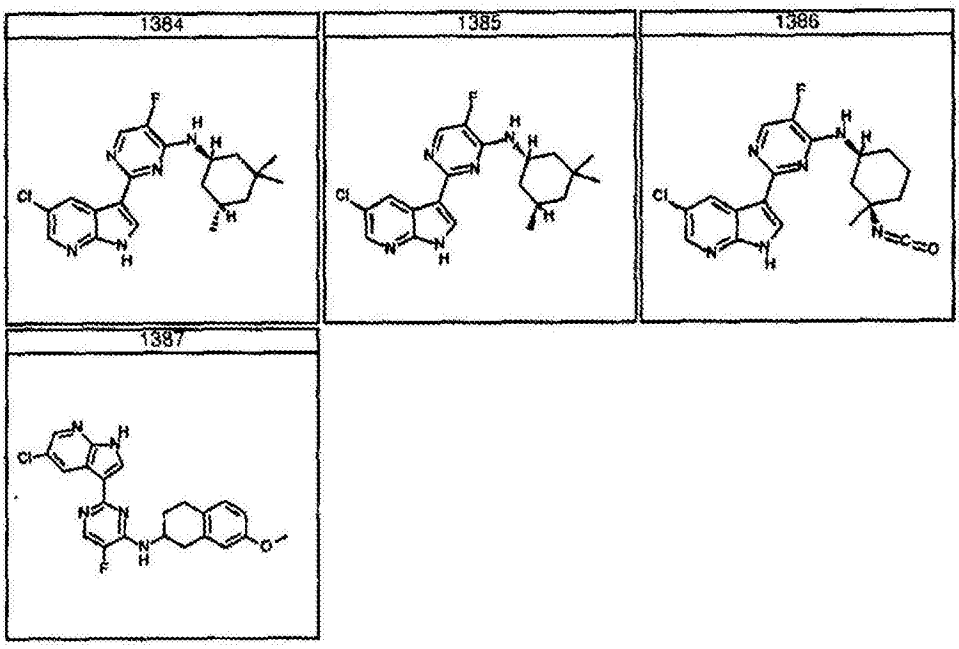


图7

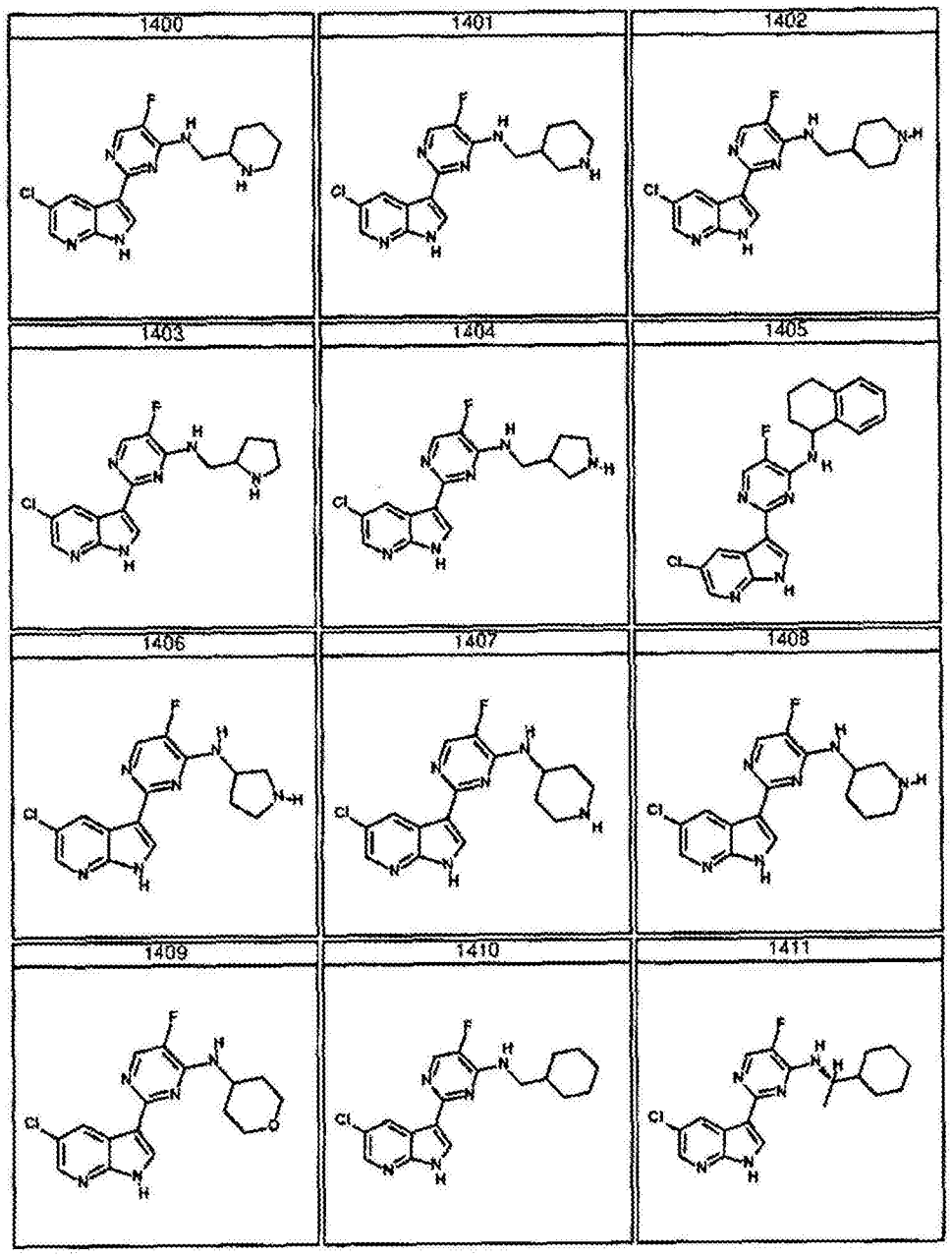


图8

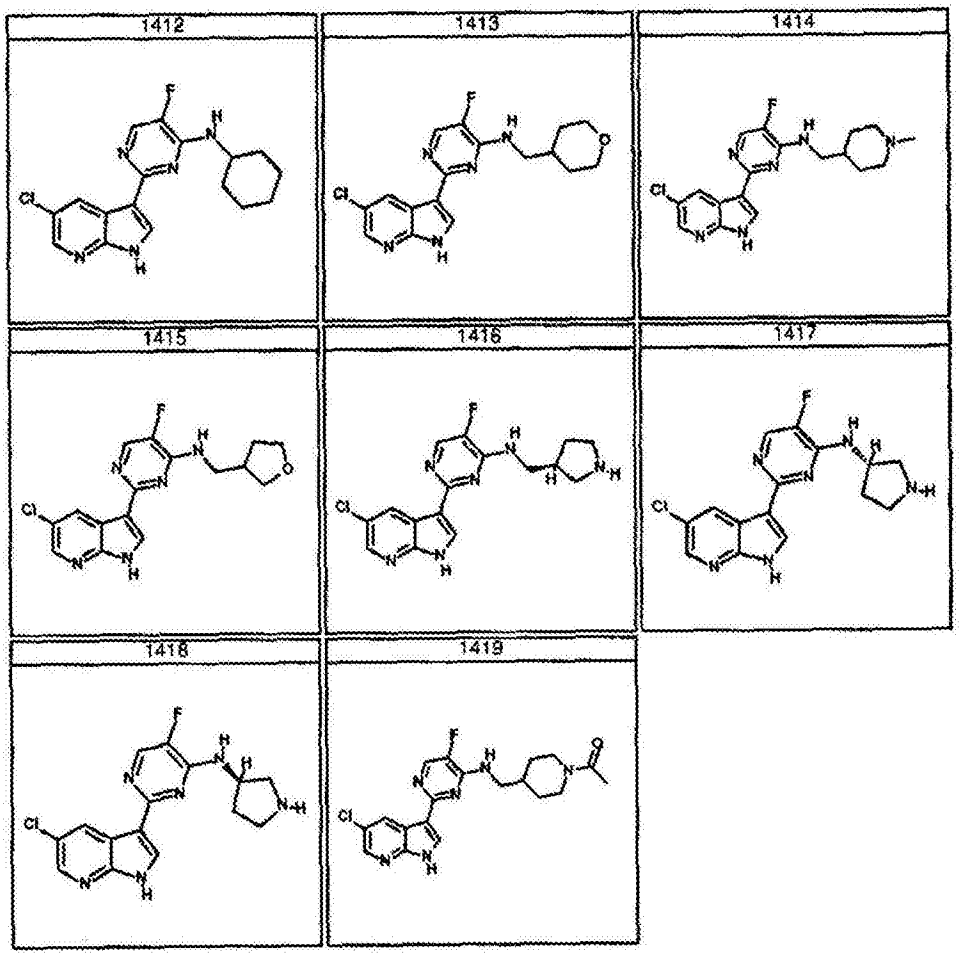


图8