



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101945869 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 12

(21) 申请号 200880126717. 3

A · 赞邦 A · 努里 D · 梅纳德

(22) 申请日 2008. 12. 19

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

(30) 优先权数据

代理人 黄革生 林柏楠

61/015, 019 2007. 12. 19 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2010. 08. 12

C07D 471/04 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2008/004208 2008. 12. 19

(87) PCT申请的公布数据

W02009/077766 EN 2009. 06. 25

(71) 申请人 癌症研究技术有限公司

地址 英国伦敦

申请人 癌症研究协会：皇家癌症医院

(72) 发明人 C · J · 斯普林格尔

D · 尼古列斯库 - 杜瓦兹

I · 尼古列斯库 - 杜瓦兹

R · 马尔雷斯

B · M · J · M · 苏耶克布耶克

权利要求书 16 页 说明书 183 页 附图 5 页

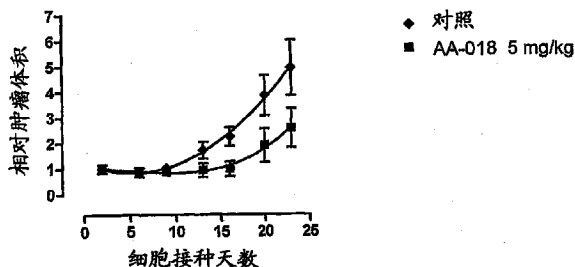
(54) 发明名称

吡啶并 [2, 3-B] 吡嗪 -8- 取代化合物及其用途

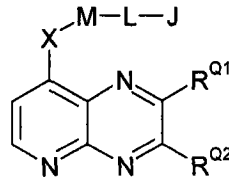
(57) 摘要

概括而言, 本发明涉及治疗增殖性障碍、癌症等的治疗性化合物领域, 更具体而言, 涉及如本文所述的某些吡啶并 [2, 3-b] 吡嗪 -8- 取代的化合物, 其尤其抑制 RAF (例如, B RAF) 活性。本发明还涉及包含这类化合物的药物组合物, 以及这类化合物和组合物的体外与体内抑制 RAF (如 BRAF) 活性、抑制受体酪氨酸激酶 (RTK) 活性、抑制细胞增殖和治疗通过抑制 RAF、RTK 等而改善的疾病与障碍、增殖性障碍如癌症 (例如结直肠癌、黑素瘤) 等的用途。

A375M 未确立的腹腔注射



1. 选自下式的化合物及其可药用盐、水合物和溶剂合物：



其中：

$-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ ；

其中：

$-R^1$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-6} 烷基，并且为未取代的或被一个或多个选自以下的基团取代： $-OH$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{11}$ 和 $-NR^{11}_2$ ，

其中 $-R^{11}$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-3} 烷基；

$-R^{1X}$ 各自独立地为被一个或多个选自 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 和 $-I$ 取代的饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基；

且

$-NR^{RA}R^{RB}$ 独立地为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶子基、哌嗪子基、吗啉代、氮杂萘子基、或二氮杂萘子基，且任选被一个或多个选自饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基的基团取代；

$-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ ；

其中：

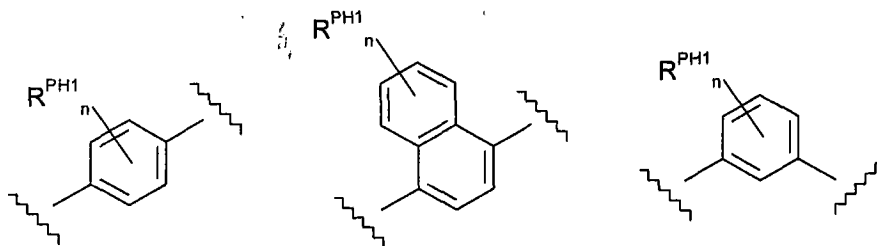
$-R^2$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-6} 烷基，并且是未取代的或被一个或多个选自以下基团取代： $-OH$ 、 $-OR^{22}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{22}$ 和 $-NR^{22}_2$ ，其中 $-R^{22}$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-3} 烷基；

$-R^{2X}$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基，被一个或多个选自 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、和 $-I$ 的基团取代；且

$-NR^{RC}R^{RD}$ 独立地为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶子基、哌嗪子基、吗啉代、氮杂萘子基或二氮杂萘子基，且任选被一个或多个选自饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基的基团取代；

$-X$ 独立地为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ ；

$-M-$ 独立地选自：



其中：

n 各自独立地为 0、1 或 2；且

R^{PH1} 各自独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^3$ 、 $-R^{3Y}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^3$ 、 $-NR^3_2$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、或 $-SR^3$ ；

其中 $-R^3$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基且 $-R^{3Y}$ 各自独立地为脂肪族 C_{2-6} 链烯基或脂肪族 C_{2-6} 炔基；

$J-L-$ 独立地选自：

$J-NR^{N1}-C(=Y)-NR^{N1}-$ ，

$J-CH_2-NR^{N1}-C(=Y)-NR^{N1}-$,
 $J-NR^{N1}-C(=Y)-NR^{N1}-CH_2-$,
 $J-NR^{N1}-C(=Y)-$,
 $J-CH_2-NR^{N1}-C(=Y)-$,
 $J-NR^{N1}-C(=Y)-CH_2-$,
 $J-CH_2-NR^{N1}-C(=Y)-CH_2-$,
 $J-CH_2-CH_2-NR^{N1}-C(=Y)-$,
 $J-NR^{N1}-C(=Y)-CH_2-CH_2-$,
 $J-NR^{N1}-C(=Y)-CH_2-NR^{N1}-$,
 $J-NR^{N1}-CH_2-NR^{N1}-C(=Y)-$,
 $J-C(=Y)-NR^{N1}-$,
 $J-CH_2-C(=Y)-NR^{N1}-$,
 $J-C(=Y)-NR^{N1}-CH_2-$,
 $J-CH_2-C(=Y)-NR^{N1}-CH_2-$,
 $J-CH_2-CH_2-C(=Y)-NR^{N1}-$,
 $J-C(=Y)-NR^{N1}-CH_2-CH_2-$,
 $J-NR^{N1}-CH_2-C(=Y)-NR^{N1}-$,
 $J-C(=Y)-NR^{N1}-CH_2-NR^{N1}-$,
 $J-C(=Y)-CH_2-NR^{N1}-$,
 $J-C(=Y)-CH_2-NR^{N1}-CH_2-$,
 $J-C(=Y)-CH_2-CH_2-NR^{N1}-$,
 $J-CH_2-C(=Y)-CH_2-NR^{N1}-$,
 $J-NR^{N1}-CH_2-C(=Y)-$,
 $J-NR^{N1}-CH_2-C(=Y)-CH_2-$,
 $J-NR^{N1}-CH_2-CH_2-C(=Y)-$,
 $J-CH_2-NR^{N1}-CH_2-C(=Y)-$,
 $J-NR^{N1}-S(=O)_2-NR^{N1}-$,
 $J-NR^{N1}-S(=O)_2-NR^{N1}-CH_2-$,
 $J-CH_2-NR^{N1}-S(=O)_2-NR^{N1}-$,
 $J-NR^{N1}-S(=O)_2-$,
 $J-NR^{N1}-S(=O)_2-CH_2-$,
 $J-CH_2-NR^{N1}-S(=O)_2-$,
 $J-CH_2-NR^{N1}-S(=O)_2-CH_2-$,
 $J-CH_2-CH_2-NR^{N1}-S(=O)_2-$,
 $J-NR^{N1}-S(=O)_2-CH_2-CH_2-$,
 $J-NR^{N1}-S(=O)_2-CH_2-NR^{N1}-$,
 $J-NR^{N1}-CH_2-NR^{N1}-S(=O)_2-$,
 $J-S(=O)_2-NR^{N1}-$,
 $J-S(=O)_2-NR^{N1}-CH_2-$,

$J-CH_2-S(=O)_2-NR^{N1}-$,
 $J-CH_2-S(=O)_2-NR^{N1}-CH_2-$,
 $J-CH_2-CH_2-S(=O)_2-NR^{N1}-$,
 $J-S(=O)_2-NR^{N1}-CH_2-CH_2-$,
 $J-S(=O)_2-NR^{N1}-CH_2-NR^{N1}-$, 和
 $J-NR^{N1}-CH_2-S(=O)_2-NR^{N1}-$;

其中:

$-R^{N1}$ 各自独立地为 $-H$ 或饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基;且

$= Y$ 各自独立地为 $= O$ 或 $= S$;且

$-J$ 独立地为苯基或 C_{5-6} 杂芳基,且任选被一个或多个选自以下的取代基取代:

$-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$,
 $-R^4$ 、 $-R^{4S}$ 、 $-R^{4A}$ 、 $-R^{4B}$ 、 $-R^{4C}$ 、 $-L^4-R^{4C}$ 、 $-Ar$ 、 $-L^4-Ar$,
 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-L^4-OH$ 、 $-L^4-OR^4$ 、 $-O-L^4-OH$ 、 $-O-L^4-OR^4$,
 $-OR^{4C}$ 、 $-O-L^4-R^{4C}$ 、 $-OAr$ 、 $-O-L^4-Ar$,
 $-SH$ 、 $-SR^4$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$,
 $-NH_2$ 、 $-NHR^{4SS}$ 、 $-R^N$,
 $-L^4-NH_2$ 、 $-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-L^4-R^N$,
 $-O-L^4-NH_2$ 、 $-O-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-O-L^4-R^N$,
 $-NH-L^4-NH_2$ 、 $-NH-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-NH-L^4-R^N$,
 $-NR^4-L^4-NH_2$ 、 $-NR^4-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-NR^4-L^4-R^N$,

其中:

$-R^4$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-6} 烷基;

$-R^{4S}$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-6} 烷基,其被一个或多个选自以下的基团取代: $-OH$ 、 $-OR^{4SS}$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^{4SS}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{4SS}$ 、 $-N(R^{4SS})_2$ 、 $-R^N$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^{4SS}$ 、 $-C(=O)N(R^{4SS})_2$ 和 $-C(=O)R^N$;

$-R^{4A}$ 各自独立地为脂肪族 C_{2-6} 链烯基;

$-R^{4B}$ 各自独立地为脂肪族 C_{2-6} 炔基;

$-R^{4C}$ 各自独立地为饱和 C_{3-6} 环烷基,其任选被一个或多个选自以下的基团取代: $-F$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 和 $-OCF_3$,

$-L^4-$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 亚烷基;

每个 $-Ar$ 为苯基或 C_{5-6} 杂芳基,其任选被一个或多个选自以下的取代基取代: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 和 $-S(=O)_2R^5$;

$-R^{4SS}$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基;

$-R^N$ 各自独立地为氮杂环丁烷子基、吡咯烷子基、哌啶子基、哌嗪子基、吗啉代、氮杂葎子基、或二氮杂葎子基,且任选被一个或多个选自饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基的基团取代;且

$-R^5$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基。

2. 根据权利要求 1 的化合物,其中 $-R^{Q1}$ 独立地为 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ 。

3. 根据权利要求 1 的化合物,其中 $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$

、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^1$ 、 $-\text{NR}_2^1$ 或 $-\text{NR}^{\text{RA}}\text{R}^{\text{RB}}$ 。

4. 根据权利要求 1 的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{Q1}}$ 独立地为 $-\text{R}^1$ 、 $-\text{R}^{1\text{X}}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{OR}^{1\text{X}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^1$ 、 $-\text{NR}_2^1$ 或 $-\text{NR}^{\text{RA}}\text{R}^{\text{RB}}$ 。

5. 根据权利要求 1 的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{Q1}}$ 独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}^1$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^1$ 、 $-\text{NR}_2^1$ 或 $-\text{NR}^{\text{RA}}\text{R}^{\text{RB}}$ 。

6. 根据权利要求 1 的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{Q1}}$ 独立地为 $-\text{R}^1$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}^1$ 、 $-\text{NR}_2^1$ 或 $-\text{NR}^{\text{RA}}\text{R}^{\text{RB}}$ 。

7. 根据权利要求 1 的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{Q1}}$ 独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}^1$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^1$ 、 $-\text{NR}_2^1$ 或 $-\text{NR}^{\text{RA}}\text{R}^{\text{RB}}$ 。

8. 根据权利要求 1 的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{Q1}}$ 独立地为 $-\text{R}^1$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^1$ 、 $-\text{NR}_2^1$ 或 $-\text{NR}^{\text{RA}}\text{R}^{\text{RB}}$ 。

9. 根据权利要求 1 的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{Q1}}$ 独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

10. 根据权利要求 1 的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{Q1}}$ 独立地为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

11. 根据权利要求 1 的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{Q1}}$ 独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

12. 根据权利要求 1 的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{Q1}}$ 独立地为 $-\text{Me}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

13. 根据权利要求 1 的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{Q1}}$ 独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

14. 根据权利要求 1 的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{Q1}}$ 独立地为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

15. 根据权利要求 1 的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{Q1}}$ 独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

16. 根据权利要求 1 的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{Q1}}$ 独立地为 $-\text{Me}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

17. 根据权利要求 1 的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{Q1}}$ 为 $-\text{OH}$ 。

18. 根据权利要求 1 至 17 的任意一项的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{Q2}}$ 独立地为 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{R}^{2\text{X}}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{OR}^{2\text{X}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^2$ 、 $-\text{NR}_2^2$ 或 $-\text{NR}^{\text{RC}}\text{R}^{\text{RD}}$ 。

19. 根据权利要求 1 至 17 的任意一项的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{Q2}}$ 独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{R}^{2\text{X}}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{OR}^{2\text{X}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^2$ 、 $-\text{NR}_2^2$ 或 $-\text{NR}^{\text{RC}}\text{R}^{\text{RD}}$ 。

20. 根据权利要求 1 至 17 的任意一项的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{Q2}}$ 独立地为 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{R}^{2\text{X}}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{OR}^{2\text{X}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^2$ 、 $-\text{NR}_2^2$ 或 $-\text{NR}^{\text{RC}}\text{R}^{\text{RD}}$ 。

21. 根据权利要求 1 至 17 的任意一项的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{Q2}}$ 独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^2$ 、 $-\text{NR}_2^2$ 或 $-\text{NR}^{\text{RC}}\text{R}^{\text{RD}}$ 。

22. 根据权利要求 1 至 17 的任意一项的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{Q2}}$ 独立地为 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^2$ 、 $-\text{NR}_2^2$ 或 $-\text{NR}^{\text{RC}}\text{R}^{\text{RD}}$ 。

23. 根据权利要求 1 至 17 的任意一项的化合物,其中 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR_2^2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

24. 根据权利要求 1 至 17 的任意一项的化合物,其中 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-R^2$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR_2^2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

25. 根据权利要求 1 至 17 的任意一项的化合物,其中 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

26. 根据权利要求 1 至 17 的任意一项的化合物,其中 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

27. 根据权利要求 1 至 17 的任意一项的化合物,其中 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

28. 根据权利要求 1 至 17 的任意一项的化合物,其中 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

29. 根据权利要求 1 至 17 的任意一项的化合物,其中 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

30. 根据权利要求 1 至 17 的任意一项的化合物,其中 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

31. 根据权利要求 1 至 17 的任意一项的化合物,其中 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

32. 根据权利要求 1 至 17 的任意一项的化合物,其中 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

33. 根据权利要求 1 至 17 的任意一项的化合物,其中 $-R^{Q2}$ 为 $-OH$ 。

34. 根据权利要求 1 的化合物,其中:

$-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR_2^1$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$;

且

$-R^{Q2}$ 独立地为 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR_2^2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$;

或者:

$-R^{Q1}$ 独立地为 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR_2^1$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$;

且

$-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR_2^2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

35. 根据权利要求 1 的化合物,其中:

$-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基;且

$-R^{Q2}$ 独立地为 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基;

或者:

$-R^{Q1}$ 独立地为 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基;且

$-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲

基 - 哌嗪子基。

36. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

-R^{Q1} 为 -OH, 且

-R^{Q2} 独立地为 -H、-Me、-NH₂、-NHMe、吗啉代或哌嗪子基或 N- 甲基 - 哌嗪子基,

或者:

-R^{Q1} 独立地为 -H、-Me、-NH₂、-NHMe、吗啉代或哌嗪子基或 N- 甲基 - 哌嗪子基, 且

-R^{Q2} 为 -OH。

37. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

-R^{Q1} 为 -OH, 且

-R^{Q2} 独立地为 -H、-Me、-NH₂、-NHMe、吗啉代或哌嗪子基或 N- 甲基 - 哌嗪子基。

38. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

-R^{Q1} 独立地为 -H、-Me、-NH₂、-NHMe、吗啉代、或哌嗪子基或 N- 甲基 - 哌嗪子基, 且

-R^{Q2} 为 -OH。

39. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

-R^{Q1} 为 -Me 或 -NH², 且

-R^{Q2} 为 -OH;

或者:

-R^{Q1} 为 -OH, 且

-R^{Q2} 为 -Me 或 -NH²。

40. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

-R^{Q1} 为 -Me 或 -NH², 且

-R^{Q2} 为 -OH。

41. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

-R^{Q1} 为 -OH, 且

-R^{Q2} 为 -Me 或 -NH²。

42. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

-R^{Q1} 为 -OH, 且

-R^{Q2} 为 -H;

或者:

-R^{Q1} 为 -H, 且

-R^{Q2} 为 -OH。

43. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

-R^{Q1} 为 -OH, 且

-R^{Q2} 为 -H。

44. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

-R^{Q1} 为 -H, 且

-R^{Q2} 为 -OH。

45. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

-R^{Q1} 为 -OH 且

$-R^{Q2}$ 为 $-OH$ 。

46. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

$-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$; 且
 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

47. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

$-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$; 且
 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

48. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

$-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基; 且
 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

49. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

$-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$; 且
 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

50. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

$-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$; 且
 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$;

或者:

$-R^{Q1}$ 独立地为 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$; 且
 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

51. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

$-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$; 且
 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

52. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

$-R^{Q1}$ 独立地为 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$; 且
 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

53. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

$-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$; 且
 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-R^2$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$; 或者:

$-R^{Q1}$ 独立地为 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$; 且
 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

54. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

$-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$; 且
 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-R^2$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

55. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

$-R^{Q1}$ 独立地为 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$; 且
 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

56. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

$-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基; 且
 $-R^{Q2}$ 独立地为 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代或哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基;

或者：

-R^{Q1} 独立地为 -Me、-NH₂、-NHMe、吗啉代或哌嗪子基或 N- 甲基 - 哌嗪子基；且

-R^{Q2} 独立地为 -H、-Me、-NH₂、-NHMe、吗啉代或哌嗪子基或 N- 甲基 - 哌嗪子基。

57. 根据权利要求 1 至 56 中的任意一项的化合物，其中 -R¹¹ 如果存在各自独立地为 -Me 或 -Et。

58. 根据权利要求 1 至 56 中的任意一项的化合物，其中 -R¹ 如果存在各自独立地为饱和脂肪族 C₁₋₆ 烷基且是未取代的。

59. 根据权利要求 1 至 56 中的任意一项的化合物，其中 -R¹ 如果存在各自独立地为饱和脂肪族 C₁₋₄ 烷基且是未取代的。

60. 根据权利要求 1 至 59 中的任意一项的化合物，其中 -R²² 如果存在各自独立地为 -Me 或 -Et。

61. 根据权利要求 1 至 59 中的任意一项的化合物，其中 -R² 如果存在各自独立地为饱和脂肪族 C₁₋₆ 烷基并且是未取代的。

62. 根据权利要求 1 至 59 中的任意一项的化合物，其中每个 -R² 如果存在各自独立地为饱和脂肪族 C₁₋₄ 烷基并且是未取代的。

63. 根据权利要求 1 至 62 中的任意一项的化合物，其中 -R^{1X} 如果存在各自独立地为饱和脂肪族 C₁₋₄ 烷基，其被一个或多个选自 -F 或 -Cl 的基团取代。

64. 根据权利要求 1 至 62 中的任意一项的化合物，其中 -R^{1X} 如果存在各自独立地为 -CF₃ 或 -CH₂Br。

65. 根据权利要求 1 至 62 中的任意一项的化合物，其中 -R^{1X} 如果存在各自独立地为 -CF₃。

66. 根据权利要求 1 至 65 中的任意一项的化合物，其中 -R^{2X} 如果存在各自独立地为饱和脂肪族 C₁₋₄ 烷基，其被一个或多个选自 -F 或 -Cl 的基团取代。

67. 根据权利要求 1 至 65 中的任意一项的化合物，其中 -R^{2X} 如果存在各自独立地为 -CF₃ 或 -CH₂Br。

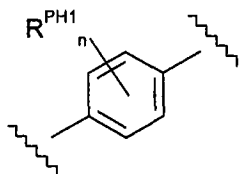
68. 根据权利要求 1 至 65 中的任意一项的化合物，其中 -R^{2X} 如果存在各自独立地为 -CF₃。

69. 根据权利要求 1 至 68 中的任意一项的化合物，其中：-NR^{RA}R^{RB} 如果存在独立地为哌啶子基、哌嗪子基或吗啉代，并且任选被一个或多个选自饱和脂肪族 C₁₋₄ 烷基的基团取代；并且 -NR^{RC}R^{RB} 如果存在独立地为哌啶子基、哌嗪子基或吗啉代，并且任选被一个或多个选自饱和脂肪族 C₁₋₄ 烷基的基团取代。

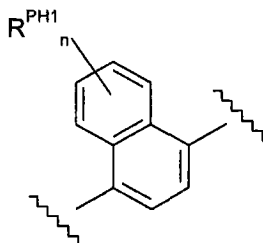
70. 根据权利要求 1 至 68 中的任意一项的化合物，其中 -X- 独立地为 -O- 或 -S-。

71. 根据权利要求 1 至 68 中的任意一项的化合物，其中 -X- 独立地为 -O-。

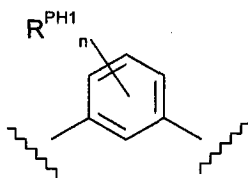
72. 根据权利要求 1 至 71 中的任意一项的化合物,其中 -M- 独立地为:



73. 根据权利要求 1 至 71 中的任意一项的化合物,其中 -M- 独立地为:



74. 根据权利要求 1 至 71 中的任意一项的化合物,其中 -M- 独立地为:

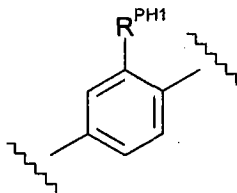


75. 根据权利要求 1 至 74 中的任意一项的化合物,其中 n 独立地为 0 或 1。

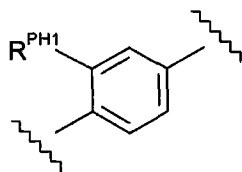
76. 根据权利要求 1 至 74 中的任意一项的化合物,其中 n 独立地为 0。

77. 根据权利要求 1 至 74 中的任意一项的化合物,其中 n 独立地为 1。

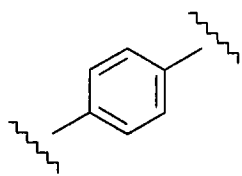
78. 根据权利要求 1 至 71 中的任意一项的化合物,其中 -M- 独立地为:



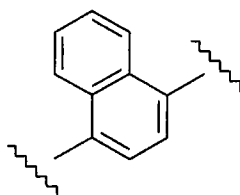
79. 根据权利要求 1 至 71 中的任意一项的化合物,其中 -M- 独立地为:



80. 根据权利要求 1 至 71 中的任意一项的化合物,其中 -M- 独立地为:



81. 根据权利要求 1 至 71 中的任意一项的化合物,其中 -M- 独立地为:

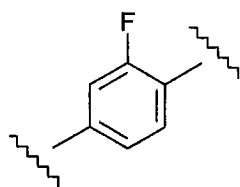


82. 根据权利要求 1 至 81 中的任意一项的化合物,其中 $-R^{PH1}$ 如果存在各自独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^3$ 、 $-SH$ 或 $-SR^3$;其中 $-R^3$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基。

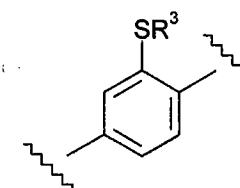
83. 根据权利要求 1 至 81 中的任意一项的化合物,其中 $-R^{PH1}$ 如果存在各自独立地为 $-F$ 或 $-SR^3$ 。

84. 根据权利要求 1 至 81 中的任意一项的化合物,其中 $-R^{PH1}$ 如果存在各自独立地为 $-F$ 或 $-SMe$ 。

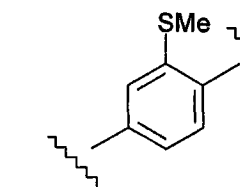
85. 根据权利要求 1 至 71 中的任意一项的化合物,其中 $-M-$ 独立地为:



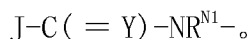
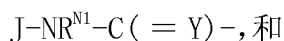
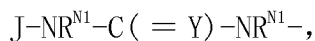
86. 根据权利要求 1 至 71 中的任意一项的化合物,其中 $-M-$ 独立地为:



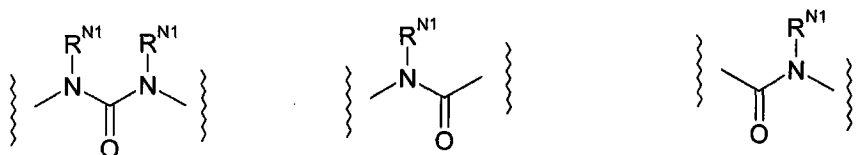
87. 根据权利要求 1 至 71 中的任意一项的化合物,其中 $-M-$ 独立地为:



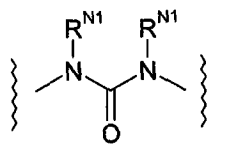
88. 根据权利要求 1 至 87 中的任意一项的化合物,其中 $J-L-$ 独立地选自:



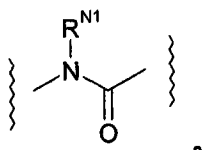
89. 根据权利要求 1 至 87 中的任意一项的化合物,其中 $-L-$ 独立地选自:



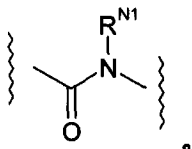
90. 根据权利要求 1 至 87 中的任意一项的化合物,其中 $-L-$ 独立地为:



91. 根据权利要求 1 至 87 中的任意一项的化合物,其中 -L- 独立地为:



92. 根据权利要求 1 至 87 中的任意一项的化合物,其中 -L- 独立地为:



93. 根据权利要求 1 至 92 中的任意一项的化合物,其中 -R^{N1} 如果存在各自独立地为 -H。

94. 根据权利要求 1 至 93 中的任意一项的化合物,其中 -J 独立地为苯基、吡唑基或吡啶基,并且任选为被取代的。

95. 根据权利要求 1 至 93 中的任意一项的化合物,其中 -J 独立地为苯基或吡唑基,并且任选为被取代的。

96. 根据权利要求 1 至 93 中的任意一项的化合物,其中 -J 独立地为苯基,并且任选为被取代的。

97. 根据权利要求 1 至 93 中的任意一项的化合物,其中 -J 独立地为吡唑基,并且任选为被取代的。

98. 根据权利要求 1 至 93 中的任意一项的化合物,其中 -J 独立地为 1H-吡唑 -5- 基,并且任选为被取代的。

99. 根据权利要求 1 至 93 中的任意一项的化合物,其中 -J 独立地为吡啶基,并且任选为被取代的。

100. 根据权利要求 1 至 93 中的任意一项的化合物,其中 -J 独立地为吡啶 -3- 基,并且任选为被取代的。

101. 根据权利要求 1 至 100 中的任意一项的化合物,其中 -J 任选被一个或多个选自以下的取代基取代:

- F、-Cl、-Br、-I、-CF₃、-OCF₃,
- R⁴、-R^{4S}、-R^{4A}、-R^{4B}、-R^{4C}、-L⁴-R^{4C}、-Ar、-L⁴-Ar,
- OH、-OR⁴、-L⁴-OH、-L⁴-OR⁴、-O-L⁴-OH、-O-L⁴-OR⁴,
- OR^{4C}、-O-L⁴-R^{4C}、-OAr、-O-L⁴-Ar,
- SH、-SR⁴、-CN、-NO₂,
- NH₂、-NHR^{4SS}、-R^N,
- L⁴-NH₂、-L⁴-NHR^{4SS}、-L⁴-R^N,
- O-L⁴-NH₂、-O-L⁴-NHR^{4SS}、-O-L⁴-R^N,

$-\text{NH}-\text{L}^4-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{L}^4-\text{NHR}^{4\text{SS}}$ 、 $-\text{NH}-\text{L}^4-\text{R}^{\text{N}}$ 、
 $-\text{NR}^4-\text{L}^4-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^4-\text{L}^4-\text{NHR}^{4\text{SS}}$ 、 $-\text{NR}^4-\text{L}^4-\text{R}^{\text{N}}$ 。

102. 根据权利要求 1 至 100 中的任意一项的化合物,其中 -J 任选被一个或多个选自以下的取代基取代:

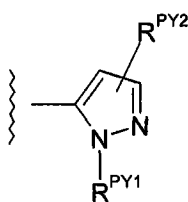
$-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、
 $-\text{R}^4$ 、 $-\text{R}^{4\text{S}}$ 、 $-\text{R}^{4\text{A}}$ 、 $-\text{R}^{4\text{B}}$ 、 $-\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $-\text{L}^4-\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $-\text{Ar}$ 、 $-\text{L}^4-\text{Ar}$ 、
 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{L}^4-\text{OH}$ 、 $-\text{L}^4-\text{OR}^4$ 、 $-\text{O}-\text{L}^4-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{L}^4-\text{OR}^4$ 、
 $-\text{OR}^{4\text{C}}$ 、 $-\text{O}-\text{L}^4-\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $-\text{OAr}$ 、 $-\text{O}-\text{L}^4-\text{Ar}$ 、
 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{4\text{SS}}$ 、 $-\text{R}^{\text{N}}$ 、
 $-\text{L}^4-\text{NH}_2$ 、 $-\text{L}^4-\text{NHR}^{4\text{SS}}$ 、 $-\text{L}^4-\text{R}^{\text{N}}$ 、
 $-\text{O}-\text{L}^4-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-\text{L}^4-\text{NHR}^{4\text{SS}}$ 、 $-\text{O}-\text{L}^4-\text{R}^{\text{N}}$ 、
 $-\text{NH}-\text{L}^4-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{L}^4-\text{NHR}^{4\text{SS}}$ 、 $-\text{NH}-\text{L}^4-\text{R}^{\text{N}}$ 、
 $-\text{NR}^4-\text{L}^4-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^4-\text{L}^4-\text{NHR}^{4\text{SS}}$ 和 $-\text{NR}^4-\text{L}^4-\text{R}^{\text{N}}$ 。

103. 根据权利要求 1 至 100 中的任意一项的化合物,其中 -J 任选被一个或多个选自以下的取代基取代: $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{R}^4$ 、 $-\text{Ar}$ 、 $-\text{L}^4-\text{Ar}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OAr}$ 、 $-\text{O}-\text{L}^4-\text{Ar}$ 。

104. 根据权利要求 1 至 103 中的任意一项的化合物,其中 -Ar 如果存在各自独立地为苯基或吡啶基,其任选被一个或多个选自以下的取代基取代: $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^5$ 。

105. 根据权利要求 1 至 100 中的任意一项的化合物,其中 -J 任选被一个或多个选自以下的取代基取代: $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{R}^4$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 和 $-\text{Ph}$,其中 $-\text{R}^4$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基;并且每个 $-\text{Ph}$ 表示任选被一个或多个选自以下的取代基取代的苯基: $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$,其中 $-\text{R}^5$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基。

106. 根据权利要求 1 至 93 中的任意一项的化合物,其中 -J 独立地为:



其中:

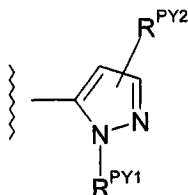
$-\text{R}^{\text{PY1}}$ 独立地选自 $-\text{R}^4$ 、 $-\text{R}^{4\text{S}}$ 、 $-\text{R}^{4\text{A}}$ 、 $-\text{R}^{4\text{B}}$ 、 $-\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $-\text{L}^4-\text{R}^{4\text{C}}$ 、 $-\text{Ar}$ 和 $-\text{L}^4-\text{Ar}$;且
 $-\text{R}^{\text{PY2}}$ 独立地为 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{R}^4$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 和 $-\text{Ar}$ 。

107. 根据权利要求 106 的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{PY1}}$ 独立地为 $-\text{Ar}$ 。

108. 根据权利要求 106 的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{PY1}}$ 独立地为苯基或 C_{5-6} 杂芳基,且任选被一个或多个选自以下的取代基取代: $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^5$ 。

109. 根据权利要求 106 的化合物,其中 $-\text{R}^{\text{PY1}}$ 独立地为苯基或吡啶基,且任选被一个或多个选自以下的取代基取代: $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^5$ 。

110. 根据权利要求 1 至 93 中的任意一项的化合物,其中 -J 独立地为:



其中：

-R^{PY1} 独立地为苯基或 C₅₋₆ 杂芳基，并且任选被一个或多个选自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-R⁵、-OH、-OR⁵、-CF₃、-OCF₃，其中 -R⁵ 各自独立地为饱和脂肪族 C₁₋₄ 烷基；

-R^{PY2} 独立地为 -F、-Cl、-Br、-I、-R⁴、-OH、-OR⁴、-CF₃、-OCF₃ 和 -Ph，其中 -R⁴ 各自独立地为饱和脂肪族 C₁₋₄ 烷基。

111. 根据权利要求 106 至 110 中的任意一项的化合物，其中 -R^{PY1} 独立地为苯基或吡啶基，并且任选被一个或多个选自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-R⁵、-OH、-OR⁵、-CF₃、-OCF₃。

112. 根据权利要求 106 至 110 中的任意一项的化合物，其中 -R^{PY1} 独立地为苯基，并且任选被一个或多个选自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-R⁵、-OH、-OR⁵、-CF₃、-OCF₃。

113. 根据权利要求 106 至 110 中的任意一项的化合物，其中 -R^{PY1} 独立地为苯基，并且任选被一个或多个选自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-R⁵、-OH、-OR⁵。

114. 根据权利要求 106 至 110 中的任意一项的化合物，其中 -R^{PY1} 独立地为苯基，并且任选被一个或多个选自 -R⁵ 的取代基取代。

115. 根据权利要求 106 至 110 中的任意一项的化合物，其中 -R^{PY1} 独立地为吡啶基，并且任选被一个或多个选自以下的取代基取代：-F、-Cl、-Br、-I、-R⁵、-OH、-OR⁵、-CF₃、-OCF₃。

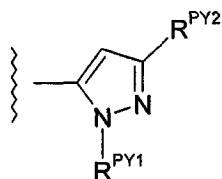
116. 根据权利要求 106 至 110 中的任意一项的化合物，其中 -R^{PY1} 独立地为吡啶基，并且任选被一个或多个选自 -OH 和 -OR⁵ 的取代基取代。

117. 根据权利要求 106 至 116 中的任意一项的化合物，其中每个 -R⁵ 如果存在均为 -Me。

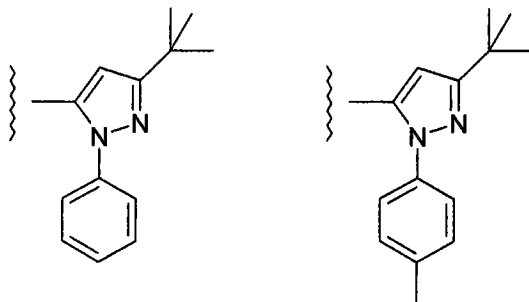
118. 根据权利要求 106 至 117 中的任意一项的化合物，其中 -R^{PY2} 独立地为 -R⁴。

119. 根据权利要求 106 至 117 中的任意一项的化合物，其中 -R^{PY2} 独立地为 -tBu。

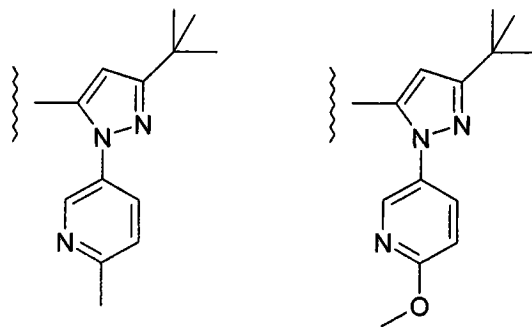
120. 根据权利要求 1 至 93 中的任意一项的化合物，其中 -J 独立地为：



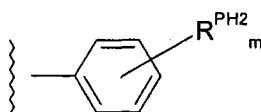
121. 根据权利要求 1 至 93 中的任意一项的化合物，其中 -J 独立地选自：



122. 根据权利要求 1 至 93 中的任意一项的化合物,其中 -J 独立地选自:



123. 根据权利要求 1 至 93 中的任意一项的化合物,其中 -J 独立地为:



其中:

m 独立地为 0、1、2 或 3;

$-R^{PH2}$ 各自独立地选自:

-F、-Cl、-Br、-I、-CF₃、-OCF₃,
 $-R^4$ 、 $-R^{4S}$ 、 $-R^{4A}$ 、 $-R^{4B}$ 、 $-R^{4C}$ 、 $-L^4-R^{4C}$ 、-Ar、 $-L^4-Ar$,
 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-L^4-OH$ 、 $-L^4-OR^4$ 、 $-O-L^4-OH$ 、 $-O-L^4-OR^4$,
 $-OR^{4C}$ 、 $-O-L^4-R^{4C}$ 、-OAr、 $-O-L^4-Ar$,
 $-SH$ 、 $-SR^4$ 、-CN、-NO₂,
 $-NH_2$ 、 $-NHR^{4SS}$ 、 $-R^N$,
 $-L^4-NH_2$ 、 $-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-L^4-R^N$,
 $-O-L^4-NH_2$ 、 $-O-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-O-L^4-R^N$,
 $-NH-L^4-NH_2$ 、 $-NH-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-NH-L^4-R^N$,
 $-NR^4-L^4-NH_2$ 、 $-NR^4-L^4-NHR^{4SS}$ 和 $-NR^4-L^4-R^N$ 。

124. 根据权利要求 123 的化合物,其中 $-R^{PH2}$ 如果存在各自独立地选自:

-F、-Cl、-Br、-I、-CF₃、-OCF₃,
 $-R^4$ 、 $-R^{4S}$ 、 $-R^{4A}$ 、 $-R^{4B}$ 、 $-R^{4C}$ 、 $-L^4-R^{4C}$ 、-Ar、 $-L^4-Ar$,
 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-L^4-OH$ 、 $-L^4-OR^4$ 、 $-O-L^4-OH$ 、 $-O-L^4-OR^4$,
 $-OR^{4C}$ 、 $-O-L^4-R^{4C}$ 、-OAr、 $-O-L^4-Ar$,
 $-NH_2$ 、 $-NHR^{4SS}$ 、 $-R^N$,
 $-L^4-NH_2$ 、 $-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-L^4-R^N$,
 $-O-L^4-NH_2$ 、 $-O-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-O-L^4-R^N$,
 $-NH-L^4-NH_2$ 、 $-NH-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-NH-L^4-R^N$,
 $-NR^4-L^4-NH_2$ 、 $-NR^4-L^4-NHR^{4SS}$ 和 $-NR^4-L^4-R^N$ 。

125. 根据权利要求 123 的化合物,其中 $-R^{PH2}$ 如果存在各自独立地选自:

-F、-Cl、-Br、-I、-CF₃、-OCF₃,
 $-R^4$ 、 $-R^{4S}$ 、-Ar、 $-L^4-Ar$,

-OH、-OR⁴、-OAr、-O-L⁴-Ar、-L⁴-OH、-L⁴-OR⁴、-O-L⁴-OH、-O-L⁴-OR⁴，
 -NH₂、-NHR^{4SS}、-R^N，
 -L⁴-NH₂、-L⁴-NHR^{4SS}、-L⁴-R^N，
 -O-L⁴-NH₂、-O-L⁴-NHR^{4SS}、-O-L⁴-R^N，
 -NH-L⁴-NH₂、-NH-L⁴-NHR^{4SS}、-NH-L⁴-R^N，
 -NR⁴-L⁴-NH₂、-NR⁴-L⁴-NHR^{4SS} 和 -NR⁴-L⁴-R^N。

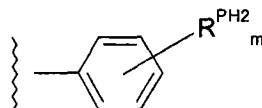
126. 根据权利要求 123 的化合物，其中 -R^{PH2} 如果存在各自独立地选自：

-F、-Cl、-Br、-I、-CF₃、-OCF₃，
 -R⁴、-R^{4S}、-Ar、-L⁴-Ar，
 -OH、-OR⁴、-OAr、-O-L⁴-Ar，
 -NH₂、-NHR^{4SS} 和 -R^N。

127. 根据权利要求 123 的化合物，其中 -R^{PH2} 如果存在各自独立地选自：

-F、-Cl、-Br、-I、-CF₃、-OCF₃，
 -R⁴、-R^{4S}，
 -OH、-OR⁴，
 -NH₂、-NHR^{4SS} 和 -R^N。

128. 根据权利要求 1 至 93 中的任意一项的化合物，其中 -J 独立地为：



其中：

m 独立地为 0、1、2 或 3；

-R^{PH2} 各自独立地为 -F、-Cl、-Br、-I、-R⁴、-OH、-OR⁴、-CF₃ 或 -OCF₃，其中 -R⁴ 各自独立地为饱和脂肪族 C₁₋₄ 烷基。

129. 根据权利要求 123 至 128 中的任意一项的化合物，其中 m 独立地为 0、1 或 2。

130. 根据权利要求 123 至 128 中的任意一项的化合物，其中 m 独立地为 1 或 2。

131. 根据权利要求 123 至 128 中的任意一项的化合物，其中 m 独立地为 1。

132. 根据权利要求 123 至 128 中的任意一项的化合物，其中 m 独立地为 2。

133. 根据权利要求 123 至 132 中的任意一项的化合物，其中 -R^{PH2} 如果存在各自独立地为 -F、-Cl、-tBu、-CF₃ 或 -OCF₃。

134. 根据权利要求 1 的化合物，其选自编号 AA-001 至 AA-100 的化合物及其可药用盐、水合物和溶剂合物。

135. 药物组合物，其包含根据权利要求 1 至 134 的任意一项的化合物和可药用载体或稀释剂。

136. 制备药物组合物的方法，其包含将根据权利要求 1 至 134 的任意一项的化合物与可药用载体或稀释剂相混合的步骤。

137. 根据权利要求 1 至 134 的任意一项的化合物，其用于通过疗法对人体或动物体的

治疗方法中。

138. 根据权利要求 1 至 134 中的任意一项的化合物,其用于通过 RAF(例如,B-RAF)功能的抑制而得到改善的疾病或障碍的治疗方法中。

139. 根据权利要求 1 至 134 中的任意一项的化合物,其用于增殖性障碍的治疗方法中。

140. 根据权利要求 1 至 134 中的任意一项的化合物,其用于癌症治疗的方法中。

141. 根据权利要求 1 至 134 中的任意一项的化合物,其用于黑素瘤治疗的方法中。

142. 根据权利要求 1 至 134 中的任意一项的化合物,其用于结直肠癌的治疗方法中。

143. 根据权利要求 1 至 134 的任意一项的化合物在制备用于治疗通过抑制 RAF(例如,B-RAF)功能而改善的疾病或障碍的药物中的用途。

144. 根据权利要求 1 至 134 的任意一项的化合物在制备用于治疗增殖性障碍的药物中的用途。

145. 根据权利要求 1 至 134 的任意一项的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

146. 根据权利要求 1 至 134 的任意一项的化合物在制备用于治疗黑素瘤的药物中的用途。

147. 根据权利要求 1 至 134 的任意一项的化合物在制备用于治疗结直肠癌的药物中的用途。

148. 通过抑制 RAF(例如,B-RAF)功能而改善的疾病或障碍的治疗方法,其包括给需要治疗的个体施用治疗有效量的根据权利要求 1 至 134 的任意一项的化合物。

149. 增殖性障碍的治疗方法,其包括给需要治疗的个体施用治疗有效量的根据权利要求 1 至 134 的任意一项的化合物。

150. 癌症的治疗方法,其包括给需要治疗的个体施用治疗有效量的根据权利要求 1 至 134 的任意一项的化合物。

151. 黑色素瘤的治疗方法,其包括给需要治疗的个体施用治疗有效量的根据权利要求 1 至 134 的任意一项的化合物。

152. 结直肠癌的治疗方法,其包括给需要治疗的个体施用治疗有效量的根据权利要求 1 至 134 的任意一项的化合物。

153. 体外或体内抑制 RAF(例如,B-RAF)功能的方法,其包含将 RAF(例如,B-RAF)与有效量的根据权利要求 1 至 134 的任意一项的化合物相接触。

154. 体外或体内抑制细胞中的 RAF(例如,B-RAF)功能的方法,其包含将细胞与有效量的根据权利要求 1 至 134 的任意一项的化合物相接触。

155. 体外或体内抑制细胞增殖、抑制细胞周期进展、促进细胞凋亡的方法或这些方法的一种或多种的组合,其包括将细胞与有效量的根据权利要求 1 至 134 的任意一项化合物相接触。

吡啶并 [2,3-B] 吡嗪 -8- 取代化合物及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请涉及 2007 年 12 月 19 日提交的美国临时专利申请号 61/015,019, 其内容整体引入本文作为参考。

技术领域

[0003] 概括而言, 本发明涉及治疗增殖性障碍、癌症等的治疗性化合物领域, 更具体而言, 涉及如本文所述的某些吡啶并 [2,3-b] 吡嗪 -8- 取代化合物, 其尤其抑制 RAF (例如, B-RAF) 活性。本发明还涉及包含这类化合物的药物组合物, 以及这类化合物和组合物的体外与体内抑制 RAF (如 BRAF) 活性、抑制受体酪氨酸激酶 (RTK) 活性、抑制细胞增殖和治疗通过抑制 RAF、RTK 等而改善的疾病与障碍、增殖性障碍如癌症 (例如结直肠癌、黑素瘤) 等的用途。

技术背景

[0004] 本文引用了许多专利和出版物, 目的是为了更充分地描述和公开本发明及本发明所属领域的现状。这些参考文献各自整体引入本文作为参考, 如同单独的参考文献各自被具体和分别地引入作为参考一样。

[0005] 在本说明书、包括随后的权利要求书全篇中, 除非上下文另有要求, 词语“包含”应被理解为隐含包括所述的整体或步骤或者整体或步骤的集合, 但是不排除任意其它整体或步骤或者整体或步骤的集合。

[0006] 必须注意, 正如说明书和所附的权利要求书中所使用的, 措辞“一种”和“该”包括单数和复数指示物, 上下文另有明确说明除外。因而例如, 对“一种药物载体”的称谓包括两种或多种这类载体的混合物, 等等。

[0007] 范围在本文中经常被表示为“约”一个特定数值和 / 或至“约”另一特定数值。在表示这样一种范围时, 另一实施方案包括一个特定数值和 / 或至另一特定数值。与之相似, 在利用先行词“约”近似地表示数值时, 应当理解为该特定数值构成另一实施方案。

[0008] 本说明书包括可用于理解本发明的信息。这不是承认本文提供的任何信息是现有技术或与本要求的发明相关, 或任何具体或含蓄引用的公开是现有技术。

[0009] RAF、增殖性障碍和癌症

[0010] 直接或间接控制细胞生长和分化的基因中的突变通常被认为是癌症的主要原因。恶性肿瘤通过一系列逐步的进行性变化发展而来, 这些变化导致癌细胞的生长控制特性的丧失, 即连续的不受控的增殖, 还导致侵袭周围组织的能力和转移至不同器官部位的能力。严格受控的体外研究已经帮助限定了鉴别正常细胞与瘤细胞生长的因素, 并且已经鉴定了控制细胞生长和分化的特异性蛋白质。

[0011] RAF 是 ras GTP 酶的关键的下游靶点, 介导由 raf-MEK-ERK 组成的 MAP 激酶级联的活化。被活化的 ERK 是这样一种激酶: 它随后靶向于一些负责介导 (除其它外) 该途径的生长、存活和转录功能的蛋白质。它们包括转录因子 ELK1、C-JUN、Ets 家族 (包括 Ets 1、2

和 7) 和 FOS 家族。ras-raf-MEK-ERK 信号转导途径响应于很多细胞刺激物而活化,所述细胞刺激物包括生长因子如 EGF、PDGF、KGF 等。因为该途径是生长因子作用的主要靶点,所以已经发现 raf-MEK-ERK 的活性在很多因子依赖性肿瘤中上调。在全部肿瘤中约有 20% 经历了某一种 ras 蛋白的活化突变,这一观察结果表明该途径在肿瘤发生中有更为广泛的重要性。越来越多的证据表明,在人类肿瘤中也发生了该途径的其它组分的活化突变。对 RAF 来说就是如此。

[0012] RAF 癌基因家族包括三种高度保守的基因,称为 A-RAF、B-RAF 和 C-RAF (也称为 Raf-1)。RAF 基因编码蛋白激酶,该蛋白激酶被认为在调节细胞增殖的信号转导过程中起重要的调节作用。RAF 基因编码高度保守的丝氨酸-苏氨酸-特异性蛋白激酶,它们在与 Ras 小型鸟嘌呤-核苷酸结合蛋白直接结合后被募集到质膜,这是 RAF 活化中的最初事件。RAF 蛋白是信号转导途径的一部分,该途径被认为包括受体酪氨酸激酶、p21 Ras、RAF 蛋白激酶、Mek1 (ERK 激活物或 MAPKK) 激酶和 ERK (MAPK) 激酶,它们最终使若干细胞底物、包括转录因子磷酸化。通过这种途径进行的信号转导能够在不同细胞背景中介导分化、增殖或致癌性转化。因而,RAF 激酶被认为在正常细胞信号转导途径中起着基础性的作用,使得大量生长因子与它们的净效应(即细胞增殖)偶联。由于 RAF 蛋白是 ras 蛋白功能的直接的下游效应子,所以针对 RAF 激酶的治疗被认为可用于治疗 ras- 依赖性的肿瘤。

[0013] RAF 激酶受到差异性的调节和表达。C-RAF 被最充分地鉴别,其在已经检查过的所有器官和所有细胞系中都表达。A-RAF 和 B-RAF 似乎也是无所不在的,但最多是在泌尿生殖组织和脑组织中分别进行高表达。由于 B-RAF 在神经组织中高表达,因此一度曾经认为其仅限于这些组织,但是后来发现其表达是更为广泛的。尽管所有 RAF 蛋白都能与活化的 Ras 结合,但是 B-raf 最强烈地被致癌性 Ras 激活,并且可能是转化细胞中致癌性 Ras 的主要靶点。

[0014] 最近的证据表明, B-RAF 的突变性活化见于一些不同的肿瘤,包括 65% 以上的恶性黑素瘤、10% 以上的结直肠癌 (Davies, H., 等人, 2002, Nature, 第 417 卷, 第 949-954 页; Rajagopalan, H. 等人, 2002, Nature, 第 418 卷, 第 934 页)、卵巢癌 (Singer, G., 等人, 2003, J. Natl. Cancer Inst., 第 95 卷, 第 484-486 页) 和乳头状甲状腺癌 (Brose, M., 等人, 2002, Cancer Res., 第 62 卷, 第 6997-7000 页; Cohen, Y., 等人, 2003, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 第 44 卷, 第 2876-2878 页)。已经在不同的肿瘤中鉴定了多种不同的 B-RAF 突变,最常见的是在所谓的激酶结构域活化域中的 V600E 突变 (Davies, H., 等人, 2002, Nature, 第 417 卷, 第 949-954 页)。

[0015] 其它所发现与人类癌症有关的 B-RAF 突变可能不是必然直接激活 B-RAF, 但是的确上调 ras-raf-MEK-ERK 途径的活性, 其机理尚未充分了解, 但可能牵涉与其它 RAF 同工型如 A-RAF 的通讯 (Wan, P., 等人, 2004, Cell, 第 116 卷, 第 855-867 页)。在这类情况下, RAF 活性的抑制仍然是癌症治疗中的有益目标。

[0016] 除了 B-RAF 与某些癌症之间的联系以外, 尚有大量证据表明更加广泛的抑制 RAF 活性可能作为抗肿瘤疗法是有益的。在 B-RAF 水平上阻断该途径将有效抵抗由致瘤的 ras 突变所导致的该途径的上调, 并且在经由该途径响应生长因子作用的肿瘤中也是有效的。果蝇 (*Drosophila*) 和线虫 (*C. elegans*) 中的遗传证据表明, RAF 同系物对于分化的 ras 依赖性作用是必需的 (Dickson, B., 等人, 1993, Nature, 第 360 卷, 第 600-603 页)。向 NIH3T3

细胞引入组成型活化的 MEK 能够产生转化作用,而显性阴性的 MEK 蛋白表达能够抑制 ras 转化细胞系的肿瘤发生 (Mansour, S. J., 等人,1994, Science, 第 265 卷,第 966-970 页; Cowely, S., 等人,1994, Cell, 第 77 卷,第 841-852 页)。还发现显性阴性的 raf 蛋白的表达抑制 ras 依赖性的信号转导,如同使用反义寡核苷酸构建体抑制 raf 表达那样 (Koch, W., 等人,1991, Nature, 第 349 卷,第 426-428 页;Bruder, T. T., 等人,1992, Genes and Development, 第 6 卷,第 545-556 页)。

[0017] 这种证据及其它证据提示,抑制 RAF (例如 B-RAF) 活性将有益于治疗癌症,抑制 RAF (如 B-RAF) 活性可能特别有益于含有组成型活化的 B-raf 突变的那些癌症。

[0018] raf-MEK-ERK 途径在很多受体和刺激物的下游发挥功能,表明在细胞功能的调节中具有广泛作用。出于这种原因,RAF 抑制剂可应用于与经由该途径上调的信号转导有关的其它疾病状况。raf-MEK-ERK 途径还是非转化细胞对生长因子作用的正常响应的重要组分。因此,RAF 抑制剂可用于其中存在不适宜的或过度的正常组织增殖的疾病中。这些疾病包括但不限于肾小球性肾炎和银屑病。以 RAF 作为一部分的细胞信号转导途径也参与特征为 T-细胞增殖 (T-细胞活化和生长) 的炎症障碍,例如组织移植排斥、内毒素性休克和肾小球肾炎。

[0019] RAF (如 B-RAF) 已经显示是过度增殖障碍例如癌症中的有效治疗靶点。RAF (如 B-RAF) 的活化形式能够转化哺乳动物细胞,使它们呈现出癌细胞的特征,并且这些细胞的生长变得依赖于突变型 RAF (如 B-RAF) 蛋白。在表达 RAF (如 B-RAF) 突变形式的人类癌细胞系中对 RAF (如 B-RAF) 活性的抑制阻滞了它们的生长,并最终诱导其死亡。

[0020] 血管生成

[0021] 慢性增殖疾病经常伴有明显的血管生成,所述血管生成促进和 / 或维持炎性和 / 或增殖性状态,或者它们通过血管的侵袭性增殖引起组织破坏 (Folkman, 1997, EXS, 第 79 卷,第 1-81 页;Folkman, 1995, Nature Medicine, 第 1 卷,第 27-31 页;Folkman 和 Shing, 1992, J. Biol. Chem., 第 267 卷,第 10931 页)。

[0022] 血管生成通常用于描述新的或替代性的血管的形成,或者新生血管形成。这是一种必要的和正常的生理过程,通过其在胚胎中建立脉管系统。在大多数正常的成年组织中,除了排卵、月经和伤口愈合的部位外,通常不发生血管生成。然而,很多疾病的特征在于持续和失控的血管生成。例如,在关节炎中,新的毛细血管侵袭关节并破坏软骨 (Colville-Nash 和 Scott, 1992, Ann. Rhum. Dis., 第 51 卷,第 919 页)。在糖尿病 (以及很多不同的眼科疾病) 中,新的血管侵袭黄斑或视网膜或者其它眼部结构,并且可以导致失明 (Brooks 等人, 1994, Cell, 第 79 卷,第 1157 页)。已经将动脉粥样硬化的过程与血管生成相联系 (Kahlon 等人, 1992, Can. J. Cardiol., 第 8 卷,第 60 页)。已经发现肿瘤生长和转移是血管生成-依赖性的 (Folkman, 1992, Cancer Biol., 第 3 卷,第 65 页;Denekamp, 1993, Br. J. Rad., 第 66 卷,第 181 页;Fidler 和 Ellis, 1994, Cell, 第 79 卷,第 185 页)。

[0023] 对重要疾病中牵涉血管生成的认识已经伴随着鉴定和开发血管生成抑制剂的研究而发展。这些抑制剂通常按照对血管生成级联中的不同靶点的响应进行分类,例如内皮细胞通过血管生成信号的活化;降解酶类的合成和释放;内皮细胞迁移;内皮细胞的增殖;和毛细血管的形成。因此,血管生成在多个阶段发生,并且已经努力去发现和开发阻断这些不同阶段的血管生成的化合物。

[0024] 有些出版物教导了通过不同机理发挥作用的血管生成抑制剂在以下疾病中是有益的,例如癌症和转移 (O'Reilly 等人,1994,Cell,第 79 卷,第 315 页;Ingber 等人,1990,Nature,第 348 卷,第 555 页)、眼病 (Friedlander 等人,1995,Science,第 270 卷,第 1500 页)、关节炎 (Peacock 等人,1992,J. Exp. Med.,第 175 卷,第 1135 页;Peacock 等人,1995,Cell. Immun.,第 160 卷,第 178 页) 和血管瘤 (Taraboletti 等人,1995,J. Natl. Cancer Inst.,第 87 卷,第 293 页)。

[0025] RTK

[0026] 受体酪氨酸激酶 (RTK) 在生物化学信号跨越细胞质膜的传递中是重要的。这些跨膜分子特征性地包括通过质膜中的区段与胞内酪氨酸激酶结构域连接的胞外配体结合结构域。配体与受体的结合导致刺激与受体有关的酪氨酸激酶活性,引起受体和其它胞内蛋白质的酪氨酸残基的磷酸化,导致多种细胞响应。迄今为止,已经鉴定了至少十九种通过氨基酸序列同源性定义的不同的 RTK 亚家族。

[0027] EGFR

[0028] 信号转导性多肽的成纤维细胞生长因子 (FGF) 家族调节不同的生理功能集合,包括有丝分裂、创伤愈合、细胞分化与血管生成以及发育。正常的和恶性的细胞生长及增殖都受到这些细胞外信号转导分子局部浓度变化的影响,所述分子充当自分泌和旁分泌因子。自分泌 FGF 信号转导在类固醇激素 - 依赖的癌症进展中和对于非激素依赖状态特别重要 (Powers 等人,2000,Endocr. Relat. Cancer,第 7 卷,第 165-197 页)。

[0029] FGF 和它们的受体在若干组织和细胞系中表达水平增加,过度表达被认为促进了恶性表型。此外,一些癌基因是编码生长因子受体的基因的同源基因,在人胰腺癌中存在 FGF- 依赖性信号转导异常活化的可能性 (Ozawa 等人,2001,Teratog. Carcinog. Mutagen.,第 21 卷,第 27-44 页)。

[0030] 两种原型成员是酸性成纤维细胞生长因子 (aFGF 或 FGF1) 和碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF 或 FGF2),迄今,已经鉴定了至少二十种不同的 FGF 家族成员。细胞对 FGF 的响应通过四种类型的高亲和性跨膜酪氨酸 - 激酶成纤维细胞生长因子受体传递,其编号为 1 至 4 (FGFR-1 至 FGFR-4)。一旦配体结合,受体就二聚化并使特异性的胞质酪氨酸残基发生自磷酸化或转磷酸作用,以传递细胞内信号,并最终到达核转录因子的效应子。

[0031] FGFR-1 途径的中断应当影响肿瘤细胞增殖,因为这种激酶除了增殖的内皮细胞以外还在很多肿瘤类型中被活化。在与肿瘤有关的脉管系统中 FGFR-1 的过表达和活化已经提示了这些分子在肿瘤血管生成中的作用。

[0032] FGFR-2 对酸性和 / 或碱性成纤维细胞生长因子以及角化细胞生长因子配体具有高亲和性。FGFR-2 还在成骨细胞生长和分化期间传送 FGF 的强效的成骨效应。FGFR-2 中引起复杂的功能改变的突变被证明诱导颅缝的异常骨化 (颅缝早闭),这意味着 FGFR 信号转导在膜内骨生成中起主要作用。例如,在以过早的颅缝骨化为特征的阿佩尔 (AP) 综合征中,大多数情况都与 FGFR-2 中引起功能获得性的点突变有关 (Lemonnier 等人,2001,J. Bone Miner. Res.,第 16 卷,第 832-845 页)。

[0033] 人骨骼发育中的若干严重异常,包括阿佩尔、克鲁宗、Jackson-Weiss、Beare-Stevenson cutis gyrate 和斐弗综合征在内,都与 FGFR-2 发生突变有关。大多数 (如果不是全部的话) 斐弗综合征 (PS) 也是由 FGFR-2 基因的新生突变所导致 (Meyers 等

人,1996, Am. J. Hum. Genet., 第 58 卷,第 491-498 页;Plomp 等人,1998, Am. J. Med. Genet., 第 75 卷,245-251),最近发现,FGFR-2 中的突变打破了控制配体特异性的基本规则之一。也就是说,成纤维细胞生长因子受体的两种突变体剪接形式 FGFR2c 和 FGFR2b 已经获得了与非典型的 FGF 配体结合和被其活化的能力。这种配体特异性的丧失引起异常的信号转导,提示这些疾病综合征的严重表型源自 FGFR-2 的异位配体依赖性活化 (Yu 等人,2000, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 第 97 卷,第 14536-14541 页)。

[0034] FGFR-3 受体酪氨酸激酶的活化突变(例如染色体易位或点突变)产生失控的、组成型活化的 FGFR-3 受体,它们在多发性骨髓瘤和膀胱癌与宫颈癌中有牵连 (Powers, C. J., 等人,2000, Endocr. Rel. Cancer, 第 7 卷,第 165 页)。因此,FGFR-3 抑制将用于治疗多发性骨髓瘤、膀胱癌与宫颈癌。

[0035] VEGFR

[0036] 血管内皮生长因子 (VEGF) 是一种多肽,在体外是促内皮细胞有丝分裂的,在体内刺激血管生成的响应。也已经将 VEGF 与不适当的血管生成相联系 (Pinedo, H. M., 等人,2000, The Oncologist, 第 5 卷 (90001), 第 1-2 页)。VEGFR 是蛋白酪氨酸激酶 (PTK)。PTK 催化参与调节细胞生长和分化的蛋白质中特异性酪氨酸残基的磷酸化 (Wilks, A. F., 1990, Progress in Growth Factor Research, 第 2 卷,第 97-111 页;Courtneidge, S. A., 1993, Dev. Suppl. 1, 第 57-64 页;Cooper, J. A., 1994, Semin. Cell Biol., 第 5(6) 卷,第 377-387 页;Paulson, R. F., 1995, Semin. Immunol., 第 7(4) 卷,第 267-277 页;Chan, A. C., 1996, Curr. Opin. Immunol., 第 8(3) 卷,第 394-401 页)。

[0037] 已经鉴定了 VEGF 的三种 PTK 受体:VEGFR-1 (Flt-1)、VEGFR-2 (Flk-1 或 KDR) 和 VEGFR-3 (Flt-4)。这些受体参与血管生成,并参与信号转导 (Mustonen, T., 等人,1995, J. Cell Biol., 第 129 卷,第 895-898 页)。

[0038] 特别感兴趣的是 VEGFR-2,它是一种跨膜受体 PTK,主要在内皮细胞中表达。VEGFR-2 被 VEGF 所活化是启动肿瘤血管生成的信号转导途径中的关键步骤。VEGF 表达对于肿瘤细胞可以是组成型的,也可以响应于某些刺激而上调。其中一种这类刺激是低氧,其中 VEGF 的表达在肿瘤和相关宿主组织中均被上调。VEGF 配体通过与胞外 VEGF 结合位点结合而活化 VEGFR-2。这引起 VEGFR 的受体二聚化和 VEGFR-2 细胞内激酶结构域的酪氨酸残基的自磷酸化。该激酶结构域负责从 ATP 转移磷酸至酪氨酸残基,从而为 VEGFR-2 下游的信号转导蛋白提供了结合位点,最终导致血管生成启动 (McMahon, G., 2000, The Oncologist, 第 5 卷 (90001), 第 3-10 页)。

[0039] 抑制 VEGFR-2 的激酶结构域结合位点将阻断酪氨酸残基的磷酸化,并造成血管生成的启动中断。

[0040] TIE

[0041] 促血管生成素 1 (Ang1) 是内皮特异性受体酪氨酸激酶 TIE-2 的配体,它是一种新的血管生成因子 (Davis 等人,1996, Cell, 第 87 卷,第 1161-1169 页;Partanen 等人,1992, Mol. Cell Biol., 第 12 卷,第 1698-1707 页;美国专利 5,521,073;5,879,672;5,877,020;和 6,030,831)。首字母缩略语 TIE 代表“含有 Ig 和 EGF 同源结构域的酪氨酸激酶”。TIE 用于鉴定一类受体酪氨酸激酶,它们仅仅在血管内皮细胞和早期造血细胞中表达。通常, TIE 受体激酶的特征为存在 EGF 样结构域和免疫球蛋白 (IG) 样结构域,它包括细胞外折叠

单位,其通过链内二硫键稳定 (Partanen 等人,1999,Curr. Topics Microbiol. Immunol.,第 237 卷,第 159-172 页)。与在血管发育早期阶段期间发挥功能的 VEGF 不同,Ang1 及其受体 TIE-2 在血管发育的晚期阶段、即血管重塑(重塑表示血管内腔的形成)和成熟期间发挥功能 (Yancopoulos 等人,1998,Cell,第 93 卷,第 661-664 页;Peters, K. G.,1998,Circ. Res.,第 83(3) 卷,第 342-343 页;Suri 等人,1996,Cell,第 87 卷,第 1171-1180 页)。

[0042] 所以,预期 TIE-2 的抑制将破坏由血管生成引发的新脉管系统的重塑和成熟,从而中断血管生成过程。

[0043] Eph

[0044] 受体酪氨酸激酶 (RTK) 最大的亚家族是 Eph 家族,其和它们的配体(肝配蛋白)在生理性和病理性血管过程中起重要作用。Eph(受体)和肝配蛋白(配体)均分为两组,A 和 B 亚族(Eph 命名委员会,1997)。肝配蛋白配体与 Eph 受体的结合依赖于细胞-细胞的相互作用。肝配蛋白与 Eph 的相互作用最近已经被显示通过双向信号转导发挥功能。肝配蛋白与 Eph 受体结合引发 Eph 受体的胞质结构域中特异性酪氨酸残基的磷酸化。响应于 Eph 受体的结合,肝配蛋白配体也发生酪氨酸磷酸化,即所谓的“反向”信号转导 (Holland, S. J., 等人,1996, Nature, 第 383 卷,第 722-725 页;Bruckner 等人,1997, Science, 第 275 卷,第 1640-1643 页)。

[0045] Eph RTK 和它们的肝配蛋白配体在胚胎血管发育中起重要作用。特异性 Eph 受体和配体(包括肝配蛋白-B2)的破坏导致有缺陷的血管重塑、组织和发展,从而导致胚胎死亡 (Wang, H. U., 等人,1998, Cell, 第 93 卷,第 741-753 页;Adams, R. H., 等人,1999, Genes Dev, 第 13 卷,第 295-306 页;Gale 和 Yancopoulos,1999,Genes Dev, 第 13 卷,第 1055-1066 页;Helbling, P. M., 等人,2000, Development, 第 127 卷,第 269-278 页)。Eph/肝配蛋白系统的协调表达决定了胚胎血管结构的表型:肝配蛋白-B2 存在于动脉内皮细胞(EC)上,而 EphB4 存在于静脉 EC 上 (Gale 和 Yancopoulos,1999,Genes Dev, 第 13 卷,第 1055-1066 页;Shin, D., 等人,2001, Dev Biol, 第 230 卷,第 139-150 页)。最近,特异性的 Eph 和肝配蛋白已经在肿瘤生长和血管生成中有牵连。

[0046] Eph 和肝配蛋白已被发现在很多人类肿瘤中过表达。具体而言,已经在如下疾病中确定了 EphB2 的作用:小细胞肺癌 (Tang, X. X., 等人,1999, Clin Cancer Res, 第 5 卷,第 455-460 页)、人神经母细胞瘤 (Tang, X. X., 等人,1999, Clin Cancer Res, 第 5 卷,第 1491-1496 页) 和结直肠癌 (Liu, W., 等人,2004, Brit. J. Canc., 第 90 卷,第 1620-1626 页),并且已经发现 Eph 和肝配蛋白、包括 EphB2 的较高表达水平与多种侵袭性和转移性肿瘤相关联 (Nakamoto, M. 和 Bergemann, A. D., 2002, Microsc. Res Tech, 第 59 卷,第 58-67 页)。

[0047] 所以,预期 EphB2 的抑制将破坏血管生成,特别是在某些存在过表达的肿瘤中如此。

[0048] 发明人已经发现了例如抑制 RAF(如 B-RAF)活性和/或可用于治疗例如增殖性障碍、癌症等的化合物。

[0049] 发明概述

[0050] 本发明的一个方面涉及本文所述的某些吡啶并 [2,3-B] 吡嗪-8-取代化合物(本文用“PDP8 化合物”表示)。

[0051] 本发明的另一方面涉及组合物(例如药物组合物),其包含如本文所述的 PDP8 化

合物和可药用的载体或稀释剂。

[0052] 本发明的另一方面涉及制备组合物的方法（例如，药物组合物），该方法包括如本文所述的 PDP8 化合物和可药用的载体或稀释剂的混合步骤。

[0053] 本发明的另一方面涉及体外或体内抑制细胞中 RAF（例如，B-RAF）活性的方法，该方法包括使细胞与有效量的如本文所述的 PDP8 化合物接触。

[0054] 本发明的另一方面涉及体外或体内抑制细胞中受体酪氨酸激酶（RTK）活性、例如 FGFR、Tie、VEGFR 和 / 或 Eph 活性、例如 FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、Tie2、VEGFR-2 和 / 或 EphB2 活性的方法，该方法包括使细胞与有效量的如本文所述的 PDP8 化合物接触。

[0055] 本发明的另一方面涉及体外或体内调节（例如抑制）细胞增殖（例如细胞的增殖）、抑制细胞周期进程、促进细胞凋亡的方法或其一种或多种的组合的方法，该方法包括使细胞与有效量的如本文所述的 PDP8 化合物接触。

[0056] 本发明的另一方面涉及治疗方法，该方法包括对需要该治疗的个体施用治疗有效量的如本文所述的 PDP8 化合物，优选以药物组合物的形式施用。

[0057] 本发明的另一方面涉及如本文所述的 PDP8 化合物，其用于通过疗法来治疗人或动物体。

[0058] 本发明的另一方面涉及如本文所述的 PDP8 化合物，其用于通过疗法来治疗人或动物体，其中所述化合物与其他药物活性物质组合使用。

[0059] 本发明的另一方面涉及如本文所述 PDP8 化合物在制备用于治疗的药物中的用途。

[0060] 在一项实施方案中，所述治疗是治疗以 RAF（如 B-RAF）的上调和 / 或活化为特征的和 / 或通过抑制 RAF（如 B-RAF）而改善的疾病或障碍（例如癌症）。

[0061] 在一项实施方案中，所述治疗是治疗以受体酪氨酸激酶（RTK）的上调和 / 或活化为特征的和 / 或通过抑制受体酪氨酸激酶（RTK）而改善的疾病或障碍（例如癌症）。RTK 的实例包括 FGFR、Tie、VEGFR 和 / 或 Eph，例如 FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、Tie2、VEGFR-2 和 / 或 EphB2。

[0062] 在一项实施方案中，所述治疗是治疗以不适当的、过度的和 / 或不希望的血管生成为特征的疾病或障碍。

[0063] 在一项实施方案中，所述治疗是治疗增殖性障碍。

[0064] 在一项实施方案中，所述治疗是治疗癌症。

[0065] 在一项实施方案中，所述治疗是治疗黑色素瘤。

[0066] 在一项实施方案中，所述治疗是治疗结直肠癌。

[0067] 本发明的另一方面涉及药盒，其包含 (a) 如本文所述的 PDP8 化合物，优选以药物组合物的形式和在适宜的容器中和 / 或带有适宜的包装被提供；和 (b) 使用说明，例如关于如何施用活性化合物的书面说明。

[0068] 本发明的另一方面涉及可通过如本文所述的合成方法或包括如本文所述的合成方法在内的方法得到的 PDP8 化合物。

[0069] 本发明的另一方面涉及通过如本文所述的合成方法或包括如本文所述的合成方法在内的方法得到的 PDP8 化合物。

[0070] 本发明的另一方面涉及如本文所述的新中间体，它们适合用在如本文所述的合成

方法中。

[0071] 本发明的另一方面涉及如本文所述的这类新中间体在如本文所述的合成方法中的用途。

[0072] 正如本领域技术人员应当理解的一样,本发明一个方面的特征和优选实施方案也将涉及本发明的其它方面。

附图说明

[0073] 图 1 是体内研究 1 (AA-018) (未确立) (5mg/kg/天) (腹腔注射) 接种天数的函数表示的相对肿瘤体积图

[0074] 图 2 是体内研究 2 (AA-018) (未确立) (10mg/kg/天) (腹腔注射) 接种天数的函数表示的相对肿瘤体积图

[0075] 图 3 是体内研究 3 (AA-019) (未确立) (5mg/kg/天) (腹腔注射) 接种天数的函数表示的相对肿瘤体积图

[0076] 图 4 是体内研究 4 (AA-019) (未确立) (10mg/kg/天) (腹腔注射) 接种天数的函数表示的相对肿瘤体积图

[0077] 图 5 是体内研究 5 (AA-019) (未确立) (15mg/kg/天) (口服) 接种天数的函数表示的相对肿瘤体积图

[0078] 图 6 是体内研究 6 (AA-019) (已确立) (10/5mg/kg/天) (腹腔注射) 接种天数的函数表示的相对肿瘤体积图

[0079] 图 7 是体内研究 7 (AA-019) (已确立) (15mg/kg/天) (口服) 接种天数的函数表示的相对肿瘤体积图

[0080] 图 8 是体内研究 8 (AA-062) (已确立) (50mg/kg/天) (口服) 接种天数的函数表示的相对肿瘤体积图

[0081] 图 9 是体内研究 9 (AA-067) (已确立) (10mg/kg/天) (口服) 接种天数的函数表示的相对肿瘤体积图

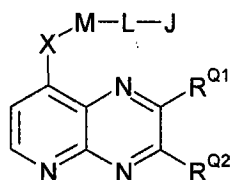
[0082] 图 10 是体内研究 10 (AA-017) (已确立) (20mg/kg/天) (口服) 接种天数的函数表示的相对肿瘤体积图

[0083] 发明详述

[0084] 化合物

[0085] 本发明的一个方面涉及选自下式的化合物及其可药用盐、水合物和溶剂合物 (为了方便,本文表示为“吡啶并 [2,3-b] 吡嗪 -8- 取代化合物”和“PDP8 化合物”)。

[0086]



[0087] 其中：

[0088] R^{Q1} 独立地为 -H、 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR_2^1$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ ；

[0089] 其中：

[0090] $-R^1$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-6} 烷基，且为未取代的，或被一个或多个例如选自以下的基团取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{11}$ 和 $-\text{NR}^{11}_2$ ，其中每个 $-R^{11}$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-3} 烷基；

[0091] $-R^{1X}$ 各自独立地为被一个或多个选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、和 $-\text{I}$ 取代的饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基；和

[0092] $-\text{NR}^{\text{RA}}\text{R}^{\text{RB}}$ 独立地为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶子基、哌嗪子基、吗啉代、氮杂**萘**子基或二氮杂**萘**子基，且任选被一个或多个选自饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基的基团取代；

[0093] $-R^{\text{Q2}}$ 独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{R}^{2X}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{OR}^{2X}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^2$ 、 $-\text{NR}^2_2$ 或 $-\text{NR}^{\text{RC}}\text{R}^{\text{RD}}$ ；

[0094] 其中：

[0095] $-R^2$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-6} 烷基，且为未取代的或被例如一个或多个选自以下的基团取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{22}$ 、和 $-\text{NR}^{22}_2$ ，其中 $-R^{22}$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-3} 烷基；

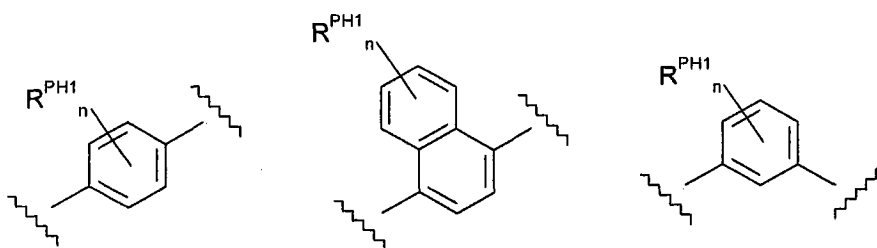
[0096] $-R^{2X}$ 各自独立地为被一个或多个选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、和 $-\text{I}$ 取代的饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基；和

[0097] $-\text{NR}^{\text{RC}}\text{R}^{\text{RD}}$ 独立地为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶子基、哌嗪子基、吗啉代、氮杂**萘**子基或二氮杂**萘**子基，且任选被一个或多个选自饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基的基团取代；

[0098] $-\text{X}-$ 独立地为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ；

[0099] $-\text{M}-$ 独立地选自：

[0100]



[0101] 其中：

[0102] n 各自独立地为 0、1 或 2；和

[0103] R^{PH1} 各自独立地为 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{R}^3$ 、 $-\text{R}^{3Y}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^3$ 、 $-\text{NR}^3_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 或 $-\text{SR}^3$ ；

[0104] 其中 $-\text{R}^3$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基，且 $-\text{R}^{3Y}$ 各自独立地为脂肪族 C_{2-6} 链烯基或脂肪族 C_{2-6} 炔基；

[0105] $\text{J-L}-$ 独立地选自：

[0106] $\text{J-NR}^{\text{N1}}-\text{C}(=\text{Y})-\text{NR}^{\text{N1}}-$ ，

[0107] $\text{J-CH}_2-\text{NR}^{\text{N1}}-\text{C}(=\text{Y})-\text{NR}^{\text{N1}}-$ ，

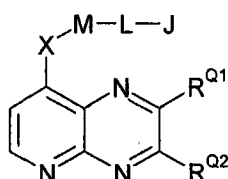
[0108] $\text{J-NR}^{\text{N1}}-\text{C}(=\text{Y})-\text{NR}^{\text{N1}}-\text{CH}_2-$ ，

[0109] $\text{J-NR}^{\text{N1}}-\text{C}(=\text{Y})-$ ，

[0110] $\text{J-CH}_2-\text{NR}^{\text{N1}}-\text{C}(=\text{Y})-$ ，

- [0111] J-NR^{N1}-C(=Y)-CH₂-,
[0112] J-CH₂-NR^{N1}-C(=Y)-CH₂-,
[0113] J-CH₂-CH₂-NR^{N1}-C(=Y)-,
[0114] J-NR^{N1}-C(=Y)-CH₂-CH₂-,
[0115] J-NR^{N1}-C(=Y)-CH₂-NR^{N1}-,
[0116] J-NR^{N1}-CH₂-NR^{N1}-C(=Y)-,
[0117] J-C(=Y)-NR^{N1}-,
[0118] J-CH₂-C(=Y)-NR^{N1}-,
[0119] J-C(=Y)-NR^{N1}-CH₂-,
[0120] J-CH₂-C(=Y)-NR^{N1}-CH₂-,
[0121] J-CH₂-CH₂-C(=Y)-NR^{N1}-,
[0122] J-C(=Y)-NR^{N1}-CH₂-CH₂-,
[0123] J-NR^{N1}-CH₂-C(=Y)-NR^{N1}-,
[0124] J-C(=Y)-NR^{N1}-CH₂-NR^{N1}-,
[0125] J-C(=Y)-CH₂-NR^{N1}-,
[0126] J-C(=Y)-CH₂-NR^{N1}-CH₂-,
[0127] J-C(=Y)-CH₂-CH₂-NR^{N1}-,
[0128] J-CH₂-C(=Y)-CH₂-NR^{N1}-,
[0129] J-NR^{N1}-CH₂-C(=Y)-,
[0130] J-NR^{N1}-CH₂-C(=Y)-CH₂-,
[0131] J-NR^{N1}-CH₂-CH₂-C(=Y)-,
[0132] J-CH₂-NR^{N1}-CH₂-C(=Y)-,
[0133] J-NR^{N1}-S(=O)₂-NR^{N1}-,
[0134] J-NR^{N1}-S(=O)₂-NR^{N1}-CH₂-,
[0135] J-CH₂-NR^{N1}-S(=O)₂-NR^{N1}-,
[0136] J-NR^{N1}-S(=O)₂-,
[0137] J-NR^{N1}-S(=O)₂-CH₂-,
[0138] J-CH₂-NR^{N1}-S(=O)₂-,
[0139] J-CH₂-NR^{N1}-S(=O)₂-CH₂-,
[0140] J-CH₂-CH₂-NR^{N1}-S(=O)₂-,
[0141] J-NR^{N1}-S(=O)₂-CH₂-CH₂-,
[0142] J-NR^{N1}-S(=O)₂-CH₂-NR^{N1}-,
[0143] J-NR^{N1}-CH₂-NR^{N1}-S(=O)₂-,
[0144] J-S(=O)₂-NR^{N1}-,
[0145] J-S(=O)₂-NR^{N1}-CH₂-,
[0146] J-CH₂-S(=O)₂-NR^{N1}-,
[0147] J-CH₂-S(=O)₂-NR^{N1}-CH₂-,
[0148] J-CH₂-CH₂-S(=O)₂-NR^{N1}-,
[0149] J-S(=O)₂-NR^{N1}-CH₂-CH₂-,

- [0150] J-S(=O)₂-NR^{N1}-CH₂-NR^{N1}-, 和
- [0151] J-NR^{N1}-CH₂-S(=O)₂-NR^{N1}-;
- [0152] 其中:
- [0153] -R^{N1} 各自独立地为 -H 或饱和脂肪族 C₁₋₄ 烷基; 和
- [0154] = Y 各自独立地为 = O 或 = S; 和
- [0155] -J 独立地为苯基或 C₅₋₆ 杂芳基, 且任选被一个或多个例如选自以下的取代基取代:
- [0156] -F、-Cl、-Br、-I、-CF₃、-OCF₃,
- [0157] -R⁴、-R^{4S}、-R^{4A}、-R^{4B}、-R^{4C}、-L⁴-R^{4C}、-Ar、-L⁴-Ar,
- [0158] -OH、-OR⁴、-L⁴-OH、-L⁴-OR⁴、-O-L⁴-OH、-O-L⁴-OR⁴,
- [0159] -OR^{4C}、-O-L⁴-R^{4C}、-OAr、-O-L⁴-Ar,
- [0160] -SH、-SR⁴、-CN、-NO₂,
- [0161] -NH₂、-NHR^{4SS}、-R^N,
- [0162] -L⁴-NH₂、-L⁴-NHR^{4SS}、-L⁴-R^N,
- [0163] -O-L⁴-NH₂、-O-L⁴-NHR^{4SS}、-O-L⁴-R^N,
- [0164] -NH-L⁴-NH₂、-NH-L⁴-NHR^{4SS}、-NH-L⁴-R^N,
- [0165] -NR⁴-L⁴-NH₂、-NR⁴-L⁴-NHR^{4SS}、-NR⁴-L⁴-R^N,
- [0166] 其中:
- [0167] -R⁴ 各自独立地为饱和脂肪族 C₁₋₆ 烷基;
- [0168] -R^{4S} 各自独立地为被一个或多个选自以下基团取代的饱和脂肪族 C₁₋₆ 烷基: -OH、-OR^{4SS}、-C(=O)OH、-C(=O)OR^{4SS}、-NH₂、-NHR^{4SS}、-N(R^{4SS})₂、-R^N、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR^{4SS}、-C(=O)N(R^{4SS})₂ 和 -C(=O)R^N;
- [0169] -R^{4A} 各自独立地为脂肪族 C₂₋₆ 链烯基;
- [0170] -R^{4B} 各自独立地为脂肪族 C₂₋₆ 炔基;
- [0171] -R^{4C} 各自独立地为任选被取代的饱和 C₃₋₆ 环烷基, 例如任选被一个或多个选自 -F、-R⁵、-OH、-OR⁵、-CF₃、和 -OCF₃ 的取代基取代的饱和 C₃₋₆ 环烷基;
- [0172] -L⁴- 各自独立地为饱和脂肪族 C₁₋₄ 亚烷基;
- [0173] -Ar 为任选被取代的苯基或 C₅₋₆ 杂芳基, 例如, 任选被一个或多个选自 -F、-Cl、-Br、-I、-R⁵、-OH、-OR⁵、-CF₃、-OCF₃、和 -S(=O)₂R⁵ 的取代基取代的苯基或 C₅₋₆ 杂芳基;
- [0174] -R^{4SS} 各自独立地为饱和脂肪族 C₁₋₄ 烷基;
- [0175] -R^N 各自独立地为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶子基、哌嗪子基、吗啉代、氮杂^革子基或二氮杂^革子基, 且任选被一个或多个选自饱和脂肪族 C₁₋₄ 烷基的基团取代; 和
- [0176] -R⁵ 各自独立地为饱和脂肪族 C₁₋₄ 烷基。
- [0177] 在一个实施方案中, 化合物选自下式化合物及其可药用盐、水合物和溶剂合物:
- [0178]



[0179] 其中：

[0180] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ ；

[0181] 其中：

[0182] $-R^1$ 各自独立地为未取代的或取代的饱和脂肪族 C_{1-6} 烷基，例如被一个或多个选自以下的基团取代： $-OH$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{11}$ 、和 $-NR^{11}_2$ ，其中 $-R^{11}$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-3} 烷基；和

[0183] $-NR^{RA}R^{RB}$ 独立地为哌啶子基、哌嗪子基或吗啉代，且任选地被一个或多个选自饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基的基团取代；

[0184] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ ；

[0185] 其中：

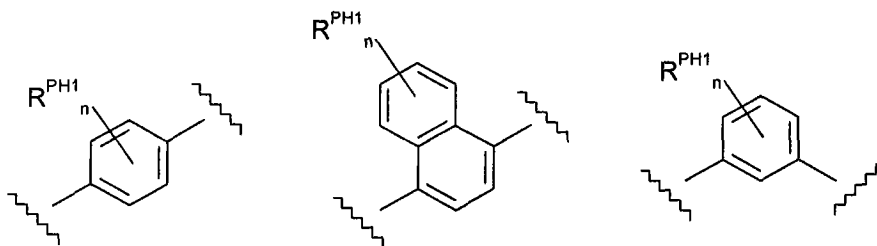
[0186] $-R^2$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-6} 烷基，且为未取代的或例如被一个或多个选自 $-OH$ 、 $-OR^{22}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{22}$ 和 $-NR^{22}_2$ 的基团取代，其中 $-R^{22}$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-3} 烷基；和

[0187] $-NR^{RC}R^{RD}$ 独立地为哌啶子基、哌嗪子基或吗啉代，且任选地被一个或多个选自饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基的基团取代；

[0188] $-X-$ 独立地为 $-O-$ 或 $-S-$ ；

[0189] $-M-$ 独立地选自：

[0190]



[0191] 其中：

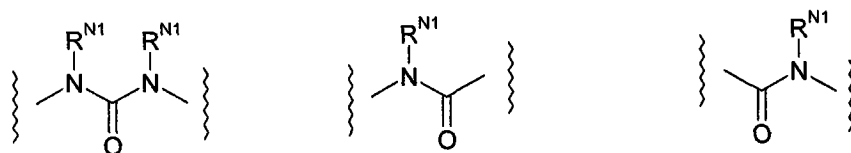
[0192] n 各自独立地为 0、1 或 2；和

[0193] R^{PH1} 各自独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^3$ 、 $-SH$ 或 $-SR^3$ ；

[0194] 其中 $-R^3$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基；

[0195] $-L-$ 独立地选自：

[0196]



[0197] 其中：

[0198] $-R^{N1}$ 各自独立地为 $-H$ 或饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基；和

[0199] $-J$ 独立地为苯基或 C_{5-6} 杂芳基，且任选被例如一个或多个选自以下的取代基取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^4$ 、 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、和 $-Ph$ ，其中 $-R^4$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基；且每个 $-Ph$ 表示任选被取代的苯基，例如任选被一个或多个选自 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 的取代基取代的苯基，其中 $-R^5$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基。

[0200] 基团 $-R^{Q1}$

[0201] 在一个实施方案中, $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ 。

[0202] 在一个实施方案中, $-R^{Q1}$ 独立地为 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ 。

[0203] 在一个实施方案中, $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ 。

[0204] 在一个实施方案中, $-R^{Q1}$ 独立地为 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ 。

[0205] 在一个实施方案中, $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ 。

[0206] 在一个实施方案中, $-R^{Q1}$ 独立地为 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ 。

[0207] 在一个实施方案中, $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ 。

[0208] 在一个实施方案中, $-R^{Q1}$ 独立地为 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ 。

[0209] 在一个实施方案中, $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

[0210] 在一个实施方案中, $-R^{Q1}$ 独立地为 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

[0211] 在一个实施方案中, $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

[0212] 在一个实施方案中, $-R^{Q1}$ 独立地为 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

[0213] 在一个实施方案中, $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

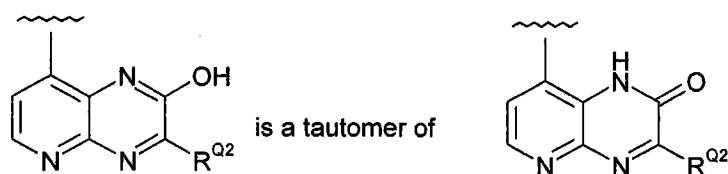
[0214] 在一个实施方案中, $-R^{Q1}$ 独立地为 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

[0215] 在一个实施方案中, $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

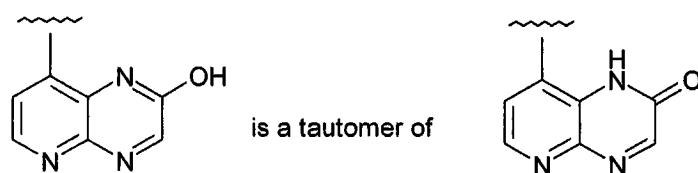
[0216] 在一个实施方案中, $-R^{Q1}$ 独立地为 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

[0217] 在一个实施方案中, $-R^{Q1}$ 为 $-OH$ 。在这种情况下, 可能发生互变, 两个等价的互变异构体显示如下。

[0218]



[0219]



[0220] 基团 $-R^{Q2}$

[0221] 在一个实施方案中, $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR_2^2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

[0222] 在一个实施方案中, $-R^{Q2}$ 独立地为 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR_2^2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

[0223] 在一个实施方案中, $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR_2^2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

[0224] 在一个实施方案中, $-R^{Q2}$ 独立地为 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR_2^2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

[0225] 在一个实施方案中, $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR_2^2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

[0226] 在一个实施方案中, $-R^{Q2}$ 独立地为 $-R^2$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR_2^2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

[0227] 在一个实施方案中, $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR_2^2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

[0228] 在一个实施方案中, $-R^{Q2}$ 独立地为 $-R^2$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR_2^2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

[0229] 在一个实施方案中, $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

[0230] 在一个实施方案中, $-R^{Q2}$ 独立地为 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

[0231] 在一个实施方案中, $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

[0232] 在一个实施方案中, $-R^{Q2}$ 独立地为 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

[0233] 在一个实施方案中, $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

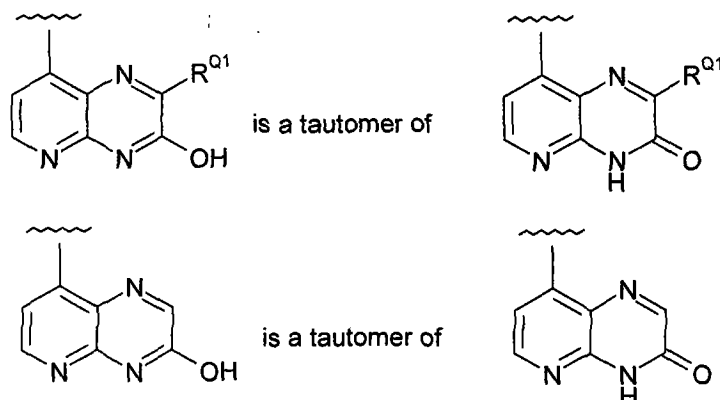
[0234] 在一个实施方案中, $-R^{Q2}$ 独立地为 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

[0235] 在一个实施方案中, $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

[0236] 在一个实施方案中, $-R^{Q2}$ 独立地为 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N-甲基-哌嗪子基。

[0237] 在一个实施方案中, $-R^{Q2}$ 为 $-OH$ 。在这种情况下, 可能发生互变, 两个等价的互变异构体显示如下。

[0238]

[0239] 基团 $-R^{Q1}$ 和 $-R^{Q2}$ 的一些组合 : 两者不能均为 $-H$

[0240] 在一个实施方案中 :

[0241] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$; 且[0242] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$;

[0243] 或者

[0244] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$; 且[0245] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。

[0246] 在一个实施方案中 :

[0247] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N- 甲基 - 哌嗪子基 ; 且[0248] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N- 甲基 - 哌嗪子基 ;

[0249] 或者 :

[0250] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N- 甲基 - 哌嗪子基 ; 且[0251] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N- 甲基 - 哌嗪子基。[0252] 基团 $-R^{Q1}$ 和 $-R^{Q2}$ 的一些组合 : 准确地一个基团为 $-OH$

[0253] 在一个实施方案中 :

[0254] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-OH$; 且[0255] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$;

[0256] 或者 :

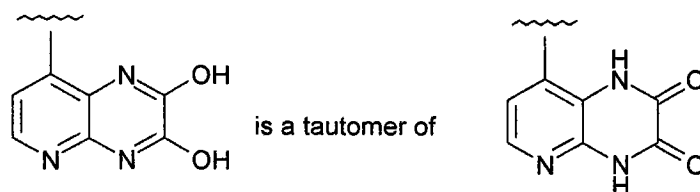
[0257] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$;

且

[0258] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-OH$ 。

- [0259] 在一个实施方案中：
- [0260] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-OH$ ；且
- [0261] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。
- [0262] 在一个实施方案中：
- [0263] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ ；
且
- [0264] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-OH$ 。
- [0265] 在一个实施方案中：
- [0266] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-OH$ ；且
- [0267] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N- 甲基 - 哌嗪子基；
- [0268] 或者：
- [0269] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N- 甲基 - 哌嗪子基；且
- [0270] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-OH$ 。
- [0271] 在一个实施方案中：
- [0272] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-OH$ ；且
- [0273] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N- 甲基 - 哌嗪子基。
- [0274] 在一个实施方案中：
- [0275] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N- 甲基 - 哌嗪子基；且
- [0276] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-OH$ 。
- [0277] 在一个实施方案中：
- [0278] $-R^{Q1}$ 为 $-OH$ ，且
- [0279] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N- 甲基 - 哌嗪子基。
- [0280] 或者：
- [0281] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N- 甲基 - 哌嗪子基，且
- [0282] $-R^{Q2}$ 为 $-OH$ 。
- [0283] 在一个实施方案中：
- [0284] $-R^{Q1}$ 为 $-OH$ ，且
- [0285] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N- 甲基 - 哌嗪子基。
- [0286] 在一个实施方案中，
- [0287] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N- 甲基 - 哌嗪子基，且
- [0288] $-R^{Q2}$ 为 $-OH$ 。
- [0289] 在一个实施方案中：
- [0290] $-R^{Q1}$ 为 $-Me$ 或 $-NH^2$ ，且
- [0291] $-R^{Q2}$ 为 $-OH$ ；
- [0292] 或者：

- [0293] $-R^{Q1}$ 为 $-OH$, 且
- [0294] $-R^{Q2}$ 为 $-Me$ 或 $-NH^2$ 。
- [0295] 在一个实施方案中:
- [0296] $-R^{Q1}$ 为 $-Me$ 或 $-NH^2$, 且
- [0297] $-R^{Q2}$ 为 $-OH$ 。
- [0298] 在一个实施方案中:
- [0299] $-R^{Q1}$ 为 $-OH$, 且
- [0300] $-R^{Q2}$ 为 $-Me$ 或 $-NH^2$ 。
- [0301] 在一个实施方案中:
- [0302] $-R^{Q1}$ 为 $-OH$, 且
- [0303] $-R^{Q2}$ 为 $-H$;
- [0304] 或者:
- [0305] $-R^{Q1}$ 为 $-OH$, 且
- [0306] $-R^{Q2}$ 为 $-OH$ 。
- [0307] 在一个实施方案中:
- [0308] $-R^{Q1}$ 为 $-OH$, 且
- [0309] $-R^{Q2}$ 为 $-H$ 。
- [0310] 在一个实施方案中:
- [0311] $-R^{Q1}$ 为 $-H$, 且
- [0312] $-R^{Q2}$ 为 $-OH$ 。
- [0313] 基团 $-R^{Q1}$ 和 $-R^{Q2}$ 的一些组合: 两者均为 $-OH$
- [0314] 在一个实施方案中:
- [0315] $-R^{Q1}$ 为 $-OH$ 且
- [0316] $-R^{Q2}$ 为 $-OH$ 。
- [0317] 在这种情况下, 可能发生互变, 两个等价的互变异构体显示如下。
- [0318]



- [0319] 基团 $-R^{Q1}$ 和 $-R^{Q2}$ 的一些组合: 两者均不为 $-OH$
- [0320] 在一个实施方案中:
- [0321] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$;
- 且
- [0322] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。
- [0323] 在一个实施方案中:
- [0324] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$; 且
- [0325] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。
- [0326] 在一个实施方案中:

- [0327] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N -甲基-哌嗪子基；且
- [0328] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N -甲基-哌嗪子基。
- [0329] 在一个实施方案中：
- [0330] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ ；且
- [0331] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N -甲基-哌嗪子基。
- [0332] 基团 $-R^{Q1}$ 和 $-R^{Q2}$ 的一些组合：两者均不为 $-OH$ 且两者不全为 $-H$
- [0333] 在一个实施方案中：
- [0334] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ ；
且
- [0335] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ ；
- [0336] 或者：
- [0337] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ ；
且
- [0338] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。
- [0339] 在一个实施方案中：
- [0340] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ ；
且
- [0341] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。
- [0342] 在一个实施方案中：
- [0343] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ ；
且
- [0344] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。
- [0345] 在一个实施方案中：
- [0346] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ ；且
- [0347] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-R^2$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ ；
- [0348] 或者：
- [0349] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ ；且
- [0350] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。
- [0351] 在一个实施方案中：
- [0352] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ ；且
- [0353] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-R^2$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。
- [0354] 在一个实施方案中：
- [0355] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 或 $-NR^{RA}R^{RB}$ ；且
- [0356] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 或 $-NR^{RC}R^{RD}$ 。
- [0357] 在一个实施方案中：
- [0358] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N -甲基-哌嗪子基；且
- [0359] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N -甲基-哌嗪子基；
- [0360] 或者：
- [0361] $-R^{Q1}$ 独立地为 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N -甲基-哌嗪子基；且

- [0362] $-R^{Q2}$ 独立地为 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、吗啉代、哌嗪子基或 N -甲基-哌嗪子基。
- [0363] 基团 $-R^1$ 和 $-R^2$
- [0364] 在一个实施方案中, $-R^1$ (如果存在) 各自独立地为未取代的或取代的饱和脂肪族 C_{1-6} 烷基, 例如被一个或多个选自 $-OH$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{11}$ 和 $-NR^{11}_2$ 的基团取代, 其中 $-R^{11}$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-3} 烷基。
- [0365] 在一个实施方案中, $-R^{11}$ (如果存在) 各自独立地为 $-Me$ 或 $-Et$ 。
- [0366] 在一个实施方案中, $-R^1$ (如果存在) 各自独立地为未取代的饱和脂肪族 C_{1-6} 烷基。
- [0367] 在一个实施方案中, $-R^1$ (如果存在) 各自独立地为未取代的饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基。
- [0368] 在一个实施方案中, $-R^2$ (如果存在) 各自独立地为未取代的或取代的饱和脂肪族 C_{1-6} 烷基, 例如, 被一个或多个选自 $-OH$ 、 $-OR^{22}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{22}$ 和 $-NR^{22}_2$ 的基团取代, 其中 $-R^{22}$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-3} 烷基。
- [0369] 在一个实施方案中, $-R^{22}$ (如果存在) 各自独立地为 $-Me$ 或 $-Et$ 。
- [0370] 在一个实施方案中, $-R^2$ (如果存在) 各自独立地为未取代的饱和脂肪族 C_{1-6} 烷基。
- [0371] 在一个实施方案中, $-R^2$ (如果存在) 各自独立地为未取代的饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基。
- [0372] 基团 $-R^{1X}$ 和 $-R^{2X}$
- [0373] 在一个实施方案中, $-R^{1X}$ (如果存在) 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基, 其被一个或多个选自 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、和 $-I$ 的基团取代。
- [0374] 在一个实施方案中, $-R^{1X}$ (如果存在) 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基, 其被一个或多个选自 $-F$ 或 $-Cl$ 的基团取代。
- [0375] 在一个实施方案中, $-R^{1X}$ (如果存在) 各自独立地为 $-CF_3$ 或 $-CH_2Br$ 。
- [0376] 在一个实施方案中, $-R^{1X}$ (如果存在) 各自独立地为 $-CF_3$ 。
- [0377] 在一个实施方案中, $-R^{2X}$ (如果存在) 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基, 其被一个或多个选自 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、和 $-I$ 的基团取代。
- [0378] 在一个实施方案中, $-R^{2X}$ (如果存在) 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基, 其被一个或多个选自 $-F$ 或 $-Cl$ 的基团取代。
- [0379] 在一个实施方案中, $-R^{2X}$ (如果存在) 各自独立地为 $-CF_3$ 或 $-CH_2Br$ 。
- [0380] 在一个实施方案中, $-R^{2X}$ (如果存在) 各自独立地为 $-CF_3$ 。
- [0381] 基团 $-NR^{RA}R^{RB}$ 和 $-NR^{RC}R^{RD}$
- [0382] 在一个实施方案中:
- [0383] $-NR^{RA}R^{RB}$ (如果存在) 独立地为氮杂环丁烷子基、吡咯烷子基、哌啶子基、哌嗪子基、吗啉代、氮杂**葎**子基、或二氮杂**葎**子基, 且任选被一个或多个选自饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基的基团取代; 和
- [0384] $-NR^{RC}R^{RD}$ (如果存在) 独立地为氮杂环丁烷子基、吡咯烷子基、哌啶子基、哌嗪子基、吗啉代、氮杂**葎**子基、或二氮杂**葎**子基, 且任选被一个或多个选自饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基的基团取代。
- [0385] 在一个实施方案中:
- [0386] $-NR^{RA}R^{RB}$ (如果存在) 独立地为哌啶子基、哌嗪子基或吗啉代, 且任选被一个或多个选自饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基的基团取代; 和
- [0387] $-NR^{RC}R^{RD}$ (如果存在) 独立地为哌啶子基、哌嗪子基或吗啉代, 且任选被一个或多个

选自饱和脂肪族 C₁₋₄ 烷基的基团取代。

[0388] 基团 -X-

[0389] 在一个实施方案中, -X- 独立地为 -O-、-S-、-S(=O)- 或 -S(=O)₂-。

[0390] 在一个实施方案中, -X- 独立地为 -O- 或 -S-。

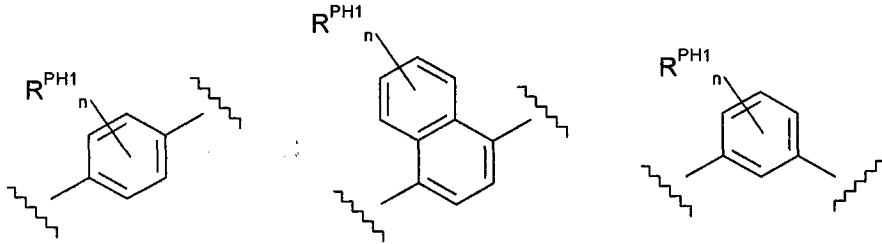
[0391] 在一个实施方案中, -X- 独立地为 -O-。

[0392] 在一个实施方案中, -X- 独立地为 -S-。

[0393] 基团 -M-

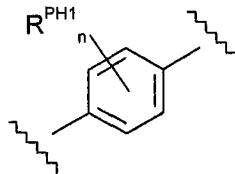
[0394] 在一个实施方案中, -M- 独立地选自:

[0395]



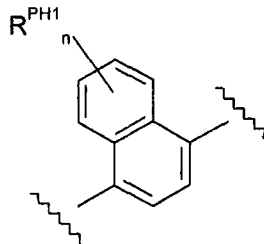
[0396] 在一个实施方案中, -M- 独立地为:

[0397]



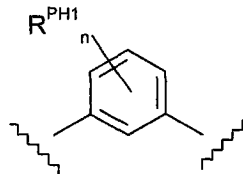
[0398] 在一个实施方案中, -M- 独立地为:

[0399]



[0400] 在一个实施方案中, -M- 独立地为:

[0401]



[0402] 在一个实施方案中, n 独立地为 0、1 或 2。

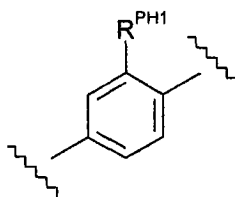
[0403] 在一个实施方案中, n 独立地为 0 或 1。

[0404] 在一个实施方案中, n 独立地为 0。

[0405] 在一个实施方案中, n 独立地为 1。

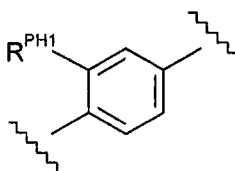
[0406] 在一个实施方案中, -M- 独立地为:

[0407]



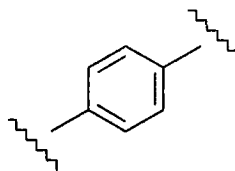
[0408] 在一个实施方案中, -M- 独立地为:

[0409]



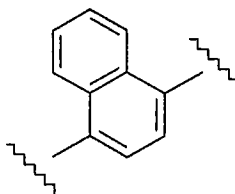
[0410] 在一个实施方案中, -M- 独立地为:

[0411]



[0412] 在一个实施方案中, -M- 独立地为:

[0413]



[0414] 在一个实施方案中, $-R^{PH1}$ (如果存在) 各自独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^3$ 、 $-R^{3Y}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^3$ 、 $-NR^3_2$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、或 $-SR^3$; 其中 $-R^3$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基, 且 $-R^{3Y}$ 各自独立地为脂肪族 C_{2-6} 链烯基或脂肪族 C_{2-6} 炔基。

[0415] 在一个实施方案中, $-R^{PH1}$ (如果存在) 各自独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^3$ 、 $-SH$ 或 $-SR^3$; 其中 $-R^3$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基。

[0416] 在一个实施方案中, $-R^{PH1}$ (如果存在) 各自独立地为 $-F$ 或 $-SR^3$ 。

[0417] 在一个实施方案中, $-R^{PH1}$ (如果存在) 各自独立地为 $-F$ 或 $-SMe$ 。

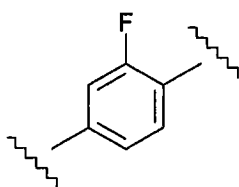
[0418] 在一个实施方案中, $-R^{PH1}$ (如果存在) 各自独立地为 $-F$ 。

[0419] 在一个实施方案中, $-R^{PH1}$ (如果存在) 各自独立地为 $-SR^3$ 。

[0420] 在一个实施方案中, $-R^{PH1}$ (如果存在) 各自独立地为 $-SMe$ 。

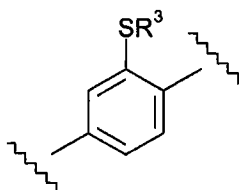
[0421] 在一个实施方案中, -M- 独立地为:

[0422]



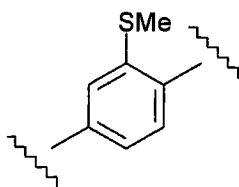
[0423] 在一个实施方案中, -M- 独立地为:

[0424]



[0425] 在一个实施方案中, -M- 独立地为:

[0426]



[0427] 基团 -L-

[0428] 在一个实施方案中, J-L- 独立地选自:

[0429] J-NR^{N1}-C(=Y)-NR^{N1}-,

[0430] J-NR^{N1}-C(=Y)-, 和

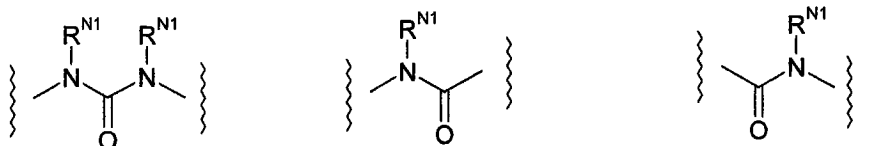
[0431] J-C(=Y)-NR^{N1}-。

[0432] 在一个实施方案中, = Y 独立地为 = O。

[0433] 在一个实施方案中, = Y 独立地为 = S。

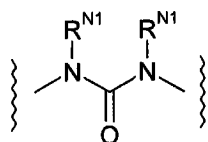
[0434] 在一个实施方案中, -L- 独立地选自:

[0435]



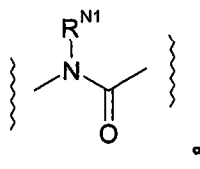
[0436] 在一个实施方案中, -L- 独立地为:

[0437]



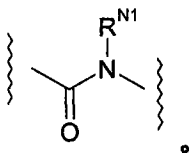
[0438] 在一个实施方案中, -L- 独立地为:

[0439]



[0440] 在一个实施方案中, -L- 独立地为:

[0441]



[0442] 在一个实施方案中, -R^{N1} (如果存在) 各自独立地为 -H 或饱和脂肪族 C₁₋₄ 烷基。

[0443] 在一个实施方案中, -R^{N1} (如果存在) 各自独立地为 -H。

[0444] 基团 -J

[0445] 在一个实施方案中, -J 独立地为任选取代的苯基或 C₅₋₆ 杂芳基。

[0446] 在一个实施方案中, -J 独立地为任选取代的苯基、吡啶基、或吡啶基。

[0447] 在一个实施方案中, -J 独立地为任选取代的苯基或吡啶基。

[0448] 在一个实施方案中, -J 独立地为任选取代的苯基。

[0449] 在一个实施方案中, -J 独立地为任选取代的吡啶基。

[0450] 在一个实施方案中, -J 独立地为任选取代的 1H- 吡啶 -5- 基。

[0451] 在一个实施方案中, -J 独立地为任选取代的吡啶基。

[0452] 在一个实施方案中, -J 独立地为任选取代的吡啶 -3- 基。

[0453] 基团 -J: 任选的取代基

[0454] 在一个实施方案中, -J 任选被一个或多个选自以下的取代基取代:

[0455] -F、-Cl、-Br、-I、-CF₃、-OCF₃,

[0456] -R⁴、-R^{4S}、-R^{4A}、-R^{4B}、-R^{4C}、-L⁴-R^{4C}、-Ar、-L⁴-Ar,

[0457] -OH、-OR⁴、-L⁴-OH、-L⁴-OR⁴、-O-L⁴-OH、-O-L⁴-OR⁴,

[0458] -OR^{4C}、-O-L⁴-R^{4C}、-OAr、-O-L⁴-Ar,

[0459] -SH、-SR⁴、-CN、-NO₂,

[0460] -NH₂、-NHR^{4SS}、-R^N,

[0461] -L⁴-NH₂、-L⁴-NHR^{4SS}、-L⁴-R^N,

[0462] -O-L⁴-NH₂、-O-L⁴-NHR^{4SS}、-O-L⁴-R^N,

[0463] -NH-L⁴-NH₂、-NH-L⁴-NHR^{4SS}、-NH-L⁴-R^N,

[0464] -NR⁴-L⁴-NH₂、-NR⁴-L⁴-NHR^{4SS}、-NR⁴-L⁴-R^N。

[0465] 在一个实施方案中, -J 任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:

[0466] -F、-Cl、-Br、-I、-CF₃、-OCF₃,

[0467] -R⁴、-R^{4S}、-R^{4A}、-R^{4B}、-R^{4C}、-L⁴-R^{4C}、-Ar、-L⁴-Ar,

[0468] -OH、-OR⁴、-L⁴-OH、-L⁴-OR⁴、-O-L⁴-OH、-O-L⁴-OR⁴,

[0469] -OR^{4C}、-O-L⁴-R^{4C}、-OAr、-O-L⁴-Ar,

[0470] -NH₂、-NHR^{4SS}、-R^N,

[0471] -L⁴-NH₂、-L⁴-NHR^{4SS}、-L⁴-R^N,

[0472] $-O-L^4-NH_2$ 、 $-O-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-O-L^4-R^N$ ，

[0473] $-NH-L^4-NH_2$ 、 $-NH-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-NH-L^4-R^N$ ，

[0474] $-NR^4-L^4-NH_2$ 、 $-NR^4-L^4-NHR^{4SS}$ 和 $-NR^4-L^4-R^N$ 。

[0475] 在一个实施方案中，-J 任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^4$ 、 $-Ar$ 、 $-L^4-Ar$ 、 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OAr$ 、 $-O-L^4-Ar$ 。

[0476] 在一个实施方案中，-Ar (如果存在) 各自独立地为任选取代的苯基或吡啶基，例如任选被一个或多个选自以下的取代基取代的苯基或吡啶基： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 和 $-S(=O)_2R^5$ 。

[0477] 在一个实施方案中，-J 任选地被一个或多个选自以下的取代基取代： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^4$ 、 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 和 $-Ph$ ，其中 $-R^4$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基；且每个 $-Ph$ 表示任选取代的苯基，例如任选被一个或多个选自以下的取代基取代的苯基： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ ，其中 $-R^5$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基。

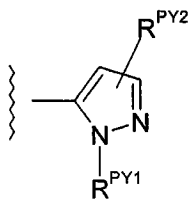
[0478] 基团 -J: 取代的吡啶基

[0479] 在一个实施方案中，-J 独立地为任选取代的吡啶基。

[0480] 在一个实施方案中，-J 独立地为取代的 1H-吡啶 -5- 基。

[0481] 在一个实施方案中，-J 独立地为：

[0482]



[0483] 其中：

[0484] $-R^{PY1}$ 独立地选自 $-R^4$ 、 $-R^{4S}$ 、 $-R^{4A}$ 、 $-R^{4B}$ 、 $-R^{4C}$ 、 $-L^4-R^{4C}$ 、 $-Ar$ 和 $-L^4-Ar$ ；和

[0485] $-R^{PY2}$ 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^4$ 、 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 和 $-Ar$ 。

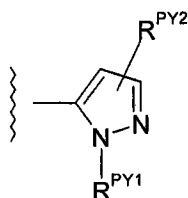
[0486] 在一个实施方案中， $-R^{PY1}$ 独立地为 $-Ar$ 。

[0487] 在一个实施方案中， $-R^{PY1}$ 为任选被例如一个或多个选自以下的取代基取代的苯基或 C_{5-6} 杂芳基： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 和 $-S(=O)_2R^5$ 。

[0488] 在一个实施方案中， $-R^{PY1}$ 独立地为任选被例如一个或多个选自以下的取代基取代的苯基或吡啶基： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 和 $-S(=O)_2R^5$ 。

[0489] 在一个实施方案中，-J 独立地为：

[0490]



[0491] 其中：

[0492] $-R^{PY1}$ 独立地为任选被例如一个或多个选自以下的取代基取代的苯基或 C_{5-6} 杂芳基： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ ，其中 $-R^5$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基；

[0493] $-R^{PY2}$ 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^4$ 、 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 和 $-Ph$ ，其中每个 $-R^4$ 独

立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基。

[0494] 在一个实施方案中, $-R^{PY1}$ 独立地为例如被一个或多个选自以下的取代基取代的苯基或吡啶基: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 。

[0495] 在一个实施方案中, $-R^{PY1}$ 独立地为例如被一个或多个选自以下的取代基取代的苯基: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 。

[0496] 在一个实施方案中, $-R^{PY1}$ 独立地为例如被一个或多个选自以下的取代基取代的苯基: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 。

[0497] 在一个实施方案中, $-R^{PY1}$ 独立地为例如被一个或多个选自 $-R^5$ 的取代基取代的苯基。

[0498] 在一个实施方案中, $-R^{PY1}$ 独立地为例如被一个或多个选自以下的取代基取代的吡啶基: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 。

[0499] 在一个实施方案中, $-R^{PY1}$ 独立地为例如被一个或多个选自 $-OH$ 和 $-OR^5$ 的取代基取代的吡啶基。

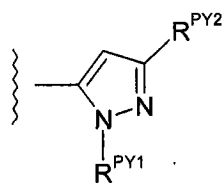
[0500] 在一个实施方案中, 每个 $-R^5$ (如果存在) 均为 $-Me$ 。

[0501] 在一个实施方案中, $-R^{PY2}$ 独立地为 $-R^4$ 。

[0502] 在一个实施方案中, $-R^{PY2}$ 独立地为 $-tBu$ 。

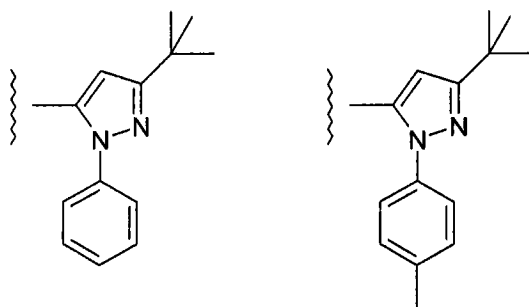
[0503] 在一个实施方案中, $-J$ 独立地为:

[0504]



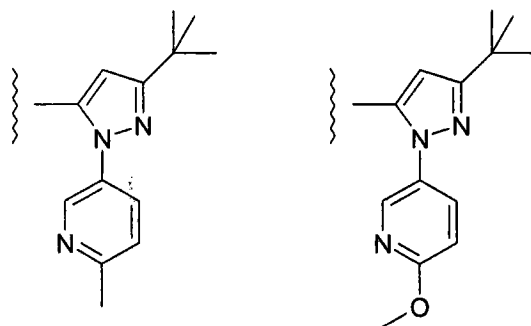
[0505] 在一个实施方案中, $-J$ 独立地选自:

[0506]



[0507] 在一个实施方案中, $-J$ 独立地选自:

[0508]

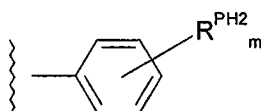


[0509] 基团 -J: 苯基和取代的苯基

[0510] 在一个实施方案中, -J 独立地为任选取代的苯基。

[0511] 在一个实施方案中, -J 独立地为:

[0512]



[0513] 其中:

[0514] m 独立地为 0、1、2、或 3;

[0515] $-R^{PH2}$ 各自独立地选自:

[0516] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$,

[0517] $-R^4$ 、 $-R^{4S}$ 、 $-R^{4A}$ 、 $-R^{4B}$ 、 $-R^{4C}$ 、 $-L^4-R^{4C}$ 、 $-Ar$ 、 $-L^4-Ar$,

[0518] $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-L^4-OH$ 、 $-L^4-OR^4$ 、 $-O-L^4-OH$ 、 $-O-L^4-OR^4$,

[0519] $-OR^{4C}$ 、 $-O-L^4-R^{4C}$ 、 $-OAr$ 、 $-O-L^4-Ar$,

[0520] $-SH$ 、 $-SR^4$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$,

[0521] $-NH_2$ 、 $-NHR^{4SS}$ 、 $-R^N$,

[0522] $-L^4-NH_2$ 、 $-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-L^4-R^N$,

[0523] $-O-L^4-NH_2$ 、 $-O-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-O-L^4-R^N$,

[0524] $-NH-L^4-NH_2$ 、 $-NH-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-NH-L^4-R^N$,

[0525] $-NR^4-L^4-NH_2$ 、 $-NR^4-L^4-NHR^{4SS}$ 和 $-NR^4-L^4-R^N$ 。

[0526] 在一个实施方案中, $-R^{PH2}$ (如果存在) 各自独立地选自:

[0527] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$,

[0528] $-R^4$ 、 $-R^{4S}$ 、 $-R^{4A}$ 、 $-R^{4B}$ 、 $-R^{4C}$ 、 $-L^4-R^{4C}$ 、 $-Ar$ 、 $-L^4-Ar$,

[0529] $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-L^4-OH$ 、 $-L^4-OR^4$ 、 $-O-L^4-OH$ 、 $-O-L^4-OR^4$,

[0530] $-OR^{4C}$ 、 $-O-L^4-R^{4C}$ 、 $-OAr$ 、 $-O-L^4-Ar$,

[0531] $-NH_2$ 、 $-NHR^{4SS}$ 、 $-R^N$,

[0532] $-L^4-NH_2$ 、 $-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-L^4-R^N$,

[0533] $-O-L^4-NH_2$ 、 $-O-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-O-L^4-R^N$,

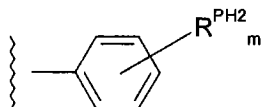
[0534] $-NH-L^4-NH_2$ 、 $-NH-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-NH-L^4-R^N$,

[0535] $-NR^4-L^4-NH_2$ 、 $-NR^4-L^4-NHR^{4SS}$ 和 $-NR^4-L^4-R^N$ 。

[0536] 在一个实施方案中, $-R^{PH2}$ (如果存在) 各自独立地选自:

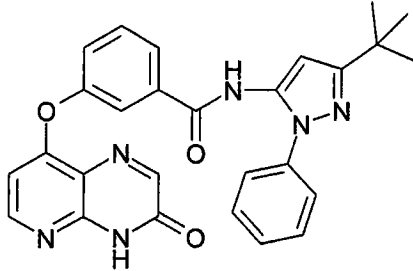
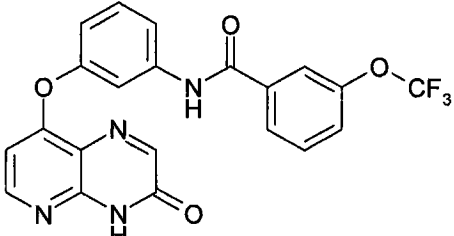
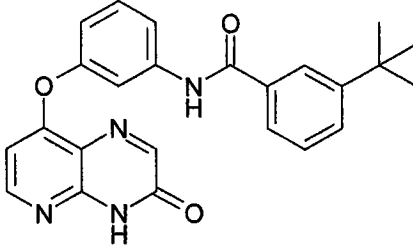
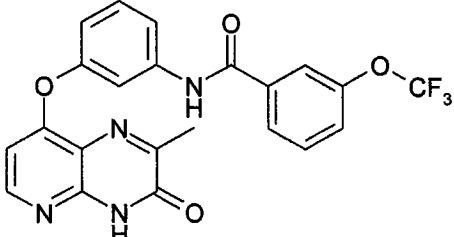
[0537] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$,

- [0538] $-R^4$ 、 $-R^{4S}$ 、 $-Ar$ 、 $-L^4-Ar$ ，
- [0539] $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-OAr$ 、 $-O-L^4-Ar$ 、 $-L^4-OH$ 、 $-L^4-OR^4$ 、 $-O-L^4-OH$ 、 $-O-L^4-OR^4$ ，
- [0540] $-NH_2$ 、 $-NHR^{4SS}$ 、 $-R^N$ ，
- [0541] $-L^4-NH_2$ 、 $-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-L^4-R^N$ ，
- [0542] $-O-L^4-NH_2$ 、 $-O-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-O-L^4-R^N$ ，
- [0543] $-NH-L^4-NH_2$ 、 $-NH-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-NH-L^4-R^N$ ，
- [0544] $-NR^4-L^4-NH_2$ 、 $-NR^4-L^4-NHR^{4SS}$ 和 $-NR^4-L^4-R^N$ 。
- [0545] 在一个实施方案中， $-R^{PH2}$ (如果存在) 各自独立地选自：
- [0546] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ ，
- [0547] $-R^4$ 、 $-R^{4S}$ 、 $-Ar$ 、 $-L^4-Ar$ ，
- [0548] $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-OAr$ 、 $-O-L^4-Ar$ ，
- [0549] $-NH_2$ 、 $-NHR^{4SS}$ 和 $-R^N$ 。
- [0550] 在一个实施方案中， $-R^{PH2}$ (如果存在) 各自独立地选自：
- [0551] $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ ，
- [0552] $-R^4$ 、 $-R^{4S}$ ，
- [0553] $-OH$ 、 $-OR^4$ ，
- [0554] $-NH_2$ 、 $-NHR^{4SS}$ 和 $-R^N$ 。
- [0555] 在一个实施方案中， $-J$ 独立地为：
- [0556]

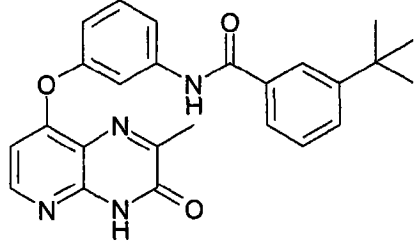
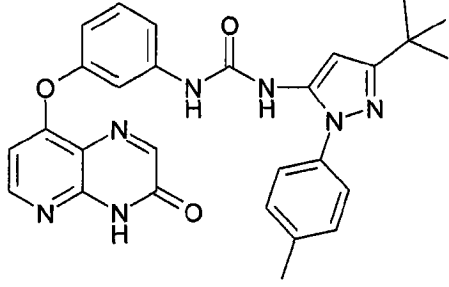
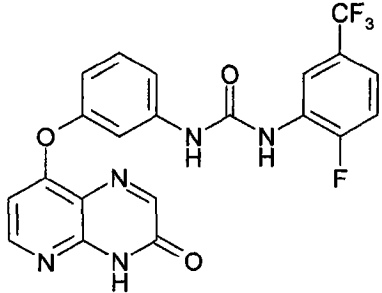
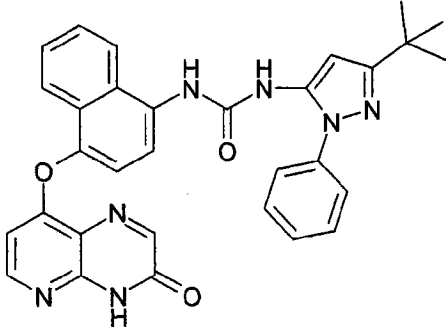
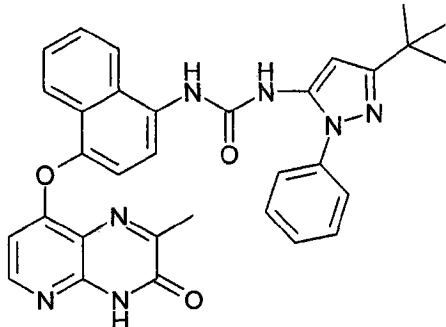


- [0557] 其中：
- [0558] m 独立地为 0、1、2、或 3；
- [0559] 每个 $-R^{PH2}$ 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^4$ 、 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ ，其中 $-R^4$ 各自独立地为饱和脂肪族 C_{1-4} 烷基。
- [0560] 在一个实施方案中， m 独立地为 0、1 或 2。
- [0561] 在一个实施方案中， m 独立地为 1 或 2。
- [0562] 在一个实施方案中， m 独立地为 1。
- [0563] 在一个实施方案中， m 独立地为 2。
- [0564] 在一个实施方案中， $-R^{PH2}$ (如果存在) 各自独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-tBu$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 。
- [0565] 组合
- [0566] 上文所述的实施方案的每个与每个相容组合在本文明确地公开，如同每个和每个组合是单独地并明确地被引用。
- [0567] 具体实施方案的实施例
- [0568] 在一个实施方案中，化合物选自下式的化合物及其可药用盐、水合物和溶剂合物：

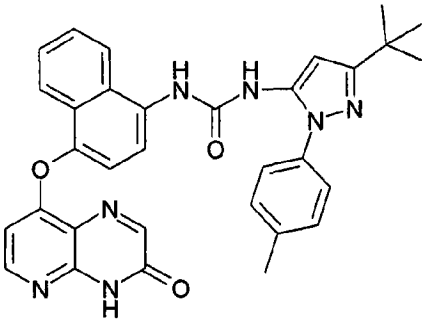
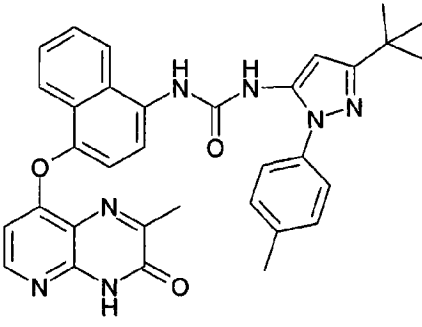
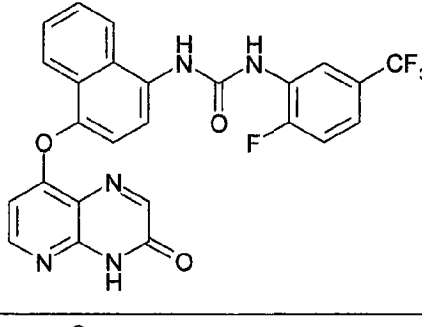
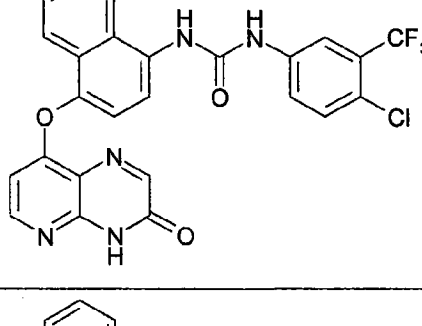
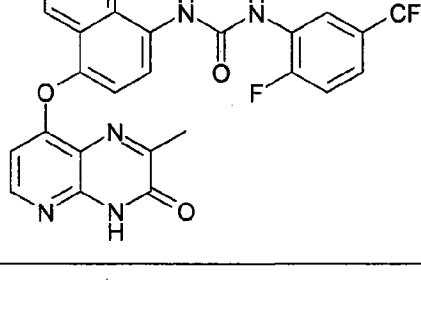
[0569]

化合物	结构
AA-001	
AA-002	
AA-003	
AA-004	

[0570]

化合物	结构
AA-005	
AA-006	
AA-007	
AA-008	
AA-009	

[0571]

化合物	结构
AA-010	
AA-011	
AA-012	
AA-013	
AA-014	

[0572]

化合物	结构
AA-015	 <chem>Nc1nc2c(nc(=O)[nH]2)c3ccc(O)c3C(=O)Nc4ccc(F)c(C(F)(F)F)c4</chem>
AA-016	 <chem>Cc1ccc(cc1)N2N=C(C(C)(C)C)N2C(=O)Nc3ccc(O)c4nc5c(nc(=O)[nH]5)c6ccc(O)c64</chem>
AA-017	 <chem>Cc1ccc(cc1)N2N=C(C(C)(C)C)N2C(=O)Nc3ccc(S)cc3c4nc5c(nc(=O)[nH]5)c6ccc(O)c64</chem>
AA-018	 <chem>Cc1ccc(cc1)N2N=C(C(C)(C)C)N2C(=O)Nc3ccc(F)cc3c4nc5c(nc(=O)[nH]5)c6ccc(O)c64</chem>
AA-019	 <chem>Cc1ccc(cc1)N2N=C(C(C)(C)C)N2C(=O)Nc3ccccc3c4nc5c(nc(=O)[nH]5)c6ccc(F)c64</chem>

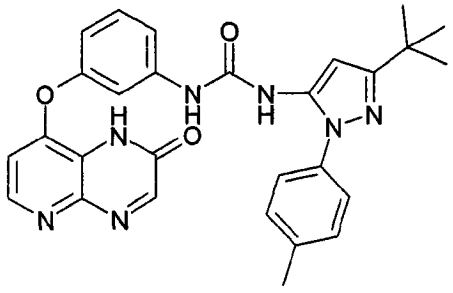
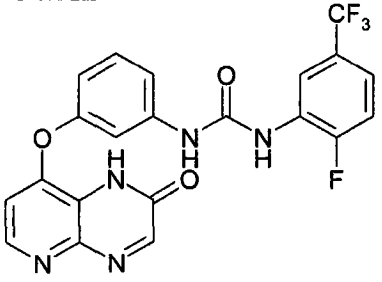
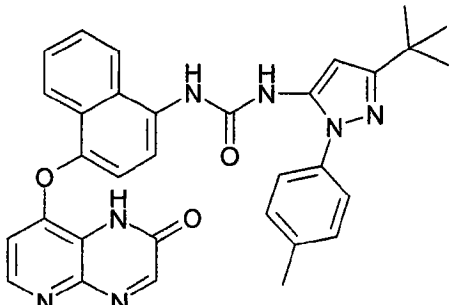
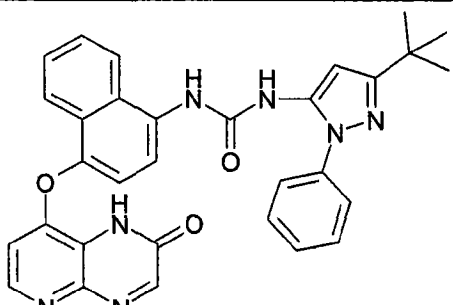
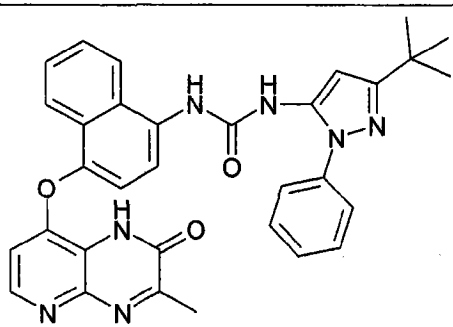
[0573]

化合物	结构
AA-020	 <chem>CC1=CN2C(=O)N(C2=CN1)C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C(=O)N(C4=CC=C(C=C4)OC)C5=CC=CC=C5</chem>
AA-021	 <chem>NC1=NC2C(=O)N(C2=CN1)C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C(=O)N(C4=CC=C(C=C4)OC)C5=CC=CC=C5</chem>
AA-022	 <chem>NC1=NC2C(=O)N(C2=CN1)C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C(=O)N(C4=CC=C(C=C4)OC)C5=CC=C(C=C5)F</chem>
AA-023	 <chem>CC1=CN2C(=O)N(C2=CN1)C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C(=O)N(C4=CC=C(C=C4)OC)C5=CC=C(C=C5)S</chem>
AA-024	 <chem>NC1=NC2C(=O)N(C2=CN1)C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C(=O)N(C4=CC=C(C=C4)OC)C5=CC=C(C=C5)S</chem>

化合物	结构
AA-025	 <chem>Cc1nc2c(nc(=O)[nH]2)c3cc(F)cc(Oc4ccc(F)cc4Nc5ccc(Cl)cc5)n3</chem>
AA-026	 <chem>Cc1nc2c(nc(=O)[nH]2)c3cc(F)cc(Oc4ccc(F)cc4Nc5ccc(C(F)(F)F)cc5)n3</chem>
AA-027	 <chem>Cc1nc2c(nc(=O)[nH]2)c3cc(Oc4ccc(NC(=O)Nc5ccc(C(F)(F)F)cc5)cc3)n1</chem>
AA-028	 <chem>Cc1nc2c(nc(=O)[nH]2)c3cc(F)cc(Oc4ccc(F)cc4Nc5ccc(C(F)(F)F)cc5)n3</chem>
AA-029	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)C(=O)Nc2c3c(nc(=O)[nH]3)c4cc(Oc5ccc(C(C)(C)C)cc5)cc2n4</chem>
AA-030	 <chem>Cc1nc2c(nc(=O)[nH]2)c3cc(Oc4ccc(OC(F)(F)F)cc4Nc5ccc(OC(F)(F)F)cc5)cc3)n1</chem>

[0574]

[0575]

化合物	结构
AA-031	
AA-032	
AA-033	
AA-034	
AA-035	

[0576]

化合物	结构
AA-036	<chem>CC1=CN=C2C(=O)N(C1)C(=O)N2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(OC)=C(C4)C5=CC=CC=C5N5C=C(C(C)(C)C)N5</chem>
AA-037	<chem>CC1=CN=C2C(=O)N(C1)C(=O)N2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(OC)=C(C4)C5=CC=C(C=C5)N(C5)C=C(C=C5)C(F)(F)F</chem>
AA-038	<chem>CC1=CN=C2C(=O)N(C1)C(=O)N2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(OC)=C(C4)C5=CC=C(C=C5)N(C5)C=C(C=C5)C(F)F</chem>
AA-039	<chem>CC1=CN=C2C(=O)N(C1)C(=O)N2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(OC)=C(C4)C5=CC=C(C=C5)N(C5)C=C(C=C5)C(F)F</chem>
AA-040	<chem>CC1=CN=C2C(=O)N(C1)C(=O)N2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(OC)=C(C4)C5=CC=C(C=C5)N5C=C(C(C)(C)C)N5</chem>

[0577]

化合物	结构
AA-041	
AA-042	
AA-043	
AA-044	
AA-045	

[0578]

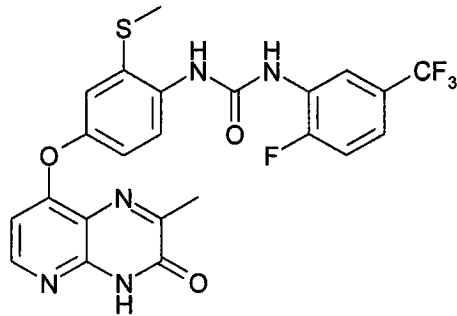
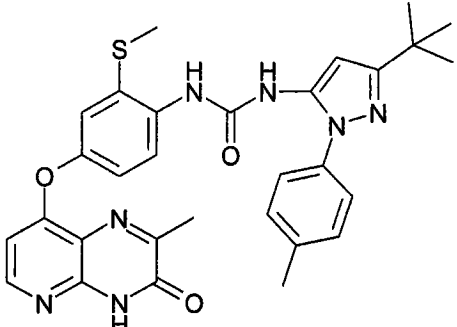
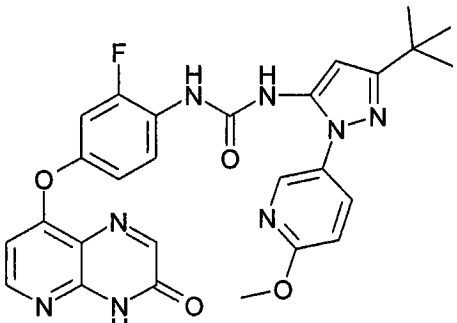
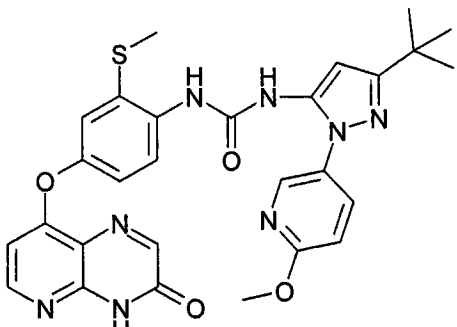
化合物	结构
AA-046	<chem>CSC1=CC=C(OC)C=C1NC(=O)NC2=CC=C(C(F)(F)F)C=C2</chem>
AA-047	<chem>Fc1cc(OC)cc(C1=NC(=O)NC2=CC=CN=C12)c1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>
AA-048	<chem>Fc1cc(OC)cc(C1=NC(=O)NC2=CC=CN=C12)c1ccc(C(F)(F)F)c(Cl)c1</chem>
AA-049	<chem>Cc1c(C1=NC(=O)NC2=CC=CN=C12)c(C(F)(F)F)cc(OC)c1ccc(NC(=O)NC3=CC=C(C(F)(F)F)C=C3)cc1</chem>
AA-050	<chem>Cc1c(C1=NC(=O)NC2=CC=CN=C12)c(C1=CC=C(OC)C=C1)C(=O)Nc1ccc(C(F)(F)F)c(Cl)c1</chem>

[0579]

化合物	结构
AA-051	 <chem>COC1=CC=C(NC(=O)NC2=CC=C(C(F)(F)F)C=C2C1=O)O3=CC=NC4=C3C(=O)NC4=O</chem>
AA-052	 <chem>COC1=CC=C(NC(=O)NC2=CC=C(C(F)(F)F)C=C2C1=O)O3=CC=NC4=C3C(=O)NC4=O</chem>
AA-053	 <chem>COC1=CC=C(NC(=O)NC2=C(C3=CC=CC=C3)N(C4=CC(C)(C)C)N2C1=O)O5=CC=NC6=C5C(=O)NC6=O</chem>
AA-054	 <chem>COC1=CC=C(NC(=O)NC2=CC=C(C(F)(F)F)C=C2C1=O)O3=CC=NC4=C3C(=O)NC4=O</chem>
AA-055	 <chem>COC1=CC=C(NC(=O)NC2=CC=C(C(F)(F)F)C=C2C1=O)O3=CC=NC4=C3C(=O)NC4=O</chem>

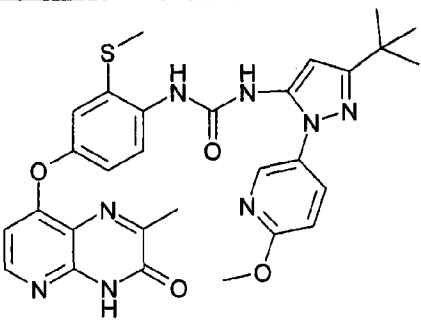
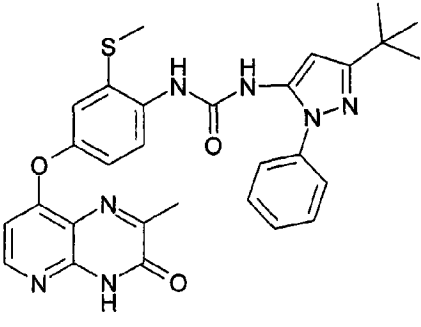
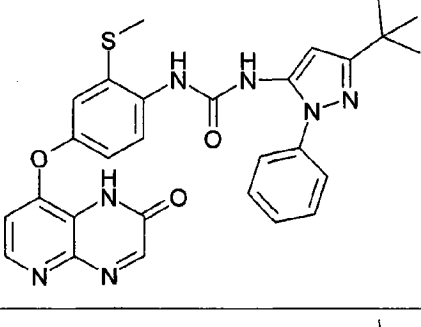
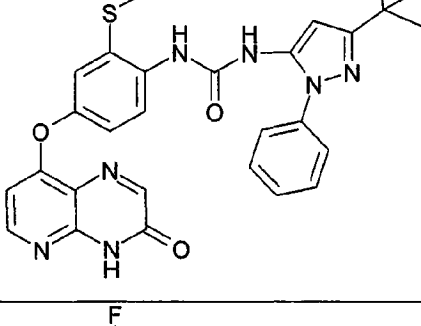
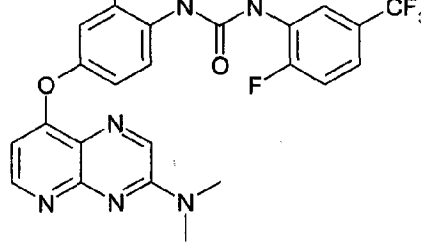
化合物	结构
AA-056	<chem>C1CCN(C1)c2nc3cc(O)cc(F)c3n2Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>
AA-057	<chem>CC1=CN(C(C)(C)C)C=C1Nc2ccc(C)cc2C(=O)Nc3cc(F)ccc3Oc4cnc5c(N)nc(=O)[nH]5c4</chem>
AA-058	<chem>CC1=CN(C(C)(C)C)C=C1Nc2ccc(C)cc2C(=O)Nc3cc(F)ccc3Oc4cnc5c(CBr)nc(=O)[nH]5c4</chem>
AA-059	<chem>CC1=CN(C(C)(C)C)C=C1Nc2ccc(C)cc2C(=O)Nc3cc(F)ccc3Oc4cnc5c(CBr)nc(=O)[nH]5c4</chem>

[0580]

化合物	结构
AA-060	 <p>Chemical structure of AA-060: A 2,4-dimethyl-6-(4-methoxyphenyl)quinazolin-5(1H)-one core is linked via a carbonyl group to a secondary amine. This secondary amine is further linked to another secondary amine, which is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group and a 4-(methylsulfanyl)phenyl group.</p>
AA-061	 <p>Chemical structure of AA-061: A 2,4-dimethyl-6-(4-methoxyphenyl)quinazolin-5(1H)-one core is linked via a carbonyl group to a secondary amine. This secondary amine is further linked to a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is substituted with a 4-methylphenyl group and a tert-butyl group.</p>
AA-062	 <p>Chemical structure of AA-062: A 2,4-dimethyl-6-(4-methoxyphenyl)quinazolin-5(1H)-one core is linked via a carbonyl group to a secondary amine. This secondary amine is further linked to a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is substituted with a 4-(3-methoxyphenyl)phenyl group and a tert-butyl group.</p>
AA-063	 <p>Chemical structure of AA-063: A 2,4-dimethyl-6-(4-methoxyphenyl)quinazolin-5(1H)-one core is linked via a carbonyl group to a secondary amine. This secondary amine is further linked to a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is substituted with a 4-(3-methoxyphenyl)phenyl group and a tert-butyl group.</p>

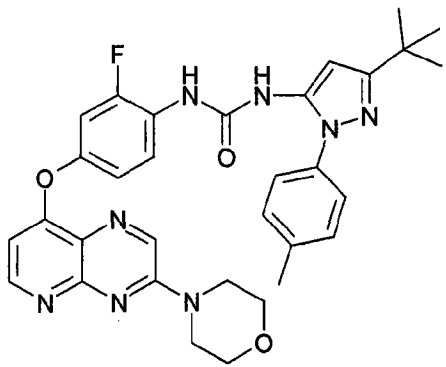
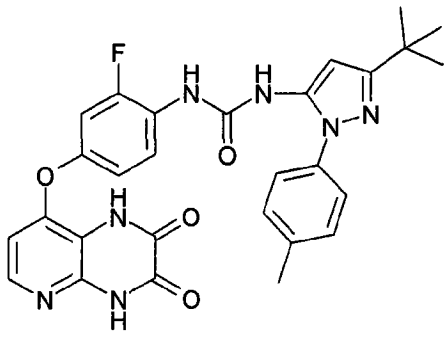
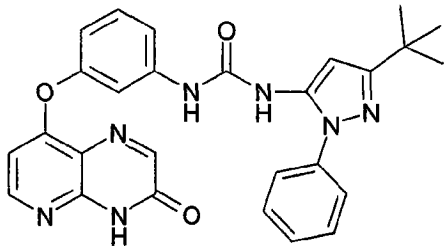
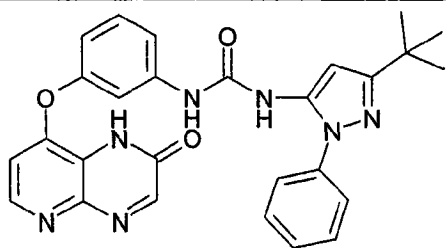
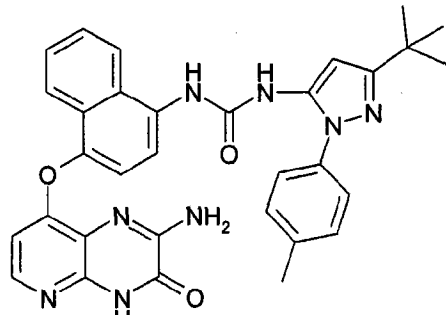
[0581]

[0582]

化合物	结构
AA-064	
AA-065	
AA-066	
AA-067	
AA-068	

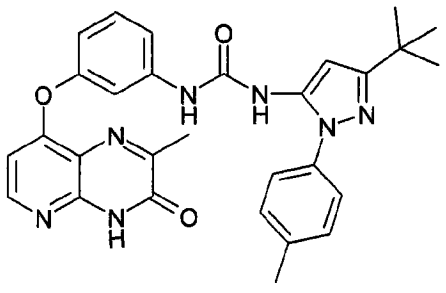
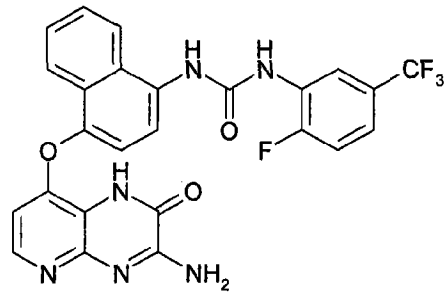
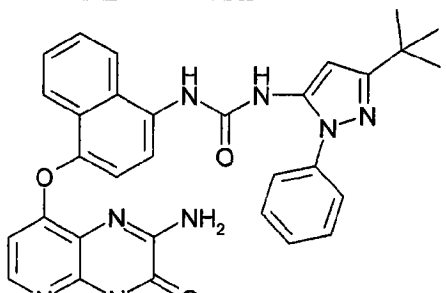
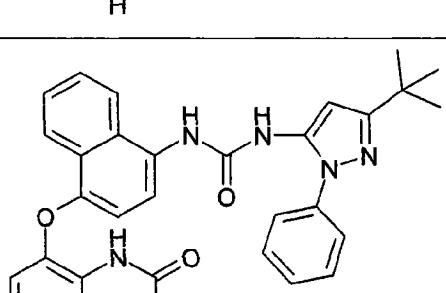
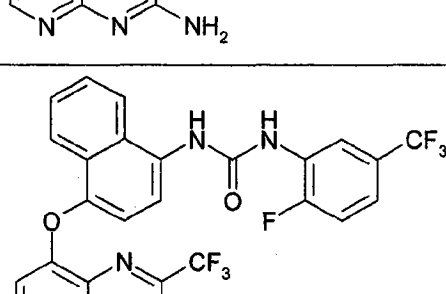
化合物	结构
AA-069	<chem>Cc1cnc2c1cnc2C(=O)N3C=CC=C3Oc4ccc(F)cc4NC(=O)Nc5cc(C(F)(F)F)nc5</chem>
AA-070	<chem>Cc1cnc2c1cnc2C(=O)N3C=CC=C3Oc4ccc(F)cc4NC(=O)Nc5cc(C(C)(C)C)nn5-c6ccccc6</chem>
AA-071	<chem>Cc1cnc2c1cnc2C(=O)N3C=CC=C3Oc4ccc(F)cc4NC(=O)Nc5cc(C(C)(C)C)nn5-c6ccccc6N7CCOCC7</chem>
AA-072	<chem>Cc1cnc2c1cnc2C(=O)N3C=CC=C3Oc4ccc(F)cc4NC(=O)Nc5ccc(F)cc5</chem>

[0583]

化合物	结构
AA-073	
AA-074	
AA-075	
AA-076	
AA-077	

[0584]

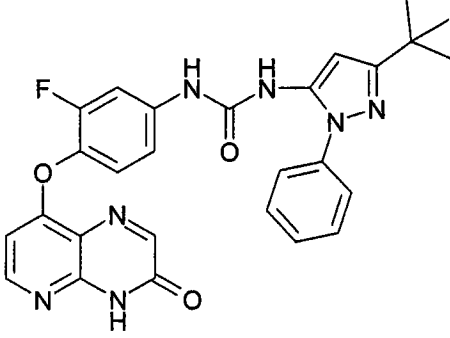
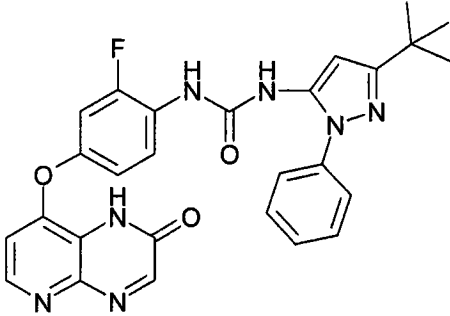
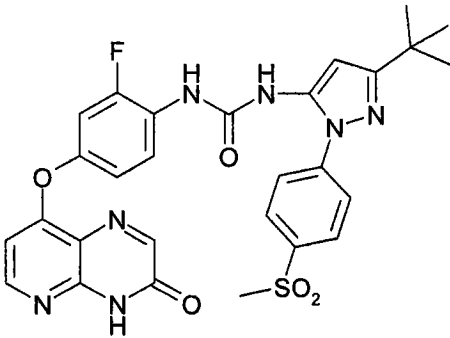
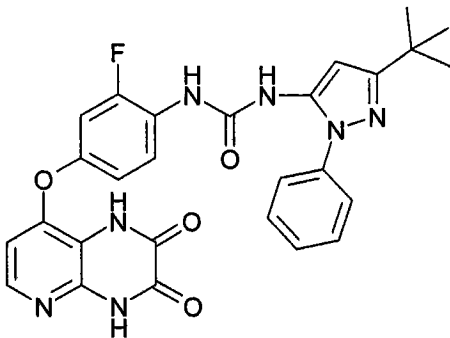
[0585]

化合物	结构
AA-078	
AA-079	
AA-080	
AA-081	
AA-082	

[0586]

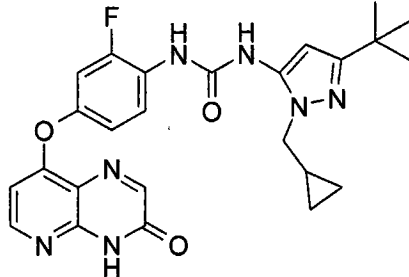
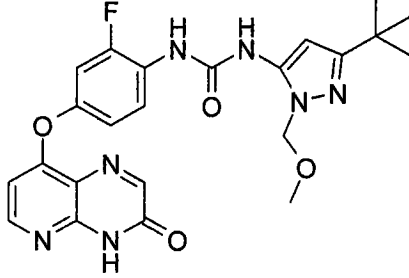
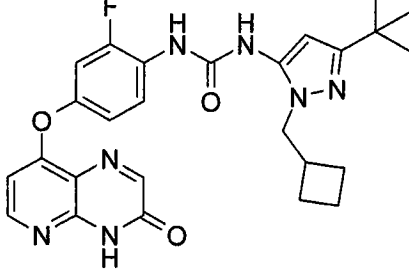
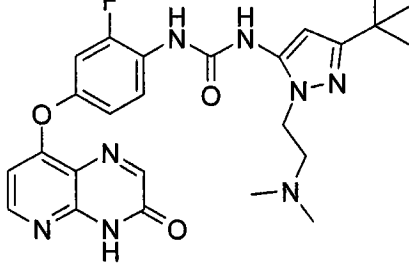
化合物	结构
AA-083	 <chem>CC1=CN2C(=O)N(C1)C(=O)N2c3ccc(Oc4ccc(NC(=O)Nc5ccc(F)c(C(F)(F)F)c5)cc4)cc3</chem>
AA-084	 <chem>CC1=CN2C(=O)N(C1)C(=O)N2c3ccc(Oc4ccc(NC(=O)Nc5cc(C(C)(C)C)nn5)cc4)cc3</chem>
AA-085	 <chem>CC1=CN2C(=O)N(C1)C(=O)N2c3ccc(N)cc3Oc4ccc(NC(=O)Nc5cc(C(C)(C)C)nn5)cc4</chem>
AA-086	 <chem>CC1=CN2C(=O)N(C1)C(=O)N2c3ccc(Oc4ccc(NC(=O)Nc5ccc(F)c(C(F)(F)F)c5)cc4)cc3</chem>
AA-087	 <chem>CC1=CN2C(=O)N(C1)C(=O)N2c3ccc(Oc4ccc(NC(=O)Nc5cc(C(C)(C)C)nn5)cc4)cc3</chem>

[0587]

化合物	结构
AA-088	
AA-089	
AA-090	
AA-091	

[0588]

化合物	结构
AA-092	 <chem>CC(C)(C)C1=CN(C2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)C)C=C1NC(=O)NC3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C(F)C=C4C5=CN6C(=O)NC(=O)N6C=C5</chem>
AA-093	 <chem>C1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(F)C=C2C3=CN4C(=O)NC(=O)N4C=C3N5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=C(C=C7)C(F)(F)F</chem>
AA-094	 <chem>C1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(F)C=C2C3=CN4C(=O)NC(=O)N4C=C3N5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CN8C=CC=C8N7C9=CC=C(C=C9)C(F)(F)F</chem>
AA-095	 <chem>CC(C)(C)C1=CN(C2=CC=C(C=C2)OC3=CC=C(F)C=C3C4=CN5C(=O)NC(=O)N5C=C4)C=C1C=C(C)C</chem>
AA-096	 <chem>CC(C)(C)C1=CN(C2=CC=C(C=C2)OC3=CC=C(F)C=C3C4=CN5C(=O)NC(=O)N5C=C4)C=C1C#CC</chem>

化合物	结构
AA-097	
AA-098	
AA-099	
AA-100	

[0589]

[0590] 基本上纯的形式

[0591] 本发明的一方面涉及本文所述的PDP8化合物,以基本上纯的形式和/或基本上无污染物的形式存在。

[0592] 在一个实施方案中,基本上纯的形式是至少50%的重量,例如至少60%的重量,例如至少70%的重量,例如至少80%的重量,例如至少90%的重量,例如至少95%的重量,例如至少97%的重量,例如至少98%的重量,例如至少99%的重量。

[0593] 除非另有说明,基本纯的形式是指立体异构形式或对映体形式的化合物。例如,在一个实施方案中,基本纯的形式指立体异构体的混合物,即对于其他化合物是纯的。在一个实施方案中,基本纯的形式指一种立体异构体,例如光学纯的立体异构体。在一个实施方案中,基本纯的形式指对映体的混合物。在一个实施方案中,基本纯的形式指对映体等摩尔混

合物（即，消旋混合物，消旋体）。在一个实施方案中，基本纯的形式指一种对映体，例如，光学纯对映体。

[0594] 在一个实施方案中，污染物表示不超过 50% 的重量，例如不超过 40% 的重量，例如不超过 30% 的重量，例如不超过 20% 的重量，例如不超过 10% 的重量，例如不超过 5% 的重量，例如不超过 3% 的重量，例如不超过 2% 的重量，例如不超过 1% 的重量。

[0595] 除非另有说明，污染物指其他化合物，即立体异构体或对映体以外的化合物。在一个实施方案中，污染物指其他化合物和其他对映体。在一个实施方案中，污染物指其他化合物和其他对映体。

[0596] 在一个实施方案中，基本纯的形式是至少 60% 的光学纯度（即 60% 的化合物，以摩尔计，是所需的立体异构体或对映体，40% 的是不想要的立体异构体或对映体），例如至少 70% 的光学纯度，例如至少 80% 的光学纯度，例如至少 90% 的光学纯度，例如至少 95% 的光学纯度，例如至少 97% 的光学纯度，例如至少 98% 的光学纯度，例如至少 99% 的光学纯度。

[0597] 异构体

[0598] 某些化合物可以以一种或多种具体的几何异构、旋光异构、对映异构、非对映异构、差向异构、阻转异构、立体异构、互变异构、构象异构或端基异构形式存在，这些形式包括但不限于下文总称为“异构体”（或“异构形式”）的顺式-和反式-形式；E-和Z-形式；c-、t-和r-形式；内-和外-形式；R-、S-和内消旋-形式；D-和L-形式；d-和l-形式；(+)和(-)形式；酮、烯醇和烯醇化物形式；顺-和反-形式；顺错和反错形式； α -和 β -形式；直立和平伏形式；船式、椅式、扭曲式、信封式和半椅式形式；及其组合。

[0599] 注意，除了如以下对互变异构形式的讨论外，本文所用的术语“异构体”具体排除结构（或构象）异构体（即原子间的连接不同而不是仅空间原子位置不同的异构体）。例如，甲氧基 $-OCH_3$ 的称谓不解释为其结构异构体羟甲基 $-CH_2OH$ 。类似地，邻氯苯基的称谓不解释为其结构异构体间氯苯基。但是，一类结构的称谓可以适宜地包括属于该类的结构异构形式（例如， C_{1-7} 烷基包括正丙基和异丙基；丁基包括正、异、仲和叔丁基；甲氧基苯基包括邻、间和对甲氧基苯基）。

[0600] 以上的排除不涉及互变异构形式，例如酮、烯醇和烯醇化物形式，例如以下互变异构对：酮/烯醇（说明如下）、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脘/脘、亚硝基/脞、硫酮/烯硫醇、N-亚硝基/羟基偶氮和硝基/酸式硝基。

[0601] 酮 烯醇 烯醇化物

[0602] 注意术语“异构体”特别包括具有一个或多个同位素取代的化合物。例如，H 可以是任何同位素形式，包括 1H 、 $^2H(D)$ 和 $^3H(T)$ ；C 可以是任何同位素形式，包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ；O 可以是任何同位素形式，包括 ^{16}O 和 ^{18}O ；依此类推。

[0603] 除非另有说明，否则具体化合物的称谓包括所有这些异构形式，包括其混合物（例如外消旋混合物）。这些异构形式的制备方法（例如不对称合成）和分离方法（例如分步结晶和色谱法）是本领域已知的，或者可通过改变本文所教导的方法或已知方法通过已知方式容易地得到。

[0604] 盐

[0605] 可以方便地或可期望地制备、纯化和/或处理所述化合物的相应的盐，例如可药

用的盐。可药用的盐的实例参见 Berge 等人,1977, " Pharmaceutically Acceptable Salts, " *J.Pharm.Sci.*, 第 66 卷,第 1-19 页。

[0606] 例如,如果化合物是阴离子的或者具有可以是阴离子的官能团(例如,-COOH 可以是 $-COO^-$),那么可以与适宜的阳离子生成盐。适宜的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子例如 Na^+ 和 K^+ ,碱土金属阳离子例如 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} ,及其它阳离子,例如 Al^{3+} 。适宜的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子(即 NH_4^+)和取代的铵离子(例如 NH_3R^+ 、 $NH_2R_2^+$ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)。一些适宜的取代的铵离子实例是从下列化合物衍生的那些:乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苜胺、苯基苜胺、胆碱、葡甲胺和氨丁三醇,以及氨基酸,例如赖氨酸和精氨酸。常见的季铵离子的实例是 $N(CH_3)_4^+$ 。

[0607] 如果化合物是阳离子的或者具有可以是阳离子的官能团(例如,- NH_2 可以是 $-NH_3^+$),那么可以与适宜的阴离子生成盐。适宜的无机阴离子的实例包括但不限于从下列无机酸衍生的那些:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸。

[0608] 适宜的有机阴离子的实例包括但不限于衍生自下列有机酸的那些:2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、依地酸、乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、粘酸、油酸、草酸、棕榈酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、酒石酸、甲苯磺酸和戊酸。适宜的聚合有机阴离子的实例包括但不限于衍生自下列聚合酸的那些:羧酸、羧甲基纤维素。

[0609] 除非另有指定,否则涉及特定化合物时也包括其盐形式。

[0610] 溶剂合物与水合物

[0611] 可以方便地或可期望地制备、纯化和/或处理所述化合物的相应溶剂合物。术语“溶剂合物”以常规含义用于本文,其指溶质(例如化合物、化合物的盐)和溶剂的复合物。如果溶剂是水,则溶剂合物可以方便地称为水合物,例如一水合物、二水合物、三水合物等。

[0612] 除非另有说明,否则涉及特定化合物时也包括其溶剂合物和水合物形式。

[0613] 化学保护形式

[0614] 可以方便地或可期望地制备、纯化和/或处理化学保护形式的所述化合物。术语“化学保护形式”以常规化学含义用于本文,其涉及其中一个或多个反应性官能团被保护而避免在特定条件(例如 pH、温度、照射、溶剂等)下发生不希望的化学反应的化合物。在实践中,可采用众所周知的化学方法可逆地使官能团在特定条件下不起反应,否则官能团将起反应。在化学保护形式中,一个或多个反应性官能团是被保护或保护基团的形式(还称为被掩蔽或掩蔽基团或者被阻断或阻断基团)。通过保护反应性官能团,可以进行涉及其它未被保护的官能团的反应而不影响被保护的基团;通常可以在随后的步骤中除去保护基团而基本上不影响分子的其他部分。例如,参见有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)(T.Green和P.Wuts;第3版;John Wiley and Sons,1999)。

[0615] 各种这些“保护”、“阻断”或“掩蔽”的方法在有机合成中被广泛使用并且是众所周知的。例如,含有在特定条件下均具有反应性的两个非等价的反应性官能团的化合物可以进行衍生化,从而使官能团之一“被保护”并因此在特定条件下不起反应;进行保护后,化合物可以用作实际上仅具有一个反应性官能团的反应物。(涉及其它官能团的)所需反应完成后,被保护基团可以被“脱保护”而使其回到其最初的官能度。

[0616] 例如,羟基可被保护为醚(-OR)或酯(-OC(=O)R),例如:叔丁基醚;苄基、二苯甲基或三苯甲基醚;三甲基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基醚;或乙酰酯(-OC(=O)CH₃、-OAc)。

[0617] 例如,醛基或酮基可分别保护为缩醛(R-CH(OR)₂)或缩酮(R₂C(OR)₂),其中羰基(>C=O)通过例如与伯醇反应被转化为二醚(>C(OR)₂)。通过在酸的存在下使用大量水进行水解,醛基或酮基被容易地再生。

[0618] 例如,胺基可以例如作为酰胺(-NRCO-R)或氨基甲酸酯(-NRCO-OR)而被保护,例如作为:甲酰胺(-NHCO-CH₃);苄氧基酰胺(-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz);作为叔丁氧基酰胺(-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc);2-联苯-2-丙氧基酰胺(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc),作为9-芴基甲氧基酰胺(-NH-Fmoc),作为6-硝基苄氧基酰胺(-NH-Nvoc),作为2-三甲基甲硅烷基乙氧基酰胺(-NH-Teoc),作为2,2,2-三氯乙氧基酰胺(-NH-Troc),作为烯丙氧基酰胺(-NH-Alloc),作为2-(苯基磺酰基)乙氧基酰胺(-NH-Psec);或者在适宜的情况(例如环胺)中,作为氧化亚氮(nitroxide)基团(>N-O●)。

[0619] 例如,羧酸基团可以被保护为酯,例如:C₁₋₇烷基酯(例如甲酯、叔丁酯);C₁₋₇卤代烷基酯(例如C₁₋₇三卤代烷基酯);三C₁₋₇烷基甲硅烷基-C₁₋₇烷基酯;或C₅₋₂₀芳基-C₁₋₇烷基酯(例如苄基酯、硝基苄基酯);或者保护为酰胺,例如为甲基酰胺。

[0620] 例如,巯基可以被保护为硫醚(-SR),例如:苄基硫醚;乙酰氨基甲基硫醚(-S-CH₂NHC(=O)CH₃)。

[0621] 前药

[0622] 可以方便地或可期望地制备、纯化和/或处理前药形式的化合物。本文所用的术语“前药”涉及(例如在体内)被代谢后可产生所需活性化合物的化合物。通常,前药是无活性的或比所需的活性化合物的活性低,但是其可以提供有利的处理、施用或代谢的特性。

[0623] 例如,一些前药是活性化合物的酯(例如生理学上可接受的易被代谢的酯)。在代谢过程中,酯基(-C(=O)OR)被裂解而产生活性药物。这些酯可以通过如下方法形成:例如将母体化合物中的任何羧酸基团(-C(=O)OH)酯化,在适宜时,可预先保护母体化合物中存在的任何其它反应性基团,然后如果需要的话进行脱保护。

[0624] 而且,有些前药被酶促活化而得到活性化合物或在进一步的化学反应后得到活性化合物的化合物(例如在ADEPT、GDEPT、LIDEPT等中)。例如,前药可以是糖衍生物或其它糖苷偶联物,或者可以是氨基酸酯衍生物。

[0625] 化学合成

[0626] 本文描述了本发明PDP8化合物的一些化学合成方法。这些和/或其它熟知的方法可以按照已知方式加以修改和/或调整,目的是有利于本发明范围内其它化合物的合成。

[0627] 组合物

[0628] 本发明的一个方面涉及包含本文所述的PDP8化合物和药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂的组合物(例如药物组合物)。

[0629] 本发明的另一方面涉及制备包含将本文所述的PDP8化合物及可药用载体、稀释剂或赋形剂混合的组合物(例如药物组合物)的方法。

[0630] 用途

[0631] 本文所述的化合物可用于例如治疗通过抑制RAF(例如B-RAF)而改善的疾病和障

碍,例如增殖性障碍、癌症等。

[0632] 在抑制 RAF (例如 B-RAF) 的方法中的用途

[0633] 本发明的一方面涉及体外或体内抑制 RAF (如 B-RAF) 功能的方法,该方法包括使 RAF (如 B-RAF) 与有效量的如本文所述的化合物接触。

[0634] 本发明的一方面涉及体外或体内抑制细胞中 RAF (如 B-RAF) 功能的方法,该方法包括使细胞与有效量的如本文所述的 PDP8 化合物接触。

[0635] 在一个实施方案中,该方法在体外进行。

[0636] 在一个实施方案中,该方法在体内进行。

[0637] 本领域普通技术人员能够容易地测定候选化合物是否能够抑制 RAF (如 B-RAF) 功能和 / 或抑制的程度。本文描述了测定 RAF (如 B-RAF) 功能的适宜测定法,且 / 或测定法技术上是已知的。

[0638] B-RAF 测定法:

[0639] 利用与 Marais R., 等人,1997, *J. Biol. Chem.*, 第 272 卷,第 4378-4383 页所述相似的 4 级级联的酶测定法测量 B-raf 激酶活性。在 SF9 昆虫细胞中表达含有 V600E 突变 (Davies, H., 等人,2002, *Nature*, 第 417 卷,第 949-954 页) 和 N-末端 MDRGSH6 标记的 B-Raf。将来自这些细胞的洗涤剂可溶性提取物以 1 : 100 稀释在测定混合物中,所述测定混合物在缓冲液中含有 GST-MEK-H6 (6.5 μ g/ml) 和 GST-ERK-H6 (100 μ g/ml), 其中该缓冲液含有 800 μ M ATP 和适当浓度抑制剂或稀释剂 (作为对照)。将混合物在 30 $^{\circ}$ C 下孵育至多 10 分钟,从而以 B-Raf 依赖的方式在级联内激活 ERK。然后加入 20mM EDTA 终止反应。然后将一部分经过淬灭的该反应混合物加入到含有 MBP 和 100 μ M ATP/ γ [32 P]ATP 的另一反应混合物中,来测定 GST-ERK 活化的程度。在 30 $^{\circ}$ C 下孵育 12 分钟后,测定掺入 MBP 底物中的 [32 P] 作为 B-raf 活性的量度:用磷酸沉淀,在 p81 磷酸纤维素纸上过滤分离。计算 B-raf 激酶活性的抑制%并绘图,以测定抑制 50% B-raf 激酶活性所需的受试化合物的浓度 (IC₅₀)。

[0640] 或者,利用不同的 4 级级联的酶测定法测量 B-raf 激酶活性。在 SF9 昆虫细胞中表达含有 V600E 突变 (Davies, H., 等人,2002, *Nature*, 第 417 卷,第 949-954 页) 和 N-末端 MDRGSH6 标记的 B-Raf。将来自这些细胞的洗涤剂可溶性提取物以 1 : 250 稀释在测定混合物中,所述测定混合物在缓冲液中含有 GST-MEK-H6 (25 μ g/ml)、GST-ERK-H6 (281.25 μ g/ml) 和 MBP, 其中该缓冲液含有适当浓度的抑制剂或稀释剂 (作为对照)。加入 0.03 μ L (100 μ M) 的 ATP, 将混合物在 30 $^{\circ}$ C 下孵育最多 10 分钟,以 B-Raf 依赖的方式在级联内活化 ERK。然后通过加入 0.033 μ L (100 μ M) HOT 32 P α 测定 GST-ERK 活化的程度。在 30 $^{\circ}$ C 下孵育 10 分钟后,如下终止反应:在 p81 磷酸纤维素纸上分离一部分反应混合物,将该纸浸没在 0.4% 正磷酸中。利用 Packard Cernekov 计数器测定掺入 MBP 底物中的 [32 P] 作为 B-raf 活性的量度。计算 B-raf 激酶活性的抑制%并绘图,以测定抑制 50% 的 B-raf 激酶活性所需的受试化合物浓度 (IC₅₀)。

[0641] C-RAF 测定法:

[0642] 将 C-raf (人的) 在 50mM Tris (pH 7.5)、0.1mM EGTA、0.1mM 钒酸钠、0.1% β -巯基乙醇、1mg/ml BSA 中稀释成 10x 工作储备液。一个单位相当于每分钟向髓磷脂碱性蛋白掺入 1nmol 磷酸酯。在 25 μ l 的反应终体积中,将 C-raf (5-10mU) 与 25mM Tris (pH 7.5)、0.02mM EGTA、0.66mg/ml 髓磷脂碱性蛋白、10mM 乙酸镁、[γ - 33 P-ATP] (比活性约 500cpm/

pmol, 根据需要确定浓度) 和适当浓度的抑制剂或稀释剂(作为对照)一起孵育。加入 Mg^{2+} [γ - ^{33}P -ATP] 引发反应。于室温孵育 40 分钟后, 加入 $5 \mu l$ 3% 磷酸溶液终止反应。将 $10 \mu l$ 反应物在 P30 滤垫上点样, 用 75mM 磷酸洗涤 3 次、每次 5 分钟, 并用甲醇洗涤一次, 然后干燥, 计数以确定 C-raf 活性。计算对 C-raf 激酶活性的抑制% 并绘图, 以测定抑制 50% 的 C-raf 激酶活性所需的受试化合物浓度 (IC_{50})。

[0643] 选择性:

[0644] 在一项实施方案中, 相对于至少一种其它 RAF(例如 A-RAF 和 / 或 C-RAF) 而言, PDP8 化合物选择性地抑制一种 RAF(例如 B-RAF)。

[0645] 例如, 在一项实施方案中, 对 B-RAF 的 IC_{50} 值与对其它 RAF(例如 A-RAF 和 / 或 C-RAF) 的 IC_{50} 值的比值至少为 10, 更优选至少为 100, 最优选至少为 1000。

[0646] 在抑制细胞增殖等方法中的用途

[0647] 本文所述的 PDP8 化合物, 例如 (a) 调节(例如抑制)细胞增殖; (b) 抑制细胞周期进程; (c) 促进细胞凋亡; 或者 (d) 一种或多种这些作用的组合。

[0648] 本发明的一个方面涉及体外或体内调节(例如抑制)细胞增殖(例如细胞的增殖)、抑制细胞周期进程、促进细胞凋亡或者一种或多种这些作用的组合的方法, 该方法包括使细胞与有效量的如本文所述的 PDP8 化合物接触。

[0649] 在一项实施方案中, 该方法是体外或体内调节(例如抑制)细胞增殖(例如细胞的增殖)的方法, 该方法包括使细胞与有效量的如本文所述的 PDP8 化合物接触。

[0650] 在一项实施方案中, 该方法在体外进行。

[0651] 在一项实施方案中, 该方法在体内进行。

[0652] 在一项实施方案中, 化合物以可药用的组合物形式提供。

[0653] 可以处理任何类型的细胞, 包括但不限于肺、胃肠(包括例如肠、结肠)、乳腺(乳房)、卵巢、前列腺、肝脏(肝)、肾脏(肾)、膀胱、胰腺、脑和皮肤细胞。

[0654] 本领域普通技术人员能够容易地确定候选化合物是否调节(例如抑制)细胞增殖等。例如, 在下文中描述了可方便地用于评估特定化合物所提供的活性的测定法。

[0655] 例如, 可以使细胞样品(例如来自肿瘤的)在体外生长, 使化合物与所述细胞接触, 观察化合物对这些细胞的效应。作为“效应”的实例, 可以测定细胞(例如活的或死的等)的形态学状态。若发现化合物对细胞有影响, 则这可以用作化合物在治疗具有相同细胞类型的细胞的患者的方法中功效的预测或诊断标志物。

[0656] 在治疗方法中的用途

[0657] 本发明的另一方面涉及通过治疗而用于人或动物体治疗方法中的如本文所述的 PDP8 化合物。

[0658] 在制备药物中的用途

[0659] 本发明的另一方面涉及如本文所述的 PDP8 化合物在制备用于治疗的药物中的用途。

[0660] 在一项实施方案中, 所述药物包含该 PDP8 化合物。

[0661] 治疗方法

[0662] 本发明的另一方面涉及治疗方法, 该方法包括对需要治疗的患者施用治疗有效量的如本文所述的 PDP8 化合物, 其优选以药物组合物的形式。

[0663] 所治疗的病症 - 通过抑制 RAF 而改善的病症

[0664] 在—项实施方案中（例如在治疗方—法中的用途、在制备药物中的用途、治疗方—法），该治疗是治疗以 RAF（如 B-RAF）的上调和 / 或活化为特征和 / 或通过抑制 RAF（如 B-RAF）而改善的疾病或障碍。

[0665] 在—项实施方案中，该治疗是治疗以 RAF（如 B-RAF）的上调和 / 或活化为特征和 / 或通过抑制 RAF（如 B-RAF）而改善的癌症。

[0666] 所治疗的病症 - 通过抑制 RTK 而改善的病症

[0667] 在—项实施方案中（例如在治疗方—法中的用途、在制备药物中的用途、治疗方—法），该治疗是治疗以受体酪氨酸激酶（RTK）的上调和 / 或活化为特征和 / 或通过抑制受体酪氨酸激酶（RTK）而改善的疾病或障碍。RTK 的实例包括 FGFR、Tie、VEGFR 和 / 或 Eph，例如 FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、Tie2、VEGFR-2 和 / 或 EphB2。

[0668] 在—项实施方案中，该治疗是治疗以受体酪氨酸激酶（RTK）的上调和 / 或活化为特征和 / 或通过抑制受体酪氨酸激酶（RTK）而改善的癌症。

[0669] 所治疗的病症 - 以血管生成为特征的病症

[0670] 在—项实施方案中（例如在治疗方—法中的用途、在制备药物中的用途、治疗方—法），该治疗是治疗以不适当的、过度和 / 或不希望的血管生成为特征的疾病或障碍（作为“抗血管生成剂”）。本文讨论了这类障碍的实例。

[0671] 所治疗的病症 - 增殖性障碍和癌症

[0672] PDP8 化合物可用于治疗增殖性障碍（作为“抗增殖剂”）、癌症（作为“抗癌剂”）等。

[0673] 在—项实施方案（例如，在治疗方—法中的用途、在制备药物中的用途、治疗方—法），治疗是增殖性障碍的治疗。

[0674] 本文使用的术语“增殖性障碍”涉及所不希望的大量或异常细胞的不希望或失控的细胞增殖，例如瘤形成性或增生性的生长。

[0675] 在—项实施方案中，该治疗是治疗以良性、恶化前或恶性细胞增殖为特征的增殖性障碍，包括但不限于赘生物、增生和肿瘤（例如组织细胞瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、骨瘤），癌症（见下文），银屑病，骨疾病，纤维增殖性障碍（例如结缔组织的纤维增殖性障碍），肺纤维化，动脉粥样硬化，血管的平滑肌细胞增殖，例如血管成形术后的狭窄或再狭窄。

[0676] 在—项实施方案中，该治疗是治疗癌症。

[0677] 在—项实施方案中，该治疗是治疗：肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃肠癌、胃癌、肠癌、结肠癌、直肠癌、结直肠癌、甲状腺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、睾丸癌、肝癌、肾癌、肾细胞癌、膀胱癌、胰腺癌、脑癌、神经胶质瘤、肉瘤、骨肉瘤、骨癌、皮肤癌、鳞状癌、卡波西肉瘤、黑素瘤、恶性黑素瘤、淋巴瘤或者白血病。

[0678] 在—项实施方案中，该治疗是治疗：

[0679] 癌，例如膀胱癌、乳腺癌、结肠癌（例如结直肠癌，例如结肠腺癌和结肠腺瘤）、肾癌、表皮癌、肝癌、肺癌（例如腺癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌）、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌（例如外分泌性胰腺癌）、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、皮肤癌（例如鳞状细胞癌）；

[0680] 淋巴谱系造血肿瘤,例如白血病、急性淋巴细胞性白血病、B- 细胞淋巴瘤、T- 细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤或者 Burkett 氏淋巴瘤;

[0681] 骨髓谱系造血肿瘤,例如急性与慢性髓性白血病、骨髓发育不良综合征或者前髓细胞性白血病;

[0682] 间充质起源的肿瘤,例如纤维肉瘤或者横纹肌肉瘤;

[0683] 中枢或外周神经系统的肿瘤,例如星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤或者神经鞘瘤;

[0684] 黑素瘤;精原细胞瘤;畸胎瘤;骨肉瘤;着色性干皮病;角化病(keratocanthoma);甲状腺滤泡瘤;或者卡波西肉瘤。

[0685] 在 一 项 实 施 方 案 中,该 治 疗 是 治 疗 实 体 瘤 癌 症。

[0686] 在 一 项 实 施 方 案 中,该 治 疗 是 治 疗 黑 素 瘤 或 恶 性 黑 素 瘤。

[0687] 在 一 项 实 施 方 案 中,该 治 疗 是 治 疗 结 直 肠 癌。

[0688] 抗癌作用可通过一种或多种机制发生,包括但不限于,细胞增殖作用的调控、细胞周期进展的抑制、血管生成的抑制(新血管的生成)、转移(肿瘤从起源处扩散)的抑制、侵袭(肿瘤细胞扩散至相邻的正常结构中)的抑制、或促进细胞凋亡(程序性细胞死亡)。本发明的 PDP8 化合物可以不依赖于本文所讨论的机理而用于治疗本文所述的癌症。

[0689] 所治疗的病症 - 与 RAF 有关的增殖性障碍和癌症

[0690] 癌症,例如具有 ras、raf 和 EGFR 的活化突变或者 ras、raf 和 EGFR(包括其任何同工型)的过表达的癌症,可以对 RAF(如 B-RAF)活性抑制剂特别敏感。发现用 RAF(如 B-RAF)活性抑制剂治疗具有 RAF(如 B-RAF)的活化性突变体的患者也是特别有益的。具有其它引起 raf-MEK-ERK 途径信号上调的异常的癌症也可以对 RAF(如 B-RAF)活性抑制剂的治疗特别敏感。这类异常的实例包括生长因子受体的组成型激活;一种或多种生长因子受体的过表达;和一种或多种生长因子的过表达。

[0691] 在 一 项 实 施 方 案 中(例如在治疗方法中的用途、在制备药物中的用途、治疗方法),该治疗是治疗如上所述的增殖性障碍例如癌症,其特征在于:

[0692] (a) ras 或 raf 的活化性突变体;

[0693] (b) ras 或 raf 的上调;

[0694] (c) raf-MEK-ERK 途径信号上调;

[0695] (d) 生长因子受体如 ERBB2 和 EGFR 的上调。

[0696] 在 一 项 实 施 方 案 中,增 殖 性 障 碍 以 过 表 达 RAF(如 B-RAF) 或者表达或过表达突变型 RAF(如 B-RAF) 的细胞为特征。在 一 项 实 施 方 案 中,增 殖 性 障 碍 以 过 表 达 RAF(如 B-RAF) 的细胞为特征。在 一 项 实 施 方 案 中,增 殖 性 障 碍 以 表 达 或 过 表 达 突 变 型 RAF(如 B-RAF) 的细胞为特征。在 一 项 实 施 方 案 中,增 殖 性 障 碍 以 与 相 应 的 正 常 细 胞 相 比 而 言 过 表 达 RAF(如 B-RAF) 或者过表达突变型 RAF(如 B-RAF) 的细胞为特征。在 一 项 实 施 方 案 中,所 述 的 过 表 达 的 因 数 为 1.5、2、3、5、10 或 20。

[0697] 在 一 项 实 施 方 案 中(例如在治疗方法中的用途、在制备药物中的用途、治疗方法),该治疗是治疗与 RAF(如 B-RAF) 的突变形式有关的障碍,例如在 Wan, P., 等人, 2004, *Cell*, 第 116 卷, 第 855-867 页 和 Stratton 等人, 2003, 已公开的国际专利申请公开号 WO 03/056036 中所描述的突变。

[0698] 所治疗的病症 - 炎症等

[0699] PDP8 化合物可用于治疗与炎症有关的障碍（作为“抗炎剂”）等。

[0700] 炎性细胞的功能受到很多因素的控制，它们的效应受到不同信号转导途径的介导。尽管一些关键的促炎功能受到 p38Map 激酶的介导（例如释放 TNF），但是其它功能受到其它途径的介导。raf-MEK-ERK 途径特别是很多炎性细胞中重要的活化和增殖信号。B 和 T 淋巴细胞特别需要 raf-MEK-ERK 途径的活化，以使克隆扩增和效应器群体生成（例如参见 Cantrell, D. A., 2003, *Immunol Rev.*, 第 192 卷, 第 122-130 页; Genot, E. 和 Cantrell, D. A., 2000, *Curr. Opin. Immunol.*, 第 12(3) 卷, 第 289-294 页）。

[0701] 在一项实施方案中，该治疗是治疗：炎性疾病，例如类风湿性关节炎、骨关节炎、类风湿性脊椎炎、痛风性关节炎、创伤性关节炎、风疹性关节炎、银屑病关节炎及其它关节炎病症；阿尔茨海默氏病；中毒性休克综合征、由内毒素或炎性肠病诱发的炎性反应；结核；动脉粥样硬化；肌肉变性；赖特综合征；痛风；急性滑膜炎；脓毒病；败血症性休克；内毒素性休克；革兰氏阴性脓毒病；成人呼吸窘迫综合征；脑型疟疾；慢性肺炎性疾病；矽肺；肺结节病；骨吸收疾病；再灌注损伤；移植物抗宿主反应；同种异体移植物排斥；由感染引起的发热和肌痛，例如流感、恶病质，特别是继发于感染或恶性肿瘤的恶病质、继发于获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 的恶病质；AIDS；ARC (AIDS 相关症候群)；瘢痕瘤形成；瘢痕组织生成；克罗恩病；溃疡性结肠炎；pyresis；慢性阻塞性肺病 (COPD)；急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)；哮喘；肺纤维化；细菌性肺炎。

[0702] 在一种优选的实施方案中，该治疗是治疗：关节炎病症，包括类风湿性关节炎和类风湿性脊椎炎；炎性肠病，包括克罗恩病和溃疡性结肠炎；以及慢性阻塞性肺病 (COPD)。

[0703] 在一种优选的实施方案中，该治疗是治疗：以 T- 细胞增殖 (T- 细胞活化和生长) 为特征的炎性障碍，例如组织移植物排斥、内毒素性休克和肾小球肾炎。

[0704] 筛选

[0705] 在治疗之前，可以筛选患者以确定该患者患有或者可能患有的疾病或障碍是否对于用抑制 RAF (如 B-RAF) 活性或者具有对抗 RTK (例如 FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、VEGFR-2、Tie2、EphB2) 活性的化合物进行的治疗敏感。

[0706] 例如，可以分析从患者采集的生物样品，以确定该患者患有或者可能患有的障碍或疾病 (例如癌症) 是否是如下障碍或疾病：其特征为 RAF (如 B-RAF) 或 RTK (如 FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、VEGFR-2、Tie2、EphB2) 的表达或活化升高，或者是活化突变的结果。因而，可以对患者进行诊断测试以检查特征为 RAF (如 B-RAF) 或 RTK (如 FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、VEGFR-2、Tie2、EphB2) 的过表达或活化或者其突变的标志物。

[0707] 本文所用的术语“标志物”包括遗传标志物 (包括例如测量 DNA 组成以鉴定 raf、ras、MEK、ERK 或生长因子如 ERBB2 或 EGFR 的突变) 以及特征为 raf、ras、MEK、ERK、生长因子受体 (如 ERBB2 或 EGFR) 上调的标志物，包括上述蛋白质的酶活性、酶水平、酶状态 (例如是否磷酸化) 和 mRNA 水平。鉴定和分析突变的方法是熟知的。例如，参见 *Anticancer Research*, 1999, 第 19(4A) 卷, 第 2481-2483 页; *Clin. Chem.*, 2002, 第 48 卷, 第 428 页; *Cancer Research*, 2003, 第 63(14) 卷, 第 3955-3957 页。

[0708] 术语“标志物”进一步包括遗传标志物，包括例如测量 DNA 组成以鉴定 RTK (如 FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、VEGFR-2、Tie2 和 EphB2) 的突变。术语“标志物”还包括特征为

RTK 上调的标志物,包括上述蛋白质的酶活性、酶水平、酶状态(例如是否磷酸化)和 mRNA 水平。

[0709] 上调包括升高了的表达或过表达,包括基因扩增(即多个基因拷贝)、通过转录作用而增加的表达、活性过高和活化,包括突变引起的活化。

[0710] 其它具有上调的 raf-MEK-ERK 途径信号的肿瘤也可能对 RAF(如 B-RAF)活性抑制剂特别敏感。现有许多测定法能鉴定具有 raf-MEK-ERK 途径上调的肿瘤,包括可从 Chemicon International 公司通过商业上获得的 MEK1/2(MAPK 激酶)分析。上调可以来自生长因子受体如 ERBB2 和 EGFR 的过表达或活化、或者突变的 ras 或 raf 蛋白。

[0711] 筛选过表达、上调或突变体的典型方法包括但不限于标准方法,如逆转录酶聚合酶链式反应(RT-PCR)或者原位杂交。

[0712] 在 RT-PCR 筛选中,评估肿瘤中的上述蛋白质的 mRNA 水平如下:创建 mRNA 的 cDNA 拷贝,然后通过 PCR 扩增 cDNA。PCR 扩增方法、引物的选择和扩增条件是本领域技术人员已知的。核酸操作和 PCR 通过标准方法进行,例如 Ausubel, F. M. 等人编辑, Current Protocols in Molecular Biology, 2004(John Wiley & Sons Inc.); Innis, M. A. 等人编辑, PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, 1990(Academic 出版社)中所述。牵涉核酸技术的反应和操作也描述在 Sambrook 等人, 分子克隆:实验室指南(Molecular Cloning: A Laboratory Manual), 第 3 版, 2001(冷泉港实验室出版(Cold Spring Harbor Laboratory Press))中。或者,可以采用商业上可获得的 RT-PCR 试剂盒(例如罗氏公司(Roche Molecular Biochemicals)),或者美国专利 4,666,828、4,683,202、4,801,531、5,192,659、5,272,057、5,882,864 和 6,218,529 中所述的方法。

[0713] 原位杂交技术的实例有荧光原位杂交(FISH)(例如参见 Angerer, 1987, Meth. Enzymol., 第 152 卷,第 649 页)。通常而言,原位杂交包含下列主要步骤:(1)待分析组织的固定;(2)样品的预杂交处理,以增加靶核酸的可进入性和减少非特异性结合;(3)核酸混合物与生物结构或组织中的核酸杂交;(4)杂交后洗涤,以除去杂交中没有结合的核酸片段;和(5)已杂交核酸片段的检测。用在这类应用中的探针通常用例如放射性同位素或荧光报告基因标记。优选的探针是足够长的,例如约 50、100 或 200 个核苷酸至约 1000 或更多个核苷酸,目的是能够在严格条件下与靶核酸发生特异性杂交。用于进行 FISH 的标准方法描述于例如 Ausubel, F. M. 等人编辑, Current Protocols in Molecular Biology, 2004(John Wiley & Sons Inc.); Bartlett, John M. S., “荧光原位杂交:技术概况”: Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 第 2 版 (Series: Methods in Molecular Medicine), 2004 年 3 月,第 77-88 页 (ISBN:1-59259-760-2)。

[0714] 或者,可以通过如下手段评估从 mRNA 中表达的蛋白质产物:肿瘤切片的免疫组织化学、微量滴定板的固相免疫测定法、蛋白质印迹、二维 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳、ELISA 和其它本领域已知用于特定蛋白质检测的方法。检测方法将包括使用位点特异性的抗体,例如磷酸化的 raf、磷酸化的 ERK、磷酸化的 MEK 或磷酸酪氨酸。除了肿瘤活组织检查外,其它能够使用的样品包括胸膜液、腹膜液、尿液、粪便活检、唾液、血液(分离和富集脱落的肿瘤细胞)。

[0715] 另外,采用 PCR 和直接对 PCR 产物测序的方法,例如通过对肿瘤活组织检查直接测序,例如采用本文所述的方法,可以鉴定 raf、EGFR 或 ras 的突变形式。可以采用这些和其

它熟知的检测过表达、活化或突变的技术。

[0716] 同样,可以采用标准的酶试验来测量蛋白质如 raf、ras 和 EGFR 的异常水平,例如本文所述的用于 raf 的那些试验。

[0717] 测量 FGFR、Tie、VEGFR 或 Eph 激酶、特别是 VEGFR (包括其同工型) 的过表达或活化的备选方法包括测定微血管密度。这可以采用例如 Orre 和 Rogers, 1999, *Int. J. Cancer*, 第 84(2) 卷, 第 101-108 页所述的方法来测量。测定方法还包括使用标志物;例如在 VEGFR 的情况下,标志物包括 CD31、CD34 和 CD105 (Mineo 等人, 2004, *J. Clin. Pathol.*, 第 57(6) 卷, 第 591-597 页)。

[0718] 治疗

[0719] 本文在治疗障碍的上下文中所用的术语“治疗”通常涉及人或动物(例如在兽医应用中)的治疗和疗法,其中达到了一定的所需治疗效果,例如疾病或障碍进程的抑制,并且包括进程速率降低、进程速率停止、疾病或障碍的症状减轻、疾病或障碍缓解和疾病或障碍痊愈。还包括作为预防性措施的治疗(即预防)。例如,术语“治疗”包括用于尚未发展为该疾病或障碍、但是具有发展为该疾病或障碍危险的患者。

[0720] 例如,治疗包括预防癌症、减少癌症的发病率、减轻癌症的症状等。

[0721] 本文所用的术语“治疗有效量”涉及化合物或者包含化合物的物质、组合物或剂型的量,该量在按照所需治疗方案施用时可有效地产生一定的所需治疗效果并具有合理的利益/风险比。

[0722] 组合疗法

[0723] 术语“治疗”包括组合治疗和疗法,其中两种或多种治疗或疗法被组合,例如依次或同时被组合。例如,如本文所述的化合物也可以用于例如与其它物质如细胞毒剂、抗癌剂等组合治疗。治疗和疗法的实例包括但不限于化学疗法(施用活性物质,包括例如药物、抗体(如在免疫疗法中)、前药(如在光动力疗法、GDEPT、ADEPT 等中));手术;放射疗法;光动力疗法;基因治疗;和控制饮食。

[0724] 例如,将如本文所述的化合物的治疗与一种或多种(例如 1、2、3、4 种)通过不同机理调节细胞生长或存活或分化的物质或疗法进行组合可能是有益的,从而治疗癌症发展的某些特征性特点。

[0725] 本发明的一个方面涉及与一种或多种如下文所述的其他治疗剂组合的如本文所述的化合物。

[0726] 可以与如本文所述的化合物一起施用(无论是同时还是以不同时间间隔)的其他治疗剂的实例包括:

[0727] (a) 拓扑异构酶 I 抑制剂;

[0728] (b) 抗代谢物;

[0729] (c) 微管蛋白靶向药物;

[0730] (d) DNA 结合剂和拓扑异构酶 II 抑制剂;

[0731] (e) 烷化剂;

[0732] (f) 单克隆抗体;

[0733] (g) 抗激素;

[0734] (h) 信号转导抑制剂;

[0735] (i) 蛋白酶体抑制剂；

[0736] (j) DNA 甲基转移酶；

[0737] (k) 细胞因子和类视色素类。

[0738] 具体的组合将取决于医师，他将利用他的通常知识和技术人员已知的给药方案选择剂量。

[0739] 各活性剂（即本文所述的化合物加上一种或多种其它活性剂）可以同时或依次施用，并且可以按各自不同的剂量方案和经由不同的途径施用。例如，当依次施用时，各活性剂可以以较短间隔（例如 5-10 分钟的阶段）或者较长间隔（例如间隔 1、2、3、4 小时或更多小时，或者酌情间隔甚至更长时间）施用，精确的给药方案与治疗剂的特性相符。

[0740] 各活性剂（即本文所述的化合物加上一种或多种其它活性剂）可以被一起配制在单一剂型中，或者，单独的活性剂可以被分别配制并以药盒的形式一起呈递，任选地含有使用说明书。

[0741] 其它用途

[0742] 本文所述的 PDP8 化合物还可以用作细胞培养添加剂，以抑制 RAF（例如 B-RAF）功能，例如抑制细胞增殖等。

[0743] 本文所述的 PDP8 化合物还可以用作体外测定法的一部分，例如用来确定候选宿主是否有可能从所述化合物的治疗中受益。

[0744] 本文所述的 PDP8 化合物还可以用作一种标准，例如在测定法中，用来鉴定其它活性化合物、其它 RAF（如 B-RAF）功能抑制剂、其它抗增殖剂、其它抗癌剂等。

[0745] 药盒

[0746] 本发明的一个方面涉及药盒，其包含 (a) 如本文所述的 PDP8 化合物或者包含如本文所述的 PDP8 化合物的组合物，例如优选在适宜的容器中和 / 或带有适宜的包装来提供；和 (b) 使用说明书，例如有关如何施用所述化合物或组合物的书面指导。

[0747] 书面指导还可以包括活性成分适合治疗的适应症的清单。

[0748] 施用途径

[0749] PDP8 化合物或包含 PDP8 化合物的药物组合物可以通过任何方便的施用途径施用于个体，无论是全身性 / 外周性的还是局部（即在所需作用部位）的施用。

[0750] 施用途径包括但不限于口服（例如摄入）；口腔；舌下；透皮（包括例如通过贴剂、硬膏剂等）；经粘膜（包括例如通过贴剂、硬膏剂等）；鼻内（例如通过鼻喷雾剂）；经眼（例如通过滴眼剂）；经肺（例如通过吸入或吹入疗法，例如使用气雾剂，例如通过口或鼻）；直肠（例如通过栓剂或灌肠剂）；阴道（例如通过阴道栓）；胃肠道外，例如注射，包括皮下、皮内、肌内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眼眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内注射；通过植入药库或储库，例如皮下或肌内植入。

[0751] 个体 / 患者

[0752] 个体 / 患者可以是脊索动物、脊椎动物、哺乳动物、有胎盘的哺乳动物、有袋动物（例如袋鼠、袋熊）、啮齿动物（例如豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠）、鼠科动物（例如小鼠）、兔类动物（例如兔）、禽类动物（例如鸟）、犬科动物（例如狗）、猫科动物（例如猫）、马科动物（例如马）、猪类动物（例如猪）、羊类动物（例如绵羊）、牛类动物（例如母牛）、灵长类动物、猿猴类（例如猴子或猿）、猴类（例如狨、狒狒）、猿类（例如大猩猩、黑猩猩、猩猩、长臂

猿)或人类。

[0753] 此外,个体/患者可以是其任何发育形式,例如胎儿。

[0754] 在一项优选的实施方案中,个体/患者是人。

[0755] **制剂**

[0756] 虽然单独施用 PDP8 化合物是可能的,但是优选将其作为药物制剂(例如组合物、制剂、药物)来提供,所述药物制剂包含至少一种如上所定义的 PDP8 化合物以及一种或多种本领域技术人员众所周知的可药用的其它成分,所述成分包括但不限于可药用的载体、稀释剂、赋形剂、助剂、填充剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、稳定剂、增溶剂、表面活性剂(例如润湿剂)、掩蔽剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。该制剂可以进一步包含其它活性物质,例如其它治疗性或预防性物质。

[0757] 因此,本发明还提供了如上定义的药物组合物和制备药物组合物的方法,该方法包括将至少一种如上定义的 PDP8 化合物与一种或多种本领域技术人员熟知的其它可药用的成分如载体、稀释剂、赋形剂等混合。如果被配制成离散的单位(例如片剂等),则每个单位含有预定量(剂量)的所述化合物。

[0758] 本文所用的术语“可药用的”涉及化合物、成分、物质、组合物、剂型等,其在合理的医学判断范围之内适用于与所述个体(例如人)的组织接触而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应或者其它问题或并发症,并具有合理的利益/风险比例。每种载体、稀释剂、赋形剂等在与其它的制剂成分配伍方面必须也是“可接受的”。

[0759] 适宜的载体、稀释剂、赋形剂等可以参见标准的药理学著作,例如 Remington's Pharmaceutical Sciences (第 18 版, Mack 出版公司,伊斯顿, Pa., 1990) 和 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第 5 版, 2005。

[0760] 制剂可以通过药理学领域众所周知的任何方法来制备。这些方法包括将所述化合物与组成一种或多种配合剂的载体相混合的步骤。通常,制剂通过如下方法制备:使所述化合物与载体(如液体载体、细分固定载体等)均匀和紧密地结合,然后如果需要的话,使产物成型。

[0761] 制剂可以被制成提供快速或慢速释放;即时、延迟、定时或持续释放;或者其组合的形式。

[0762] 制剂可以适宜地是液体、溶液(例如水性、非水性)、混悬液(例如水性、非水性)、乳剂(例如水包油型、油包水型)、酏剂、糖浆剂、干药糖剂、漱口剂、滴剂、片剂(包括例如包衣片)、颗粒剂、粉剂、锭剂、软锭剂、胶囊剂(包括例如硬和软明胶胶囊剂)、扁囊剂、丸剂、安瓿剂、大丸剂、栓剂、阴道栓、酊剂、凝胶剂、糊剂、软膏剂、霜剂、洗剂、油剂、泡沫剂、喷雾剂、烟雾剂或气雾剂的形式。

[0763] 制剂可以适宜地以贴剂、粘附性硬膏剂、绷带、敷料等形式提供,它浸渍了一种或多种活性化合物和任选的一种或多种其它可药用的成分,包括例如穿透、渗透和吸收增强剂。制剂还可以适宜地以药库或储库的形式提供。

[0764] 所述化合物可以溶于、混悬于一种或多种其它可药用的成分中或者与之混合。所述化合物可以被设计为使所述化合物靶向于例如血液组分或者一种或多种器官的在脂质体中或其它微粒中呈递。

[0765] 适合口服施用(例如摄入)的制剂包括液体、溶液(例如水性、非水性)、混悬液

(例如水性、非水性)、乳剂(例如水包油型、油包水型)、酞剂、糖浆剂、干药糖剂、片剂、颗粒剂、粉剂、胶囊剂、扁囊剂、丸剂、安瓿剂、大丸剂。

[0766] 适合口腔施用的制剂包括漱口剂、锭剂、软锭剂,以及贴剂、粘附性硬膏剂、药库和储库。锭剂通常在经过矫味的基质中包含所述化合物,基质通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶。软锭剂通常在惰性基质中包含所述化合物,基质例如是明胶和甘油,或者蔗糖和阿拉伯胶。漱口剂通常在适宜的液体载体中包含所述化合物。

[0767] 适合舌下施用的制剂包括片剂、锭剂、软锭剂、胶囊剂和丸剂。

[0768] 适合口腔经粘膜施用的制剂包括液体、溶液(例如水性、非水性)、混悬液(例如水性、非水性)、乳剂(例如水包油型、油包水型)、漱口剂、锭剂、软锭剂,以及贴剂、粘附性硬膏剂、药库和储库。

[0769] 适合非口腔透粘膜施用的制剂包括液体、溶液(例如水性、非水性)、混悬液(例如水性、非水性)、乳剂(例如水包油型、油包水型)、栓剂、阴道栓、凝胶剂、糊剂、软膏剂、霜剂、洗剂、油剂,以及贴剂、粘附性硬膏剂、药库和储库。

[0770] 适合透皮施用的制剂包括凝胶剂、糊剂、软膏剂、霜剂、洗剂和油剂,以及贴剂、粘附性硬膏剂、绷带、敷料、药库和储库。

[0771] 片剂可以任选地与一种或多种配合剂通过常规方法、例如压制或模制来制备。压制的片剂可以通过在适宜的机器中将所述化合物任选地与一种或多种下述物质混合的自由流动形式如粉末或颗粒进行压制来制备:粘合剂(例如聚维酮、明胶、阿拉伯胶、山梨醇、西黄蓍胶、羟丙基甲基纤维素);填充剂或稀释剂(例如乳糖、微晶纤维素、磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石粉、二氧化硅);崩解剂(例如淀粉羟乙酸钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠);表面活性剂或分散剂或润湿剂(例如月桂硫酸钠);防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸);矫味剂、增味剂和甜味剂。模制的片剂可以通过在适宜的机器中将用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物进行模制来制备。片剂可以任选地被包衣或刻痕并且可以被配制为提供缓慢或控制释放的所述化合物,其中例如使用不同比例的羟丙基甲基纤维素以提供所需的释放特性。片剂可以任选地提供带有包衣例如以影响释放,例如肠溶包衣,以提供在肠部而不是在胃部释放。

[0772] 软膏剂通常由所述化合物和石蜡或水可混溶的软膏基质制备。

[0773] 霜剂通常由所述化合物和水包油型霜剂基质制备。如果需要的话,霜剂基质的水相可以包括例如至少约 30% w/w 的多元醇,即具有两个或多个羟基的醇,例如丙二醇、丁-1,3-二醇、甘露醇、山梨醇、甘油和聚乙二醇及其混合物。局部制剂可以期望地包括能增强所述化合物吸收或透过皮肤或其它受影响区域的化合物。这类皮肤穿透增强剂的实例包括二甲基亚砷和相关的类似物。

[0774] 乳剂通常由所述化合物和油相制备,油相可以任选地仅包含乳化剂(或者称为乳化试剂),或者它可以包含至少一种乳化剂与脂肪或油或其二者的混合物。优选地包括亲水性乳化剂以及充当稳定剂的亲脂性乳化剂。还优选包括油和脂肪二者。乳化剂与稳定剂或不稳定剂共同构成所谓的乳化蜡,该蜡与油和/或脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,后者形成霜剂的油性分散相。

[0775] 适宜的乳化剂和乳剂稳定剂包括吐温 60、司盘 80、十八醇十六醇混合物、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和月桂硫酸钠。对适合制剂的油或脂肪的选择是基于获得所需的外观

特性,因为所述化合物在大多数可能用于药物乳剂的油中的溶解度可能非常低。因此,霜剂应该优选为非油脂性、非染色和可洗的产品,该产品具有适宜的稠度以避免从管或其它容器中渗漏。可以使用直链或支链、一元或二元烷基酯,例如二异己二酸酯、硬脂酸异十六烷基酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸 2-乙基己基酯或称为 Crodamol CAP 的支链酯的混合物,最后三种是优选的酯。这些酯可以单独或组合使用,这取决于所需的特性。或者,可以使用高熔点脂类,例如白软石蜡和 / 或液体石蜡或者其它矿物油。

[0776] 其中载体是液体的、适合鼻内施用的制剂包括例如鼻喷雾剂、滴鼻剂,或者通过雾化器由气雾剂施用,包括所述化合物的水性或油性溶液。

[0777] 其中载体是固体的、适合鼻内施用的制剂包括例如以粒度为例如约 20 至约 500 微米的粗粉末呈递的那些制剂,其采取鼻吸方式施用,即,将粉剂的容器靠近鼻并通过鼻腔迅速吸入。

[0778] 适合肺施用的制剂(例如通过吸入或吹入疗法)包括使用适宜的抛射剂从加压包装中作为气雾剂喷出的那些制剂,所述抛射剂例如有二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适宜的气体。

[0779] 适合眼施用的制剂包括滴眼剂,其中所述化合物被溶解或混悬在适合于所述化合物的载体、尤其是水性溶剂中。

[0780] 适合直肠施用的制剂可以作为具有适宜基质的栓剂来提供,所述基质包含例如天然或硬化的油、蜡类、脂肪、半液体或液体多元醇,例如可可脂或水杨酸盐;或者作为用于灌肠治疗的溶液或混悬液。

[0781] 适合于阴道施用的制剂可以作为阴道栓、棉塞、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂制剂来提供,除所述化合物外,这些制剂还含有本领域内已知的适宜载体。

[0782] 适合胃肠道外施用(例如注射)的制剂包括水性或非水性的、等渗的、无热原的无菌液体(例如溶液、混悬液),其中所述化合物被溶解、混悬或以其它方式提供(例如在脂质体或其它微粒中)。这类液体可以另外含有其它可药用的成分,例如抗氧化剂、缓冲剂、防腐剂、稳定剂、抑菌剂、助悬剂、增稠剂和使制剂与预期受者的血液(或其它相关体液)等张的溶质。赋形剂的实例包括例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。适合用在这类制剂中的等张载体的实例包括氯化钠注射液、林格溶液或乳酸盐林格注射液。通常,所述化合物在液体中的浓度为约 1ng/ml 至约 10 μ g/ml,例如约 10ng/ml 至约 1 μ g/ml。制剂可以在单剂量或多剂量的密封容器如安瓿和小瓶中被呈递,并且可以贮存在冷冻干燥(冻干)条件下,仅需在临用前加入无菌液体载体例如注射用水。可以从无菌粉剂、颗粒剂和片剂制备临时注射溶液和混悬液。

[0783] 剂量

[0784] 本领域技术人员应当理解,PDP8 化合物和包含 PDP8 化合物的组合物的适宜剂量可以因患者而异。确定最佳剂量通常将涉及治疗收益水平与任何危险或有害的副作用之间的平衡。所选的剂量水平将取决于多种因素,包括但不限于具体 PDP8 化合物的活性、施途径、施用时间、PDP8 化合物的排泄速率、治疗的持续时间、组合使用的其它药物、化合物和 / 或物质、疾病或障碍的严重程度以及患者的种属、性别、年龄、体重、状况、一般健康状况和既往医疗史。PDP8 化合物的量和施途径最终将由医师、兽医或临床医师来决定,但通常选

择的剂量为达到在作用部位获得所需效果而不引起实质有害的副作用的局部浓度。

[0785] 在整个治疗过程中,可以以一种剂量连续地或间断地(例如以适当间隔的分次剂量)进行施用。确定最有效的施用方式和施用剂量的方法是本领域技术人员众所周知的,并且将随着治疗所用的制剂、治疗目的、所治疗的靶细胞和所治疗的个体而改变。单次或多次施用可以按治疗医师、兽医或临床医师所选择的剂量水平和模式来进行。

[0786] 通常,PDP8 化合物适宜的剂量范围为约 10 μ g 至约 250mg(更通常约 100 μ g 至约 25mg)/公斤个体体重/日。当活性化合物为盐、酯、酰胺、前药等时,所施用的量根据母体化合物进行计算,因此所用的实际量应当按比例地增加。

实施例

[0787] 下列实施例仅用来举例说明本发明,而不意味着限制本文所述的本发明的范围。

[0788] 化学合成

[0789] 本文描述了本发明化合物的一些化学合成方法。这些和/或其它熟知的方法可以按照已知方式加以修改和/或调整,目的是有利于本发明范围内其它化合物的合成。

[0790] 可用于制备本文所述化合物的通常实验室方法和工艺的说明参见 Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 第 5 版,1989, (编者:Furniss, B. S., Hannaford, A. J., Smith, P. W. G., Tatchell, A. R.) (Longmann 出版,英国)。

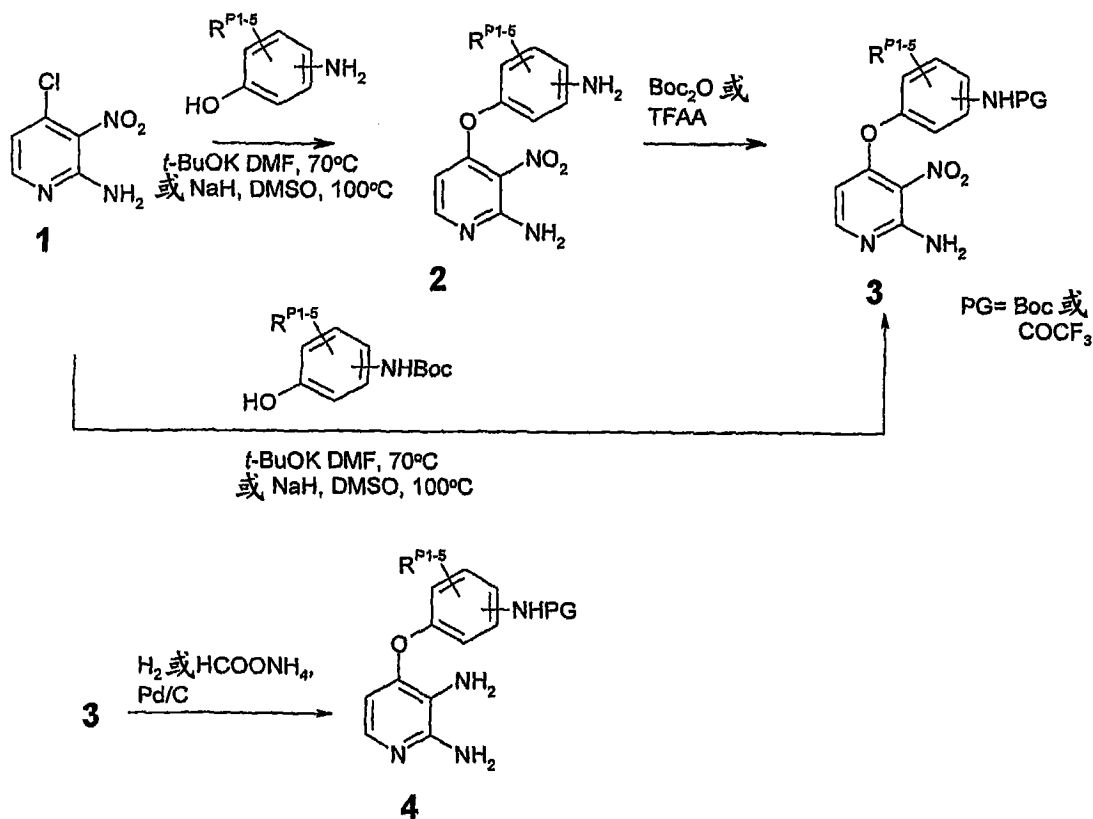
[0791] 吡啶化合物的合成方法特别参见 Heterocyclic Chemistry, 第 3 版,1998, Joule, J. A, Mills, R. 和 Smith, G. F. (Chapman & Hall 出版,英国)。

[0792] 很多本文所述的化合物可以经由如下关键中间体 (2) 方便地在芳基环上被取代而制备。该中间体可从商业上获得的起始原料 4-氯-3-硝基-吡啶-2-胺 (1) 和取代的氨基-苯酚制备。然后化合物 2 可以选择性地在氨基基团上进行保护,例如保护为 Boc 氨基甲酸酯或三氟乙酰胺,以提供中间体 (3)。中间体 (3) 还可以直接从 4-氯-3-硝基-吡啶-2-胺 (1) 和 N-Boc-保护的 3-氨基苯酚来获得。保护的中间体 (3) 的硝基基团可用 Pd/C 和甲酸铵或氢还原为氨基基团,得到另一个重要的二氨基中间体 (4)。在以下的方案 1 中阐述了该方法的实例。

[0793]

方案 1

[0794]



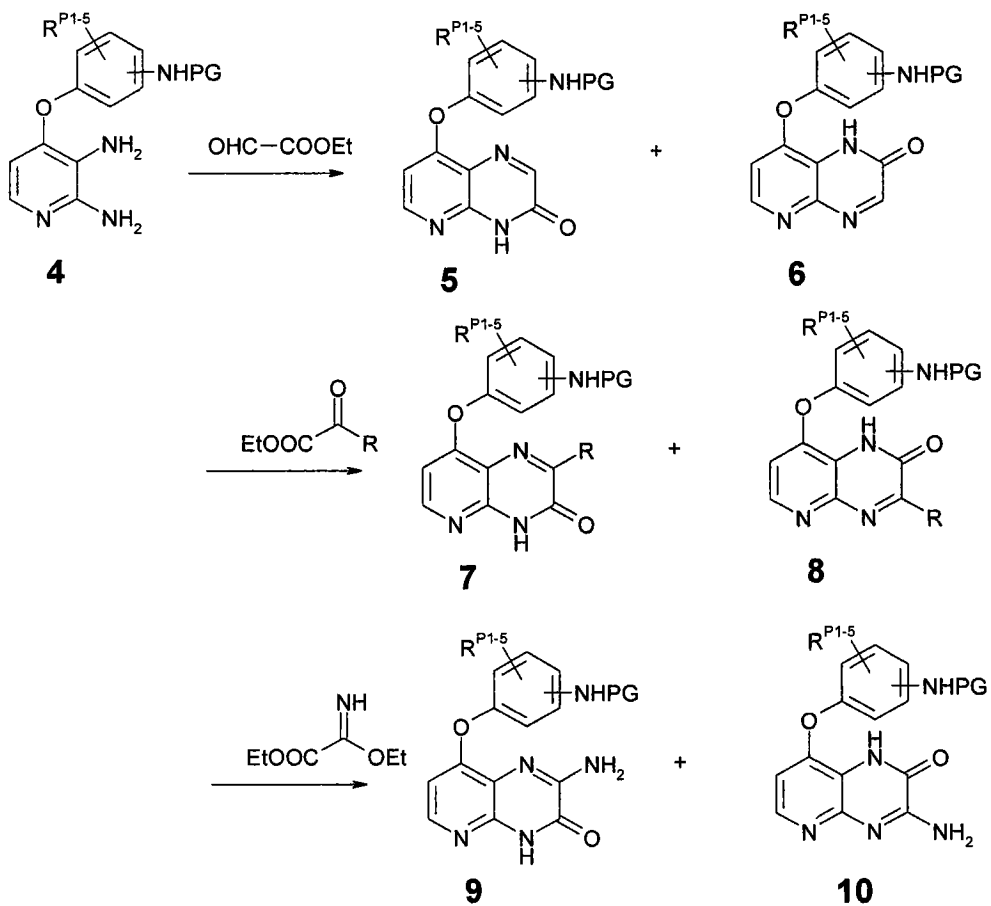
[0795] 注意已合成出带取代的或未取代苯基基团的化合物并描述于本文。以下方案使用未取代苯基或具体取代的苯基进行了阐述,但应当理解这些方法同样适用于取代(或不同取代)的苯环化合物的制备。

[0796] 吡啶并吡嗪酮可从中间体 4 通过与乙醛酸乙酯、丙酮酸乙酯或相似的 α -酮酯反应得到。两种异构体 5 和 6 可通过 4 与乙醛酸乙酯反应得到。相似地,两种异构体 (7 和 8) 可从 4 与丙酮酸乙酯 ($\text{R} = -\text{Me}$)、三氟丙酮酸乙酯 ($\text{R} = -\text{CF}_3$)、3-溴-2-氧代丙酸乙酯 ($\text{R} = -\text{CH}_2\text{Br}$) 或其它任选取代的烷基 2-氧代酯反应得到。氨基-吡啶并吡嗪酮 9 和 10 可从中间体 4 通过与 2-乙氧基-2-亚胺乙酸乙酯反应得到。可通过选择溶剂影响两种异构体的比例,以便优先地得到其中的一个(方案 2)。

[0797]

方案 2

[0798]

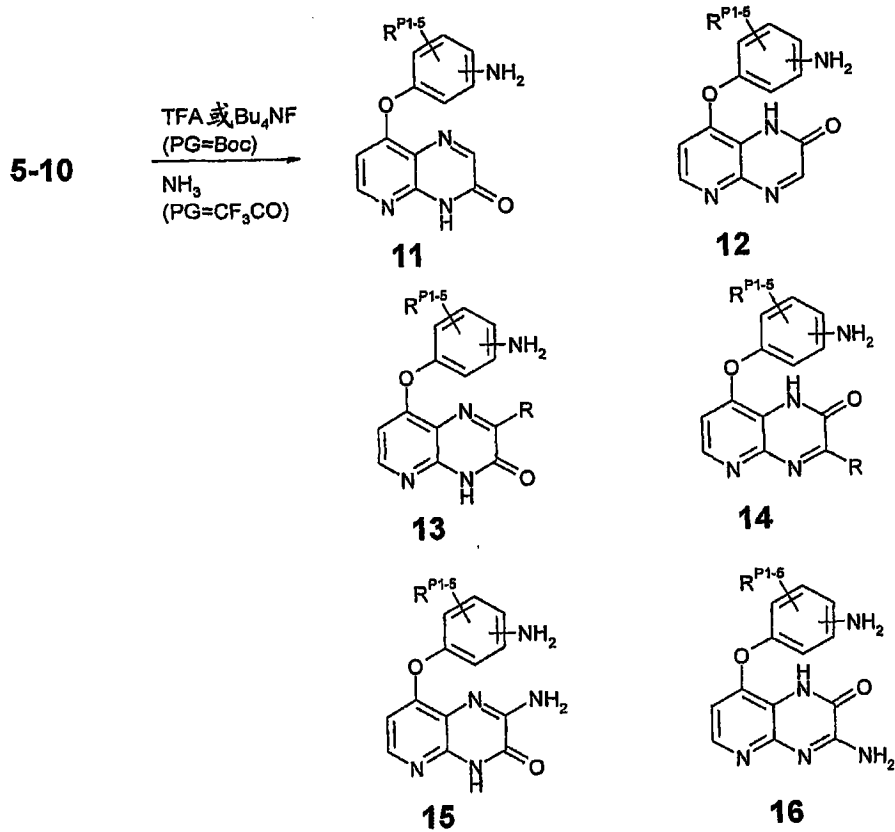


[0799] 保护基团 (PG) 用 TFA 或四丁基氟化铵 (用于 Boc 保护基团) 或氨 (用于三氟乙酰胺) 脱保护以制备普通中间体 11-16 (方案 3)。

[0800]

方案 3

[0801]

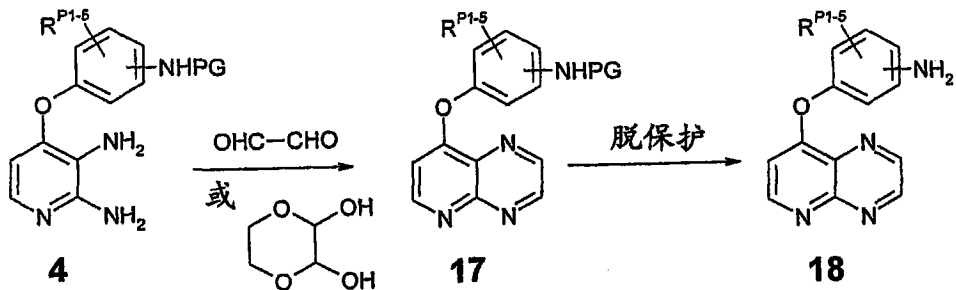


[0802] 吡啶并吡嗪 18 可从中间体 4 通过与乙二醛或 1,4-二噁烷-2,3-二醇反应接着脱保护而得到 (方案 4)。

[0803]

方案 4

[0804]

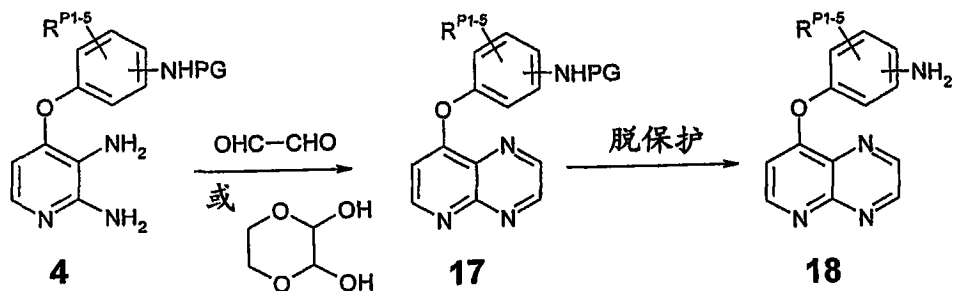


[0805] 吡啶并吡嗪-二酮 20 可从中间体 4 通过与草酸二乙酯或草酰氯反应接着脱保护而得到 (方案 5)。

[0806]

方案 5

[0807]



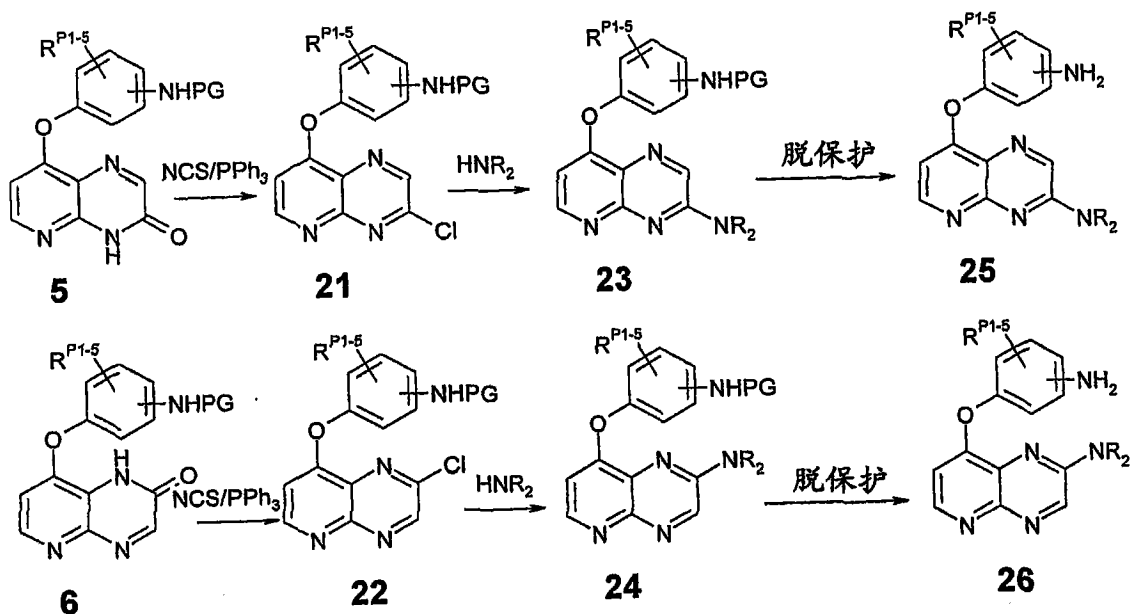
[0808] 氨基-吡啶并吡嗪 25 和 26 可从中间体 5 和 6 得到。吡嗪酮的羰基基团可使用

POCl₃ 或 NCS/PPh₃ 被转化为氯吡嗪中间体 21 或 22, 然后使用氨或伯胺或仲胺转化为氨基吡嗪 23 或 24。脱保护得到普通中间体 25 或 26 (方案 6)。

[0809]

方案 6

[0810]

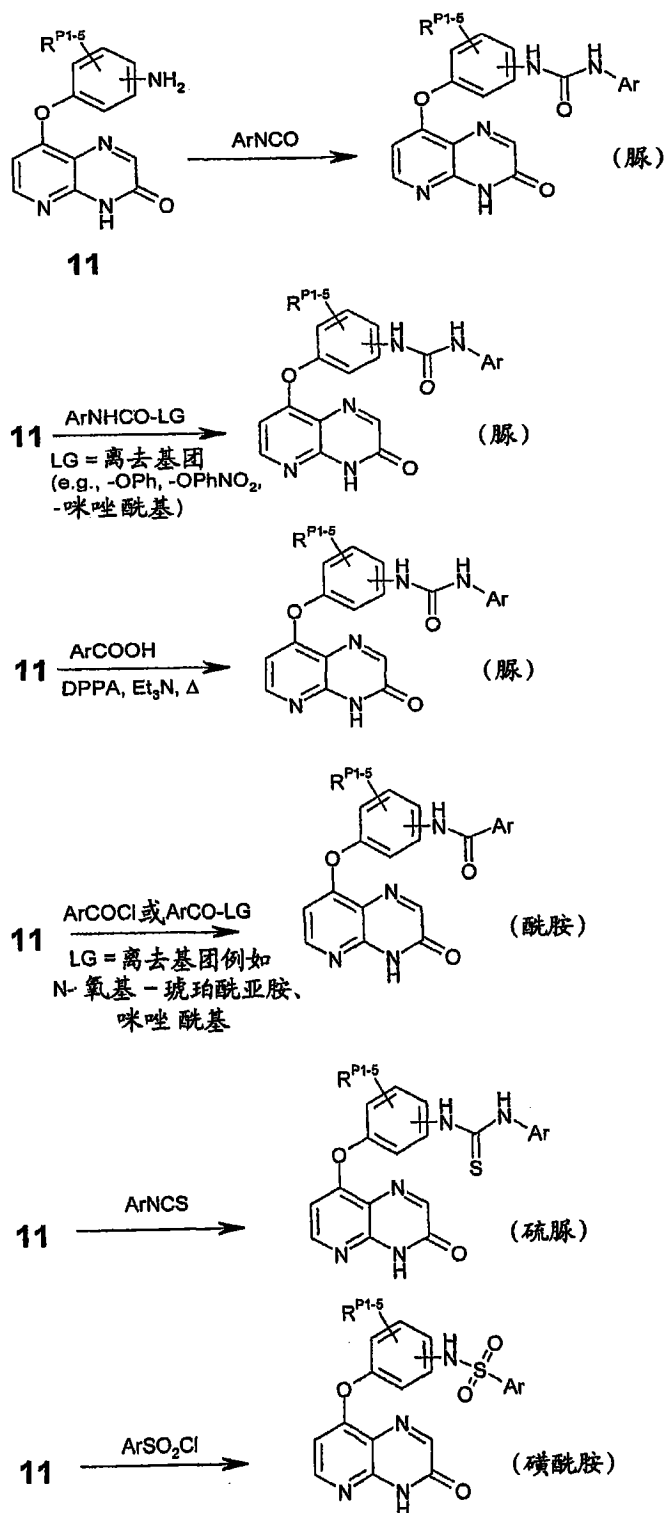


[0811] 这些普通中间体 (11-16, 18, 20, 25, 26) 然后可被用于制备具有不同连接基团 L 和不同端基 A 的一系列化合物。例如, 关键中间体 11 可与活化的羧酸或酰氯反应得到酰胺 (NHCO) 或与异氰酸酯或活化的氨基甲酸酯反应得到脲 (NHCONH)。异氰酸酯也同样可通过羧酸与例如 DPPA (叠氮化磷酸二苯酯) 反应并经加热相应的叠氮化物的 Curtius 重排原位生成。关键的中间体 11 同样可与异硫氰酸酯反应得到硫脲 (NHCSNH) 并与磺酰氯反应得到磺酰胺 (SO₂NH)。在以下方案 (方案 7) 中阐述该方法的实施例。

[0812]

方案 7

[0813]

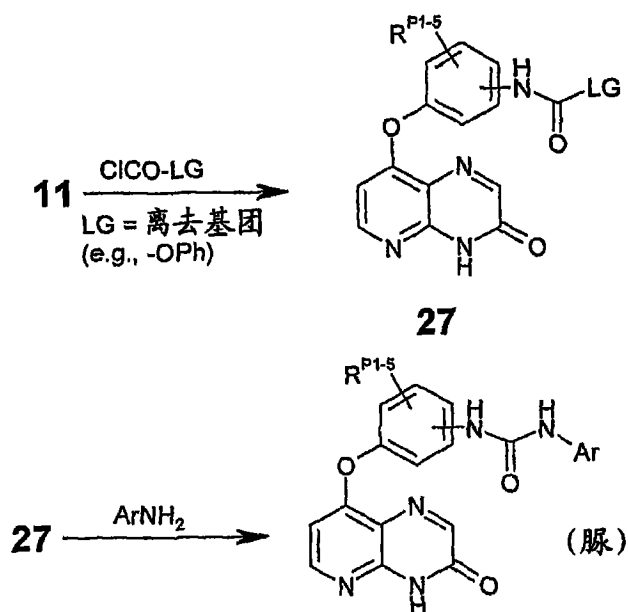


[0814] 或者,普通中间体 11 的氨基位置可通过反应得到活化,例如与氯甲酸苯酯反应。如此形成的活化的氨基甲酸酯可与芳胺反应得到相应的脲,如方案 8 所阐述。

[0815]

方案 8

[0816]

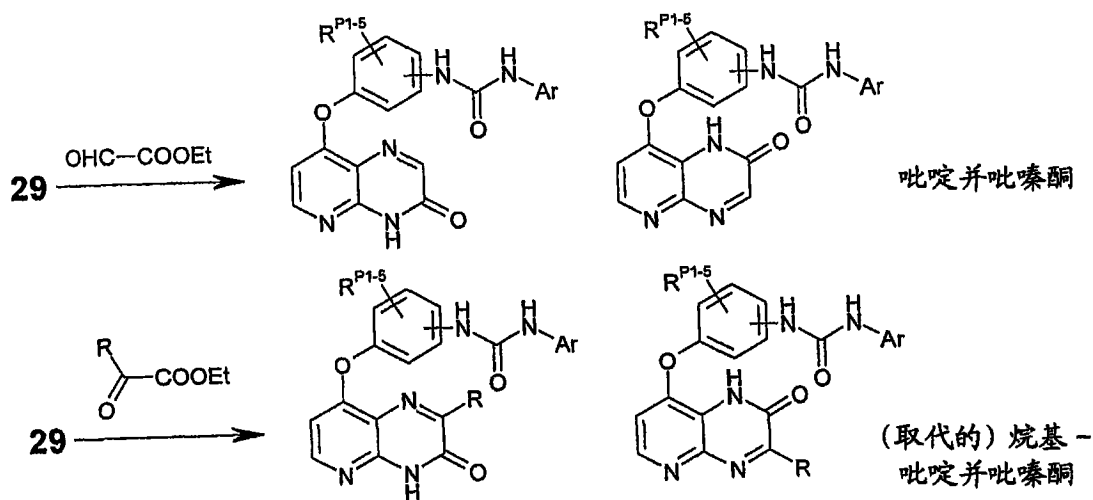
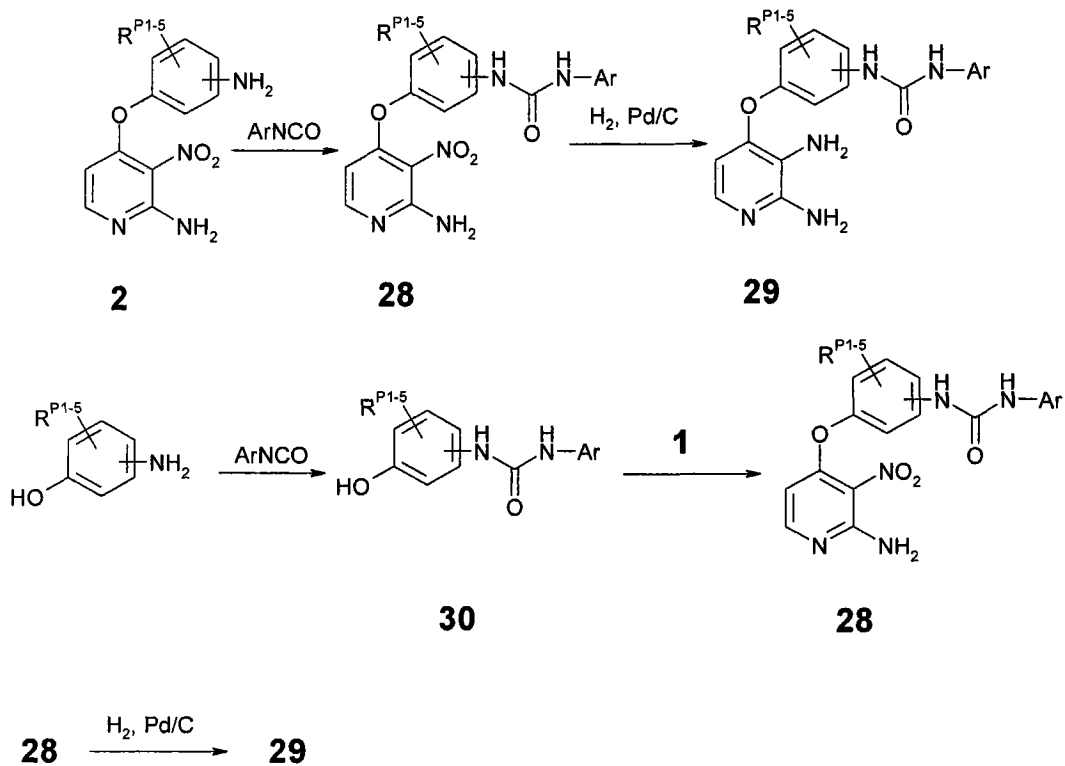


[0817] 可替换的策略是进行如方案 7 和 8 中在环合前在硝基-氨基中间体 2 上所述的反应（脲或酰胺的形成）。相似地，氨基苯酚可与异氰酸酯反应生成中间体 30，其然后与 1 偶联得到 28。这一方法在方案 9 中用于脲连接子的实例说明。相似的方法可用于有其他连接子的化合物。

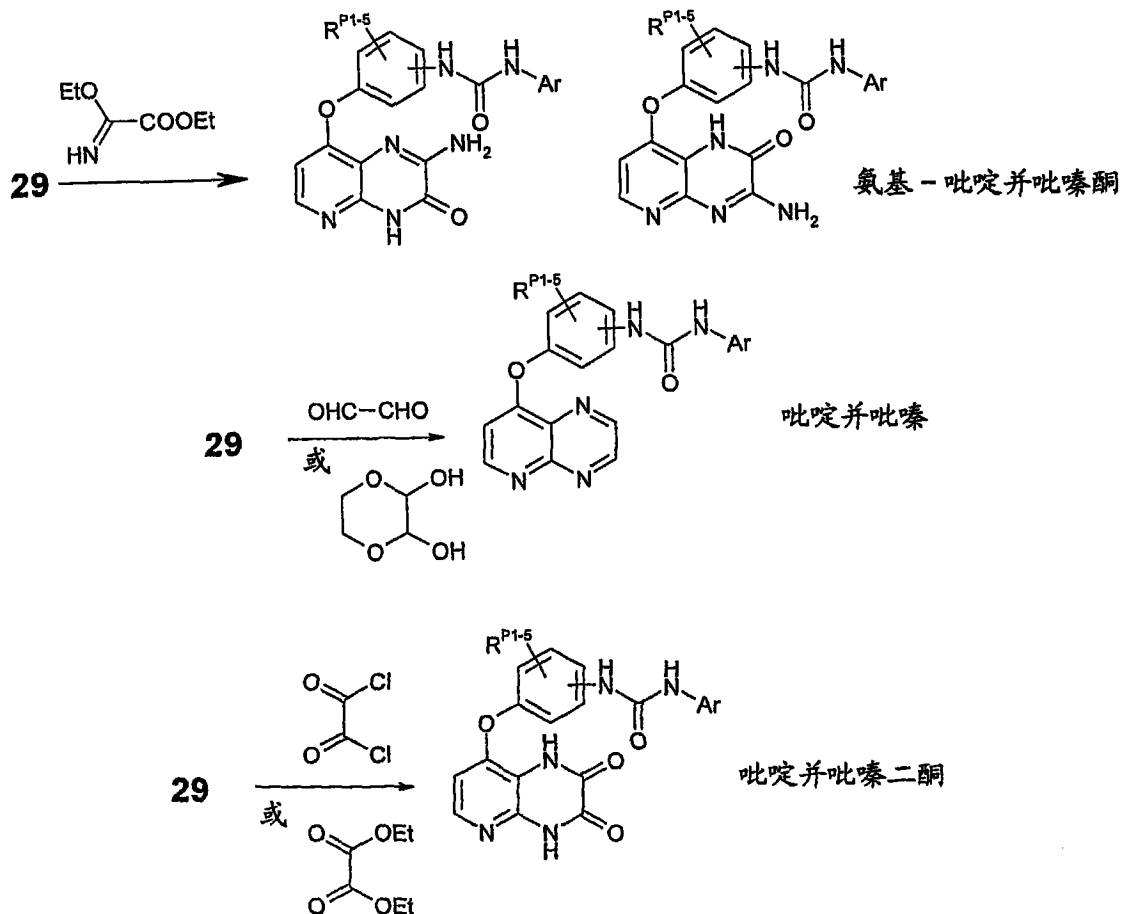
[0818]

方案 9

[0819]



[0820]

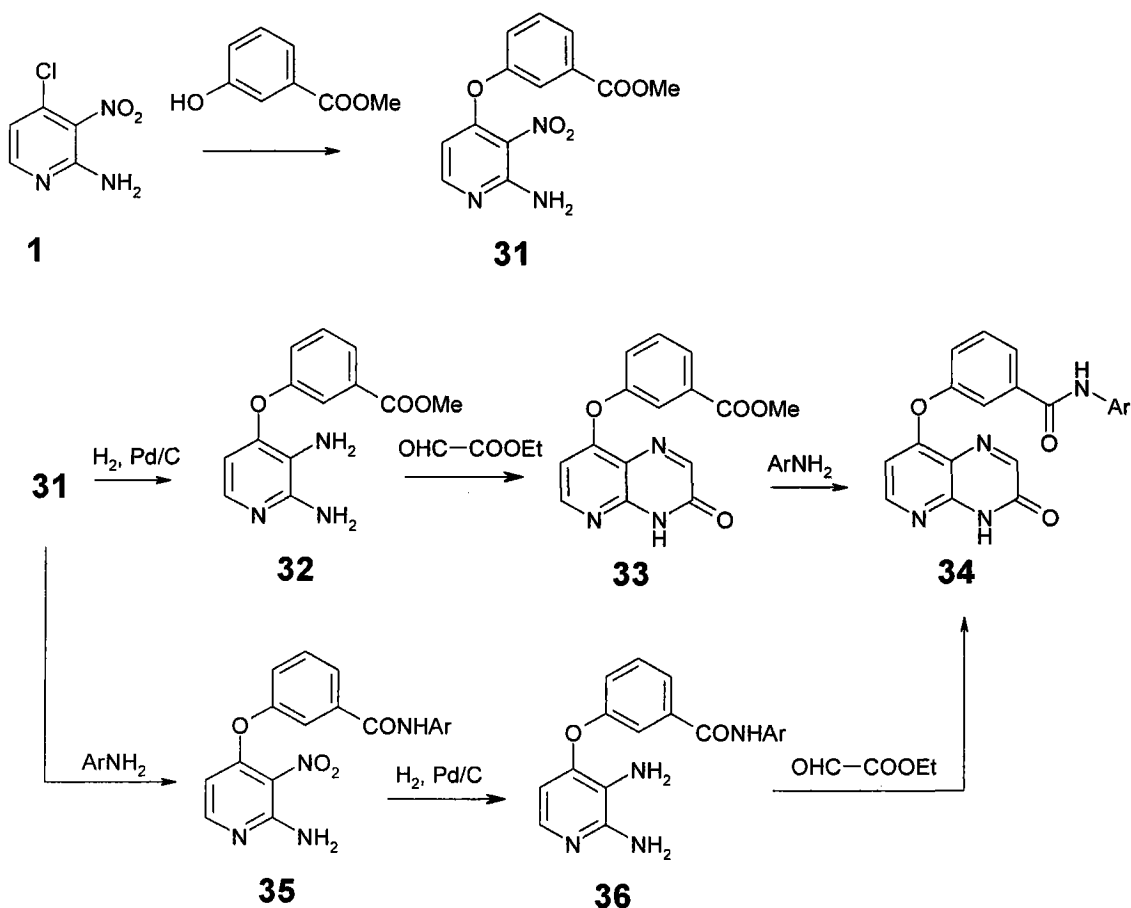


[0821] 具有相反的酰胺连接子的化合物可从起始原料 1 与羟基苯甲酸反应得到。例如, 1 可与 3- 羟基苯甲酸甲酯反应生成中间体 31。该中间体可被还原为二氨基中间体 32, 并被环合为方案 2、4-6 中的骨架, 然后与芳胺或杂芳胺反应得到最终产物。为了例证说明吡啶并吡嗪酮 34 通过中间体酯 33 的生成。或者, 中间体 31 可与芳胺反应得到 35, 被还原为二胺 36 并被环合为相同的产物 34 (方案 10)。

[0822]

方案 10

[0823]

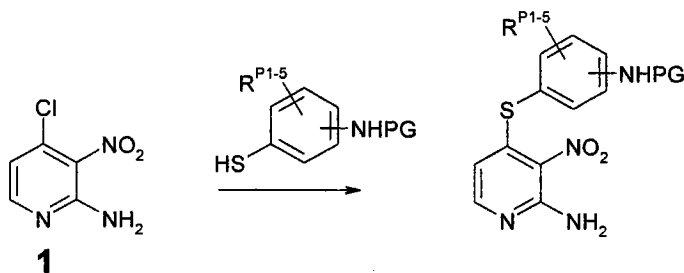


[0824] 在较链-结合双环系统与中间环之间有其他连接子的化合物可通过起始原料 1 与例如巯基苯胺、氨基苯胺或巯基苯甲酯反应得到,如方案 11 中所说明的。如此得到的中间体可进一步被转化为包含用于 O- 连接子化合物所述的相同骨架的抑制剂,使用的方法与方案 1-10 中的相似。

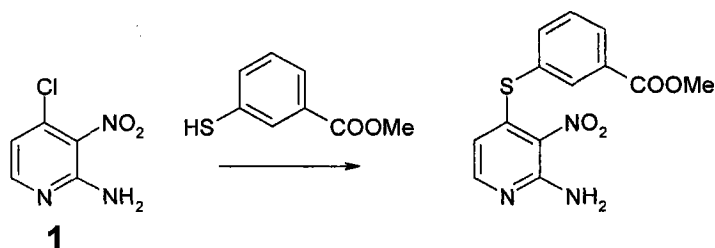
[0825]

方案 11

[0826]



[0827]



[0828] 化学合成

[0829] 所有用于反应的原料、试剂和溶剂都是试剂级的,购买后即可使用。色谱溶剂是

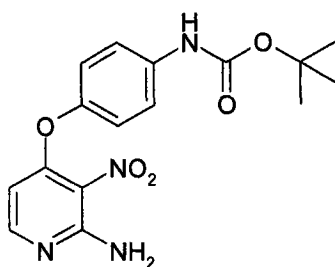
HPLC 级的, 无需进一步纯化即可使用。使用 Merck 硅胶 60F-254 薄层板通过薄层色谱 (TLC) 监测反应。在 Merck 硅胶 60 (0.015-0.040mm) 上或者在一次性的 Isolute Flash Si 和 SiII 硅胶柱中进行快速柱色谱法。在 Macherey-Nagel [809 023] 预涂覆 TLC 板 SIL G-25 UV₂₅₄ 或者 Analtech [2015] 预涂覆的制备型 TLC 板, 2000 μm, UV₂₅₄ 上进行制备型 TLC。在配有来自 Supelco 公司的 Discovery 5 μm, C18, 50mm×4.6mm i.d. 柱的 Micromass LCT/Water's Alliance 2795HPLC 系统上进行 LCMS 分析, 温度为 22°C, 使用下列溶剂系统: 溶剂 A: 甲醇; 溶剂 B: 0.1% 甲酸的水溶液, 流速 1mL/min。梯度: 0-0.5 分钟为 10% A/90% B, 然后 0.5 分钟-6.5 分钟为 10% A/90% B 至 90% A/10% B, 继续 90% A/10% B 直至 10 分钟。在 10-10.5 分钟, 梯度恢复为 10% A/90% B, 保持该浓度直至 12 分钟。UV 检测为 254nm, 离子化为阳或阴离子电喷雾。分子量扫描范围为 50-1000。样品以 1mg/mL 溶于 DMSO 或甲醇的溶液提供, 以部分回路装填方式注射 3 μL。NMR 谱在 DMSO-d₆ 中通过 Bruker Advance 500MHz 光谱仪进行记录。

[0830] (I) 2-氨基-3-硝基-4-氯吡啶与苯酚盐的偶联

[0831] 合成 1

[0832] 4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基氧基) 苯基氨基甲酸叔丁酯

[0833]



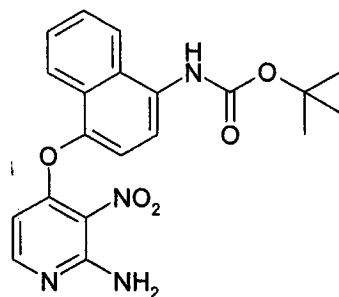
[0834] 方法 A1: 将 4-羟基苯基氨基甲酸叔丁酯 (3.63g, 17.4mmol) 溶于干燥的 DMF (150mL) 中。室温下加入叔丁醇钾 (2.62g, 23.4mmol) 并持续搅拌 30 分钟。以固体形式一次性加入 4-氯-3-硝基吡啶-2-胺 (3.0g, 17.3mmol), 接着将反应混合物在 85°C 加热 4 小时。冷却反应混合物, 用乙酸乙酯 (800ml) 稀释, 并用水 (1x800ml) 和盐水 (2x800ml) 洗涤。用硫酸镁干燥有机层并挥干。粗品用硅胶色谱纯化 (洗脱剂乙酸乙酯: 环己烷 1:2) 得到 4.0g (63% 收率) 的 4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基氧基) 苯基氨基甲酸叔丁酯。

[0835] ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): ¹H-NMR, δ (ppm), J (Hz): 1.54 (9H), 6.04 (d, 1H, J = 7.4Hz), 6.15 (bs, 2H), 7.06 (d, 2H, J = 8.3Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8.3Hz), 7.96 (d, 1H, J = 7.4Hz)。LC-MS (m/z): 347 (M+H, 100)。

[0836] 合成 2

[0837] 4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基氧基) 萘-1-基氨基甲酸叔丁酯

[0838]



[0839] 4-羟基萘-1-基氨基甲酸叔丁酯 (3.9g, 15mmol) 使用方法 A1, 从二氯甲烷中重结晶得到 4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯 (5.4g, 90% 收率)。

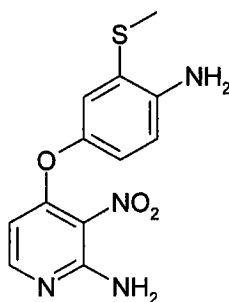
[0840] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm), J (Hz) : 1.58 (s, 9H), 5.92 (d, 1H, $J = 5.8\text{Hz}$), 6.21 (s, 1H), 7.25 (d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.56 (t, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.62 (t, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.88 (d, 1H, $J = 5.8\text{Hz}$), 7.93 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$), 8.00 (d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$)。LC-MS : m/z 397 (M+H, 100)。

[0841]

合成 3

[0842] 4-(4-氨基-3-(甲硫基)苯氧基)-3-硝基吡啶-2-胺

[0843]



[0844] 方法 A2: 将氢化钠 (148mg) 加至干燥的 DMSO (5.5mL) 中, RT 下 Ar 气氛下搅拌混合物 20 分钟。向其中加入 4-氨基-3-(甲硫基)苯酚 (573mg, 3.7mmol), 混合物再搅拌 10 分钟。接着, 加入 4-氯-3-硝基吡啶-2-胺 (3.7mmol), 将混合物加热至 100°C 并搅拌 3 小时。冷却后, 加水, 混合物用 EtOAc 萃取三次。合并的有机层先用饱和碳酸氢钠水溶液之后再用水洗涤, MgSO_4 干燥, 挥干, 在硅胶上色谱纯化 (EtOAc-DCM, 1 : 1) 得到红棕色固体的标题化合物 (657mg, 61%) (R_f 0.56, EtOAc-DCM, 1 : 1)。

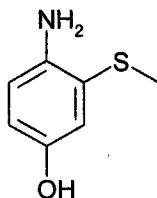
[0845] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz) : 2.36 (s, 3H, CH_3); 5.18 (s, 2H, NH_2 , Ph), 5.92 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.8\text{Hz}$), 6.75 (dd, 1H, H_{ph} , $J = 8.6\text{Hz}$ 和 $J = 2.1\text{Hz}$), 6.81 (dd, 1H, H_{ph} , $J = 8.7$ 和 $J = 2.6\text{Hz}$), 6.98 (d, 1H, H_{ph} , $J = 2.6\text{Hz}$), 7.07 (bs, 2H, NH_2 , Py), 7.95 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.7\text{Hz}$)。
 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz) : 15.6, 99.8, 114.7, 119.7, 120.7, 121.4, 121.5, 143.2, 145.1, 152.8, 153.6, 159.9。LC-MS (m/z) : 293 (M+H, 100), $rt = 5.87\text{min}$ 。

[0846]

合成 4

[0847] 4-氨基-3-(甲硫基)苯酚

[0848]



[0849] 方法 C4: 将铁粉 (220mg, 4mmol), NH_4Cl (310mg, 5.8mmol) 在混合溶剂 EtOH/ H_2O (4mL/1.2mL) 中的混悬液加热回流 10 分钟。加入 3-(甲硫基)-4-硝基苯酚 (185mg, 1mmol), 混合物搅拌 5 小时。冷却至 RT 后, 暗色浆状物用硅藻土过滤并用 MeOH 洗涤。除去溶剂后, 加入 EtOAc 并将混合物再次过滤。滤液相继用水和盐水洗涤, 并用 MgSO_4 干燥。真空除去溶剂得到绿-灰色的标题化合物 (80mg, 53% 收率)。

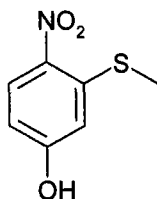
[0850] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 2.29 (s, 3H, H_{Me}), 4.48 (bs, 2H, NH_2), 6.44 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.5Hz), 6.54 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.5Hz), 6.61 (s, 1H, H_{arom}), 8.58 (bs, 1H, OH)。
 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 15.9, 114.7, 115.4, 116.5, 120.1, 139.5, 148.7。
 GC-MS (m/z): 155.09。

[0851]

合成 5

[0852] 3-(甲硫基)-4-硝基苯酚

[0853]



[0854] 向 3-氟-4-硝基苯酚 (2g, 12.7mmol) 在干燥的 DMF (67mL) 中的溶液中分多份加入 2 当量的甲硫醇钠 (1.78g, 25.5mmol), 接着再加入 3 当量的碳酸钾 (5.27g, 38.2mmol)。混合物 RT 下搅拌 23 小时, 然后加水 (100mL)。用 EtOAc 萃取混合物, 合并的有机层相继用水 (60mL) 和盐水 (60mL) 洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥。真空挥去溶剂得到黄色粉末的标题化合物 (2.12g, 90%)。

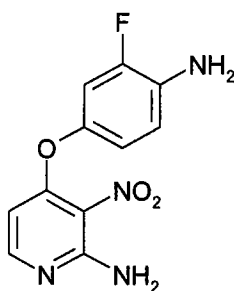
[0855] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 2.44 (s, 3H, H_{Me}), 6.72 (d, 1H, H_{arom} , J = 9.0Hz), 6.79 (s, 1H, H_{arom}), 8.19 (d, 1H, H_{arom} , J = 9.1Hz), 11.20 (bs, 1H, OH)。
 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 15.2, 111.3, 112.0, 128.7, 136.7, 142.0, 162.9。

[0856]

合成 6

[0857] 4-(4-氨基-3-氟苯氧基)-3-硝基吡啶-2-胺

[0858]



[0859] 4-氨基-3-氟苯酚 (1.00g, 7.9mmol) 使用方法 A2 得到 1.8g (86% 收率) 的暗色

固体 4-(4-氨基-3-氟苯氧基)-3-硝基吡啶-2-胺。

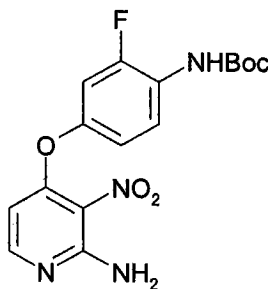
[0860] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 5.17 (bs, 2H), 5.94 (d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 6.75-6.84 (m, 2H), 6.97 (d, 1H, $J = 11.7\text{Hz}$), 7.09 (bs, 1H), 7.96 (d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$)。LC-MS (m/z) : 235 (M+H, 100)。

[0861]

合成 7

[0862] 4-(4-N-(叔丁氧基羰基)氨基-3-氟苯氧基)-3-硝基-2-氨基-吡啶

[0863]



[0864] 4-N-Boc-氨基-3-氟苯酚 (1.2g, 5.4mmol) 使用方法 A1, 得到玻璃状黄色固体的标题化合物 (1.9g, 96%)。

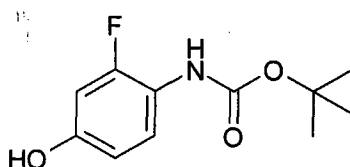
[0865] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.46 (s, 9H, tert-Bu), 6.08 (d, 1H, $J = 5.5$, H_{py}), 7.01 (m, 1H, H_{arom}), 7.18 (br s, 2H, NH_2), 7.22 (m, 1H, H_{arom}), 7.67 (m, 1H, H_{arom}), 8.04 (d, 1H, $J = 5.5$, H_{py}), 9.03 (s, 1H, NH_{Boc}) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 28.0, 79.5, 100.7, 108.8 (d, $J_{\text{FC}} = 23.1$), 116.2 (d, $J_{\text{FC}} = 3.1$), 121.7, 124.3 (d, $J_{\text{FC}} = 12.2$), 125.4, 149.4 (d, $J_{\text{FC}} = 10.1$), 153.0, 153.3, 153.9, 154.1 (d, $J_{\text{FC}} = 249$), 158.6 ; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm) : -120.7 ; LC-MS (m/z) : 365.0 (M+H, 100)。

[0866]

合成 8

[0867] 2-氟-4-羟基苯基氨基甲酸叔丁酯

[0868]



[0869] 方法 B: 将 4-氨基-3-氟苯酚 (10.61g, 83.5mmol) 加至熔化的 Boc_2O (18.29g, 83.8mmol) 和 InCl_3 (188mg, 0.85mmol) 在 35°C 下的混合物中。黑色混合物在 35°C 下搅拌 2h, 搅拌期间转变为粘稠的黑色油。混合物然后用 EtOAc (200mL) 和 H_2O (200mL) 稀释, 并持续搅拌 10min。分层并用 H_2O ($3 \times 200\text{mL}$) 洗涤有机层, 干燥 (MgSO_4), 滤过并浓缩至干。得到的黑色的油再溶于 CH_2Cl_2 (50mL) 并上样于硅胶柱。用 5 \rightarrow 7% EtOAc 在 CH_2Cl_2 中的混合溶剂洗脱, 得到淡黄色结晶状固体的标题化合物。

[0870] 收率 : 16.7g (90%)。

[0871] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.46 (s, 9H, tert-Bu), 6.08 (d, 1H, $J = 5.5$, H_{py}), 7.01 (m, 1H, H_{arom}), 7.18 (br s, 2H, NH_2), 7.22 (m, 1H, H_{arom}), 7.67 (m, 1H, H_{arom}), 8.04 (d, 1H, $J = 5.5$, H_{py}), 9.03 (s, 1H, NH_{Boc}) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 28.0, 78.6, 102.7 (d, $J_{\text{FC}} = 22.2$), 110.8 (d, $J_{\text{FC}} = 2.7$), 117.1 (d, $J_{\text{FC}} = 12.6$), 127.2, 153.7, 155.5 (d,

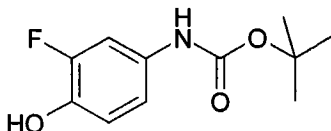
$J_{FC} = 11.3$), 156.1 (d, $J_{FC} = 246$); $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm) : -121.6; LC-MS (m/z) : 172.0 (M+H, 100)。

[0872]

合成 9

[0873] 4-羟基-3-氟苯基氨基甲酸叔丁酯

[0874]



[0875] 4-氨基-2-氟苯酚 (1.6g, 12.7mmol) 使用方法 B, 1 小时后得到标题化合物 (1.26g, 44%), 并使用 Biotage (EtOAc-DCM:1-1) 纯化得到浅粉色粉末。 (Rf 0.86, EtOAc-DCM, 1-1)。

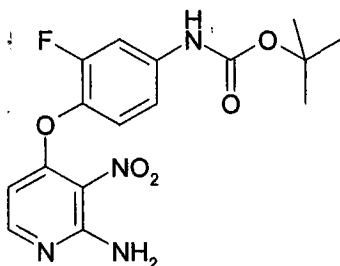
[0876] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.46 (s, 9H, tert-Bu); 6.82 (t, 1H, H_{arom} , J = 9.2Hz), 6.99 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.1Hz), 7.29 (d, 1H, H_{arom} , J = 13.5Hz), 9.18 (s, 1H, OH), 9.36 (s, 1H, NH_{氨基甲酸酯})。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 28.9, 79.9, 107.9, 115.4, 118.5, 132.6, 140.3, 150.4, 152.3。 $^{19}\text{F-NMR}$ (δ , ppm, DMSO- d_6) : -134.62。

[0877]

合成 10

[0878] 4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨基甲酸叔丁酯

[0879]



[0880] 4-羟基-3-氟苯基氨基甲酸叔丁酯 (1.26g, 5.5mmol) 使用方法 A1, 搅拌 1 小时后得到黄色粉末的标题化合物 (1.99g, 99%)。

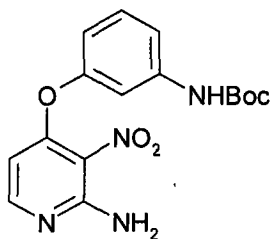
[0881] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.52 (s, 9H, tert-Bu); 5.98 (d, 1H, H_{py} , J = 5.7Hz), 7.21 (s, 2H, NH₂), 7.32 (m, 2H, H_{arom}), 7.63 (m, 1H, H_{arom}), 8.02 (d, 1H, H_{py} , J = 5.4Hz), 9.74 (s, 1H, NH_{氨基甲酸酯})。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 28.0, 79.7, 99.0, 106.3, 114.6, 121.0, 123.5, 133.7, 139.0, 152.6, 153.2, 153.7, 154.0, 158.7。 $^{19}\text{F-NMR}$ (δ , ppm, DMSO- d_6) : -128.76。 LC-MS (m/z) : 365 (M+H, 100), rt = 2.58min。

[0882]

合成 11

[0883] 4-(3-N-(叔丁氧基羰基)氨基苯氧基)-3-硝基-2-氨基-吡啶

[0884]



[0885] 3-N-Boc-氨基-苯酚 (1.2g, 5.4mmol) 使用方法 A1, 得到玻璃状黄色固体的标题化合物 (1.7g, 90%)。

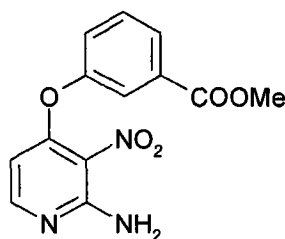
[0886] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO), δ (ppm), J (Hz) : 1.46 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 5.36 (s, 2H, NH_2), 6.00 (d, 1H, H_{pyr} , J = 5.7), 6.77 (d, 1H, H_{arom} , J = 6.9), 7.32-7.36 (m, 2H, H_{arom}), 8.01 (d, 1H, H_{pyr}), 9.56 (s, 1H, NH); LC-MS (m/z) : 346.1 (M+H, 100), rt = 7.10min。

[0887]

合成 12

[0888] 3-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基氧基) 苯甲酸甲酯

[0889]



[0890] 3-羟基苯甲酸甲酯 (800mg, 4.7mmol) 使用方法 A1 得到标题化合物 (760mg, 53% 收率)。

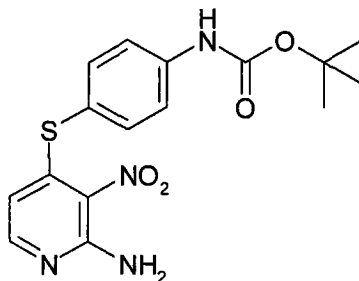
[0891] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO), δ (ppm), J (Hz) : 3.86 (s, 3H, Me), 6.04 (d, 1H, H_{pyr} , J = 6.0Hz), 7.23 (s, 2H, NH_2), 7.52 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.0Hz), 7.63-7.66 (m, 1H, H_{arom}), 7.88 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.0Hz), 8.04 (d, 1H, H_{pyr}); LC-MS (m/z) : 290 (M+H, 100)。

[0892]

合成 13

[0893] 4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基硫代) 苯基氨基甲酸叔丁酯

[0894]



[0895] 方法 A3: 在 Ar 下将干燥的 DMSO (15mL) 加至圆底烧瓶中的 NaH (1.24g 在矿物油中的 60% 的分散体, 25.7mmol) 中。5min 后, 将固体 4-巯基苯基氨基甲酸叔丁酯 (6.98g, 31.0mmol) 分三份加入, 产气泡的同时形成黄色溶液。RT 下搅拌 15min 后, 一次性加入 4-氯-3-硝基吡啶-2-胺 (5.38g, 31.0mmol)。搅拌黄色/棕色溶液 30min, 相继加入 EtOAc (150mL) 和 H_2O (400mL)。用 EtOAc (3 \times 100mL) 萃取水层, 合并的有机层用并饱和 NaHCO_3 (150mL) 洗涤一次, 干燥 (MgSO_4), 滤过, 并浓缩至干得到亮黄色固体的标题化合物。

[0896] 收率: 11.2g (定量)。

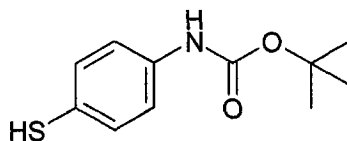
[0897] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.49 (s, 9H, tert-Bu), 5.83 (d, J = 5.4, 1H, H_{pyr}), 7.47 (d, J = 8.7, 2H, H_{arom}), 7.64 (d, J = 8.7, 2H, H_{arom}), 7.87-7.89 (m, 3H), 9.69 (s, 1H, NHBoc); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 28.0, 79.6, 110.3, 119.4, 121.5, 124.8, 136.4, 141.4, 152.3, 152.5, 153.6, 156.2; LC-MS : 364.0 (M+H, 100); HRMS : m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}^+]$ 计算值: 363.11215; 实测值: 363.11261。

[0898]

合成 14

[0899] 4-巯基苯基氨基甲酸叔丁酯

[0900]



107

[0901] 4-氨基苯硫酚 (8.08g, 64.5mmol) 使用方法 B, 得到标题化合物。收率: 14.5g (100%)。

[0902] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.46 (s, 9H, tert-Bu), 5.08 (s, 1H, SH), 7.17 (d, J = 8.7, 2H, H_{arom}), 7.34 (d, J = 8.7, 2H, H_{arom}), 9.27 (s, 1H, NH_{Boc}) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 28.1, 79.0, 118.9, 123.4, 129.6, 130.7, 137.2, 140.0, 152.7。

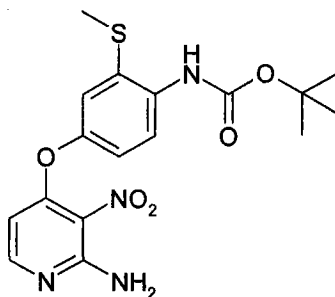
[0903] (II) 胺的 Boc 保护

[0904]

合成 15

[0905] 4-(4-N-(叔丁氧基羰基)氨基-3-硫代甲基-苯氧基)-3-硝基-2-氨基-吡啶

[0906]



[0907] 4-(4-氨基-3-(甲硫基)苯氧基)-3-硝基吡啶-2-胺 (2g, 6.8mmol) 使用方法 B。硅胶色谱纯化 (EtOAc-DCM:1-1, 然后 EtOAc-MeOH:95-5) 后得到粉末状的标题化合物 (2.42g, 90%) (R_f 0.33, EtOAc-MeOH, 95 : 5)。

[0908] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.46 (s, 9H, tert-Bu) ; 2.81 (s, 3H, CH_3) ; 6.07 (d, 1H, H_{py} , J = 5.6Hz), 7.19 (m, 1H, H_{arom}), 7.35 (m, 1H, H_{arom}), 7.53 (d, 1H, H_{arom} , J = 2.8Hz), 7.55 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.7Hz), 8.01 (m, 1H, H_{arom}), 8.05 (d, 1H, H_{py} , J = 5.6Hz), 9.32 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{氨基甲酸酯}}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 14.8, 27.9, 78.8, 103.6, 115.9, 117.3, 121.7, 124.6, 127.5, 132.1, 137.1, 146.0, 148.5, 151.7, 153.4。 LC-MS (m/z) : 393 (M+H, 100), rt = 7.64min。

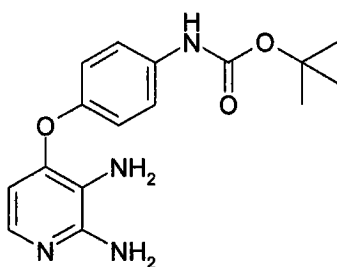
[0909] (III) 硝基基团还原得到普通中间体 (根据方案 1)

[0910]

合成 16

[0911] 4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[0912]



[0913] 方法 C1: 将 1.56g (4.5mmol) 的 4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基氧基) 苯基氨基甲酸叔丁酯溶解于 300ml 的 1 : 1 乙醇 : 乙酸乙酯混合溶剂中。将溶液与 H_2 混合, 通过在 H-立方体装置中含 Pd/C 的柱, 然后挥发得到 1.26g (88% 收率) 的白色泡沫状固体的 4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基) 苯基氨基甲酸叔丁酯。

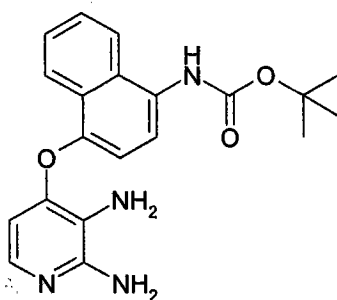
[0914] $^1H-NMR(CDCl_3)$, δ (ppm), J (Hz) : 1.54 (9H, s), 2.90 (4H, bs), 6.60 (1H, bs), 6.17 (d, 1H, J = 5.7Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.9Hz), 7.38 (d, 2H, J = 8.9Hz), 7.52 (d, 1H, J = 5.8Hz)。LC-MS(m/z) : 317 (M+H, 100)。

[0915]

合成 17

[0916] 4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基) 萘-1-基氨基甲酸叔丁酯

[0917]



[0918] 4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基氧基) 萘-1-基氨基甲酸叔丁酯 (3.0g, 7.6mmol) 与溶剂混合物 MeOH : THF 1 : 1 使用方法 C1 得到定量收率的标题化合物 (2.4g)。

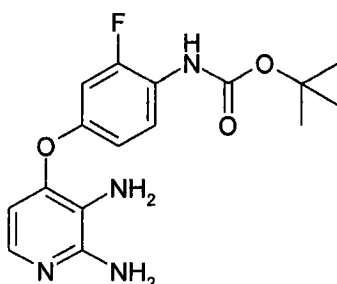
[0919] $^1H-NMR(CDCl_3)$, δ (ppm), J (Hz) : 1.56 (s, 9H), 6.03 (d, 1H, J = 6.0Hz), 7.04 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 8.2Hz), 7.33 (d, 1H, J = 6.0Hz), 7.50 (t, 1H, J = 7.4Hz), 7.57 (t, 1H, J = 8.2Hz), 7.77 (bs, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 8.2Hz), 7.98 (d, 1H, J = 8.2Hz)。LC-MS(m/z) : 367 (M+H, 100)。

[0920]

合成 18

[0921] 4-(4-N-(叔丁氧基羰基)氨基-3-氟苯氧基)-2,3-二氨基-吡啶

[0922]



[0923] 方法 C2: 将 Pd/C (1.09g) 加至 4-(4-N-(叔丁氧基羰基)氧基-3-氟苯氧基)-3-硝基-2-氨基-吡啶 (6.20g, 17.0mmol) 在 EtOAc/EtOH (90/150mL) 中的黄色溶液中, 在氢气氛

下搅拌黑色混合物 5h, 硅藻土滤过。将暗棕色的滤液浓缩至干, 重新溶于 CH_2Cl_2 (20mL) 中, 并上样于硅胶柱。产物用 EtOAc 洗脱, 含标题化合物的组分是化合物, 并挥干。将橙色油重溶于 CH_2Cl_2 并加入等量的己烷。将溶液浓缩至干得到橙色泡沫。收率: 4.30g (76%)。

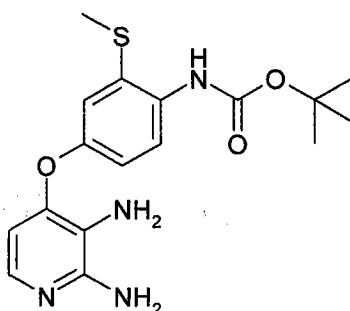
[0924] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): $\delta = 8.82$ (br s, 1H, NH_{Boc}), 7.47 (t, J = 8.5Hz, 1H, H_{arom}), 7.28 (d, 1H, J = 5.5Hz, H_{py}), 6.87 (m, 1H, H_{arom}), 6.76 (m, 1H, H_{arom}), 6.09 (d, 1H, J = 5.5Hz, H_{py}), 5.61 (s, 2H, NH_2), 4.47 (s, 2H, NH_2), 1.45ppm (s, 9H, tert-Bu); $^{19}\text{F NMR}$ (470MHz, DMSO-d_6): $\delta = -120.7$ ppm; LC-MS (m/z): 335.3 (M+H, 100), rt = 2.69min。

[0925]

合成 19

[0926] 4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-2-(甲硫基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[0927]



[0928] 4-(4-N-(叔丁氧基羰基)氨基-3-硫代甲基-苯氧基)-3-硝基-2-氨基-吡啶 (12.5g, 31.8mmol) 使用方法 C4, 在硅胶色谱纯化 (EtOAc, 然后 EtOAc-MeOH:95-5) 后得到粉末状的标题化合物 (R_f 0.33, EtOAc-MeOH, 95:5)。

[0929] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.44 (s, 9H, tert-Bu); 2.39 (s, 3H, CH_3); 5.56 (bs, 2H, NH_2); 6.29 (d, 1H, H_{py} , J = 6.9Hz), 6.87 (dd, 1H, H_{arom} , J = 8.6Hz, J = 2.7Hz), 7.06 (d, 1H, H_{arom} , J = 2.7Hz), 7.31 (m, 2H, H_{py} , J = 6.8Hz + H_{arom}), 7.56 (bs, 2H, NH_2 , py), 8.44 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{氨基甲酸酯}}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 14.8, 27.9, 78.8, 103.6, 115.9, 117.3, 121.7, 124.6, 127.5, 132.1, 137.1, 146.0, 148.5, 151.7, 153.4。

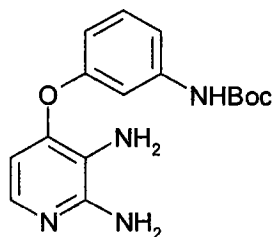
[0930] LC-MS (m/z): 362 (M+H, 100), rt = 3.04min。

[0931]

合成 20

[0932] 4-(3-N-(叔丁氧基羰基)氨基苯氧基)-2,3-二氨基-吡啶

[0933]



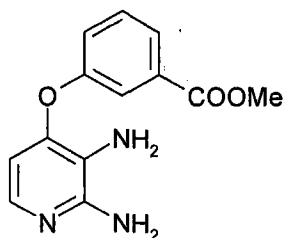
[0934] 4-(3-N-(叔丁氧基羰基)氨基苯氧基)-2-氨基-3-硝基-吡啶 (2.5g, 7.2mmol) 使用方法 C2, 得到棕色玻璃状固体的标题化合物 (2.17g, 95%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO), δ (ppm), J (Hz): 1.45 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 4.39 (s, 2H, 5- NH_2), 5.36 (s, 2H, 6- NH_2), 6.02 (d, 1H, H_{py} , J = 5.6), 6.58 (d, 1H, H_{arom} , J = 7.9), 7.19-7.21 (m, 2H, H_{arom}), 7.25 (d, 1H, H_{py}), 9.41 (s, 1H, NH); LC-MS (m/z): 316.1 (M+H, 100), rt = 4.03min。

[0935]

合成 21

[0936] 3-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)苯甲酸甲酯

[0937]



[0938] 3-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基氧基)苯甲酸甲酯 (760mg, 2.6mmol) 使用方法 C2, 得到标题化合物 (680mg, 100%)。

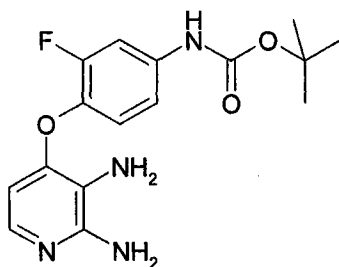
[0939] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO), δ (ppm), J (Hz) : 3.83 (s, 3H, Me), 4.54 (s, 2H, NH_2), 5.68 (s, 2H, NH_2), 6.12 (d, 1H, H_{pyr} , J = 6.0Hz), 7.27-7.32 (m, 1H, H_{arom}), 7.43 (d, 1H, H_{arom} , J = 1.5Hz), 7.52 (t, 1H, H_{arom} , J = 8.0Hz), 7.69 (d, 1H, H_{pyr}); LC-MS (m/z) : 260 (M+H, 100)。

[0940]

合成 22

[0941] 4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨基甲酸叔丁酯

[0942]



[0943] 4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨基甲酸叔丁酯 (2.15g, 5.9mmol) 使用方法 C2, 得到棕色固体状的标题化合物 (1.75g, 89%)。

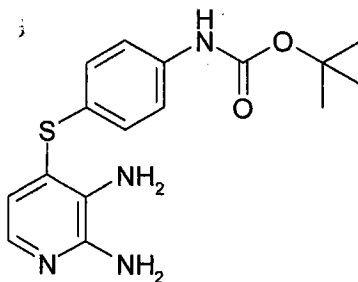
[0944] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.52 (s, 9H, tert-Bu); 4.51 (bs, 2H, NH_2), 5.59 (s, 2H, NH_2), 5.88 (d, 1H, H_{py} , J = 4.8Hz), 7.11 (t, 1H, J = 8.8Hz), 7.22-7.27 (m, 2H, H_{arom}), 7.56 (dd, 1H, H_{arom} , J = 12.2 Hz J = 1.6Hz), 9.61 (s, 1H, NH 氨基甲酸酯)。
 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 29.1, 80.6, 102.2, 107.6, 115.4, 119.2, 123.6, 136.6, 137.3, 138.2, 149.2, 150.9, 153.7, 155.1。
 $^{19}\text{F-NMR}$ (δ , ppm, DMSO- d_6) : -129.68。 LC-MS (m/z) : 335 (M+H, 100), rt = 2.00min。

[0945]

合成 23

[0946] 4-(2,3-二氨基吡啶-4-基硫代)苯基氨基甲酸叔丁酯

[0947]



[0948] 方法 C3:将 4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基硫代)苯基氨基甲酸叔丁酯 (470mg, 1.30mmol) 溶于 EtOAc 和 EtOH(80mL/40mL) 的混合溶剂中,加入兰尼镍(一药勺)。混悬液在 H₂ 气氛搅拌 90min,并通过硅藻土滤垫过滤。将无色滤液浓缩至干得到无色油状的标题化合物。收率:430mg(定量)。

[0949] ¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz):1.46(s,9H, tert-Bu),4.78(br s,2H, NH₂),5.61(br s,2H, NH₂),6.22(d, J = 5.3,1H, H_{py}),7.19-7.22(m,3H),7.44(d, J = 8.7,2H, H_{arom}),9.43(s,1H, NHBoc);¹³C-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz):28.1,79.2,115.3,119.0,122.8,125.1,128.8,131.7,134.9,139.1,148.4,152.5;LC-MS(m/z):333.2(M+H,100),rt = 3.06;HRMS(3.98min):m/zC₁₆H₂₁N₄O₂S[M+H⁺] 计算值:333.13797;实测值:333.13812。

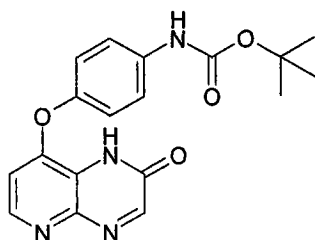
[0950] (IV). 环合得到普通中间体

[0951] 1. 环合得到吡啶并吡嗪-3-酮和吡啶并吡嗪-2-酮

[0952] 合成 24

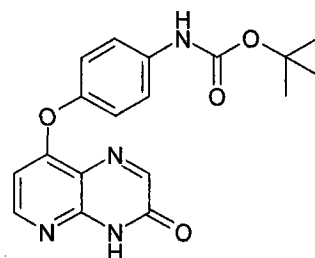
[0953] 4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[0954]



[0955] 4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[0956]



[0957] 方法 D1:将 4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (0.86g, 2.71mmol) 溶解于 15ml 的干燥的乙醇中;加入 0.8ml (4mmol) 的 50%乙醛酸乙酯在甲苯中的溶液,室温下在氩气氛下搅拌过夜。挥去部分溶剂,加入丙酮(10ml)后沉淀出 4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (0.430g,45%收率) 并滤出。

[0958] 4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (0.200g,21%收率) 通过硅胶柱色谱、用洗脱剂二氯甲烷:乙酸乙酯 1:1 得到分离,Rf = 0.3。

[0959] 4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯:¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz):1.49(s,9H),6.76(d,1H, J = 5.4Hz),7.15(d,2H, J = 9.0Hz),7.57(d,2H, J = 9.0Hz),8.32(d,1H, J = 5.0Hz),8.40(s,1H),9.44(bs,1H),12.54(bs,1H)。LC-MS(m/z):367(M+H,100)。

[0960] 4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁

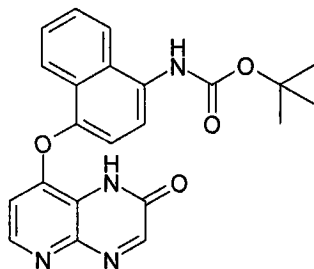
酯：¹H-NMR(CDCl₃), δ (ppm), J(Hz) :1.54(s,9H),6.55(d,1H, J = 5.5Hz),6.67(bs,1H),7.14(d,2H, J = 8.5Hz),7.49(d,2H, J = 8.5Hz),8.36(s,1H),8.46(d,1H, J = 5.5Hz),12.88(bs,1H)。LC-MS(m/z) :367(M+H,100)。

[0961]

合成 25

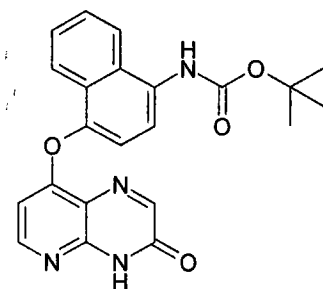
[0962] 4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯

[0963]



[0964] 4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯

[0965]



[0966] 4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯 (3.1g) 使用方法 D1, 得到标题化合物 4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯 (1.45g, 42% 收率) 和 4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯 (.24g, 9% 收率)。

[0967] 4-(2-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯：¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz) :1.51(s,9H),6.63(d,1H,5.6Hz),7.41(d,1H, J = 8.3Hz),7.56(m,1H),7.62(m,1H),7.64(d,1H, J = 8.3Hz),7.90(d,1H,7.7Hz),8.14(d,1H,7.7Hz),8.25(d,1H, J = 5.6Hz),8.45(s,1H),9.39(bs,1H),12.86(bs,1H)。LC-MS(m/z) :405(M+H,100)。

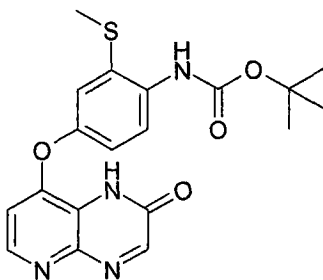
[0968] 4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯：¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz) :1.52(s,9H),6.38(d,1H,5.7Hz),6.64(d,1H, J = 8.2Hz),7.37(d,1H, J = 6.6Hz),7.51-7.64(m,2H),7.83(d,1H, J = 8.2Hz),8.14(d,1H,6.6Hz),8.25(s,1H),8.27(d,1H, J = 5.7Hz),9.38(bs,1H),13.00(bs,1H)。LC-MS :m/z :LC-MS(m/z) :405(M+H,60),349(100)。

[0969]

合成 26

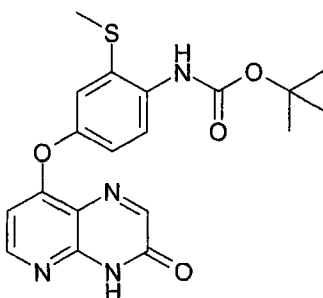
[0970] 2-(甲硫基)-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[0971]



[0972] 2-(甲硫基)-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[0973]



[0974] 4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-2-(甲硫基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (780mg, 2.15mmol) 使用方法 D1, 得到 2-(甲硫基)-4-(3-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (134mg, 15% 收率) 和 2-(甲硫基)-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (427mg, 50% 收率)。

[0975] 2-(甲硫基)-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, tert-Bu); 2.40 (s, 3H, CH_3); 6.87 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.3\text{Hz}$), 7.01 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8.6\text{Hz}$, $J = 2.6\text{Hz}$), 7.18 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2.6\text{Hz}$), 7.37 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.6\text{Hz}$), 8.36 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.3\text{Hz}$), 8.42 (s, 1H, NH 或 CH), 8.46 (s, 1H, NH 或 CH), 12.57 (s, 1H, NH)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 14.9, 27.9, 78.9, 110.1, 116.8, 118.0, 127.4, 132.6, 137.0, 151.3, 153.4。 LC-MS (m/z): 433 ($\text{M}+\text{H}+\text{MeOH}$, 100), $rt = 4.42\text{min}$ 。

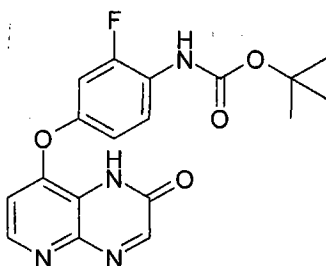
[0976] 2-(甲硫基)-4-(3-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.45 (s, 9H, tert-Bu); 2.40 (s, 3H, CH_3); 6.59 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.6\text{Hz}$), 6.98 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8.6\text{Hz}$, $J = 2.6\text{Hz}$), 7.16 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2.6\text{Hz}$), 7.36 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.6\text{Hz}$), 8.17 (s, 1H, NH 或 CH), 8.36 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.6\text{Hz}$), 8.44 (s, 1H, NH 或 CH), 12.89 (s, 1H, NH)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 14.8, 27.9, 78.9, 106.2, 116.7, 117.8, 118.2, 127.5, 132.5, 137.2, 145.4, 150.9, 151.5, 152.0, 153.4, 156.3, 160.5。 LC-MS (m/z): 401 ($\text{M}+\text{H}$, 100), $rt = 4.65\text{min}$ 。

[0977]

合成 27

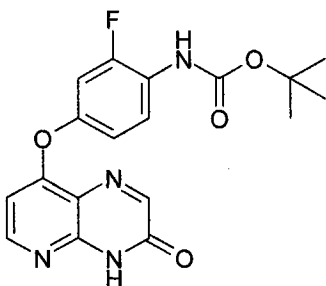
[0978] 2-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[0979]



[0980] 2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[0981]



[0982] 4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-2-氟苯基氨基甲酸叔丁酯 (3.50g, 10.5mmol) 使用方法 D1, 得到 2-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (2.71g, 69%) 和 2-氟-4-(3-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (0.96g, 25%)。

[0983] 2-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): $\delta = 12.58$ (br s, 1H, NHAr), 9.03 (br s, 1H, NH_{Boc}), 8.41 (s, 1H, H_{arom}), 8.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H_{py}), 7.66 (vt, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.24 (d, 1H, H_{arom}), 7.06 (d, 1H, H_{arom}), 6.94 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H_{py}), 1.47ppm (s, 9H, tert-Bu); $^{13}\text{C NMR}$ (126MHz, DMSO- d_6): $\delta = 155.8$ (br), 154.6, 154.5 (d, $J_{\text{FC}} = 248$ Hz), 153.1, 151.8 (br), 150.2 (d, $J_{\text{FC}} = 10$ Hz), 145.4, 144.3 (br), 125.7, 124.0 (d, $J_{\text{FC}} = 12$ Hz), 119.9 (br), 116.1 (d, $J_{\text{FC}} = 3$ Hz), 110.7, 108.7 (d, $J_{\text{FC}} = 23$ Hz), 79.4, 28.0ppm; $^{19}\text{F NMR}$ (470MHz, DMSO- d_6): $\delta = -119.9$ ppm; LC-MS (m/z): 373.4 (M+H, 100), rt = 4.20min; HRMS (5.15min): m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}_4$ [M+H⁺] 计算值: 373.13066; 实测值: 373.13099。

[0984] 2-氟-4-(3-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): $\delta = 12.90$ (br s, 1H, NHAr), 9.01 (br s, 1H, NHBoc), 8.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H_{py}), 8.17 (s, 1H, H_{arom}), 7.66 (vt, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{arom}), 7.22 (d, 1H, H_{arom}), 7.01 (d, 1H, H_{arom}), 6.67 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H_{py}), 1.47ppm (s, 9H, tert-Bu); $^{13}\text{C NMR}$ (126MHz, DMSO- d_6): $\delta = 160.2$, 156.4, 154.6 (d, $J_{\text{FC}} = 249$ Hz), 153.1, 152.2, 151.2, 150.5 (d, $J_{\text{FC}} = 10$ Hz), 145.6, 125.8, 123.9 (d, $J_{\text{FC}} = 12$ Hz), 118.5, 116.0 (d, $J_{\text{FC}} = 3$ Hz), 108.5 (d, $J_{\text{FC}} = 23$ Hz), 106.8, 79.4, 28.0ppm; $^{19}\text{F NMR}$ (470MHz, DMSO- d_6): $\delta = -119.8$ ppm; LC-MS (m/z): 373.1 (M+H, 100), rt = 4.40min; HRMS (5.34min): m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_4$ [M+H⁺] 计算值: 373.13066; 实测值: 373.13071。

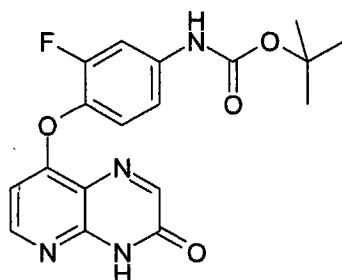
[0985]

合成 28

[0986] 3-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔

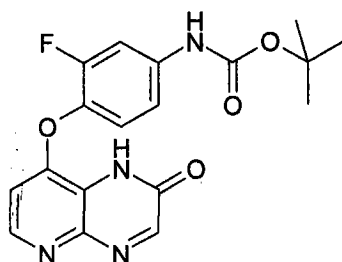
丁酯

[0987]



[0988] 3-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[0989]



[0990] 4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨基甲酸叔丁酯 (1g, 2.99mmol) 使用方法 D1, 得到比例 53/47 的两种异构体 (1.01g, 90%) 的混合物。粗品粉末用 Biotage 纯化得到类白色粉末的 3-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (185mg, 17% 收率) 和 3-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (370mg, 34% 收率)。

[0991] 3-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.55 (s, 9H, tert-Bu); 6.56 (d, 1H, H_{py} , J = 5.7Hz), 7.37 (m, 2H, H_{arom}), 7.67 (m, 1H, H_{arom}), 8.22 (s, 1H, CH), 8.37 (d, 1H, H_{py} , J = 5.7Hz), 9.75 (s, 1H, NH), 12.95 (s, 1H, NH)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 28.9, 80.6, 106.0, 107.4, 115.6, 118.7, 124.6, 135.4, 139.8, 146.4, 152.3, 153.2, 153.7, 155.1, 157.5, 161.5。 $^{19}\text{F-NMR}$ (δ , ppm, DMSO- d_6): -128.42。 LC-MS (m/z): 373 (M+H, 100), rt = 2.43min。

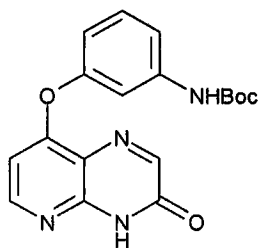
[0992] 3-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.53 (s, 9H, tert-Bu); 6.83 (d, 1H, H_{py} , J = 5.4Hz), 7.32-7.41 (m, 2H, H_{arom}), 7.67 (m, 1H, H_{arom}), 8.37 (d, 1H, H_{py} , J = 5.4Hz), 8.45 (s, 1H, CH), 9.75 (s, 1H, NH), 12.65 (s, 1H, NH)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 28.9, 80.6, 107.4, 110.0, 115.6, 124.6, 135.4, 139.8, 146.4, 152.3, 153.0, 153.9, 155.4, 157.5, 161.5。 $^{19}\text{F-NMR}$ (δ , ppm, DMSO- d_6): -128.12。 LC-MS (m/z): 373 (M+H, 100), rt = 2.33min。

[0993]

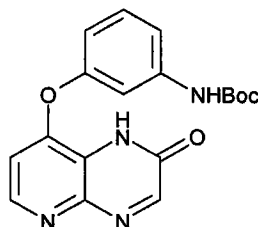
合成 29

[0994] 3-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[0995]



[0996] 3-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯
[0997]



[0998] 4-(3-N-(叔-丁氧基羰基)氨基苯氧基)-2,3-二氨基-吡啶 (1.00g, 3.16mmol) 使用方法 D1, 得到 3-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (274mg, 24%) 和 3-(2-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (445mg, 1.26mmol, 40%)。

[0999] 3-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯：¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz) : 1.46 (s, 9H, tert-Bu), 6.59 (d, 1H, H_{py}, J = 5.6Hz), 6.81-6.83 (m, 1H, H_{arom}), 7.36-7.39 (m, 3H, H_{arom}), 8.17 (s, 1H, H_{arom}), 8.35 (d, 1H, H_{py}, J = 5.6Hz), 9.56 (s, 1H, NH_{Boc}), 12.89 (s, 1H, NH_{内酰胺})。LC-MS (m/z) : 299 (M+H, 100)。

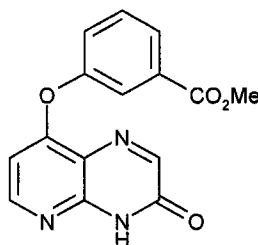
[1000] 3-(2-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯：¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz) : 1.46 (s, 9H, tert-Bu), 6.84 (ddd, 1H, H_{arom}, J = 7.5Hz, J = 2.4Hz, J = 1.5Hz), 6.86 (d, 1H, H_{py}, J = 5.4Hz), 7.33-7.39 (m, 2H, H_{arom}), 7.42 (s, 1H, H_{arom}), 8.36 (d, 1H, H_{py}, J = 5.4Hz), 8.41 (s, 1H, H_{arom}), 9.57 (s, 1H, NH_{Boc}), 12.54 (s, 1H, NH_{内酰胺})。LC-MS (m/z) : 299 (M+H, 100)。

[1001]

合成 30

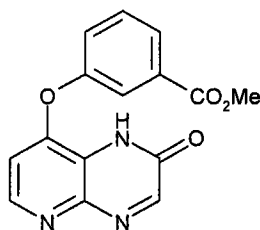
[1002] 3-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯甲酸甲酯

[1003]



[1004] 3-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯甲酸甲酯

[1005]



[1006] 3-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)苯甲酸甲酯(1.00g, 3.86mmol)使用方法D1,得到3-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯甲酸甲酯(402mg, 35%)和3-(2-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯甲酸甲酯(750mg, 2.52mmol, 65%)。

[1007] 3-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯甲酸甲酯:
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 3.85 (s, 3H, OMe), 6.68 (d, 1H, H_{Py} , J = 5.6Hz), 7.53 (ddd, 1H, H_{arom} , J = 8.2Hz, J = 2.5Hz, J = 1.0Hz), 7.65 (t, 1H, H_{arom} , J = 8.0Hz), 7.68 (dd, 1H, H_{arom} , J = 2.3Hz, J = 1.6Hz), 7.88 (ddd, 1H, H_{arom} , J = 7.7Hz, J = 2.5Hz, J = 1.2Hz), 8.17 (s, 1H, H_{arom}), 8.39 (d, 1H, H_{Py} , J = 5.6Hz), 12.93 (s, 1H, NH)。LC-MS (m/z) : 298 (M+H, 100)。

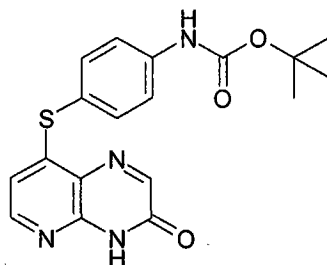
[1008] 3-(2-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯甲酸甲酯:
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 3.86 (s, 3H, OMe), 6.97 (d, 1H, H_{Py} , J = 5.3Hz), 7.56 (ddd, 1H, H_{arom} , J = 8.1Hz, J = 2.5Hz, J = 0.8Hz), 7.66 (t, 1H, H_{arom} , J = 8.0Hz), 7.74 (dd, 1H, H_{arom} , J = 2.1Hz, J = 1.8Hz), 7.89 (d, 1H, H_{arom} , J = 7.8Hz), 8.39 (d, 1H, H_{Py} , J = 5.3Hz), 8.43 (s, 1H, H_{arom}), 12.58 (s, 1H, NH)。LC-MS (m/z) : 298 (M+H, 100)。

[1009]

合成 31

[1010] 4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基硫代)苯基氨基甲酸叔丁酯

[1011]



[1012] 4-(2,3-二氨基吡啶-4-基硫代)苯基氨基甲酸叔丁酯(1.058g, 3.18mmol)使用方法D1,得到黄色固体的标题化合物。收率:640mg(54%)。

[1013] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.50 (s, 9H, tert-Bu), 6.35 (d, J = 5.4, 1H, H_{Py}), 7.52 (d, J = 8.7, 2H, H_{arom}), 7.67 (d, J = 8.7, 2H, H_{arom}), 8.19 (d, J = 5.4, 1H, H_{Py}), 8.20 (s, 1H, H_{arom}), 9.70 (s, 1H, NH_{Boc}), 12.84 (br s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 28.1, 79.6, 114.6, 119.2, 119.5, 123.0, 136.7, 141.7, 143.3, 150.0, 150.9, 152.5, 152.6, 156.7; LC-MS (m/z) : 371.1 (m+H, 100), rt = 4.97min)。

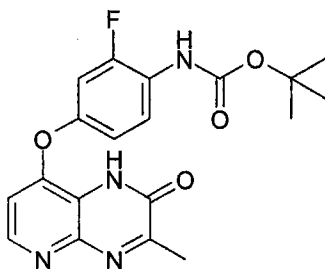
[1014] 2-环合得到吡啶并吡嗪-2-甲基-3-酮和吡啶并吡嗪-3-甲基-2-酮

[1015]

合成 32

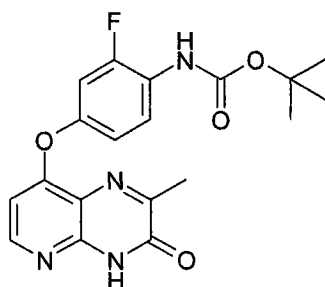
[1016] 2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[1017]



[1018] 2-氟-4-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[1019]



[1020] 方法 D2:将 4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-2-氟苯基氨基甲酸叔丁酯 (300mg, 0.9mmol) 溶解于干燥的 EtOH(5mL) 中, 一次性加入丙酮酸乙酯 (1mL, 9mmol)。RT 下搅拌 16h 后, 滤出沉淀, 柱色谱分离两种异构体 (硅胶, EtOAc 作为洗脱剂)。

[1021] 2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯:200mg (58%)。¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz): 1.47ppm(s, 9H, tert-Bu); 2.48(s, 3H, CH₃), 6.88(d, 1H, J = 5.5Hz, H_{py}), 7.03(d, 1H, H_{arom}), 7.22(d, 1H, H_{arom}), 7.66(vt, J = 8.5Hz, 1H, H_{arom}), 8.32(d, J = 5.3Hz, H_{py}), 9.00(br s, 1H, NH_{Boc}), 12.41(br s, 1H, NH_{Ar}); ¹³C-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz): 28.0, 79.4, 106.8, 109.0, 116.0, 118.5, 123.9, 125.8, 145.6, 150.5, 151.2, 152.2, 153.1, 156.4, 160.3, ppm; ¹⁹F NMR(470MHz, DMSO-d₆): δ = -119.9ppm; LC-MS(m/z): 331.1 (M+H-tert-Bu, 100), rt = 4.36min。

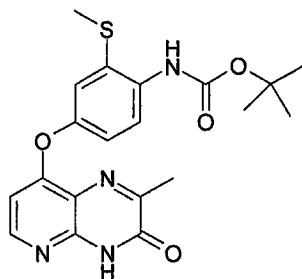
[1022] 2-氟-4-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯:130mg (38%)。¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz): 1.47ppm(s, 9H, tert-Bu), 2.42(s, 3H, CH₃), 6.60(d, 1H, J = 5.5Hz, H_{py}), 7.03(d, 1H, H_{arom}), 7.22(d, 1H, H_{arom}), 7.66(vt, ³J_{FH} = 8.5Hz, 1H, H_{arom}), 8.30(d, J = 5.3Hz, H_{py}), 9.00(br s, 1H, NH_{Boc}), 12.77(br s, 1H, NH_{arom})。 ¹³C-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz): 28.0, 79.4, 106.8, 109.0, 116.0, 118.5, 123.9, 125.8, 145.6, 150.5, 151.2, 152.2, 153.1, 156.4, 160.3。 ¹⁹F NMR(470MHz, DMSO-d₆): δ = -119.9ppm; LC-MS(m/z): m/z 331.1 (M+H-tert-Bu, 100), rt = 4.55min。

[1023]

合成 33

[1024] 4-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-(甲硫基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[1025]



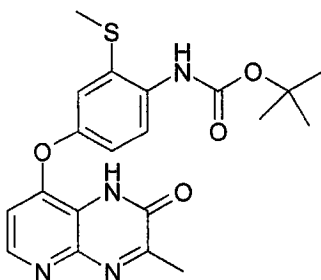
[1026] 4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-2-(甲硫基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (570mg, 1.57mmol) 使用方法 D2, 得到两种异构体的混合物。冷却后, 滤出粗品, 用乙醇洗涤并干燥。得到白色粉末状的标题化合物 (131mg)。

[1027] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.45 (s, 9H, tert-Bu) ; 2.39 (s, 3H, CH_3) ; 2.43 (s, 3H, CH_3) ; 6.52 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.6\text{Hz}$), 6.97 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8.6\text{Hz}$, $J = 2.6\text{Hz}$), 7.15 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2.6\text{Hz}$), 7.36 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.6\text{Hz}$), 8.27 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.6\text{Hz}$), 8.44 (s, 1H, NHBoc), 12.75 (s, 1H, NH)。LC-MS(m/z) : 415 (M+H, 100), $rt = 4.78\text{min}$ 。

[1028] 合成 34

[1029] 4-(3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-(甲硫基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[1030]



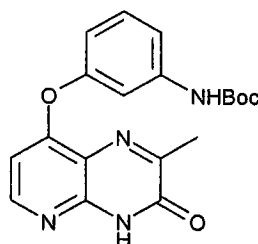
[1031] 4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-2-(甲硫基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (570mg, 1.57mmol) 使用方法 D2, 得到两种异构体的混合物。粗品用硅胶纯化 (洗脱剂: 纯 EtOAc), 得到淡黄色粉末的标题化合物 (206mg)。

[1032] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.45 (s, 9H, tert-Bu) ; 2.43 (s, 3H, CH_3) ; 2.48 (s, 3H, CH_3) ; 6.83 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.2\text{Hz}$), 6.98 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8.6\text{Hz}$, $J = 2.6\text{Hz}$), 7.15 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2.6\text{Hz}$), 7.35 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.6\text{Hz}$), 8.31 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.2\text{Hz}$), 8.45 (s, 1H, NH), 12.51 (bs, 1H, NH)。LC-MS(m/z) : 531 (M+H+C₅H₈O₃, 100), $rt = 4.78\text{min}$ 。

[1033] 合成 35

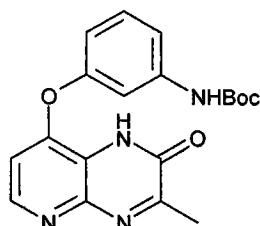
[1034] 3-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[1035]



[1036] 3-(3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[1037]



[1038] 4-(3-N-(叔-丁氧基羰基)氨基苯氧基)-2,3-二氨基-吡啶使用方法 D2, 得到 2 种异构体的混合物。混合物色谱纯化 (洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$: 1/0 至 0/1) 首先得到黄色固体的 3-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (194mg, 0.527mmol, 11%), 然后是黄色固体的 3-(3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (841mg, 2.28mmol, 48%)。

[1039] 3-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, tert-Bu), 2.43 (s, 3H, Me), 6.53 (d, 1H, H_{Py} , 5, $J = 5.6\text{Hz}$), 6.81-6.83 (m, 1H, H_{arom}), 7.36-7.37 (m, 3H, H_{arom}), 8.27 (d, 1H, H_{Py} , 6, $J = 5.6\text{Hz}$), 9.56 (s, 1H, NH_{Boc}), 12.75 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。LC-MS (m/z): 369 (M+H, 100)。

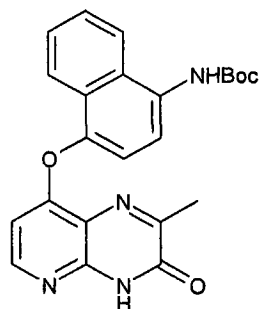
[1040] 3-(3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, tert-Bu), 2.48 (s, 3H, Me), 6.80-6.83 (m, 2H, H_{arom}), 7.32-7.37 (m, 2H, H_{arom}), 7.40 (s, 1H, H_{arom}), 8.31 (d, 1H, H_{Py} , $J = 5.4\text{Hz}$), 9.55 (s, 1H, NH_{Boc}), 12.38 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。LC-MS (m/z): 369 (M+H, 100)。

[1041]

合成 36

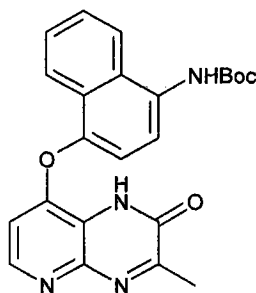
[1042] 4-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯

[1043]



[1044] 4-(3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯

[1045]



[1046] 4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯使用方法D2得到异构体的混合物。残留物进行色谱纯化(洗脱剂:CH₂Cl₂/EtOAc:6/1至0/1然后EtOAc/MeOH:95/5),首先得到微黄色固体4-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯(401mg,0.958mmol,35%),然后得到黄色固体4-(3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯(607mg,1.45mmol,53%)。

[1047] 4-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯:¹H-NMR(DMSO-d₆), δ(ppm), J(Hz):1.53(s,9H, tert-Bu),2.01(s,3H, Me),6.32(d,1H, H_{py}, J=5.7Hz),7.38(d,1H, H_{arom}, J=8.2Hz),7.55-7.58(m,1H, H_{arom}),7.62-7.67(m,2H, H_{arom}),7.85(d,1H, H_{arom}, J=8.4Hz),8.17(d,1H, H_{arom}, J=8.6Hz),8.20(d,1H, H_{py}, J=5.6Hz),9.35(s,1H, NH_{Boc}),12.82(s,1H, NH_{内酰胺})。 ¹³C-NMR(δ, ppm, DMSO-d₆):20.50(CH₃),28.05(叔丁基),79.03(叔丁基),105.56,116.89,117.37,121.10,121.13,123.56,126.26,126.52,126.79,129.23,132.08,145.63,146.03,150.51,153.98,156.28,159.14,160.49。 LC-MS(m/z):419(M+H,100)。

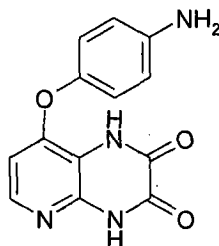
[1048] 4-(3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯:¹H-NMR(DMSO-d₆), δ(ppm), J(Hz):1.51(s,9H, tert-Bu),2.52(s,3H, Me),6.58(d,1H, H_{py}, J=5.4Hz),7.37(d,1H, H_{arom}, J=8.2Hz),7.53-7.64(m,2H, H_{arom}),7.91(d,1H, H_{arom}, J=8.1Hz),8.14(d,1H, H_{arom}, J=8.5Hz),8.22(d,1H, H_{py}, J=5.4Hz),9.32(s,1H, NH_{Boc}),12.66(s,1H, NH_{内酰胺})。 ¹³C-NMR(δ, ppm, DMSO-d₆):20.93(CH₃),28.05(叔丁基),79.01(叔丁基),108.55,116.54,118.89,121.02,121.48,123.38,126.23,126.53,126.59,129.24,132.03,143.82,144.89,145.87,152.08,153.97,154.52,164.03。 LC-MS(m/z):419(M+H,100)。

[1049] 3. 环合得到吡啶并吡嗪-2,3-二酮

[1050] 合成 37

[1051] 8-(4-氨基苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2,3(1H,4H)-二酮

[1052]



[1053] 方法D3:将4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯(0.320g,1.0mmol)在草酸二乙酯(2ml)中的溶液在微波炉反应器(180℃,150W)中反应两次10min。

冷却溶液, 滤出固体, 并用冷乙醇洗涤。得到灰色固体状的 8-(4-氨基苯氧基) 吡啶并 [2, 3-b] 吡嗪 -2, 3(1H, 4H)-二酮 (70mg, 25% 收率)。

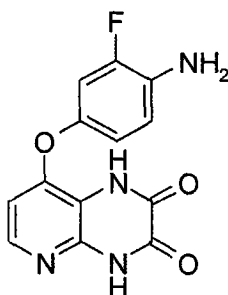
[1054] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 6.36 (d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 6.67 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.88 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.82 (d, 2H, $J = 5.7\text{Hz}$), 11.76 (bs, 1H), 12.28 (bs, 1H)。
LC-MS(m/z) : 271 (M+H, 100)。

[1055]

合成 38

[1056] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基) 吡啶并 [3, 2-b] 吡嗪 -2, 3(1H, 4H)-二酮

[1057]



[1058] 将 4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-2-氟苯基氨基甲酸叔丁酯 (1.03g, 3.08mmol) 的溶液溶解在干燥的 EtOH (10mL) 中, 加入草酰二乙酯 (10mL), 将溶液加热回流 96h, 冷却至 RT 并滤过。分离白色固体状的标题化合物。收率 : 820mg (92%)。

[1059] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 5.20 (br s, 2H, NH_2), 6.44 (d, $J = 5.7$, 1H, H_{py}), 6.79 (m, 1H, H_{arom}), 6.85 (m, 1H, H_{arom}), 6.98 (m, 1H, H_{arom}), 7.91 (d, $J = 5.7$, 1H, rH_{py}), 11.81 (s, 1H, NH), 12.34 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 107.4, 108.4 (d, $J_{\text{FC}} = 21.9$), 113.0, 116.2 (d, $J_{\text{FC}} = 3.0$), 121.9 (br), 123.0 (br), 140.7, 143.2, 149.6 (d, $J_{\text{FC}} = 10.1$), 151.2, 153.8 (d, $J_{\text{FC}} = 240$), 154.8, 155.9; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : -123.5 ppm;
LC-MS(m/z) : 289.1 (M+H, 100)。

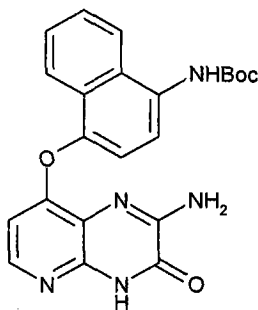
[1060] 4. 环合得到 2-氨基吡啶并吡嗪-3-酮

[1061]

合成 39

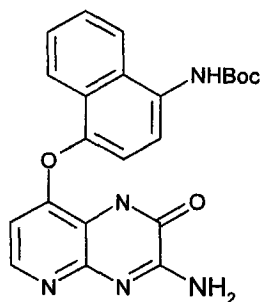
[1062] 4-(2-氨基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并 [2,3-b] 吡嗪-8-基氧基) 萘-1-基氨基甲酸叔丁酯

[1063]



[1064] 4-(3-氨基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并 [2,3-b] 吡嗪-8-基氧基) 萘-1-基氨基甲酸叔丁酯

[1065]



[1066] 方法 D4: 在氩气下, 向 4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基) 萘-1-基氨基甲酸叔丁酯 (1.16g, 3.17mmol) 溶解在 15mL 的无水乙醇的溶液中加入乙氧羰基甲亚胺乙酯盐酸盐 (1.72g, 9.51mmol)。将反应混合物回流搅拌 48 小时。冷却至 RT 后, 形成沉淀。收集并用醚洗涤。得到的第一个异构体是微粉红色固体 (275mg, 21%)。真空挥去溶剂, 残留物重吸收至 EtOAc 中。有机相用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并真空浓缩。将残留物色谱纯化 (洗脱剂: EtOAc/MeOH: 1/0 至 9/1) 得到微黄色固体的第二种异构体 (463mg, 35%)。

[1067] 4-(2-氨基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基) 萘-1-基氨基甲酸叔丁酯: ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.51 (s, 9H, tert-Bu), 6.31 (d, 1H, H_{py}, J = 5.6Hz), 7.20 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.2Hz), 7.52-7.62 (m, 3H, H_{arom}), 7.89-7.91 (m, 2H, H_{arom}), 8.10 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.4Hz), 9.26 (s, 1H, NHBoc), 12.61 (s, 1H, NH_{内酰胺})。 ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.06 (C(CH₃)), 78.91 (C(CH₃)), 106.62, 115.63, 119.47, 121.28, 121.58, 123.43, 126.26, 126.42, 126.48, 129.44, 131.17, 142.99, 143.57, 147.15, 151.74, 152.72, 154.07, 156.97。 LC-MS (m/z): 420 (M+H, 100)。

[1068] 第二种异构体 4-(3-氨基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基) 萘-1-基氨基甲酸叔丁酯: ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.51 (s, 9H, tert-Bu), 6.28 (d, 1H, H_{py}, J = 5.5Hz), 7.30 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.2Hz), 7.62-7.53 (m, 2H, H_{arom}), 7.95 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.4Hz), 8.00 (d, 1H, H_{arom}, J = 5.5Hz), 8.04 (t, 1H, H_{arom}, J = 8.3Hz), 8.12 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.7Hz), 9.29 (s, 1H, NHBoc), 12.41 (s, 1H, NH_{内酰胺})。 ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 28.17 (叔丁基), 79.06 (叔丁基), 104.81, 114.12, 116.17, 119.24, 121.27, 121.77, 123.40, 126.52, 126.57, 129.39, 131.69, 144.40, 146.51, 146.90, 151.12, 151.13, 154.13, 154.89。

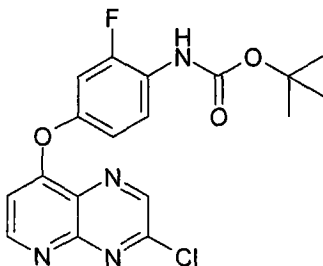
[1069] 5. 吡啶并吡嗪-2-酮和吡啶并吡嗪-3-酮向 2-氨基-吡啶并吡嗪和 3-氨基-吡啶并吡嗪的转化

[1070]

合成 40

[1071] 4-(3-氯吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基氨基甲酸叔丁酯

[1072]



[1073] 方法 D5: 在 Ar 下将 N-氯代琥珀酰亚胺 (91mg, 681 μmol) 加至三苯基膦 (178mg,

678 μmol) 在干燥的 1,4-二噁烷 (4mL) 的溶液中, 得到白色的混悬液。30min 后, 一次性加入 2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并 [2,3-b] 吡嗪-8-基氧基) 苯基氨基甲酸叔丁酯 (48mg, 129 μmol), 混合物加热回流 1h。将黑色混合物冷却至 RT, 加入 Et_3N (1mL), 挥去所有挥发性物质。将黑色残留物溶解于 CH_2Cl_2 (3mL), 并上样于硅胶柱 (装有 Et_2O)。用醚洗脱首先的快速流出的谱带为标题化合物 ($R_f = 0.83$ 在 Et_2O 中), 将其浓缩至干为白色固体。收率: 34mg (68%)。

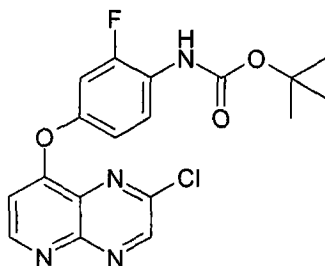
[1074] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.48 (s, 9H, tert-Bu), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.32 (m, 1H, H_{arom}), 7.71 (m, 1H, H_{arom}), 8.98 (d, 1H, $J = 5.3$, H_{py}), 9.06 (s, 1H, NH_{Boc}), 9.12 (s, 1H, H_{arom}); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 28.0, 79.5, 108.8 (d, $J_{\text{FC}} = 23.1$), 109.9, 116.2 (d, $J_{\text{FC}} = 3.1$), 124.3 (d, $J_{\text{FC}} = 11.6$), 125.8, 129.3, 145.3, 149.8, 150.2 (d, $J_{\text{FC}} = 10.3$), 150.8, 153.1, 154.6 (d, $J_{\text{FC}} = 248$), 156.1, 161.0; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): -119.6; LC-MS (m/z): 391.1 (M+H, 100), $rt = 4.40\text{min}$ 。

[1075]

合成 41

[1076] 4-(2-氯吡啶并 [2,3-b] 吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基氨基甲酸叔丁酯

[1077]



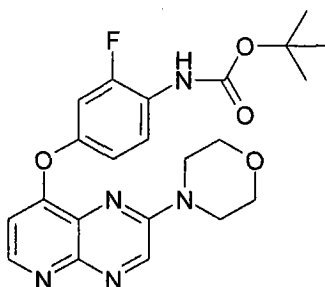
[1078] 2-氟-4-(2-氧代-3,4-二氢吡啶并 [2,3-b] 吡嗪-8-基氧基) 苯基氨基甲酸叔丁酯使用方法 D5, 得到类白色结晶的标题化合物。收率: 250mg (50%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.48 (s, 9H, tert-Bu), 7.09-7.14 (m, 2H, H_{arom}), 7.34 (m, 1H, H_{arom}), 7.73 (m, 1H, H_{arom}), 8.97 (d, 1H, $J = 5.3$, pyrH), 9.07 (s, 1H, NH_{Boc}), 9.23 (s, 1H, H_{arom}); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 28.0, 79.5, 109.0 (d, $J_{\text{FC}} = 23.1$), 110.0, 116.4 (d, $J_{\text{FC}} = 3.1$), 124.5 (d, $J_{\text{FC}} = 11.6$), 125.7, 129.8, 146.6, 149.0, 149.8 (d, $J_{\text{FC}} = 10.3$), 150.7, 153.1, 154.6 (d, $J_{\text{FC}} = 248$), 155.0, 160.1; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): -119.6; LC-MS (m/z): 391.1 (M+H, 100), $rt = 4.80\text{min}$ 。

[1079]

合成 42

[1080] 2-氟-4-(2-吗啉代吡啶并 [2,3-b] 吡嗪-8-基氧基) 苯基-氨基甲酸叔丁酯

[1081]



[1082] 方法 D6: 在氩气下将吗啉 (500 μL , 过量) 加至 4-(2-氯吡啶并 [2,3-b] 吡

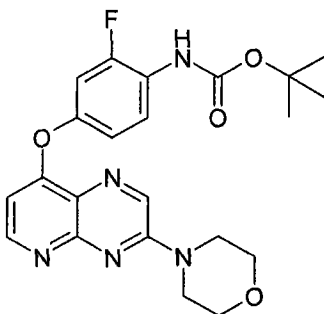
嗪-8-基氧基)-2-氟苯基氨基甲酸叔丁酯(68mg, 174 μ mol)中,将黄色溶液RT下搅拌45min。接着,加H₂O(10mL),滤出沉淀的黄色固体得到黄色固体的标题化合物。收率:69mg(90%)。

[1083] ¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz): 1.47(s, 9H, tert-Bu), 3.69(br s, 8H, N(CH₂CH₂)₂O), 6.96(m, 2H, H_{arom}), 7.04(d, 1H, J = 5.3, H_{py}), 7.15(m, 1H, H_{arom}), 7.59(m, 1H, H_{arom}), 8.57(d, 1H, J = 5.3, H_{py}), 8.96(s, 1H, NH_{Boc}), 8.98(s, 1H, H_{arom}); ¹³C-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz): 28.0, 44.5, 65.8, 79.3, 107.8(d, J_{FC} = 23.1), 111.5, 115.3(d, J_{FC} = 3.1), 122.9(d, J_{FC} = 11.6), 125.8, 128.8, 139.5, 147.8, 147.9, 151.1, 152.3(d, J_{FC} = 10.3), 153.2, 154.8(d, J_{FC} = 248), 157.6; ¹⁹F-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm): -120.3; LC-MS(m/z): 442.2(M+H, 100)rt = 4.70min。

[1084]

合成 43

[1085] 2-氟-4-(3-吗啉代吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基-氨基甲酸叔丁酯
[1086]



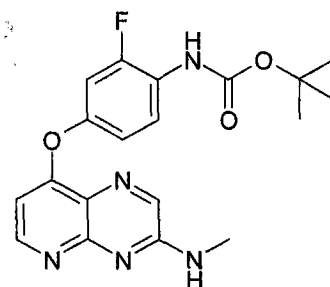
[1087] 吗啉和 4-(3-氯吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基氨基甲酸叔丁酯使用方法D6,得到白色固体的标题化合物。收率:117mg(89%)。

[1088] ¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz): 1.48(s, 9H, tert-Bu), 3.77(m, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 3.84(m, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 6.72(d, 1H, J = 5.3, H_{py}), 7.00(m, 2H, H_{arom}), 7.21(m, 1H, H_{arom}), 7.63(m, 1H, H_{arom}), 8.65(d, 1H, J = 5.3, H_{py}), 8.85(s, 1H, H_{arom}), 9.00(s, 1H, NH_{Boc}); ¹³C-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz): 28.0, 44.4, 65.9, 79.4, 106.4, 108.2(d, J_{FC} = 23.1), 115.7(d, J_{FC} = 3.1), 122.6, 123.3(d, J_{FC} = 11.6), 125.9, 136.4, 146.7, 151.4(d, J_{FC} = 10.3), 152.2, 153.2, 153.8, 153.9, 154.7(d, J_{FC} = 248), 160.0; ¹⁹F-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm): -120.0; LC-MS(m/z): 442.2(M+H, 100), rt = 3.48min。

[1089]

合成 44

[1090] 2-氟-4-(3-(甲基氨基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯
[1091]



[1092] 甲胺和 4-(3-氯吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基氨基甲酸叔丁酯

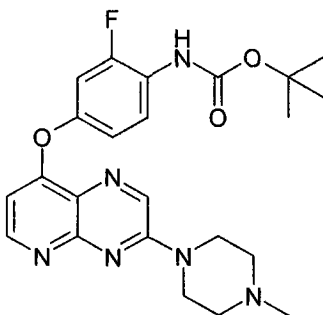
[1093] 使用方法 D6, 得到白色固体的标题化合物。收率: 80mg (90%)。

[1094] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.47 (s, 9H, tert-Bu), 2.95 (d, J = 4.7, 3H, NHCH₃), 6.62 (d, J = 5.4, 1H, H_{py}), 6.97 (m, 1H, H_{arom}), 7.18 (m, 1H, H_{arom}), 7.61 (m, 1H, H_{arom}), 8.03 (br q, J = 4.7, 1H, NHCH₃), 8.30 (s, 1H, H_{arom}), 8.55 (d, J = 5.4, 1H, H_{py}), 8.97 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 27.1, 28.0, 79.4, 105.6, 108.3 (d, J_{FC} = 23.0), 115.8 (d, J_{FC} = 2.9), 122.3, 123.4 (d, J_{FC} = 11.9), 125.8 (br), 139.7 (br), 151.3 (d, J_{FC} = 10.0), 152.8, 153.2, 153.4, 154.7 (d, J_{FC} = 248), 155.3, 160.1; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): -120.0; LC-MS (m/z): 386.1 (M+H, 100), rt = 3.13min。

[1095] 合成 45

[1096] 2-氟-4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯

[1097]



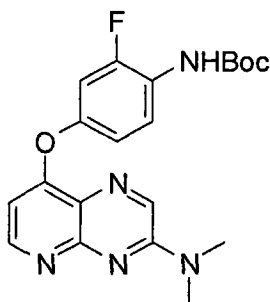
[1098] N-甲基哌嗪和 4-(3-氯吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基氨基甲酸叔丁酯使用方法 D6, 得到黄色固体的标题化合物。收率: 142mg (92%)。

[1099] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.47 (s, 9H, tert-Bu), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.46 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂NMe), 3.84 (m, 4H, N(CH₂CH₂)₂NMe), 6.68 (d, J = 5.3, 1H, H_{py}), 6.98 (m, 1H, H_{arom}), 7.19 (m, 1H, H_{arom}), 7.61 (m, 1H, H_{arom}), 8.62 (d, J = 5.3, 1H, H_{py}), 8.84 (s, 1H, H_{arom}), 8.97 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 28.0, 43.9, 45.6, 54.2, 79.4, 106.2, 108.2 (d, J_{FC} = 22.8), 115.7 (d, J_{FC} = 3.1), 122.4, 123.4 (d, J_{FC} = 11.9), 125.9, 136.4, 151.4 (d, J_{FC} = 10.0), 152.3, 153.2, 153.7, 154.7 (d, J_{FC} = 248), 160.1; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): -120.0; LC-MS (m/z): 455.2 (M+H, 100), rt = 2.43min。

[1100] 合成 46

[1101] 4-(3-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基氨基甲酸叔丁酯

[1102]



[1103] 4-(3-氯吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基氨基甲酸叔丁酯 (270mg,

0.67mmol) 和二甲胺使用方法 D6, 得到黄色固体的产物。收率: 233mg (91%)。

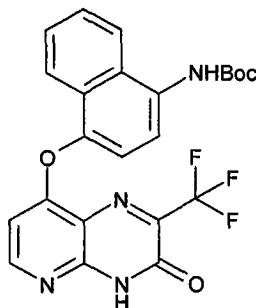
[1104] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.47 (s, 9H, tert-Bu), 2.95 (d, $J = 4.7$, 3H, NHCH_3), 6.62 (d, $J = 5.4$, 1H, H_{Py}), 6.97 (m, 1H, H_{arom}), 7.18 (m, 1H, H_{arom}), 7.61 (m, 1H, H_{arom}), 8.03 (br q, $J = 4.7$, 1H, NHCH_3), 8.30 (s, 1H, H_{arom}), 8.55 (d, $J = 5.4$, 1H, H_{Py}), 8.97 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 28.0, 37.4, 79.4, 105.8, 108.2 (d, $J_{\text{FC}} = 23.0$), 115.7 (d, $J_{\text{FC}} = 2.9$), 122.0, 123.4 (d, $J_{\text{FC}} = 11.9$), 125.9 (br), 136.1, 151.5 (d, $J_{\text{FC}} = 10.0$), 152.5, 153.2, 153.5, 154.7 (d, $J_{\text{FC}} = 248$), 160.1; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): -120.0; LC-MS (m/z): 400.1 (M+H, 100), $rt = 1.97\text{min}$ 。

[1105] 6. 环合为其他取代的吡啶并吡嗪酮

[1106] 合成 47

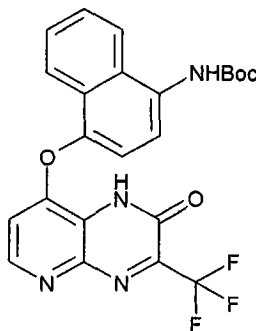
[1107] 4-(3-氧代-2-(三氟甲基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯

[1108]



[1109] 4-(2-氧代-3-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯

[1110]



[1111] 方法 D7: 在氩气和回流下向溶解在 20mL 的无水乙醇中的 4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯 (1.00g, 2.73mmol) 中加入三氟丙酮酸乙酯 (697mg, 0.50mL, 4.10mmol)。将反应混合物回流搅拌 3 小时。冷却至 RT 后, 形成沉淀, 滤出并用 Et_2O 洗涤。得到白色固体的 4-(3-氧代-2-(三氟甲基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯 (116mg, 0.246mmol, 9%)。真空挥干滤液。残留物色谱纯化 (洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$: 4/1 至 0/1) 得到微黄色固体的第二种异构体 (540mg, 1.14mmol, 42%)。

[1112] 第一种异构体 4-(3-氧代-2-(三氟甲基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.52 (s, 9H, 叔丁基), 6.37 (d, 1H, H_{Py} , $J = 5.7\text{Hz}$), 7.45 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.2\text{Hz}$), 7.54-7.57 (m, 1H, H_{arom}),

7.62-7.65(m, 1H, H_{arom}), 7.69(d, 1H, H_{arom} , $J = 8.2\text{Hz}$), 7.80(d, 1H, H_{arom} , $J = 8.4\text{Hz}$), 8.18(d, 1H, H_{arom} , $J = 8.6\text{Hz}$), 8.37(d, 1H, H_{py} , $J = 5.7\text{Hz}$), 9.38(s, 1H, NHBoc), 13.55(s, 1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz) :28.04(叔丁基), 79.09(叔丁基), 105.71, 116.54, 117.35, 118.78, 120.84, 120.97, 123.62, 126.06, 126.58, 126.97, 129.09, 132.63, 143.17, 145.24, 146.71, 153.20, 153.90, 154.84, 162.26。 LC-MS(m/z) :473($\text{M}+\text{H}$, 100)。

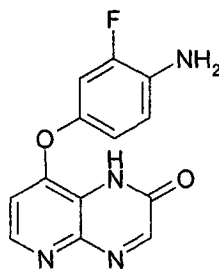
[1113] 第二种异构体 4-(2-氧代-3-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz) :1.53(s, 9H, 叔丁基), 6.76(d, 1H, H_{py} , $J = 5.3\text{Hz}$), 7.43(d, 1H, H_{arom} , $J = 8.2\text{Hz}$), 7.55-7.58(m, 1H, H_{arom}), 7.63-7.69(m, 2H, H_{arom}), 7.92(d, 1H, H_{arom} , $J = 8.4\text{Hz}$), 8.17(d, 1H, H_{arom} , $J = 8.6\text{Hz}$), 8.39(d, 1H, H_{py} , $J = 5.3\text{Hz}$), 9.38(s, 1H, NHBoc), 13.51(s, 1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz) :28.06(叔丁基), 79.08(叔丁基), 90.66(CF_3), 110.72, 116.81, 118.62, 120.88, 120.97, 121.42, 123.17, 123.46, 125.47, 126.07, 126.68, 129.25, 132.38, 145.51, 146.71, 151.66, 153.97, 166.39。 LC-MS(m/z) :473($\text{M}+\text{H}$, 100)。

[1114] (V)Boc 的脱保护

[1115] 合成 48

[1116] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮

[1117]



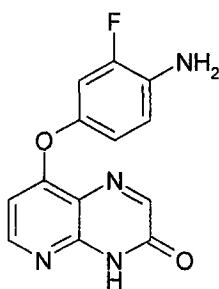
[1118] 方法 E1: 在 Ar 下将 2-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (250mg, 671 μmol) 加至圆底烧瓶中。加入 TBAF (7mL 的在 THF 中的 1M 溶液, 7mmol), 将溶液加热回流 5h。挥去挥发性物质, 油状残留物用 H_2O (80mL) 稀释。将 pH 调至 7 (NaHCO_3), 并在 RT 下搅拌 1h, 滤出沉淀并用甲苯 (30mL) 反萃取两次, 得到黄色固体的标题化合物。收率: 180mg (98%)。

[1119] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz) :5.19ppm(br s, 2H, NH_2), 6.79(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H, H_{py}), 6.88-6.82(m, 2H, H_{arom}), 7.06(m, 1H, H_{arom}), 8.32(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H, H_{py}), 8.40(s, 1H, H_{arom}), 12.49(br s, 1H, NHAr)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz) :108. (d, $J_{\text{FC}} = 21\text{Hz}$), 109.3, 116.3(d, $J_{\text{FC}} = 6\text{Hz}$), 117.1(d, $J_{\text{FC}} = 3\text{Hz}$), 119.2(br), 134.7(d, $J_{\text{FC}} = 13\text{Hz}$), 142.6(d, $J_{\text{FC}} = 9\text{Hz}$), 144.0(br), 145.4, 150.1(d, $J_{\text{FC}} = 240\text{Hz}$), 153.2, 154.5, 155.6(br); LC-MS(m/z) :273.1($\text{M}+\text{H}$, 100), $rt = 2.37\text{min}$ 。

[1120] 合成 49

[1121] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮

[1122]



[1123] 2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯使用方法E1,得到标题化合物。收率:191mg(93%)。

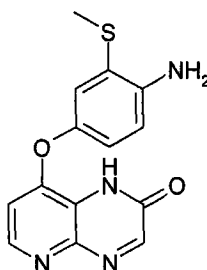
[1124] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 5.21ppm(br s, 2H, NH_2); 6.52(d, J = 4.8Hz, 1H, H_{Py}), 6.89-6.82(m, 2H, H_{arom}), 7.05(d, $^3J_{\text{FC}}$ = 11.5Hz, 1H, H_{arom}), 8.17(s, 1H, H_{arom}), 8.32(d, J = 4.8Hz, 1H, H_{Py}), 12.86(br s, 1H, NHAr); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 105.5, 108.8(d, J_{FC} = 21Hz), 116.4(d, J_{FC} = 6Hz), 117.0(d, J_{FC} = 3Hz), 118.0, 134.6(d, J_{FC} = 13Hz), 142.6(d, J_{FC} = 9Hz), 145.3, 150.8, 150.1(d, J_{FC} = 241Hz), 152.1, 156.5, 161.7; $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, DMSO- d_6): δ = -131.2ppm; LC-MS(m/z): 273.1(M+H, 100), rt = 2.86min。

[1125]

合成 50

[1126] 8-(4-氨基-3-(甲硫基)苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮

[1127]



[1128] 2-(甲硫基)-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯(170mg, 0.4mmol)使用方法E1,得到浅棕色粉末的标题化合物(81mg, 63%)。

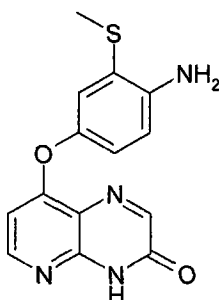
[1129] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 2.36(s, 3H, CH_3); 5.19(s, 2H, NH_2), 6.75(d, 1H, H_{Py} , J = 5.3Hz), 6.79(d, 1H, H_{arom} , J = 8.6Hz), 6.90(dd, 1H, H_{arom} , J = 8.6Hz, J = 2.5Hz), 7.07(d, 1H, H_{arom} , J = 2.5Hz), 8.31(d, 1H, H_{Py} , J = 5.3Hz), 8.39(s, 1H, NH或CH), 12.48(s, 1H, NH)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 15.7, 108.9, 114.8, 119.8, 120.7, 121.8, 143.6, 145.0, 145.3, 154.4。 LC-MS(m/z): 301(M+H, 100), rt = 2.90min。

[1130]

合成 51

[1131] 8-(4-氨基-3-(甲硫基)苯氧基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-3(4H)-酮

[1132]



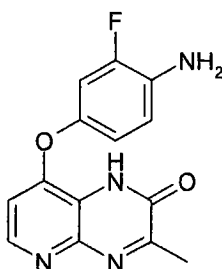
[1133] 2-(甲硫基)-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯(110mg, 0.3mmol)使用方法E1,得到浅黄色粉末的标题化合物(63mg, 76%)。

[1134] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 2.37(s, 3H, CH_3); 5.18(s, 2H, NH_2), 6.48(d, 1H, H_{py} , J = 5.6Hz), 6.79(d, 1H, H_{arom} , J = 8.6Hz), 6.87(dd, 1H, H_{arom} , J = 8.6Hz, J = 2.6Hz), 7.04(d, 1H, H_{arom} , J = 2.6Hz), 8.16(s, 1H, NH 或 CH), 8.29(d, 1H, H_{py} , J = 5.6Hz), 12.82(s, 1H, NH)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 15.6, 105.2, 114.8, 117.8, 119.7, 120.8, 121.5, 143.7, 144.9, 145.1, 150.5, 151.9, 156.4, 161.8。 LC-MS(m/z): 301(M+H, 100), rt = 3.35min。

[1135] 合成 52

[1136] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)-3-甲基吡啶并[3,2-b]吡嗪-2(1H)-酮

[1137]



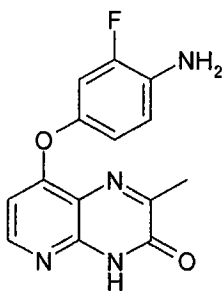
[1138] 2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯使用方法E1;收率:96%。

[1139] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 2.48ppm(s, 3H, CH_3), 6.72(d, 1H, J = 5.3Hz, H_{py}), 6.84(m, 2H, H_{arom}), 7.03(m, 1H, H_{arom}), 8.27(d, J = 5.3Hz, 1H, H_{py}), 12.32(br s, 1H, NHAr); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 28.0, 79.4, 106.8, 109.0, 116.0, 118.5, 123.9, 125.8, 145.6, 150.5, 151.2, 152.2, 153.1, 156.4, 160.3; $^{19}\text{F NMR}$ (470MHz, DMSO- d_6): δ = -131.3ppm; LC-MS(2.79min): 287.1(M+H, 100)。

[1140] 合成 53

[1141] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)-2-甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮

[1142]



[1143] 2-氟-4-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯使用方法E1,以97%的收率得到标题化合物。

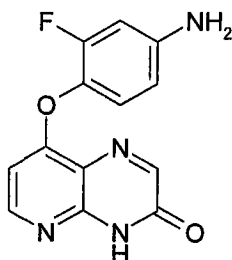
[1144] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 2.43ppm(s, 3H, CH_3), 5.18(br s, 2H, NH_2), 6.46(d, J = 4.8Hz, 1H, H_{py}), 6.81(m, 1H, H_{arom}), 7.02(s, 1H, H_{arom}), 8.23(d, J = 4.8Hz, 1H, H_{py}), 12.70(br s, 1H, NHAr); $^{19}\text{F NMR}$ (470MHz, DMSO- d_6): δ = -131.2ppm; LC-MS(m/z): 287.1(M+H, 100), rt = 3.20min。

[1145]

合成 54

[1146] 8-(4-氨基-2-氟苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮

[1147]



[1148] 3-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (335mg, 0.9mmol) 使用方法 E1, 得到棕色粉末的标题化合物 (164mg, 67%)。

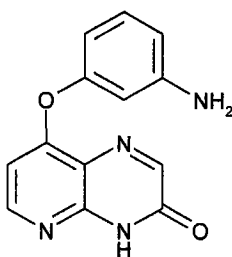
[1149] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 5.66 (bs, 2H, NH₂); 6.57 (d, 1H, H_{py}, J = 5.4Hz), 6.72 (dd, 1H, H_{arom}, J = 8.7Hz 和 J = 2.0Hz), 6.84 (dd, 1H, H_{arom}, J = 12.6Hz 和 J = 2.5Hz), 7.20 (t, 1H, H_{arom}, J = 8.8Hz), 8.21 (s, 1H, CH), 8.38 (d, 1H, H_{py}, J = 5.7Hz)。
 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 105.1, 106.0, 114.0, 118.7, 124.8, 133.0, 145.0, 146.4, 152.1, 153.2, 155.8, 157.5, 161.9。 $^{19}\text{F-NMR}$ (δ , ppm, DMSO- d_6) : -129.18。 LC-MS (m/z) : 273 (M+H, 100), rt = 1.45min。

[1150]

合成 55

[1151] 8-(3-氨基苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮:

[1152]



[1153] 3-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (226mg, 0.638mmol) 使用方法 E1, 得到微黄色固体的标题化合物 (132mg, 0.519mmol, 81%)。

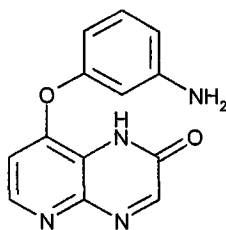
[1154] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 5.37 (bs, 2H, NH₂), 6.30 (ddd, 1H, H_{arom}, J = 7.9Hz, J = 2.3Hz, J = 0.7Hz), 6.35 (t, 1H, H_{arom}, J = 2.2Hz), 6.50 (ddd, 1H, H_{arom}, J = 8.1Hz, J = 2.0Hz, J = 0.8Hz), 6.58 (d, 1H, H_{py}, J = 5.6Hz), 7.11 (t, 1H, H_{arom}, J = 8.0Hz), 8.16 (s, 1H, H_{arom}), 8.33 (d, 1H, H_{py}, J = 5.6Hz), 12.84 (s, 1H, NH)。
 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 105.03, 106.21, 106.83, 111.13, 118.24, 130.33, 145.30, 150.75, 150.78, 151.89, 154.70, 156.36, 160.82。 LC-MS (m/z) : 255 (M+H, 100)。

[1155]

合成 56

[1156] 8-(3-氨基苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮

[1157]



[1158] 3-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (635mg, 1.8mmol) 使用方法 E1, 得到微黄色固体的标题化合物 (123mg, 0.484mmol, 27%)。

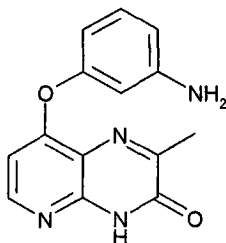
[1159] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 5.38 (bs, 2H, NH_2), 6.37 (ddd, 1H, H_{arom} , J = 7.9Hz, J = 2.3Hz, J = 0.7Hz), 6.35 (t, 1H, H_{arom} , J = 2.2Hz), 6.50 (ddd, 1H, H_{arom} , J = 8.1Hz, J = 2.0Hz, J = 0.8Hz), 6.85 (d, 1H, H_{py} , J = 5.6Hz), 7.11 (t, 1H, H_{arom} , J = 8.0Hz), 8.16 (s, 1H, H_{arom}), 8.35 (d, 1H, H_{py} , J = 5.3Hz), 8.40 (s, 1H, H_{arom}), 12.49 (s, 1H, NH)。LC-MS (m/z) : 255 (M+H, 100)。

[1160]

合成 57

[1161] 8-(3-氨基苯氧基)-2-甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮:

[1162]



[1163] 3-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (190mg, 0.5mmol) 使用方法 E1, 得到微黄色固体的标题化合物 (120mg, 0.447mmol, 90%)。

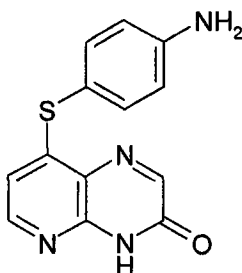
[1164] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 2.42 (s, 3H, Me), 5.37 (bs, 2H, NH_2), 6.31 (d, 1H, H_{arom} , J = 7.9Hz), 6.36 (s, 1H, H_{arom}), 6.50 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.0Hz), 6.53 (d, 1H, H_{py} , J = 5.7Hz), 7.12 (t, 1H, H_{arom} , J = 8.0Hz), 8.26 (d, 1H, H_{py} , J = 5.7Hz), 12.77 (s, 1H, NH)。
 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 20.49 (Me), 105.26, 105.96, 107.06, 111.14, 117.72, 130.40, 145.96, 150.36, 150.84, 154.87, 156.61, 158.70, 160.10。LC-MS (m/z) : 269 (M+H, 100)。

[1165]

合成 58

[1166] 8-(4-氨基苯基硫代)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮

[1167]



[1168] 4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基硫代)苯基氨基甲酸叔丁酯

(438mg, 1.18mmol) 使用方法 E1, 得到黄色固体的标题化合物。收率: 160mg (50%)。

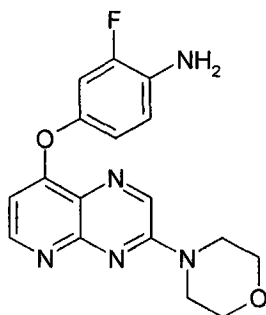
[1169] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 5.68 (br s, 2H, NH_2), 6.39 (d, $J = 5.3$, 1H, H_{py}), 6.71 (d, $J = 8.3$, 2H, H_{arom}), 7.22 (d, $J = 8.3$, 2H, H_{arom}), 8.17 (m, 2H, H_{py}), 12.78 (br s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 110.0, 114.5, 115.2, 123.0, 137.1, 143.2, 149.9, 150.7, 151.0, 154.1, 156.7; LC-MS (m/z): 271.0 (M+H, 100), $rt = 3.46\text{min}$ 。

[1170]

合成 59

[1171] 2-氟-4-(3-吗啉代吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯胺

[1172]



[1173] 2-氟-4-(3-吗啉代吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基-氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.23mmol) 使用方法 E1, 得到黄色固体的标题化合物。收率: 69mg (87%)。

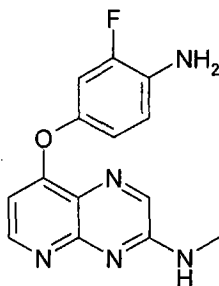
[1174] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 3.76 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3.82 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 5.16 (s, 2H, NH_2), 6.52 (d, 1H, $J = 5.3$, H_{py}), 6.80-6.88 (m, 2H, H_{arom}), 7.03 (m, 1H, H_{arom}), 8.55 (d, 1H, $J = 5.3$, H_{py}), 8.82 (s, 1H, H_{arom}); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 44.4, 65.9, 104.5, 108.7 (d, $J_{\text{FC}} = 21.2$), 116.4 (d, $J_{\text{FC}} = 5.8$), 117.0 (d, $J_{\text{FC}} = 2.9$), 122.3, 134.4 (d, $J_{\text{FC}} = 12.9$), 135.9, 143.2 (d, $J_{\text{FC}} = 9.5$), 150.2 (d, $J_{\text{FC}} = 240$), 151.9, 153.2, 153.9, 161.6; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): -131.3; LC-MS (m/z): 342.1 (M+H, 100), $rt = 2.03\text{min}$ 。

[1175]

合成 60

[1176] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)-N-甲基吡啶并[3,2-b]吡嗪-3-胺

[1177]



[1178] 2-氟-4-(3-(甲基氨基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (65mg, 0.17mmol) 使用方法 E1, 得到 41mg 的标题化合物 (85%)。

[1179] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 2.95 (d, $J = 4.6$, 3H, NHCH_3), 5.17 (s, 2H, NH_2), 6.45 (d, $J = 5.4$, 1H, H_{py}), 6.80-6.88 (m, 2H, H_{arom}), 7.02 (m, 1H, H_{arom}), 8.03 (br q, $J = 4.6$, 1H, NHCH_3), 8.31 (s, 1H, H_{arom}), 8.48 (d, $J = 5.4$, 1H, H_{py});

[1180] $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 27.1, 104.0, 108.7 (d, $J_{\text{FC}} = 21.2$),

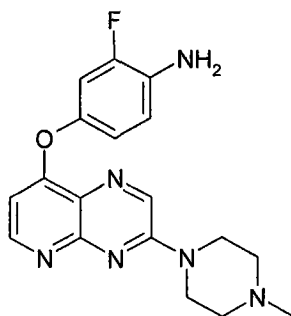
116.4(d, $J_{FC} = 5.6$), 117.0(d, $J_{FC} = 21.2$), 121.9, 134.3(d, $J_{FC} = 12.9$), 139.2(br), 143.2(d, $J_{FC} = 9.3$), 150.2(d, $J_{FC} = 240$), 152.7, 153.1, 155.3, 160.1; ^{19}F -NMR(DMSO- d_6), δ (ppm) : -131.3; LC-MS(m/z) : 286.1(M+H, 100), rt = 1.87min。

[1181]

合成 61

[1182] 2-氟-4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯胺

[1183]



[1184] 2-氟-4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (125mg, .28mmol) 使用方法 E1, 得到黄色固体的标题化合物。收率 : 76mg (75%)。

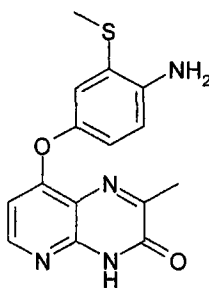
[1185] ^1H -NMR(DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz) : 2.24(s, 3H, CH_3), 2.46(m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$), 3.84(m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$), 5.16(s, 2H, NH_2), 6.49(d, J = 5.3, 1H, H_{Py}), 6.80(m, 1H, H_{arom}), 6.86(m, 1H, H_{arom}), 7.02(m, 1H, H_{arom}), 8.53(d, J = 5.3, 1H, H_{Py}), 8.83(s, 1H, H_{arom}); ^{13}C -NMR(DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz) : 43.9, 45.7, 54.2, 104.4, 108.7(d, $J_{FC} = 21.1$), 116.4(d, $J_{FC} = 5.8$), 117.0(d, $J_{FC} = 2.8$), 122.1, 134.4(d, $J_{FC} = 12.8$), 136.0, 143.2(d, $J_{FC} = 9.4$), 150.2(d, $J_{FC} = 240$), 152.0, 153.5, 153.8, 161.6; ^{19}F -NMR(DMSO- d_6), δ (ppm) : -131.3; LC-MS(0.67min) : m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_6\text{O}[\text{M}+\text{H}^+]$ 计算值 : 355.1; 实测值 : 355.1。

[1186]

合成 62

[1187] 8-(4-氨基-3-(甲硫基)苯氧基)-2-甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮

[1188]



[1189] 4-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-(甲硫基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (131mg, 0.3mmol) 使用方法 E1, 得到淡黄色粉末的标题化合物 (97mg, 99%)。

[1190] ^1H -NMR(DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz) : 2.37(s, 3H, CH_3); 2.42(s, 3H, CH_3); 5.17(bs, 2H, NH_2), 6.43(d, 1H, H_{Py} , J = 5.6Hz), 6.79(d, 1H, H_{arom} , J = 8.6Hz), 6.86(dd, 1H, H_{arom} , J = 8.6Hz, J = 2.6Hz), 7.04(d, 1H, H_{arom} , J = 2.6Hz), 8.21(d, 1H, H_{Py} , J = 5.6Hz), 12.69(s, 1H, NH)。 ^{13}C -NMR(DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz) : 15.6, 20.3, 105.0, 114.8, 117.1, 119.7, 120.8, 121.6, 143.7, 144.8, 145.3, 150.4, 156.2, 158.4, 161.0。 LC-MS(m/z) : 315(M+H, 100), rt =

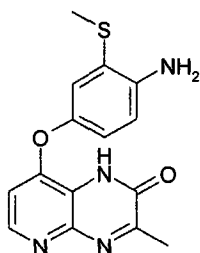
3.68min。

[1191]

合成 63

[1192] 8-(4-氨基-3-(甲硫基)苯氧基)-3-甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮

[1193]



[1194] 4-(3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-(甲硫基)苯基氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.48mmol)使用方法E1,得到淡黄色粉末的标题化合物(34mg,23%)。

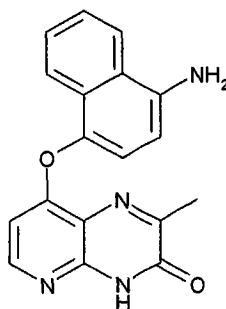
[1195] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 2.36(s, 3H, CH_3); 2.37(s, 3H, CH_3); 5.19(s, 2H, NH₂), 5.96(d, 1H, H_{py} , J = 5.5Hz), 6.75(d, 1H, H_{arom} , J = 8.4Hz), 6.88(dd, 1H, H_{arom} , J = 8.5Hz, J = 2.6Hz), 7.06(d, 1H, H_{arom} , J = 2.6Hz), 8.28(d, 1H, H_{py} , J = 5.5Hz), 12.33(s, 1H, NH)。LC-MS(m/z): 315(M+H, 100), rt = 1.86min。

[1196]

合成 64

[1197] 8-(4-氨基萘-1-基氧基)-2-甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮

[1198]



[1199] 4-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯使用方法E1,得到微黄色固体的标题化合物(309mg,0.971mmol,定量)。

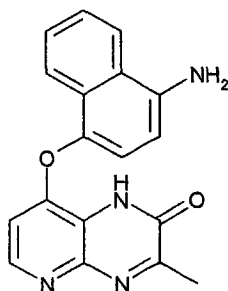
[1200] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 2.49(s, 3H, Me), 5.86(bs, 2H, NH₂), 6.21(d, 1H, H_{arom} , J = 5.7Hz), 6.72(d, 1H, H_{arom} , J = 8.2Hz), 7.14(d, 1H, H_{arom} , J = 8.1Hz), 7.40-7.46(m, 2H, H_{arom}), 7.59(d, 1H, H_{arom} , J = 7.8Hz), 8.12(d, 1H, H_{py} , J = 5.7Hz), 8.17(d, 1H, H_{arom} , J = 8.2Hz), 12.73(s, 1H, NH)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 20.47(Me), 104.90, 106.34, 117.05, 118.71, 120.74, 123.08, 123.33, 124.41, 126.39, 126.56, 138.40, 143.32, 145.42, 150.38, 156.29, 158.53, 161.56。LC-MS(m/z): 319(M+H, 100)。

[1201]

合成 65

[1202] 8-(4-氨基萘-1-基氧基)-3-甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮

[1203]



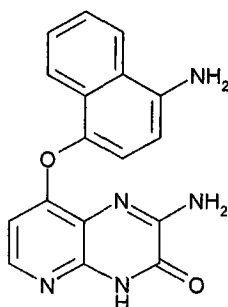
[1204] 4-(3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯使用方法E1,得到微黄色固体的标题化合物(354mg,1.11mmol,66%)。

[1205] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) :2.50 (s, 3H, Me), 5.85 (bs, 2H, NH_2), 6.46 (d, 1H, H_{py} , J = 5.4Hz), 6.72 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.1Hz), 7.17 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.1Hz), 7.41-7.46 (m, 2H, H_{arom}), 7.66 (d, 1H, H_{arom} , J = 7.4Hz), 8.15-8.17 (m, 2H, H_{arom}), 12.55 (s, 1H, NH)。
 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) :20.93 (Me), 106.20, 107.66, 118.38, 118.76, 121.00, 122.97, 123.33, 124.45, 126.32, 126.52, 138.28, 143.37, 143.57, 144.89, 153.31, 154.48, 163.78。LC-MS(m/z) :319 (M+H, 100)。

[1206] 合成 66

[1207] 2-氨基-8-(4-氨基萘-1-基氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮

[1208]



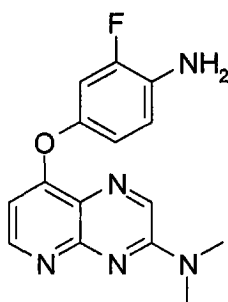
[1209] 4-(2-氨基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯使用方法E1,得到微粉色固体的标题化合物(207mg,0.648mmol,75%)。

[1210] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) :5.76 (bs, 2H, NH_2), 6.14 (d, 1H, H_{arom} , J = 5.6Hz), 6.70 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.1Hz), 7.07 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.1Hz), 7.39-7.44 (m, 2H, H_{arom}), 7.62 (dd, 1H, H_{arom} , J = 7.5Hz, J = 2.0Hz), 7.80 (d, 1H, H_{py} , J = 5.6Hz), 8.14 (d, 1H, H_{arom} , J = 7.5Hz), 12.50 (s, 1H, NH)。
 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) :105.15, 106.46, 118.43, 118.59, 120.93, 122.97, 123.42, 124.32, 126.15, 126.78, 139.07, 142.66, 142.84, 143.56, 151.49, 152.72, 158.57。LC-MS(m/z) :320 (M+H, 100)。

[1211] 合成 67

[1212] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)-N,N-二甲基吡啶并[3,2-b]吡嗪-3-胺

[1213]



[1214] 4-(3-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基氨基甲酸叔丁酯使用方法E1,得到褐色固体的粗品(5% TBAF),其用于下一步。收率:128mg(78%)。

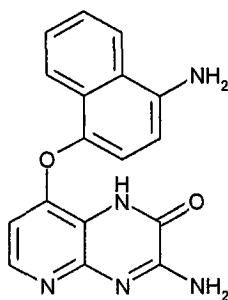
[1215] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) :3. 27(s, 6H, N(CH $_3$) $_2$), 5. 15(s, 2H, NH $_2$), 6. 47(d, J = 5. 2, 1H, H $_{\text{py}}$), 6. 80-6. 88(m, 2H, H $_{\text{arom}}$), 7. 01(m, 1H, H $_{\text{arom}}$), 8. 52(d, J = 5. 2, 1H, H $_{\text{py}}$), 8. 69(s, 1H, H $_{\text{arom}}$); $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm) :-131. 3; LC-MS(m/z) :300. 1 (M+H, 100), rt = 1. 29min。

[1216]

合成 68

[1217] 3-氨基-8-(4-氨基萘-1-基氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮:

[1218]



[1219] 4-(3-氨基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯使用方法E1,得到微粉色固体的标题化合物(198mg, 0. 620mmol, 60%)。

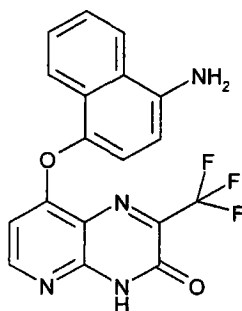
[1220] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) :5. 80(bs, 2H, NH $_2$), 6. 14(d, 1H, H $_{\text{arom}}$, J = 5. 5Hz), 6. 70(d, 1H, H $_{\text{arom}}$, J = 8. 2Hz), 7. 13(d, 1H, H $_{\text{arom}}$, J = 8. 1Hz), 7. 42-7. 44(m, 2H, H $_{\text{arom}}$), 7. 68(d, 1H, H $_{\text{arom}}$, J = 8. 2Hz), 7. 93(d, 1H, H $_{\text{py}}$, J = 5. 5Hz), 8. 15(d, 1H, H $_{\text{arom}}$, J = 7. 2Hz), 12. 28(s, 1H, NH)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) :103. 72, 106. 23, 113. 28, 118. 67, 121. 16, 122. 88, 123. 32, 124. 38, 126. 16, 126. 78, 138. 63, 143. 06, 144. 24, 146. 42, 150. 93, 152. 39, 154. 68。 LC-MS(m/z) :320 (M+H, 100)。

[1221]

合成 69

[1222] 8-(4-氨基萘-1-基氧基)-2-(三氟甲基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮:

[1223]



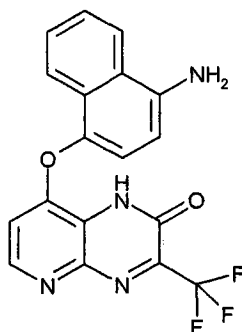
[1224] 4-(3-氧代-2-(三氟甲基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯使用方法 E1, 得到微黄色固体的标题化合物 (56mg, 0.150mmol, 66%)。

[1225] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 5.91 (bs, 2H, NH₂), 6.30 (d, 1H, H_{py}, J = 5.7Hz), 6.73 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.2Hz), 7.19 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.2Hz), 7.41-7.48 (m, 2H, H_{arom}), 7.59 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.5Hz), 8.19 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.0Hz), 8.32 (d, 1H, H_{py}, J = 5.7Hz), 13.46 (s, 1H, NH)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 105.28, 106.21, 116.39, 118.80, 120.63, 121.09, 123.14, 123.28, 124.50, 126.31, 126.55, 137.91, 142.76 (CF₃), 143.69, 146.74, 153.37, 154.68, 163.25。 LC-MS (m/z) : 373 (M+H, 100)。

[1226] 合成 69A

[1227] 8-(4-氨基萘-1-基氧基)-3-(三氟甲基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮:

[1228]



[1229] 4-(2-氧代-3-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯使用方法 E1, 得到黄色固体的标题化合物 (222mg, 0.596mmol, 53%)。

[1230] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 5.89 (bs, 2H, NH₂), 6.57 (d, 1H, H_{arom}, J = 5.2Hz), 6.73 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.1Hz), 7.17 (d, 1H, H_{arom}, J = 8.1Hz), 7.41-7.47 (m, 2H, H_{arom}), 7.67 (d, 1H, H_{arom}, J = 7.8Hz), 8.17 (d, 1H, H_{arom}, J = 7.7Hz), 6.26 (d, 1H, H_{arom}, J = 5.2Hz), 13.54 (s, 1H, NH)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 118.80, 119.18, 121.09, 121.38, 123.12, 123.47, 124.58, 126.43, 126.49, 131.55, 138.40, 141.98, 143.55, 146.04, 153.36, 155.01。 LC-MS (m/z) : 373 (M+H, 100)。

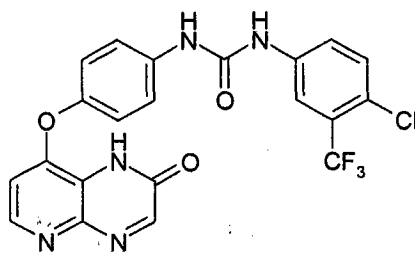
[1231] (VI) 从普通中间体合成脲

[1232]

合成 70

[1233] 1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-042)

[1234]



[1235] 方法 F1 (Boc 的一锅式脱保护和与异氰酸酯的偶联): 将 4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 (0.240g, 0.67mmol) 溶于三氟乙酸 (2ml) 中, 并在氩气氛下室温搅拌溶液 2h。减压挥去溶剂, 所得到的暗色的油溶于 THF (3ml)

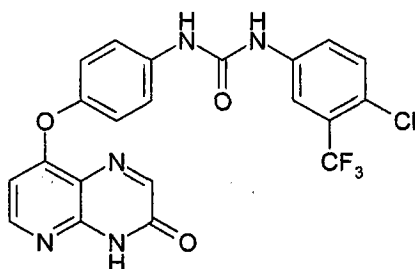
和三乙胺(1ml)中。一次性加入1-氯-4-异氰酸基-2-(三氟甲基)苯(0.180g,0.80mmol),溶液在45℃下在Ar气氛下搅拌过夜。然后将溶液冷却并挥干,粗品从二氯甲烷和乙醚中重结晶,得到棕色固体的标题化合物(15mg,5%收率)。

[1236] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) :6.82(d,1H, J = 5.5Hz),7.24(d,2H, J = 8.9Hz),7.62(d,1H, J = 9.0Hz),7.66(dd,1H, J = 9.0,2.6Hz),7.71(d,2H, J = 8.9Hz),8.12(d,1H, J = 2.6Hz),8.34(d,1H, J = 5.5Hz),8.41(s,1H),8.98(bs,1H),9.18(bs,1H),12.54(bs,1H);LC-MS(m/z):476(M+H,100)。

[1237] 合成 71

[1238] 1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-020)

[1239]



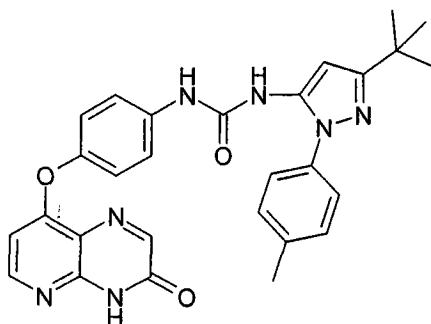
[1240] 4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯和4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯使用方法F1,得到标题化合物(收率83%)。

[1241] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) :6.53(d,1H, J = 5.6Hz),7.18(d,2H, J = 8.8Hz),7.58-7.70(m,4H),8.13(d,1H,1.9Hz),8.19(s,1H),8.34(d,1H, J = 5.6Hz),9.14(bs,1H),9.36(bs,1H),12.88(bs,1H)。LC-MS(m/z):476(M+H,100)。

[1242] 合成 72

[1243] 1-(3-叔丁基-1-对甲苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-016)

[1244]



[1245] 4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯和3-叔丁基-5-异氰酸基-1-对甲苯基-1H-吡唑使用方法F1,得到标题化合物(收率55%)。

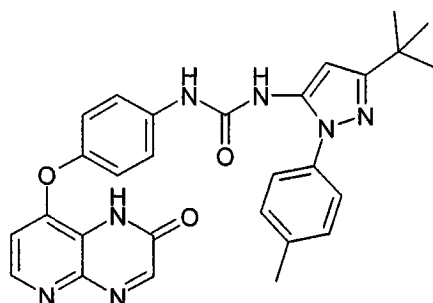
[1246] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) :1.25(s,3H),1.28(s,9H),6.35(s,1H),6.52(d,1H, J = 5.4Hz),7.17(d,2H, J = 9.0Hz),7.32-7.43(AB系统,4H),7.51(d,2H, J = 9.0Hz),8.17(s,1H),8.32(d,1H,5.4Hz),8.34(bs,1H),9.12(bs,1H),12.87(bs,1H);LC-MS(m/z):510(M+H,100)。

[1247]

合成 73

[1248] 1-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-040)

[1249]



[1250] 4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯和 3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-对-甲苯基-1H-吡唑使用方法 F1, 得到标题化合物(收率 64%)。

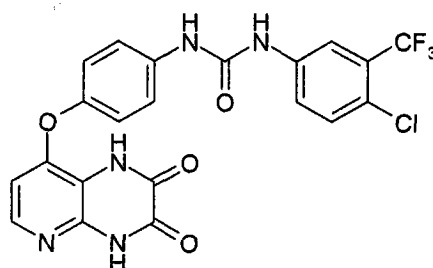
[1251] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1. 27 (s, 3H), 1. 29 (s, 9H), 5. 41 (s, 1H), 6. 07 (d, 1H, 5. 8Hz), 7. 26 (d, 2H, 8. 8Hz), 7. 32-7. 41 (AB 系统, 4H), 7. 45 (d, 2H, J = 8. 8Hz), 7. 54 (d, 1H, 5. 8Hz), 8. 28 (s, 1H), 8. 30 (bs, 1H), 9. 0 (bs, 1H), 10. 12 (bs, 1H)。LC-MS (m/z) : 510 (M+H, 100)。

[1252]

合成 74

[1253] 1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-050)

[1254]



[1255] 8-(4-氨基苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2,3(1H,4H)-二酮和 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯使用方法 F2, 得到标题化合物(收率 38%)。

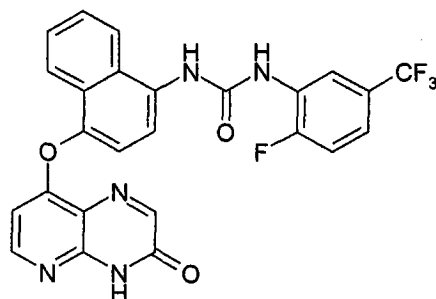
[1256] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 6. 62 (d, 1H, J = 5. 3Hz), 7. 41 (d, 2H, J = 8. 6Hz), 7. 52 (d, 2H, J = 8. 6Hz), 8. 26 (d, 1H, J = 5. 3Hz), 9. 03 (bs, 1H), 9. 41 (bs, 1H), 12. 39 (bs, 1H), 12. 98 (bs, 1H)。LC-MS (m/z) : 492 (M+H, 100)。

[1257]

合成 75

[1258] 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)脲(AA-012)

[1259]



[1260] 4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯和2-氟-5-三氟甲基苯基异氰酸酯使用方法F1,得到标题化合物(收率69%)。

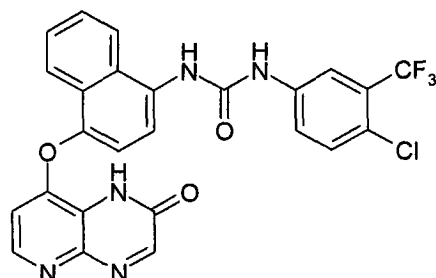
[1261] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 6.32(d, 1H, J = 4.8Hz), 7.38-7.62(m, 6H), 7.88-7.94(AB系统, 2H), 8.06(s, 1H), 8.18(d, 1H, J = 8.0Hz), 8.43(d, 1H, J = 4.8Hz), 8.64(bs, 1H), 10.52(bs, 1H), 10.93(bs, 1H)。LC-MS(m/z): 510(M+H, 100)。

[1262]

合成 76

[1263] 1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(1-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)脲(AA-037)

[1264]



[1265] 4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯和4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯使用方法F1,得到标题化合物(收率87%)。

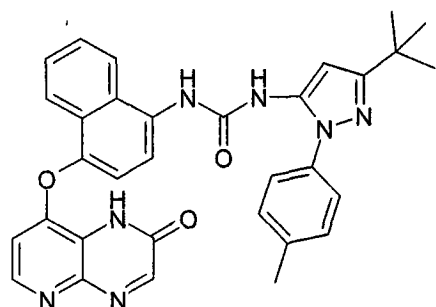
[1266] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 6.23(d, 1H, J = 5.9Hz), 7.23(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.53-7.59(m, 3H), 7.79(d, 1H, 8.0Hz), 7.84(d, 2H, 8.5Hz), 8.08(s, 1H), 8.21(d, 1H, 6.8Hz), 8.33(d, 1H, 2.9Hz), 8.38(d, 1H, 8.5Hz), 11.46(s, bs, 1H), 12.39(bs, 1H)。LC-MS(m/z): 526(M+H, 100)。

[1267]

合成 77

[1268] 1-(3-叔丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)脲(AA-033)

[1269]



[1270] 4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯

和 3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-对-甲苯基-1H-吡唑使用方法 F1, 得到标题化合物 (收率 40%)。

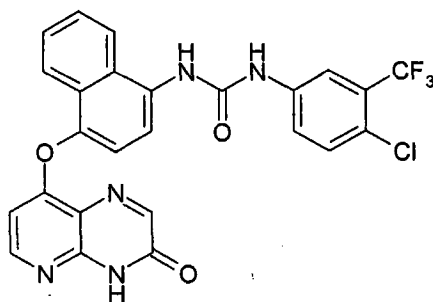
[1271] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 6.4 (m, 2H), 7.35-7.66 (m, 4H), 7.87 (d, 1H, 8.5Hz), 7.97 (d, 1H, 8.5Hz), 8.12 (d, 1H, 8.7Hz), 8.23 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, 5.7Hz), 8.80 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 12.83 (bs, 1H)。LC-MS (m/z) : 560 (M+H, 100)。

[1272]

合成 78

[1273] 1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)脲 (AA-013)

[1274]



[1275] 4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基氨基甲酸叔丁酯和 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯使用方法 F1, 得到标题化合物 (收率 91%)。

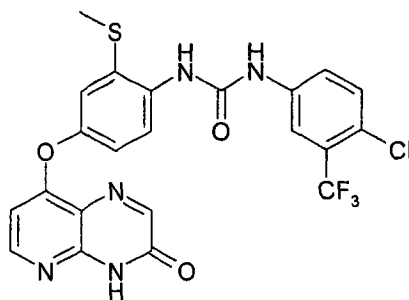
[1276] $^1\text{H-NMR}$ (CD $_3$ OD), δ (ppm), J (Hz) : 6.72 (d, 1H, J = 5.7Hz), 7.46 (d, 1H, J = 7.4Hz), 7.42-7.63 (m, 4H), 7.82 (d, 1H, J = 7.4Hz), 7.91 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 3.0Hz), 8.20 (d, 1H, J = 8.3Hz), 8.27 (d, 1H, J = 5.7Hz), 8.51 (bs, 1H)。LC-MS (m/z) : 526 (M+H, 100)。

[1277]

合成 79

[1278] 1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(甲硫基)-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-023)

[1279]



[1280] 8-(4-氨基-3-(甲硫基)苯氧基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-3(4H)-酮和 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯使用方法 F2, 得到类白色粉末的标题化合物 (48mg, 92%)。

[1281] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 2.47 (s, 3H, CH $_3$); 6.61 (d, 1H, H $_{\text{py}}$, J = 5.6Hz), 7.07 (dd, 1H, H $_{\text{arom}}$, J = 8.8Hz, J = 2.6Hz), 7.26 (d, 1H, H $_{\text{arom}}$, J = 2.6Hz), 7.62 (m, 2H, H $_{\text{arom}}$), 7.86 (d, 1H, H $_{\text{arom}}$, J = 8.7Hz), 8.11 (m, 1H, H $_{\text{arom}}$), 8.18 (s, 1H, NH 或 CH), 8.21 (s, 1H, NH 或 CH), 8.36 (d, 1H, H $_{\text{py}}$, J = 5.6Hz), 9.75 (s, 1H, NH 或 CH), 12.89 (s, 1H, NH)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 15.6, 106.1, 116.4, 117.9, 118.2, 119.7, 121.6, 122.7, 123.4, 123.7, 124.2, 126.6, 131.9, 133.6, 139.2, 145.3, 150.0, 150.9, 152.0, 152.4, 156.4, 160.7。

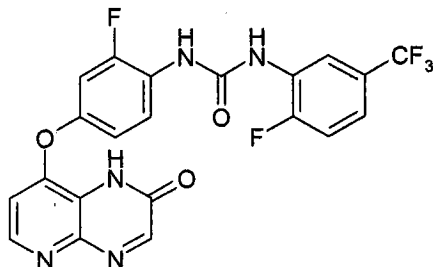
LC-MS(m/z) :522 (M+H, 100), rt = 5.24min.

[1282]

合成 80

[1283] 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-023)

[1284]



[1285] 方法 F2: 在 Ar 下将 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮 (21.4mg, 78.6 μmol) 在干燥的 DMSO(1mL) 中的溶液用 2-氟-5-三氟-苯基异氰酸酯 (11.5 μL, 80 μmol) 处理, 在 RT 下搅拌浅黄色溶液。3h 后, 溶液用 H₂O(20mL) 稀释, 过滤分离沉淀。用甲苯 (3×20mL) 反萃取得到褐色粉末的标题化合物。收率: 30mg(81%)。

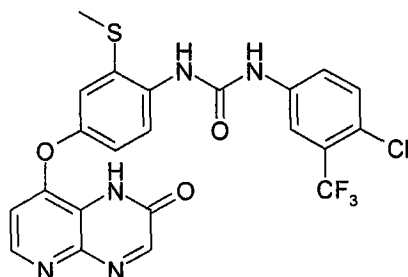
[1286] ¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz) :6.94ppm(d, 1H, J = 5.5Hz, H_{py}), 7.09(m, 1H, H_{arom}), 7.32(m, 1H, H_{arom}), 7.40(m, 1H, H_{arom}), 7.50(m, 1H, H_{arom}), 8.23(t, J = 8.1Hz, H_{arom}), 8.37(d, J = 5.5Hz, H_{py}), 8.40(s, 1H, H_{arom}), 8.63(m, 1H, H_{arom}), 9.23(s, 1H, NH), 9.38(s, 1H, NH), 12.58(br s, 1H, NHAr); ¹³C-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz) :108.5, 110.4, (d, J_{FC} = 22,)Hz 116.1(d, J_{FC} = 21Hz), 116.5(m), 119.5(br), 121.9, 122.8, 124.6(d, J_{FC} = 11Hz), 125.0, 125.4(d, J_{FC} = 30Hz), 128.5, 144.4(br), 145.3, 148.7(d, J_{FC} = 10Hz), 151.4, 152.0, 152.3(br), 152.4(d, J_{FC} = 246Hz), 153.5(d, J_{FC} = 248Hz), 155.0, 155.4(br); ¹⁹F NMR(470MHz, DMSO-d₆) : δ = -60.7, -123.9, -125.2ppm; LC-MS(m/z) :478.1 (M+H, 100), rt = 4.89min; HRMS(3.38min) :m/zC₂₁H₁₃F₅N₅O₃[M+H⁺] 计算值: 478.09331; 实测值: 478.09355。

[1287]

合成 81

[1288] 1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(甲硫基)-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-045)

[1289]



[1290] 8-(4-氨基-3-(甲硫基)苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和 4-氯-3-三氟甲基苯基异氰酸酯使用方法 F2, 得到浅棕色粉末的标题化合物 (15mg, 29%)。

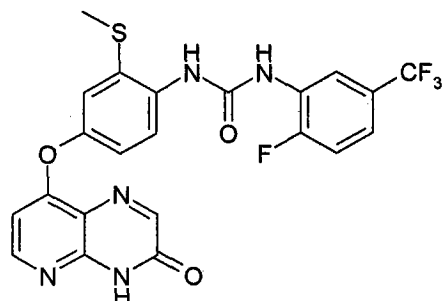
[1291] ¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz) :2.47(s, 3H, CH₃); 6.90(d, 1H, H_{py}, J = 5.3Hz), 7.10(dd, 1H, H_{arom}, J = 8.8Hz, J = 2.4Hz), 7.29(d, 1H, H_{arom}, J = 2.4Hz), 7.63(m, 2H, H_{arom}), 7.87(d, 1H, H_{arom}, J = 8.8Hz), 8.11(m, 1H, H_{arom}), 8.22(s, 1H, NH 或 CH), 8.36(m, 1H, H_{py}), 8.42(s, 1H, NH 或 CH), 9.76(s, 1H, NH 或 CH), 12.57(s, 1H, NH)。 ¹³C-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm),

J(Hz) :15. 7, 110. 0, 116. 4, 118. 0, 119. 9, 122. 2, 122. 7, 123. 4, 124. 1, 126. 7, 131. 6, 131. 9, 133. 7, 138. 8, 139. 2, 149. 8, 152. 4。 LC-MS(m/z) :522(M+H, 100), rt = 5. 10min。

[1292] 合成 82

[1293] 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(甲硫基)-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-024)

[1294]

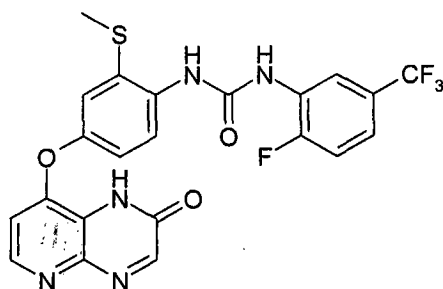


[1295] 8-(4-氨基-3-(甲硫基)苯氧基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-3(4H)-酮和2-氟-5-三氟甲基苯基异氰酸酯使用方法F2,得到粉末状的标题化合物(26mg,62%)。¹H-NMR(DMSO-d₆), δ(ppm), J(Hz) :2. 48(s, 3H, CH₃), 6. 61(d, 1H, H_{py,5}, J = 5. 6Hz), 7. 06(dd, 1H, H_{arom}, J = 8. 6Hz, J = 2. 3Hz), 7. 24(d, 1H, H_{arom}, J = 2. 3Hz), 7. 39(m, 1H, H_{arom}), 7. 49(m, 1H, H_{arom}), 7. 85(d, 1H, H_{arom}, J = 8. 7Hz), 8. 18(s, 1H, NH 或 CH), 8. 36(d, 1H, H_{py,6}, J = 5. 6Hz), 8. 64(m, 1H, H_{arom}), 8. 68(s, 1H, NH 或 CH), 9. 53(s, 1H, NH 或 CH), 12. 90(s, 1H, NH)。¹³C-NMR(DMSO-d₆), δ(ppm), J(Hz) :15. 3, 106. 1, 115. 9, 116. 1, 116. 7, 117. 6, 118. 2, 119. 2, 122. 7, 125. 1, 125. 4, 128. 6, 132. 2, 133. 2, 145. 4, 150. 1, 150. 9, 152. 0, 152. 4, 154. 4, 156. 3, 160. 7。 LC-MS(m/z) :506(M+H, 100), rt = 4. 85min。

[1296] 合成 83

[1297] 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-(甲硫基)-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-046)

[1298]



[1299] 8-(4-氨基-3-(甲硫基)苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和2-氟-5-三氟甲基苯基异氰酸酯使用方法F2,得到粉末状的标题化合物(37mg,73%)。

[1300] ¹H-NMR(DMSO-d₆), δ(ppm), J(Hz) :2. 48(s, 3H, CH₃), 6. 89(d, 1H, H_{py,5}, J = 5. 3Hz), 7. 09(dd, 1H, H_{arom}, J = 8. 8Hz, J = 2. 5Hz), 7. 26(d, 1H, H_{arom}, J = 2. 5Hz), 7. 39(m, 1H, H_{arom}), 7. 50(m, 1H, H_{arom}), 7. 85(d, 1H, H_{arom}, J = 8. 8Hz), 8. 36(d, 1H, H_{py,6}, J = 5. 2Hz), 8. 42(s, 1H, NH 或 CH), 8. 64(m, 1H, H_{arom}), 8. 69(s, 1H, NH 或 CH), 9. 54(s, 1H, NH 或 CH), 12. 60(s, 1H, NH)。¹³C-NMR(DMSO-d₆), δ(ppm), J(Hz) :15. 4, 110. 0, 115. 9, 116. 1, 116. 7, 117. 7, 119. 1, 119. 4, 122. 7, 124. 8, 125. 1, 125. 4, 128. 5, 132. 0, 133. 3, 145. 3, 149. 9, 152. 4, 154. 5。 LC-MS(m/z) :

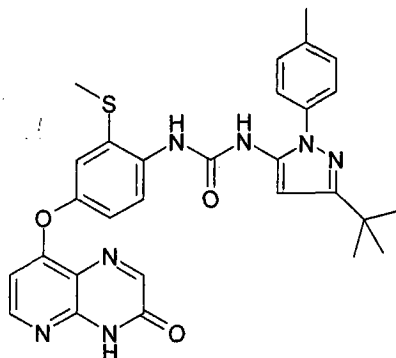
506 (M+H, 100), rt = 5.00min。

[1301]

合成 84

[1302] 1-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-(甲硫基)-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-017)

[1303]



[1304] 8-(4-氨基-3-(甲硫基)苯氧基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-3(4H)-酮和-叔-丁基-5-异氰酸基-1-甲苯基-1H-吡唑使用方法 F2, 硅胶纯化 (洗脱剂: DCM/EtOAc :1/1, Rf = 0.57) 后得到白色粉末的标题化合物 (5mg, 8%)。

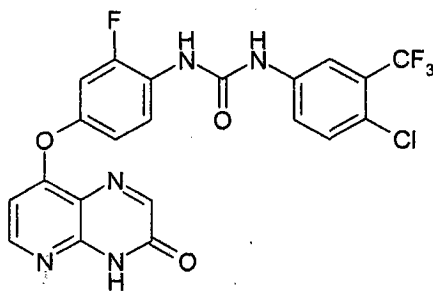
[1305] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm), J (Hz) : 1.31 (s, 9H, 叔丁基), 2.23 (s, 3H, CH_3), 2.31 (s, 3H, SCH_3), 6.30 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.49 (d, 1H, H_{Py} , J = 5.8 Hz), 7.02 (dd, 1H, H_{arom} , J = 8.9 Hz, J = 2.7 Hz), 7.19 (m, 4H, H_{arom}), 7.31 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.3 Hz), 7.81 (s, 1H, NH 或 CH), 8.16 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.9 Hz), 8.26 (s, 1H, NH 或 CH), 8.30 (d, 1H, H_{Py} , J = 5.8 Hz), 11.37 (s, 1H, NH)。LC-MS (m/z) : 556 (M+H, 100)。

[1306]

合成 85

[1307] 1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-(2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-025)

[1308]



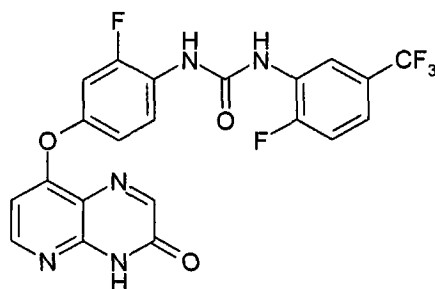
[1309] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和 3-三氟甲基-4-氯-苯基异氰酸酯使用方法 F2, 得到标题化合物, 收率: 88%。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz) : 6.67 ppm (d, 1H, J = 5.5 Hz, H_{Py}), 7.06 (d, 1H, H_{arom}), 7.30 (d, 1H, H_{arom}), 7.66 (m, 2H, H_{arom}), 8.12 (m, 2H, H_{arom}), 8.17 (s, 1H, H_{arom}), 8.38 (d, J = 5.5 Hz, H_{Py}), 8.88 (s, 1H, NH), 9.92 (s, 1H, NH), 12.91 (br s, 1H, NHAr); $^{19}\text{F NMR}$ (470 MHz, DMSO-d_6) : δ = -61.5, -124.2 ppm; LC-MS (m/z) : 494.1 (M+H, 100), rt = 5.24 min; HRMS (6.17 min) : m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_3$ [M+H $^+$] 计算值: 494.06376; 实测值: 494.06335。

[1310]

合成 86

[1311] 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-026)

[1312]



[1313] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和2-氟-5-三氟甲基-苯基异氰酸酯使用方法F2,得到标题化合物,收率=80%。

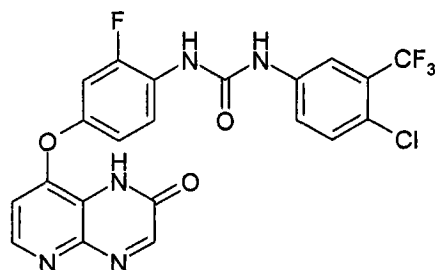
[1314] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) :6.67ppm(d, 1H, J = 5.5Hz, H_{py}), 7.08(m, 1H, H_{arom}), 7.34(m, 1H, H_{arom}), 7.40(m, 1H, H_{arom}), 7.51(m, 1H, H_{arom}), 8.17(s, 1H, H_{arom}), 8.23(t, J = 8.1Hz, H_{arom}), 8.38(d, J = 5.5Hz, H_{py}), 8.64(m, 1H, H_{arom}), 9.20(s, 1H, NH), 9.35(s, 1H, NH), 12.91(br s, 1H, NHAr); ^{19}F NMR(470MHz, DMSO- d_6): δ = -60.8, -124.0, 125.2ppm; LC-MS(m/z): 478.1(M+H, 100), rt = 5.04min; HRMS(3.38min): m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$ [M+H $^+$] 计算值: 478.09331; 实测值: 478.09355。

[1315]

合成 87

[1316] 1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-(2-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-048)

[1317]



[1318] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和3-三氟甲基-4-氯-苯基异氰酸酯使用方法F2,得到褐色粉末的标题化合物。收率:60mg(79%)。

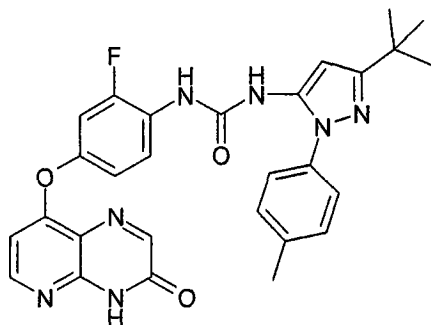
[1319] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) :6.93ppm(d, J = 5.5Hz, 1H, H_{py}), 7.08(m, 1H, H_{arom}), 7.30(m, 1H, H_{arom}), 7.64(m, 2H, H_{arom}), 8.12(m, 2H, H_{arom}), 8.37(d, J = 5.5Hz, 1H, H_{py}), 8.41(s, 1H, H_{arom}), 8.78(s, 1H, NH), 9.57(s, 1H, NH), 12.58(br s, 1H, NHAr); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) :116.5, 108.6, 110.4, ppm(d, J_{FC} = 23Hz), 154.9(br), 116.6(d, J_{FC} = 6Hz), 121.7, 122.6, 123.0, 123.5, 123.8, 124.6(d, J_{FC} = 11Hz), 125.3, 126.0, 126.8(qu, J_{FC} = 30Hz), 128.5, 132.1, 139.1, 144.4(br), 145.3, 148.9(d, J_{FC} = 10Hz), 152.2, 152.8(d, J_{FC} = 248Hz); ^{19}F NMR(470MHz, DMSO- d_6): δ = -61.5, -125.0ppm; LC-MS(m/z): 494.1(M+H, 100), rt = 4.89min; HRMS(3.38min): m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$ [M+H $^+$] 计算值: 478.09331; 实测值: 478.09355。

[1320]

合成 88

[1321] 1-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-018)

[1322]



[1323] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-对-甲苯基-1H-吡唑使用方法F2,得到类白色固体的标题化合物。收率:35mg(42%)。

[1324] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 1.28ppm(s, 9H, tert-Bu), 2.40(s, 3H, CH_3), 6.39(s, 1H, H_{py}), 6.66(d, J = 5.6Hz, 1H, pyrH), 7.41-7.29(m, 5H, H_{arom}), 7.06(m, 1H, H_{arom}), 8.21-8.17(m, 2H, H_{arom}), 8.38(d, J = 5.6Hz, 1H, H_{py}), 8.79(s, 1H, NH), 9.00(s, 1H, NH), 12.93(br s, 1H, NH_{arom}); ^{19}F NMR(470MHz, DMSO- d_6): δ = -125.2ppm;

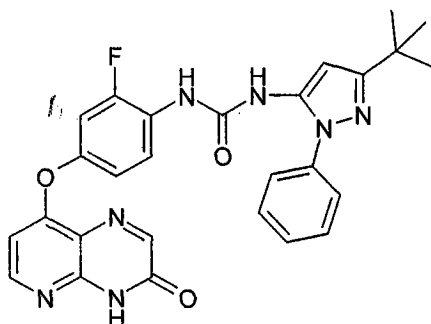
[1325] LC-MS(m/z): 528.1(M+H, 100), rt = 5.07min; HRMS(6.12min): m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_7\text{NaO}_3$ [M+Na $^+$] 计算值: 514.09090; 实测值: 514.09051。

[1326]

合成 89

[1327] 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-019)

[1328]



[1329] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-苯基-1H-吡唑使用方法F2得到标题化合物。

[1330] 收率: 50mg(60%), 奶油色固体。

[1331] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 1.28ppm(s, 9H, 叔丁基), 6.40(s, 1H, H_{pyr}), 6.66(d, J = 5.6Hz, 1H, H_{py}), 7.04(m, 1H, H_{arom}), 7.29(m, 1H, H_{arom}), 7.42(m, 1H, H_{arom}), 7.55-7.53(m, 4H, H_{arom}), 8.17-8.16(m, 2H, H_{arom}), 8.37(d, J = 5.6Hz, 1H, H_{py}), 8.83(s, 1H, NH), 8.98(s, 1H, NH), 12.90(br s, 1H, NHAr); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 30.2, 32.0, 95.1, 106.5, 108.5(d, J_{FC} = 22Hz), 116.4(d, J_{FC} = 3Hz), 118.4, 121.8, 124.4, 124.9(d, J_{FC} = 12Hz), 127.4, 129.3, 136.9, 138.4, 145.5, 148.6(d, J_{FC} = 10Hz), 151.2,

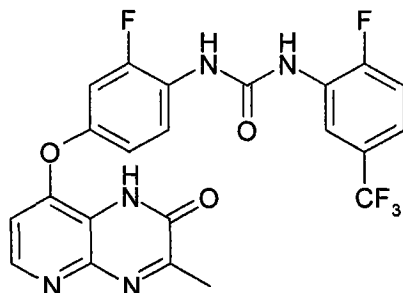
151. 3, 152. 2, 152. 3 (d, $J_{FC} = 245\text{Hz}$), 153. 3, 156. 4, 160. 5, 160. 8, 171. 2; ^{19}F NMR (470MHz, DMSO-d_6): $\delta = -125. 2\text{ppm}$; LC-MS (m/z): 514. 2 (M+H, 100), rt = 4. 93min; HRMS (5. 95min): m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}_3$ [M+H⁺] 计算值: 514. 19974; 实测值: 514. 19964。

[1332]

合成 90

[1333] 1-(2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲 (AA-049)

[1334]



[1335] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)-3-甲基吡啶并[3,2-b]吡嗪-2(1H)-酮和2-氟-5-三氟甲基苯基异氰酸酯使用方法F2,得到标题化合物;收率=85%。

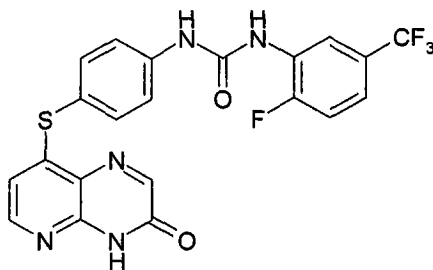
[1336] ^1H -NMR (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 2. 49ppm (s, 3H, CH_3), 6. 89 (d, 1H, J = 5. 6Hz, PyrH), 7. 08 (m, 1H, H_{arom}), 7. 32 (m, 1H, H_{arom}), 7. 41 (m, 1H, H_{arom}), 7. 53 (m, 1H, H_{arom}), 8. 23 (t, 1H, H_{arom}), 8. 33 (d, J = 5. 6Hz, 1H, H_{Py}), 8. 64 (m, 1H, H_{arom}), 9. 19 (s, 1H, NH), 9. 35 (s, 1H, NH), 12. 42 (br s, 1H, NH_{arom}); ^{13}C -NMR (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 28. 0, 79. 4, 106. 8, 109. 0, 116. 0, 118. 5, 123. 9, 125. 8, 145. 6, 150. 5, 151. 2, 152. 2, 153. 1, 156. 4, 160. 3; ^{19}F NMR (470MHz, DMSO-d_6): $\delta = -60. 7, -124. 0, -125. 3\text{ppm}$; LC-MS (m/z): 492. 1 (M+H, 100), rt = 4. 98min; HRMS (6. 04min): m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_5\text{NaO}_3$ [M+Na⁺] 计算值: 514. 09090; 实测值: 514. 09051。

[1337]

合成 91

[1338] 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基硫代)苯基)脲 (AA-027)

[1339]



[1340] 8-(4-氨基苯基硫代)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮 (36. 7mg, 136 μmol) 和 2-氟-5-三氟甲基-苯基异氰酸酯 (22. 5 μL , 156 μmol) 使用方法F2,得到标题化合物。收率: 53mg (82%)。

[1341] ^1H -NMR (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 6. 40 (d, J = 5. 3, 1H, H_{Py}), 7. 43 (m, 1H, H_{arom}), 7. 52 (m, 1H, H_{arom}), 7. 60 (d, J = 8. 3, 2H, H_{arom}), 7. 70 (d, J = 8. 3, 2H, H_{arom}), 8. 20-8. 22 (m, 2H, H_{Py}), 8. 62 (m, 1H, H_{arom}), 9. 03 (d, $^4J_{\text{FH}} = 2. 6$, 1H, NH), 9. 53 (s, 1H, NH), 12. 87 (br s, 1H,

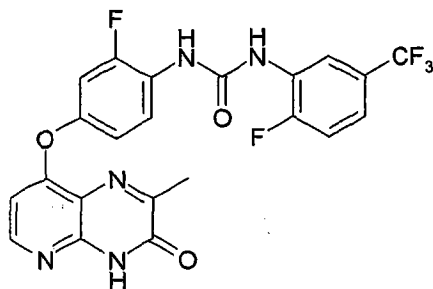
NH) ;¹³C-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz) :114. 6,116. 2(d, J_{FC} = 21. 1),116. 8(m),119. 6,119. 7,122. 8,123. 0,125. 1(d, J_{FC} = 40),125. 4(m),128. 4(d, J_{FC} = 11. 1),136. 9,141. 2,143. 4,150. 0,151. 0,152. 0,152. 4,153. 6(d, J_{FC} = 21. 1),156. 8 ;LC-MS(m/z) :476. 0(M+H, 100), rt = 5. 42min ;HRMS(6. 53min) :m/z C₂₁H₁₄F₄N₅O₂S[M+H⁺] 计算值 :476. 07988 ;实测值 :476. 07980。

[1342]

合成 92

[1343] 1-(2-氟-4-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲(AA-028)

[1344]



[1345] 2-氟-5-三氟甲基-苯基异氰酸酯和 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)-2-甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮使用方法 F2, 得到标题化合物, 收率 81%。

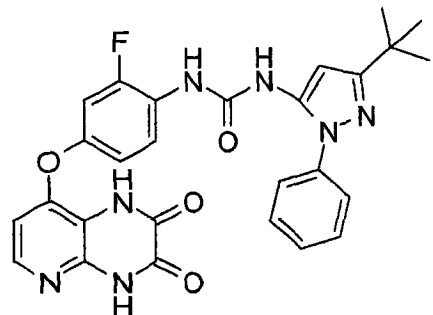
[1346] ¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz) :2. 43(s, 3H, CH₃), 6. 60(d, J = 5. 4, 1H, H_{py}), 7. 07(m, 1H, H_{arom}), 7. 33(m, 1H, H_{arom}), 7. 41(m, 1H, H_{arom}), 7. 51(m, 1H, H_{arom}), 8. 24(m, 1H, H_{arom}), 8. 29(m, 1H, H_{arom}), 8. 64(d, J = 5. 4, 1H, H_{py}), 9. 20(s, 1H, NH), 9. 35(s, 1H, NH) ;¹³C NMR(126MHz, DMSO-d₆) :δ = 160. 3,156. 4,153. 1,152. 2,151. 2,150. 5,145. 6,125. 8,123. 9,118. 5,116. 0,109. 0,106. 8,79. 4,28. 0ppm ;¹⁹F NMR(470MHz, DMSO-d₆) :δ = -60. 7,-124. 0,-125. 3ppm ;LC-MS(m/z) :492. 1(M+H, 100), 5. 17min ;HRMS(7. 15min) :m/z C₂₂H₁₄F₅N₅O₃[M+H⁺] 计算值 :492. 10896 ;实测值 :492. 10843。

[1347]

合成 93

[1348] 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基)脲(AA-091)

[1349]



[1350] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-2,3(1H,4H)-二酮(50mg, 173 μmol) 和 3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-苯基-1H-吡唑(5. 7mL 的 61mM 在 CH₂Cl₂ 中的溶液, 347 μmol) 的溶液使用方法 F2 得到白色固体的标题化合物。收率 :65mg(71%)。

[1351] ¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz) :1. 28(s, 9H, 叔-丁基), 6. 38(s, 1H, 吡唑 H),

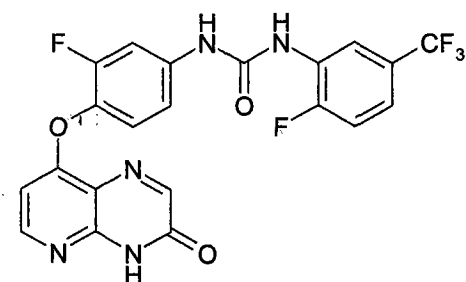
6.57 (d, 1H, $J = 5.3$, H_{py}), 7.00 (m, 1H, H_{arom}), 7.22 (m, 1H, H_{arom}), 7.42 (m, 1H, $J = 8.3$, H_{arom}), 7.54 (m, 4H, H_{arom}), 7.96 (d, 1H, $J = 5.3$, H_{py}), 8.11 (m, 1H, H_{arom}), 9.05 (s, 1H, NH), 9.10 (s, 1H, H_{arom}), 11.91 (br s, 1H, NH), 12.40 (br s, 1H, NH); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 30.2, 32.0, 95.7, 108.2 (d, $J_{\text{FC}} = 22.4$), 112.5, 116.1, 121.8, 124.3, 124.6 (d, $J_{\text{FC}} = 10.7$), 127.3, 129.2, 136.9, 138.5, 140.6, 143.2, 148.7 (d, $J_{\text{FC}} = 9.8$), 150.3, 151.6, 152.3 (d, $J_{\text{FC}} = 245$), 154.8, 156.0, 160.8; ^{19}F -NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): -124.4; LC-MS (m/z): 531.1 (M+H, 100), $rt = 2.54\text{min}$; HRMS (3.07min): m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}_4$ [M+H $^+$] 计算值: 530.19466; 实测值: 530.19433。

[1352]

合成 94

[1353] 1-(3-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲 (AA-086)

[1354]



[1355] 8-(4-氨基-2-氟苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮 (50mg, 0.18mmol) 使用方法 F2, 得到棕色粉末的标题化合物 (42mg, 49%)。

[1356] ^1H -NMR (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 6.60 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.7\text{Hz}$), 7.27-7.30 (m, 1H, H_{arom}), 7.44-7.49 (m, 2H, H_{arom}), 7.53-7.57 (m, 1H, H_{arom}), 7.81 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 12.9\text{Hz}$, $J = 2.3\text{Hz}$), 8.24 (s, 1H, NH 或 CH), 8.39 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.7\text{Hz}$), 8.63 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 7.4\text{Hz}$ 和 $J = 2.0\text{Hz}$), 9.04 (s, 1H, NH 或 CH), 9.54 (s, 1H, NH 或 CH), 13.00 (s, 1H, NH)。

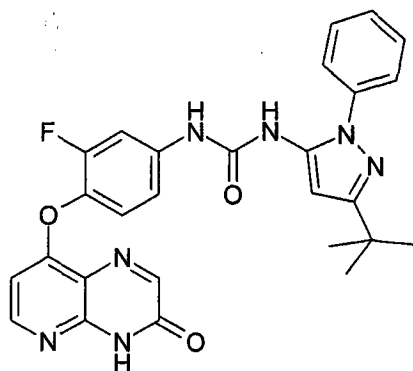
[1357] ^{19}F -NMR (δ , ppm, DMSO- d_6): -60.06, -123.20, -128.06。LC-MS (m/z): 478 (M+H, 100), $rt = 2.65\text{min}$ 。HRMS (EI): m/z (M+H, 100) $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$ 计算值 478.0933; 实测值: 478.0929。

[1358]

合成 95

[1359] 1-(3-叔丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(3-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-087)

[1360]



[1361] 8-(4-氨基-2-氟苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮(50mg,0.18mmol)使用方法F2,得到棕色粉末的标题化合物(26mg,28%)。

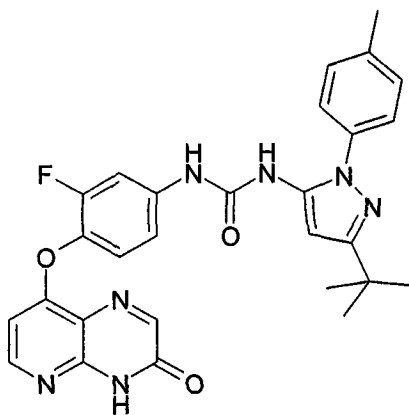
[1362] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) :1.32(s,9H,叔丁基),6.43(s,1H,CH),6.58(d,1H, H_{py} , $J = 5.5\text{Hz}$),7.21-7.25(m,1H, H_{arom}),7.37(t,1H, H_{arom} , $J = 9.0\text{Hz}$),7.43-7.48(m,1H, H_{arom}),7.56-7.59(m,4H, H_{arom}),7.74(dd,1H, H_{arom} , $J = 13.2\text{Hz}$, $J = 2.0\text{Hz}$),8.23(s,1H,NH或CH),8.38(d,1H, H_{py} , $J = 5.3\text{Hz}$),8.57(s,1H,NH或CH),9.41(s,1H,NH或CH),12.99(s,1H,NH)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (δ ,ppm,DMSO- d_6):-128.21。LC-MS(m/z):514(M+H,100), $rt = 2.61\text{min}$ 。HRMS(EI): m/z (M+H,100)C27H24FN7O3 计算值:514.1997;实测值:514.2001。

[1363]

合成 96

[1364] 1-(3-叔丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(3-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-088)

[1365]



[1366] 8-(4-氨基-2-氟苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮(50mg,0.18mmol)使用方法F2,得到棕色粉末的标题化合物(26mg,27%)。

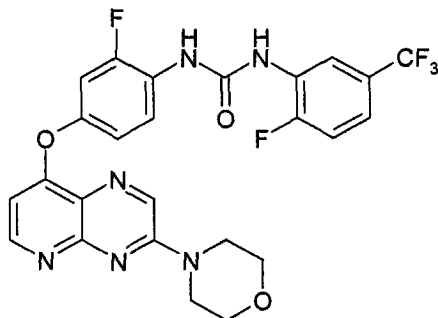
[1367] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) :1.32(s,9H,叔丁基),2.41(s,3H, CH_3),6.41(s,1H,CH),6.58(d,1H, H_{py} , $J = 5.7\text{Hz}$),7.21-7.24(m,1H, H_{arom}),7.35-7.40(m,3H, H_{arom}),7.42-7.45(m,2H, H_{arom}),7.74(dd,1H, H_{arom} , $J = 13.2\text{Hz}$, $J = 2.2\text{Hz}$),8.23(s,1H,NH或CH),8.38(d,1H, H_{py} , $J = 5.7\text{Hz}$),8.51(s,1H,NH或CH),9.41(s,1H,NH或CH),12.99(s,1H,NH)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (δ ,ppm,DMSO- d_6):-128.21。LC-MS(m/z):528(M+H,100), $rt = 2.67\text{min}$ 。HRMS(EI): m/z (M+H,100)C28H26FN7O3 计算值:528.2153;实测值:528.2156。

[1368]

合成 97

[1369] 1-(2-氟-4-(3-吗啉代吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲(AA-054)

[1370]



[1371] 方法 F3: 将 2-氟-4-(3-吗啉代吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯胺 (29mg, 85 μ mol) 溶于干燥的 THF (5mL) 得到浅黄色溶液。向该溶液中加入 2-氟-5-(三氟甲基)-苯基异氰酸酯 (25 μ L, 170 μ mol), 3h 后挥去所有挥发性物质。得到的黄色油溶于 CH_2Cl_2 并通过硅胶柱色谱纯化。用 EtOAc 洗脱得到黄色带状产物。收率: 44mg (96%)。

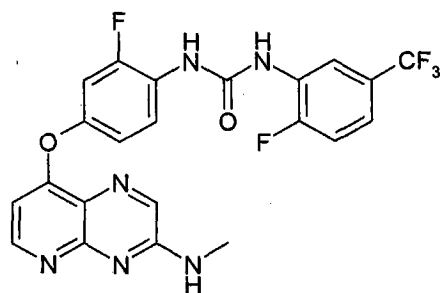
[1372] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 3.76 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3.84 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 6.70 (d, 1H, J = 5.3, H_{py}), 7.04 (m, 1H, H_{arom}), 7.30 (m, 1H, H_{arom}), 7.41 (m, 1H, H_{arom}), 7.51 (m, 1H, H_{arom}), 8.21 (m, 1H, H_{arom}), 8.62-8.65 (m, 2H, $\text{H}_{\text{arom}}+\text{H}_{\text{py}}$), 8.84 (s, 1H, H_{arom}), 9.18 (s, 1H, NH), 9.35 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 44.4, 65.9, 105.9, 108.3 (d, $J_{\text{FC}} = 22.3$), 116.1 (d, $J_{\text{FC}} = 20.7$), 116.3, 116.6, 119.5, 122.6, 122.8, 124.2 (d, $J_{\text{FC}} = 10.7$), 125.0, 125.4 (m), 128.5 (d, $J_{\text{FC}} = 11.4$), 136.3, 149.6 (d, $J_{\text{FC}} = 10.4$), 152.1 (d, $J_{\text{FC}} = 16.4$), 152.4 (d, $J_{\text{FC}} = 245$), 153.4 (d, $J_{\text{FC}} = 248$), 153.7, 153.9, 160.3; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): -60.7, -124.0, -125.3; LC-MS (m/z): 547.0 (M+H, 100), rt = 4.35min; HRMS (6.65min): m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_3$ [M+H $^+$] 计算值: 547.15116; 实测值: 547.15163。

[1373]

合成 98

[1374] 1-(2-氟-4-(3-(甲基氨基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲 (AA-055)

[1375]



[1376] 2-氟-5-(三氟甲基)苯基异氰酸酯和 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)-N-甲基吡啶并[3,2-b]吡嗪-3-胺使用方法 F2, 得到白色固体的标题化合物。收率: 56mg (80%)。

[1377] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 2.95 (d, J = 4.6, 3H, NHCH_3), 6.61 (d, J = 5.4, 1H, H_{py}), 7.03 (m, 2H, H_{arom}), 7.28 (m, 1H, H_{arom}), 7.40 (m, 1H, H_{arom}), 7.50 (m, 1H, H_{arom}), 8.03 (br q, J = 4.6, 1H, NH_{Me}), 8.20 (m, 1H, H_{arom}), 8.31 (s, 1H, H_{arom}), 8.54 (d, J = 5.4, 1H, H_{py}), 8.64 (m, 1H, H_{arom}), 9.17 (s, 1H, NH), 9.34 (s, 1H, NH);

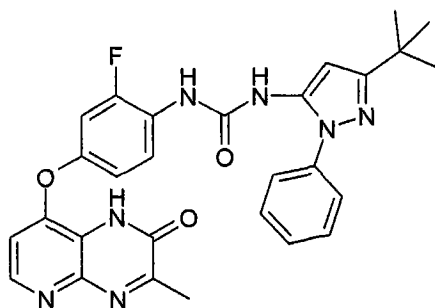
[1378] $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 27.1, 105.3, 108.3 (d, $J_{\text{FC}} = 22.3$), 116.1 (d, $J_{\text{FC}} = 20.5$), 116.3 (d, $J_{\text{FC}} = 2.6$), 116.6 (m), 119.4 (m), 122.0 (d, $J_{\text{FC}} = 2.3$), 122.8, 125.0, 125.4 (m), 128.5 (d, $J_{\text{FC}} = 11.4$), 139.6 (br), 149.6 (d, $J_{\text{FC}} = 10.3$), 152.0, 152.4 (d, $J_{\text{FC}} = 245$), 152.8, 153.4, 153.4 (d, $J_{\text{FC}} = 248$), 155.3, 160.4; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): -60.8, -124.0, -125.3; LC-MS (m/z): LC-MS: m/z 491.0 (M+H, 100), rt = 1.87min; HRMS (6.65min): m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_3$ [M+H $^+$] 计算值: 547.15116; 实测值: 547.15163。

[1379]

合成 99

[1380] 1-(3-叔丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-041)

[1381]



[1382] 3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-苯基-1H-吡唑和8-(4-氨基-3-氟苯氧基)-3-甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮使用方法F3。

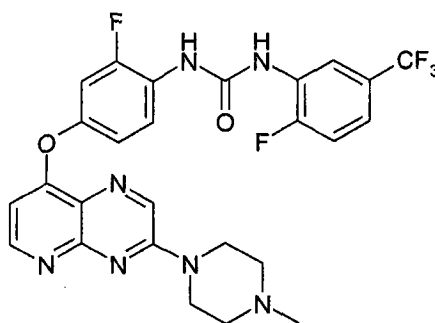
[1383] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.28 (s, 9H, 叔丁基), 2.49 (s, 3H, CH_3), 6.85 (s, 1H, H_{Py}), 6.85 (d, 1H, J = 5.6Hz, H_{Py}), 7.04 (m, 1H, H_{arom}), 7.27 (m, 1H, H_{arom}), 7.43 (m, 1H, H_{arom}), 7.54 (m, 4H, H_{arom}), 8.15 (m, 1H, H_{arom}), 8.31 (d, J = 5.6Hz, 1H, H_{Py}), 8.83 (s, 1H, NH), 8.99 (s, 1H, NH), 12.40 (br s, 1H, NHAr); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 21.0, 108.5 (d, $J_{\text{FC}} = 21$), 109.7, 116.1 (d, $J_{\text{FC}} = 6$), 116.6 (m), 119.5 (br), 121.8 (m), 122.8, 124.5 (d, $J_{\text{FC}} = 10.8$), 125.0, 125.4 (m), 128.1, 128.5 (d, $J_{\text{FC}} = 11.4$), 143.9, 145.0, 148.8 (d, $J_{\text{FC}} = 10.4$), 151.3, 152.0, 152.3 (d, $J_{\text{FC}} = 246$), 153.4 (d, $J_{\text{FC}} = 249$), 154.5; $^{19}\text{F NMR}$ (470MHz, DMSO- d_6): $\delta = -125.3$ ppm LC-MS (m/z) : 528.1 (M+H, 100), rt = 4.97min; HRMS (6.04min) : m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_5\text{NaO}_3$ [M+Na $^+$] 计算值 : 514.09090 ; 实测值 : 514.09051。

[1384]

合成 100

[1385] 1-(2-氟-4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲 (AA-056)

[1386]



[1387] 用2-氟-5-(三氟甲基)苯基异氰酸酯和2-氟-4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯胺使用方法F3,得到黄色固体的标题化合物。收率: 30mg (64%)。

[1388] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 2.26 (s, 3H, CH_3), 2.48 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$), 3.86 (m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$), 6.68 (d, J = 5.4, 1H, H_{Py}), 7.06 (m, 2H, H_{arom}), 7.32 (m, 1H, H_{arom}), 7.43 (m, 1H, H_{arom}), 7.52 (m, 1H, H_{arom}), 8.22 (m, 1H, H_{arom}), 8.63 (d, J = 5.4, 1H, H_{Py}), 8.66 (m, 1H, H_{arom}), 8.86 (s, 1H, H_{arom}), 9.19 (s, 1H, NH), 9.36 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 43.9, 45.7, 54.2, 105.8, 108.3 (d, $J_{\text{FC}} = 22.3$), 116.1 (d, $J_{\text{FC}} = 21.4$), 116.3 (d, $J_{\text{FC}} = 2.6$), 116.6 (m), 119.5 (m), 122.0 (d, $J_{\text{FC}} = 2.3$), 122.3, 125.0, 125.4 (m), 128.5 (d, $J_{\text{FC}} = 11.4$), 136.4, 149.6, 149.7, 151.5, 152.4 (d, $J_{\text{FC}} = 245$), 153.4, 153.4 (d, $J_{\text{FC}} = 248$), 153.6, 153.8, 160.3; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm) : -60.8, -124.0, -125.3 ppm; LC-MS (m/

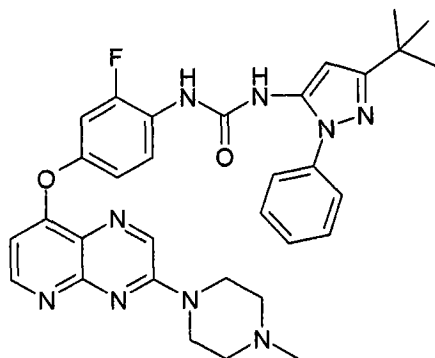
z) :560.1(M+H,100), rt = 3.18min ;HRMS(6.65min) :m/z $C_{25}H_{19}F_5N_6O_3$ [M+H⁺] 计算值 :547.15116 ;实测值 :547.15163。

[1389]

合成 101

[1390] 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-053)

[1391]



[1392] 3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-苯基-1H-吡唑和2-氟-4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯胺使用方法F3,得到奶油色固体的标题化合物。收率:44mg(77%)。

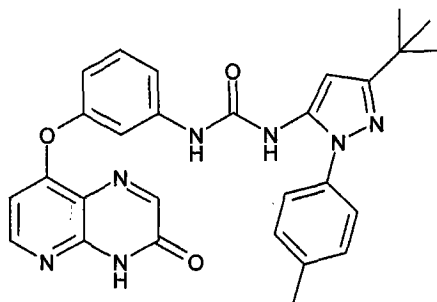
[1393] ¹H-NMR(DMSO-d₆), δ(ppm), J(Hz) :1.28(s,9H,叔丁基),2.31(br,3H,CH₃),2.56(br,4H,N(CH₂CH₂)₂NMe),3.88(m,4H,N(CH₂CH₂)₂NMe),6.41(s,1H,H_{pyz}),6.66(d,J=5.3,1H,H_{py}),7.03(m,1H,H_{arom}),7.27(m,1H,H_{arom}),7.45(m,1H,H_{arom}),7.56(m,4H,H_{arom}),8.15(m,1H,H_{arom}),8.61(d,J=5.3,1H,H_{py}),8.86(m,2H,NH+H_{arom}),9.00(s,1H,NH);¹³C-NMR(DMSO-d₆), δ(ppm), J(Hz) :30.2,32.0,43.7,45.3,54.0,95.2,105.8,108.3(d,J_{FC}=22.3),116.2(d,J_{FC}=2.6),121.8(d,J_{FC}=2.3),122.4,124.4,124.5(d,J_{FC}=11.8),127.3,129.3,136.4,137.0,138.5,149.3(d,J_{FC}=10.6),151.4,152.2,152.4(d,J_{FC}=245),153.6,153.8,160.3,160.8;¹⁹F-NMR(DMSO-d₆), δ(ppm) :-60.8,-124.0,-125.3ppm;LC-MS(m/z) :596.1(M+H,100),rt = 3.10min ;HRMS(6.65min) :m/z $C_{25}H_{19}F_5N_6O_3$ [M+H⁺] 计算值 :547.15116 ;实测值 :547.15163。

[1394]

合成 102

[1395] 1-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(3-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-006)

[1396]



[1397] 8-(3-氨基苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-对-甲苯基-1H-吡唑使用方法F2,得到白色固体的标题化合物(46mg,65%)。

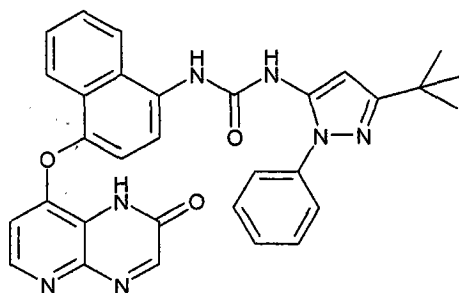
[1398] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.26 (s, 9H, 叔丁基), 2.36 (s, 3H, Me), 6.32 (s, 1H, H_{arom}), 6.58 (d, 1H, H_{py} , $J = 6.6\text{Hz}$), 6.82 (d, 1H, H_{arom} , $J = 6.8\text{Hz}$), 7.21 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7.2\text{Hz}$), 7.30-7.43 (m, 6H, H_{arom}), 8.14 (s, 1H, H_{arom}), 8.35 (d, 1H, H_{py} , $J = 6.8\text{Hz}$), 8.74 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 9.30 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 12.88 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (δ , ppm, DMSO- d_6) : 20.55 (CH_3), 30.17 (叔丁基), 31.96 (叔丁基), 95.84, 99.49, 106.47, 109.65, 113.47, 115.03, 118.50, 124.15 (2^*C), 129.30, 129.57 (2^*C), 130.48, 136.12, 136.59, 136.84, 141.56, 151.00, 151.72, 152.06, 154.39, 160.41, 160.50。 HRMS (EI) : m/z [$M+H$] $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$ 计算值 : 510.2248 ; 实测值 : 510.2253。

[1399]

合成 103

[1400] 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)脲 (AA-034)

[1401]



[1402] 8-(4-氨基萘-1-基氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和 3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-苯基-1H-吡唑使用方法 F2, 得到白色固体的标题化合物 (11mg, 17%)。

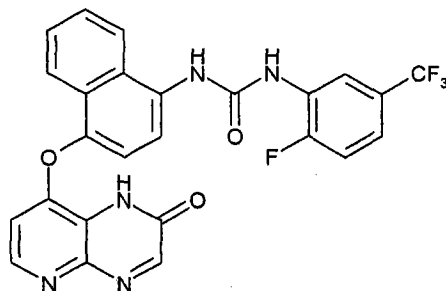
[1403] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.31 (s, 9H, 叔丁基), 6.44 (s, 1H, H_{arom}), 6.65 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5.4\text{Hz}$), 7.41-7.47 (m, 2H, H_{arom}), 7.57-7.62 (m, 5H, H_{arom}), 7.66-7.69 (m, 1H, H_{arom}), 7.93 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.4\text{Hz}$), 7.96 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.3\text{Hz}$), 8.11 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.5\text{Hz}$), 8.27 (d, 1H, H_{arom} , $J = 4.5\text{Hz}$), 8.47 (s, 1H, H_{arom}), 8.82 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 9.15 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 12.82 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 30.17 (叔丁基), 32.02 (叔丁基), 95.74, 109.39, 111.11, 118.36, 121.83, 122.27, 124.24 (2^*C), 126.33, 126.76, 127.24, 129.28 (2^*C), 132.25, 137.19, 138.65, 144.91, 145.29, 152.31, 154.65, 160.81。 HRMS (EI) : m/z [$M+H$] $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$ 计算值 : 546.2248 ; 实测值 : 546.2248。

[1404]

合成 104

[1405] 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)脲 (AA-038)

[1406]



[1407] 8-(4-氨基萘-1-基氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和 1-氟-2-异氰酸

基-4-(三氟甲基)苯使用方法 F2, 得到白色固体的标题化合物 (65mg, 98%)。

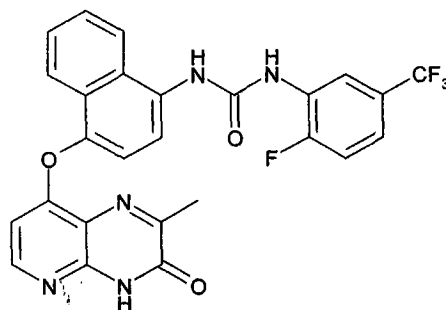
[1408] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 6.64 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5.3\text{Hz}$), 7.38-7.42 (m, 2H, H_{arom}), 7.53 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8.9\text{Hz}$), 7.59 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7.6\text{Hz}$), 7.70 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7.7\text{Hz}$), 7.94 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.5\text{Hz}$), 8.07 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.4\text{Hz}$), 8.26 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5.3\text{Hz}$), 8.28 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.6\text{Hz}$), 8.44 (s, 1H, H_{arom}), 8.68 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7.2\text{Hz}$), 9.47 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 9.51 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 12.77 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 109.22, 115.97, 116.14, 116.66, 116.89, 118.09, 119.27, 121.82, 122.07, 122.75, 123.01, 124.92, 125.18, 125.46, 126.29, 126.76, 126.81, 127.54, 128.70, 128.79, 131.73。 HRMS (EI) : m/z [M+H] $\text{C}_{25}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$ 计算值 : 510.1184 ; 实测值 : 510.1180。

[1409]

合成 105

[1410] 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)脲 (AA-014)

[1411]



[1412] 8-(4-氨基萘-1-基氧基)-2-甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和1-氟-2-异氰酸基-4-(三氟甲基)苯使用方法 F2, 得到微粉色固体的标题化合物 (50mg, 61%)。

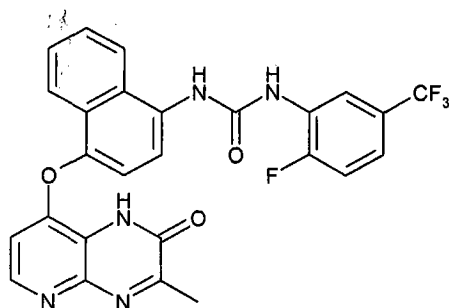
[1413] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 2.54 (s, 3H, Me), 6.33 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5.7\text{Hz}$), 7.40-7.43 (m, 2H, H_{arom}), 7.54 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8.8\text{Hz}$), 7.60 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7.5\text{Hz}$), 7.72 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8.2\text{Hz}$), 7.88 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.4\text{Hz}$), 8.10 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.3\text{Hz}$), 8.19 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5.3\text{Hz}$), 8.27 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.7\text{Hz}$), 8.70 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 7.3\text{Hz}$, $J = 2.0\text{Hz}$), 9.34 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 9.40 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 12.79 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 20.51 (Me), 105.50, 115.97, 116.50, 117.29, 117.98, 119.22, 121.50, 122.07, 122.72, 124.89, 125.29, 126.35, 126.87, 127.38, 128.69, 131.71, 145.11, 145.67, 150.51, 152.39, 152.55, 154.36, 156.33, 159.10, 160.59。 HRMS (EI) : m/z [M+H] $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$ 计算值 : 524.1340 ; 实测值 : 524.1324。

[1414]

合成 106

[1415] 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)脲 (AA-039)

[1416]



[1417] 8-(4-氨基萘-1-基氧基)-3-甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和1-氟-2-异氰酸基-4-(三氟甲基)苯使用方法F2, 得到微黄色固体的标题化合物 (28mg, 42%)。

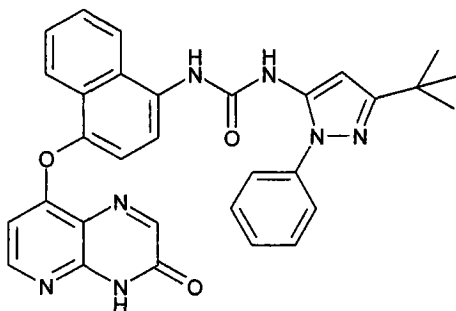
[1418] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 2.52 (s, 3H, Me), 6.60 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5.3\text{Hz}$), 7.39-7.41 (m, 2H, H_{arom}), 7.51-7.54 (m, 1H, H_{arom}), 7.60 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7.7\text{Hz}$), 7.71 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7.6\text{Hz}$), 7.95 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.4\text{Hz}$), 8.07 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.3\text{Hz}$), 8.22 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5.3\text{Hz}$), 8.26 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.5\text{Hz}$), 8.68 (d, 1H, H_{arom} , $J = 6.6\text{Hz}$), 9.39 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 9.44 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 12.66 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 20.97 (Me), 108.47, 115.95, 116.11, 116.58, 116.86, 117.98, 119.20, 121.86, 121.97, 122.73, 124.90, 125.32, 126.30, 126.72, 126.80, 127.06, 127.47, 128.68, 131.67, 143.93, 144.82, 145.02, 152.44, 152.61, 154.41。 HRMS (EI) : m/z [M+H] $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$ 计算值 : 524.1340 ; 实测值 : 524.1341。

[1419]

合成 107

[1420] 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)脲 (AA-008)

[1421]



[1422] 8-(4-氨基萘-1-基氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-苯基-1H-吡唑使用方法F2, 得到微黄色固体的标题化合物 (65mg, 80%)。

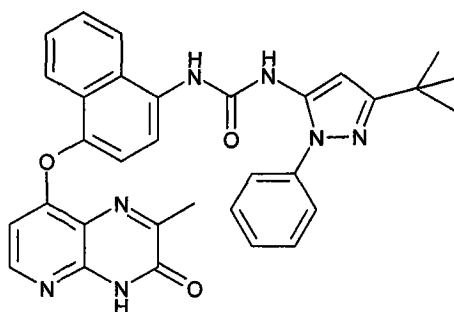
[1423] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.29 (s, 9H, 叔丁基), 6.39 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5.7\text{Hz}$), 6.43 (s, 1H, H_{arom}), 7.38 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.3\text{Hz}$), 7.44 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7.0\text{Hz}$), 7.55-7.61 (m, 5H, H_{arom}), 7.66 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7.6\text{Hz}$), 7.85 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.4\text{Hz}$), 7.94 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.3\text{Hz}$), 8.10 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.6\text{Hz}$), 8.25 (s, 1H, H_{arom}), 8.27 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5.7\text{Hz}$), 8.80 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 9.13 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 12.94 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 30.10 (叔丁基), 31.95 (叔丁基), 95.68, 105.78, 117.03, 118.05, 118.40, 121.32, 122.35, 124.16 (2*C), 126.22, 126.68, 126.92, 127.17, 127.71, 129.21 (2*C), 132.12, 137.12, 138.58, 145.13, 145.44, 151.12, 152.10, 152.24, 156.46, 160.74, 161.31。 HRMS (EI) : m/z [M+H] $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$ 计算值 : 546.2248 ; 实测值 : 546.2250。

[1424]

合成 108

[1425] 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)脲(AA-009)

[1426]



[1427] 8-(4-氨基萘-1-基氧基)-2-甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和 3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-苯基-1H-吡唑使用方法 F2, 得到微粉色固体的标题化合物 (56mg, 71%)。

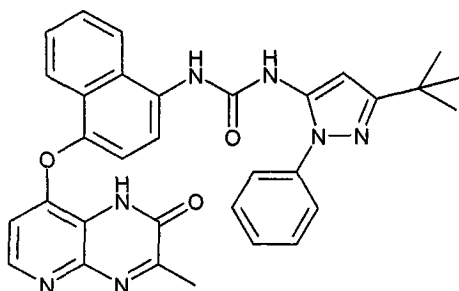
[1428] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.30 (s, 9H, 叔丁基), 2.48 (s, 3H, Me), 6.31 (d, 1H, H_{arom} , J = 5.6Hz), 6.43 (s, 1H, H_{arom}), 7.37 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.3Hz), 7.43-7.46 (m, 1H, H_{arom}), 7.55-7.67 (m, 6H, H_{arom}), 7.84 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.3Hz), 7.95 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.3Hz), 8.10 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.6Hz), 8.18 (d, 1H, H_{arom} , J = 5.6Hz), 8.80 (s, 1H, NH 脲), 9.12 (s, 1H, NH 脲), 12.78 (s, 1H, NH 内酰胺)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 20.58 (CH_3), 30.13 (叔丁基), 31.98 (叔丁基), 95.63, 105.52, 117.30, 117.33, 118.37, 121.44, 122.36, 124.21 (2*C), 126.34, 126.68, 126.92, 127.21, 127.69, 129.26 (2*C), 132.14, 137.15, 138.58, 145.08, 145.64, 150.55, 152.23, 156.34, 159.15, 160.64, 160.75。 HRMS (EI) : m/z [M+H] $^+$ $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$ 计算值 : 560.2405 ; 实测值 : 560.2407。

[1429]

合成 109

[1430] 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)脲(AA-035)

[1431]



[1432] 8-(4-氨基萘-1-基氧基)-3-甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和 3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-苯基-1H-吡唑使用方法 F2, 得到白色固体的标题化合物 (50mg, 41%)。

[1433] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.29 (s, 9H, 叔丁基), 2.51 (3H, s, Me), 6.43 (d, 1H, H_{arom} , J = 5.3Hz), 6.59 (s, 1H, H_{arom}), 7.38 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.3Hz), 7.44 (t, 1H, H_{arom} , J = 7.3Hz), 7.55-7.61 (m, 5H, H_{arom}), 7.66 (t, 1H, H_{arom} , J = 7.6Hz), 7.91-7.95 (m, 2H, H_{arom}), 8.09 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.6Hz), 8.21 (d, 1H, H_{arom} , J = 5.4Hz), 8.80 (s, 1H, NH 脲),

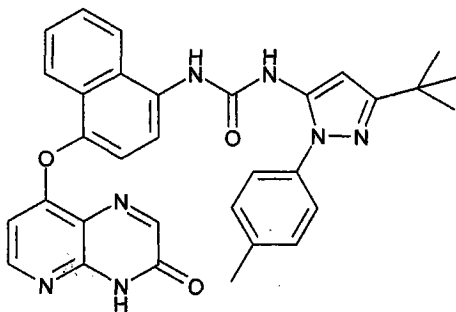
9. 13(s, 1H, NH_脛), 12. 65(s, 1H, NH_{内酰胺})。 ¹³C-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz) :20. 95(CH₃), 30. 09(叔丁基), 31. 95(叔丁基), 95. 66, 108. 51, 116. 89, 118. 33, 118. 81, 121. 79, 122. 17, 124. 16(2*C), 126. 28, 126. 66, 126. 69, 127. 17, 127. 74, 129. 21(2*C), 132. 04, 137. 12, 138. 58, 143. 77, 144. 88, 144. 99, 152. 15, 152. 24, 154. 54, 160. 74, 164. 12。 HRMS(EI) :m/z [M+H]C₃₂H₂₉N₇O₃ 计算值 :560. 2405 ;实测值 :560. 2402。

[1434]

合成 110

[1435] 1-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)脲(AA-010)

[1436]



[1437] 8-(4-氨基萘-1-基氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和 3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-甲苯基-1H-吡唑使用方法 F2, 得到微黄色固体的标题化合物(80mg, 70%)。

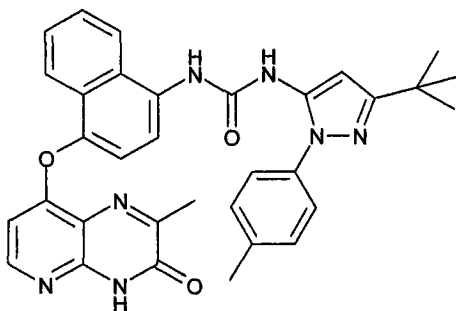
[1438] ¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz) :1. 29(s, 9H, 叔丁基), 2. 40(s, 3H, Me), 6. 40(d, 1H, H_{arom}, J = 5. 6Hz), 6. 41(s, 1H, H_{arom}), 7. 37-7. 39(m, 3H, H_{arom}), 7. 47(d, 2H, H_{arom}, J = 8. 1Hz), 7. 57(t, 1H, H_{arom}, J = 7. 6Hz), 7. 66(t, 1H, H_{arom}, J = 7. 6Hz), 7. 86(d, 1H, H_{arom}, J = 8. 4Hz), 7. 97(d, 1H, H_{arom}, J = 8. 3Hz), 8. 11(d, 1H, H_{arom}, J = 8. 6Hz), 8. 25(s, 1H, H_{arom}), 8. 26(d, 1H, H_{arom}, J = 5. 7Hz), 8. 77(s, 1H, NH_脛), 9. 13(s, 1H, NH_脛), 12. 94(s, 1H, NH_{内酰胺})。 ¹³C-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz) :20. 51(CH₃), 30. 11(叔丁基), 31. 90(叔丁基), 95. 01, 105. 75, 117. 02, 118. 03, 118. 17, 121. 30, 122. 30, 124. 26(2*C), 126. 21, 126. 62, 126. 89, 127. 61, 129. 61(2*C), 132. 14, 136. 05, 136. 71, 137. 09, 145. 02, 145. 44, 151. 09, 152. 08, 156. 44, 160. 46, 161. 30。 HRMS(EI) :m/z [M+H]C₃₂H₂₉N₇O₃ 计算值 :560. 2405 ;实测值 :560. 2403。

[1439]

合成 111

[1440] 1-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)脲(AA-011)

[1441]



[1442] 8-(4-氨基萘-1-基氧基)-2-甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和 3-叔-丁

基-5-异氰酸基-1-甲苯基-1H-吡唑使用方法 F2, 得到微粉色固体的标题化合物 (67mg, 69%)。

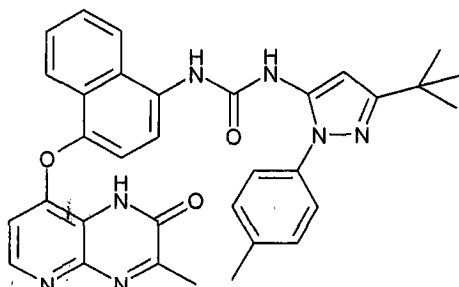
[1443] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.29 (s, 9H, 叔丁基), 2.40 (s, 3H, Me), 2.48 (s, 3H, Me), 6.31 (d, 1H, H_{arom} , J = 5.6Hz), 6.41 (s, 1H, H_{arom}), 7.37-7.38 (m, 3H, H_{arom}), 7.47 (d, 2H, H_{arom} , J = 8.3Hz), 7.56 (t, 1H, H_{arom} , J = 7.5Hz), 7.66 (t, 1H, H_{arom} , J = 7.4Hz), 7.84 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.4Hz), 7.97 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.3Hz), 8.11 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.6Hz), 8.18 (d, 1H, H_{arom} , J = 5.6Hz), 8.77 (s, 1H, NH_脲), 9.13 (s, 1H, NH_脲), 12.80 (s, 1H, NH_{内酰胺})。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 20.51 (2*CH₃), 30.11 (叔丁基), 31.91 (叔丁基), 95.03, 105.51, 117.21, 117.33, 118.21, 121.40, 122.30, 124.26 (2*C), 126.31, 126.60, 126.85, 127.60, 129.61 (2*C), 132.11, 136.05, 136.71, 137.09, 145.04, 145.61, 150.48, 152.09, 156.28, 159.09, 160.47, 160.60。 HRMS (EI) : m/z [M+H] C₃₃H₃₁N₇O₃ 计算值 : 574.2561 ; 实测值 : 574.2558。

[1444]

合成 112

[1445] 1-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)脲 (AA-036)

[1446]



[1447] 8-(4-氨基萘-1-基氧基)-3-甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和 3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-甲苯基-1H-吡唑使用方法 F2, 得到白色固体的标题化合物 (71mg, 49%)。

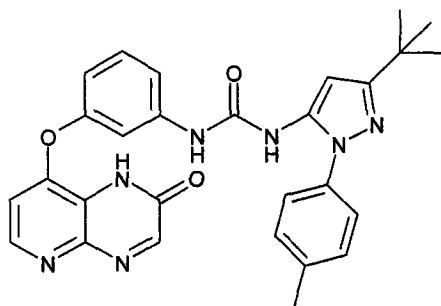
[1448] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.29 (s, 9H, 叔丁基), 2.40 (3H, s, Me), 2.52 (3H, s, Me), 6.41 (s, 1H, H_{arom}), 6.59 (d, 1H, H_{arom} , J = 5.4Hz), 7.37-7.39 (m, 3H, H_{arom}), 7.47 (d, 2H, H_{arom} , J = 8.2Hz), 7.57 (t, 1H, H_{arom} , J = 7.6Hz), 7.66 (t, 1H, H_{arom} , J = 7.6Hz), 7.92 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.4Hz), 7.96 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.3Hz), 8.09 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.6Hz), 8.21 (d, 1H, H_{arom} , J = 5.4Hz), 8.76 (s, 1H, NH_脲), 9.12 (s, 1H, NH_脲), 12.65 (s, 1H, NH_{内酰胺})。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 20.51 (CH₃), 20.93 (CH₃), 30.11 (叔丁基), 31.90 (叔丁基), 95.00, 108.48, 116.88, 118.10, 118.75, 121.77, 122.13, 124.26 (2*C), 126.26, 126.61, 126.67, 127.61, 129.61 (2*C), 132.05, 136.04, 136.71, 137.09, 143.72, 144.88, 152.08, 154.51, 160.46, 164.11。 HRMS (EI) : m/z [M+H] C₃₃H₃₁N₇O₃ 计算值 : 574.2561 ; 实测值 : 574.2560。

[1449]

合成 113

[1450] 1-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(3-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-031)

[1451]



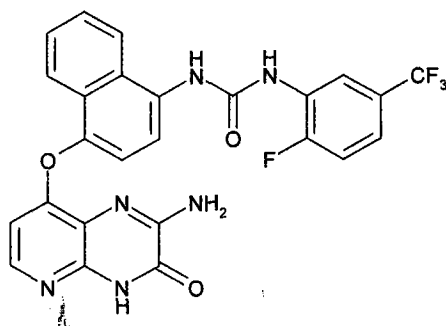
[1452] 8-(3-氨基苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和3-叔丁基-5-异氰酸基-1-对-甲苯基-1H-吡唑使用方法F2,得到微黄色固体的标题化合物(9mg,13%)。

[1453] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz) :1.26(s,9H,叔丁基),2.37(s,3H,Me),6.32(s,1H, H_{arom}),6.85(dd,1H, H_{arom} , J = 8.1Hz, J = 1.7Hz),6.89(d,1H, H_{py} ,5, J = 5.3Hz),7.19(d,1H, H_{arom} , J = 8.2Hz),7.31-7.33(m,2H, H_{arom}),7.37-7.40(m,3H, H_{arom}),7.47(s,1H, H_{arom}),8.37-8.41(m,3H, H_{arom}),9.23(s,1H, $\text{NH}_{\text{脛}}$),12.54(s,1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (δ , ppm, DMSO- d_6) :20.55(CH_3),30.16(叔丁基),31.95(叔丁基),95.15,109.72,110.44,113.64,115.03,124.32(2*C),129.63(2*C),130.46,135.97,136.78,136.82,141.30,145.25,151.41,154.18,154.65,160.48。 HRMS(EI) :m/z [M+H] $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$ 计算值 :510.2248 ;实测值 :510.2250。

[1454] 合成 114

[1455] 1-(4-(2-氨基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲(AA-015)

[1456]



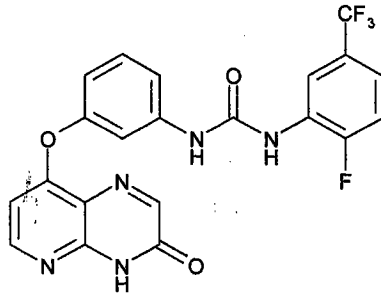
[1457] 2-氨基-8-(4-氨基萘-1-基氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和1-氟-2-异氰酸基-4-(三氟甲基)苯使用方法F2,得到微粉色固体的标题化合物(73mg,89%)。

[1458] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz) :6.32(d,1H, H_{arom} , J = 5.5Hz),7.27(d,1H, H_{arom} , J = 8.3Hz),7.40-7.42(m,1H, H_{arom}),7.54(t,1H, H_{arom} , J = 9.8Hz),7.59(t,1H, H_{arom} , J = 7.6Hz),7.70(t,1H, H_{arom} , J = 8.1Hz),7.90(d,1H, H_{arom} , J = 5.5Hz),7.93(d,1H, H_{arom} , J = 8.3Hz),8.01(d,1H, H_{arom} , J = 8.3Hz),8.22(d,1H, H_{arom} , J = 8.6Hz),8.69(dd,1H, H_{arom} , J = 7.3Hz, J = 1.9Hz),9.27(s,1H, $\text{NH}_{\text{脛}}$),9.36(s,1H, $\text{NH}_{\text{脛}}$),12.59(s,1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz) :106.41,115.99,116.14,116.44,118.47,119.10,119.36,121.67,121.90,122.72,124.89,125.32,126.38,126.67,127.61,128.74,130.87,142.97,143.57,146.16,151.73,152.35,152.68,154.32,157.17。 HRMS(EI) :m/z [M+H] $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3$ 计算值 :525.1293 ;实测值 :525.1292。

[1459] 合成 115

[1460] 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(3-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-007)

[1461]



[1462] 8-(3-氨基苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和1-氟-2-异氰酸基-4-(三氟甲基)苯使用方法F2,得到白色固体的标题化合物(30mg,42%)。

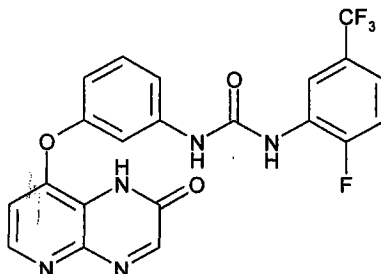
[1463] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz) :6.61(d, 1H, H_{py} , J = 5.6Hz), 6.89(dd, 1H, H_{arom} , J = 8.0Hz, J = 1.9Hz), 7.26(d, 1H, H_{arom} , J = 8.1Hz), 7.39-7.53(m, 4H, H_{arom}), 8.18(s, 1H, H_{arom}), 8.37(d, 1H, H_{py} , J = 5.6Hz), 8.55(d, 1H, H_{arom} , J = 7.2Hz), 8.99(s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 9.44(s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 12.94(s, 1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz) :106.41, 109.96, 113.96, 115.31, 116.00, 116.96, 118.50, 119.56, 122.74, 125.30, 128.43, 130.63, 141.05, 145.76, 151.01, 152.06, 152.68, 154.43, 154.66, 156.71, 160.53。 HRMS(EI) :m/z [M+H] $^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$ 计算值 :460.1027 ;实测值 :460.1023。

[1464]

合成 116

[1465] 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(3-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-032)

[1466]



[1467] 8-(3-氨基苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和1-氟-2-异氰酸基-4-(三氟甲基)苯使用方法F2,得到白色固体的标题化合物(49mg,73%)。

[1468] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz) :6.87-6.88(m, 2H, H_{arom}), 7.26(d, 1H, H_{arom} , J = 7.9Hz), 7.40-7.54(m, 4H, H_{arom}), 8.35(d, 1H, H_{py} , J = 5.3Hz), 8.40(s, 1H, H_{arom}), 8.54(d, 1H, H_{arom} , J = 7.2Hz), 9.05(s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 9.52(s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 12.62(s, 1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz) :109.88, 110.21, 113.78, 115.14, 115.92, 116.09, 116.85, 119.46, 122.66, 125.11, 128.36, 130.41, 140.91, 144.46, 145.05, 151.96, 152.32, 152.60, 154.22, 154.57, 155.06。 HRMS(EI) :m/z [M+H] $^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$ 计算值 :460.1027 ;实测值 :460.1025。

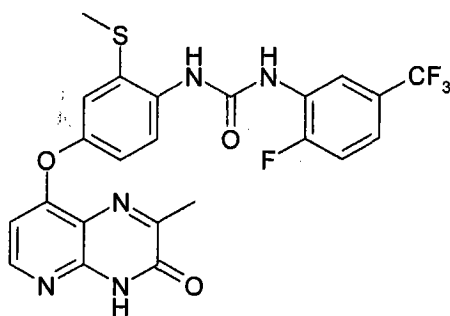
[1469]

合成 117

[1470] 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,

3-b] 吡嗪 -8- 基氧基)-2-(甲硫基) 苯基) 脲 (AA-060)

[1471]



[1472] 8-(4-氨基 -3-(甲硫基) 苯氧基)-2- 甲基吡啶并 [2,3-b] 吡嗪 -3(4H)- 酮和 1- 氟 -2- 异氰酸基 -4-(三氟甲基) 苯使用方法 F2, 得到白色固体的标题化合物 (5mg, 12%)。

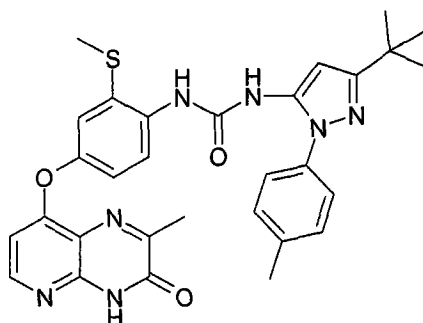
[1473] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 2.50 (s, 3H, CH_3), 2.52 (s, 3H, CH_3), 6.66 (d, 1H, H_{Py} , J = 5.6Hz), 7.17 (m, 1H, H_{arom}), 7.35 (d, 1H, H_{arom} , J = 2.7Hz), 7.42 (m, 2H, H_{arom}), 8.17 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.8Hz), 8.31 (m, 2H, H_{Py} , + H_{arom}), 8.83 (m, 1H, H_{arom}), 9.01 (m, 1H, H_{arom}), 11.59 (bs, 1H, NH)。LC-MS (m/z) : 520 (M+H, 100), rt = 2.73min。

[1474]

合成 118

[1475] 1-(3-叔 - 丁基 -1- 对 - 甲苯基 -1H- 吡啶 -5- 基)-3-(4-(2- 甲基 -3- 氧代 -3, 4- 二氢吡啶并 [2,3-b] 吡嗪 -8- 基氧基)-2-(甲硫基) 苯基) 脲 (AA-061)

[1476]



[1477] 8-(4-氨基 -3-(甲硫基) 苯氧基)-2- 甲基吡啶并 [2,3-b] 吡嗪 -3(4H)- 酮和 3- 叔 - 丁基 -5- 异氰酸基 -1- 甲苯基 -1H- 吡啶使用方法 F2, 得到白色固体的标题化合物 (9mg, 20%)。

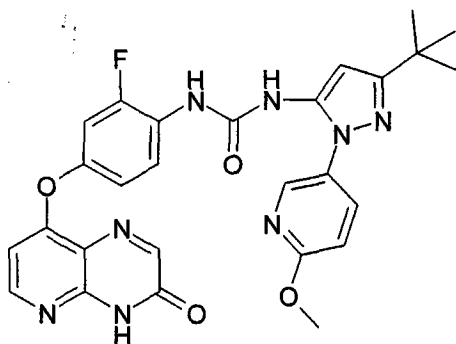
[1478] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.29 (s, 9H, 叔 丁 基), 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 6.44 (s, 1H, CH), 6.56 (d, 1H, H_{Py} , J = 5.6Hz), 7.06 (dd, 1H, H_{arom} , J = 8.8Hz 和 J = 2.7Hz), 7.23-7.27 (m, 3H, H_{arom} , J = 2.7Hz), 7.42 (m, 2H, H_{arom}), 7.97 (s, 1H, H_{arom}), 8.12 (d, 1H, H_{arom} , J = 8.8Hz), 8.22 (d, 1H, H_{Py} , J = 5.6Hz), 8.32 (m, 1H, H_{arom}), 11.28 (bs, 1H, NH)。LC-MS (m/z) : 570 (M+H, 100), rt = 2.70min。HRMS (EI) : m/z (M+H, 100) C₃₀H₃₁N₇O₃S 计算值 : 570.2281 ; 实测值 : 570.2282。

[1479]

合成 119

[1480] 1-(3-叔 - 丁基 -1-(6- 甲氧基吡啶 -3- 基)-1H- 吡啶 -5- 基)-3-(2- 氟 -4-(3- 氧代 -3,4- 二氢吡啶并 [2,3-b] 吡嗪 -8- 基氧基) 苯基) 脲 (AA-062)

[1481]



[1482] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和5-(3-叔-丁基-5-异氰酸基-1H-吡唑-1-基)-2-甲氧基吡啶使用方法F2,得到白色固体的标题化合物(6mg,7%)。

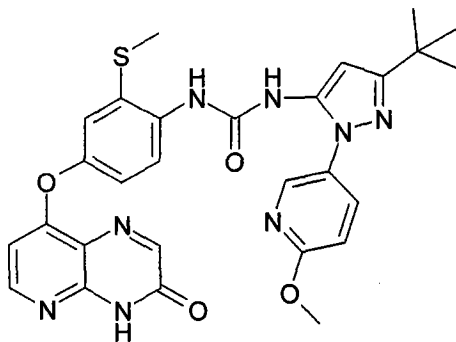
[1483] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 1.77(s, 9H, 叔丁基), 4.40(s, 3H, CH_3), 6.93(s, 1H, CH), 7.15(d, 1H, H_{py} , J = 5.6Hz), 7.36(d, 1H, H_{arom} , J = 8.8Hz), 7.51(d, 1H, H_{arom} , J = 8.4Hz), 7.59(dd, 1H, H_{arom} , J = 11.7Hz 和 J = 2.6Hz), 8.31(dd, 1H, H_{arom} , J = 8.7Hz 和 J = 2.6Hz), 8.58(s, 1H, H_{arom}), 8.68(bs, 1H, H_{arom}), 8.75-8.82(m, 4H, $\text{H}_{\text{py}} + \text{H}_{\text{arom}}$), 11.95(bs, 1H, NH)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 40.3, 42.6, 63.6, 106.0, 117.3, 118.5, 118.7, 121.4, 126.9, 129.4, 132.5, 132.6, 135.7, 140.5, 146.6, 147.8, 153.3, 156.2, 161.5, 161.7, 162.6, 166.5, 171.8, 172.2, 173.6。 $^{19}\text{F-NMR}$ (δ , ppm, DMSO- d_6): -126.99。 LC-MS(m/z): 545(M+H, 100), rt = 2.58min。

[1484]

合成 120

[1485] 1-(3-叔-丁基-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(2-(甲硫基)-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-063)

[1486]



[1487] 8-(4-氨基-3-(甲硫基)苯氧基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-3(4H)-酮和5-(3-叔-丁基-5-异氰酸基-1H-吡唑-1-基)-2-甲氧基吡啶使用方法F2,得到白色粉末的标题化合物(97mg,53%)。

[1488] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 1.27(s, 9H, 叔丁基), 2.43(s, 3H, CH_3), 3.92(s, 3H, SCH_3), 6.37(s, 1H, CH), 6.59(d, 1H, H_{py} , J = 5.6Hz), 6.99(d, 1H, H_{arom} , J = 8.8Hz), 7.03(dd, 1H, H_{arom} , J = 8.8Hz, J = 2.6Hz), 7.21(d, 1H, H_{arom} , J = 2.6Hz), 7.74(d, 1H, H_{arom} , J = 8.8Hz), 7.85(dd, 1H, H_{arom} , J = 8.8Hz, J = 2.6Hz), 8.18(s, 1H, NH), 8.33(d, 1H, H_{arom} , J = 2.6Hz), 8.35(d, 1H, H_{py} , J = 5.6Hz), 8.37(s, 1H, CH), 8.98(s, 1H, NH), 12.94(s, 1H, NH)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 15.3, 30.0, 31.9, 53.5, 95.3, 106.1, 110.8, 117.7, 118.2, 119.3, 124.4, 129.6, 132.0, 133.6, 136.3, 136.6, 142.6, 145.3, 149.9, 150.9,

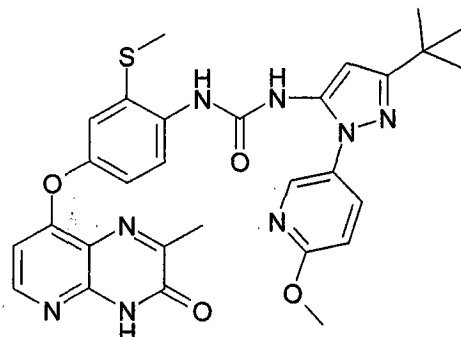
151. 9, 152. 0, 156. 3, 160. 7, 161. 0, 162. 4。LC-MS(m/z) :573(M+H, 100), rt = 2. 56min。

[1489]

合成 121

[1490] 1-(3-叔-丁基-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-(甲硫基)苯基)脲(AA-064)

[1491]



[1492] 8-(4-氨基-3-(甲硫基)苯氧基)-2-甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和5-(3-叔-丁基-5-异氰酸基-1H-吡唑-1-基)-2-甲氧基吡啶使用方法F2,得到白色粉末的标题化合物(33mg, 35%)。

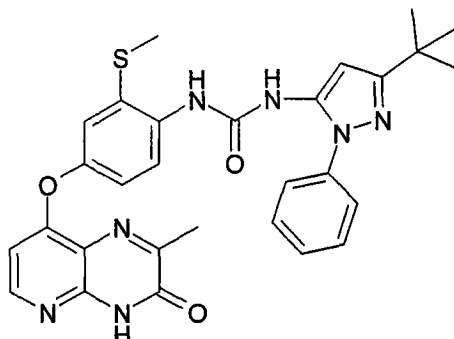
[1493] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz) :1. 27(s, 9H, 叔丁基), 2. 43(s, 3H, CH_3), 2. 44(s, 3H, CH_3), 3. 92(s, 3H, SCH_3), 6. 37(s, 1H, CH), 6. 53(d, 1H, H_{py} , J = 5. 6Hz), 7. 99(d, 1H, H_{arom} , J = 8. 8Hz), 7. 03(dd, 1H, H_{arom} , J = 8. 8Hz, J = 2. 6Hz), 7. 21(d, 1H, H_{arom} , J = 2. 6Hz), 7. 76(d, 1H, H_{arom} , J = 8. 8Hz), 7. 85(dd, 1H, H_{arom} , J = 8. 8Hz, J = 2. 6Hz), 8. 26(d, 1H, H_{py} , J = 5. 6Hz), 8. 33(d, 1H, H_{arom} , J = 2. 6Hz), 8. 35(s, 1H, NH), 8. 96(s, 1H, NH), 12. 76(s, 1H, NH)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz) :15. 3, 20. 3, 30. 0, 31. 9, 53. 5, 95. 3, 105. 8, 110. 7, 117. 5, 117. 8, 119. 4, 124. 3, 129. 5, 131. 9, 133. 5, 136. 3, 137. 6, 142. 6, 145. 5, 149. 9, 150. 4, 151. 8, 156. 2, 158. 8, 159. 9, 161. 0, 162. 3。LC-MS(m/z) :587(M+H, 100), rt = 2. 63min。HRMS(EI) :m/z (M+H, 100) C₂₉H₃₀N₈O₄S 计算值 :587. 2183 ;实测值 :587. 2186。

[1494]

合成 122

[1495] 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-(甲硫基)苯基)脲(AA-065)

[1496]



[1497] 8-(4-氨基-3-(甲硫基)苯氧基)-2-甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-苯基-1H-吡唑使用方法F2,得到白色固体的标题化合物(45mg, 51%)。

[1498] $^1\text{H-NMR}$ (丙酮- d_6), δ (ppm), J(Hz) :1. 28(s, 9H, 叔丁基), 2. 43(s, 3H, CH_3),

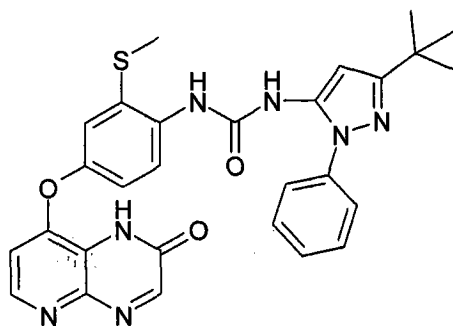
2.44(s, 3H, CH₃), 6.37(s, 1H, CH), 6.54(d, 1H, H_{py}, J = 5.6Hz), 7.02(dd, 1H, H_{arom}, J = 8.8Hz 和 J = 2.6Hz), 7.21(d, 1H, H_{arom}, J = 2.6Hz), 7.39-7.42(m, 1H, H_{arom}), 7.53-7.55(m, 4H, H_{arom}), 7.77(d, 1H, H_{arom}, J = 8.8Hz), 8.27(d, 1H, H_{py}, J = 5.6Hz), 8.37(s, 1H, NH), 8.98(s, 1H, NH), 12.75(bs, 1H, NH)。¹³C-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz): 15.3, 20.3, 30.0, 31.9, 96.2, 105.8, 117.5, 117.8, 119.5, 123.9(2), 124.2, 127.0, 129.1(2), 131.8, 133.6, 136.8, 138.6, 145.5, 149.8, 150.4, 152.0, 156.2, 158.8, 159.9, 160.7。LC-MS(m/z): 556(M+H, 100), rt = 2.66min。HRMS(EI): m/z(M+H, 100) C₂₉H₂₉N₇O₃S 计算值: 556.2125; 实测值: 556.2125。

[1499]

合成 123

[1500] 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-(甲硫基)-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-066)

[1501]



[1502] 8-(4-氨基-3-(甲硫基)苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和 3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-苯基-1H-吡唑使用方法 F2, 得到浅棕色粉末的标题化合物(54mg, 59%)。

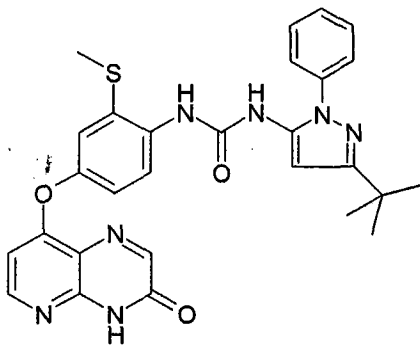
[1503] ¹H-NMR(CDCl₃), δ (ppm), J(Hz): 1.28(s, 9H, 叔丁基), 2.43(s, 3H, CH₃), 6.36(s, 1H), 6.88(d, 1H, H_{py}, J = 5.3Hz), 7.06(dd, 1H, H_{arom}, J = 8.8Hz, J = 2.7Hz), 7.24(d, 1H, H_{arom}, J = 2.7Hz), 7.39-7.43(m, 1H, H_{arom}), 7.52-7.55(m, 4H, H_{arom}), 7.78(d, 1H, H_{arom}, J = 8.8Hz), 8.36(m, 1H, H_{arom}), 8.38(s, 1H, NH 或 CH), 8.41(s, 1H, NH 或 CH), 8.98(s, 1H, NH), 12.55(bs, 1H, NH)。¹³C-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz): 15.5, 30.0, 31.9, 96.2, 110.0, 117.8, 119.6, 123.9(3), 124.1, 127.0, 129.1(3), 131.6, 133.8, 136.8, 138.5, 144.0, 145.2, 149.7, 152.0, 154.4, 156.1, 160.7。LC-MS(m/z): 542(M+H, 100), rt = 2.52min。HRMS(EI): m/z(M+H, 100) C₂₈H₂₇N₇O₃S 计算值: 542.1968; 实测值: 542.1969。

[1504]

合成 124

[1505] 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-(甲硫基)-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-067)

[1506]



[1507] 8-(4-氨基-3-(甲硫基)苯氧基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-3(4H)-酮和3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-苯基-1H-吡唑使用方法F2,得到白色粉末的标题化合物(175mg, 97%)。

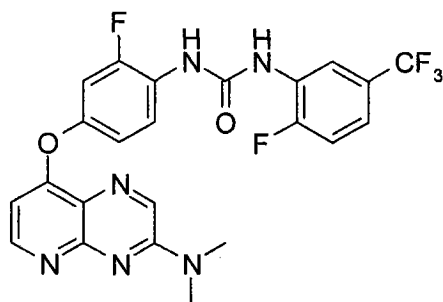
[1508] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$), δ (ppm), J (Hz): 1.28(s, 9H, 叔丁基), 2.43(s, 3H, CH_3), 6.36(s, 1H), 6.60(d, 1H, $\text{H}_{\text{py},5}$, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.03(dd, 1H, H_{arom} , $J = 8.8\text{Hz}$, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.21(d, 1H, H_{arom} , $J = 2.7\text{Hz}$), 7.39-7.43(m, 1H, H_{arom}), 7.53-7.54(m, 4H, H_{arom}), 7.77(d, 1H, H_{arom} , $J = 8.8\text{Hz}$), 8.18(s, 1H, NH 或 CH), 8.35(d, 1H, H_{py} , $J = 5.6\text{Hz}$), 8.37(s, 1H, NH 或 CH), 8.98(s, 1H, NH 或 CH), 12.89(s, 1H, NH)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 15.3, 30.0(3), 31.9, 96.2, 106.1, 117.7, 118.2, 119.3, 123.9(2), 124.3, 127.0, 129.1(2), 131.8, 133.7, 136.8, 138.5, 145.3, 149.9, 150.8, 152.0(2), 156.3, 160.6, 160.7。 LC-MS(m/z): 542(M+H, 100), $rt = 2.60\text{min}$ 。 HRMS(EI): m/z (M+H, 100) $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ 计算值: 542.1968; 实测值: 542.1968。

[1509]

合成 125

[1510] 1-(4-(3-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲(AA-068)

[1511]



[1512] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)-N,N-二甲基吡啶并[3,2-b]吡嗪-3-胺和1-氟-2-异氰酸基-4-(三氟甲基)苯使用方法F2,得到白色固体的标题化合物。收率: 40mg(66%)。

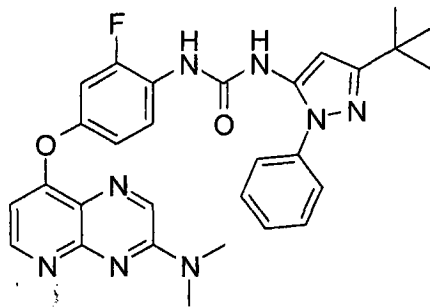
[1513] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 3.28(s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 6.65(d, $J = 5.3$, 1H, H_{py}), 7.05(m, 2H, H_{arom}), 7.30(m, 1H, H_{arom}), 7.41(m, 1H, H_{arom}), 7.51(m, 1H, H_{arom}), 8.22(m, 1H, H_{arom}), 8.60(d, $J = 5.3$, 1H, H_{py}), 8.65(m, 1H, H_{arom}), 8.71(s, 1H, H_{arom}), 9.19(s, 1H, NH), 9.36(s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 27.1, 105.3, 108.3(d, $J_{\text{FC}} = 22.3$), 116.1(d, $J_{\text{FC}} = 20.5$), 116.3(d, $J_{\text{FC}} = 2.6$), 116.6(m), 119.4(m), 122.0(d, $J_{\text{FC}} = 2.3$), 122.8, 125.0, 125.4(m), 128.5(d, $J_{\text{FC}} = 11.4$), 139.6(br), 149.6(d, $J_{\text{FC}} = 10.3$), 152.0, 152.4(d, $J_{\text{FC}} = 245$), 152.8, 153.4, 153.4(d, $J_{\text{FC}} = 248$), 155.3, 160.4; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO-d_6),

δ (ppm) : -60.8, -124.0, -125.3 ;LC-MS(2.28min) :m/z 505.2(M+H,100) ;HRMS(2.80min) : m/z $C_{23}H_{17}F_5N_6O_2$ [M+H⁺] 计算值 :505.14059 ;实测值 :505.13996。

[1514] 合成 126

[1515] 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(3-(二甲基氨基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基)脲(AA-070)

[1516]



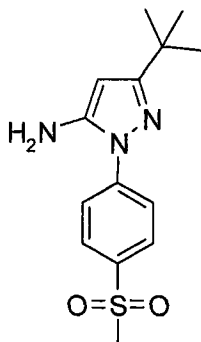
[1517] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)-N,N-二甲基吡啶并[3,2-b]吡嗪-3-胺和3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-苯基-1H-吡唑使用方法F2,得到浅黄色固体的产物。收率:65mg(90%)。

[1518] ¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz) :1.29(s,9H,叔丁基),3.28(s,6H,N(CH₃)₂),6.41(s,1H,H_{arom}),6.62(d,1H,J=5.2,H_{py}),7.02(m,1H,H_{arom}),7.26(m,1H,H_{arom}),7.44(m,1H,H_{arom}),7.55(m,4H,H_{arom}),8.14(m,1H,H_{arom}),8.59(d,1H,J=5.2,H_{py}),8.71(s,1H,H_{arom}),8.87(s,1H,NH),8.99(s,1H,NH);¹³C-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz) :30.2,32.0,37.4,95.2,105.3,108.3(d,J_{FC}=22.3),116.2,121.8,121.9,124.4(d,J_{FC}=10.7),124.5,127.4,129.3,136.0,137.0,138.5,149.4(d,J_{FC}=10.2),151.4,152.4,152.4(d,J_{FC}=245),153.5,154.2,160.4,160.8;¹⁹F-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm) : -125.3;LC-MS(2.25min) :m/z 541.1(M+H,100);HRMS(2.85min) :m/z $C_{29}H_{29}FN_8NaO_2$ [M+Na⁺] 计算值 :563.22897 ;实测值 :563.22865。

[1519] 合成 127

[1520] 3-叔-丁基-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑-5-胺

[1521]



[1522] 称取4-(甲基磺酰基)苯基胍盐酸盐(1.133g,5.09mmol)和4,4-二甲基-3-氧戊腈(0.697g,5.57mmol)至100mL的RBF中。加入0.2M HCl在EtOH(42mL)中的溶液,将混悬液加热回流27h,期间全部固体逐渐溶解得到黄色溶液。溶液用1M NaOH(aq)(~16mL)稀释至pH 12-13,加入EtOAc(70mL),剧烈搅拌两相体系5min。分离有机层,干燥(MgSO₄),

滤过并浓缩得到黄色结晶固体。收率:1.42g(95%)。

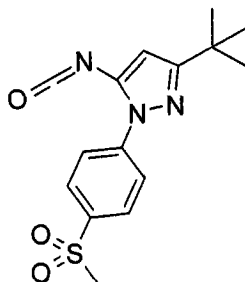
[1523] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.23 (s, 9H, 叔丁基), 3.22 (s, 3H, Me), 5.45 (br s, 2H, NH_2), 5.46 (s, 1H, H_{pyz}), 7.90 (d, 2H, $J = 8.7$, H_{arom}), 7.98 (d, 2H, $J = 8.7$, H_{arom}); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 30.0, 31.9, 43.7, 88.3, 121.6, 128.1, 136.7, 143.8, 148.0, 162.2; LC-MS (1.98min): m/z 294.1 (M+H, 100)。

[1524]

合成 128

[1525] 3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑在 CH_2Cl_2 中的溶液

[1526]



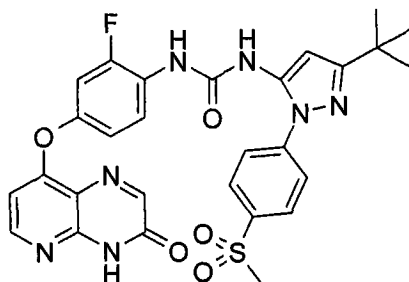
[1527] 称取 3-叔-丁基-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑-5-胺 (295mg, 1.01mmol) 至 100mL 的 RBF 中, 加入 CH_2Cl_2 (20mL) 和饱和 NaHCO_3 (20mL) 水溶液。搅拌得到的两相系统并冷却至 0°C , 接着 30s 内滴加 1.9M 光气在甲苯中 (1.06mL, 2.02mmol) 的溶液。剧烈搅拌混合物 10min, 分离有机相, 用 H_2O (20mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 滤过并浓缩至 10mL 得到 100mM 的标题化合物溶液。IR (ν , cm^{-1}): 2260 ($\text{N}=\text{C}=\text{O}$)。

[1528]

合成 129

[1529] 1-(3-叔-丁基-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-090)

[1530]



[1531] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮 (56mg, 0.206mmol) 和 0.1 M 3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑在 CH_2Cl_2 (5.8mL, 0.58mmol) 中的溶液使用方法 F2。在 Biotage 25+M 柱的色谱处理后以 41% 收率 (50mg) 得到黄色固体的标题化合物。

[1532] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.30 (s, 9H, 叔丁基), 3.27 (s, 3H, SO_2CH_3), 6.46 (s, 1H, H_{py}), 6.65 (d, $J = 5.6$, 1H, H_{pyz}), 7.05 (m, 1H, H_{arom}), 7.30 (m, 1H, H_{arom}), 7.85 (d, $J = 8.7$, 2H, H_{arom}), 8.08 (d, $J = 8.7$, 2H, H_{arom}), 8.12 (m, 1H, H_{arom}), 8.17 (s, 1H, H_{arom}), 8.37 (d, $J = 5.6$, 1H, H_{py}), 8.97 (s, 1H, NH), 8.99 (s, 1H, NH), 12.90 (s, 1H, NH);

[1533] $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 30.0, 32.1, 43.5, 97.0, 106.5, 108.5 (d,

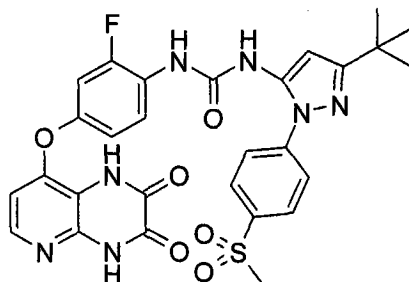
$J_{FC} = 22.4$), 116.4, 118.4, 122.0, 123.9, 124.7 (d, $J_{FC} = 10.8$), 128.3, 137.4, 138.7, 142.5, 145.6, 148.8 (d, $J_{FC} = 10.5$), 151.1, 151.5, 152.2, 152.5 (d, $J_{FC} = 245$), 156.6, 160.5, 162.1; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): -124.3; LC-MS (m/z): LC-MS 592.1 (M+H, 100), $rt = 2.44\text{min}$; HRMS (7.17min): m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{FN}_7\text{O}_5\text{S}$ (M+H, 100) $^+$ 计算值: 461.09798; 实测值: 461.09771。

[1534]

合成 130

[1535] 1-(3-叔-丁基-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基)脲 (AA-092)

[1536]



[1537] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-2,3(1H,4H)-二酮 (58mg, 101 μmol) 和 0.06M 的 3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-(4-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑在 CH_2Cl_2 (6.8mL, 0.41mmol) 中的溶液使用方法 F2。得到白色固体的标题化合物。收率: 30mg (49%)。

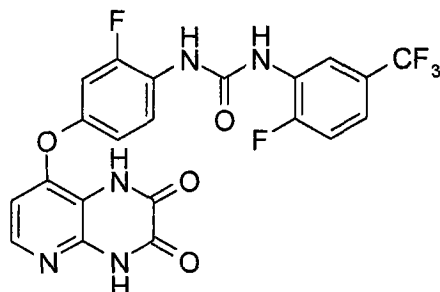
[1538] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.30 (s, 9H, 叔丁基), 3.27 (s, 3H, SO_2CH_3), 6.45 (s, 1H, H_{py}), 6.57 (d, 1H, J = 5.7, H_{py}), 7.00 (m, 1H, H_{arom}), 7.22 (m, 1H, H_{arom}), 7.85 (d, 2H, J = 8.7, H_{arom}), 7.95 (d, 1H, J = 5.7, H_{py}), 8.07 (d, 2H, J = 8.7, H_{arom}), 8.09 (m, 1H, H_{arom}), 8.94 (s, 1H, NH), 8.97 (s, 1H, H_{arom}), 11.89 (s, 1H, NH), 12.38 (s, 1H, NH); $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): -124.6; LC-MS (m/z): 608.1 (M+H, 100), $rt = 2.39\text{min}$; HRMS (3.07min): m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{FN}_7\text{O}_6\text{S}$ [M+H] $^+$ 计算值: 608.17221; 实测值: 608.17142。

[1539]

合成 131

[1540] 1-(4-(2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲 (AA-072)

[1541]



[1542] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-2,3(1H,4H)-二酮和 1-氟-2-异氰酸基-4-(三氟甲基)苯使用方法 F2, 得到褐色固体的标题化合物。收率: 52mg (51%)。

[1543] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 6.60 (d, J = 5.4, 1H, H_{py}), 7.04 (m, 2H, H_{arom}), 7.27 (m, 1H, H_{arom}), 7.41 (m, 1H, H_{arom}), 7.52 (m, 1H, H_{arom}), 7.98 (d, J = 5.4, 1H, H_{py}), 8.22 (m,

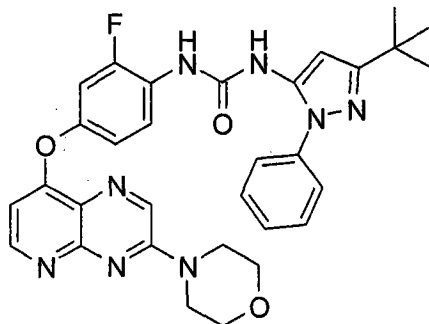
1H, H_{arom}), 8.64(m, 1H, H_{arom}), 9.19(s, 1H, NH), 9.35(s, 1H, NH), 11.92(s, 1H, NH), 12.40(s, 1H, NH); ^{13}C -NMR(DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 106.6, 108.2(d, $J_{\text{FC}} = 22.5$), 112.5, 116.0, 116.2, 116.6(m), 119.5(m), 120.6, 121.9(d, $J_{\text{FC}} = 2.3$), 123.9(qua, $J_{\text{FC}} = 270$), 124.3(d, $J_{\text{FC}} = 10.6$), 125.4(m), 128.5(d, $J_{\text{FC}} = 11.4$), 140.6, 143.2, 149.0(d, $J_{\text{FC}} = 10.4$), 150.2, 152.0, 152.3(d, $J_{\text{FC}} = 245$), 153.4(d, $J_{\text{FC}} = 249$), 154.7, 156.0; ^{19}F -NMR(DMSO- d_6), δ (ppm): -60.2, -123.5, -124.9; LC-MS(m/z): 494.0(M+H, 100), rt = 2.57min; HRMS(3.06min): m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_5\text{NaO}_4$ [M+Na $^+$] 计算值: 516.07017; 实测值: 516.06998。

[1544]

合成 132

[1545] 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(3-吗啉代吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-071)

[1546]



[1547] 在 0°C 下, 将 2-氟-4-(3-吗啉代吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯胺(47mg, 138 μmol) 在干燥的 THF(5mL) 中的溶液用 3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-苯基-1H-吡唑(1.1mL 的 0.25M 在 CH_2Cl_2 中的溶液, 275 μmol) 的溶液处理。黄色沉淀逐步开始生成, 在 RT 1h 后, 加入己烷(20mL), 并滤出黄色沉淀。将其再溶解至 MeOH/ CH_2Cl_2 (1 : 1) 中, 在硅胶上挥干并用 0% 至 20% 的 MeOH 在 EtOAc 中的溶液梯度洗脱, 得到淡黄色固体的产物。

[1548] 收率: 71mg(89%)。

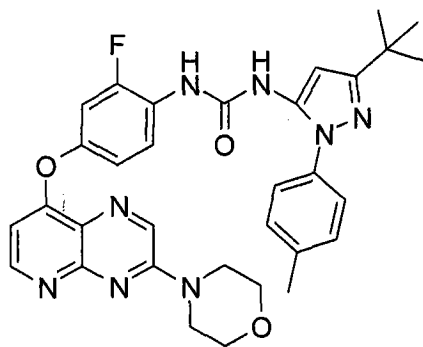
[1549] 1H-NMR(DMSO- d_6), (ppm), J(Hz): 1.30(s, 9H, 叔丁基), 3.77(m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3.84(m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 6.41(s, 1H, H_{arom}), 6.68(d, 1H, $J = 5.2\text{Hz}$, H_{py}), 7.02(m, 1H, H_{arom}), 7.27(m, 1H, H_{arom}), 7.44(m, 1H, H_{arom}), 7.55(m, 4H, H_{arom}), 8.15(m, 1H, H_{arom}), 8.63(d, 1H, $J = 5.2$, H_{arom}), 8.84(m, 2H, $H_{\text{arom}} + H_{\text{脲}}$), 8.98(s, 1H, H 脲); ^{13}C -NMR(DMSO- d_6), (ppm), J(Hz): 30.2, 32.0, 44.4, 65.9, 95.1, 105.9, 108.3(d, $J_{\text{FH}} = 22.3$), 116.3, 121.8, 122.5, 124.4(d, $J_{\text{FH}} = 10.7$), 124.5, 127.4, 129.3, 136.3, 137.0, 138.3, 149.3(d, $J_{\text{FH}} = 10.4$), 151.4, 152.1, 152.4(d, $J_{\text{FH}} = 245$), 153.7, 153.9, 160.4, 160.8; ^{19}F -NMR(DMSO- d_6), (ppm): -125.3; LC-MS(m/z): 583.1(M+H, 100), rt = 2.33min; HRMS(2.88min): m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{FN}_8\text{O}_3$ [M+H $^+$] 计算值: 583.25759; 实测值: 583.25719。

[1550]

合成 133

[1551] 1-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(3-吗啉代吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-073)

[1552]



[1553] 2-氟-4-(3-吗啉代吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯胺和3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-苯基-1H-吡唑使用方法F2,得到淡黄色固体的产物。收率:97mg(90%)。

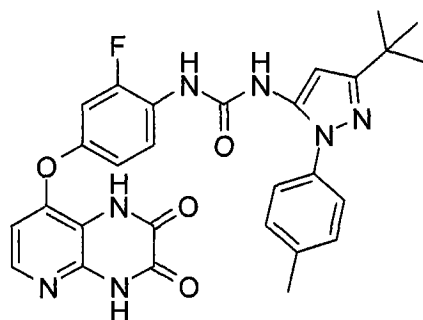
[1554] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 1.29(s, 9H, 叔丁基), 2.39(s, 3H, CH_3), 3.77(m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3.84(m, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 6.40(s, 1H, H_{pyz}), 6.67(d, 1H, $J = 5.3$, pyrH), 7.03(m, 1H, H_{arom}), 7.27(m, 1H, H_{arom}), 7.35(d, 2H, $J = 8.3$, H_{arom}), 7.41(d, 2H, $J = 8.3$, H_{arom}), 8.17(m, 1H, H_{arom}), 8.62(d, 1H, $J = 5.3$, H_{py}), 8.80(s, 1H, NH), 8.84(s, 1H, H_{arom}), 9.00(s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 20.6, 30.2, 32.0, 44.4, 65.9, 94.6, 105.8, 108.3(d, $J_{\text{FC}} = 22.4$), 116.2, 121.7, 122.5, 124.5, 124.6(d, $J_{\text{FC}} = 10.7$), 129.7, 135.9, 136.3, 136.9(d, $J_{\text{FC}} = 5.7$), 149.2(d, $J_{\text{FC}} = 10.4$), 151.3, 152.1, 152.3(d, $J_{\text{FC}} = 245$), 153.7, 153.9, 160.4, 160.8; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): -124.8;

[1555] LC-MS (m/z): 597.2 (M+H, 100), rt = 2.43min; HRMS (3.01min): m/z $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{FN}_8\text{O}_3$ [M+H $^+$] 计算值: 597.27324; 实测值: 597.27289。

[1556] 合成 134

[1557] 1-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基)脲 (AA-074)

[1558]



[1559] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶并[3,2-b]吡嗪-2,3(1H,4H)-二酮和3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-对-甲苯基-1H-吡唑使用方法F2,得到白色固体的标题化合物。收率:33mg(44%)。

[1560] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 1.28(s, 9H, 叔丁基), 2.36(s, 3H, CH_3), 6.37(s, 1H, 吡唑H), 6.53(d, 1H, $J = 5.3$, H_{py}), 6.91(m, 1H, H_{arom}), 7.08(m, 1H, H_{arom}), 7.29(d, 2H, $J = 8.3$, H_{arom}), 7.38(d, 2H, $J = 8.3$, H_{arom}), 7.90(d, 1H, $J = 5.3$, H_{py}), 8.07(m, 1H, H_{arom}), 9.14(br s, 1H, NH), 9.24(br s, 1H, H_{arom}), 12.00(br s, 2H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 20.6, 30.2, 32.0, 94.8, 106.6, 107.8(d, $J_{\text{FC}} = 22.4$), 115.8, 122.2, 124.3(d, $J_{\text{FC}} = 10.7$), 129.5, 136.0, 136.7, 137.2, 141.1, 142.3(br), 149.2(d, $J_{\text{FC}} = 9.8$), 150.7, 151.5, 151.6,

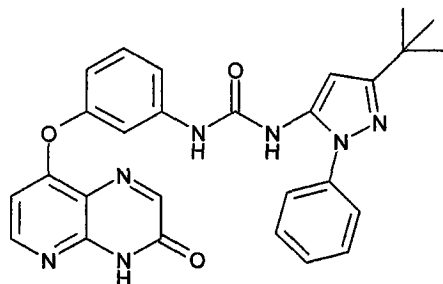
152.3(d, $J_{FC} = 245$), 153.5, 156.3(br), 156.4, 160.5; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm) : -124.4; LC-MS(m/z) : 544.0(M+H, 100), $rt = 2.62\text{min}$; HRMS(3.01min) : m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{FN}_7\text{O}_4$ [M+H $^+$] 计算值 : 544.21031; 实测值 : 544.21063。

[1561]

合成 135

[1562] 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(3-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-075)

[1563]



[1564] 8-(3-氨基苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和 3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-苯基-1H-吡唑使用方法 F2, 得到微黄色固体的标题化合物(97mg, 62%)。

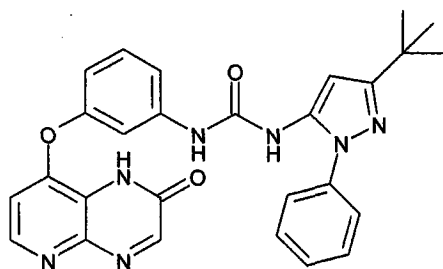
[1565] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.27(s, 9H, 叔丁基), 6.35(s, 1H, H_{arom}), 6.61(d, 1H, H_{py} , $J = 5.6\text{Hz}$), 6.84(dd, 1H, H_{arom} , $J = 1.8\text{Hz}$, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.20(d, 1H, H_{arom} , $J = 1.2\text{Hz}$, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.36-7.42(m, 2H, H_{arom}), 7.44(t, 1H, H_{arom} , $J = 2.1\text{Hz}$), 7.52-7.53(m, 4H, H_{arom}), 8.18(s, 1H, H_{arom}), 8.36(d, 1H, H_{py} , $J = 5.6\text{Hz}$), 8.44(s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 9.23(s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 12.89(s, 1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 30.04(叔丁基), 31.89(叔丁基), 95.63, 106.54, 109.58, 113.54, 114.96, 118.38, 124.14(2*C), 127.13, 129.14(2*C), 130.46, 136.76, 138.40, 141.25, 145.42, 151.05, 151.42, 152.01, 154.34, 156.35, 160.40, 160.65。

[1566]

合成 136

[1567] 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(3-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-076)

[1568]



[1569] 8-(3-氨基苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和 3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-苯基-1H-吡唑使用方法 F2, 得到黄色固体的标题化合物(57mg, 29%)。

[1570] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.27(s, 9H, 叔丁基), 6.35(s, 1H, H_{arom}), 6.85(dd, 1H, H_{arom} , $J = 8.1\text{Hz}$, $J = 1.9\text{Hz}$), 6.88(d, 1H, H_{py} , $J = 5.3\text{Hz}$), 7.20(dd, 1H, H_{arom} , $J = 8.2\text{Hz}$, $J = 1.2\text{Hz}$), 7.37-7.42(m, 2H, H_{arom}), 7.47(t, 1H, H_{arom} , $J = 2.0\text{Hz}$), 7.52-7.53(m, 4H, H_{arom}), 8.35-8.43(m, 3H, H_{arom}), 9.23(s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 12.54(s, 1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。

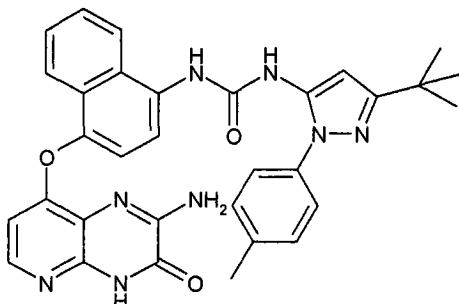
^{13}C -NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz) :30.04(叔丁基),31.90(叔丁基),105.11,106.87,109.67,110.38,111.17,113.58,115.00,119.52,124.14(2*C),127.35,129.14(2*C),130.38,136.77,138.41,141.21,145.22,151.42,154.09,154.55,155.88,160.66。

[1571]

合成 137

[1572] 1-(4-(2-氨基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲(AA-077)

[1573]



[1574] 2-氨基-8-(4-氨基萘-1-基氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和3-叔丁基-5-异氰酸基-1-对-甲苯基-1H-吡唑使用方法F2,得到褐色固体的标题化合物(46mg,51%)。

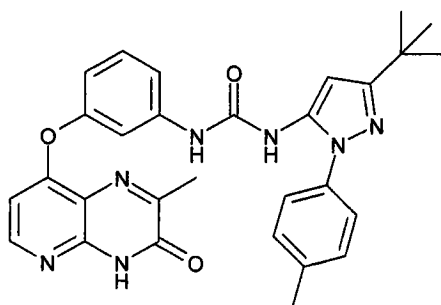
[1575] ^1H -NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz) :1.28(s,9H,叔丁基),2.40(s,3H,Me),6.30(d,1H, H_{arom} , J = 5.5Hz),6.39(s,1H, H_{arom}),7.22(d,1H, H_{arom} , J = 8.3Hz),7.37(d,2H, H_{arom} , J = 8.2Hz),7.46(d,2H, H_{arom} , J = 8.3Hz),7.56(t,1H, H_{arom} , J = 7.5Hz),7.63(t,1H, H_{arom} , J = 8.0Hz),7.86-7.91(m,3H, H_{arom}),8.06(d,1H, H_{arom} , J = 8.5Hz),8.72(s,1H, NH 脲),9.05(s,1H, NH 脲),12.58(s,1H, NH 内酰胺)。 ^{13}C -NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz) :20.50(CH₃),30.11(叔丁基),31.90(叔丁基),95.11,106.44,116.08,118.75,119.35,121.56,122.26,124.22(2*C),126.33,126.49,126.55,127.85,129.58(2*C),131.26,136.07,136.67,137.12,142.95,143.56,146.12,151.71,152.21,152.72,157.14,160.43。HRMS(EI) :m/z [M+H]⁺C₃₂H₃₀N₈O₃ 计算值 :575.2514 ;实测值 :575.2519。

[1576]

合成 138

[1577] 1-(3-叔丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(3-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-078)

[1578]



[1579] 8-(3-氨基苯氧基)-2-甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和3-叔丁基-5-异氰酸基-1-对-甲苯基-1H-吡唑使用方法F2,得到白色固体的标题化合物(89mg,57%)。

[1580] ^1H -NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz) :1.26(s,9H,叔丁基),2.36(s,3H,Me),2.42(s,

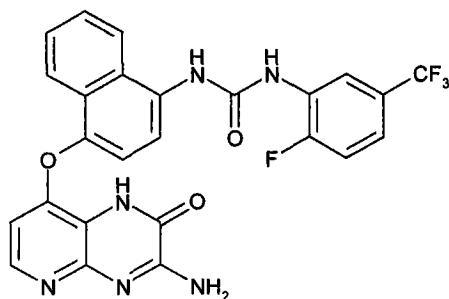
3H, Me), 6.32 (s, 1H, H_{arom}), 6.55 (d, 1H, H_{py} , $J = 6.6\text{Hz}$), 6.83 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 2.2\text{Hz}$, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.21 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7.9\text{Hz}$), 7.31 (d, 2H, H_{arom} , $J = 8.3\text{Hz}$), 7.36 (s, 1H, H_{arom}), 7.37 (d, 2H, H_{arom} , $J = 8.3\text{Hz}$), 7.44 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2.1\text{Hz}$), 8.27 (d, 1H, H_{py} , $J = 6.8\text{Hz}$), 8.48 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 9.30 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 12.75 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 20.42 (CH_3), 20.46 (CH_3), 30.08 (叔丁基), 31.87 (叔丁基), 95.67, 106.19, 109.72, 113.56, 114.91, 117.74, 124.08 (2^*C), 129.49 (2^*C), 130.38, 136.03, 136.51, 136.76, 141.44, 145.71, 150.40, 151.61, 154.30, 156.32, 158.98, 159.67, 160.33。 HRMS (EI) : m/z [M+H] $^{+}$ $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$ 计算值 : 524.2405 ; 实测值 : 524.2409。

[1581]

合成 139

[1582] 1-(4-(3-氨基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲 (AA-079)

[1583]



[1584] 3-氨基-8-(4-氨基萘-1-基氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和1-氟-2-异氰酸基-4-(三氟甲基)苯使用方法 F2, 得到黄色/橙色固体的标题化合物 (31mg, 38%)。

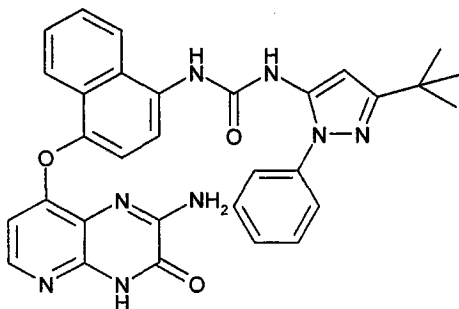
[1585] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 6.30 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5.5\text{Hz}$), 7.34 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.3\text{Hz}$), 7.41 (s, 1H, H_{arom}), 7.54 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8.7\text{Hz}$), 7.60 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7.4\text{Hz}$), 7.71 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7.2\text{Hz}$), 7.99 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.8\text{Hz}$), 8.01 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5.6\text{Hz}$), 8.04 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.3\text{Hz}$), 8.24 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.6\text{Hz}$), 8.69 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7.2\text{Hz}$), 9.32 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 9.38 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}}$), 12.39 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 104.61, 113.94, 116.00, 116.47, 118.03, 119.16, 121.96, 122.73, 124.89, 125.33, 126.53, 126.72, 127.44, 128.73, 131.24, 144.29, 145.44, 146.76, 151.08, 152.38, 152.60, 154.35, 154.77。 HRMS (EI) : m/z [M+H] $^{+}$ $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3$ 计算值 : 525.1293 ; 实测值 : 525.1292。

[1586]

合成 140

[1587] 1-(4-(2-氨基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)-3-(3-叔丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)脲 (AA-080)

[1588]



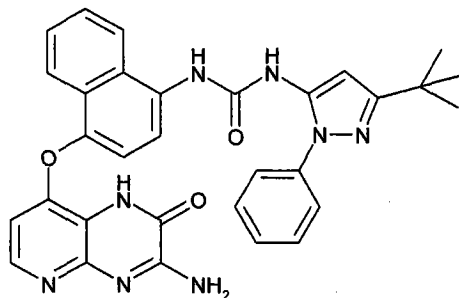
[1589] 2-氨基-8-(4-氨基萘-1-基氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-苯基-1H-吡唑使用方法F2,得到微粉色固体的标题化合物(70mg,80%)。¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz): 1.29(s, 9H, 叔丁基), 6.31(d, 1H, H_{arom}, J = 5.5Hz), 6.41(s, 1H, H_{arom}), 7.22(d, 1H, H_{arom}, J = 8.3Hz), 7.44(t, 1H, J = 7.0Hz), 7.54-7.65(m, 6H, H_{arom}), 7.85(d, 1H, H_{arom}, J = 8.3Hz), 7.88-7.91(m, 2H, H_{arom}), 8.06(d, 1H, H_{arom}, J = 8.6Hz), 8.76(s, 1H, NH_脲), 9.04(s, 1H, NH_脲), 12.58(s, 1H, NH_{内酰胺})。 ¹³C-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz): 30.08(叔丁基), 31.92(叔丁基), 95.69, 106.46, 116.05, 118.94, 119.36, 121.56, 122.27, 124.12(2*C), 126.32, 126.52, 126.55, 127.11, 127.97, 129.17(2*C), 131.22, 137.15, 138.59, 142.95, 143.56, 146.22, 151.71, 152.33, 152.72, 157.12, 160.68。 HRMS(EI) :m/z [M+H]⁺C₃₁H₂₈N₈O₃ 计算值:561.2357;实测值:561.2351。

[1590]

合成 141

[1591] 1-(4-(3-氨基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)-3-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)脲(AA-081)

[1592]



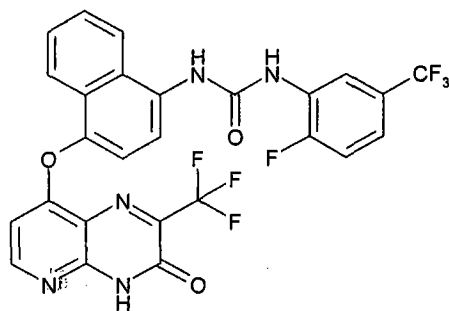
[1593] 3-氨基-8-(4-氨基萘-1-基氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和3-叔-丁基-5-异氰酸基-1-苯基-1H-吡唑使用方法F2,得到黄色/橙色固体的标题化合物(46mg,44%)。¹H-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz): 1.30(s, 9H, 叔丁基), 6.28(d, 1H, H_{arom}, J = 5.5Hz), 6.42(s, 1H, H_{arom}), 7.31(d, 1H, H_{arom}, J = 8.3Hz), 7.44(t, 1H, J = 7.1Hz), 7.55-7.66(m, 6H, H_{arom}), 7.89-7.96(m, 2H, H_{arom}), 7.99(d, 1H, H_{arom}, J = 5.5Hz), 8.08(d, 1H, H_{arom}, J = 8.6Hz), 8.82(s, 1H, NH_脲), 9.11(s, 1H, NH_脲), 12.38(s, 1H, NH_{内酰胺})。 ¹³C-NMR(DMSO-d₆), δ (ppm), J(Hz): 30.08(叔丁基), 31.93(叔丁基), 95.78, 104.61, 113.91, 116.44, 118.37, 121.92, 122.14, 124.09(2*C), 126.45, 126.47, 126.54, 127.09, 127.73, 129.15(2*C), 131.63, 137.13, 138.59, 144.28, 145.43, 146.74, 151.01, 151.12, 152.33, 154.75, 160.69。 HRMS(EI) :m/z [M+H]⁺C₃₁H₂₈N₈O₃ 计算值:561.2357;实测值:561.2350。

[1594]

合成 142

[1595] 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(3-氧代-2-(三氟甲基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)脲(AA-082)

[1596]



[1597] 8-(4-氨基萘-1-基氧基)-2-(三氟甲基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和1-氟-2-异氰酸基-4-(三氟甲基)苯使用方法F2,得到微黄色固体的标题化合物(31mg, 45%)。

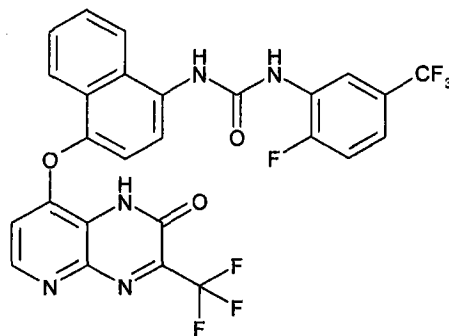
[1598] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 6.40 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5.7\text{Hz}$), 7.41-7.42 (m, 1H, H_{arom}), 7.49 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.3\text{Hz}$), 7.54 (t, 1H, H_{arom} , $J = 9.9\text{Hz}$), 7.60 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7.6\text{Hz}$), 7.73 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7.7\text{Hz}$), 7.85 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.4\text{Hz}$), 8.15 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.3\text{Hz}$), 8.29 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.6\text{Hz}$), 8.38 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5.7\text{Hz}$), 8.71 (d, 1H, H_{arom} , $J = 6.0\text{Hz}$), 9.39 (s, 1H, NH 脲), 9.42 (s, 1H, NH 脲), 13.55 (s, 1H, NH 内酰胺)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 105.66, 116.02, 116.54, 117.64, 118.82, 119.29, 121.01, 121.40, 122.08, 122.72, 124.88, 125.35, 126.15, 126.86, 127.63, 128.65, 132.23, 143.10, 144.37, 146.85, 152.39, 152.48, 153.32, 154.36, 154.82, 162.35。 HRMS (EI): m/z [M+H] $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{F}_7\text{N}_5\text{O}_3$ 计算值: 578.1058; 实测值: 578.1064。

[1599]

合成 143

[1600] 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(2-氧代-3-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)萘-1-基)脲 (AA-083)

[1601]



[1602] 8-(4-氨基萘-1-基氧基)-3-(三氟甲基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和1-氟-2-异氰酸基-4-(三氟甲基)苯使用方法F2,得到微黄色固体的标题化合物(5mg, 5%)。

[1603] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 6.79 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5.3\text{Hz}$), 7.42-7.43 (m, 1H, H_{arom}), 7.47 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.3\text{Hz}$), 7.55 (t, 1H, H_{arom} , $J = 9.8\text{Hz}$), 7.62 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7.6\text{Hz}$), 7.74 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7.9\text{Hz}$), 7.97 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.5\text{Hz}$), 8.14 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.3\text{Hz}$), 8.28 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.6\text{Hz}$), 8.40 (d, 1H, H_{arom} , $J = 5.2\text{Hz}$), 9.71 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 1.8, 7.2\text{Hz}$), 9.38 (s, 1H, NH 脲), 9.42 (s, 1H, NH 脲), 13.51 (s, 1H, NH 内酰胺)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 110.67, 116.02, 116.48, 117.14, 117.76, 118.64, 119.21, 120.84, 121.88,

122. 73, 123. 05, 124. 89, 125. 40, 126. 13, 126. 87, 127. 05, 127. 37, 128. 67, 131. 99, 141. 78, 144. 58, 146. 66, 151. 64, 152. 39, 152. 53, 154. 36。HRMS (EI) :m/z [M+H]⁺C₂₆H₁₄F₇N₅O₃ 计算值 : 578. 1058 ;实测值 :578. 1051。

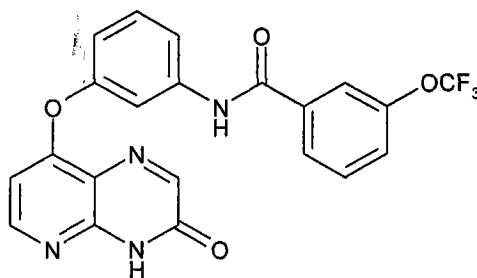
[1604] (VII) 酰胺的合成

[1605] 1. 从普通中间体合成酰胺

[1606] 合成 144

[1607] N-(3-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺 (AA-002)

[1608]



[1609] 方法 G1:8-(3-氨基苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮 (43mg, 0. 169mmol) 和二异丙基乙胺 (44 μ L, 0. 254mmol) 混合在干燥的 THF (5. 0mL) 中, 加入 3-三氟甲氧基苯甲酰氯 (57mg, 0. 254mmol)。该混合物加热回流 17h。冷却至 RT 后, 真空除去溶剂。得到的油状残留物溶解于 DCM 中, 并用水洗涤, MgSO₄ 干燥。在 DCM 挥去后, 残留物重吸收至 Et₂O 中, 研细并过滤, 得到白色固体的标题化合物 (45mg, 60%)。

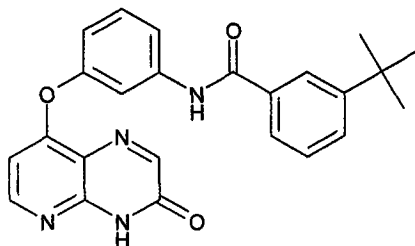
[1610] ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz) :6. 68 (d, 1H, H_{py}, J = 5. 6Hz), 7. 01 (ddd, 1H, H_{arom}, J = 8. 1Hz, J = 2. 3Hz, J = 0. 7Hz), 7. 50 (t, 1H, H_{arom}, J = 8. 2Hz), 7. 62 (d, 1H, H_{arom}, J = 8. 3Hz), 7. 68-7. 72 (m, 3H, H_{arom}), 7. 89 (s, 1H, H_{arom}), 7. 99 (d, 1H, H_{arom}, J = 7. 9Hz), 8. 19 (s, 1H, H_{arom}), 8. 39 (d, 1H, H_{py}, J = 5. 6Hz), 10. 53 (s, 1H, NH_{酰胺}), 12. 91 (s, 1H, NH_{内酰胺})。 ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz) :106. 78, 111. 77, 115. 45, 117. 10, 118. 48, 120. 08, 120. 95, 124. 07, 126. 69, 130. 39, 130. 54, 136. 68, 140. 54, 145. 47, 148. 17, 151. 16, 152. 08, 154. 21, 156. 36, 160. 28, 163. 97。HRMS (EI) :m/z [M+H]⁺C₂₁H₁₃F₃N₄O₄ 计算值 :443. 0962 ;实测值 :443. 0950。

[1611]

合成 145

[1612] 3-叔丁基-N-(3-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)苯甲酰胺 (AA-003)

[1613]



[1614] 8-(3-氨基苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和 3-叔丁基苯甲酰氯使用方法 G1, 得到白色固体的标题化合物 (29mg, 45%)。

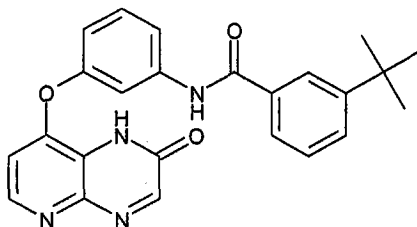
[1615] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.33 (s, 9H, 叔丁基), 6.67 (d, 1H, H_{py} , 5, $J = 5.6\text{Hz}$), 6.98 (ddd, 1H, H_{arom} , $J = 8.1\text{Hz}$, $J = 2.4\text{Hz}$, $J = 0.8\text{Hz}$), 7.46 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7.7\text{Hz}$), 7.48 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8.2\text{Hz}$), 7.63 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7.9\text{Hz}$), 7.70 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.2\text{Hz}$), 7.74-7.77 (m, 2H, H_{arom}), 7.90 (t, 1H, H_{arom} , $J = 1.7\text{Hz}$), 8.19 (s, 1H, H_{arom}), 8.39 (d, 1H, H_{py} , 6, $J = 5.6\text{Hz}$), 10.36 (s, 1H, NH 酰胺), 12.91 (s, 1H, NH 内酰胺)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 31.00 (叔丁基), 34.56 (叔丁基), 106.78, 111.84, 115.20, 117.18, 118.53, 124.30, 124.79, 128.11, 128.67, 130.37, 134.44, 141.05, 145.54, 150.95, 151.20, 152.16, 154.22, 156.45, 160.45, 166.45。 HRMS (EI) : m/z [M+H] $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ 计算值 : 415.1765 ; 实测值 : 415.1770。

[1616]

合成 146

[1617] 3-叔丁基-N-(3-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)苯甲酰胺 (AA-029)

[1618]



[1619] 8-(3-氨基苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和3-叔丁基苯甲酰氯使用方法 G1, 得到白色固体的标题化合物 (14mg, 22%)。

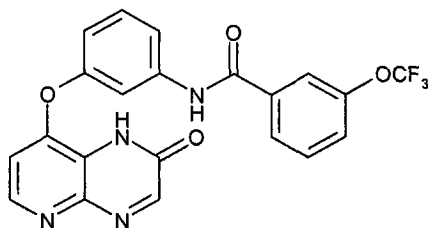
[1620] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.33 (s, 9H, 叔丁基), 6.94 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.3\text{Hz}$), 7.00 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8.1\text{Hz}$, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.46 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7.7\text{Hz}$), 7.49 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8.1\text{Hz}$), 7.63 (d, 1H, H_{arom} , $J = 1.7\text{Hz}$), 7.71 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.2\text{Hz}$), 7.75-7.77 (m, 2H, H_{arom}), 7.91 (t, 1H, H_{arom} , $J = 7.9\text{Hz}$), 8.39 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.3\text{Hz}$), 8.43 (s, 1H, H_{arom}), 10.37 (s, 1H, NH 酰胺), 12.60 (s, 1H, NH 内酰胺)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 30.99 (叔丁基), 34.55 (叔丁基), 110.60, 111.94, 115.27, 117.23, 117.99, 124.29, 124.79, 128.11, 128.67, 130.27, 134.40, 134.96, 141.00, 150.94, 153.95, 154.77, 155.88, 166.10。 HRMS (EI) : m/z [M+H] $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ 计算值 : 415.1765 ; 实测值 : 415.1775。

[1621]

合成 147

[1622] N-(3-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺 (AA-030)

[1623]



[1624] 8-(3-氨基苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮和3-三氟甲氧基苯甲酰氯使用方法 G1, 得到白色固体的标题化合物 (35mg, 20%)。

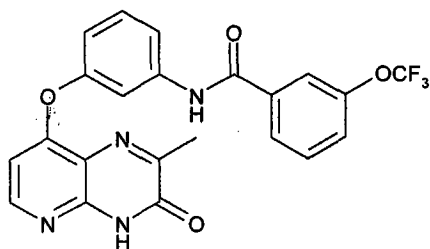
[1625] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 6.94 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.3\text{Hz}$), 7.03 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8.1\text{Hz}$, $J = 2.3\text{Hz}$), 7.50 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8.2\text{Hz}$), 7.61-7.62 (m, 1H, H_{arom}), 7.68-7.71 (m, 2H, H_{arom}), 7.75 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2.0\text{Hz}$), 7.90 (s, 1H, H_{arom}), 8.00 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7.7\text{Hz}$), 8.39 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.3\text{Hz}$), 8.43 (s, 1H, H_{arom}), 10.54 (s, 1H, NH 酰胺), 12.61 (s, 1H, NH 内酰胺)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 110.64, 111.98, 115.65, 117.27, 119.00, 120.17, 121.04, 123.09, 124.18, 126.78, 130.40, 130.65, 136.75, 140.58, 145.36, 148.26, 154.01, 154.61, 164.05。 HRMS (EI) : m/z [M+H] $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ 计算值 : 443.0962 ; 实测值 : 443.0966。

[1626]

合成 148

[1627] N-(3-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺 (AA-004)

[1628]



[1629] 8-(3-氨基苯氧基)-2-甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和 3-三氟甲氧基苯甲酰氯使用方法 G1, 得到微黄色固体的标题化合物 (74mg, 87%)。

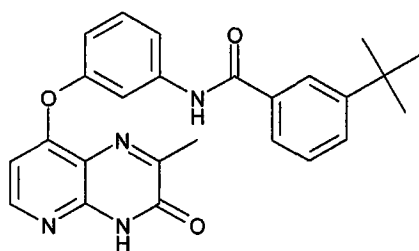
[1630] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 2.44 (s, 3H, Me), 6.62 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.6\text{Hz}$), 7.01 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8.1\text{Hz}$, $J = 2.3\text{Hz}$), 7.50 (t, 1H, H_{arom} , $J = 8.2\text{Hz}$), 7.61 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.4\text{Hz}$), 7.67-7.71 (m, 2H, H_{arom}), 7.73 (t, 1H, H_{arom} , $J = 2.1\text{Hz}$), 7.90 (s, 1H, H_{arom}), 8.01 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7.9\text{Hz}$), 8.31 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.6\text{Hz}$), 10.55 (s, 1H, NH 酰胺), 12.77 (s, 1H, NH 内酰胺)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 20.52 (Me), 106.55, 112.11, 115.72, 117.24, 117.91, 120.03 (OCF_3), 120.23, 124.16, 126.85, 130.44, 130.62, 136.75, 140.66, 145.76, 148.26, 150.58, 154.25, 156.32, 159.24, 159.65, 164.08。 HRMS (EI) : m/z [M+H] $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ 计算值 : 457.1124 ; 实测值 : 457.1118。

[1631]

合成 149

[1632] 3-叔丁基-N-(3-(2-甲基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)苯甲酰胺 (AA-005)

[1633]



[1634] 8-(3-氨基苯氧基)-2-甲基吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮和 3-叔丁基苯甲酰氯使用方法 G1, 得到微黄色固体的标题化合物 (77mg, 97%)。

[1635] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.33 (s, 9H, 叔丁基), 2.44 (s, 3H, Me), 6.62 (d,

^1H , H_{py} , $J = 5.6\text{Hz}$), 6.98 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8.1\text{Hz}$, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.44-7.50 (m, 2H, H_{arom}), 7.63 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7.9\text{Hz}$), 7.70 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.2\text{Hz}$), 7.74-7.77 (m, 2H, H_{arom}), 7.91 (s, 1H, H_{arom}), 8.30 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.6\text{Hz}$), 10.37 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{酰胺}}$), 12.77 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 20.52 (CH_3), 31.02 (叔丁基), 34.57 (叔丁基), 106.50, 112.06, 115.36, 117.20, 117.88, 124.36, 124.85, 128.11, 128.67, 130.34, 134.43, 141.07, 145.75, 150.58, 150.94, 154.19, 156.32, 159.20, 159.72, 166.14。 HRMS (EI) : m/z [M+H] $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ 计算值 : 429.1921 ; 实测值 : 429.1921。

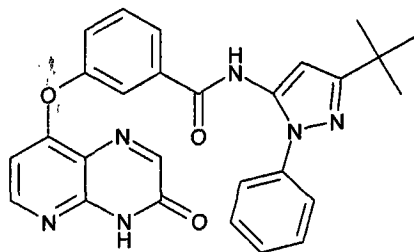
[1636] (VIII) 反向酰胺的合成

[1637] 1. 从普通中间体合成反向酰胺

[1638] 合成 150

[1639] N-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡啶-5-基)-3-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯甲酰胺 (AA-001)

[1640]



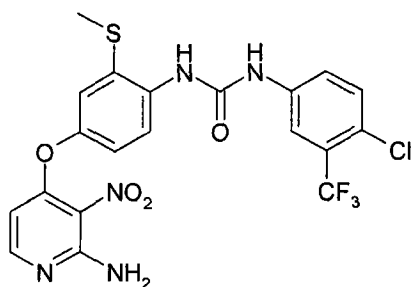
[1641] 方法 H1: 将 AlMe_3 (在甲苯中的 2M 溶液, 0.85mL, 1.68mmol) 的溶液滴加至冷的 (0°C) 3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡啶-5-胺 (362mg, 1.68mmol) 在 THF (5.0mL) 中的溶液中。当滴加结束时, 使混合物温热至室温并持续搅拌 30 分钟。然后加入 3-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯甲酸甲酯 (100mg, 0.336mmol), 并将混合物加热回流 19h。将混合物冷却至室温并仔细用 5% HCl (3.0mL) 水溶液终止反应。挥去溶剂后, 残留物重吸收至 CH_2Cl_2 中, 用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤并用 MgSO_4 干燥, 真空挥干。将得到的残留物进行色谱处理 (洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$: 2/1 至 1/3), 得到微黄色固体的标题化合物 (29mg, 18%)。 ^1H -NMR (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.31 (s, 9H, 叔丁基), 6.39 (s, 1H, H_{pyz}), 6.71 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.6\text{Hz}$), 7.29-7.32 (m, 1H, H_{arom}), 7.41-7.44 (m, 2H, H_{arom}), 7.47 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8.1\text{Hz}$, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.50-7.52 (m, 2H, H_{arom}), 7.61-7.64 (m, 2H, H_{arom}), 7.78 (d, 1H, H_{arom} , $J = 7.7\text{Hz}$), 8.17 (s, 1H, H_{arom}), 8.42 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.6\text{Hz}$), 10.35 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{酰胺}}$), 12.94 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{内酰胺}}$)。 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 30.03 (叔丁基), 32.00 (叔丁基), 100.70, 107.39, 118.62, 118.67, 122.92, 122.98, 123.45, 124.39, 126.75, 128.87, 130.68, 135.32, 138.88, 145.58, 151.30, 152.17, 154.50, 156.35, 159.73, 160.71, 164.71。 HRMS (EI) : m/z [M+H] $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3$ 计算值 : 481.1983 ; 实测值 : 481.1983。

[1642] (IX) 从异氰酸酯和硝基-氨基-吡啶中间体合成脲

[1643] 合成 151

[1644] 1-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基氧基)-2-(甲硫基)苯基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲

[1645]



[1646] 4-(4-氨基-3-(甲硫基)苯氧基)-3-硝基吡啶-2-胺 (150mg, 0.5mmol) 和 4-氯-3-三氟甲基异氰酸酯使用方法 F2, 得到橙色粉末的标题化合物 (247mg, 93%)。

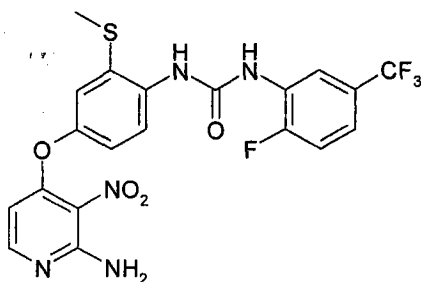
[1647] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 2.47 (s, 3H, CH_3), 6.02 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.7\text{Hz}$), 7.04 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.8\text{Hz}$), 7.16 (s, 2H, $\text{NH}_{2,\text{py}}$), 7.21 (m, 1H, H_{arom} , $J = 8.8\text{Hz}$), 7.62 (m, 2H, H_{arom}), 7.85 (m, 1H, H_{arom}), 8.01 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.8\text{Hz}$), 8.11 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.7\text{Hz}$), 8.20 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}1}$), 9.75 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}3}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 15.6, 100.4, 116.5, 118.0, 119.8, 121.6, 122.7, 123.8, 124.0, 126.5, 126.8, 131.7, 132.0, 133.9, 139.2, 149.3, 152.4, 153.1, 153.7, 158.9。 LC-MS (m/z) : 514 ($\text{M}+\text{H}$, 100), $rt = 8.37\text{min}$ 。

[1648]

合成 152

[1649] 1-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基氧基)-2-(甲硫基)苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲

[1650]



[1651] 4-(4-氨基-3-(甲硫基)苯氧基)-3-硝基吡啶-2-胺 (1.04g, 3.57mmol) 和 2-氟-5-三氟甲基苯基异氰酸酯使用方法 F2, 得到黄色粉末的标题化合物 (664mg, 37%)。

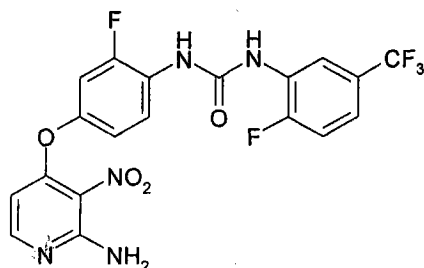
[1652] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 2.48 (s, 3H, CH_3), 6.02 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.7\text{Hz}$), 7.02 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8.7\text{Hz}$, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.39 (m, 1H, H_{arom}), 7.50 (m, 1H, H_{arom}), 7.83 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.8\text{Hz}$), 8.01 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.7\text{Hz}$), 8.62 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 7.1\text{Hz}$, $J = 1.6\text{Hz}$), 8.66 (s, 1H, H_{arom}), 9.69 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}1}$), 10.50 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}3}$)。 LC-MS (m/z) : 498 ($\text{M}+\text{H}$, 100), $rt = 5.54\text{min}$ 。

[1653]

合成 153

[1654] 1-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基氧基)-2-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲

[1655]



[1656] 4-(4-氨基-3-氟苯氧基)-3-硝基吡啶-2-胺和2-氟-5-三氟甲基苯基异氰酸酯使用方法F2,得到标题化合物(收率85%)。

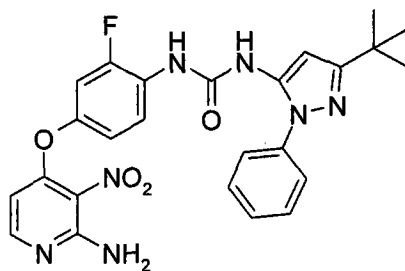
[1657] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) :6.03 (d, 1H, J = 5.7Hz), 7.04 (dd, 1H, J = 8.6, 2.2Hz), 7.22 (bs, 2H), 7.33 (dd, 1H, J = 8.6, 2.9Hz), 8.60 (m, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)。LC-MS (m/z) :470 (M+H, 100)。

[1658]

合成 154

[1659] 1-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基氧基)-2-氟苯基)-3-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)脲

[1660]



[1661] 叔-丁基-5-异氰酸基-1-苯基-1H-吡唑 (15mL, 4.05mmol) 和4-(4-氨基-3-氟苯氧基)-3-硝基吡啶-2-胺 (893mg, 3.38mmol) 使用方法F3,用5%至50% EtOAc 在 CH_2Cl_2 中的溶液洗脱的柱色谱处理后,得到定量收率 (1.71g) 的黄色固体的标题化合物。

[1662] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) :1.28 (s, 9H, 叔丁基), 6.03 (d, 1H, J = 5.7, H_{Py}), 6.40 (s, 1H, H_{Pz}), 7.01 (m, 1H, H_{arom}), 7.18 (br s, 2H, NH2), 7.26 (m, 1H, H_{arom}), 7.43 (m, 1H, H_{arom}), 7.54 (m, 4H, H_{arom}), 8.01 (d, 1H, J = 5.7, H_{Py}), 8.16 (m, 1H, H_{arom}), 8.84 (s, 1H, NH), 8.98 (br s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) :30.1, 32.0, 95.1, 100.6, 108.6 (d, $J_{\text{FC}} = 22.6$), 116.6, 124.4, 125.2 (d, $J_{\text{FC}} = 10.8$), 127.3, 129.3, 136.9, 138.4, 147.7 (d, $J_{\text{FC}} = 10.4$), 151.1, 152.1 (d, $J_{\text{FC}} = 246$), 153.2, 153.9, 158.8, 160.8, 170.3; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm) : -124.7; LC-MS (m/z) :506.1 (M+H, 100), rt = 2.73min。

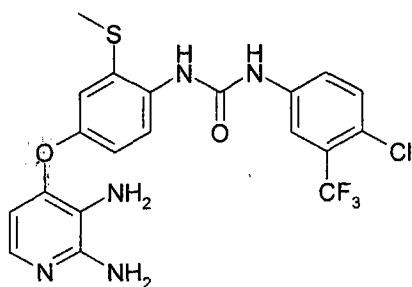
[1663] (X) 偶联中间体的硝基基团的还原 (根据方案9)

[1664]

合成 155

[1665] 1-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-2-(甲硫基)苯基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲

[1666]



[1667] 方法 C4: 将铁粉 (4 当量, 78mg, 1.4mmol) 和氯化铵 (5.8 当量, 109mg, 2mmol) 在乙醇 (400 μ L) 和水 (438 μ L) 中的混悬液加热回流。逐份加入 1-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基氧基)-2-(甲硫基)苯基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲化合物 (180mg, 0.35mmol), 混合物回流搅拌 24 小时。冷却至 RT 后, 过滤混悬浆状混合物并用乙醇洗涤。除去溶剂后, 粗品粉末溶解至 EtOAc 中, 滤过除去沉淀, 挥干得到粘稠暗色油状物的标题化合物 (100mg, 59%)。

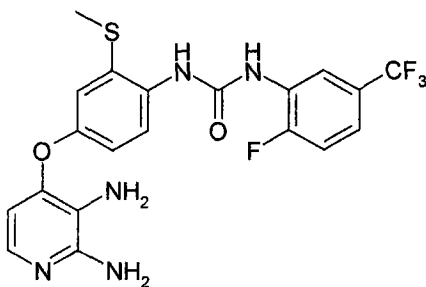
[1668] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 2.41 (s, 3H, CH_3), 5.61 (s, 2H, $\text{NH}_{2,\text{Py}}$), 6.06 (d, 1H, H_{Py} , $J = 5.6\text{Hz}$), 6.79 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.7\text{Hz}$), 7.01 (s, 1H, H_{arom}), 7.26 (d, 1H, H_{Py} , $J = 5.6\text{Hz}$), 7.58-7.69 (m, 4H, H_{arom}), 8.12 (s, 2H, $\text{NH}_{2,\text{Py}}$), 8.27 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}1}$), 10.02 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}3}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 15.6, 103.8, 115.6, 116.3, 117.6, 119.9, 122.5, 122.6, 124.9, 131.7, 131.9, 132.4, 134.7, 139.5, 139.6, 144.1, 147.0, 149.9, 152.3, 152.8。 LC-MS (m/z) : 484 (M+H, 100), $rt = 5.81\text{min}$ 。

[1669]

合成 156

[1670] 1-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-2-(甲硫基)苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲

[1671]



[1672] 1-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基氧基)-2-(甲硫基)苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲 (664mg, 1.3mmol) 使用方法 C4, 硅胶色谱纯化 (EtOAc, 然后 EtOAc-MeOH: 95-5) 后得到暗色粉末的标题化合物 (120mg, 19%) (R_f 0.33, EtOAc-MeOH, 95 : 5)。

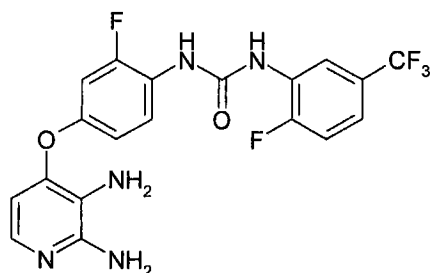
[1673] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 2.43 (s, 3H, CH_3), 4.45 (s, 2H, $\text{NH}_{2,\text{Py}}$), 5.57 (s, 2H, $\text{NH}_{2,\text{Py}}$), 6.07 (d, 1H, H_{Py} , $J = 5.6\text{Hz}$), 6.79 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8.7\text{Hz}$, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.01 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2.7\text{Hz}$), 7.27 (d, 1H, H_{Py} , $J = 5.6\text{Hz}$), 7.37 (m, 1H, H_{arom}), 7.49 (m, 1H, H_{arom}), 7.67 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.8\text{Hz}$), 8.57 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}1}$), 8.62 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 7.3\text{Hz}$, $J = 2.0\text{Hz}$), 9.43 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{脲}3}$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 15.4, 103.8, 115.4, 115.9, 116.0, 116.6, 117.3, 119.0, 119.8, 124.9, 128.6, 128.7, 131.3, 131.9, 135.5, 146.8, 150.2, 152.4, 152.5, 154.3。 LC-MS (m/z) : 468 (M+H, 100), $rt = 3.48\text{min}$ 。

[1674]

合成 157

[1675] 1-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-2-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲

[1676]



[1677] 1-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基氧基)-2-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲 (500mg, 1.08mmol) 使用方法 C2, 得到黄色固体的标题化合物 (450mg, 95%)。

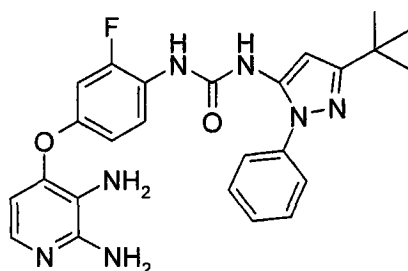
[1678] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 5.38 (bs, 2H), 6.05 (d, 1H, J = 5.9Hz), 6.75-6.86 (m, 2H), 7.21-7.33 (m, 4H) 8.07 (dd, 1H, J = 18.0, 9.7Hz), 8.94 (bs, 1H), 9.15 (bs, 1H)。LC-MS (m/z) : 440 (M+H, 100)。

[1679]

合成 158

[1680] 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-2-氟苯基)脲

[1681]



[1682] 1-(4-(2-氨基-3-硝基吡啶-4-基氧基)-2-氟苯基)-3-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)脲 (810mg, 1.60mmol) 使用方法 C2, 得到浅粉色固体的标题化合物 (750mg, 99% 收率)。

[1683] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.28 (s, 9H, 叔丁基), 4.45 (br s, 2H, NH_2), 5.58 (br s, 2H, NH_2), 6.06 (d, 1H, J = 5.6, H_{Py}), 6.38 (s, 1H, H_{Pyz}), 6.78 (m, 1H, H_{arom}), 6.92 (m, 1H, H_{arom}), 7.26 (d, 1H, J = 5.6, H_{Py}), 7.41 (m, 1H, H_{arom}), 7.52 (m, 4H, H_{arom}), 7.98 (m, 1H, H_{arom}), 8.74 (s, 1H, NH), 8.82 (br s, 1H, NH) ; LC-MS (2.19min) : m/z 476.2 (M+H, 100)。

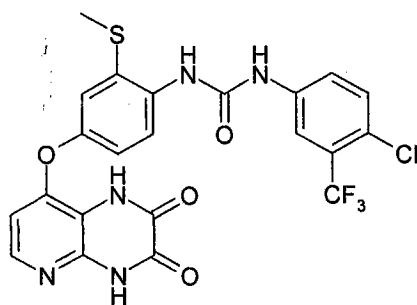
[1684] (XI) 偶联中间体的环合

[1685]

合成 159

[1686] 1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-(甲硫基)苯基)脲 (AA-051)

[1687]



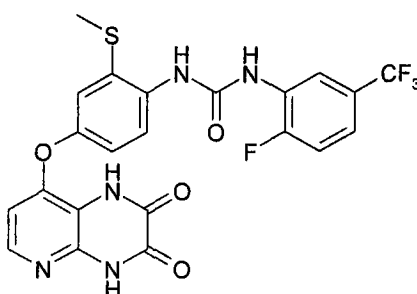
[1688] 1-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-2-(甲硫基)苯基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲 (65mg, 0.1mmol) 使用方法 D3, 得到类白色粉末的标题化合物 (9mg, 12%)。

[1689] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 2.46 (s, 3H, CH_3); 6.55 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.5\text{Hz}$), 7.03 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8.7\text{Hz}$, $J = 2.5\text{Hz}$), 7.21 (d, 1H, H_{arom} , $J = 2.6\text{Hz}$), 7.62 (m, 2H, H_{arom}), 7.83 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.7\text{Hz}$), 7.95 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.0\text{Hz}$), 8.11 (m, 1H, H_{arom}), 8.22 (s, 1H, NH 或 CH), 9.81 (s, 1H, NH 或 CH), 11.89 (s, 1H, NH 或 CH), 12.38 (s, 1H, NH)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 15.7, 106.2, 112.2, 116.5, 117.7, 119.6, 122.2, 122.7, 122.8, 124.1, 129.6, 131.6, 131.9, 133.4, 139.2, 140.4, 143.1, 150.1, 150.4, 152.4, 15.5, 155.8。 LC-MS (m/z): 538 (M+H, 100), $rt = 4.98\text{min}$ 。

[1690] 合成 160

[1691] 1-(4-(2,3-二氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3- b]吡嗪-8-基氧基)-2-(甲硫基)苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲 (AA-052)

[1692]



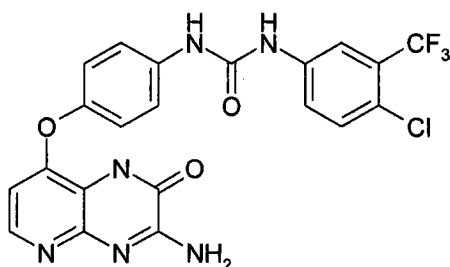
[1693] 1-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-2-(甲硫基)苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲 (87mg, 0.18mmol) 使用方法 D3, 得到粉末状的标题化合物 (34mg, 35%)。

[1694] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 2.47 (s, 3H, CH_3), 6.56 (d, 1H, H_{py} , $J = 5.6\text{Hz}$), 7.02 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 8.7\text{Hz}$, $J = 1.7\text{Hz}$), 7.19 (d, 1H, H_{arom} , $J = 1.7\text{Hz}$), 7.39 (m, 1H, H_{arom}), 7.50 (m, 1H, H_{arom}), 7.82 (d, 1H, H_{arom} , $J = 8.7\text{Hz}$), 7.95 (dd, 1H, H_{arom} , $J = 5.6\text{Hz}$, $J = 0.9\text{Hz}$), 8.63 (d, 1H, H_{py} , $J = 6.7\text{Hz}$), 8.67 (s, 1H, NH), 9.52 (s, 1H, NH), 11.90 (s, 1H, NH), 12.39 (s, 1H, NH)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 15.5, 106.2, 112.2, 115.9, 116.1, 116.7, 117.4, 119.2, 122.7, 124.6, 125.1, 128.6, 128.7, 131.9, 133.0, 140.4, 143.1, 150.3, 150.4, 152.4, 154.6, 155.8。 LC-MS (m/z): 522 (M+H, 100), $rt = 4.82\text{min}$ 。

[1695] 合成 161

[1696] 1-(4-(2-氨基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3- b]吡嗪-8-基氧基)苯基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲 (AA-021)

[1697]



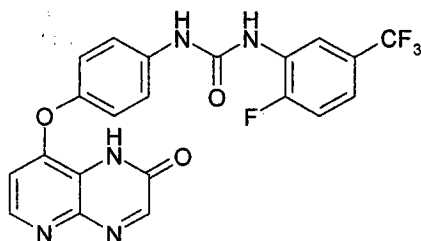
[1698] 1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)苯基)脲 (50mg, 0.12mmol) 使用方法 D4, 得到白色固体的标题化合物 (10mg, 17% 收率)。

[1699] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm), J (Hz) : 8.03 (m, 2H), 8.68-8.73 (m, 4H), 8.94 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.6\text{Hz}$), 9.58 (m, 2H), 10.86 (bs, 1H), 11.84 (bs, 1H)。LC-MS (m/z) : 491.0 (M+H, 100)。

[1700] 合成 162

[1701] 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-043)

[1702]



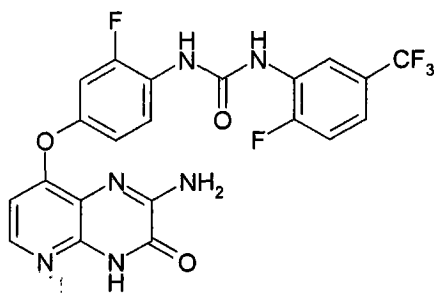
[1703] 1-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-2-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲使用方法 D1, 得到标题化合物 (收率 32%)。

[1704] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz) : 6.70 (d, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.23 (d, 2H, $J = 9.6\text{Hz}$), 7.39 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.60 (d, 2H, $J = 9.6\text{Hz}$), 8.34 (d, 1H, $J = 5.4$), 8.41 (s, 1H), 8.61 (dd, 1H, $J = 7.4, 1.6\text{Hz}$), 12.52 (bs, 1H)。LC-MS (m/z) : 492 (M+H, 100)。

[1705] 合成 163

[1706] 1-(4-(2-氨基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲 (AA-044)

[1707]



[1708] 1-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-2-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲使用方法 D4, 得到白色固体的标题化合物 40mg (25%)。

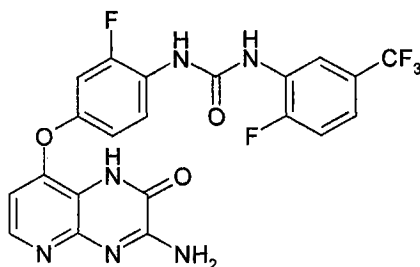
[1709] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO), δ (ppm), J (Hz) : 6.57 (d, 1H, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.01 (dd, 1H, $J = 11.7, 2.8\text{Hz}$), 7.48-7.52 (m, 2H), 8.10 (d, 1H, $J = 5.6\text{Hz}$), 8.15 (d, 1H, 8.4Hz), 8.60 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.8\text{Hz}$), 9.34 (bs, 1H), 9.5 (bs, 1H)。LC-MS (m/z) : 493 (M+H, 100)。

[1710]

合成 164

[1711] 1-(4-(3-氨基-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲(AA-022)

[1712]



[1713] 1-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-2-氟苯基)-3-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)脲使用方法 D4, 得到标题化合物(收率 38%)。

[1714] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 6.56 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 9.2, 2.7 Hz), 7.24 (dd, 1H, J = 11.3, 2.6 Hz), 7.47-7.52 (m, 2H), 8.10 (d, 1H, 5.4 Hz), 8.15 (m, 1H), 8.61 (dd, 1H, J = 7.3, 2.5 Hz), 9.35 (bs, 1H), 9.50 (bs, 1H)。LC-MS (m/z) : 493 (M+H, 100)。

[1715]

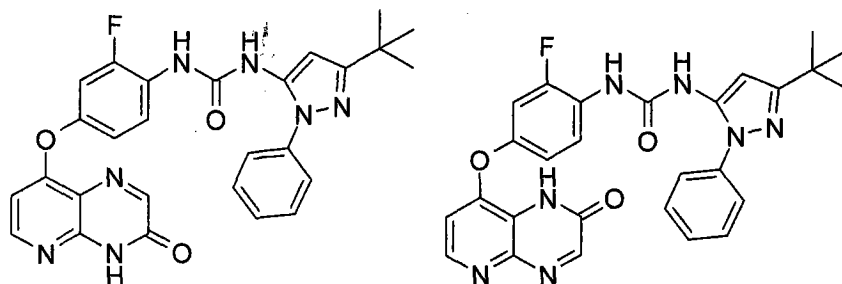
合成 165

[1716] 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲

[1717] 和

[1718] 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-019 和 AA-089)

[1719]



[1720] 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-2-氟苯基)脲(730mg, 1.54mmol) 使用方法 D1, 得到第一级分 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(412mg, 52%) 和第二级分 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(300mg, 38%)。

[1721] 1-(3-叔-丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.30 (s, 9H, 叔丁基), 6.41 (s, 1H, $H_{\text{吡唑}}$), 6.92 (d, 1H, J = 5.4, H_{Py}), 7.08 (m, 1H, H_{arom}), 7.31 (m, 1H, H_{arom}), 7.44 (m, 1H, H_{arom}), 7.55 (m, 4H, H_{arom}), 8.18 (m, 1H, H_{arom}), 8.37 (d, 1H, J = 5.4, H_{Py}),

8.43(s, 1H, H_{arom}), 8.85(s, 1H, NH), 9.01(br s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 30.2, 32.0, 95.1, 99.5, 108.6(d, $J_{\text{FC}} = 22.5$), 116.5, 121.7, 124.4, 124.9(d, $J_{\text{FC}} = 10.8$), 127.4, 129.3, 135.1, 136.9, 138.4, 139.5, 145.3(br), 148.4(d, $J_{\text{FC}} = 10.4$), 149.7, 151.4, 152.2(d, $J_{\text{FC}} = 248$), 160.8; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): -124.7; LC-MS(m/z): 514.1(M+H, 100), rt = 2.54min; HRMS(3.10min): m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}_3$ (M+H, 100) $^+$ 计算值: 514.19974; 实测值: 514.19856。

[1722]

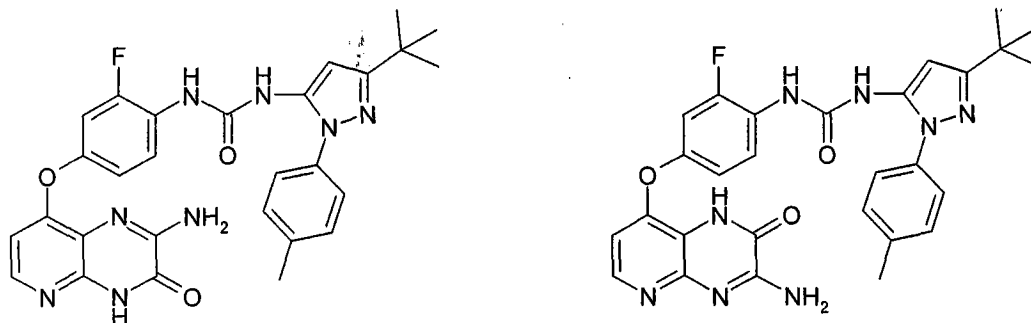
合成 166

[1723] 1-(4-(2-氨基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲(AA-057)

[1724] 和

[1725] 1-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-085)

[1726]



[1727] 1-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-2-氟苯基)脲(250mg, 0.51mmol) 使用方法 D4, 在色谱处理后得到 1-(4-(2-氨基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲(AA-057)(25mg, 9% 收率) 和 1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-085)(15mg, 6% 收率)。

[1728] 1-(4-(2-氨基-3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲(AA-057): $^1\text{H-NMR}$ (CD $_3$ OD), δ (ppm), J(Hz): 1.36(s, 9H), 6.46(s, 1H), 6.65(d, 1H, J = 5.7Hz), 6.97(d, 1H, J = 9.0Hz), 7.04(dd, 1H, J = 9.0, 2.6Hz), 7.41(AB 系统, 4H), 8.05(d, 1H, J = 5.7Hz), 8.11(t, 1H, J = 9.0Hz), 8.79(bs, 1H), 9.00(bs, 1H), 11.24(bs, 1H), 12.26(bs, 1H)。LC-MS(m/z): 544(M+H, 100)。

[1729] 1-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲(AA-085): $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz): 1.31-1.28(m, 9H), 3.33(s, 3H), 6.43(s, 1H), 6.66(d, 1H, J = 5.6Hz), 7.05(dd, 1H, J = 8.1, 2.0Hz), 7.31(dd, 1H, J = 11.8, 2.0Hz), 7.45(d, 1H, J = 8.3Hz), 7.85(dd, 1H, J = 8.0, 3.3Hz), 8.15(t, 1H, J = 9.2Hz), 8.18(s, 1H), 8.38(d, 1H, J = 6.0Hz), 8.62(d, 1H, J = 3.3Hz), 8.90(s, 1H), 8.98(s, 1H), 12.93(bs, 1H)。LC-MS: 544(M+H, 100)。HRMS: m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_8\text{O}_3$ (M+H, 100) 计算值: 543.2263; 实测值: 543.2262。

[1730]

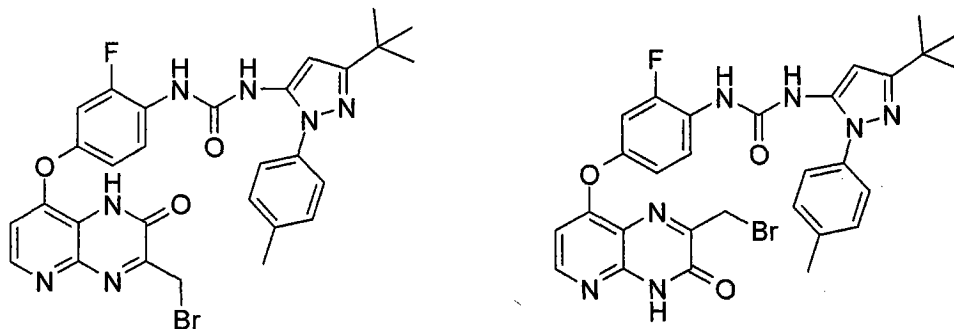
合成 167

[1731] 1-(4-(3-(溴甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲 (AA-058)

[1732] 和

[1733] 1-(4-(2-(溴甲基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲 (AA-059)

[1734]



[1735] 方法 D8: 向 1-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(2,3-二氨基吡啶-4-基氧基)-2-氟苯基)脲 (300g, 0.61mol) 在干燥的乙醇 (5ml) 中的溶液中一次性加入 3-溴-2-氧代丙酸乙酯 (390mg, 2mmol)。将得到的混悬液回流 4 天。然后挥去溶剂, 在 Biotage 仪器上色谱分离得到 24mg (6% 收率) 的 1-(4-(3-(溴甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲和 13mg (4% 收率) 的 1-(4-(2-(溴甲基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲。

[1736] 1-(4-(3-(溴甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲 (AA-058): $^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD), δ (ppm), J (Hz): 1.34 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, J = 5.6Hz), 7.05 (1H, dd, J = 9.0, 2.5Hz), 7.13 (1H, dd, J = 9.0, 2.5Hz), 7.37-7.35 (AB, 4H), 8.16 (t, 1H, J = 9.0), 8.34 (d, 1H, J = 5.6Hz); LC-MS (m/z): 622-620 (M+H, 100)。

[1737] 1-(4-(2-(溴甲基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)-2-氟苯基)-3-(3-叔-丁基-1-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)脲 (AA-059): $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.27 (s, 9H), 2.08 (s, 3H), 2.39 (s, 2H), 6.92-6.90 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.38-7.35 (4H, AB), 7.92 (1H, d, J = 5.7Hz), 8.09 (1H, dd, J = 4.7, 5.0Hz), 8.74 (1H, s), 8.92 (1H, bs); LC-MS (m/z): 622-620 (M+H, 100)。

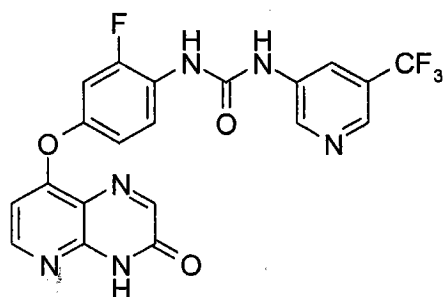
[1738] (XII) 从活化的氨基甲酸酯和氨基中间体合成脲

[1739]

合成 168

[1740] 1-(2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲 (AA-069)

[1741]



[1742] 方法 F5. 称取 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮 (26mg, 96 μmol) 和 5-(三氟甲基)吡啶-3-基氨基甲酸丙-1-烯-2-基酯 (45.8mg, 186 μmol) 至 10mL RBF 中, 置于 Ar 下, 加入干燥的 THF (3mL)。向该混合物中, 加入 N-甲基吡咯烷 (1 滴), 混合物加热回流 48h。挥去挥发性物质, 得到的混合物重溶于 MeOH (3mL) 中, 在硅胶上挥干, 并将其上样于硅胶柱并用 0-20% MeOH 在 EtOAc 中的溶液梯度洗脱纯化。收率: 5mg (11%)。

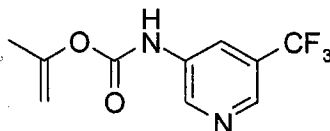
[1743] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 6.66 (d, J = 5.6, 1H, H_{py}), 7.08 (m, 1H, H_{arom}), 7.35 (m, 1H, H_{arom}), 8.13 (m, 1H, H_{arom}), 8.18 (s, 1H, H_{arom}), 8.38 (d, J = 5.6, 1H, H_{py}), 8.46 (s, 1H, H_{arom}), 8.59 (s, 1H, H_{arom}), 8.77 (s, 1H, H_{arom}), 8.96 (s, 1H, NH), 9.67 (s, 1H, NH), 12.95 (s, 1H, NH); $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): -60.6, -123.7; LC-MS (m/z): LC-MS: 461.1 (M+H, 100), $rt = 2.44\text{min}$; HRMS (7.17min): m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3$ [M+H $^+$ 计算值: 461.09798; 实测值: 461.09771]。

[1744]

合成 169

[1745] 5-(三氟甲基)吡啶-3-基氨基甲酸丙-1-烯-2-基酯

[1746]



[1747] 将 5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 (883mg, 5.45mmol) 混悬于干燥的 THF (20mL) 中, 加入 N-甲基吡咯烷 (680 μL , 6.54mmol) 得到棕色混悬液。将混合物冷却至 0 $^\circ\text{C}$, 在 15min 内滴加入氯甲酸异丙稀酯 (715 μL , 6.54mmol)。使混悬液达到 RT, 并搅拌 4h。加入 EtOAc (60mL) 和 H_2O (10mL), 分离有机层, 用 50% 盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4)。滤过并挥干剩下棕色的油, 将其静置固化 (1.05g)。固体被吸收在 CH_2Cl_2 (4mL) 中, 并通过硅胶柱色谱纯化, 用 EtOAc 的 CH_2Cl_2 溶液 (6% \rightarrow 40%) 洗脱, 得到白色固体。收率: 600mg (45%)。

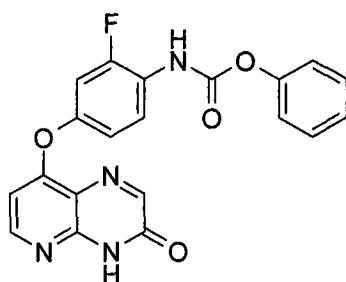
[1748] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.96 (s, 3H, CH_3), 4.78 (m, 1H, CH), 4.80 (m, 1H, CH), 8.27 (br, 1H, H_{arom}), 8.62 (br, 1H, H_{arom}), 8.86 (d, J = 5.5, 1H, H_{py}), 10.54 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 19.3, 102.1, 121.2, 123.5 (q, $J_{\text{FC}} = 272$), 125.1 (q, $J_{\text{FC}} = 31$), 135.8, 139.8 (q, $J_{\text{FC}} = 3.8$), 143.7, 151.3, 152.2; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm): -61.2; LC-MS (m/z): m/z 247.0 (M+H, 100), $rt = 4.49\text{min}$ 。

[1749]

合成 170

[1750] 2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸苯酯

[1751]



[1752] 在 Ar 下将干燥的吡啶 (125 μ L, 1.55mmol) 加至 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶并 [2,3-b] 吡嗪-3(4H)-酮 (307mg, 1.13mmol) 在干燥的 THF (20mL) 中的混悬液中, 将混合物冷却至 0 $^{\circ}$ C。在 5min 内滴加入氯甲酸苯酯 (170 μ L, 1.35mmol), 在 0 $^{\circ}$ C 下搅拌浅棕色混合物另外 5min, 之后使混合物温热至 RT, 并搅拌 150min。将带棕色的混合物浓缩至干, 得到的残留物用 EtOAc (60mL) 和 H₂O (30mL) 稀释。分离有机层并滤过 (80mg 的不纯产物)。滤液用饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。将有机层挥干, 重溶于 CH₂Cl₂, 并在 Biotage 25+M 柱上用 20% \rightarrow 100% 的 EtOAc 在 CH₂Cl₂ 中的溶液洗脱进行色谱处理, 得到白色固体的标题化合物。收率: 280mg (81%)。

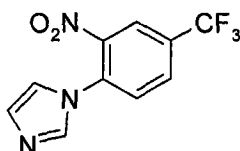
[1753] ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6.71 (d, J = 5.6, 1H, H_{py}), 7.09 (m, 1H, H_{arom}), 7.23 (d, J = 7.9, 2H, H_{arom}), 7.26 (t, J = 7.9, 1H, H_{arom}), 7.33 (m, 1H, H_{arom}), 7.43 (d, J = 7.9, 2H, H_{arom}), 7.75 (m, 1H, H_{arom}), 8.18 (s, 1H, H_{arom}), 8.39 (d, J = 5.6, 1H, H_{py}), 10.06 (s, 1H, NHBoc), 12.97 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 107.1, 108.6 (d, J_{FC} = 22.9), 116.1 (d, J_{FC} = 3.3), 118.6, 121.8, 122.9 (d, J_{FC} = 12.0), 125.5, 125.6 (br), 129.4, 145.6, 150.6, 151.3, 151.4 (br), 152.3, 152.4, 154.8 (d, J_{FC} = 245), 156.4, 160.0; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -119.2; LC-MS (m/z): 393.1 (M+H, 100), rt = 2.44min。

[1754]

合成 171

[1755] 1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑

[1756]



[1757] 将咪唑 (0.997g, 14.65mmol) 和叔-BuOK (1.722g, 15.35mmol) 的混合物在 Ar 下置于 100mL 中, 并溶解于干燥的 DMSO (15mL) 中, 得到无色溶液。5min 后, 在 30s 内加入 1-氟-2-硝基-4-(三氟甲基)苯 (2.04mL, 14.58mmol), 立即导致反应混和物变暗成黑色。同时注意到温度升高。在 RT 下搅拌黑色溶液 20min。加入冰水 (60mL) 和 EtOAc (50mL), 分离有机层, 水层用 20mL EtOAc 萃取两次。有机层用 H₂O (2x 30mL)、盐水洗涤, 干燥、滤过并挥干, 得到橙色油状的标题化合物。收率: 3.66g (97%)。

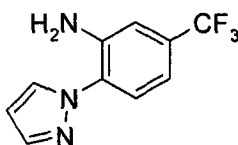
[1758] ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 7.14 (s, 1H, H_{arom}), 7.49 (s, 1H, H_{arom}), 7.97 (d, J = 8.4, 1H, H_{arom}), 7.99 (s, 1H, H_{arom}), 8.28 (d, J = 8.4, 1H, H_{arom}), 8.59 (s, 1H, H_{arom}); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 120.4, 122.7 (d, J_{FC} = 274), 122.9, 129.5 (d, J_{FC} = 34), 129.9, 130.0, 130.9, 133.4, 137.4, 144.5; ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -60.8; LC-MS (m/z): 258.1 (M+H, 100), rt = 1.37min。

[1759]

合成 172

[1760] 2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯胺

[1761]



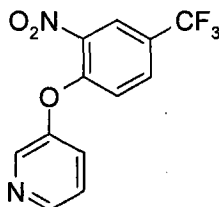
[1762] 1-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑 (1.80g, 7.00mmol) 在 EtOH(40mL) 中使用方法 C3, 在从己烷中结晶后得到白色结晶的标题化合物 760mg (48%)。

[1763] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz) :6.12 (s, 2H, NH_2), 6.56 (vt, J = 2.1, 1H, H_{arom}), 6.95 (dd, J = 8.3, $^4J_{\text{FH}} = 1.7$, 1H, H_{arom}), 7.24 (d, $^4J_{\text{FH}} = 1.7$, 1H, H_{arom}), 7.48 (d, J = 8.3, 1H, H_{arom}), 7.82 (d, J = 1.8, 1H, H_{arom}), 8.23 (d, J = 2.5, 1H, H_{arom}); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz) :106.9, 112.1, 112.9, 124.1 (d, $J_{\text{FC}} = 273$), 124.2, 127.4, 128.3 (d, $J_{\text{FC}} = 31.7$), 130.6, 140.5, 142.1; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm) : -60.8。

[1764] 合成 173

[1765] 3-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯氧基)吡啶

[1766]



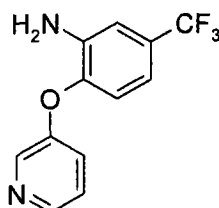
[1767] 将 1-氟-2-硝基-4-(三氟甲基)苯 (2.01g, 9.61mmol) 和 3-羟基吡啶 (0.923g, 9.71mmol) 在干燥的 DMF (15ml) 中的棕色溶液, 在 Ar 下用碳酸铯 (3.28g, 10.07mmol) 一次性处理, RT 下搅拌该棕色混合物 2h。加入 H_2O (50mL) 和 EtOAc (50mL), 分离有机层。水层用 EtOAc (2x30mL) 萃取。合并的有机层用 H_2O (3x40mL)、盐水 (40mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 滤过并浓缩至干得到淡黄色固体。收率: 2.62g (96%)。

[1768] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz) :7.33 (d, J = 8.7, 1H, H_{arom}), 7.53 (m, 1H, H_{arom}), 7.71 (m, 1H, H_{arom}), 8.04 (dd, J = 8.9, $^4J_{\text{FH}} = 2.3$, 1H, H_{arom}), 8.49 (d, $^4J_{\text{FH}} = 2.2$, 1H, H_{arom}), 8.52 (m, 1H, H_{arom}), 8.55 (d, J = 2.9, 1H, H_{arom}); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J(Hz) :120.7, 122.9 (d, $J_{\text{FC}} = 274$), 123.4, 124.3 (d, $J_{\text{FC}} = 33.9$), 125.0, 127.2, 131.7, 140.6, 141.6, 146.6, 151.3, 152.1; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm) : -60.4; LC-MS (m/z) :285.0 (M+H, 100), rt = 2.40min。

[1769] 合成 174

[1770] 2-(吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)苯胺

[1771]



[1772] 3-(2-硝基-4-(三氟甲基)苯氧基)吡啶 (594mg, 2.090mmol) 使用方法 C3 得到

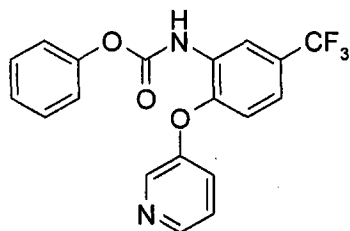
白色结晶固体的标题化合物。收率:501mg(94%)。

[1773] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 5.55 (s, 2H, NH_2), 6.83 (d, $J = 8.2$, 1H, H_{arom}), 6.94 (d, $J = 8.2$, 1H, H_{arom}), 7.13 (s, 1H, H_{arom}), 7.33 (m, 1H, H_{arom}), 7.39 (m, 1H, H_{arom}), 8.33 (m, 1H, H_{arom}), 8.37 (m, 1H, H_{arom}); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 111.7, 112.5, 119.7, 124.3 (d, $J_{\text{FC}} = 274$), 124.4, 124.5, 125.8 (d, $J_{\text{FC}} = 33.9$), 140.2, 141.0, 144.0, 144.1, 153.0; $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): -60.3; LC-MS m/z : 255.0 (M+H, 100), $rt = 2.26\text{min}$ 。

[1774] 合成 175

[1775] 2-(吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)苯基氨基甲酸苯酯

[1776]



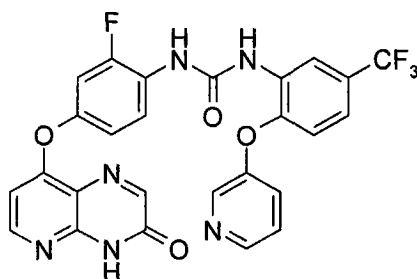
[1777] 2-(吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)苯胺 (263mg, 1.035mmol) 和吡啶 (108 μL , 1.341mmol) 在干燥的 THF (8mL) 中的黄色溶液, 在 0°C 下用 5min 的时间滴加氯甲酸苯酯 (156 μL , 1.242mmol) 进行处理。得到的黄色混悬液在 0°C 下再搅拌 5min, 然后使其温热至室温并搅拌 3h。黄色混悬液用棉花滤过, 用 Et_2O 洗涤, 并用 EtOAc 稀释。黄色溶液用饱和 NaHCO_3 水溶液 (30mL) 和 H_2O (30mL) 洗涤, 干燥并浓缩至干得到黄色油。柱纯化得到黄褐色固体。收率: 300mg (77%)。

[1778] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 6.90 (d, $J = 8.5$, 1H, H_{arom}), 7.23 (m, 2H, H_{arom}), 7.30 (m, 2H, H_{arom}), 7.42 (m, 4H, H_{arom}), 7.76 (br s, 1H, H_{arom}), 8.55 (m, 1H, H_{arom}), 8.64 (br s, 1H, NH); LC-MS (m/z): 375.0 (M+H, 100), $rt = 2.62\text{min}$ 。

[1779] 合成 176

[1780] 1-(2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)-3-(2-(吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)苯基)脲 (AA-093)

[1781]



[1782] 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮 (30.6mg, 0.112mmol) 和 60.6mM 的 2-(吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)苯基氨基甲酸苯酯 (1.6ml, 0.097mmol) 的溶液使用方法 F2。40h 后, 将混合物在硅胶上挥干, 上样于 Biotage 12+M 柱, 其用 40% -100% 在 DCM 中的 EtOAc 洗脱。收率: 4mg (7%)。

[1783] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 6.64 (d, $J = 5.6$, 1H, H_{py}), 7.02 (d, $J = 8.5$, 1H, H_{arom}), 7.07 (m, 1H, H_{arom}), 7.32 (m, 2H, H_{arom}), 7.53 (m, 1H, H_{arom}), 7.65 (m, 1H, H_{arom}), 8.15 (s,

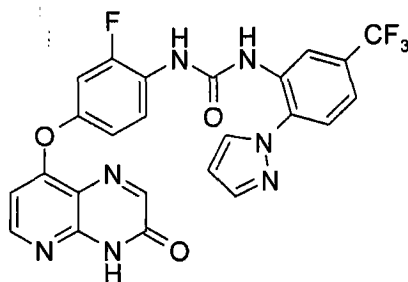
1H, H_{arom}), 8.26 (m, 1H, H_{arom}), 8.38 (d, $J = 5.6$, 1H, H_{arom}), 8.50 (m, 1H, H_{arom}), 8.58 (d, $J = 2.8$, 1H, H_{arom}), 8.74 (d, $J = 2.8$, 1H, H_{arom}), 9.36 (s, 1H, NH), 9.39 (s, 1H, NH), 12.88 (s, 1H, NH); LC-MS(m/z): 553.1 (M+H, 100), $rt = 2.63\text{min}$; HRMS(3.22min): $m/z C_{26}H_{16}F_4N_6O_4$ (M+H, 100)⁺ 计算值: 553.12419; 实测值: 553.12312。

[1784]

合成 177

[1785] 1-(2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-(2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-094)

[1786]



[1787] 方法 F4: 将 2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸苯酯 (36.3mg, 0.093mmol) 和 2-(1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯胺 (21.1mg, 0.093mmol) 的混合物溶解于干燥的 DMSO (250 μ L) 中, 在 60 $^{\circ}$ C 下搅拌得到的橙色溶液 7h。该溶液用 H₂O 稀释, 用 EtOAc 萃取, 并干燥有机层, 挥干。过柱 (DCM/EtOAc) 后得到的油用 EtOAc 研磨, 并收集得到的白色固体。收率: 11mg (23%)。

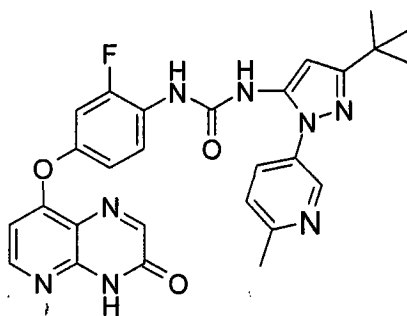
[1788] ¹H-NMR (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 6.67 (m, 2H, H_{arom}), 7.07 (m, 1H, H_{arom}), 7.31 (m, 1H, H_{arom}), 7.53 (m, 1H, H_{arom}), 7.69 (m, 1H, H_{arom}), 7.93 (s, 1H, H_{arom}), 8.04 (m, 1H, H_{arom}), 8.19 (s, 1H, H_{arom}), 8.35 (m, 1H, H_{arom}), 8.39 (m, 1H, H_{arom}), 8.59 (s, 1H, H_{arom}), 9.40 (s, 1H, H_{arom}), 9.52 (s, 1H, H_{arom}), 12.93 (s, 1H, H_{arom}); ¹⁹F-NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): -60.3, -122.1; LC-MS(m/z): 526.1 (M+H, 100), $rt = 2.54\text{min}$; HRMS(3.10min): $m/z C_{24}H_{15}F_4N_7O_3$ (M+H, 100)⁺ 计算值: 526.12453; 实测值: 526.12498。

[1789]

合成 178

[1790] 1-(3-叔-丁基-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-084)

[1791]



[1792] 65mg (0.17mmol) 的 2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基氨基甲酸苯酯和 45mg (0.2mmol) 的 3-叔-丁基-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-5-胺使用方法 F4 (Regan, J. 等人, J. Med. Chem. 2002, 45, 2994-3008)。得到 15mg、17%

收率的标题化合物。

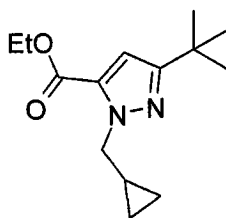
[1793] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm), J (Hz) : 1.31-1.28 (m, 9H), 3.33 (s, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.05 (dd, 1H, $J = 8.1, 2.0\text{Hz}$), 7.31 (dd, 1H, $J = 11.8, 2.0\text{Hz}$), 7.45 (d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.85 (dd, 1H, $J = 8.0, 3.3\text{Hz}$), 8.15 (t, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 8.18 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 8.62 (d, 1H, $J = 3.3\text{Hz}$), 8.90 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 12.93 (bs, 1H)。LC-MS (m/z) : 529.12 (M+H, 100)。HRMS : m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_8\text{O}$ (M+H, 100) 计算值 : 529.2106 ; 实测值 : 529.2095。

[1794] (XI) 通过 Curtius 重排生成脲

[1795] 合成 179

[1796] 3-叔-丁基-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

[1797]

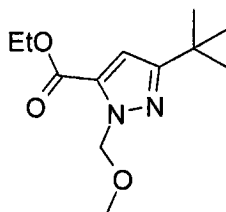


[1798] 方法 I : 3-叔-丁基-1H-吡唑-5-甲酸 (993mg, 5.06mmol)、碳酸铯 (2.71g, 8.32mmol) 在干燥的 DMF (10mL) 中的混合物, 在 Ar 下在 0°C 用 15min 时间滴加溴甲基环丙烷 (500 μl , 5.16mmol) 进行处理。然后使混合物温热至 RT, 并搅拌 5h。将混合物倾至水中, 并用 Et_2O 萃取, 合并的有机部分用水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 滤过并挥干得到残留物, 其接着过柱, 洗脱剂 : 40 \rightarrow 100% 在己烷中的 CH_2Cl_2 。收率 : 1.10g (87%) 的无色油。五小时反应时间。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz) : 0.32 (m, 2H, H 环丙基), 0.44 (m, 2H, H 环丙基), 1.25 (m, 10H, 叔-Bu+H 环丙基), 1.29 (t, $J = 7.1$, 3H, CH_3), 4.28 (m, 4H, $\text{NCH}_2+\text{OCH}_2$), 6.71 (s, 1H, H_{arom}) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz) : 3.2, 11.7, 14.0, 30.2, 31.6, 54.8, 60.6, 107.1, 131.4, 159.3, 159.4 ; LC-MS (m/z) : 251.1 (M+H, 100), $rt = 2.92\text{min}$ 。

[1799] 合成 180

[1800] 3-叔-丁基-1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

[1801]



[1802] 3-叔-丁基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (1078mg, 5.49mmol)、碳酸铯 (2.89g, 8.87mmol) 和氯(甲氧基)甲烷 (426 μl , 5.60mmol) 使用方法 I。16 小时反应时间。柱洗脱剂 : 0 \rightarrow 10% 在 CH_2Cl_2 中的 EtOAc 。收率 : 485mg (37%) 的无色油。

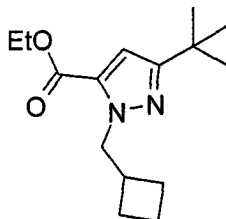
[1803] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz) : 1.26 (s, 9H, 叔-丁基), 1.30 (t, 3H, $J = 7.1$, CH_3), 3.22 (s, 3H, OCH_3), 4.29 (q, 2H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 5.64 (s, 2H, OCH_2N), 6.69 (s, 1H, H_{arom}) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz) : 14.0, 30.0, 31.7, 56.0, 60.8, 80.0, 108.7, 132.7, 158.9, 160.5 ; LC-MS (m/z) : 241.1 (M+H, 100), $rt = 2.67\text{min}$ 。

[1804]

合成 181

[1805] 3-叔-丁基-1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

[1806]



[1807] 3-叔-丁基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (1085mg, 5.53mmol)、碳酸铯 (2.89g, 8.87mmol) 和 (溴甲基) 环丁烷 (634 μ l, 5.64mmol) 使用方法 I。16 小时反应时间。柱洗脱剂: 40 \rightarrow 100% 在己烷中的 CH_2Cl_2 。收率: 0.98g (67%) 的无色油。

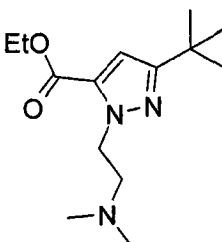
[1808] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.23 (s, 9H, 叔丁基), 1.29 (t, 3H, J = 7.1, CH_3), 1.76 (m, 4H, CH_2), 1.89 (m, 2H, CH_2), 2.69 (sept, 1H, J = 7.1, CH), 4.27 (q, 2H, J = 7.1, OCH_2CH_3), 4.45 (d, 2H, J = 7.1, NCH_2), 6.69 (s, 1H, H_{arom}); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 14.0, 17.7, 24.9, 30.2, 31.6, 35.7, 54.9, 60.5, 106.9, 131.6, 159.3 (两个重合的峰); LC-MS (m/z): 265.1 (M+H, 100), rt = 3.06min。

[1809]

合成 182

[1810] 3-叔-丁基-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

[1811]



[1812] 3-叔-丁基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (124mg, 0.632mmol)、碳酸铯 (624mg, 1.915mmol) 和 2-氯-N,N-二甲基乙胺盐酸盐 (96.8mg, 0.672mmol) 使用方法 I。48 小时反应时间。柱洗脱剂: 50 \rightarrow 100% 在 CH_2Cl_2 中的 EtOAc, 接着 0 \rightarrow 10% 在 EtOAc 中的 MeOH。收率: 103mg (61%) 的无色油。

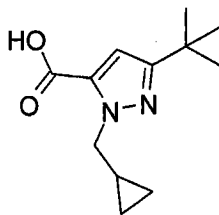
[1813] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.25 (s, 9H, 叔丁基), 1.31 (t, 3H, J = 7.1, CH_3), 2.15 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.60 (t, 2H, J = 6.9, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$), 4.29 (q, 2H, J = 7.1, OCH_2CH_3), 4.51 (t, 2H, J = 6.9, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$), 6.70 (s, 1H, H_{arom}); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm), J (Hz): 14.1, 30.2, 31.6, 45.1, 48.8, 58.7, 60.6, 107.0, 132.1, 159.2, 159.6; LC-MS (m/z): 268.2 (M+H, 100), 1.89min。

[1814]

合成 183

[1815] 3-叔-丁基-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸

[1816]



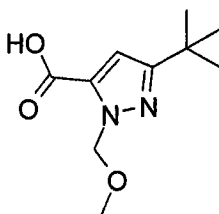
[1817] 方法 J: 将 3-叔-丁基-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (1.1g, 4.39mmol) 溶于 4 : 1 : 1 的 THF/MeOH/H₂O (总共 25mL M) 混合溶剂中, 加入氢氧化锂一水合物 (200mg, 4.7mmol), RT 下搅拌无色混合物 16h。接着挥去挥发性物质, 得到的固体重溶于 H₂O 中, 用 10% HCl 水溶液将溶液的 pH 调至 1。得到的乳状混合物用 EtOAc 萃取, 合并的有机部分用盐水洗涤, 干燥并浓缩至干得到白色结晶状固体。收率 : 0.82g (84%)。

[1818] ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz) : 0.32 (m, 2H, H 环丙基), 0.42 (m, 2H, H 环丙基), 1.24 (m, 10H, 叔-Bu+H 环丙基), 4.29 (d, 2H, J = 7.0, NCH₂), 6.66 (s, 1H, H_{arom}), 13.10 (br s, 1H, COOH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz) : 3.2, 11.8, 30.2, 31.6, 54.6, 107.1, 132.3, 159.2, 160.8; LC-MS (m/z) : 223.1 (M+H, 100), rt = 2.57min。

[1819] 合成 184

[1820] 3-叔-丁基-1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸

[1821]



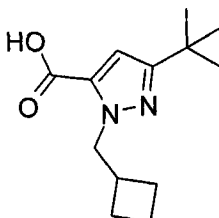
[1822] 3-叔-丁基-1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (485mg, 2.02mmol) 作为起始原料使用方法 J。收率 : 413mg (96%) 的白色结晶状固体。

[1823] ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz) : 1.25 (s, 9H, 叔-丁基), 3.21 (s, 3H, OCH₃), 5.64 (s, 2H, OCH₂N), 6.79 (s, 1H, H_{arom}), 13.30 (br s, 1H, COOH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz) : 30.1, 31.6, 56.0, 79.7, 108.7, 133.8, 160.3, 160.4; LC-MS (m/z) : 213.1 (M+H, 100), rt = 2.31min。

[1824] 合成 185

[1825] 3-叔-丁基-1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸

[1826]



[1827] 3-叔-丁基-1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (0.98g, 3.71mmol) 作为起始原料使用方法 J。收率 : 842mg (95%) 的白色结晶状固体。

[1828] ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz) : 1.23 (s, 9H, 叔-丁基), 1.76 (m, 4H, CH₂), 1.89 (m, 2H, CH₂), 2.69 (sept, 1H, J = 7.1, CH), 4.27 (q, 2H, J = 7.1, OCH₂CH₃), 4.45 (d, 2H, J = 7.1,

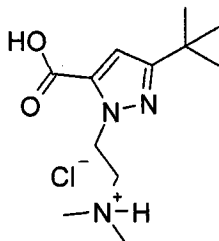
NCH₂), 6.64 (s, 1H, H_{arom}), 13.07 (br s, 1H, COOH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz) : 17.7, 24.9, 30.2, 31.5, 35.8, 54.7, 106.9, 132.6, 159.1, 160.8 LC-MS (m/z) : 237.1 (M+H, 100), rt = 2.74min.

[1829]

合成 186

[1830] 2-(3-叔-丁基-5-羧基-1H-吡唑-1-基)-N,N-二甲基乙基氯化铵

[1831]



[1832] 将 3-叔-丁基-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (98mg, 0.367mmol) 溶于 6M HCl (4mL, 24.00mmol) 水溶液, 无色溶液在 80°C 下加热 72h。真空挥去挥发性物质, 将得到的白色固体加 Et₂O 10mL 共挥发, 得到白色固体的标题化合物。收率: 100mg (99%)。

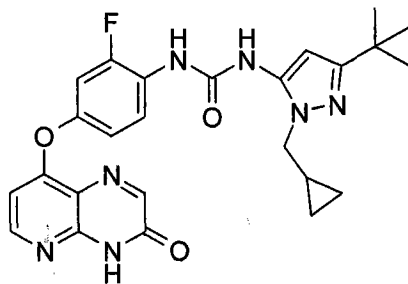
[1833] ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz) : 1.26 (s, 9H, 叔丁基), 2.78 (d, 6H, J = 4.8, CH₂CH₂N⁺H(CH₃)₂), 3.50 (q, 2H, J = 5.3, CH₂CH₂NMe₂), 4.82 (t, 2H, J = 6.6, CH₂CH₂NMe₂), 6.78 (s, 1H, H_{arom}), 10.66 (br s, 1H, COOH); LC-MS (m/z) : 240.2 (M+H, 100), rt = 1.56min.

[1834]

合成 187

[1835] 1-(3-叔-丁基-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-097)

[1836]



[1837] 方法 F5: 将 3-叔-丁基-1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸 (51mg, 0.229mmol) 置于 Ar 下, 接着加入干燥的三乙胺 (30uL, 0.23mmol) 和干燥的 DMF (1mL)。将混合物冷却至 0°C, 一次性加入 DPPA (1 当量), 在 0°C 下搅拌该溶液另外 30min, 然后在 RT 下搅拌 1h。然后, 一次性加入 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮 (31.9mg, 0.117mmol), 将溶液加热至 100°C 45min。接着将得到的黄色溶液冷却至 RT, 用 EtOAc 稀释。有机层用 H₂O、0.1M 枸橼酸、饱和 NaHCO₃ 水溶液、盐水洗涤, 干燥, 浓缩至干得到黄色固体。加入 Et₂O, 所得混合物超声 10min, 静置。滤出沉淀并用 Et₂O 洗涤得到所需的脲。收率: 35mg (62%) 的白色固体。

[1838] ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz) : 0.35 (m, 2H, H 环丙基), 0.47 (m, 2H, H 环丙基), 1.24 (m, 10H, 叔-Bu+H 环丙基), 3.84 (d, 2H, J = 6.7, NCH₂), 6.12 (s, 1H, H_{吡唑}), 6.66 (d, J = 5.6, 1H, H_{Py}), 7.07 (m, 1H, H_{arom}), 7.34 (m, 1H, H_{arom}), 8.20 (m, 2H, H_{arom}), 8.38 (d, J = 5.6,

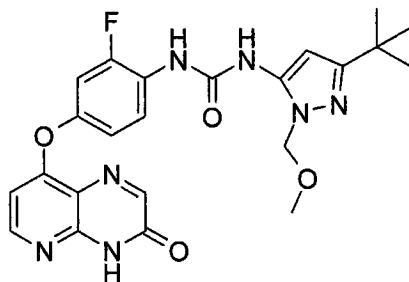
1H, H_{py}), 8.80 (br s, 1H, NH), 8.85 (br s, 1H, NH), 12.93 (br s, 1H, NH); ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm): -125.0; LC-MS (m/z): 492.1 (M+H, 100), 2.54min; HRMS (3.10min): m/z C₂₅H₂₇FN₇O₃ (M+H, 100)⁺ 计算值: 492.21539; 实测值: 492.21664。

[1839]

合成 188

[1840] 1-(3-叔-丁基-1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-098)

[1841]



[1842] 使用 3-叔-丁基-1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸 (49.5mg, 0.233mmol) 和 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮 (31.9mg, 0.117mmol), 采用方法 F5。收率: 45mg (80%) 的白色固体。

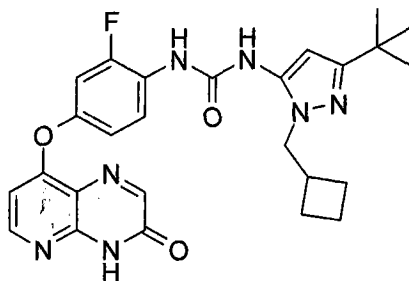
[1843] ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.24 (s, 9H, 叔-丁基), 3.25 (s, 3H, OCH₃), 5.28 (s, 2H, OCH₂N), 6.26 (s, 1H, H_{arom}), 6.67 (d, J = 5.6, 1H, H_{py}), 7.07 (m, 1H, H_{arom}), 7.34 (m, 1H, H_{arom}), 8.22 (m, 2H, H_{arom}), 8.38 (d, J = 5.6, 1H, H_{py}), 9.01 (br s, 1H, NH), 9.11 (br s, 1H, NH), 12.93 (br s, 1H, NH); ¹³C-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 30.1, 31.8, 55.7, 77.5, 93.1, 106.5, 108.5 (d, J_{FC} = 22.9), 116.5 (d, J_{FC} = 3.3), 118.4, 121.5, 124.9 (d, J_{FC} = 12.0), 137.6, 145.5, 148.5 (d, J_{FC} = 10.4), 150.9, 151.2, 152.2, 152.3 (d, J_{FC} = 245), 156.5, 159.9, 160.5; LC-MS (m/z): 482.1 (M+H, 100), 2.48min; HRMS (3.05min): m/z C₂₃H₂₄FN₇NaO₄ [M+Na]⁺ 计算值: 504.17660; 实测值: 504.17641。

[1844]

合成 189

[1845] 1-(3-叔-丁基-1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-099)

[1846]



[1847] 使用 3-叔-丁基-1-(环丁基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸 (78.5mg, 0.332mmol) 和 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮 (41mg, 0.151mmol), 采用方法 F5。收率: 50mg (60%) 的白色固体。

[1848] ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 1.22 (s, 9H, 叔-丁基), 1.82 (m, 4H, CH₂), 1.98 (m, 2H, CH₂), 2.72 (sept, 1H, J = 7.1, CH), 3.96 (d, 2H, J = 7.1, NCH₂), 6.11 (s, 1H,

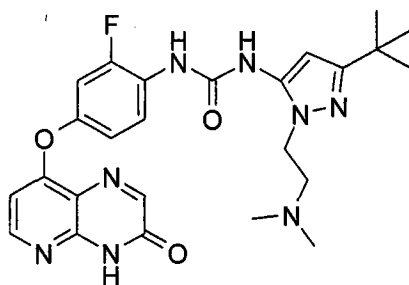
H_{arom}), 6.66 (d, $J = 5.6$, 1H, H_{py}), 7.07 (m, 1H, H_{arom}), 7.33 (m, 1H, H_{arom}), 8.21 (m, 2H, H_{arom}), 8.38 (d, $J = 5.6$, 1H, H_{py}), 8.79 (br s, 1H, NH), 8.83 (br s, 1H, NH), 12.93 (br s, 1H, NH); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 16.4, 23.9, 29.0, 30.4, 33.7, 50.5, 91.7, 105.2, 107.1 (d, $J_{\text{FC}} = 22.4$), 115.2, 117.0, 120.2, 123.7 (d, $J_{\text{FC}} = 10.7$), 134.8, 144.2, 147.1 (d, $J_{\text{FC}} = 10.3$), 149.8, 150.0, 150.8, 150.9 (d, $J_{\text{FC}} = 245$), 155.1, 157.3, 159.2。LC-MS(m/z): 507.1 (M+H, 100), 2.65min; HRMS (3.24min): m/z $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_7\text{NaO}_3$ [M+Na] $^+$ 计算值: 528.21299; 实测值: 528.21311。

[1849]

合成 190

[1850] 1-(3-叔-丁基-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-5-基)-3-(2-氟-4-(3-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,2-b]吡嗪-8-基氧基)苯基)脲 (AA-100)

[1851]



[1852] 使用 3-叔-丁基-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-5-甲酸盐 (89mg, 0.323mmol) 和 8-(4-氨基-3-氟苯氧基)-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3(4H)-酮 (41mg, 0.151mmol), 采用方法 F5。使用两当量的三乙胺, 未进行枸橼酸洗涤。收率: 34mg (41%) 的橙色固体。

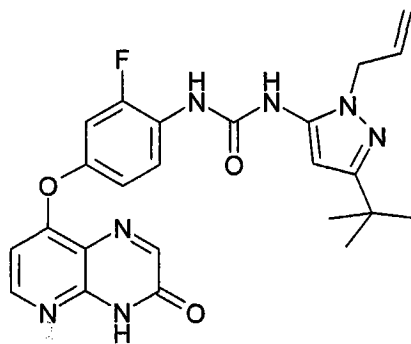
[1853] ^1H -NMR (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 1.21 (s, 9H, 叔-丁基), 2.24 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.68 (t, 2H, $J = 6.8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$), 4.04 (t, 2H, $J = 6.8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$), 6.10 (s, 1H, pyzH), 6.64 (d, $J = 5.6$, 1H, pyrH), 7.06 (m, 1H, H_{arom}), 7.33 (m, 1H, H_{arom}), 8.16 (m, 2H, H_{arom}), 8.37 (d, $J = 5.6$, 1H, pyrH), 8.89 (br s, 1H, NH), 9.05 (br s, 1H, NH), 12.92 (br s, 1H, NH); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 30.3, 31.8, 45.0, 45.5, 57.8, 93.7, 106.5, 108.5 (d, $J_{\text{FC}} = 22.4$), 116.4, 118.4, 122.1, 124.9 (d, $J_{\text{FC}} = 10.7$), 136.6, 145.5, 148.7 (d, $J_{\text{FC}} = 10.3$), 151.2, 151.6, 152.2, 152.5 (d, $J_{\text{FC}} = 245$), 156.5, 159.0, 160.5; ^{19}F -NMR (DMSO- d_6), δ (ppm): -124.5; LC-MS (1.90min): m/z 509.1 (M+H, 100); HRMS (3.24min): m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{FN}_8\text{O}_3$ (M+H, 100) $^+$ 计算值: 509.24194; 实测值: 509.24249。

[1854]

合成 191

[1855] 5-[(4-氨基-2-氟苯基-氧基)-羰基氨基-5-(1-N-烯丙基-3-叔丁基-咪唑基)]-吡啶-[2,3]-3-吡嗪-2-酮 (AA-095)

[1856]



[1857] 34mg(0.13mmol) 的 5-(4-氨基-2-氟-苯基-氧基)-吡啶-[2,3]-吡嗪-2-酮和 0.26mmol 的 1-N-烯丙基-3-叔丁基-咪唑基-5-异氰酸酯使用方法 F2, 得到 38mg(收率, 42%) 的所需产物。

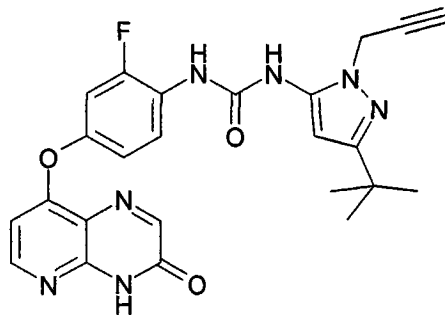
[1858] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : δ 4.59(d, 2H, J = 2.5Hz), 4.90(d, 1H, J = 18.6Hz), 5.15(d, 1H, J = 10.3Hz), 5.92-6.00(m, 1H), 6.15(s, 1H_{pyz}), 6.64(d, 1H, J = 5.7Hz), 7.05(d, 1H, J = 8.6Hz), 7.34(d, 2H, J = 11.7Hz), 8.18(s, 1H_{吡嗪}), 8.20(t, 1H, J = 9.1Hz), 8.37(d, 1H, J = 5.7Hz), 8.81(s, 1H, NH), 8.86(s, 1H, NH), 12.95(s, 1H, NH)。LC-MS(m/z) : m/z : 478.1 (M+H, 100)⁺, rt = 2.51min; HRMS : (M+Na)⁺C₂₄H₂₄FN₇O₃Na 计算值 : 500.1817, 实测值 : 500.1816。

[1859]

合成 192

[1860] 5-[(4-氨基-2-氟苯基-氧基)-羰基氨基-5-(1-N-丙炔基-3-叔丁基-咪唑基)]-吡啶-[2,3]-3-吡嗪-2-酮 (AA-096)

[1861]



[1862] 35mg(0.13mmol) 的 5-(4-氨基-2-氟-苯基-氧基)-吡啶-[2,3]-吡嗪-2-酮和 0.2mmol 的 1-N-丙炔基-3-叔丁基-咪唑基-5-异氰酸酯使用方法 F2, 得到 49mg(收率, 80%) 的所需产物。

[1863] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz) : δ 4.82(s, 2H), 6.15(s, 1H_{吡嗪}), 6.65(d, 1H, J = 5.7Hz), 7.06(d, 1H, J = 8.7Hz), 7.35(d, 2H, J = 11.7Hz), 8.18(s, 1H_{吡嗪}), 8.20(t, 1H, J = 9.1Hz), 8.37(d, 1H, J = 5.7Hz), 8.91(s, 1H, NH), 9.02(s, 1H, NH), 12.95(s, 1H, NH)。LC-MS(m/z) : 476.1 (M+H, 100), rt = 2.41min; HRMS : (M+H, 100)+C₂₄H₂₂FN₇O₃ 计算值 476.1841, 实测值 : 476.1844。

[1864] 生物学方法

[1865] 生物学方法-DELFA 激酶试验

[1866] 按照以下方案通过激酶试验进行化合物评估。

[1867] 制备以下试剂 :

[1868] DELFIA 激酶缓冲液 (DKB) :

[1869]

试剂	储备浓度	每 mL 体积 (μL)	每 10 mL 板体积(μL)
20 mM MOPS pH 7.2	0.2 M	100	1000
0.5 M EGTA pH 8.0	0.5 M	10	100
10 mM MgCl₂	1 M	10	100
0.1% β-巯基乙醇	-	1	10
25 mM β-甘油磷酸	0.5 M	50	500
水	100%	829	8290

[1870] MOPS = 3-[N-吗啉代]丙磺酸 (Sigma M3183)。

[1871] EGTA = 乙二醇 - 双 (2-氨基乙醚) - N, N, N', N' - 四乙酸 (Sigma E3889)。

[1872] DKB1 (具有 B-RAF 和 MEK 蛋白的 DKB) :

[1873] 合并 4950 μL 的 DKB 和 50 μL 的 2.5mg/ml GST-MEK 储备液 (得到每 40 μL 含 1mg 的 MEK 溶液)。然后加入 22.5 μL 的 B-RAF 得到每 40 μL 含 ~ 0.2 μL 的 B-RAF。

[1874] DKB2 (具有 MEK 蛋白的 DKB) :

[1875] 合并 4950 μL 的 DKB 和 50 μL 的 2.5mg/ml GST-MEK 储备液 (得到每 40 μL 含 1mg 的 MEK 溶液)。使用 500 μL 的该溶液用作吹出点 (BO) 和空载体 (EV) 对照。

[1876] ATP :

[1877] 100mM 储备液, 稀释至 500 μM 得到试验用的 100 μM 终浓度。抑制剂 (受试化合物) :

[1878] 100mM 储备液, 在药物板上用 DMSO 稀释至 10、3、1、0.3、0.1、0.03、0.01、0.003、0.001、0.0003、0.0001mM, 在试验中得到如下浓度 : 100、30、10、3、1、0.3、0.1、0.03、0.01、0.003、0.001 μM 。

[1879] 一抗 :

[1880] 磷酸化 -MEK1/2CST#9121S 在 DELFIA 测定缓冲液 (AB) 中 1 : 1000 稀释。在使用前, 室温下在 AB 中预孵育抗体 30 分钟。

[1881] 二抗 :

[1882] 抗 - 兔 - Eur (铈) 标记的二抗 Perkin Elmer#AD0105 用 DELFIA 测定缓冲液 (AB) 1 : 1000 稀释。在使用前, 室温下在 AB 中预孵育抗体 30 分钟。(一抗与二抗一起孵育。)

[1883] 吐温 :

[1884] 0.1% 吐温 20 水溶液。

[1885] 测定缓冲液 :

[1886] DELFIA 测定缓冲液 Perkin Elmer#4002-0010。

[1887] 强化溶液 :

- [1888] DELFIA 增强液 Perkin Elmer#4001-0010。
- [1889] 测定板：
- [1890] 96 孔谷胱甘肽 - 涂覆的黑色平板 Perbio#15340。
- [1891] 方法：
- [1892] 1. 用 5% 牛奶的 TBS 溶液预封闭各孔达 1 小时。
- [1893] 2. 用 200 μ L TBS 洗涤小孔, 共 3 次。
- [1894] 3. 向板子中加入 40 μ L 的 DKB1 (对于所有抑制剂 (受试化合物) 孔)、DMSO 对照和任选的其它对照化合物。
- [1895] 4. 向板子中加入 40 μ L DKB2 (对于 B0 和 EV 孔)。
- [1896] 5. 按照所需的板子安排, 各孔加入 0.5 μ L/ 孔的抑制剂 (受试化合物)。
- [1897] 6. 向基质对照孔加入 0.5 μ L DMSO。
- [1898] 7. 向 B0 和 EV 孔加入 2 μ L B-RAF。
- [1899] 8. 在室温下与抑制剂 (受试化合物) 预孵育 10 分钟, 同时振摇。
- [1900] 9. 加入 10 μ L 500 μ M ATP 在 DKB 中的储备液, 得到 100 μ M 试验浓度。
- [1901] 10. 用 TopSeal 密封平板, 于室温孵育 45 分钟, 同时振摇。
- [1902] 11. 用 200 μ L 0.1% 吐温 20/ 水洗涤平板 3 次, 以终止反应。
- [1903] 12. 每孔加入 50 μ L 抗体混合物, 于室温孵育 1 小时, 同时振摇。
- [1904] 13. 用 200 μ L 0.1% 吐温 20/ 水洗涤平板 3 次。
- [1905] 14. 每孔加入 100 μ L DELFIA 强化溶液, 用箔覆盖, 于室温孵育 30 分钟, 同时振摇。
- [1906] 15. 利用铈方法在 Victor 上读数。
- [1907] 从全部数值中减去空白 (空载体) 的数值。DMSO 对照设定为 100% 活性, 测定点 (响应) 计算值以 DMSO 对照的百分数表示。数据使用 Graphpad Prism 软件绘图, 使用可变斜率 S 形剂量 - 反应方程 ($Y = \text{底} + (\text{顶} - \text{底}) / (1 + 10^{((\text{LogEC50} - X) * \text{Hill 斜率}))}$), 其中 X 是浓度的对数。Y 是反应)。通过这一方法产生的 IC50 是产生在饱和与零 - 效应平台之间的对照荧光中间值的百分数的药物浓度。通常进行三次独立测定, 报告 IC50 的均值。
- [1908] 生物学方法 - 基于细胞的磷酸化 - ERK 试验
- [1909] 按照下列方案进行基于细胞的试验来评估化合物。
- [1910] 第 0 天：
- [1911] 在 96 孔板中接种 16,000 细胞 / 孔至 99 μ L 培养基中。
- [1912] 第 1 天：
- [1913] 1. 向细胞中加入 1 μ L 抑制剂 (总计 1 μ L 溶液)。
- [1914] 2. 在 37 $^{\circ}$ C 下将细胞与受试化合物孵育 6 小时。
- [1915] 3. 从全部小孔中吸去溶液。
- [1916] 4. 用 100 μ L/ 孔的 4% 甲醛 / 0.25% Triton X-100 PBS 固定细胞。
- [1917] 5. 在 4 $^{\circ}$ C 下孵育平板 1 小时。
- [1918] 6. 吸去固定溶液, 每孔加入 300 μ L TBS。
- [1919] 7. 平板在 4 $^{\circ}$ C 下放置过夜。
- [1920] 第 2 天：
- [1921] 1. 用 200 μ L/ 孔 PBS 洗涤平板 2 次。

- [1922] 2. 用 100 μ L 5%奶粉的 TBS 溶液封闭。
- [1923] 3. 在 37°C 下孵育平板达 20 分钟。
- [1924] 4. 用 0.1%吐温 /H₂O 洗涤平板 2 次。
- [1925] 5. 向每孔加入 50 μ L 在 5%奶粉 /TBS 中稀释的 3 μ g/mL 一抗 pERK (Sigma 公司 M8159)。
- [1926] 6. 在 37°C 下孵育平板达 2 小时。
- [1927] 7. 用 0.1%吐温 /H₂O 洗涤平板 3 次。
- [1928] 8. 向每孔加入 50 μ L 0.45 μ g/mL 钼标记的二抗的抗鼠抗体 (Perkin Elmer)。
- [1929] 9. 在 37°C 下孵育平板 1 小时。
- [1930] 10. 用 0.1%吐温 /H₂O 洗涤平板 3 次。
- [1931] 11. 向每孔加入 100 μ L 强化溶液 (Perkin Elmer)。
- [1932] 12. 平板于室温放置约 10 分钟,然后轻微振摇平板。
- [1933] 13. 在 Victor2 中读取钼的时间分辨荧光值。
- [1934] 14. 用 0.1%吐温 /H₂O 洗涤平板 2 次。
- [1935] 15. 通过加入 200 μ L/孔的溶液,用 BCA (Sigma 公司) 测定蛋白质浓度。
- [1936] 16. 在 37°C 下孵育平板 30 分钟。
- [1937] 17. 在平板读数器中读取 570nm 下的吸光度。
- [1938] 注意,用计数值除以吸光度从而使钼的计数值根据蛋白质水平归一化。
- [1939] 从全部数值中减去空白 (无细胞) 值。DMSO 对照值设定为 100%活性,试验点 (反应) 以 DMSO 对照的百分数进行计算。数据使用 Graphpad Prism 软件绘图,使用可变斜率 S 形剂量 - 反应方程 ($Y = \text{底} + (\text{顶} - \text{底}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Hill 斜率}))}$), 其中 X 是浓度的对数。Y 是反应)。通过这一方法产生的 IC₅₀ 是产生在饱和平台与零 - 效应平台之间的对照荧光中间值的百分数的药物浓度。通常进行三次独立测定,报告 IC₅₀ 的均值。
- [1940] 生物学方法 - SRB 细胞增殖试验 (SRB GI₅₀)
- [1941] WM266.4 黑素瘤细胞在 37°C 下、在 5% CO₂ 的水饱和空气中,按照常规在 DMEM/10% 胎牛血清中进行培养。通过在汇合之前进行传代培养 (3-5 天间隔),将培养物维持在指数生长期。用 5mL 市售胰蛋白酶 EDTA 处理,收获 80cm² 组织培养瓶,制备单细胞混悬液。5 分钟后,将脱离的细胞与 5mL 完全补充的培养基混合,离心沉淀 (1000rpm, 7 分钟)。吸去上清液后,将细胞沉淀物重新混悬在 10mL 新鲜培养基中,通过 19 号针头抽吸全部体积上 / 下 5 次使细胞完全解聚。利用血细胞计数器测定细胞的浓度 (1/10 稀释)。制备对于所进行实验的次数而言至少 2- 倍过量的适宜体积 (通常为 100-200ml);将细胞混悬液稀释至 10,000/mL,用可编程 8- 通道蠕动泵以 100 μ L/孔分配至 96 孔板,得到 1000 个细胞 / 孔,第 12 列留为空白。将平板放回培养箱 24 小时,以使细胞重新附着。
- [1942] 将受试化合物制成 20mM 在二甲亚砜中的溶液。将等分试样 (200 μ L) 稀释在 20mL 培养基中,得到 200 μ M,通过每次转移 5mL 至 10mL 中,进行 10 次 3 倍系列稀释。采用 8- 通道移液枪向孔中加入各次稀释的等分试样 (100 μ L),从而达到最终的又一次 2 倍稀释,得到 100 μ M 至 0.005 μ M 范围的剂量。第 11 列仅接收空白培养基。每种化合物测定一式四份,每份是四个小孔的平均值,每种化合物为两块平板。
- [1943] 再生长 6 天后,倒空平板,在冰上使细胞在 10%三氯乙酸中固定 10 分钟。在自来

水中充分洗涤后,将平板干燥,加入 50 μ L 0.1% 磺基罗丹明-B(sulphorhodamine-B) 在 1% 乙酸中的溶液,于室温染色 10 分钟。倒出染料,在 1% 乙酸流下充分洗涤平板,从而除去未结合的染料,并干燥。加入 150 μ L Tris 缓冲液 pH 8,然后在平板振荡器上振摇 10 分钟(约 500rpm),使所结合的染料溶于溶液中。利用平板读数器测定各孔在 540nm 的吸光度(与存在的细胞数成比例)。

[1944] 将 A-D 和 E-H 行的结果平均后减去空白值(第 12 列),结果以未经处理值(第 11 列)的百分比表示。将如此推导的 10 个数值(一式四份)对药物浓度的对数作图,通过非线性回归的四参数逻辑方程进行分析,如果检验需要的话则设置系统规定参数。通过该方法得到的 GI_{50} 是指产生了在饱和平台与零效应平台之间半数的对照 A_{540} 百分比的药物浓度。

[1945] 生物学结果

[1946] 在如上所述的“DELFI A 激酶试验”中测试了以下化合物:AA-001 至 AA-056。

[1947] 以下化合物具有低于 1.0 μ M 的 IC₅₀ BRAF:

[1948] AA-001, AA-002, AA-003, AA-004, AA-005, AA-006, AA-007, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-012, AA-013, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-020, AA-021, AA-022, AA-023, AA-024, AA-025, AA-026, AA-027, AA-028, AA-029, AA-030, AA-031, AA-032, AA-034, AA-037, AA-038, AA-039, AA-042, AA-044, AA-045, AA-046, AA-047, AA-048, AA-049, AA-050, AA-051, AA-052, AA-053, AA-054, AA-055, AA-056。

[1949] 另外,在如上所述的“DELFI A 激酶试验”中测试了以下化合物:AA-001 至 AA-098。

[1950] 以下化合物具有低于 0.1 μ M 的 IC₅₀ BRAF:

[1951] AA-002, AA-003, AA-004, AA-005, AA-006, AA-007, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-014, AA-015, AA-017, AA-018, AA-019, AA-020, AA-021, AA-023, AA-024, AA-025, AA-026, AA-027, AA-028, AA-029, AA-032, AA-044, AA-045, AA-047, AA-048, AA-050, AA-051, AA-052, AA-054, AA-060, AA-061, AA-062, AA-063, AA-064, AA-065, AA-067, AA-069, AA-072, AA-074, AA-075, AA-079, AA-080, AA-086, AA-087, AA-088, AA-093, AA-094, AA-095, AA-096, AA-097, AA-098。

[1952] 以下化合物具有至少 0.1 μ M、并低于 1.0 μ M 的 IC₅₀ BRAF:

[1953] AA-001, AA-012, AA-013, AA-016, AA-022, AA-030, AA-031, AA-033, AA-034, AA-035, AA-037, AA-038, AA-039, AA-040, AA-041, AA-042, AA-043, AA-046, AA-049, AA-053, AA-055, AA-056, AA-057, AA-058, AA-059, AA-066, AA-068, AA-071, AA-076, AA-077, AA-078, AA-081, AA-082, AA-083, AA-084, AA-085, AA-089, AA-090, AA-091, AA-092。

[1954] 一种化合物,化合物 AA-016 具有 0.252 μ M 的 IC₅₀ BRAF。

[1955] ***

[1956] 在如上所述的“基于细胞的磷酸化-ERK 试验”中测试了以下化合物:AA-001 至 AA-056。

[1957] 以下化合物具有低于 10 μ M 的 IC₅₀ pERK:

[1958] AA-001, AA-002, AA-003, AA-004, AA-005, AA-006, AA-007, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-013, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-020, AA-021, AA-022, AA-023, AA-024, AA-025, AA-026, AA-027, AA-028, AA-029, AA-031, AA-033, AA-034,

AA-035, AA-036, AA-037, AA-038, AA-039, AA-040, AA-041, AA-043, AA-044, AA-045, AA-046, AA-050, AA-051, AA-052, AA-053, AA-054。

[1959] 另外,在如上所述的“基于细胞的磷酸化 -ERK 试验”中测试了以下化合物:AA-001 至 AA-099。

[1960] 以下化合物具有低于 $1.0 \mu\text{M}$ 的 $\text{IC}_{50}\text{pERK}$:

[1961] AA-003, AA-006, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-023, AA-024, AA-025, AA-026, AA-028, AA-031, AA-033, AA-034, AA-035, AA-036, AA-040, AA-041, AA-051, AA-052, AA-053, AA-057, AA-059, AA-060, AA-061, AA-062, AA-063, AA-064, AA-065, AA-066, AA-067, AA-071, AA-072, AA-073, AA-074, AA-075, AA-077, AA-078, AA-079, AA-080, AA-081, AA-084, AA-085, AA-087, AA-088, AA-089, AA-090, AA-091, AA-093, AA-094, AA-095, AA-096, AA-097, AA-099。

[1962] 以下化合物具有至少 $1.0 \mu\text{M}$ 、并低于 $10 \mu\text{M}$ 的 $\text{IC}_{50}\text{pERK}$:

[1963] AA-001, AA-002, AA-004, AA-005, AA-007, AA-013, AA-020, AA-021, AA-022, AA-027, AA-029, AA-037, AA-038, AA-039, AA-043, AA-044, AA-045, AA-046, AA-050, AA-054, AA-058, AA-069, AA-070, AA-076, AA-083, AA-086, AA-092, AA-098。

[1964] 一种化合物,化合物 AA-016 具有 $0.096 \mu\text{M}$ 的 $\text{IC}_{50} \text{ppERK}$ 。

[1965] ***

[1966] 在如上所述的“SRB 细胞增殖试验”中测试了以下化合物:AA-001 至 AA-036 和 AA-038 至 AA-056。

[1967] 以下化合物具有低于 $10 \mu\text{M}$ 的 $\text{GI}_{50} \text{SRB}$:

[1968] AA-001, AA-002, AA-003, AA-004, AA-005, AA-006, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-013, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-020, AA-021, AA-022, AA-023, AA-024, AA-025, AA-026, AA-027, AA-028, AA-029, AA-030, AA-031, AA-032, AA-033, AA-034, AA-035, AA-036, AA-037, AA-038, AA-039, AA-040, AA-041, AA-042, AA-043, AA-044, AA-045, AA-046, AA-047, AA-048, AA-049, AA-050, AA-051, AA-052, AA-053, AA-054, AA-056。

[1969] 另外,在如上所述的“SRB 细胞增殖试验”中测试了以下化合物:AA-001 至 AA-036 和 AA-038 至 AA-099。

[1970] 以下化合物具有低于 $1.0 \mu\text{M}$ 的 $\text{GI}_{50} \text{SRB}$:

[1971] AA-005, AA-006, AA-008, AA-009, AA-010, AA-011, AA-014, AA-015, AA-016, AA-017, AA-018, AA-019, AA-023, AA-024, AA-027, AA-028, AA-031, AA-033, AA-034, AA-035, AA-038, AA-040, AA-041, AA-051, AA-052, AA-053, AA-056, AA-057, AA-059, AA-060, AA-061, AA-062, AA-063, AA-064, AA-065, AA-066, AA-067, AA-071, AA-073, AA-074, AA-075, AA-077, AA-078, AA-079, AA-080, AA-081, AA-084, AA-085, AA-087, AA-088, AA-089, AA-090, AA-091。

[1972] 以下化合物具有至少 $1.0 \mu\text{M}$ 、并低于 $10 \mu\text{M}$ 的 $\text{GI}_{50} \text{SRB}$:

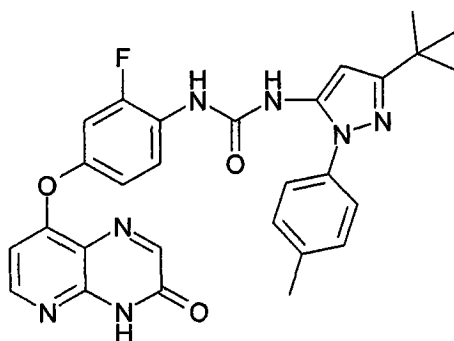
[1973] AA-001, AA-002, AA-003, AA-004, AA-007, AA-012, AA-013, AA-020, AA-021, AA-022, AA-025, AA-026, AA-029, AA-030, AA-032, AA-036, AA-039, AA-042, AA-043, AA-044, AA-045, AA-046, AA-047, AA-048, AA-049, AA-050, AA-054, AA-055, AA-058, AA-068, AA-069, AA-070, AA-072, AA-076, AA-083, AA-086, AA-092, AA-093, AA-094, AA-095, AA-096, AA-097, AA-098, AA-099。

[1974] 一种化合物, 化合物 AA-016 具有 0.062 μ M 的 GI50 SRB。

[1975] 体内研究 1

[1976] AA-018 未确立的 (Non-Established) 5mg/kg/ 日腹腔注射

[1977]

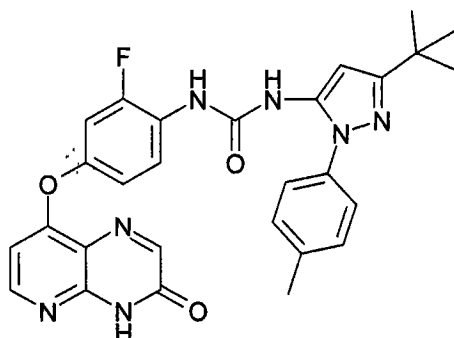


[1978] 10^7 A375M 人体黑素瘤细胞以 0.2mL 混悬液皮下接种在雌性 Cr1:CD1-Foxn1nu 无胸腺小鼠的右肋腹部。第二天, 开始用受试化合物处理。受试化合物在 DMSO : 注射用盐水中的混悬液 1 : 19 (v : v) 以 10mL/kg 体重腹腔注射。每天处理一次持续处理 24 个剂量。结果示于图 1。

[1979] 体内研究 2

[1980] AA-018 未确立的 10mg/kg/ 日腹腔注射

[1981]

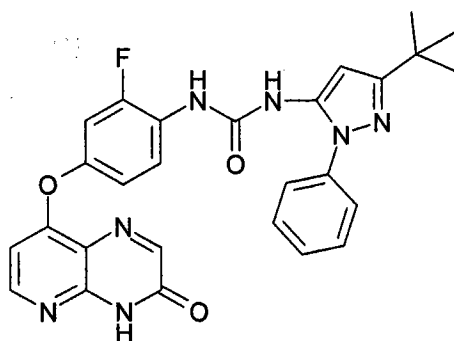


[1982] 10^7 A375M 人体黑素瘤细胞以 0.2mL 混悬液皮下接种在雌性 Cr1:CD1-Foxn1nu 无胸腺小鼠的右肋腹部。第二天, 开始用受试化合物处理。在 DMSO : 注射用盐水中的混悬液 1 : 19 (v : v) 以 10mL/kg 体重腹腔注射。每天处理一次持续处理 18 个剂量。然后观察动物直至处理结束。结果示于图 2。

[1983] 体内研究 3

[1984] AA-019 未确立的 5mg/kg/ 日腹腔注射

[1985]

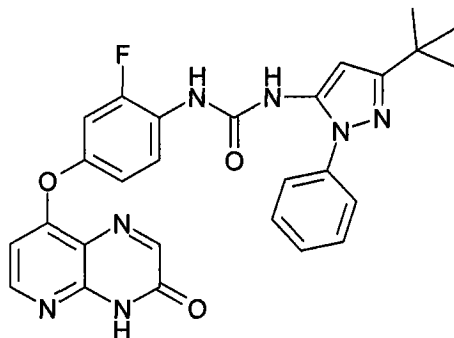


[1986] 10^7 A375M 人体黑素瘤细胞以 0.2mL 混悬液皮下接种在雌性 Cr1:CD1-Foxn1nu 无胸腺小鼠的右肋腹部。第二天,开始用受试化合物处理。在 DMSO : 注射用盐水中的混悬液 1 : 19(v : v) 以 10mL/kg 体重腹腔注射。每天处理一次持续处理 24 个剂量。结果示于图 3。

[1987] 体内研究 4

[1988] AA-019 未确立的 10mg/kg/ 日腹腔注射

[1989]

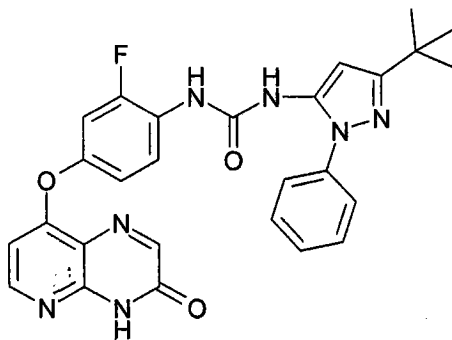


[1990] 10^7 A375M 人体黑素瘤细胞以 0.2mL 混悬液皮下接种在雌性 Cr1:CD1-Foxn1nu 无胸腺小鼠的右肋腹部。第二天,开始用受试化合物处理。在 DMSO : 注射用盐水中的混悬液 1 : 19(v : v) 以 10mL/kg 体重腹腔注射。每天处理一次持续处理 18 个剂量。然后观察动物直至处理结束。结果示于图 4。

[1991] 体内研究 5

[1992] AA-019 未确立的 15mg/kg/ 日口服

[1993]

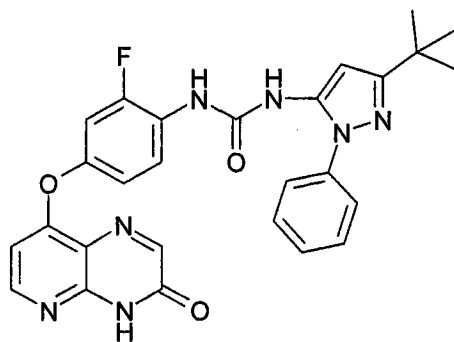


[1994] 10^7 A375M 人体黑素瘤细胞以 0.2mL 混悬液皮下接种在雌性 Cr1:CD1-Foxn1nu 无胸腺小鼠的右肋腹部。第二天,开始用受试化合物处理。在 DMSO : 水中的混悬液 1 : 19(v : v) 以 10mL/kg 体重管饲施用。每天处理一次持续处理 24 个剂量。结果示于图 5。

[1995] 体内研究 6

[1996] AA-019 确立的 10/5mg/kg/ 日腹腔注射

[1997]

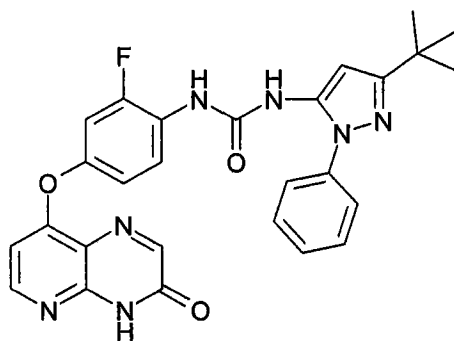


[1998] 10^7 A375M 人体黑素瘤细胞以 0.2mL 混悬液皮下接种在雌性 Cr1:CD1-Foxn1nu 无胸腺小鼠的右肋腹部。从中等范围肿瘤大小 8 只一组按肿瘤体积分层分配至处理组。在给予细胞后的第 12 天,开始用受试化合物以 10mg/kg 处理。在 DMSO : 注射用水中的混悬液 1 : 19(v : v) 以 10mL/kg 体重腹腔注射。10 次给药后,剂量降至 5mg/kg/ 日。每天处理一次持续处理 24 个剂量。结果示于图 6。

[1999] 体内研究 7

[2000] AA-019 确立的 15mg/kg/ 日口服

[2001]

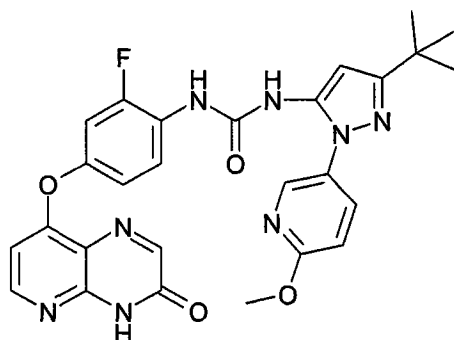


[2002] 10^7 A375M 人体黑素瘤细胞以 0.2mL 混悬液皮下接种在雌性 Cr1:CD1-Foxn1nu 无胸腺小鼠的右肋腹部。从中等范围肿瘤大小 8 只一组按肿瘤体积分层分配至处理组。在给予细胞后的第 12 天开始用受试化合物处理。在 DMSO : 水中的混悬液 1 : 19(v : v) 以 10mL/kg 体重管饲施用。每天处理一次持续处理 24 个剂量。结果示于图 7。

[2003] 体内研究 8

[2004] AA-062 确立的 50mg/kg/ 日口服

[2005]



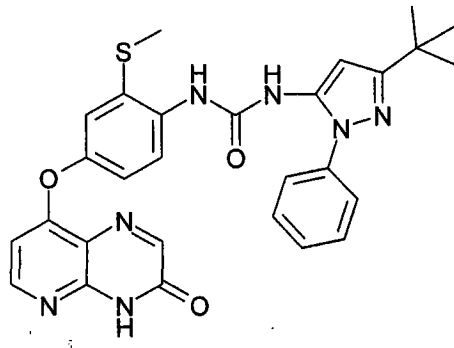
[2006] 10^7 A375M 人体黑素瘤细胞以 0.2mL 混悬液皮下接种在雌性 Cr1:CD1-Foxn1nu 无胸腺小鼠的右肋腹部。从中等范围肿瘤大小 8 只一组按肿瘤体积分层分配至处理组。在给予

细胞后的第 13 天开始用受试化合物处理。在 DMSO : 水中的混悬液 1 : 19 (v : v) 以 10mL/kg 体重管饲施用。每天处理一次持续处理 24 个剂量。结果示于图 8。

[2007] 体内研究 9

[2008] AA-067 确立的 10mg/kg/ 日口服

[2009]

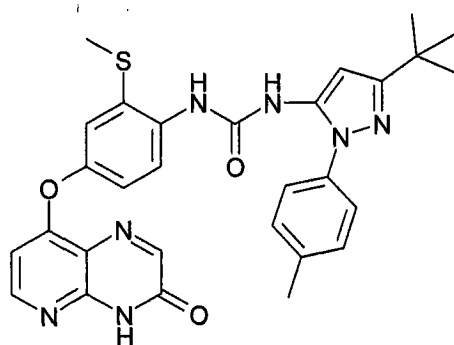


[2010] 10^7 A375M 人体黑素瘤细胞以 0.2mL 混悬液皮下接种在雌性 Cr1:CD1-Foxn1nu 无胸腺小鼠的右肋腹部。从中等范围肿瘤大小 8 只一组按肿瘤体积分层分配至处理组。在给予细胞后的第 14 天开始用受试化合物处理。在 DMSO : 水中的混悬液 1 : 19 (v : v) 以 10mL/kg 体重管饲施用。每天处理一次持续处理 24 个剂量。结果示于图 9。

[2011] 体内研究 10

[2012] AA-017 确立的 20mg/kg/ 日口服

[2013]



[2014] 10^7 A375M 人体黑素瘤细胞以 0.2mL 混悬液皮下接种在雌性 Cr1:CD1-Foxn1nu 无胸腺小鼠的右肋腹部。从中等范围肿瘤大小 8 只一组按肿瘤体积分层分配至处理组。在给予细胞后的第 14 天开始用受试化合物处理。在 DMSO : 水中的混悬液 1 : 19 (v : v) 以 10mL/kg 体重管饲施用。每天处理一次持续处理 24 个剂量 (提供头 16 天的数据)。结果示于图 10。

[2015] ***

[2016] 上文已经描述了本发明的原理、优选实施方案和操作方式。然而,本发明不应当被解释为只限于所讨论的特定实施方案。相反,上述实施方案应当被视为说明性而非限制性的,应当理解,本领域技术人员可以对这些实施方案进行变通,而不背离本发明的范围。

A375M 未确立的腹腔注射

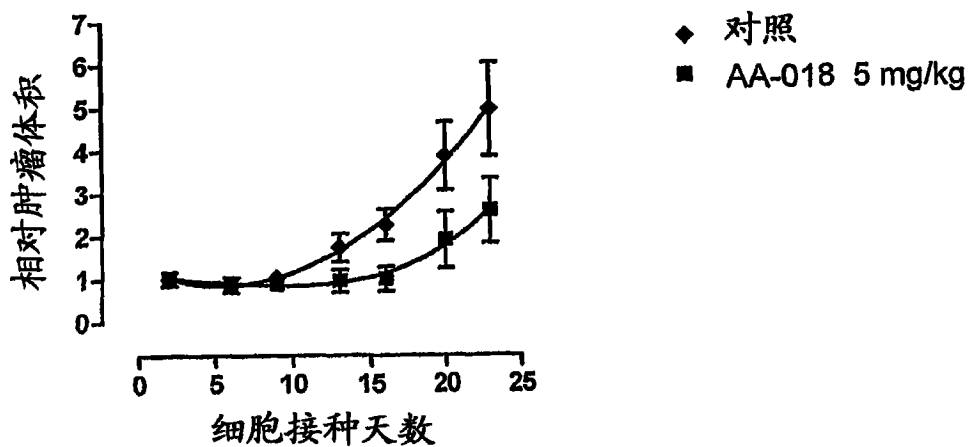


图 1

A375M 未确立的腹腔注射

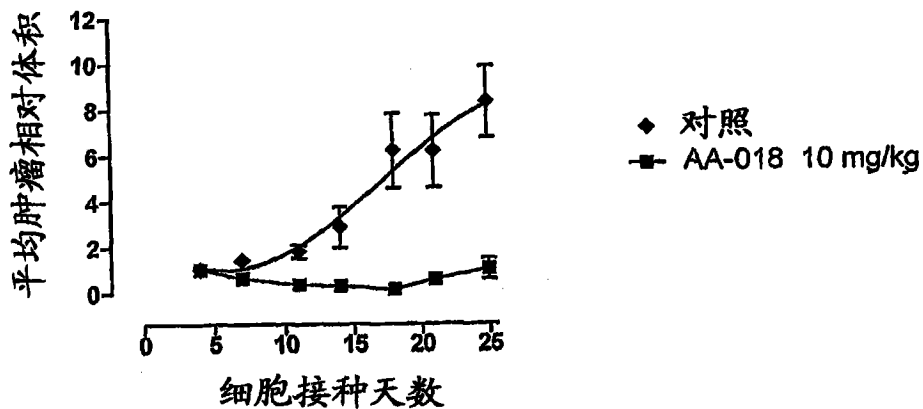


图 2

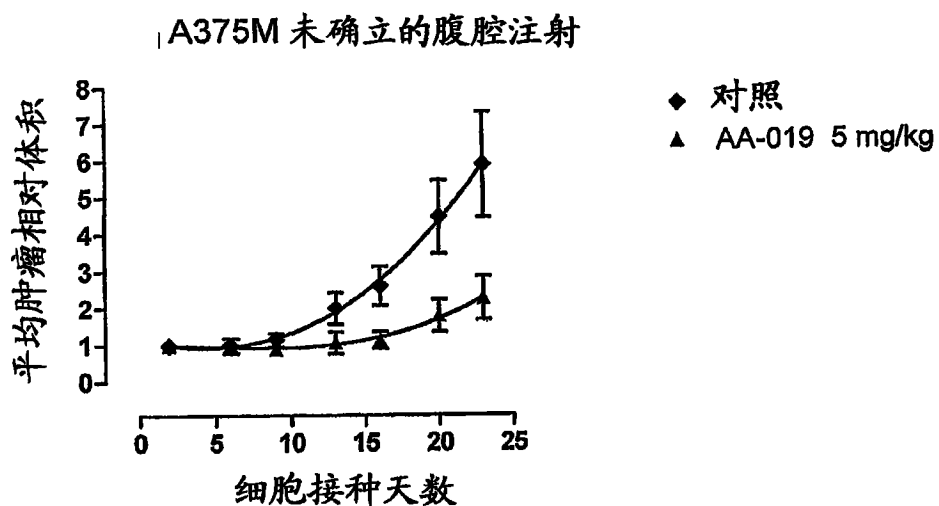


图 3

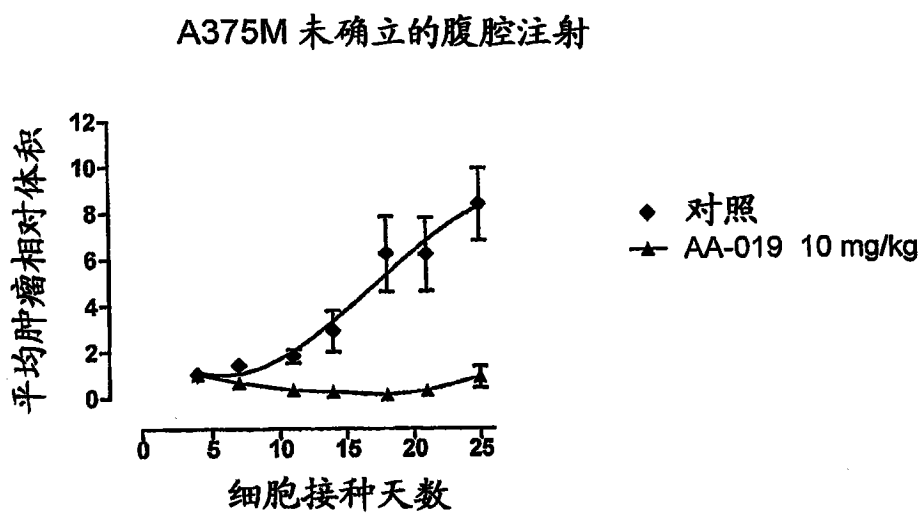


图 4

未确立的 A375M 口服

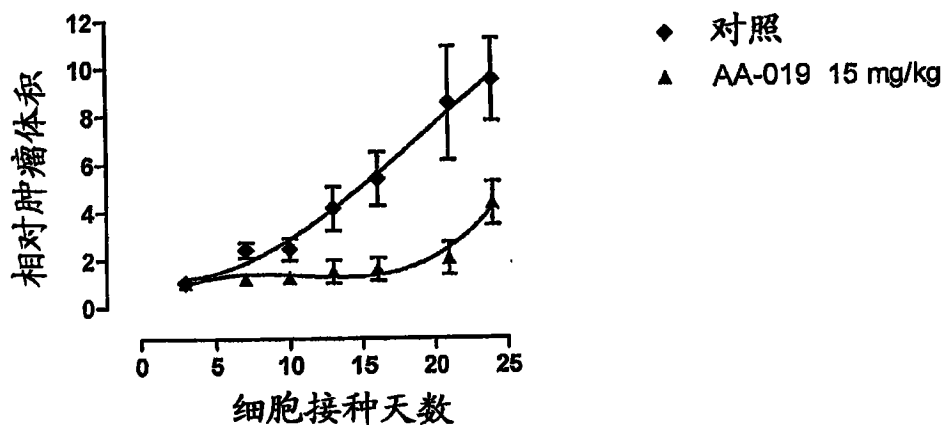


图 5

A375M 确立的腹腔注射

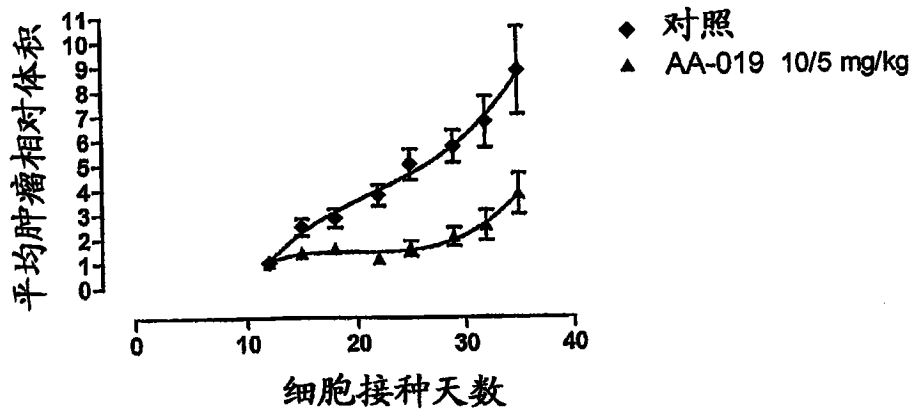


图 6

A375M 确立的口服

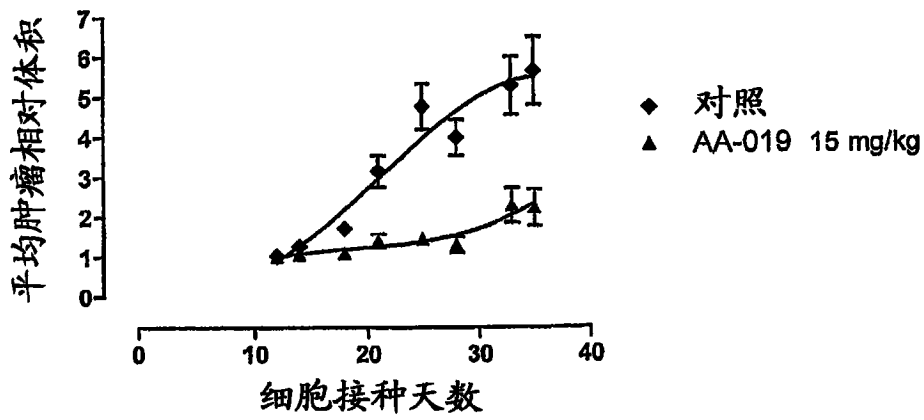


图 7

确立的 A375M 口服

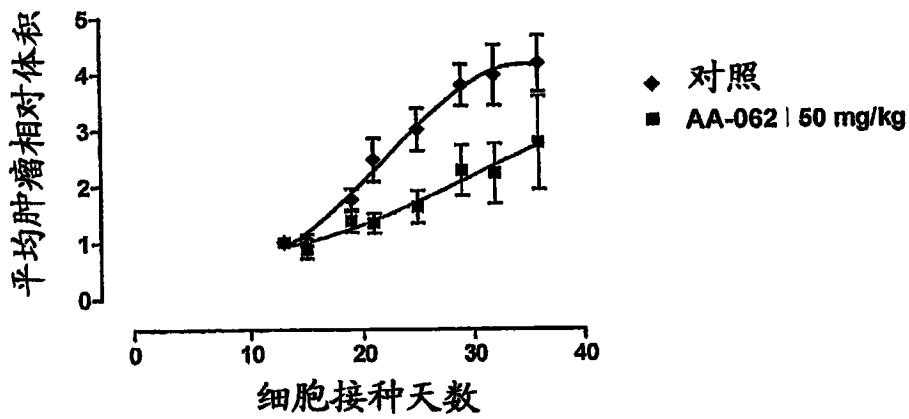


图 8

A375M 确立的口服

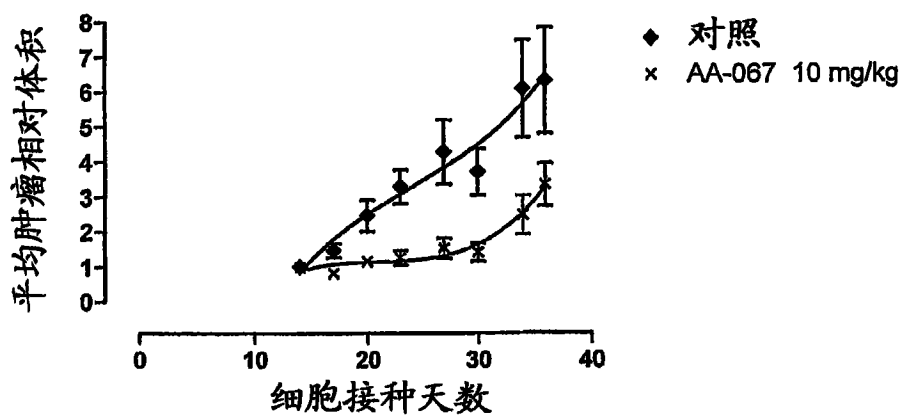


图 9

A375M 确立的口服

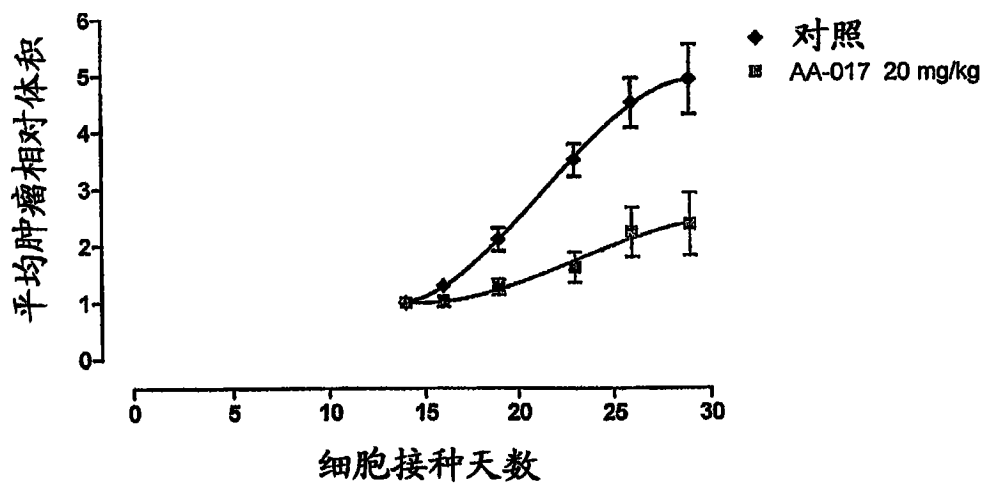


图 10