



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102573485 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 26

(21) 申请号 201080034890. 8

C07D 403/12 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 06. 07

A61K 31/53 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/185, 052 2009. 06. 08 US

(56) 对比文件

WO 03078423 A1, 2003. 09. 25, 说明书第 1-49 页.

WO 03078427 A1, 2003. 09. 25, 说明书第

1-44 页.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 02. 07

US 20080176853 A1, 2008. 07. 24, 第 3-4、14-69、72-75、77-81 页, 权利要求 1.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/037570 2010. 06. 07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/144338 EN 2010. 12. 16

审查员 汤怀武

(73) 专利权人 加利福尼亚资本权益有限责任公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 陶春林 王庆伟 L·纳兰

T·波拉特 L·科鲁尼尔克

N·德赛

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 李华英

(51) Int. Cl.

C07D 413/14 (2006. 01)

C07D 403/14 (2006. 01)

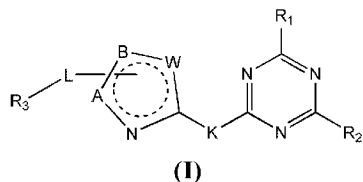
权利要求书2页 说明书106页

(54) 发明名称

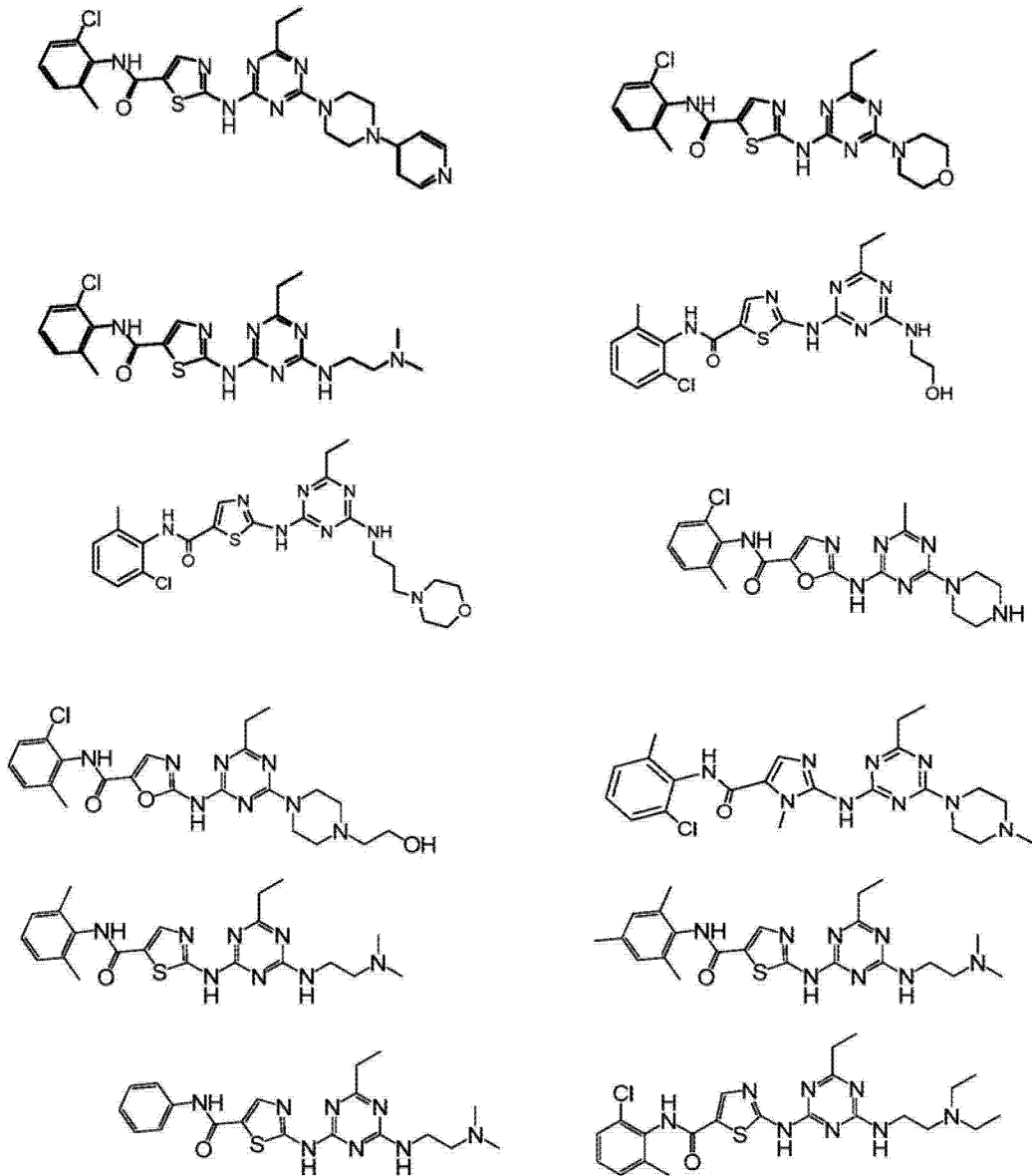
三嗪衍生物及其治疗应用

(57) 摘要

本发明尤其包含示于式(I)的化合物或其药学上可接受的盐



1. 选自下述的化合物：



或其药学上可接受的盐。

2. 药物组合物, 包含权利要求 1 的化合物中至少一种或它的药学上可接受的盐, 水合物, 以及药学上可接受的载体。

3. 根据权利要求 2 的组合物, 还包含另外的治疗剂。

4. 包含权利要求 1 的化合物的组合物在制备用于在哺乳动物中治疗特征是不希望的细胞增殖或过度增殖的疾病或病症的药物中的用途。

5. 根据权利要求 4 的用途, 其中所述疾病或病症是癌症, 卒中, 充血性心力衰竭, 缺血或再灌注损伤, 关节炎或其它关节病, 玻璃体视网膜疾病, 黄斑变性, 自身免疫性疾病, 血管渗漏综合征, 炎性疾病, 水肿, 移植排斥, 烧伤, 或者急性或成人呼吸性窘迫综合征。

6. 根据权利要求 5 的用途, 其中所述疾病或病症是癌症。

7. 根据权利要求 5 的用途, 其中所述疾病或病症是自身免疫性疾病。

8. 根据权利要求 5 的用途, 其中所述疾病或病症是卒中。

9. 根据权利要求 5 的用途, 其中所述疾病或病症是关节炎。

10. 根据权利要求 5 的用途,其中所述疾病或病症是炎性疾病。
11. 根据权利要求 5 的用途,其中所述疾病或病症与激酶有关。
12. 根据权利要求 5 的用途,其中所述用途还包括给予另外的治疗剂。
13. 根据权利要求 12 的用途,其中所述另外的治疗剂是化疗剂。
14. 根据权利要求 11 的用途,其中所述激酶是酪氨酸激酶。
15. 根据权利要求 11 的用途,其中所述激酶是丝氨酸激酶或苏氨酸激酶。
16. 根据权利要求 14 的用途,其中所述激酶是 Src 家族激酶。
17. 根据权利要求 14 的用途,其中所述激酶是 Abl 家族激酶。
18. 根据权利要求 6 的用途,其中所述癌症选自肝癌和胆道系统癌,肠癌,结直肠癌,卵巢癌,小细胞和非小细胞肺癌,乳腺癌,肉瘤,纤维肉瘤,恶性纤维组织细胞瘤,胚胎型横纹肌肉瘤,平滑肌肉瘤,神经-纤维肉瘤,骨肉瘤,滑膜肉瘤,脂肪肉瘤,软组织腺泡状肉瘤,中枢神经系统瘤,脑癌,霍奇金淋巴瘤,淋巴类浆细胞淋巴瘤,滤泡淋巴瘤,粘膜有关的淋巴样组织淋巴瘤,外套细胞淋巴瘤,B- 谱系大细胞淋巴瘤,Burkitt 淋巴瘤,和 T- 细胞间变性大细胞淋巴瘤及其组合。

## 三嗪衍生物及其治疗应用

[0001] 与相关申请的交叉引用

[0002] 该专利申请要求 2009 年 6 月 8 日提交的 U. S. 临时专利申请号 61/185,052 的权益,通过援引将其并入。

### 技术领域

[0003] 本发明一般地涉及化合物用来治疗各种障碍、疾病和病理病症的用途,更特别地涉及三嗪化合物用来调节蛋白激酶类和用于治疗蛋白激酶介导的疾病的用途。

### 背景技术

[0004] 蛋白激酶类构成一个大家族的结构相关的负责控制细胞内的各种信号转导过程的酶。含有相似 250-300 个氨基酸催化域的蛋白激酶类催化靶标蛋白质底物的磷酸化。

[0005] 激酶可以通过磷酸化的底物分为多个家族(例如,蛋白质-酪氨酸,蛋白质-丝氨酸/苏氨酸,脂质,等)。酪氨酸磷酸化是调节各种生物学过程比如细胞增殖、移行、分化和生存的中心事件。数个家族的受体和非受体酪氨酸激酶类控制这些事件;催化磷酸从 ATP 转移至特定细胞蛋白质靶标的酪氨酸残余物。已确认一般相应于各个上述激酶家族的程序模体 [Hanks 等人,FASEB J.,(1995),9,576-596;Knighton 等人,Science,(1991),253,407-414;Garcia-Bustos 等人,EMBO J.,(1994),13:2352-2361)。蛋白激酶家族中的激酶的实例包括,不加限制地,abl, Akt, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c- 试剂盒, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, Tie, Tie-2, TRK, Yes, 和 Zap70。

[0006] 研究指出蛋白激酶类在调节和维护各式各样的细胞过程和细胞功能中发挥中心作用。例如,激酶活性充当调节细胞增殖、活化和/或分化的分子开关。不受控的或过度的激酶活性已在许多疾病状态中观察到,包括良性的和恶性的增殖障碍以及免疫系统不适当激活导致的疾病(自身免疫障碍),同种异体移植排斥,和移植物抗宿主疾病。

[0007] 据报告许多疾病与蛋白激酶介导的事件引发的异常细胞应答有关。这些疾病包括自身免疫性疾病,炎性疾病,骨疾病,代谢病,神经疾病和神经变性疾病,癌症,心血管疾病,变态反应和哮喘,阿尔茨海默病和激素相关疾病。此外,内皮细胞特异性受体 PTKs,比如 VEGF-2 和 Tie-2,介导血管生成过程并在支持癌和牵涉不受控血管形成的其它疾病进展中有所牵涉。相应地,医药化学领域已进行大量努力以寻找作为治疗剂有效的蛋白激酶抑制剂。

[0008] 特别有兴趣的一个激酶家族是 Src 家族的激酶。Src 激酶牵涉于许多细胞类型的增殖和移行应答,细胞活化,粘着,运动性,和存活,生长因子受体信号转导(signaling),和破骨细胞活化中(Biscardi 等人,Adv. Cancer Res.(1999),76,61-119;Yeatman 等人,Nat. Rev. Cancer(2004),4,470-480;Owens, D. W.;McLean 等人,Mol. Biol. Cell(2000),

11,51-64)。Src 家族的成员包括下述哺乳动物中的八类激酶:Src, Fyn, Yes, Fgr, Lyn, Hck, Lck, 和 Blk(Bolen 等人, *Annu. Rev. Immunol.*, (1997), 15,371)。这些非受体蛋白激酶的分子量为 52 至 62kD。全体的特征是包括六个不同功能域的共同结构组织:Src 同源性域 4(SH4)、独特域, SH3 域, SH2 域, 催化域 (SH1), 和 C-末端调节性域 (Brown 等人, *Biochim Biophys Acta*(1996), 1287, 121-149 ;Tatosyan 等人 *Biochemistry (Moscow)* 2000, 65, 49-58)。SH4 域含有十四烷基化信号, 其将 Src 分子引导至细胞膜。Src 蛋白的该独特域负责它们与特别受体和蛋白质靶标的特异相互作用 (Thomas 等人, *Annu Rev Cell Dev Biol*(1997), 13, 513-609)。调节域, SH3 和 SH2, 控制与蛋白质底物的分子内以及分子间相互作用, 其影响 Src 催化活性, 局域化和与蛋白质靶标的联系 (Pawson T., *Nature*(1995), 373, 573-580)。Src 家族全部蛋白中存在的激酶域 SH1 负责酪氨酸激酶活性且在底物结合中具有中心作用。Src 激酶的 N-末端一半含有用于酪氨酸磷酸化和调节 Src 催化活性的位点 (Thomas 等人, *Annu Rev Cell Dev Biol* (1997), 13 :513-609)。v-Src 与细胞 Src(c-Src) 的区别基于负责调节激酶活性的 C-末端域的结构差异。

[0009] Src 家族蛋白质酪氨酸激酶类的原型成员最初确认为致癌反转录病毒, Rous 肉瘤病毒, RSV 的转化蛋白质 (v-Src) (Brugge 等人, *Nature* (1977), 269, 346-348) ;Hamaguchi 等人 (1995), *Oncogene* 10 :1037-1043)。病毒的 v-Src 是具有内在酪氨酸激酶活性的普通细胞蛋白质 (c-Src) 的突变且活化形式 (Collett 等人, *Proc Natl Acad Sci U S A*(1978), 75, 2021-2024)。该激酶仅在酪氨酸残基部分上磷酸化其蛋白质底物 (Hunter 等人, *Proc Natl Acad Sci U S A*(1980), 77, 1311-1315)。

[0010] 研究指出 Src 是细胞质型蛋白质酪氨酸激酶, 其活化和向膜周信号转导复合物的募集与细胞命运有重大牵连。据充分记载 Src 蛋白质水平和 Src 激酶活性在下列中显著升高:人类乳腺癌 (Muthuswamy 等人, *Oncogene*, (1995), 11, 1801-1810) ;Wang 等人, *Oncogene* (1999), 18, 1227-1237 ;Warmuth 等人, *Curr. Pharm. Des.* (2003), 9, 2043-2059], 结肠癌 (Irby 等人, *Nat Genet* (1999), 21, 187-190), 胰腺癌 (Lutz 等人, *Biochem Biophys Res Commun* (1998), 243, 503-508], 某些 B- 细胞白血病和淋巴瘤 (Talamonti 等人, *J. Clin. Invest.* (1993), 91, 53 ;Lutz 等人, *Biochem. Biophys. Res.* (1998), 243, 503 ;Biscardi 等人, *Adv. Cancer Res.* (1999), 76, 61 ;Lynch 等人, *Leukemia*(1993), 7, 1416 ;Boschelli 等人, *Drugs of the Future*(2000), 25(7), 717), 胃肠道癌 (Cartwright 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1990), 87, 558-562 和 Mao 等人, *Oncogene*, (1997), 15, 3083-3090), 非小细胞肺癌 (NSCLCs) (Mazurenko 等人, *European Journal of Cancer*, (1992), 28, 372-7), 膀胱癌 (Fanning 等人, *Cancer Research*, (1992), 52, 1457-62), 食道癌 (Jankowski 等人, *Gut*, (1992), 33, 1033-8), 前列腺和卵巢癌 (Wiener 等人, *Clin. Cancer Research*, (1999), 5, 2164-70), 黑色素瘤和肉瘤 (Bohlen 等人, *Oncogene*, (1993), 8, 2025-2031 ;tatosyan 等人, *Biochemistry (Moscow)* (2000), 65, 49-58)。另外, Src 激酶通过多种致癌途径, 包括 EGFR, Her2/neu, PDGFR, FGFR, 和 VEGFR, 调节信号转导 (Frame 等人, *Biochim. Biophys. Acta*(2002), 1602, 114-130 ;Sakamoto 等人, *Jpn J Cancer Res*, (2001), 92 :941-946)。

[0011] 从而, 据预计通过抑制 Src 的激酶活性阻断信号转导是调节驱动细胞肿瘤学转化的异常途径的有效手段。Src 激酶抑制剂可以是有用的抗癌药 (Abram 等人, *Exp. Cell Res.*, (2000), 254, 1)。据报告 src 激酶的抑制剂对癌细胞系具有显著抗增殖活性 (M. M. Moasser

等人, *Cancer Res.*, (1999), 59, 6145; Tatosyan 等人, *Biochemistry (Moscow)* (2000), 65, 49-58.) 并且抑制细胞转化为致癌表型 (R. Karni 等人, *Oncogene* (1999), 18, 4654)。另外, 卵巢和结肠肿瘤细胞中的反义 Src 表达已显示抑制肿瘤生长 (Wiener 等人, *Clin. Cancer Res.*, (1999), 5, 2164; Staley 等人, *Cell Growth Diff.* (1997), 8, 269)。也已报告 Src 激酶抑制剂在大脑缺血的动物模型是有效的 (Paul 等人 *Nature Medicine*, (2001), 7, 222), 这表明 Src 激酶抑制剂可以对在卒中之后限制脑损害是有效的。抑制关节炎性骨骼破坏已通过风湿样滑膜细胞和破骨细胞中过表达 CSK 得以实现 (Takayanagi 等人, *J. Clin. Invest.* (1999), 104, 137)。CSK, 或 C-末端 Src 激酶, 进行磷酸化并由此抑制 Src 催化活性。这暗指 Src 抑制可以预防罹患类风湿性关节炎患者特有的关节破坏 (Boschelli 等人, *Drugs of the Future* (2000), 25(7), 717)。

[0012] 据充分记载 Src-家族激酶类对其它免疫细胞受体下游的信号转导也是重要的。Fyn, 类似 Lck, 牵涉于 T 细胞的 TCR 信号转导中 (Appleby 等人, *Cell*, (1992), 70, 751)。Hck 和 Fgr 牵涉于导致中性白细胞活化的 Fc  $\gamma$  受体信号转导中 (Vicentini 等人, *J. Immunol.* (2002), 168, 6446)。Lyn 和 Src 也参与导致释放组胺和其它变应性的介导物的 Fc  $\gamma$  受体信号转导 (Turner, H. and Kinet, J-P *Nature* (1999), 402, B24)。这些发现表明 Src 家族激酶抑制剂可以用于治疗变应性疾病和哮喘。

[0013] 其它 Src 家族激酶类也是潜在的治疗靶标。Lck 在 T-细胞信号转导中起作用。缺少 Lck 基因的小鼠具有发展胸腺细胞的低劣能力。Lck 的功能是 T-细胞信号转导的阳性活化剂, 这表明 Lck 抑制剂可以用于治疗自身免疫性疾病比如类风湿性关节炎 (Molina 等人, *Nature*, (1992), 357, 161)。

[0014] Hck 是 Src 蛋白质-酪氨酸激酶家族的成员并且在巨噬细胞即重要 HIV 靶标细胞中强烈地表达并且其在 HIV-感染的巨噬细胞中的抑制可能减缓疾病进展 (Ye 等人, *Biochemistry*, (2004), 43(50), 15775-15784)。

[0015] Hck, Fgr 和 Lyn 已确认为髓性白细胞中整联蛋白信号转导的重要介导物 (Lowell 等人, *J. Leukoc. Biol.*, (1999), 65, 313)。因此, 抑制这些激酶介导物可以用于治疗炎症 (Boschelli 等人, *Drugs of the Future* (2000), 25(7), 717)。

[0016] 据报告 Syk 是酪氨酸激酶, 其在细胞去粒和嗜酸性粒细胞活化中发挥关键作用, 并且 Syk 激酶牵涉于各种过敏性疾患尤其是哮喘中 (Taylor 等人, *Mol. Cell. Biol.* (1995), 15, 4149)。

[0017] BCR-ABL 编码 BCR-AEL 蛋白质, 其是在慢性髓性白血病 (CML) 全部患者的 90% 中和急性成淋巴细胞白血病 (ALL) 成人患者的 15-30% 中存在的组成型活性的细胞质的酪氨酸激酶。许多研究已展示 BCR-ABL 的激活是该嵌合型蛋白质致癌能力所需要。

[0018] Src 激酶类在乙肝病毒复制中发挥作用。病毒编码的转录因素 HBx 在传播病毒所需的步骤中活化 Src (Klein 等人, *EMBO J.* (1999), 18, 5019; Klein 等人, *Mol. Cell. Biol.* (1997), 17, 6427)。某些基因和生物化学数据清楚地展示 Src-家族酪氨酸激酶类经由磷酸化 c-Cbl 为脂肪蓄积充当关键的信号中继, 并提供用于治疗肥胖的潜在新策略 (Sun 等人, *Biochemistry*, (2005), 44(44), 14455-14462)。由于 Src 在额外信号转导途径中发挥作用, Src 抑制剂也为治疗包括骨质疏松症和卒中的其它疾病所寻求 (Susva 等人, *Trends Pharmacol. Sci.* (2000), 21, 489-495; Paul 等人, *Nat. Med.* (2001), 7, 222-227)。

[0019] 还可能的是 Src 激酶活性的抑制剂用于治疗骨质疏松症 (Soriano 等人, Cell(1991), 64, 693 ; Boyce 等人 J Clin. Invest(1992), 90, 1622 ; Owens 等人, Mol. Biol. Cell(2000), 11, 51-64), T 细胞介导的炎症 (Anderson 等人, Adv. Immunol. (1994), 56, 151 ; Goldman, F D 等人 J. Clin. Invest. (1998), 102, 421), 和大脑缺血 (Paul 等人 Nature Medicine(2001), 7, 222)。

[0020] 此外, src 家族激酶类参与数种细胞类型的信号转导。例如, fyn, 类似 Ick, 牵涉于 T- 细胞活化中。Hck 和 fgr 牵涉于  $Fe \gamma$  受体介导的中性白细胞氧化迸发中。Src 和 lyn 据信在  $Fc \epsilon$  诱导的肥大细胞去粒中是重要, 并因此可以在哮喘和其它变应性疾病中发挥作用。激酶 lyn 已知牵涉于对紫外光 (Hiwasa 等人, FEBS Lett. (1999), 444, 173) 或离子化辐射 (Kumar 等人, J Biol Chem, (1998), 273, 25654) 诱导的 DNA 损害的细胞应答中。从而, lyn 激酶的抑制剂可以用作放疗中的增效剂。

[0021] T 细胞在调节免疫应答中发挥中枢作用, 并且对于建立对病原体的免疫是重要。此外, T 细胞常常在炎性自身免疫性疾病期间被激活, 比如类风湿性关节炎, 炎性肠病, 类型 I 糖尿病, 多发性硬化, 斯耶格伦氏疾病, 重症肌无力, 牛皮癣, 和狼疮。T 细胞激活也是移植排斥、变应性反应和哮喘的重要组成部分。

[0022] T 细胞通过在细胞表面表达的 T 细胞受体被特异抗原所活化。该活化引发由细胞内表达的酶介导的一系列的细胞内信号转导级联 (Kane 等人 Current Opinion in Immunol. (2000), 12, 242)。这些级联导致引起制备细胞因子比如白细胞介素 -2 (IL-2) 的基因调节事件。IL-2 是 T 细胞活化中必需的细胞因子, 其导致特异免疫应答的增殖和放大。

[0023] 因此, Src 激酶和其它激酶已成为药物发现的有吸引力的靶标 (Parang 等人, Expert Opin. Ther. Pat. (2005), 15, 1183-1207 ; Parang 等人, Curr. Opin. Drug Discovery Dev. (2004), 7, 630-638)。已公开许多类别的化合物, 其调节或更特别地抑制激酶活性, 用来治疗激酶相关的病症或其它障碍。例如, U. S. 专利号 US 专利号 6, 596, 746 和 PCT WO05/096784A2 公开作为激酶抑制剂的苯并三嗪 ; PCT WO 01/81311 公开取代的苯甲酸酰胺用于抑制血管生成 ; U. S. 专利号 6, 440, 965, 公开取代的嘧啶衍生物用于治疗神经变性或神经障碍中 ; PCT WO 02/08205 报告嘧啶衍生物具有神经营养活性 ; PCT WO 03/014111 公开芳基哌嗪和芳基哌啶和它们作为金属蛋白酶抑制剂的用途 ; PCT WO 03/024448 描述化合物作为组蛋白脱乙酰基酶酶促活性的抑制剂 ; PCT WO04/058776 公开具有抗血管生成活性的化合物。PCT WO 01/94341 和 WO 02/16352 公开喹啉衍生物类 Src 激酶抑制剂。PCTWO03/026666A1 和 W003/018021A1 公开作为激酶抑制剂的嘧啶基衍生物。U. S. Pat. No 6498165 报告嘧啶化合物类的 Src 激酶抑制剂化合物。作为 Src 酪氨酸激酶抑制剂的肽最近有所报告 (Kumar 等人, J. Med. Chem. , (2006), 49(11), 3395-3401)。据报告喹啉腈衍生物是有效的 Src 和 Abl 激酶的双重抑制剂 (Diane 等人, J. Med. Chem. , (2004), 47(7), 1599-1601)。

[0024] 尽管已知许多激酶类抑制剂, 仍需要用于与蛋白激酶类有关的病症的新的治疗选择。

## 发明内容

[0025] 相应地, 本发明提供抗肿瘤剂, 其包含描述于式 (I) 或式 (II) 的三嗪衍生物, 其药

学上可接受的配制剂,制备新化合物和使用该化合物的组合物的方法。式 (I) 或式 (II) 化合物和包含式 (I) 或式 (II) 化合物的组合物在治疗各种疾病中有效用。

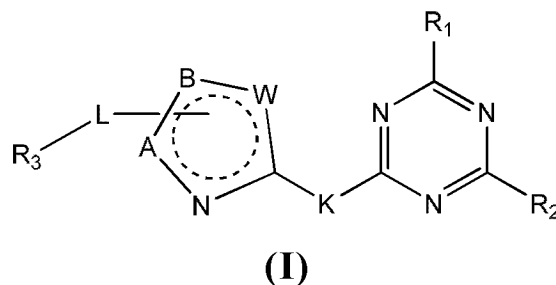
[0026] 本文描述的组合法可以这样提供:将式 (I) 或式 (II) 三嗪衍生物和其它治疗剂制备为单独的药物治疗剂,随后同时地、半同时地、分开地或在定期间隔内将其给药至患者。

[0027] 本发明也提供用某些化合物比如激酶抑制剂治疗各种疾病、障碍和病理学状况,例如癌和血管障碍比如心肌梗死 (MI)、卒中或缺血的方法。描述于本发明的三嗪化合物可以阻断 Src 家族成员中某些或许多的酶活性,另外还阻断其它受体和非受体激酶活性。所述化合物可以有益于治疗其中障碍影响细胞运动性、粘着和细胞周期进展的疾病,以及具有有关的含氧量低的病症的疾病,骨质疏松症以及导致或涉及血管渗透性增加的病症,炎症或呼吸性窘迫,肿瘤生长,侵入,血管生成,转移和细胞凋亡。

[0028] 发明详述

[0029] 本发明包含示于式 (I) 的化合物

[0030]



[0031] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0032] A、B、W 选自 S, O, NR<sub>4</sub>, CR<sub>4</sub> 或 L-R<sub>3</sub>;

[0033] R<sub>4</sub> 独立地选自氢或任选经取代的 C<sub>1-4</sub> 脂族基团。

[0034] R<sub>1</sub> 代表氢,卤素,羟基,氨基,氰基,烷基,环烷基,烯基,炔基,烷硫基,芳基,芳基烷基,杂环,杂芳基,杂环烷基,烷基磺酰基,烷氧羰基和烷基羰基。

[0035] R<sub>2</sub> 选自:

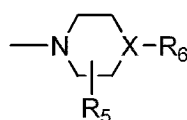
[0036] (i) 氨基,烷基氨基,芳基氨基,杂芳基氨基;

[0037] (ii) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基;

[0038] (iii) 杂环,杂芳基;和

[0039] (iv) 式 (Ia) 基团:

[0040]



[0041] 其中:

[0042] R<sub>5</sub> 代表氢, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基,氧代;

[0043] 在 R<sub>6</sub> 是氢的情况下, X 是 CH;或 X-R<sub>6</sub> 是 O;或 X 是 N, R<sub>6</sub> 代表下述基团:氢, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 芳基或杂芳基, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 环烷基) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基,



$C_1-C_6$  烷氧基,  $C_1-C_6$  烷硫基,  $C_2-C_6$  烷酰基,  $C_1-C_6$  烷氧羰基,  $C_2-C_6$  烷酰基氧基, 一-和二- ( $C_3-C_8$  环烷基) 氨基  $C_0-C_4$  烷基, (4-至 7-元杂环)  $C_0-C_4$  烷基,  $C_1-C_6$  烷基磺酰基, 一-和二- ( $C_1-C_6$  烷基) 磺酰氨基, 和一-和二- ( $C_1-C_6$  烷基) 氨基羰基, 其各自用独立选自下述的 0 至 4 个取代基取代: 卤素, 羟基, 氰基, 氨基,  $-COOH$  和氧代;

[0044] L 代表 O, S, SO, CO, SO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, m = 0-3, CONR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>CO, NR<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>COR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>NR<sub>4</sub>, OCONR<sub>4</sub>, C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CONR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>COC(R<sub>4</sub>), C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO, C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>, C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>, C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>, C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>CO, C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>, C(R<sub>4</sub>) = NNR<sub>4</sub>, C(R<sub>4</sub>) = N-O, C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>NR<sub>4</sub>, C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>, C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>CONR<sub>4</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>, S(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>, p = 1-3, 或 (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O, 或 (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>S, q = 1-3。

[0045] R<sub>3</sub> 选自:

[0046] (i)  $C_1-C_6$  烷基,  $C_2-C_6$  烯基,  $C_2-C_6$  炔基;

[0047] (ii) 杂环,

[0048] (iii) Ar。

[0049] Ar 代表杂芳基或芳基, 其各自用 0 至 4 个独立选自下述的取代基取代:

[0050] (1) 卤素, 羟基, 氨基, 氰基,  $-COOH$ ,  $-SO_2NH_2$ , 氧代, 硝基和烷氧羰基; 和

[0051] (2)  $C_1-C_6$  烷基,  $C_1-C_6$  烷氧基,  $C_3-C_{10}$  环烷基,  $C_2-C_6$  烯基,  $C_2-C_6$  炔基,  $C_2-C_6$  烷酰基,  $C_1-C_6$  卤代烷基,  $C_1-C_6$  卤代烷氧基, 一-和二- ( $C_1-C_6$  烷基) 氨基,  $C_1-C_6$  烷基磺酰基, 一-和二- ( $C_1-C_6$  烷基) 磺酰氨基和一-和二- ( $C_1-C_6$  烷基) 氨基羰基; 苯基  $C_0-C_4$  烷基和 (4-至 7-元杂环)  $C_0-C_4$  烷基, 其各自用独立选自下述的 0 至 4 个第二取代基取代: 卤素, 羟基, 氰基, 氧代, 亚氨基,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基和  $C_1-C_4$  卤代烷基;

[0052] K 选自

[0053] i) 不存在;

[0054] ii) O, S, SO, SO<sub>2</sub>;

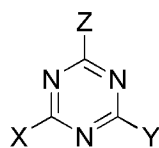
[0055] iii) (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, m = 0-3, O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>, p = 1-3, (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O, q = 1-3;

[0056] iv) NR<sub>7</sub>

[0057] R<sub>7</sub> 代表氢, 烷基, 环烷基, 烯基, 炔基, 烷硫基, 芳基, 芳基烷基。

[0058] 本发明也包含式 (II) 化合物

[0059]



(II)

[0060] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0061] Y 选自  $-OR^4$ ,  $-NR^4R^5$ , 和  $-QR^3$ ;

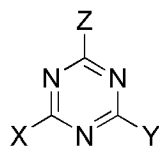
[0062] Q 选自环烷基和杂环烷基, 其各自任选用  $C_1-C_6$  烷基或氧代取代;

[0063] R<sup>3</sup> 选自 H,  $C_1-C_6$  烷基,  $C_1-C_6$  烷基  $-R^6$ , 芳基, 和杂芳基, 其各自任选用  $C_1-C_6$  烷基, 卤代, 三氟甲基, 或氧代取代;

[0064] R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自独立地选自 H,  $C_1-C_6$  烷基  $-R^6$ , 芳基, 和杂芳基;

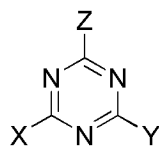
[0065] R<sup>6</sup> 选自羟基, 氰基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 杂环烷基,  $-NH_2$ , 一 ( $C_1-C_6$ ) 烷基氨基, 二 ( $C_1-C_6$ ) 烷基氨基, 和  $C_1-C_6$  烷氧基;

- [0066] X 是  $-\text{NH}-\text{Ar}^1-\text{R}^1$  ;  
 [0067]  $\text{Ar}^1$  选自芳基和杂芳基,其各自任选用  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基或卤代取代 ;  
 [0068]  $\text{R}^1$  选自  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NHW}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHA}\text{r}^1$ , 和  $-\text{NH}_2$  ;  
 [0069]  $n = 0, 1$  ;  
 [0070] W 选自  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基,环烷基,和  $-(\text{CH}_2)\text{Ar}^1$  ;  
 [0071] Z 选自 H,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基,芳基,和杂芳基。  
 [0072] 本发明还包含式 (II) 化合物  
 [0073]



(II)

- [0074] 或其药学上可接受的盐,其中 :  
 [0075] Y 选自  $-\text{OR}^4$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ , 和  $-\text{Q}-\text{R}^3$  ;  
 [0076] Q 选自吗啉基,哌嗪基和哌啶基 ;  
 [0077]  $\text{R}^3$  选自 H,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基,羟基 ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) 烷基,氰基 ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) 烷基,吡啶基甲基,吡啶基,苯基,三氟甲基苯基,和氧代 ;  
 [0078]  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  各自独立地选自 H,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基  $-\text{R}^6$ , 和苯基 ;  
 [0079]  $\text{R}^6$  选自羟基,吗啉基,二 ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) 烷基氨基,咪唑基,和  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷氧基 ;  
 [0080] X 是  $-\text{NH}-\text{Ar}^1-\text{R}^1$  ;  
 [0081]  $\text{Ar}^1$  选自噻唑基,噁唑基,噁二唑基,甲基-咪唑基,吡唑基 ;  
 [0082]  $\text{R}^1$  选自  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NHW}$  和  $-\text{NH}_2$  ;  
 [0083]  $n = 0, 1$  ;  
 [0084] W 选自  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基和  $-(\text{CH}_2)_n\text{Ph}$ , 其任选用  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基或卤代取代 ;  
 [0085] Z 选自 H,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基,和苯基。  
 [0086] 本发明也包含式 (II) 化合物  
 [0087]



(II)

- [0088] 或其药学上可接受的盐,其中 :  
 [0089] Y 选自  $-\text{OR}^4$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ , 和  $-\text{Q}-\text{R}^3$  ;  
 [0090] Q 选自吗啉基,哌嗪基和哌啶基 ;  
 [0091]  $\text{R}^3$  选自 H,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基,羟基 ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) 烷基,氰基 ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) 烷基,吡啶基甲基,吡啶基,苯基,三氟甲基苯基,和氧代 ;  
 [0092]  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  各自独立地选自 H,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基  $-\text{R}^6$ , 和苯基 ;  
 [0093]  $\text{R}^6$  选自羟基,吗啉基,二 ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) 烷基氨基,咪唑基,和  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷氧基 ;

[0094] X 是  $-\text{NH}-\text{Ar}^1-\text{R}^1$  ;

[0095]  $\text{Ar}^1$  选自噻唑基, 噁唑基, 噁二唑基, 甲基 - 咪唑基, 吡唑基 ;

[0096]  $\text{R}^1$  选自  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NH}\text{W}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHAr}^2$ , 和  $-\text{NH}_2$  ;

[0097]  $n = 0, 1$  ;

[0098] W 选自  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基, 环烷基, 和  $-(\text{CH}_2)\text{Ar}^2$  ;

[0099]  $\text{Ar}^2$  是任选用  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基或卤代取代的苯基 ;

[0100] Z 选自 H,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基, 和苯基。

[0101] 下述定义适用上文和本文通篇中所用的各术语。

[0102] 本文一般用标准命名描述化合物。对于具有不对称中心的化合物, 应理解 (除非另有指定) 涵盖全部旋光异构体及其混合物。此外, 具有碳 - 碳双键的化合物可以以 Z- 和 E- 形式存在, 其中除非另有指定本发明包括化合物的全部异构形式。在化合物以各种互变异构体形式存在的情况下, 所述化合物并不局限于任一特定的互变异构体, 但是相当期望涵盖全部互变异构体形式。本文用包括变量 (例如 X、Ar.) 的通式描述某些化合物。除非另有指定, 这种式中各变量独立于任意其它变量进行定义, 且对在式中出现多于一次的任意变量独立地定义其各次出现。

[0103] 术语 " 卤代 " 或 " 卤素 " 是指氟, 氯, 溴或碘。

[0104] 术语 " 烷基 " 在本文中单独或作为又一基团的一部分 (除非另有定义) 是指含有 1 至 12 个碳原子的一价烷烃 ( 烃 ) 衍生的残基。烷基可以在任意可能连接点进行取代。用又一烷基取代的烷基也称为 " 支化的烷基 " 。示范性烷基包括甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 正 - 丁基, 叔丁基, 异丁基, 戊基, 己基, 异己基, 庚基, 二甲基戊基, 辛基, 2, 2, 4- 三甲基戊基, 壬基, 癸基, 十一烷基, 十二烷基, 等。示范性取代基包括但不限于下述基团中的一个或多个: 烷基, 芳基, 卤代 ( 比如 F, Cl, Br, I ), 卤代烷基 ( 比如  $\text{CCl}_3$  或  $\text{CF}_3$  ), 烷氧基, 烷硫基, 羟基, 羧基 ( $-\text{COOH}$ ), 烷氧基羰基 ( $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ), 烷基羰氧基 ( $-\text{OCOR}$ ), 氨基 ( $-\text{NH}_2$ ), 氨基甲酰基 ( $-\text{NHCOOR}$ - 或  $-\text{OCONHR}$ -), 脲 ( $-\text{NHCONHR}$ -) 或巯基 ( $-\text{SH}$ )。在本发明的某些优选实施方式中, 烷基用例如氨基, 杂环烷基比如吗啉、哌嗪、哌啶、氮杂环丁烷, 羟基, 甲氧基, 或杂芳基比如吡咯烷取代。 " 烷基 " 也包括环烷基。

[0105] 术语 " 环烷基 " 在本文中单独或作为又一基团的一部分是指完全饱和的和部分不饱和的 3 至 9 个, 优选 3 至 7 个碳原子的烃环。实例包括环丙基, 环丁基, 环戊基和环己基等。此外, 环烷基可以是取代的。取代的环烷基是指具有一、二或三个取代基的环, 所述取代基选自卤代, 烷基, 取代的烷基, 烯基, 炔基, 硝基, 氰基, 氧代 ( $=\text{O}$ ), 羟基, 烷氧基, 硫烷基,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ ,  $\text{CO}_2-$  烷基,  $-\text{C}(=\text{O})$  烷基, 酮基,  $=\text{N}-\text{OH}$ ,  $=\text{N}-\text{O}-$  烷基, 芳基, 杂芳基, 杂环基,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{CO}_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}''$ ,  $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}''$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ , 和  $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$ , 其中  $\text{R}'$  和  $\text{R}''$  各独立地选自氢, 烷基, 取代的烷基, 和环烷基, 或者  $\text{R}'$  和  $\text{R}''$  一起形成杂环或杂芳基环。

[0106] 术语 " 烯基 " 在本文中单独或作为又一基团的一部分是指直链、支化或环状的含有 2 至 12 个碳原子和至少一个碳 - 碳双键的烃残基。所述基团的实例包括乙烯基, 烯丙基, 1- 丙烯基, 异丙烯基, 2- 甲基 - 1- 丙烯基, 1- 丁烯基, 2- 丁烯基, 3- 丁烯基, 1- 戊烯基, 2- 戊烯基, 3- 戊烯基, 4- 戊烯基, 1- 己烯基, 2- 己烯基, 3- 己烯基, 4- 己烯基, 5- 己烯基, 1- 庚烯基, 等。烯基还可以在任意可能连接点进行取代。烯基的示范性取代基包括上述为烷基所列

的那些,且特别包括  $C_3$ - $C_7$  环烷基比如环丙基,环戊基和环己基,其可以进一步用例如氨基、氧代、羟基等取代。

[0107] 术语“炔基”是指直链或支化的链炔基团,其具有一个或多个不饱和的碳-碳键,其中至少一个是三键。炔基包括分别具有 2 至 8, 2 至 6 或 2 至 4 个碳原子的  $C_2$ - $C_8$  炔基,  $C_2$ - $C_6$  炔基和  $C_2$ - $C_4$  炔基。示例性的炔基包括乙烯基,丙烯基,异丙烯基,丁烯基,异丁烯基,戊烯基,和己烯基。炔基还可以在任意可能连接点进行取代。炔基的示范性取代基包括上文为烷基所列的那些,比如氨基,烷基氨基,等。在符号“C”之后的下标数字定义特定基团能够含有的碳原子数。

[0108] 术语“烷氧基”单独或作为又一基团的一部分表示通过氧桥(-O-)键合的如上所述的烷基。优选的烷氧基具有 1 至 8 个碳原子。所述基团的实例包括甲氧基,乙氧基,正-丙氧基,异丙氧基,正-丁氧基,异丁氧基,仲-丁氧基,叔-丁氧基,正-戊基氧基,异戊基氧基,正-己基氧基,环己基氧基,正-庚基氧基,正-辛基氧基和 2-乙基己基氧基。

[0109] 术语“烷硫基”是指通过硫桥(linkage)连接的上述烷基。优选的烷氧基和烷硫基是其中烷基通过杂原子桥连接的那些。优选的烷硫基具有 1 至 8 个碳原子。所述基团的实例包括甲硫基,乙硫基,正丙硫基,正丁硫基等。

[0110] 术语“氧代”如本文所用是指酮基( $C=O$ )基团。属于非芳族碳原子的取代基的氧代基团使得  $-CH_2-$  转化为  $-C(=O)-$ 。

[0111] 术语“烷氧羰基”在本文中单独或作为又一基团的一部分表示通过羰基键合的烷氧基。烷氧羰基残基由式  $-C(O)OR$  代表,其中 R 基团是直链或支化的  $C_1$ - $C_6$  烷基,环烷基,芳基,或杂芳基。

[0112] 术语“烷基羰基”在本文中单独或作为又一基团的一部分是指经过羰基或  $-C(O)R$  键合的烷基。

[0113] 术语“芳基烷基”在本文中单独或作为又一基团的一部分表示经过如上所述的烷基(比如苄基)键合的芳族环。

[0114] 术语“芳基”在本文中单独或作为又一基团的一部分是指单环或双环芳族环,例如苯基,取代的苯基等,以及稠合基团例如萘基、菲基等。从而,芳基含有至少一个具有至少 6 个原子的环,其中最多存在五个所述环,含有多至 20 个原子,在相邻碳原子或适宜杂原子间具有交替(共振)双键。芳基可以任选地用一个或多个下述基团取代:包括,但不限于卤素比如 I、Br、F 或 Cl;烷基比如甲基、乙基、丙基,烷氧基比如甲氧基或乙氧基,羟基,羧基,氨基甲酰基,烷氧基羰基,硝基,烯氧基,三氟甲基,氨基,环烷基,芳基,杂芳基,氰基,烷基  $S(O)_m$  (其中  $m = 0, 1, 2$ ),或巯基。

[0115] 术语“芳族”是指环形共轭的分子个体,其稳定性由于离域作用具有显著大于假设定域结构比如 Kekule 结构。

[0116] 术语“氨基”在本文中单独或作为又一基团的一部分是指  $-NH_2$ 。“氨基”可以任选地用一个或两个取代基取代,其可以是相同或不同的,比如烷基,芳基,芳基烷基,烯基,炔基,杂芳基,杂芳基烷基,环杂烷基,环杂烷基烷基,环烷基,环烷基烷基,卤代烷基,羟基烷基,烷氧基烷基,硫代烷基,羰基或羧基。这些取代基可以进一步用羧酸,本文所述的烷基或芳基取代基中的任意取代基取代。在某些实施方式中,氨基用羧基或羰基取代以形成 N-酰基或 N-氨基甲酰基衍生物。

[0117] 术语“烷基磺酰基”是指式(SO<sub>2</sub>)-烷基,其中硫原子是连接点。优选,烷基磺酰基包括C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基,其具有1至6个碳原子。甲磺酰基一种代表性的烷基磺酰基。

[0118] 术语“杂原子”是指不是碳的任意原子例如N、O或S。

[0119] 术语“杂芳基”在本文中单独或作为又一基团的一部分是指取代的和未经取代的芳族5或6元单环基团,9或10元双环基团,和11至14元三环基团,其在各环的至少一个中具有至少一个杂原子(O、S或N)。含有杂原子的杂芳基的各环能够含有一个或两个氧或硫原子和/或一个至四个氮原子,条件是各环杂原子的总数是四或更少且各环具有至少一个碳原子。

[0120] 完成双环和三环基团的稠环可以仅含有碳原子且可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的。氮和硫原子可以任选被氧化而氮原子可以任选被季铵化。是双环或三环的杂芳基必须包括至少一个完全芳族环,但是其它稠合的一个或多个环可以是芳族或非芳族。杂芳基可以在任意环的任意可能氮或碳原子处连接。杂芳基环系可以含有零、一、二或三个选自下述的取代基:卤代,烷基,取代的烷基,烯基,炔基,芳基,硝基,氰基,羟基,烷氧基,硫烷基,-CO<sub>2</sub>H,-C(=O)H,-CO<sub>2</sub>-烷基,-C(=O)烷基,苯基,苄基,苯基乙基,苯基氧基,苯硫基,环烷基,取代的环烷基,杂环基,杂芳基,-NR'<sup>1</sup>R''<sup>2</sup>,-C(=O)NR'<sup>1</sup>R''<sup>2</sup>,-CO<sub>2</sub>NR'<sup>1</sup>R''<sup>2</sup>,-C(=O)NR'<sup>1</sup>R''<sup>2</sup>,-NR'<sup>1</sup>CO<sub>2</sub>R''<sup>2</sup>,-NR'<sup>1</sup>C(=O)R''<sup>2</sup>,-SO<sub>2</sub>NR'<sup>1</sup>R''<sup>2</sup>,和-NR'<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>R''<sup>2</sup>,其中R'<sup>1</sup>和R''<sup>2</sup>各独立地选自氢,烷基,取代的烷基,和环烷基,或R'<sup>1</sup>和R''<sup>2</sup>一起形成杂环或杂芳基环。

[0121] 优选单环杂芳基包括吡咯基,吡唑基,吡唑啉基,咪唑基,噁唑基,二唑基,异噁唑基,噻唑基,噻二唑基,异噻唑基,呋喃基,噻吩基,噁二唑基,吡啶基,吡嗪基,嘧啶基,哒嗪基,三嗪基等。

[0122] 优选双环杂芳基包括吲哚基,苯并噻唑基,苯并二氧杂环戊烯基,苯并噁唑基,苯并噻吩基,喹啉基,四氢异喹啉基,异喹啉基,苯并咪唑基,苯并吡喃基,吲嗪基,苯并呋喃基,色酮基,香豆素基,苯并吡喃基,噌啉基,喹啉基,吲唑基,吡咯并吡啶基,二氢异吲哚基,四氢喹啉基等。

[0123] 优选三环杂芳基包括咔唑基,苯并吲哚基(benzidolyl),菲咯啉基,吡啶基,菲啶基,咕吨基等。

[0124] 术语“杂环”或“杂环烷基”在本文中单独或作为又一基团的一部分是指其中环上碳原子之一用选自O、S或N的杂原子替换的环烷基(非芳族)。“杂环”具有1至3稠合环、侧挂环或螺环,其中至少一个是杂环(也即,一个或多个环原子是杂原子,其中剩余的环原子是碳)。杂环可以是任选经取代的,其指杂环可以在一个或多个可取代的环位置被一个或多个独立选自下述的基团取代:烷基(优选低级烷基),杂环烷基,杂芳基,烷氧基(优选低级烷氧基),硝基,一烷基氨基(优选低级烷基氨基),二烷基氨基(优选烷基氨基),氰基,卤代,卤代烷基(优选三氟甲基),烷酰基,氨基羰基,一烷基氨基羰基,二烷基氨基羰基,烷基酰氨基(优选低级烷基酰氨基),烷氧基烷基(优选低级烷氧基;低级烷基),烷氧羰基(优选低级烷氧羰基),烷基羰氧基(优选低级烷基羰氧基)和芳基(优选苯基),所述芳基任选由卤代、低级烷基和低级烷氧基取代。杂环基团可以一般地经由任意环或取代基原子连接,条件是产生稳定的化合物。N-连接的杂环基团经由组成式氮原子连接。

[0125] 一般地,杂环包含1-4个杂原子;在某些实施方式中,各杂环具有1或2个杂原子/环。各杂环一般地含有3至8环成员(具有至7环成员的环在某些实施方式中有所描述),

而包含稠合环、侧挂环或螺环的杂环一般含有 9 至 14 环成员,其包括碳原子且含有一、二或三个选自氮、氧和 / 或硫的杂原子。

[0126] “杂环”或“杂环烷基”的实例包括哌嗪,哌啶,吗啉,硫吗啉,吡咯烷,咪唑烷和噻唑烷(thiazolide)。

[0127] 术语“取代基”,如本文所用,是指共价键合至有关分子中的原子的分子部分。例如,“环取代基”可以是这样的部分:比如卤素、烷基、卤烷基或本文所述的共价键合至环成员原子(优选碳或氮原子)的其它基团。

[0128] 术语“任选经取代的”是指芳基或杂环基或其它基团可以在一个或多个可取代位置被独立选自下述的一个或多个基团取代:烷基(优选低级烷基),烷氧基(优选低级烷氧基),硝基,一烷基氨基(优选具有一至六个碳),二烷基氨基(优选具有一至六个碳),氰基,卤代,卤代烷基(优选三氟甲基),烷酰基,氨基羰基,一烷基氨基羰基,二烷基氨基羰基,烷基酰胺基(优选低级烷基酰胺基),烷氧基烷基(优选低级烷氧基和低级烷基),烷氧羰基(优选低级烷氧羰基),烷基羰氧基(优选低级烷基羰氧基)和芳基(优选苯基),所述芳基任选由卤代、低级烷基和低级烷氧基取代。短语“用 0 至 X 个取代基取代”也指任选的取代,其中 X 是可能取代基的最大数目。某些任选经取代的基团用 0 至 2、3 或 4 个独立选择的取代基取代。

[0129] 不在两个字母或符号之间的破折号(“-”)用来指出取代基的连接点。例如,-CONH<sub>2</sub>通过碳原子连接。

[0130] 位于杂环环内的虚线环用来指出共轭系统。两个原子间的键可以是单键或双键。

[0131] 术语“抗癌的”试剂包括用于治疗癌症的任意已知试剂包括但不限于:阿西维辛;阿柔比星;阿考达唑盐酸盐;AcrQnine;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素;阿美萸醌乙酸盐;氨鲁米特;安吡啶;阿那曲唑;安曲霉素;天冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;比生群盐酸盐;双奈法德盐;比泽来新;博来霉素硫酸盐;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素 C;卡普睾酮;卡醋胺;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;卡柔比星盐酸盐;卡泽来新;西地芬戈;苯丁酸氮芥;西罗霉素;顺铂;克拉屈滨;克立那托甲磺酸盐;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;放线菌素 D;柔红霉素盐酸盐;地西他滨;右奥马铂;地扎呱宁;地扎呱宁甲磺酸盐;地吡酮;多西他赛;多柔比星;多柔比星盐酸盐;屈洛昔芬;屈洛昔芬柠檬酸盐;屈他雄酮丙酸盐;达佐霉素;依达曲沙;依氟鸟氨酸(Eflornithine)盐酸盐;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;表柔比星盐酸盐;厄布洛唑;依索比星盐酸盐;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;乙碘油 I 131;依托泊苷;依托泊苷磷酸盐;氯苯乙噻胺;法倔唑盐酸盐;法扎拉滨;芬维 A 胺;氟尿苷;氟达拉滨磷酸盐;氟尿嘧啶;氟西他滨;磷喹酮;福司曲星钠;吉西他滨;吉西他滨盐酸盐;金 Au 198;羟基脲;伊达比星盐酸盐;异环磷酰胺;伊莫福新;干扰素  $\alpha$ -2a;干扰素  $\alpha$ -2b;干扰素  $\alpha$ -n1;干扰素  $\alpha$ -n3;干扰素  $\beta$ -1a;干扰素  $\gamma$ -1 b;异丙铂;伊立替康盐酸盐;兰瑞肽乙酸盐;来曲唑;亮丙立德乙酸盐;利阿唑盐酸盐;洛美曲索钠;洛莫司汀;洛索萸醌盐酸盐;马索罗酚;美坦生;氮芥盐酸盐;甲地孕酮乙酸盐;美仑孕酮乙酸盐;美法仑;美诺立尔;巯嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;氯苯氨啶;美妥替哌;米丁度胺;米托卡星;丝裂红素;米托洁林;米托马星;丝裂霉素;米托司培;米托坦;米托萸醌盐酸盐;麦考酚酸;诺考达唑;诺拉霉素;奥马铂;奥昔舒仑;紫杉醇;培门冬酶;培利霉素;奈莫司汀;培洛霉素硫

酸盐 ; 培磷酰胺 ; 哌泊溴烷 ; 哌泊舒凡 ; 吡罗蒽醌盐酸盐 ; 普卡霉素 ; 普洛美坦 ; 吡吩姆钠 ; 泊非霉素 ; 泼尼莫司汀 ; 丙卡巴肼盐酸盐 ; 嘌罗霉素 ; 嘌罗霉素盐酸盐 ; 吡唑呋喃菌素 ; 利波腺苷 ; 罗谷亚胺 ; Safmgol ; 沙芬戈盐酸盐 ; 司莫司汀 ; 辛曲秦 ; 磷乙酰天冬氨酸钠 ; 司帕霉素 ; 锗螺胺盐酸盐 ; 螺莫司汀 ; 螺铂 ; 链黑霉素 ; 链佐星 ; 氯化锶 Sr 89 ; 磺氯苯脲 ; 他利霉素 ; Taxane ; Taxoid ; 替可加兰钠 ; 替加氟 ; 替洛蒽醌盐酸盐 ; 替莫泊芬 ; 替尼泊苷 ; 替罗昔隆 ; 睾内酯 ; 硫咪嘌呤 ; 硫鸟嘌呤 ; 塞替派 ; 噻唑羧胺核苷 ; 替拉扎明 ; 托泊替康盐酸盐 ; 托瑞米芬柠檬酸盐 ; 曲托龙乙酸盐 ; 曲西立滨磷酸盐 ; 三甲曲沙 ; 三甲曲沙葡萄糖醛酸盐 ; 曲普瑞林 ; 妥布氯唑盐酸盐 ; 乌拉莫司汀 ; 乌瑞替派 ; 伐普肽 ; 维替泊芬 ; 长春碱硫酸盐 ; 长春新碱硫酸盐 ; 长春地辛 ; 长春地辛硫酸盐 ; 长春匹定硫酸盐 ; 长春甘酯硫酸盐 ; 长春罗新硫酸盐 ; 长春瑞滨酒石酸盐 ; 长春罗定硫酸盐 ; 长春利定硫酸盐 ; 伏氯唑 ; 泽尼铂 ; 净司他丁 ; 和佐柔比星盐酸盐。

[0132] 术语“激酶”是指催化磷酸基团加至蛋白质残余部分的任意酶 ; 例如, 丝氨酸和苏氨酸激酶催化磷酸基团加入丝氨酸和苏氨酸残余部分。

[0133] 术语“Src 激酶, ” “ Src 激酶家族, ” 和 “ Src 家族”是指属于哺乳动物 Src 激酶家族的有关同源染色体或类似物, 包括例如 c-Src, Fyn, Yes 和 Lyn 激酶和造血 - 受限的激酶 Hck, Fgr, Lck 和 Blk。

[0134] 术语“治疗有效量”是指研究者、兽医、医生或其它临床医师所寻求的引起组织、系统、动物或人类的生物学或医学应答的化合物或药物组合物的量, 所述应答是例如恢复或维持血管停滞 (vasculostasis) 或者防止损伤或损失或血管停滞 ; 降低肿瘤负担 ; 降低发病率和 / 或死亡率。

[0135] 术语“药学上可接受的”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与配制剂其它成分相容并且对接受者无害。

[0136] 术语“给药化合物”或“给予化合物”是指本发明化合物或药物组合物提供至需要治疗的受试者的行为。

[0137] 术语“保护的”是指基团为修饰形式以防止在保护位点的不希望的副反应。本发明化合物的适宜保护基团在虑及本领域技术水平并参照标准教材比如 Greene, T. W. 等人, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York (1999) 的情况下将从本申请中有所了解。

[0138] 本文所述的术语化合物的“药学上可接受的盐”是酸式盐或碱式盐, 其适于用于与人类或动物组织接触而不具过度毒性或致癌性, 优选不具刺激、变态反应或其它问题或者并发症。所述盐包括碱性残基比如胺的无机和有机酸盐, 以及酸性残基比如羧酸的碱金属或有机盐。特定的药物盐包括, 但不限于, 下述酸的盐 : 比如盐酸, 磷酸, 氢溴酸, 苹果酸, 羟基乙酸, 富马酸, 硫酸, 氨基磺酸, 对氨基苯磺酸, 甲酸, 甲苯磺酸, 甲磺酸, 苯磺酸, 乙烷二磺酸, 2- 羟基乙基磺酸, 硝酸, 苯甲酸, 2- 乙酰氧基苯甲酸, 柠檬酸, 酒石酸, 乳酸, 硬脂酸, 水杨酸, 谷氨酸, 抗坏血酸, 双羟萘酸, 琥珀酸, 富马酸, 马来酸, 丙酸, 羟基马来酸, 氢碘酸, 苯基乙酸, 烷酸比如乙酸、其中 n 是 0-4 的  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ , 等。类似地, 药学上可接受的阳离子包括, 但不限于钠, 钾, 钙, 铝, 锂和铵。本领域普通技术人员会认识到本文提供的化合物的其它药学上可接受的盐。通常, 药学上可接受的酸式盐或碱式盐能够通过任意常规的化学方法合成自含碱性或酸性部分的母体化合物。简言之, 所述盐能够这样制备 : 在水或

有机溶剂或者两者的混合物中,将这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的量的适当碱或酸反应;一般地,优选使用非水介质,比如醚,乙酸乙酯,乙醇,异丙醇或乙腈。明显的是式(I)或式(II)的各化合物可以但是不是必须配制为水合物、溶剂化物或非共价复合物。此外,各种晶型和多晶型也属于本发明的范围。本文还提供式(I)或式(II)化合物的前药。

[0139] 术语“前药”是指可以不完全满足本文提供的化合物的结构要求的化合物,但是在给药至患者之后在体内被修饰以产生本文提供的式(I)或式(II)或其它式的化合物。例如,前药可以是本文提供的化合物的酰化衍生物。前药包括这样的化合物,其中羟基、胺或硫醇基团键合至在给予哺乳动物受试者的情况下分别裂解形成游离羟基、氨基或硫醇基团的任意基团。前药的实例包括,但不限于,本文提供的化合物中的醇和胺官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物。本文提供的化合物的前药可以这样制备:化合物中存在的官能团的修饰形式使得该修饰物在体内裂解产生母体化合物。

[0140] “任选经取代的”基团是未经取代的或在一个或多个可能位置被不是氢的取代基取代。所述可选取代基包括,例如,羟基,卤素,氰基,硝基, $C_1-C_6$ 烷基, $C_2-C_6$ 烯基, $C_2-C_6$ 炔基, $C_1-C_6$ 烷氧基, $C_2-C_6$ 烷基醚, $C_3-C_6$ 烷酮, $C_2-C_6$ 烷硫基,氨基,一-或二- $(C_1-C_6$ 烷基)氨基, $C_1-C_6$ 卤代烷基, $-COOH$ , $-CONH_2$ ,一-或二- $(C_1-C_6$ 烷基)-氨基羰基, $-SO_2NH_2$ ,和/或一-或二- $(C_1-C_6$ 烷基)磺酰氨基,以及碳环和杂环基团。

[0141] 短语“用0至X个取代基取代”也指任选取代,其中X是可能的取代基的最大数目。某些任选经取代的基团用0至2、3或4个独立选择的取代基取代。

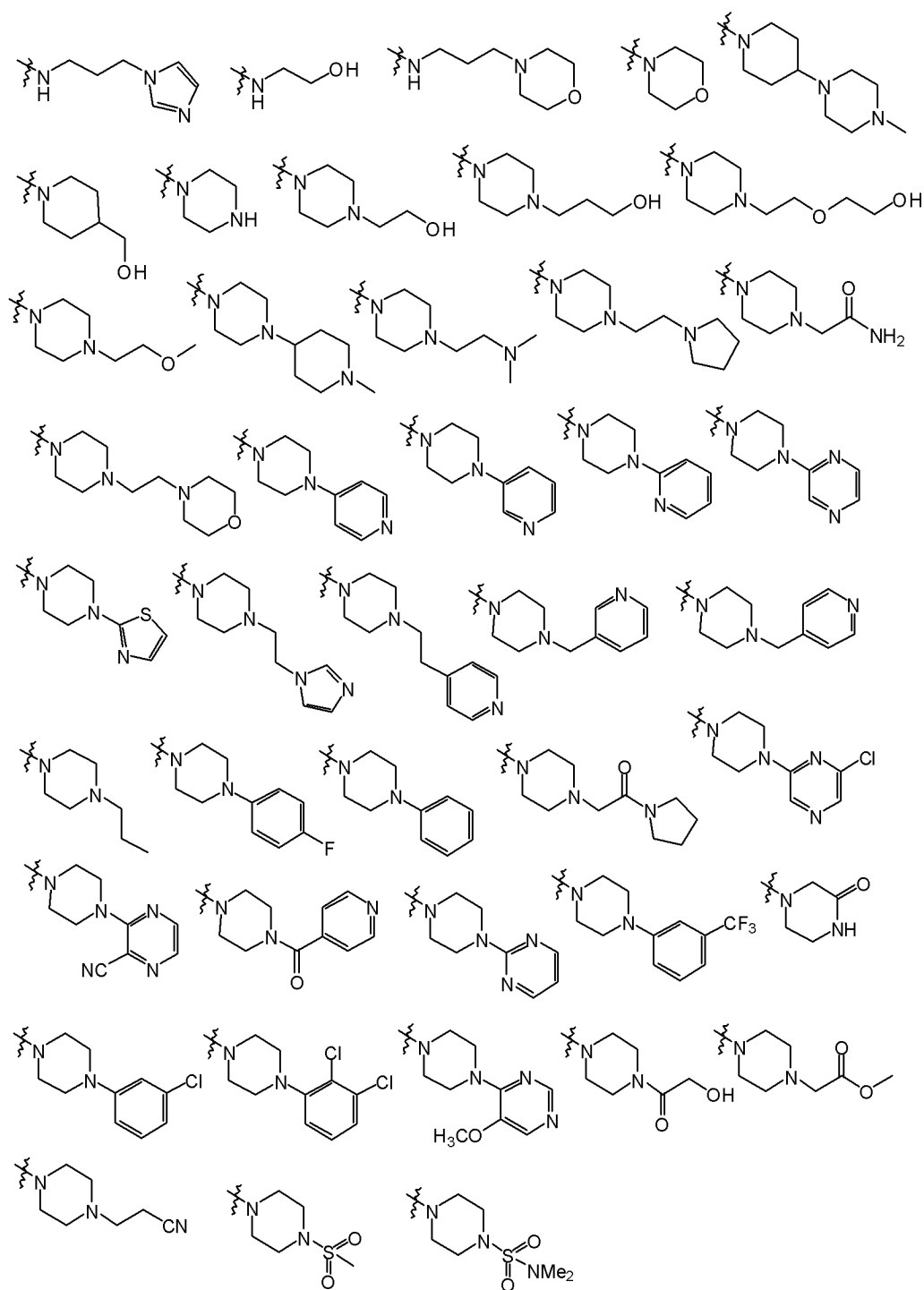
[0142] 式(I)的优选 $R_1$ 基团列举如下:

[0143]  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ , 环丙基, Ph,  $-CH_2Ph$ ,  $-CH_2PhOMe$ 。

[0144] 式(I)的优选 $R_2$ 基团列举如下:

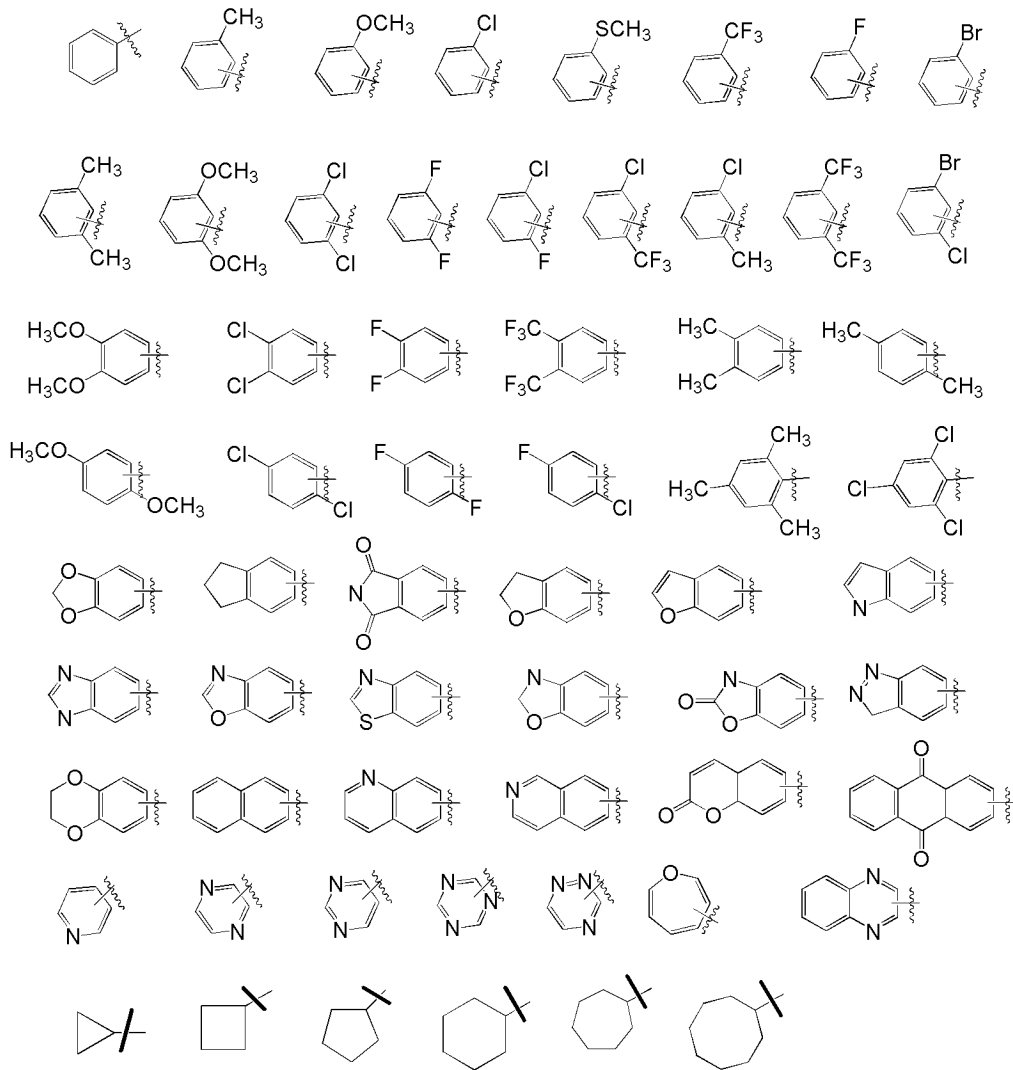
[0145]





[0146] 式(I)的优选 $R_3$ 基团列举如下,其中取代基可以是此处所定义的特定的那些或者是如前文所定义的一种或多种取代:

[0147]



[0148] 优选的 L 选自 O, S, SO, CO, SO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, NR<sub>6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, m = 0-3, CONR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>CO, NR<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>, NR<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>NR<sub>4</sub>, OCONR<sub>4</sub>, C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CONR<sub>4</sub>, NR<sub>4</sub>COC(R<sub>4</sub>), C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO, C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>, C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>, C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>, C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>CO, C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>, C(R<sub>4</sub>) = NNR<sub>4</sub>, C(R<sub>4</sub>) = N-O, C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>NR<sub>4</sub>, C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>, C(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>CONR<sub>4</sub>。

[0149] R<sub>4</sub> 独立地选自氢或任选经取代的 C<sub>1-4</sub> 脂族基团。

[0150] 优选, 本发明化合物可以是式 (I) 化合物, 其中

[0151] 式 (I) 的 R<sub>1</sub> 基团列举如下:

[0152] -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 环丙基 (cyclopropyl), Ph, -CH<sub>2</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>PhOMe。

[0153] R<sub>2</sub> 选自:

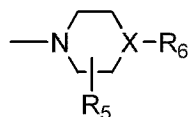
[0154] (i) 氨基, 烷基氨基, 芳基氨基, 杂芳基氨基;

[0155] (ii) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基;

[0156] (iii) 杂环, 杂芳基; 和

[0157] (iv) 式 (Ia) 基团:

[0158]



(Ia)

[0159] 其中：

[0160]  $R_5$  代表氢， $C_1$ - $C_4$  烷基，氧代；

[0161] 在  $R_6$  是氢的情况下， $X$  是  $CH$ ；或  $X-R_6$  是  $O$ ；或  $X$  是  $N$ ， $R_6$  代表下述基团：氢， $C_1$ - $C_6$  烷基， $C_2$ - $C_6$  烯基， $C_2$ - $C_6$  炔基， $C_3$ - $C_{10}$  芳基或杂芳基，( $C_3$ - $C_7$  环烷基)  $C_1$ - $C_4$  烷基， $C_1$ - $C_6$  卤代烷基， $C_1$ - $C_6$  烷氧基， $C_1$ - $C_6$  烷硫基， $C_2$ - $C_6$  烷酰基， $C_1$ - $C_6$  烷氧羰基， $C_2$ - $C_6$  烷酰基氧基，一-和二-( $C_3$ - $C_8$  环烷基) 氨基  $C_0$ - $C_4$  烷基，(4-至 7-元杂环)  $C_0$ - $C_4$  烷基， $C_1$ - $C_6$  烷基磺酰基，一-和二-( $C_1$ - $C_6$  烷基) 磺酰氨基，和一-和二-( $C_1$ - $C_6$  烷基) 氨基羰基，其各自用独立选自下述的 0 至 4 个取代基取代：卤素，羟基，氰基，氨基， $-COOH$  和氧代；

[0162]  $L$  代表  $O$ ， $S$ ， $SO$ ， $CO$ ， $SO_2$ ， $CO_2$ ， $NR_6$ ， $(CH_2)_m$ ， $m = 0-3$ ， $CONR_4$ ， $NR_4CO$ ， $NR_4SO_2$ ， $SO_2NR_4$ ， $NR_4CO_2$ ， $NR_4COR_4$ ， $NR_4SO_2NR_4$ ， $NR_4NR_4$ ， $OCONR_4$ ， $C(R_4)_2CONR_4$ ， $NR_4COC(R_4)$ ， $C(R_4)_2SO$ ， $C(R_4)_2SO_2$ ， $C(R_4)_2SO_2NR_4$ ， $C(R_6)_2NR_4$ ， $C(R_4)_2NR_4CO$ ， $C(R_4)_2NR_4CO_2$ ， $C(R_4) = NNR_4$ ， $C(R_4) = N-O$ ， $C(R_4)_2NR_4NR_4$ ， $C(R_4)_2NR_4SO_2NR_4$ ， $C(R_4)_2NR_4CONR_4$ 。

[0163]  $R_4$  独立地选自氢或任选经取代的  $C_{1-4}$  脂族基团。

[0164]  $R_3$  选自：

[0165] (i)  $C_1$ - $C_6$  烷基， $C_2$ - $C_6$  烯基， $C_2$ - $C_6$  炔基；

[0166] (ii) 杂环，

[0167] (iii)  $Ar$ 。

[0168]  $Ar$  代表杂芳基或芳基，其各自用 0 至 4 个独立选自下述的取代基取代：

[0169] (1) 卤素，羟基，氨基，氰基， $-COOH$ ， $-SO_2NH_2$ ，氧代，硝基和烷氧羰基；和

[0170] (2)  $C_1$ - $C_6$  烷基， $C_1$ - $C_6$  烷氧基， $C_3$ - $C_{10}$  环烷基， $C_2$ - $C_6$  烯基， $C_2$ - $C_6$  炔基， $C_2$ - $C_6$  烷酰基， $C_1$ - $C_6$  卤代烷基， $C_1$ - $C_6$  卤代烷氧基，一-和二-( $C_1$ - $C_6$  烷基) 氨基， $C_1$ - $C_6$  烷基磺酰基，一-和二-( $C_1$ - $C_6$  烷基) 磺酰氨基和一-和二-( $C_1$ - $C_6$  烷基) 氨基羰基；苯基  $C_0$ - $C_4$  烷基和 (4-至 7-元杂环)  $C_0$ - $C_4$  烷基，其各自用独立选自下述的 0 至 4 个第二取代基取代：卤素，羟基，氰基，氧代，亚氨基， $C_1$ - $C_4$  烷基， $C_1$ - $C_4$  烷氧基和  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基；

[0171]  $A$ 、 $B$ 、 $W$  独立地代表  $S$ ，或  $O$ ，或  $NR_4$ ，或  $CR_4$ ；

[0172]  $K$  选自

[0173] i) 不存在；

[0174] ii)  $O$ ， $S$ ， $SO$ ， $SO_2$ ；

[0175] iii)  $(CH_2)_m$ ， $m = 0-3$ ， $O(CH_2)_p$ ， $p = 1-3$ ， $(CH_2)_qO$ ， $q = 1-3$ ；

[0176] iv)  $NR_7$

[0177]  $R_7$  代表氢，烷基，环烷基，烯基，炔基，烷硫基，芳基，芳基烷基。

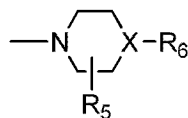
[0178] 更优选，本发明化合物可以是式 (I) 化合物，其中

[0179]  $R_1$  代表  $-CH_3$ ， $-CH_2CH_3$ ， $-CH_2CH(CH_3)_2$ ，环丙基， $Ph$ 。

[0180]  $R_2$  选自：

[0181] 氨基，烷基氨基，芳基氨基，杂芳基氨基和式 (Ia) 基团：

[0182]



(Ia)

[0183] 其中：

[0184]  $R_5$  代表氢,  $C_1-C_4$  烷基, 氧代；

[0185] 在  $R_6$  是氢的情况下,  $X$  是  $CH$ ; 或  $X-R_6$  是  $O$ ; 或  $X$  是  $N$ ,  $R_6$  代表下述基团: 氢,  $C_1-C_6$  烷基,  $C_2-C_6$  烯基,  $C_2-C_6$  炔基,  $C_3-C_{10}$  芳基或杂芳基, ( $C_3-C_7$  环烷基)  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_6$  卤代烷基,  $C_1-C_6$  烷氧基,  $C_1-C_6$  烷硫基,  $C_2-C_6$  烷酰基,  $C_1-C_6$  烷氧羰基,  $C_2-C_6$  烷酰基氧基, 一-和二- ( $C_3-C_8$  环烷基) 氨基  $C_0-C_4$  烷基, (4-至 7-元杂环)  $C_0-C_4$  烷基,  $C_1-C_6$  烷基磺酰基, 一-和二- ( $C_1-C_6$  烷基) 磺酰氨基, 和一-和二- ( $C_1-C_6$  烷基) 氨基羰基, 其各自用独立选自下述的 0 至 4 个取代基取代: 卤素, 羟基, 氰基, 氨基,  $-COOH$  和氧代；

[0186]  $L$  代表  $O$ ,  $S$ ,  $CO$ ,  $SO_2$ ,  $CO_2$ ,  $NR_4$ ,  $(CH_2)_m$ ,  $m = 0-3$ ,  $CONR_4$ ,  $NR_4CO$ ,  $NR_4SO_2$ ,  $SO_2NR_4$ ,  $NR_4CO_2$ ,  $NR_4COR_4$ ,  $NR_4SO_2NR_4$ ,  $NR_4NR_4$ ,  $OCONR_4$ ,  $C(R_4)_2CONR_4$ ,  $NR_4COC(R_4)$ ,  $C(R_4)_2SO$ ,  $C(R_4)_2SO_2$ ,  $C(R_4)_2SO_2NR_4$ ,  $C(R_4)_2NR_4$ ,  $C(R_4)_2NR_4CO$ ,  $C(R_4)_2NR_4CO_2$ ,  $C(R_4) = NNR_4$ 。

[0187]  $R_4$  独立地选自氢或任选经取代的  $C_{1-4}$  脂族基团。[0188]  $R_3$  选自杂芳基或芳基, 其各自用 0 至 4 个独立选自下述的取代基取代：[0189] (1) 卤素, 羟基, 氨基, 氰基,  $-COOH$ ,  $-SO_2NH_2$ , 氧代, 硝基和烷氧羰基；和

[0190] (2)  $C_1-C_6$  烷基,  $C_1-C_6$  烷氧基,  $C_3-C_{10}$  环烷基,  $C_2-C_6$  烯基,  $C_2-C_6$  炔基,  $C_2-C_6$  烷酰基,  $C_1-C_6$  卤代烷基,  $C_1-C_6$  卤代烷氧基, 一-和二- ( $C_1-C_6$  烷基) 氨基,  $C_1-C_6$  烷基磺酰基, 一-和二- ( $C_1-C_6$  烷基) 磺酰氨基和一-和二- ( $C_1-C_6$  烷基) 氨基羰基；苯基  $C_0-C_4$  烷基和 (4-至 7-元杂环)  $C_0-C_4$  烷基, 其各自用独立选自下述的 0 至 4 个第二取代基取代: 卤素, 羟基, 氰基, 氧代, 亚氨基,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基和  $C_1-C_4$  卤代烷基；

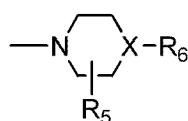
[0191]  $A$ 、 $B$ 、 $W$  独立地代表  $S$ , 或  $O$ , 或  $NR_4$ , 或  $CR_4$ ；[0192]  $K$  选自

[0193] i) 不存在；

[0194] ii)  $O$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ；[0195] iii)  $(CH_2)_m$ ,  $m = 0-3$ ,  $O(CH_2)_p$ ,  $p = 1-3$ ,  $(CH_2)_qO$ ,  $q = 1-3$ ；[0196] iv)  $NR_7$ [0197]  $R_7$  代表氢, 烷基, 环烷基, 烯基, 炔基, 烷硫基, 芳基, 芳基烷基。[0198] 最优选,  $R_1$  代表  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ；[0199]  $R_2$  选自：

[0200] 烷基氨基, 芳基氨基, 杂芳基氨基和式 (Ia) 基团：

[0201]



(Ia)

[0202] 其中：

[0203]  $R_5$  代表氢， $C_1-C_4$  烷基，氧代；

[0204]  $X$  是 N， $R_6$  代表下述基团：氢， $C_1-C_6$  烷基， $C_2-C_6$  烯基， $C_2-C_6$  炔基， $C_3-C_{10}$  芳基或杂芳基， $(C_3-C_7$  环烷基) $C_1-C_4$  烷基， $C_1-C_6$  卤代烷基， $C_1-C_6$  烷氧基， $C_1-C_6$  烷硫基， $C_2-C_6$  烷酰基， $C_1-C_6$  烷氧羰基， $C_2-C_6$  烷酰基氧基，一 - 和二 - ( $C_3-C_8$  环烷基) 氨基  $C_0-C_4$  烷基，(4- 至 7- 元杂环) $C_0-C_4$  烷基， $C_1-C_6$  烷基磺酰基，一 - 和二 - ( $C_1-C_6$  烷基) 磺酰氨基，和一 - 和二 - ( $C_1-C_6$  烷基) 氨基羰基，其各自用 0 至 4 个独立选自卤素，羟基，氰基，氨基， $-COOH$  和氧代的取代基取代；

[0205]  $L$  代表 O，S， $NR_4$ ， $(CH_2)_m$ ， $m = 0-3$ ， $CONR_4$ ， $NR_4CO$ ， $NR_4SO_2$ ， $SO_2NR_4$ ， $NR_4CO_2$ ， $NR_4COR_6$ ， $NR_4SO_2NR_4$ ， $C(R_4)_2CONR_4$ ， $C(R_4)_2SO_2$ ， $C(R_4)_2SO_2NR_4$ ， $C(R_4)_2NR_4$ ， $C(R_4)_2NR_4CO$ ；

[0206]  $R_4$  独立地选自氢或任选经取代的  $C_{1-4}$  脂族基团。

[0207]  $R_3$  选自杂芳基或芳基，其各自用 0 至 4 个独立选自下述的取代基取代：

[0208] (1) 卤素，羟基，氨基，氰基， $-COOH$ ， $-SO_2NH_2$ ，氧代，硝基和烷氧羰基；和

[0209] (2)  $C_1-C_6$  烷基， $C_1-C_6$  烷氧基， $C_3-C_{10}$  环烷基， $C_2-C_6$  烯基， $C_2-C_6$  炔基， $C_2-C_6$  烷酰基， $C_1-C_6$  卤代烷基， $C_1-C_6$  卤代烷氧基，一 - 和二 - ( $C_1-C_6$  烷基) 氨基， $C_1-C_6$  烷基磺酰基，一 - 和二 - ( $C_1-C_6$  烷基) 磺酰氨基和一 - 和二 - ( $C_1-C_6$  烷基) 氨基羰基；苯基  $C_0-C_4$  烷基和 (4- 至 7- 元杂环) $C_0-C_4$  烷基，其各自用独立选自下述的 0 至 4 个第二取代基取代：卤素，羟基，氰基，氧代，亚氨基， $C_1-C_4$  烷基， $C_1-C_4$  烷氧基和  $C_1-C_4$  卤代烷基。

[0210] A、B、W 独立地代表 S，或 O，或  $NR_4$ ，或  $CR_4$ ；

[0211] K 选自

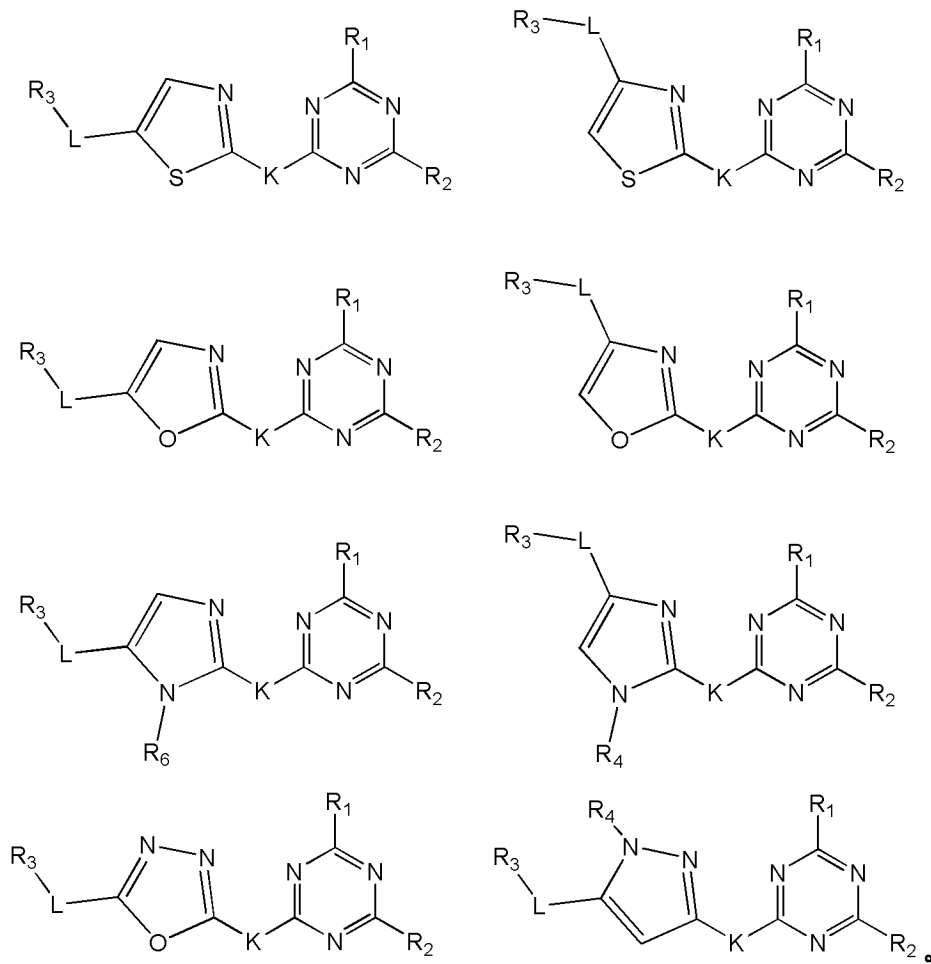
[0212] i) 不存在；

[0213] ii) O，S；

[0214] iii)  $NR_7$ ； $R_7$  代表氢，烷基。

[0215] 式 (I) 化合物中的优选杂环基团包括

[0216]



[0217] 其任选地可以是被取代的。

[0218] 根据又一实施方式，本发明涉及式 (I) 化合物，其中  $R_1$  是甲基。

[0219] 根据又一实施方式，本发明涉及式 (I) 化合物，其中  $R_1$  是乙基。

[0220] 根据又一实施方式，本发明涉及式 (I) 化合物，其中  $R_1$  是异丙基。

[0221] 根据又一实施方式，本发明涉及式 (I) 化合物，其中  $R_1$  是苯基。

[0222] 根据又一实施方式，本发明涉及式 (I) 化合物，其中  $R_1$  是环丙基。

[0223] 根据又一实施方式，本发明涉及式 (I) 化合物，其中  $R_2$  是甲基-哌嗪基。

[0224] 根据又一实施方式，本发明涉及式 (I) 化合物，其中  $R_2$  是 (2-羟基乙基)-哌嗪基。

[0225] 根据又一实施方式，本发明涉及式 (I) 化合物，其中 L 是氧。

[0226] 根据又一实施方式，本发明涉及式 (I) 化合物，其中 L 是 CO。

[0227] 根据又一实施方式，本发明涉及式 (I) 化合物，其中 L 是 NHC(O)。

[0228] 根据又一实施方式，本发明涉及式 (I) 化合物，其中 L 是 CONH。

[0229] 根据又一实施方式，本发明涉及式 (I) 化合物，其中 L 是  $NR_4C(O)C(R_4)$ 。

[0230] 根据又一实施方式，本发明涉及式 (I) 化合物，其中 L 是 NH。

[0231] 根据又一实施方式，本发明涉及式 (I) 化合物，其中 L 是 S。

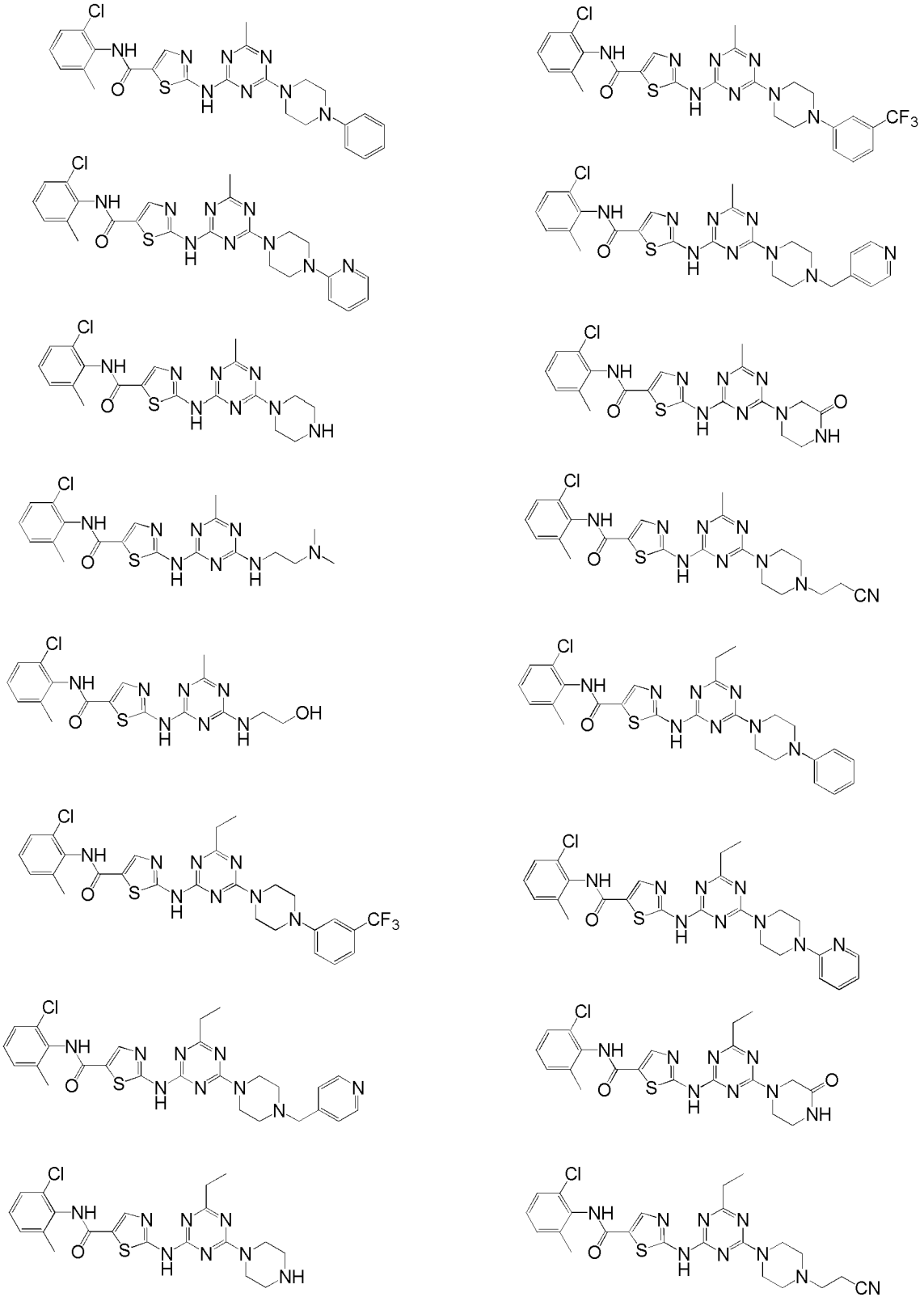
[0232] 根据又一实施方式，本发明涉及式 (I) 化合物，其中 L 是 SO。

[0233] 根据又一实施方式，本发明涉及式 (I) 化合物，其中 L 是 SO<sub>2</sub>。

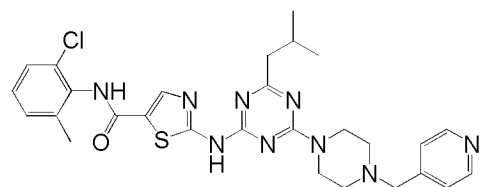
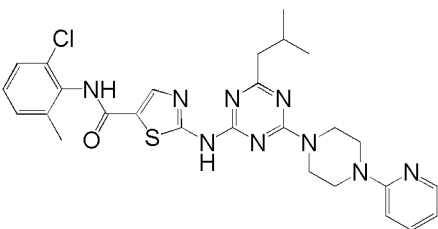
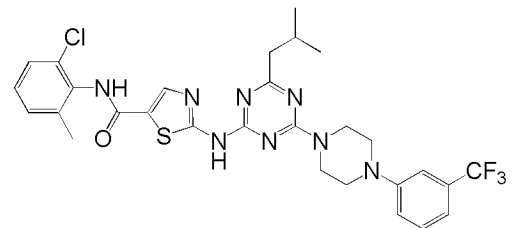
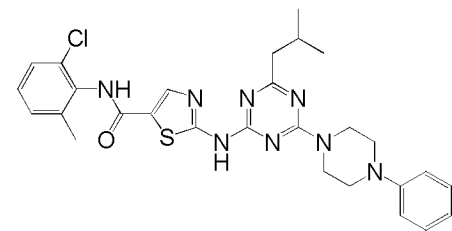
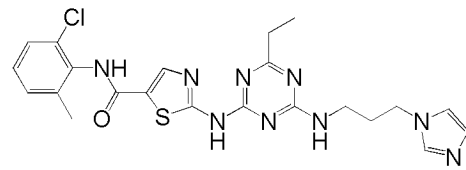
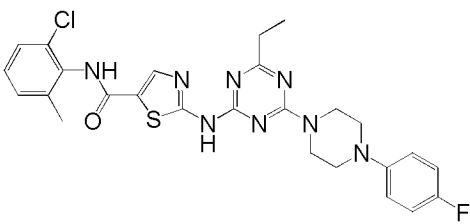
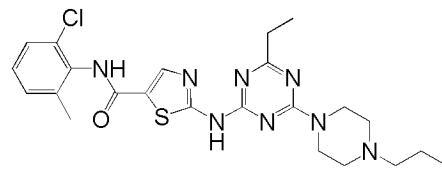
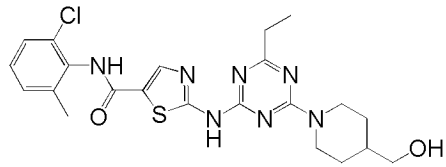
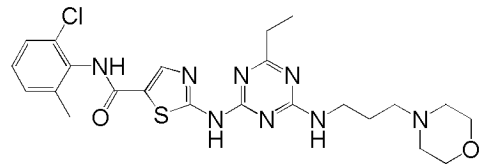
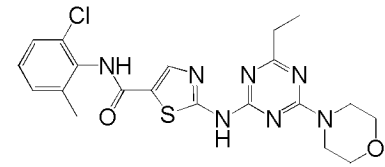
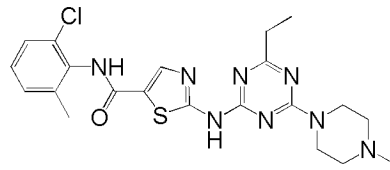
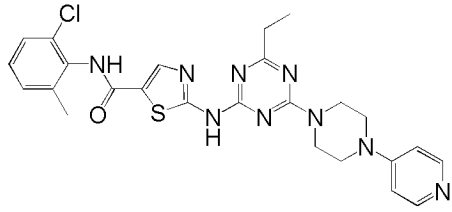
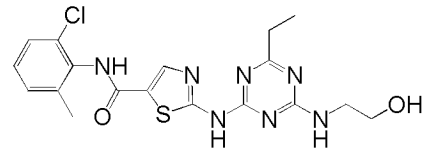
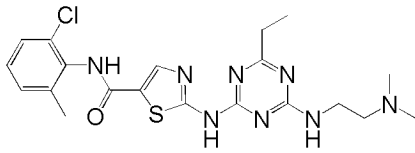
[0234] 根据又一实施方式，本发明涉及式 (I) 化合物，其中 A 是 N。

[0235] 特定的本发明化合物的实例是下面定义的那些化合物：

[0236]

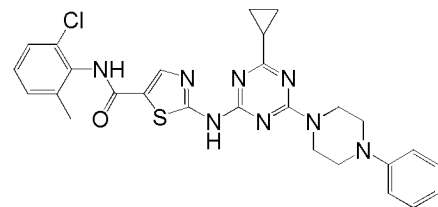
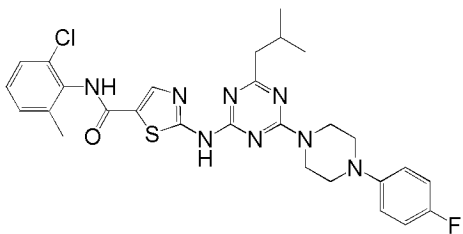
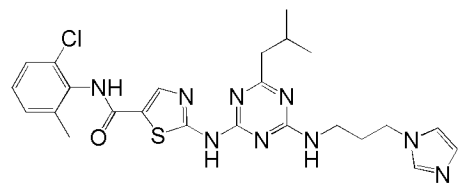
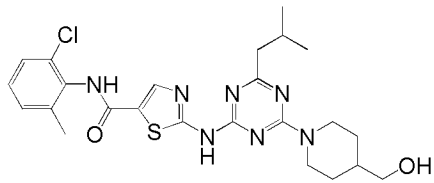
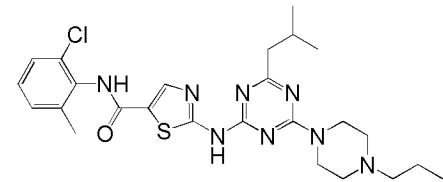
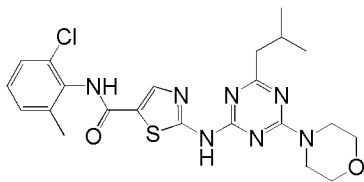
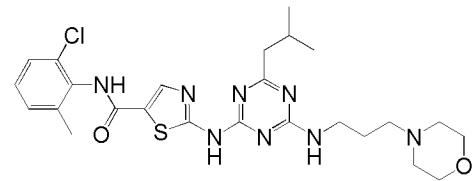
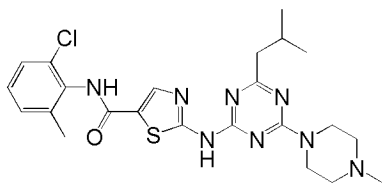
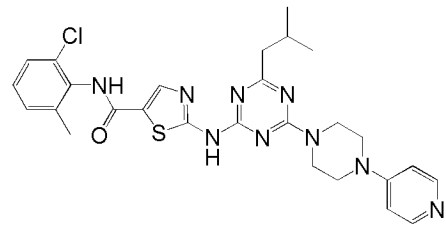
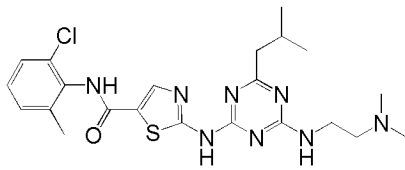
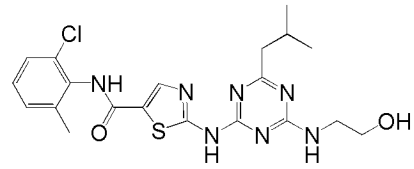
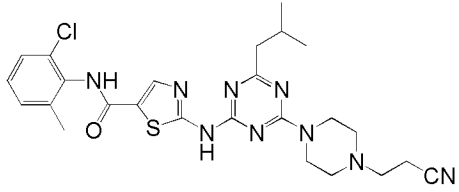
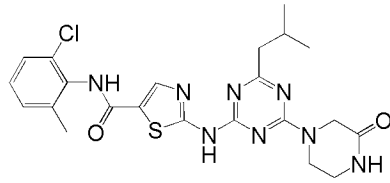
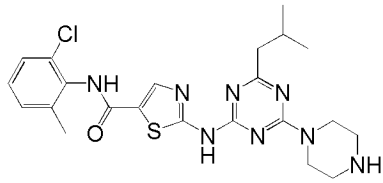


[0237]

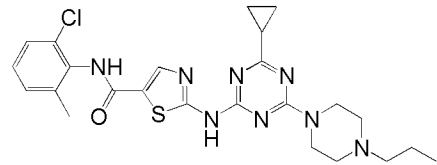
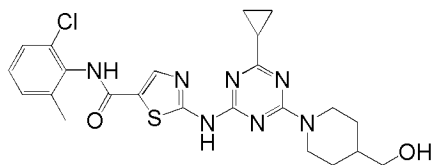
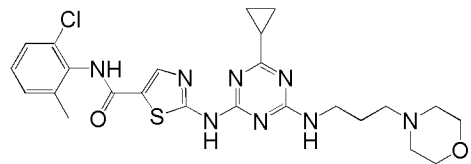
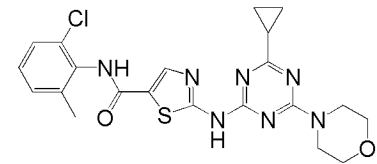
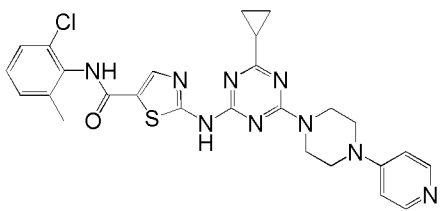
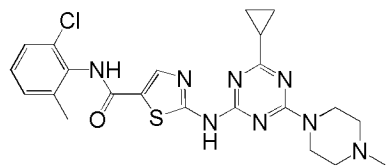
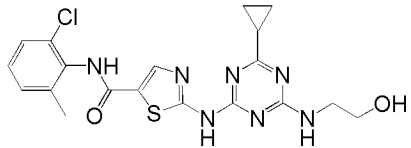
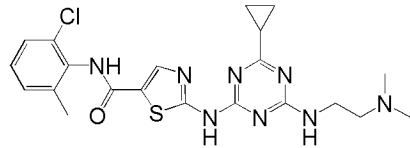
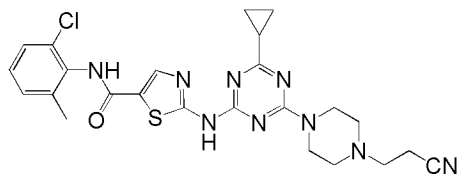
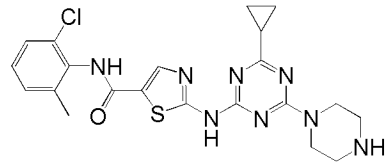
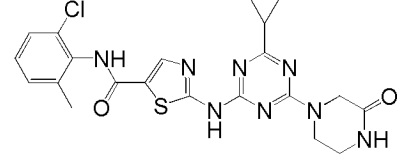
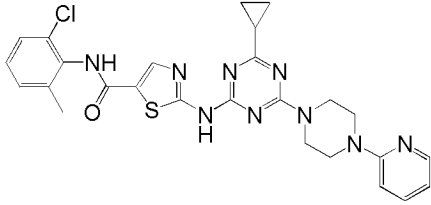
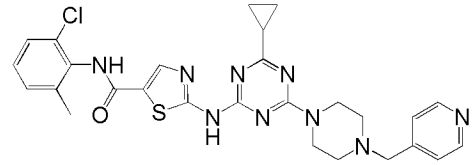
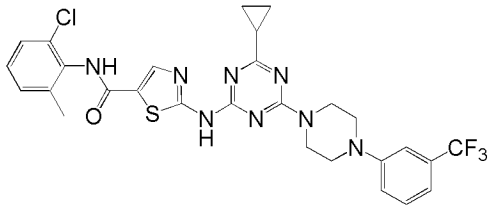


[0238]

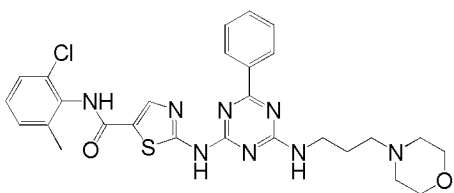
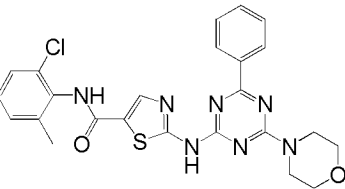
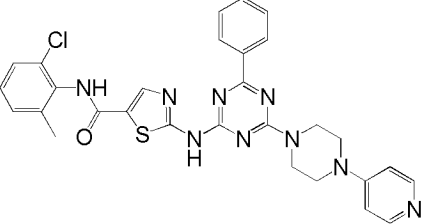
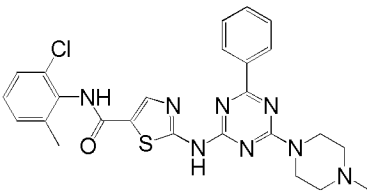
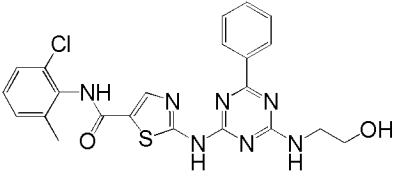
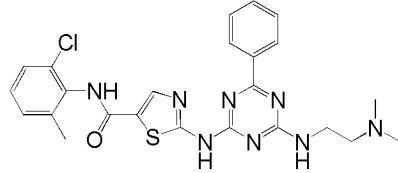
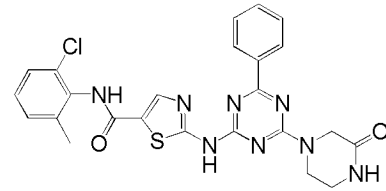
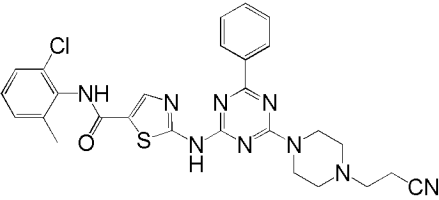
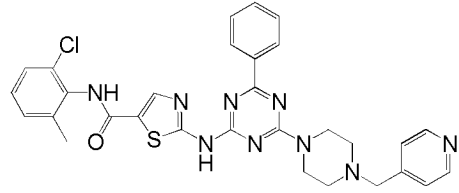
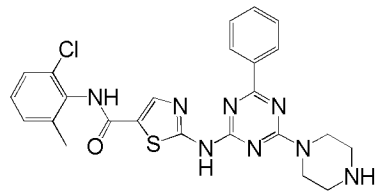
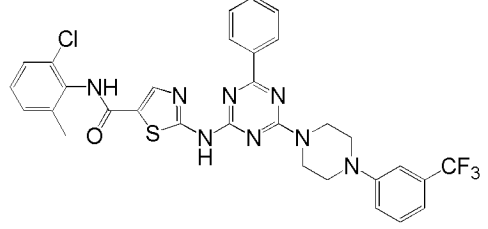
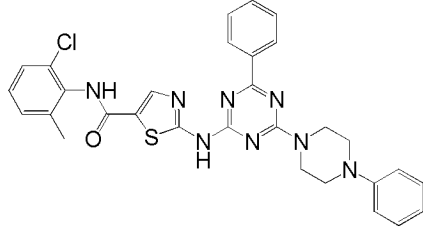
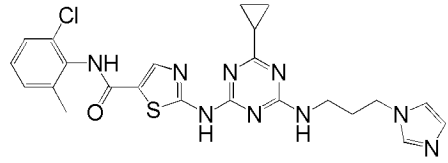
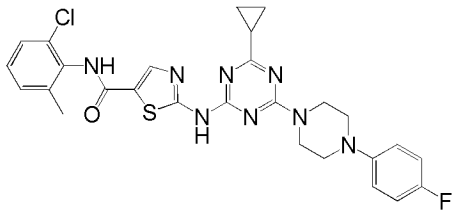




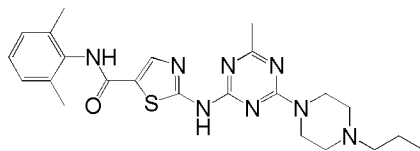
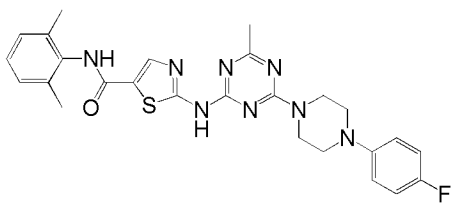
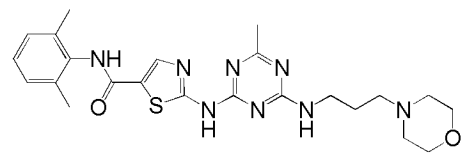
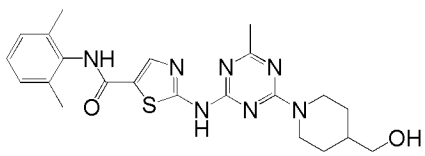
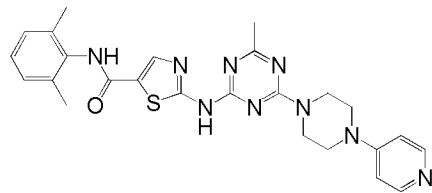
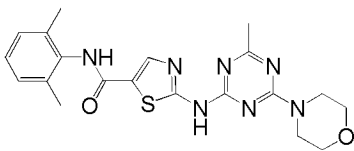
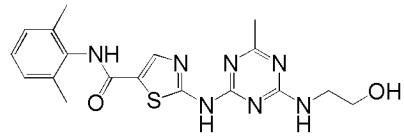
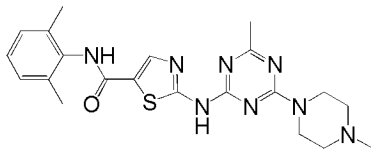
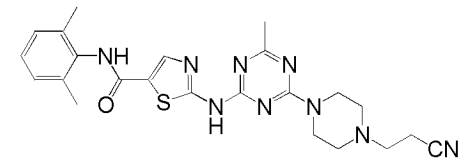
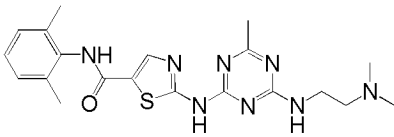
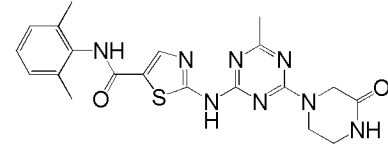
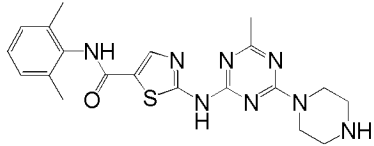
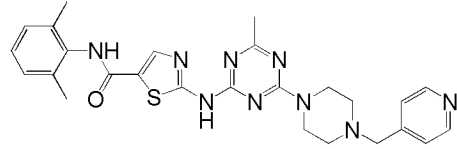
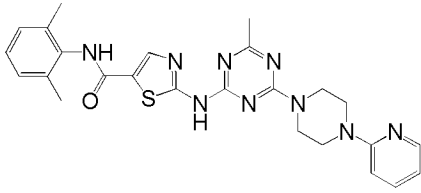
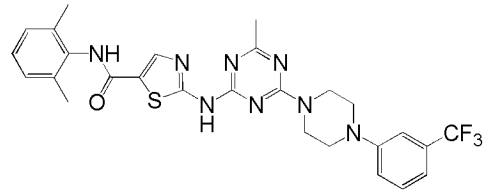
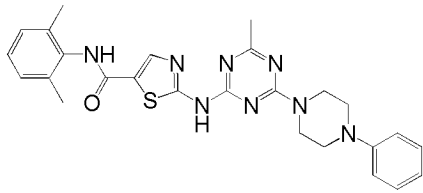
[0239]



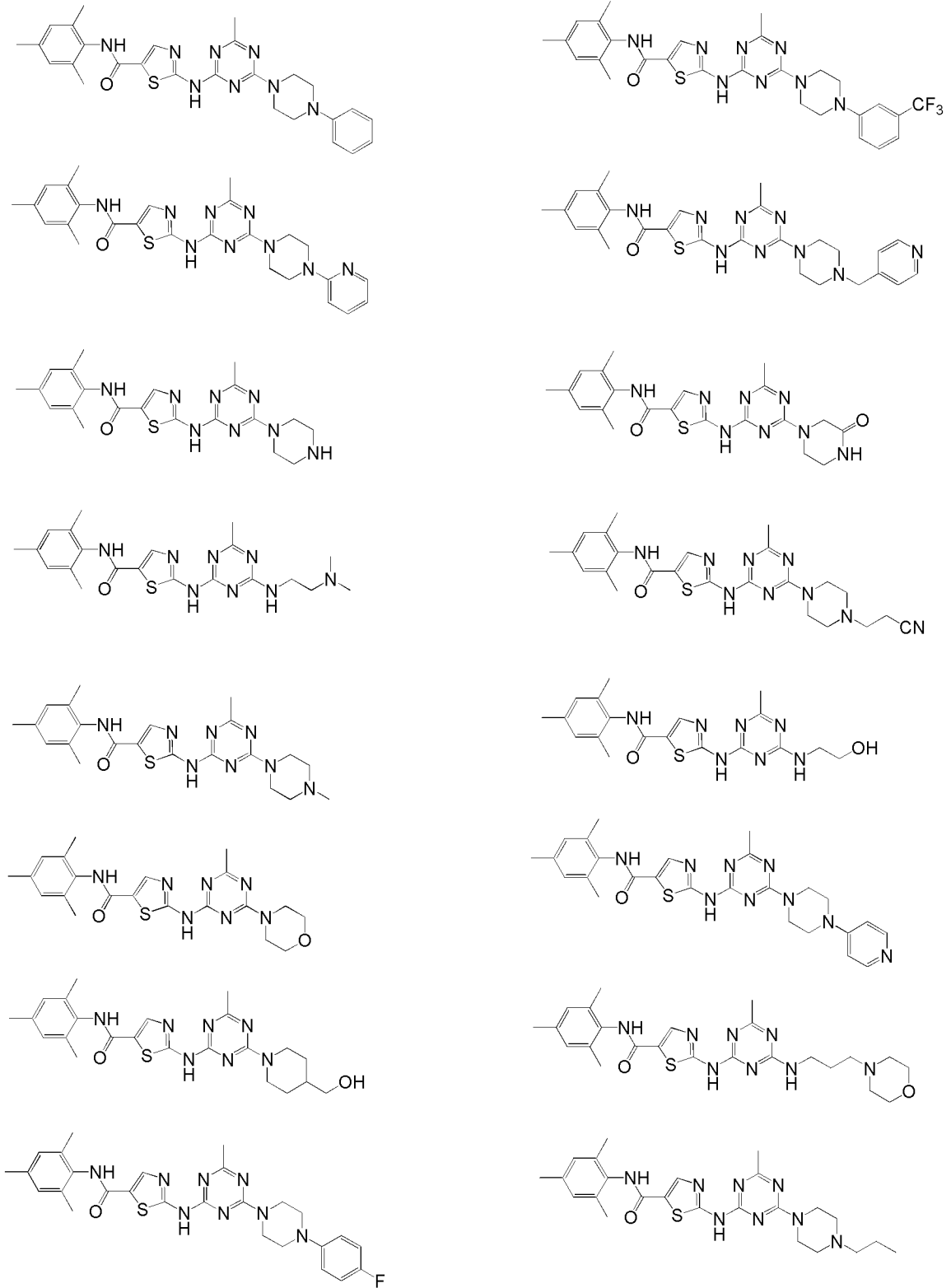
[0240]



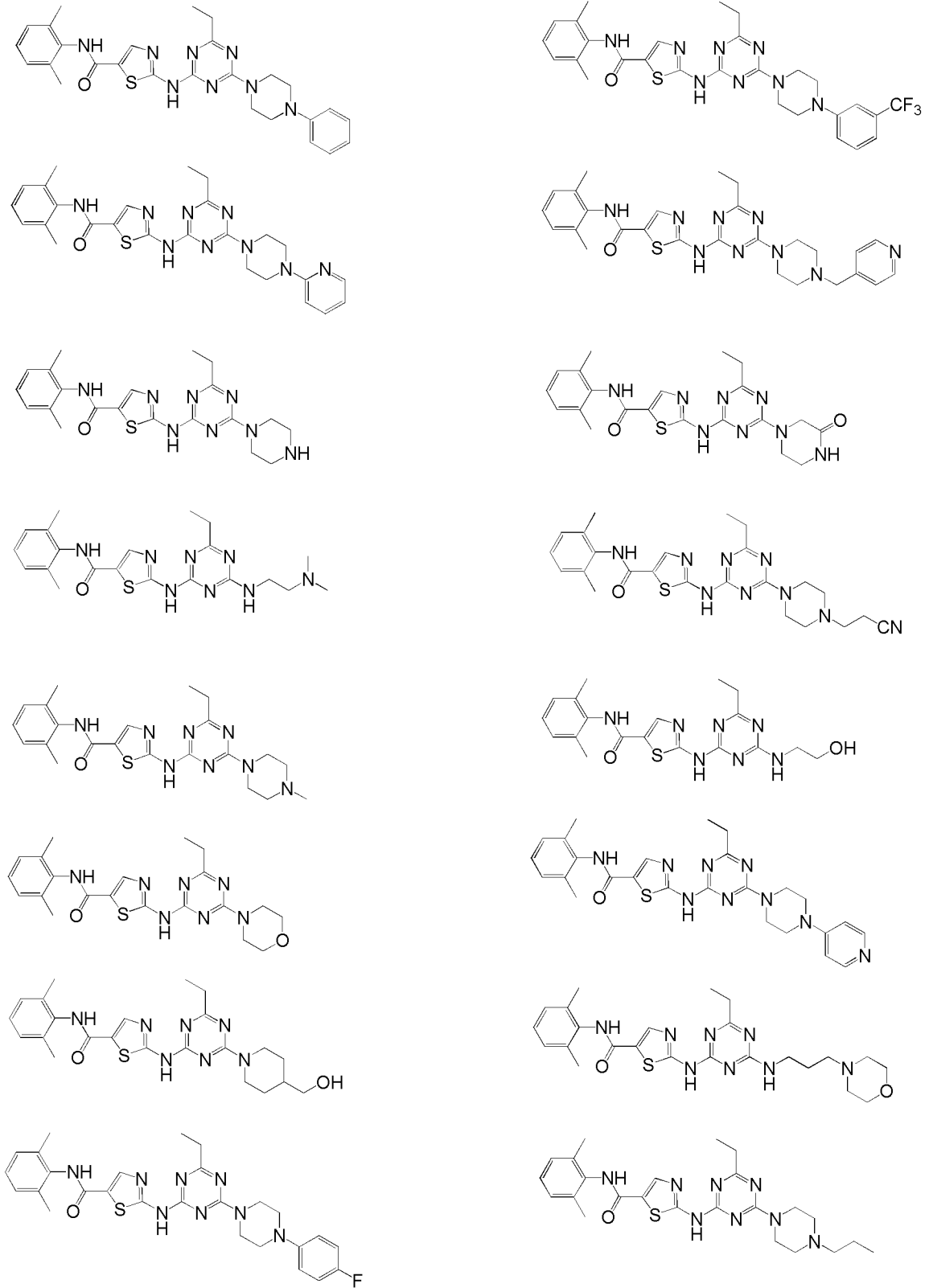
[0241]

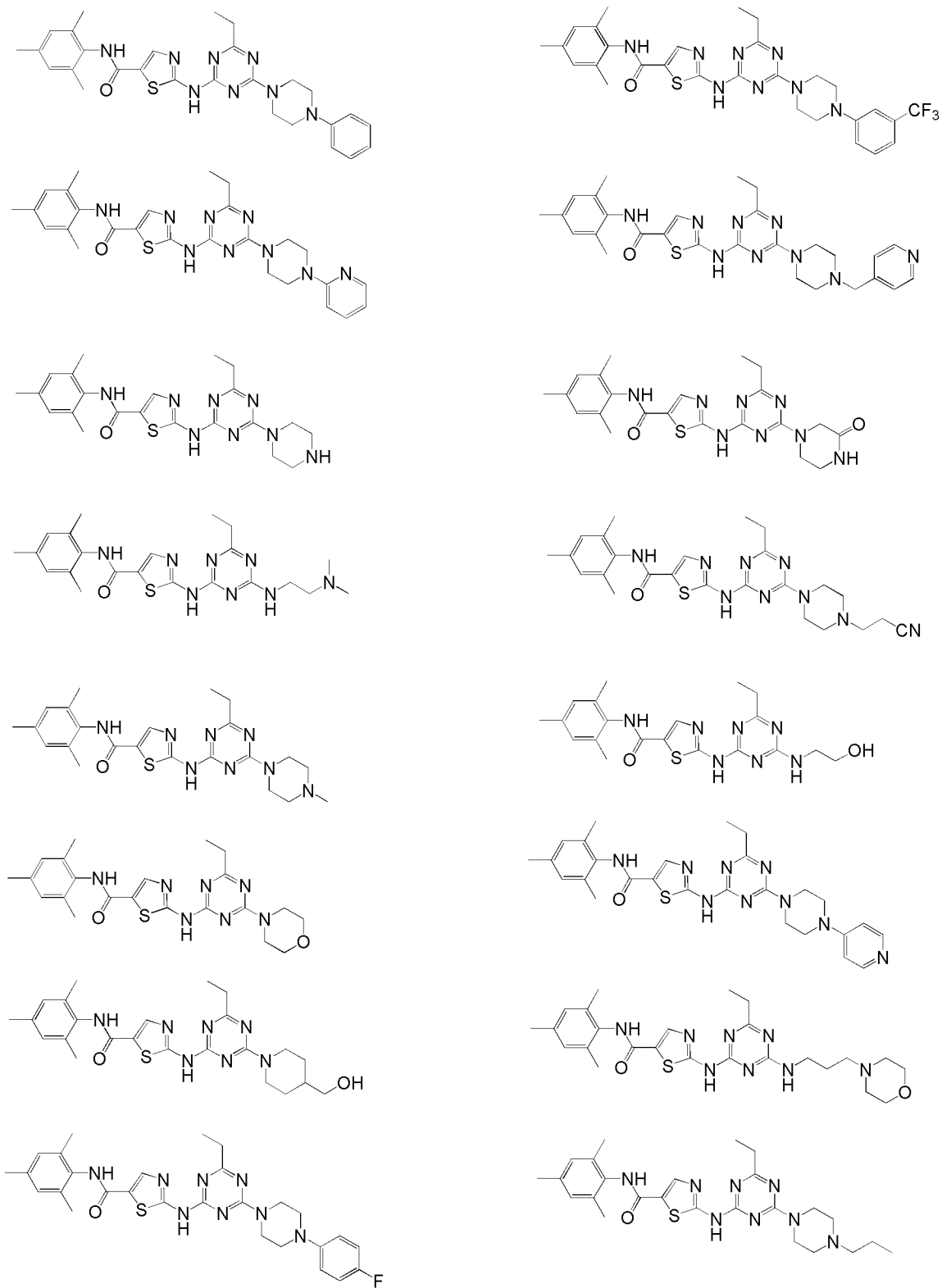


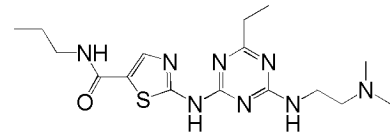
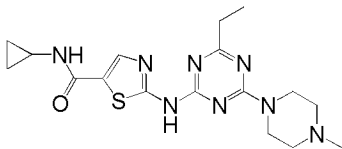
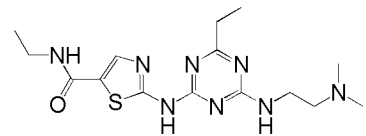
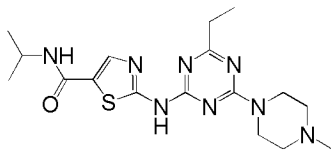
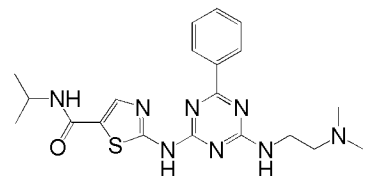
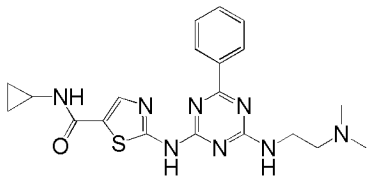
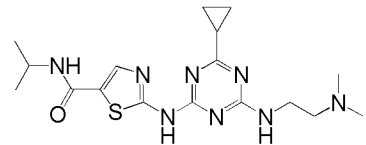
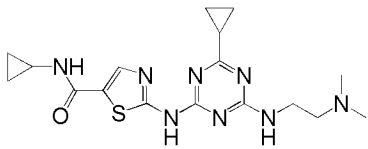
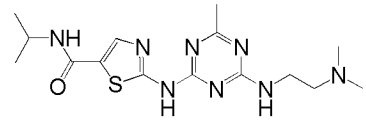
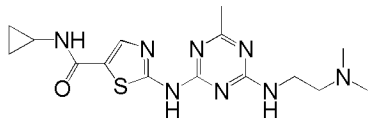
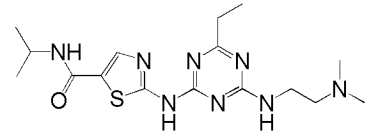
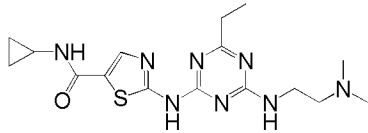
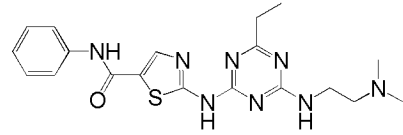
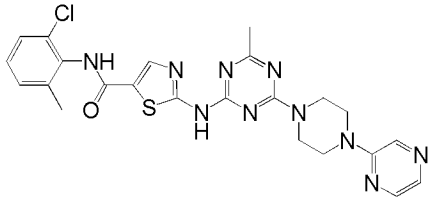
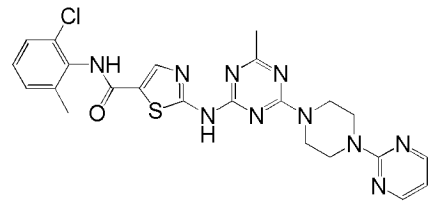
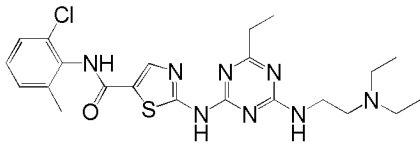
[0242]



[0243]

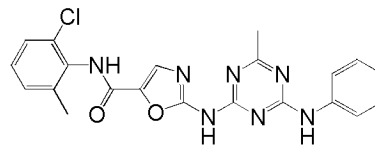
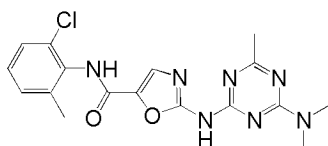
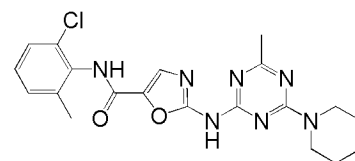
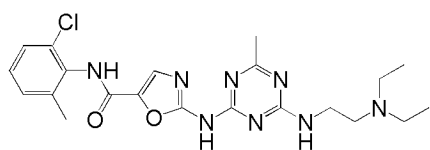
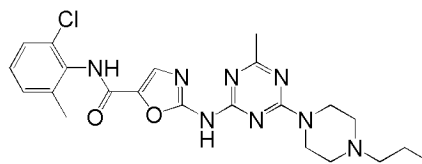
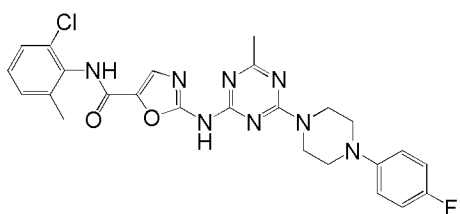
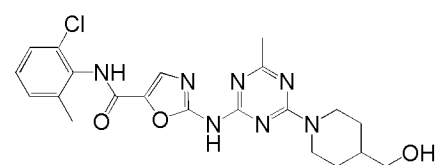
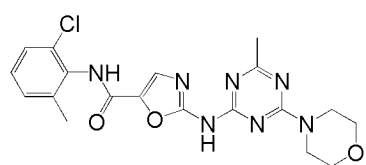
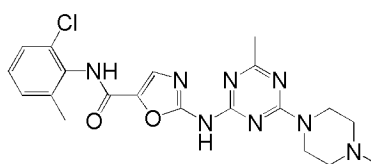
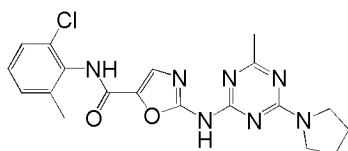
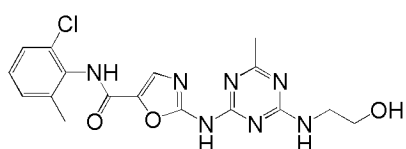
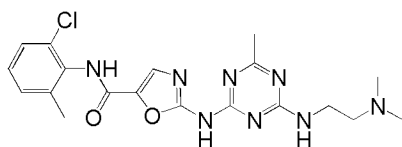
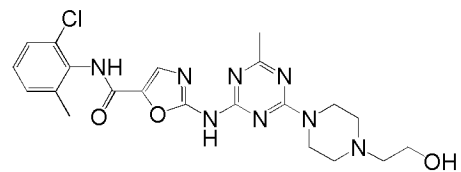
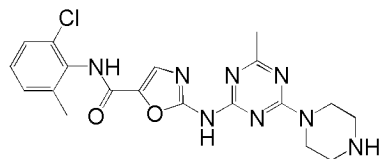
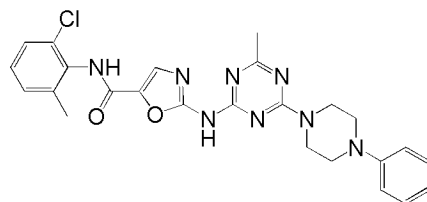
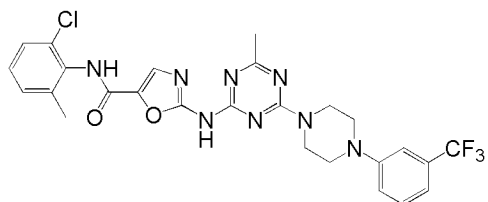




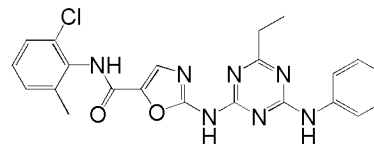
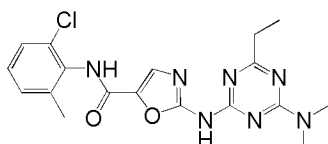
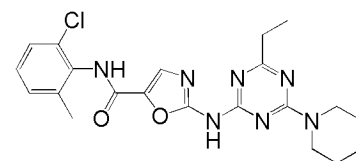
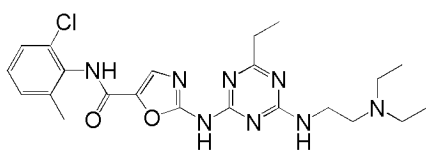
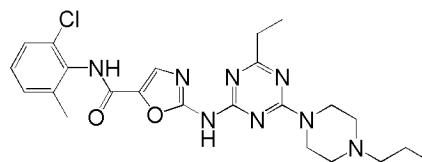
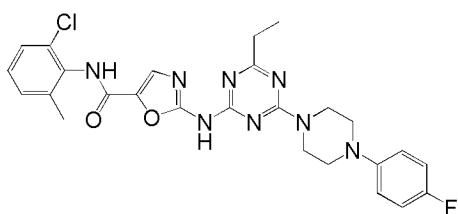
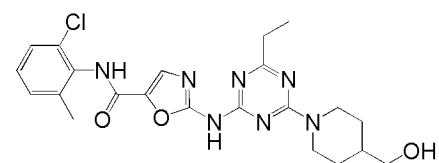
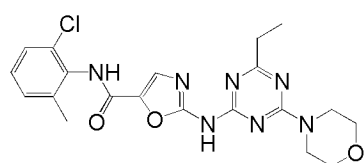
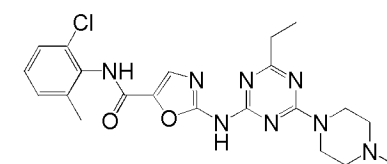
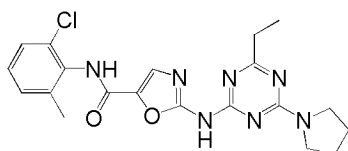
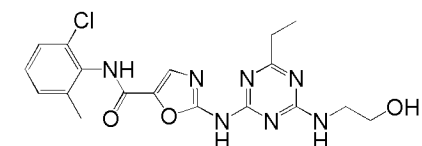
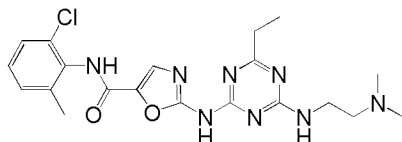
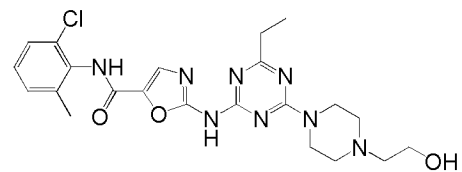
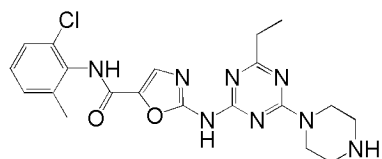
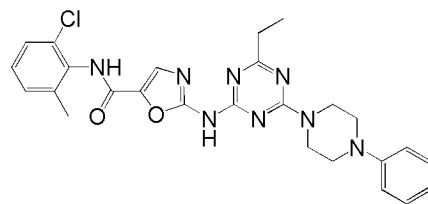
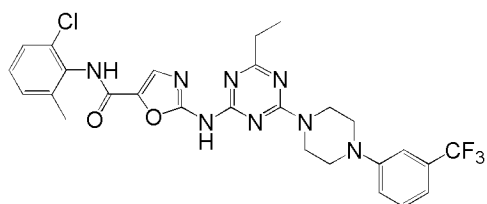


[0246]

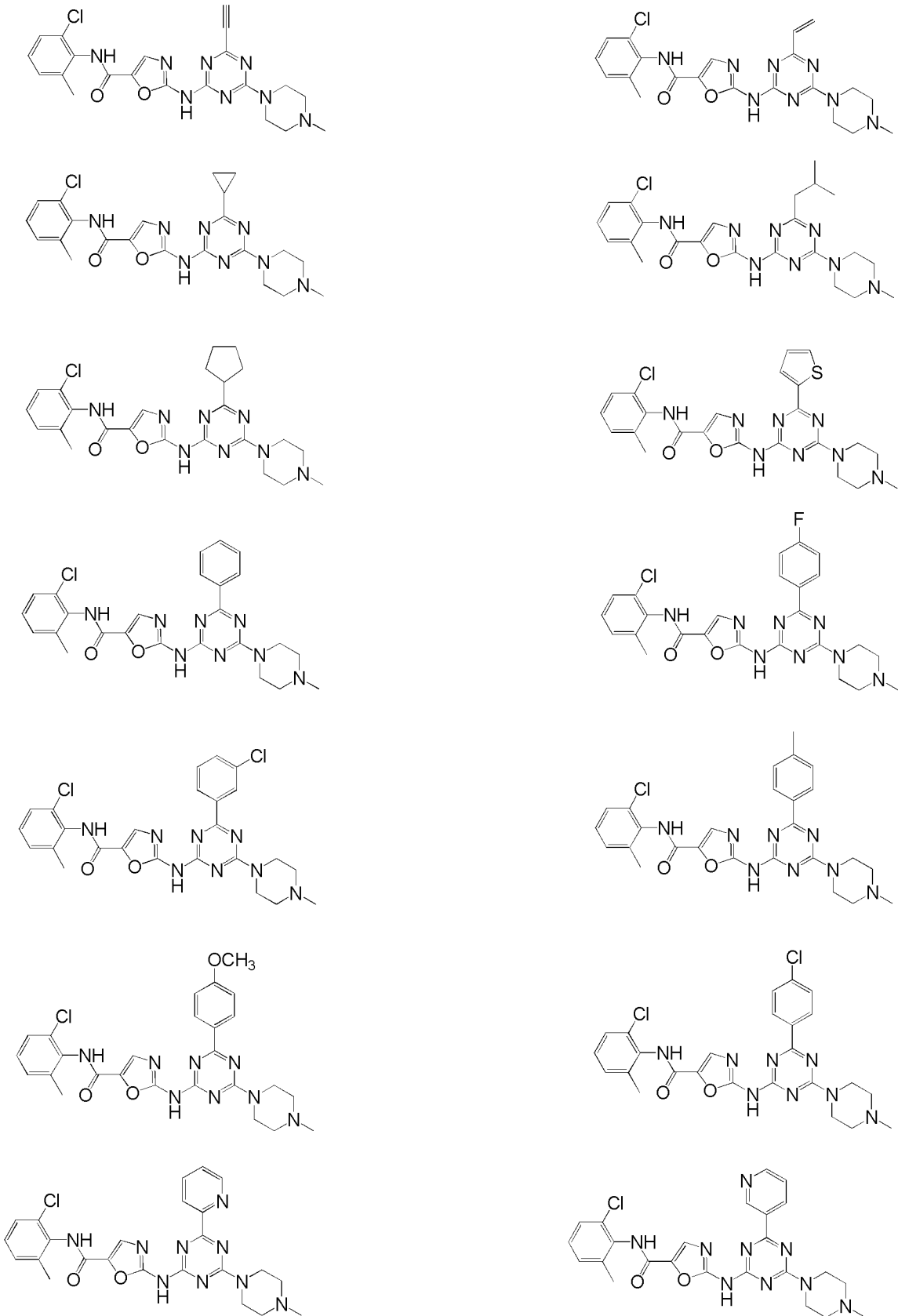




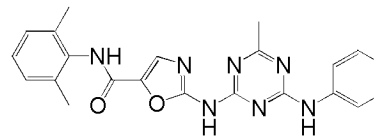
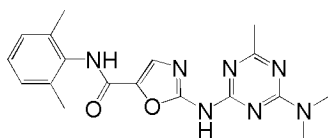
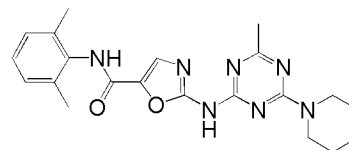
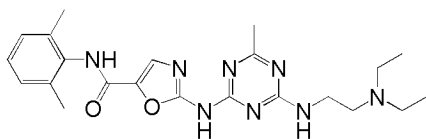
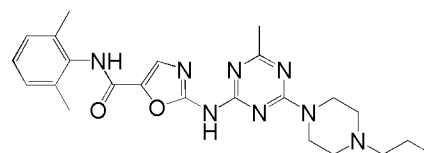
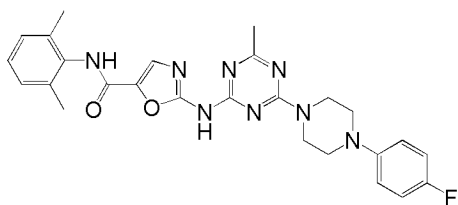
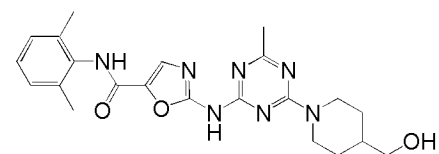
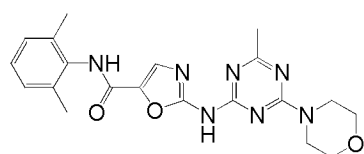
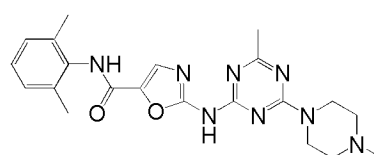
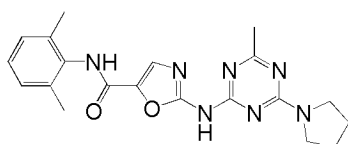
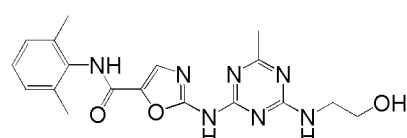
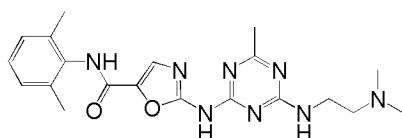
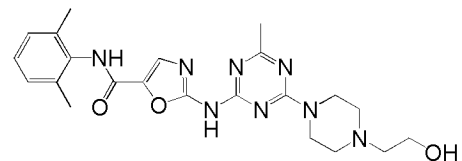
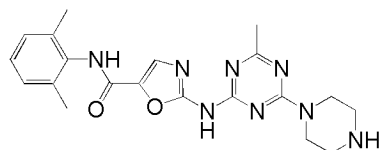
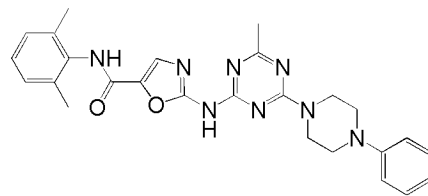
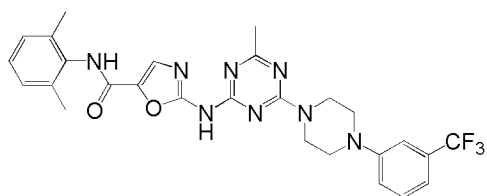
[0247]



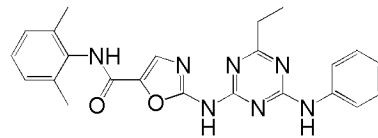
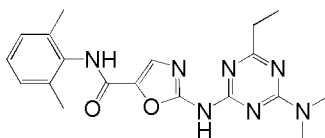
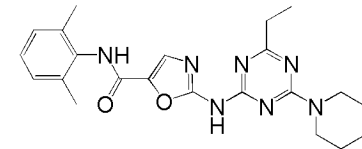
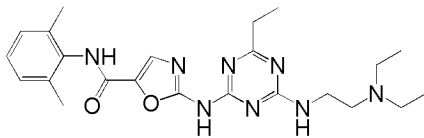
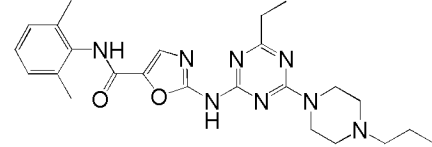
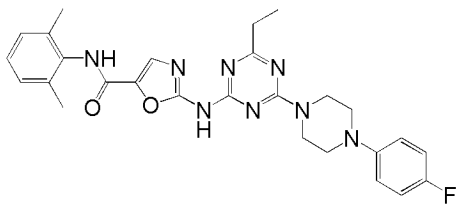
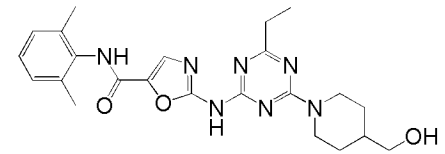
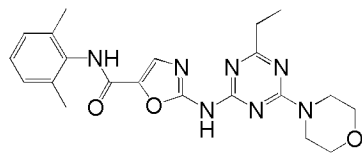
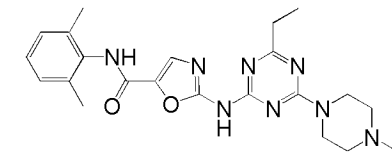
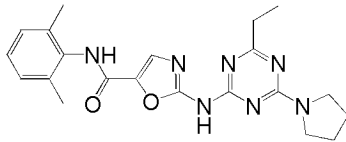
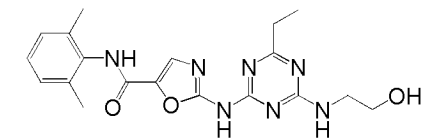
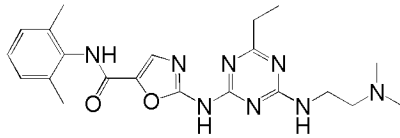
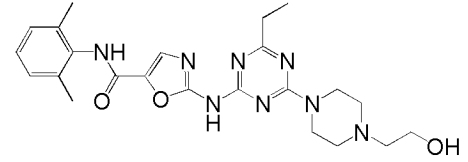
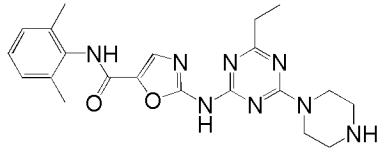
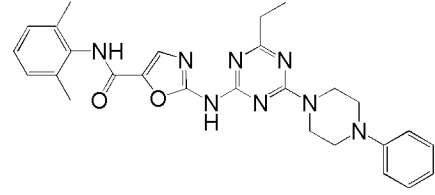
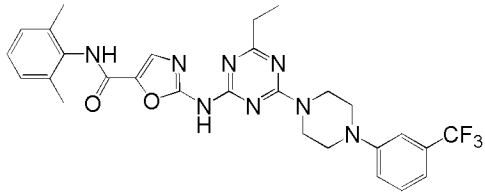
[0248]



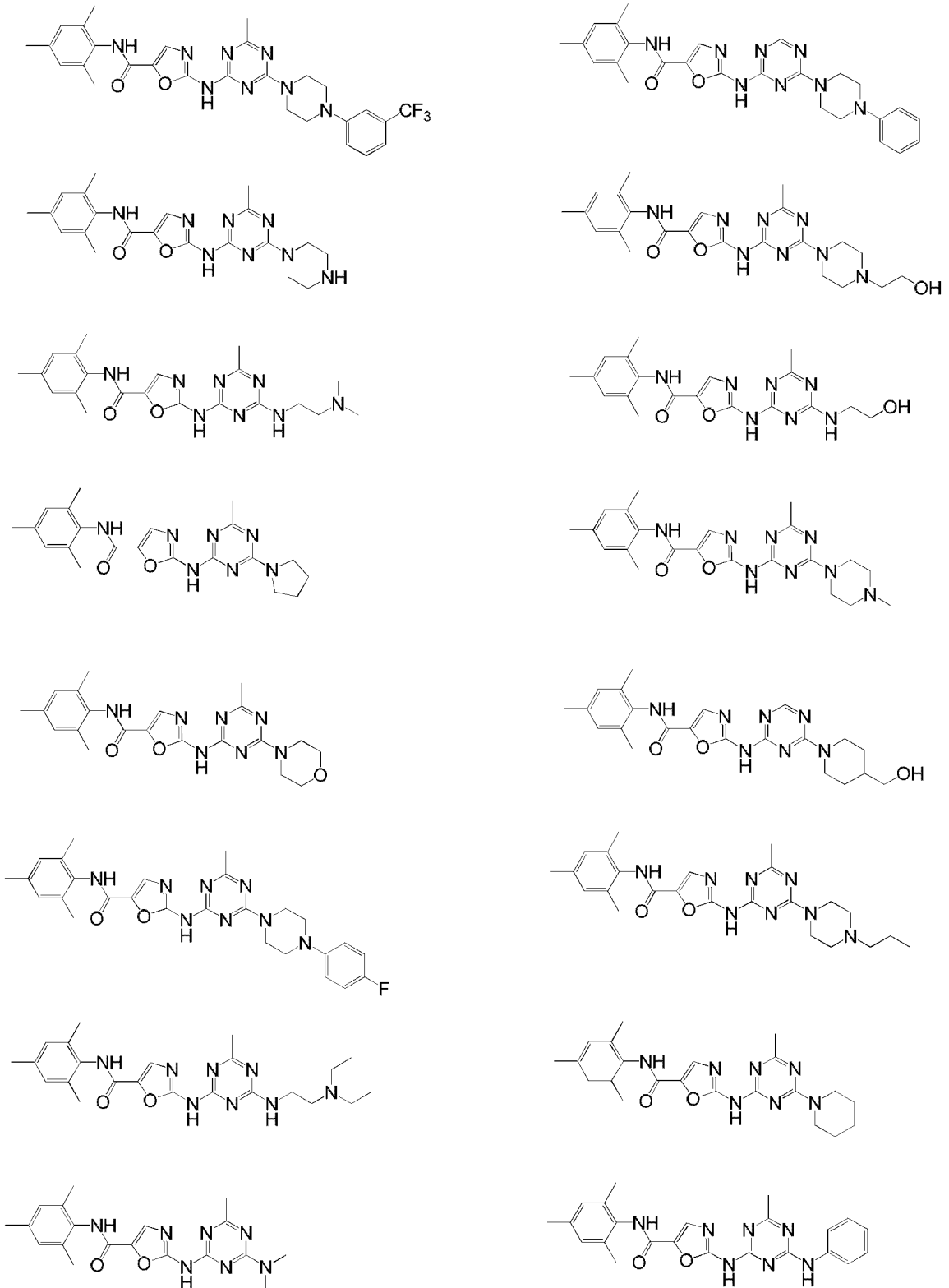
[0249]



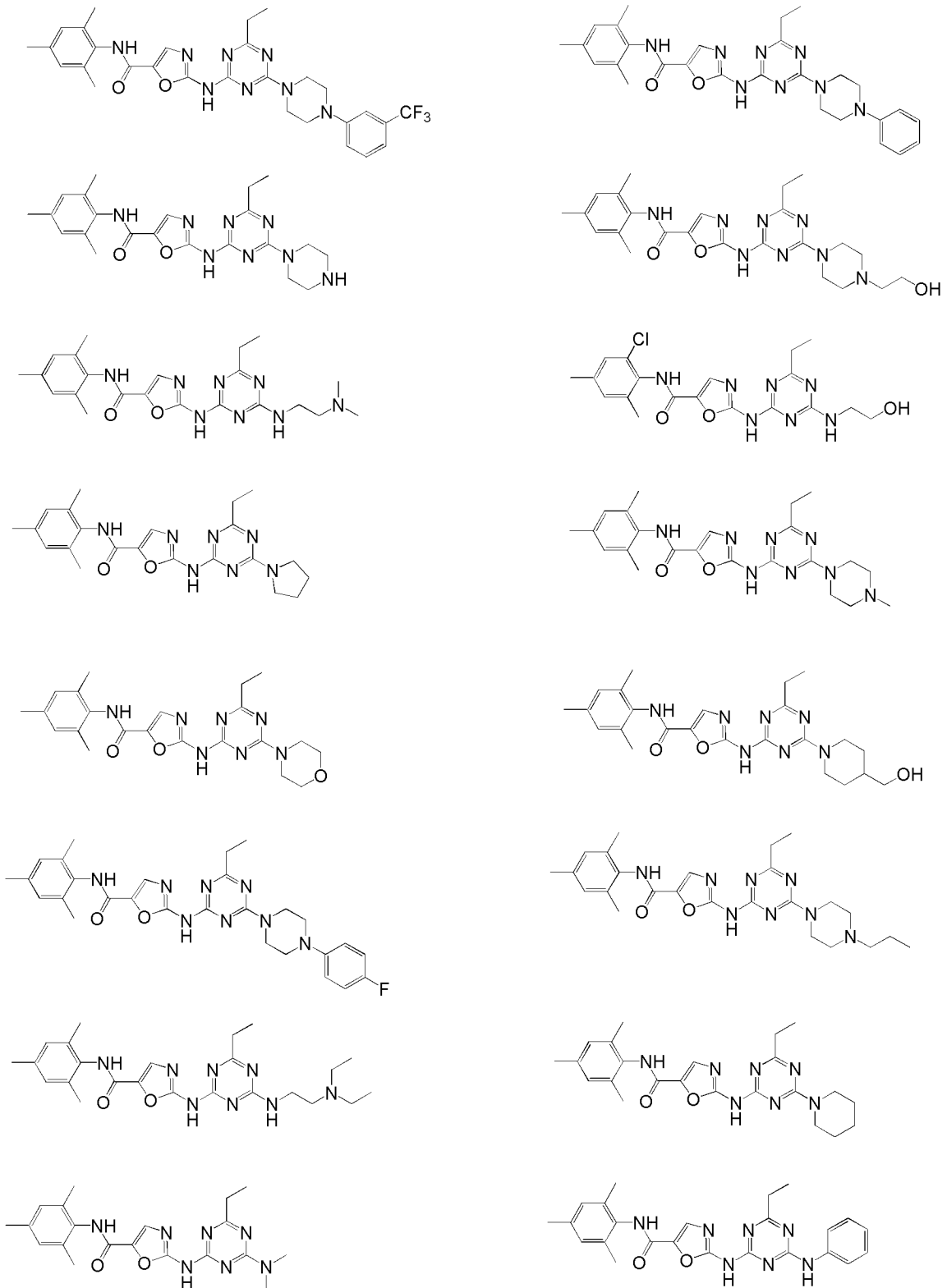
[0250]



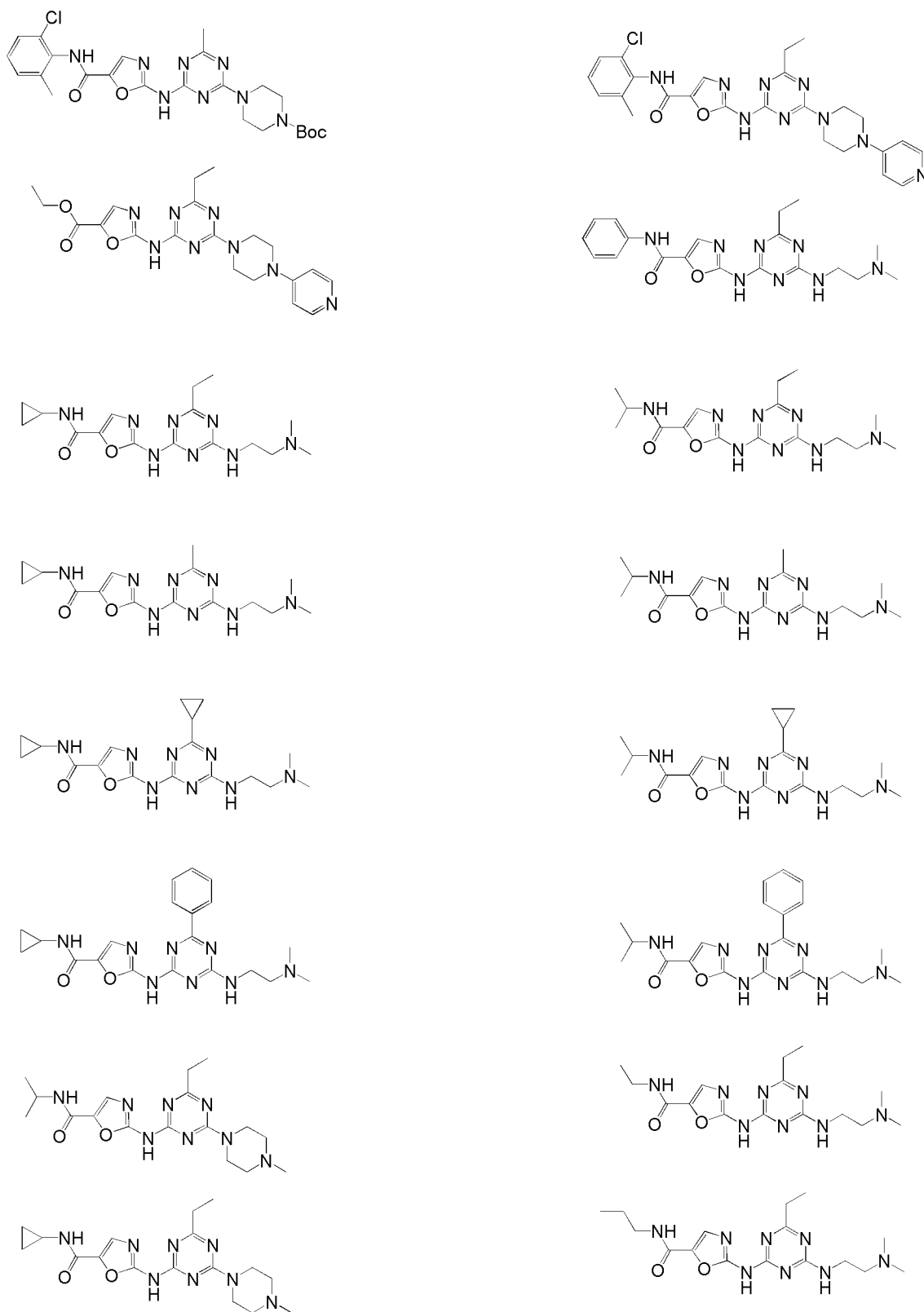
[0251]



[0252]

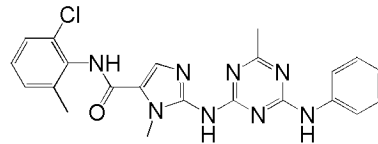
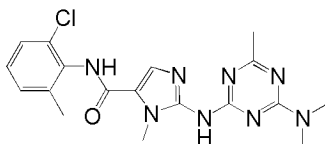
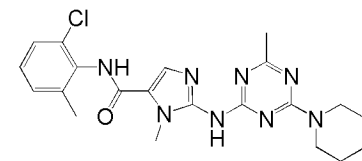
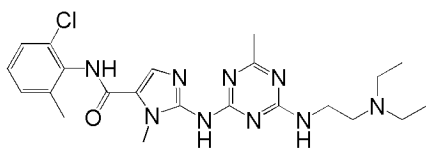
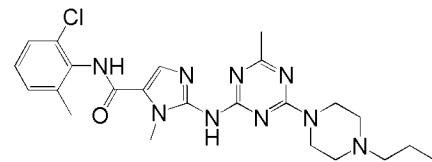
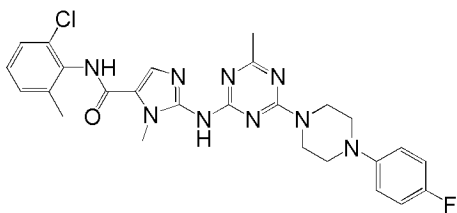
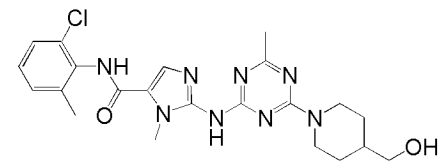
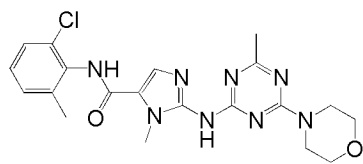
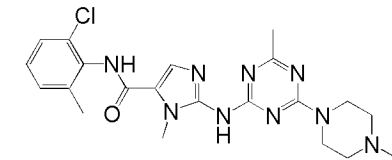
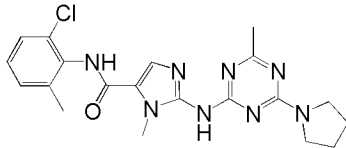
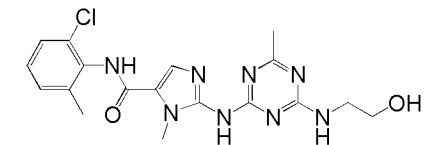
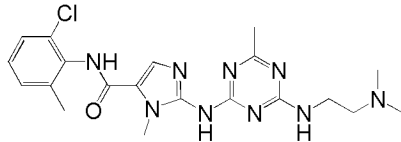
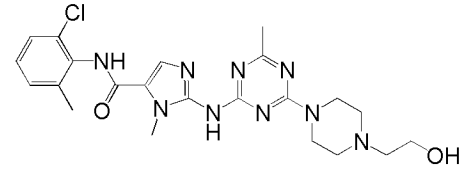
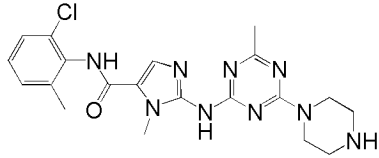
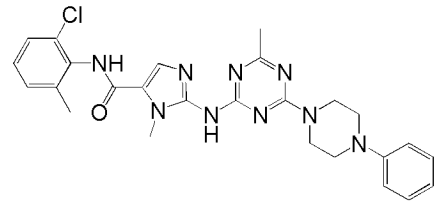
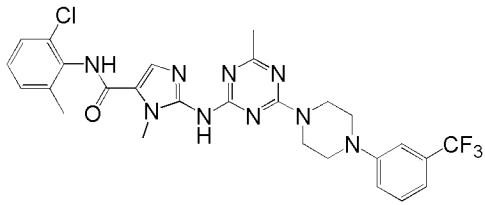


[0253]

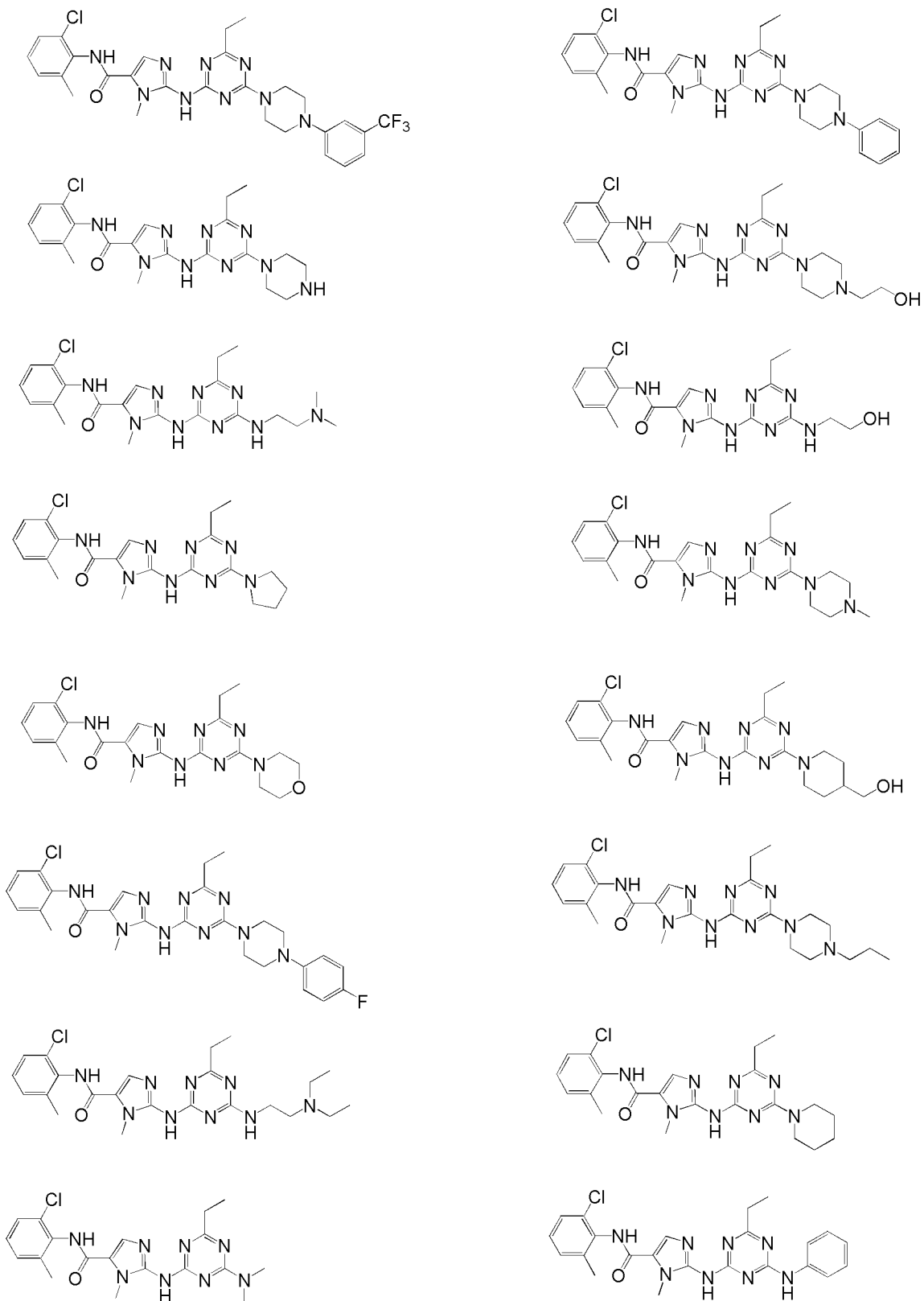


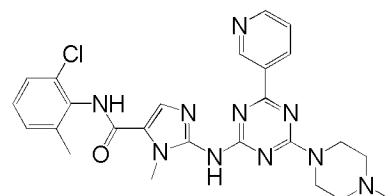
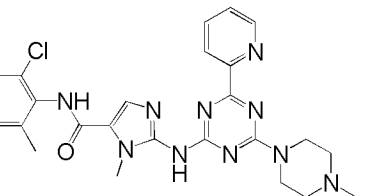
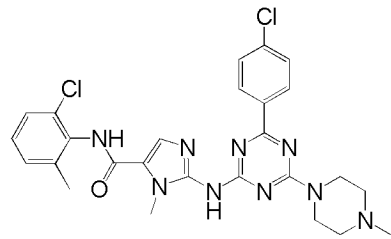
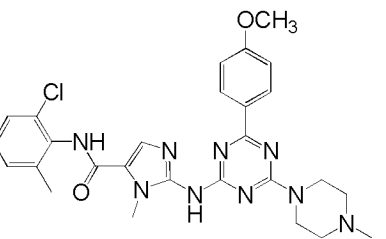
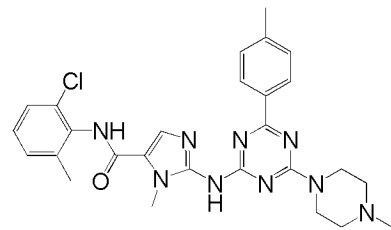
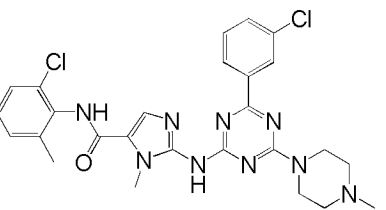
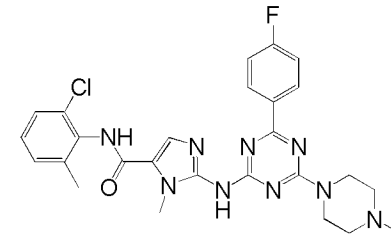
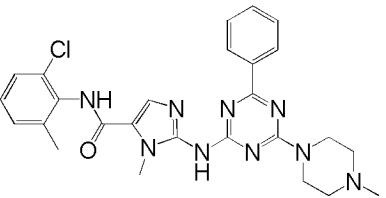
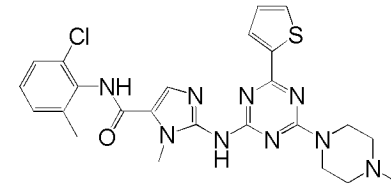
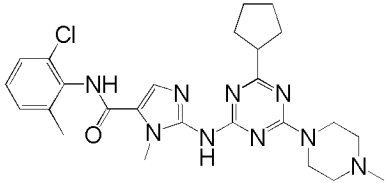
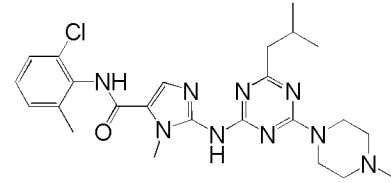
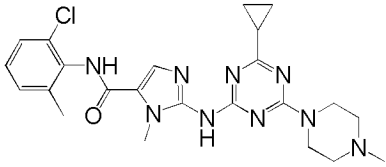
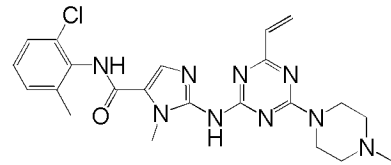
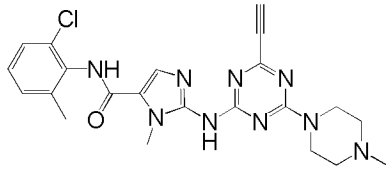
[0254]



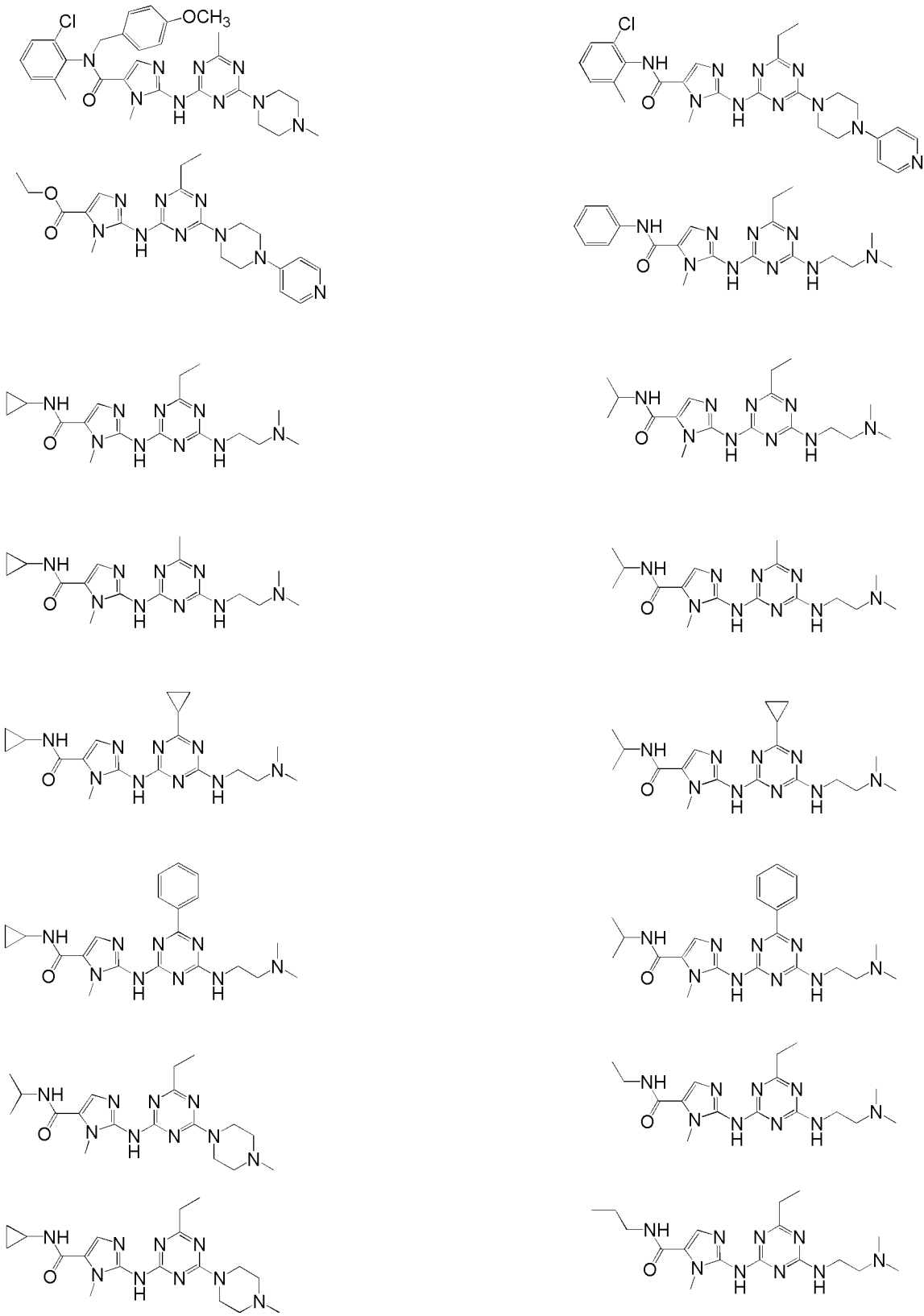


[0255]

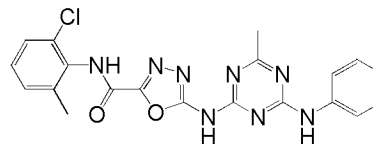
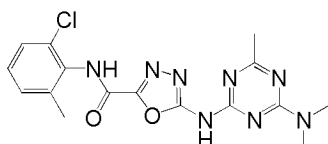
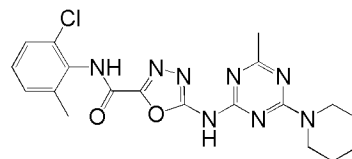
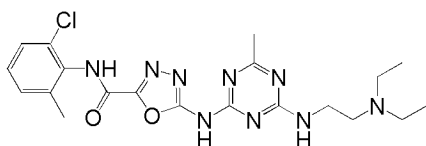
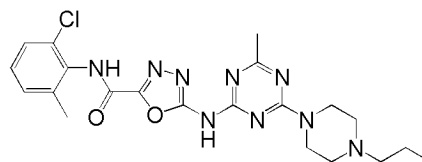
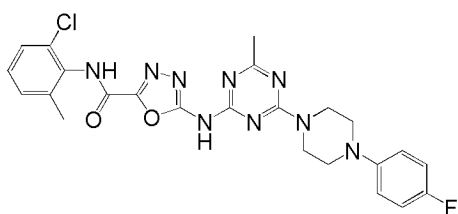
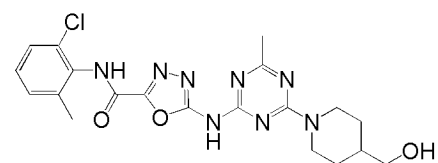
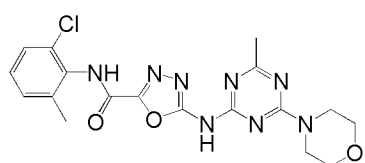
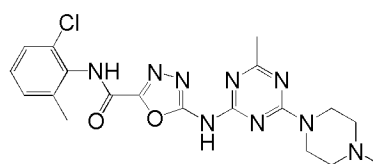
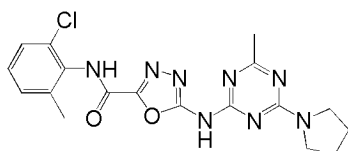
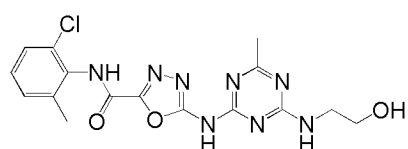
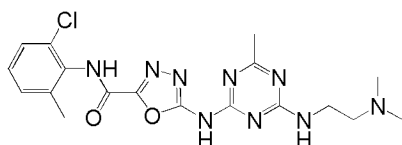
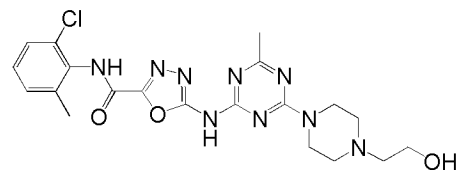
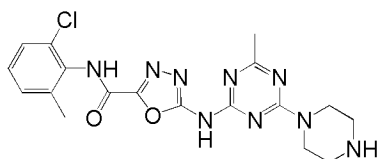
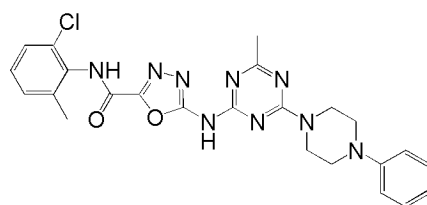
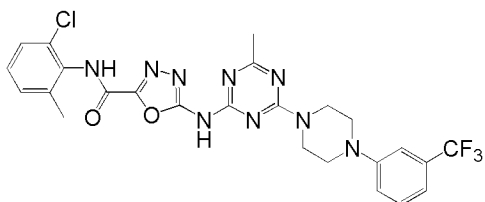




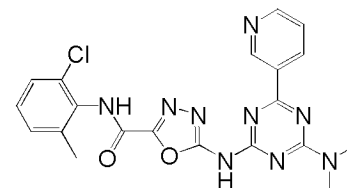
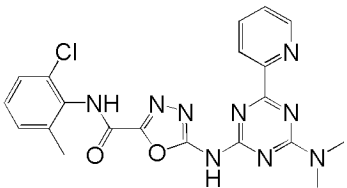
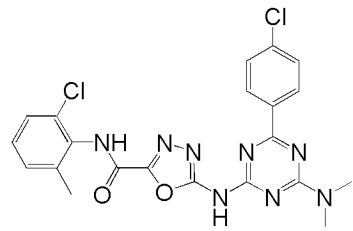
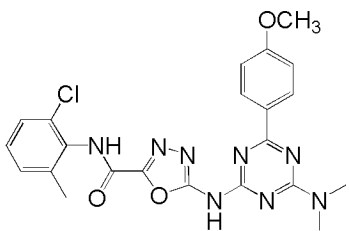
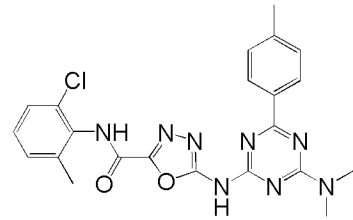
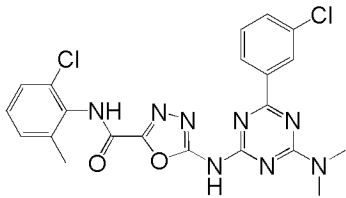
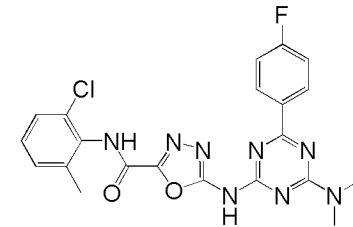
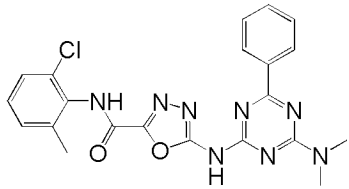
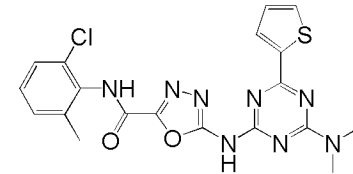
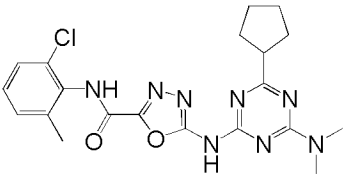
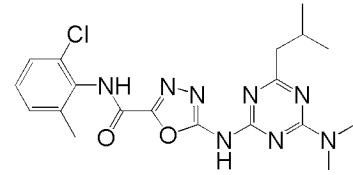
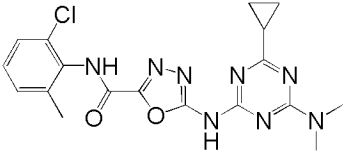
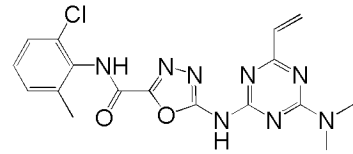
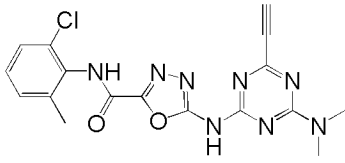
[0257]



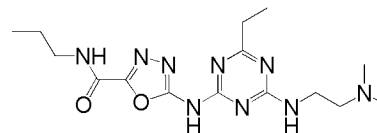
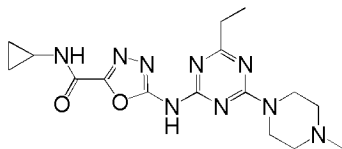
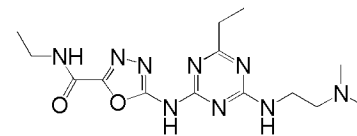
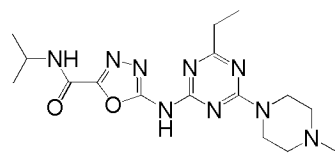
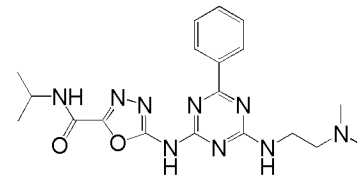
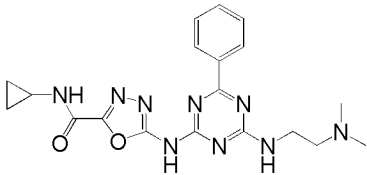
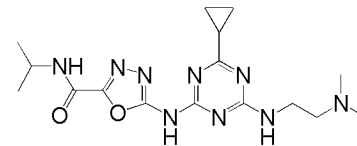
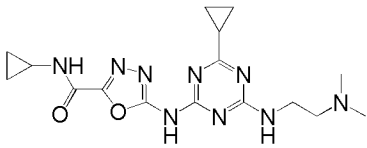
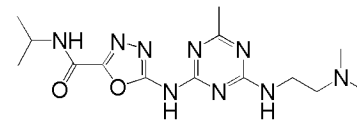
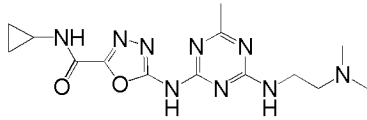
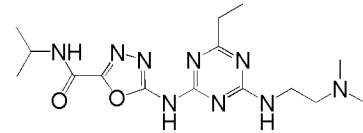
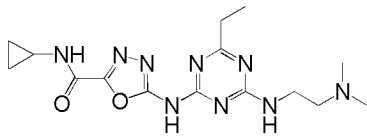
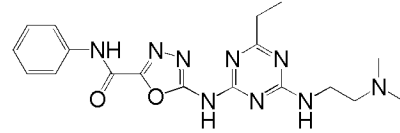
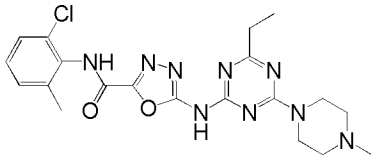
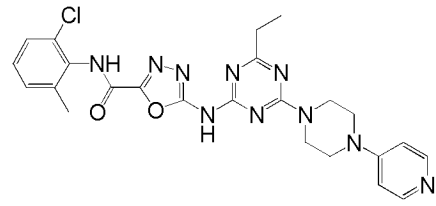
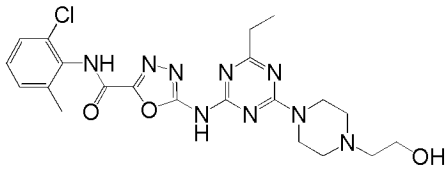
[0258]



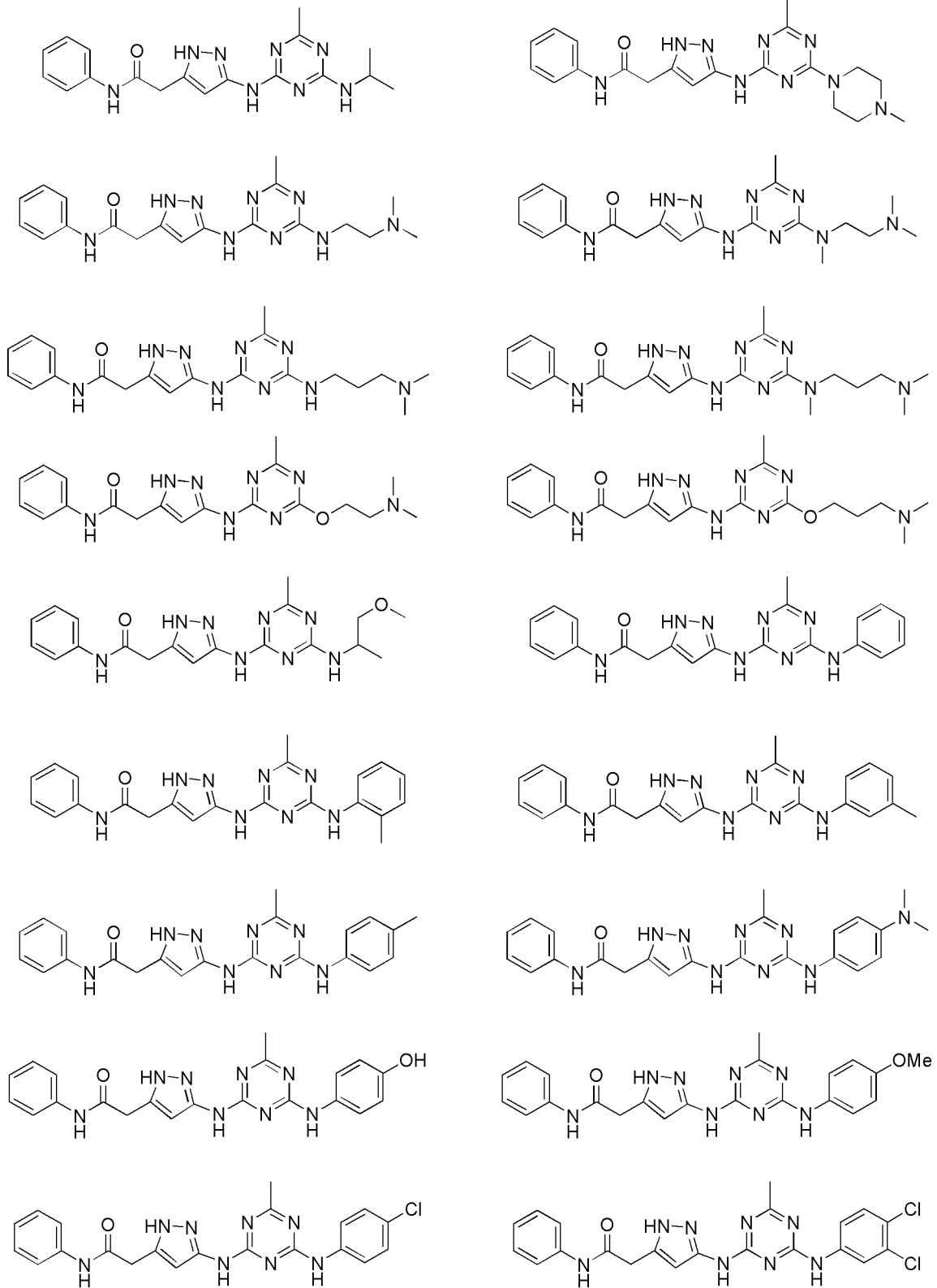
[0259]



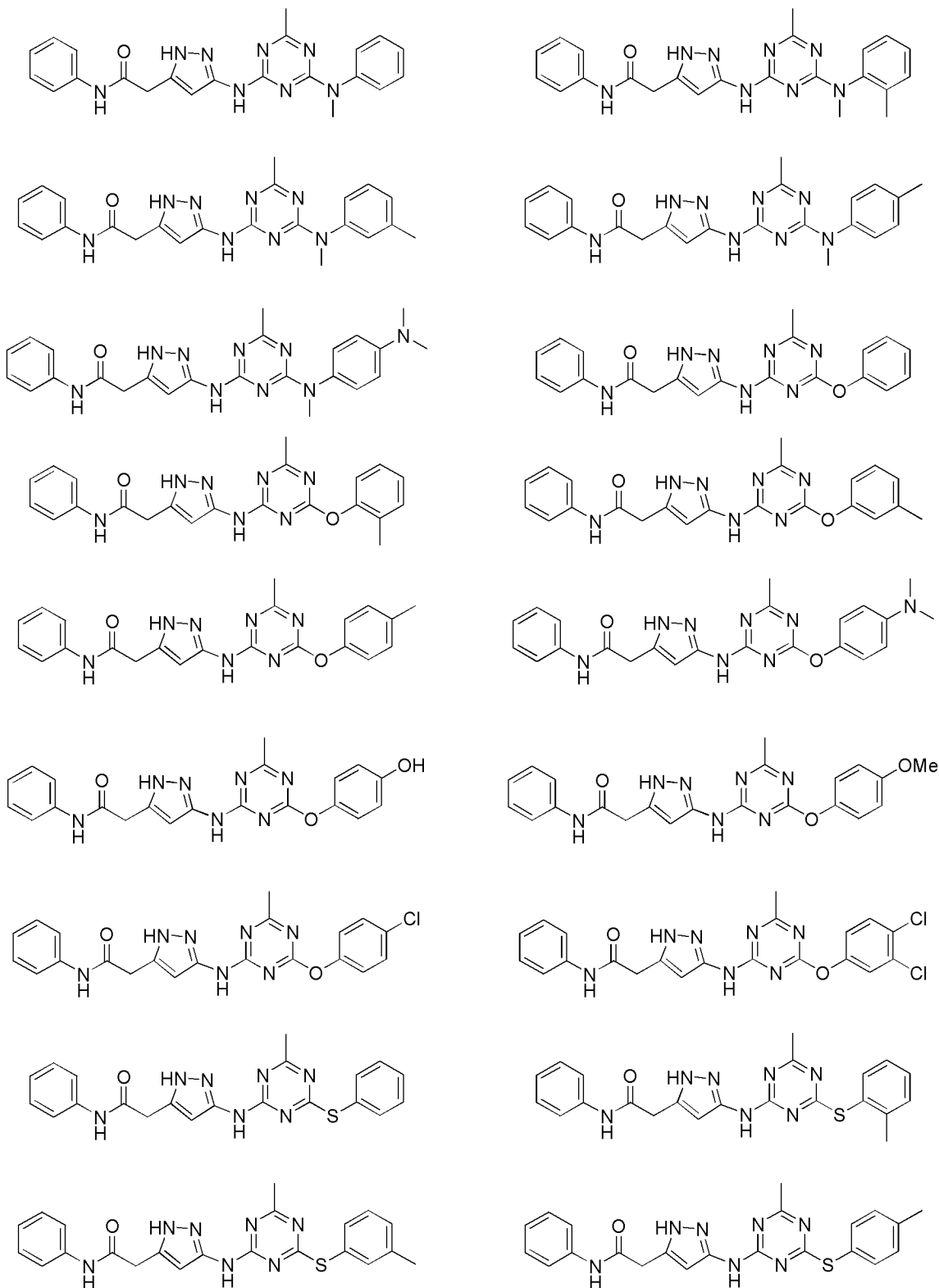
[0260]



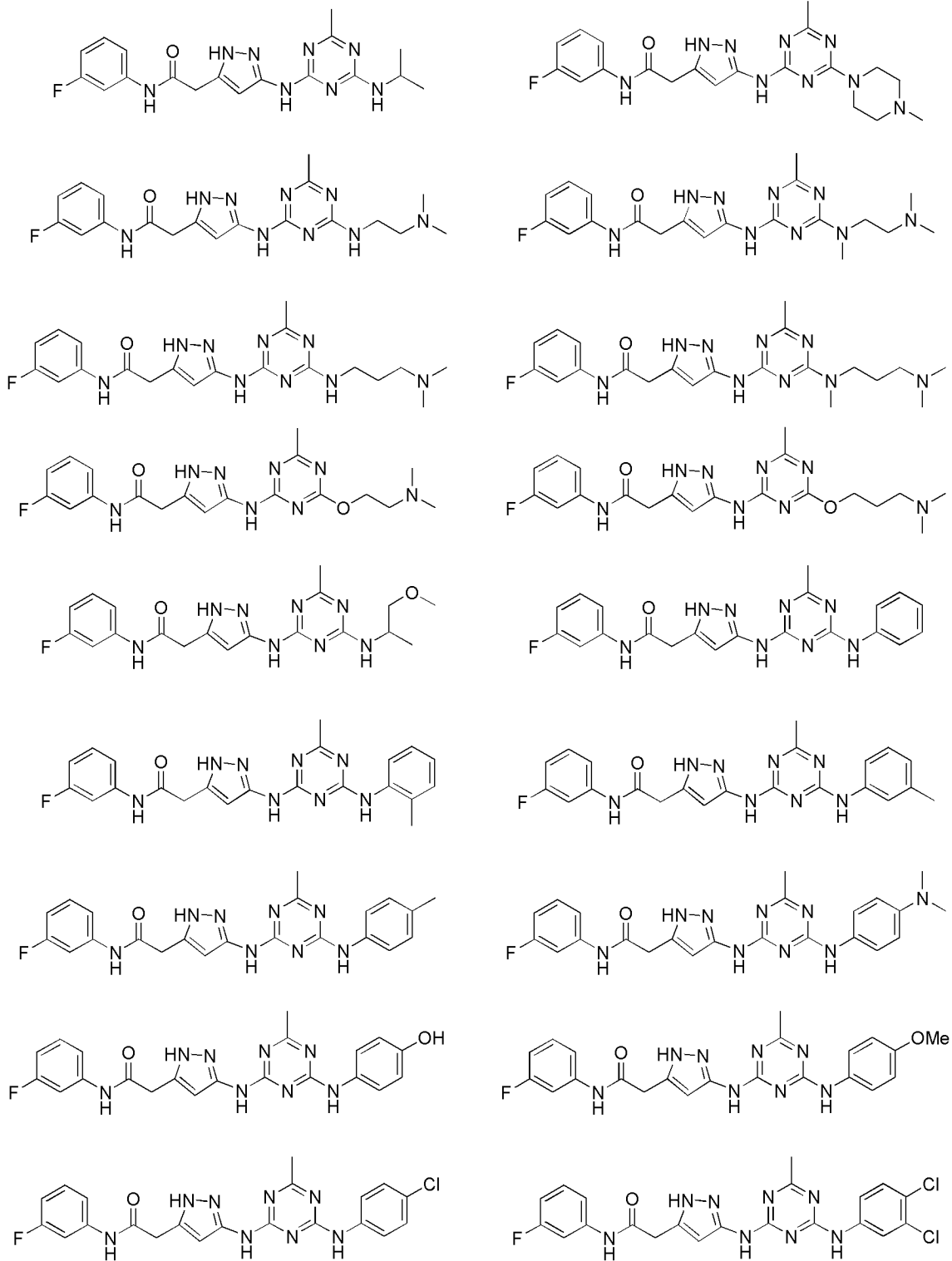
[0261]



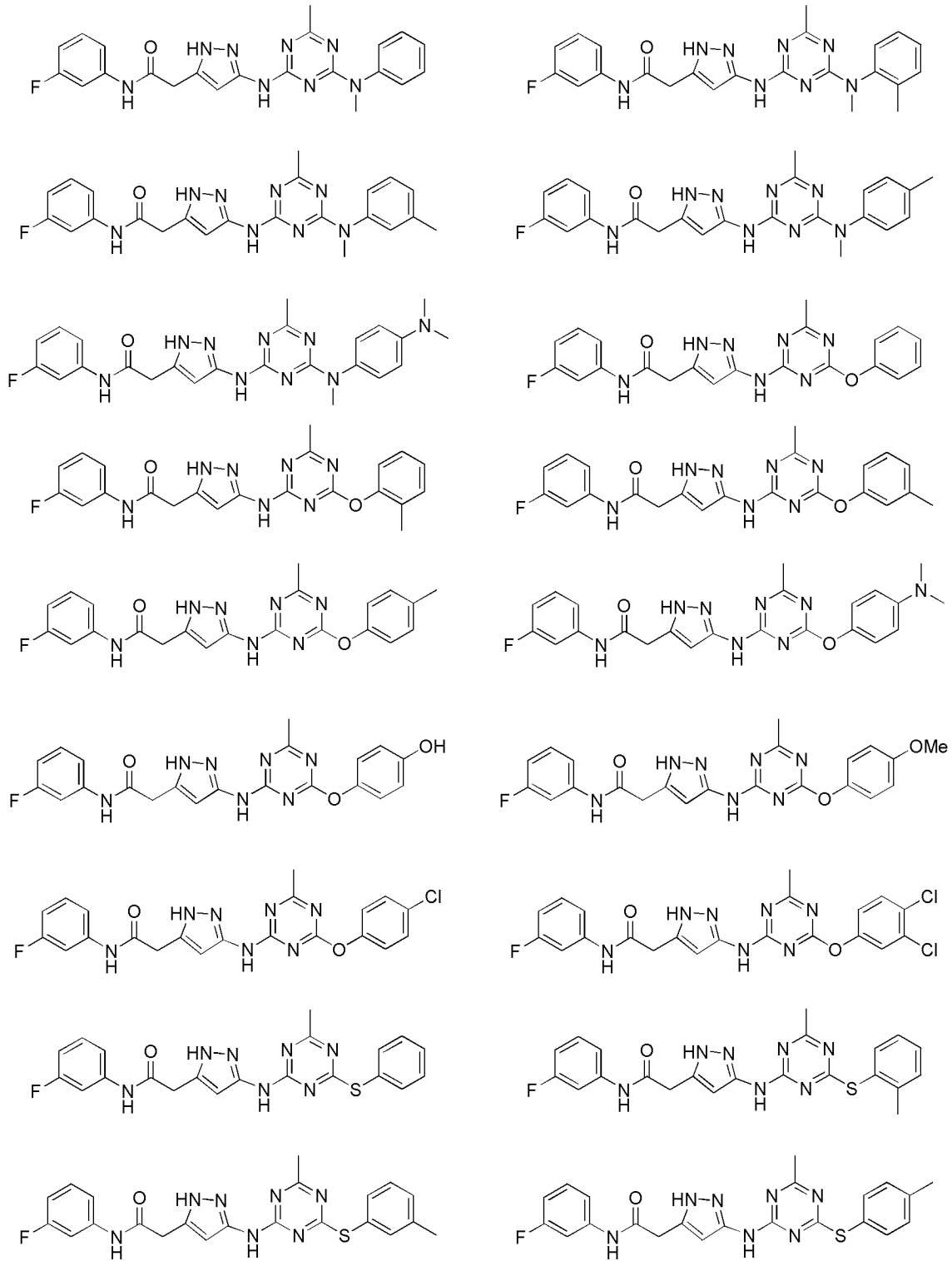


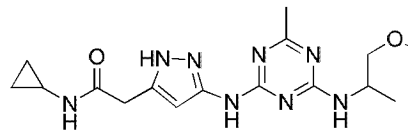
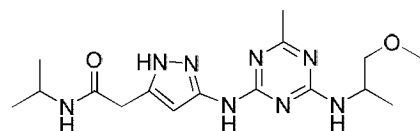
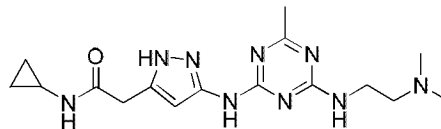
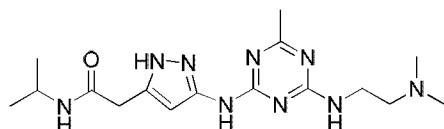
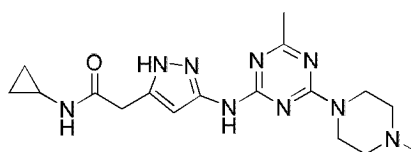
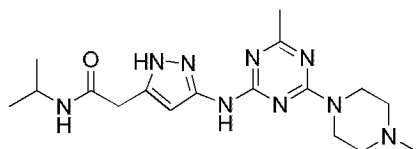
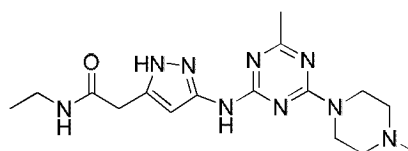
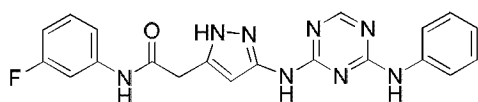
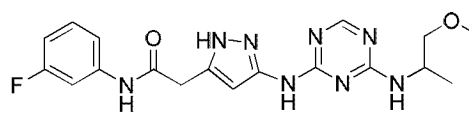
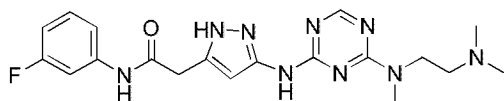
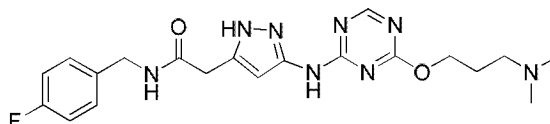
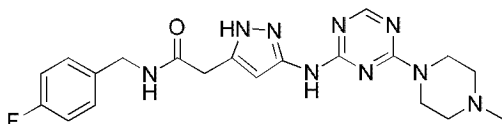
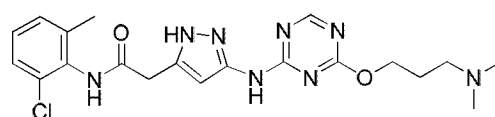
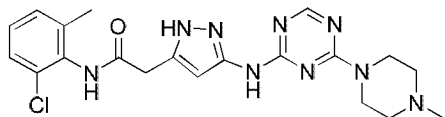
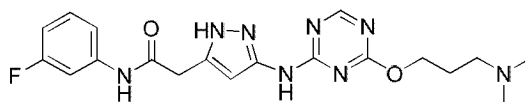
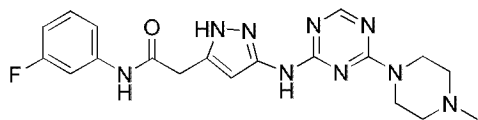


[0263]

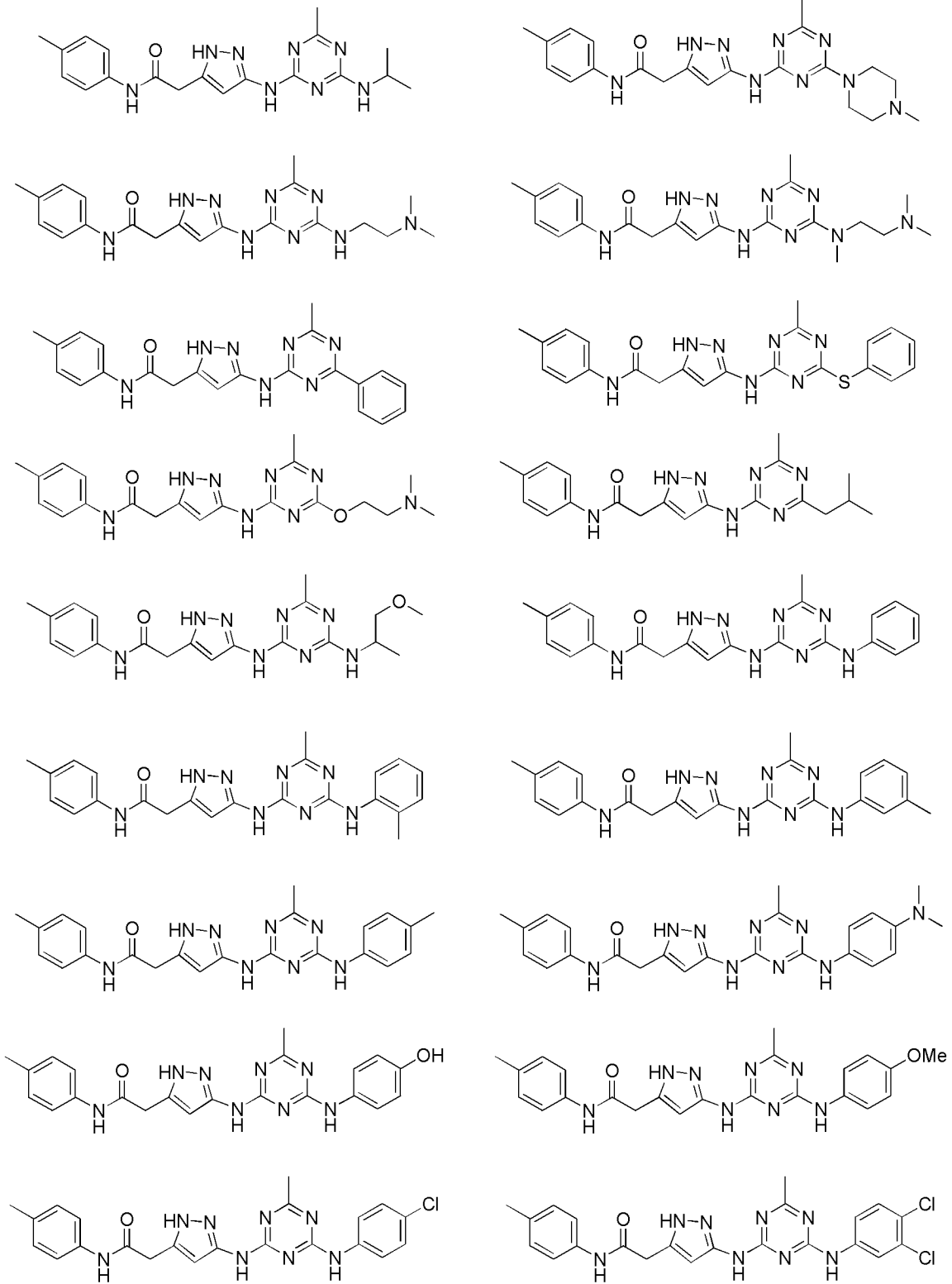


[0264]

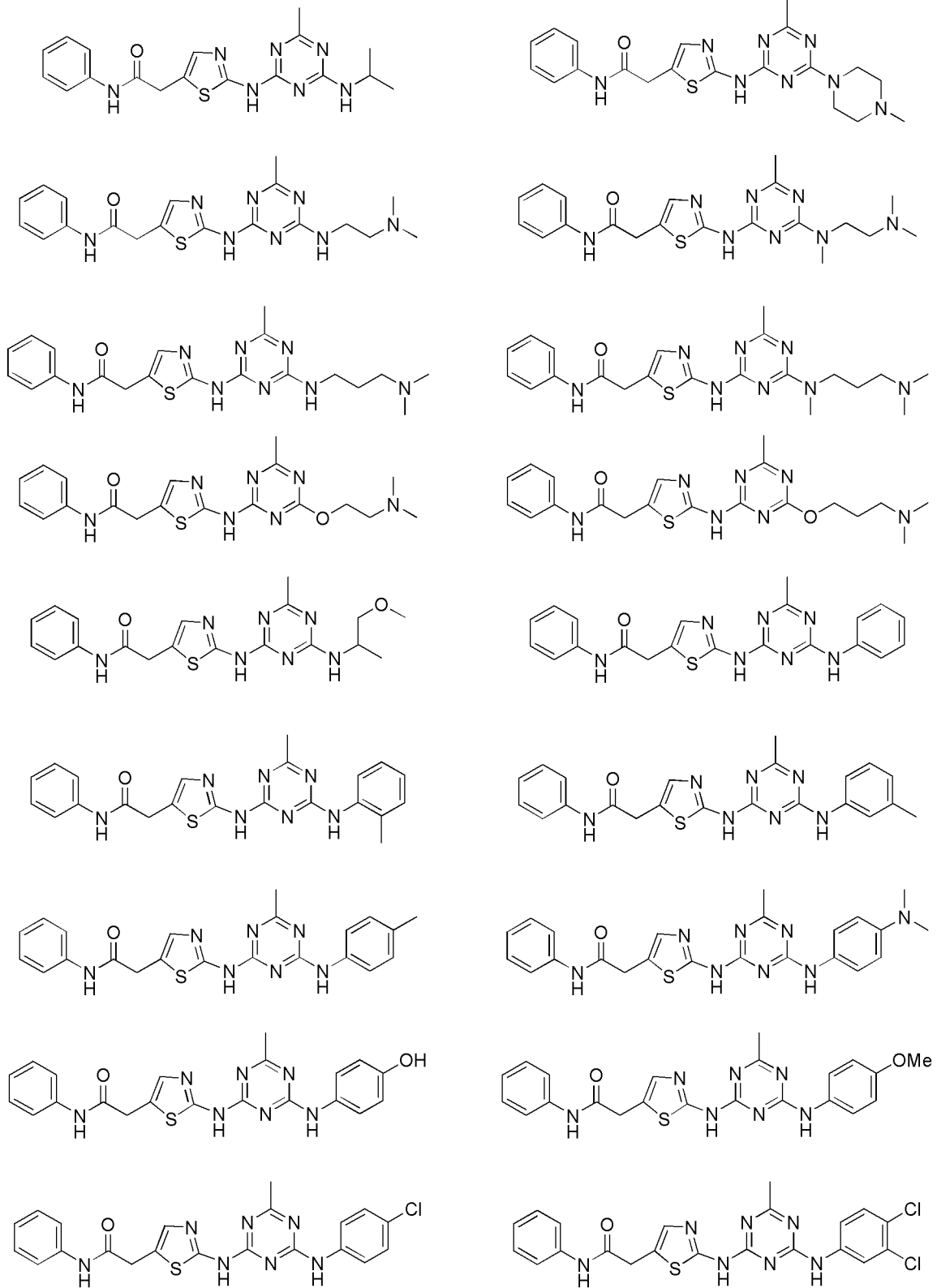


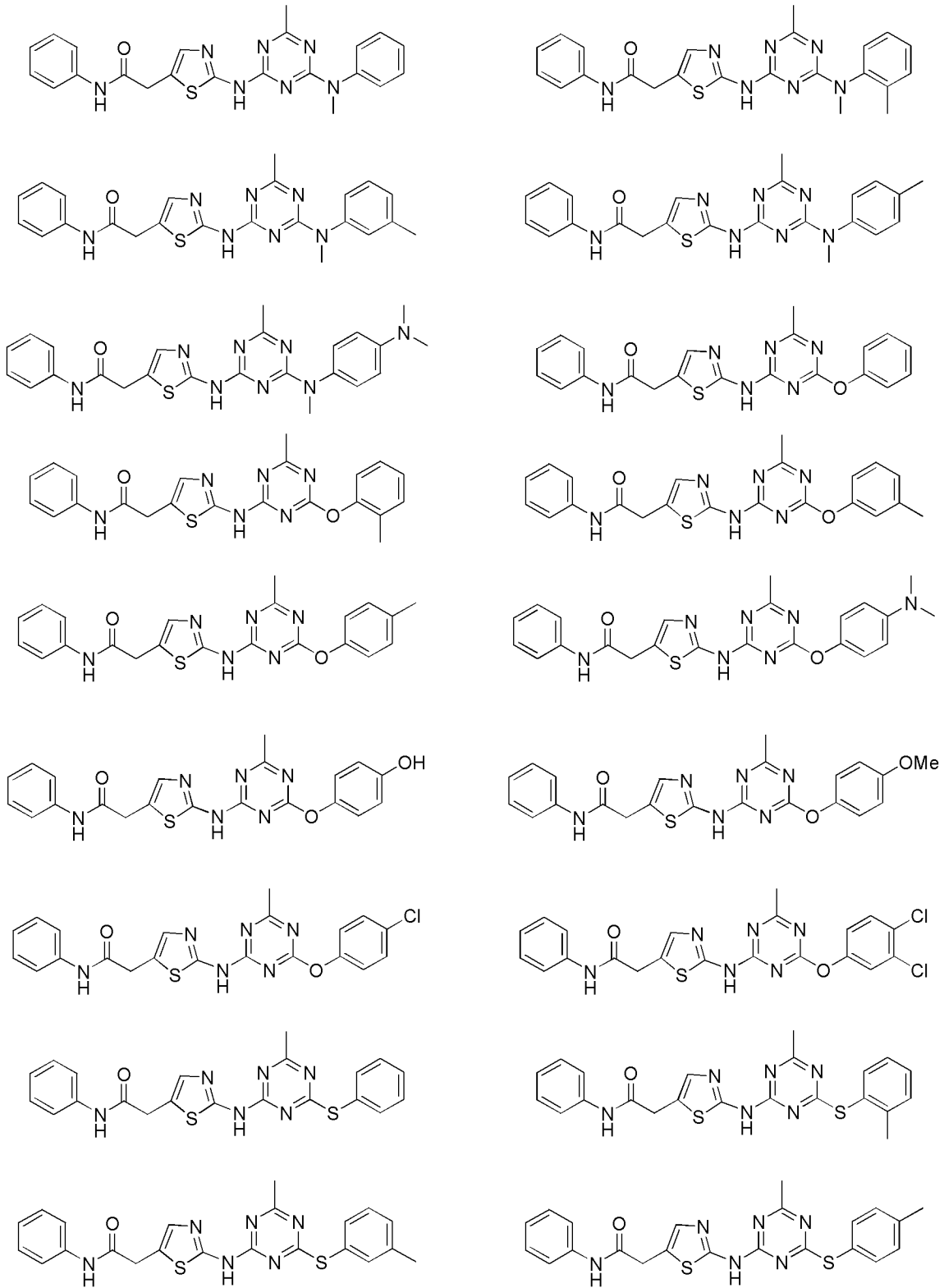


[0266]

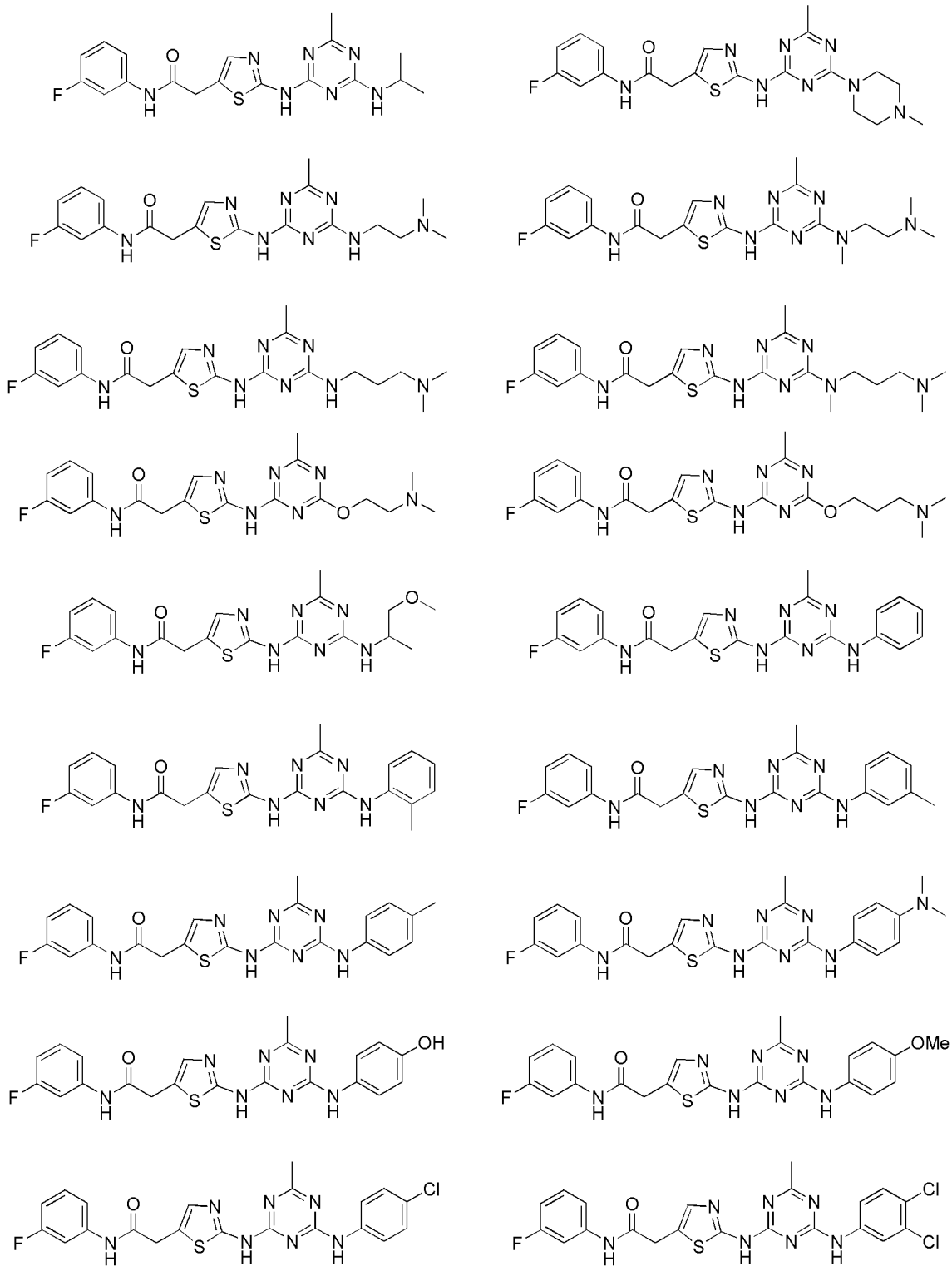


[0267]

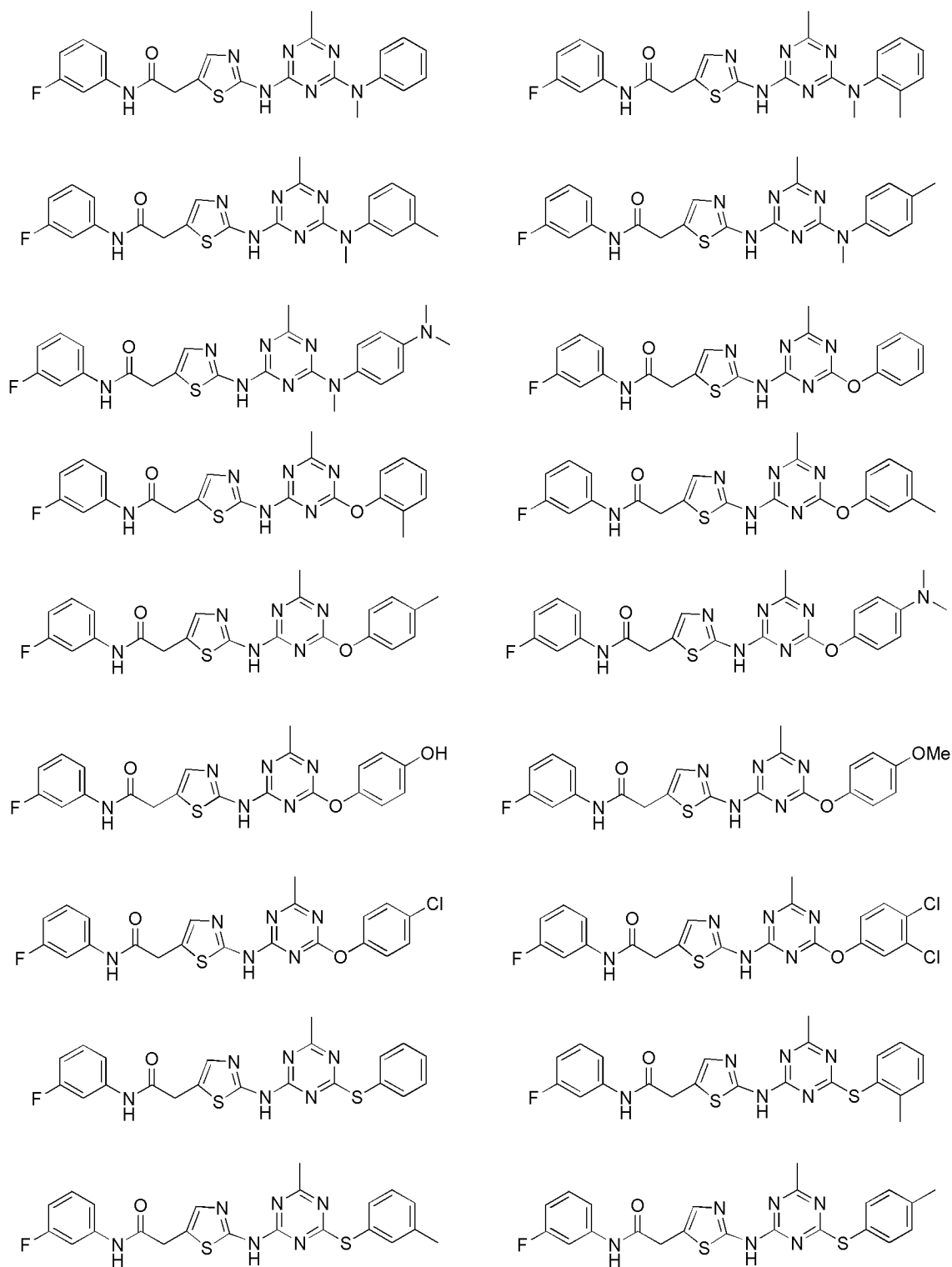




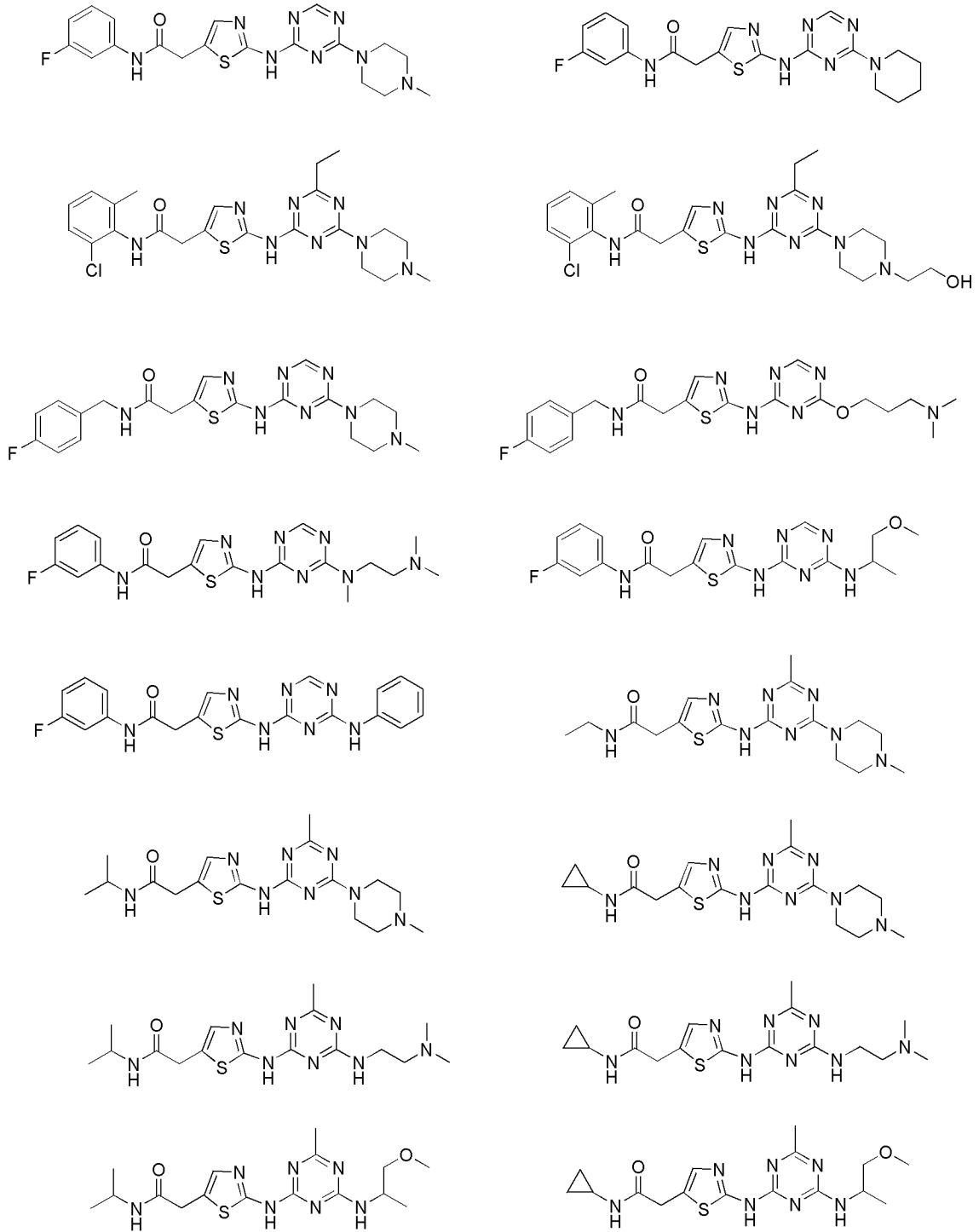
[0269]

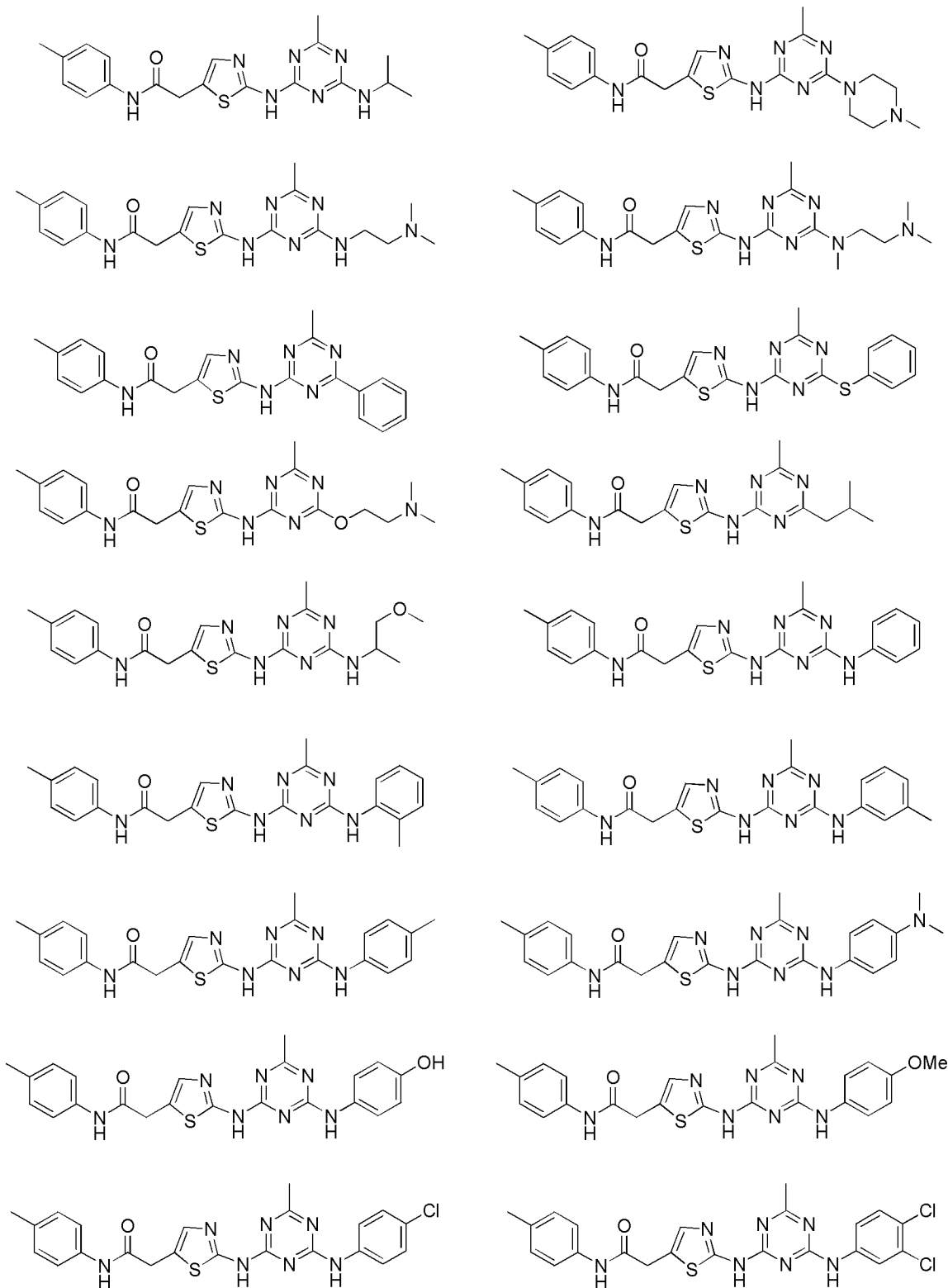






[0271]





[0273] 在又一实施方式中,提供制备本发明化合物的方法。本发明化合物能够一般用氰尿酸氯作原料来制备。式(I)或式(II)化合物可以含有各种立体异构体,几何异构体,互变异构体等。全部可能异构体及其混合物包括在本发明中,而混合比例并无特别限制。

[0274] 本发明中的式(I)或式(II)的三嗪衍生物化合物能够通过现有技术的已知程序制备。实例可以参见US专利申请公开No. 2005/0250945A1;US专利申请公开

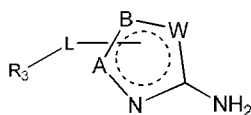
No. 2005/0227983A1 ;PCT WO 05/007646A1 ;PCTWO 05/007648A2 ;PCT WO 05/003103A2 ;PCT WO 05/011703A1 ;和 J. Med. Chem. (2004), 47(19), 4649-4652。原料可商购自供应商比如 Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO), 或者可以用已确立的方案合成自可商购的前体。比方说, 可以使用类似示于任意下述方案的合成路线, 以及合成有机化学领域已知的合成方法, 或本领域技术人员所了解的其变型。下述方案中的各变量是指与本文提供的化合物的描述相符的任意基团。

[0275] 在后续方案中, 术语“还原”是指将硝基官能度 (functionality) 还原为氨基官能度的方法, 或者将酯官能度转化为醇的方法。能够以许多有机合成领域技术人员熟知的许多方法还原硝基, 包括但不限于, 催化氢化, 用  $\text{SnCl}_2$  还原和用二氯化钛还原。还原酯基团一般地用金属氢化物试剂进行, 包括, 但不限于, 氢化二异丁基铝 (DIBAL), 氢化铝锂 (LAH), 和硼氢化钠。对于还原方法的概览可参见: Hudlicky, M. Reductions in Organic Chemistry, ACS Monograph 188, 1996。在后续方案中, 术语“水解”是指底物或反应物与水的反应。更特别地, “水解”是指将酯或亚硝酸酯官能度转化为羧酸。该过程能够通过有机合成领域技术人员熟知的各种酸或碱进行催化。

[0276] 式 (I) 或式 (II) 化合物可以通过使用已知化学反应和程序来制备。提供下述一般制备方法来帮助本领域技术人员合成抑制剂, 而在描述实施例的实验部分提供更详述的实施例。

[0277] 杂环胺如式 (III) 中所定义。杂环胺中的某些是可商购的, 其它可以通过现有技术的已知程序 (Katritzky, 等人 Comprehensive Heterocyclic Chemistry ;Permagon Press ;Oxford, UK, 1984, March. Advanced Organic Chemistry, 3rd Ed. ;John Wiley ;New York, 1985), 或通过使用一般有机化学知识进行制备。

[0278]

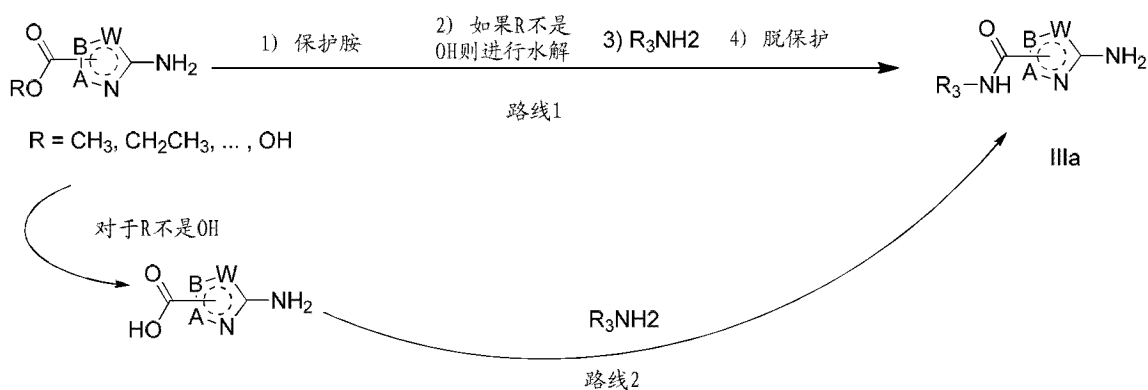


(III)

[0279] 例如, 具有酰胺连接的杂环胺 (IIIa) 能够制备自商业化合物, 如方案 1 中所示。通过路线 1, 首先将胺用 Boc 或其它适当的保护基团保护; 在水解之后, 可以将酸转化为相应酰胺; 随后除去保护基团, 可以获得所希望的胺。另选地, 通过路线 2, 还能够将可商购的或制备自其酯形式的酸转化为所希望的化合物 (IIIa)。许多杂环胺能够通过该方式制备。

[0280] 方案 1

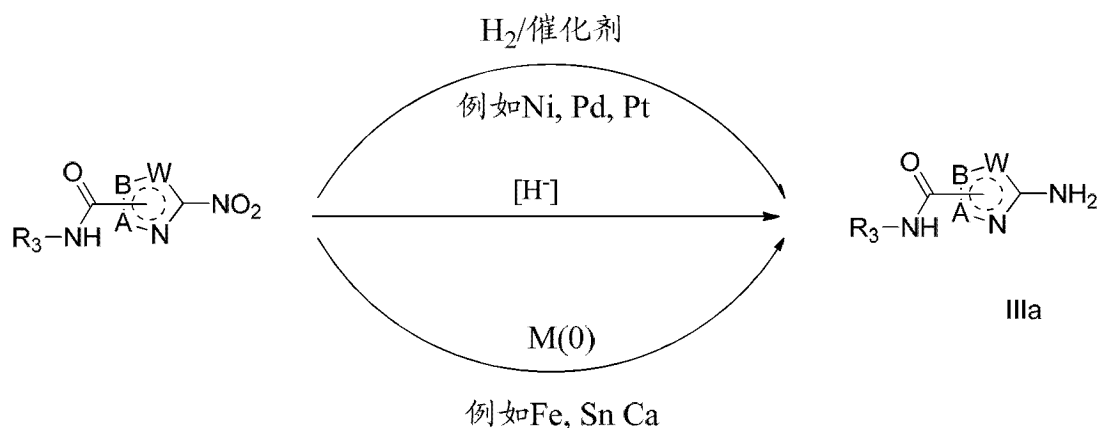
[0281]



[0282] 取代的杂环胺还能够用标准方法 (March, J. Advanced Organic Chemistry, 4th Ed. ; John Wiley, New York (1992) ; Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, 2<sup>nd</sup> Ed. , John Wiley, New York (1999) ; PCT No. WO 99/32106) 产生。如方案 2 中所示, 杂环胺能够通过还原硝基杂环 (nitroheteros) 一般地合成: 使用金属催化剂, 比如 Ni, Pd, 或 Pt, 和  $\text{H}_2$  或氢化物转移试剂, 比如甲酸酯, 环己二烯, 或硼氢化物 (Rylander. Hydrogenation Methods ; Academic Press ; London, UK (1985))。硝基杂环还可以这样直接还原: 用强氢化物源比如 LAH, (Seyden-Penne. Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis ; VCH Publishers ; New York (1991)), 或用 0 价金属 (常常在酸性介质中) 比如 Fe, Sn 或 Ca。存在合成硝基芳基的许多方法 (March, J. Advanced Organic Chemistry, 4th Ed. ; John Wiley, New York (1992) ; Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, 2<sup>nd</sup> Ed. , John Wiley, New York (1999))。

[0283] 方案 2

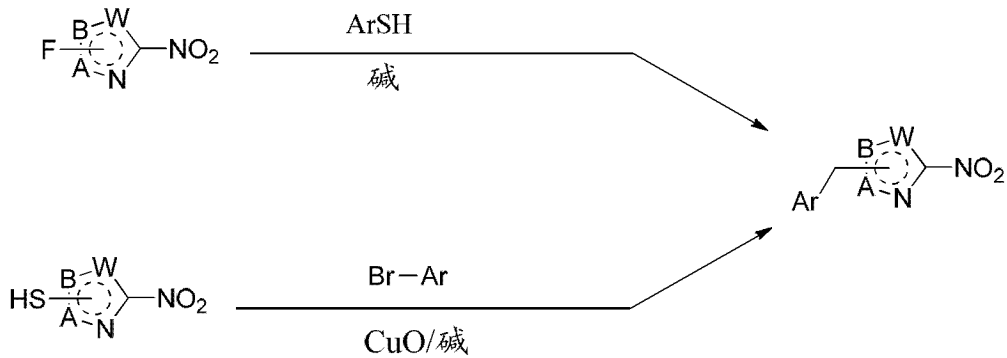
[0284]



[0285] 可以在还原之前进一步精制硝基杂芳基。在用亲核物质比如硫醇盐 (举例于方案 3 中) 或苯酚盐处理的情况下, 用潜在离去基团 (例如 F, Cl, Br, 等) 取代的硝基杂环可以发生取代反应。硝基芳基还可以发生 Ullman- 类型偶联反应 (方案 3)。

[0286] 方案 3

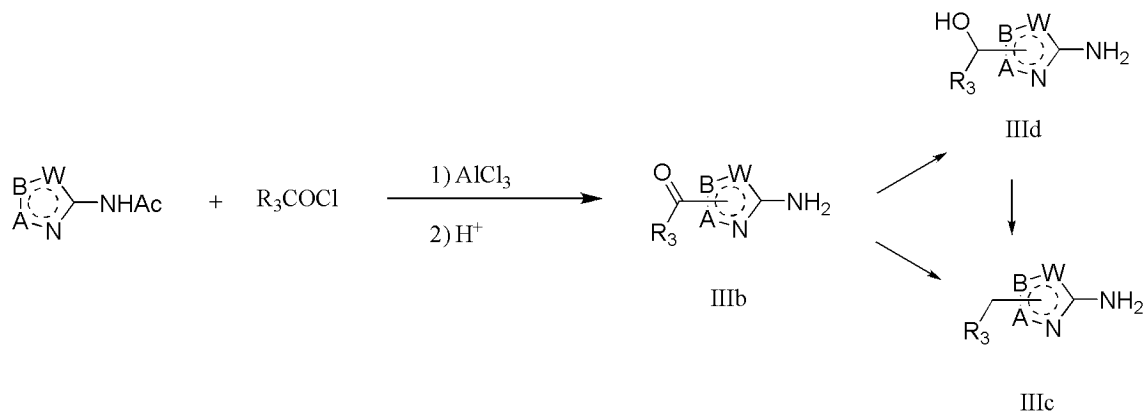
[0287]



[0288] 方案 4 说明制备其中 L 是羰基的式 IIIb 的那些杂环胺的方法之一。这些杂环胺容易地自杂环胺与取代的芳基碳酰氯的反应获得。优选的是胺的乙酰基保护,其能够在 Friedel-Crafts 反应之后容易地除去。这些羰基连接的杂环胺能够通过适当的还原进一步转化为亚甲基 (IIIc) 或羟基亚甲基 (IIIId) 连接的那些。

[0289] 方案 4

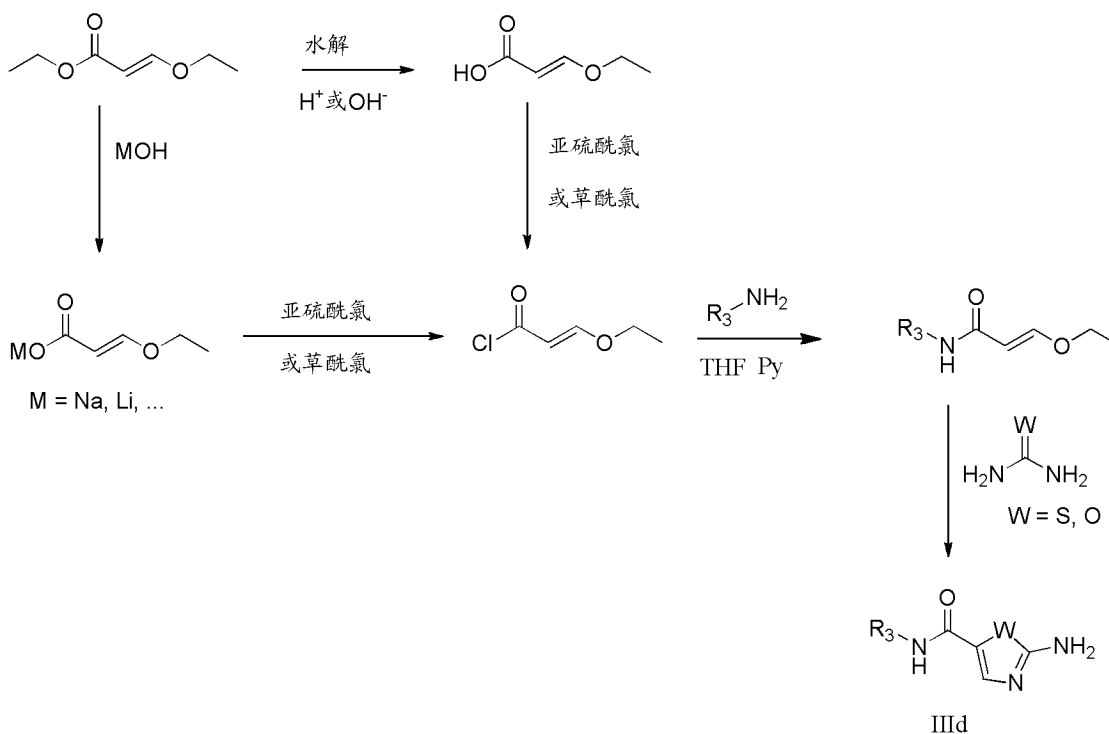
[0290]



[0291] 如方案 5 中所示,2-氨基噻唑-5-甲酰胺或 2-氨基-噁唑-5-甲酰胺 (IIIId) 可以这样获得:在 NBS 存在下,将硫脲或尿素与适当的乙氧基丙烯酰胺反应,后者能够制备自 3-乙氧基丙烯酰氯与相应氨基化合物 R'-NH<sub>2</sub> 的反应。3-乙氧基丙烯酰氯能够制备自相应酸或酯。

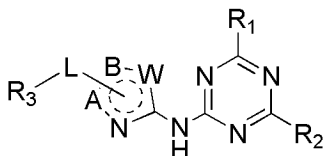
[0292] 方案 5

[0293]



[0294] 本发明式 (IV) 化合物的制备能够通过本领域已知方法进行 (例如, J. Med. Chem. 1996, 39, 4354-4357 ; J. Med. Chem. 2004, 47, 600-611 ; J. Med. Chem. 2004, 47, 6283-6291 ; J. Med. Chem. 2005, 48, 1717-1720 ; J. Med. Chem. 2005, 48, 5570-5579 ; US 专利号 6340683B1 ; JOC, 2004, 29, 7809-7815)。

[0295]



(IV)

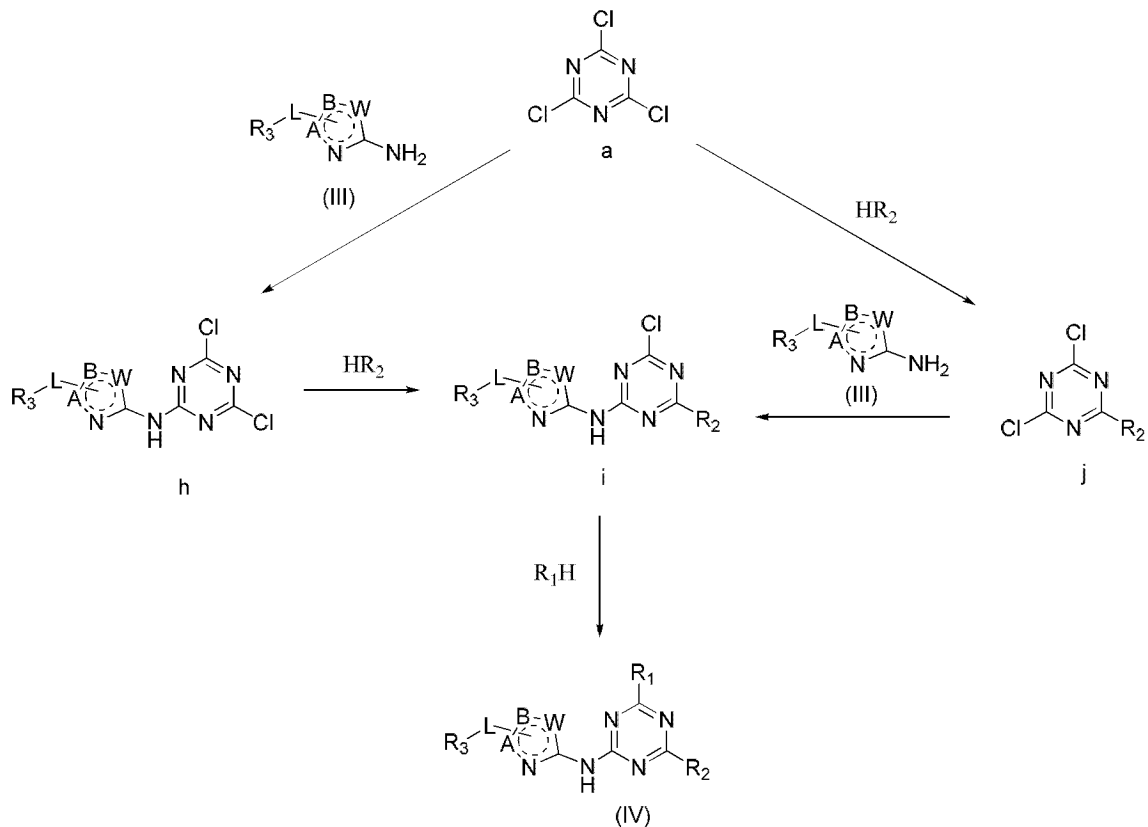
[0296] 方案 6 说明合成具有作为  $R_1$  的烷基或芳基的化合物的方法。6-烷基或芳基取代的二氯-三嗪 (b) 可以通过本领域已知方法 (例如, J. Med. Chem. 1999, 42, 805-818 and J. Med. Chem. 2004, 47, 600-611) 合成自氰尿酸 (a) 和格氏试剂。三嗪衍生物能够这样形成: 将 6-烷基或芳基取代的二氯-三嗪 (b) 与杂环胺反应, 随后与  $HR_2$  反应。另选地, 一氯-三嗪 (c) 能够转化为氨基三嗪 (d), 其能够与  $YR_2$  反应, 提供三嗪衍生物 (IV)。另外, 二氯-三嗪 (b) 能够与  $HR_2$  反应, 随后与杂环胺反应, 提供三嗪衍生物 (IV)。另外地, 一氯-三嗪 (e) 能够转化为氨基三嗪 (f), 其能够与离去基团连接的杂环化合物 (g) 反应, 提供三嗪衍生物 (IV)。

[0297] 方案 6

[0298]



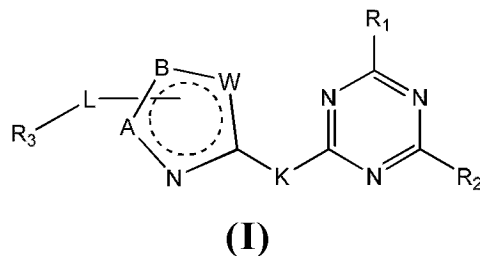




[0302] 另外,如方案 7 中所示,三嗪衍生物能够这样合成:将三嗪三氯化物、三嗪二氯化物或三嗪一氯化物与杂环胺反应,然后可将 R<sub>3</sub>-L 加入杂环部分。例如,酰胺部分能够以该方式加入,其中是三嗪 (IV)。

[0303] 其中 K 不是 NH 的其它式 (I) 三嗪衍生物能够以相似方式制备。

[0304]



[0305] 反应优选在惰性溶剂存在下进行。对将使用的溶剂的性质没有特别限制,条件是其对反应或对有关试剂不存在不良作用并且其能够溶解(至少以一定程度)所述试剂。适宜的溶剂的实例包括:脂族烃,比如己烷,庚烷,石脑油和石油醚;芳族烃,比如苯,甲苯和二甲苯;卤化烃,特别是芳族和脂族烃,比如二氯甲烷,氯仿,四氯化碳,二氯乙烷,氯苯和二氯苯;酯,比如甲酸乙酯,乙酸乙酯,乙酸丙酯,乙酸丁酯和碳酸二乙酯;醚,比如二乙醚,二异丙基醚,四氢呋喃,二噁烷。二甲氧基乙烷和二乙二醇二甲基醚;酮,比如丙酮,甲基乙基酮,甲基异丁基酮,异佛尔酮和环己酮;硝基化合物,其可以是硝基烷烃或硝基芳烃,比如硝基乙烷和硝基苯;腈,比如乙腈和异丁腈;酰胺,其可以是脂肪酸酰胺,比如甲酰胺,二甲基甲酰胺,二甲基乙酰胺和六甲基磷酸三酰胺;和亚砜,比如二甲亚砜和环丁砜。

[0306] 反应能够在宽温度范围发生,且精确的反应温度并不是本发明的关键。通常,我们发现在 -50℃ 至 100℃ 的温度进行反应是方便的。

[0307] 本发明提供物质的组合物,其是一种或多种活性药物和药学上可接受的载体的配制剂。出于该考虑,本发明提供用于给药至哺乳动物受试者的组合物,其可以包括式(I)或式(II)化合物或其药学上可接受的盐。

[0308] 本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自药学上可接受的无机和有机的酸和碱的那些。适宜的酸式盐的实例包括乙酸盐,己二酸盐,藻酸盐,天冬氨酸盐,苯甲酸盐,苯磺酸盐,硫酸氢盐,丁酸盐,柠檬酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,环戊烷丙酸盐,二葡萄糖酸盐,十二烷基硫酸盐,乙烷磺酸盐,甲酸盐,富马酸盐,葡庚酸盐,甘油磷酸盐,羟乙酸盐,半硫酸盐,庚酸盐,己酸盐,盐酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,2-羟基乙烷磺酸盐,乳酸盐,马来酸盐,丙二酸盐,甲磺酸盐,2-萘磺酸盐,烟酸盐,硝酸盐,草酸盐,棕榈酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,3-苯基丙酸盐,磷酸盐,苦味酸盐,特戊酸盐,丙酸盐,水杨酸,琥珀酸盐,硫酸盐,酒石酸盐,硫氰酸盐,甲苯磺酸盐和十一酸盐。其它酸比如草酸,虽然本身不是药学上可接受的,但在获得本发明化合物及其药学上可接受的酸加成盐的过程中,可以用于制备用作中间体的盐。

[0309] 衍生自适当碱的盐包括碱金属(例如,钠和钾),碱土金属(例如,镁),铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。本发明也预想本文公开化合物的任意碱性含氮基团的季铵化。可溶于水或油的产品可以通过所述季铵化而获得。

[0310] 本发明组合物可以这样给予:口服,经肠胃外,吸入喷雾,局部,直肠,鼻部,颊部,阴道或经由植入式储库。术语“肠胃外”如本文所用包括皮下,静脉内,肌内,关节内,滑膜内,胸骨内,鞘内,肝内,病灶内和颅内注射或输注技术。优选,组合物是口服、经腹膜内或经静脉内给予的。

[0311] 本发明的药学上可接受的组合物可以以任意口服可接受的剂型口服给予,所述剂型包括,但不限于,胶囊,片剂,含锭,酏剂,悬浮液,糖浆剂,糯米纸囊剂(wafers),口香糖,水性悬浮液或溶液。

[0312] 口服组合物可以含有另外的成分比如:粘合剂比如微晶纤维素,黄耆胶或明胶;赋形剂比如淀粉或乳糖,崩解剂比如藻酸,玉米淀粉等;润滑剂比如硬脂酸镁;助流剂比如胶体二氧化硅;和甜味剂比如蔗糖或糖精或者矫味试剂比如胡椒薄荷,水杨酸甲酯,或橙味剂。在剂量单元形式是胶囊的情况下,其可以额外地含有液体载体比如脂肪油。其它剂量单元形式可以含有修饰剂量单元的物理形式的其它各种物质,例如包衣。因此,片剂或丸剂可以包覆有糖、虫胶、或其它肠包衣剂。糖浆除了活性成分之外,还可以含有作为甜味剂的蔗糖和某些防腐剂,染料和着色剂和香料。在制备这些各种组合物中所用的物质在所用量下应是药学或兽医上纯的和非毒性的。

[0313] 出于肠胃外治疗给药的意图,可以将活性成分掺入溶液或悬浮液。溶液或悬浮液还可以包括下述组分:注射用的无菌稀释剂比如水,盐水溶液,非挥发油,聚乙二醇,甘油,丙二醇或其它合成的溶剂;抗菌剂比如苯甲醇或甲基羟苯酯类;抗氧化剂比如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合试剂比如乙二胺四乙酸;缓冲液比如乙酸盐,柠檬酸盐或磷酸盐和调整张力的试剂如氯化钠或葡萄糖。肠胃外制剂能够封闭在玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0314] 适于可注射用途的药物形式包括无菌溶液,分散液,乳液,和无菌粉末。最终形式应在制备和贮藏条件下是稳定的。另外,最终的药物形式应防范污染,因此应能够抑制微生

物比如细菌或真菌的生长。可以给予单次静脉内或腹腔内剂量。另选地,可以使用缓慢长期输注或多次短期每日输注,一般持续 1 至 8 天。还可以运用隔天给药或数天给药一次。

[0315] 无菌可注射溶液可以这样制备:以所需量将化合物掺入一种或多种适当的溶剂,并可以根据需要向其加入上述的或本领域技术人员已知的其它成分。无菌可注射的溶液可以这样制备:以所需量将化合物掺入含所需要的各种其它成分的适当溶剂。然后,可以进行灭菌程序,比如过滤。一般地,这样制备分散液:将化合物掺入还含有分散液介质和上述的所需要的其它成分的无菌媒介物。在无菌粉末的情况下,优选的方法包括真空干燥或冻干,并向其加入任意所需成分。

[0316] 适宜的药物载体包括无菌水;盐水,葡萄糖;葡萄糖的水或盐水溶液;蓖麻油与环氧乙烷的缩合产物,其成分为约 30 至约 35 摩尔环氧乙烷/摩尔蓖麻油;液态酸;低级链烷醇;油比如玉米油;花生油,芝麻油等,其含乳化剂比如脂肪酸一或二甘油酯,或磷脂,例如卵磷脂,等;二醇;聚亚烷基二醇;在助悬剂例如羧甲基纤维素钠存在下的含水介质;藻酸钠;聚(乙烯基吡咯烷酮);等,单独或者与适宜的分配剂比如卵磷脂;聚氧乙烯硬脂酸酯等一起。载体还可以含有佐剂比如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂等以及穿透增强剂。在全部情况中,应指出,最终形式必须是无菌的并且也应能够容易地经过注射装置比如中空针头。通过合适选择溶剂或赋形剂可以实现并保持合适的粘度。此外,可以使用分子或颗粒包衣比如卵磷脂,合适选择的分散液颗粒尺寸,或具表面活性剂特性的物质。

[0317] 按照本发明,提供含有三嗪衍生物的组合物和用于体内递送纳米粒子形式的三嗪衍生物的方法,其适于前述给药途径中任意途径。

[0318] 美国专利号 5,916,596,6,506,405 和 6,537,579 教导自生物可相容的聚合物比如白蛋白制备纳米粒子。从而,按照本发明,提供通过溶剂蒸发技术自在高剪切力(例如超声、高压匀化等)条件下制备的水包油乳液形成本发明的纳米粒子的方法。

[0319] 另选地本发明的药学上可接受的组合物可以以用于直肠给药的栓剂形式给予。它们能够这样制备:将试剂与在室温下是固体但是在直肠温度是液体并因此在直肠中融化释放药物的适宜无刺激性赋形剂混合。所述物质包括可可油,蜂蜡和聚乙二醇。

[0320] 本发明的药学上可接受的组合物还可以局部给予,特别是在治疗靶标包括可通过局部应用容易地接触的区域或器官的情况下,包括眼部、皮肤或下部肠道(lower intestinal tract)疾病的情况。可容易地制备用于各自这些区域或器官的适宜局部用配制剂。

[0321] 下部肠道的局部应用能够用直肠栓剂配制剂(参见上文)或适宜的灌肠配制剂进行。还可以使用局部-透皮贴剂。

[0322] 对于局部应用,药学上可接受的组合物可以配制为含有悬浮或溶于一种或多种载体的活性组分的适宜软膏剂。局部给药本发明化合物的载体包括,但不限于,矿物油,液态凡士林,白凡士林,丙二醇,聚氧乙烯,聚氧丙烯化合物,乳化型蜡和水。另选地,药学上可接受的组合物能够配制为适宜的洗液或霜剂,其含有悬浮或溶于一种或多种药学上可接受的载体的活性组分。适宜的载体包括,但不限于,矿物油,去水山梨糖醇单硬脂酸酯,聚山梨酯 60,鲸蜡基酯蜡,鲸蜡硬脂醇,2-辛基十二烷醇,苯甲醇和水。

[0323] 对于眼用,药学上可接受的组合物可以配制为等渗、经 pH 调节的无菌盐水中的微粒化悬浮液,或者优选,配制为等渗、经 pH 调节的无菌盐水中的溶液,其中含或不含防腐剂

比如苯扎氯铵。另选地,对于眼用,药学上可接受的组合物可以配制为软膏剂比如凡士林。

[0324] 本发明药学上可接受的组合物还可以通过鼻用气雾剂或吸入来给予。根据药物配制领域熟知的技术制备所述组合物,并且可以用苯甲醇或其它适宜防腐剂,增强生物利用度的吸收促进剂,碳氟化合物,和/或其它常规增溶剂或分散剂制备为盐水中的溶液。

[0325] 最优选,本发明药学上可接受的组合物配制用于口服给药。

[0326] 按照本发明,本发明化合物可以用来治疗与细胞增殖或过度增殖有关的疾病,比如癌症,其包括但不限于鼻腔、鼻窦、鼻咽、口腔、咽喉、喉、下咽、唾腺的肿瘤和副神经节瘤。本发明化合物还可以用来治疗肝癌和胆道系统癌(特别肝细胞癌),肠癌,特别是结直肠癌,卵巢癌,小细胞和非小细胞肺癌,乳腺癌,肉瘤(包括纤维肉瘤,恶性纤维组织细胞瘤,胚胎型横纹肌肉瘤(embryonal rhabdomyosarcoma),平滑肌肉瘤(leiomyosarcoma),神经-纤维肉瘤,骨肉瘤,滑膜肉瘤,脂肪肉瘤,和软组织腺泡状肉瘤),中枢神经系统瘤(特别脑瘤),和淋巴瘤(包括霍奇金淋巴瘤,淋巴类浆细胞淋巴瘤(lymphoplasmacytoid lymphoma),滤泡淋巴瘤,粘膜有关的淋巴样组织淋巴瘤,外套细胞淋巴瘤,B-谱系大细胞淋巴瘤,Burkitt 淋巴瘤,和 T-细胞间变性大细胞淋巴瘤)。

[0327] 本发明的化合物和方法,无论在单独或与其它试剂(例如,描述如下的化疗剂或蛋白质治疗剂)组合给予的情况下也用于治疗各种障碍,包括但不限于,例如:卒中,心血管疾病,心肌梗死,充血性心力衰竭,心肌病,心肌炎,缺血性心脏病,冠状动脉疾病,心源性休克,血管性休克,肺动脉高压,肺水肿(包括心源性肺水肿),胸膜积液,类风湿性关节炎,糖尿病性视网膜病,视网膜色素变性,和视网膜病,包括糖尿病性视网膜病和早产儿视网膜病,炎性疾病,再狭窄,哮喘,急性或成人呼吸性窘迫综合征(ARDS),狼疮,血管渗漏,保护免受缺血或再灌注损伤比如在器官移植期间招致的缺血或再灌注损伤,移植耐受诱导;血管成形术后的缺血或再灌注损伤;关节炎(比如类风湿性关节炎,牛皮癣型关节炎或骨关节炎);多发性硬化;炎性肠病,包括溃疡性结肠炎和克罗恩病;狼疮(系统性红斑狼疮);移植物抗宿主疾病;T-细胞介导的超敏感性疾病,包括接触性超敏感性,延缓型超敏感性,和麸质敏感性肠病变(乳糜泻);类型1糖尿病;牛皮癣;接触性皮炎(包括由于毒物藤引起的那些);桥本氏甲状腺炎;斯耶格伦氏综合征;自身免疫甲状腺功能亢进,比如格雷夫斯病;艾迪生病(肾上腺的自身免疫性疾病);自身免疫多腺病(也称为自身免疫多腺性综合征);自身免疫脱发;恶性贫血;白斑;自身免疫垂体机能减退;格-巴二氏综合征;其它自身免疫性疾病;癌症,包括其中激酶比如 Src-家族激酶活化的或过表达的那些,比如结肠癌和胸腺瘤,或者其中激酶活性促进肿瘤生长或生存的癌症;肾小球肾炎,血清病;荨麻疹;变应性疾病比如呼吸性变态反应(哮喘,花粉症,变应性鼻炎)或皮肤变态反应;蕈样肉芽肿病;急性炎性反应(比如急性或成人呼吸性窘迫综合征和缺血再灌注损伤);皮肤肌炎;斑秃;慢性光化性皮炎;湿疹;Behcet 疾病;掌跖脓疱病;脓皮病坏疽;赛杂瑞综合征;特应性皮炎;全身性硬化;硬斑病;外周四肢缺血和缺血性四肢疾病;骨骼疾病比如骨质疏松症,骨软化,甲状旁腺功能亢进,佩吉特病,和肾性骨营养不良;血管渗漏综合征,包括化疗或免疫调节剂比如 IL-2 诱导的血管渗透综合征;脊髓和脑伤害或创伤;青光眼;视网膜疾病,包括黄斑变性;玻璃体视网膜疾病;胰腺炎;脉管炎(vasculatides),包括脉管炎,川崎病,闭塞性血栓性脉管炎,Wegener 肉芽肿病,和 Behcet 疾病;硬皮病;先兆子痫;地中海贫血;卡波西肉瘤;希-林病;等。

[0328] 按照本发明,本发明化合物可以用来治疗与不希望的细胞增殖或过度增殖有关的疾病,包括鉴别患所述疾病或病症的哺乳动物并且向所述患病哺乳动物给予包含式 1 化合物的组合物,其中所述疾病或病症与激酶有关。

[0329] 按照本发明,本发明化合物可以用来治疗与不希望的细胞增殖或过度增殖有关的疾病,包括鉴别患所述疾病或病症的哺乳动物并且向所述患病哺乳动物给予包含式 (I) 或式 (II) 化合物的组合物,其中所述疾病或病症与酪氨酸激酶有关。

[0330] 按照本发明,本发明化合物可以用来治疗与不希望的细胞增殖或过度增殖有关的疾病,包括鉴别患所述疾病或病症的哺乳动物并且向所述患病哺乳动物给予包含式 (I) 或式 (II) 化合物的组合物,其中所述疾病或病症与是丝氨酸激酶或苏氨酸激酶的激酶有关。

[0331] 按照本发明,本发明化合物可以用来治疗与不希望的细胞增殖或过度增殖有关的疾病,包括鉴别患所述疾病或病症的哺乳动物并且向所述患病哺乳动物给予包含式 (I) 或式 (II) 化合物的组合物,其中所述疾病或病症与是 Src 家族激酶的激酶有关。

[0332] 按照本发明,本发明化合物可以用来治疗与不希望的细胞增殖或过度增殖有关的疾病,包括鉴别患所述疾病或病症的哺乳动物并且向所述患病哺乳动物给予包含式 (I) 或式 (II) 化合物的组合物,其中所述疾病或病症与是极光 (Aurora) 家族激酶的激酶有关。

[0333] 本发明也提供治疗患上所述疾病和病症的哺乳动物的方法。可以与载体物质相组合以获得单剂型的组合物的本发明化合物的量取决于治疗的宿主、特定给药模式而变化。优选,应这样配制组合物,使得能够将 0.01-100mg/kg 体重/天的剂量的抑制剂给予至接受这些组合物的患者。

[0334] 在一方面,本发明化合物与化疗剂、抗炎剂,抗组胺药,化疗剂,免疫调节剂,治疗抗体或蛋白激酶抑制剂例如酪氨酸激酶抑制剂组合给予需要该治疗的受试者。

[0335] 该方法包括将一种或多种本发明化合物给予患病的哺乳动物。该方法可以还包括给药第二活性剂,比如细胞毒素剂,包括烷基化试剂,肿瘤坏死因子,嵌入剂,微管蛋白抑制剂,和拓扑异构酶抑制剂。所述第二活性剂可以在相同组合物中或在第二组合物中共同给予。适宜的第二活性剂的实例包括,但不限于,细胞毒素药比如阿西维辛;阿柔比星;阿考达唑盐酸盐;AcrQnine;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素;阿美萘醌乙酸盐;氨鲁米特;安吡啶;阿那曲唑;安曲霉素;天冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;比生群盐酸盐;双奈法德盐;比泽来新;博来霉素硫酸盐;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素 C;卡普唑酮;卡醋胺;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;卡柔比星盐酸盐;卡泽来新;西地芬戈;苯丁酸氮芥;西罗霉素;顺铂;克拉屈滨;克立那托甲磺酸盐;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;放线菌素 D;柔红霉素盐酸盐;地西他滨;右奥马铂;地扎呱宁;地扎呱宁甲磺酸盐;地吡醌;多西他赛;多柔比星;多柔比星盐酸盐;屈洛昔芬;屈洛昔芬柠檬酸盐;屈他雄酮丙酸盐;达佐霉素;依达曲沙;依氟鸟氨酸盐酸盐;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;表柔比星盐酸盐;厄布洛唑;依索比星盐酸盐;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;乙碘油 131;依托泊苷;依托泊苷磷酸盐;氯苯乙噻胺;法倔唑盐酸盐;法扎拉滨;芬维 A 胺;氟尿苷;氟达拉滨磷酸盐;氟尿嘧啶;氟西他滨;磷喹酮;福司曲星钠;吉西他滨;吉西他滨盐酸盐;金 Au 198;羟基脲;伊达比星盐酸盐;异环磷酰胺;伊莫福新;干扰素  $\alpha$ -2a;干扰素  $\alpha$ -2b;干扰素  $\alpha$ -n1;干扰素  $\alpha$ -n3;干扰素  $\beta$ - $\square$ a;干扰素  $\gamma$ -1b;异丙铂;伊立替康盐酸盐;兰瑞肽乙酸盐;来曲唑;亮丙立德

乙酸盐 ; 利阿唑盐酸盐 ; 洛美曲索钠 ; 洛莫司汀 ; 洛索萘醌盐酸盐 ; 马索罗酚 ; 美坦生 ; 氮芥盐酸盐 ; 甲地孕酮乙酸盐 ; 美仑孕酮乙酸盐 ; 美法仑 ; 美诺立尔 ; 巯嘌呤 ; 甲氨蝶呤 ; 甲氨蝶呤钠 ; 氯苯氨啉 ; 美妥替派 ; 米丁度胺 ; 米托卡星 ; 丝裂红素 ; 米托洁林 ; 米托马星 ; 丝裂霉素 ; 米托司培 ; 米托坦 ; 米托萘醌盐酸盐 ; 麦考酚酸 ; 诺考达唑 ; 诺拉霉素 ; 奥马铂 ; 奥昔舒仑 ; 紫杉醇 ; 培门冬酶 ; 培利霉素 ; 奈莫司汀 ; 培洛霉素硫酸盐 ; 培磷酰胺 ; 派泊溴烷 ; 派泊舒凡 ; 吡罗萘醌盐酸盐 ; 普卡霉素 ; 普洛美坦 ; 吡吩姆钠 ; 泊非霉素 ; 泼尼莫司汀 ; 丙卡巴肼盐酸盐 ; 噻罗霉素 ; 噻罗霉素盐酸盐 ; 吡唑咪喃菌素 ; 利波腺苷 ; 罗谷亚胺 ; Safmgol ; 沙芬戈盐酸盐 ; 司莫司汀 ; 辛曲秦 ; 磷乙酰天冬氨酸钠 ; 司帕霉素 ; 锗螺胺盐酸盐 ; 螺莫司汀 ; 螺铂 ; 链黑霉素 ; 链佐星 ; 氯化锶 Sr 89 ; 磺氯苯脲 ; 他利霉素 ; Taxane ; Taxoid ; 替可加兰钠 ; 替加氟 ; 替洛萘醌盐酸盐 ; 替莫泊芬 ; 替尼泊苷 ; 替罗昔隆 ; 鞣内酯 ; 硫咪嘌呤 ; 硫鸟嘌呤 ; 塞替派 ; 噻唑羧胺核苷 ; 替拉扎明 ; 托泊替康盐酸盐 ; 托瑞米芬柠檬酸盐 ; 曲托龙乙酸盐 ; 曲西立滨磷酸盐 ; 三甲曲沙 ; 三甲曲沙葡萄糖醛酸盐 ; 曲普瑞林 ; 妥布氯唑盐酸盐 ; 乌拉莫司汀 ; 乌瑞替派 ; 伐普肽 ; 维替泊芬 ; 长春碱硫酸盐 ; 长春新碱硫酸盐 ; 长春地辛 ; 长春地辛硫酸盐 ; 长春匹定硫酸盐 ; 长春甘酯硫酸盐 ; 长春罗新硫酸盐 ; 长春瑞滨酒石酸盐 ; 长春罗定硫酸盐 ; 长春利定硫酸盐 ; 伏氯唑 ; 泽尼铂 ; 净司他丁 ; 和佐柔比星盐酸盐。

[0336] 按照本发明, 化合物和组合物可以以亚细胞毒素水平与其它试剂组合使用以便在治疗非肿瘤性障碍比如心脏病、卒中和神经变性疾病中实现高度选择性的活性 (Whitesell 等人, *Curr Cancer Drug Targets* (2003), 3 (5), 349-58)。

[0337] 可以与本发明化合物组合给予的示范性治疗剂包括 EGFR 抑制剂, 比如吉非替尼, 厄洛替尼, 和西妥昔单抗。Her2 抑制剂包括卡奈替尼, EKB-569, 和 GW-572016。还包括 Src 抑制剂, 达沙替尼, 以及 Casodex (比卡鲁胺), 他莫昔芬, MEK-1 激酶抑制剂, MARK 激酶抑制剂, PI3 抑制剂, 和 PDGF 抑制剂, 比如伊马替尼, Hsp90 抑制剂, 比如 17-AAG 和 17-DMAG。还包括抗血管生成剂和抗血管剂, 其通过打断向固体肿瘤的血流流动, 剥夺它们的营养, 使得癌细胞静息。还可以运用阉割, 其也使得雄激素依赖性癌变得不增殖。还包括 IGF1R 抑制剂, 非受体和受体酪氨酸激酶的抑制剂, 和整联蛋白的抑制剂。

[0338] 本发明的药物组合物和方法还可以含有其它蛋白质治疗剂比如细胞因子, 免疫调节剂和抗体。如本文所用术语“细胞因子”涵盖趋化因子, 白细胞介素, 淋巴因子, 单核因子, 集落刺激因子, 和受体相关的蛋白, 及其功能片段。如本文所用, 术语“功能片段”是指具有通过确定的功能测试确认的生物学功能或活性的多肽或肽。细胞因子包括内皮单核细胞激活多肽 II (EMAP-II), 粒细胞 - 巨噬细胞 - CSF (GM-CSF), 粒细胞 - CSF (G-CSF), 巨噬细胞 - CSF (M-CSF), IL-1, IL-2, IL-3, IL4, IL-5, IL-6, IL-12, 和 IL-13, 干扰素类等, 而且其与细胞或细胞机制中的特定生物学、形态学或表型变化有关。

[0339] 用于组合疗法的其它治疗剂包括环孢菌素类 (例如, 环孢素 A), CTLA4-Ig, 抗体比如 ICAM-3, 抗 -IL-2 受体 (抗 -Tac), 抗 -CD45RB, 抗 -CD2, 抗 -CD3 (OKT-3), 抗 -CD4, 抗 -CD80, 抗 -CD86, 阻断 CD40 和 gp39 之间相互作用的试剂, 比如特异于 CD40 和 gp39 的抗体 (也即, CD154), 构建自 CD40 和 gp39 的融合蛋白 (CD40Ig 和 CD8gp39), 抑制剂, 比如核转移抑制剂, NF- $\kappa$ B 功能的抑制剂, 比如脱氧精脒菌素 (DSG), 胆固醇生物合成抑制剂比如 HMG CoA 还原酶抑制剂 (洛伐他汀和辛伐他汀), 非甾体抗炎药 (NSAIDs) 比如布洛芬和环加氧酶抑制剂比如罗非考昔, 类固醇比如泼尼松或地塞米松, 金化合物, 抗增生剂比如甲

氨蝶呤,FK506(他克莫司,Prograf),麦考酚酸莫酯,细胞毒素药比如硫唑嘌呤和环磷酰胺,TNF- $\alpha$  抑制剂比如替尼达普,抗-TNF 抗体或可溶的 TNF 受体,和雷帕霉素(西罗莫司或雷帕鸣)或其衍生物。

[0340] 在其它治疗剂与本发明化合物组合使用的情况下,它们可以例如以 Physician Desk Reference (PDR) 中注明的或以本领域普通技术人员确定的量使用。

### 具体实施方式

[0341] 提供下述实施例来进一步说明本发明,但是,当然不应解释为以任何方式限制其范围。

[0342] 全部实验都这样进行:在无水条件(也即无水溶剂)下,在氩气氛中,除另有说明,用经炉干燥的设备并采用处理空气敏感物质的标准技术。碳酸氢钠( $\text{NaHCO}_3$ )和氯化钠(盐水)的水溶液是饱和的。

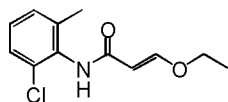
[0343] 在 Merck Kiesel 凝胶 60F254 板上进行分析薄层色谱法(TLC),用紫外光和/或茴香醛、高锰酸钾或磷钼酸浸染进行可视化。

[0344] NMR 谱图:于 400MHz 记录  $^1\text{H}$  核磁共振谱图。数据表示如下:化学位移,多重度( $s$  = 单峰,  $d$  = 二重峰,  $t$  = 三重峰,  $q$  = 四重峰,  $qn$  = 五重峰,  $dd$  = 双二重峰,  $m$  = 多重峰,  $bs$  = 宽单峰),偶合常数(J/Hz)和积分。偶合常数直接从谱图读取并计算,并且不加校正。

[0345] 低分辨率质谱:使用电喷雾(ES+)离子化。引用质子化的母体离子( $M+H$ )或母体钠离子( $M+Na$ )或最高质量片段。除非另有说明,分析梯度为在 5 分钟内从含 10% ACN 的水直至 100% ACN。

[0346] 实施例 1

[0347]

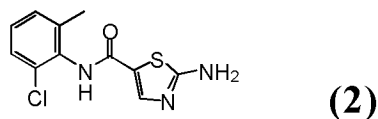


(1)

[0348] 将  $\beta$ -乙氧基丙烯酸乙酯(26.50g, 183mmol)和 2N 氢氧化钠(110mL, 220mmol)的混合物回流 2 小时,冷却至  $0^\circ\text{C}$ ,真空除水,将黄色固体与甲苯研磨,蒸发,提供  $\beta$ -乙氧基丙烯酸钠(25g, 97%)。将  $\beta$ -乙氧基丙烯酸钠(10.26g, 74.29mmol)和亚硫酸酐(25mL, 343mmol)的混合物回流 2 小时,蒸发,提供  $\beta$ -乙氧基丙烯酰氯粗制产物,将其不加纯化地使用。向冷的搅拌中的 3-乙氧基丙烯酰氯的 THF(100mL)溶液加入 2-氯-6-甲基苯胺(6.2mL, 50.35mmol)和吡啶(9mL, 111mmol)。然后温热混合物,在室温下搅拌过夜。于  $0-10^\circ\text{C}$  加水,用 EtOAc 萃取。有机层用  $\text{CuSO}_4(3 \times 50\text{mL})$  洗涤,所得溶液通过硅胶垫,真空浓缩,提供固体。固体用甲苯稀释,保持在  $0^\circ\text{C}$ 。真空过滤收集固体,用水洗涤,干燥,提供 5.2g(43% 收率)的化合物 1, (E)-N-(2-氯-6-甲基苯基)-3-乙氧基丙烯酰胺。 $^1\text{H}$  NMR(500Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26(t, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.15(s, 3H), 3.94(q, 2H,  $J = 7\text{Hz}$ ), 5.58(d, 1H,  $J = 12.4\text{Hz}$ ), 7.10-7.27(m, 2H,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.27-7.37(d, 1H,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.45(d, 1H,  $J = 12.4\text{Hz}$ );ESI-MS:计算( $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ )239,测得 240( $\text{MH}^+$ )。

[0349] 实施例 2

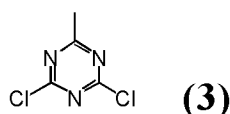
[0350]



[0351] 在 $-10$ 至 $0^{\circ}\text{C}$ ，向化合物 1 (5.30g, 22.11mmol) 在 1,4-二噁烷 (100mL) 和水 (70mL) 中的混合物加入 NBS (4.40g, 24.72mmol)。温热浆料，于 $20-22^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3 小时。加入硫脲 (1.85g, 26.16mmol)，加热混合物至 $100^{\circ}\text{C}$ 。在 2 小时之后，将所得溶液冷却至 $20-22^{\circ}\text{C}$ ，滴加浓氢氧化铵 (6mL)。真空浓缩所得浆料至约一半体积，冷却至 $0-5^{\circ}\text{C}$ 。真空过滤收集固体，用冷水洗涤，干燥，提供 5.4g (90% 收率) 的化合物 2，是深黄色固体。 $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.19 (s, 3H), 7.09-7.29 (m, 2H,  $J = 7.5$ ), 7.29-7.43 (d, 1H,  $J = 7.5$ ), 7.61 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 9.63 (s, 1H); ESI-MS: 计算 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{OS}$ ) 267, 测得 268( $\text{MH}^+$ )。

[0352] 实施例 3

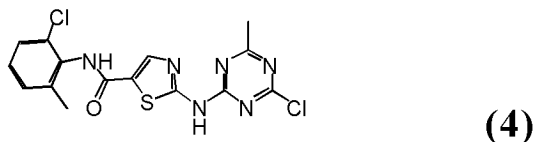
[0353]



[0354] 在 $-10^{\circ}\text{C}$ ，将溴化甲基镁的醚 (3M, 30ml, 90 毫摩尔) 溶液滴加至搅拌中氰尿酰氯 (3.91g, 21.20 毫摩尔) 的无水二氯甲烷溶液。在加入完成之后，在 $-5^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应混合物 4 小时，在此时间之后，逐滴加水，其速率保持反应温度低于 $10^{\circ}\text{C}$ 。在温热至室温之后，反应混合物用另外的水和二氯甲烷稀释，通过 C 盐垫。干燥有机层，蒸发，提供 4 的 2,4-二氯-6-甲基-1,3,5-三嗪，是黄色固体 (3.02g, 87%)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.70 (s, 3H)。

[0355] 实施例 4

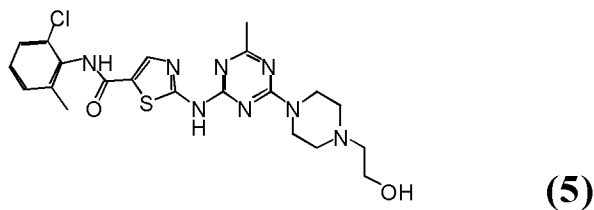
[0356]



[0357] 将化合物 3 (560mg, 3.41 毫摩尔)，二异丙胺 (1.00ml, 5.74 毫摩尔) 和化合物 2 (700mg, 2.65 毫摩尔) 的 THF (40mL) 溶液于 $0^{\circ}\text{C}$ 搅拌 30 分钟，然后在室温下搅拌 2 小时。加水至反应混合物，含水混合物用 EtOAc 萃取两次。经合并的萃取物用盐水洗涤，干燥，真空蒸发。柱色谱法提供化合物 4，是浅黄色固体 (350mg, 33%)。 $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.19 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 7.36-7.58 (m, 3H), 8.23 (br, 1H), 9.61 (br, 1H), 11.63 (br, 1H); ESI-MS: 计算 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{OS}$ ) 394, 测得 395 ( $\text{MH}^+$ )。

[0358] 实施例 5

[0359]



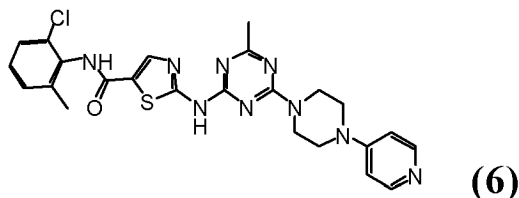
[0360] 将 4 (100mg, 0.25mmol)，二异丙基乙胺 (0.08mL, 0.50mmol)，和 1-(2-羟基乙基)哌嗪 (100mg, 0.77mmol) 在 1,4-二噁烷 (15mL) 中的混合物回流 12 小时。真空浓缩混合物，



加水。过滤收集固体,依次与 H<sub>2</sub>O、含水 MeOH 和 Et<sub>2</sub>O(2×) 研磨,在真空中干燥,提供 5,是浅黄色固体 (55g,45%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.97(br s, 1H), 10.00(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.40(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.29-7.24(m, 2H), 4.45(t, J = 5.4Hz, 1H), 3.87-3.81(m, 4H), 3.52(q, J = 6.0Hz, 2H), 2.46(m, 4H), 2.42(t, J = 6.0Hz, 2H), 2.30(s, 3H), 2.23(s, 3H)。ESI-MS:计算 (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S) 488,测得 489(MH<sup>+</sup>)。

[0361] 实施例 6

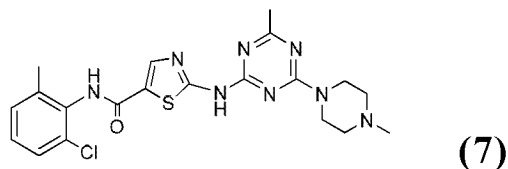
[0362]



[0363] 化合物 6 通过制备化合物 5 所用的相同程序来制备。获得浅黄色固体 (42% 收率)。ESI-MS:计算 (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S) 521,测得 522(MH<sup>+</sup>)。

[0364] 实施例 7

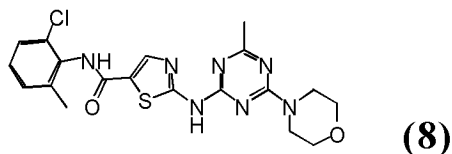
[0365]



[0366] 于 70 °C,将 4(200mg,0.51mmol),二异丙基乙胺 (0.35mL,2.03mmol),和 1-甲基哌嗪 (304mg,3.04mmol) 在 DMSO(10mL) 中的混合物加热 13h。混合物用乙酸乙酯萃取,经合并的有机层用水和盐水洗涤。粗制产物通过 MeOH/CHCl<sub>3</sub> 重结晶 (23mg,9.9%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.01(br s, 1H), 10.0(br s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.42(d, J = 7.4Hz, 1H), 7.30-7.24(m, 2H), 3.89(m, 4H), 2.54-2.43(m, 4H), 2.34-2.23(m, 9H), ESI-MS:计算 (C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S) 458,测得 459(M+H<sup>+</sup>)。HPLC:保留时间:9.8 分钟;纯度 93%。

[0367] 实施例 8

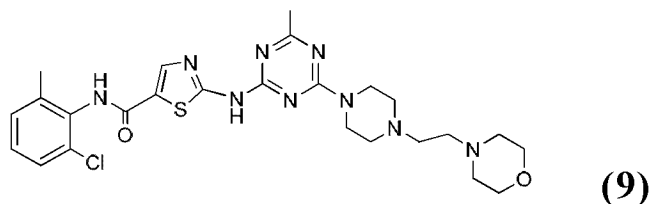
[0368]



[0369] 化合物 8 通过制备化合物 5 所用的相同程序来制备。获得浅黄色固体 (94% 收率)。ESI-MS:计算 (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S) 445,测得 446(MH<sup>+</sup>)。

[0370] 实施例 9

[0371]

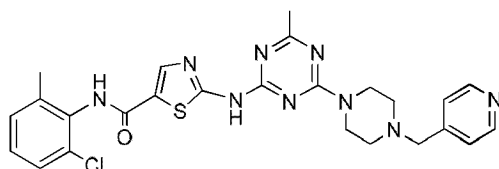


[0372] 将 4(100mg,0.25mmol),二异丙基乙胺 (0.07mL,0.391mmol),和 4-(2-(哌

嗪-1-基)乙基)吗啉(152mg,0.76mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物回流12h。真空浓缩混合物,加水。混合物用乙酸乙酯萃取,浓缩经合并的有机相。粗制产物通过硅胶垫,使用2至10% MeOH-NH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mg,7%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.97(br s, 1H), 9.99(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.40(d, J = 7.0Hz, 1H), 7.30-7.24(m, 2H), 3.87-3.80(m, 4H), 3.54(m, 4H), 2.58-2.41(m, 12H), 2.34(s, 3H), 2.23(s, 3H), ESI-MS:计算(C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S)557,测得558(MH<sup>+</sup>)。HPLC:保留时间:9.92分钟;纯度:97%。

[0373] 实施例 10

[0374]

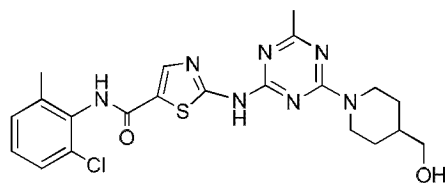


(10)

[0375] 将4(125mg,0.32mmol),二异丙基乙胺(0.085mL,0.48mmol),和1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪(168mg,0.95mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物回流12h。真空浓缩混合物,加水。混合物用乙酸乙酯萃取,浓缩经合并的有机层。粗制产物通过硅胶色谱纯化,使用5%至10% MeOH/EtOAc(15mg,9%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.97(brs, 1H), 9.97(s, 1H), 8.52-8.50(d, J = 5.0Hz, 2H), 8.27(s, 1H), 7.40-7.35(m, 4H), 7.29-7.24(m, 2H), 3.86-3.80(m, 4H), 3.57(s, 2H), 2.53-2.41(m, 4H), 2.33(s, 3H), 2.23(s, 3H)。ESI-MS:计算(C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S)535,测得536(MH<sup>+</sup>)。HPLC:保留时间:11.55分钟;纯度:90%。

[0376] 实施例 11

[0377]

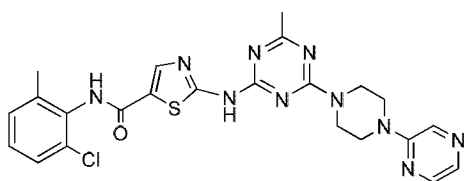


(11)

[0378] 将4(125mg,0.32mmol),二异丙基乙胺(0.085mL,0.48mmol),和哌啶-4-基-甲醇(109mg,0.95mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物回流12h。真空浓缩混合物,加水。混合物用乙酸乙酯萃取,浓缩经合并的有机层。粗制产物通过硅胶色谱纯化,使用10% MeOH/EtOAc(30mg,20%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.97(br s, 1H), 9.98(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.40(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.30-7.24(m, 2H), 4.79-4.72(m, 2H), 4.51(t, J = 5.5Hz, 1H), 3.26(m, 2H), 3.10-2.90(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.23(s, 3H), 1.80-1.61(m, 2H), 1.20-1.0(m, 2H);ESI-MS:计算(C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S)473,测得474(MH<sup>+</sup>)。HPLC:保留时间:8.45分钟;纯度:98%。

[0379] 实施例 12

[0380]

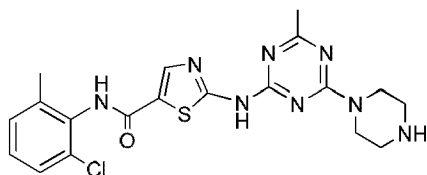


(12)

[0381] 将 4 (125mg, 0.32mmol), 二异丙基乙胺 (0.085mL, 0.48mmol), 和 2-(哌嗪-1-基)吡嗪 (156mg, 0.95mmol) 在 1,4-二噁烷 (15mL) 中的混合物回流 12h。真空浓缩混合物, 加水。混合物用乙酸乙酯萃取, 浓缩经合并的有机层。粗制产物通过硅胶色谱纯化, 使用 10% MeOH/EtOAc (30mg, 18%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.02 (br s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.2Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 4H), 3.70-3.58 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), ESI-MS: 计算 (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>10</sub>OS) 522, 测得 523 (MH<sup>+</sup>)。HPLC: 保留时间: 24 分钟; 纯度: 92%。

[0382] 实施例 13

[0383]

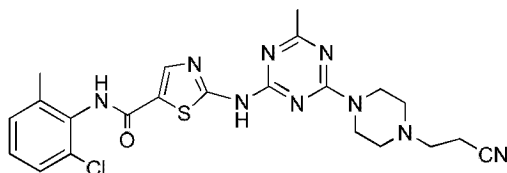


(13)

[0384] 将 4 (200mg, 0.51mmol), 二异丙基乙胺 (0.35mL, 2.03mmol), 和 哌嗪 (436mg, 5.07mmol) 在 1,4-二噁烷 (25mL) 中的混合物回流 12h。真空浓缩混合物, 加水。混合物用乙酸乙酯萃取, 浓缩经合并的有机层。粗制产物通过柱色谱法纯化, 使用 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 然后用 MeOH/氯仿重结晶 (11mg, 7%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.95 (br s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 4H), 2.90-2.69 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), ESI-MS: 计算 (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>8</sub>OS) 444, 测得 445 (MH<sup>+</sup>)。HPLC: 保留时间: 9.24 分钟; 纯度: 93%。

[0385] 实施例 14

[0386]

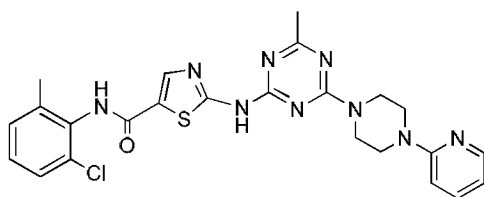


(14)

[0387] 将 4 (125mg, 0.32mmol), 二异丙基乙胺 (0.19mL, 1.1mmol), 和 3-(哌嗪-1-基)丙腈 (propanenitrile) (220mg, 1.59mmol) 在 1,4-二噁烷 (15mL) 中的混合物回流 12h。真空浓缩混合物, 加水。混合物用乙酸乙酯萃取, 浓缩经合并的有机层。粗制产物用 MeOH/氯仿重结晶 (15mg, 12%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.00 (br s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 3.92-3.79 (m, 4H), 2.71 (t, J = 7Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.5Hz, 2H), 2.55-2.45 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), ESI-MS: 计算 (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>9</sub>OS) 497, 测得 498 (MH<sup>+</sup>)。HPLC: 保留时间: 12.16 分钟; 纯度: 88%。

[0388] 实施例 15

[0389]

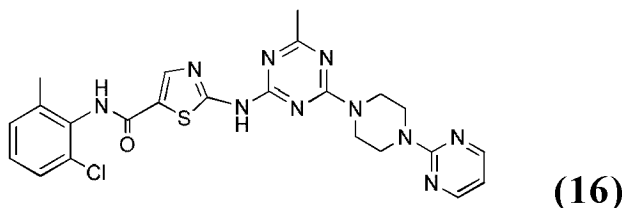


(15)

[0390] 将 4 (100mg, 0.25mmol), 二异丙基乙胺 (0.07mL, 1.5mmol), 和 1-(吡啶-2-基) 哌嗪 (83mg, 0.508mmol) 在 1,4-二噁烷 (15mL) 中的混合物回流 12h。真空浓缩混合物, 加水。混合物用乙酸乙酯萃取, 浓缩经合并的有机层。粗制产物用 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 重结晶 (8mg, 6%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.01 (br s, 1H), 10.0 (r s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (d, J = 3.5Hz, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.91 (d, J = 9Hz, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 4.02-3.92 (m, 4H), 3.68-3.58 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), ESI-MS : 计算 (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>9</sub>OS) 521, 测得 522 (MH<sup>+</sup>)。HPLC : 保留时间 : 15 分钟 ; 纯度 : 89%。

[0391] 实施例 16

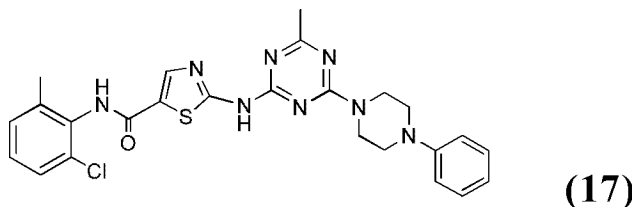
[0392]



[0393] 将 4 (100mg, 0.25mmol), 二异丙基乙胺 (0.07mL, 1.5mmol), 和 2-(哌嗪-1-基) 嘧啶 (83mg, 0.508mmol) 在 1,4-二噁烷 (10mL) 中的混合物回流 12h。真空浓缩混合物, 加水。混合物用乙酸乙酯萃取, 浓缩经合并的有机层。粗制产物用 MeOH/CHCl<sub>3</sub> 重结晶 (2mg, 1.5%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.01 (br s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.5Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.67 (t, J = 3Hz, 1H), 4.12-3.85 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), ESI-MS : 计算 (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>10</sub>OS) 522, 测得 523 (MH<sup>+</sup>)。HPLC : 保留时间 : 25 分钟 ; 纯度 97%。

[0394] 实施例 17

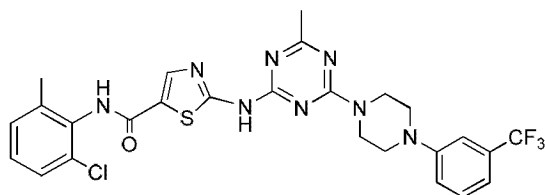
[0395]



[0396] 将 4 (100mg, 0.25mmol), 二异丙基乙胺 (0.07mL, 1.5mmol), 和 1-苯基哌嗪 (82mg, 0.508mmol) 在 1,4-二噁烷 (10mL) 中的混合物回流 12h。真空浓缩混合物, 加水。混合物用乙酸乙酯萃取, 浓缩经合并的有机层。粗制产物用 MeOH/CHCl<sub>3</sub> 重结晶 (12mg, 9%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.01 (br s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.35-7.24 (m, 4H), 6.99 (d, J = 8Hz, 2H), 6.81 (t, J = 7Hz, 1H), 4.12-3.90 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), ESI-MS : 计算 (C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>8</sub>OS) 520, 测得 521 (MH<sup>+</sup>)。HPLC : 保留时间 : 34 分钟 ; 纯度 89%。

[0397] 实施例 18

[0398]

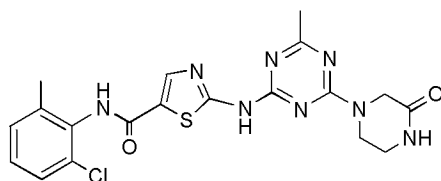


(18)

[0399] 将 4 (100mg, 0.25mmol), 二异丙基乙胺 (0.07mL, 1.5mmol), 和 1-(3-(三氟甲基)苯基) 哌嗪 (117mg, 0.508mmol) 在 1,4-二噁烷 (10mL) 中的混合物回流 12h。真空浓缩混合物, 加水。混合物用乙酸乙酯萃取, 浓缩经合并的有机层。粗制产物用 MeOH/CHCl<sub>3</sub> 重结晶 (11mg, 7%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.01 (br s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.48-7.40 (d, J = 7.4Hz, 2H), 7.34-7.24 (m, 4H), 7.09 (d, J = 8Hz, 1H), 4.12-3.90 (m, 4H), 3.45-3.30 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), ESI-MS: 计算 (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>OS) 588, 测得 589 (M<sup>+</sup>)。HPLC: 保留时间: 39 分钟; 纯度 93%。

[0400] 实施例 19

[0401]

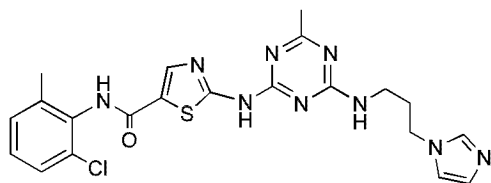


(19)

[0402] 于 65°C, 将 4 (300mg, 0.25mmol), 二异丙基乙胺 (0.66mL, 3.8mmol), 和 哌嗪-2-酮 (761mg, 7.61mmol) 在 DMSO (10mL) 中的混合物加热 13h。混合物用乙酸乙酯萃取, 经合并的有机层用水和盐水洗涤。粗制产物用 MeOH/CHCl<sub>3</sub> 重结晶 (30mg, 8.6%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.01 (br s, 1H), 10.0 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.41 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 4.45-4.32 (m, 1H), 4.10-3.92 (m, 1H), 2.62-2.49 (m, 4H), 3.45-3.30 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), ESI-MS: 计算 (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S) 458, 测得 481 (M+Na<sup>+</sup>)。HPLC: 保留时间: 12.7 分钟; 纯度 90%。

[0403] 实施例 20

[0404]

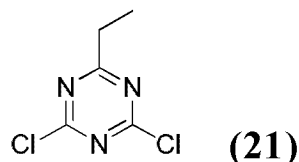


(20)

[0405] 于 85°C, 将 4 (300mg, 0.76mmol) 和 3-(1H-咪唑-1-基) 丙-1-胺 (821mg, 4.6mmol) 在 2-丙醇 (10mL) 中的混合物加热 5h。混合物用乙酸乙酯萃取, 经合并的有机层用碳酸氢钠、水和盐水洗涤。粗制产物用 MeOH/CHCl<sub>3</sub> 重结晶 (30mg, 8.1%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.01 (br s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.06 (t, J = 7Hz, 2H), 2.32-2.24 (m, 8H), 2.05-1.95 (m, 2H) ESI-MS: 计算 C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>9</sub>OS) 483 测得 484 (M+H<sup>+</sup>)。HPLC: 保留时间: 7.9 分钟; 纯度 90.5%。

[0406] 实施例 21

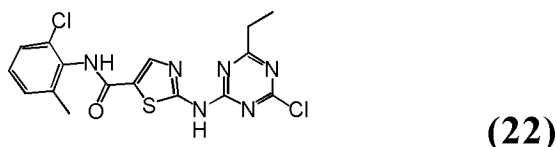
[0407]



[0408] 在 $-10^{\circ}\text{C}$ ，将乙基溴化镁的醚(3M, 15ml, 45毫摩尔)溶液滴加至搅拌中的氰尿酸氯(5.64g, 30.58毫摩尔)的无水二氯甲烷溶液。在加入完成之后，在 $-5^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应混合物1小时，在该时间之后，逐滴加水，其速率使得反应温度保持低于 $10^{\circ}\text{C}$ 。在温热至室温之后，反应混合物用另外的水和二氯甲烷稀释，通过C盐垫，用饱和氯化铵洗涤，干燥，浓缩，提供2,4-二氯-6-乙基-1,3,5-三嗪21，是黄色液体，其在储存于冰箱中之后固化(5.20g, 96%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.95(q,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 1.38(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H)。

[0409] 实施例 22

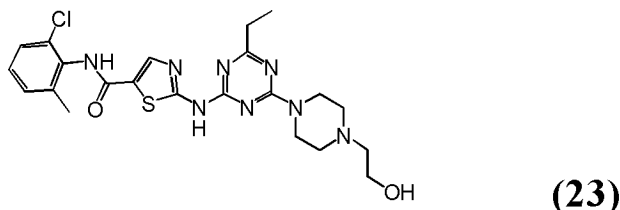
[0410]



[0411] 在 $0^{\circ}\text{C}$ ，将化合物2(1.07g, 4.11毫摩尔)，二异丙胺(10.78ml, 4.47毫摩尔)和化合物21(1.10g, 6.18毫摩尔)的THF(70mL)溶液搅拌8小时，然后将冷5%  $\text{NaHCO}_3$ 加入反应混合物，含水混合物用EtOAc萃取两次。经合并的萃取物用盐水洗涤，干燥，真空浓缩直至许多沉淀形成。在过滤之后，固体用乙酸乙酯洗涤，干燥，提供22(800mg, 48%)，将其不加纯化地用于后续步骤反应。

[0412] 实施例 23

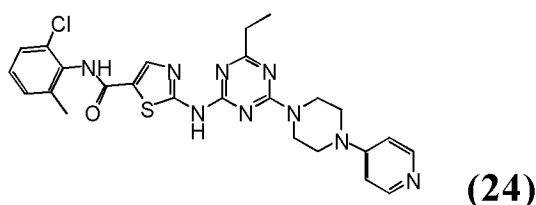
[0413]



[0414] 于 $70^{\circ}\text{C}$ ，将22(258mg, 0.63mmol)，二异丙基乙胺(0.32mL, 1.83mmol)，和1-(2-羟基乙基)哌嗪(280mg, 2.15mmol)在1,4-二噁烷(50mL)中的混合物搅拌过夜。真空浓缩混合物，加水。混合物用乙酸乙酯萃取，浓缩经合并的有机相，通过硅胶垫，浓缩，提供浅黄色固体，将其自甲醇-THF结晶，提供白色固体23(125mg, 39%)。 $^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  11.97(br s, 1H), 10.00(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.40(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.29-7.24(m, 2H), 4.46(t,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 1H), 3.87-3.81(m, 4H), 3.52(q,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.58-2.41(m, 8H), 2.23(s, 3H), 1.20(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H)。ESI-MS: 计算( $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_8\text{O}_2\text{S}$ ) 502, 测得503( $\text{MH}^+$ )。HPLC: 保留时间: 12.35分钟; 纯度: 99%。

[0415] 实施例 24

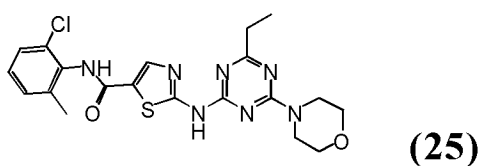
[0416]



[0417] 化合物 24 通过与制备化合物 23 所用的那些相同的程序来制备。获得白色固体 (29 % 收率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.97 (br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.0Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.00 (d, J = 5.0Hz, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.70-3.65 (m, 4H), 2.61 (br, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.25 (br, 3H)。ESI-MS : 计算 (C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>9</sub>OS) 535, 测得 536 (MH<sup>+</sup>)。HPLC : 保留时间 : 16.18 分钟 ; 纯度 : 99%。

[0418] 实施例 25

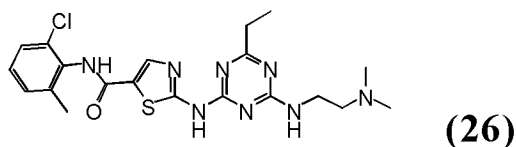
[0419]



[0420] 化合物 25 通过与制备化合物 23 所用的那些相同的程序来制备。获得白色固体 (50 % 收率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.97 (br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.70-3.65 (m, 4H), 2.61 (br, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.25 (br, 3H)。ESI-MS : 计算 (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S) 459, 测得 460 (MH<sup>+</sup>)。HPLC : 保留时间 : 23.91 分钟 ; 纯度 : 99%。

[0421] 实施例 26

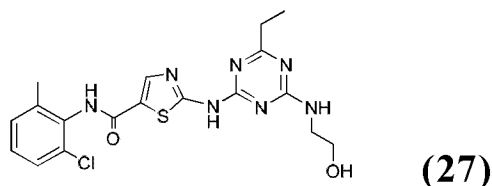
[0422]



[0423] 化合物 26 通过与制备化合物 23 所用的那些相同的程序来制备。获得白色固体 (22 % 收率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.97 (br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.60 (br, 1H), 7.40 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.52 (m, 4H), 2.45-2.17 (m, 9H), 1.20 (m, 3H)。ESI-MS : 计算 (C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>8</sub>OS) 460, 测得 461 (MH<sup>+</sup>)。HPLC : 保留时间 : 10.96 分钟 ; 纯度 : 95%。

[0424] 实施例 27

[0425]

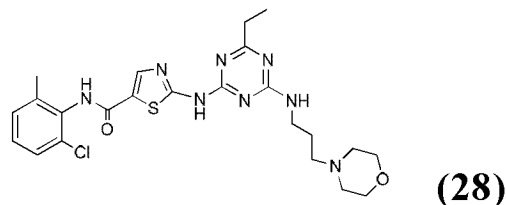


[0426] 于 70 °C, 将化合物 22 (250mg, 0.61mmol) 和二异丙基乙胺 (0.43mL, 2.45mmol), 和 2-氨基乙醇 (373mg, 6.13mmol) 在 DMSO 中的混合物加热过夜。混合物用乙酸乙酯萃取, 经合并的有机层用水和盐水洗涤。粗制产物用 MeOH/CHCl<sub>3</sub> 重结晶, 提供化合

物 27 (23mg, 8.6 % )。 $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.83 (br s, 1H), 10.02 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.41 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 4.80-4.72 (brs, 1H), 3.62-3.38 (m, 4H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.20 (m, 3H); ESI-MS: 计算  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{S}$  433 测得 434 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。HPLC: 保留时间: 12.2 分钟; 纯度 90.6%。

[0427] 实施例 28

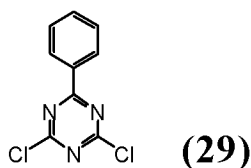
[0428]



[0429] 于  $70^\circ\text{C}$ , 将化合物 22 (250mg, 0.61mmol) 和二异丙基乙胺 (0.43mL, 2.45mmol), 和 3-吗啉代丙-1-胺 (882mg, 6.13mmol) 的混合物在 DMSO 中加热过夜。混合物用乙酸乙酯萃取, 经合并的有机层用水和盐水洗涤。粗制产物用 MeOH/ $\text{CHCl}_3$  重结晶, 提供化合物 28 (33mg, 10 % )。 $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.45 (br s, 1H), 9.96 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (brs, 1H), 7.41 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 3.62-3.52 (m, 4H), 2.63-2.50 (m, 6H), 2.42-2.25 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 1.68-1.75 (m, 1H), 1.22 (m, 3H); ESI-MS: 计算  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_8\text{O}_2\text{S}$  516 测得 517 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。HPLC: 保留时间: 12.7 分钟; 纯度 86%。

[0430] 实施例 29

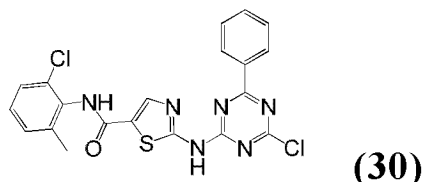
[0431]



[0432] 于  $5^\circ\text{C}$ , 将苯基溴化镁的醚 (3M, 16ml, 48 毫摩尔) 溶液滴加至搅拌中的氰尿酰氯 (5.93g, 32.16 毫摩尔) 的无水二氯甲烷溶液。在加入完成之后, 于  $10-20^\circ\text{C}$  搅拌反应混合物 3 小时。混合物冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 逐滴加水, 其速率使得反应温度保持低于  $10^\circ\text{C}$ 。在温热至室温之后, 反应混合物用另外的水和二氯甲烷稀释, 通过 C 盐垫, 通过饱和氯化铵洗涤, 干燥, 浓缩, 提供 2,4-二氯-6-苯基-1,3,5-三嗪 29, 是黄色液体, 其在贮藏于冰箱中之后固化 (1.8g, 25 % )。 $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.70 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H)。

[0433] 实施例 30

[0434]



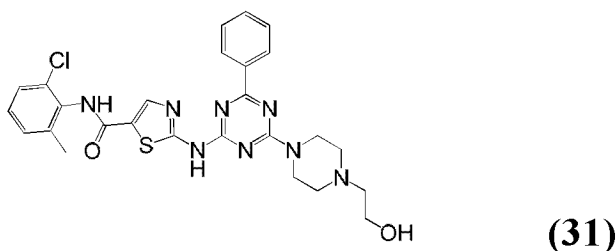
[0435] 将化合物 2 (500mg, 1.87 毫摩尔), 二异丙胺 (0.33mL, 1.87 毫摩尔) 和化合物 9 (630mg, 2.81 毫摩尔) 的 THF (30mL) 溶液于  $0^\circ\text{C}$  搅拌 3 小时, 然后在室温搅拌另外的 3 小时。加水至反应混合物, 含水混合物用 EtOAc 萃取两次。经合并的萃取物用盐水洗涤,



干燥,真空浓缩直至许多沉淀形成。在过滤之后,固体用乙酸乙酯洗涤,干燥,提供化合物 30(250mg,29%),将其不加纯化地用于后续步骤反应。

[0436] 实施例 31

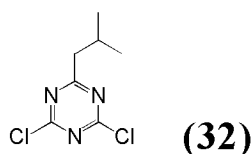
[0437]



[0438] 将 30(220mg,0.48mmol),二异丙基乙胺(0.30mL,1.72mmol),和 1-(2-羟基乙基)哌嗪(260mg,2.00mmol)在 DMSO(10mL)中的混合物于 60℃ 搅拌过夜。加水,随后乙酸乙酯。白色固体自溶液沉淀,将其过滤,用乙酸乙酯洗涤,提供所希望的产物 31(180mg,33%)。<sup>1</sup>HNMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.97(br s,1H),10.03(s,1H),8.45(br,2H),8.32(s,1H),7.61(t,J = 7.0Hz,1H),7.55(t,J = 7.5Hz,2H),7.41(d,J = 8.0Hz,1H),7.31-7.24(m,2H),4.48(t,J = 5.0Hz,1H),3.99(m,4H),3.55(q,J = 6.0Hz,2H),2.54(br,4H),2.45(t,J = 6.0Hz,2H),2.25(s,3H)。ESI-MS:计算(C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S)550,测得 551(MH<sup>+</sup>)。HPLC:保留时间:20.02 分钟;纯度:98%。

[0439] 实施例 32

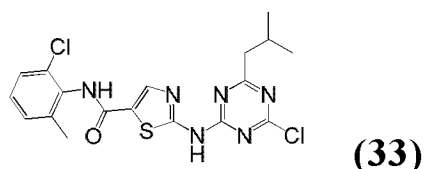
[0440]



[0441] 在 -5℃,将异丁基溴化镁的醚(2M,35ml,70.0 毫摩尔)溶液滴加至搅拌中的氰尿酸酰氯(5.28g,28.63 毫摩尔)的无水二氯甲烷溶液。在 TLC 指出反应完成之后,逐滴加水,其速率使得反应温度保持低于 10℃。在温热至室温之后,反应混合物用另外的水和二氯甲烷稀释,通过 C 盐垫,用饱和的氯化铵洗涤,干燥,浓缩,提供 2,4-二氯-6-异丁基-1,3,5-三嗪,是黄色浆液残余物。粗制产物通过硅胶垫,用 10% 乙酸乙酯/己烷洗脱,提供浅黄色液体的所希望的产物 32(3.0g,51%)。<sup>1</sup>HNMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.75(d,J = 7.0Hz,2H),2.29(m,1H),0.97(d,J = 7.0Hz,6H)。

[0442] 实施例 33

[0443]

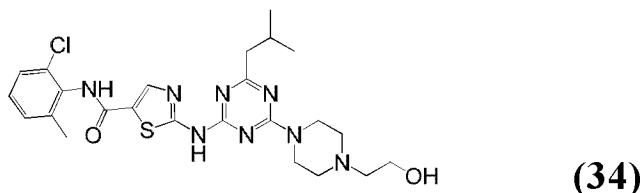


[0444] 将化合物 2(1.17g,4.38 毫摩尔),二异丙胺(2.3ml,13.20 毫摩尔)和化合物 32(1.00g,4.85 毫摩尔)的 THF(30mL)溶液于 0℃ 搅拌 6 小时。加入 5% NaHCO<sub>3</sub>,反应混合物用乙酸乙酯(3X)萃取。有机层用饱和的氯化铵、盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),真空浓缩。残余物通过柱色谱法(0-2% 甲醇/DCM)在硅胶上纯化,提供所希望的产物 33,是浅黄色固

体 (170mg, 9%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.98 (br s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 2.67 (br, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 0.96 (s, 6H)。ESI-MS: 计算 (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>) 436, 测得 437 (MH<sup>+</sup>)。

[0445] 实施例 34

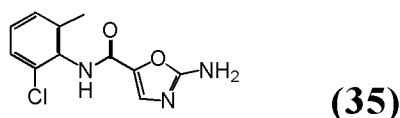
[0446]



[0447] 于 60°C, 将 33 (120mg, 0.27mmol), 二异丙基乙胺 (0.17mL, 1.00mmol), 和 1-(2-羟基乙基) 哌嗪 (130mg, 1.00mmol) 在 1,4-二噁烷 (12mL) 中的混合物搅拌过夜。加水, 随后乙酸乙酯 / 己烷 (5/5)。白色固体自溶液沉淀, 将其自甲醇 / 氯仿重结晶, 提供所希望的产品 34, 是白色固体 (67mg, 47%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.97 (br s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.45 (br, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 4.45 (t, J = 5.0Hz, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.52 (q, J = 6.0Hz, 2H), 2.50 (br, 4H), 2.43 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (掩蔽的, 1H), 0.93 (s, 6H)。ESI-MS: 计算 (C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S) 530, 测得 531 (MH<sup>+</sup>)。HPLC: 保留时间: 17.16 分钟; 纯度: 96%。

[0448] 实施例 35

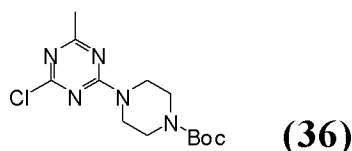
[0449]



[0450] 于 0°C, 向化合物 1 (180g, 0.75mmol) 在 1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (3mL) 中的混合物加入 NBS (160mg, 0.90mmol)。温热浆料, 于 20-22°C 搅拌 3 小时。加入尿素 (58mg, 0.97mmol), 将混合物加热至 100°C。在 2 小时之后, 将所得溶液冷却至 20-22°C, 滴加浓氢氧化铵 (0.2mL)。真空浓缩所得浆料。与甲苯共蒸除去剩余的水。残余物通过柱色谱法 (0-6% 2N 氨水的甲醇溶液 / 100-94% 二氯甲烷) 在硅胶上纯化, 提供化合物 35, 是白色固体。(120mg, 63% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.57 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.09-7.29 (m, 2H), 2.19 (s, 3H); ESI-MS: 计算 (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) 251, 测得 252 (MH<sup>+</sup>), 250 ([M-H]<sup>-</sup>)。

[0451] 实施例 36

[0452]

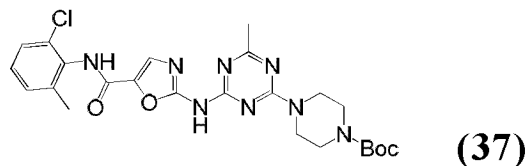


[0453] 在室温下, 将化合物 3 (0.5g, 3.05mmol) 的 DMF (5mL) 溶液加入 Boc-哌嗪 (0.57g, 3.05mmol)、NaHCO<sub>3</sub> (0.51g, 6.09mmol) 的混合物。在加入完成之后, 在室温下搅拌混合物 30 分钟。反应混合物用乙酸乙酯萃取, 有机层进一步用水 (2x20ml), 盐水 (2x20ml) 洗涤。干燥有机层 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 浓缩, 在此期间形成 36 的白色固体 (450mg, 47%)。该固

体不加进一步纯化地用于后续步骤。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.80-3.79(m, 2H), 3.72-3.70(m, 2H), 3.42(br, 4H), 2.34(s, 3H), 1.42(s, 9H), ESI-MS: 计算(C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>) 313 测得 258(M-56+H<sup>+</sup>)。

[0454] 实施例 37

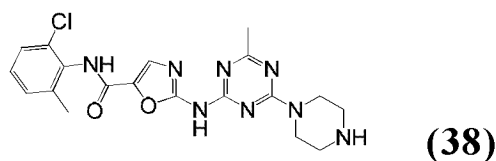
[0455]



[0456] 烤干圆底烧瓶,用氩冲洗,然后加入 xantphos(25mg, 0.05mmol) 和无水 1,4-二噁烷(5mL)。在脱气之后,加入 Pd(OAc)<sub>2</sub>(5mg, 0.02mmol), 在惰性气氛下搅拌混合物 10 分钟。在又一圆底烧瓶中,将化合物 36(70mg, 0.22mmol), 化合物 35(50mg, 0.20mmol), 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(525mg, 3.8mmol) 倾至无水 1,5-二噁烷(7mL) 中。然后,用注射器加入 Pd(OAc)<sub>2</sub>/xantphos 溶液。随后,在惰性气氛下加以激烈搅拌将所得混合物加热至回流,直至初始杂芳基卤已消失(过夜)。冷却之后,滤出固体物质,用二氯甲烷和甲醇洗涤。蒸发溶剂,所得粗制产物通过快速柱色谱法在硅胶上纯化,用 EtOAc/DCM/MeOH:80/20/2v/v/v 作洗脱液,提供化合物 37,是白色固体(33mg, 31%)。ESI-MS: 计算(C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>4</sub>) 528, 测得 529(MH<sup>+</sup>), 527([M-H]<sup>-</sup>)。

[0457] 实施例 38

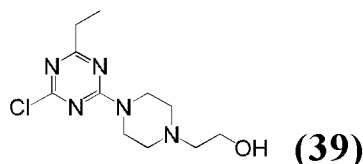
[0458]



[0459] 于 0℃, 将化合物 37(30mg, 0.06mmol) 溶于二氯甲烷(5mL) 和三氟乙酸(1mL), 于 0℃ 搅拌混合物 3 小时。检查 TLC, 原料已消耗。在浓缩之后, 残余物用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 混合物用二氯甲烷萃取, 在硫酸钠上干燥, 浓缩。残余物通过柱色谱法在硅胶上纯化(EtOAc/DCM/6% 2M NH<sub>3</sub>:50/50/6), 提供化合物 38, 是白色固体(18mg, 70%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.93(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.39(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.30-7.25(m, 2H), 3.71(br, 4H), 2.68(br, 4H), 2.26(s, 3H), 2.21(s, 3H); ESI-MS: 计算(C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>) 428, 测得 429(MH<sup>+</sup>), 427([M-H]<sup>-</sup>)。HPLC: 保留时间: 6.09 分钟。纯度: 96%。

[0460] 实施例 39

[0461]

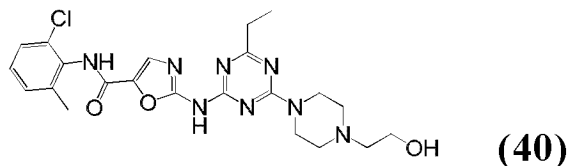


[0462] 在 -10℃, 向化合物 21(1.2g, 6.74mmol) 的 THF(35mL) 溶液逐滴加入 1-羟基乙基哌嗪(600mg, 4.60mmol), DIPEA(0.80mL, 4.59mmol) 和 THF(35mL) 的混合物。在加入完成之后, 在 -10℃ 搅拌混合物 30 分钟。加入氯化铵溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取。干燥有机层(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 浓缩, 在此期间形成黄色沉淀。过滤收集固体, 用乙酸乙酯洗涤, 提供化合物 39,

是黄色固体 (350mg, 28%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.36 (br, 1H), 4.73-4.53 (m, 2H), 3.77 (br, 2H), 3.55 (br, 4H), 3.15 (br, 4H), 2.63 (q, J = 7.5Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.5Hz, 3H); ESI-MS : 计算 (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O) 271, 测得 272 (MH<sup>+</sup>)。

[0463] 实施例 40

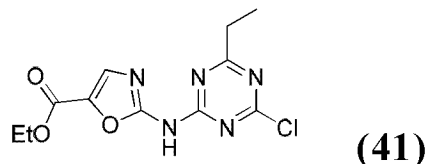
[0464]



[0465] 烤干圆底烧瓶, 用氩冲洗, 然后加入 xantphos (25mg, 0.05mmol) 和无水 1,4-二噁烷 (5mL)。在脱气之后, 加入 Pd(OAc)<sub>2</sub> (5mg, 0.02mmol), 在惰性气氛下搅拌混合物 10 分钟。在又一圆底烧瓶中, 将化合物 39 (58mg, 0.22mmol), 化合物 35 (47mg, 0.18mmol), 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (525mg, 3.8mmol) 倾至无水 1,5-二噁烷 (15mL) 中。然后, 用注射器加入 Pd(OAc)<sub>2</sub>/xantphos 溶液。随后, 在惰性气氛下加以激烈搅拌将所得混合物加热至回流, 直至初始杂芳基卤已消失 (过夜)。冷却之后, 滤出固体物质, 用二氯甲烷和甲醇洗涤。蒸发溶剂, 所得粗制产物通过快速柱色谱法在硅胶上纯化, 用 EtOAc/DCM/MeOH (2N NH<sub>3</sub>) : 50/50/5v/v/v 作洗脱液, 提供化合物 40, 是白色固体 (45mg, 51%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.25 (br, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 4.44 (t, J = 5.5Hz, 1H), 3.77 (br, 4H), 3.50 (q, J = 6.0Hz, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.42-2.40 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.18 (t, J = 8.0Hz, 3H); ESI-MS : 计算 (C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>) 486, 测得 487 (MH<sup>+</sup>), 485 ([M-H]<sup>-</sup>)。HPLC : 保留时间 : 8.16 分钟。纯度 : 97%。

[0466] 实施例 41

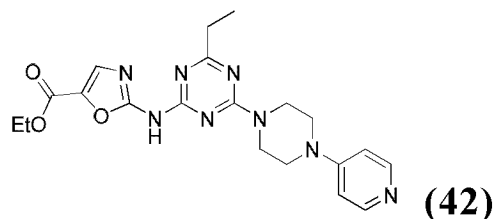
[0467]



[0468] 于 0°C, 向搅拌中的 2-氨基噁唑-5-甲酸乙酯 (0.10g, 0.64mmol) 的 THF (6mL) 溶液加入 DIPEA (0.12mL, 0.70mmol)。在搅拌 10 分钟之后, 于相同温度加入化合物 21 (0.23mg, 1.28mmol)。于 70°C 搅拌混合物 8 小时, 冷却至室温, 用 EtOAc 稀释, 用 5% NaHCO<sub>3</sub> 洗涤。浓缩有机相, 残余物通过色谱法在硅胶柱上纯化, 用 1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗脱, 提供化合物 41 (35mg, 20%), 是黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.43 (s, 1H, NH), 7.95 (s, 1H, Ar-H), 4.31 (dd, 2H, J = 14.3Hz, CH<sub>2</sub>), 2.77 (dd, 2H, J = 14.2Hz, CH<sub>2</sub>), 1.30 (t, 3H, J = 6.7Hz, CH<sub>3</sub>), 1.23 (t, 3H, J = 7.5Hz, CH<sub>3</sub>)。MS (ESI) m/z 296 [M-H]<sup>-</sup>。

[0469] 实施例 42

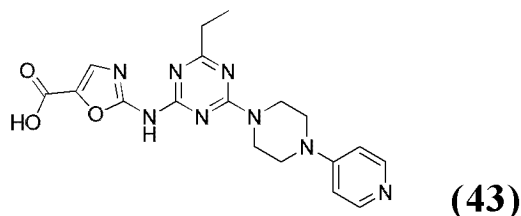
[0470]



[0471] 在室温下,向搅拌中的化合物 41 (0.10g, 0.34mmol) 的二噁烷 (10mL) 溶液加入 DIPEA (0.18mL, 1.02mmol) 和 4-(吡啶基)哌嗪 (0.06g, 0.37mmol)。将混合物加热至 55℃, 搅拌 1 小时, 冷却至室温。浓缩反应混合物。残余物用水洗涤, 过滤, 在真空中干燥, 获得化合物 42 (85mg, 60%), 是黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.51 (s, 1H, NH), 8.18 (d, 2H, J = 5.8Hz, Ar-H), 7.87 (s, 1H, Ar-H), 6.87 (d, 2H, J = 6.5Hz, Ar-H), 4.31 (dd, 1H, J = 14.2Hz, CH<sub>2</sub>), 3.92 (bs, 4H), 3.44 (m, 4H) 2.56 (dd, 2H, J = 15.1Hz, CH<sub>2</sub>), 1.29 (t, 3H, J = 7.0Hz, CH<sub>3</sub>), 1.22 (t, 3H, J = 7.5Hz, CH<sub>3</sub>)。MS (ESI) m/z 425 [M+H]<sup>+</sup>。

[0472] 实施例 43

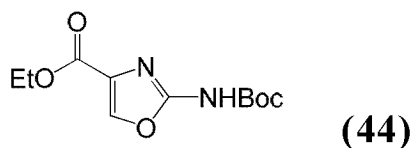
[0473]



[0474] 在惰性气氛下,将化合物 42 (80mg, 0.18mmol) 在 THF-EtOH (1.3mL, 2 : 3) 和 6M KOH 溶液 (1.3mL) 中的溶液加热至 55℃ 过夜。将溶液冷却至 0℃, 用浓 HCl 酸化至 pH 1。真空浓缩溶液, 残余物用水、醚洗涤, 在真空中干燥, 获得化合物 43, 是黄色固体 (40mg, 55%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.59 (s, 1H, NH), 8.29 (d, 2H, J = 6.6Hz, Ar-H), 7.81 (s, 1H, Ar-H), 7.21 (d, 2H, J = 7.3Hz, Ar-H), 3.98 (bs, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.84-3.82 (m, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.59 (dd, 2H, J = 15.1Hz, CH<sub>2</sub>), 1.22 (t, 3H, J = 7.5Hz, CH<sub>3</sub>)。MS (ESI) m/z 397 [M+H]<sup>+</sup>。

[0475] 实施例 44

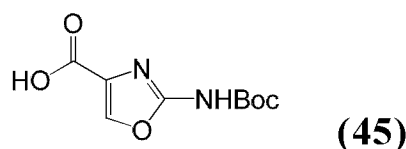
[0476]



[0477] 于 40℃, 将 2-氨基噁唑-4-甲酸乙基酯 (0.5g, 3.2mmol), Boc 酸酐 (1.1g, 4.8mmol), DIPEA (0.61mL, 3.5mmol), DMAP (0.1g, 0.8mmol) 和 DMF (4mL) 的混合物搅拌过夜。真空除去 DMF, 将残余物分散于乙酸乙酯 (40mL)。反应用盐水 (2x25mL), 饱和的碳酸氢钠 (25mL), 0.01M HCl (25mL) 洗涤, 在硫酸钠上干燥。浓缩有机相, 残余物通过色谱法在硅胶柱上纯化, 用己烷/EtOAc (2 : 1) 洗脱, 提供化合物 44 (490mg, 60%), 是浅黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.90 (s, 1H, NH), 8.51 (s, 1H, Ar-H), 4.25 (dd, J = 7.2Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.27 (t, J = 7.2Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。MS (ESI) m/z 255 [M-H]<sup>-</sup>。

[0478] 实施例 45

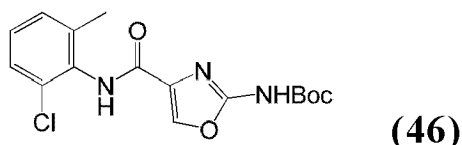
[0479]



[0480] 于 35℃, 搅拌化合物 44 (0.25g, 0.97mmol), 1N NaOH (2mL) 和甲醇 (1mL) 的混合物。在 3 小时之后, 经 TLC 测定为反应完成。真空除去甲醇, 用 1N HCl 将水层仔细地调节至 pH 2, 此时结晶的白色固体自溶液沉淀出来。过滤白色固体, 提供化合物 45 (0.2g, 95%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.82 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 1.44 (s, 9H)。

[0481] 实施例 46

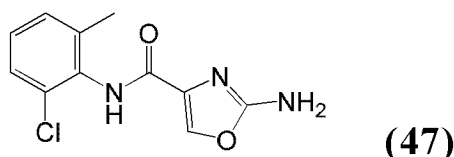
[0482]



[0483] 于 0℃, 将草酰氯 (0.44mL, 14.5mmol) 的 2M 溶液滴加至搅拌中化合物 45 (0.1g, 0.44mmol) 和 DMF (2 滴) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4mL) 悬浮液。将溶液温热至室温, 在搅拌 4 小时, 浓缩。残余物与甲苯共蒸, 在真空中干燥, 获得粗制酰氯。于 0℃, 将 2-氯-6-甲基苯胺 (0.15mL, 1.2mmol) 滴加至搅拌中的粗制酰氯的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) 溶液。在 15 分钟之后, 于相同温度缓慢地加入吡啶 (0.07mL, 0.9mmol)。将溶液温热至室温, 搅拌过夜。反应混合物用 EtOAc 稀释, 用 H<sub>2</sub>O 和盐水洗涤。分离 EtOAc 萃取物, 干燥 (NaSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩。残余物在硅胶柱上进行色谱法, 用己烷/EtOAc (1 : 1) 洗脱, 提供化合物 46 (30mg, 19%), 是白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>) δ 8.37 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。MS (ESI) m/z 374 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0484] 实施例 47

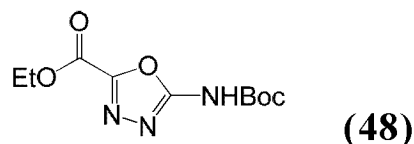
[0485]



[0486] 于 0℃, 将化合物 46 (30mg, 0.85mmol) 的三氟乙酸 (0.2mL) 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2mL) 溶液搅拌 5 小时, 浓缩。残余物在硅胶柱上进行色谱法, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (40 : 1) 洗脱, 提供化合物 47, 是白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>) δ 9.32 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 7.35-7.22 (m, 1H), 7.08 (s, 2H), 2.19 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 252 [M+H]<sup>+</sup>。

[0487] 实施例 48

[0488]

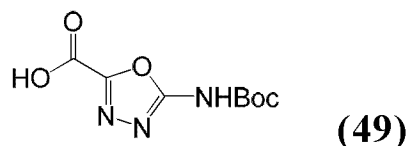


[0489] 于 40℃, 将 5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-甲酸乙基酯 (2.0g, 12.7mmol), Boc 酸酐 (4.17g, 19.1mmol), DIPEA (1.8mL, 14.0mmol), DMAP (413mg, 3.2mmol) 和 DMF (15mL) 的混合物搅拌过夜。真空除去 DMF, 将残余物分散于乙酸乙酯 (40mL)。反应用盐水 (2x100mL)、饱

和的碳酸氢钠 (100mL)、0.01M HCl (100mL) 洗涤,在硫酸钠上干燥。浓缩有机相,残余物通过色谱法在硅胶柱上纯化,用己烷 /EtOAc (3 : 1) 洗脱,提供化合物 48 (2.2g,67%),是白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>) δ 8.91 (bs, 1H), 4.51 (dd, J = 14.3Hz, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.44 (t, J = 14.3Hz, 3H)。MS (ESI) m/z 280 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0490] 实施例 49

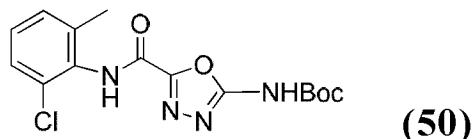
[0491]



[0492] 在 35°C, 搅拌化合物 48 (1.0g, 3.9mmol), 1N NaOH (10mL) 和甲醇 (3mL) 的混合物。在 3 小时之后, 经 TLC 测定反应完成。真空除去甲醇, 用 1N HCl 将水层仔细地调节至 pH 2。除去溶剂, 残余物在真空中干燥, 提供 49, 是白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95 (bs, 1H), 1.44 (s, 9H)。MS (ESI) m/z 230 [M+H]<sup>+</sup>。

[0493] 实施例 50

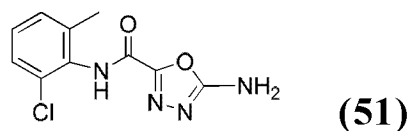
[0494]



[0495] 于 0°C, 草酰氯 (4.4mL, 8.74mmol) 的 2M 溶液滴加至搅拌中化合物 49 (1.0g, 4.37mmol) 和 DMF (30mL) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25mL) 悬浮液。将溶液温热至室温, 在搅拌 4 小时, 浓缩。残余物与甲苯共蒸, 在真空中干燥, 获得粗制酰氯。在 0°C, 将 2-氯-6-甲基苯胺 (1.6mL, 13.11mmol) 滴加至搅拌中的粗制酰氯的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) 溶液。在 15 分钟之后, 于相同温度缓慢地加入吡啶 (0.45mL, 5.24mmol)。将溶液温热至室温, 搅拌过夜。浓缩反应混合物, 残余物在硅胶柱上进行色谱法, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (40 : 1) 洗脱, 提供化合物 50, 是白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.61 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.41-7.99 (m, 1H), 7.29-7.28 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。MS (ESI) m/z 375 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0496] 实施例 51

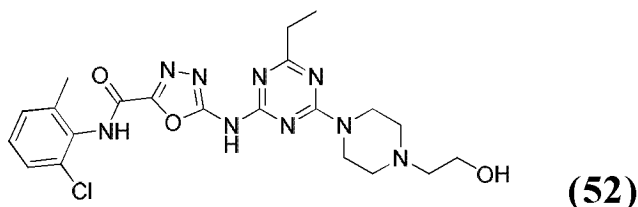
[0497]



[0498] 化合物 50 (0.3g, 0.85mmol) 溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 TFA (7mL 6 : 1) 混合物。于 0°C 至室温搅拌混合物 3 小时。浓缩反应混合物, 残余物在硅胶柱上进行色谱法, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (40 : 1) 洗脱, 提供化合物 51, 是白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.51 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.28-7.27 (m, 2H), 3.03 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 253 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0499] 实施例 52

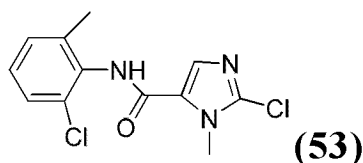
[0500]



[0501] 将化合物 51 (0.05g, 0.2mmol), 化合物 39 (0.07g, 0.24mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (6mg, 0.02mmol), Xantphos (36mg, 0.04mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.55g, 4.0mmol) 加入 2-5mL 带螺帽微波瓶。加入二噁烷: DMF (2.5mL, 1.5 : 1), 用瓶盖将小瓶密封。在微波 (Biotage, 引发器 2.0) 条件下, 于 180℃ 搅拌混合物 10 分钟。过滤反应混合物, 固体用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 MeOH 洗涤, 浓缩。残余物在硅胶柱上进行色谱法, 用 4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗脱, 提供化合物 52, 是白色固体 (21mg, 22%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.95 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 7.42-7.29 (m, 3H), 4.42 (t, 1H, J = 10.7Hz), 3.82-3.81 (m, 4H), 3.51 (dd, J = 9.3Hz, 2H), 2.56 (dd, J = 15.1Hz, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.20 (t, 3H, J = 15.1Hz)。MS (ESI) m/z 488 [M+H]<sup>+</sup>。

[0502] 实施例 53

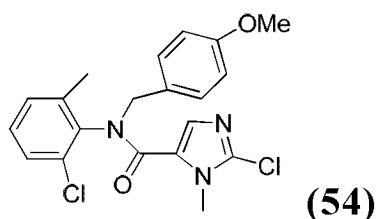
[0503]



[0504] 在 -78℃, 将 1.6M 的正-丁基锂的己烷 (2.27ml, 3.6mmol) 溶液滴加至 2-氯-1-甲基-1H-咪唑 \* (0.4g, 3.45mmol) 的无水 THF (10ml) 溶液。加入期间将反应混合物保持在 -78℃ 之下。在 15 分钟之后, 加入 2-氯-6-甲基苯基异氰酸酯 (0.64g, 3.79mmol) 的 THF (5ml) 溶液, 在 -78℃ 再搅拌溶液 2h。加入 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液猝灭溶液, 将其在 EtOAc 与水之间分配。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥, 浓缩。粗制产物用 30% EtOAc/ 己烷在硅胶色谱上纯化, 提供化合物 53, 是白色固体 (353mg, 36% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (500Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.96 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 1.7, 5.74Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ESI-MS: 计算 (C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O) 282, 测得 282 (M-H<sup>-</sup>)。HPLC: 保留时间: 17.83 分钟; 纯度: 96%。

[0505] 实施例 54

[0506]



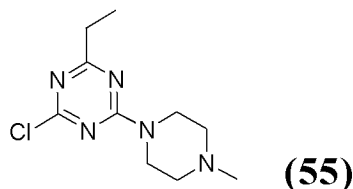
[0507] 将氢氧化钠 (95% 分散液, 0.023g, 0.85mmol) 加入化合物 53 (0.2g, 0.71mmol) 的 DMF (10mL) 溶液。在 30 分钟之后, 将混合物用 4-甲氧基苄基氯 (115μL, 0.85mmol) 和碘化四丁基铵 (0.043g, 0.12mmol) 处理, 然后在室温下搅拌 13 小时。反应混合物在 EtOAc 与水之间分配。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥, 浓缩。粗制产物用 15% EtOAc/ 己烷在硅胶色谱上纯化, 提供化合物 54, 是白色固体 (254mg, 89% 收率)。<sup>1</sup>H NMR (500Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.37 (d,



$J = 7.80\text{Hz}$ , 1H), 7.29(t,  $J = 7.78\text{Hz}$ , 1H), 7.22(d,  $J = 7.21\text{Hz}$ , 1H), 7.14(d,  $J = 5.25\text{Hz}$ , 2H), 6.82(d,  $J = 6.72\text{Hz}$ , 2H), 5.03(d,  $J = 14\text{Hz}$ , 1H), 4.59(d,  $J = 14\text{Hz}$ , 1H), 3.76(s, 3H), 3.71(s, 3H), 1.84(s, 3H); ESI-MS: 计算 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_2$ ) 403, 测得 404 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[0508] 实施例 55

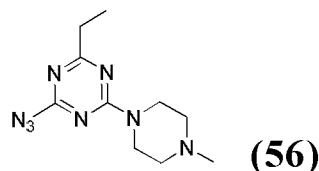
[0509]



[0510] 在室温下, 将化合物 21 (1.0g, 5.65mmol), 5%  $\text{NaHCO}_3$  (10ml) 水溶液, 和 1-甲基哌嗪 (0.51g, 5.15mmol) 在 THF : 丙酮 : 水 (52 : 13 : 13) 中的混合物搅拌 12 小时。反应混合物在 EtOAc 与水之间分配。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥, 浓缩。粗制产物 55 不加进一步纯化地用于后续反应。

[0511] 实施例 56

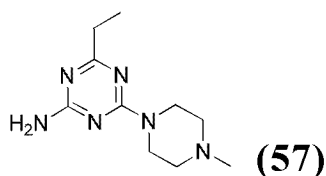
[0512]



[0513] 在室温下, 将化合物 55 (1.0g, 4.14mmol) 和  $\text{NaN}_3$  (0.81g, 12.45mmol) 在 20ml 的 DMF 中的混合物搅拌 13h。反应混合物在 EtOAc 与水之间分配。分离有机层, 用盐水、水洗涤, 在旋蒸仪上浓缩。将粗制产物通过硅胶垫, 使用 5% MeOH/DCM, 提供化合物 56, 是白色固体 (0.6g, 59%)。ESI-MS: 计算 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_8$ ) 248, 测得 249 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[0514] 实施例 57

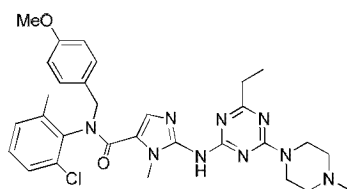
[0515]



[0516] 在 25°C, 于 1atm 氢下, 将化合物 56 (1.2g, 4.83mmol) 和 52mg 10% 炭载钯在 30ml 无水乙醇中的混合物搅拌 2 小时。催化剂过滤通过 C 盐, 用乙醇洗涤。在旋蒸仪上浓缩滤液, 提供化合物 57, 是浅黄色固体 (1.05g, 98%)。 $^1\text{H}$  NMR (500Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.70 (brs, 2H), 3.65 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 2.25 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.1 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H); ESI-MS: 计算 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_6$ ) 222, 测得 223 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[0517] 实施例 58

[0518]

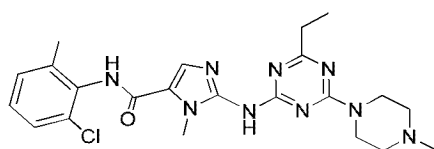


(58)

[0519] 将化合物 54(100mg, 0.25mmol), 化合物 57(55.1mg, 0.25mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub>(5.5mg, 0.025mmol), Xantphos(29mg, 0.05mmol) 和 NaO<sup>t</sup>Bu(26mg, 0.27mmol) 和 1,4-二噁烷(3ml) 的混合物加入 2-5mL 带螺帽微波瓶。用 Biotage 引发器 2.0 使混合物在 180°C 经受微波加热, 持续 7 分钟时间段。过滤反应混合物, 固体用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 MeOH 洗涤, 浓缩。残余物在硅胶柱上进行色谱法, 用 5% NH<sub>3</sub>/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗脱, 提供化合物 58。ESI-MS: 计算 (C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>) 589, 测得 590 (M+H<sup>+</sup>)。该粗制物不加进一步纯化地用于后续反应。

[0520] 实施例 59

[0521]

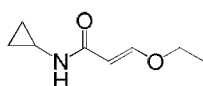


(59)

[0522] 将化合物 58(55mg, 0.09mmol) 溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 TFA(2ml, 1 : 1) 混合物的溶液用三氟甲磺酸(0.03ml, 0.33mmol) 处理, 在室温下搅拌 3h。用饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 将反应混合物调节至 pH 9, 用二氯甲烷萃取。蒸发有机层, 通过柱色谱法纯化, 用 5% NH<sub>3</sub>/MeOH 的二氯甲烷溶液, 提供黄色固体的化合物 59。ESI-MS: 计算 (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>9</sub>O) 469, 测得 470 (M+H<sup>+</sup>)。HPLC: 保留时间: 6.53 分钟; 纯度: 93%。

[0523] 实施例 60

[0524]

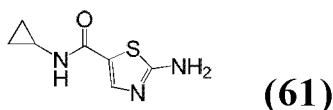


(60)

[0525] 将 β-乙氧基丙烯酸乙酯(26.50g, 183mmol) 和 2N 氢氧化钠(110mL, 220mmol) 的混合物回流 2 小时, 冷却至 0°C。真空除水, 将黄色固体与甲苯研磨, 蒸发, 提供 β-乙氧基丙烯酸钠(25g, 97%)。将 β-乙氧基丙烯酸钠(10.26g, 74.29mmol) 和亚硫酸氯(25mL, 343mmol) 混合物回流 2 小时, 蒸发, 提供 β-乙氧基丙烯酰氯粗制产物, 将其不加纯化地使用。向冷的搅拌中的 β-乙氧基丙烯酰氯(7.3g, 54.2mmol) 的 THF(70mL) 溶液加入环丙基胺(8.3mL, 119.2mmol) 和吡啶(8.8mL, 108mmol)。然后, 温热混合物, 在室温下搅拌过夜。加水, 用 EtOAc 萃取。蒸发有机层, 所得残余物通过硅胶用 3 : 1(己烷-EtOAc) 纯化, 真空浓缩, 提供 2.7g(34% 收率) 的化合物 60。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50(d, J = 12Hz, 1H), 5.60(br s, 1H), 5.24(d, J = 11.5Hz, 1H), 3.94(q, J = 6.0Hz, 2H), 2.70(m, 1H), 1.35(t, J = 6.8Hz, 3H), 0.75(q, J = 6.0Hz, 2H), 0.49(br, 2H); ESI-MS: 计算 (C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>) 155, 测得 156 (MH<sup>+</sup>)。

[0526] 实施例 61

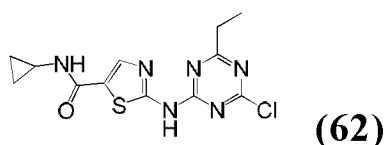
[0527]



[0528] 在室温下,向化合物 60 (0.5g, 3.23mmol) 在 1,4-二噁烷 (25mL) 和水 (17mL) 中的混合物加入 NBS (0.6g, 3.55mmol)。温热浆料,于 20-22℃ 搅拌 3 小时。加入硫脲 (0.26g, 3.42mmol),将混合物回流至 100℃。在 2 小时之后,将所得溶液冷却至 20-22℃,滴加浓氢氧化铵 (6mL)。真空浓缩所得浆料至约一半体积,冷却至 0-5℃。真空过滤收集固体,用冷水洗涤,干燥,提供 0.5g (85% 收率) 的化合物 61,是深黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.61 (br s, 1H), 7.62 (d, 3.6Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.96 (br s, 2H), 2.13 (m, 4H), 2.07 (m, 1H); ESI-MS: 计算 (C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>OS) 183, 测得 184 (MH<sup>+</sup>)。

[0529] 实施例 62

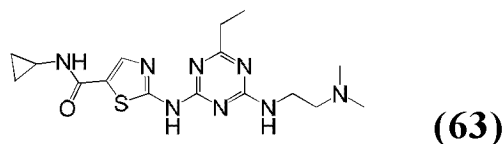
[0530]



[0531] 于 0℃,将化合物 61 (0.5g, 2.73mmol), 二异丙胺 (0.5ml, 3.0mmol) 和化合物 21 (1.10g, 6.18 毫摩尔) 的 THF (15mL) 溶液搅拌 8 小时,然后将冷 5% NaHCO<sub>3</sub> 加入反应混合物,含水混合物用 EtOAc 萃取两次。经合并的萃取物用盐水洗涤,干燥,真空浓缩直至许多沉淀形成。在过滤之后,固体通过乙酸乙酯洗涤,干燥,提供 62 (140mg, 16%), 将其不加纯化地用于后续步骤反应。

[0532] 实施例 63

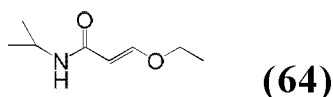
[0533]



[0534] 于 70℃,将化合物 62 (0.25g, 0.78mmol) 和二异丙基乙胺 (0.53mL, 3.07mmol), 和 N, N-二甲基乙烷-1,2-二胺 (0.27g, 3.07mmol) 在 DMSO 中的混合物加热过夜。混合物用乙酸乙酯萃取,经合并的有机层用水和盐水洗涤。粗制产物用 MeOH/CHCl<sub>3</sub> 重结晶 (25mg, 6%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.75 (br s, 1H), 8.32 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.5 (br s, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (m, 3H), 1.20 (m, 4H), 0.6 (m, 2H), 0.45 (m, 2H); ESI-MS: 计算 (C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>OS) 376, 测得 377 (M+H<sup>+</sup>)。HPLC: 保留时间: 12.2 分钟; 纯度 90.6%。

[0535] 实施例 64

[0536]

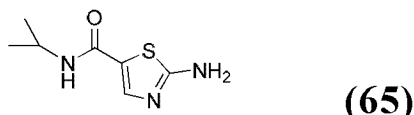


[0537] 将 β-乙氧基丙烯酸乙酯 (26.50g, 183mmol) 和 2N 氢氧化钠 (110mL, 220mmol) 的混合物回流 2 小时,冷却至 0℃。真空除水,将黄色固体与甲苯研磨,蒸发,提供 β-乙氧基丙烯酸钠 (25g, 97%)。将 β-甲氧基丙烯酸钠 (10.26g, 74.29mmol) 和亚硫酸氯 (25mL,

343mmol) 的混合物回流 2 小时, 蒸发, 提供  $\beta$ -乙氧基丙烯酰氯粗制产物, 将其不加纯化地使用。向冷的搅拌中的 3-乙氧基丙烯酰氯 (7.3g, 54.2mmol) 的 THF (70mL) 溶液加入异丙胺 (13.8mL, 162.2mmol) 和吡啶 (8.8mL, 108mmol)。然后温热混合物, 在室温下搅拌过夜。加水并用 EtOAc 萃取。蒸发有机层, 所得残余物通过硅胶用 1 : 1 (己烷-EtOAc) 纯化, 真空浓缩, 提供 2.3g 的化合物 64。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.50 (d, J = 12.4Hz, 1H), 5.20 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.94 (q, J = 6.0Hz, 2H), 1.31 (t, J = 5.2Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H); ESI-MS : 计算 (C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>) 157, 测得 158 (MH<sup>+</sup>)。

[0538] 实施例 65

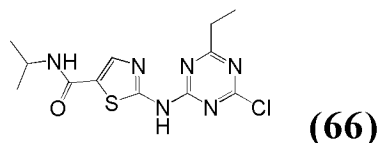
[0539]



[0540] 在室温下, 向化合物 64 (1.0g, 6.37mmol) 在 1,4-二噁烷 (50mL) 和水 (34mL) 中的混合物加入 NBS (1.19g, 7.00mmol)。温热浆料, 于 20-22°C 搅拌 3 小时。加入硫脲 (0.51g, 6.75mmol), 将混合物回流至 100°C。在 2 小时之后, 将所得溶液冷却至 20-22°C, 滴加浓氢氧化铵 (6mL)。将所得浆料真空浓缩至约一半体积, 冷却至 0-5°C。真空过滤收集固体, 用冷水洗涤, 干燥, 提供 0.8g (85% 收率) 的化合物 65, 是深黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.61 (br s, 1H), 7.62 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.96 (br s, 2H), 2.13 (m, 4H), 2.07 (m, 1H); ESI-MS : 计算 (C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>OS) 183, 测得 184 (MH<sup>+</sup>)。

[0541] 实施例 66

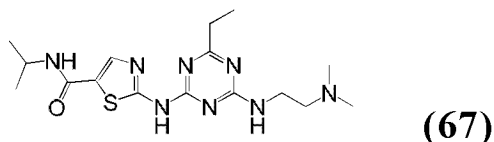
[0542]



[0543] 于 0°C, 将化合物 65 (0.5g, 2.7mmol), 二异丙胺 (0.52mL, 2.97mmol) 和化合物 21 (1.10g, 6.18mmol) 的 THF (15mL) 溶液搅拌 8 小时, 然后将冷 5% NaHCO<sub>3</sub> 加入反应混合物, 含水混合物用 EtOAc 萃取两次。经合并的萃取物用盐水洗涤, 干燥, 真空浓缩直至许多沉淀形成。在过滤之后, 固体用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 提供 66 (371mg, 42%), 将其不加纯化地用于后续步骤反应。

[0544] 实施例 67

[0545]

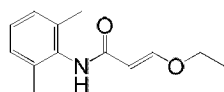


[0546] 于 70°C, 将化合物 66 (0.25g, 0.78mmol) 和二异丙基乙胺 (0.53mL, 3.07mmol), 和 N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺 (0.27g, 3.07mmol) 在 DMSO 中的混合物加热过夜。混合物用乙酸乙酯萃取, 经合并的有机层用水和盐水洗涤。粗制产物用 MeOH/CHCl<sub>3</sub> 重结晶 (30mg, 10%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.75 (br s, 1H), 8.32 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.5 (br s, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (m, 3H), 2.15 (m,

1H), 1.12(s, 3H), 1.1(s, 3H), 1.0(s, 3H); ESI-MS: 计算 ( $C_{16}H_{26}N_8OS$ ) 378 测得 379 ( $M+H^+$ )。HPLC: 保留时间: 6.2 分钟; 纯度 84.5%。

[0547] 实施例 68

[0548]

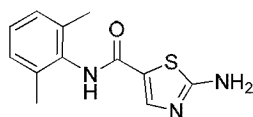


(68)

[0549] 将  $\beta$ -乙氧基丙烯酸乙酯 (26.50g, 183mmol) 和 2N 氢氧化钠 (110mL, 220mmol) 的混合物回流 2 小时, 冷却至 0°C。真空除水, 将黄色固体与甲苯研磨, 蒸发, 提供  $\beta$ -乙氧基丙烯酸钠 (25g, 97%)。将  $\beta$ -甲氧基丙烯酸钠 (10.26g, 74.29mmol) 和亚硫酸酐 (25mL, 343mmol) 的混合物回流 2 小时, 蒸发, 提供  $\beta$ -乙氧基丙烯酰氯粗制产物, 将其不加进一步纯化地用于后续步骤。向冷的搅拌中的  $\beta$ -乙氧基丙烯酰氯 (5.0g, 36.23mmol) 的 THF (40mL) 溶液加入 2,6-二甲基苯胺 (4.3g, 35.5mmol) 和吡啶 (4.4mL, 54.34mmol)。然后温热混合物, 在室温下搅拌过夜。加水并用 EtOAc 萃取。蒸发有机层, 所得残余物通过硅胶用 1:1 (己烷-EtOAc) 纯化, 真空浓缩, 提供 2.3g 的化合物 68。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.95(s, 1H), 7.39(d,  $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.01(s, 3H), 5.53(d,  $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.92(q,  $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.08(s, 6H), 1.24(t,  $J = 5.2$ Hz, 3H), ESI-MS: 计算 ( $C_{13}H_{17}NO_2$ ) 219, 测得 220 ( $MH^+$ )。

[0550] 实施例 69

[0551]

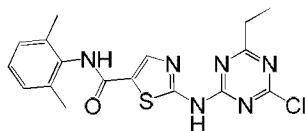


(69)

[0552] 在室温下, 向化合物 68 (2.5g, 11.41mmol) 在 1,4-二噁烷 (100mL) 和水 (70mL) 中的混合物加入 NBS (2.13g, 12.55mmol)。温热浆料, 于 20-22°C 搅拌 3 小时。加入硫脲 (0.92g, 12.09mmol), 将混合物回流至 100°C。在 2 小时之后, 将所得溶液冷却至 20-22°C, 滴加浓氢氧化铵 (10mL)。将所得浆料真空浓缩至约一半体积, 冷却至 0-5°C。真空过滤收集固体, 用冷水洗涤, 干燥, 提供 1.4g (36% 收率) 的化合物 69, 是深褐色固体。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.32(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.50(s, 2H), 7.06(br s, 3H), 2.12(s, 6H), 计算 ( $C_{12}H_{13}N_3OS$ ) 247, 测得 248 ( $MH^+$ )。

[0553] 实施例 70

[0554]

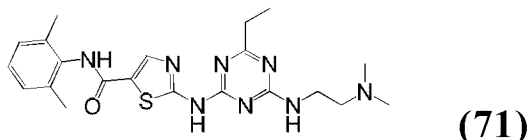


(70)

[0555] 于 0°C, 将化合物 69 (0.5g, 2.02mmol), 二异丙基乙胺 (0.39mL, 2.22mmol) 和化合物 21 (0.54g, 3.02mmol) 的 THF (15mL) 溶液搅拌 8 小时, 然后将冷 5%  $NaHCO_3$  加入反应混合物, 含水混合物用 EtOAc 萃取两次。经合并的萃取物用盐水洗涤, 干燥, 真空浓缩直至许多沉淀形成。在过滤之后, 固体用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 提供 70 (309mg, 64%), 将其不加纯化地用于后续步骤反应。

[0556] 实施例 71

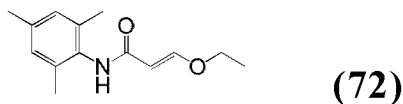
[0557]



[0558] 于 70℃, 将化合物 70 (0.4g, 1.03mmol) 和二异丙基乙胺 (0.72mL, 4.12mmol), 和 N, N- 二甲基乙烷 -1, 2- 二胺 (0.36g, 4.12mmol) 在 DMSO 中的混合物加热过夜。混合物用乙酸乙酯萃取, 经合并的有机层用水和盐水洗涤。粗制产物用 MeOH/CHCl<sub>3</sub> 重结晶 (309mg, 64%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.75 (br s, 1H), 9.63 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.08 (m, 3H), 3.42 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.23 (m, 12H), 1.1 (m, 3H); ESI-MS: 计算 C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>) 440 测得 441 (M+H<sup>+</sup>)。HPLC: 保留时间: 16.2 分钟; 纯度 98.4%

[0559] 实施例 72

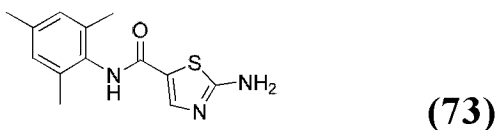
[0560]



[0561] 将 β-乙氧基丙烯酸乙酯 (26.50g, 183mmol) 和 2N 氢氧化钠 (110mL, 220mmol) 的混合物回流 2 小时, 冷却至 0℃。真空除水, 将黄色固体与甲苯研磨, 蒸发, 提供 β-乙氧基丙烯酸钠 (25g, 97%)。将 β-甲氧基丙烯酸钠 (10.26g, 74.29mmol) 和亚硫酸氯 (25mL, 343mmol) 的混合物回流 2 小时, 蒸发, 提供 β-乙氧基丙烯酰氯粗制产物, 将其不加进一步纯化地用于后续步骤。向冷的搅拌中的 3-乙氧基丙烯酰氯 (5.0g, 36.23mmol) 的 THF (40mL) 溶液加入 2, 4, 6-三甲基苯胺 (4.8g, 35.5mmol) 和 DIPEA (9.47mL, 54.34mmol)。然后温热混合物并在室温下搅拌过夜。加水并用 EtOAc 萃取。蒸发有机层, 将所得固体与 EtOAc 研磨, 过滤固体, 提供 1.5g (18%) 的化合物 72。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.88 (s, 1H), 7.39 (d, 12.4Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.53 (d, J = 12.4Hz, 1H), 3.92 (q, J = 5.6Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.24 (t, J = 5.2Hz, 3H)。

[0562] 实施例 73

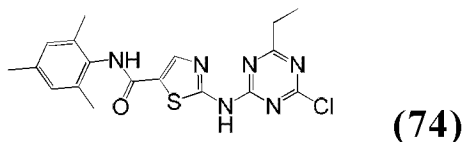
[0563]



[0564] 在室温下, 向化合物 72 (1.9g, 8.15mmol) 在 1, 4- 二噁烷 (50mL) 和水 (35mL) 中的混合物加入 NBS (1.52g, 8.97mmol)。温热浆料, 于 20-22℃ 搅拌 3 小时。加入硫脲 (0.64g, 8.64mmol), 将混合物回流至 100℃。在 2 小时之后, 将所得溶液冷却至 20-22℃, 滴加浓氢氧化铵 (10mL)。将所得浆料真空浓缩至约一半体积, 冷却至 0-5℃。真空过滤收集固体, 用冷水洗涤, 干燥, 提供 0.88g (44% 收率) 的化合物 35, 是深褐色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 2.07 (m, 6H), 1.99 (t, J = 5.2Hz, 3H), 计算 (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>) 261, 测得 262 (MH<sup>+</sup>)。

[0565] 实施例 74

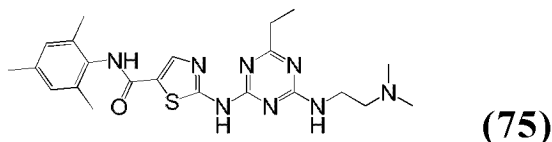
[0566]



[0567] 于 0℃, 将化合物 73 (0.5g, 1.91mmol), 二异丙基乙胺 (0.37ml, 2.1mmol) 和化合物 21 (0.51g, 2.87mmol) 的 THF (15mL) 溶液搅拌 8 小时, 然后将冷 5% NaHCO<sub>3</sub> 加入反应混合物, 含水混合物用 EtOAc 萃取两次。经合并的萃取物用盐水洗涤, 干燥, 真空浓缩。粗制产物与 EtOAc 研磨, 滤出所得固体, 提供 74 (400mg, 65%), 将其不加进一步纯化地用于后续步骤。

[0568] 实施例 75

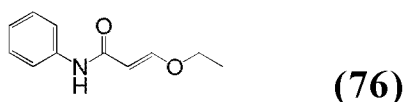
[0569]



[0570] 在 60℃, 将化合物 74 (0.4g, 0.99mmol) 和二异丙基乙胺 (0.69mL, 3.98mmol), 和 N, N-二甲基乙烷-1,2-二胺 (0.35g, 3.98mmol) 在 DMSO 中的混合物加热过夜。混合物用乙酸乙酯萃取, 经合并的有机层用水和盐水洗涤。粗制产物通过 i-PrOH/CHCl<sub>3</sub> 重结晶, 提供 37, 是白色固体, 39mg, 9% 收率。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.75 (br s, 1H), 9.52 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70 (brs, 1H), 6.88 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.10 (m, 15H), 1.19 (m, 3H); ESI-MS: 计算 C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>OS 是 454, 测得 455 (M+H<sup>+</sup>)。HPLC: 保留时间: 17.1 分钟; 纯度 98.6%

[0571] 实施例 76

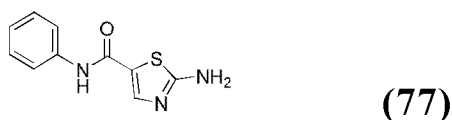
[0572]



[0573] 将 β-乙氧基丙烯酸乙酯 (26.50g, 183mmol) 和 2N 氢氧化钠 (110mL, 220mmol) 的混合物回流 2 小时, 冷却至 0℃。真空除水, 将黄色固体与甲苯研磨, 蒸发, 提供 β-乙氧基丙烯酸钠 (25g, 97%)。将 β-甲氧基丙烯酸钠 (10.26g, 74.29mmol) 和亚硫酸氯 (25mL, 343mmol) 的混合物回流 2 小时, 蒸发, 提供 β-乙氧基丙烯酰氯粗制产物, 将其不加进一步纯化地用于后续步骤。向冷的搅拌中的 3-乙氧基丙烯酰氯 (5.0g, 36.23mmol) 的 THF (40mL) 溶液加入苯胺 (3.23ml, 35.5mmol) 和吡啶 (4.4ml, 54.34mmol)。然后温热混合物并在室温下搅拌过夜。加水并用 EtOAc 萃取。蒸发有机层, 所得残余物通过硅胶用 1:1 (己烷-EtOAc) 纯化, 真空浓缩, 提供 2.71g 的化合物 76。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)。

[0574] 实施例 77

[0575]

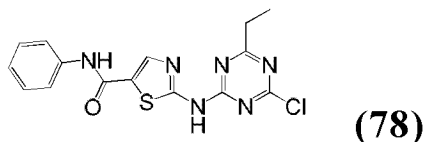


[0576] 在室温下, 向化合物 77 (2.7g, 14.14mmol) 在 1,4-二噁烷 (100mL) 和水 (70mL) 中的混合物加入 NBS (1.14g, 15.55mmol)。温热浆料, 于 20-22℃ 搅拌 3 小时。加入硫脲 (1.14g, 14.98mmol), 将混合物回流至 100℃。在 2 小时之后, 将所得溶液冷却至 20-22℃, 滴

加浓氢氧化铵 (10mL)。将所得浆料真空浓缩至约一半体积,冷却至 0-5℃。真空过滤收集固体,用冷洗涤水,干燥,提供 1.2g (39% 收率) 的化合物 77,是深褐色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.8 (s, 1H), 7.9 (s, Hz, 1H), 7.6 (m, 4H), 7.3 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), ;ESI-MS : 计算 (C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>OS) :219 测得 220 (M+H<sup>+</sup>)。

[0577] 实施例 78

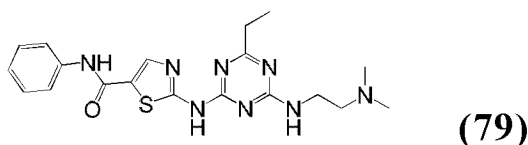
[0578]



[0579] 于 0℃,将化合物 77 (0.5g, 2.28mmol), 二异丙基乙胺 (0.44ml, 2.5mmol) 和化合物 21 (0.61g, 3.42mmol) 的 THF (30mL) 溶液搅拌 8 小时,然后将冷 5% NaHCO<sub>3</sub> 加入反应混合物,含水混合物用 EtOAc 萃取两次。经合并的萃取物用盐水洗涤,干燥,真空浓缩。将粗制固体与 EtOAc 研磨,在过滤之后固体用乙酸乙酯洗涤,干燥,提供 78 (400mg, 49%),将其不加进一步纯化地用于后续步骤。

[0580] 实施例 79

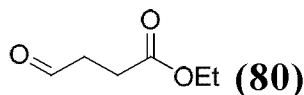
[0581]



[0582] 于 60℃,将化合物 78 (0.4g, 1.11mmol) 和二异丙基乙胺 (0.77mL, 4.44mmol), 和 N, N- 二甲基乙烷 -1,2- 二胺 (0.39g, 4.44mmol) 在 DMSO 中的混合物加热过夜。混合物用乙酸乙酯萃取,经合并的有机层用水和盐水洗涤。粗制产物用 MeOH/CHCl<sub>3</sub> 重结晶,提供 79 (21mg, 5%)<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.80 (br s, 1H), 10.05 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.32 (d, 7.2Hz, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.05, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.23 (m, 6H), 1.1 (m, 3H) ;ESI-MS :计算 C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>OS), 412 测得 413 (M+H<sup>+</sup>)。HPLC : 保留时间 :10.2 分钟 ;纯度 99%

[0583] 实施例 80

[0584]

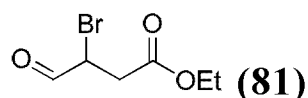


[0585] 将 2.9 克 10% Pd/C 用 H<sub>2</sub> 冲洗,加入无水 THF,将溶液再次用 H<sub>2</sub> 冲洗。加入 2,6- 卢剔啶 (21.2g, 198mmol) 和 4- 氯 -4- 氧代丁酸乙酯 (29.8g, 181mmol), 在室温下在 H<sub>2</sub> 下搅拌溶液 24 小时。通过 C 盐滤出反应混合物,蒸发。将粗制残余物再次溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500ml), 用水 (200ml), 1N HCl (200ml) 并再次用水洗涤。有机层干燥,蒸发,提供 80 (20.2g, 85%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.80 (s, 1H), 4.14 (q, J = 6.8Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.4Hz, 2H), 1.24 (t, J = 0.8Hz, 3H)。

[0586] 实施例 81

[0587]

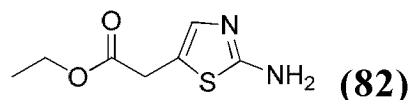




[0588] 在 0.5 小时内, 将溴 (18.0g, 112mmol) 加入 80 (12.36g, 107mmol) 的二乙醚 (100ml) 和 1,4-二噁烷 (91ml) 溶液, 在室温下将反应混合物搅拌一小时。将反应混合物倾至  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300ml) 中, 加入碳酸氢钠 (20.09g, 237mmol), 搅拌 16 小时。滤出固体, 浓缩滤液, 提供 81 (22.9g)。粗制褐色油状物不加纯化地用于后续步骤。

[0589] 实施例 82

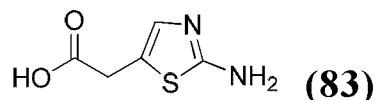
[0590]



[0591] 将 4-溴-4-氧代丁酸乙酯 81 (22.9g, 109.6mmol) 加入硫脲 (7.5g, 98.71mmol) 的乙醇悬浮液。回流反应混合物 8h。冷却之后, 滤出所得固体, 用冷 EtOH 洗涤, 提供 82 (11g, 58.2%)。

[0592] 实施例 83

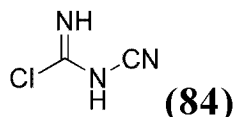
[0593]



[0594] 将氢氧化钠 (8ml 的 1.0N 水溶液) 加入 82 (2.1g) 的 THF (12ml)、甲醇 (4ml)、 $\text{H}_2\text{O}$  (4ml) 溶液。在环境温度搅拌溶液过夜。减压除去有机溶剂。用 1N HCl 将残余物酸化至 pH 3-4。除去溶剂, 将其不加进一步纯化地用于后续步骤。

[0595] 实施例 84

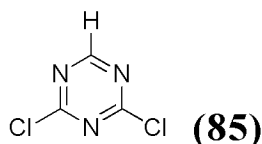
[0596]



[0597] 在  $-18^\circ\text{C}$ , 将二氰基氨基钠 (25g, 281mmol) 的 25mL  $\text{H}_2\text{O}$  溶液快速加入至 125mL 浓 HCl。将反应混合物在  $-18^\circ\text{C}$  搅拌 15 分钟, 于  $35^\circ\text{C}$  再搅拌 15 分钟。于  $0^\circ\text{C}$  冷却引起形成白色固体, 将其过滤, 用冰冷水洗涤, 提供 12.5g (43%) 的中间体 84, 将其如粗制的用于后续步骤。

[0598] 实施例 85

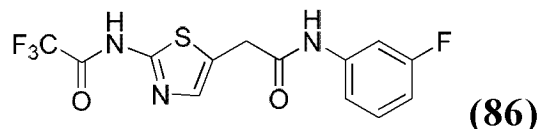
[0599]



[0600] 在室温下, 向 150mL 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  加入 DMF (11.4mL), 随后  $\text{POCl}_3$  (11.4mmol)。在搅拌 5 分钟之后, 分批加入中间体 84 (12.5g, 120.8mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。第二天, 将反应用水 (3x)、盐水 (1x) 洗涤, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤, 蒸发溶剂, 提供 7.1g (17%) 的灰白固体。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.91 (s, 1H)。

[0601] 实施例 86

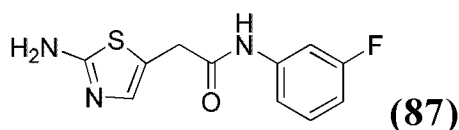
[0602]



[0603] 于 0℃, 向 83 (800mg, 5.06mmol) 的 10mL DMF 溶液加入吡啶 (0.91mL, 11.32mmol), 随后仔细滴加三氟乙酸五氟苯基酯 (1.72mL, 10.13mmol)。于 0℃ 搅拌反应混合物 10 分钟并在室温下搅拌 90 分钟。加入 3-氟苯胺 (0.97mL, 10.13mmol), 将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应倾至 50mL 的 1N HCl 中, 分离有机层。含水层用 EtOAc 萃取。合并有机级分, 用盐水洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并蒸发溶剂, 提供 86 (0.4g, 23%), 将其不加纯化地用于后续步骤。

[0604] 实施例 87

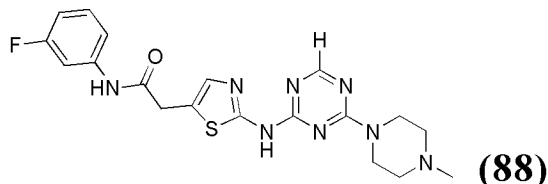
[0605]



[0606] 在 10mL 甲醇和 10mL 2N HCl 中, 将来自先前步骤的粗制酰胺 86 (0.4g) 加热 3 小时。反应混合物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 中和, 蒸发甲醇。水溶液用 EtOAc 萃取。合并有机级分, 用盐水洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并蒸发溶剂。快速柱色谱法 (二氧化硅, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5% 至 10%) 产生希望的产物 87, 是黄色油状物 (360mg, 2 步收率 28%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.26 (br s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 3.65 (s, 2H)。ESI-MS: 计算 C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>OS) 251, 测得 252 (M+H<sup>+</sup>)。

[0607] 实施例 88

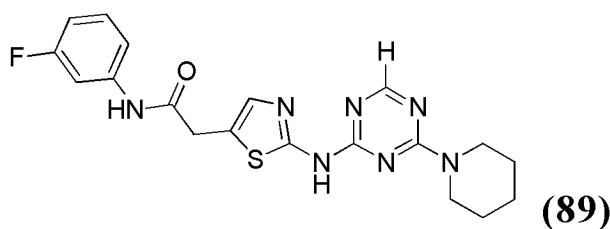
[0608]



[0609] 于 0℃, 将化合物 87 (0.1g, 0.39mmol), 二异丙胺 (0.075mL, 0.43mmol) 和化合物 85 (0.092g, 0.62mmol) 的 THF (10mL) 溶液搅拌 8 小时。加入 DIPEA (128 μL, 95mg, 和 0.73mmol), 随后 1-甲基哌嗪 (80mg, 0.80mmol), 在室温下搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂, 将粗制物质再次溶于 EtOAc (30mL), 用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并蒸发溶剂。快速柱色谱法 (二氧化硅, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5% 至 10%) 产生 88, 是灰白固体 (25mg, 15%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.65 (br s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 6.85 (m, 1H), 3.67 (m, 6H), 2.35 (m, 4H), 2.16 (s, 3H)。ESI-MS: 计算 (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>8</sub>OS) 428, 测得 429 (M+H<sup>+</sup>)。

[0610] 实施例 89

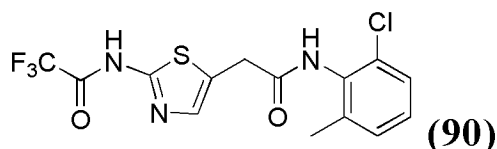
[0611]



[0612] 于 0℃, 将化合物 87 (0.075g, 0.3mmol), 二异丙胺 (0.075ml, 0.32mmol) 和化合物 85 (0.067g, 0.45mmol) 的 THF (10mL) 溶液搅拌 8 小时。加入 DIPEA (56 μL, 0.32mmol), 随后哌啶 (102mg, 1.20mmol), 在室温下搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂, 将粗制物质再次溶于 EtOAc (30mL), 用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并蒸发溶剂。快速柱色谱法 (二氧化硅, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 1% 至 5%) 产生 89, 是灰白固体 (10mg, 两步收率 8%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.55 (brs, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 6.85 (m, 1H), 3.80 (m, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.52 (m, 4H); ESI-MS: 计算 (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>7</sub>OS) 413, 测得 414 (M+H<sup>+</sup>)。

[0613] 实施例 90

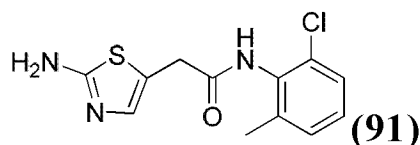
[0614]



[0615] 于 0℃, 向 83 (800mg, 5.06mmol) 的 10mL DMF 溶液加入吡啶 (0.91mL, 11.32mmol), 随后仔细滴加三氟乙酸五氟苯基酯 (1.72mL, 10.13mmol)。将反应混合物于 0℃ 搅拌 10 分钟并在室温下搅拌 90 分钟。加入 2-氯-6-甲基苯胺 (1.24mL, 10.13mmol), 在室温下搅拌反应混合物过夜。将反应倾至 50mL 1N HCl 中, 分离有机层。含水层用 EtOAc 萃取。合并有机级分, 用盐水洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并蒸发溶剂, 提供 90 (0.25g, 42%), 将其不加进一步纯化地用于后续步骤。

[0616] 实施例 91

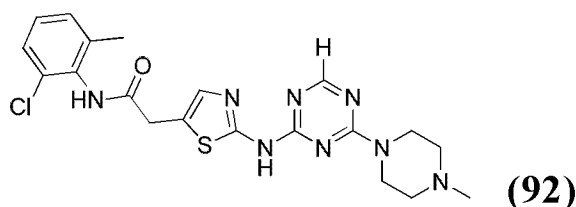
[0617]



[0618] 在 10mL 甲醇和 10mL 2N HCl 中, 将来自先前步骤的粗制酰胺 90 (0.25g) 加热 8 小时。反应混合物用饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 中和, 蒸发甲醇。水溶液用 EtOAc 萃取。合并有机级分, 用盐水洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并蒸发溶剂。快速柱色谱法 (二氧化硅, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5% 至 10%) 产生希望的产物 91 (174mg, 两步收率 12%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.68 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.75 (m, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.12 (s, 3H); ESI-MS: 计算 C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>OS 281 测得 282 (M+H<sup>+</sup>)。

[0619] 实施例 92

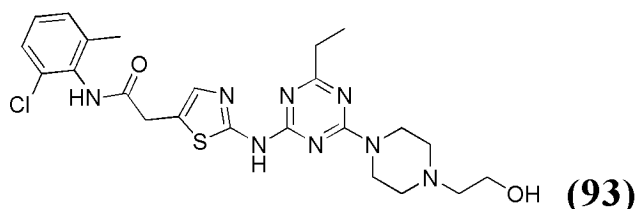
[0620]



[0621] 于 0 °C, 将化合物 91 (0.07g, 0.25mmol), 二异丙胺 (47 $\mu$ l, 0.27mmol) 和化合物 85 (0.056g, 0.37mmol) 的 THF (10mL) 溶液搅拌 8 小时。加入 DIPEA (0.17mL, 1.0mmol), 随后 1-甲基哌嗪 (0.11ml, 1.0mmol), 在室温下搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂, 将粗制物质再次溶于 EtOAc (30mL), 用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并蒸发溶剂。快速柱色谱法 (二氧化硅, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5% 至 10%) 产生 92, 是灰白固体 (27mg, 24%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  11.48 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 3.85 (m, 6H), 2.35 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ESI-MS: 计算 (C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>8</sub>OS) 458, 测得 459 (M+H<sup>+</sup>)。

[0622] 实施例 93

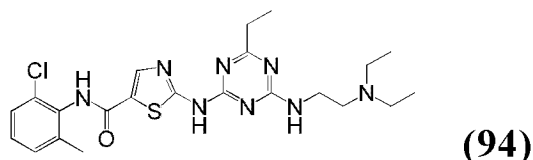
[0623]



[0624] 将化合物 91 (111mg, 0.38mmol), 2-(4-(4-氯-6-乙基-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基)乙醇 (39) (122mg, 0.45mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (10mg, 0.04mmol), Xantphos (48mg, 0.08mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.0g, 7.5mmol) 加入带螺帽微波瓶。加入 THF : DMF (2.5mL, 1.5 : 1), 用瓶盖将小瓶密封。在微波 (Biotage, 引发器 2.0) 条件下, 于 150 °C 加热混合物 10 分钟。过滤反应混合物, 固体用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 MeOH 洗涤, 浓缩。(二氧化硅, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5% 至 10%) 产生 93, 是灰白固体 (25mg, 14%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  11.45 (br s, 1H), 9.55 (br s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 4.40 (t, 1H, J = 5.4Hz), 3.73 (bs, 2H), 3.64 (bs, 2H), 3.51-3.47 (m, 4H), 2.49-2.35 (m, 8H), 2.11 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, J = 7.6Hz); ESI-MS: 计算 (C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S) 517, 测得 518 (M+H<sup>+</sup>)。

[0625] 实施例 94

[0626]

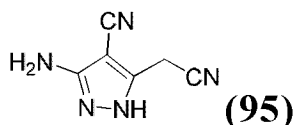


[0627] 向化合物 22 (100mg, 0.244mMol) 的 5mL iPrOH 溶液加入 DIPEA (170  $\mu$  L, 126mg, 0.976mMol) 和 N, N-二亚乙基二胺 (52  $\mu$  L, 43mg, 0.366mMol)。于 120 °C, 将反应混合物微波 40 分钟。由 TLC 确认原料消失。减压除去溶剂, 快速柱色谱法产生 85mg (44%) 的希望产物 94。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  11.78 (bs, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.40 (dd, J = 7.2, 1.6Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.65-2.45 (m, 8H), 2.23 (s, 3H), 1.23 (m, 3H), 0.92 (t, J = 7.2Hz, 6H)。ESI-MS: 计算 (C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>8</sub>OS) 488, MS (ESI) m/z

489 [M+H]<sup>+</sup>。

[0628] 实施例 95

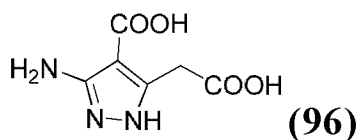
[0629]



[0630] 在室温下,向 2-氨基-1-丙烯-1,1,3-三腈 (15.5g, 117.3mmol) 的 150mL H<sub>2</sub>O 溶液加入 50-60%胍水合物 (7.4mL, 7.6g, 129.03mmol)。在固体溶解之后,于 90℃ 加热反应混合物 30 分钟,然后用冰冷却。过滤形成的固体,高真空干燥过夜,提供 13g (75%) 的产物 95,将其如粗制的用于后续步骤。

[0631] 实施例 96

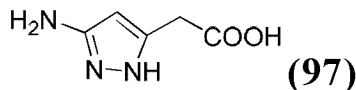
[0632]



[0633] 将化合物 95 (13g, 88.4mmol) 加至 120mL 的 10N NaOH (含水), 于 100℃ 加热过夜。将反应混合物在冰浴中冷却,用浓 HCl 将 pH 调节至 3。在冰浴中冷却 1 小时之后,收集形成的固体,用 H<sub>2</sub>O 洗涤,空气干燥 1 小时,然后用 EtOAc 洗涤,高真空干燥,提供 13.2g (81%) 的希望产物 96,将其如粗制的用于后续步骤。

[0634] 实施例 97

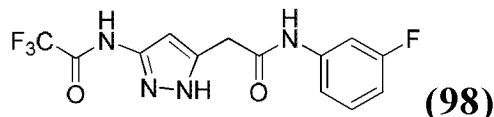
[0635]



[0636] 在 125℃, 将化合物 96 (13.2g, 71.3mmol) 的 250mL H<sub>2</sub>O 溶液回流 5 小时。在室温下冷却反应混合物,滤出绿色残余物。蒸发滤液,提供粗制产物,将其高真空干燥,产生 10g (99%) 的希望产物 97。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 6.88 (s, 2H), 5.59 (bs, 2H), 5.25 (s, 1H), 3.62 (s, 2H)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO+D<sub>2</sub>O) δ 5.28 (s, 1H), 3.62 (s, 2H)。

[0637] 实施例 98

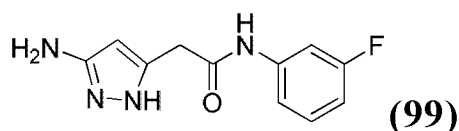
[0638]



[0639] 于 0℃, 向化合物 97 (700mg, 4.96mmol) 的 7mL DMF 溶液加入吡啶 (883 μL, 863mg, 10.91mmol), 随后仔细滴加三氟乙酸五氟苯基酯 (1.68mL, 2.78g, 9.92mmol)。将反应混合物于 0℃ 搅拌 10 分钟,在室温下搅拌 90 分钟。加入 3-氟苯胺 (954 μL, 1.1g, 9.92mmol), 在室温下搅拌反应混合物过夜。将反应倾至 50mL 的 1N HCl 中,分离有机层。含水层用 EtOAc 萃取。合并有机级分,用盐水洗涤,在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥,过滤并蒸发溶剂,提供 1.6g (定量) 的粗制产物 98,将其不加纯化地用于后续步骤。

[0640] 实施例 99

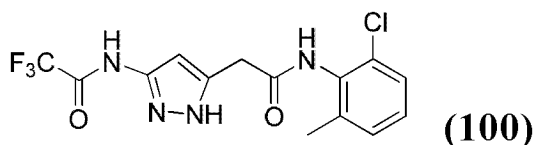
[0641]



[0642] 在 10mL 甲醇和 10mL 2N HCl 中,将来自先前步骤的粗制酰胺 98(1.6g, 4.96mMol) 加热 3 小时。反应混合物用浓 NaHCO<sub>3</sub> 中和,蒸发甲醇。水溶液用 EtOAc 萃取。合并有机级分,用盐水洗涤,在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥,过滤并蒸发溶剂。快速柱色谱法(二氧化硅,CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5%至 15%)产生希望的产物 99,是黄色油状物(640mg, 两步收率 55%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.12 (bs, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.47 (s, 2H)。计算 (C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O) 234, MS(ESI)m/z 235 [M+H]<sup>+</sup>。

[0643] 实施例 100

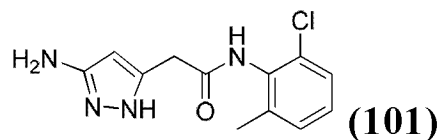
[0644]



[0645] 在 0°C,向化合物 97(700mg, 4.96mMol) 的 7mL DMF 溶液加入吡啶(883 μL, 863mg, 10.91mMol),随后仔细滴加三氟乙酸五氟苯基酯(1.68mL, 2.78g, 9.92mMol)。将反应混合物于 0°C 搅拌 10 分钟并在室温下搅拌 90 分钟。加入 2-氯-6-甲基苯胺(1.22mL, 1.4g, 9.92mMol),在室温下搅拌反应混合物过夜。将反应倾至 50mL 1N HCl 中,分离有机层。含水层用 EtOAc 萃取。合并有机级分,用盐水洗涤,在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥,过滤并蒸发溶剂,提供 1.79g(定量)的粗制产物 100,将其不加纯化地用于后续步骤。

[0646] 实施例 101

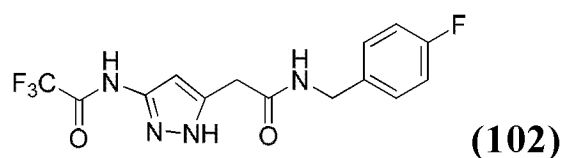
[0647]



[0648] 在 10mL 甲醇和 10mL 2N HCl 中,将来自先前步骤的粗制酰胺 100(1.79g, 4.96mMol) 加热 3 小时。反应混合物用浓 NaHCO<sub>3</sub> 中和,蒸发甲醇。水溶液用 EtOAc 萃取。合并有机级分,用盐水洗涤,在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥,过滤并蒸发溶剂。快速柱色谱法(二氧化硅,CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5%至 15%)产生希望的产物 101,是黄色油状物(250mg, 两步收率 19%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 11.20 (bs, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.55 (bs, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.15 (s, 3H)。计算 (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O) 264, MS(ESI)m/z 265 [M+H]<sup>+</sup>。

[0649] 实施例 102

[0650]

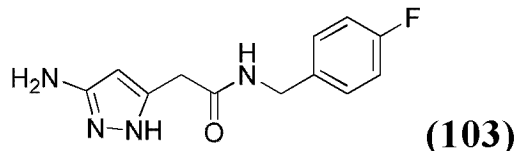


[0651] 于 0 °C,向 97(700mg, 4.96mMol) 的 7mL DMF 溶液加入吡啶(883 μL, 863mg, 10.91mMol),随后仔细滴加三氟乙酸五氟苯基酯(1.68mL, 2.78g, 9.92mMol)。将反应混合物于 0°C 搅拌 10 分钟并在室温下搅拌 90 分钟。加入 4-氟苯胺(1.13mL, 1.12g, 9.92mMol),

在室温下搅拌反应混合物过夜。将反应倾至 50mL 1N HCl 中,分离有机层。含水层用 EtOAc 萃取。合并有机级分,用盐水洗涤,在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥,过滤并蒸发溶剂,提供 1.71g(定量)的粗制产物 102,将其不加纯化地用于后续步骤。

[0652] 实施例 103

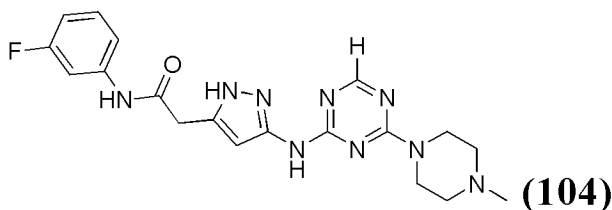
[0653]



[0654] 在 10mL 甲醇和 10mL 2N HCl 中,将来自先前步骤的粗制酰胺 102(1.71g, 4.96mMol) 加热 3 小时。反应混合物用浓 NaHCO<sub>3</sub> 中和,蒸发甲醇。水溶液用 EtOAc 萃取。合并有机级分,用盐水洗涤,在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥,过滤并蒸发溶剂。快速柱色谱法(二氧化硅, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5%至 15%)产生希望的产物 103,是黄色油状物(520mg, 两步收率 42%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 11.50(bs, 1H), 8.37(t, J = 6.0Hz, 1H), 7.27(m, 2H), 7.13(m, 2H), 5.75(bs, 2H), 5.25(s, 1H), 4.23(d, J = 6.0Hz, 2H), 3.17(s, 2H)。计算 (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>O) 248, MS(ESI)m/z 249[M+H]<sup>+</sup>。

[0655] 实施例 104

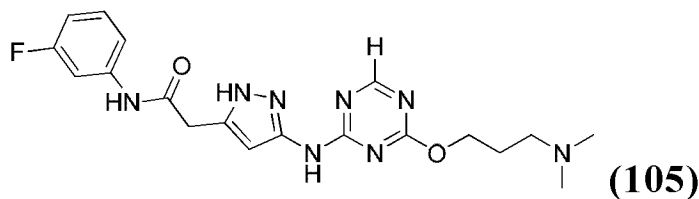
[0656]



[0657] 在室温下,向化合物 85(100mg, 0.67mMol) 的 5mL THF 溶液加入 99(157mg, 0.67mMol) 和 DIPEA(128 μL, 95mg, 0.73mMol) 的 5mL THF 溶液。在室温下搅拌反应混合物 4 小时。加入 DIPEA(128 μL, 95mg, 0.73mMol), 随后 1-甲基哌嗪(75 μL, 67mg, 0.67mMol), 在室温下搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂,将粗制物质再次溶于 EtOAc(30mL),用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤,在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥,过滤并蒸发溶剂。快速柱色谱法(二氧化硅, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5%至 10%)产生 104,是灰白固体(24mg, 9%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 12.17(s, 1H), 10.43(s, 1H), 9.75(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.61(m, 1H), 7.32(m, 2H), 6.89(m, 1H), 6.48(s, 1H), 3.67(bs, 6H), 2.29(bs, 4H), 2.16(s, 3H)。计算 (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>9</sub>O) 411, m/z 412[M+H]<sup>+</sup>。

[0658] 实施例 105

[0659]

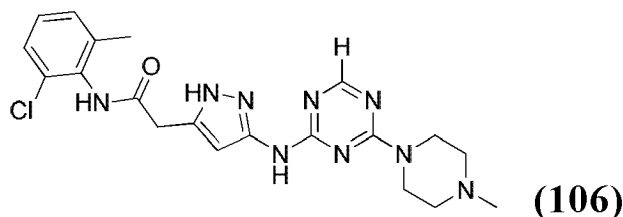


[0660] 在室温下,向化合物 85(100mg, 0.67mMol) 的 5mL THF 溶液加入 99(157mg, 0.67mMol) 和 DIPEA(128 μL, 95mg, 0.73mMol) 的 5mL THF 溶液。在室温下搅拌反应混合物 4 小时。加入 DIPEA(128 μL, 95mg, 0.73mMol), 随后 3-二甲氨基-1-丙醇(78 μL, 69mg,

0.67mMol), 在室温下搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂, 将粗制物质再次溶于 EtOAc (30mL), 用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并蒸发溶剂。快速柱色谱法 (二氧化硅, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5% 至 20%) 产生 105, 是灰白固体 (32mg, 12%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 10.42 (bs, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.31 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.39 (bs, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.83 (bs, 2H)。计算 (C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>) 414, m/z 415 [M+H]<sup>+</sup>。

[0661] 实施例 106

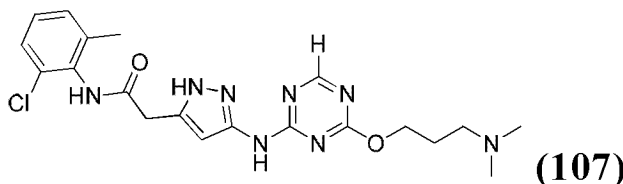
[0662]



[0663] 在室温下, 向化合物 85 (70mg, 0.47mMol) 的 5mL THF 溶液加入 101 (124mg, 0.47mMol) 和 DIPEA (87 μL, 64mg, 0.50mMol) 的 5mL THF 溶液。在室温下搅拌反应混合物 4 小时。加入 DIPEA (87 μL, 64mg, 0.50mMol), 随后 1-甲基哌嗪 (52 μL, 47mg, 0.47mMol), 在室温下搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂, 将粗制物质再次溶于 EtOAc (30mL), 用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并蒸发溶剂。快速柱色谱法 (二氧化硅, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5% 至 10%) 产生 106, 是灰白固体 (70mg, 34%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.16 (s, 1H), 9.77 (bs, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.72 (bs, 6H), 2.30 (bs, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。计算 (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>9</sub>O) 441, m/z 442 [M+H]<sup>+</sup>。

[0664] 实施例 107

[0665]

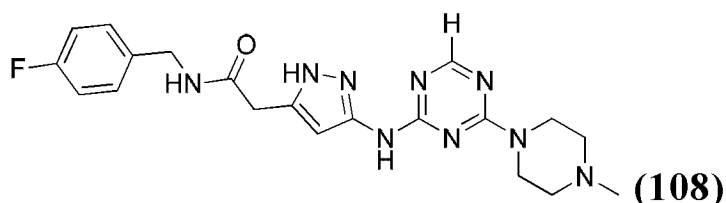


[0666] 在室温下, 向化合物 85 (70mg, 0.47mMol) 的 5mL THF 溶液加入 101 (124mg, 0.47mMol) 和 DIPEA (87 μL, 64mg, 0.50mMol) 的 5mL THF 溶液。在室温下搅拌反应混合物 4 小时。加入 DIPEA (87 μL, 64mg, 0.50mMol), 随后 3-二甲氨基-1-丙醇 (55 μL, 48mg, 0.47mMol), 在室温下搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂, 将粗制物质再次溶于 EtOAc (30mL), 用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并蒸发溶剂。快速柱色谱法 (二氧化硅, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5% 至 15%) 产生 107, 是灰白固体 (35mg, 17%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 10.42 (bs, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.33 (t, J = 6.4Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.36 (bs, 2H), 2.17 (m, 9H), 1.83 (bs, 2H)。计算 (C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>) 444, m/z 445 [M+H]<sup>+</sup>。

[0667] 实施例 108

[0668]

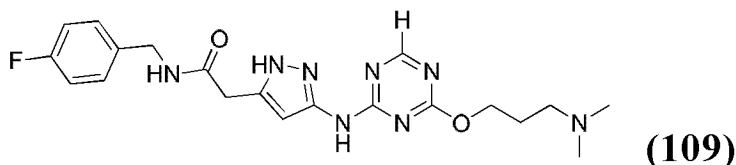




[0669] 在室温下,向化合物 85(100mg,0.67mMol)的 5mL THF 溶液加入 103(166mg,0.67mMol)和 DIPEA(128  $\mu$  L,95mg,0.73mMol)的 5mL THF 溶液。在室温下搅拌反应混合物 4 小时。加入 DIPEA(128  $\mu$  L,95mg,0.73mMol),随后 1-甲基哌嗪(75  $\mu$  L,67mg,0.67mMol),在室温下搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂,将粗制物质再次溶于 EtOAc(30mL),用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤,在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥,过滤并蒸发溶剂。快速柱色谱法(二氧化硅,CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5%至 10%)产生 108,是灰白固体(68mg,24%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$  12.08(s,1H),9.69(s,1H),8.53(s,1H),8.17(s,1H),7.29(m,2H),7.13(m,2H),6.43(s,1H),4.27(d,J = 6.0Hz,2H),3.72(bs,4H),3.51(s,2H),2.31(bs,4H),2.20(s,3H)。计算(C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>9</sub>O)425,m/z 426[M+H]<sup>+</sup>。

[0670] 实施例 109

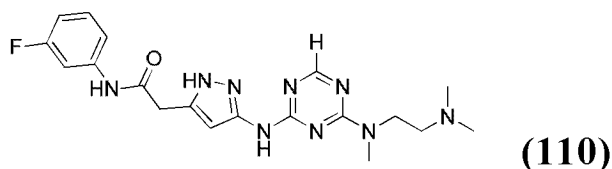
[0671]



[0672] 在室温下,向化合物 85(100mg,0.67mMol)的 5mL THF 溶液加入 103(166mg,0.67mMol)和 DIPEA(128  $\mu$  L,95mg,0.73mMol)的 5mL THF 溶液。在室温下搅拌反应混合物 4 小时。加入 DIPEA(128  $\mu$  L,95mg,0.73mMol),随后 3-二甲基氨基-1-丙醇(78  $\mu$  L,69mg,0.67mMol),在室温下搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂,将粗制物质再次溶于 EtOAc(30mL),用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤,在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥,过滤并蒸发溶剂。快速柱色谱法(二氧化硅,CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5%至 20%)产生 109,是灰白固体(30mg,10%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$  12.20(s,1H),10.38(bs,1H),8.54(s,1H),8.42(s,1H),7.29(m,2H),7.13(m,2H),6.49(s,1H),4.32(t,J = 6.4Hz,2H),4.26(d,J = 6.0Hz,2H),3.52(s,2H),2.32(t,J = 6.8Hz,2H),2.14(s,6H),1.83(m,2H)。计算(C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>)428,m/z 451[M+Na]<sup>+</sup>。

[0673] 实施例 110:

[0674]

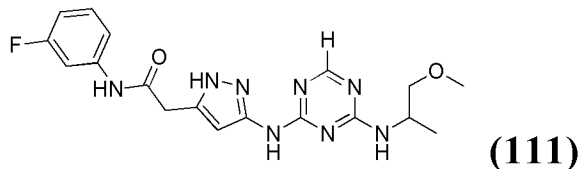


[0675] 在室温下,向化合物 85(100mg,0.67mMol)的 5mL THF 溶液加入 99(157mg,0.67mMol)和 DIPEA(128  $\mu$  L,95mg,0.73mMol)的 5mL THF 溶液。在室温下搅拌反应混合物 4 小时。加入 DIPEA(128  $\mu$  L,95mg,0.73mMol),随后 N,N,N-三甲基乙二胺(87  $\mu$  L,68mg,0.67mMol),在室温下搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂,将粗制物质再次溶于 EtOAc(30mL),用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤,在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥,过滤并蒸发溶剂。快速柱色谱法(二氧化硅,CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5%至 20%)产生 110,是灰白固体(37mg,13%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO@80°C)

$\delta$  11.95 (bs, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.20 (bs, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.67 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.08 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.21 (s, 6H)。计算 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_9\text{O}$ ) 413,  $m/z$  414  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0676] 实施例 111:

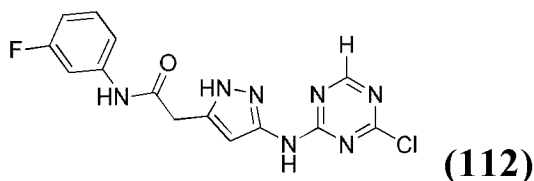
[0677]



[0678] 在室温下,向化合物 85(100mg, 0.67mMol) 的 5mL THF 溶液加入 99(157mg, 0.67mMol) 和 DIPEA(128  $\mu\text{L}$ , 95mg, 0.73mMol) 的 5mL THF 溶液。在室温下搅拌反应混合物 4 小时。加入 DIPEA(128  $\mu\text{L}$ , 95mg, 0.73mMol), 随后 1-甲氧基-2-丙胺(71  $\mu\text{L}$ , 60mg, 0.67mMol), 在室温下搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂,将粗制物质再次溶于 EtOAc(30mL), 用饱和  $\text{NaHCO}_3$ 、盐水洗涤,在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥,过滤并蒸发溶剂。快速柱色谱法(二氧化硅,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  5%至 10%)产生 111, 是灰白固体(40mg, 15%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6@80^\circ\text{C}$ )  $\delta$  11.93 (bs, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.10 (bs, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.66 (bs, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。计算 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_8\text{O}_2$ ) 400,  $m/z$  401  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0679] 实施例 112:

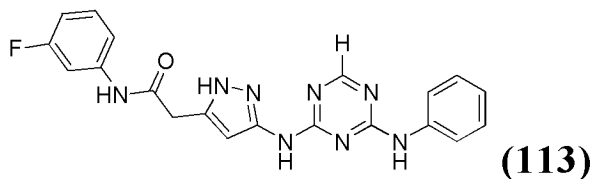
[0680]



[0681] 在室温下,向化合物 85(342mg, 2.28mMol) 的 20mL THF 溶液加入 99(535mg, 2.28mMol) 和 DIPEA(436  $\mu\text{L}$ , 323mg, 2.50mMol) 的 15mL THF 溶液。在室温下搅拌反应混合物 4 小时。加入 50mL  $\text{H}_2\text{O}$ , 用 EtOAc 萃取。合并有机级分,用饱和  $\text{NaHCO}_3$ 、盐水洗涤,在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥,过滤并蒸发溶剂。快速柱色谱法(二氧化硅,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20%)产生 112, 是黄色固体(400mg, 51%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6@80^\circ\text{C}$ )  $\delta$  12.25 (bs, 1H), 10.68 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.74 (s, 2H)。计算 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClFN}_7\text{O}$ ) 347,  $m/z$  348  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0682] 实施例 113:

[0683]



[0684] 在室温下,向化合物 112(100mg, 0.29mMol) 的 5mL THF 溶液加入 DIPEA(55  $\mu\text{L}$ , 41mg, 0.32mMol) 随后苯胺(26  $\mu\text{L}$ , 27mg, 0.29mMol)。于  $60^\circ\text{C}$  搅拌反应混合物过夜。加入 30mL EtOAc, 用饱和  $\text{NaHCO}_3$ 、盐水洗涤,在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥,过滤并蒸发溶剂。快速柱色谱法(二

氧化硅,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  5%至 20%) 产生 113, 是浅黄色固体 (15mg, 13%)。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $30^\circ\text{C}$ )  $\delta$  12.03 (bs, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.43 (bs, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 6.97 (bs, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.49 (bs, 1H), 3.70 (s, 2H)。计算 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_8\text{O}$ ) 404,  $m/z$  405  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0685] 实施例 114

[0686] 该实施例说明 Src 激酶测定。简言之, 在最终反应体积 25  $\mu\text{L}$  中, 用 8mM MOPS pH7.0, 0.2mM EDTA, 250  $\mu\text{M}$  MKVEKIGEGTYGVVYK (Cdc2 肽), 10mM 乙酸镁和 [ $\gamma$ - $^{33}\text{P}$ -ATP] (特异活性大约 500cpm/pmol, 浓度根据需要) 温育 c-SRC(h) (5-10mU)。加入 MgATP 混合物引发反应。在室温下温育 40 分钟之后, 加入 5  $\mu\text{L}$  3% 磷酸溶液停止反应。然后, 将 10  $\mu\text{L}$  的反应液点至 P30 滤层, 在 75mM 磷酸中洗涤 5 分钟共三次, 在甲醇中洗涤一次, 随后干燥并闪烁计数。

[0687] 表 1 显示本发明化合物抑制 Src 激酶的代表性数据。

[0688] 表 1

[0689]

实施例号	对 c-Src%抑制, 10 $\mu\text{M}$
5	> 90
7	> 90
10	> 90
11	> 90
13	> 90
14	> 90
17	> 90
18	> 90
19	> 90
20	> 90
23	> 90
24	> 90
25	> 90
26	> 90

27	> 90
28	> 90
31	> 90
34	> 90
38	> 90
40	> 90
52	< 50
59	> 90
63	< 50
67	< 50
71	> 90
75	> 90
79	50-90
88	< 50
89	< 50
92	< 50
93	< 50
94	> 90
104	< 50
105	< 50
106	< 50
107	< 50
108	< 50
109	< 50

110	< 50
111	< 50
113	< 50

[0690] 本文引用的全部参考文献,包括公开、专利申请和专利,通过援引并入本文,其程度等同于单独且特别指出通过援引加入各参考文献并将其全部引入本文。

[0691] 使用术语“一”和“一个”和“一种”和相似指示语在描述本发明的上下文中(特别是在下述权利要求的上下文中)解释为涵盖单数和复数,除非本文另有指定或者明显与上下文矛盾。术语“包含”,“具有”,“包括”和“含有”应解释为开放式术语(也即,意指“包括,但不限于”),除非另有指示。本文对范围值仅期望充当速记方法,其单独地指属于该范围的各分离值,除非本文另有指定,并且各分离值如单独描述于本文地并入说明书中。本文描述的全部方法能够以任意适宜次序进行,除非本文另有指定或除非与上下文明显矛盾。使用本文提供的任意的各种实施例或者示范性表述(例如“比如”)仅期望更佳地示范本发明,并且不限制本发明的范围,除非另有保护要求。说明书中并无任何表述应解释为表示任意非要求保护的要素是实施本发明所必需的。

[0692] 本发明的优选实施方式描述于本文,包括发明人已知的进行本发明的最佳模式。在参阅前文描述之后,那些优选实施方式的变化可以对本领域普通技术人员变得明显。发明人期望技术人员适当利用所述变化,并且发明人期望本发明不同于本文特别描述地得以实施。因此,本发明如所适用法律允许地包括所附权利要求所述主题的全部修饰和等价物。此外,其全部可能变化的上述要素的任意组合涵盖于本发明中,除非本文另有指定或除非与上下文明显矛盾。