



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102428087 B

(45) 授权公告日 2015.06.17

(21) 申请号 201080021532.3

(22) 申请日 2010.04.16

(30) 优先权数据

09380079.5 2009.04.16 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011.11.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2010/000773 2010.04.16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/119264 EN 2010.10.21

(73) 专利权人 卡洛斯三世国家癌症研究中心基金会

地址 西班牙马德里

(72) 发明人 华金·帕斯托费尔南德斯

索尼娅·马丁内斯冈萨雷斯

尤伦·奥亚萨瓦尔圣玛丽娜

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021

代理人 陈平

(51) Int. Cl.

C07D 487/04(2006.01)

A61K 31/4985(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 37/00(2006.01)

(56) 对比文件

WO 02060492 A1, 2002.08.08, 说明书第 18 页第 2 段, 第 46 页结构式 15, 第 53 页结构式 35. CN 101516883 A, 2009.08.26, 说明书第 44-64 页.

WO 2009007029 A1, 2009.01.15, 说明书第 2 页第 14 行 - 第 8 页第 4 行, 第 28 页合成路线 1 最后一步, 第 30 页第 11 行 - 第 31 页 27 行, 实施例 1, 2, 10, 43-52, 权利要求 9.

WO 2004022562 A1, 2004.03.18, 说明书第 [0006]-[0009] 段.

WO 2004072081 A1, 2004.08.26, 说明书第 [0017]-[0025] 段.

审查员 张倩

权利要求书6页 说明书169页

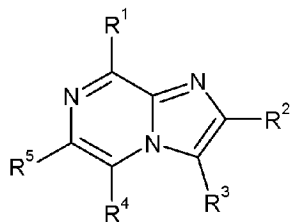
(54) 发明名称

用作激酶抑制剂的咪唑并吡嗪类化合物

(57) 摘要

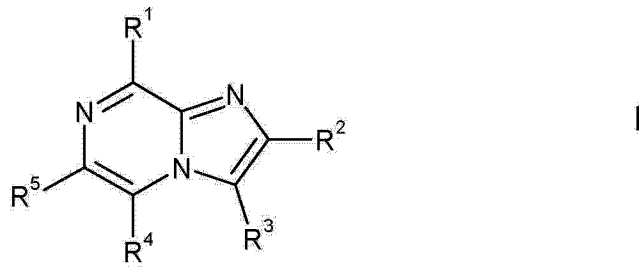
本发明提供式 (I) 化合物, 以及其药用酯、酰胺、溶剂化物或盐, 其中 R¹, R², R³, R⁴和 R⁵具有说明书中给出的含义, 所述化合物在其中期望和 / 或要求抑制蛋白或脂类激酶 (例如 PI3-K 和 / 或 mTOR) 的疾病的治疗中 useful, 并且特别在癌症或增生疾病的治疗中 useful。

CN 102428087 B



(I)

1. 一种式 I 的化合物,



其中:

R¹表示:

a) -N(R^{1a})R^{1b},

其中 R^{1a}和 R^{1b}连接在一起,以形成 6 元环,该环包含另外的一个杂原子,且该环任选被一个或多个 B¹基团取代;

b) 单环杂芳基,该单环杂芳基任选被一个或多个选自 B³的取代基取代;或

c) 6 元杂环烷基,该 6 元杂环烷基含有一个或两个杂原子;

R²独立地表示卤素, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, C₁₋₁₂烷基或杂环烷基,其中所述 C₁₋₁₂烷基和杂环烷基任选被一个或多个选自 = O, = S, = N(R^{10a}) 和 E⁶的取代基取代;

R³独立地表示氢, 卤素, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, C₁₋₁₂烷基或杂环烷基,其中所述 C₁₋₁₂烷基和杂环烷基任选被一个或多个选自 = O, = S, = N(R^{10a}) 和 E⁶的取代基取代;

R⁴表示氢, 氯, 溴, 碘, -CN, -C(O)R^{10b}或任选被一个或多个选自 E⁴的取代基取代的甲基,其中 E⁴表示杂芳基或 -OR²⁰;

R⁵表示芳基或杂芳基,两者都任选被一个或多个选自 E⁵的取代基取代;

B¹和 B³独立地表示 C₁₋₆烷基,所述 C₁₋₆烷基任选被一个或多个选自 -N(R²⁰)R²¹, -OR²⁰, -C(=Y)-OR²⁰, -C(=Y)N(R²⁰)R²¹或 -N(R²²)C(=Y)R²¹的取代基取代;

当在此使用时,每个 R^{10a}, R^{11a}和 R^{10b}在每种情况下独立地表示氢, C₁₋₁₂烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基,其中所述 C₁₋₁₂烷基和杂环烷基任选被一个或多个选自 = O, = S, = N(R²⁰) 和 E¹⁰的取代基取代,并且所述芳基和杂芳基任选被一个或多个选自 E¹¹的取代基取代;或

R^{10a}和 R^{11a}中的任意相关一对可以连接在一起以形成 3 至 20 元环,该环任选包含一个或多个杂原子,任选包含一个或多个不饱和键,且该环任选被一个或多个选自 = O, = S, = N(R²⁰) 和 E¹²的取代基取代;

当在此使用时,每个 E⁵, E⁶, E¹⁰, E¹¹和 E¹²在每种情况下独立地表示:

(i) Q⁴;

(ii) C₁₋₁₂烷基,该 C₁₋₁₂烷基任选被一个或多个选自 = O 和 Q⁵的取代基取代;或

任意两个 E⁵, E⁶, E¹⁰, E¹¹或 E¹²基团可以连接在一起,以形成任选含有一个或多个不饱和键的 3 至 12 元环,该环任选被一个或多个选自 = O 和 J¹的取代基取代;

当在此使用时,每个 Q⁴和 Q⁵在每种情况下独立地表示:

卤素, -CN, -NO₂, -N(R²⁰)R²¹, -OR²⁰, -C(=Y)-R²⁰, -C(=Y)-OR²⁰, -C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -OC(=Y)-R²⁰, -OC(=Y)-OR²⁰, -OC(=Y)N(R²⁰)R²¹, -OS(O)₂OR²⁰, -OP(=Y)(OR²⁰)

(OR²¹), -OP(OR²⁰)(OR²¹), -N(R²²)C(=Y)R²¹, -N(R²²)C(=Y)OR²¹, -N(R²²)C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -NR²²S(O)₂R²⁰, -NR²²S(O)₂N(R²⁰)R²¹, -S(O)₂N(R²⁰)R²¹, -SC(=Y)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, C₁₋₆烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中所述C₁₋₆烷基和杂环烷基任选被一个或多个选自=O和J²的取代基取代, 并且所述芳基和杂芳基任选被一个或多个选自J³的取代基取代;

当在此使用时, 每个Y在每种情况下独立地表示=O, =S, =NR²³或=N-CN; 当在此使用时, 每个R²⁰, R²¹, R²²和R²³在每种情况下独立地表示氢, C₁₋₆烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中所述C₁₋₆烷基和杂环烷基任选被一个或多个选自J⁴和=O的取代基取代, 并且所述芳基和杂芳基任选被一个或多个选自J⁵的取代基取代; 或

R²⁰, R²¹和R²²中的任意相关一对可以连接在一起以形成3至20元环, 该环任选含有一个或多个杂原子, 任选含有一个或多个不饱和键, 且该环任选被一个或多个选自J⁶和=O的取代基取代;

当在此使用时, 每个J¹, J², J³, J⁴, J⁵和J⁶在每种情况下独立地表示:

(i) Q⁷;

(ii) C₁₋₆烷基或杂环烷基, 两者均任选被一个或多个选自=O和Q⁸的取代基取代;

当在此使用时, 每个Q⁷和Q⁸在每种情况下独立地表示:

-CN, 卤素, -N(R⁵⁰)R⁵¹, -OR⁵⁰, -C(=Y^a)-R⁵⁰, -C(=Y^a)-OR⁵⁰, -C(=Y^a)N(R⁵⁰)R⁵¹, -N(R⁵²)C(=Y^a)R⁵¹, -NR⁵²S(O)₂R⁵⁰, -S(O)₂R⁵⁰, -SR⁵⁰, -S(O)R⁵⁰或者任选被一个或多个氟原子取代的C₁₋₆烷基;

当在此使用时, 每个Y^a在每种情况下独立地表示=O, =S, =NR⁵³或=N-CN; 当在此使用时, 每个R⁵⁰, R⁵¹, R⁵²和R⁵³在每种情况下独立地表示氢或C₁₋₆烷基, 该C₁₋₆烷基任选被一个或多个选自氟, -OR⁶⁰和-N(R⁶¹)R⁶²的取代基取代; 或

R⁵⁰, R⁵¹和R⁵²中的任意相关一对可以连接在一起以形成3至8元环, 该环任选含有一个或多个杂原子, 任选含有一个或多个不饱和键, 且该环任选被一个或多个选自=O和C₁₋₃烷基的取代基取代;

R⁶⁰, R⁶¹和R⁶²独立地表示氢或任选被一个或多个氟原子取代的C₁₋₆烷基; 或其药用盐,

其中杂环烷基在每次出现时独立地是非芳族3至20元单环或二环杂环烷基, 其中环体系中的原子中的至少一个不是碳;

其中杂芳基在每次出现时独立地是含有一个或多个杂原子的单环、二环或三环5至20元芳族基团, 其中环中的至少一个是芳族的;

其中芳基在每次出现时独立地是C₆₋₂₀芳基。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中:

R¹表示N-吗啉基, 其为未取代的或被一个或多个B¹取代基取代; 并且

R⁵表示杂芳基, 其任选被一个或多个选自E⁵的取代基取代。

3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中: R¹表示-N(R^{1a})R^{1b}, 其中R^{1a}和R^{1b}连接在一起以形成含有另外的氧杂原子的6元环, 该环可以是未取代的, 或可以被一个或多个B¹基团取代; R²表示取代基, 该取代基选自卤素, -CN, -N(R^{10a})R^{11a}, -C(=Y)OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-N(R^{10a})R^{11a}, 任选被一个或多个选自E⁶的取代基取代的C₁₋₆烷基, 和杂环烷基, 该杂环烷基任选被一个或多个选自=O和E⁶的取代基取代; R³表示氢或取代基, 该取代基选自卤素, -CN, -N(R^{10a})R^{11a}, -C(=Y)OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-N(R^{10a})R^{11a}, 任选被一个或多个

个选自 E⁶的取代基取代的 C₁₋₆烷基,和杂环烷基,该杂环烷基任选被一个或多个选自 = 0 和 E⁶的取代基取代;R⁴表示氢,氯,溴,碘或 -CN;R⁵表示芳基或杂芳基,这两种 R⁵基团均任选被一个或多个选自 E⁵的取代基取代;每个 R^{10a},R^{11a}和 R^{10b}独立地表示氢,或任选被一个或多个选自 = 0 和 E¹⁰的取代基取代的 C₁₋₆烷基;或 R^{10a}和 R^{11a}中的任意相关一对可以连接在一起以形成 4 至 8 元环,该 4 至 8 元环任选含有另外的杂原子,且任选被一个或多个选自 = 0 和 E¹²的取代基取代;和 / 或每个 E⁵,E⁶,E¹⁰,E¹¹和 E¹²独立地表示任选被一个或多个选自 = 0 和 Q⁵的取代基取代的 C₁₋₁₂烷基,或每个 E⁵,E⁶,E¹⁰,E¹¹和 E¹²独立地表示 Q⁴。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中每个 Q⁴和 Q⁵独立地表示卤素, -N(R²⁰)R²¹, -OR²⁰, -C(=Y)-OR²⁰, -C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -N(R²²)C(=Y)R²¹, -N(R²²)C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -NR²²S(O)₂R²⁰, -S(O)₂R²⁰和 / 或任选被一个或多个选自 = 0 和 J²的取代基取代的 C₁₋₆烷基;和 / 或每个 R²⁰, R²¹, R²²和 R²³独立地表示氢或任选被一个或多个选自 = 0 和 J⁴的取代基取代的 C₁₋₆烷基;或 R²⁰, R²¹和 R²²中的任意相关一对可以连接在一起以形成 4 至 8 元环,该 4 至 8 元环任选含有另外的杂原子,且任选被一个或多个选自 = 0 和 J⁶的取代基取代。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中:每个 J¹, J², J³, J⁴, J⁵和 J⁶独立地表示任选被一个或多个选自 Q⁸的取代基取代的 C₁₋₆烷基,或者 J¹至 J⁶表示选自 Q⁷的取代基;每个 Q⁷和 Q⁸独立地表示卤素, -N(R⁵⁰)R⁵¹, -OR⁵⁰, -C(=Y^a)-OR⁵⁰, -C(=Y^a)-R⁵⁰, -S(O)₂R⁵⁰或任选被一个或多个氟原子取代的 C₁₋₃烷基;每个 R⁵⁰, R⁵¹, R⁵²和 R⁵³独立地表示氢或任选被一个或多个氟原子取代的 C₁₋₆烷基;和 / 或每个 R⁶⁰, R⁶¹和 R⁶²独立地表示氢或 C₁₋₂烷基。

6. 一种药物制剂,所述药物制剂以与药用佐剂,稀释剂或载体的混合物的形式包含根据权利要求 1 至 5 中任一项所定义的式 I 的化合物,或其药用盐。

7. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所定义的式 I 的化合物,或其药用盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗其中期望和 / 或要求抑制 PI3-K 和 / 或 mTOR 的疾病。

8. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为癌症。

9. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为免疫病症。

10. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为心血管疾病。

11. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为病毒感染。

12. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为炎症。

13. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为代谢 / 内分泌功能紊乱。

14. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为神经性病症。

15. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为阻塞性气道疾病。

16. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为变应性疾病。

17. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为炎性疾病。

18. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为免疫抑制。

19. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为通常与器官移植有关的病症。

20. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为艾滋病相关疾病。

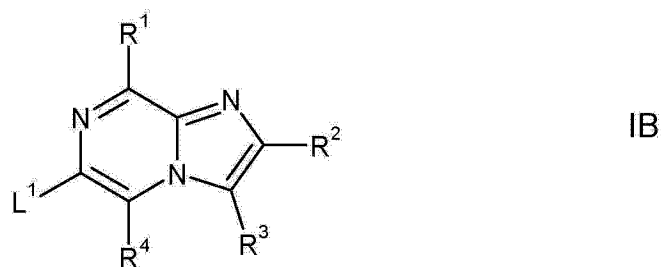
21. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为良性前列腺增生。

22. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为家族性腺瘤病。

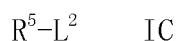
23. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为息肉病。

24. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为神经纤维瘤病。

25. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为银屑病。
26. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为骨病症。
27. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为动脉粥样硬化。
28. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为与动脉粥样硬化有关的脉管平滑细胞增生。
29. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为肺纤维化。
30. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为关节炎肾小球肾炎和术后狭窄。
31. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为再狭窄。
32. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为卒中。
33. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为糖尿病。
34. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为肝肿大。
35. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为阿尔茨海默病。
36. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为囊性纤维化。
37. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为激素相关疾病。
38. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为免疫缺陷症。
39. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为破坏性骨症。
40. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为传染性疾病。
41. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为与细胞死亡相关的病症。
42. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为凝血酶诱导的血小板聚集。
43. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为慢性髓细胞源性白血病。
44. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为肝病。
45. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为牵涉 T 细胞活化的病理免疫病症。
46. 根据权利要求 7 所述的用途,其中所述疾病为中枢神经系统病症。
47. 一种组合产品,所述组合产品包含:
- (A) 根据权利要求 1 至 5 中任一项所定义的式 I 的化合物或其药用盐;和
- (B) 在癌症治疗和 / 或增生疾病的治疗中有用的另一种治疗剂,
- 其中组分 (A) 和 (B) 的每一个以与药用佐剂、稀释剂或载体的混合物形式配制。
48. 一种用于制备根据权利要求 1 所定义的式 I 的化合物的方法,所述方法包括:
- (i) 式 I 的化合物的反应,包括将式 IB 的化合物,



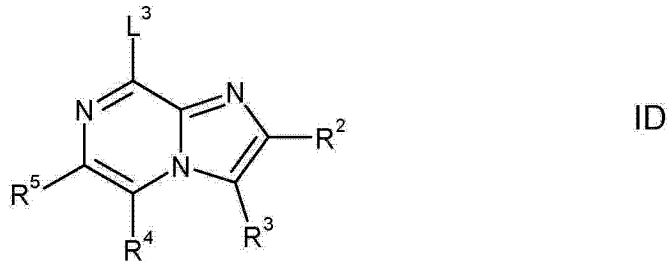
其中 L¹表示碘,溴,氯或磺酸酯基,并且 R¹, R², R³和 R⁴如权利要求 1 所定义,与式 IC 的化合物反应,



其中 L²表示 -B(OH)₂, -B(OR^{wx})₂或 -Sn(R^{wx})₃,其中每一个 R^{wx}独立表示 C₁₋₆烷基,或

在 $-B(OR^{wx})_2$ 的情况下, 各个 R^{wx} 基团可以连接在一起以形成 4- 至 6- 元环状基团, 或 L^2 可表示碘, 溴或氯, 条件是 L^1 和 L^2 是相互一致的, 并且 R^5 如权利要求 1 所定义;

(ii) 将式 ID 的化合物,

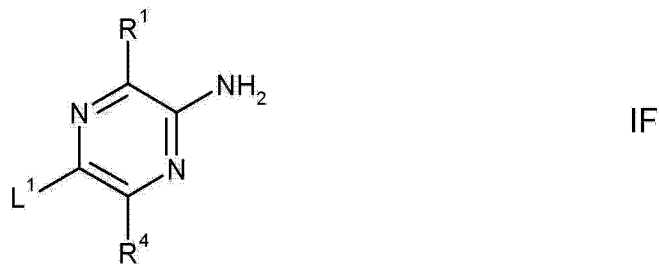


其中, L^3 表示碘, 溴, 氯或磺酸酯基, 且 R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 如权利要求 1 所定义, 与式 IE 的化合物反应,

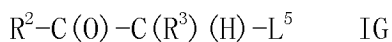


其中, L^4 表示 $-B(OH)_2$, $-B(OR^{wx})_2$ 或 $-Sn(R^{wx})_3$, 其中每一个 R^{wx} 独立表示 C_{1-6} 烷基, 或在 $-B(OR^{wx})_2$ 的情况下, 各个 R^{wx} 基团可以连接在一起以形成 4- 至 6- 元环状基团, 或 L^4 可表示碘, 溴或氯, 条件是 L^3 和 L^4 是相互一致的, 或, 在 R^1 表示 $-N(R^{1a})R^{1b}$ 的情况下, L^4 可以表示氢, 且 R^1 如权利要求 1 所定义;

(iii) 将式 IF 的化合物,

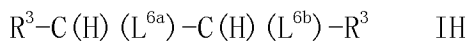


其中 R^1 和 R^4 如权利要求 1 所定义, 且 L^1 表示碘, 溴, 氯或磺酸酯基, 与式 IG 的化合物反应,



其中 L^5 表示碘, 溴, 氯或磺酸酯基, 且 R^2 和 R^3 如权利要求 1 所定义, 之后与如上所定义的式 IC 的化合物反应;

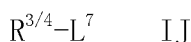
(iv) 将如上所定义但是其中 L^1 被 R^5 基团代替且 R^5 如权利要求 1 所定义的式 IF 的化合物与式 IH 的化合物反应,



其中 L^{6a} 和 L^{6b} 独立地表示苯并三唑基, 且每个 R^3 如权利要求 1 所定义;

(v) 对于其中 R^3 或 R^4 表示溴, 碘或氯的式 I 的化合物, 将其中 R^3 或 R^4 表示氢的式 I 的相应化合物与作为卤化物离子源的试剂反应;

(vi) 对于其中 R^3 或 R^4 表示不同于氢或卤素的取代基的式 I 的化合物, 将其中 R^3 或 R^4 表示溴, 氯或碘的式 I 的相应化合物与式 IJ 的化合物反应,



其中 $R^{3/4}$ 表示 R^3 或 R^4 , 且 L^7 表示 $-B(OH)_2$, $-B(OR^{wx})_2$ 或 $-Sn(R^{wx})_3$, 其中每一个 R^{wx} 独立表示 C_{1-6} 烷基, 或在 $-B(OR^{wx})_2$ 的情况下, 各个 R^{wx} 基团可以连接在一起以形成 4- 至 6- 元环

状基团,或 L^7 可表示碘,溴或氯,条件是 L^7 和其中 R^3 或 R^4 表示溴,氯或碘的式 I 的相应化合物中的 R^3 或 R^4 是相互一致的。

49. 一种用于制备根据权利要求 6 所定义的药物制剂的方法,所述方法包括将根据权利要求 1 至 5 中任一项所定义的式 I 的化合物或其药用盐与药用佐剂、稀释剂或载体进行联合。

50. 一种用于制备根据权利要求 47 所定义的组合产品的方法,所述方法包括将根据权利要求 1 至 5 中任一项所定义的式 I 的化合物或其药用盐与在癌症和 / 或增生疾病的治疗中有用的另一种治疗剂和至少一种药用佐剂,稀释剂或载体进行联合。

用作激酶抑制剂的咪唑并吡嗪类化合物

发明领域

[0001] 本发明涉及新的药用化合物,所述化合物用作蛋白或脂质激酶的抑制剂(例如,磷酸肌醇 3'-OH 激酶(PI3 激酶)家族,尤其是 PI3KI 类亚型种类的抑制剂,或哺乳动物的瑞帕霉素靶抑制剂(mTOR))。所述化合物具有治疗疾病如癌症的潜在效用。本发明还涉及这些化合物作为药剂的用途,这些化合物在哺乳动物细胞的体外,原位和体内诊断或治疗(或相关的病理状况)的用途,含有它们的药物组合物,以及用于它们的制备的合成路线。

[0002] 发明背景

[0003] 蛋白激酶(PK)的功能障碍是众多疾病的特点。人类癌症中涉及的癌基因和原癌基因的大部分对PK进行编码。PK的增强的活性还牵涉许多非恶性疾病,例如良性前列腺增生、家族性腺瘤病、息肉病、神经纤维瘤病、银屑病、与动脉粥样硬化有关的脉管平滑细胞增生、肺纤维化、关节炎肾小球肾炎和术后狭窄与再狭窄。PK还牵涉炎症病症并且牵涉病毒和寄生物的增殖。PK还可以在神经变性障碍的发病机制和发展中起主要作用。

[0004] 关于PKs功能障碍或不规律的一般参考,参见例如,化学生物学当前观点(Current Opinion in Chemical Biology)1999,3,459-465。

[0005] 磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)是一族脂质和丝氨酸/苏氨酸激酶,其催化膜脂磷脂酰肌醇(PI)在肌醇环的3'-OH上磷酸化,以产生磷酸肌醇-3-磷酸酯(PIP),磷酸肌醇-3,4-二磷酸酯(PIP₂)和磷酸肌醇-3,4,5-三磷酸酯(PIP₃),它们作为各种细胞内信号传导蛋白的募集位点,所述信号传导蛋白进而形成信号传导复合物以将胞外信号中继至质膜的胞质侧。这些3'-磷酸肌醇亚型在细胞内的信号转导通路中作为第二信使(参见例如:Vanhaesebroeck等的Trends Biochem. Sci. 2287,267-72(1997);Leslie等的Chem. Rev. 101(8),2365-80(2001)(2001);Katso等的Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 17,615-75(2001);和Toker等的Cell. Mol. Life Sci. 59(5),761-79(2002))。

[0006] 按其催化亚基分类的多个PI3K亚型,其由相应调节亚基进行的调节,表达模式以及信号传导特定的功能(p110 α , β , δ , γ)执行该酶反应(Vanhaesebroeck和Katso等Exp. Cell. Res. 25(1),.239-54(1999),2001,见上文)。

[0007] 密切相关的亚型p110 α 和 β 被遍在表达,而 δ 和 γ 则更特定地在造血细胞系统,平滑肌细胞,肌细胞和内皮细胞中表达(参见例如Vanhaesebroeck等Trends Biochem. Sci. 22(7),.267-72(1997))。其表达还可以根据细胞、组织类型和刺激以及疾病进程(context)以一种可诱导的方式进行调节。蛋白表达的诱导性(inductibility)包括蛋白质合成和蛋白质稳定,其部分是由与调节亚基的结合来调节的。

[0008] 到目前为止,已确定8种哺乳动物PI3K,包括四个I类PI3K。Ia类包括PI3K α , PI3K β 和PI3K δ 。所有Ia类酶均为异源二聚体复合物,包含与SH2结构域结合的催化亚基(P110 α , P110 β 或P110 δ),所述结构域包含p85衔接子亚基。Ia类PI3K通过酪氨酸激酶信号传导被激活,参与细胞增殖和存活。PI3K α 和PI3K β 也被认为与多种人类癌症中的肿瘤发生有关。因此,PI3K α 和PI3K β 的药理学抑制剂可用于治疗各种类型的癌症。

[0009] PI3K γ ,唯一的Ib类PI3K成员,其由与p110调节亚基结合的催化亚基p110 γ 组

成。PI3K γ 由 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 通过与异源三聚体 G 蛋白的 $\beta \gamma$ 亚基结合进行调节。PI3K γ 主要在造血细胞和心肌细胞中表达,并与炎症和肥大细胞功能有关。因此,PI3K γ 的药理抑制剂可用于治疗各种炎症性疾病,变态反应和心血管疾病。

[0010] 这些观察结果表明,磷酸肌醇-3-激酶以及该信号传导通路的上游和下游组分的失调是与人类癌症和增生疾病相关的最常见失调之一(参见例如 Parsons 等, Nature 436 : 792(2005); Hennessey 等, Nature Rev. Drug Discovery 4 : 988-1004(2005)。

[0011] 哺乳动物的瑞帕霉素标靶 (mTOR) 又名 FK506 结合蛋白 12- 瑞帕霉素结合蛋白 1 (FRAP1) 是一种在人类中由 FRAP1 基因编码的蛋白质。mTOR 是一种丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶,其调节细胞生长,细胞增殖,细胞运动,细胞存活,蛋白质合成和转录。相信 mTOR 的抑制可用于治疗多种疾病 / 病症,例如癌症(例如如 Easton 等, (2006), " mTOR and cancer therapy ", Oncogene 25 (48) : 第 6436-46 页所述)。

[0012] 不应当必然将本说明书中的明显之前出版的文件的罗列或讨论作为是对如下内容的承认:该文件是现有技术的一部分或是普通常识。

[0013] 国际专利申请 W0 99/64401 和 W002/10140 都公开了可用作生长抑素受体激动剂或拮抗剂的化合物。这些文件并未主要涉及咪唑并吡嗪类化合物。

[0014] 国际专利申请 W02007/028051 和 W02008/156614 中公开了用作激酶抑制剂的咪唑并吡嗪化合物。国际专利申请 W02009/007029 公开了可以用于血液病治疗的各种化合物。然而,这些文件均未主要涉及 8 位被环状基团取代的咪唑并吡嗪化合物。

[0015] 国际专利申请 W0 2004/072080 和 W02004/072081 均公开了多种咪唑并吡嗪化合物,其可用作 HSP90 复合物的调节剂或特定蛋白激酶的调节剂。国际专利申请 W002/060492 也公开了多种咪唑并吡嗪化合物,其可用作特定蛋白激酶 (JAK 激酶) 的抑制剂。但是,所有的这些文件均未主要涉及 2 位, 3 位和 5 位未取代的咪唑并吡嗪化合物。

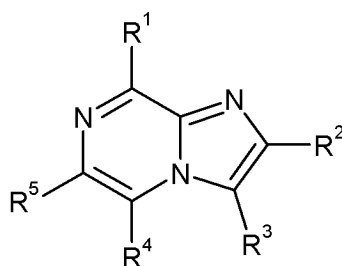
[0016] 国际专利申请 W02004/022562 公开了多种可用作激酶活性调节剂的咪唑并吡嗪化合物。然而,该文件主要涉及 8 位被含芳香环的氨基取代的咪唑并吡嗪化合物和 / 或 2 位, 3 位和 4 位未取代的咪唑并吡嗪化合物。

[0017] 国际专利申请 W002/062800 公开了多种用作促肾上腺皮质激素释放因子受体拮抗剂的化合物。国际专利申请 W088/04298 也公开了药用的若干化合物。然而,这些文件均未主要涉及 6 位被芳香基团取代的咪唑并吡嗪化合物和 / 或涉及 2 位, 3 位和 4 位未取代的咪唑并吡嗪化合物。

发明内容

[0018] 根据本发明,提供一种式 I 的化合物,

[0019]



I

[0020] 其中：

[0021] R^1 表示：

[0022] a) $-N(R^{1a})R^{1b}$ ，

[0023] 其中 R^{1a} 和 R^{1b} 连接在一起，以与它们必须连接的氮原子一起形成 5 至 7 元环，该环任选包含另外的一个或两个杂原子（例如选自氮，氧和硫），任选含有一个或两个双键，且该环任选被一个或多个选自 $=O$ 和 B^1 的取代基取代；

[0024] b) 杂环烷基（例如 3 至 7 元）（通过碳原子与所需的咪唑并吡嗪连接），该杂环烷基任选被一个或多个选自 $=O$ 和 B^2 的取代基取代；

[0025] c) 单环杂芳基，该单环杂芳基任选被一个或多个选自 B^3 的取代基取代； R^2 和 R^3 独立地表示：

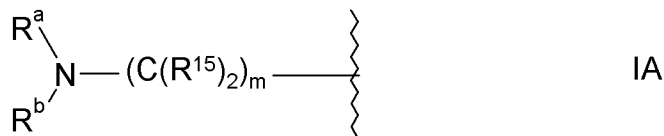
[0026] (i) 氢；

[0027] (ii) Q^1 ；

[0028] (iii) C_{1-12} 烷基，该 C_{1-12} 烷基任选被一个或多个选自 $=O$ ， $=S$ ， $=N(R^{10a})$ 和 Q^2 的取代基取代；或

[0029] R^2 或 R^3 可以表示式 IA 的片段，

[0030]



[0031] m 表示 0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6；

[0032] 每个 R^{15} 表示氢，卤素（例如氟）或 C_{1-6} 烷基，该 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个选自 E^1 的取代基取代；或

[0033] 两个 R^{15} 基团可以连接在一起，从而（与那些 R^{15} 基团必须连接的所需碳原子一起）形成 3 至 6 元（螺环）环，该环任选包含一个或多个双键，且任选包含另外的选自氮、硫和氧的杂原子，且该环任选被一个或多个选自 E^2 的取代基取代；

[0034] R^a 和 R^b 连接在一起，从而与它们必须连接的所需氮原子一起形成第一 3 至 7 元环状基团，该环状基团任选含有一个另外的选自氮、硫和氧的杂原子，且该环：

[0035] (a) 与第二环稠合，该第二环是含有 1 至 4 个选自氧、硫和氮（优选氧和氮）中的杂原子的 3 至 7 元饱和杂环烷基，3 至 12 元饱和碳环，或不饱和 5 至 12 元碳环或杂环（其中杂原子优选选自硫，特别是氮和氧）；

[0036] (b) 包含连接基团 $-(C(R^x)_2)_p-$ 和 / 或 $-(C(R^x)_2)_r-O-(C(R^x)_2)_s-$ （其中 p 为 1 或 2； r 为 0 或 1； s 为 0 或 1；且每个 R^x 独立地表示氢或 C_{1-6} 烷基），所述连接基团将所述第一 3 至 7 元环的任意两个不相邻原子连接在一起（即，形成桥连结构）；或

[0037] (c) 包含第二环，该第二环是 3 至 12 元饱和碳环或含有 1 至 4 个选自氧和氮的杂原子的 3 至 7 元饱和杂环烷基，且该第二环与所述第一环通过两个环共有的单个碳原子连接在一起（即，形成螺环），

[0038] 所有通过 R^a 和 R^b 的连接而限定的环状基团任选被一个或多个选自 $=O$ 和 E^3 的取代基取代；

[0039] R^4 表示氢或取代基，该取代基选自卤素， $-CN$ ， $-OR^{10b}$ ， $-N(R^{10b})R^{11b}$ ， $-C(O)N(R^{10b})$

R^{11b} , $-C(O)R^{10b}$, C_{1-6} 烷基和杂环烷基(例如 3 至 7 元杂环烷基),后两种基团任选被一个或多个选自 E^4 和 $=O$ 的取代基取代;

[0040] 但是,其中 R^2 , R^3 和 R^4 中的至少一个表示不同于氢的取代基;

[0041] R^5 表示芳基或杂芳基(两者都任选被一个或多个选自 E^5 的取代基取代);

[0042] 当在此使用时,每个 Q^1 和 Q^2 在每种情况下独立地表示:

[0043] 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-OR^{10a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)-OR^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-OC(=Y)-R^{10a}$, $-OC(=Y)-OR^{10a}$, $-OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-OS(O)_2OR^{10a}$, $-OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a})$, $-OP(OR^{10a})(OR^{11a})$, $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$, $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-SC(=Y)R^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)R^{10a}$, C_{1-12} 烷基,杂环烷基(这后两种基团任选被一个或多个选自 $=O$, $=S$, $=N(R^{10a})$ 和 E^6 的取代基取代),芳基或杂芳基(这后两种基团任选被一个或多个选自 E^7 的取代基取代);

[0044] 每个 B^1 , B^2 和 B^3 独立地表示卤素, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-OR^{10a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)-OR^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$, $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-SC(=Y)R^{10a}$, $-SC(=Y)OR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, C_{1-12} 烷基,杂环烷基(这后两种基团任选被一个或多个选自 $=O$ 和 E^8 的取代基取代),芳基或杂芳基(这后两种基团任选被一个或多个选自 E^9 的取代基取代);

[0045] 或,当与同一碳原子连接(从而形成螺环)时,任意两个 B^1 取代基可以连接在一起,以形成任选包含一个或多个(例如 1 至 3 个)杂原子(优选选自硫,氧和氮)的 3 至 12 元(例如 3 至 6 元)环,该环任选含有一个或多个(例如 1 至 3 个)双键,且该环本身任选被一个或多个选自卤素, $=O$ 和 C_{1-3} 烷基的取代基取代,所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个氟原子取代;

[0046] 当在此使用时,每个 R^{10a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{10b} , R^{11b} 和 R^{12b} 在每种情况下独立地表示氢, C_{1-12} 烷基,杂环烷基(这后两种基团任选被一个或多个选自 $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$ 和 E^{10} 的取代基取代),芳基或杂芳基(这后两种基团任选被一个或多个选自 E^{11} 的取代基取代);或

[0047] R^{10a} , R^{11a} 和 R^{12a} 中的任意相关一对(例如,当连接至同一原子时,相邻原子(即 1, 2-位关系)或当连接至相距 2 个原子的原子时,即 1, 3-位关系)和/或任意一对 R^{10b} 和 R^{11b} 可以连接在一起以(例如与它们可连接的所需氮原子一起)形成 4 至 20(例如 4 至 12)元环,该环任选包含一个或多个杂原子(例如,除了已经存在的那些杂原子以外,例如选自氧,氮和硫的一个或多个杂原子),任选包含一个或多个不饱和键(优选地,双键),且该环任选被一个或多个选自 $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$ 和 E^{12} 的取代基取代;

[0048] 当在此使用时,每个 E^1 , E^2 , E^3 , E^4 , E^5 , E^6 , E^7 , E^8 , E^9 , E^{10} , E^{11} 和 E^{12} 在每种情况下独立地表示:

[0049] (i) Q^4 ;

[0050] (ii) C_{1-12} 烷基,该 C_{1-12} 烷基任选被一个或多个选自 $=O$ 和 Q^5 的取代基取代;或

[0051] 任意两个 E^1 , E^2 , E^3 , E^4 , E^5 , E^6 , E^7 , E^8 , E^9 , E^{10} , E^{11} 或 E^{12} 基团(例如,如当它们连接至同一或相邻的碳原子上时,在 C_{1-12} 烷基上,或如当连接至相邻碳原子上时,在芳基上)可以连接在一起以形成任选含有一个或多个(例如 1 至 3 个)不饱和键(优选双键)的 3 至 12

元环,该环任选被一个或多个选自=O和 J^1 的取代基取代;

[0052] 当在此使用时,每个 Q^4 和 Q^5 在每种情况下独立地表示:

[0053] 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{Y})-\text{R}^{20}$, $-\text{C}(=\text{Y})-\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$, $-\text{OC}(=\text{Y})-\text{R}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{Y})-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^{20}$, $-\text{OP}(=\text{Y})(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{21})$, $-\text{OP}(\text{OR}^{20})(\text{OR}^{21})$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(=\text{Y})\text{OR}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{22}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{22}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$, $-\text{SC}(=\text{Y})\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{20}$, C_{1-6} 烷基, 杂环烷基(这后两种基团任选被一个或多个选自=O和 J^2 的取代基取代), 芳基或杂芳基(这后两种基团任选被一个或多个选自 J^3 的取代基取代);

[0054] 当在此使用时,每个Y在每种情况下独立地表示=O, =S, = NR^{23} 或= N-CN ;

[0055] 当在此使用时,每个 R^{20} , R^{21} , R^{22} 和 R^{23} 在每种情况下独立地表示氢, C_{1-6} 烷基, 杂环烷基(这后两种基团任选被一个或多个选自 J^4 和=O的取代基取代), 芳基或杂芳基(这后两种基团任选被一个或多个选自 J^5 的取代基取代);或

[0056] R^{20} , R^{21} 和 R^{22} 中的任意相关一对可以(例如,当连接至同一原子时,相邻原子(即1,2-位关系)或当连接至相距2个原子的原子时,即1,3-位关系)连接在一起以(例如与它们可以连接的所需氮原子一起)形成4至20(例如4至12)元环,该环任选含有一个或多个杂原子(例如,除了可能已经存在的那些杂原子以外,例如选自氧,氮和硫的一个或多个杂原子),任选含有一个或多个不饱和键(优选双键),且该环任选被一个或多个选自 J^6 和=O的取代基取代;

[0057] 当在此使用时,每个 J^1 , J^2 , J^3 , J^4 , J^5 和 J^6 在每种情况下独立地表示:

[0058] (i) Q^7 ;

[0059] (ii) C_{1-6} 烷基或杂环烷基,两者均任选被一个或多个选自=O和 Q^8 的取代基取代;

[0060] 当在此使用时,每个 Q^7 和 Q^8 在每种情况下独立地表示:

[0061] $-\text{CN}$,或优选地,卤素, $-\text{N}(\text{R}^{50})\text{R}^{51}$, $-\text{OR}^{50}$, $-\text{C}(=\text{Y}^a)-\text{R}^{50}$, $-\text{C}(=\text{Y}^a)-\text{OR}^{50}$, $-\text{C}(=\text{Y}^a)\text{N}(\text{R}^{50})\text{R}^{51}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})\text{C}(=\text{Y}^a)\text{R}^{51}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{50}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{50}$, $-\text{SR}^{50}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{50}$ 或者任选被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基;

[0062] 当在此使用时,每个 Y^a 在每种情况下独立地表示=O, =S, = NR^{53} 或= N-CN ;

[0063] 当在此使用时,每个 R^{50} , R^{51} , R^{52} 和 R^{53} 在每种情况下独立地表示氢或 C_{1-6} 烷基,该 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个选自氟, $-\text{OR}^{60}$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{61})\text{R}^{62}$ 的取代基取代;或

[0064] R^{50} , R^{51} 和 R^{52} 中的任意相关一对可以(例如当连接至同一或相邻原子时)连接在一起以形成3至8元环,该环任选含有一个或多个杂原子(例如,除了可能已经存在的那些杂原子以外,例如选自氧,氮和硫的多个杂原子),任选含有一个或多个不饱和键(优选双键),且该环任选被一个或多个选自=O和 C_{1-3} 烷基的取代基取代;

[0065] R^{60} , R^{61} 和 R^{62} 独立地表示氢或任选被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基;

[0066] 或其药用酯,酰胺,溶剂化物或盐。

[0067] 以下将所述化合物、酯、酰胺、溶剂化物和盐称为“本发明化合物”。

[0068] 药用盐包括酸加成盐和碱加成盐。这种盐可以通过常规手段形成,例如通过游离酸或游离碱形式的式I化合物与1当量以上的适当的酸或碱的反应,该反应任选在溶剂中,或在其中所述盐不可溶的介质中,随后使用标准技术(例如,在真空中,通过冻干或通过过滤)移除所述溶剂或所述介质。盐还可以通过例如使用合适的离子交换树脂将盐形式的本

发明化合物的抗衡离子与另一种抗衡离子交换而制备。

[0069] 通过“其药用酯、酰胺、溶剂化物或盐”，本发明人包括药用酯或酰胺的盐，以及药用酯、酰胺或盐的溶剂化物。例如，可以提及药用酯和酰胺，例如在本文中定义的那些，以及药用溶剂化物或盐。

[0070] 本发明化合物的药用酯和酰胺也被包括在本发明的范围之内。本发明化合物的药用酯和酰胺可从具有被转化成适当的酯或酰胺的适当的基团例如酸基的相应化合物形成。例如，可以提及的（本发明化合物的羧酸的）药用酯包括任选被取代的 C₁₋₆烷基，C₅₋₁₀芳基和 / 或 C₅₋₁₀芳基 - C₁₋₆烷基 - 酯。可以提及的（本发明化合物的羧酸的）药用酰胺包括式 -C(O)N(R^{z1})R^{z2}的那些，其中 R^{z1}和 R^{z2}独立表示任选被取代的 C₁₋₆烷基，C₅₋₁₀芳基，或 C₅₋₁₀芳基 - C₁₋₆亚烷基 -。优选地，在这种药用酯和酰胺的上下文中可以提及的 C₁₋₆烷基不是环状的，例如是直链和 / 或支链的。

[0071] 可以提及的本发明的另外的化合物包括氨基甲酸酯，酰胺基或脲基衍生物，例如现有氨基官能团的这样的衍生物。

[0072] 因此，为了本发明的目的，本发明的化合物的前药也被包括在本发明范围之内。

[0073] 本发明的有关化合物的术语“前药”包括任何这样的化合物，所述化合物在口服或肠胃外给药以后被体内代谢，从而以在实验上可检测到的量并且在预定时间内（例如，在介于 6 至 24 小时之间的剂量给药间隔内（即每日一至四次））形成所述化合物。为了避免疑义，术语“肠胃外”给药包括除口服给药以外的所有给药形式。

[0074] 本发明化合物的前药可以通过修饰所述化合物上存在的官能团而制备，使得当将这种前药给药于哺乳动物受试者时，在体内断开所述修饰。该修饰典型通过合成具有前药取代基的母体化合物而实现。前药包括这样的本发明化合物，其中本发明化合物中的羟基，氨基，硫氢基，羧基或羰基与任何基团结合，所述基团可以在体内被断开以分别再生成游离的羟基，氨基，硫氢基，羧基或羰基。

[0075] 前药的实例包括但不限于羟基官能团的酯和氨基甲酸酯，羧基官能团的酯基，N- 酰基衍生物和 N- 曼尼希碱。关于前药的一般信息可以例如在 Bundegaard, H. “前药设计 (Design of prodrugs)” 第 1-92 页, Elsevier, 纽约 - 牛津 (1985) 中找到。

[0076] 本发明化合物可以含有双键并且因而可以作为关于每一个单独双键的 E (反式 (entgegen)) 和 Z (顺式 (zusammen)) 几何异构体存在。位置异构体也包含在本发明化合物范围内。所有这样的异构体（例如，若本发明化合物包含双键或稠环，则包括顺式和反式形式）及其混合物都包括在本发明的范围之内（例如，单独的位置异构体和位置异构体混合物都可以包含在本发明范围内）。

[0077] 本发明化合物还可以表现出互变异构。所有的互变异构形式（或互变异构体）及其混合物都包括在本发明的范围之内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可以通过低能屏障互变的不同能量的结构异构体。例如，质子异构体（又称质子转移互变异构体）包括经由质子迁移的互变，如酮 - 烯醇和亚胺 - 烯胺异构。价异构体包括部分成键电子重排带来的互变。

[0078] 本发明化合物还可以含有一个或多个不对称碳原子并且因此可以表现出旋光和 / 或非对映异构。可以使用常规技术如色谱法或分级结晶将非对映异构体分离。通过使用常规技术例如分级结晶或 HPLC 技术将化合物的外消旋或其它混合物分离，可以分离各种

立体异构体。备选地,所需的旋光异构体可以通过全部处于技术人员已知的条件下的下列方法制备:将适当的旋光活性起始材料在不引起外消旋化或差向异构化的条件下反应(即‘手性池(chiral pool)’方法);将合适的起始材料与‘手性辅助剂’反应,所述‘手性辅助剂’可以随后在合适的阶段移除;通过衍生(即拆分,包括动态拆分),例如使用纯手性酸进行,随后通过常规手段如色谱法将非对映衍生物分离;或通过与适当的手性试剂或手性催化剂反应。

[0079] 所有立体异构体(包括但不限于非对映异构体,对映异构体和阻转异构体)及其混合物(如外消旋混合物)都包含在本发明的范围内。

[0080] 在此处所示的结构中,当不指定任何特定手性原子的立体化学时,那么所有的立体异构体都被预期且包括在本发明的化合物中。当通过表示具体构象的楔形实线或虚线指定了立体化学时,那么就指定并定义了该所述立体异构体。

[0081] 本发明的化合物可以非溶剂化的形式存在,也可以与药用溶剂,例如水、乙醇之类的溶剂化的形式存在,且本发明意在既包括溶剂化形式也包括非溶剂化形式。

[0082] 本发明还包括本发明化合物的同位素标记化合物,这些同位素标记化合物与本发明中所述的那些化合物相同,但实际上有一个或多个原子被其原子质量或质量数不同于在自然界常见(或在自然界中发现的储量最丰富)的原子质量或者质量数的原子代替。此处指定的任何特定的原子或元素的所有同位素均被预期在本发明的化合物的范围内。可以结合到本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,例如²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I 和 ¹²⁵I。本发明的某些同位素标记化合物(如³H 和 ¹⁴C 标记的那些)可用作化合物以及底物组织分布检测。可利用氚(³H) 和碳-14(¹⁴C) 同位素易于制备和容易检测的性质。此外,诸如氘(即²H) 的较重同位素的取代可能会由于其更大的代谢稳定性(例如,体内半衰期增长或用量需求减少)带来一定的治疗上的优势并因此可能在某些情况下是优选的。正电子发射同位素诸如¹⁵O, ¹³N, ¹¹C 和 ¹⁸F 可用于正电子发射断层扫描(PET) 研究以检测底物受体占据情况。本发明的同位素标记化合物基本上可依照与下文方案 1 中和/或实施例中公开的那些相类似的过程制备,用同位素标记试剂替换非同位素标记试剂即可。

[0083] 除非另外说明,本文中定义的 C_{1-q} 烷基(其中 q 是范围的上限)可以是直链的,或当存在足够数量(即最少 2 个或 3 个,合适时)的碳原子时是支链的,和/或环状(从而形成 C_{3-q} 环烷基)。该环烷基可为单环或双环且可进一步桥连。此外,当有足够数量(即最少 4 个)的碳原子时,该基团也可为部分环状。该烷基还可为饱和的,或当有足够数量(即最少两个)的碳原子时,为不饱和的(形成,例如, C_{2-q} 烯基或 C_{2-q} 炔基)。

[0084] 除非另外规定,本文所定义的术语 C_{1-q} 亚烷基(其中 q 为范围的上限)可以是直链的或,当有足够数量的碳原子时,为饱和或不饱和的(从而形成,例如,亚烯基或亚炔基连接基团)。然而,该 C_{1-q} 亚烷基不可为支链的。

[0085] 可以特别提及的 C_{3-q} 环烷基(其中 q 是范围的上限)可以是单环的或二环的烷基,所述环烷基还可以是桥接的(从而形成例如稠环体系,例如三稠合环烷基)。这些环烷基可以是饱和的或不饱和的,其含有一个或多个双键(从而形成例如环烯基)。取代基可以在环烷基上的任何一个点上连接。此外,在存在足够数量(即最少 4 个)的情况下,这样的环烷基还可以是部分环状的。

[0086] 术语“卤素”，当在本文中使用时，优选地包括氟、氯、溴和碘。

[0087] 可以提及的杂环烷基包括非芳族单环和二环杂环烷基，其中环体系中的原子中的至少一个（例如 1 至 4 个）不是碳（即为杂原子），并且其中环体系中的原子总数在 3 个至 20 个之间（例如，在 3 个至 10 个之间，例如在 3 个至 8 个之间，诸如 5 至 8）。这种杂环烷基还可以是桥接的。此外，这种杂环烷基可以是饱和的或不饱和的，其含有一个或多个双键和 / 或三键，从而形成例如 C_{2-q} 杂环烯基（其中 q 为范围的上限）。可以提及的 C_{2-q} 杂环烷基包括 7-氮杂二环 [2.2.1] 庚基，6-氮杂二环 [3.1.1] 庚基，6-氮杂二环 [3.2.1]-辛基，8-氮杂二环-[3.2.1] 辛基，吡丙啉基，氮杂环丁基，二氢吡喃基，二氢吡啶基，二氢吡咯基（包括 2,5-二氢吡咯基），二氧戊环基（包括 1,3-二氧戊环基），二噁烷基（包括 1,3-二噁烷基和 1,4-二噁烷基），二噻烷基（包括 1,4-二噻烷基），二硫戊环基（包括 1,3-二硫戊环基），咪唑烷基，咪唑啉基，吗啉基，7-氧杂二环 [2.2.1] 庚基，6-氧杂二环-[3.2.1] 辛基，氧杂环丁基，环氧乙基，哌嗪基，哌啶基，吡喃基，吡啶烷基，吡咯烷酮基，吡咯烷基，吡咯啉基，奎宁环基，环丁砜基，3-环丁烯砜基，四氢吡喃基，四氢呋喃基，四氢吡啶基（例如 1,2,3,4-四氢吡啶基和 1,2,3,6-四氢吡啶基），硫杂环丁基 (thietanyl)，硫杂环丙烷基，四氢噻吩基 (thiolanyl)，硫代吗啉基，三噻烷基（包括 1,3,5-三噻烷基），托烷基等。在适当的情况下，杂环烷基上的取代基可以位于包括杂原子的环体系中的任何原子上。杂环烷基的结合点可以经由包括（在适当的情况下）杂原子（例如氮原子）的环体系中的任何原子，或在可以作为环体系的一部分存在的任何稠合碳环状环上的原子。杂环烷基还可以处于 N- 或 S- 氧化形式。本文提及的杂环烷基可以定义为特别是单环或二环。

[0088] 为了避免疑义，术语“二环的”（例如，当在杂环烷基的上下文中使用时）是指其中二环体系的第二个环在第一个环的两个邻接原子之间形成的基团。术语“桥接的”（例如，当在环烷基或杂环烷基的上下文中使用时）是指其中通过亚烷基或亚杂烷基链（如适当的）将两个非邻接原子连接的单环或二环基团。

[0089] 可以提及的芳基包括 C_{6-20} 芳基，诸如 C_{6-12} （例如 C_{6-10} ）芳基。这种基团可以是单环的、二环的或三环的，并且具有 6 至 12 个（例如 6 至 10 个）环碳原子，其中至少一个环是芳族的。 C_{6-10} 芳基包括苯基，萘基等，例如 1,2,3,4-四氢萘基。芳基的结合点可以经由环体系的任何原子。例如，当芳基为多环时，结合点可经由包含非芳环原子的原子。然而，当芳基为多环的（例如二环的或三环的）时，它们优选经由芳环与分子的剩余部分连接。

[0090] 除非另外规定，术语“杂芳基”当在本文中使用时是指含有一个或多个优选选自 N、O 和 S 的杂原子（例如 1 至 4 个杂原子）的芳基。杂芳基包括具有 5 至 20 个成员（例如 5 至 10 个）并且可以是单环的、二环的或三环的那些，条件是环中的至少一个是芳族的（从而形成例如单-、二-或三环的杂芳基）。当杂芳基为多环的时，结合点可以是经由包含非芳环原子的原子。然而，当杂芳基多环的（例如为二环的或三环的）时，它们优选经由芳环与分子的剩余部分连接。可以提及的杂芳基包括 3,4-二氢-1H-异喹啉基，1,3-二氢异喹啉基，1,3-二氢异喹啉基（例如，3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基，1,3-二氢异喹啉-2-基，1,3-二氢异喹啉-2-基；即经由非芳香环连接的杂芳基），或，优选地，吡啶基，苯并咪唑基，苯并二噁烷基，苯并二噁庚英基 (benzodioxepinyl)，苯并间二氧杂环戊烯基（包括 1,3-苯并间二氧杂环戊烯基），苯并呋喃基，苯并呋喃基，苯并噻二唑基（包括 2,1,3-苯并噻二唑基），苯并噻唑基，苯并噻二唑基（包括 2,1,3-苯并噻二唑基），苯并噻嗪基（包括 3,4-二

氢-2H-1,4-苯并噁嗪基), 苯并噁唑基, 苯并吗啉基, 苯并硒二唑基(包括2,1,3-苯并硒二唑基), 苯并噻吩基, 呋唑基, 苯并二氢吡喃基, 肉啉基, 呋喃基, 咪唑基, 咪唑并[1,2-a]吡啶基, 吡啶基, 二氢吡啶基, 吡啶基, 异苯并呋喃基, 异苯并二氢吡喃基, 异二氢吡啶基, 异吡啶基, 异喹啉基, 异噻唑基(isothiazoliyl), 异硫代苯并二氢吡喃基, 异噁唑基, 二氮杂萘基(包括1,6-二氮杂萘基或, 优选地, 1,5-二氮杂萘基和1,8-二氮杂萘基), 二噁唑基(包括1,2,3-噁二唑基, 1,2,4-噁二唑基和1,3,4-噁二唑基), 噁唑基, 吩嗪基, 吩噻嗪基, 二氮杂萘基, 蝶啶基, 嘌呤基, 吡喃基, 吡嗪基, 吡啶基, 哒嗪基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡咯基, 喹啉基, 喹啉基, 喹啉基, 喹啉基, 四氢异喹啉基(包括1,2,3,4-四氢异喹啉基和5,6,7,8-四氢异喹啉基), 四氢喹啉基(包括1,2,3,4-四氢喹啉基和5,6,7,8-四氢喹啉基), 四唑基, 噻二唑基(包括1,2,3-噻二唑基, 1,2,4-噻二唑基和1,3,4-噻二唑基), 噻唑基, 硫代苯并二氢吡喃基, 噻吩基(thiophenetyl), 噻吩基(thienyl), 三唑基(包括1,2,3-三唑基, 1,2,4-三唑基和1,3,4-三唑基)等。在适当的情况下, 杂芳基上的取代基可以位于包括杂原子的环体系中的任何原子上。杂芳基的结合点可以经由包括(在适当的情况下)杂原子(例如氮原子)的环体系中的任何原子, 或在可以作为环体系的一部分存在的任何稠合碳环状环上的原子。杂芳基还可以处于N-或S-氧化形式。本文提及的杂芳基可规定为特别是单环或双环。当杂芳基为多环的, 且其中有非芳环存在时, 那么该非芳环可被一个或多个=O基团取代。

[0091] 可以特别指出的是, 杂芳基是单环或二环的。在规定杂芳基是二环的情况下, 则其可以由5-、6-或7-元单环(例如单环杂芳基环)与另一个5-、6-或7-元环(例如单环芳基或杂芳基环)稠合而成。

[0092] 可以提及的杂原子包括磷、硅、硼, 并且优选地, 氧、氮和硫。

[0093] 为避免疑义, 此处规定基团(例如C₁₋₁₂烷基)可被一个或多个取代基(例如选自E⁶)取代的情况下, 那些取代基(例如如E⁶所定义)是相互独立的。即, 该基团可被相同取代基(例如如E⁶所定义)或不同取代基(如E⁶所定义)取代。

[0094] 为了避免疑义, 在本发明化合物中的两个以上的取代基的表示可以相同的情况下, 各个取代基的实际表示绝不相互依赖。例如, 在存在超过1个Q¹(或例如E⁶)取代基的情况下, 则那些Q¹(或例如E⁶)取代基可以相同或不同。此外, 在存在两个Q¹(或两个E⁶)取代基, 其中一个表示-OR^{10a}(或例如-OR²⁰, 合适时)而另一个表示-C(O)₂-R^{10a}(或例如-C(O)₂R²⁰, 合适时)的情况下, 则不应当将那些R^{10a}基或R²⁰基认为是相互依赖的。同样地, 当例如有两个-OR^{10a}取代基存在时, 那么那些-OR^{10a}基团可以是相同或不同的(即每个R^{10a}基团可为相同或不同的)。

[0095] 为避免疑义, 当本文使用术语诸如“E¹至E¹²”时, 其应被技术人员理解为表示包含E¹, E², E³, E⁴, E⁵, E⁶, E⁷, E⁸, E⁹, E¹⁰, E¹¹和E¹²。

[0096] 所有本文提及的单项性质(例如优选性质)可以单独出现或与本文提及的任何其他性质(包括优选性质)组合(因此, 优选性质可与其他优选性质组合, 或独立于它们存在)。

[0097] 技术人员应当清楚, 作为本发明主题的本发明化合物包括那些稳定的化合物。即, 本发明化合物包括那些足够稳定的, 以经历从例如反应混合物中的分离得到有用的纯度程度。

[0098] 可以提及的本发明化合物包括那些化合物,其中: R^4 表示氢或选自卤素, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{10b}$, $-\text{N}(\text{R}^{10b})\text{R}^{11b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10b})\text{R}^{11b}$, C_{1-6} 烷基和杂环烷基(例如3至7元杂环烷基)的取代基,后两种基团任选被一个或多个选自 E^4 和 $=\text{O}$ 的取代基取代。

[0099] 可以提及的本发明的优选化合物包括那些化合物,其中:

[0100] R^1 不表示任选取代的杂芳基(特别是单环杂芳基,例如5元或6元杂芳基),诸如包含两个杂原子的5元杂芳基(例如吡唑基,诸如1-吡唑基,或,特别地,咪唑基,诸如1-咪唑基);

[0101] R^1 表示:(a)如本文所定义,(b)如本文所定义或(c)其中杂芳基为5元杂芳基,其中一个或多个杂原子选自氧和硫,或6元杂芳基;

[0102] R^1 优选地表示(a)或(b);

[0103] R^5 不表示苯基或3-吡啶基(特别是苯基)(例如其中该后两种基团取代(例如,在咪唑并吡嗪结合点的间位)有例如脲(例如 $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$,其中Y优选为 $=\text{O}$))。

[0104] 可以提及的本发明更优选的化合物包括那些化合物,其中,例如特别是当 R^1 表示如上文(c)所定义的基团,即任选取代的单环杂芳基(例如5元杂芳基诸如吡唑基(例如1-吡唑基)或,特别地,咪唑基(例如1-咪唑基))和/或 R^5 表示苯基或3-吡啶基(例如,其中该后两种基团取代(例如,在咪唑并吡嗪结合点的间位)有例如脲(例如 $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$,其中Y优选为 $=\text{O}$))时,那么优选地:

[0105] R^3 表示不同于氢的取代基;

[0106] 当 R^3 表示不同于氢的取代基时,那么其优选为 Q^1 ,其中 Q^1 表示杂环烷基(例如,哌啶基,该杂环烷基是经由碳原子或,优选地,氮原子连接至咪唑并吡嗪上)或 Q^1 更优选地表示卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$, $-\text{OR}^{10a}$, $-\text{C}(=\text{Y})-\text{R}^{10a}$, $-\text{C}(=\text{Y})-\text{OR}^{10a}$, $-\text{C}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$, $-\text{OC}(=\text{Y})-\text{R}^{10a}$, $-\text{OC}(=\text{Y})-\text{OR}^{10a}$, $-\text{OC}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^{10a}$, $-\text{OP}(=\text{Y})(\text{OR}^{10a})(\text{OR}^{11a})$, $-\text{OP}(\text{OR}^{10a})(\text{OR}^{11a})$, $-\text{N}(\text{R}^{12a})\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{11a}$, $-\text{N}(\text{R}^{12a})\text{C}(=\text{Y})\text{OR}^{11a}$, $-\text{N}(\text{R}^{12a})\text{C}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$, $-\text{NR}^{12a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$, $-\text{NR}^{12a}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$, $-\text{SC}(=\text{Y})\text{R}^{10a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$, $-\text{SR}^{10a}$ 或 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10a}$ (且 Q^1 优选地表示卤素, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{10a}$, $-\text{C}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$, $-\text{N}(\text{R}^{12a})\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{11a}$, $-\text{NR}^{12a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10a}$,且特别地, $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$);

[0107] 当 R^3 表示不同于氢的取代基时,则其优选不表示为任选取代的 C_{1-12} (例如 C_{1-6})烷基,杂环烷基(优选经由碳原子连接至咪唑并吡嗪上),芳基(例如苯基)或杂芳基;和/或

[0108] R^2 和 R^4 中至少有一个不表示氢,即 R^2 和 R^4 中的任一个可表示氢,且另一个(或两者都)表示如本文所定义的取代基。

[0109] 可以提及的本发明更优选的化合物包括那些化合物,其中,例如特别是在 R^1 表示如上文(c)所定义的基团,即任选取代的单环杂芳基(例如,5元杂芳基诸如(例如1-吡唑基)或,特别地,咪唑基(例如1-咪唑基))和/或 R^5 表示苯基或3-吡啶基(例如,其中该后两种基团取代(例如,在咪唑并吡嗪结合点的间位)有例如脲(例如 $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$,其中Y优选为 $=\text{O}$))的情况下时,那么优选地:

[0110] B^1 , B^2 和/或 B^3 (例如 B^3)不表示或不包含芳族基团(例如吡啶基,例如4-吡啶基);

[0111] B^1 , B^2 和/或 B^3 (例如 B^3)独立地表示卤素, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$, $-\text{OR}^{10a}$, $-\text{C}(=\text{Y})-\text{R}^{10a}$, $-\text{C}(=\text{Y})-\text{OR}^{10a}$, $-\text{C}(=\text{Y})\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$, $-\text{N}(\text{R}^{12a})\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{11a}$, $-\text{N}(\text{R}^{12a})\text{C}(=\text{Y})$

OR^{11a} , $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$, $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-SC(=Y)R^{10a}$, $-SC(=Y)OR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, C_{1-12} 烷基或杂环烷基(该后两种基团任选被一个或多个选自=O和E⁸的取代基取代),或,两个B¹取代基如本文所定义的可连接在一起(即/例如形成螺环)。

[0112] 每个 R^{10a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{10b} , R^{11b} 和 R^{12b} (例如当存在B₃基团时)在此使用时在每种情况下独立地表示,氢, C_{1-12} 烷基或杂环烷基(该后两种基团任选被一个或多个选自=O, =S, =N(R²⁰)和E¹⁰的取代基取代);或 R^{10a} , R^{11a} 和 R^{12a} 的任何相关一对和/或任何一对 R^{10b} 和 R^{11b} 可以如本文所定义的连接在一起,但其中当例如存在一个或多个E⁸, E¹⁰和/或E¹²基团(其独立地表示Q⁴或任选被一个或多个选自=O和Q⁵的取代基取代的 C_{1-12} 烷基)时,则那些Q⁴和Q⁵基团不表示,或不包含,芳香环,即那么:

[0113] 每个Q⁴和Q⁵基团在此使用时在每种情况下独立地表示:

[0114] 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{20})R^{21}$, $-OR^{20}$, $-C(=Y)-R^{20}$, $-C(=Y)-OR^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-OC(=Y)-R^{20}$, $-OC(=Y)-OR^{20}$, $-OC(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-OS(O)_2OR^{20}$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-N(R^{22})C(=Y)R^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)OR^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$, $-NR^{22}S(O)_2N(R^{20})R^{21}$, $-S(O)_2N(R^{20})R^{21}$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, C_{1-6} 烷基或杂环烷基(该后两种基团任选被一个或多个选自=O和J²的取代基取代);

[0115] 每个 R^{20} , R^{21} , R^{22} 和 R^{23} 独立地表示氢, C_{1-6} 烷基或杂环烷基(该后两种基团任选被一个或多个选自J⁴和=O的取代基取代)。

[0116] 可以提及的本发明更优选的化合物包括那些化合物,其中(例如,当R⁵表示单环芳香基,诸如苯基或吡啶基例如3-吡啶基,例如,其中该后两种基团在例如咪唑并吡嗪结合点的间位上被例如脲(例如 $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$,其中Y优选为=O)取代时):

[0117] R³优选不表示 $-C(=Y)-OR^{10a}$ (特别是当例如,R¹表示杂芳基,例如吡啶基时);

[0118] R³优选表示(特别是当例如,R¹表示杂芳基,例如吡啶基时)氢或,更优选地,取代基,其选自杂环烷基(例如经由氮原子连接至咪唑并吡嗪上的杂环烷基)或,特别地,卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-OC(=Y)-R^{10a}$, $-OC(=Y)-OR^{10a}$, $-OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-OS(O)_2OR^{10a}$, $-OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a})$, $-OP(OR^{10a})(OR^{11a})$, $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$, $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-SC(=Y)R^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-SR^{10a}$ 和 $-S(O)R^{10a}$,或如本文之前所定义的式IA的片段;和/或

[0119] 当,例如,R¹表示杂芳基(例如吡啶基)时,则R³优选不表示,或不包含,芳香基(特别是当R³表示 $-N(R^{10a})R^{11a}$ 时,例如其中 R^{10a} 和 R^{11a} 连接在一起形成,例如哌嗪基),即:

[0120] 每个 R^{10a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{10b} , R^{11b} 和 R^{12b} (例如当R¹表示(c)基团,诸如吡啶基时)在此使用时在每种情况下独立地表示,氢, C_{1-12} 烷基或杂环烷基(该后两种基团任选被一个或多个选自=O, =S, =N(R²⁰)和E¹⁰的取代基取代);或 R^{10a} , R^{11a} 和 R^{12a} 的任何相关一对和/或任何一对 R^{10b} 和 R^{11b} 可以如本文所定义的连接在一起(因此被一个或多个E¹²基团取代),但其中当存在一个或多个E¹⁰和/或E¹²基团,其独立地表示Q⁴或任选被一个或多个选自=O和Q⁵的取代基取代的 C_{1-12} 烷基时,则那些Q⁴和Q⁵基团不表示,或不包含,芳香环,即那么:

[0121] 每个Q⁴和Q⁵在此使用时在每种情况下独立地表示:

[0122] 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{20})R^{21}$, $-OR^{20}$, $-C(=Y)-R^{20}$, $-C(=Y)-OR^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})$

R^{21} , $-OC(=Y)-R^{20}$, $-OC(=Y)-OR^{20}$, $-OC(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-OS(O)_2OR^{20}$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-N(R^{22})C(=Y)R^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)OR^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$, $-NR^{22}S(O)_2N(R^{20})R^{21}$, $-S(O)_2N(R^{20})R^{21}$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, C_{1-6} 烷基或杂环烷基(该后两种基团任选被一个或多个选自=O和 J^2 的取代基取代);

[0123] 每个 R^{20} , R^{21} , R^{22} 和 R^{23} 独立地表示氢, C_{1-6} 烷基或杂环烷基(该后两种基团任选被一个或多个选自 J^4 和=O的取代基取代)。

[0124] 可以提及的本发明优选化合物包括那些化合物, 其中:

[0125] R^1 基团可以不被芳香基团(例如杂芳基)取代;

[0126] B^1 , B^2 和/或 B^3 (例如 B^1)不表示或不包含芳香基团(例如杂芳基)(特别是当 R^1 表示(a)基团, 即 $-N(R^{1a})R^{1b}$ 时);

[0127] B^1 , B^2 和 B^3 (例如 B^1)独立地表示芳基(任选被一个或多个选自 E^9 的取代基取代)或, 优选地, 卤素, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-OR^{10a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)-OR^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$, $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-SC(=Y)R^{10a}$, $-SC(=Y)OR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, C_{1-12} 烷基或杂环烷基(该后两种基团任选被一个或多个选自=O和 E^8 的取代基取代), 或, 两个 B^1 取代基可以如本文所定义的连接在一起(形成螺环)(当 R^1 表示(a)基团, 即 $-N(R^{1a})R^{1b}$ 时尤其如此);

[0128] 每个 R^{10a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{10b} , R^{11b} 和 R^{12b} (例如当存在包含该片段的 B^1 取代基时)在此使用时在每种情况下独立地表示, 芳基(任选被一个或多个选自 E^{11} 的取代基取代)或, 优选地, 氢, C_{1-12} 烷基或杂环烷基(该后两种基团任选被一个或多个选自=O, =S, =N(R^{20})和 E^{10} 的取代基取代);或 R^{10a} , R^{11a} 和 R^{12a} 的任何相关一对和/或任何一对 R^{10b} 和 R^{11b} 可以如本文所定义的连接在一起(因此被一个或多个 E^{12} 基团取代), 但其中当存在一个或多个 E^{10} , E^{11} 和/或 E^{12} 基团, 其独立地表示 Q^4 或任选被一个或多个选自=O和 Q^5 的取代基取代的 C_{1-12} 烷基时, 则那些 Q^4 和 Q^5 基团不表示, 或不包含, 芳香环(例如杂芳基), 即那么:

[0129] 每个 Q^4 和 Q^5 在此使用时在每种情况下独立地表示:

[0130] 芳基(任选被一个或多个选自 J^3 的取代基取代)或, 优选地, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{20})R^{21}$, $-OR^{20}$, $-C(=Y)-R^{20}$, $-C(=Y)-OR^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-OC(=Y)-R^{20}$, $-OC(=Y)-OR^{20}$, $-OC(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-OS(O)_2OR^{20}$, $-OP(=Y)(OR^{20})(OR^{21})$, $-OP(OR^{20})(OR^{21})$, $-N(R^{22})C(=Y)R^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)OR^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$, $-NR^{22}S(O)_2N(R^{20})R^{21}$, $-S(O)_2N(R^{20})R^{21}$, $-SC(=Y)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$, C_{1-6} 烷基或杂环烷基(该后两种基团任选被一个或多个选自=O和 J^2 的取代基取代);

[0131] 每个 R^{20} , R^{21} , R^{22} 和 R^{23} 独立地表示氢, C_{1-6} 烷基或杂环烷基(该后两种基团任选被一个或多个选自 J^4 和=O的取代基取代);

[0132] R^{1a} 和 R^{1b} 优选连接在一起形成如本文所定义的5元或6元环:

[0133] 当 R^1 表示(a)基团时, 那么, 优选地, 该由 R^{1a} 和 R^{1b} 基团连接形成的环包含至少一个(另外的)如本文所定义的杂原子(除了 R^{1a} 和 R^{1b} 必须连接的所需氮原子);

[0134] 当 R^1 表示(a)基团时, 那么由此形成的环(由 R^{1a} 和 R^{1b} 基团连接而成), 优选不表示1-吡咯烷基或1-哌啶基环(例如, 这样的环, 其中该环在2位被例如氨基部分取代的甲基(甲氨基, 即被 B^1 取代, 其中 B^1 表示被 E^8 取代的甲基, 其中 E^8 表示 Q^4 且 Q^4 表示 $-N(R^{20})$

R²¹) 所取代或, 其中该环在 3 位被氨基部分取代 (即被 B¹ 取代, 其中 B¹ 表示 -N(R^{10a})R^{11a})。

[0135] 可以提及的本发明其他化合物包括那些化合物, 其中例如当 R¹ 表示 (a) 基团 (例如其中 R^{1a} 和 R^{1b} 连接在一起形成 5 元或 6 元环, 例如 1-吡咯烷基或 1-哌啶基) 时, 则优选地:

[0136] 该基团为未取代的 (即不包含任何 B¹ 基团);

[0137] 当为取代的 (例如在 3 位或, 特别地, 在 2 位被 B¹ 基团取代) 时, 则:

[0138] B¹ 优选地表示 -N(R^{10a})R^{11a}, 或, 优选地, 卤素, -NO₂, -CN, -OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -SC(=Y)R^{10a}, -SC(=Y)OR^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, 杂环烷基 (任选被一个或多个选自 =O 和 E⁸ 的取代基取代), 芳基或杂芳基 (该后两种基团任选被一个或多个选自 E⁹ 的取代基取代);

[0139] 当 B¹ 表示任选取代的 C₁₋₁₂ 烷基 (例如甲基) 时, 则该烷基是未取代的, 或当被一个或多个 =O 和 / 或 E⁸ 基团取代时, 则当 E⁸ 表示 Q⁴ 时, Q⁴ 表示卤素, -CN, -NO₂, -OR²⁰, -C(=Y)-R²⁰, -C(=Y)-OR²⁰, -C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -OC(=Y)-R²⁰, -OC(=Y)-OR²⁰, -OC(=Y)N(R²⁰)R²¹, -OS(O)₂OR²⁰, -OP(=Y)(OR²⁰)(OR²¹), -OP(OR²⁰)(OR²¹), -N(R²²)C(=Y)R²¹, -N(R²²)C(=Y)OR²¹, -N(R²²)C(=Y)N(R²⁰)R²¹, -NR²²S(O)₂R²⁰, -NR²²S(O)₂N(R²⁰)R²¹, -S(O)₂N(R²⁰)R²¹, -SC(=Y)R²⁰, -S(O)₂R²⁰, -SR²⁰, -S(O)R²⁰, C₁₋₆ 烷基, 杂环烷基 (该后两种基团任选被一个或多个选自 =O 和 J² 的取代基取代), 芳基或杂芳基 (该后两种基团任选被一个或多个选自 J³ 的取代基取代);

[0140] 当被取代 (例如在 3 位有 B¹ 基团) 时, 则:

[0141] B¹ 优选地表示卤素, -NO₂, -CN, -OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -SC(=Y)R^{10a}, -SC(=Y)OR^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, C₁₋₁₂ 烷基或杂环烷基 (该后两种基团任选被一个或多个选自 =O 和 E⁸ 的取代基取代), 芳基或杂芳基 (该后两种基团任选被一个或多个选自 E⁹ 的取代基取代);

[0142] 可以提及的本发明更优选的化合物包括那些化合物, 其中:

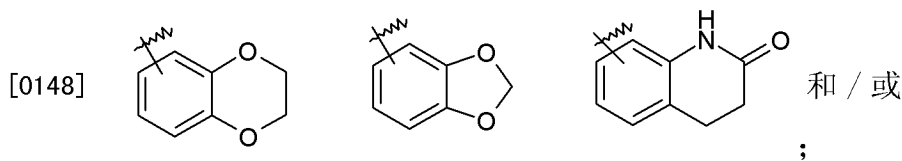
[0143] R² 和 R³ 中至少有一个不表示芳香基团 (即任选取代的芳基或杂芳基);

[0144] R² 和 R³ 中至少有一个表示氢或如本文所定义的取代基, 但其中每个 Q¹ 和, 任选地, Q² 独立地选自卤素, -CN, -NO₂, -N(R^{10a})R^{11a}, -OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-OR^{10a}, -C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -OC(=Y)-R^{10a}, -OC(=Y)-OR^{10a}, -OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -OS(O)₂OR^{10a}, -OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a}), -OP(OR^{10a})(OR^{11a}), -N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}, -N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}, -NR^{12a}S(O)₂R^{10a}, -NR^{12a}S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -S(O)₂N(R^{10a})R^{11a}, -SC(=Y)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, C₁₋₁₂ 烷基或杂环烷基 (该后两种基团任选被一个或多个选自 =O, =S, =N(R^{10a}) 和 E⁶ 的取代基取代), 或如本文所定义的式 IA 的片段;

[0145] 更优选 R² 和 R³ 均不表示芳香基团, 即这些基团优选地表示氢或如本文所定义的取代基。

[0146] 可以提及的本发明更优选的化合物包括那些化合物, 其中, 例如, 当 R¹ 表示氨基 (即如上文 (a) 所定义的基团) 时, 或, 特别地, 当 R¹ 表示如上文 (c) 所定义的基团 (特别是吡啶基或嘧啶基) 时, 那么:

[0147] R^5 不表示任选取代的苯基,萘基,吡啶基,噻吩基,苯并 [b] 呋喃基,苯并 [b] 噻吩基,异噻唑基,或:



[0149] R^2 不表示 C_{1-12} 烷基, $-C(O)-O-R^{10a}$, $-C(O)-N(R^{10a})R^{11a}$ 和 / 或 R^3 不表示 H 或 C_{1-6} 烷基;和 / 或

[0150] R^2 表示氢或 Q^1 (最优选 R^2 表示氢),其中 Q^1 优选选自卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-OR^{10a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-OC(=Y)-R^{10a}$, $-OC(=Y)-OR^{10a}$, $-OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-OS(O)_2OR^{10a}$, $-OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a})$, $-OP(OR^{10a})(OR^{11a})$, $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$, $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-SC(=Y)R^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)R^{10a}$, 杂环烷基(任选被一个或多个选自 $=O$, $=S$, $=N(R^{10a})$ 和 E^6 的取代基取代),芳基或杂芳基(该后两种基团任选被一个或多个选自 E^7 的取代基取代);

[0151] R^3 表示 C_{7-12} 烷基(任选被一个或多个选自 $=O$, $=S$, $=N(R^{10a})$ 和 Q^2 的取代基取代),或 R^3 更优选地表示氢或 Q^1 ,其中 Q^1 优选表示 C_{7-12} 烷基(任选被一个或多个选自 $=O$, $=S$, $=N(R^{10a})$ 和 E^6 的取代基取代)且其中 Q^1 更优选地表示卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-OR^{10a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)-OR^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-OC(=Y)-R^{10a}$, $-OC(=Y)-OR^{10a}$, $-OC(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-OS(O)_2OR^{10a}$, $-OP(=Y)(OR^{10a})(OR^{11a})$, $-OP(OR^{10a})(OR^{11a})$, $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)OR^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$, $-NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, $-SC(=Y)R^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)R^{10a}$, 杂环烷基(任选被一个或多个选自 $=O$, $=S$, $=N(R^{10a})$ 和 E^6 的取代基取代),芳基或杂芳基(该后两种基团任选被一个或多个选自 E^7 的取代基取代);或 R^2 或 R^3 可表示式 IA 的片段。

[0152] 可以提及的本发明优选化合物包括那些化合物,其中,当 R^1 表示 $-N(R^{1a})R^{1b}$,那么:

[0153] R^{1a} 和 R^{1b} 优选连接在一起形成饱和的 5 元,6 元或 7 元环,其任选含有一个另外的杂原子(选自氮或,优选地氧和硫),任选被一个或多个 $=O$ 取代基(当存在可被一个或两个 $=O$ 基团取代的硫原子时,尤其如此)和 / 或 B^1 取代基取代;

[0154] 当存在硫原子时,在 R^{1a} 和 R^{1b} 连接在一起时形成的环可以被一个或两个 $=O$ 基团取代(例如因此环含有 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 部分),且,此外,该环优选不被任何 B^1 取代基取代;

[0155] 当两个 B^1 基团连接在一起形成螺环基时,那么该环状部分优选为饱和的 3 至 7 元(例如 3 至 6 元)环,其任选包含杂原子(但该环优选为碳环;且可被一个或多个氟, $=O$ 和甲基取代)且该基团优选连接至连接基 R^{1a} 和 R^{1b} 连接成的环的 2 或 3 位(例如,当 R^{1a} 和 R^{1b} 连接在一起形成吗啉基时);

[0156] R^{1a} 和 R^{1b} 的连接优选形成 N-吗啉基, N-硫代吗啉基(其中的硫原子可被一个或两个 $=O$ 基团取代),氧杂环庚烷基(例如 1,4-氧杂环庚烷基)或硫杂环庚烷基(例如 1,4-硫杂环庚烷基),这些基团全部都以前文限定的形式被任选取代(例如被一个或多个 $=O$ 和 / 或 B^1 取代基取代)。

[0157] 在一些实施方式中,本发明提供这样的发明化合物,其中 R^1 通常为:

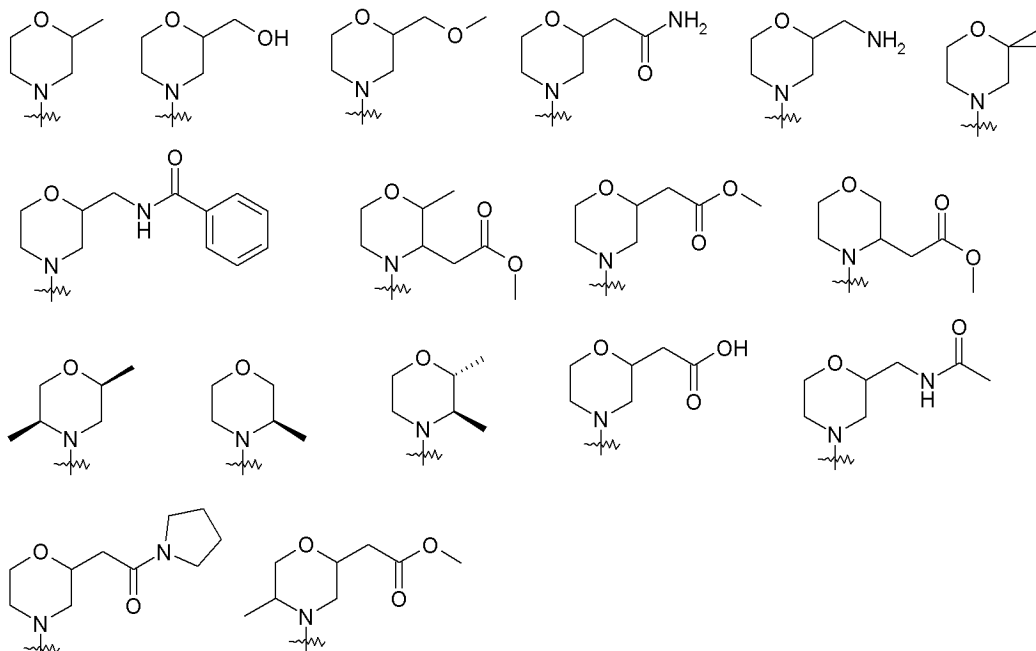
[0158] N-吗啉基,其为未取代的或被例如一个或多个 B¹和 / 或 = O 取代基取代;

[0159] 四氢吡喃基,四氢呋喃基或 C-吗啉基,其为未取代的或被例如一个或多个 B²和 / 或 = O 取代基取代;

[0160] 2-, 3- 或 4- 吡啶基,其为未取代的或被例如一个或多个 B³取代基取代;

[0161] 当 R¹表示取代吗啉基时,其优选选自以下结构:

[0162]



[0163] 在一些实施方式中,本发明提供了这样的发明化合物,其中:

[0164] R²为 $-(CR^6R^7)_mNR^{10}R^{11}$, 其中 m 为 1, 2 或 3, R¹⁰和 R¹¹与它们连接的氮一起形成 C₃-C₂₀杂环; R³为 H, 卤素, CN, C₁₋₆烷基, C₃₋₆环烷基, C₂₋₆杂环烷基, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶或 NR¹⁶R¹⁷;

[0165] R²为 $-(CR^6R^7)_nNR^{12}S(O)_2R^{10}$, 其中 n 为 1 或 2; R¹², R⁶和 R⁷独立地选自 H 和 C₁₋₁₂烷基; R¹⁰为 C₁₋₁₂烷基或 C₆₋₂₀芳基; R³为 H, 卤素, CN, C₁₋₆烷基, C₃₋₆环烷基, C₂₋₆杂环烷基, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶或 NR¹⁶R¹⁷;

[0166] R²为 $-(CR^6R^7)_nOR^{10}$, 其中 n 为 1 或 2, R¹⁰, R⁶独立地选自 H 和 C₁₋₁₂烷基; R³为 H, 卤素, CN, C₁₋₆烷基, C₃₋₆环烷基, C₂₋₆杂环烷基, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶或 NR¹⁶R¹⁷;

[0167] R²为 $-(CR^6R^7)_nS(O)_2R^{10}$, 其中 n 为 1 或 2; R⁶和 R⁷为 H, R¹⁰可为 C₁₋₁₂烷基或 C₆₋₂₀芳基; R³为 H, 卤素, CN, C₁₋₆烷基, C₃₋₆环烷基, C₂₋₆杂环烷基, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶或 NR¹⁶R¹⁷;

[0168] R²为 $-(CR^6R^7)_nS(O)_2NR^{10}R^{11}$, 其中 n 为 1 或 2; R⁶和 R⁷为 H; R³为 H, 卤素, CN, C₁₋₆烷基, C₃₋₆环烷基, C₂₋₆杂环烷基, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶或 NR¹⁶R¹⁷;

[0169] R²为 $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, 其中 Y 为 O, R¹⁰和 R¹¹与它们连接的氮一起形成 C₂-C₂₀杂环。R¹⁰和 R¹¹与它们连接的氮一起可形成 C₂-C₂₀杂环, 其选自吗啉基, 哌啶基, 哌嗪基和吡咯烷基; R³为 H, 卤素, CN, C₁₋₆烷基, C₃₋₆环烷基, C₂₋₆杂环烷基, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶或 NR¹⁶R¹⁷;

[0170] R²为 $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, 其中 Y 为 O, R¹⁰和 R¹¹独立地选自 H 和 C₁₋₁₂烷基; R³为 H, 卤素, CN, C₁₋₆烷基, C₃₋₆环烷基, C₂₋₆杂环烷基, C(O)N(R¹⁶R¹⁷), OR¹⁶或 NR¹⁶R¹⁷;

[0171] R²为 $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, 其中 Y 为 O, R¹⁰和 R¹¹独立地选自 H 和 C₃₋₁₂碳环基, C₂-C₂₀杂环基, C₆₋₂₀芳基和 C₁₋₂₀杂芳基; 和 R³为 H, 卤素, CN, C₁₋₆烷基, C₃₋₆环烷基, C₂₋₆杂环

烷基, $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} 或 $NR^{16}R^{17}$;

[0172] R^2 为 $-NHR^{12}$, 其中 R^{12} 为 C_3-C_{12} 碳环基, C_2-C_{20} 杂环基, C_6-C_{20} 芳基或 C_1-C_{20} 杂芳基, 或 R^{12} 可为苯基或 4-吡啶基; R^3 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} 或 $NR^{16}R^{17}$;

[0173] R^2 为 $-NR^{12}C(=Y)R^{11}$, 其中 Y 为 O, R^{12} 为 H 或 C_1-C_{12} 烷基, R^{11} 为 C_1-C_{12} 烷基, C_3-C_{12} 碳环基, C_2-C_{20} 杂环基, C_6-C_{20} 芳基, 或 C_1-C_{20} 杂芳基; R^3 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} 或 $NR^{16}R^{17}$;

[0174] R^2 为 $-NR^{12}S(O)_2R^{10}$, 其中 R^{12} 为 H 或 C_1-C_{12} 烷基, R^{10} 为 C_1-C_{12} 烷基, C_3-C_{12} 碳环基, C_2-C_{20} 杂环基, C_6-C_{20} 芳基, 或 C_1-C_{20} 杂芳基; R^3 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} 或 $NR^{16}R^{17}$;

[0175] R^2 为 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的氮一起形成 C_2-C_{20} 杂环基, 其选自吗啉基, 哌啶基, 哌嗪基和吡咯烷基; R^3 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} 或 $NR^{16}R^{17}$;

[0176] R^2 为 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自 H 和 C_1-C_{12} 烷基; R^{10} 和 R^{11} 可独立地选自 H, 取代乙基和取代丙基; R^3 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} 或 $NR^{16}R^{17}$;

[0177] R^2 为 C_1-C_{12} 烷基, R^3 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} 或 $NR^{16}R^{17}$;

[0178] R^2 为 C_2-C_8 烯基, R^3 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} 或 $NR^{16}R^{17}$;

[0179] R^2 为 C_2-C_8 炔基 (C_2-C_8 炔基可被 C_2-C_{20} 杂环基取代, 该杂环基包括, 但不限于, 吗啉基, 哌啶基, 哌嗪基和吡咯烷基); R^3 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} 或 $NR^{16}R^{17}$;

[0180] R^2 为 C_6-C_{20} 芳基, 例如苯基; R^3 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} , $NR^{16}R^{17}$;

[0181] R^2 为 C_3-C_{12} 碳环基; R^3 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} 或 $NR^{16}R^{17}$;

[0182] R^2 为 C_2-C_{20} 杂环基; R^3 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} 或 $NR^{16}R^{17}$;

[0183] R^2 为 C_1-C_{20} 杂芳基; R^3 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} 或 $NR^{16}R^{17}$;

[0184] R^2 为 H;

[0185] R^2 为甲基 (CH_3), 环丙基, CF_3 , CN 或 $CONH_2$ 。

[0186] 在本发明的一些实施方式中:

[0187] R^3 为 $-(CR^{6R^7})_mNR^{10}R^{11}$, 其中 m 为 1, 2 或 3, R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的氮一起形成 C_3-C_{20} 杂环; R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} 或 $NR^{16}R^{17}$;

[0188] R^3 为 $-(CR^{6R^7})_nNR^{12}S(O)_2R^{10}$, 其中 n 为 1 或 2; R^{12} , R^6 , R^7 独立地选自 H 和 C_{1-12} 烷基; R^{10} 为 C_1-C_{12} 烷基或 C_6-C_{20} 芳基; R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} 或 $NR^{16}R^{17}$;

[0189] R^3 为 $-(CR^{6R^7})_nOR^{10}$, 其中 n 为 1 或 2, R^{10} , R^6 独立地选自 H 和 C_{1-12} 烷基; R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16R^{17}})$, OR^{16} 或 $NR^{16R^{17}}$;

[0190] R^3 为 $-(CR^{6R^7})_nS(O)_2R^{10}$, 其中 n 为 1 或 2; R^6 和 R^7 为 H, R^{10} 可为 C_{1-12} 烷基或 C_6-C_{20} 芳基; R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16R^{17}})$, OR^{16} 或 $NR^{16R^{17}}$;

[0191] R^3 为 $-(CR^{6R^7})_nS(O)_2NR^{10}R^{11}$, 其中 n 为 1 或 2; R^6 和 R^7 为 H; R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16R^{17}})$, OR^{16} 或 $NR^{16R^{17}}$;

[0192] R^3 为 $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, 其中 Y 为 O, R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的氮一起形成 C_2-C_{20} 杂环; R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的氮一起可形成 C_2-C_{20} 杂环, 其选自吗啉基, 哌啶基, 哌嗪基和吡咯烷基; R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16R^{17}})$, OR^{16} 或 $NR^{16R^{17}}$;

[0193] R^3 为 $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, 其中 Y 为 O, R^{10} 和 R^{11} 独立地选自 H 和 C_{1-12} 烷基; R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16R^{17}})$, OR^{16} 或 $NR^{16R^{17}}$;

[0194] R^3 为 $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$, 其中 Y 为 O, R^{10} 和 R^{11} 独立地选自 H 和 C_3-C_{12} 碳环基, C_2-C_{20} 杂环基, C_6-C_{20} 芳基和 C_1-C_{20} 杂芳基; R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16R^{17}})$, OR^{16} 或 $NR^{16R^{17}}$;

[0195] R^3 为 $-NHR^{12}$, 其中 R^{12} 为 C_3-C_{12} 碳环基, C_2-C_{20} 杂环基, C_6-C_{20} 芳基或 C_1-C_{20} 杂芳基, 或 R^{12} 可为苯基或 4-吡啶基; R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16R^{17}})$, OR^{16} 或 $NR^{16R^{17}}$;

[0196] R^3 为 $-NR^{12}C(=Y)R^{11}$, 其中 Y 为 O, R^{12} 为 H 或 C_1-C_{12} 烷基, R^{11} 为 C_1-C_{12} 烷基, C_3-C_{12} 碳环基, C_2-C_{20} 杂环基, C_6-C_{20} 芳基, 或 C_1-C_{20} 杂芳基; R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16R^{17}})$, OR^{16} 或 $NR^{16R^{17}}$;

[0197] R^3 为 $-NR^{12}S(O)_2R^{10}$, 其中 R^{12} 为 H 或 C_1-C_{12} 烷基, 以及 R^{10} 为 C_1-C_{12} 烷基, C_3-C_{12} 碳环基, C_2-C_{20} 杂环基, C_6-C_{20} 芳基, 或 C_1-C_{20} 杂芳基; R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16R^{17}})$, OR^{16} 或 $NR^{16R^{17}}$;

[0198] R^3 为 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 与它们连接的氮一起形成 C_2-C_{20} 杂环基环, 其选自吗啉基, 哌啶基, 哌嗪基和吡咯烷基; R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16R^{17}})$, OR^{16} 或 $NR^{16R^{17}}$;

[0199] R^3 为 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自 H 和 C_1-C_{12} 烷基。 R^{10} 和 R^{11} 可独立地选自 H, 取代乙基和取代丙基; 以及 R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16R^{17}})$, OR^{16} 或 $NR^{16R^{17}}$;

[0200] R^3 为 C_1-C_{12} 烷基, R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16R^{17}})$, OR^{16} 或 $NR^{16R^{17}}$;

[0201] R^3 为 C_2-C_8 烯基, R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16R^{17}})$, OR^{16} 或 $NR^{16R^{17}}$;

[0202] R^3 为 C_2-C_8 炔基 (C_2-C_8 炔基可被 C_2-C_{20} 杂环基取代, 该杂环基包括, 但不限于, 吗啉基, 哌啶基, 哌嗪基和吡咯烷基); R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16R^{17}})$, OR^{16} 或 $NR^{16R^{17}}$;

[0203] R^3 为 C_6-C_{20} 芳基, 例如苯基; R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16R^{17}})$, OR^{16} 或 $NR^{16R^{17}}$;

[0204] R^3 为 C_3-C_{12} 碳环基; R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)$

$N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} 或 $NR^{16}R^{17}$;

[0205] R^3 为 C_2-C_{20} 杂环基; R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} 或 $NR^{16}R^{17}$;

[0206] R^3 为 C_1-C_{20} 杂芳基; R^2 为 H, 卤素, CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} 或 $NR^{16}R^{17}$ 。

[0207] 在上面两个段落中(同时也在本文其他的部分段落中),任何相关的烷基,环烷基,杂环烷基,芳基或杂芳基团可任选被本文所定义的相关取代基取代(例如,被 $Q^1, Q^2, E^6, E^7, Q^4, Q^5, J^2$ 或 J^3 定义的取代基取代(例如被 Q^1, E^6 和 / 或 E^7 取代))。此外,除非在上面两段中另外限定:

[0208] (i) 每个 R^{16} 和 R^{17} 分别表示如本文所定义的取代基 R^{20} 和 R^{21} (更优选地,它们分别表示如本文所定义的取代基 R^{50} 和 R^{51});

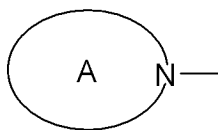
[0209] (ii) 每个 R^6 和 R^7 可独立地表示如本文 R^{15} 所定义的取代基(即每个取代基可独立地表示氢,如本文所定义的取代基,或, R^6 和 R^7 可以与连接至同一碳原子的两个 R^{15} 基团相同的方式连接在一起);

[0210] (iii) 每个 R^{10}, R^{11} 和 R^{12} 分别表示如取代基 R^{10a}, R^{11a} 和 R^{12a} 所定义的取代基。

[0211] 在一些实施方式中, R^2 或 R^3 表示式 IA 的片段,如本文之前描述的那样,其中:

[0212] R^a 和 R^b 与它们连接的 N 原子一起形成下式的基团:

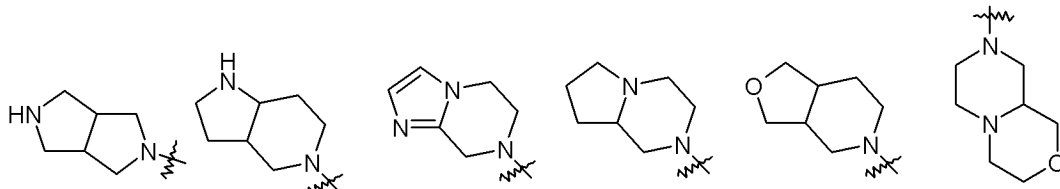
[0213]



[0214] 其中:

[0215] (a) 环 A 是第一 3 至 7 元饱和含 N 杂环,其与如本文所定义的第二环稠合,形成杂多环体系,其中,第一环选自,但不限于,氮杂环丁烷,吡咯烷,哌啶,哌嗪,吗啉,硫代吗啉和高哌嗪,所述基团如本文所定义的与第二环稠合。第二环通常为如上文限定第一环所述的 3 至 7 元饱和含 N 杂环,第二环为 5 至 12 元不饱和杂环基。更典型地,第二环为 5 元,6 元或 7 元饱和含氮杂环或 5 至 7 元不饱和杂环。第二环的典型例子包括氮杂环丁烷,吡咯烷,哌啶,哌嗪,吗啉,硫代吗啉,高哌嗪,吡咯,咪唑,吡啶,哒嗪,嘧啶,吡嗪,四氢呋喃和四氢吡喃。得到的杂多环体系的例子包括八氢吡咯并 [1,2-a] 吡嗪和八氢-吡咯并 [3,4-c] 吡咯。杂多环体系的特定例子包括如下结构:

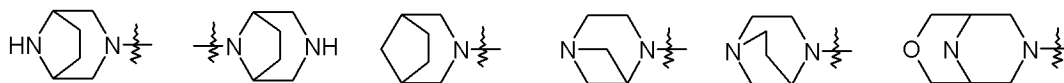
[0216]



[0217] (b) 环 A 是如上文所定义的第一 3 至 7 元饱和含 N 杂环基(其包含连接基),其选自,但不限于,桥头基(即连接第一环任两个不相邻原子的连接基团),从而形成,例如 3,8-二氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷,2,5-二氮杂-二环 [2.2.1] 庚烷,8-氮杂-二环 [3.2.1] 辛烷,2-氮杂-二环 [2.2.1] 庚烷,3,6-二氮杂-二环 [3.1.1] 庚烷,6-氮杂-二环 [3.1.1]

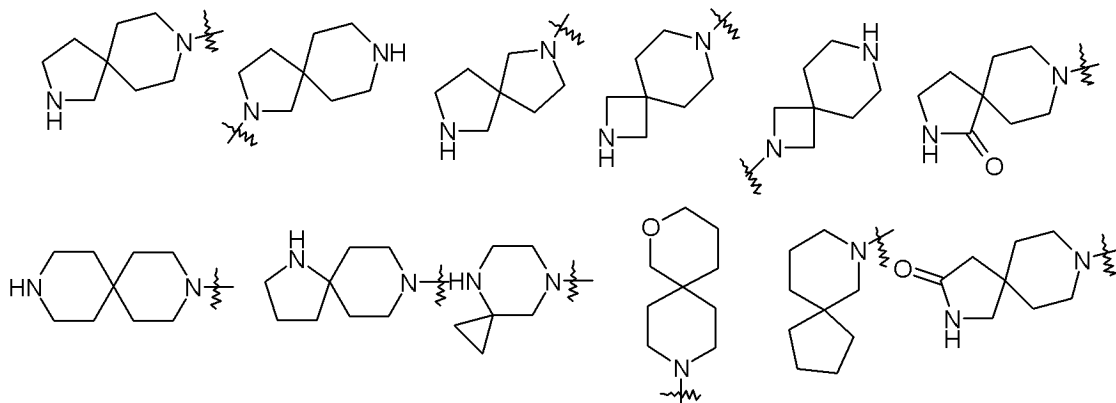
庚烷,3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷和/或2-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬烷。该基团的特定例子包括如下结构:

[0218]



[0219] (c) 环 A 是如前文所定义的第一 3 至 7 元饱和含 N 杂环基,其与第二 3 至 12 元饱和碳环在任何可能的环碳原子上螺合,通常与 3 至 6 元饱和碳环,或与 4 至 7 元饱和含氮杂环基团螺合。例子包括这样的基团,其中第一环选自氮杂环丁烷,吡咯烷,哌啶和哌嗪,其与选自环丙烷,环丁烷,环戊烷,环己烷,氮杂环丁烷,吡咯烷,哌啶,哌嗪和四氢吡喃的第二环在环碳原子上螺合。从而形成的环可为,例如,衍生自 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷,2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷,2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷或 2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷的基团。该基团的特定例子包括如下结构:

[0220]



[0221] 在部分实施方式中, R^2 表示如前文描述的式 IA 的片段,其中 R^a 和 R^b 如上文所定义; R^3 为 H,卤素,CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} , $NR^{16}R^{17}$ 。整体基团 R^{16} 和 R^{17} 如本文所定义。

[0222] 在部分实施方式中, R^3 表示如前文描述的式 IA 的片段; R^2 为 H,卤素,CN, C_{1-6} 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_2-C_6 杂环烷基, $C(O)N(R^{16}R^{17})$, OR^{16} , $NR^{16}R^{17}$ 。整体基团 R^{16} 和 R^{17} 如本文所定义。

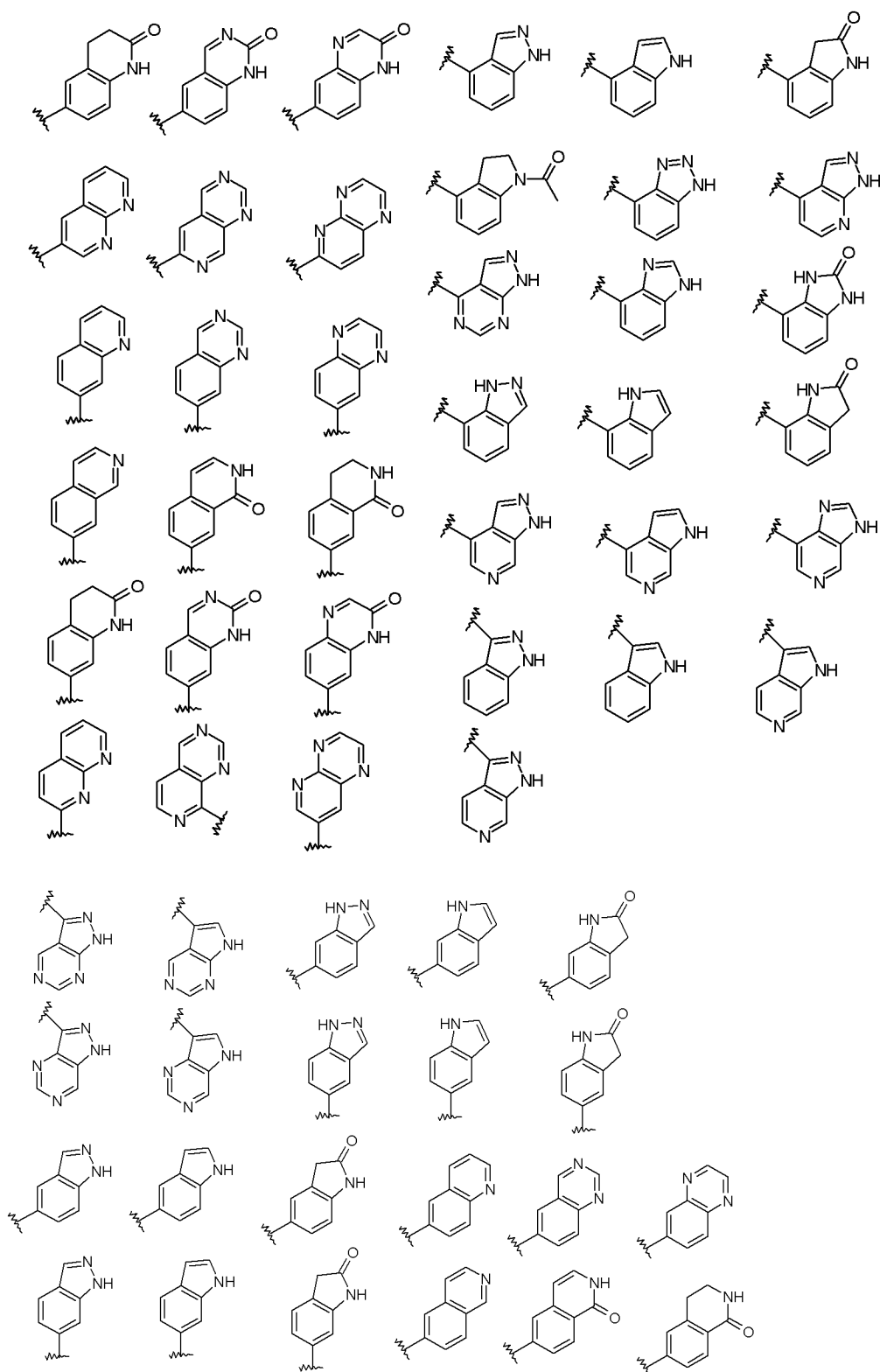
[0223] R^5 的示例实施方式包括,但不限于:吡咯,吡唑,三唑,四唑,噁唑,异噁唑,噁唑,异噁唑,异咪唑,1,3-二氢-咪唑-2-酮,吡啶-2-酮,吡啶,吡啶-3-醇,咪唑,1H-咪唑,1H-咪唑,二氢咪唑-2-酮,1-(二氢咪唑-1-基)乙酮,嘧啶,哒嗪,吡嗪和靛红基团。1H-苯并[d][1,2,3]三唑,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶,1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶,1H-苯并[d]咪唑,1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮,1H-吡唑并[3,4-c]吡啶,1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶,2-氨基-1H-嘌呤-6(9H)-酮,喹啉,喹唑啉,喹噁啉,异喹啉,异喹啉-1(2H)-酮,3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮,3,4-二氢异喹啉-2(1H)-酮,喹唑啉-2(1H)-酮,喹唑啉-2(1H)-酮,1,8-萘啶,吡啶并[3,4-d]嘧啶,和吡啶并[3,2-b]吡嗪,1,3-二氢苯并咪唑酮,苯并咪唑,苯并噁唑和苯并噁二唑的基团。这些基团可以是未取代的或取代的。

[0224] R^5 基团与式 I 的所需咪唑并吡嗪环的 C-6 位置的连接点可为 R^5 基团的任何碳(碳连接的)(例如稠合双环 C_4-C_{20} 杂环基或稠合双环 C_1-C_{20} 杂芳基 R^5 基团)。

[0225] 更多的 R^5 示例实施方式包括,但不限于,以下基团,其中波浪线表示与吡嗪环的结

合点：

[0226]



[0227] 本发明优选化合物包括那些化合物，其中：

[0228] R^1 表示：[0229] (a) $-N(R^{1a})R^{1b}$ ，其中 R^{1a} 和 R^{1b} 连接在一起，与它们必然连接的氮原子一起，形成5至7元环，其任选包含另外的一个或两个杂原子（例如选自氮，氧和硫），任选包含一个或两个

双键,且该环任选被一个或多个(例如一个至三个)选自=O和B¹的取代基取代;

[0230] (b) 杂环烷基(例如3至7元)杂环烷基(通过碳原子连接至所需的咪唑并吡嗪),其任选被一个或多个(例如一个至三个)选自=O和B²的取代基取代;

[0231] (c) 单环杂芳基,其任选被一个或多个(例如一个至三个)选自B³的取代基取代;

[0232] 当R¹表示任选取代的杂环烷基时,则该杂环烷基团优选包含1,2或3个优选选自氮,氧和硫的杂原子;

[0233] 当R¹表示任选取代的单环杂芳基时,则该杂芳基团优选包含1,2,3或4个氮杂原子且,任选地,包含1或2个另外的优选选自氮,氧和硫的杂原子;

[0234] R²和R³可表示式IA的片段,但R²和R³更优选地,且独立地,表示任选被一个或多个选自=O和Q²的取代基取代的C₁₋₁₂(例如C₁₋₆)烷基,或,R²和R³更优选地表示选自Q¹的取代基;

[0235] m表示0,1或2;

[0236] 每个R¹⁵表示氢或C₁₋₆(例如C₁₋₃)烷基,该后一个基团优选为未取代的;

[0237] 当R^a和R^b连接在一起时,它们形成第一5元或6元环基,其任选包含一个另外的选自氮,硫和氧的杂原子,该环基任选被一个或多个选自=O和优选E³的取代基取代;

[0238] R⁴表示氢或选自卤素,-CN,-OR^{10b},-N(R^{10b})R^{11b},C₁₋₆烷基和/或杂环烷基(例如5或6元杂环烷基)的取代基,该后两种基团任选被一个或多个选自E⁴和=O的取代基取代;

[0239] 当R⁴表示杂环烷基时,则其优选为包含一个或两个优选选自氮,氧和硫的杂原子的5元或6元杂环烷基,该基团任选被一个或多个选自E⁴和=O的取代基取代;

[0240] 当R⁴表示C₁₋₆烷基时,则该基团优选无环C₁₋₄烷基,其任选被一个或多个选自E⁴和=O的取代基取代;

[0241] 当R⁵表示芳基(例如苯基)时,则该基团可为未取代的但优选被至少一个(例如两个或优选,一个)选自E⁵的取代基取代;

[0242] 当R⁵表示单环杂芳基(例如5元或6元杂芳基)时,则该基团优选含有1,2,3或4个氮原子且,任选含有1个或2个选自氧和硫的其他杂原子,且该杂芳基任选被一个或多个选自E⁵的取代基取代;

[0243] 当R⁵表示双环杂芳基(例如8元,9元或10元杂芳基)时,则该基团优选包含5元或6元环和稠合的另一个5元或6元环(其中该环中的任一个可以包含一个或多个(例如四个或,优选一个至三个)杂原子),其中杂原子的总数量优选一个至四个,且该环任选被一个或多个(例如两个,或优选一个)选自E⁵的取代基取代(且,若双环杂芳基中有非芳香环存在,则该基团还可以被一个或多个(例如一个)=O基团取代)。

[0244] R⁵基团(例如当其表示芳基,诸如苯基时)上任选的取代基(例如第一任选的取代基)优选选自-OR,-SR,-CH₂OR,CO₂R,CF₂OH,CH(CF₃)OH,C(CF₃)₂OH,-(CH₂)_wOR,-(CH₂)_wNR₂,-C(O)N(R)₂,-NR₂,-NRC(O)R,-NRC(O)NHR,-NRC(O)N(R)₂,-S(O)_yN(R)₂,-OC(O)R,OC(O)N(R)₂,-NRS(O)_yR,-NRC(O)N(R)₂,CN,卤素和-NO₂(其中每个R独立地选自H,C₁-C₆烷基,C₃-C₁₀环烷基和5至12元芳基或杂芳基,所述基团未取代或被取代(例如被一个或多个如本文所定义的取代基取代,例如E⁵部分上的取代基,如=O,J²,J³,J⁴和/或J⁵)),w为0,1或2和y为1或2。

[0245] 当R⁵表示芳基(例如苯基)时,则该基团被一个或两个取代基(例如上文所定

义的第一取代基,以及,任选的其他一个取代基(或其他的两个取代基),其优选选自卤素, C_{1-12} 烷基, CN, NO_2 , OR^d , SR^d , NR^d_2 , $C(O)R^d$, SOR^d , SO_2R^d , $SO_2N(R)^d_2$, $NC(O)R^d$ 和 CO_2R^d (其中每个 R^d 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基))取代。

[0246] 当 R^5 表示取代芳基(例如苯基)时,则取代基可位于苯环的 2, 3, 4, 5 或 6 位(通常位于 3 或 4 位;特别优选地是被 $-OR^d$ 取代的苯基(其中 R^d 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基,例如甲基),例如 $-OH$;在该实施方式中 $-OR^d$ 基团,或 $-OH$ 基团,通常位于苯环的 3 位或 4 位,从而形成 3-羟基苯基或 4-羟基苯基或其电子等排体,其为未取代或取代的;此处使用的电子等排体是有与本发明化合物的范围内的 3-羟基苯基或 4-羟基苯基相同或相似的结合性质的官能团;3-羟基苯基和 4-羟基苯基的电子等排体包括在 R^5 的上述定义中);

[0247] 当 R^5 表示杂芳基时,其为未取代或取代的(当为取代的时,其可被一个或多个取代基取代,取代基选自那些在 R^5 上的取代基中列举过的基团,当 R^5 为苯基时,通常所述取代基选自 OH 和 NH_2);

[0248] 每个 Q^1 和 Q^2 独立地表示 $-S(O)_2R^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-S(O)R^{10a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$, 或, 优选地, 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-OR^{10a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)-OR^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, $-N(R^{12a})C(=Y)R^{11a}$, $-NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$, C_{1-12} (例如 C_{1-6})烷基, 杂环烷基(该后两种基团任选被一个或多个选自 $=O$ 和 E^6 的取代基取代), 芳基或杂芳基(该后两种基团任选被一个或多个选自 E^7 的取代基取代);

[0249] 任两个 B^1 取代基可如前文限定的那样互相连接,例如形成 C_{3-6} 环烷基,或,更优选地, B^1 , B^2 和 B^3 独立地表示卤素, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-OR^{10a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)-OR^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$ 或任选被一个或多个选自 $=O$ 和 E^8 的取代基取代的 C_{1-12} (例如 C_{1-6})烷基;

[0250] 每个 R^{10a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{10b} , R^{11b} 和 R^{12b} 在此使用时在每种情况下独立地表示, 氢, C_{1-12} (例如 C_{1-6})烷基(该后一个基团任选被一个或多个选自 $=O$ 和 E^{10} 的取代基取代);或

[0251] R^{10a} , R^{11a} 和 R^{12a} 的任意相关一对(例如 R^{10a} 和 R^{11a})和/或 R^{10b} 和 R^{11b} 当连接至同一氮原子时,可以连接在一起以形成(与它们可连接的所需氮原子一起)形成 3 至 20 元(例如 4 至 12 元)环,其任选包含一个或多个(例如一个至三个)双键,且所述环任选被一个或多个选自 E^{10} 和 $=O$ 的取代基取代;

[0252] 每个 E^1 , E^2 , E^3 , E^4 , E^5 , E^6 , E^7 , E^8 , E^9 , E^{10} , E^{11} 和 E^{12} 在此使用时在每种情况下独立地表示, Q^4 或 C_{1-16} 烷基(例如 C_{1-6} , 优选地, C_{1-3})烷基,其任选被一个或多个选自 $=O$ 和 Q^5 的取代基取代;

[0253] 每个 Q^4 和 Q^5 独立地表示: 卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{20})R^{21}$, $-OR^{20}$, $-C(=Y)-R^{20}$, $-C(=Y)-OR^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)R^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)OR^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$, $-NR^{22}S(O)_2N(R^{20})R^{21}$, $-S(O)_2N(R^{20})R^{21}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-SR^{20}$, $-S(O)R^{20}$ 或任选被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基(每个 Q^5 更优选地表示卤素,例如氟);

[0254] 任两个 E^1 , E^2 , E^3 , E^4 , E^5 , E^6 , E^7 , E^8 , E^9 , E^{10} , E^{11} 或 E^{12} 基团可以不连接在一起;

[0255] 每个 R^{20} , R^{21} , R^{22} 和 R^{23} 在此使用时在每种情况下独立地表示, 芳基(例如苯基;优选未取代的,但其可被一个至三个 J^5 基团取代)或,更优选地, 氢或任选被一个或多个选自 $=O$ 和 J^4 的取代基取代的 C_{1-6} (例如 C_{1-3})烷基;或任何一对 R^{20} 和 R^{21} , 当连接至同一氮原子时,可以连接在一起组成 4 至 8 元(例如 5 元或 6 元)环,其任选包含一个另外的选自氮和

氧的杂原子,任选包含一个双键,且所述环任选被一个或多个选自 J^6 和 $=O$ 的取代基取代;

[0256] 每个 J^1, J^2, J^3, J^4, J^5 和 J^6 独立地表示任选被一个或多个选自 $=O$ 和 Q^8 的取代基取代的 C_{1-6} (例如 C_{1-3}) 烷基,或,更优选地,这些基团独立地表示选自 Q^7 的取代基;

[0257] 每个 Q^7 和 Q^8 独立地表示选自氟, $-N(R^{50})R^{51}$, $-OR^{50}$, $-C(=Y^a)-R^{50}$, $-C(=Y^a)-OR^{50}$, $-C(=Y^a)N(R^{50})R^{51}$, $-NR^{52}S(O)_2R^{50}$, $-S(O)_2R^{50}$ 和 / 或任选被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基的取代基;

[0258] 每个 Y 和 Y^a 独立地表示 $=S$ 或,优选地, $=O$;

[0259] 每个 R^{50}, R^{51}, R^{52} 和 R^{53} 在此使用时在每种情况下独立地表示,氢或任选被一个或多个选自氟的取代基取代的 C_{1-6} (例如 C_{1-3}) 烷基;

[0260] 当 R^{50}, R^{51} 和 R^{52} 的任意相关一对连接在一起时,则那些连接至同一氮原子的一对可以连接在一起(即 R^{50} 和 R^{51} 的任意一对),且由此形成的环优选为 5 元或 6 元环,其任选包含一个另外的氮或氧杂原子,且所述环任选被一个或多个选自 $=O$ 和 C_{1-3} 烷基(例如甲基)的取代基取代;

[0261] R^{60}, R^{61} 和 R^{62} 独立地表示氢或任选被一个或多个氟原子取代的 C_{1-3} (例如 C_{1-2}) 烷基;

[0262] 优选 R^1 和 R^5 上的任选取代基(且,当它们表示 R^2, R^3 和 R^4 基团上不同于氢的取代基时)包括:

[0263] $=O$ (例如,在烷基,环烷基或杂环烷基的情况下);

[0264] $-CN$;

[0265] 卤素(例如氟,氯或溴);

[0266] C_{1-4} 烷基,该烷基可为环状,部分环状,不饱和的或,优选地,直链或支链的(例如 C_{1-4} 烷基(诸如乙基,正丙基,异丙基,叔丁基或,优选地,正丁基或甲基),其全部任选被一个或多个卤素(例如氟)基团取代(由此形成,例如,氟甲基,二氟甲基或优选地,三氟甲基));

[0267] 芳基(例如苯基),合适时(例如当所述取代基在烷基上时,就形成例如苄基);

[0268] $-OR^{z1}$;

[0269] $-C(O)R^{z2}$;

[0270] $-C(O)OR^{z3}$;

[0271] $-N(R^{z4})R^{z5}$;

[0272] $-S(O)_2R^{z6}$;

[0273] $-S(O)_2N(R^{z7})R^{z8}$;

[0274] $-N(R^{z9})-C(O)-R^{z10}$;

[0275] $-C(O)-N(R^{z11})R^{z12}$;

[0276] $-N(R^{z9})-C(O)-N(R^{z10})$;

[0277] 其中每个 R^{z1} 至 R^{z12} 在此使用时在每种情况下独立地表示, H 或任选被一个或多个卤素(例如氟)(由此形成例如三氟甲基)基团取代的 C_{1-4} 烷基(例如乙基,正丙基,叔丁基或,优选地,正丁基,甲基或异丙基)。此外,任何两个 R^z 基团(例如 R^{z4} 和 R^{z5} , 当连接至同一氮杂原子时)也可连接在一起形成环,如前文在 R^{10} 和 R^{11} 或 R^{10a} 和 R^{11a} 基团的相应连接中限定的那样)。

[0278] 本发明优选化合物包括那些化合物,其中:

[0279] R^1 表示:(i) $-N(R^{1a})R^{1b}$;(ii) 任选取代的5元或6元杂环烷基(经由碳原子连接);或(iii) 任选取代的5元或6元杂芳基;

[0280] 当 R^1 表示 $-N(R^{1a})R^{1b}$ 时,那么 R^{1a} 和 R^{1b} 优选连接在一起形成含有另外的氧杂原子的6元环(由此形成吗啉基),该环可为未取代的或可被一个或多个 B^1 基团取代(该基团优选为未取代的,即最优选未取代的吗啉基);

[0281] 当 R^1 表示任选取代的5元或6元杂环烷基时,则该基团可含有两个或优选一个杂原子(其中所述杂原子选自硫,优选氮以及特别优选氧)。该环可被一个或多个选自 $=O$ 和 B^2 的取代基取代,但优选为未取代的。此外,优选其为6元环(例如四氢吡喃基);

[0282] 当 R^1 表示任选取代的5元或6元杂芳基时,则该基团可含有两个或,优选地,一个杂原子(其中所述杂原子选自硫,优选氧,特别优选氮)。该环可被一个或多个选自 B^3 的取代基取代,但优选其为未取代的。此外,优选其为6元环(例如吡啶基);

[0283] R^2 和 R^3 独立地表示氢或选自 Q^1 的取代基;

[0284] 每个 Q^1 和 Q^2 (例如每个 Q^1)独立地表示卤素, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)-OR^{10a}$, $-C(=Y)N(R^{10a})R^{11a}$, C_{1-12} 烷基或杂环烷基(该后两种基团任选被一个或多个选自 $=O$, $=S$, $=N(R^{10a})$ 和 E^6 的取代基取代);

[0285] R^4 表示氢或取代基,其选自 $-N(R^{10b})R^{11b}$, 优选卤素(例如氯,溴或碘)和 $-CN$;

[0286] R^2 , R^3 和 R^4 中的至少一个(例如一个)表示氢;

[0287] R^5 表示芳基(例如苯基)或杂芳基(例如5元或优选6元单环杂芳基,或8元,9元或10元双环杂芳基),两者均任选被一个或多个选自 E^5 的取代基取代;

[0288] B^1 , B^2 和 B^3 (例如 B^1)独立地表示 C_{1-6} (例如 C_{1-3})烷基,其任选被一个或多个选自 $=O$ 和 E^8 的取代基取代;

[0289] 每个 R^{10a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{10b} , R^{11b} 和 R^{12b} (例如每个 R^{10a} 和 R^{11a})独立地表示氢或 C_{1-6} (例如 C_{1-4})烷基,其任选被一个或多个选自 $=O$ 和 E^{10} 的取代基取代;或

[0290] R^{10a} , R^{11a} 和 R^{12a} 的任意相关一对(例如 R^{10a} 和 R^{11a})可以(例如当它们都连接至同一氮原子上时)连接在一起形成3至8元(例如4至8元)环,其任选含有另外的杂原子,且任选被一个或多个选自 $=O$ 和 E^{12} 的取代基取代;

[0291] 每个 E^1 , E^2 , E^3 , E^4 , E^5 , E^6 , E^7 , E^8 , E^9 , E^{10} , E^{11} 和 E^{12} 独立地表示 C_{1-12} 烷基,其被一个或多个选自 $=O$ 和 Q^5 的取代基取代,或优选(每个 E^1 至 E^{12} 独立地表示) Q^4 ;

[0292] 每个 Q^4 和 Q^5 (例如每个 Q^4)独立地表示卤素, $-N(R^{20})R^{21}$, $-OR^{20}$, $-C(=Y)-OR^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)R^{21}$, $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$ 和/或 C_{1-6} 烷基(任选被一个或多个选自 $=O$ 和 J^2 的取代基取代);

[0293] 当 E^8 表示 Q^4 时,则 Q^4 优选表示 $-N(R^{20})R^{21}$, $-OR^{20}$, $-C(=Y)-OR^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ 或 $-N(R^{22})C(=Y)R^{21}$;

[0294] 每个 R^{20} , R^{21} , R^{22} 和 R^{23} (例如每个 R^{20} 和 R^{21})独立地表示杂芳基,优选地,芳基(例如苯基)(该后两种基团任选被一个或多个选自 J^5 的取代基取代),或,更优选地,氢或任选被一个或多个选自 $=O$ 和 J^4 的取代基取代的 C_{1-6} (例如 C_{1-4})烷基;或

[0295] R^{20} , R^{21} 和 R^{22} 的任意相关一对(例如 R^{20} 和 R^{21})可以(例如当它们都连接至同一

氮原子时)连接在一起形成3至8元(例如4至8元)环,其任选含有另外的杂原子,且任选被一个或多个选自=O和J⁶的取代基取代;

[0296] 每个J¹, J², J³, J⁴, J⁵和J⁶独立地表示任选被一个或多个选自Q⁸的取代基取代的C₁₋₆(例如C₁₋₃)烷基,或,J¹至J⁶更优选地表示选自Q⁷的取代基;

[0297] 每个Q⁷和Q⁸独立地表示卤素, -N(R⁵⁰)R⁵¹, -OR⁵⁰, -C(=Y^a)-OR⁵⁰, -C(=Y^a)-R⁵⁰, -S(O)₂R⁵⁰或任选被一个或多个氟原子取代的C₁₋₃烷基;

[0298] Y和Y^a独立地表示=O;

[0299] 每个R⁵⁰, R⁵¹, R⁵²和R⁵³独立地表示氢或任选被一个或多个氟原子取代的C₁₋₆(例如C₁₋₄)烷基;

[0300] 每个R⁶⁰, R⁶¹和R⁶²独立地表示氢或C₁₋₂烷基(例如甲基)。

[0301] 本发明更优选的化合物包括那些化合物,其中:

[0302] R¹表示:-N(R^{1a})R^{1b},其中R^{1a}和R^{1b}连接在一起形成含有另外的氧杂原子的6元环(由此形成吗啉基),该环可为未取代的或可被一个或多个B¹基团取代(该基团优选为未取代的);

[0303] R²和R³独立地表示氢或取代基,其选自卤素(例如溴,氯,碘), -CN, -N(R^{10a})R^{11a}, -C(=Y)OR^{10a}, -C(=Y)-R^{10a}, -C(=Y)-N(R^{10a})R^{11a}, C₁₋₆烷基(任选被一个或多个(例如一个)选自E⁶的取代基取代)和杂环烷基(例如5元或,优选地,6元杂环烷基,其优选含有一个杂原子(例如氮)且其可含有一个不饱和键,例如双键,从而形成例如哌啶基环,例如4-哌啶基,例如其中1,2-位任选含有双键),所述杂环烷基任选被一个或多个取代基取代且,所述取代基选自=O,优选E⁶(例如其中的E⁶取代基位于氮杂原子上);

[0304] 当R²或R³表示C₁₋₁₂(例如C₁₋₆)烷基时,则其可为直链,例如无环C₁₋₃烷基(例如甲基)或C₃₋₆环烷基(例如环丙基),它们均任选被一个或多个氟原子取代(从而形成例如三氟甲基);

[0305] R⁴表示氢,氯,溴,碘或-CN;

[0306] R²和R³中有一个表示如本文所定义的取代基,而另一个表示氢或如本文所定义的取代基;

[0307] R⁵表示芳基(例如苯基)或杂芳基(例如5元或优选6元的单环杂芳基,或10元或,优选9元的双环杂芳基,其中,在两种情况下,均有一个或两个杂原子存在,其优选选自氮,从而形成例如吡啶基,吡唑基,咪唑基,噻唑基,咪唑酮基或吡咯并吡啶,诸如吡咯并[2,3]吡啶),该R⁵基团两者均任选被一个或多个(例如一个或两个)选自E⁵的取代基取代;

[0308] 每个R^{10a}, R^{11a}, R^{12a}, R^{10b}, R^{11b}和R^{12b}(例如每个R^{10a}和R^{11a})独立地表示氢或C₁₋₄(例如C₁₋₃)烷基(例如乙基);或

[0309] R^{10a}, R^{11a}和R^{12a}的任意相关一对(例如R^{10a}和R^{11a})可以(例如当它们都连接至同一氮原子上时)连接在一起形成5元或,优选6元的环,其任选含有另外的杂原子(优选氮和氧),所述环优选为饱和的(由此形成,例如,哌嗪基或吗啉基),且任选被一个或多个选自=O和E¹²(其中E¹²取代基可位于氮杂原子上;和/或E¹²优选卤素(例如氟)或任选被一个或多个氟原子取代的C₁₋₃烷基)的取代基取代;

[0310] 每个E¹, E², E³, E⁴, E⁵, E⁶, E⁷, E⁸, E⁹, E¹⁰, E¹¹和E¹²(例如每个E⁵和E⁶)独立地表示选自Q⁴的取代基;

[0311] 每个 E^5 独立地表示卤素 (例如氟), $-OR^{20}$, $-N(R^{20})R^{21}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$ 和 / 或 $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$;

[0312] 每个 E^6 独立地表示 $-OR^{20}$ (其中 R^{20} 优选表示氢), $-N(R^{20})R^{21}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-S(O)_2R^{20}$ 和 / 或任选被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基 (例如 C_{1-3} 烷基);

[0313] 每个 Y 在此处使用的情况下表示 = S, 或优选地, = O;

[0314] 每个 R^{20} , R^{21} , R^{22} 和 R^{23} (例如每个 R^{20} 和 R^{21}) 独立地表示氢或 C_{1-4} (例如 C_{1-3}) 烷基 (例如叔丁基, 乙基或甲基); 或

[0315] R^{20} , R^{21} 和 R^{22} 的任意相关一对 (例如 R^{20} 和 R^{21}) 可以 (例如当它们都连接至同一氮原子时) 连接在一起形成 5 元或, 优选 6 元的环, 其任选含有另外的杂原子 (优选选自氮和氧), 所述环优选为饱和的 (由此形成, 例如, 哌嗪基或吗啉基), 且任选被一个或多个选自 = O 和 J^6 的取代基取代 (其中 J^6 取代基可位于氮杂原子上);

[0316] R^{22} 表示 C_{1-3} 烷基或, 优选地, 氢;

[0317] 每个 J^1 , J^2 , J^3 , J^4 , J^5 和 J^6 独立地表示选自 Q^7 的取代基;

[0318] 每个 Q^7 和 Q^8 独立地表示 $-C(=Y^a)-OR^{50}$, $-C(=Y^a)-R^{50}$, $-S(O)_2R^{50}$ 或任选被一个或多个氟原子取代的 C_{1-3} 烷基;

[0319] 每个 Y^a 独立地表示 = S 或, 优选地, = O;

[0320] 每个 R^{50} 独立地表示 C_{1-4} 烷基 (例如叔丁基或甲基)。

[0321] 本发明特别优选的化合物包括那些化合物, 其中:

[0322] R^1 表示: (a) $-N(R^{1a})R^{1b}$, 其中 R^{1a} 和 R^{1b} 连接在一起形成任选含有另外的杂原子 (例如氧杂原子) 的 6 元环 (由此形成例如吗啉基或哌啶基), 该环可为未取代的或可被一个或多个 B^1 基团取代; (b) 单环杂芳基 (优选含有一个或两个杂原子 (优选选自氮; 由此形成例如嘧啶基或吡啶基), 任选 (且优选) 被一个或多个 (例如一个) 选自 B^3 的取代基取代); 或 (c) 6 元杂环烷基 (含有两个或, 优选地, 一个杂原子, 其优选选自氮且, 特别优选氧, 由此形成例如四氢吡喃基);

[0323] B^1 , B^2 和 B^3 (例如 B^3) 优选地表示卤素 (例如氟), $-N(R^{10a})R^{11a}$ (例如 $-NH_2$) 或任选被一个或多个 E^8 基团取代的 C_{1-2} 烷基;

[0324] R^2 和 R^3 独立地表示氢, 式 IA 的片段, C_{1-6} 烷基 (任选被一个或多个 (例如一个) 选自 Q^2 的取代基取代) 或选自 Q^1 的取代基;

[0325] Q^1 表示卤素 (例如溴, 氯, 碘), $-CN$, $-N(R^{10a})R^{11a}$, $-C(=Y)OR^{10a}$, $-C(=Y)-R^{10a}$, $-C(=Y)-N(R^{10a})R^{11a}$, C_{1-6} 烷基 (任选被一个或多个 (例如一个) 选自 E^6 的取代基取代) 和杂环烷基 (例如 5 元, 7 元或, 优选地, 6 元杂环烷基, 其优选含有一个或两个杂原子 (例如选自氮, 氧和硫) 且其可含有一个不饱和键, 例如双键, 从而形成例如氮杂环庚烷基或, 优选地, 哌嗪基 (例如 1- 哌嗪基), 吗啉基, 硫代吗啉基, 哌啶基 (例如 4- 哌啶基, 例如其中 1, 2- 位任选含有双键) 或四氢吡喃基 (例如 4- 四氢吡喃基), 所述杂环烷基任选被一个或多个取代基取代且, 所述取代基选自 = O (其可存在于硫原子上以形成例如 $-S(O)_2-$ 的部分), 优选 E^6 (例如其中的 E^6 取代基位于氮杂原子上);

[0326] 当 R^2 或 R^3 表示式 IA 的片段时, 则优选 R^2 表示该片段;

[0327] 当 R^2 或 R^3 表示式 IA 的片段时 (在本发明的一个实施方式中, R^2 和 R^3 中的一个, 例如 R^2 , 表示式 IA 的片段), 则优选 m 表示 1 且每个 R^{15} 独立地表示氢 (由此形成片

R^{20} , $-S(O)_2R^{20}$ 或任选被一个或多个氟原子或选自 Q^5 的取代基取代的 C_{1-3} 烷基) 的取代基取代;

[0337] 每个 $E^1, E^2, E^3, E^4, E^5, E^6, E^7, E^8, E^9, E^{10}, E^{11}$ 和 E^{12} (例如每个 E^5 和 E^6) 独立地表示选自 Q^4 或任选被一个或多个选自 Q^5 和 $=O$ 的取代基取代的 C_{1-2} 烷基的取代基;

[0338] Q^4 表示卤素 (例如氟或氯), $-CN$, $-OR^{20}$, $-N(R^{20})R^{21}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-N(R^{22})-C(=Y)-R^{21}$, $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-OC(O)R^{20}$, C_{1-6} 烷基 (例如 C_{1-3} 烷基; 任选被一个或多个氟原子取代), 芳基 (该后一个基团, 当连接至烷基上时可形成例如苄基部分) 或杂芳基 (例如咪唑基), 该后两个芳基和杂芳基任选被一个或多个 J^3 取代基取代;

[0339] Q^5 表示卤素 (例如氟), $-N(R^{20})R^{21}$, $-OR^{20}$ 和 $-O-C(O)R^{20}$;

[0340] 每个 E^3 独立地表示 $-C(=Y)OR^{20}$ 或 $-S(O)_2R^{20}$;

[0341] 每个 E^4 独立地表示卤素 (例如氟), $-OR^{20}$ (例如 $-OH$) 或杂芳基 (例如咪唑基);

[0342] 每个 E^5 独立地表示卤素 (例如氟或氯), $-CN$, $-OR^{20}$, $-N(R^{20})R^{21}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-N(R^{22})-C(=Y)-R^{21}$, $-NR^{22}S(O)_2R^{20}$, $-N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$ 和 / 或任选被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基 (例如 C_{1-3} 烷基);

[0343] 每个 E^6 独立地表示卤素 (例如氟), $-OR^{20}$ (其中 R^{20} 优选表示氢或 C_{1-5} 烷基), $-N(R^{20})R^{21}$, $-C(=Y)OR^{20}$, $-C(=Y)R^{20}$, $-C(=Y)N(R^{20})R^{21}$, $-S(O)_2R^{20}$ 和 / 或任选被一个或多个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基 (例如 C_{1-3} 烷基);

[0344] 每个 E^7 独立地表示 $-N(R^{20})R^{21}$;

[0345] 每个 E^8 独立地表示 $-OR^{20}$ 或 $-C(=Y)OR^{20}$;

[0346] 每个 E^{10} (当取代基位于杂环烷基上时, 其优选位于氮杂原子上) 表示 $-S(O)_2R^{20}$, $-OR^{20}$, $-N(R^{20})R^{21}$, $-N(R^{22})-C(O)-R^{21}$, $-C(O)-OR^{20}$ 或芳基 (该后一个基团, 当连接至烷基上时可形成例如苄基部分; 且其可被一个或多个 J^3 取代基取代);

[0347] 每个 Y 在此处使用的情况下表示 $=S$, 或优选地, $=O$;

[0348] 每个 R^{20}, R^{21}, R^{22} 和 R^{23} (例如每个 R^{20} 和 R^{21}) 独立地表示氢或 C_{1-4} (例如 C_{1-3}) 烷基 (例如叔丁基, 乙基或甲基; 所述烷基任选被一个或多个选自 J^4 的取代基取代) 或芳基 (例如苯基; 特别是在 $-S(O)_2R^{20}$ 的情况下, 所述芳基任选被一个或多个 J^5 取代基取代); 或

[0349] R^{20}, R^{21} 和 R^{22} 的任意相关一对 (例如 R^{20} 和 R^{21}) 可以 (例如当它们都连接至同一氮原子时) 连接在一起形成 5 元或 6 元的环, 其任选含有另外的杂原子 (优选选自氮和氧), 所述环优选为饱和的 (由此形成, 例如, 吡咯烷基, 哌嗪基或吗啉基), 且任选被一个或多个选自 $=O$ 和 J^6 的取代基取代 (其中 J^6 取代基可位于氮杂原子上);

[0350] R^{22} 表示 C_{1-3} 烷基或, 优选地, 氢;

[0351] 每个 J^1, J^2, J^3, J^4, J^5 和 J^6 独立地表示选自 Q^7 的取代基;

[0352] 每个 Q^7 和 Q^8 独立地表示卤素, $-N(R^{50})R^{51}$, $-C(=Y^a)-OR^{50}$, $-C(=Y^a)-N(R^{50})R^{51}$, $-C(=Y^a)-R^{50}$, $-S(O)_2R^{50}$ 或任选被一个或多个氟原子取代的 C_{1-3} 烷基;

[0353] 每个 Y^a 独立地表示 $=S$ 或, 优选地, $=O$;

[0354] 每个 R^{50} 和 R^{51} 独立地表示氢, C_{1-4} 烷基 (例如叔丁基或甲基) 或 R^{50} 和 R^{51} , 当连接至同一碳原子时, 可连接在一起形成 5 元或优选 6 元的环 (例如含有另外的杂原子, 从而形成例如哌嗪基), 其任选被甲基取代 (例如所述取代基位于额外的氮杂原子上)。

[0355] 可以提及的本发明的其他优选化合物包括：

[0356] R^1 表示如上文限定的 $-N(R^{1a})R^{1b}$ (特别是 R^{1a} 和 R^{1b} 连接在一起形成任选(优选)含有另外的杂原子(例如氧)的6元环,由此形成例如哌啶基或,优选地,吗啉基)；

[0357] R^2 表示不同于氢的取代基, R^3 和 R^4 独立地表示氢或不同于氢的取代基；

[0358] R^2 表示不同于氢的取代基；

[0359] R^2 表示 Q^1 或任选被 Q^2 取代(例如在甲基的末端位置)的 C_{1-2} 烷基(例如甲基)；

[0360] R^3 和 R^4 独立地表示 C_{1-2} 烷基或,优选地,氢或 Q^1 (例如其中 Q^1 优选地表示卤素(例如氯)或任选被一个或多个 E^6 基团取代的杂环烷基)；

[0361] R^3 和 R^4 中至少一个表示氢；

[0362] R^5 表示 (a) 苯基(被例如优选位于间位的一个 E^5 取代基取代)；(b) 5元或6元(例如6元)单环杂芳基(例如含有一个或两个优选选自氮的杂原子,从而形成例如嘧啶基,诸如5-嘧啶基,或吡啶基,诸如3-吡啶基),该单环杂芳基任选被例如一个或两个 E^5 取代基取代(当 R^5 表示嘧啶基时,在例如2-位(任选6-位),或,当 R^5 表示3-吡啶基时,在6-位；每种情况下取代基都优选位于与式 I 的所需咪唑并吡嗪的结合点的对位上)；或 (c) 9元或10元(例如9元)双环杂芳基(例如吲唑基,诸如4-吲唑基,或氮杂吲哚基,诸如7-氮杂吲哚基,即吡咯并[2,3-b]吡啶基,诸如7-氮杂吲哚-5-基),所述双环杂芳基优选为未取代的；

[0363] Q^1 表示 $-C(O)N(R^{10a})R^{11a}$ 或 $-C(O)OR^{10a}$ (例如其中 R^{10a} 为 C_{1-2} 烷基)；

[0364] Q^2 表示氟, $-N(R^{10a})R^{11a}$ 或杂环烷基(例如哌嗪基或吗啉基),其任选(和优选)被一个或多个(例如一个)取代基取代(优选位于氮杂原子上),所述取代基选自 $=O$, 优选 E^6 ；

[0365] R^{10a} 和 R^{11a} (例如当 Q^1 表示 $-C(O)N(R^{10a})R^{11a}$ 时)独立地表示氢,无环 C_{1-3} (例如 C_{1-2})烷基(例如甲基或乙基)(任选被一个或多个(例如一个) E^{10} 取代基取代), C_{5-6} 环烷基(例如环己基)(任选被一个或多个(例如一个) E^{10} 取代基取代)或杂环烷基(例如5元或6元杂环烷基(例如包含一个杂原子,从而形成例如哌啶基,诸如4-哌啶基,或四氢吡喃基,诸如4-四氢吡喃基)(任选被一个或多个(例如一个) E^{10} 取代基取代,其可位于氮杂原子上)；

[0366] 当 Q^2 表示 $-N(R^{10a})R^{11a}$ 时,则 R^{10a} 和 R^{11a} 优选连接在一起形成5元或优选6元的环,其优选含有另外的(例如氮,氧或硫)杂原子(从而形成例如哌嗪基,吗啉基或硫代吗啉基),任选(和优选)被一个或多个(例如一个)选自 $=O$, E^{12} 和任选被一个或多个氟原子取代的 C_{1-2} 烷基(例如甲基)的取代基(任选位于氮杂原子上)取代(例如在含S环的情况下,有一个或多个(例如一个或两个) $=O$,所述羰基位于S上形成例如 $-S(O)_2-$ 部分)；

[0367] 当 E^5 表示苯基上的取代基时,则其优选为 Q^4 (例如 $-OR^{20}$)；

[0368] 当 E^5 表示在单环杂芳基上的取代基时,则其优选为 Q^4 (例如 $-N(R^{20})R^{21}$)或任选被一个或多个氟原子取代的 C_{1-2} 烷基(例如甲基)(从而形成例如 $-CF_3$ 基)；

[0369] E^6 和 E^{12} 优选地表示 Q^4 ；

[0370] E^{10} 表示 Q^4 ；

[0371] 例如当 E^5 表示 Q^4 时,则 Q^4 表示 $-OR^{20}$ 或 $-N(R^{20})R^{21}$ ；

[0372] 例如当 E^6 和 E^{12} 表示 Q^4 时,则 Q^4 表示 $-S(O)_2R^{20}$ (例如 $-S(O)_2C_{1-4}$ 烷基), $-C(O)R^{20}$

或 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$;

[0373] E^{10} 表示 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$, $-\text{OR}^{20}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$;

[0374] 例如当 E^{10} 表示 Q^4 (且 E^{10} 为烷基或环烷基上的取代基)时,则 Q^4 表示 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$ 或 $-\text{OR}^{20}$ (例如 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OH}$);

[0375] 例如当 E^{10} 表示 Q^4 (且 E^{10} 为杂环烷基上的取代基时),则 Q^4 表示 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$;

[0376] R^{20} 和 R^{21} 独立地表示氢或 C_{1-4} 烷基(例如甲基,乙基或丁基(例如异丁基)),所述烷基可以(例如在 E^{12} 表示 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 的情况下)被 J^4 取代基取代;或

[0377] 例如,当 E^{10} 表示 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$ 时,则 R^{20} 和 R^{21} 可连接在一起形成 5 元或优选 6 元的环,其任选含有另外的杂原子(例如氧,从而形成例如吗啉基);

[0378] J^4 表示 Q^7 ;

[0379] Q^7 表示 $-\text{N}(\text{R}^{50})\text{R}^{51}$;

[0380] R^{50} 和 R^{51} 独立地表示氢,或,优选地, C_{1-2} 烷基(例如甲基)。

[0381] 本发明最优选的化合物包括那些化合物,其中:

[0382] R^1 表示 1-哌啶基或,优选地,4-吗啉基;

[0383] R^2 表示氢或,优选地,甲基, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-[4-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3-$ 哌嗪基], $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ 乙基, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 乙基, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ 甲基, $-\text{CH}_2-[4-$ 吗啉基], $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-[1-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3-$ 哌啶-4-基], $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-[4-$ 四氢吡喃基], $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-[4-\text{OH}-$ 环己基], $-\text{CH}_2-[4-\text{C}(\text{O})$ 叔丁基-2,6-二甲基-哌嗪基], $-\text{CH}_2-[4-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3-$ 2,6-二甲基-哌嗪基], $-\text{CH}_2-[4-(\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 哌嗪基], $-\text{CH}_2-[4-(\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2)-$ 哌嗪基], $-\text{CH}_2-[1,1-$ 二氧化-硫代吗啉基], $-\text{CH}_2-[$ 哌嗪基], $-\text{CH}_2-[4-(\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)-$ 哌嗪基]或 $-\text{CH}_2-[4-(\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)-$ 哌嗪基];

[0384] R^3 表示 4-哌啶基(例如在 3,4-位含有双键以及在 1-位有 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$ 取代基)或,优选地,氢;

[0385] R^4 表示氢或卤素(例如氯);

[0386] R^3 和 R^4 中的至少一个(优选两者)表示氢;

[0387] R^5 表示 3-羟苯基,2-氨基-5-咪啶基,4-吡啶基,3-吡啶基,6-氨基-吡啶基,7-氮杂吡啶-5-基(即吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基),2-甲基-5-咪啶基,2-氨基-6-甲基-5-咪啶基或 2-N(H)CH₃-5-咪啶基。

[0388] 本发明尤其优选的化合物包括那些如下描述的那些实例。例如:

[0389] 6-(3-羟苯基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸乙酯(2-01);

[0390] 6-(3-羟苯基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸(2-02);

[0391] 6-(3-羟苯基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲醛(2-03);

[0392] 3-(2-(羟甲基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯酚(2-04);

[0393] 4-((6-(3-羟苯基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯(2-05);

[0394] 1-(4-((6-(3-羟苯基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)-哌嗪-1-基)乙酮(2-06);

[0395] 3-(2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯酚

- (2-07) ;
- [0396] 4-((6-(3-羟苯基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)哌嗪-2-酮(2-08) ;
- [0397] 3-(8-吗啉代-2-(吗啉代甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯酚(2-09) ;
- [0398] 1-(4-((6-(3-羟苯基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基)-哌嗪-1-基)磺酰基甲烷(2-10) ;
- [0399] (6-(3-羟苯基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)(4-磺酰基甲基-哌嗪-1-基)甲酮(2-11) ;
- [0400] 3-(8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯酚(2-12) ;
- [0401] 3-(2-(三氟甲基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯酚(2-13) ;
- [0402] 3-(2-环丙基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯酚(2-14) ;
- [0403] (6-(1H-吡啶-4-基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(2-15) ;
- [0404] (6-(1H-吡啶-4-基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)(4-磺酰基甲基-哌嗪-1-基)甲酮(2-16) ;
- [0405] 6-(1H-吡啶-4-基)-2-((4-磺酰基甲基哌嗪-1-基)甲基)-8-吗啉代-咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-17) ;
- [0406] (6-(1H-吡啶-4-基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)(哌嗪-1-基)-甲酮(2-18) ;
- [0407] 2-环丙基-6-(1H-吡啶-4-基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-19) ;
- [0408] 2-(三氟甲基)-6-(1H-吡啶-4-基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-20) ;
- [0409] 6-(1H-吡啶-4-基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酰胺(2-21) ;
- [0410] 6-(1H-吡啶-4-基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-腈(2-22) ;
- [0411] 3-(2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯酚(2-23) ;
- [0412] 6-(1H-吡啶-4-基)-2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-24) ;
- [0413] 6-(1H-吡啶-5-基)-2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-25) ;
- [0414] 2-甲基-8-吗啉代-6-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-26) ;
- [0415] 6-(5-甲氧吡啶-3-基)-2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-27) ;
- [0416] N-磺酰基甲基-3-(2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯胺(2-28) ;
- [0417] 1-甲基-3-(4-(2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)脲(2-29) ;
- [0418] 5-(2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡啶-3-醇(2-30) ;
- [0419] 2-甲基-8-吗啉代-6-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-31) ;
- [0420] 6-(3-甲氧苯基)-2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-32) ;
- [0421] 5-氯-2-甲基-8-吗啉代-6-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-33) ;
- [0422] 5-氯-2-甲基-8-吗啉代-6-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-34) ;
- [0423] 8-吗啉代-6-苯基咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酰胺(2-35) ;
- [0424] 6-(1H-吡啶-4-基)-2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-5-腈(2-36) ;
- [0425] 3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯酚(2-37) ;
- [0426] 6-(1H-吡啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]-吡嗪

(2-38) ;

[0427] 3-(3-(4-磺酰基甲基哌嗪-1-基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯酚(2-39) ;

[0428] 3-(8-吗啉代-3-(哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯酚(2-40) ;

[0429] 6-(1H-吡啶-4-基)-3-(4-磺酰基甲基哌嗪-1-基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-41) ;

[0430] 3-溴-6-(1H-吡啶-4-基)-2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-42) ;

[0431] 2-(4-(6-(1H-吡啶-4-基)-2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙酸叔丁基酯(2-43) ;

[0432] 3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)-2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-44) ;

[0433] 3-(1,2,3,6-四氢-1-甲基吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)-2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-45) ;

[0434] 3-(1,2,3,6-四氢-1-磺酰基甲基吡啶-4-基)-6-(1H-吡啶-4-基)-2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-46) ;

[0435] 2-(4-(6-(1H-吡啶-4-基)-2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)哌啶-1-基)乙酸叔丁基酯(2-47) ;

[0436] 5-氯-6-(3-甲氧苯基)-2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-48) ;

[0437] 3-(5-氯-2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯酚(2-49) ;

[0438] 5-(2-((4-磺酰基甲基哌嗪-1-基)甲基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)嘧啶-2-胺(2-50) ;

[0439] 6-(1H-吡啶-4-基)-8-吗啉代-3-(哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-51) ;

[0440] 6-(1H-吡啶-4-基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸乙酯(2-52) ;

[0441] 5-碘-6-(3-甲氧苯基)-2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-53) ;

[0442] 5-氯-6-(1H-吡啶-4-基)-2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-54) ;

[0443] 5-溴-6-(1H-吡啶-4-基)-2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-55) ;

[0444] 5-碘-2-甲基-8-吗啉代-6-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-56) ;

[0445] 6-(1H-吡啶-4-基)-2-甲基-8-吗啉代-3-(哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-57) ;

[0446] 6-(1H-吡啶-4-基)-2-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-58) ;

[0447] 6-(1H-吡啶-4-基)-2-甲基-3-(1-磺酰基甲基哌啶-4-基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-59) ;

[0448] 5-氯-6-(1H-吡啶-4-基)-8-吗啉代-2-((4-磺酰基甲基哌嗪-1-基)-甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-60) ;

[0449] 6-(6-甲氧吡啶-3-基)-2-((4-磺酰基甲基哌嗪-1-基)甲基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪(2-61) ;

[0450] 6-(3-甲氧苯基)-2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-腈(2-62) ;

[0451] 4-(6-(1H-吡啶-4-基)-2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-甲酰氨基)

哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (2-63) ;

[0452] 6-(1H-吡啶-4-基)-2-甲基-8-吗啉代-N-(哌啶-4-基)咪唑并[1,2-a]-吡嗪-3-甲酰胺 (2-64) ;

[0453] 6-(5-甲氧吡啶-3-基)-2-((4-磺酰基甲基哌嗪-1-基)甲基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪 (2-65) ;

[0454] 5-(2-((4-磺酰基甲基哌嗪-1-基)甲基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡啶-2-胺 (2-66) ;

[0455] 6-(2-甲氧嘧啶-5-基)-2-((4-磺酰基甲基哌嗪-1-基)甲基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪 (2-67) ;

[0456] 4-(2-((4-磺酰基甲基哌嗪-1-基)甲基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰胺 (2-68) ;

[0457] 5-(2-((4-磺酰基甲基哌嗪-1-基)甲基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)吡啶-2-酮 (2-69) ;

[0458] 6-(5-氟-1H-吡啶-4-基)-2-((4-磺酰基甲基哌嗪-1-基)甲基)-8-吗啉代-咪唑并[1,2-a]吡嗪 (2-70) ;

[0459] 6-(1H-吡啶-4-基)-2-((4-磺酰基甲基哌嗪-1-基)甲基)-8-吗啉代-咪唑并[1,2-a]吡嗪 (2-71) ;

[0460] 3-(2-((4-磺酰基甲基哌嗪-1-基)甲基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酰胺 (2-72) ;

[0461] 6-(1H-吡啶-4-基)-3-碘代-2-甲基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪 (2-73) ;

[0462] N-乙基-6-(1H-吡啶-4-基)-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲酰胺 (2-74) ;

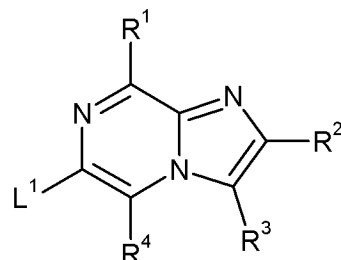
[0463] 2-((4-磺酰基甲基哌嗪-1-基)甲基)-8-吗啉代-6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪 (2-75).

[0464] 本发明化合物可以根据例如如下所述的本领域技术人员熟知的技术制备。

[0465] 根据本发明的再一个方面,提供一种用于制备式 I 的化合物的方法,所述方法包括:

[0466] (i) 将式 IB 化合物,

[0467]



IB

[0468] 其中 L¹表示合适的离去基团,诸如碘,溴,氯或磺酸酯基(例如 -OS(O)₂CF₃, -OS(O)₂CH₃或 -OS(O)₂PhMe)并且 R¹, R², R³和 R⁴如上文所定义,

[0469] 与式 IC 化合物反应,

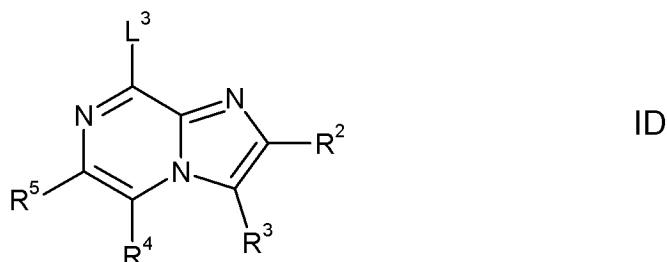
[0470] R⁵-L² IC

[0471] 其中 L²表示合适的基团例如 -B(OH)₂, -B(OR^{wx})₂或 -Sn(R^{wx})₃,其中每一个 R^{wx}独立表示 C₁₋₆烷基,或在 -B(OR^{wx})₂的情况下,各个 R^{wx}基团可以连接在一起以形成 4-至 6-元

环状基团（例如 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基），从而形成例如频哪醇硼酸酯基，（或 L^2 可表示碘，溴或氯，条件是 L^1 和 L^2 是相互一致的）且 R^5 如之前所定义的。此反应可以例如在合适的催化剂体系以及合适的碱的存在下在合适的溶剂中进行，所述合适的催化剂体系例如为金属（或其盐或配合物），例如 Pd, CuI, Pd/C, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(Ph₃P)₂Cl₂, Pd(Ph₃P)₄（即四（三苯基膦）钯），Pd₂(dba)₃ 和 / 或 NiCl₂（优选的催化剂包括钯），和配体例如 PdCl₂(dppf)·DCM, t-Bu₃P, (C₆H₁₁)₃P, Ph₃P, AsPh₃, P(o-甲苯)₃, 1,2-双（二苯基膦基）乙烷, 2,2'-双（二-叔丁基膦基）-1,1'-联苯, 2,2'-双（二苯基膦基）-1,1'-联萘, 1,1'-双（二苯基-膦基-二茂铁）, 1,3-双（二苯基膦基）丙烷, 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (xantphos) 或它们的混合物（优选的配体包括 PdCl₂(dppf)·DCM），所述合适的碱例如为 Na₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, NaOH, KOH, K₂CO₃, CsF, Et₃N, (i-Pr)₂NEt, t-BuONa 或 t-BuOK（或它们的混合物；优选的碱包括 Na₂CO₃ 和 K₂CO₃），所述合适的溶剂例如为二噁烷, 甲苯, 乙醇, 二甲基甲酰胺, 二甲氧基乙烷, 乙二醇二甲醚, 水, 二甲亚砜, 乙腈, 二甲基乙酰胺, N-甲基吡咯烷酮, 四氢呋喃或它们的混合物（优选的溶剂包括二甲基甲酰胺和二甲氧基乙烷）。该反应可以例如在室温以上（例如在高温, 例如约等于溶剂体系的回流温度）进行。备选的反应条件包括微波辐射条件, 例如在约 130°C 的高温下进行；

[0472] (ii) 将式 ID 化合物,

[0473]



[0474] 其中, L^3 表示合适的离去基团, 如之前对于 L^1 所定义的基团, 且 R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 如之前所定义,

[0475] 与式 IE 化合物反应,

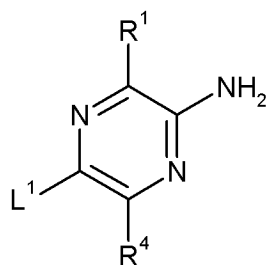
[0476] R^1-L^4 IE

[0477] 其中, L^4 表示合适的离去基团, 如之前对于 L^2 所描述的基团, 所述反应的条件为: 例如关于上述的方法步骤 (i) 所述的那些反应条件, 或, 在 R^1 表示 $-N(R^{1a})R^{1b}$ 的情况下, L^4 可以表示氢（由此形成胺基）, 且反应可在如下条件下进行: 在适宜金属催化剂（或其盐或配合物）存在下, 所述金属催化剂例如 Cu, Cu(OAc)₂, CuI（或 CuI/二胺配合物）, 三（三苯基膦）溴化铜, Pd(OAc)₂, 三（二亚苺基丙酮）-二钯 (0) (Pd₂(dba)₃) 或 NiCl₂ 以及任选的添加剂例如 Ph₃P, 2,2'-双（二苯基膦基）-1,1'-联萘, 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽, NaI 或合适的冠醚例如 18-冠-6-苯, 在合适的碱存在下, 所述碱例如 NaH, Et₃N, 吡啶, N, N'-二甲基乙二胺, Na₂CO₃, K₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, t-BuONa 或 t-BuOK（或其混合物, 任选在 4Å 分子筛的存在下）, 以及在合适的溶剂中（例如二氯甲烷, 二噁烷, 甲苯, 乙醇, 异丙醇, 二甲基甲酰胺, 乙二醇, 乙二醇二甲醚, 水, 二甲亚砜, 乙腈, 二甲基乙酰胺, N-甲基吡咯烷酮, 四氢呋喃或它们的混合物）。该反应可在高温或微波辐射反应条件下进行, 例如如工艺步骤 (i) 中描述的那样。式 ID 的化合物（例如其中 L^4 为氯）可在例如氯化剂（诸如

POCl_3) 存在下通过反应从例如与式 ID 化合物对应但 L^4 表示 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基 (例如甲氧基) 的化合物原位制备而来。

[0478] (iii) 将式 IF 的化合物,

[0479]



IF

[0480] 其中 R^1 , R^4 和 L^1 如前文所定义,

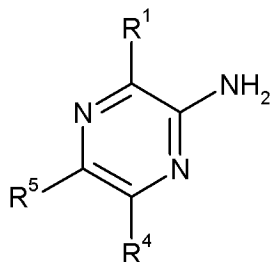
[0481] 与式 IG 的化合物反应,

[0482] $R^2-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{R}^3)(\text{H})-\text{L}^5$ IG

[0483] 其中 L^5 表示合适的离去基团, 例如前文对 L^1 所定义的基团 (且特别地, L^5 表示卤素, 例如氯或溴), 且 R^2 和 R^3 如前文所定义, 所述反应在如下标准反应条件下进行: 例如在合适的反应溶剂存在下, 所述溶剂例如 DME 或 2-丙醇, 在合适的温度下, 通常在 90°C 下加热; 之后再与如上限定的式 IC 化合物反应。式 IG 化合物可为其经保护的衍生物 (例如其可为羰基衍生物, 例如 $R^2-\text{C}(-\text{OCH}_3)_2-\text{C}(\text{R}^3)(\text{H})-\text{L}^5$, 其中 R^2 优选地表示 H)。式 IG 的这种中间体化合物, 其中 R^3 表示 $-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$ (其中 R^{10a} 和 R^{11a} 可连接在一起形成任意的哌嗪基) 且 L^5 可表示合适的离去基团, 还可通过乙二醛与苯并三唑和胺 (例如环胺如哌嗪或其取代衍生物) 反应制备, 其可为不分离的中间体化合物 (例如可被原位使用的);

[0484] (iv) 将式 IFA 化合物,

[0485]



IFA

[0486] 其中 R^1 , R^4 和 R^5 如前文所定义, 与式 IH 化合物反应,

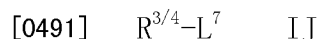
[0487] $R^3-\text{C}(\text{H})(\text{L}^{6a})-\text{C}(\text{H})(\text{L}^{6b})-\text{R}^3$ IH

[0488] 其中 L^{6a} 和 L^{6b} 独立地表示合适的离去基团, 例如苯并三唑基 (或类似的基团), 且每个 R^3 如前文所定义 (例如每个 R^3 基团都是相同的), 该反应可依照与文献报道相类似的如下条件进行 (J. Org. Chem. 1990, 55, 3209-3213, J. Org. Chem, 2003, 68, 4935-4937): 在合适的溶剂例如 DCE 中, 在合适的温度下加热足够的时间以保证反应完成, 通常回流 5h。此外可加入无机碱以保证反应完成;

[0489] (v) 对于 R^3 或 R^4 表示溴, 碘或氯的式 I 的化合物, 将其中 R^3 或 R^4 (合适时) 表示氢的式 I 的相应化合物与作为卤化物离子源的试剂 (卤化剂) 反应。例如, 提供碘化物离子源的亲电试剂包括碘, 二碘乙烷, 二碘四氯乙烷, 或优选地, N-碘琥珀酰亚胺; 溴化物离子源包括 N-溴琥珀酰亚胺和溴, 氯化物离子源包括 N-氯琥珀酰亚胺, 氯和一氯化碘, 例如

在合适溶剂存在下,诸如 CHCl_3 或醇类(例如甲醇),任选在合适的碱的存在下,诸如弱无机碱,例如碳酸氢钠。通常地,反应可通过传统回流加热或微波辐射在合适的温度下加热进行。

[0490] (vi) 对于 R^3 或 R^4 表示不同于氢或卤素(例如溴,碘或氯)的取代基的式 I 的化合物,将其中 R^3 或 R^4 (合适时)表示溴,氯或碘的式 I 的相应化合物与式 IJ 化合物反应,



[0492] 其中 $\text{R}^{3/4}$ 表示 R^3 或 R^4 (合适时),且 L^7 表示合适的离去基团,例如上文在工艺步骤 (i) 或 (ii) 中描述的那样。备选地,技术人员能够理解,根据要求的特定 R^3 或 R^4 取代基(例如为了引入 $-\text{CN}$ 取代基,氰化锌(或类似的)可被使用),可使用不同试剂和反应步骤。

[0493] 可被提及的其他转化步骤包括:

[0494] (i) 使用合适的还原条件将羧酸(或酯)还原至醛或醇(例如当 R^2 表示 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ (或其酯)时,可分别使用 DIBAL 和 LiAlH_4 (或类似的化学选择性还原剂)将其转化为 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 基团);

[0495] (ii) 使用合适的还原条件诸如上述 (i) 点中提及的那些,将醛基 ($-\text{C}(\text{O})\text{H}$) 还原成醇基 ($-\text{CH}_2\text{OH}$);

[0496] (iii) 氧化,例如将含有醇基(例如 $-\text{CH}_2\text{OH}$) 的部分氧化成醛(例如 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$) 或将 $-\text{S}-$ 部分氧化成 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 部分(或相反的还原反应),其例如在如 MnO_2 或 mcpba 之类的合适的氧化剂的存在下进行;

[0497] (iv) 在合适的反应条件下将醛和胺还原胺化,例如在“一锅煮”过程中,在合适还原剂存在下,所述还原剂为例如氰基硼氢化钠或,优选地,三乙酰氧基硼氢化钠等(因此当例如 R^2 表示 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 时,该基团可转化为 $-\text{CH}^2-\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$ 基团(或 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$,即式 Ia 的特定片段),其中 R^{10a} 和 R^{11a} 如前文所定义,且可如前文限定的连接在一起形成例如任选包含诸如氧或氮的另外杂原子的 5 元或 6 元环);

[0498] (v) 形成酰胺或磺酰胺,例如通过磺酰氯与胺的反应或通过酰胺偶联反应,即酰胺由羧酸(或其酯),例如 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ (或其酯)形成,可转化成 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$ 基团(其中 R^{10a} 和 R^{11a} 如前文所定义,且可彼此连接,例如上文所定义),所述反应(例如对于 $-\text{COOH}$)可以在合适的偶联试剂(例如 1,1'-羰基二咪唑, N, N' - 二环己基碳二亚胺之类)的存在下进行,或在酯(例如 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$) 的情况下,在例如三甲基铝存在下进行,或备选地, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 基团可首先被活化至相应的酰卤(例如 $-\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, 通过用草酰氯,亚硫酸氯,五氯化磷,三氯氧磷之类处理),并且在所有情况下,相关化合物在本领域技术人员熟知的标准条件(例如任选在合适的溶剂,合适的碱的存在下和/或在惰性环境中)下与式 $\text{HN}(\text{R}^{10a})\text{R}^{11a}$ (其中 R^{10a} 和 R^{11a} 如之前所定义)的化合物反应;

[0499] (vi) 由伯酰胺转化为腈官能基,例如在脱水反应条件下,例如在 POCl_3 的存在或类似情况下;

[0500] (vii) 亲核取代(如芳香亲核取代)反应,其中任意亲核试剂取代离去基团,例如胺可以取代 $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 离去基团,该反应包括“Mitsunobu”类型反应(或其变种),即其中 $-\text{OH}$ 为离去基团,其通过与例如碘和三苯基膦反应而被活化;

[0501] (viii) 甲氧基转化为羟基,通过在适当试剂如氟化硼-二甲基硫醚复合物或 BBr_3 的存在下(例如,在诸如二氯甲烷的合适溶剂存在下),进行反应;

[0502] (ix) 烷基化, 酰基化或磺酰基化反应, 其可在碱和溶剂 (例如前文描述的那些) 存在下进行;

[0503] (x) 特定的脱保护步骤, 如通过在酸存在下反应的 N-Boc 保护基的脱保护, 或, 被保护为硅基醚 (例如叔丁基-二甲基硅基保护基) 的羟基可通过与氟离子源反应脱保护, 例如, 通过使用四丁基氟化铵试剂 (TBAF)。此外, $-O-C(O)-CH_3$ 可通过在甲醇中与甲醇钠反应转变为 $-OH$ 基团, 或可以进行类似的水解反应;

[0504] (xi) 氢化作用, 例如在标准氢化反应条件, 例如在氢气气氛中在诸如 Pd/C 的催化剂存在下将双键变为单键;

[0505] (xii) Grignard 反应, 例如加入亲核有机金属试剂, 例如将 MeMgCl 加入羰基中;

[0506] (xiii) 通过将异氰酸酯与胺反应形成脲官能团, 例如当 R^5 表示 $-NH_2$ 取代的苯基时, 其可被转化为 $-N(H)-C(O)-N(R^{20})R^{21}$ 部分。

[0507] 本文描述的中间体化合物或者是可商购的, 在文献中已知的, 或者可以通过下列方式获得: 用类似于本文中描述的方法, 或者用常规的合成步骤, 按照标准技术, 从可获得的起始原料利用适当的试剂和反应条件获得。此外, 用于制备式 I 的化合物的方法可以描述于下列文献中, 例如:

[0508] Werber, G. 等; J. Heterocycl. Chem. ;EN ;14 ;1977 ;823-827 ;

[0509] Andanappa K. Gadad 等; . Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 5651-5659 ;

[0510] Paul Heinz 等; . Monatshefte für Chemie, 1977, 108, 665-680 ;

[0511] M. A. El-Sherbeny 等; . Boll. Chim. Farm. 1997, 136, 253-256 ;

[0512] Nicolaou, K. C. ;Bulger, P. G. ;Sarlah, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 2-49 ;

[0513] Bretonnet 等; . J. Med. Chem. 2007, 50, 1872 ;

[0514] Asunción Marín 等; . Farmaco 1992, 47(1), 63-75 ;

[0515] Severinsen, R. 等; . Tetrahedron 2005, 61, 5565-5575 ;

[0516] Nicolaou, K. C. ;Bulger, P. G. ;Sarlah, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 2-49 ;

[0517] M. Kuwahara 等; . , Chem. Pharm Bull. , 1996, 44, 122 ;

[0518] Wipf, P. ;Jung, J. -K. J. Org. Chem. 2000, 65(20), 6319-6337 ;

[0519] Shintani, R. ;Okamoto, K. Org. Lett. 2005, 7(21), 4757-4759 ;

[0520] Nicolaou, K. C. ;Bulger, P. G. ;Sarlah, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 2-49 ;

[0521] J. Kobe 等; . , Tetrahedron, 1968, 24, 239 ;

[0522] P. F. Fabio, A. F. Lanzilotti 和 S. A. Lang, Journal of Labelled Compounds and Pharmaceuticals, 1978, 15, 407 ;

[0523] F. D. Bellamy 和 K. Ou, Tetrahedron Lett. , 1985, 25, 839 ;

[0524] M. Kuwahara 等; . , Chem. Pharm Bull. , 1996, 44, 122 ;

[0525] A. F. Abdel-Magid 和 C. A. Maryanoff. Synthesis, 1990, 537 ;

[0526] M. Schlosser 等; . Organometallics in Synthesis. A Manual, (M. Schlosser, Ed.), Wiley & Sons Ltd :Chichester, UK, 2002, 和其中引用的文献 ;

[0527] L. Wengwei 等; . , Tetrahedron Lett. , 2006, 47, 1941 ;

[0528] M. Plotkin 等; . Tetrahedron Lett. , 2000, 41, 2269 ;

[0529] Seyden-Penne, J. Reductions by the Alumino and Borohydrides, VCH, NY,

1991 ;

[0530] O. C. Dermer, Chem. Rev. ,1934,14,385 ;

[0531] N. Defacqz,等 ;. , Tetrahedron Lett,2003,44,9111 ;

[0532] S. J. Gregson 等 ;. , J. Med. Chem. ,2004,47,1161 ;

[0533] A. M. Abdel Magib,等 ;. , J. Org. Chem. ,1996,61,3849 ;

[0534] A. F. Abdel-Magid 和 C. A Maryanoff. Synthesis,1990,537 ;

[0535] T. Ikemoto 和 M. Wakimasu, Heterocycles,2001,55,99 ;

[0536] E. Abignente 等 ;. , Il Farmaco,1990,45,1075 ;

[0537] T. Ikemoto 等 ;. , Tetrahedron,2000,56,7915 ;

[0538] T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, NY, 1999 ;

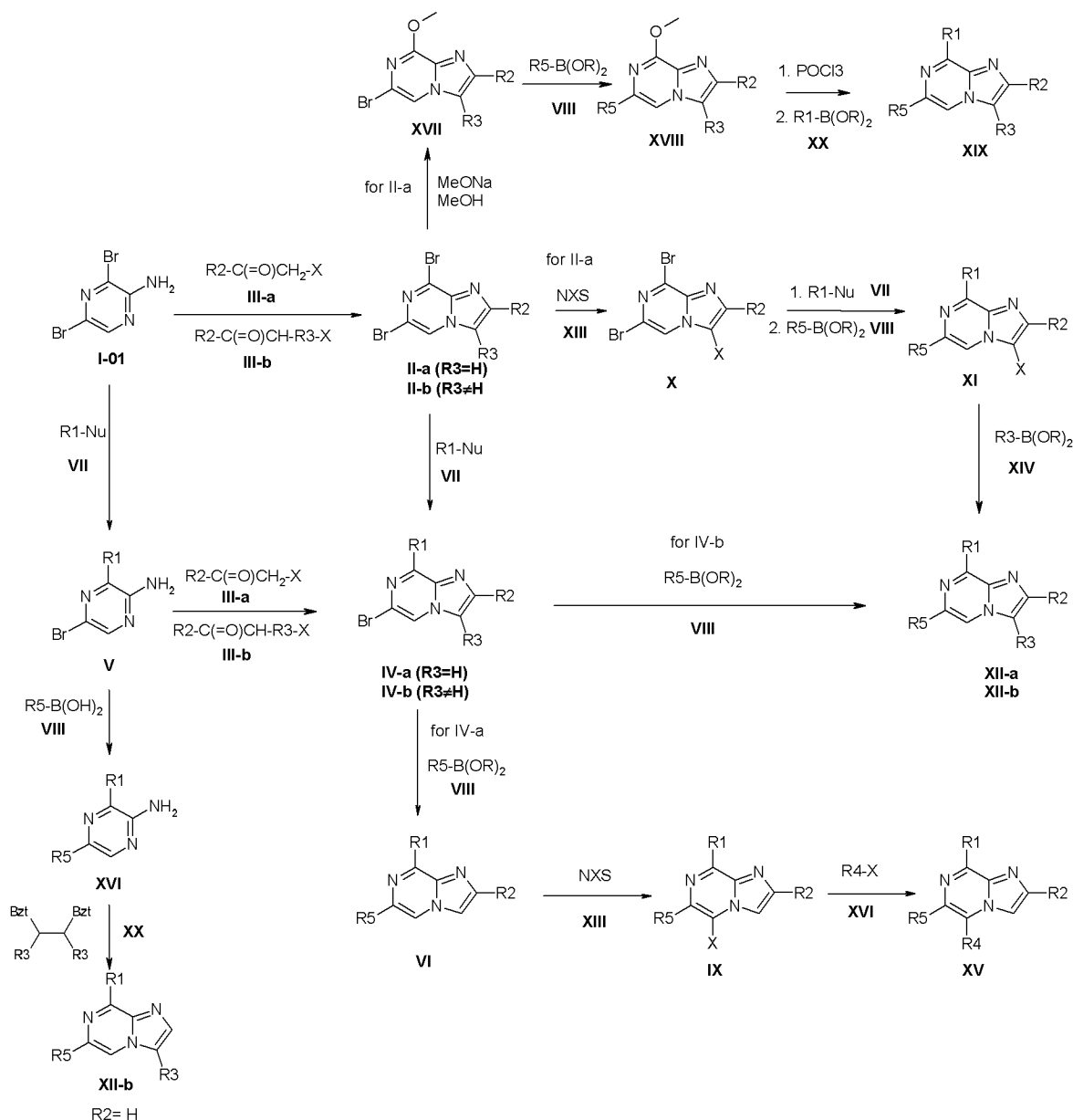
[0539] S. Y. Han 和 Y. -A. Kim. Tetrahedron,2004,60,2447 ;

[0540] J. A. H. Lainton 等 ;. , J. Comb. Chem. ,2003,5,400 ;or

[0541] Wiggins, J. M. Synth. Commun. ,1988,18,741.

[0542] 例如,本发明的中间体化合物和化合物可参照如下方案制备(方案 I)。

[0543]



[0544] 化合物 I-01 与化学式为 $R^2-C(=O)-CH_2-X$ 的中间体 (III-a) 或化学式为 $R^2-C(=O)-CH-R^3-X$ 的中间体 (III-b), 其中 R^2 和 R^3 如上文限定且 X 表示合适的离去基团 (例如卤化物), 在没有溶剂或有合适的反应溶剂诸如 DME 或 2-丙醇, 合适的温度, 通常在 90°C 加热的条件下反应, 得到式 (II-a) 或式 (II-b) 的化合物。

[0545] 式 (II-a) 化合物可与卤化剂, 例如 N -溴代丁二酰亚胺, N -碘代丁二酰亚胺, N -氯代丁二酰亚胺等反应, 且 X 表示卤素基团例如 Cl , Br 或碘原子, 在合适的反应溶剂例如 CHCl_3 存在下, 通常在合适温度下加热, 或者通过传统回流加热或者通过微波辐射, 持续一段时间以保证反应完成, 从而得到式 (X) 化合物。

[0546] 式 (X) 化合物可与式 $R^1-\text{Nu}$ 的中间体 (VII) 反应, 其中 R^1 如前文限定且 Nu 表示亲核基团, 例如胺 (且 $R^1-\text{Nu}$ 共同形成连接至咪唑并吡嗪上的基团), 反应在合适的溶剂中, 例如 DCM , 二噁烷, 室温或在合适温度下加热进行, 维持一段时间以保证反应完成。此外, 可与式 $R^5-B(\text{OR})_2$ 的中间体 (VIII) 反应, 其中 R 为 H 或 C_1-C_6 烷基或两个 OR 基团与它们连接的硼原子一起形成频哪醇硼酸酯基团, 且其中 R^5 如前文所定义, 反应在合适的溶剂中, 例如 DME

或 DMF, 在合适的碱存在下, 例如无机水性碱 Na_2CO_3 或 K_2CO_3 , 在金属催化剂例如钯以及合适的配体例如 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 的存在下, 在合适的温度下加热, 例如在微波辐射下 130°C 或传统加热下的回流温度, 维持一段时间以允许反应完成, 从而得到式 (XI) 化合物。

[0547] 式 (XI) 化合物可与式 $\text{R}^3\text{-B}(\text{OR})_2$ 的中间体 (XIV) 反应, 其中 $\text{-B}(\text{OR})_2$ 片段如上文限定, 且 R^3 如前文限定, 在诸如前文描述的条件反应 (例如 (X) 与 (VIII) 的反应; 例如可使用约 140°C 下的微波辐射条件), 从而得到式 (XII-a) 化合物。

[0548] 式 (II-b) 化合物可与式 $\text{R}^1\text{-Nu}$ (如前文限定) 的中间体 (VII) 反应, 在合适的溶剂中, 例如 DCM, 二噁烷, 在室温或加热条件下, 维持一段时间以保证反应完成从而得到式 (IV-b) 化合物。

[0549] 式 (IV-b) 化合物可与如上文限定的式 $\text{R}^5\text{-B}(\text{OR})_2$ 的中间体 (VIII) 反应, 在如前文所描述的反应条件下进行 (例如 (X) 与 (VIII) 的反应), 以得到式 (XII-b) 化合物。

[0550] 化合物 1-01 可与式 $\text{R}^1\text{-Nu}$ (如上文限定的) 的中间体 (VII) 反应, 在合适的温度下, 例如 120°C , 维持一段时间以允许反应完成, 从而得到化合物 (V)。

[0551] 化合物 (V) 可与式 $\text{R}^2\text{-C}(=\text{O})\text{-CH}_2\text{-X}$ 的中间体 (III-a) 或式 $\text{R}^2\text{-C}(=\text{O})\text{-CH-R}^3\text{-X}$ 的中间体 (III-b) 反应, 两者均如前文所定义, 在如前文所描述的反应条件下进行 (例如 (I-01) 与 (III-a) 或 (III-b) 的反应), 以得到式 (IV-a) 化合物。

[0552] 式 (IV-a) 化合物可与如前文所定义的式 $\text{R}^5\text{-B}(\text{OR})_2$ 的中间体 (VIII) 反应, 在如前文所描述的反应条件下进行 (例如 (X) 与 (VIII) 的反应), 以得到式 (VI) 化合物。

[0553] 式 (VI) 化合物可与卤化剂反应, 例如前文所定义的那些 (例如 (II-a) 与 (X) 的反应), 以得到式 (IX) 化合物。

[0554] 式 (IX) 化合物的卤素原子 X 可经由与式 $\text{R}^4\text{-B}(\text{OR})_2$ 的中间体 (XVI) 的偶联反应被取代, 其中 $\text{-B}(\text{OR})_2$ 片段如前文所定义, 且 R^4 如前文所定义, 例如在如前文所描述的反应条件下 (例如 (X) 与 (VIII) 的反应), 进行一段时间以允许反应完成, 从而得到式 XV 化合物。

[0555] 式 (IX) 化合物的卤素原子 X 可通过用 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 处理经由 CN 基团的偶联反应被取代, 反应在合适的溶剂例如 DMF, AcCN 中, 在 Pd 催化剂, 例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ 的存在下进行。此外还可添加例如 Na_2CO_3 水溶液的无机水性碱。在合适的温度下加热, 例如微波辐射下的 130°C 或传统加热下的回流温度, 进行一段时间以允许反应完成, 从而得到式 XV 化合物。

[0556] 式 (V) 化合物可与如前文所定义的式 $\text{R}^5\text{-B}(\text{OR})_2$ 的中间体 (VIII) 反应, 例如在如前文所描述的反应条件下进行 (例如 (X) 与 (VIII) 的反应), 以得到式 (XVI) 化合物。

[0557] 式 (XVI) 化合物可与式 XX 的中间体反应, 其中 Bzt 为苯并三唑, 依照与文献报道 (J. Org. Chem. 1990, 55, 3209-3213, J. Org. Chem. 2003, 68, 4935-4937) 中类似的条件下, 在合适的溶剂, 例如 DCE 中, 在合适的温度下加热, 反应一段时间以保证反应完成, 通常需回流 5h。此外可加入无机碱以保证反应完成。

[0558] 式 (II-a) 化合物可在甲醇存在下与甲醇钠反应, 在室温或在合适温度, 例如 60°C 下加热, 以得到式 (XVII) 化合物。

[0559] 式 (XVII) 化合物可与如上文限定的式 $\text{R}^5\text{-B}(\text{OR})_2$ 的中间体 (VIII) 反应, 例如在如前文所描述的反应条件下进行 (例如 (X) 与 (VIII) 的反应), 以得到式 (XVIII) 化合物。

[0560] 式 (XVIII) 化合物可与 POCl_3 在加热, 通常是回流条件下反应一段时间以保证反应完成, 从而完成氯原子对甲氧基的取代。将氯原子与式 $\text{R}^1\text{-B(OR)}_2$ 的中间体 (XX), 其中 -B(OR)_2 片段和 R^1 如前文所定义, 在例如如前文所描述的反应条件 (例如 (X) 与 (VIII) 的反应) 下偶联, 以得到式 (XIX) 化合物。

[0561] 本领域技术人员应当理解还可使用其他合成途径来合成本发明的化合物。尽管在方案 1 和下文中讨论了特定的初始材料和试剂, 但是为了提供不同的衍生物和 / 或反应条件, 还能够轻易替换其他初始材料和试剂。

[0562] 本发明的最终化合物或相关中间体的取代基 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ 和 R^5 可以在上述工艺之后或之中通过本领域技术人员熟知的方法被修饰一次或多次。这种方法的实例包括取代、还原、氧化、烷基化、酰化、水解、酯化、醚化、卤化或硝化。这种反应可以导致形成对称或不对称的本发明的最终化合物或中间体。在反应顺序期间的任何时候, 可以将前体基团改变成不同的这种基团, 或者改变成式 I 中限定的基团。

[0563] 例如, 当存在例如 CO_2Et , CHO , CN 和 / 或 CH_2Cl 的 R^2, R^3 和 R^4 基团时, 这些基团可被继续衍生为本发明化合物的 R^2, R^3 和 R^4 中描述的其他片段, 其合成方案为本领域技术人员所熟知和 / 或与本专利实验部分描述的相同。其他可被提及的其它特定转化步骤包括: 硝基或叠氮基还原成氨基; 腈基水解成羧酸基; 以及标准的亲核芳香取代反应, 例如通过使用氰化物离子源 (例如, 与氰基阴离子源的化合物反应, 例如氰化钠, 氰化铜 (I), 氰化锌或氰化钾, 任选存在钨催化剂) 作为试剂将碘代苯基, 优选地, 氟代苯基或溴代苯基转化成氰基苯 (备选地, 在此情况下, 还可使用钨催化的氰化反应条件)。

[0564] 可以提及的其他转化包括: 卤素基团 (优选碘或溴) 转化为 1-炔基 (例如与 1-炔反应), 该后一个反应可在合适的偶联催化剂 (例如基于钨和 / 或铜的催化剂) 和合适的碱 (例如三-(C_{1-6} 烷基)胺, 诸如三乙基胺, 三丁基胺或乙基二异丙胺) 存在下进行; 使用本领域技术人员知晓的试剂依照标准条件引入氨基和羟基; 氨基转化为卤素, 叠氮基或氰基, 例如经由重氮化 (例如与 NaNO_2 和诸如 HCl 或 H_2SO_4 的强酸在诸如 0°C 以下, 例如约 -5°C 的低温下反应原位生成) 再与合适的亲核试剂, 例如相关阴离子源反应, 例如在卤素气体 (例如溴, 碘或氯), 或可用作叠氮基或氰化物阴离子源的试剂, 诸如 NaN_3 或 NaCN 存在下进行反应; 在 Schmidt 反应条件或其变种下进行 -C(O)OH 转化为 -NH_2 基团, 例如在 HN_3 存在下 (其可由 NaN_3 与诸如 H_2SO_4 的强酸接触形成) 反应, 或, 作为变种, 在醇类, 诸如叔丁醇存在下与二苯基磷酰基叠氮化物 ($(\text{PhO})_2\text{P(O)N}_3$) 反应, 其可导致氨基甲酸酯中间体的形成; -C(O)NH_2 转化为 -NH_2 , 例如在 Hofmann 重排反应条件下, 例如在 NaOBr (其可由 NaOH 与 Br_2 的接触形成) 的存在下转化, 其可导致氨基甲酸酯中间体的产生; -C(O)N_3 (该化合物本身可在标准叠氮化反应条件下从相应酰肼制备而来, 例如在 NaNO_2 和诸如 H_2SO_4 或 HCl 的强酸存在下) 转化为 -NH_2 , 例如在 Curtius 重排反应条件下转化, 其可导致中间体异氰酸酯的产生 (若使用醇类处理则会产生氨基甲酸酯); 氨基甲酸烷基酯经水解转化为 -NH_2 , 例如在水和碱存在下或酸性条件下, 或, 当形成氨基甲酸苄酯中间体时, 在加氢反应条件下 (例如在诸如 Pd 的贵金属催化剂存在下的催化加氢反应条件); 芳香环的卤化, 例如通过卤素原子 (例如氯, 溴等, 或其等价来源) 存在下的亲电芳香取代反应, 必要时还有合适的催化剂 / Lewis 酸 (例如 AlCl_3 或 FeCl_3)。

[0565] 带有羧酸酯官能团的本发明化合物可以根据本领域中熟知的方法转化成多种衍

生物,以将羧酸酯基团转化成甲酰胺,N-取代的甲酰胺,N,N-二取代的甲酰胺,羧酸等。操作条件是本领域中广泛已知的那些,并且可以包括,例如在羧酸酯基团至甲酰胺基团的转化中,在合适的溶剂例如低级醇、二甲基甲酰胺或它们的混合物的存在下与氨或氢氧化铵的反应;优选地,在甲醇/二甲基-甲酰胺混合物中,在约50°C至约100°C的范围内的温度,与氢氧化铵进行反应。类似的操作条件应用于N-取代的或N,N-二取代的甲酰胺的制备中,其中使用合适的伯胺或仲胺代替氨或氢氧化铵。同样地,通过本领域中广泛已知的碱性或酸性水解条件可以将羧酸酯基团转化成羧酸衍生物。此外,可以容易地将本发明化合物的氨基衍生物转化成相应的氨基甲酸酯,甲酰氨基或脲基衍生物。

[0566] 本发明化合物可以使用常规技术(例如重结晶)从它们的反应混合物分离。

[0567] 本领域技术人员将理解,在上面和以下描述的方法中,可能需要通过保护基保护中间体化合物的官能团。

[0568] 此类保护的需要将随着远端官能团性质和制备方法的条件不同而变化(且该需要可由本领域技术人员很容易决定)。合适的氨基保护基团包括乙酰基,三氟乙酰基,叔丁氧羰基(BOC),苯氧羰基(CBz)和9-芴亚甲氧羰基(Fmoc)。该保护的需要可由本领域技术人员很容易决定。

[0569] 官能团的保护和脱保护可以发生在上述方案中的反应以前或以后。

[0570] 可以根据本领域技术人员众所周知的技术和如下文中描述的技术除去保护基。例如,利用标准脱保护技术,可以将本文中所描述的保护的化合物/中间体化学转变成未保护的化合物。

[0571] 涉及的化学类型将规定保护基的要求和类型以及实现所述合成的顺序。

[0572] 在“Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基)”,第3版,T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience(1999)中充分描述了保护基的使用。

[0573] 医疗和药物用途

[0574] 本发明化合物表示作为药物。根据本发明的再一个方面,提供一种用作药物的如前文所定义的本发明化合物。

[0575] 为避免疑义,虽然本发明的化合物可能具有药理活性,但可能存在或制备本发明化合物的某些药学上可接受(例如“被保护的”)的衍生物,其可能不具备这样的活性,但是它们可以通过胃肠外或口服给药,并且随后在体内代谢形成本发明化合物。这些化合物(其可能具备一定的药理活性,但条件是这样的活性明显低于其代谢形成的“活性”化合物),因此可被称为本发明化合物的“前药”。

[0576] “本发明化合物的前药”如前文所定义,包含在口服或胃肠外给药后,在预定时间(例如约1小时)内以实验可检测到的量形成本发明化合物的化合物。本发明化合物的所有前药都包含在本发明范围内。

[0577] 此外,本发明的某些化合物可能不具备或具备最小药理活性,但可以通过胃肠外或口服给药,并随后在体内代谢形成具备药理活性的本发明化合物。这些化合物(还包括具备一定药理活性,但该活性明显低于其代谢产生的本发明“活性”化合物活性的化合物)也可被描述为“前药”。

[0578] 因此,本发明化合物因其具备药理活性,和/或在口服或胃肠外给药后在体内代谢形成具备药理活性的化合物而有用。

[0579] 本发明化合物可以抑制蛋白或脂质激酶,例如PI3 激酶(特别是I类PI3K)或mTOR,例如,如可以在以下描述的试验(例如,以下描述的PI3K α 抑制试验)和/或技术人员已知的试验中所示的。因而,本发明可以用于治疗其中期望和/或需要抑制这种蛋白或脂质激酶(例如PI3K,特别是I类PI3K,和/或mTOR)的个体中的这些病症。

[0580] 术语“抑制”可以是指催化激酶(例如PI3K,特别是I类PI3K,和/或mTOR)活性的任何可测量的减小和/或阻止。激酶活性的减小和/或阻止可以通过将含有本发明化合物的样品中的激酶活性与没有本发明化合物的激酶(例如PI3K,特别是I类PI3K,和/或mTOR)的相等样品比较而测量,这对于本领域技术人员将是显然的。可测量的变化可以是客观的(例如,可通过一些测试或标记物测量,例如在如之后所述的体外或体内试验或测试,或另外对于本领域技术人员已知的其它适合的试验或测试中)或主观的(例如受试者给出效果的征兆或感受效果)。

[0581] 当在例如如之后所述的试验(或其它测试),或另外对于技术人员已知的其它适合的试验或测试中测试时,可以发现本发明化合物在100 μ M以下的浓度(例如在低于50 μ M,乃至低于10 μ M,如低于1 μ M,的浓度)表现出对蛋白或脂质激酶(例如PI3K,诸如I类PI3K,和/或mTOR)的50%抑制。

[0582] 因而预期本发明化合物在病症的治疗中 useful,在所述病症中,已知蛋白或脂质激酶(例如PI3K,如I类PI3K,和/或mTOR)起作用,并且其特征在于该激酶的总体升高活性或与该激酶的总体升高活性相关(归因于例如所述激酶的量增加或所述激酶的催化活性增加)。因此,预期本发明化合物可用于治疗与蛋白或脂质激酶(例如PI3K,如I类PI3K,和/或mTOR)相关的细胞生长、功能或行为异常带来的疾病/病症。这种症状/疾病包括癌症,免疫病症,心血管疾病,病毒感染,炎症,代谢/内分泌功能紊乱及神经性疾病。

[0583] 因此本发明化合物可用于治疗的疾病/症状包括癌症(例如淋巴瘤,实体瘤或如之前所述的癌症),阻塞性气道疾病,变应性疾病,炎性病症(例如哮喘,变态反应和克罗恩病(Chrohn's disease)),免疫抑制(例如移植排斥和自身免疫疾病),通常与器官移植相关的疾病,艾滋病相关疾病和其它相关疾病。可以提及的其它相关的疾病(特别归因于激酶在细胞增殖调节中的关键作用)包括其它细胞增生病症和/或非恶性病,例如良性前列腺增生,家族性腺瘤病,息肉病,神经纤维瘤病,银屑病,骨疾病,动脉粥样硬化,与动脉粥样硬化有关的脉管平滑细胞增生,肺纤维化,关节炎肾小球肾炎和术后狭窄与再狭窄。其他可能提及的疾病状态包括心血管疾病,卒中,糖尿病,肝肿大,阿尔茨海默病,囊性纤维化,激素相关的疾病,免疫缺陷症,破坏性骨症(destructive bone disorder),传染性疾病,与细胞死亡相关的病症,凝血酶诱导的血小板聚集,慢性髓细胞源性白血病,肝病,涉及T细胞活化的病理免疫病症和中枢神经系统疾病。

[0584] 如上所述,本发明化合物可以用于治疗癌症。更具体地,本发明化合物因此可以用于包括但不限于下列的多种癌症的治疗:癌,例如膀胱癌,乳癌,结肠癌,肾癌,肝癌,肺癌(包括非小细胞肺癌和小细胞肺癌),食道癌,胆囊癌,卵巢癌,胰腺癌,胃癌,宫颈癌,甲状腺癌,前列腺癌,皮肤癌,扁平细胞癌,睾丸癌,泌尿生殖道癌,喉癌,胶质母细胞瘤,神经母细胞瘤,角化棘皮瘤,表皮样癌,大细胞癌,非小细胞肺癌,小细胞肺癌,肺腺癌,骨癌,腺瘤,腺癌,滤泡状癌,未分化癌,乳头状癌,精原细胞瘤(seminoma),黑色素瘤,肉瘤,膀胱癌,肝癌和胆道癌,肾癌,髓疾病,淋巴疾病,多毛细胞癌,口腔及咽(口)癌,唇癌,舌癌,口腔癌,

咽癌, 小肠癌, 结肠-直肠癌, 大肠癌, 直肠癌, 大脑和中枢神经系统癌症, 霍奇金癌和白血病; 淋巴系造血肿瘤, 包括白血病, 急性淋巴白血病, 急性成淋巴细胞白血病, B-细胞淋巴瘤, T-细胞-淋巴瘤, 霍奇金淋巴瘤, 非霍奇金淋巴瘤, 多毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤 (Burkett's lymphoma); 骨髓系造血肿瘤, 包括急性和慢性骨髓性白血病, 骨髓发育不良综合征和早幼粒细胞白血病; 间充质原发性肿瘤, 包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤; 中枢和周围神经系统肿瘤, 包括星形细胞瘤, 神经母细胞瘤, 神经胶质瘤和神经鞘瘤; 和其它肿瘤, 包括黑素瘤, 精原细胞瘤, 恶性畸胎瘤, 骨肉瘤, 着色性干皮病, 角化黄瘤 (keratoxanthoma), 甲状腺滤泡状癌和卡波西肉瘤。

[0585] 此外, 蛋白或脂质激酶 (例如 PI3K, 如 I 类 PI3K, 和 / 或 mTOR) 还可能涉及病毒和寄生物的增殖。它们还可以在神经变性障碍的发病机制和发展中起着主要作用。因此, 本发明化合物还可以用于治疗病毒性病症, 寄生性病症以及神经变性障碍。

[0586] 本发明化合物显示在上述病症的治疗性和 / 或预防性治疗两者中。

[0587] 根据本发明的另一方面, 提供一种治疗与期望和 / 或要求抑制蛋白或脂质激酶 (例如 PI3K, 如 I 类 PI3K, 和 / 或 mTOR) 有关的疾病 (例如, 癌症或如本文中所述的另一种疾病) 的方法 (例如, 一种治疗与蛋白或脂质激酶, 例如 PI3K, 如 I 类 PI3K, 和 / 或 mTOR 相关的细胞生长、功能或行为异常带来的疾病 / 病症的方法), 所述方法包括将治疗有效量的如之前限定的本发明化合物给药到患有或易感这种病症的患者。

[0588] “患者”包括哺乳动物 (包括人) 患者。因此上文讨论的治疗方法可以包括人或动物的治疗。

[0589] 术语“有效量”指的是对于治疗的患者给予治疗效果的化合物的量。所述效果可以是客观的 (例如可通过一些测试或标记物测量的) 或主观的 (例如受试者给出效果的征兆或感受效果)。

[0590] 本发明化合物可以通过下列方式以药用剂型施用: 口服, 经静脉内, 经皮下, 含服, 经直肠, 经真皮, 经鼻, 经气管, 经支气管, 经舌下, 通过任何其它的肠胃外路线或经由吸入。

[0591] 本发明化合物可以单独施用, 但是优选通过已知的药物剂型施用, 包括用于口服的片剂, 胶囊或酏剂, 用于直肠给药的栓剂, 用于肠胃外或肌肉内给药的无菌溶液或混悬剂, 等。药物制剂的类型可以根据意欲的给药途径和标准药物实践选择。这样的药用载体可以对于活性化合物是化学惰性的, 并且在使用条件下可以不具有有害的副作用或毒性。

[0592] 可以根据标准的和 / 或接受的药物实践制备这种制剂。另外, 合适的制剂的制备可以由技术人员使用常规技术和 / 或根据标准的和 / 或接收的药物实践非创造性地实现。

[0593] 根据本发明的另一方面, 因而提供一种药物制剂, 所述药物制剂以与药用佐剂、稀释剂和 / 或载体的混合物形式包括如之前限定的本发明化合物。

[0594] 取决于例如本发明化合物 (即活性成分) 的效力和物理特征, 可以提及的药物制剂包括其中活性成分以至少 1 重量% (或至少 10 重量%, 至少 30 重量% 或至少 50 重量%) 存在的那些。即, 药物组合物的活性成分与其它组分 (即佐剂、稀释剂和载体的加入量) 的比例按重量计为至少 1 : 99 (或至少 10 : 90, 至少 30 : 70, 或至少 50 : 50)。

[0595] 本发明化合物在制剂中的量将取决于病症的严重性和要治疗的患者, 以及使用的一种或多种化合物, 但是可以由技术人员非创造性地确定。

[0596] 本发明还提供一种用于制备如之前所限定的药物制剂的方法, 所述方法包括将如

之前所限定的本发明的化合物或其药用酯、酰胺、溶剂化物或盐与药用佐剂、稀释剂或载体进行联合。

[0597] 本发明化合物还可以与作为蛋白或脂类激酶（例如 PI3K，如 I 类 PI3K，和 / 或 mTOR）的抑制剂和 / 或可用于治疗癌症和 / 或增生疾病的其它治疗剂结合。本发明化合物还可以与其它治疗药物（therapies）结合。

[0598] 根据本发明的另一方面，提供一种组合产品，所述组合产品包含：

[0599] (A) 如之前限定的本发明化合物；和

[0600] (B) 在治疗癌症和 / 或增生疾病中有用的另一种治疗剂，

[0601] 其中组分 (A) 和 (B) 的每一个都以与药用佐剂、稀释剂或载体的混合物的形式配制。

[0602] 这种组合产品提供本发明化合物连同其它治疗剂的给药，并且因而或者可以提供为单独的制剂，其中那些制剂的至少一种包含本发明化合物，并且至少一种包含其它治疗剂，或者可以提供（即配制）为组合的制剂（即提供为包括本发明化合物和其它治疗剂的单一制剂）。

[0603] 因而，还提供：

[0604] (1) 一种药物制剂，所述药物制剂包括如之前限定的本发明的化合物，在治疗癌症和 / 或增生疾病中有用的另一种治疗剂，和药用佐剂、稀释剂或载体；和

[0605] (2) 包含下列组分的部分的试剂盒：

[0606] (a) 一种药物制剂，所述药物制剂以与药用佐剂、稀释剂或载体的混合物的形式包括如之前限定的本发明的化合物；和

[0607] (b) 一种药物制剂，所述药物制剂以与药用佐剂、稀释剂或载体的混合物的形式包括在治疗癌症和 / 或增生疾病中有用的另一种治疗剂，

[0608] 所述组分 (a) 和 (b) 各自以适于连同另一种给药的形式提供。

[0609] 本发明还提供一种用于制备如之前所限定的组合产品的方法，所述方法包括将如之前所限定的本发明的化合物或其药用酯、酰胺、溶剂化物或盐与在治疗癌症和 / 或增生疾病中有用的其它治疗剂，以及至少一种药用佐剂、稀释剂或载体进行联合。

[0610] 通过“进行联合”，本发明人指的是使两种组分适于连同彼此一起给药。

[0611] 因而，关于制备如之前所限定的部分的试剂盒的方法，通过使两种组分相互“进行联合”，本发明人包括，部分的试剂盒的两种组分可以是：

[0612] (i) 提供为单独的制剂（即相互独立地），随后将其放在一起，用于在联合治疗中相互联合使用；或

[0613] (ii) 作为“组合包装”的单独组分一起包装和提供，用于在联合治疗中相互联合使用。

[0614] 取决于病症和要治疗的患者以及给药途径，可以将本发明化合物以变化的治疗有效剂量对需要其的患者给药。然而，在本发明的上下文中对哺乳动物，特别是人给药的剂量应当足以实现在合适的期限内、在哺乳动物中的治疗响应。本领域技术人员将意识到，精确剂量和组成以及最适当的给药方案的选择还将特别受下列各项影响：制剂的药理学性质，要治疗的病症的属性和严重性，和接受者的身体条件和精神敏度，以及具体化合物的效力，要治疗的患者的年龄，状况，体重，性别和响应，以及疾病的阶段 / 严重性。

[0615] 给药可以是连续的或间歇的(例如通过推注注射)。剂量还可以通过给药的计时和频率确定。在口服或肠胃外给药的情况下,本发明化合物的剂量可以在每日约 0.01mg 至约 1000mg 变化。

[0616] 在任何情况中,医师或其它技术人员将能够常规地确定最适于个体患者的实际剂量。上述剂量是平均情况的例举;当然可以存在其中更高或更低的剂量范围是有益的单独情况,并且这样的情况在本发明范围之内。

[0617] 本发明化合物可以具有的优点在于,它们是蛋白或脂类激酶(例如 PI3K,如 I 类 PI3K,和 / 或 mTOR)的有效抑制剂。

[0618] 本发明的化合物还可以具有的优点在于,与现有技术中已知的化合物相比,它们可以更有效,毒性更小,更长期作用,更有效力,产生更少的副作用,更易于吸收,和 / 或具有更好的药物代谢动力学曲线(例如较高的口服生物利用率和 / 或较低的清除率),和 / 或具有其它的有用的药理、物理或化学性质,无论以上述指示使用或另外使用。

[0619] 实施例 / 生物试验

[0620] 本发明化合物的 PI3 激酶活性的活性测定可以通过若干直接和间接的检测方法进行。制备了本发明描述的一些示例化合物,表征其理化参数并测定其 PI3K 结合活性和体外抗肿瘤细胞活性。PI3K 结合活性的范围为小于 1nM 至约 10 μ M(即实施例 / 本发明的一些化合物的 PI3K 结合活性的 IC₅₀值小于 10nM)。实施例 / 本发明化合物的基于肿瘤细胞的活性 IC₅₀值小于 100nM(参见下表 4)。

[0621] PI3K 活性试验

[0622] 激酶活性使用购自 Discover_x(#33-016)的商业 ADP HunterTM Plus 试验进行测定,这是一个用于测量激酶活性普遍产物 ADP 的积累量的同质试验。酶 PI3K(p110 α / p85 α 购自 Carna Biosciences(#07CBS-0402A)。试验依照制造商的建议稍作修改后进行:主要是使用 50mM HEPES, pH 7.5, 3mM MgCl₂, 100mM NaCl, 1mM EGTA, 0.04% CHAPS, 2mM TCEP 和 0.01mg/ml BGG, 取代激酶缓冲液。在滴定实验中测量 PI3K 以确定抑制试验的最佳蛋白浓度。为了计算 ETP-化合物的 IC₅₀, 将连续 1 : 5 稀释的化合物添加到固定浓度的酶(2.5 μ g/ml)中。将所述酶与抑制剂和 30 μ M 的 PIP₂底物(P9763, Sigma 公司)预温育 5 分钟,然后加入 ATP 至终浓度为 50 μ M。在 25°C 下进行反应 1 小时。试剂 A 和 B 按顺序添加到孔中,且将孔板在 37°C 下温育 30 分钟。通过推荐设定(激发波长和发射波长分别是 544 和 580nm)的 Victor 仪器(Perkin Elmer)读取荧光计数。将数值对每种酶的对照活性进行归一化处理(即,不存在化合物时 PI3 激酶活性为 100%)。将这些数值对抑制剂浓度作图并使用 Graphpad 软件拟合出 S 形剂量 - 反应曲线。

[0623] 细胞的作用方式

[0624] 细胞培养:细胞系是从美国菌种收藏(American Type Culture Collection)(ATCC)获得的。U20S(人骨肉瘤)在 Dulbecco' s modified Eagle' s medium(DMEM)中培养。PC3(人前列腺癌), MCF7(人乳腺癌), HCT116(人结肠癌), 768-0(人神经母细胞瘤), U251(人成胶质细胞瘤(glioblastoma))在 RPMI 中培养。所有的培养基辅以 10% 小牛血清(FBS)(Sigma)和抗生素 - 抗真菌剂。细胞在增湿培养箱中保持在 37°C 和 5% CO₂ 下培养并在汇合时使用胰蛋白酶 / EDTA 传代。

[0625] U2foxRELOC 和 U2nesRELOC 试验:U2nesRELOC 试验和 U2foxRELOC 试验如上(1,

2) 已经描述过。简言之,细胞以密度 1.0×10^5 细胞 /ml 种在黑壁透明底的 96-孔微板 (BD Biosciences) 上。在 37°C 和 $5\% \text{CO}_2$ 下培养 12 小时后, $2 \mu\text{l}$ 的每个试验化合物从母板上转移到试验板上。细胞在化合物的存在下培养 1 个小时。然后固定细胞并将细胞核用 DAPI (Invitrogen) 染色。最后板用 $1\times$ PBS 洗涤两次并在分析前在 4°C 下存储。本发明化合物在体外细胞药效活性范围从约 1nM 至约 $10 \mu\text{M}$ 。

[0626] 图像获取和处理: 试验板用配备了 $488/10\text{nm}$ EGFP 激发滤光器, $380/10\text{nm}$ DAPI 激发滤光器, 515LP nm EGFP 发射滤光器和 435LP nm DAPI 发射滤光器的 BD Pathway™ 855 Bioimager 读取。图像是在每个孔的 DAPI 和 GFP 通道中使用 $10\times$ 干物镜获取的。板暴露 0.066ms (Gain 31) 获取 DAPI 图像和 0.55ms (Gain 30) 获取 GFP 图像。

[0627] 数据分析: BD Pathway Bioimager 以标准文本文件输出数据。数据被导入到数据分析软件 BD Image Data Explorer 中。荧光强度的核 / 细胞质 (Nuc/Cyt) 比由细胞核的荧光强度除以细胞质的荧光强度得到。用大于 1.8 的阈值比来定义每个细胞的荧光信号的核累积。基于此程序, 我们计算每孔显示核易位或核输出的抑制的细胞百分比。诱导的核累积的荧光信号大于从用 4nM 的 LMB 处理的孔中得到的信号的 60% 的化合物被视为命中。为了估计 HCS 试验的质量, Z' 因子由该公式计算: $Z' = 1 - [(3 \times \text{正控制的标准偏差}) + (3 \times \text{负控制的标准偏差}) / (\text{正控制的平均数}) - (\text{负控制的平均数})]$ 。

[0628] PI3K 信号化

[0629] AKT 磷酸化抑制作用。蛋白质印迹分析: 亚汇合细胞在不同的条件下培养并在溶胞前用 TBS 洗涤两次。加入含有 50mM 的 Tris HCl, 150mM 的 NaCl, 1% 的 NP-40, 2mM 的 Na_3VO_4 , 100mM 的 NaF, 20mM 的 $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ 和蛋白酶抑制剂混合物 (Roche Molecular Biochemicals) 的溶胞缓冲液。蛋白质溶于 10% SDS-PAGE 并转移到硝化纤维素膜上 (Schleicher & Schuell, Dassel, 德国)。膜在 4°C 下用 Akt, 磷酸-丝氨酸-473-Akt (Cell Signaling Technology) 和 α -微管蛋白 (Sigma) 的特异抗体培养过夜, 洗涤, 然后用 IRDye800 结合抗鼠和 Alexa Fluor 680 羊抗兔 IgG 二抗培养。细胞带通过使用 Odyssey 红外成像系统 (Li-Cor Biosciences) 显现。本发明化合物在体外细胞药效活性范围从约 1nM 至约 $10 \mu\text{M}$ 。

[0630] 细胞毒性评估

[0631] 化合物在 96-孔板上测试。在细胞即将汇合前收获生长在瓶中的细胞, 使用血球计计数并用培养基稀释调整浓度到每 0.2ml (每个孔的体积) 所要求的细胞数量。然后根据细胞大小, 以 1000 至 4000 个细胞 / 孔的密度将细胞接种在 96-孔板上。细胞留在板上生长 24 小时, 然后加入药物。将药物称重并用 DMSO 稀释成浓度为 10mM 的溶液。从这里开始, 被连续稀释的“母板”是在培养物中最终浓度的 $200\times$ 基础上制备的。组织培养基中 DMSO 的终浓度不应该超过 0.5% 。将适当体积的化合物溶液 (通常为 $2 \mu\text{l}$) 自动加入 (Beckman FX 96 tip) 到培养基中将其补充至每个药物的终浓度。从细胞中除去培养基并换上 0.2ml 含药培养基。每个浓度测定三次。每个板留两组对照孔, 其含有不含药物的培养基或者含相同浓度 DMSO 的培养基。第三个对照组是即将加入药物 (接种对照, 开始培养细胞的数量) 之前在未处理细胞的情况下获得的。细胞暴露在药物中 72 小时, 然后用 MTT 比色法处理读出。本发明化合物在体外细胞药效活性范围从约 1nM 至约 $10 \mu\text{M}$ 。

[0632] mTOR 试验

[0633] 哺乳动物的瑞帕霉素标靶 (mTOR) 通过使用来自 Invitrogen 的均相时间分辨荧光

共振能量转移形式与试验试剂来监测 GFP-4EBP 的磷酸化进行测定。在 10 μ M 的 ATP, 50mM 的 HEPES (pH 7.5), 0.01% (v/v) 的聚山梨酸酯 (Polysorbate) 20, 10mM 的 $MnCl_2$, 1mM 的 EGTA, 和 2.5mM 的 DTT 存在下, 在初始速度条件下对 200nM 的 GFP-4E-BP1 的 mTOR- 介导磷酸化进行测定。在室温下培养 60 分钟后, 加入 10mM 的 EDTA 使反应终止, 磷酸化的 GFP-4E-BP1 用 2nM 的 Tb- 抗 -p4E-BP1 抗体检测, 然后用 Perkin-Elmer Wallac 1420 荧光阅读器 (exc 340 ; em 490/520) 读出。

[0634] 在本申请中给出化合物名称的情况下, 这些名称通常用 ChemDraw 生成。

[0635] 本发明由如下的实施例来说明, 其中可能会使用下面的缩写 (或化学符号):

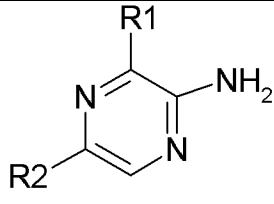
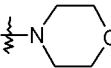
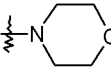
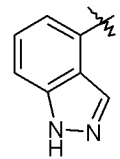
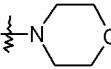
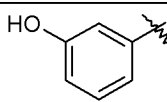
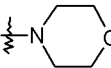
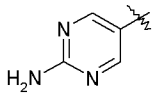
[0636] “dba” 二亚苄基丙酮; “DCM” 二氯甲烷; “MeOH” 甲醇; “EtOH” 乙醇; “THF” 四氢呋喃; “DMF” 二甲基甲酰胺; “ $CHCl_3$ ” 氯仿; “DME” 二甲氧基乙烷; “ Et_2O ” 二乙醚; “Hex” 己烷; “EtOAc” 乙酸乙酯; “ $Pd(PPh_3)_4$ ” 四 (三苯基膦) 钯; “KOAc” 乙酸钾; “DIPEA” 二异丙基乙胺; “ $Pd(PPh_3)_4$ ” 四 (三苯基膦) - 钯; “ $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ ” 二氯 1,1'-双 (二苯基膦基) 二茂铁钯 (II), 二氯甲烷; “min.” 分钟; 和 “h.” 小时。

[0637] 实施例和实验

[0638] 表 1 的中间体化合物是根据如下文描述的方法 A-1, A-2 和 A-3 制备得到的。表 2 的中间体化合物是根据如下文描述的方法 A-4 至 A-28 制备得到的。最终的本发明化合物实施例是根据如下文描述的方法 B-1 至 B-26 (和 A-13) 制备得到的。方法 A 和 B 的程序在下文的实验中进行了更详细的描述。如果没有详细描述实验方法, 那么合成是根据本申请描述的方法进行的, 任选参考技术人员熟知的方法。制备最终化合物的方法可能带有或不带有最终化合物的表征数据。

[0639] 表 1- 吡嗪中间体

[0640]

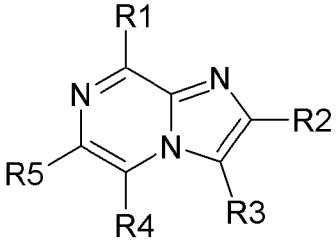
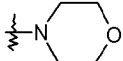
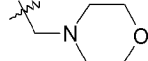
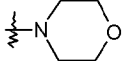
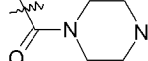
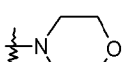
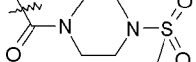
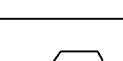
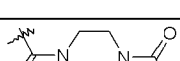
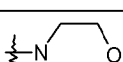
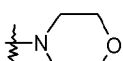
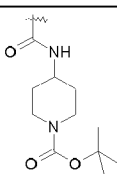
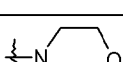
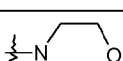
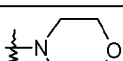
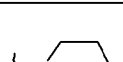
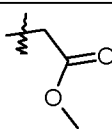
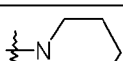
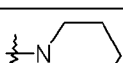
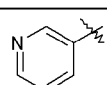
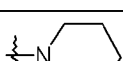
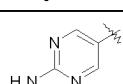
编号	实验方法	--R1	--R2
			
I-01	A-1	--Br	--Br
I-02	A-2		--Br
I-03	A-3		
I-04	A-3		
I-53	A1	--Cl	--I
I-54	A3		

[0641] 表 2- 中间体

[0642]

编号	实验方法	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
I-05	A4	--Br	--Me	--H	--H	--Br
I-06	A5	--Br	--Me	--Br	--H	--Br
I-07	A4	--Br	--CO ₂ Et	--H	--H	--Br
I-08	A4	--Br	--CF ₃	--H	--H	--Br
I-09	A6	--Br	--CO ₂ Et	--Br	--H	--Br
I-10	A7		--Me	--H	--H	--Br
I-11	A7		--Me	--Br	--H	--Br
I-12	A7		--CO ₂ Et	--H	--H	--Br
I-13	A8		--CHO	--H	--H	--Br
I-14	A9		--CH ₂ OH	--H	--H	--Br
I-15	A7			--H	--H	--Br
I-16	A10			--H	--H	--Br
I-17	A11			--H	--H	--Br
I-18	A10			--H	--H	--Br
I-19	A10			--H	--H	--Br
I-20	A10			--H	--H	--Br
I-21	A10			--H	--H	--Br

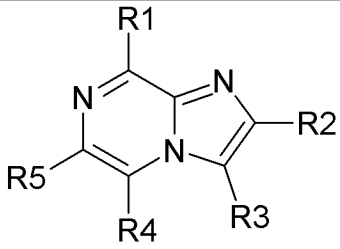
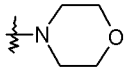
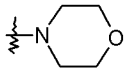
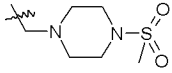
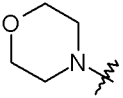
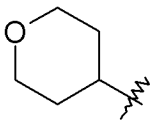
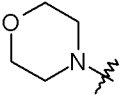
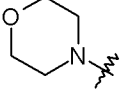
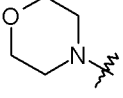
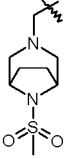
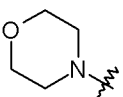
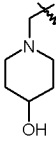
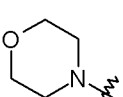
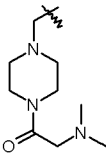
[0643]

						
编号	实验方法	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
I-22	A10			--H	--H	--Br
I-23	A12			--H	--H	--Br
I-24	A12			--H	--H	--Br
I-25	A12			--H	--H	--Br
I-26	A7		--CF ₃	--H	--H	--Br
I-27	A14		--Me		--H	--Cl
I-28	A4		--Me	--CO ₂ Et	--H	--Cl
I-29	A13		--Me	--CO ₂ H	--H	--Cl
I-30	A15		--CONH ₂	--H	--H	--Br
I-35	A4			--H	--H	--Cl
I-36	A7		--CO ₂ Et	--H	--H	--Br
I-37	A16		--CO ₂ Et	--H	--H	
I-38	A16		--CO ₂ Et	--H	--H	

[0644]

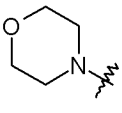
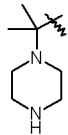
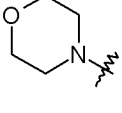
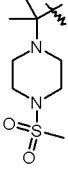
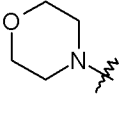
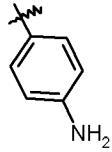
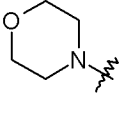
编号	实验方法	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
I-39	A18			--H	--CHO	--Cl
I-40	A9			--H	--CH ₂ OH	--Cl
I-43	A4	--Cl	--Me	--H	--H	--I
I-44	A16	--Cl	--Me	--H	--H	
I-45	A4		--H	--H	--H	--Br
I-46	A4	--Cl	--CO ₂ Et	--H	--H	--I
I-47	A6	--Cl	--CO ₂ Et	--Br	--H	--I
I-48	A7		--CO ₂ Et	--Br	--H	--I
I-49	A9		--CH ₂ OH	--Br	--H	--I

[0645]

						
编号	实验方法	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
I-50	A20		--CHO	--Br	--H	--I
I-51	A10			--Br	--H	--I
I-55	A4			--H	--H	--Br
I-56	A4		--CO ₂ Et	--Me	--H	--Br
I-57	A4		--CH ₂ Cl	--H	--H	--Br
I-58	A21			--H	--H	--Br
I-59	A21			--H	--H	--Br
I-59A	A21			--H	--H	--Br

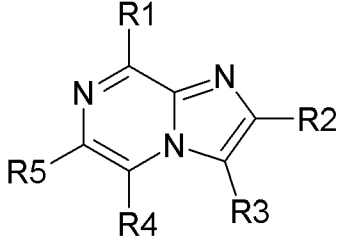
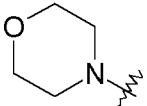
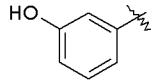
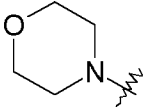
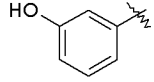
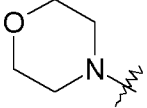
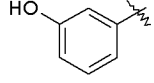
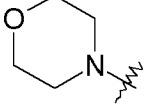
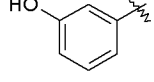
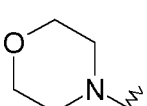
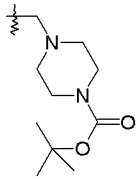
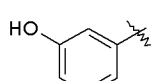
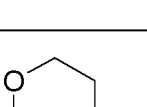
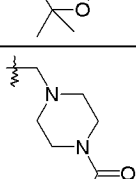
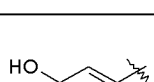
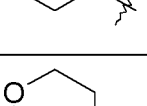
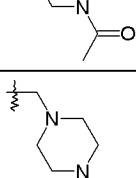
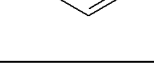
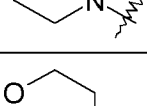
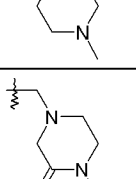
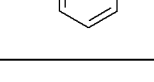
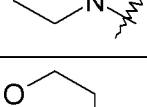
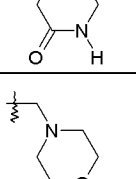
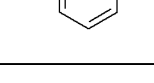
编号	实验方法	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
I-60	A22			--H	--H	--Br
I-61	A23			--H	--H	--Br
I-62	A24			--H	--H	--Br
[0646]						
I-63	A25			--H	--H	--Br
I-64	A26			--H	--H	--Br
I-65	A10			--H	--H	--Br
I-66	A10			--H	--H	--Br

[0647]

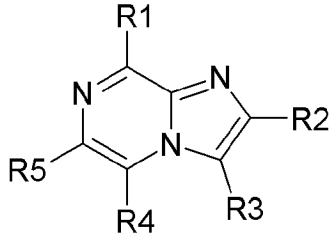
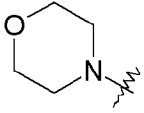
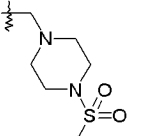
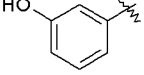
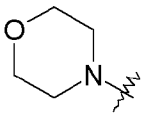
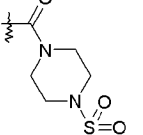
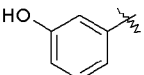
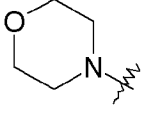
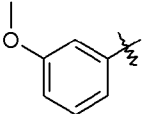
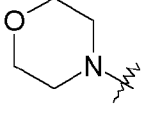
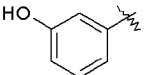
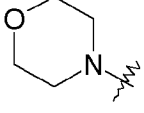

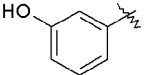
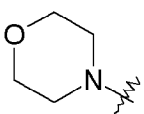
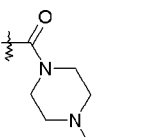
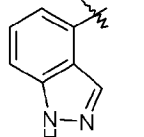
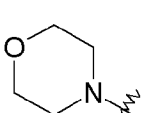
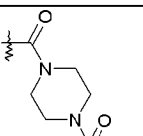
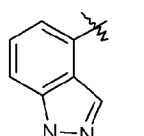
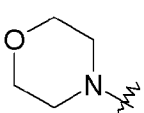
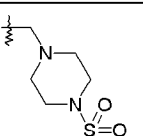
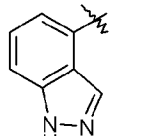
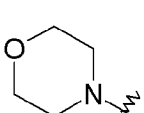
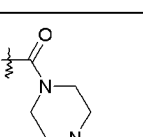
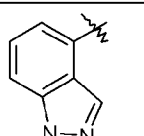
编号	实验方法	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
I-67	A11			--H	--H	--Br
I-68	A27			--H	--H	--Br
I-69	A3		--H	--Me	--H	
I-70	A28		--H	--Me	--H	--Br

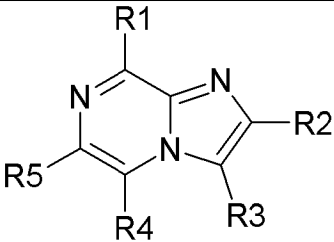
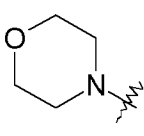

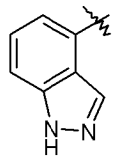
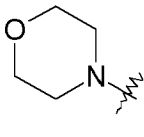
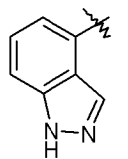
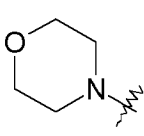
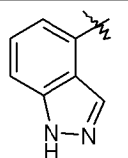
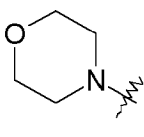
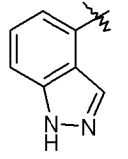
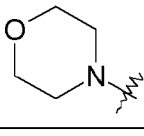
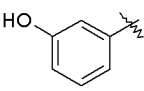
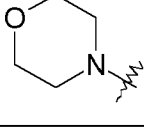
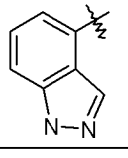
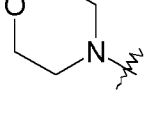
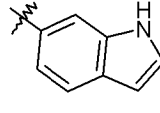
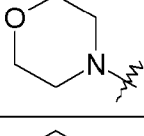
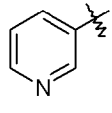
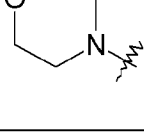
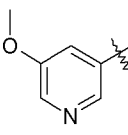
[0648] 表 3- 按照本申请的方法制备得到的终产物

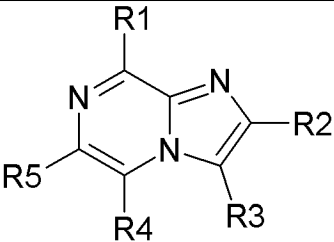
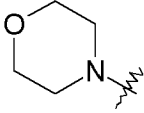
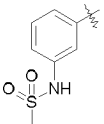
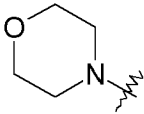
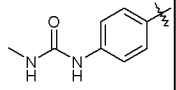
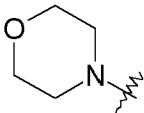
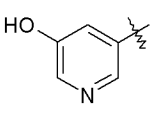
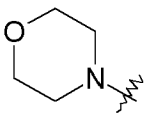
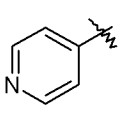
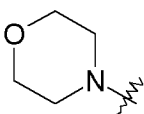
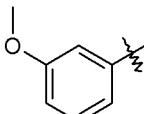
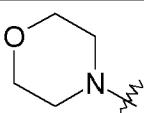
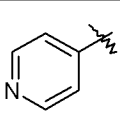
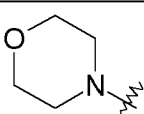
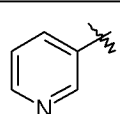
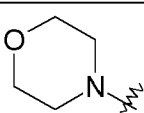
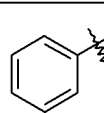
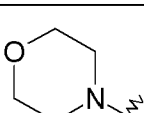
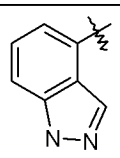
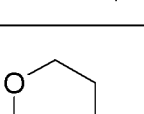
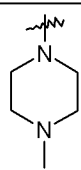
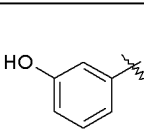
[0649]

						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-01	B1		--CO ₂ Et	--H	--H	
2-02	B1		--CO ₂ H	--H	--H	
2-03	B1		--CHO	--H	--H	
2-04	B1		--CH ₂ OH	--H	--H	
2-05	B1			--H	--H	
2-06	B1			--H	--H	
2-07	B1			--H	--H	
2-08	B1			--H	--H	
2-09	B1			--H	--H	

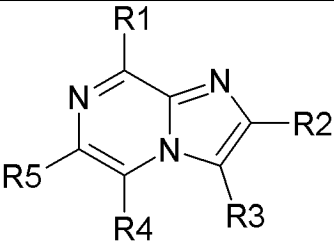
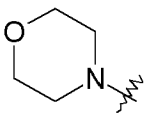
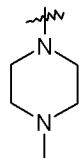
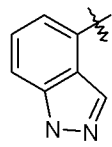
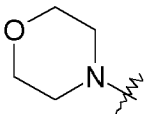
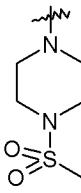
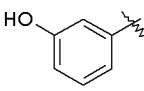
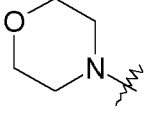
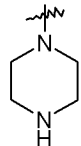
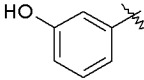
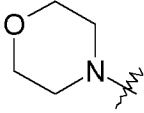
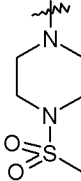
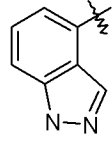
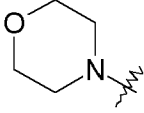
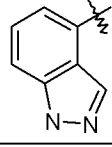
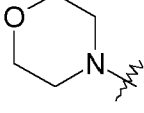
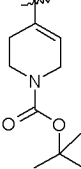
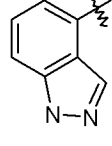
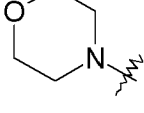
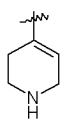
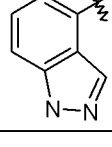
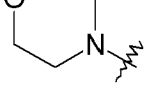
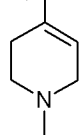
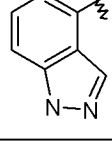
[0650]

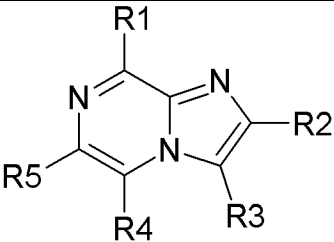
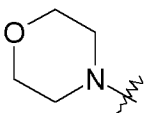
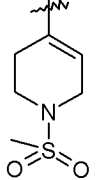
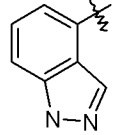
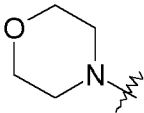
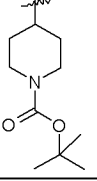
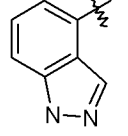
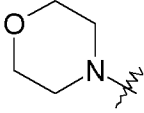
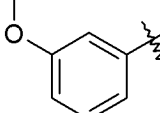
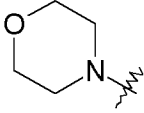
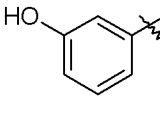
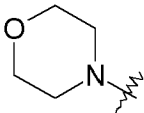
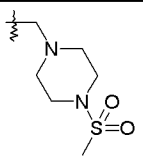
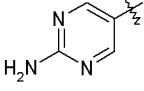
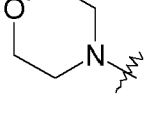
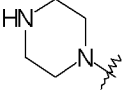
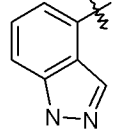
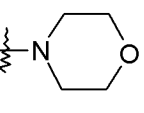
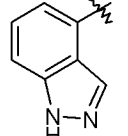
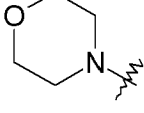
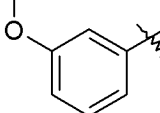
						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-10	B1			--H	--H	
2-11	B1			--H	--H	
2-12	B4		--Me	--I	--H	
2-13	B1		--CF ₃	--H	--H	
2-14	B1			--H	--H	
2-15	B1			--H	--H	
2-16	B1			--H	--H	
2-17	B1			--H	--H	
2-18	B1			--H	--H	

						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-19	B1			--H	--H	
2-20	B1		--CF ₃	--H	--H	
2-21	B2		--CONH ₂	--H	--H	
[0651] 2-22	B3		--CN	--H	--H	
2-23	B1		--Me	--H	--H	
2-24	B1		--Me	--H	--H	
2-25	B1		--Me	--H	--H	
2-26	B1		--Me	--H	--H	
2-27	B1		--Me	--H	--H	

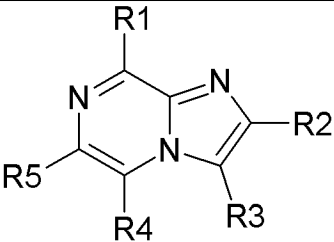
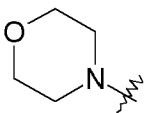
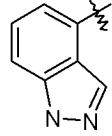
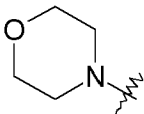
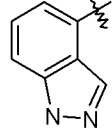
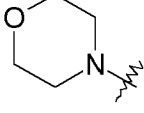
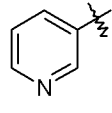
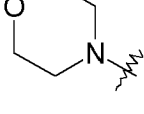

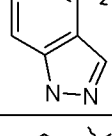
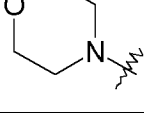

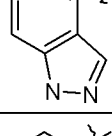
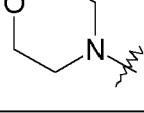
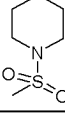
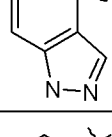
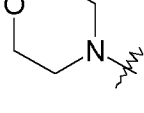
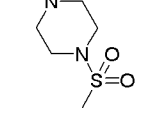
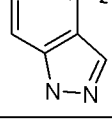
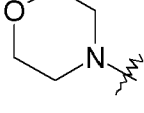
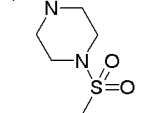
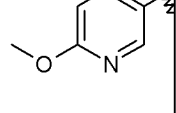
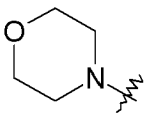
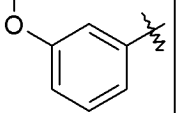
						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-28	B1		--Me	--H	--H	
2-29	B1		--Me	--H	--H	
2-30	B11		--Me	--H	--H	
2-31	B1		--Me	--H	--H	
2-32	B1		--Me	--H	--H	
2-33	B4		--Me	--H	--Cl	
2-34	B4		--Me	--H	--Cl	
2-35	B2		--CONH ₂	--H	--H	
2-36	B14		--Me	--H	--CN	
2-37	B5		--H		--H	

[0652]

						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-38	B5		--H		--H	
2-39	B5		--H		--H	
2-40	B5		--H		--H	
[0653]						
2-41	B5		--H		--H	
2-42	B1		--Me	--Br	--H	
2-43	B6		--Me		--H	
2-44	B7		--Me		--H	
2-45	B8		--Me		--H	

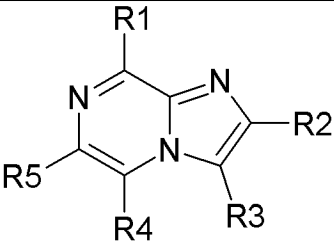
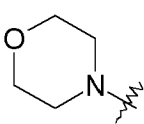
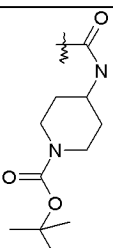
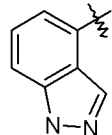
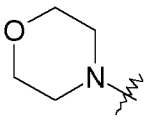
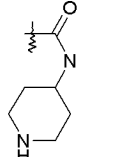
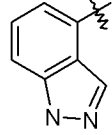
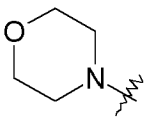
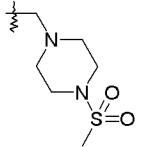
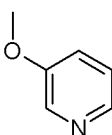
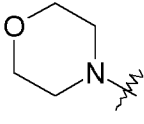
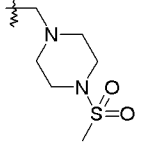
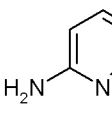
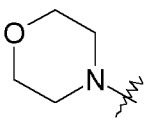
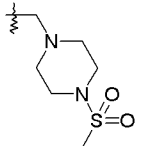
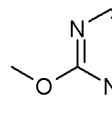
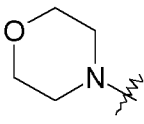
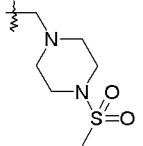
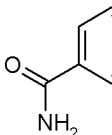
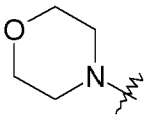
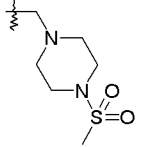
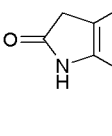
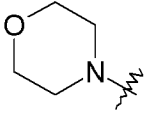
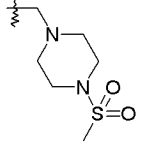
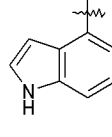
						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-46	B9		--Me		--H	
2-47	B10		--Me		--H	
2-48	B4		--Me	--H	--Cl	
2-49	B11		--Me	--H	--Cl	
2-50	B1			--H	--H	
2-51	B5		--H		--H	
2-52	B13		--CO ₂ Et	--H	--H	
2-53	B4		--Me	--H	--I	

[0654]

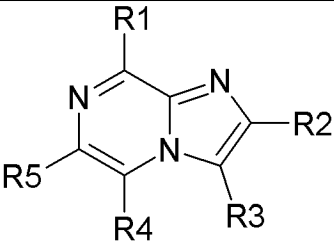
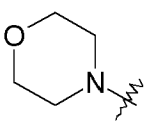
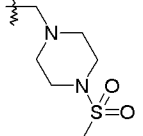
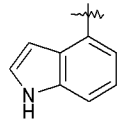
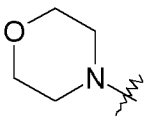
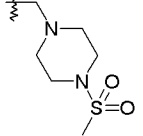
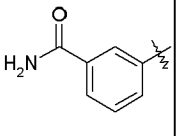
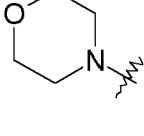
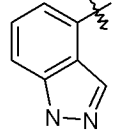
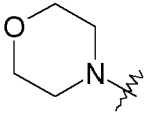
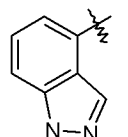
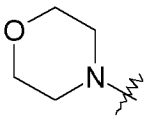
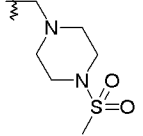
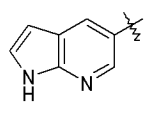
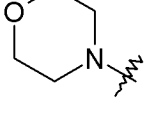
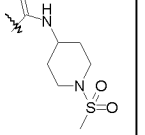
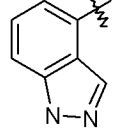
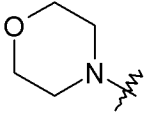
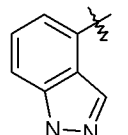
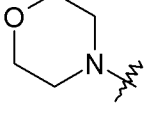
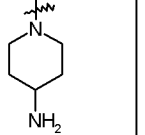
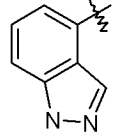
						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-54	B4		--Me	--H	--Cl	
2-55	B4		--Me	--H	--Br	
2-56	B4		--Me	--H	--I	
2-57	B12		--Me		--H	
2-58	B8		--Me		--H	
2-59	B9		--Me		--H	
2-60	B4			--H	--Cl	
2-61	B1			--H	--H	
2-62	B14		--Me	--CN	--H	

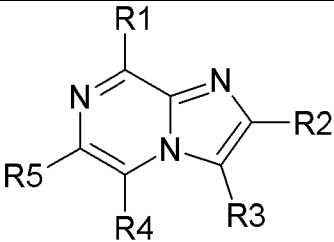
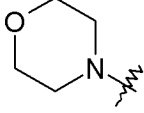
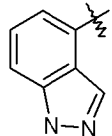
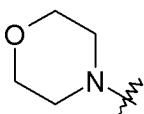
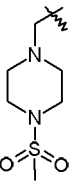
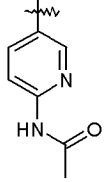
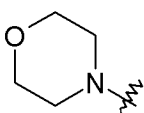
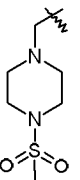
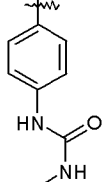
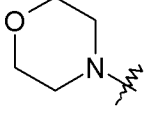
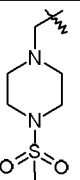
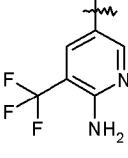
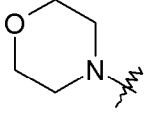
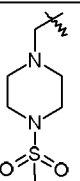
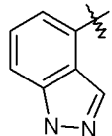
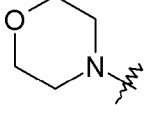
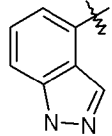
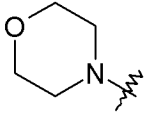
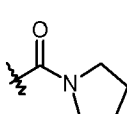
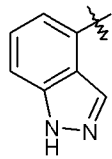
[0655]

[0656]

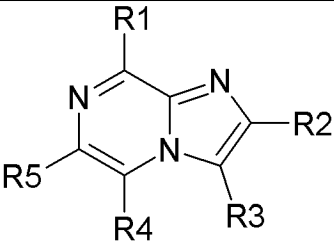
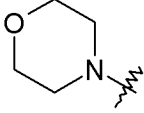
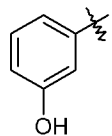
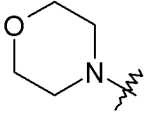
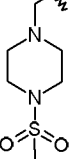
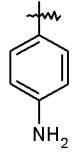
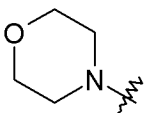
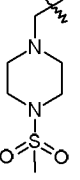
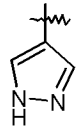
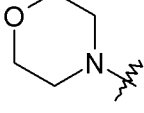
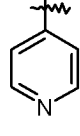
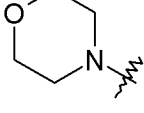
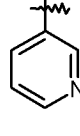
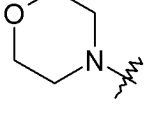
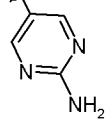
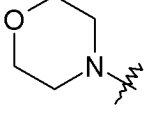
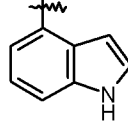
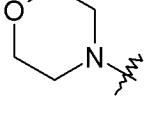
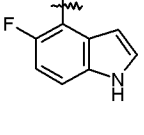
						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-63	B1		--Me		--H	
2-64	B12		--Me		--H	
2-65	B1			--H	--H	
2-66	B1			--H	--H	
2-67	B1			--H	--H	
2-68	B1			--H	--H	
2-69	B1			--H	--H	
2-70	B1			--H	--H	

[0657]

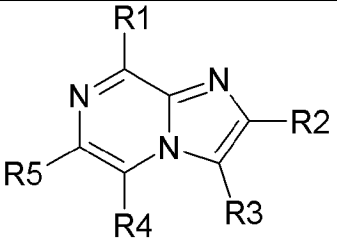
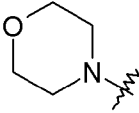
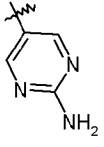
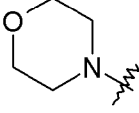
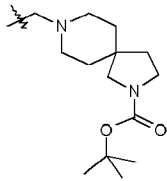
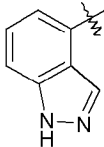
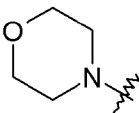
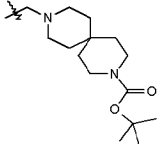
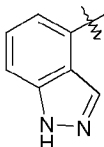
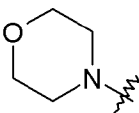
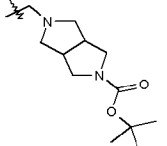
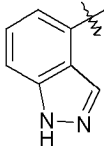
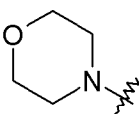
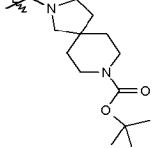
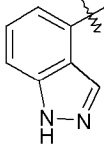
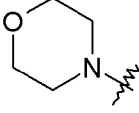
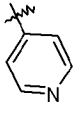
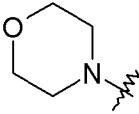
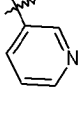
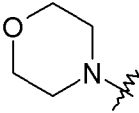
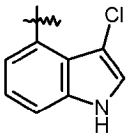
						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-71	B1			--H	--H	
2-72	B1			--H	--H	
2-73	B4		--Me	--H	--I	
2-74	B2		--CONHEt	--H	--H	
2-75	B1			--H	--H	
2-76	B9		--Me		--H	
2-77	B12		--Me	--CONH ₂	--H	
2-78	B5		--H		--H	

						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-79	B15		--CONHMe	--H	--H	
2-81	B1			--H	--H	
2-82	B1			--H	--H	
2-83	B1			--H	--H	
2-84	B14			--H	--CN	
2-86	B15		--CONMe2	--H	--H	
2-87	B16			--H	--H	

[0658]

						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-88	B11		--Me	--CN	--H	
2-89	B1			--H	--H	
2-90	B1			--H	--H	
2-91	B13		--CONH2	--H	--H	
2-92	B13		--CONH2	--H	--H	
2-93	B13		--CONH2	--H	--H	
2-94	B13		--CONH2	--H	--H	
2-95	B13		--CONH2	--H	--H	

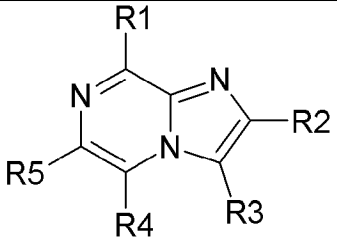
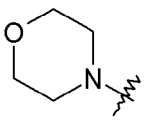
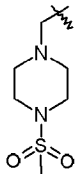
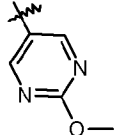
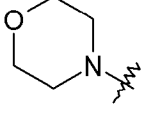
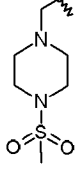
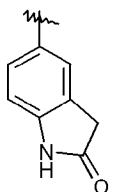
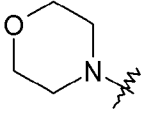
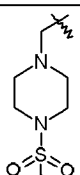
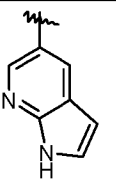
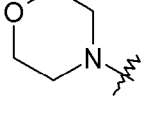
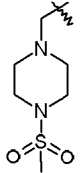
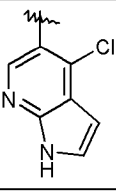
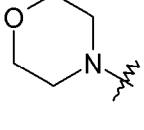
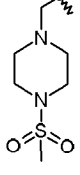
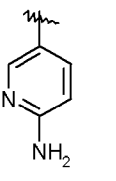
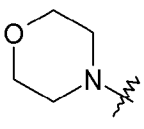

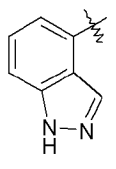
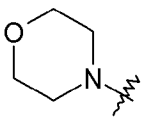
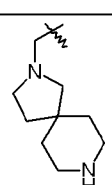
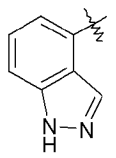
[0659]

						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-96	B4		--CONH2	--H	--Cl	
2-97	B17			--H	--H	
2-98	B17			--H	--H	
2-99	B17			--H	--H	
2-100	B17			--H	--H	
2-101	B4		--CONH2	--H	--Cl	
2-102	B4		--CONH2	--H	--Cl	
2-103	B4		--CONH2	--H	--H	

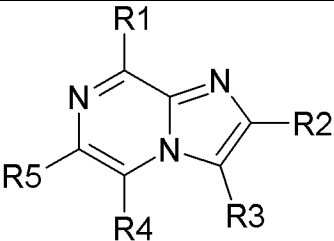
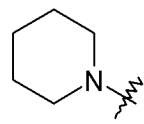
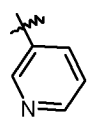
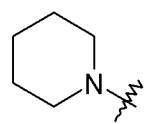
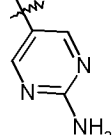
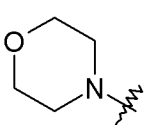
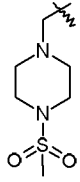
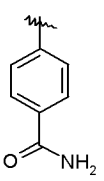
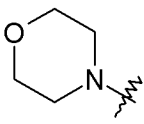
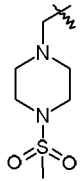
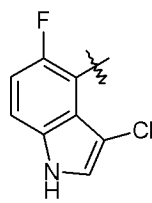
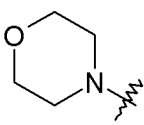
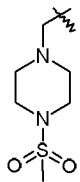
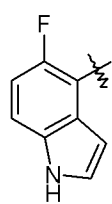
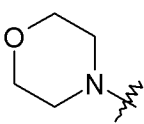
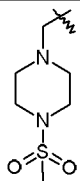
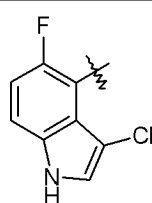
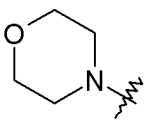
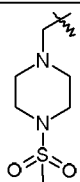
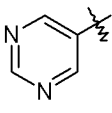
[0660]

[0661]

编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-104	B4		--CONH2	--H	--Cl	
2-105	B4		--CONH2	--H	--H	
2-106	B4		--CONH2	--H	--Cl	
2-107	B13			--H	--H	
2-108	B4			--H	--Cl	
2-109	B4			--H	--Cl	
2-110	B4			--H	--Cl	
2-111	B7			--H	--H	

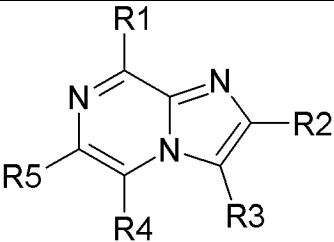
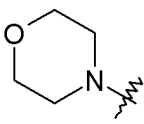
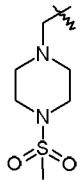
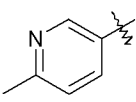
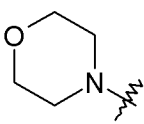
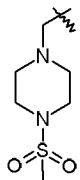
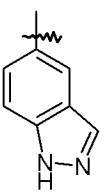
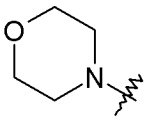
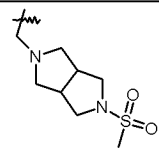
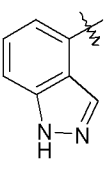
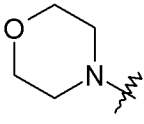
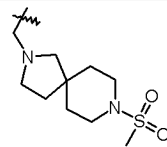
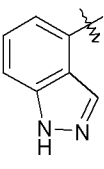
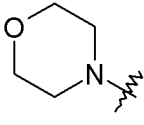
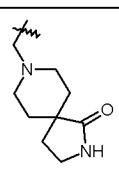
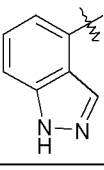
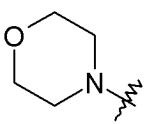
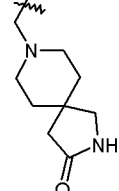
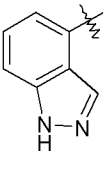
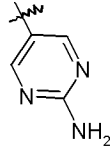
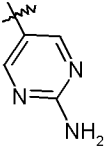
						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-112	B4			--H	--Cl	
2-113	B4			--H	--Cl	
2-114	B4			--H	--Cl	
2-115	B4			--H	--Cl	
2-116	B4			--H	--Cl	
2-117	B7			--H	--H	
2-118	B7			--H	--H	

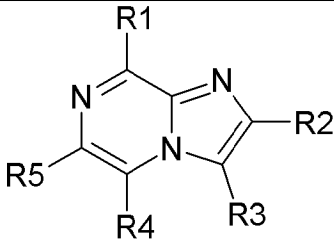
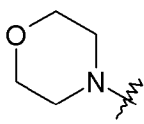
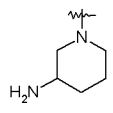
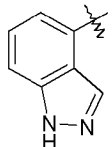
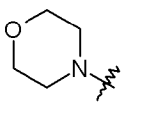
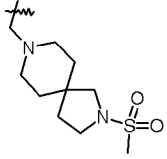
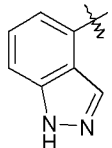
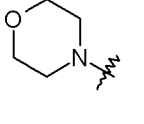
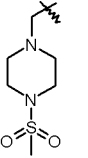
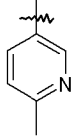
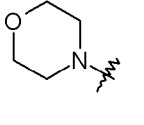
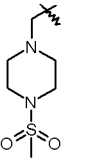
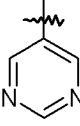
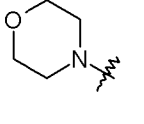
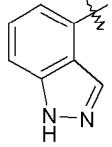
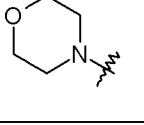
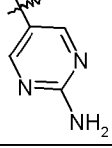
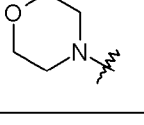
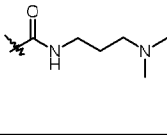
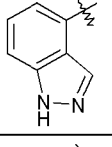
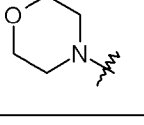
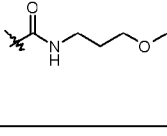
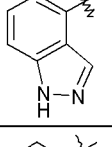
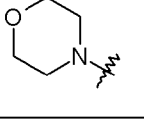
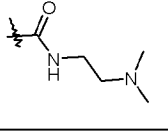
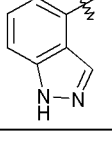
[0662]

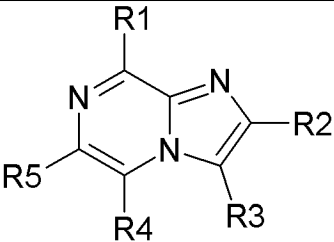
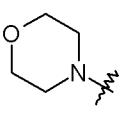
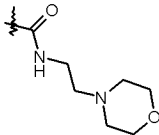
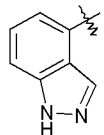
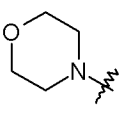
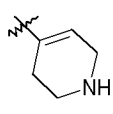
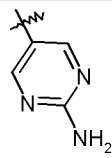
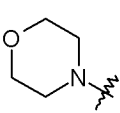
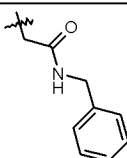
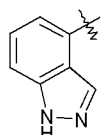
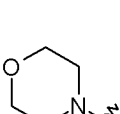
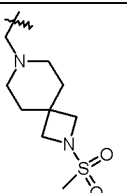
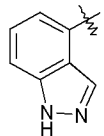
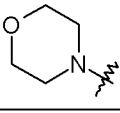
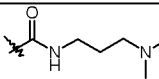
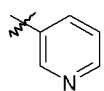
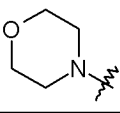
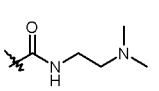
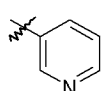
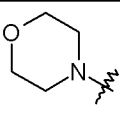
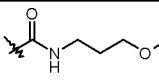
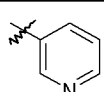
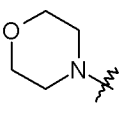
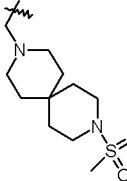
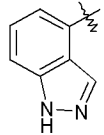
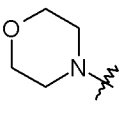
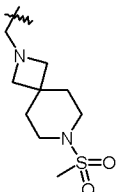
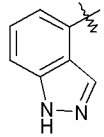
						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-119	B2		--CONH2	--H	--H	
2-120	B2		--CONH2	--H	--H	
2-121	B4			--H	--Cl	
2-122	B4			--H	--H	
2-123	B4			--H	--Cl	
2-124	B4			--H	--Cl	
2-125	B1			--H	--H	

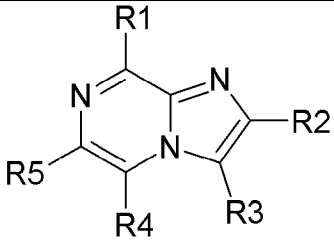
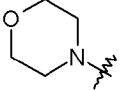
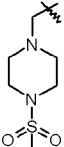
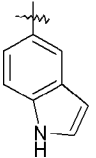
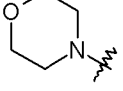
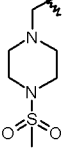
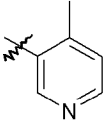
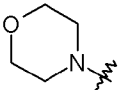
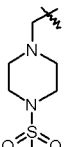
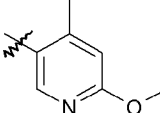
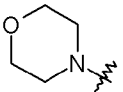
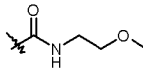
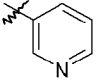
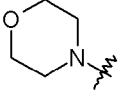
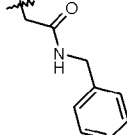
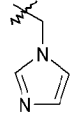
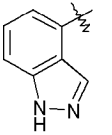
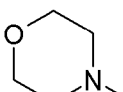
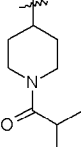
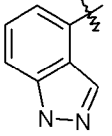
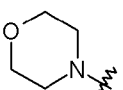
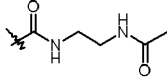
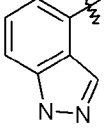
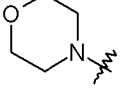
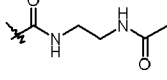
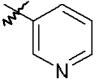
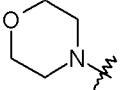
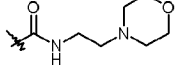
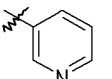
[0663]

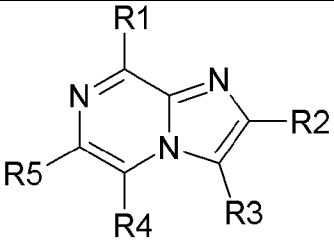
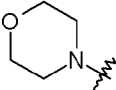
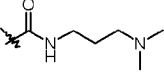
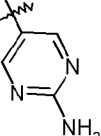
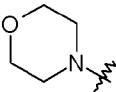
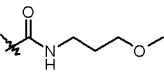
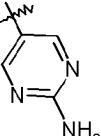
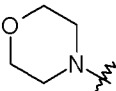
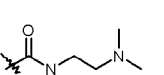
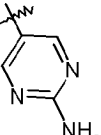
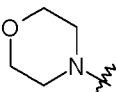
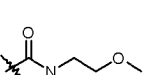
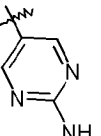
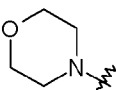
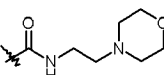
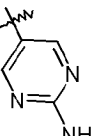
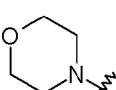

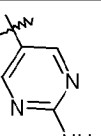
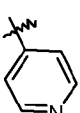
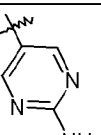
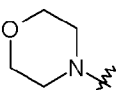
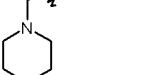
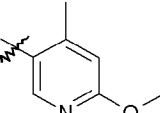
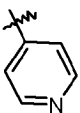
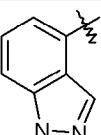
[0664]

						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-126	B1			--H	--H	
2-127	B1			--H	--H	
2-128	B17			--H	--H	
2-129	B17			--H	--H	
2-130	B17			--H	--H	
2-131	B17			--H	--H	
2-132	B1		--Me	--H	--H	

						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-133	B5		--H		--H	
2-134	B17			--H	--H	
2-135	B4			--H	--Cl	
[0665] 2-136	B4			--H	--Cl	
2-137	B1		--CO ₂ Et	--H	--H	
2-138	B1		--CO ₂ Et	--H	--H	
2-139	B16			--H	--H	
2-140	B16			--H	--H	
2-141	B16			--H	--H	

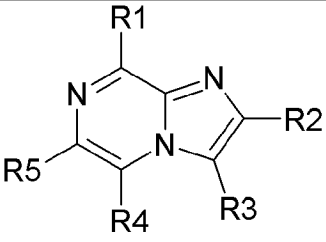
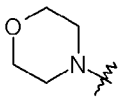
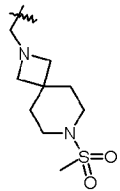
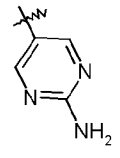
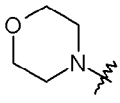
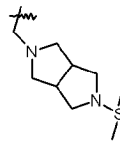
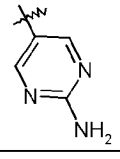
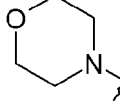

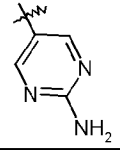
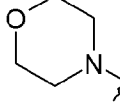
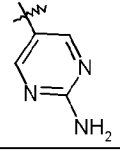
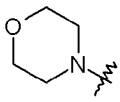
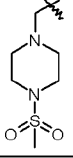
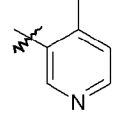
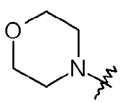
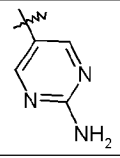
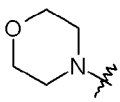
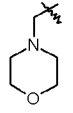
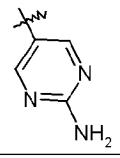
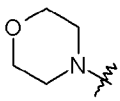
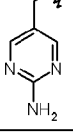
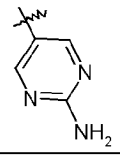
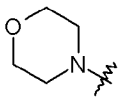

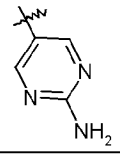
						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-142	B16			--H	--H	
2-143	B7		--Me		--H	
2-144	B16			--H	--CH ₂ OH	
[0666] 2-145	B17			--H	--H	
2-146	B16			--H	--H	
2-147	B16			--H	--H	
2-148	B16			--H	--H	
2-149	B17			--H	--H	
2-150	B17			--H	--H	

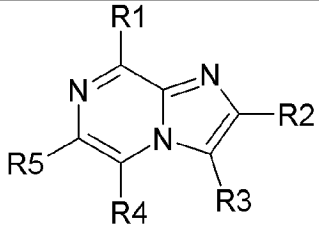
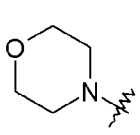
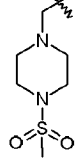
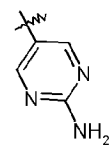
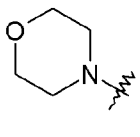
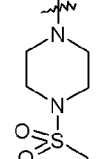
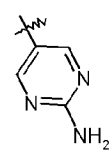
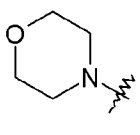
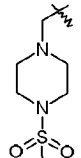
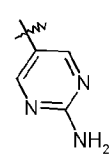
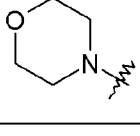
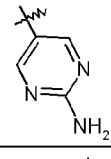
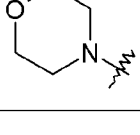
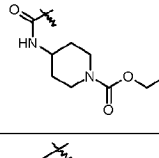
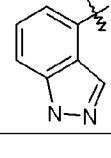
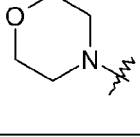
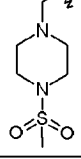
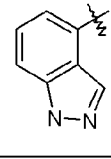
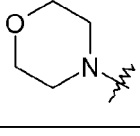
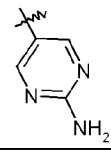
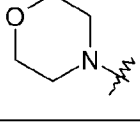
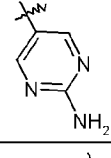
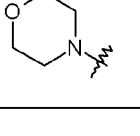
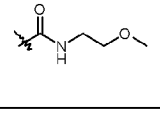
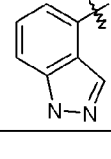
						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-151	B4			--H	--Cl	
2-152	B1			--H	--H	
2-153	B1			--H	--H	
[0667] 2-154	B16			--H	--H	
2-155	B18			--H		
2-156	B10		--Me		--H	
2-157	B16			--H	--H	
2-158	B16			--H	--H	
2-159	B16			--H	--H	

						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-160	B16			--H	--H	
2-161	B16			--H	--H	
2-162	B16			--H	--H	
2-163	B16			--H	--H	
2-164	B16			--H	--H	
2-165	B13			--Me	--H	
2-166	B13		--Me	--H	--H	
2-167	B4			--H	--Cl	
2-168	B13		--Me	--H	--H	

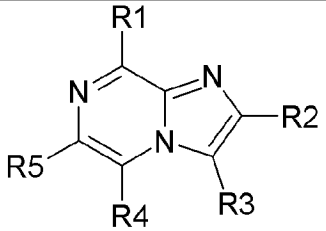
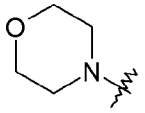
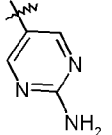
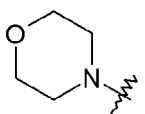
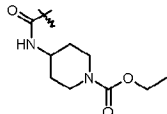
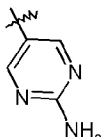
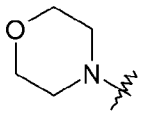
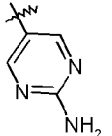
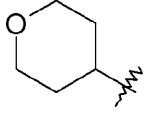
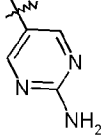
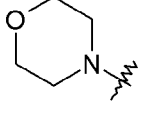
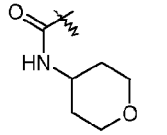
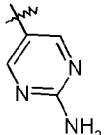
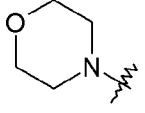
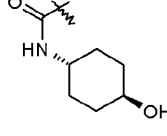
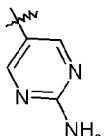
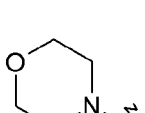
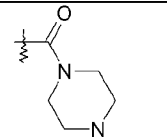
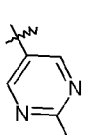
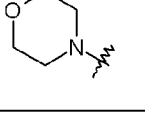
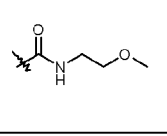
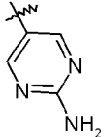
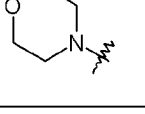
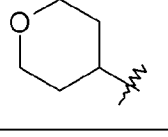
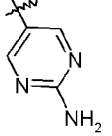
[0668]

[0669]

						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-169	B17			--H	--H	
2-170	B17			--H	--H	
2-171	B1			--H	--H	
2-172	B1		--CF ₃	--H	--H	
2-173	B4			--H	--Cl	
2-174	B1		--H	--H	--H	
2-175	B1			--H	--H	
2-176	B1			--H	--H	
2-177	B19			--H	--H	

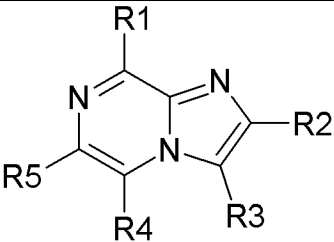
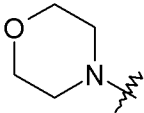
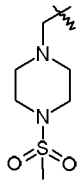
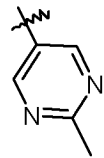
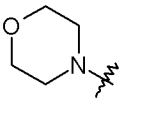
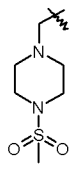
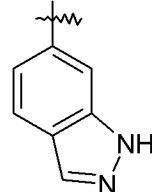
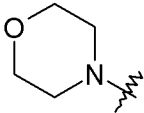
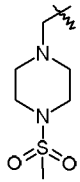
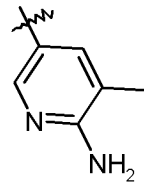
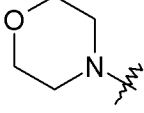
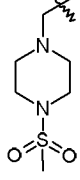
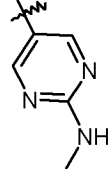
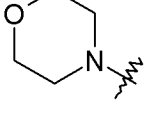
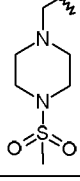
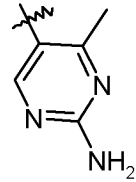
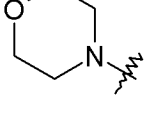
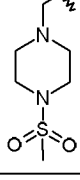
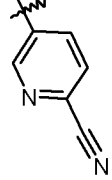
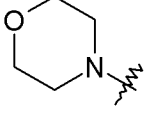
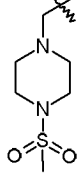
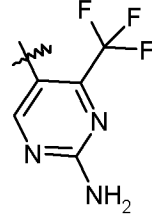
						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-178	B1			--Br	--H	
2-179	B5		--H		--H	
2-180	B14			--H	--CN	
2-181	B1		--Me	--H	--H	
2-182	B16			--H	--H	
2-183	B1			--Br	--H	
2-184	B16		--CONHMe	--H	--H	
2-185	B4		--Me	--H	--Cl	
2-186	B16			--H	--H	

[0670]

						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-187	B14		--Me	--H	--CN	
2-188	B16			--H	--H	
2-189	B4		--CONHMe	--H	--Cl	
2-190	B13		--Me	--H	--H	
2-191	B20			--H	--H	
2-192	B20			--H	--H	
2-193	B20			--H	--H	
2-194	B4			--H	--Cl	
2-195	B1			--H	--H	

[0671]

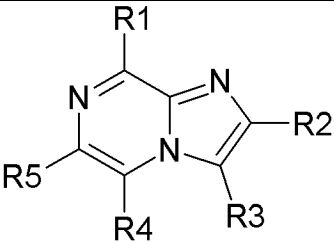
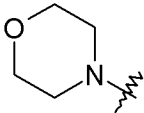
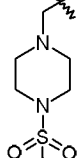
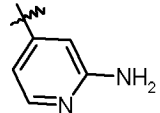
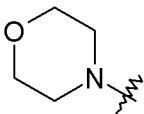
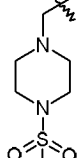
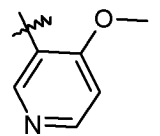
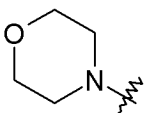
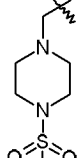
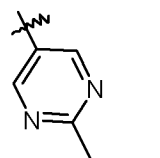
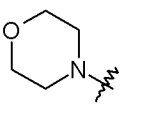
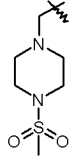
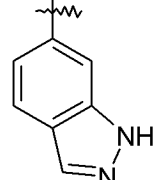
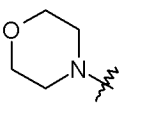
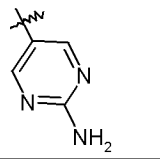
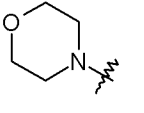
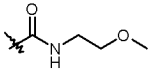
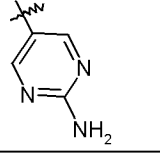
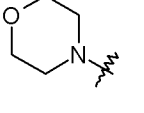
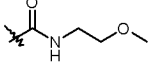
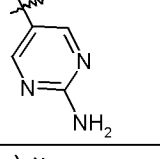
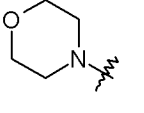

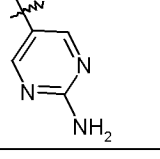
[0672]

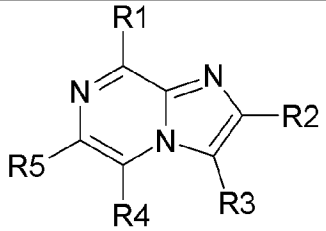
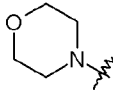
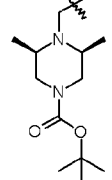
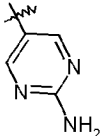
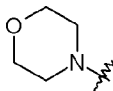
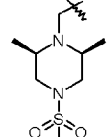
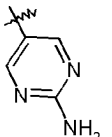
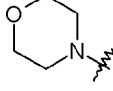
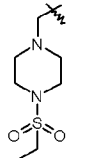
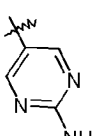
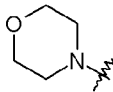
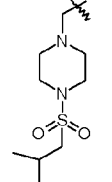
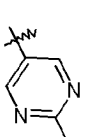
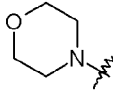
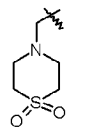
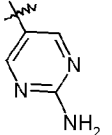
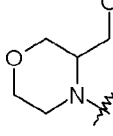
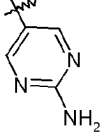
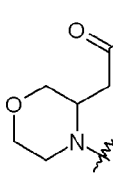
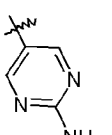
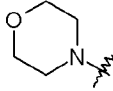
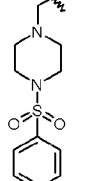
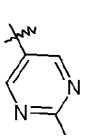
						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-196	B1			--H	--H	
2-197	B1			--H	--H	
2-198	B1			--H	--H	
2-199	B1			--H	--H	
2-200	B1			--H	--H	
2-201	B1			--H	--H	
2-202	B1			--H	--H	

[0673]

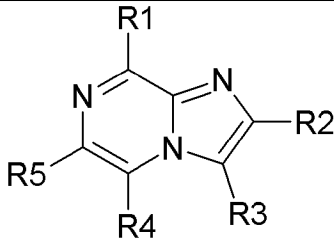
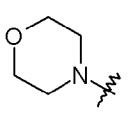
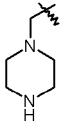
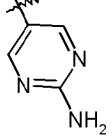
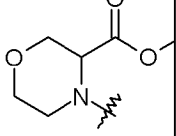
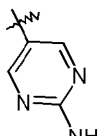
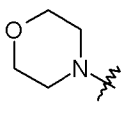
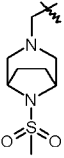
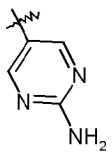
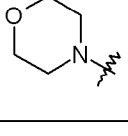
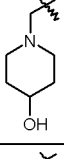
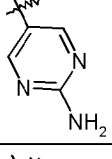
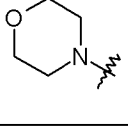
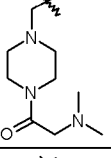
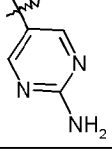
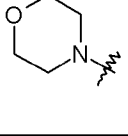
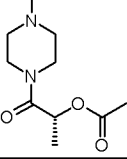
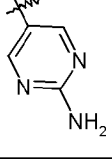
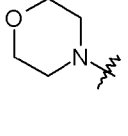
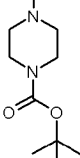
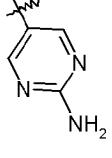
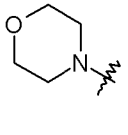
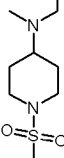
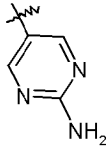
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-203	B1			--H	--H	
2-204	B1			--H	--H	
2-205	B1			--H	--H	
2-206	B4			--H	--Cl	
2-207	B4			--H	--Cl	
2-208	B4			--H	--Cl	
2-209	B4			--H	--Cl	

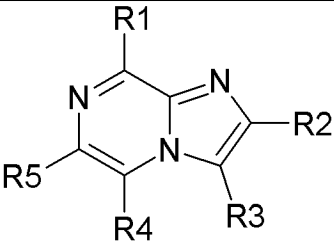
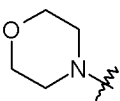
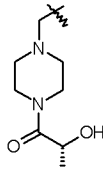
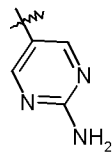
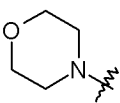
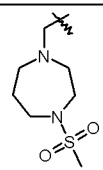
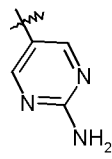
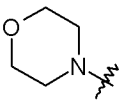
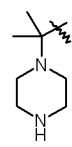
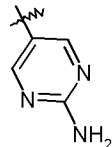
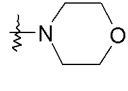
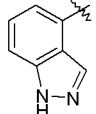
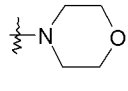
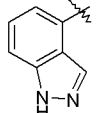
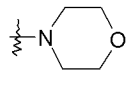
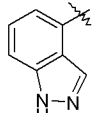
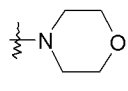
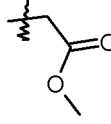
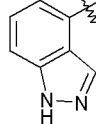
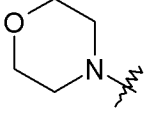
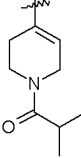
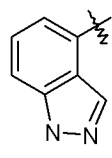
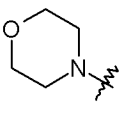
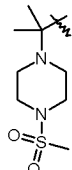
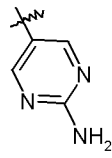
[0674]

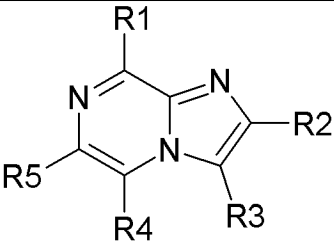
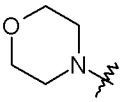
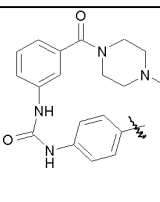
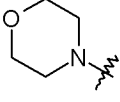
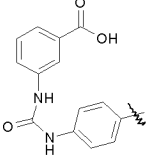
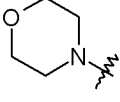
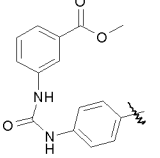
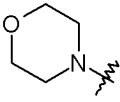
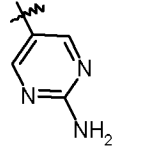
						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-210	B4			--H	--Cl	
2-211	B4			--H	--Cl	
2-212	B4			--H	--Cl	
2-213	B4			--H	--Cl	
2-214	B1		--CO ₂ Et	--Me	--H	
2-215	B16			--Me	--H	
2-216	B20			--Cl	--H	
2-217	B15			--Me	--H	

						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-218	B13			--H	--H	
2-219	B9			--H	--H	
2-220	B13			--H	--H	
2-221	B13			--H	--H	
2-222	B13			--H	--H	
2-223	B13		--Me	--H	--H	
2-224	B13		--Me	--H	--H	
2-225	B13			--H	--H	

[0675]

						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-226	B13			--H	--H	
2-227	B13		--Me	--H	--H	
2-228	B13			--H	--H	
[0676] 2-229	B13			--H	--H	
2-230	B13			--H	--H	
2-231	B13			--H	--H	
2-232	B13			--H	--H	
2-233	B13			--H	--H	

						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-234	B21			--H	--H	
2-235	B13			--H	--H	
2-236	B12			--H	--H	
[0677] 2-237	B22		--Me	--CO ₂ Et	--H	
2-238	B23		--Me	--CO ₂ H	--H	
2-239	B1		--CHO	--H	--H	
2-240	B1			--H	--CH ₂ OH	
2-241	B24		--Me		--H	
2-242	B1			--H	--H	

						
编号	实验	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-243	B25		--H	--Me	--H	
2-244	B23		--H	--Me	--H	
2-245	B26		--H	--Me	--H	
2-246	A13		--CO ₂ H	--H	--H	

[0678]

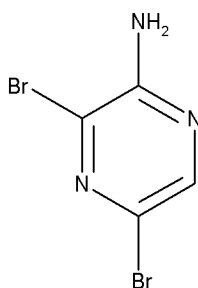
[0679] 实验部分

[0680] 中间体的制备

[0681] 方法 A1

[0682] 中间体 I-01 的制备。

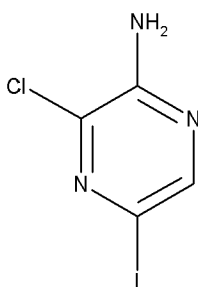
[0683]



[0684] 向冷却至 0℃ 的 2-氨基吡嗪 (50g, 0.5mol) 在氯仿 (1000ml) 中的混合物中逐滴地加入吡啶 (100ml, 1.21mol) 和溴 (54ml, 1.05mmol)。混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后加入水。萃取出有机相, 干燥 (MgSO₄), 过滤和蒸发并经真空干燥得到为黄色固体的 I-01, 48g (收率 :36%)。

[0685] 中间体 I-53 的制备

[0686]

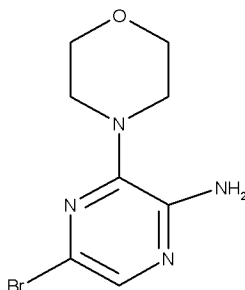


[0687] 向 2-氨基-3-氯吡啶 (3.627g, 28.00mmol) 在乙腈 (20mL) 中的混合物中, 加入 N-碘琥珀酰亚胺 (6.929g, 30.800mmol) 和三氟乙酸 (2.2mL)。反应混合物在室温下搅拌 18 小时。加入乙酸乙酯, 且用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 洗涤混合物, 干燥, 过滤和蒸发。残留物经柱色谱 (乙酸乙酯: 环己烷, 0 : 100 至 40 : 60) 纯化得到 5.1g 的中间体 I-53 (71%)。

[0688] 方法 A2

[0689] 中间体 I-02 的制备。

[0690]

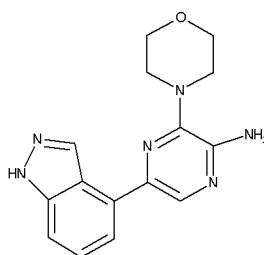


[0691] 将中间体 I-01 (15g, 59.3mmol) 在吗啉 (15ml, 178mmol) 中的溶液在 Parr 反应器中在 120°C 下加热 48 小时。出现棕色固体。固体悬浮在 DCM 中, 并用 NaHCO_3 饱和水溶液洗涤 (两次)。干燥有机相 (NaSO_4), 过滤并蒸干得到 I-02, 14.8g 的棕色固体 (收率: 96%)

[0692] 方法 A3

[0693] 中间体 I-03 的制备。

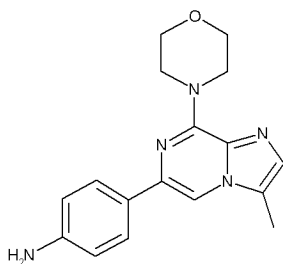
[0694]



[0695] 将中间体 I-02 (360mg, 1.35mmol), 吡啶-4-硼酸盐 (600mg, 2.97mmol), K_2CO_3 (2mL 的饱和溶液), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (112mg, 0.135mmol) 在 DME (5mL) 中的混合物在 130°C 下微波照射加热 10 分钟。反应混合物经 C 盐垫过滤, 用 DCM 洗涤。滤液用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。粗产物经洗脱梯度为 DCM/MeOH (从 100% 至 90 : 10) 的急骤柱色谱 (不溶物 Si II 10g 筒) 纯化得到 250mg 的纯中间体 I-03 (收率: 62%)。

[0696] 中间体 I-69 的制备。

[0697]

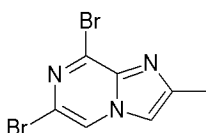


[0698] 将中间体 I-70 (45mg, 0.15mmol), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺 (40mg, 0.18mmol), PdCl₂(dppf) (12mg, 0.02mmol) 和 Na₂CO₃ (饱和水溶液; 0.75mL) 在 1,2-DME (0.75mL) 中的混合物在 130℃ 下微波照射加热 1 小时。混合物用 DCM : MeOH 稀释, 用 C 盐吸附并经色谱 (不溶物 5g ; MeOH : DCM, 0 : 100 至 20 : 80) 纯化得到为黄色固体的中间体 I-69 (50mg, 100%)。

[0699] 方法 A4

[0700] 中间体 I-05 的制备。

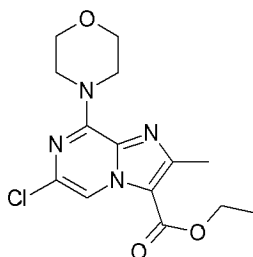
[0701]



[0702] 中间体 I-01 (2g, 7.9mmol) 溶解在 2-氯丙酮 (3ml) 中。反应在密封管中在 90℃ 下加热 16 小时。出现沉淀。然后加入 Et₂O。过滤掉为盐的沉淀。将得到的固体悬浮在 DCM 中并用 Na₂CO₃ 的饱和水溶液处理。萃取有机相, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发得到中间体 I-05 (1.2g 的棕色固体, 收率 : 35%)

[0703] 中间体 I-28 的制备。

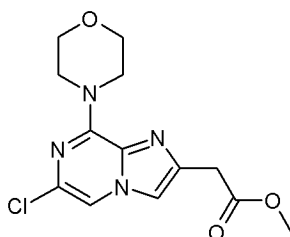
[0704]



[0705] 将中间体 I-02 (1.2g, 4.7mmol) 和 2-氯乙酰乙酸乙酯 (2.3g, 14.2mmol) 悬浮在 EtOH (12mL) 中。混合物在 150℃ 下微波照射加热 1 小时。冷却至室温后, 加入石油醚并过滤掉形成的固体。在减压下蒸发滤液, 残留物经硅胶急骤色谱 (c-Hex/EtOAc 8 : 2) 纯化得到固体, 该固体用石油醚洗涤得到所需产物 I-28 (231mg, 收率 : 33%)。

[0706] 中间体 I-35 的制备。

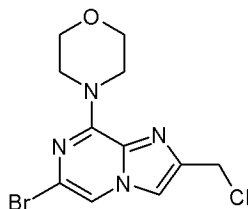
[0707]



[0708] 中间体 I-02 (2g, 7.72mmol) 和 4-氯乙酰乙酸甲酯 (3.56mL, 30.88mmol) 在两个密封管 (每管中有一半原料) 中在 90°C 下加热 2 小时。减压下除去挥发性物质, 残留物经硅胶急骤色谱 (c-Hex/EtOAc 10 : 0 至 6 : 4) 纯化得到固体, 该固体用二乙醚洗涤得到所需产物 I-35 (1.17g, 收率 : 49%)。

[0709] 中间体 I-57 的制备。

[0710]

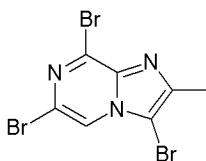


[0711] 将中间体 I-02 (8.17g, 31.52mmol) 和 1,3-二氯丙酮 (6.0g, 47.29mmol) 在 2-丙醇 (15mL) 中的混合物在密封管中在 55°C 下加热 2 天。在冷却时, 过滤混合物并用 Et₂O 和 MeOH 进行冲洗。固体经硅胶急骤色谱 (MeOH : DCM, 5 : 95) 纯化, 得到的产物用 MeOH 洗涤并干燥得到中间体 I-57 (3.97g, 38%)。

[0712] 方法 A5

[0713] 中间体 I-06 的制备。

[0714]

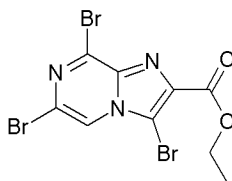


[0715] 将中间体 I-05 (0.62g, 2.13mmol) 溶解在 CHCl₃ (4mL) 中, 加入 N-溴代丁二酰亚胺 (455mg, 2.56mmol)。反应混合物在 120°C 下微波照射加热 1 小时。在冷却时, 混合物用二氧化硅吸附, 并经 Biotage 柱色谱 (DCM/MeOH, 从 100% 至 95 : 5) 纯化得到为黄色固体的中间体 I-06 (720mg, 收率 : 91%)。

[0716] 方法 A6

[0717] 中间体 I-09 的制备。

[0718]

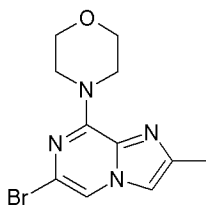


[0719] 将中间体 I-07 (1.00g, 2.87mmol) 溶解在 DCM (28mL) 中, 加入 N-溴代丁二酰亚胺 (0.61g, 3.44mmol) 和三氟乙酸 (0.25mL)。反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后再在 60°C 加热 2 小时。冷却反应混合物, 并用水洗涤。干燥有机相 (Na₂SO₄), 过滤并在真空中除去溶剂。残留物经梯度为环己烷 /EtOAc : 从 100% 至 50 : 50 的 biotage 纯化。收集所需部分得到 1.15g 为白色固体的中间体 I-09 (收率 : 94%)。

[0720] 方法 A7

[0721] 中间体 I-10 的制备。

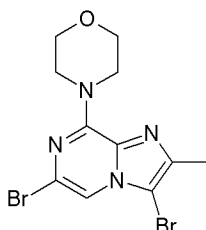
[0722]



[0723] 中间体 I-05 (1.75g, 6.015mmol), 吗啉 (0.526mL, 6.015mmol) 和 DCM (20mL) 的混合物在室温下搅拌 16 小时。加入另外的吗啉 (0.526mL, 6.015mmol), 混合物在室温下再搅拌 18 小时。加入 Na_2CO_3 饱和水溶液。分离有机相, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸干得到 1.8g 的中间体 I-10 (收率: 定量的)。得到的产物不进行进一步的纯化就用于下一步。

[0724] 中间体 I-11 的制备。

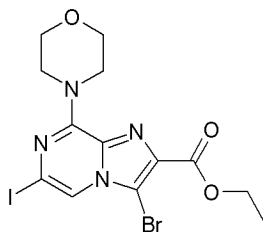
[0725]



[0726] 将中间体 I-06 (0.72g, 1.95mmol) 溶于 DCM (6mL) 中, 且按一份加入吗啉 (0.68mL, 7.79mmol)。反应混合物在室温下搅拌 3 小时。连同相同反应的第二批料, 经柱色谱 (DCM/MeOH 从 100% 至 50 : 50) 纯化混合物得到为明亮的黄色固体的预期产物中间体 I-11 (980mg, 收率: 76%)。

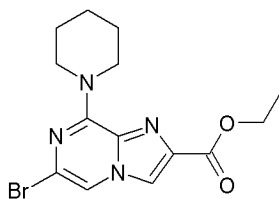
[0727] 中间体 I-48 的制备

[0728]



[0729] 向中间体 I-47 (2.25g, 5.22mmol) 在乙腈 (20mL) 中的混合物中加入吗啉 (0.59mL, 6.79mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.36mL, 7.84mmol)。反应混合物在 160°C 下微波照射加热 30 分钟。在冷却时, 加入 NH_4Cl , 混合物用 DCM 萃取。干燥 (Na_2SO_4) 有机层, 过滤并蒸发。残留物经 Et_2O 和 MeOH 的沉淀得到为白色固体的中间体 I-48 (1.875g, 75%)。蒸发滤液并经柱色谱 (环己烷: EtOAc, 100 : 0 至 60 : 40) 纯化得到 620mg 的中间体 I-48 (24%)。中间体 I-36 的制备。

[0730]



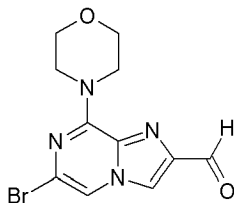
[0731] 将中间体 I-07 (0.50g, 1.40mmol) 悬浮于 DCE (8mL) 中, 逐滴地加入哌啶 (0.18mL,

1.7mmol)。反应混合物在 60℃下加热 16 小时。加入更多的哌啶 (0.05mL) 并持续加热 2 小时。悬浮液在室温下过滤得到固体 (杂质) 以及浓缩滤液。得到的残留物用 Et2O 研磨得到另一种固体 (杂质) 以及浓缩滤液, 得到为浅橙色固体的所需中间体 I-36 (400mg, 收率: 80%)。

[0732] 方法 A8

[0733] 中间体 I-13 的制备。

[0734]

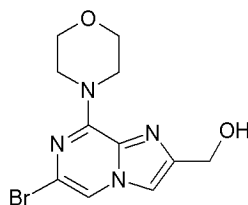


[0735] 在 -78℃下, 向中间体 I-12 (2g, 5.6mmol) 在 DCM (50mL) 中的溶液中逐滴加入 DIBAL (3.8mL, 1M 在甲苯中, 22.75mmol), 并在该温度下搅拌 40 分钟。反应用冷甲醇猝灭并再搅拌 10 分钟。混合物倒入饱和 NaHCO₃ 和 DCM 的双相混合物中, 在偶尔搅拌下允许温热至室温。然后通过 C 盐床除去凝胶物质, 然后该床用 DCM 彻底洗涤。分离有机层后, 水层用 DCM 萃取。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机相, 过滤并在减压下浓缩得到浅黄色固体, 1.674g, 收率: 96% 的中间体 I-13, 其不进行进一步的纯化就用于下一步反应。

[0736] 方法 A9

[0737] 中间体 I-14 的制备。

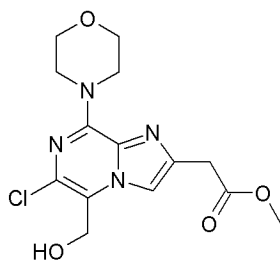
[0738]



[0739] 向 LiAlH₄ (556mg, 14.64mmol) 在无水 THF 中的搅拌浆液在 0℃下缓缓加入在 THF (28mL) 中的中间体 I-12 (5.63mmol)。加入后, 反应混合物在室温下搅拌 2 小时并用饱和 NH₄Cl/NH₄OH 溶液猝灭。混合物倒入 CHCl₃/MeOH (3 : 1), 然后通过 C 盐床除去凝胶物质, 然后该床用 CHCl₃ 彻底洗涤。用饱和 NaCl 溶液洗涤有机层。干燥 (Na₂SO₄) 有机相, 过滤并在减压下蒸发得到为浅黄色固体的预期产物 I-14 (1.02g, Y: 57% 产率), 其不进行进一步的纯化就用于下一步反应。

[0740] 中间体 I-40 的制备

[0741]

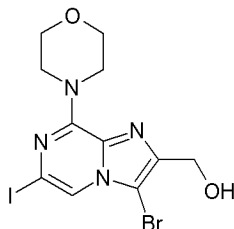


[0742] 将中间体 I-39 (1g, 2.952mmol) 在 THF (10mL) 的溶液在 0℃下缓缓加入到

NaBH₄ (123mg, 3.247mmol) 在无水 THF (11mL) 中的搅拌浆液。混合物在室温下搅拌 2 小时。除去溶剂, 残留物在 H₂O 中悬浮并用 EtOAc 萃取。干燥 (Na₂SO₄) 有机层, 过滤并蒸发浓缩。残留物不进行进一步的纯化就用于下一个实验。

[0743] 中间体 I-49 的制备

[0744]

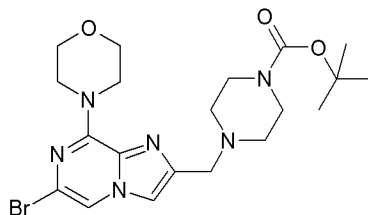


[0745] 向中间体 I-48 (1.3g, 2.7mmol) 在 DCM (25mL) 的溶液在 0℃ 下逐滴地加入氢化二异丁基铝 (1M 在甲苯中) (2.7mL, 2.7mmol)。反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 加入更多的 DIBAL (2.7mL)。在室温下继续搅拌 2 天并加入另一份相等的 DIBAL (2.7mL)。2 天后反应用冷甲醇猝灭, 搅拌 10 分钟并倒入 H₂O/DCM 的双相混合物。过滤悬浮液得到中间体 I-49 (0.86g)。用 DCM 萃取有机层, 干燥, 过滤并蒸发得到为白色固体的中间体 I-49 (320mg)。

[0746] 方法 A10

[0747] 中间体 I-16 的制备

[0748]

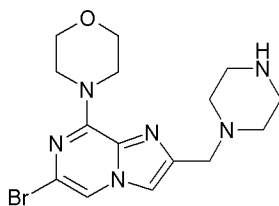


[0749] 将中间体 I-13 (520mg, 1.67mmol), 1-叔丁氧羰基-哌嗪 (405mg, 2.17mmol) 和原甲酸三甲酯 (1.83mL, 16.71mmol) 的混合物在 1,2-二氯乙烷 (14mL) 中在室温下搅拌 6 小时。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (425mg, 2.0mmol), 反应混合物在室温下搅拌 48 小时。然后混合物用盐水猝灭并用 DCM 萃取。干燥 (Na₂SO₄) 有机相, 过滤并在真空下蒸发。残留物经 Biotage 的硅胶柱色谱纯化, 其是先用环己烷 / 乙酸乙酯, 再用 DCM/MeOH 进行洗脱, 得到为浅黄色固体的中间体 I-16, 475mg, 收率 :60%。

[0750] 方法 A11

[0751] 中间体 I-17 的制备。

[0752]



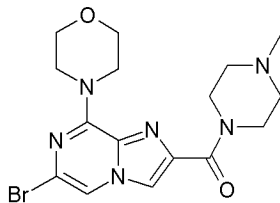
[0753] 将中间体 I-16 (0.380mg, 0.789mmol) 溶于 DCM (10mL) 中, 加入 2NHCl (2mL), 反应在室温下搅拌 16 小时。因为只观察到起始原料, 所以蒸发溶剂并加入 3mL 的 THF 和 3mL 的

HCl (2N), 反应混合物搅拌 2 小时。在真空下除去溶剂得到中间体 I-17 的盐酸盐 (307mg, 收率 :93%), 其不进行进一步的纯化就用于下一步反应。

[0754] 方法 A12

[0755] 中间体 I-23 的制备。

[0756]

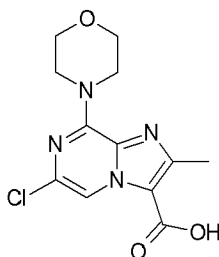


[0757] 将甲基哌嗪 (0.282mmol, 32 μ L) 和在己烷中的 2M 的 $AlMe_3$ (0.282mmol, 0.14mL) 在无水 DCM (4mL) 中在室温下搅拌 15 分钟。然后加入中间体 I-12 (100mg, 0.282mmol), 混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后在 40°C 下搅拌过夜。反应用氯化铵饱和溶液猝灭并用 DCM 稀释。干燥 (Na_2SO_4) 有机相, 过滤并蒸发得到残留物, 残留物用 Et_2O -DCM 研磨沉淀出为杂质的白色固体。滤液经急骤色谱 (Biotage 己烷-EtOAc 从 100% 至 70 : 30, 然后 DCM-MeOH/ NH_3 7N 80 : 20 纯化得到 67mg (收率 :48%) 所需产物中间体 I-23。

[0758] 方法 A13

[0759] 中间体 I-29 的制备

[0760]

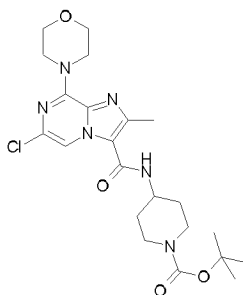


[0761] 将 2N 的 NaOH (0.85mL) 加入到中间体 I-28 在 MeOH 中的搅拌混合物。反应在 50°C 下搅拌 1.5 小时并回流 20 分钟。蒸发溶剂并加入水, 通过加入 AcOH 调节 pH 至 4。混合物用 EtOAc 稀释 (直到得到澄清溶液 (约 250mL))。分层, 水层用 EtOAc 萃取两次。干燥有机层并蒸发。残留物用甲苯共沸干燥得到 261mg (收率 :100%) 的所需产物 I-29, 其不进行进一步的纯化就用于下一步反应。

[0762] 方法 A14

[0763] 中间体 I-27 的制备

[0764]



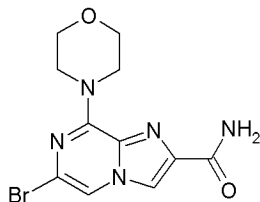
[0765] 将 4-氨基-1-叔丁氧羰基哌啶加入到中间体 I-29, DIPEA 和 HATU 在 DMF 中的搅

拌混合物中。反应在室温下搅拌 4 小时。反应混合物直接用硅胶色谱 (biotage 环己烷 / EtOAc 10 至 100% EtOAc) 得到所需产物 (233mg, 收率 : 两步 : 69%)。

[0766] 方法 A15

[0767] 中间体 I-30 的制备

[0768]

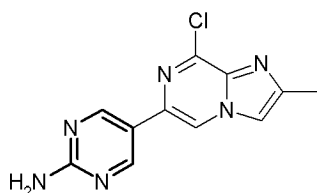


[0769] 在密封管中的中间体 I-12 (240mg) 悬浮在 7N 的 MeOH/NH₃ 溶液中。反应混合物在 100℃ 下加热 16 小时。溶剂蒸干, 残留物用 MeOH 和 Et₂O 洗涤。得到的黄色固体在真空下干燥得到 200mg 的所需产物 I-30。另外, 可能会出现沉淀, 其可以被过滤以得到所需产物 I-30。

[0770] 方法 A16

[0771] 中间体 I-44 的制备

[0772]

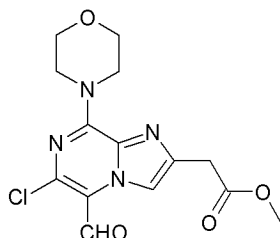


[0773] 将中间体 I-43 (0.15g, 0.51mmol), 2-氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯 (136mg, 0.613mmol) 和 PdCl₂(dppf) (42mg, 0.051mmol) 和饱和 Na₂CO₃ 溶液 (1.96mL) 在 1, 2-DME (1.96mL) 中的混合物在室温下搅拌 1 小时 30 分钟。加入 DCM, 混合物用 H₂O 和饱和 NaCl 饱和溶液洗涤。干燥 (Na₂SO₄) 有机相, 过滤并蒸发。残留物经柱色谱 (DCM : MeOH, 99 : 1 至 90 : 10) 纯化得到为米色固体的中间体 I-44 (10mg, 8%)。

[0774] 方法 A18

[0775] 中间体 I-39 的制备

[0776]

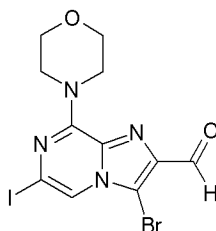


[0777] 向中间体 I-35 (3.76g, 12.11mmol) 在 DMF (120mL) 的溶液中加入 POCl₃ (3.38mL, 36.34mmol)。混合物在室温下在 N₂ 条件下搅拌过夜并用 H₂O/冰稀释。过滤白色固体并干燥得到 2.95g (63%) 的中间体 I-39。其不进行进一步的纯化就用于下一个实验。

[0778] 方法 A20

[0779] 中间体 I-50 的制备

[0780]

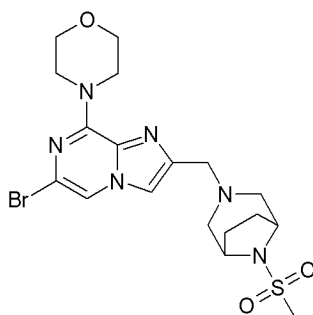


[0781] 向中间体 I-49 (1.18g, 2.7mmol) 在 CHCl_3 (54mL) 的溶液中加入活性 MnO_2 (4.0g, 45.93mmol)。反应混合物回流 8 小时。在冷却时, 混合物通过 C 盐过滤。蒸发滤液得到中间体 I-50 (0.67g)。其不进行进一步的纯化就用于下一步反应。

[0782] 方法 A21

[0783] 中间体 I-58 的制备

[0784]

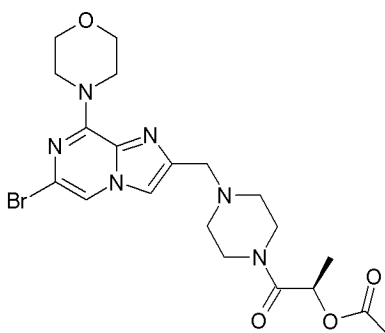


[0785] 向中间体 I-57 (0.232g, 0.7mmol) 和 K_2CO_3 (0.193g, 1.4mmol) 在乙腈 (20mL) 中的悬浮液中加入 8-甲磺酰基-3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛烷 ((0.133g, 0.7mmol)。反应混合物回流 24 小时并浓缩。将残留物悬浮于 DCM 中并用盐水洗涤。干燥有机层, 过滤并蒸发。残留物用 MeOH 研磨得到为白色固体的中间体 I-58 (0.189g, 56%)。

[0786] 方法 A22

[0787] 中间体 I-60 的制备

[0788]

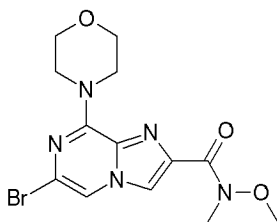


[0789] 向中间体 I-17 (100mg, 0.297mmol), BOP (158mg, 0.356mmol) 和 (S)-(-)-2-乙酰氧基丙酸 (41mg, 0.356mmol) 在 CH_2Cl_2 (3mL) 中的溶液中, 加入 Et_3N (0.083mL, 0.594mmol)。混合物在室温下搅拌 2 天。加入 CH_2Cl_2 并用水洗涤混合物。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并蒸发。残留物经柱色谱 (Biotage, CH_2Cl_2 : MeOH, 100 : 0 至 60 : 40) 纯化得到为无色油的中间体 I-60 (130mg, 88%)。

[0790] 方法 A23

[0791] 中间体 I-61 的制备

[0792]

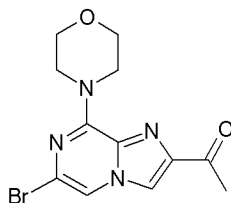


[0793] 将三甲基铝在己烷 (5.5mL, 11.02mmol) 的 2M 溶液加入到 N,O-二甲基羟胺盐酸盐 (1.075g, 11.02mmol) 在 DCM(10mL) 中的混合物中, 反应在室温下搅拌 40 分钟。加入中间体 I-12 (0.783g, 2.20mmol) 在 DCM(16mL) 中的溶液, 反应混合物在 40°C 下搅拌 2 小时。在冷却时, 混合物用 1N 的 HCl 小心猝灭并用 DCM 稀释。搅拌 30 分钟后分层, 水层用 DCM(x2) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥, 过滤并蒸发。残留物经柱色谱 (Biotage, 环己烷 / EtOAc 50 : 50 至 0 : 100) 纯化得到中间体 I-61 (545mg, 67%)。

[0794] 方法 A24

[0795] 中间体 I-62 的制备

[0796]

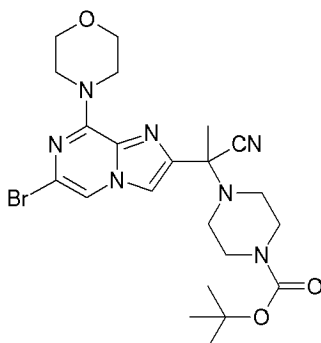


[0797] 向中间体 I-61 (545mg, 1.47mmol) 在 THF (15mL) 中的混合物中在 0°C 下加入 MeMgBr (2.2mL, 2.2mmol)。反应在 0°C 下搅拌 1 小时。加入更多的 MeMgBr (1.1mL, 1.1mmol), 反应在 0°C 下搅拌 1 小时。混合物用饱和 NH₄Cl 溶液猝灭, 并用 EtOAc (x3) 萃取。干燥合并的有机层, 过滤并蒸发得到中间体 I-62 (458mg, 96%)。

[0798] 方法 A25

[0799] 中间体 I-63 的制备

[0800]

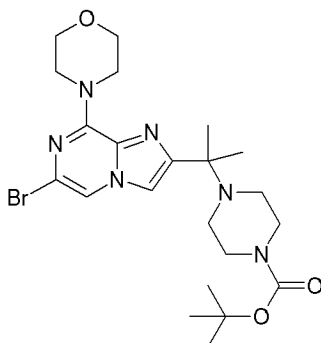


[0801] 向中间体 I-62 (0.1g, 0.308mmol) 和 1-叔丁氧羰基-哌嗪 (0.115g, 0.615mmol) 在 DCM (4mL) 中的混合物中加入 Ti (iPrO)₄ (0.182mL, 0.615mmol)。反应在回流下搅拌 2 小时。加入 Et₂AlCN (0.62mL, 0.615mmol), 反应混合物在回流下搅拌 5 小时。在冷却时, 混合物用饱和 NaHCO₃ 溶液猝灭并用 EtOAc (x3) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥, 过滤并蒸发。残留物经柱色谱 (biotage, 环己烷 / EtOAc 10 : 90 至 0 : 100) 纯化得到中间体 I-63 (100mg, 63%)。

[0802] 方法 A26

[0803] 中间体 I-64 的制备

[0804]

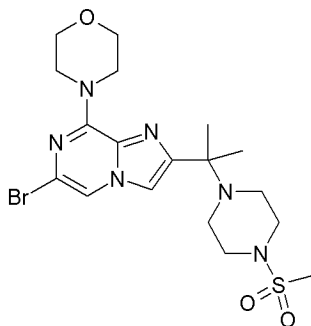


[0805] 向 MeMgBr (1mL, 0.96mmol) 的搅拌溶液中加入中间体 I-63 (50mg, 0.096mmol) 在 THF (1.5mL) 中的溶液。反应在 0℃ 下搅拌 4 小时, 混合物倒入冰凉的饱和 NH₄Cl 溶液中。混合物用 EtOAc 萃取, 干燥合并的有机层, 过滤并蒸发。残留物经柱色谱 (biotage, 环己烷 /EtOAc 10 : 90 至 0 : 100) 纯化得到中间体 I-64 (22mg, 45%)。

[0806] 方法 A27

[0807] 中间体 I-68 的制备

[0808]

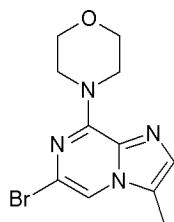


[0809] 将 MsCl (0.046mL, 0.589mmol) 在 0℃ 下加到中间体 I-67 (0.175g, 0.393mmol) 和 TEA (0.274mL, 1.96mmol) 在 DCM (4mL) 中的溶液中。反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 倒入饱和 NaHCO₃ 溶液中。混合物用 DCM 萃取, 干燥合并的有机层, 过滤并蒸发。残留物经硅胶 (DCM : MeOH, 90 : 10) 纯化得到中间体 I-68 (133mg, 70%)。

[0810] 方法 A28

[0811] 中间体 I-70 的制备

[0812]



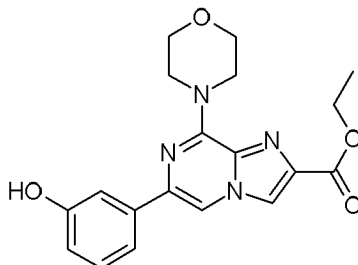
[0813] 向中间体 I-02 (150mg, 0.58mmol) 在甲苯 (6.8mL) 中的溶液中, 加入 2-氯-1,1-二甲氧基丙烷 (0.758mL, 5.8mmol) 和对甲苯磺酸 (18mg, 0.09mmol)。反应混合物回流 24 小时, 加入更多量的 2-氯-1,1-二甲氧基丙烷 (10 当量) 和对甲苯磺酸 (0.16 当量)。反应

混合物回流 15 小时,除去溶剂。残留物经柱色谱(不溶物 10g;AcOEt-环己烷 0 : 100 至 50 : 50)纯化得到为米色固体的中间体 I-70(55mg,32%)。

[0814] 实施例 B1

[0815] 终产物 2-01 的制备

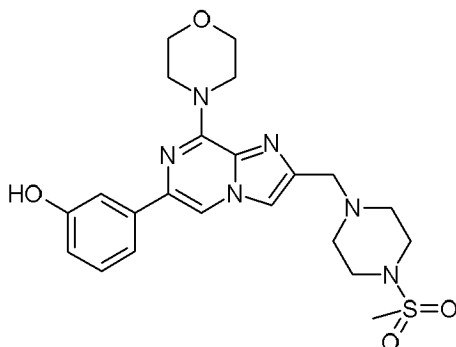
[0816]



[0817] 向中间体 I-12(100mg,0.282mmol),3-羟基苯基硼酸(85mg,0.685mmol),和 PdCl₂(dppf)·DCM(23mg,0.028mmol)在 DME(1.2mL)中的混合物中加入碳酸钠的饱和水溶液(1mL)。混合物在 130℃下微波照射加热 3 分钟。冷却反应混合物,用氯仿稀释,用盐水洗涤。干燥(Na₂SO₄)有机相,过滤并在真空下除去溶剂。残留物经梯度为环己烷/EtOAc:从 100%至 50 : 50 的 biotage 色谱纯化。收集所需部分并蒸发溶剂。得到的固体用 MeOH 结晶得到为白色固体的终产物 2-01(44mg, Y :68%产率)。

[0818] 终产物 2-10 的制备

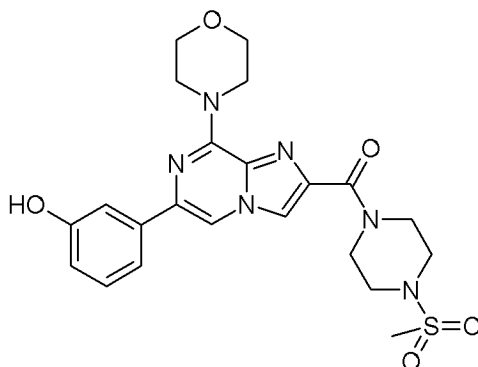
[0819]



[0820] 向中间体 I-18(200mg,0.435mmol),3-羟基苯基硼酸(132mg,0.985mmol),和 PdCl₂(dppf)·DCM(36mg,0.044mmol)在 DME(1.8mL)中的混合物中加入碳酸钾的饱和水溶液(1mL)。混合物在 130℃下微波照射加热 3 分钟。冷却反应混合物,用氯仿稀释,用盐水洗涤。干燥(Na₂SO₄)有机相,过滤并蒸发。残留物经洗脱梯度为 DCM/MeOH:从 100%至 50 : 50 的 biotage 色谱纯化。收集所需部分,得到的残留物又用 EtOAc,再用 EtOAc/MeOH 20 : 1 纯化。收集所需部分得到白色固体的终产物 2-10,27mg,产率 :13%。

[0821] 终产物 2-11 的制备

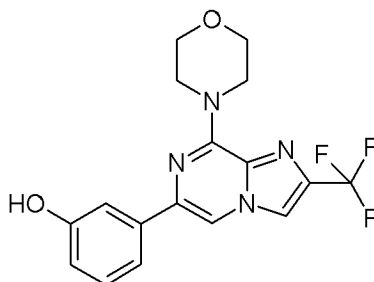
[0822]



[0823] 中间体 I-24(165mg, 0.349mmol), 3-羟基苯基硼酸 (0.523mmol, 72mg), 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (0.035mmol, 29mg) 悬浮在饱和碳酸钠溶液 (1.8mL) 和 1,2-DME (1.8mL) 中。混合物在 130°C 下微波照射加热 10 分钟。用 DCM 稀释混合物并用水洗涤。干燥 (Na_2SO_4) 有机层, 过滤并蒸发。得到的残留物经 Biotage 色谱 (DCM-EtOAc 从 50 : 50 至 100% 的 EtOAc) 纯化得到仍然不纯的产物, 其用 DCM-MeOH 95 : 5 再一次纯化。得到的油用 DCM-MeOH-Et₂O (大约 10 : 1 : 5) 沉淀得到所需产物 2-11 (63mg, 产率 : 36%)。

[0824] 终产物 2-13 的制备

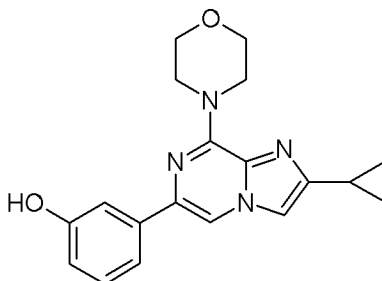
[0825]



[0826] 向中间体 I-26(225mg, 0.641mmol), 3-羟基苯基硼酸 (194mg, 1.410mmol), 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (53mg, 0.064mmol) 在 DME (2.8mL) 中的混合物中加入碳酸钾的饱和水溶液 (0.5mL)。混合物在 130°C 下微波照射加热 3 分钟。冷却反应混合物, 用 DCM 稀释, 用盐水洗涤。干燥 (Na_2SO_4) 有机相, 过滤并在真空下除去溶剂。得到的残留物经洗脱梯度为 EtOAc/MeOH : 从 100% 至 50 : 50 的 biotage 色谱纯化。收集所需部分得到黄色固体, 该固体用甲醇结晶得到所需产物 2-13 (150mg, 产率 : 64%)。

[0827] 终产物 2-14 的制备

[0828]

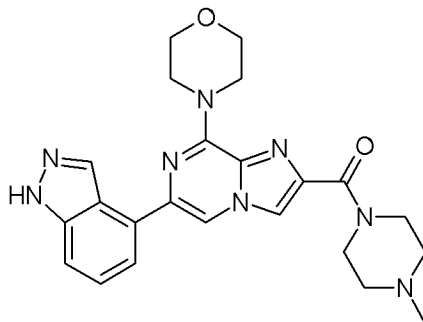


[0829] 中间体 I-15(210mg, 0.650mmol), 3-羟基苯基硼酸 (0.975mmol, 134mg), 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (0.065mmol, 54mg) 悬浮在饱和碳酸钠溶液 (2.6mL) 和 1,2-DME (2.6mL) 中。混合物在 130°C 下微波照射加热 10 分钟。用 DCM 稀释混合物并用水洗涤。干燥 (Na_2SO_4)

有机层,过滤并在真空下蒸发溶剂。得到的残留物经急骤色谱(DCM-EtOAc从100%至40:60)纯化得到为白色固体的所需产物 2-14(69mg,产率:31%)。

[0830] 终产物 2-15 的制备

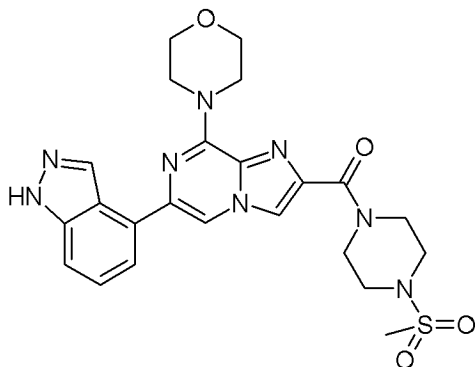
[0831]



[0832] 中间体 I-23(50mg,0.122mmol), 吡啶-4-硼酸盐酸盐(0.183mol,36mg), 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (0.012mmol,10mg) 悬浮在饱和碳酸钠溶液(0.6mL)和 1,2-DME(0.6mL)中。混合物在 130°C 下微波照射加热 10 分钟。用 DCM 稀释混合物并用盐水洗涤。干燥(Na_2SO_4)有机层,过滤并蒸发溶剂。得到的残留物经急骤色谱(DCM-MeOH/ NH_3 7N从100%至90:10)纯化。收集所需部分得到为白色固体的终产物 2-15(48mg,产率:88%)。

[0833] 终产物 2-16 的制备

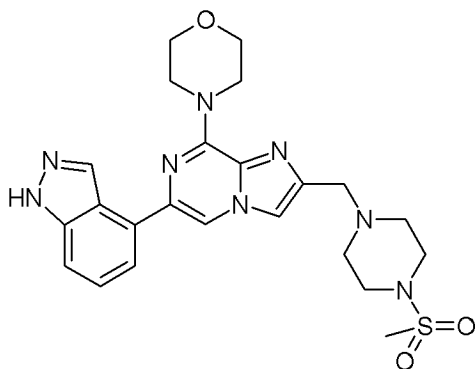
[0834]



[0835] 中间体 I-24(55mg,0.116mmol), 吡啶-4-硼酸盐酸盐(0.174mmol,35mg), 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (0.012mmol,10mg) 悬浮在饱和碳酸钠溶液(0.6mL)和 1,2-DME(0.6mL)中。混合物在 130°C 下微波照射加热 10 分钟。用 DCM 稀释混合物并用水洗涤。干燥(Na_2SO_4)有机层,过滤并在真空下蒸发溶剂。得到的残留物经急骤色谱(EtOAc-MeOH从100%至98:2)纯化得到为白色固体的所需终产物 2-16(32mg,产率:54%)。

[0836] 终产物 2-17 的制备

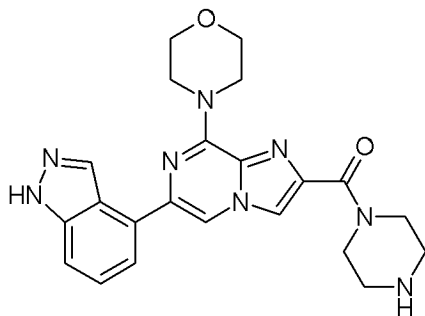
[0837]



[0838] 将中间体 I-18 (160mg, 0.348mmol), PdCl₂(dppf) • DCM (催化量), K₂CO₃ 的饱和溶液 (0.5mL), 吡啶-4-硼酸盐 (150mg, 0.766mmol) 在 DME (3.5mL) 中的混合物在 130℃ 下微波照射加热 10 分钟。用 DCM (30mL) 稀释混合物, 用盐水 (40mL) 洗涤。干燥 (Na₂SO₄) 有机相, 过滤并浓缩。粗产物经洗脱梯度为 EtOAc/MeOH (从 100% 至 60 : 40) 的 Biotage 急骤柱色谱纯化, 得到的固体用甲醇研磨, 过滤得到为白色固体的所需产物 2-17 (43mg)。

[0839] 终产物 2-18 的制备

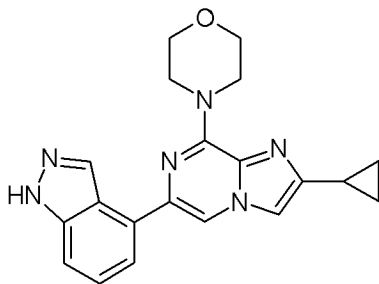
[0840]



[0841] 中间体 I-25 (150mg, 0.303mmol), 吡啶-4-硼酸盐 (1.5 当量, 0.454mmol, 90mg), 和 PdCl₂(dppf)₂ • DCM (0.1 当量, 0.03mmol, 25mg) 悬浮在饱和碳酸钠溶液 (1.5mL) 和 1,2-DME (1.5mL) 中。混合物在 130℃ 下微波照射加热 10 分钟。用 DCM 稀释混合物并用水洗涤。用硫酸钠干燥有机层得到粗产品, 粗产品经急骤色谱 (EtOAc-MeOH 0-5%) 纯化得到所需产物 (120mg 为黄色固体, 75%)。产物 (120mg, 0.225mmol) 悬浮在无水的甲醇 (2.25mL) 中, 加入 AmberlystR (5) (400mg)。混合物在室温下缓慢搅拌 48 小时。树脂用甲醇, 然后再用 7N 的 MeOH-NH₃ 洗涤。收集该相并蒸发得到为糖浆状的终产物 2-18 (83mg, 产率 : 85%)。

[0842] 终产物 2-19 的制备

[0843]

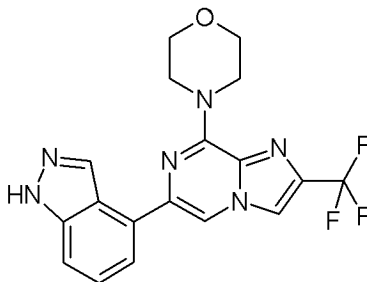


[0844] 中间体 I-15 (140mg, 0.433mmol), 4-吡啶硼酸 (1.5 当量, 0.650mmol, 129mg), 和 PdCl₂(dppf) • DCM (0.043mmol, 36mg) 悬浮在饱和碳酸钠溶液 (2mL) 和 1,2-DME (2mL) 中。混合物在 130℃ 下微波照射加热 10 分钟。用 DCM 稀释混合物并用水洗涤。干燥 (Na₂SO₄) 有

机层,过滤并蒸发。残留物经急骤色谱(DCM-EtOAc从80:20至100%的EtOAc)纯化,然后经HPLC得到终产物2-19(40mg,产率:26%)。

[0845] 终产物2-20的制备

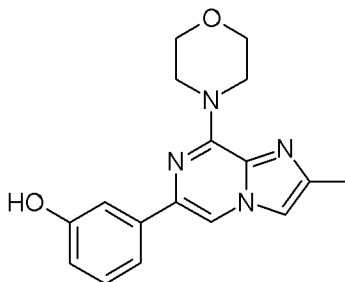
[0846]



[0847] 将中间体 I-26(140mg,0.4mmol), 吡啶-4-硼酸盐(175mg,0.87mmol), K_2CO_3 (300mg), $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ (催化量)在DME(3mL)和水(1mL)中的反应混合物,在 $130^\circ C$ 下微波照射加热10分钟。用DCM(25mL)稀释暗反应混合物,用 $NaHCO_3$ 的饱和溶液(2x30mL)和盐水(30mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)有机相,过滤并浓缩。得到的残留物经洗脱梯度体系为DCM/MeOH(从100%至97:3)的急骤柱色谱纯化。收集所需部分并用DCM/环己烷沉淀,得到终产物2-20(40mg,产率:26%)。

[0848] 终产物2-23的制备

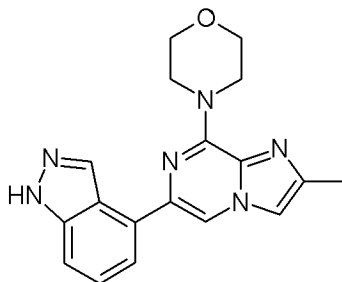
[0849]



[0850] 向中间体 I-10(100mg,0.337mmol),3-羟基苯基硼酸(0.102g,0.740mmol),和 $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ (28mg,0.034mmol)在DME(1.463mL)中的混合物中加入饱和碳酸钾水溶液(0.5mL)。混合物在 $130^\circ C$ 下微波照射加热10分钟。冷却反应混合物,用DCM稀释,用盐水洗涤。干燥(Na_2SO_4)有机相,过滤并在真空下除去溶剂。残留物经biotage色谱纯化并且其洗脱梯度为EtOAc/MeOH从100%至50:50。收集所需部分,残留物用DCM结晶得到所需产物2-23(44mg,产率:42%)。

[0851] 终产物2-24的制备

[0852]

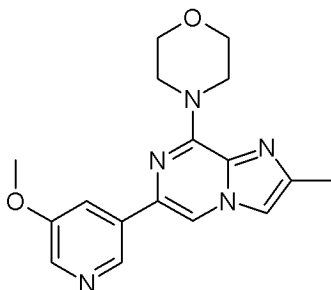


[0853] 向中间体 I-10(700mg,2.356mmol),吡啶-4-硼酸盐(701mg,3.534mmol)和

$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (190mg, 0.235mmol) 在 DME (11mL) 中的混合物中加入饱和碳酸钾水溶液 (11mL)。混合物在 130°C 下微波加热 0.5 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释并用水洗涤。分离有机相,干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发得到棕色油。残留物经柱色谱 (己烷 /EtOAc 混合物) 纯化得到为绿色泡沫状的所需产物 2-24 (456mg, 58% 产率)。

[0854] 终产物 2-27 的制备

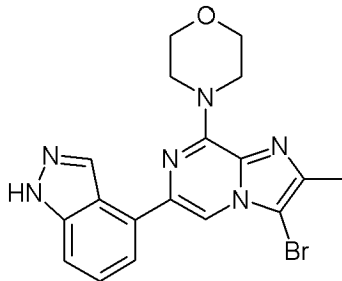
[0855]



[0856] 向中间体 I-10 (200mg, 0.673mmol), 3-甲氧基吡啶-5-硼酸频哪醇酯 (348mg, 1.481mmol), 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (56mg, 0.067mmol) 在 DME (2.9mL) 中的混合物中加入饱和碳酸钠溶液 (1mL)。混合物在 130°C 下微波照射加热 10 分钟。冷却反应混合物,用 DCM 稀释,用盐水洗涤。干燥 (Na_2SO_4) 有机相,过滤并在真空下除去溶剂。残留物经 biotage 色谱纯化两次并且洗脱梯度为 EtOAc/MeOH 从 100% 至 50 : 50。收集所需部分得到 120mg 为黄色固体的所需产物 2-27 (产率 :55%)。

[0857] 终产物 2-42 的制备

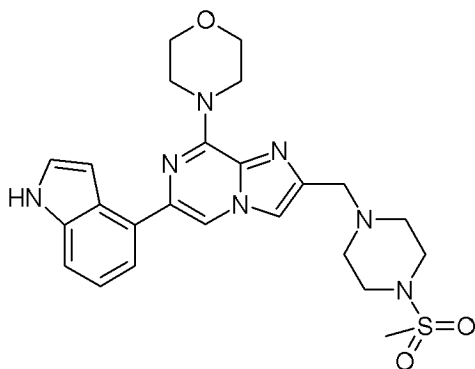
[0858]



[0859] 将中间体 I-11 (1.36g, 3.62mmol) 悬浮在 DME (5mL) 中,加入吡啶-4-硼酸盐酸盐 (0.86g, 4.34mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (300mg, 0.36mmol), K_2CO_3 (1.5g, 10.85mmol) 和 H_2O (2.5mL)。反应混合物在 130°C 下微波照射加热 30 分钟。在冷却时,蒸发混合物,残留物经柱色谱 (DCM/MeOH 从 100% 至 98 : 2) 纯化得到为黄色固体的预期产物 2-42 (230mg, 产率 :15%)。

[0860] 终产物 2-71 的制备

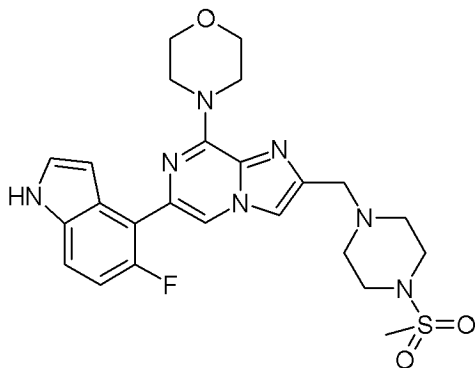
[0861]



[0862] 将中间体 I-18 (100mg, 0.218mmol), PdCl₂(dppf) • DCM (催化量), K₂CO₃ 饱和溶液 (1mL), 吡啶-4-硼酸盐 (53mg, 0.327mmol) 在 DME (1mL) 中的混合物在 130℃ 下微波照射加热 10 分钟。混合物用 DCM (30mL) 稀释, 用盐水 (40mL) 洗涤。干燥 (Na₂SO₄) 有机相, 过滤并浓缩。粗产物经洗脱梯度为 DCM/MeOH (从 100% 至 50 : 50) 的 Biotage 急骤柱色谱纯化得到为白色固体的所需产物 2-71 (39mg)。

[0863] 终产物 2-70 的制备

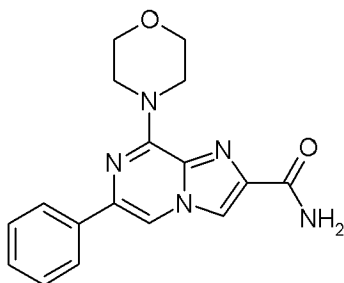
[0864]



[0865] 将中间体 I-18 (100mg, 0.218mmol), PdCl₂(dppf) • DCM (催化量), K₂CO₃ 饱和溶液 (0.5mL), 5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-叔-丁基二甲基甲硅烷基-吡啶 (98mg, 0.26mmol, CAS:1072009-08-5) 在 DME (1mL) 中的混合物在 130℃ 下微波照射加热 1 小时。浓缩有机相。粗产物经洗脱梯度为 DCM/MeOH (从 100% 至 90 : 10) 的 Biotage 急骤柱色谱纯化得到为白色固体的所需产物 2-70 (39mg)。

[0866] 终产物 2-35 的制备

[0867]

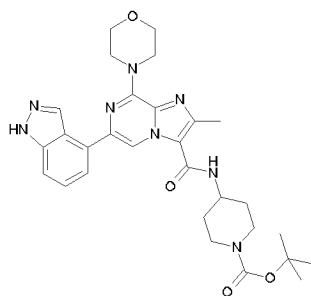


[0868] 将中间体 I-30 (50mg, 0.15mmol) 溶于 DME (1mL) 中, 加入苯基硼酸 (22mg, 0.18mmol), K₂CO₃ (64mg, 0.46mmol), PdCl₂(dppf)-DCM (13mg, 15umol) 和 H₂O (0.5mL)。混合物在 130℃ 下微波照射加热 1 小时。在冷却时, 混合物经柱色谱 (Biotage, 25-S, 5% 至

10% MeOH 在 DCM 中) 纯化, 得到的产物用 Et₂O 沉淀并过滤得到为白色固体的预期产物 2-35 (45mg, 产率 :91%)。

[0869] 终产物 2-63 的制备。

[0870]

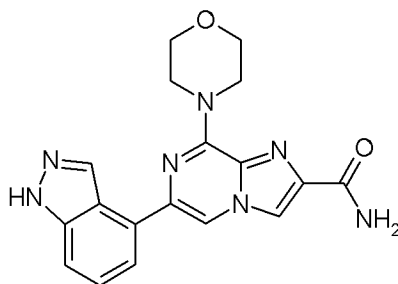


[0871] 将 PdCl₂(dppf) 加到中间体 I-27 (100mg, 0.21mmol), 吡啶 4-硼酸盐 (0.091g, 0.43mmol) 和 Na₂CO₃ 饱和水溶液 (0.25mL) 在 DME (1mL) 中的脱气混合物中。密封瓶子并在 130°C 下微波加热 10 分钟。混合物用 EtOAc 稀释, 用水, 盐水洗涤, 干燥并蒸发。残留物经 Biotage 色谱 (DCM/MeOH 至 10% MeOH) 纯化得到 52mg 所需化合物 2-63。

[0872] 实施例 B2

[0873] 终产物 2-21 的制备

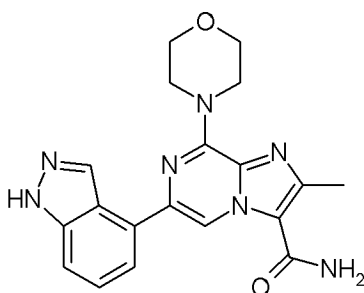
[0874]



[0875] 将终产物 2-52 (160mg, 0.5mmol) 在 7N 的 MeOH/NH₃ 中的悬浮液在密封管中在 90°C 下加热 16 小时。出现沉淀, 过滤得到 75mg 为棕色固体的所需产物 2-21 (产率 :41%)

[0876] 终产物 2-77 的制备

[0877]

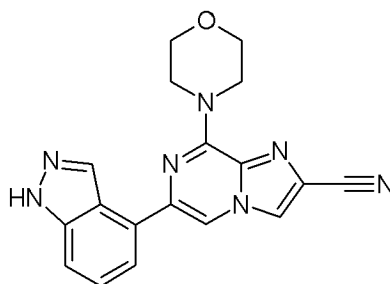


[0878] 向中间体 I-32 (70mg, 0.185mmol) 与无水 DMF (3 滴) 在苯 (2mL) 中的混合物中加入草酰氯 (2 当量, 0.370mmol, 31uL)。混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后加入相同量的试剂并继续搅拌 1 小时。未观察到反应, 所以在减压下除去挥发物, 残留物溶于二噁烷 (2mL) 中并加入在二噁烷 (2mL) 中的 0.5N 的 NH₃。混合物在室温下搅拌过夜并在真空下蒸发溶剂。残留物经制备 HPLC 纯化得到 3mg 的终产物 2-77 (产率 :4%)。

[0879] 实施例 B3

[0880] 终产物 2-22 的制备

[0881]

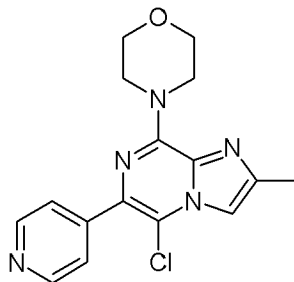


[0882] 将在 POCl_3 (2ml) 中的终产物 2-21 (50mg, 0.138mmol) 加热至回流, 历时 2 小时。在真空下蒸发溶剂, 并将残留物悬浮于 DCM 和 Na_2SO_4 水溶液中。萃取有机相, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发得到浅棕色固体, 该固体用 Et_2O 洗涤。过滤沉淀并干燥得到为纯固体的所需产物 2-22 (25mg, 产率 :53%)。

[0883] 实施例 B4

[0884] 终产物 2-33 的制备

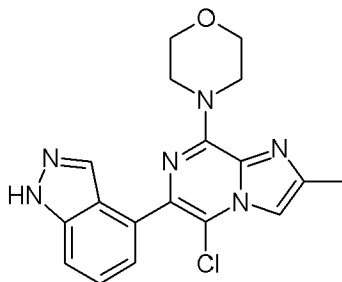
[0885]



[0886] 将终产物 2-31 (50mg, 0.169mmol) 和 NCS (18mg, 0.135mmol, 0.8 当量) 在 THF (2mL) 中的混合物在 60°C 下加热 18 小时。加入 NaHCO_3 饱和溶液, 混合物用 EtOAc 萃取。分离有机相, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸干。残留物通过在歧管中使用分离填料 (sep-pack) 纯化, 洗脱剂 : 环己烷 / EtOAc, 2/1。收集所需部分并蒸干溶剂得到 15mg, 产率 :27% 的所需产物 2-33。

终产物 2-54 的制备

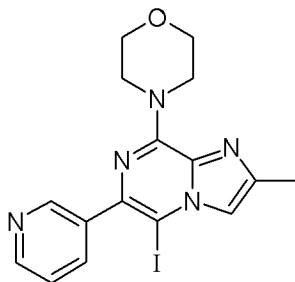
[0887]



[0888] 将终产物 2-24 (60mg, 0.179mmol) 和 NCS (31mg, 0.233mmol) 在二噁烷 (2mL) 中的混合物在 50°C 下加热 18 小时。蒸发有机相至干燥。残留物先经使用柱色谱 (己烷 / EtOAc 混合物) 纯化, 然后经 HPLC 纯化。收集所需部分并蒸干溶剂得到 9mg, 产率 :14% 的所需产物 2-54。

[0889] 终产物 2-56 的制备

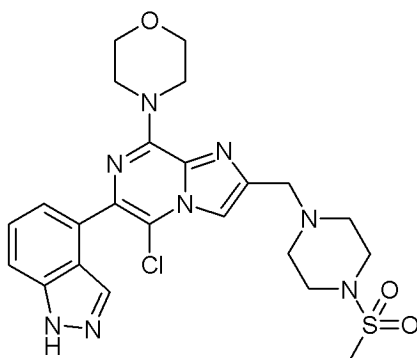
[0890]



[0891] 将终产物 2-31 (0.2g, 0.677mmol) 和 NIS (233mg, 1.016mmol) 在 THF (4mL) 中的混合物在 65°C 下加热 18 小时。加入 NaHCO₃ 饱和溶液, 混合物用 EtOAc 萃取。分离有机相, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸干。残留物通过在歧管中使用分离填料纯化, 然后经 HPLC 纯化。收集所需部分并蒸干溶剂得到 2mg 的所需产物 2-56。

[0892] 终产物 2-60 的制备

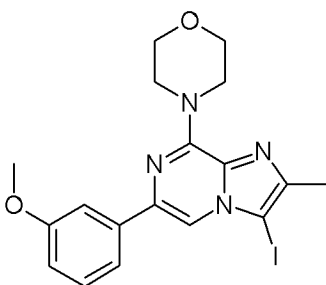
[0893]



[0894] 将终产物 2-17 (45mg, 0.1mmol) 和 NCS (20mg, 0.15mmol) 在乙腈 (2mL) 中的混合物在室温下搅拌 4 小时。加入 NaHCO₃ 饱和溶液, 混合物用 EtOAc 萃取。分离有机相, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸干。残留物先经柱色谱 (DCM/MeOH 100% 至 95 : 5) 纯化, 然后经 HPLC 纯化。收集所需部分并蒸干溶剂得到 10mg 的所需产物 2-60。

[0895] 终产物 2-12 的制备

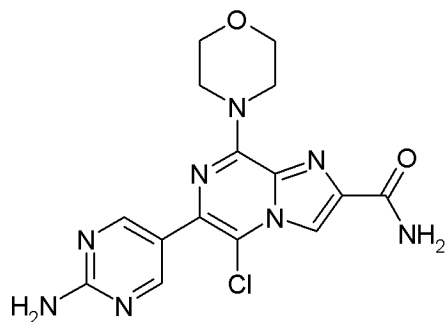
[0896]



[0897] 向终产物 2-32 (1.249mmol) 在 THF (4.5mL) 中的溶液加入 NIS (1.249mmol), 反应混合物在室温下搅拌 24 小时。加入过量的 NIS (0.31mmol, 70mg), 反应再搅拌 16 小时。加入 NaHCO₃ 饱和水溶液和 DCM。萃取有机相, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发。残留物经洗脱剂: CH₂Cl₂-AcOEt/CH₂Cl₂ 的 Biotage 急骤色谱纯化得到 38.6mg 的终产物 2-12 和 41mg 的相应的位置异构体 (regioisomer) 终产物 2.53。

[0898] 终产物 2-96 的制备

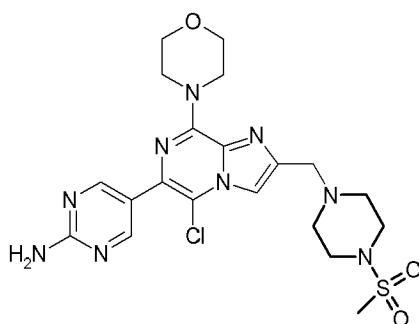
[0899]



[0900] 将终产物 2-93 (30mg, 88 μ mol) 悬浮在乙腈 (2mL) 中, 加入 NCS (12mg, 88 μ mol)。混合物在室温下搅拌 15 小时并过滤得到固体, 再次沉淀该固体 (DMSO/MeOH/ 甲酸) 得到 90% 纯度 (10% 的原料污染) 的为黄色固体的终产物 2-96 (15mg, 42%)。

[0901] 终产物 2-108 的制备

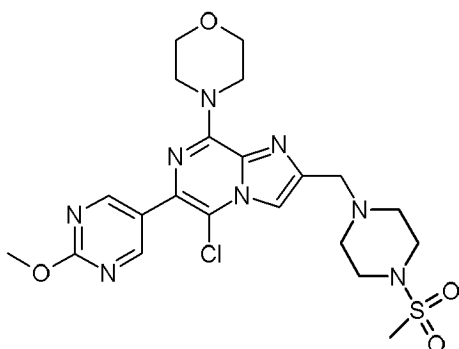
[0902]



[0903] 将终产物 2-50 (50mg, 0.11mmol) 悬浮在 DCM (1mL) 中, 加入 NCS (14mg, 0.11mmol)。混合物在室温下搅拌 20 小时。过滤悬浮液并用 DCM 冲洗得到为白色固体的终产物 2-108 (41mg, 76%)。

[0904] 终产物 2-112 的制备

[0905]

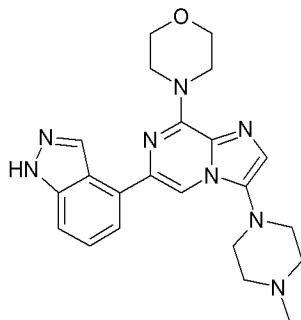


[0906] 将终产物 2-67 (35mg, 72 μ mol) 悬浮在 DCM (1mL) 中, 加入 NCS (10mg, 72 μ mol)。混合物在室温下搅拌 20 小时。向混合物中加入 NaHCO₃ 饱和溶液并用 DCM (x2) 萃取。干燥合并的有机层, 过滤并浓缩。残留物用二乙醚沉淀得到为白色固体的终产物 2-112 (35mg, 93%)

[0907] 实施例 B5

[0908] 终产物 2-38 的制备

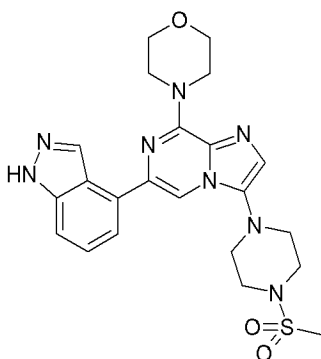
[0909]



[0910] 苯并三唑 (0.7g, 5.9mmol) 和 1-甲基哌嗪 (0.660mL, 5.9mmol) 在乙醇 (20mL) 中在室温下搅拌 10 分钟。向反应混合物中加入乙二醛 (0.360mL 40% 水溶液, 2.9mmol), 继续搅拌 16 小时。在真空下浓缩浅黄色溶液并沉淀。当将得到的油用二乙醚进行洗涤时出现浅黄色晶状固体, 得到 1.6g 的固体, 其不进行进一步的纯化就用于下一步反应。将 210mg (0.44mmol) 的该固体和中间体 I-03 (130mg, 0.44mmol) 溶于 DCE 中并回流 5 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后加入 KOH (粉末, 250mg)。混合物在室温下搅拌 20 分钟, 过滤并洗涤 (DCM)。在减压下浓缩溶剂。得到的残留物经洗脱梯度为 DCM/MeOH (从 100% 至 96 : 4) 的急骤柱色谱纯化, 得到终产物 2-38, 30mg, 产率 : 16%。

[0911] 终产物 2-41 的制备

[0912]

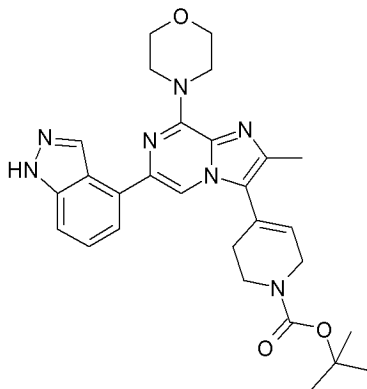


[0913] 将苯并三唑 (300mg, 2.43mmol) 和 4-甲磺酰基哌嗪 (400mg, 2.43mmol) 在 EtOH (20mL) 中的混合物搅拌 20 分钟。加入乙二醛 (0.160mL 40 重量% 水溶液, 1.2mmol), 并将得到的混合物搅拌 16 小时。过滤形成的白色固体, 用 EtOH 和二乙醚洗涤得到 280mg, 其不进行进一步的纯化就用于下一步反应。进行另一批这个反应。将 497mg (0.844mmol) 的该固体和中间体 I-03 在 DCE 中加热并回流 6 小时。将反应混合物冷却至室温, 加入 KOH (156mg 粉末) 并将得到的混合物在室温下搅拌 1 小时。过滤反应混合物并且滤液在真空下浓缩得到残留物, 该残留物经急骤柱色谱 (洗脱梯度为 DCM/MeOH/NH₃7N (从 100% 至 95 : 5) 纯化, 得到所需终产物 2-41 (50mg, 产率 : 12.3%)。

[0914] 实施例 B6

[0915] 终产物 2-43 的制备

[0916]

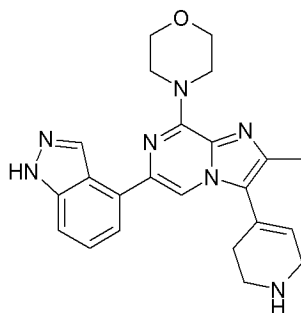


[0917] 将终产物 2-42(230mg, 0.56mmol) 溶于 1,4-二噁烷 (3mL) 中, 加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (64mg, 56 μmol), Cs_2CO_3 (363mg, 1.11mmol), 1-N-叔丁氧羰基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶 (198mg, 0.64mmol) 和 H_2O (2mL)。混合物在 140°C 下微波照射加热 1 小时。在冷却时, 除去溶剂, 残留物经柱色谱 (DCM/MeOH 从 98 : 2 至 94 : 6) 纯化得到为黄色固体的终产物 2-43 (260mg, 产率 : 91%)。

[0918] 实施例 B7

[0919] 终产物 2-44 的制备

[0920]

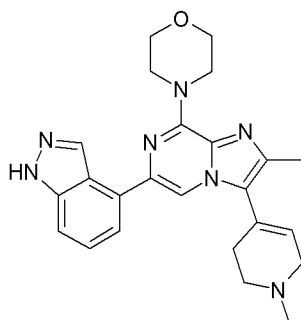


[0921] 将终产物 2-43 (200mg, 0.39mmol) 溶于 MeOH (7mL) 中, 加入 Amberlyst(r) 15 (1g, 4.7mmol)。反应混合物在室温下搅拌 24 小时并过滤。树脂悬浮在 MeOH/ NH_3 7N (10mL) 中, 搅拌 10 分钟并过滤。重复 3 次上述处理。滤液一起蒸发, 将残留物用 DCM (5mL) 沉淀并过滤得到为白色固体的预期产物 2-44 (43mg, 产率 : 27%)。

[0922] 实施例 B8

[0923] 终产物 2-45 的制备

[0924]

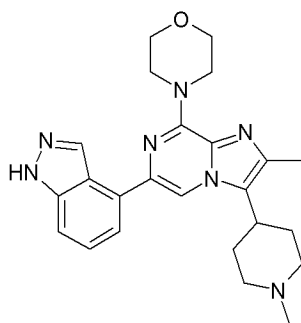


[0925] 将终产物 2-44 (35mg, 84 μmol) 悬浮于 DCM (1.5mL) 中, 加入甲醛 (0.1mL, 1.26mmol) 和氰基硼氢化钠 (32mg, 0.5mmol)。反应混合物在室温下搅拌 20 小时。反应中用二氧化硅

吸附并先经柱色谱 (DCM/MeOH 从 96 : 4 至 70 : 30) 纯化,再经 HPLC 纯化得到为白色固体的预期产物 2-45 (3.2mg)。

[0926] 终产物 2-58 的制备

[0927]

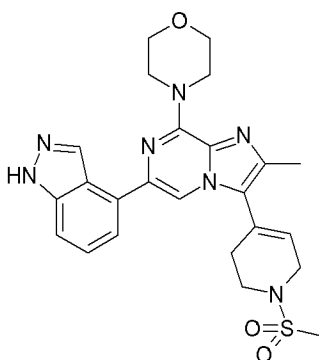


[0928] 将终产物 2-57 (20mg, 48 μ mol) 悬浮于 DCM (1.5mL) 中,加入甲醛 (52 μ L, 0.72mmol) 和氰基硼氢化钠 (18mg, 0.29mmol)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。反应中用二氧化硅吸附并先经柱色谱 (DCM/MeOH 从 96 : 4 至 70 : 30) 纯化,再经 HPLC 纯化得到为白色固体的预期产物 2-58 (9mg)。

[0929] 实施例 B9

[0930] 终产物 2-46 的制备

[0931]

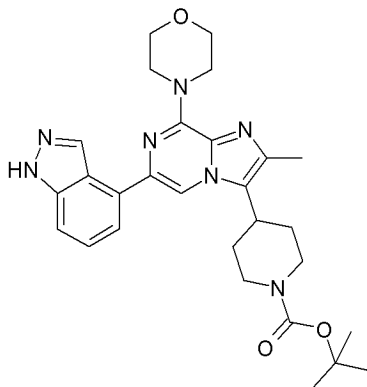


[0932] 将终产物 2-44 (30mg, 72 μ mol) 悬浮于乙腈 (1mL) 中,加入 DIPEA (19 μ L, 0.11mmol) 和 MeSO₂Cl (6 μ L, 79 μ mol)。溶液在室温下搅拌 2.5 小时。加入过量的 MeSO₂Cl (3 μ L, 0.5 当量)。反应混合物搅拌 3 天并蒸发。残留物溶于 1M 的 HCl (10mL) 中并用 DCM (3x7mL) 萃取。干燥 (Na₂SO₄) 有机相,过滤并在真空下蒸发溶剂。得到的残留物经 HPLC 纯化得到为白色固体的预期产物 2-46 (10mg, 产率 :28%)。

[0933] 实施例 B10

[0934] 终产物 2-47 的制备

[0935]

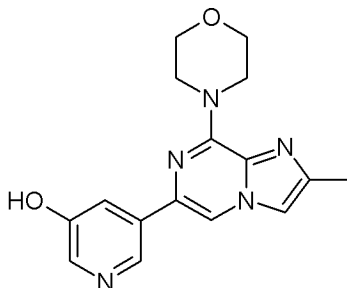


[0936] 将终产物 2-43 (50mg, 97 μ mol) 溶于 MeOH (100mL) 中并在 H-Cube (Pd/C 10%, 60 $^{\circ}$ C, 充满 H₂, 1mL/min) 中氢化。蒸发得到的溶液, 残留物经 HPLC 纯化得到为白色固体的预期产物 2-47 (14mg, 产率 :28%)。

[0937] 实施例 B11

[0938] 终产物 2-30 的制备

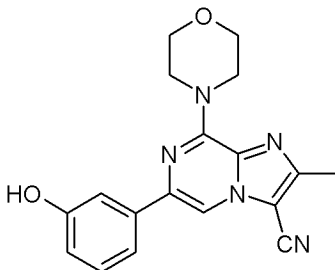
[0939]



[0940] 将氟化硼 - 二甲硫醚络合物 (0.226mL, 2.151mmol) 在室温下加入到终产物 2-27 (70mg, 0.2165mmol) 在 DCM (1.3mL) 中的搅拌溶液中。混合物在室温下搅拌 24 小时。加入更多量的氟化硼 - 二甲硫醚络合物 (2.1mL), 混合物再在室温下搅拌 48 小时。加入 NaHCO₃ 饱和溶液并将混合物用 DCM/MeOH 90 : 1 萃取。分离有机相, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发至干燥。残留物经洗脱梯度为 DCM/MeOH 从 100% 至 50 : 50 的 biotage 色谱纯化。收集所需部分得到 20mg 为固体的所需产物 2-30 (产率 :30%)。

[0941] 终产物 2-88 的制备

[0942]



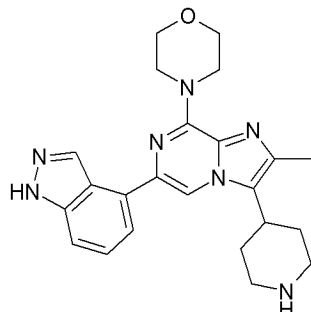
[0943] 将三氟化硼 - 二甲硫醚络合物 (0.084mL, 0.8mmol) 在室温下加入到终产物 2-62 (28mg, 0.08mmol) 在 DCM (1.5mL) 中的搅拌溶液中。混合物在室温下搅拌 24 小时。加入更多量的氟化硼 - 二甲硫醚络合物 (总共为 0.3mL), 混合物再在室温下搅拌 48 小时。然后, 加入 THF (1mL) 并将混合物在 50 $^{\circ}$ C 下加热 53 小时。加入 NaHCO₃ 饱和溶液并将混合物用 DCM/MeOH 90 : 1 萃取。分离有机相, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发至干燥。残留物经洗脱梯

度为 DCM/MeOH 从 100% 至 95 : 5 的 biotage 色谱纯化。收集所需部分得到 7mg 为固体的所需产物 2-88 (产率 :26%)。

[0944] 实施例 B12

[0945] 终产物 2-57 的制备

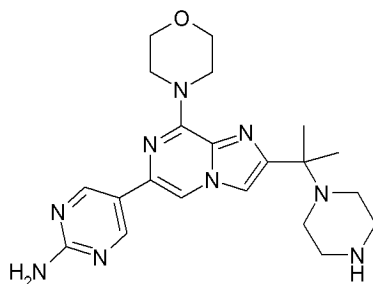
[0946]



[0947] 将终产物 2-47 (174mg, 0.34mmol) 溶于 MeOH (7mL) 中并加入 Amberlyst 15 (1g)。反应混合物在室温下搅拌 24 小时并过滤。树脂悬浮在 MeOH/NH₃ 7N 中, 搅拌 10 分钟, 收集有机相。蒸发溶剂并将残留物用 MeOH 进行沉淀, 然后经 HPLC 纯化得到 9mg 的终产物 2-57 的甲酸盐。

[0948] 终产物 2-236 的制备

[0949]

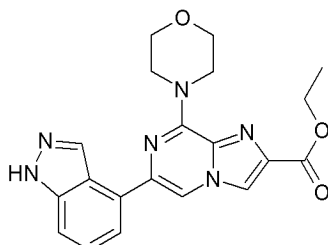


[0950] 将 4M 的 HCl 在二噁烷 (1mL) 中的溶液在 0 °C 下加入终产物 2-232 (12mg, 0.023mmol)。反应混合物在室温下搅拌 3 小时。除去溶剂, 残留物经柱色谱 (不溶物 SCX-2 筒, MeOH 至在 MeOH 中 7N 的 NH₃) 纯化得到终产物 2-236 (9mg, 92%)。

[0951] 实施例 B13

[0952] 终产物 2-52 的制备

[0953]

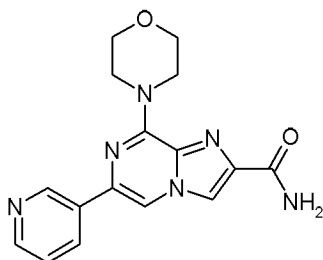


[0954] 向中间体 I-12 (150mg, 0.42mmol), 吡啶-4-硼酸盐盐酸盐 (0.93mmol, 0.150mg), 和 PdCl₂(dppf) • DCM (35mg, 0.042mmol) 在 DME (2mL) 中的反应混合物中, 加入饱和碳酸钾溶液 (0.5mL)。混合物在 130 °C 下微波照射加热 10 分钟。过滤出现的沉淀, 用 DCM 洗涤并干燥。得到的固体 (0.160mg, 产率 :96%) 为预期终化合物 2-52, 其不进行进一步的纯化就用于下

一步反应。

[0955] 终产物 2-92 的制备

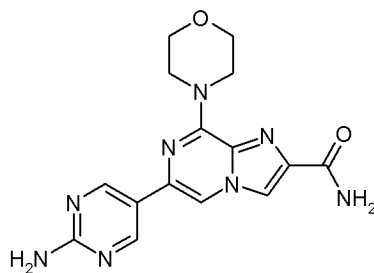
[0956]



[0957] 将中间体 I-30 (100mg, 0.31mmol) 溶于 DME (2mL) 中并加入吡啶-3-硼酸 (45mg, 0.37mmol), K_2CO_3 (127mg, 0.92mmol), $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ 和水 (1mL)。反应混合物在 $130^\circ C$ 下微波照射加热 1 小时。在真空下除去挥发物, 残留物经急骤色谱 (DCM-MeOH 95 : 5 至 90 : 10) 纯化。得到的产物用 MeOH 沉淀得到为乳白色固体的终产物 2-92 (96mg, 97%)。

[0958] 终产物 2-93 的制备

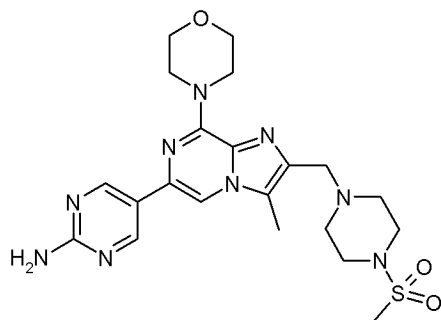
[0959]



[0960] 将中间体 I-30 (100mg, 0.31mmol) 溶于 DME (2mL) 中并加入 2-氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯 (81mg, 0.37mmol), K_2CO_3 (127mg, 0.92mmol), $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ 和水 (1mL)。反应混合物在 $130^\circ C$ 下微波照射加热 1 小时。在真空下除去挥发物, 残留物经急骤色谱 (DCM-MeOH 95 : 5 至 90 : 10) 纯化。得到的产物用 MeOH 沉淀得到为乳白色固体的终产物 2-93 (96mg, 97%)。

[0961] 终产物 2-165 的制备

[0962]

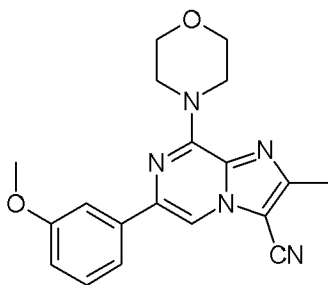


[0963] 将终产物 2-178 (50mg, 0.087mmol) 溶于 1,4-二噁烷 (0.3mL) 中并加入 $Pd(PPh_3)_4$ (10mg, 0.009mmol), Cs_2CO_3 (57mg, 0.174mmol), 甲基硼酸 (6mg, 0.1mmol) 和水 (0.2mL)。混合物在 $140^\circ C$ 下微波照射加热 1 小时。加入水并将混合物用 DCM 萃取。干燥 (Na_2SO_4) 有机相, 过滤并蒸发。残留物经 Chromatotron 柱色谱-TLC (DCM : MeOH, 15 : 1) 纯化两次。收集所需部分并蒸发得到终产物 2-165 (22mg, 52%)。

[0964] 实施例 B14

[0965] 终产物 2-62 的制备

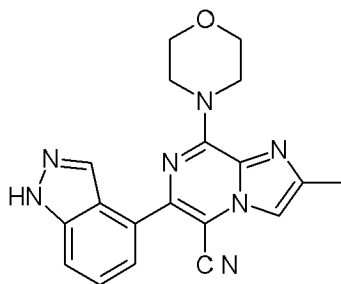
[0966]



[0967] 向终产物 2-12(0.087mmol) 在无水 DMF(1ml) 中的溶液中加入氰化锌(0.091mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(Pd_2dba_3)(0.004mmol), 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(DPPF)(0.011mmol)。混合物在 140℃ 下微波照射加热 1 小时。溶液用乙酸乙酯稀释, 用水和 NaCl 饱和溶液洗涤。干燥(Na_2SO_4) 有机相, 过滤并蒸发溶剂。残留物经洗脱剂: CH_2Cl_2 -AcOEt/ CH_2Cl_2 1 : 100-1 : 50 的急骤柱色谱纯化得到 22.9mg 为白色固体的化合物 2-62。

[0968] 终产物 2-36 的制备

[0969]

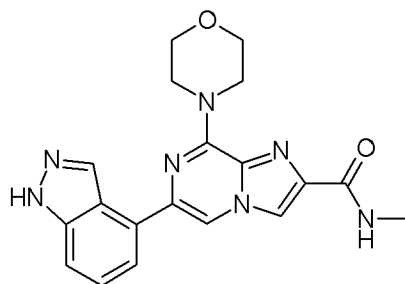


[0970] 将终产物 2-73(38mg, 0.163mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (10mg, 0.087mmol), 二苯基膦二茂铁(6mg, 0.01mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4mg, 0.004mmol) 在 DMF(0.5mL) 中的混合物在 120℃ 下微波照射加热 1 小时。然后, 加入更多的 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (10mg, 0.087mmol), dppf(6mg, 0.01mmol, 0.125 当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4mg, 0.004mmol, 0.05 当量) 并且混合物在 120℃ 下微波照射加热 1.5 小时。如此过量物质添加两次。在真空中除去溶剂并将残留物先经柱色谱(EtOAc 和 EtOAc/MeOH 的混合物) 再经 HPLC 纯化得到 1.2mg 的所需产物 2-36。

[0971] 实施例 B15

[0972] 终产物 2-79 的制备

[0973]

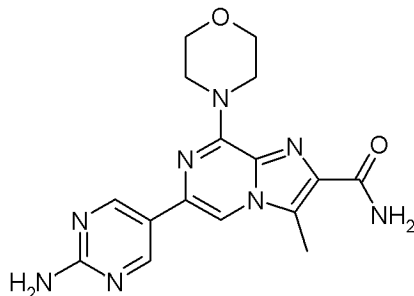


[0974] 将终产物 2-52(25mg, 0.064mmol) 悬浮于 EtOH(1.5mL) 中并加入甲胺(2M 在 THF

中, 1.27mmol, 0.7mL)。反应混合物在密封管中在 100℃下加热 18 小时。然后将反应混合物直接吸附在二氧化硅中, 经柱色谱 (5% 至 10% 的 MeOH 在 DCM 中) 纯化得到 5mg 的为白色固体的终产物 2-79 (收率 21%)。

[0975] 终产物 2-217 的制备

[0976]

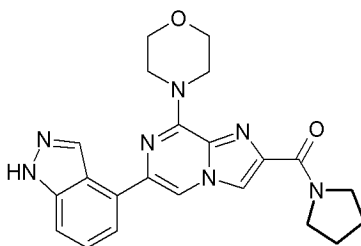


[0977] 将终产物 2-214 (300mg, 0.78mmol) 悬浮于 7N 的 MeOH/NH₃ (10mL) 中并在 130℃下微波照射加热 24 小时。蒸发混合物并经柱色谱 (MeOH 在 DCM 中, 100 : 0 至 40 : 60) 纯化得到 80mg 的为白色固体的终产物 2-217 (收率 29%)。

[0978] 实施例 B16

[0979] 终产物 2-87 的制备

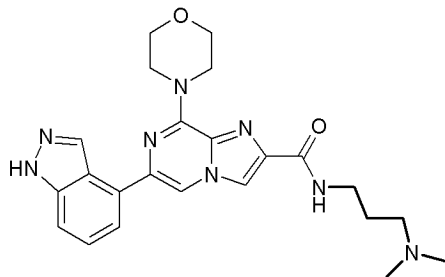
[0980]



[0981] 将吡咯烷 (0.54mmol, 45uL) 在密封管中溶于 EtOH (5mL) 中并加入 AlMe₃ (0.54mmol, 0.26mL)。混合物在室温下搅拌 15 分钟, 然后加入终产物 2-52 (0.27mmol, 105mg)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时并在 40℃下搅拌 4 小时。在冷却时, 反应用 NH₄Cl 饱和溶液小心猝灭并用 CHCl₃-iPrOH 1 : 1 (x3) 萃取。干燥合并的有机层, 过滤并浓缩。粗产物经急骤色谱 (DCM-MeOH 96 : 4 至 90 : 10) 纯化得到为白色固体的终产物 2-87 (15mg, 13%)。

[0982] 终产物 2-139 的制备

[0983]



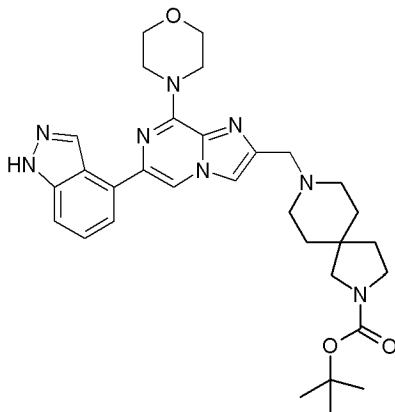
[0984] 将终产物 2-52 (0.127mmol, 50mg) 溶于 EtOH (3mL) 中并加入 N,N-二甲基-1,3-丙二胺 (1.27mmol, 0.16mL) 和 AlMe₃ (1.27mmol, 0.64mL)。混合物在 150℃下加热 3 天并在 180℃下微波照射加热 1 小时。在冷却时, 反应用 NH₄Cl 饱和溶液小心猝灭并用 DCM (x2) 萃

取。干燥合并的有机层,过滤并浓缩。粗产物经急骤色谱(DCM-MeOH : NH₃(7N) ;100 : 0至80 : 20)纯化得到为白色固体的终产物 2-139(18mg,31%)。

[0985] 实施例 B17

[0986] 终产物 2-97 的制备

[0987]

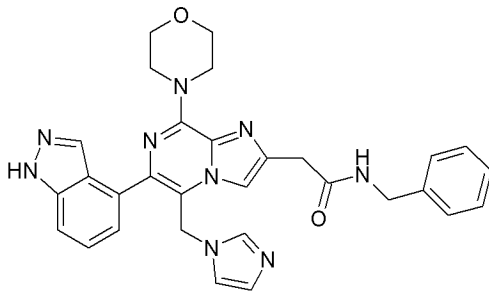


[0988] 将中间体 I-34(100mg,0.28mmol),AcOH(40μL,0.52mmol),2,8-二氮-螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯盐酸盐(90mg,0.29mmol)在DCE(5mL)中的混合物在室温下搅拌40分钟。然后,加入NaBH(OAc)₃(90mg,0.40mmol)并继续搅拌5小时。反应混合物经加入4N的KOH水溶液进行猝灭并用EtOAc(x2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩粗产物(150mg,93%),其不进行进一步的纯化就用于下一步反应。一部分粗产物(50mg)经制备HPLC进一步纯化得到终产物 2-97(13mg)。

[0989] 方法 B18

[0990] 终产物 2-155 的制备

[0991]

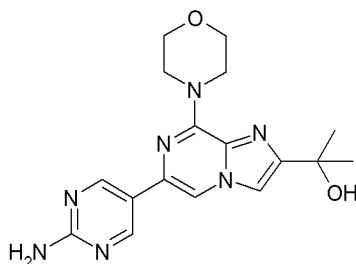


[0992] 将碘(34mg,0.133mmol),三苯基膦(29mg,0.111mmol)和咪唑(9mg,0.133mmol)在DMF(2mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。然后,加入终产物 2-144(55mg,0.111mmol)并将混合物在70℃下搅拌过夜。蒸发混合物,残留物通过在歧管中使用分离填料(DCM : MeOH,92 : 8)纯化得到10mg的终产物 2-155(16%)。

[0993] 方法 B19

[0994] 终产物 2-177 的制备

[0995]

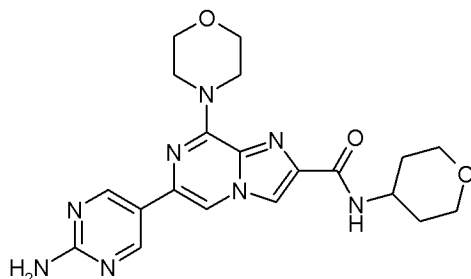


[0996] 将终产物 2-138(0.3g, 0.81mmol) 悬浮于 THF(6mL) 中并在 0℃ 下缓缓加入 MeMgCl(3M, 2.7mL, 8.1mmol)。反应混合物搅拌 4 小时, 然后用 H₂O 小心猝灭。得到的混合物经柱色谱(DCM : MeOH, 95 : 5 至 85 : 15) 纯化。得到的产物用 DCM 和微量的 MeOH 沉淀并过滤得到为黄色固体的终产物 2-177(20mg, 7%)。蒸发滤液并先经柱色谱(DCM : MeOH, 95 : 5 至 85 : 15), 再经制备 HPLC 纯化得到为黄色固体的终产物 2-177(38mg, 13%)。

[0997] 方法 B20

[0998] 终产物 2-191 的制备

[0999]

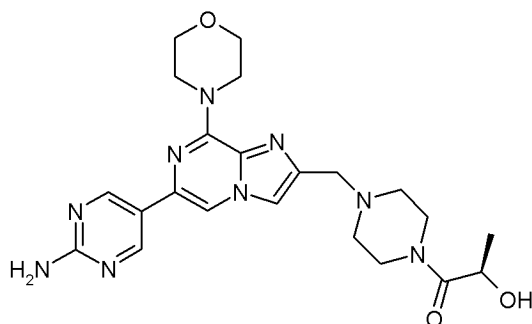


[1000] 向中间体 I-52(50mg, 0.146mmol), BOP(78mg, 0.176mmol) 和 4-氨基四氢呋喃·HCl(0.024mL, 0.176mmol) 在 DCM(1.5mL) 中的溶液中加入 Et₃N(0.041mL, 0.293mmol)。混合物在室温下搅拌 2 小时。加入 DCM 并用水洗涤混合物。干燥有机相, 过滤并蒸发。残留物经柱色谱(DCM : MeOH, 100 : 0 至 60-40) 和制备 HPLC 纯化得到 4mg(6%) 的为白色固体的终产物 2-191。

[1001] 方法 B21

[1002] 终产物 2-234 的制备

[1003]



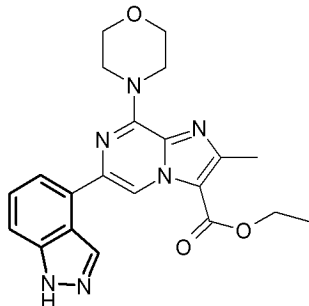
[1004] 将终产物 2-231(40mg, 0.078mmol) 悬浮于甲醇钠的 0.5M 的 MeOH 溶液(3mL) 中并将反应混合物在室温下搅拌 45 分钟。加入 H₂O(3mL), 溶液用 HCl 稍微酸化并用 n-BuOH 萃取。用 Na₂SO₄ 干燥有机相, 过滤并干燥。残留物经 chromatotron(DCM : MeOH, 10 : 1) 纯化。残留物溶于 MeOH(4mL) 中, 加入 amberlyst(0.3g), 混合物在室温下搅拌 2 小时, 过滤并用 MeOH 洗涤。树脂悬浮于 NH₃/MeOH(7N, 35mL) 中并搅拌 1 小时。过滤混合物并蒸发滤

液。残留物经 chromatotron (DCM/MeOH, 10 : 1) 纯化得到为白色固体的终产物 2-234 (12mg, 33%)。

[1005] 方法 B22

[1006] 终产物 2-237 的制备

[1007]

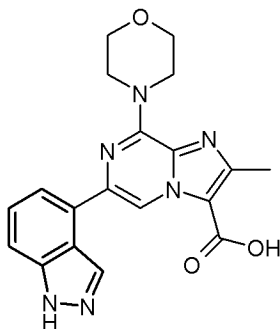


[1008] 将中间体 I-28 (500mg, 1.540mmol), 吡唑-4-硼酸盐酸盐 (3.387mmol, 672mg) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (0.154mmol, 127mg) 悬浮于碳酸钠饱和溶液 (1.5mL) 和 1,2-DME (7mL) 中。混合物在 130°C 下微波照射加热 10 分钟。混合物用 EtOAc 稀释并用水洗涤。干燥 (Na_2SO_4) 有机层, 过滤并在真空下蒸发溶剂。得到的残留物经急骤色谱 (DCM-MeOH 从 100 : 0 至 96 : 4) 纯化得到为白色固体的终产物 2-237 (88mg, 产率 : 14%)。

[1009] 方法 B23

[1010] 终产物 2-238 的制备

[1011]

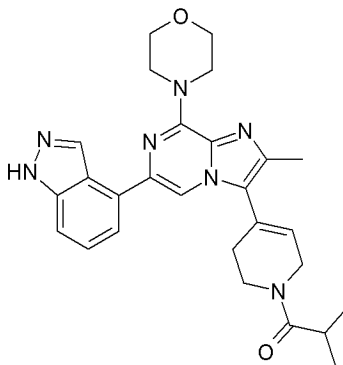


[1012] 将终产物 2-237 (88mg, 0.217mmol) 悬浮于 MeOH (2mL) 中并用 2N 的 NaOH (0.24mL, 0.48mmol) 处理。将反应混合物回流 4 小时。蒸发溶剂并将残留物溶于 EtOAc 中, 用 AcOH 处理并用水洗涤。干燥有机层, 过滤并蒸发得到终产物 2-238 (82mg, 100%)。

[1013] 方法 B24

[1014] 终产物 2-241 的制备

[1015]

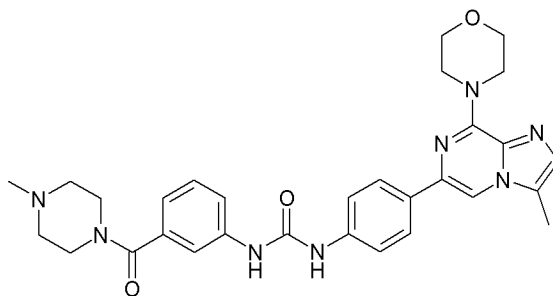


[1016] 向终产物 2-44 (50mg, 0.12mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (0.031mL, 0.181mmol) 在乙腈 (2mL) 中的溶液中加入异丁酰氯 (0.014mL, 0.132mmol)。混合物在室温下搅拌 4 小时并蒸发。加入水并将混合物用 DCM 萃取。干燥 (Na₂SO₄) 有机层, 过滤并蒸发得到终产物 2-241 (51mg, 87%)。

[1017] 方法 B25

[1018] 终产物 2-243 的制备

[1019]

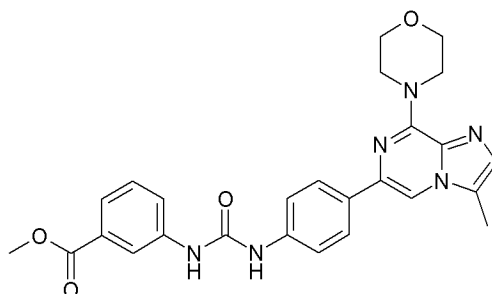


[1020] 将终化合物 2-245/ 中间体 I-69 (62mg, 0.13mmol), 1-甲基哌嗪 (0.019mL, 0.17mmol), TEA (0.024mL, 0.17mmol), HOBT (26mg, 0.17mmol) 和 EDCI (33mg, 0.17mmol) 在 THF (1mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜并蒸发。残留物经柱色谱 (不溶物 5g; MeOH : DCM, 1 : 99 至 20 : 80 和 Flash-NH25g; MeOH : DCM, 0 : 100 至 2 : 98) 纯化得到为白色固体的终产物 2-243 (49mg, 67%)。

[1021] 方法 B26

[1022] 终产物 2-245 的制备

[1023]



[1024] 向中间体 I-69 (50mg, 0.16mmol) 在 DCM (1.3mL) 中的溶液中加入 4-异氰酸酯基苯甲酸甲酯 (31mg, 0.18mmol)。反应混合物在室温下搅拌 5 小时。加入环己烷并将混合物过滤得到为米色固体的终产物 2-245 (46mg)。蒸发滤液, 残留物经柱色谱 (不溶物 5g; MeOH : DCM, 0 : 100 至 5 : 95) 纯化得到为浅黄色固体的终产物 2-245 (25mg)。总产率:

91%。

[1025] 一般程序

[1026] HPLC测量是使用Agilent Technologies的HP 1100完成的,其如在以下各自的方法中规定那样包含脱气泵(二元的),自动取样器,柱温箱,二极管阵列检测器(DAD)和柱子。柱子中的流出物分流到MS光谱仪中。MS检测器配置有电喷雾电离源或API/APCI。氮气被用作雾化器气体。保持源温度在150°C。数据采集用ChemStation LC/MSD quad软件完成。

[1027] 方法 1

[1028] 使用RP-C18Gemini柱(150x4.6mm,5um);10分钟;在水中的50-100%乙腈+在水中的100%乙腈的线性梯度,2分钟):210nm和254或者DAD进行了反相HPLC。

[1029] 方法 2

[1030] 使用Gemini-NX C18(100x2.0mm;5um),溶剂A:含有0.1%的甲酸的水;溶剂B:含有0.1%的甲酸的乙腈;梯度:5%的B至100%的B,8分钟内,50°C,DAD进行了反相HPLC。

[1031] 方法 3

[1032] 使用Gemini-NX C18(100x2.0mm;5um),溶剂A:含有0.1%的甲酸的水;溶剂B:含有0.1%的甲酸的乙腈,梯度:5%的B至40%的B,8分钟内,50°C,DAD进行了反相HPLC。

[1033] 方法 4

[1034] 使用Gemini-NX C18(100x2.0mm;5um),溶剂A:含有0.1%的甲酸的水;溶剂B:含有0.1%的甲酸的乙腈,梯度:0%的B至30%的B,8分钟内,50°C,DAD进行了反相HPLC。

[1035] 方法 5

[1036] 使用Gemini C18(50x2.0mm;3um),溶剂A:含有0.1%的甲酸的水;溶剂B:含有0.1%的甲酸的乙腈,梯度:10%的B至95%的B,4分钟内,50°C,DAD进行了反相HPLC。

[1037] 表 4:分析数据和PI3K α 活性-R_t表示保留时间(分钟),[M+H]⁺表示化合物的质子化质量,方法是指用于(LC)MS的方法。

[1038] 一些实施例的PI3K α 的生物活性以半定量结果显示在表4中:IC₅₀ > 1 μ M(+), IC₅₀ < 100nM(+++), 100nM < IC₅₀ < 1 μ M(++). 一些实施例的PI3K α 的生物活性也以定量结果显示在表4中。

[1039]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
2-01	4.882	369.1	1	0.158 (++)	DMSO δ 9.52 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 16.6, 2H), 7.32 (m, 3H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.5, 1H), 4.32 (dt, <i>J</i> = 13.0, 6.4, 6H), 3.80 (m, 4H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.1, 3H).
2-02	9.199	341.1	1	19	DMSO δ 9.58 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.15 (t, <i>J</i> =

[1040]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					7.8, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 7.8, 1H), 4.22 (m, 4H), 3.72 (m, 4H).
2-03	10.433	325.1	1	10	DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.8, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 7.6, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.81 (s, 4H).
2-04	8.396	327.1	1	0.639 (++)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.9, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.8, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.23 (m, 4H), 3.78 (m, 4H).
2-05	7.277	495.3	1	0.476	DMSO δ 9.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.7, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 7.5, 1H), 4.23 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 1.38 (s, 9H).
2-06	4.707	437.2	1	0.451 (++)	DMSO δ 9.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 11.7, 5.0, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 7.9, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.6, 1H), 4.23 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 2.41-2.39 (m, 4H), 1.96 (s, 3H).
2-07	4.577	409.2	1	27	DMSO δ 9.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 12.2, 5.0, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 7.9, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 9.5, 1H), 4.24 (m, 4H), 3.78 (m, 4H),

[1041]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					3.58 (s, 2H), 2.42-2.31 (m, 4H), 2.14 (s, 4H), 1.39 (s, 3H).
2-08	4.714	409.2	1	0.54 (++)	DMSO δ 9.48 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 11.8, 5.0, 2H), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.9, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.7, 1H), 4.24 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.64 (t, <i>J</i> = 5.3, 2H).
2-09	4.601	396.2	1	0.444 (++)	DMSO δ 9.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 7.9, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.0, 1H), 4.24 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.58 (m, 6H), 2.45 (m, 4H).
2-10	4.409	473.2	1	0.037 (+++)	DMSO δ 9.48 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 11.9, 4.9, 2H), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.8, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.7, 1H), 4.24 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (m, 4H).
2-11	6.401	487	1	0.044	DMSO δ 9.51 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.8, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.1, 1H), 4.25 (s, 6H), 3.80 (s, 6H), 3.22 (s, 4H), 2.92 (s, 3H).
2-12	5.599	397.1	1	++	CDCl ₃ δ 7.67 (d, <i>J</i> = 0.7, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.95 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 2.6, 0.9 Hz,

[1042]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz ; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					1H), 4.28 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).
2-13	7.691	365.1	1	0.108 (++)	DMSO δ 9.53 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 13.9, 2H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 9.6, 4.9, 2H), 7.26 (t, <i>J</i> = 7.8, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.6, 1H), 4.25 (m, 4H), 3.80 (m, 4H).
2-14	7.025	337	1	0.34 (++)	DMSO δ 9.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 12.3, 5.0, 2H), 7.21 (t, <i>J</i> = 7.9, 1H), 6.73 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.6, 1H), 4.21 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 2.03 (ddd, <i>J</i> = 13.2, 8.3, 4.9, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.79 (m, 2H).
2-15	3.131	447.2	1	0.741 (++)	DMSO δ 13.25 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 6.8, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.29 (s, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.82 (s, 4H), 3.70 (s, 2H), 2.48 (s, 4H), 2.28 (s, 3H).
2-16	4.152	511.2	1	0.254 (++)	DMSO δ 13.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.0, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.45 (t, <i>J</i> = 7.7, 1H), 4.29 (s, 6H), 3.82 (s, 6H), 3.23 (s, 4H), 2.92 (s, 3H).
2-17	3.171	497.20	1	0.095	DMSO δ 13.20 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 15.8, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 37.6, 1H), 7.52 (m, 3H), 4.27 (d, <i>J</i> = 4.4, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.14 (t, <i>J</i> = 9.4, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.58 (s, 4H).

[1043]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
2-18	3.745	432.5	1	0.182 (++)	DMSO δ 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.44 (m, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.28 (br s, 4H), 4.07 (br s, 1H), 3.81 (br s, 4H), 3.70 (br s, 1H), 2.92 (brs, 4H) (观察到旋转异构体)
2-19	4.151	361.2	1	0.438	DMSO δ 13.26 (s, 1H), 8.53 (s, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.2, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.5, 1H), 4.24 (s, 4H), 3.79 (s, 4H), 2.06 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.81 (m, 2H).
2-20	4.63	389.10	1	1.8	DMSO δ 13.26 (s, 1H), 8.59 (m, 3H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.28 (s, 4H), 3.82 (m, 4H).
2-21	5.25	364.1	1	-	DMSO δ 13.20 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.2, 1H), 7.39 (m, 2H), 4.27 (s, 4H), 3.75 (s, 4H).
2-22	6.72	346	1	0.618 (++)	DMSO δ 13.19 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.2, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> = 7.7, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.75 (m, 4H).
2-23	5.438	311.1	1	0.096	DMSO δ 9.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H),

[1044]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
				(+++)	7.69 (d, <i>J</i> = 0.7, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.22 (t, <i>J</i> = 7.9, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6, 1H), 4.23 (m, 4H), 3.78 (m, 4H).
2-24	5.576	335.1	1	2.6 (+)	DMSO δ 13.19 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.2, 1H), 7.42 (m, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).
2-25	6.033	334.1	1	10	DMSO δ 11.18 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 0.7, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 0.7, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 1.4, 2H), 7.37 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 2.35 (m, 3H).
2-26	3.350	296.1	1	10	DMSO δ 9.09 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 0.8, 1H), 7.40 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 4.7, 0.7, 1H), 4.19 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 2.29 (s, 3H).
2-27	4.651	326.1	1	3.9 (+)	DMSO δ 8.78 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.24 (d, <i>J</i> = 4.4, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (m, 4H), 2.36 (s, 3H).
2-28	5.758	388.1	1	50	DMSO δ 9.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.7, 1H), 7.45 (t, <i>J</i> = 7.9, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 7.9, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.85 (d, <i>J</i> = 4.4, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

[1045]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
2-29	4.843	367.2	1	3	DMSO δ 8.62 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.3, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.2, 3H), 6.03 (s, 1H), 4.22 (s, 4H), 3.77 (s, 4H), 2.65 (d, <i>J</i> = 3.5, 3H), 2.34 (s, 3H).
2-30	3.726	312.1	1	0.235 (++)	DMSO δ 9.97 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 3.5, 2H), 4.24 (d, <i>J</i> = 4.5, 4H), 3.78 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).
2-31	3.512	296.1	1	10	DMSO δ 8.69 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 5.9, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 6.0, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 2.30 (s, 3H).
2-32	NMR			-	CDCl ₃ δ 7.84 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.9, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.9, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.8, 1H), 4.32 (m, 4H), 3.88 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
2-33	4.509	330.1	1	-	CDCl ₃ δ 8.62 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.6, 2H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 4.5, 1.6, 2H), 7.55 (m, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.79 (dd, <i>J</i> = 10.4, 5.7, 4H), 2.38 (t, <i>J</i> = 0.5, 3H).
2-34	5.260	330.1	1	-	CDCl ₃ δ 8.99 (d, <i>J</i> = 1.8, 1H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 0.6, 1H), 7.31 (m, 1H), 4.22 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 2.40 (d, <i>J</i> = 0.5, 3H).

[1046]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
2-35	4.78	324.1	2	-	DMSO δ 8.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 7.4, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 7.3, 3H), 7.37 (t, <i>J</i> = 7.2, 1H), 4.31 (s, 4H), 3.80 (d, <i>J</i> = 4.4, 4H).
2-36	4.31	360.1	2	-	MeOD δ 8.26 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.9, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.1, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.2, 1H), 4.54 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 2.47 (s, 3H).
2-37	3.37	395.20	1	++	DMSO δ 9.45 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 6.9, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.4, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.56 (m, 4H), 2.27 (s, 3H).
2-38	3.06	419.2	1	++	CDCl ₃ δ 10.16 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 6.6, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 4.32 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.59 (s, 4H), 2.34 (s, 3H).
2-39	4.12	459.20	1	++	DMSO δ 9.46 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.8, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.3, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.77 (s, 4H), 3.38 (s, 4H), 3.13 (s, 4H), 2.98 (s, 3H).
2-40	2.90	381.20	1	++	DMSO δ 9.45 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.8, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.77 (m, 4H), 2.93 (s, 8H).

[1047]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
2-41	6.065	483.2	1	++	DMSO δ 13.20 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 7.1, 0.6, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 3.8, 1H), 4.30 (s, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 2.98 (s, 3H).
2-42	7.644	413.1	1	-	DMSO δ 13.22 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 16.1, 7.7, 2H), 7.43 (t, <i>J</i> = 7.7, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.80 (s, 4H), 2.38 (s, 3H).
2-43	8.144	516.3	1	-	DMSO δ 13.12 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 11.0, 7.7, 2H), 7.34 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.21 (s, 4H), 4.03 (s, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).
2-44	3.836	416.2	1	0.731 (++)	DMSO δ 13.13 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.8, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.74 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 2H).
2-45	7.145	430.2	1	-	DMSO δ 8.33 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 5.0, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 6.2, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.1, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.21 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 3.11 (s, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					(s, 3H).
2-46	6.306	494.2	1	-	DMSO δ 13.25 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 7.0, 2H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.2, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.25 (m, 4H), 3.98 (d, <i>J</i> = 2.6, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).
2-47	7.661	518.3	1	-	DMSO δ 13.17 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.2, 1H), 7.42 (m, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.09 (d, <i>J</i> = 12.2, 2H), 3.79 (s, 4H), 3.47 (s, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.80 (s, 4H), 1.42 (s, 9H).
2-48	3.697	359.1	1	-	CDCl ₃ δ 7.57 (d, <i>J</i> = 0.7, 1H), 7.36 (m, 3H), 6.95 (dt, <i>J</i> = 6.5, 2.6, 1H), 4.28 (m, 4H), 3.87 (m, 7H), 2.47 (d, <i>J</i> = 0.5, 3H).
2-49	1.596	345.1	1	++	DMSO δ 9.54 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 8.1, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 5.1, 3.0, 2H), 6.80 (m, 1H), 4.17 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).
2-50	2.33	474.2	2	0.001	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.22 (d, <i>J</i> = 4.5, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.11 (d, <i>J</i> = 4.8, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.55 (s, 4H).
2-51	4.95	405.2	1	-	DMSO δ 13.21 (s, 1H), 8.42 (s, 1H),

[1048]

[1049]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					7.92 (s, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 16.1, 7.7, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.30 (s, 4H), 3.79 (m, 4H), 2.94 (m, 8H).
2-52	NMR			0.676	DMSO δ 8.66 – 8.32 (m, 2H), 7.74 – 7.15 (m, 3H), 4.29 (d, <i>J</i> = 7.3, 5H), 3.76 (s, 4H), 1.25 (t, <i>J</i> = 15.7, 3H).
2-53	NMR			-	CDCl ₃ δ 7.67 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.95 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 4.28 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).
2-54	1.42	369.1	2	0.266 (++)	CDCl ₃ δ 10.06 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 0.6, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 4.30 (m, 4H), 3.83 (m, 4H), 2.49 (m, 3H).
2-55	1.43	413.0	2	12	CDCl ₃ δ 8.13 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (dt, <i>J</i> = 7.2, 3.6, 1H), 7.47 (m, 2H), 4.29 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).
2-56	4.192	422.0	2	0.253	CDCl ₃ δ 9.10 (d, <i>J</i> = 1.8, 1H), 8.54 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.4, 1H), 4.25 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
2-57	3.89	418.2	1	0.144 (++)	DMSO δ 8.50 (d, <i>J</i> = 0.7, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.0, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.2, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.79 (m, 4H),

[1050]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					3.51 (t, <i>J</i> = 12.2, 1H), 3.25 (dd, <i>J</i> = 15.8, 8.2, 2H), 2.95 (t, <i>J</i> = 11.7, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.15 (t, <i>J</i> = 11.6, 2H), 1.82 (m, 2H).
2-58	2.80	432.2	2	++	DMSO δ 8.50 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 7.4, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.55 (t, <i>J</i> = 9.4, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.3, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.79 (m, 4H), 3.33 (t, <i>J</i> = 12.3, 1H), 3.17 (d, <i>J</i> = 11.2, 2H), 2.57 (t, <i>J</i> = 11.1, 2H), 2.49 (s, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.86 (d, <i>J</i> = 12.1, 2H).
2-59	6.37	496.2	1	-	DMSO δ 13.17 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.2, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.72 (d, <i>J</i> = 11.5, 2H), 2.98 (d, <i>J</i> = 13.4, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.96 (s, 4H).
2-60	4.70	4.97	2	++	DMSO δ 13.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.1, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.0, 1H), 4.19 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.14 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.59 (m, 4H).
2-61	3.14	488.2	2	4.5	CDCl ₃ δ 8.71 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.7, 1H), 4.37

[1051]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					(m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.71 (m, 4H).
2-62	2.28	350.1	2	-	CDCl ₃ δ 7.99 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.37 (t, <i>J</i> = 8.1, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.35 (m, 4H), 3.89 (m, 7H), 2.57 (s, 3H).
2-63	7.53	561.3	1	-	DMSO δ 13.25 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 7.7, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.1, 7.4, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 4H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 13.1, 2H), 3.86 – 3.76 (m, 4H), 2.98 – 2.85 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.89 (d, <i>J</i> = 10.2, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).
2-64	2.94	461.2	2	+	DMSO δ 13.27 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.58 – 8.48 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 7.5, 1H), 8.28 – 8.20 (m, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.2, 1H), 4.32-4.24 (m, 4H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 4H), 3.15 - 3.00 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.16 – 2.03 (m, 2H), 1.85 – 1.68 (m, 2H). 丢失两个质子, 最可能在水信号峰中
2-65	0.37	488.2	2	+	CDCl ₃ δ 8.71 (d, <i>J</i> = 1.7, 1H), 8.31 (d,

[1052]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					<i>J</i> = 2.8, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 2.7, 1.8, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.38 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.72 (m, 4H).
2-66	0.367	473.2	2	0.169	DMSO δ 8.51 (d, <i>J</i> = 2.1, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 8.6, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.22 (s, 4H), 3.78 (d, <i>J</i> = 4.6, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.11 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.54 (d, <i>J</i> = 8.2, 4H).
2-67	3.44 和 3.99	489.2	2	++	DMSO δ 9.12 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.25 (d, <i>J</i> = 4.4, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.11 (d, <i>J</i> = 4.8, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (s, 4H).
2-68	2.54 和 2.64	500.2	2	11	DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.5, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.5, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.79 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (s, 4H).
2-69	2.75	512.2	2	-	DMSO δ 10.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 5.5, 1H), 7.78 (m, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.0, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> = 4.5, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.11 (d, <i>J</i> = 4.7, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (s, 4H).

[1053]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
2-70	3.18	514	2	-	DMSO δ 11.25 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 2.1, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 11.2, 8.8, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.57 (s, 4H).
2-71	4.15 和 4.73	496.2	2	-	CDCl ₃ δ 8.51 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 7.3, 0.6, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.1, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.37 (m, 4H), 3.89 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.71 (m, 4H).
2-72	3.53 和 3.89	500.2	2	-	CDCl ₃ δ 8.37 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 7.8, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.6, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 13.2, 5.3, 2H), 4.37 (m, 4H), 3.90 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.71 (m, 4H).
2-73	5.37	461.0	2	-	CDCl ₃ δ 10.14 (m, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 0.9, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 0.7, 1H), 7.54 (dt, <i>J</i> = 8.1, 1.0, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 7.6, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.2, 1H), 4.29 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 2.48 (d, <i>J</i> = 0.4, 3H).
2-74	4.55	392.1	2	0.092	DMSO δ 13.23 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (t, <i>J</i> = 6.1, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.44 (m, 1H), 4.34 (s, 4H),

[1054]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					3.83 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 1.15 (t, <i>J</i> = 7.1, 3H).
2-75	2.81	497.2	2	0.113	DMSO δ 11.65 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 1.9, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 1.7, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.45 (dd, <i>J</i> = 3.3, 1.8, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.73 (s, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.50 (s, 4H).
2-76	4.67	539.1	2	-	DMSO δ 13.27 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 7.7, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 11.7, 7.9, 2H), 7.45 (m, 1H), 4.29 (d, <i>J</i> = 7.8, 4H), 4.03 (s, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.58 (d, <i>J</i> = 12.1, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.02 (d, <i>J</i> = 10.9, 2H), 1.66 (dd, <i>J</i> = 20.4, 11.1, 2H).
2-77	4.12	378.1	2	-	DMSO δ 13.25 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 11.9, 7.7, 3H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.2, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 2.61 (s, 3H).
2-78	2.78	419.2	2	-	DMSO δ 13.23 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 0.8, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.0, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.2, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.79 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 3.25 (dd, <i>J</i> = 28.1, 16.1, 2H), 2.80 (dd, <i>J</i> = 20.2, 9.4, 2H), 1.86 (d, <i>J</i> = 10.1, 2H),

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					1.53 (m, 2H).
2-79	4.23	378.1	2	0.11	DMSO δ 13.23 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 5.0, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.3, 1H), 4.34 (d, <i>J</i> = 4.4, 4H), 3.83 (m, 4H), 2.84 (d, <i>J</i> = 4.8, 3H).
2-81	3.54 和 3.88	515.2	3	0.21	DMSO δ 10.58 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 9.1, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.9, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.78 (s, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.55 (s, 4H), 2.11 (s, 3H).
2-82	3.99 和 4.26	529.2	3	0.158	DMSO δ 8.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.7, 2H), 6.02 (d, <i>J</i> = 4.7, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.11 (s, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.64 (d, <i>J</i> = 4.6, 3H), 2.54 (d, <i>J</i> = 4.6, 4H).
2-83	4.79 和 4.96	541.2	3	0.21	CDCl ₃ δ 8.74 (d, <i>J</i> = 1.7, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 1.9, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.36 (m, 4H), 3.90 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.70 (m, 4H).
2-84	4.43 和 4.75	522.2	3	-	DMSO δ 13.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 13.2, 7.0, 2H), 4.46 (s, 4H),

[1055]

[1056]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz ; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					3.80 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.13 (s, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.59 (s, 4H).
2-86	4.40	392.1	1	0.891	CDCl ₃ δ 8.49 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 4.36 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.10 (s, 3H).
2-87	4.87	418.2	1	0.355	DMSO δ 13.24 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.3, 1H), 4.30 (d, <i>J</i> = 4.3, 4H), 3.95 (t, <i>J</i> = 6.6, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.53 (t, <i>J</i> = 6.7, 2H), 1.87 (m, 4H).
2-88	0.98	336.1	1	-	DMSO δ 9.60 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 6.8, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> = 8.1, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.6, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.79 (d, <i>J</i> = 4.3, 4H).
2-89	0.39	472.2	3	33	CDCl ₃ δ 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.5, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.5, 2H), 4.33 (m, 4H), 3.89 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.70 (m, 4H).
2-90	2.21 和 3.02	447.2	3	6	DMSO δ 12.93 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.22 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.55 (m, 4H).

[1057]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz ; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
2-91	2.69	325.1	3	3.9	DMSO δ 8.79 (s, 1H), 8.65 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.6, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.6, 3H), 7.51 (s, 1H), 4.33 (s, 4H), 3.79 (m, 4H).
2-92	3.29	325.1	3	-	DMSO δ 9.16 (d, <i>J</i> = 1.7, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 7.4, 4.8, 2H), 4.33 (s, 4H), 3.79 (m, 4H).
2-93	3.01	341.1	1	-	DMSO δ 8.78 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.29 (s, 4H), 3.77 (m, 4H).
2-94	4.37	363.1	1	0.944	DMSO δ 11.27 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 6.8, 1H), 7.45 (t, <i>J</i> = 6.0, 3H), 7.18 (t, <i>J</i> = 7.7, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.80 (m, 4H).
2-95	4.28	381.1	1	0.891	DMSO δ 11.27 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (t, <i>J</i> = 3.7, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 11.3, 8.8, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.78 (m, 4H).
2-96	3.32	375.1	1	-	DMSO δ 8.66 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 4.25 (s, 4H), 3.76 (m, 4H).
2-97	0.29	573.3	4	4.5	DMSO δ 13.21 (s, 1H), 8.60 (s, 1H),

[1058]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					8.55 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.0, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.3, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.26 (t, <i>J</i> = 6.8, 4H), 3.05 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.66 (dd, <i>J</i> = 12.0, 6.1, 2H), 1.49 (s, 4H), 1.38 (s, 9H).
2-98	3.73	587.4	1	7.2	DMSO δ 13.19 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.0, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.43 (m, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.28 (s, 4H), 2.54 (s, 4H), 1.48 (s, 4H), 1.38 (s, 10H), 1.35 (s, 4H).
2-99	3.45	545.3	1	7.9	DMSO δ 13.21 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.0, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.42 (m, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.10 (d, <i>J</i> = 10.9, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.58 (dd, <i>J</i> = 14.6, 8.4, 2H), 1.38 (s, 9H).
2-100	3.68	573.3	1	5.3	DMSO δ 13.21 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.42 (m, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.64 (t, <i>J</i> = 6.8, 2H), 2.47 (s, 2H), 1.59 (t, <i>J</i> = 6.8,

[1059]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz ; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					2H), 1.44 (s, 4H), 1.38 (s, 9H).
2-101	2.60	359.1	1	-	DMSO δ 8.70 (dd, <i>J</i> = 4.5, 1.6, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.77 (m, 4H).
2-102	3.01	359.1	1	-	DMSO δ 8.96 (d, <i>J</i> = 1.7, 1H), 8.63 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.8, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.76 (m, 4H).
2-103	4.27	397.1	1	34	DMSO δ 11.57 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.6, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 6.1, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.76 (m, 4H).
2-104	4.74	431.1	1	93	DMSO δ 11.58 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 7.2, 0.8, 1H), 4.17 (m, 4H), 3.73 (t, <i>J</i> = 4.7, 4H).
2-105	4.34	415.1	1	123	DMSO δ 11.62 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 2.7, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.3, 2H), 7.11 (m, 1H), 4.20 (s, 4H), 3.73 (t, <i>J</i> = 4.6, 4H).
2-106	4.76	449.1	1	28	DMSO δ 11.68 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.54 (dd, <i>J</i> =

[1060]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz ; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					8.9, 4.3, 1H), 7.14 (m, 1H), 4.17 (m, 4H), 3.73 (t, <i>J</i> = 4.7, 4H).
2-107	4.61	393.1	1	2.6	DMSO δ 13.13 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.36 (m, 1H), 4.18 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.59 (s, 3H).
2-108	2.43 和 2.58	508.2	1	-	DMSO δ 8.57 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.11 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.62 (d, <i>J</i> = 14.9, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.48 (m, 4H).
2-109	3.49	522.2	1	1	DMSO δ 8.57 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.2, 1H), 4.19 (s, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.16 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.54 (s, 2H).
2-110	2.96	522.2	1	-	CDCl ₃ δ 8.68 (d, <i>J</i> = 1.6, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 2.8, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 2.6, 1.8, 1H), 4.31 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.33 (s, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.75 (s, 4H).
2-111	2.39	487.3	3	0.813	DMSO δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 0.5, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.0, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.3, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.96 (s, 4H), 2.45 (s, 4H), 1.54 (s, 4H), 1.48 (s, 4H).

[1061]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz ; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
2-112	3.10	523.2	1	-	DMSO δ 8.94 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 4.15 (s, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (m, 6H), 3.06 (s, 3H), 2.82 (s, 4H), 2.51 (m, 4H).
2-113	2.95	546.2	1	-	DMSO δ 10.52 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.6, 1H), 4.20 (s, 4H), 3.76 (m, 6H), 3.55 (s, 2H), 3.16 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.65 (s, 4H).
2-114	3.15	531.2	2	-	DMSO δ 11.81 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 2.1, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 2.0, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.54 (dd, <i>J</i> = 3.4, 1.8, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.14 (t, <i>J</i> = 7.7, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (m, 4H).
2-115	3.66	565.2	2	-	DMSO δ 12.18 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.0, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.1, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.58 (s, 4H).
2-116	1.67	507.0	2	-	DMSO δ 8.34 (d, <i>J</i> = 2.2, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.4, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 8.7, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.17 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.54 (m, 4H).
2-117	0.32	445.2	3	0.851	DMSO δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 0.6, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.0, 1H),

[1062]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz ; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					7.56 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.3, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.65 (t, <i>J</i> = 6.7, 2H), 1.62 (m, 4H).
2-118	0.32 和 2.30	473.2	3	1.5	DMSO δ 8.60 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 0.6, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.1, 7.3, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.65 (t, <i>J</i> = 6.8, 2H), 1.62 (m, 6H).
2-119	3.40	323.2	2	0.093	DMSO δ 9.15 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 4.32 (m, 4H), 1.69 (m, 6H).
2-120	3.82	339.2	2	1.3	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 4.28 (s, 4H), 1.67 (s, 6H).
2-121	2.91	534.2	2	-	DMSO δ 8.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.4, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.3, 2H), 7.44 (s, 1H), 4.20 (s, 4H), 3.76 (s, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.13 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.57 (s, 4H).
2-122	3.18	548.2	2	50	DMSO δ 11.60 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 2.6, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.3, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.13 (s, 4H), 3.72 (t, <i>J</i> = 4.6, 4H), 3.69

[1063]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz ; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					(s, 2H), 3.13 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.58 (s, 4H).
2-123	3.46	548.2	2	-	DMSO δ 11.31 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.0, 1H), 7.42 (t, <i>J</i> = 2.7, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 10.3, 8.9, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.11 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.59 (s, 4H).
2-124	3.58	582.2	2	-	DMSO δ 11.66 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 2.6, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.3, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.12 (ddd, <i>J</i> = 18.3, 13.5, 8.9, 4H), 3.72 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.13 (d, <i>J</i> = 4.7, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.60 (s, 4H).
2-125	3.31	459.2	3	-	CDCl ₃ δ 9.23 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.40 (m, 4H), 3.90 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.71 (m, 4H).
2-126	2.21	472.2	3	0.776	CDCl ₃ δ 8.97 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 5.6, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 4.36 (s, 4H), 3.89 (s, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.28 (s, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.70 (s, 4H), 2.60 (s, 3H).
2-127	4.27	497.2	3	37	CDCl ₃ δ 10.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.8, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.35 (m, 4H), 3.88 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.26 (m,

[1064]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					4H), 2.76 (s, 3H), 2.69 (m, 4H).
2-128	2.71 和 2.86	523.3	2	-	CDCl ₃ δ 8.54 (d, <i>J</i> = 0.7, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 8.2, 6.9, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.38 (dd, <i>J</i> = 9.6, 6.6, 2H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.4, 2H), 2.87 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.53 (d, <i>J</i> = 6.0, 2H).
2-129	2.73 和 3.03	551.3	2	2.5	CDCl ₃ δ 8.54 (d, <i>J</i> = 0.7, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.9, 1H), 4.35 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 12.8, 6.3, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 1.69 (m, 6H).
2-130	2.57 和 2.80	487.3	2	1.4	CDCl ₃ δ 8.53 (m, 1H), 7.90 (t, <i>J</i> = 10.1, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 4.33 (m, 4H), 3.85 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.03 (m, 4H), 1.48 (m, 2H).
2-131	2.57 和 2.71	487.3	2	14	CDCl ₃ δ 10.84 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 0.8, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.9, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.35 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.55 (d, <i>J</i> = 20.1, 4H), 2.21 (s, 2H), 1.71 (t, <i>J</i> = 5.4, 4H).
2-132	2.74	320.2	2	-	DMSO δ 9.66 (s, 2H), 8.93 (s, 1H),

[1065]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz ; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					8.92 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).
2-133	4.47	419.3	3	-	DMSO δ 13.24 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.0, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.2, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.4, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.29 (s, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.27 (d, <i>J</i> = 9.8, 2H), 2.96 (dt, <i>J</i> = 17.2, 9.6, 2H), 2.82 (t, <i>J</i> = 8.7, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.63 (dd, <i>J</i> = 56.7, 6.4, 2H).
2-134	3.04	551.3	2	5.2	DMSO δ 13.20 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.3, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.58 (s, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.40 (s, 4H), 1.71 (s, 4H), 1.39 (s, 2H).
2-135	0.56	506.2	3	-	CDCl ₃ δ 8.91 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.83 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.68 (m, 4H), 2.60 (s, 3H).
2-136	3.43 和 3.85	493.2	3	-	CDCl ₃ δ 9.23 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 4.32 (m, 4H), 3.87 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.71 (m, 4H).

[1066]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
2-137	5.00	393.2	2	0.676	DMSO δ 13.15 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 26.6, 4.9 Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 4.34 (s, 6H), 3.83 (s, 4H), 1.35 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H).
2-138	3.99	370.2	2	0.012	CDCl ₃ δ 8.78 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.40 (s, 6H), 3.87 (s, 4H), 1.40 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
2-139	2.75 和 2.89	449.3	2	-	DMSO δ 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 3.33 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.70 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H).
2-140	4.60	436.2	2	-	DMSO δ 13.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.83 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 1.80 (m, 2H).
2-141	3.94 和 4.24	435.3	3	0.065	DMSO δ 13.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 3.41 (dd, <i>J</i> = 12.7, 6.1 Hz, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.24 (s, 6H).
2-142	2.90	477.3	2	0.038	DMSO δ 13.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H),

[1067]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz ; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					8.56 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 4.34 (s, 4H), 3.84 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 3.43 (dd, <i>J</i> = 12.1, 6.7 Hz, 2H), 2.45 (m, 6H).
2-143	3.05	393.2	3	-	DMSO δ 8.83 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.00 (m, 1H), 4.22 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.30 (s, 3H).
2-144	4.33	498.3	2	-	DMSO δ 13.15 (s, 1H), 8.54 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 7.29 (m, 5H), 5.45 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.32 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 4.19 (m, 4H), 3.74 (m, 6H).
2-145	2.91	537.3	2	3	DMSO δ 13.20 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.59 (m, 6H), 2.98 (s, 3H), 2.40 (s, 4H), 1.72 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H).
2-146	3.24	397.2	2	0.295	DMSO δ 9.16 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 8.43 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 4.33 (s, 4H), 3.81 (s, 4H), 3.39 (m, 4H), 3.25

[1068]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz ; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					(s, 3H), 1.78 (m, 2H).
2-147	0.38 和 1.62	396.2	3	0.832	DMSO δ 9.16 (dd, <i>J</i> = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.33 (q, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.50 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 4.8, 0.6 Hz, 1H), 4.33 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.39 (dd, <i>J</i> = 13.2, 6.7 Hz, 2H), 2.42 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H).
2-148	3.04	383.2	2	0.617	DMSO δ 9.16 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.41 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.33 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 3.28 (s, 3H).
2-149	3.08	565.3	2	1.3	DMSO δ 13.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 7.1, 0.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 4.28 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.08 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.50 (s, 4H), 1.49 (s, 8H).
2-150	2.97	537.3	2	2.8	DMSO δ 13.21 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 7.1, 0.5 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.80 (m, 6H), 3.13 (s, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.82 (s,

[1069]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					3H), 1.77 (m, 4H).
2-151	5.73	530.2	3	-	DMSO δ 11.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.41 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.57 (m, 4H).
2-152	0.32	472.2	3	0.468	CDCl ₃ δ 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.82 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.67 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).
2-153	3.07	502.2	2	2.4	CDCl ₃ δ 8.12 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.68 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).
2-154	3.04	383.2	2	0.166	DMSO δ 9.16 (d, <i>J</i> = 1.7, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6, 1H), 8.41 (t, <i>J</i> = 5.0, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.8, 1H), 4.33 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.48 (s, 4H), 3.28 (s, 3H).
2-155	3.08	548.2	2	-	DMSO δ 13.23 (s, 1H), 8.49 (t, <i>J</i> = 5.9, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 7.37 – 7.20 (m, 5H), 7.16 (d, <i>J</i> = 6.8, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 3.9, 2H), 5.48

[1070]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz ; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					(s, 2H), 4.29 (d, <i>J</i> = 5.9, 2H), 4.22 (s, 4H), 3.81 – 3.69 (m, 4H), 3.65 (s, 2H).
2-156	4.98	488.3	2	-	CDCl ₃ δ 8.53 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 – 7.34 (m, 3H), 4.89 (s, 1H), 4.36 (m, 4H), 4.12 (m, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.16 (m, 6H).
2-157	3.93	449.2	2	0.776	DMSO δ 13.23 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.80 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 6.8, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.85 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 1.82 (s, 3H).
2-158	2.75	410.2	2	2.3	DMSO δ 9.17 (d, <i>J</i> = 1.6, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (m, 2H), 8.32 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 7.7, 5.1, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.33 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 1.80 (s, 3H).
2-159	0.37	438.2	3	0.398	DMSO δ 9.16 (d, <i>J</i> = 1.6, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.6, 1H), 8.28 (m, 3H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.2, 1H), 4.33 (s, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.45 (m, 4H).
2-160	0.37	426.2	3	-	DMSO δ 8.79 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.89 (s, 2H),

[1071]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), J(Hz))
					4.31 (s, 4H), 3.81 (s, 4H), 2.35 (s, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.69 (m, 2H), 1.23 (s, 2H).
2-161	3.73	413.1	2	-	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.29 (s, 4H), 3.79 (s, 4H), 3.38 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 1.75 (m, 2H).
2-162	0.39 和 2.74	412.3	3	-	DMSO δ 8.79 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.30 (s, 4H), 3.80 (s, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.20 (s, 6H).
2-163	5.57	399.2	3	-	DMSO δ 8.78 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.29 (m, 4H), 4.80 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 3.27 (s, 3H).
2-164	0.37 和 2.85	454.3	3	0.011	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.29 (s, 4H), 3.79 (s, 4H), 3.59 (s, 4H), 3.49 (m, 2H), 2.43 (m, 6H).
2-165	0.38	488.3	3	-	DMSO δ 8.81 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.16 (s, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.44 (m, 7H).
2-166	2.48	304.1	2	1.8	DMSO δ 9.14 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 8.80 (s, 4H), 7.98 (s, 1H), 6.96 (s, 2H),

[1072]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					2.50 (s, 3H).
2-167	3.49	536.2	2	-	CDCl ₃ δ 8.10 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.24 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.71 (m, 4H), 2.23 (s, 2H).
2-168	3.21	327.2	2	26	DMSO δ 13.31 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.81 (m, 4H), 8.67 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.52 (m, 1H), 2.53 (s, 3H).
2-169	0.33 和 3.07	514.3	3	0.11	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.22 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.32 (s, 4H), 3.04 (s, 4H), 2.81 (s, 3H), 1.74 (m, 4H).
2-170	2.14	500.3	2	-	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.22 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.96 (dd, <i>J</i> = 9.9, 3.8, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.59 (m, 2H).
2-171	4.13	338.2	2	0.05	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.19 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 0.91

[1073]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					(m, 2H), 0.79 (m, 2H).
2-172	4.72	366.2	2	0.032	DMSO δ 8.79 (s, 2H), 8.47 (d, <i>J</i> = 0.8, 1H), 8.44 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.23 (m, 4H), 3.78 (m, 4H).
2-173	0.33 和 2.59	506.2	3	-	CDCl ₃ δ 8.54 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 4.2, 1H), 4.25 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 2.79 (s, 7H), 2.32 (s, 3H).
2-174	3.11	298.2	2	0.191	DMSO δ 8.78 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 1.0, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 1.0, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.26 (m, 4H), 3.76 (m, 4H).
2-175	0.32 和 2.40	397.2	3	0.083	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.22 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.57 (m, 6H), 2.44 (m, 4H).
2-176	4.29	405.2	3	-	DMSO δ 8.75 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 6.4, 2H), 7.58 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 4.21 (d, <i>J</i> = 4.4, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.76 (m, 4H).
2-177	3.45	356.2	2	-	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.76 (s, 4H), 1.48 (s, 6H).
2-178	2.72	553.2	2	-	DMSO δ 8.81 (s, 2H), 8.04 (s, 1H),

[1074]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					6.82 (s, 2H), 4.18 (s, 4H), 3.71 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.48 (d, <i>J</i> = 4.7, 4H).
2-179	3.76	460.2	2	-	DMSO δ 8.88 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.25 (s, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.39 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 2.99 (s, 3H).
2-180	0.32 和 3.18	499.2	3	-	DMSO δ 8.74 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 4.44 (s, 4H), 3.77 (s, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (s, 4H).
2-181	3.17	312.2	2	0.11	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.21 (s, 4H), 3.75 (s, 4H), 2.33 (s, 3H).
2-182	5.08	519.2	2	0.245	DMSO δ 13.24 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.6, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.1, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.2, 1H), 4.33 (s, 4H), 4.05 (m, 6H), 3.83 (m, 4H), 2.91 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.1, 3H).
2-183	3.45	576.2	2	0.17	DMSO δ 13.22 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.1, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.3, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.82 (m, 4H), 3.71 (s,

[1075]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					2H), 3.11 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.58 (m, 4H).
2-184	3.05	355.2	2	-	DMSO δ 8.64 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.16 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 2.68 (d, <i>J</i> = 3.9, 3H).
2-185	4.10	346.2	2	-	DMSO δ 8.62 (s, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 0.8, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.17 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 2.38 (d, <i>J</i> = 0.5, 3H).
2-186	4.15	422.2	2	0.066	DMSO δ 13.17 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.2, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.2, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.2, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.42 (m, 4H), 3.21 (s, 4H).
2-187	4.02	337.2	2	-	DMSO δ 8.74 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 4.43 (s, 4H), 3.76 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).
2-188	4.03	496.2	2	0.003	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.5, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.28 (s, 4H), 4.04 (m, 5H), 3.79 (m, 4H), 2.87 (s, 2H), 1.78 (d, <i>J</i> = 9.9, 2H), 1.57 (dt, <i>J</i> = 12.2, 8.4, 2H), 1.19 (t, <i>J</i> = 7.1, 3H).

[1076]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
2-189	3.39	389.2	2	-	DMSO δ 8.65 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 4.26 (s, 4H), 3.78 (m, 4H), 2.83 (d, <i>J</i> = 4.8, 3H).
2-190	3.11	311.2	2	-	CDCl ₃ δ 8.83 (d, <i>J</i> = 1.8, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 11.4, 3.4, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.67 (t, <i>J</i> = 11.5, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.90 (m, 2H).
2-191	3.53	425.2	2	0.013	DMSO δ 8.71 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.22 (m, 4H), 3.96 (s, 1H), 3.83 (d, <i>J</i> = 11.1, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.33 (m, 2H), 1.66 (m, 4H).
2-192	3.40	439.2	2	0.01	DMSO δ 8.70 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.5, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.50 (d, <i>J</i> = 4.4, 1H), 4.20 (s, 4H), 3.72 (m, 4H), 3.33 (m, 1H), 1.75 (m, 4H), 1.42 (m, 2H), 1.18 (m, 2H).
2-193	4.64	510.3	2	-	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.24 (m, 4H), 4.02 (m, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).
2-194	3.77	433.3	2	-	DMSO δ 8.66 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 4.25 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 3.28

[1077]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					(s, 3H).
2-195	4.52	382.2	2	-	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.23 (m, 4H), 3.92 (d, <i>J</i> = 9.5, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.46 (t, <i>J</i> = 10.8, 2H), 2.93 (m, 1H), 1.91 (d, <i>J</i> = 12.5, 2H), 1.69 (m, 2H).
2-196	2.58	473.2	2	0.021	DMSO δ 9.20 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.56 (m, 4H).
2-197	2.96	497.2	2	-	DMSO δ 13.13 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.6, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.5, 1H), 4.28 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.57 (s, 4H).
2-198	0.37	487.2	2	-	DMSO δ 8.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 4.22 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (m, 4H), 2.11 (s, 3H).
2-199	0.37 和 2.47	488.2	2	-	DMSO δ 8.82 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.31 (q, <i>J</i> = 4.9, 1H), 4.23 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.66 (s, 2H),

[1078]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					3.10 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.84 (d, <i>J</i> = 4.8, 3H), 2.53 (m, 4H).
2-200	0.36 和 1.99	488.2	2	0.032	DMSO δ 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 4.17 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.55 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).
2-201	0.35 和 2.88	483.2	2	3.3	DMSO δ 9.33 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.2, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.2, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.28 (s, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (m, 4H).
2-202	0.36 和 2.75	542.2	2	-	DMSO δ 8.56 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 4.16 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.52 (m, 4H).
2-203	0.36	473.2	2	-	DMSO δ 8.55 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 5.4, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 6.9, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.26 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (m, 4H).
2-204	0.35	488.2	2	10	DMSO δ 9.11 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.7, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 5.8, 1H), 4.21 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.12

[1079]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					(m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (m, 4H).
2-205	0.36 和 2.23	491.2	2	-	DMSO δ 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 12.7, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.23 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.52 (m, 4H).
2-206	3.20	517.2	2	3.7	DMSO δ 9.16 (d, <i>J</i> = 1.4, 1H), 8.44 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.2, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.2, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.22 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (m, 4H).
2-207	2.72 和 2.85	522.2	2	0.011	DMSO δ 8.70 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.19 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.83 (d, <i>J</i> = 6.3, 3H), 2.56 (m, 4H).
2-208	0.36 和 2.32	522.2	2	-	DMSO δ 8.15 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.15 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.57 (m, 4H), 2.19 (s, 3H).
2-209	2.96 和 3.09	576.2	2	-	DMSO δ 8.56 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 4.14 (m, 4H), 3.72 (m, 6H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.54 (m, 4H).

[1080]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
2-210	0.37 和 1.70	507.2	2	-	DMSO δ 7.98 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.20 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.53 (m, 4H).
2-211	0.36	522.2	2	-	DMSO δ 8.53 (d, <i>J</i> = 5.8, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 5.9, 1H), 4.14 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (m, 6H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.57 (m, 4H).
2-212	2.85	507.2	2	-	MeOD δ 9.13 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.85 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.5, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.71 (m, 4H).
2-213	3.24	531.2	2	-	MeOD δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.2, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.83 (m, 6H), 3.27 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.68 (m, 4H).
2-214	4.16	384.2	2	-	DMSO δ 8.91 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.32 (m, 6H), 3.78 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.1, 3H).
2-215	0.35	413.2	2	-	DMSO δ 8.90 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 4.28 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 3.28

[1081]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz ; δ (ppm), J(Hz))
					(s, 3H), 2.75 (s, 3H).
2-216	3.76	433.2	2	-	DMSO δ 8.91 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.29 (s, 4H), 3.79 (s, 4H), 3.45 (m, 4H), 3.25 (s, 3H).
2-217	4.79	355.2	3	-	DMSO δ 8.90 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.28 (s, 4H), 3.77 (m, 4H), 2.74 (s, 3H).
2-218	3.53 和 3.76	524.3	2	0.028	DMSO δ 8.75 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.36 (s, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.15 (d, $J = 5.8$, 6H).
2-219	0.39	502.2	3	0.003	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.02 (s, 2H), 3.76 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 5.8$, 6H).
2-220	0.43	488.2	3	0.013	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.23 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.18 (m, 4H), 3.04 (q, $J = 7.4$, 2H), 2.51 (m, 4H), 1.20 (t, $J = 7.4$, 3H).
2-221	3.73 和	516.3	3	0.011	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.41 (s, 1H),

[1082]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
	4.03				7.76 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.22 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.88 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.11 (m, 1H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.5, 6H).
2-222	4.07	445.1	3	0.082	DMSO δ 8.57 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.56 (m, 4H), 2.89 (m, 4H), 2.76 (m, 4H).
2-223	2.74	342.2	2	-	DMSO δ 8.80 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.83 (t, <i>J</i> = 5.2, 1H), 4.07 (d, <i>J</i> = 11.5, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 8.9, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.59 (m, 3H), 3.36 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).
2-224	3.60	384.2	2	25.4	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.32 (s, 3H).
2-225	4.23	536.3	3	-	DMSO δ 8.74 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.70 (m, 6H), 6.82 (s, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.74 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.90 (s, 4H), 2.50 (m, 4H).
2-226	0.36	396.3	4	0.077	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.40 (s, 1H),

[1083]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					7.72 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.22 (s, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.69 (m, 4H), 2.37 (m, 4H).
2-227	3.58	370.2	2	6.09	CDCl ₃ δ 8.74 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.53 (d, <i>J</i> = 11.7, 1H), 4.05 (t, <i>J</i> = 12.2, 1H), 3.95 (dd, <i>J</i> = 11.8, 3.7, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).
2-228	0.35 和 2.84	500.4	3	0.108	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.21 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.19 (dd, <i>J</i> = 10.7, 2.3, 2H), 2.96 (d, <i>J</i> = 10.0, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.66 (q, <i>J</i> = 6.1, 2H).
2-229	0.35 和 0.87	411.3	3	0.114	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.52 (d, <i>J</i> = 4.1, 1H), 4.22 (s, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.42 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.10 (t, <i>J</i> = 9.7, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.40 (m, 2H).
2-230	0.34	481.4	3	0.034	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.23 (s, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.43 (m, 4H), 2.16 (s, 6H).

[1084]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz ; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
2-231	0.34	510.4	3	0.085	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 5.34 (q, <i>J</i> = 6.8, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.45 (m, 4H), 2.49 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.7, 3H).
2-232	0.42 和 3.03	524.2 和 424.2	2	-	MeOD δ 8.80 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 4.31 (s, 4H), 3.85 (s, 4H), 3.40 (s, 4H), 2.52 (s, 4H), 1.54 (s, 6H), 1.42 (s, 9H).
2-233	2.40 和 2.87	502.2	3	-	DMSO δ 8.80 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 4.25 (m, 4H), 3.79 (m, 6H), 3.59 (s, 3H), 2.87 (m, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.54 (m, 2H).
2-234	0.39	468.2	3	-	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.85 (d, <i>J</i> = 7.0, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.23 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.44 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.5, 3H).
2-235	0.41 和 2.71	488.2	3	-	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.23 (m, 4H), 3.78 (m, 6H), 3.34 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.73 (m, 4H), 1.79 (m, 2H).
2-236	0.41	424.2	3	-	MeOD δ 8.71 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.75 (m,

[1085]

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), <i>J</i> (Hz))
					4H), 3.21 (s, 2H), 2.73 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 1.39 (s, 6H).
2-237	4.70	407.1	5	-	DMSO δ 13.29 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 4.42 (q, <i>J</i> = 7.1, 2H), 4.28 (m, 4H), 3.82 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 1.40 (t, <i>J</i> = 7.1, 3H).
2-238	4.07	379.1	5	-	
2-239	3.92	349.1	5	-	
2-240	3.65	423.2	5	-	
2-241	4.34	486.3	5	-	
2-242	0.40 和 3.01	502.3	3	0.016	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.25 (s, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.54 (m, 4H), 1.47 (s, 6H).
2-243	2.97	555.1	2	-	DMSO δ 8.89 (d, <i>J</i> = 10.8, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.7, 2H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.5, 6.5, 4H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.9, 2H), 4.27 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.49 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.31 (m, 4H), 2.19 (s, 3H).
2-244	4.58	473.4	2	0.144	DMSO δ 9.22 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.6, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.7, 2H), 7.57 (m, 5H), 7.41 (s, 1H), 4.24 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 2.50

化合物 编号	R _t	[M+1] ⁺	方法	PI3K α IC50 (μ M)	¹ H NMR (300 MHz; δ (ppm), J(Hz))
					(s, 3H).
[1086] 2-245	5.33	487.3	2	-	DMSO δ 9.14 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.7$, 2H), 7.90 (d, $J = 8.7$, 2H), 7.58 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).

[1087] 表 5. 一些有代表性的实施例化合物的 AKT 磷酸化抑制作用的 IC₅₀ (μ M), 其是在上述的细胞测定程序中测试的。

化合物编号	p-AKT 细胞	化合物编号	p-AKT 细胞
2-01	0.132	2-171	0.379
2-10	0.048	2-172	0.149
2-13	0.714	2-175	0.469
2-16	0.503	2-186	0.281
2-17	0.391	2-188	0.060
2-50	0.008	2-191	0.034
2-66	0.014	2-192	0.070
2-67	0.198	2-196	0.134
2-74	0.037	2-219	0.244
2-75	0.077	2-220	0.098
2-79	0.042	2-221	0.135
2-119	0.087	2-222	0.095
2-142	0.116		

[1089]

化合物编号	p-AKT 细胞	化合物编号	p-AKT 细胞
2-154	1.05		
2-164	0.034		