



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105793262 B

(45)授权公告日 2019.09.03

(21)申请号 201480065650.2

C07D 471/04(2006.01)

(22)申请日 2014.10.03

A61K 31/535(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 31/519(2006.01)

申请公布号 CN 105793262 A

A61K 31/437(2006.01)

(43)申请公布日 2016.07.20

A61P 3/10(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(30)优先权数据

1317545.0 2013.10.03 GB

(56)对比文件

WO 2006/099972 A1,2006.09.28,

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

CN 102584830 A,2012.07.18,

2016.05.31

WO 2010/017047 A1,2010.02.11,

CN 101389338 A,2009.03.18,

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/SG2014/000468 2014.10.03

ChemSpider 和GVK BIO.提供的化学品目
录.《数据库REGISTRY(在线)》.2011,CAS登记号

1348255-19-5 1026243-19-5.

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/050505 EN 2015.04.09

Bimbisar Desai, et al.,.Rapid

(73)专利权人 新加坡科技研究局

Discovery of a Novel Series of Abl Kinase

地址 新加坡新加坡

Inhibitors by Application of an

Integrated Microfluidic Synthesis and

(72)发明人 K·纳可罗 L·R·契纳曼年尼

Screening Platform.《J. Med. Chem.》.2013,

(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有

第56卷第3033-3047页.

限公司 11270

审查员 刘辰

代理人 康艳青 姚开丽

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

权利要求书24页 说明书137页 附图1页

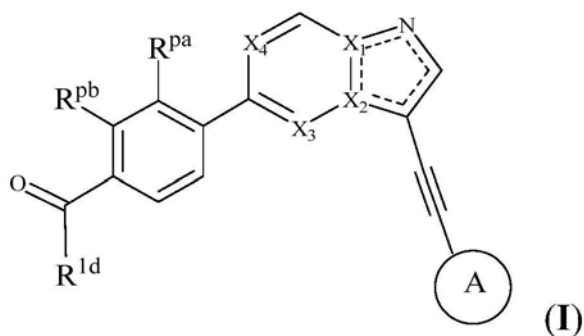
(54)发明名称

二环炔衍生物及其用途

(57)摘要

本发明涉及充当MAP激酶相互作用激酶 MNK2a、MNK2b、MNK1a和MNK1b的抑制剂的某些化合物(例如,咪唑并吡嗪、咪唑并吡啶、咪唑并哒嗪和咪唑并嘧啶化合物)。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物,并且涉及所述化合物用于预防和治疗疾病(例如,增殖性疾病(例如,癌症)、炎症性疾病、自身免疫性疾病、代谢疾病和神经变性疾病(例如孤独症、孤独症谱系障碍、阿尔茨海默氏病))的用途,以及治疗这些疾病的方法。

1. 一种式 (I) 化合物:



或其药学上可接受的盐,

其中

X_1 和 X_2 独立地为N或C;

X_3 和 X_4 独立地为N或 CR^2 ;

条件是 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中的至少两个是N;

-----是单键或双键,只要化合价允许;

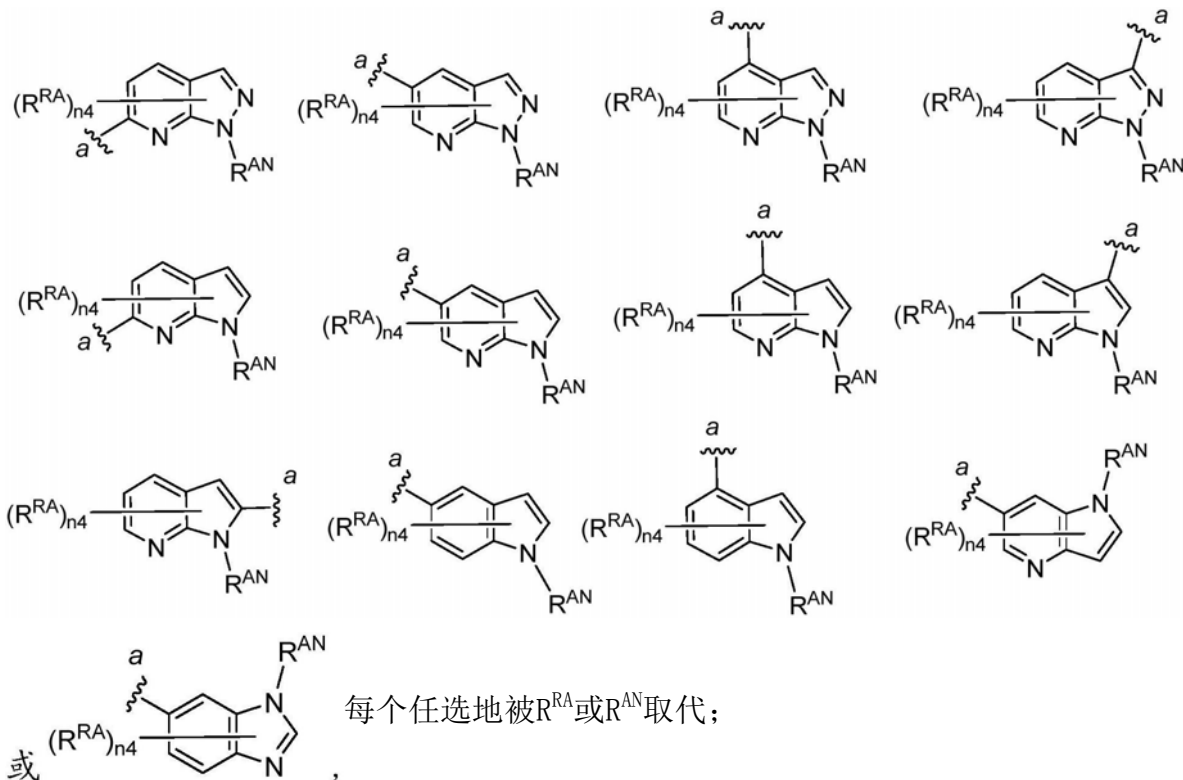
R^{pa} 是氢或卤素;

R^{pb} 独立地为氢、卤素或 C_{1-6} 烷基;

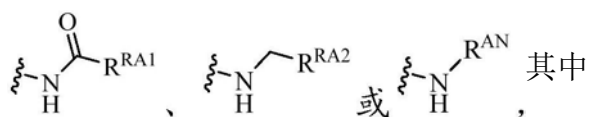
R^{ld} 是任选地被卤素或 C_{1-6} 烷基取代的哌嗪基、或任选地被 C_{1-6} 烷基取代的吗啉基;

R^2 的每个实例独立地为氢;

环A是任选地被1-5个 R^{RA} 取代的苯基、任选地被1-2个 R^{RA} 取代的噻唑基、任选地被1-2个 R^{RA} 取代的咪唑基、任选地被1-4个 R^{RA} 取代的吡啶基、



R^{RA} 的每个实例独立地为氢、卤素、任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)$ (任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基)、 $-CN$ 、 $-OR^{AO}$ 、 $-N(R^{AN})_2$ 、苯基、 $-OPh$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、或式



R^{RA1}独立地为任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基、甲基氨基、苯基、o-CH₃-Ph、m-CH₃-Ph、p-CH₃-Ph、o-Cl-Ph、m-Cl-Ph、p-Cl-Ph、o-Cl-m-CF₃-Ph或吡啶基；并且

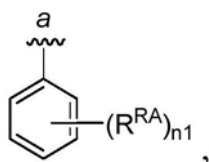
R^{RA2}的每个实例独立地为任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基、苯基、o-CH₃-Ph、m-CH₃-Ph、p-CH₃-Ph、o-Cl-Ph、m-Cl-Ph或p-Cl-Ph；

R^{A0}的每个实例独立地为氢或C₁₋₆烷基;

R^{AN}的每个实例独立地为氢、任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基、-C(=O) (任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基)、任选地被C₁₋₆烷基取代的具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子的5-6元杂芳基；

n4的每个实例独立地为1至5的整数,包括1和5。

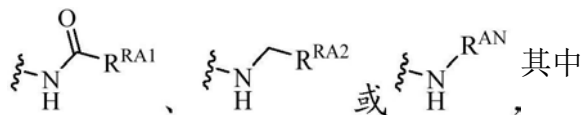
2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中环A具有下式:



其中

a表示与快的连接点;

R^{RA}的每个实例独立地为氢、卤素、任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基、-C(=O) (任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基)、-CN、-OR^{AO}、-N(R^{AN})₂、-OPh、-C(=O)NH₂、-NHSO₂CH₃、或式



R^{RA1}独立地为任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基、甲基氨基、苯基、o-CH₃-Ph、m-CH₃-Ph、p-CH₃-Ph、o-Cl-Ph、m-Cl-Ph、p-Cl-Ph、o-Cl-m-CF₃-Ph或吡啶基；并且

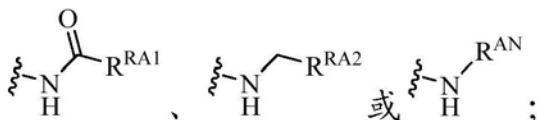
R^{RA2}的每个实例独立地为任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基、苯基、o-CH₃-Ph、m-CH₃-Ph、p-CH₃-Ph、o-Cl-Ph、m-Cl-Ph或p-Cl-Ph；

R^{A0}的每个实例独立地为氢或C₁₋₆烷基:

R^{AN}的每个实例独立地为氢、任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基、-C(=O) (任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基)、任选地被C₁₋₆烷基取代的具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子的5-6元杂芳基;并且

n1是1到5的整数,包括1和5。

3. 根据权利要求2所述的化合物, 其中 R^{RA} 是下式中的一种:



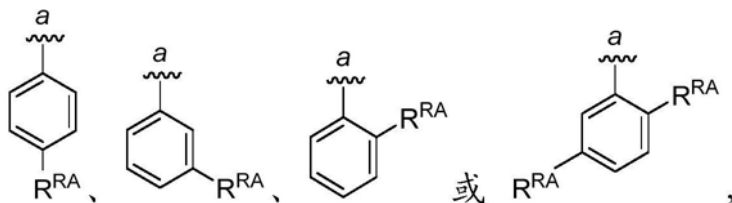
其中

R^{RA1}独立地为任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基、甲基氨基、苯基、o-CH₃-Ph、m-CH₃-Ph、p-CH₃-Ph、o-Cl-Ph、m-Cl-Ph、p-Cl-Ph、o-Cl-m-CF₃-Ph或吡啶基；并且

R^{A2} 的每个实例独立地为任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、苯基、*o*-CH₃-Ph、*m*-CH₃-Ph、*p*-CH₃-Ph、*o*-Cl-Ph、*m*-Cl-Ph或*p*-Cl-Ph；并且

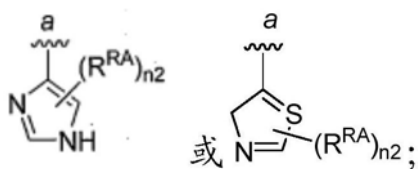
R^{AN} 的每个实例独立地为氢、任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、-C(=O) (任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基)、任选地被 C_{1-6} 烷基取代的具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子的5-6元杂芳基。

4. 根据权利要求2所述的化合物，其中环A是下式中的一种：



其中 R^{RA} 的每个实例独立地为氢、-CN、-CH₃、-OCH₃、-NHAc、-NHC(=O)Ph、-NHSO₂CH₃、-C(=O)NH₂。

5. 根据权利要求1所述的化合物，其中环A是下式中的一种：



其中

a表示与炔的连接点；

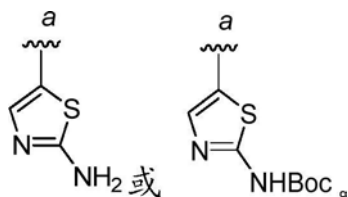
R^{RA} 的每个实例独立地为氢、卤素、任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、或-C(=O) (任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基)；

R^{A0} 的每个实例独立地为氢或者 C_{1-6} 烷基；并且

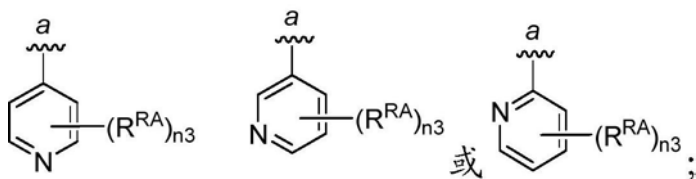
R^{AN} 的每个实例独立地为氢、任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、-C(=O) (任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基)、任选地被 C_{1-6} 烷基取代的具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子的5-6元杂芳基；并且

n_2 的每个实例独立地为1或2的整数。

6. 根据权利要求5所述的化合物，其中环A具有下式：



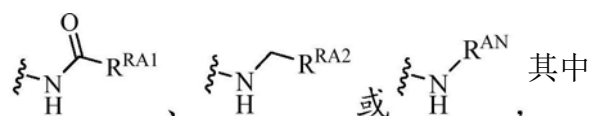
7. 根据权利要求1所述的化合物，其中环A是下式中的一种：



其中

a表示与炔的连接点；

R^{RA} 的每个实例独立地为氢、卤素、任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)$ (任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基)、 $-N(R^{AN})_2$ 、苯基、 $-OPh$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、或式



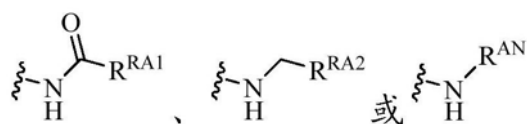
R^{RA1} 独立地为任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、甲基氨甲基、苯基、 $o\text{-CH}_3\text{-Ph}$ 、 $m\text{-CH}_3\text{-Ph}$ 、 $p\text{-CH}_3\text{-Ph}$ 、 $o\text{-Cl-Ph}$ 、 $m\text{-Cl-Ph}$ 、 $p\text{-Cl-Ph}$ 、 $o\text{-Cl-m-CF}_3\text{-Ph}$ 或吡啶基；并且

R^{RA2} 的每个实例独立地为任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、苯基、 $o\text{-CH}_3\text{-Ph}$ 、 $m\text{-CH}_3\text{-Ph}$ 、 $p\text{-CH}_3\text{-Ph}$ 、 $o\text{-Cl-Ph}$ 、 $m\text{-Cl-Ph}$ 或 $p\text{-Cl-Ph}$ ；

R^{AN} 的每个实例独立地为氢、任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)$ (任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基)、任选地被 C_{1-6} 烷基取代的具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子的5-6元杂芳基；并且

n_3 的每个实例独立地为1到4的整数，包括1和4。

8. 根据权利要求7所述的化合物，其中 R^{RA} 是下式中的一种：



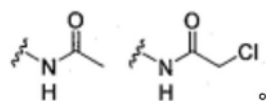
其中

R^{RA1} 独立地为任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、甲基氨甲基、苯基、 $o\text{-CH}_3\text{-Ph}$ 、 $m\text{-CH}_3\text{-Ph}$ 、 $p\text{-CH}_3\text{-Ph}$ 、 $o\text{-Cl-Ph}$ 、 $m\text{-Cl-Ph}$ 、 $p\text{-Cl-Ph}$ 、 $o\text{-Cl-m-CF}_3\text{-Ph}$ 或吡啶基；并且

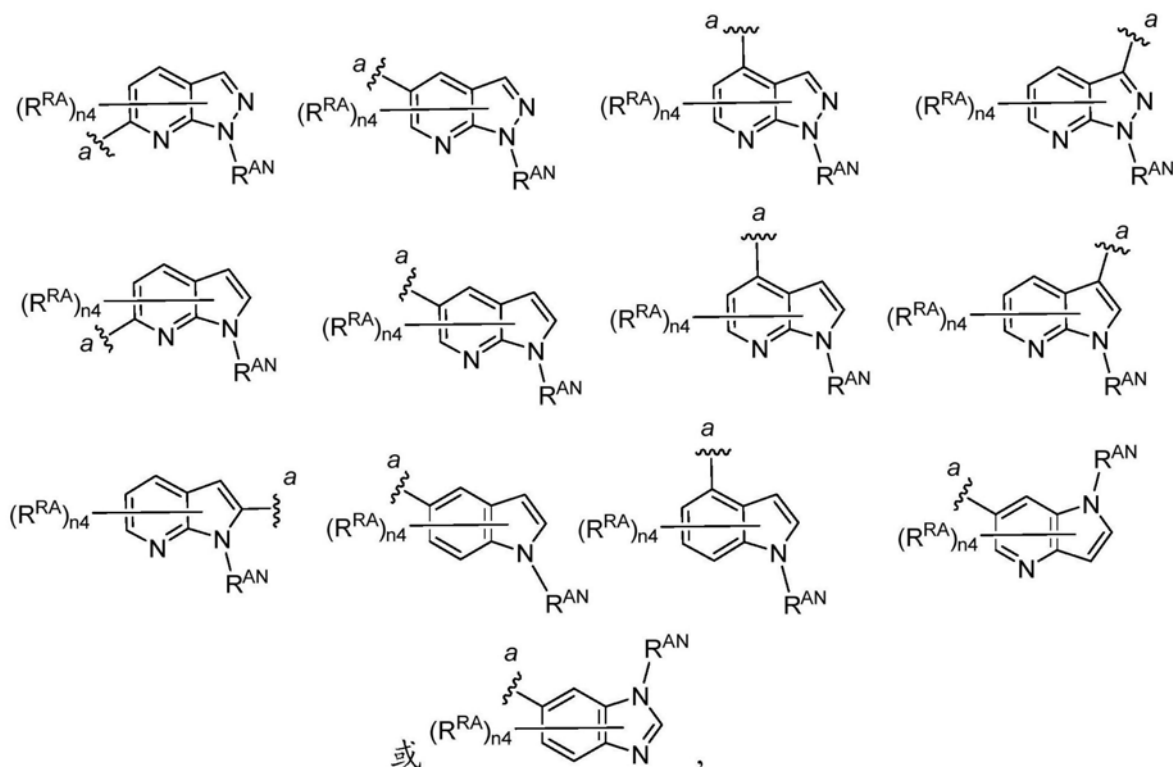
R^{RA2} 的每个实例独立地为任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、苯基、 $o\text{-CH}_3\text{-Ph}$ 、 $m\text{-CH}_3\text{-Ph}$ 、 $p\text{-CH}_3\text{-Ph}$ 、 $o\text{-Cl-Ph}$ 、 $m\text{-Cl-Ph}$ 或 $p\text{-Cl-Ph}$ ；并且

R^{AN} 的每个实例独立地为氢、任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)$ (任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基)、任选地被 C_{1-6} 烷基取代的具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子的5-6元杂芳基。

9. 根据权利要求7或8所述的化合物，其中 R^{RA} 是下式中的一种：氢、 $-Ph$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OPh$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、

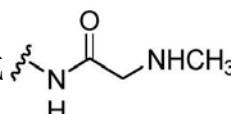
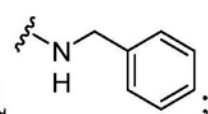


10. 根据权利要求1所述的化合物，其中环A是下式中的一种：



其中

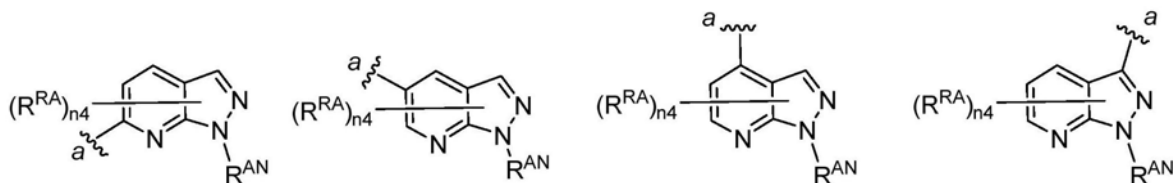
a表示与炔的连接点；

R^{RA} 的每个实例独立地为氢、卤素、任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-C(=O)$ (任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基)、 $-N(R^{AN})_2$ 、或式  或  ；

R^{AN} 的每个实例独立地为氢、任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)$ (任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基)、任选地被 C_{1-6} 烷基取代的具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子的5-6元杂芳基；并且

n_4 的每个实例独立地为1到5的整数，包括1和5。

11. 根据权利要求10所述的化合物，其中环A是下式中的一种：

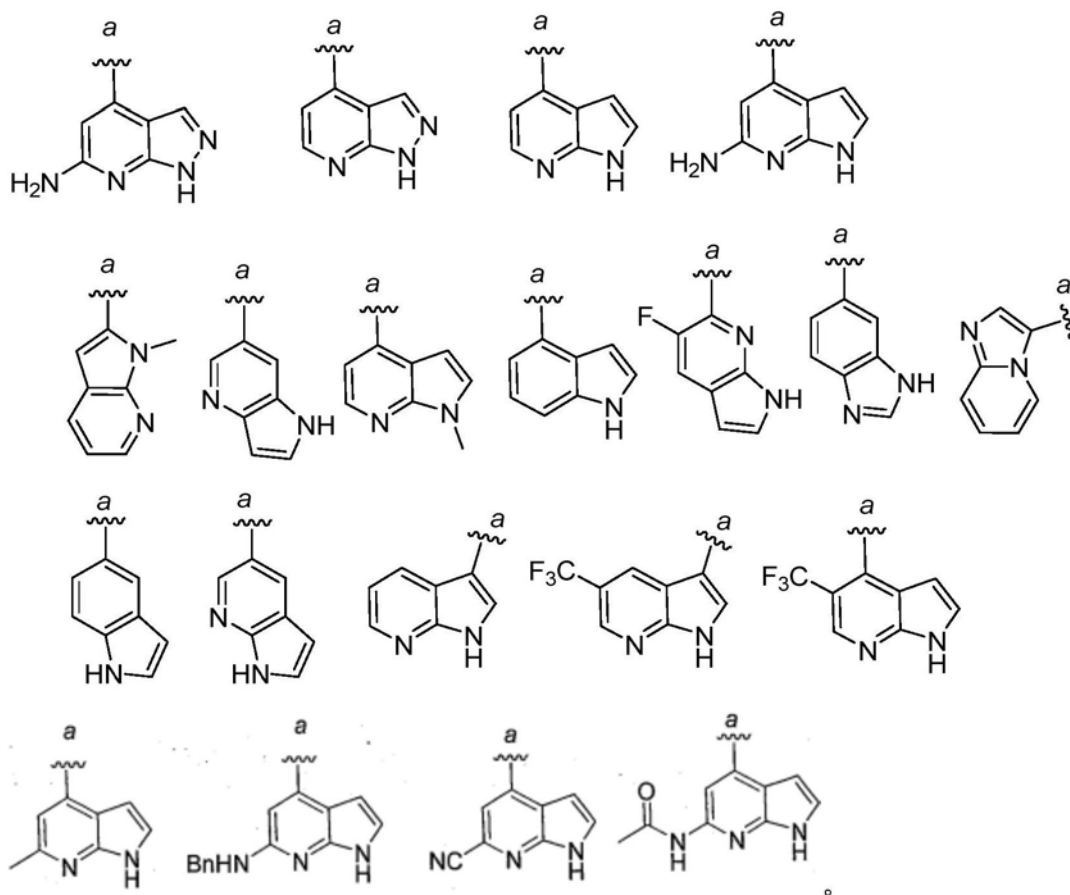


其中

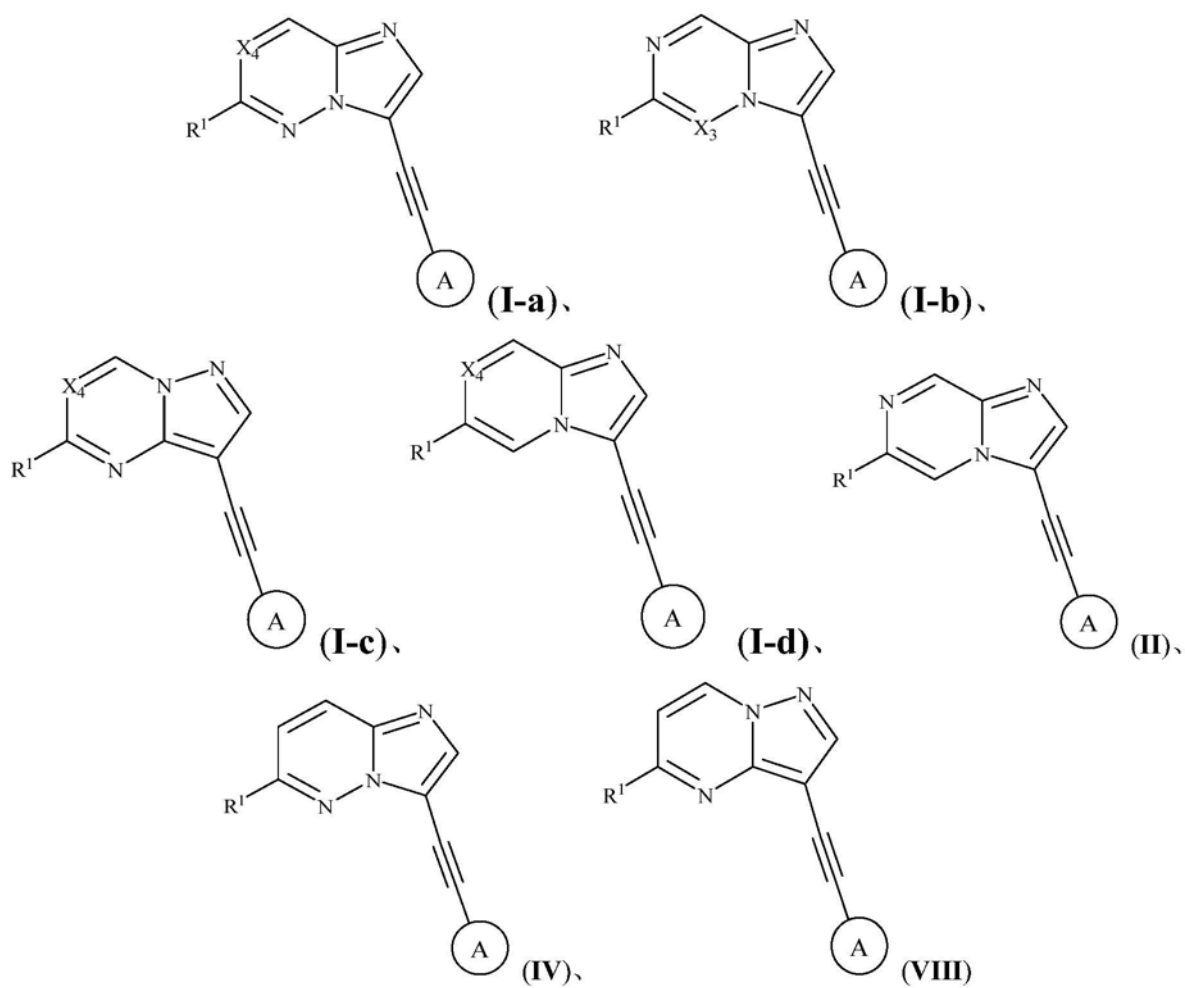
R^{RA} 是 CN 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-NHAc$ 或 $-NH_2$ ；并且

n_4 的每个实例是1。

12. 根据权利要求10所述的化合物，其中环A是下式中的一种：

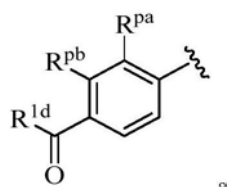


13. 根据权利要求1所述的化合物,其具有下式中的一种:

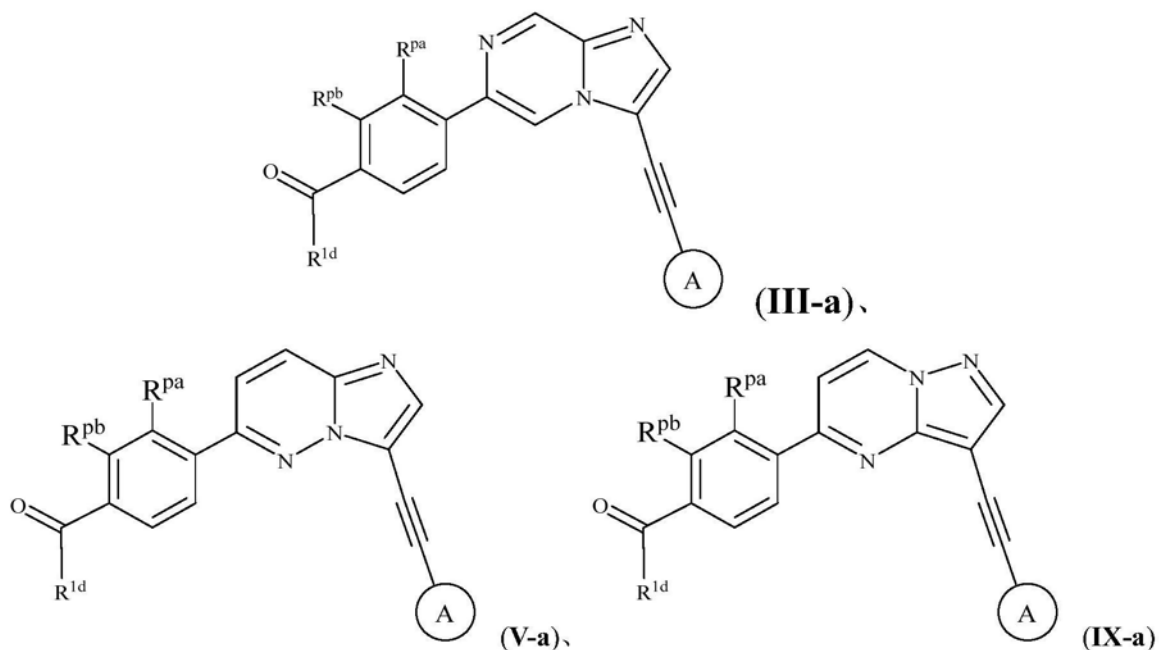


或其药学上可接受的盐；

其中 R^1 具有下式：



14. 根据权利要求13所述的化合物,所述化合物具有下式中的一种：



或其药学上可接受的盐，

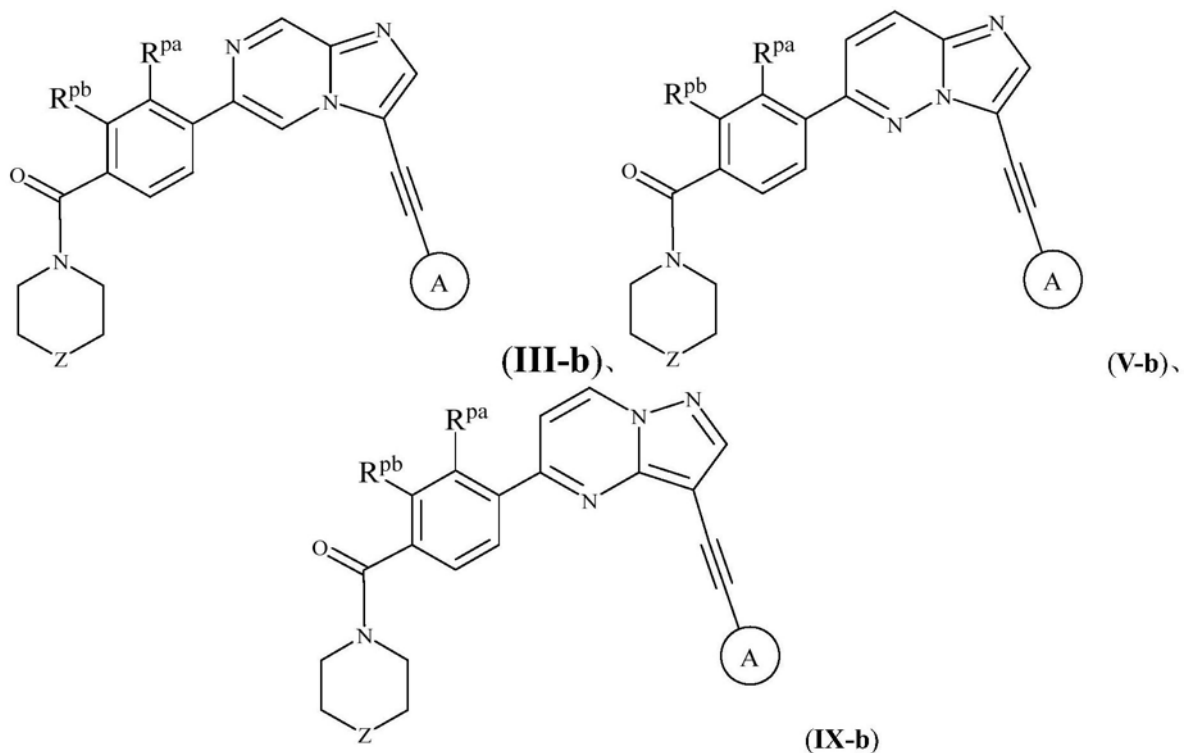
其中

R^{pa} 是氢或卤素；

R^{pb} 独立地为氢、卤素或 C_{1-6} 烷基；并且

R^{ld} 是任选地被卤素或 C_{1-6} 烷基取代的哌嗪基、或任选地被 C_{1-6} 烷基取代的吗啉基。

15. 根据权利要求13所述的化合物，所述化合物具有下式中的一种：



或其药学上可接受的盐，

其中

Z是-O-或- NR^{NZ} -；

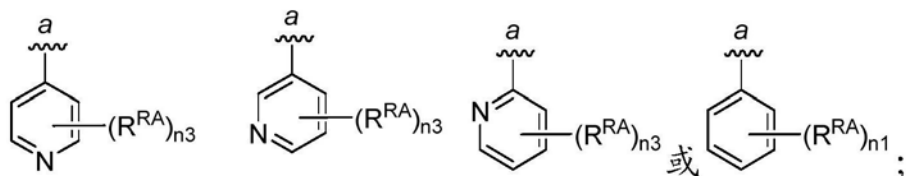
R^{NZ} 的每个实例独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

其中

R^{Pa} 是氢或卤素；并且

R^{Pb} 独立地为氢、卤素或 C_{1-6} 烷基。

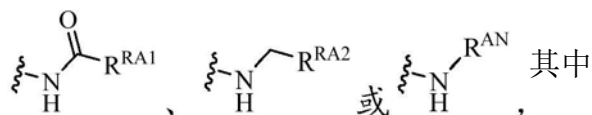
16. 根据权利要求13到15中任一项所述的化合物，其中环A是下式中的一种：



其中

a表示与炔的连接点；

R^{RA} 的每个实例独立地为氢、卤素、任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)$ (任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基)、 $-CN$ 、 $-OR^{A0}$ 、 $-N(R^{AN})_2$ 、苯基、 $-OPh$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、或式



R^{RA1} 独立地为任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、甲基氨基、苯基、 $o-CH_3-Ph$ 、 $m-CH_3-Ph$ 、 $p-CH_3-Ph$ 、 $o-Cl-Ph$ 、 $m-Cl-Ph$ 、 $p-Cl-Ph$ 、 $o-Cl-m-CF_3-Ph$ 或吡啶基；并且

R^{RA2} 的每个实例独立地为任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、苯基、 $o-CH_3-Ph$ 、 $m-CH_3-Ph$ 、 $p-CH_3-Ph$ 、 $o-Cl-Ph$ 、 $m-Cl-Ph$ 或 $p-Cl-Ph$ ；

R^{A0} 的每个实例独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；并且

R^{AN} 的每个实例独立地为氢、任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)$ (任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基)、任选地被 C_{1-6} 烷基取代的具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子的5-6元杂芳基；并且

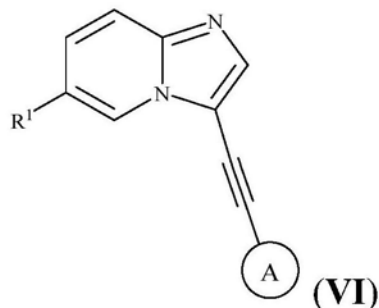
$n3$ 的每个实例独立地为1到4的整数，包括1和4。

17. 根据权利要求16所述的化合物，其中

R^{RA} 的每个实例独立地为氢、或任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基；并且

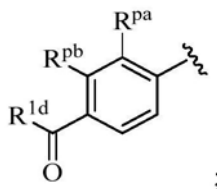
$n3$ 的每个实例独立地为1或2。

18. 一种化合物，所述化合物具有式(VI)：



或其药学上可接受的盐，

其中 R^1 具有下式：

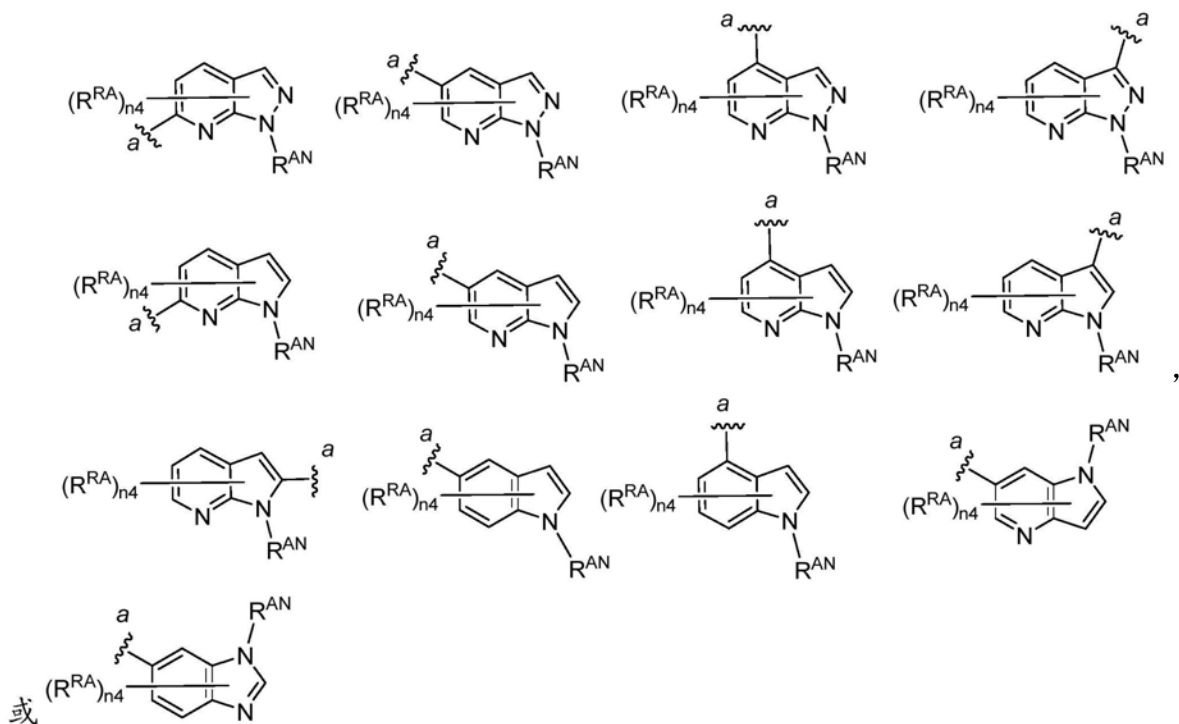


R^{pa} 是氢或卤素；

R^{pb} 独立地为氢、卤素或 C_{1-6} 烷基；

R^{1d} 是任选地被卤素或 C_{1-6} 烷基取代的哌嗪基、或任选地被 C_{1-6} 烷基取代的吗啉基；并且

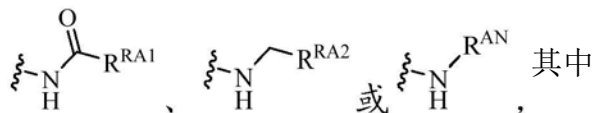
环A是任选地被1-5个 R^{RA} 取代的苯基、任选地被1-2个 R^{RA} 取代的噻唑基、任选地被1-2个 R^{RA} 取代的咪唑基、任选地被1-4个 R^{RA} 取代的吡啶基、



每个任选地被 R^{RA} 或 R^{AN} 取代；

n_4 的每个实例独立地为1至5的整数，包括1和5；

R^{RA} 的每个实例独立地为氢、卤素、任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)$ （任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基）、 $-CN$ 、 $-OR^{A0}$ 、 $-N(R^{AN})_2$ 、苯基、 $-OPh$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、或式



R^{RA1} 独立地为任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、甲基氨基、苯基、 $o-CH_3-Ph$ 、 $m-CH_3-Ph$ 、 $p-CH_3-Ph$ 、 $o-CF_3-Ph$ 、 $m-CF_3-Ph$ 、 $p-CF_3-Ph$ 、 $o-CF_3-Ph$ 或吡啶基；并且

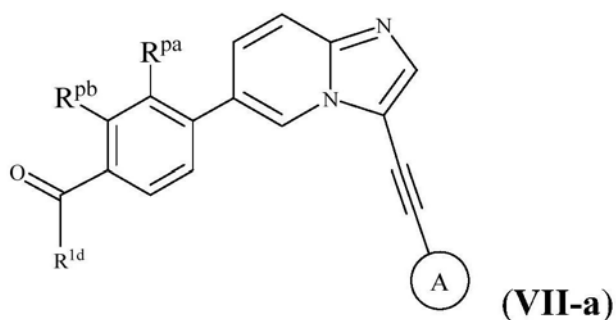
R^{RA2} 的每个实例独立地为任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、苯基、 $o-CH_3-Ph$ 、 $m-CH_3-Ph$ 、 $p-CH_3-Ph$ 、 $o-CF_3-Ph$ 、 $m-CF_3-Ph$ 或 $p-CF_3-Ph$ ；

R^{A0} 的每个实例独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{AN} 的每个实例独立地为氢、任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)$ （任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基）、任选地被 C_{1-6} 烷基取代的具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子的5-6元杂芳

基。

19. 式 (VII-a) 化合物或其药学上可接受的盐：



其中

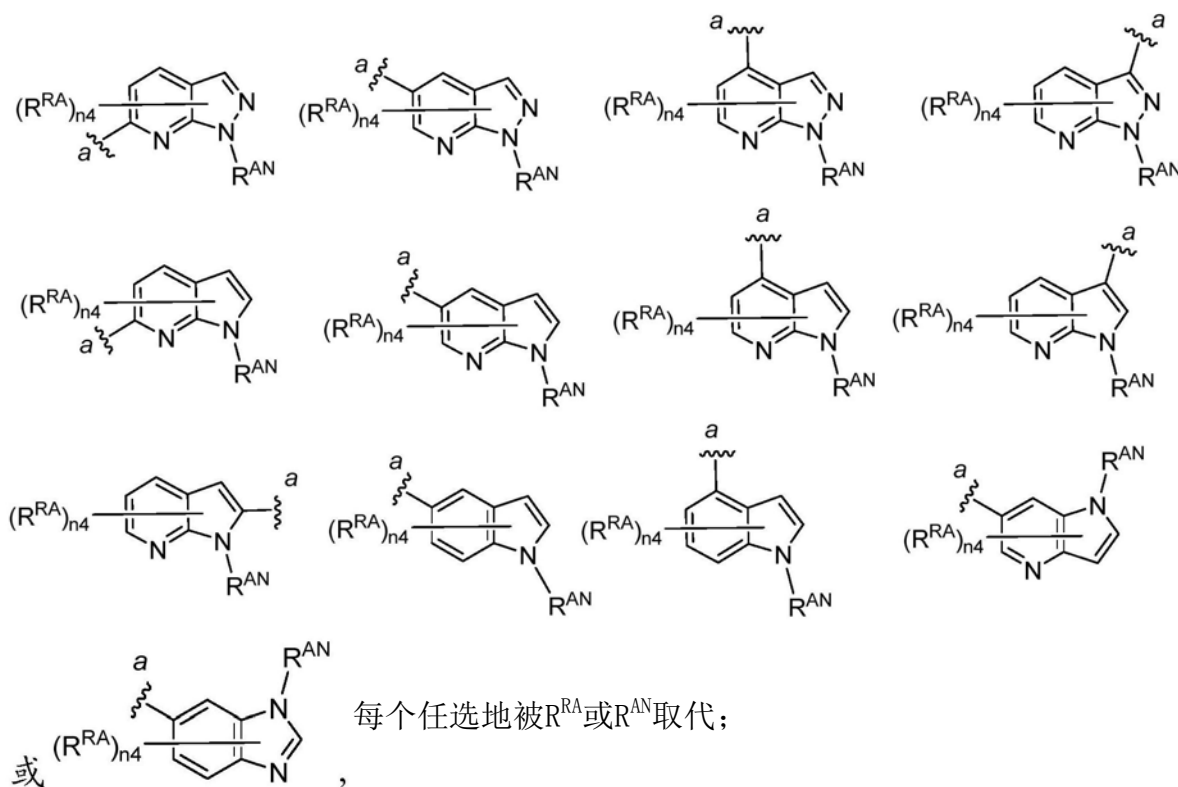
R^{ld} 是任选地被卤素或 C_{1-6} 烷基取代的哌嗪基、或任选地被 C_{1-6} 烷基取代的吗啉基；

其中

R^{pa} 是氢或卤素；

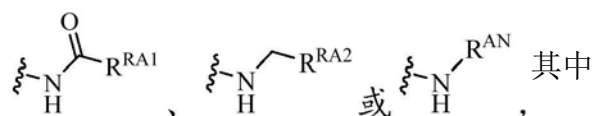
R^{pb} 独立地为氢、卤素或 C_{1-6} 烷基；

环 A 是任选地被 1-5 个 R^{RA} 取代的苯基、任选地被 1-2 个 R^{RA} 取代的噻唑基、任选地被 1-2 个 R^{RA} 取代的咪唑基、任选地被 1-4 个 R^{RA} 取代的吡啶基、



n_4 的每个实例独立地为 1 至 5 的整数，包括 1 和 5；

R^{RA} 的每个实例独立地为氢、卤素、任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)$ (任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基)、 $-CN$ 、 $-OR^{A0}$ 、 $-N(R^{AN})_2$ 、苯基、 $-OPh$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、或式



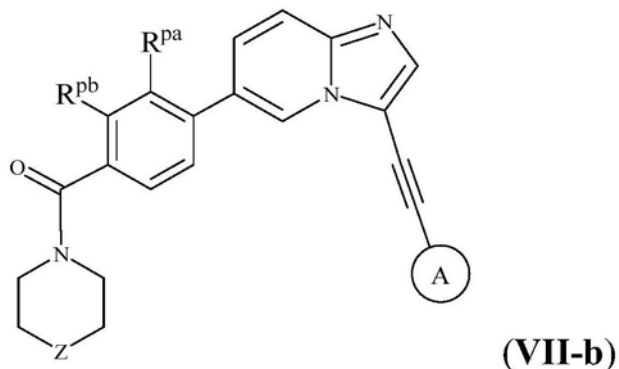
R^{A1} 独立地为任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、甲基氨基、苯基、 o - CH_3 -Ph、 m - CH_3 -Ph、 p - CH_3 -Ph、 o - Cl -Ph、 m - Cl -Ph、 p - Cl -Ph、 o - Cl - m - CF_3 -Ph或吡啶基；并且

R^{A2} 的每个实例独立地为任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、苯基、 o - CH_3 -Ph、 m - CH_3 -Ph、 p - CH_3 -Ph、 o - Cl -Ph、 m - Cl -Ph或 p - Cl -Ph；

R^{A0} 的每个实例独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{AN} 的每个实例独立地为氢、任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)$ (任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基)、任选地被 C_{1-6} 烷基取代的具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子的5-6元杂芳基。

20. 根据权利要求18或19所述的化合物,所述化合物具有式(VII-b):



或其药学上可接受的盐,

其中

Z是 $-O-$ 或 $-NR^{NZ}-$;

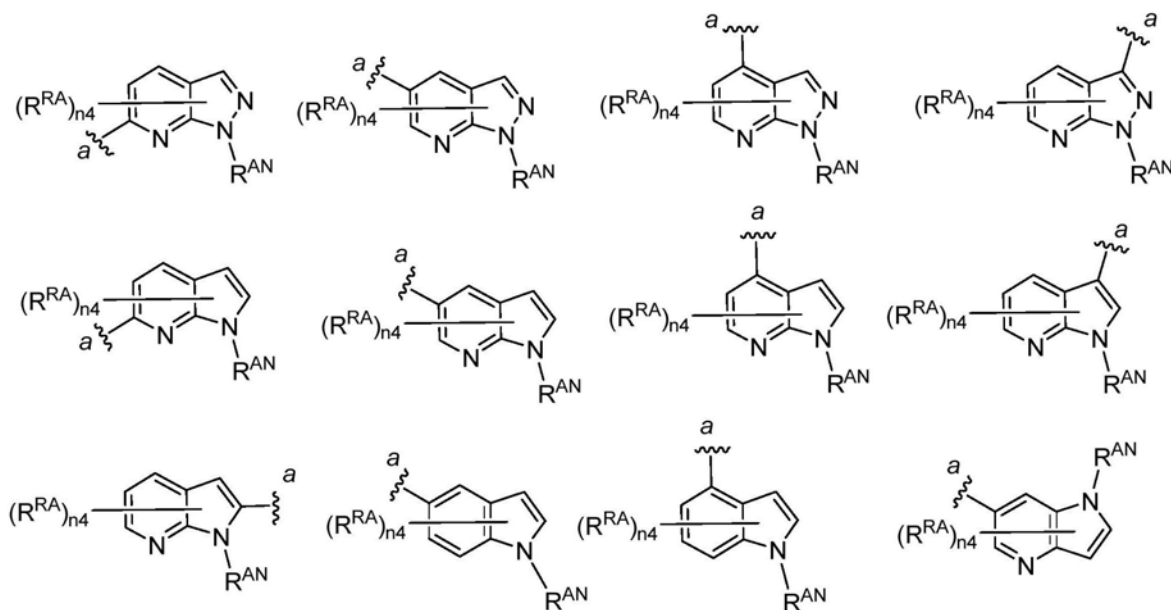
R^{NZ} 的每个实例独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

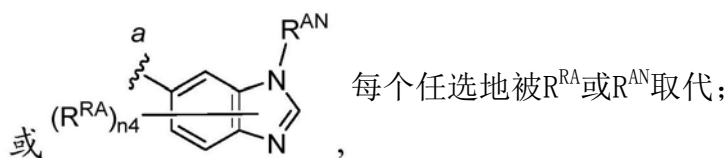
其中

R^{pa} 是氢或卤素;

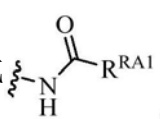
R^{pb} 独立地为氢、卤素或 C_{1-6} 烷基;

环A是任选地被1-5个 R^{RA} 取代的苯基、任选地被1-2个 R^{RA} 取代的噻唑基、任选地被1-2个 R^{RA} 取代的咪唑基、任选地被1-4个 R^{RA} 取代的吡啶基、





n₄的每个实例独立地为1至5的整数,包括1和5;

R^{RA}的每个实例独立地为氢、卤素、任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基、-C(=O) (任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基)、-N(R^{AN})₂、或式  , 其中R^{RA1}独立地为任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基、

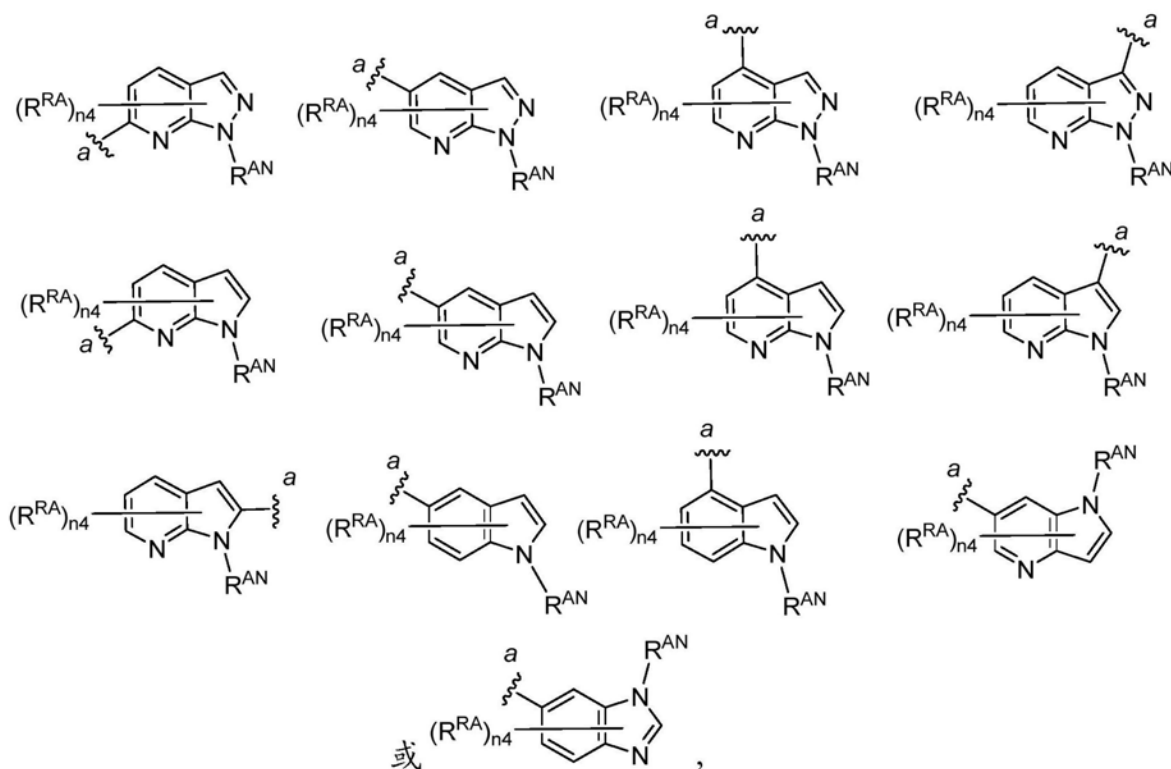
甲基氨基、苯基、o-CH₃-Ph、m-CH₃-Ph、p-CH₃-Ph、o-Cl-Ph、m-Cl-Ph、p-Cl-Ph、o-Cl-m-CF₃-Ph或吡啶基;

R^{A0}的每个实例独立地为氢或C₁₋₆烷基;

R^{AN}的每个实例独立地为氢、任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基、-C(=O) (任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基)。

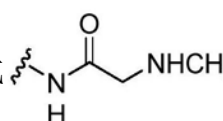
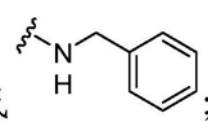
21. 根据权利要求20所述的化合物,其中R^{pa}或R^{pb}是氢或卤素。

22. 根据权利要求20所述的化合物,其中环A是下式中的一种:



其中

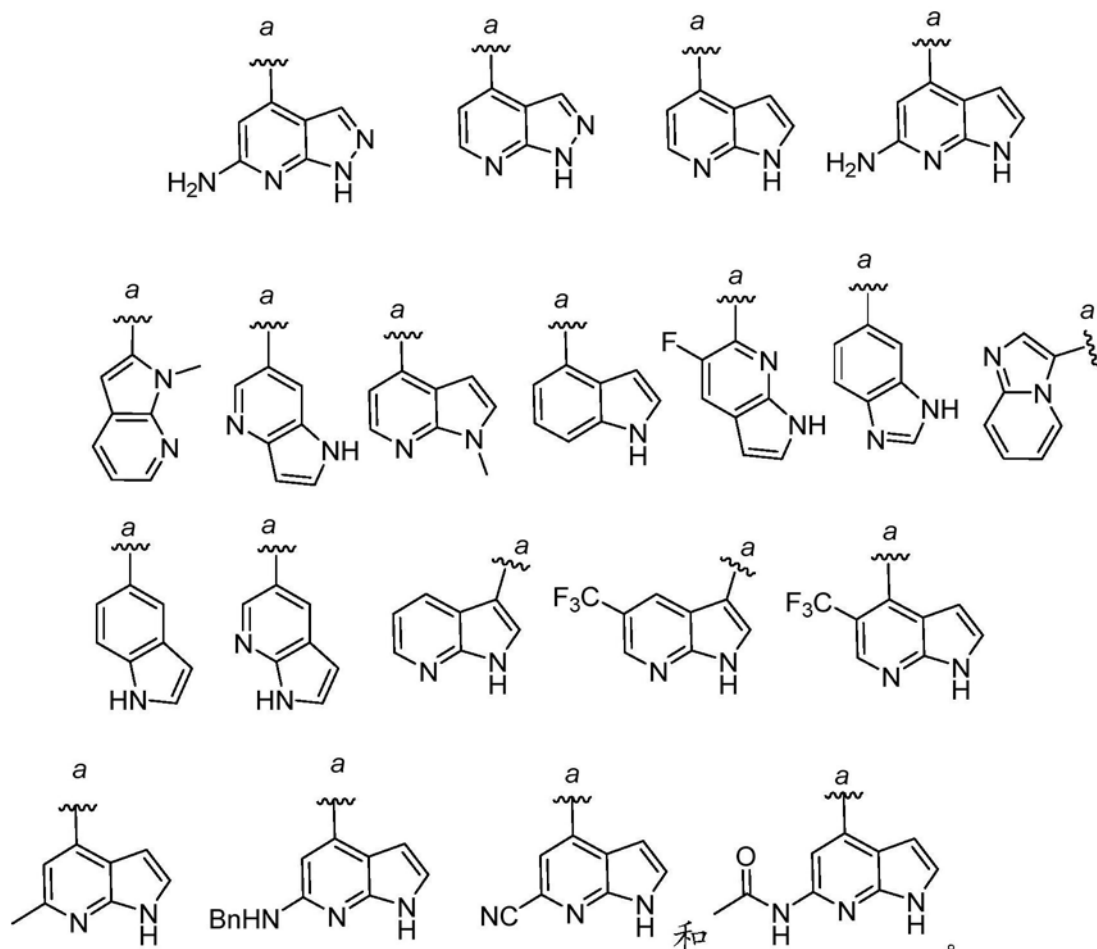
a表示与炔的连接点;

R^{RA}的每个实例独立地为氢、卤素、任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基、-CN、-C(=O) (任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基)、-N(R^{AN})₂、或式  或  ;

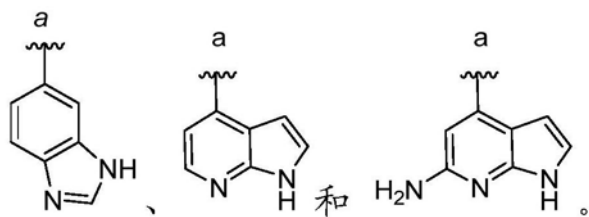
R^{AN}为氢、任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基、-C(=O) (任选地被卤素取代的C₁₋₆烷基);并且

n4的每个实例独立地为1到5的整数,包括1和5。

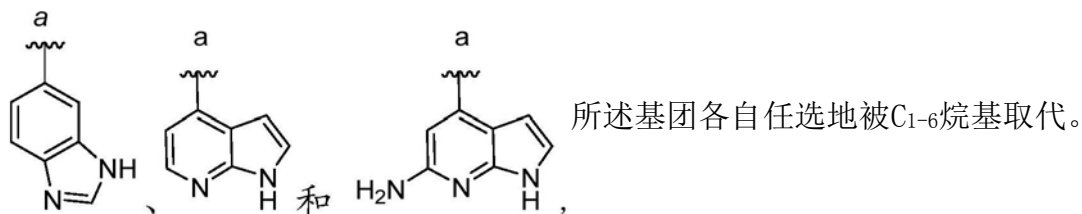
23. 根据权利要求22所述的化合物, 其中环A选自由任选地被取代的下式组成的组:



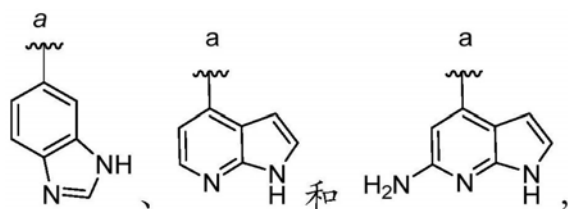
24. 根据权利要求20所述的化合物, 其中环A选自由任选地被取代的下式的基团组成的组:



25. 根据权利要求20所述的化合物, 其中环A选自由下式的基团组成的组:



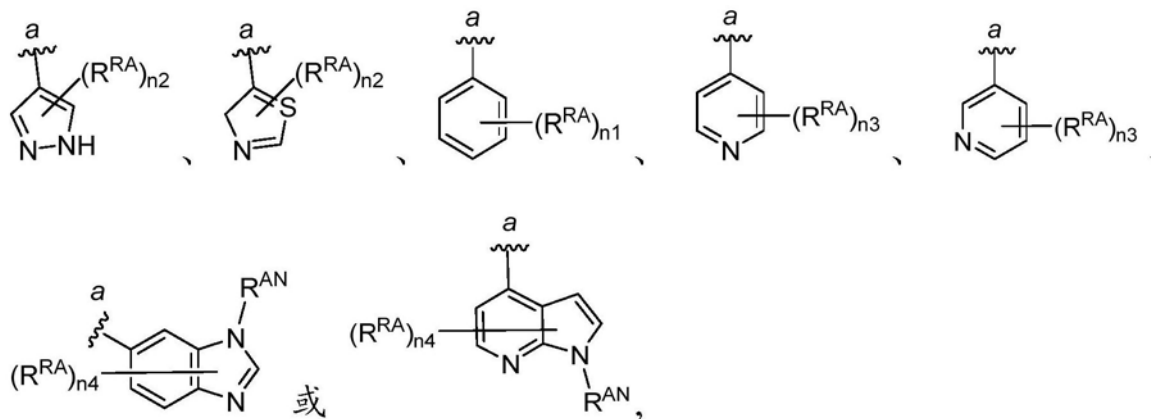
26. 根据权利要求20所述的化合物, 其中环A选自由下式的基团组成的组:



所述基团各自任选地被甲基、乙基或丙基取代。

27. 根据权利要求20所述的化合物, 其中Z是O。

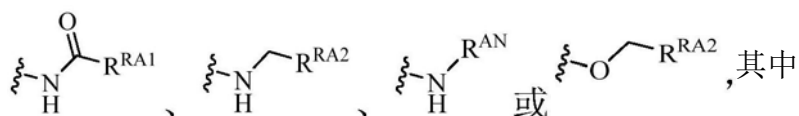
28. 根据权利要求18或19所述的化合物, 其中环A是下式中的一种:



其中

a表示与炔的连接点;

R^{RA} 的每个实例独立地为氢、卤素、任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)$ (任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基)、 $-CN$ 、 $-OR^{A0}$ 、 $-N(R^{AN})_2$ 、苯基、 $-OPh$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、或式



R^{RA1} 独立地为任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、甲基氨基甲基、苯基、 $o-CH_3-Ph$ 、 $m-CH_3-Ph$ 、 $p-CH_3-Ph$ 、 $o-Cl-Ph$ 、 $m-Cl-Ph$ 、 $p-Cl-Ph$ 、 $o-Cl-m-CF_3-Ph$ 或吡啶基; 并且

R^{RA2} 的每个实例独立地为任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、苯基、 $o-CH_3-Ph$ 、 $m-CH_3-Ph$ 、 $p-CH_3-Ph$ 、 $o-Cl-Ph$ 、 $m-Cl-Ph$ 或 $p-Cl-Ph$;

R^{A0} 的每个实例独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{AN} 为氢、任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)$ (任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基)、任选地被 C_{1-6} 烷基取代的具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子的5-6元杂芳基;

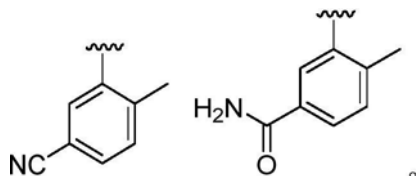
n_2 的每个实例独立地为1或2的整数;

n_3 的每个实例独立地为1到4的整数, 包括1和4; 并且

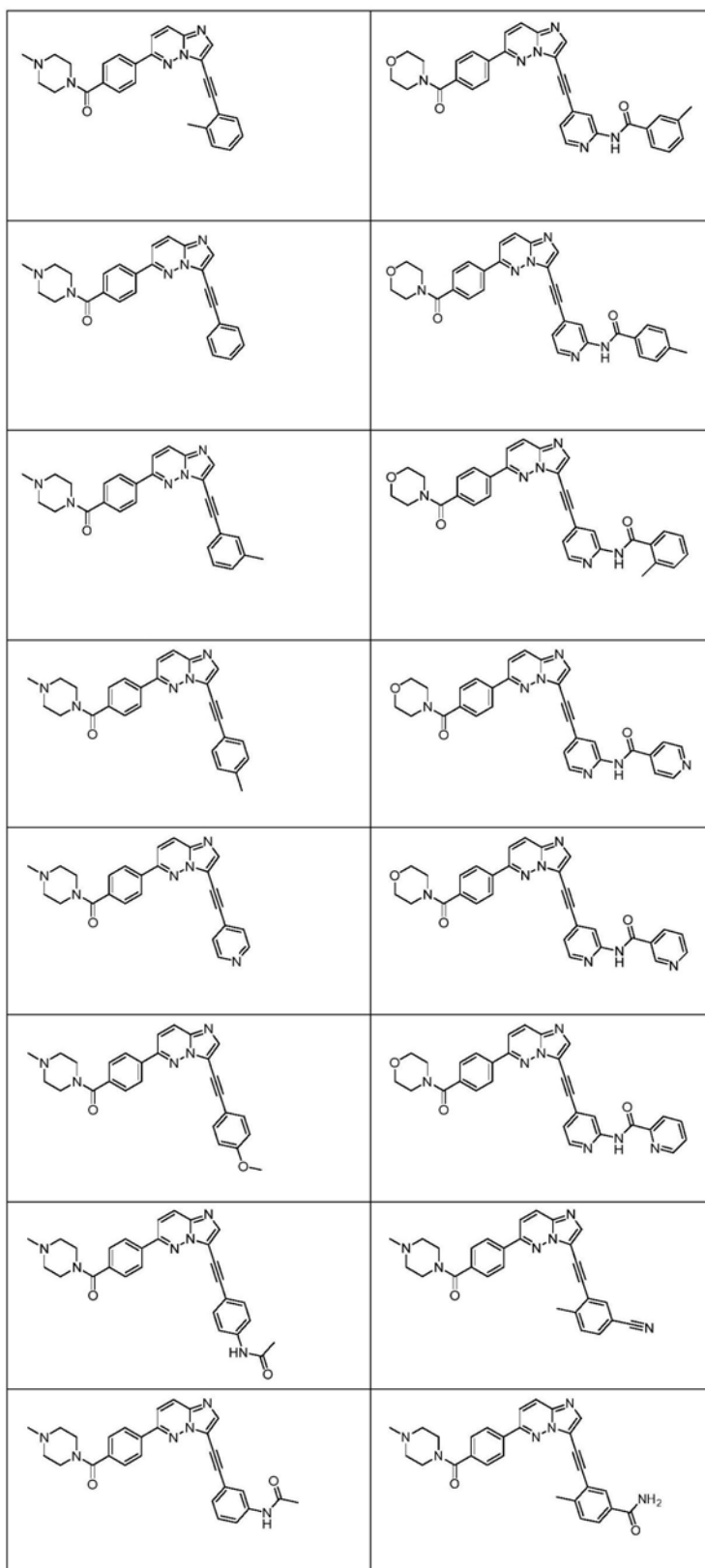
n_4 的每个实例独立地为1到5的整数, 包括1和5。

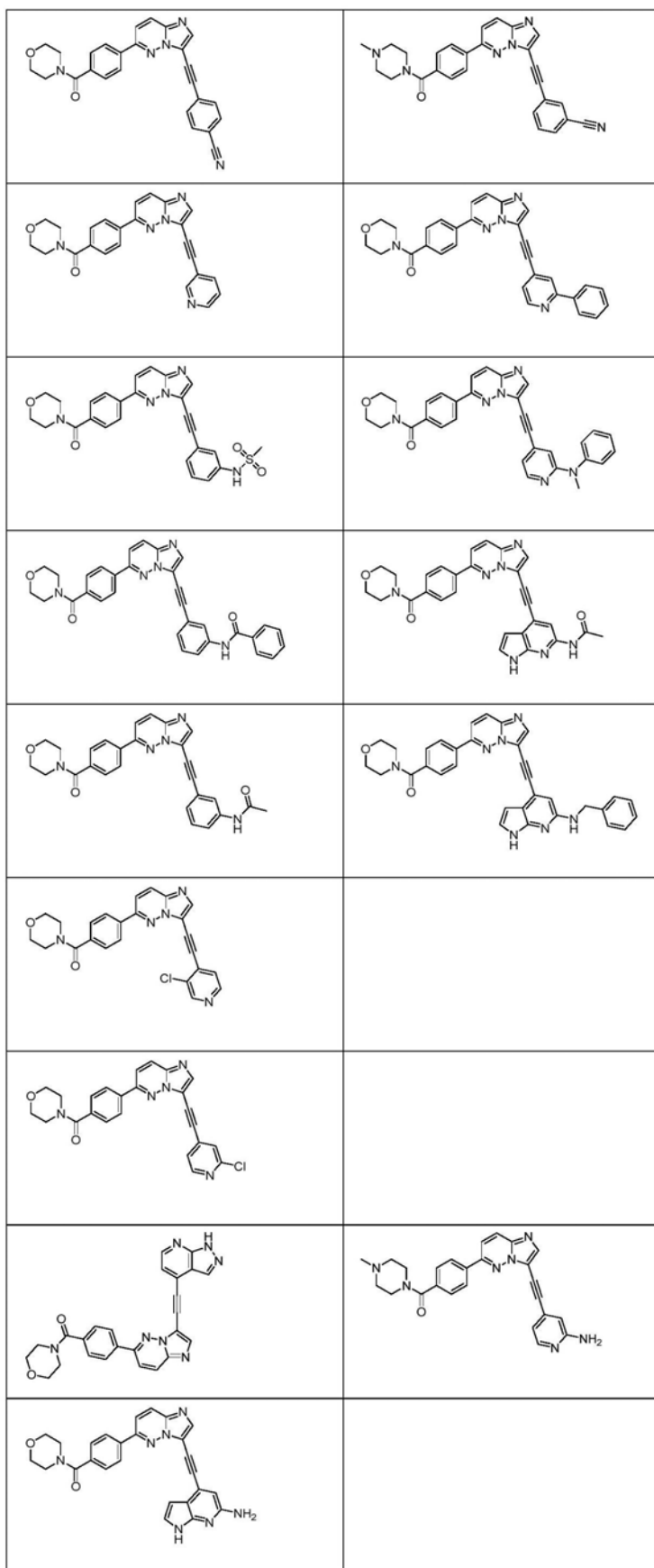
29. 根据权利要求15或20所述的化合物, 其中Z是 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NMe-$ 或 $-NEt-$ 。

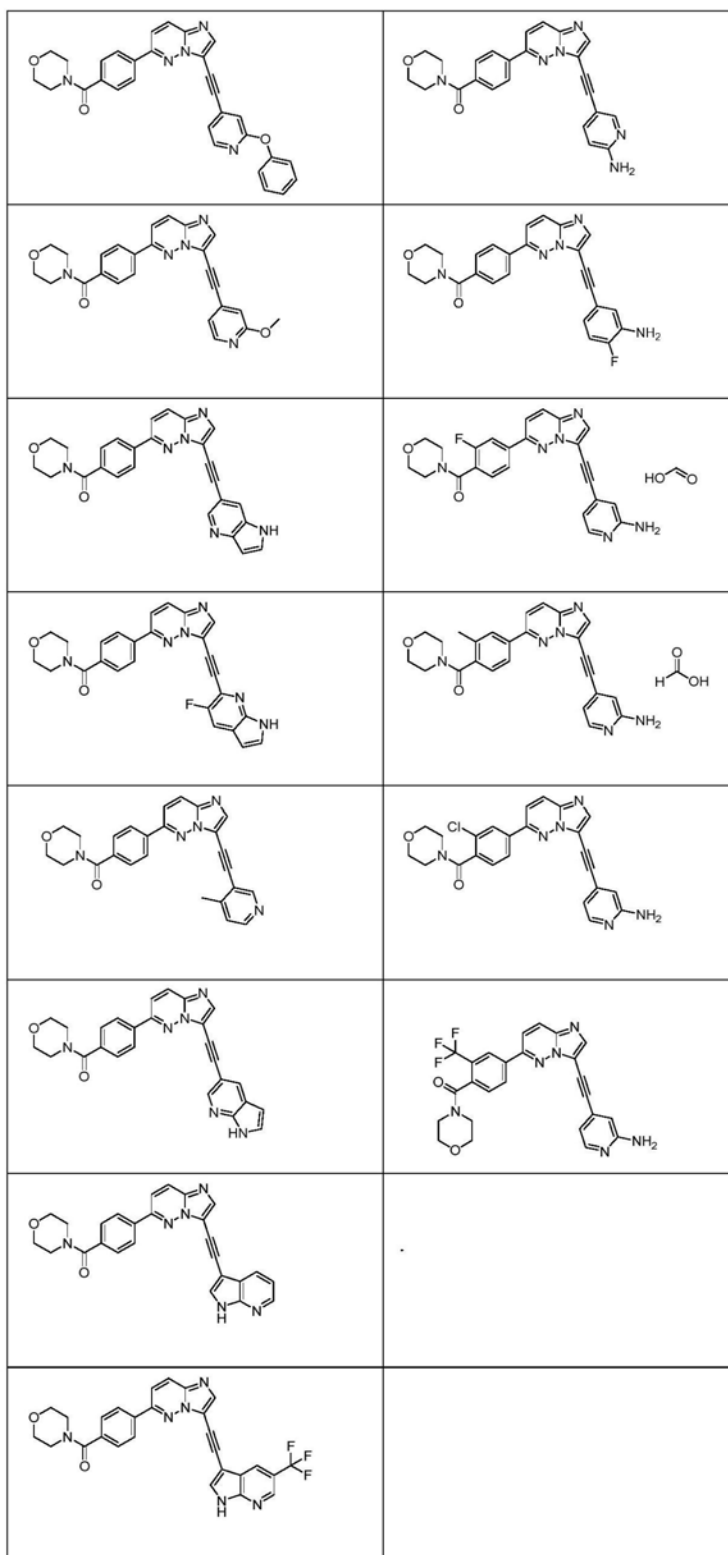
30. 根据权利要求13-16、18-21和28中任一项所述的化合物, 其中环A是下式中的一个:

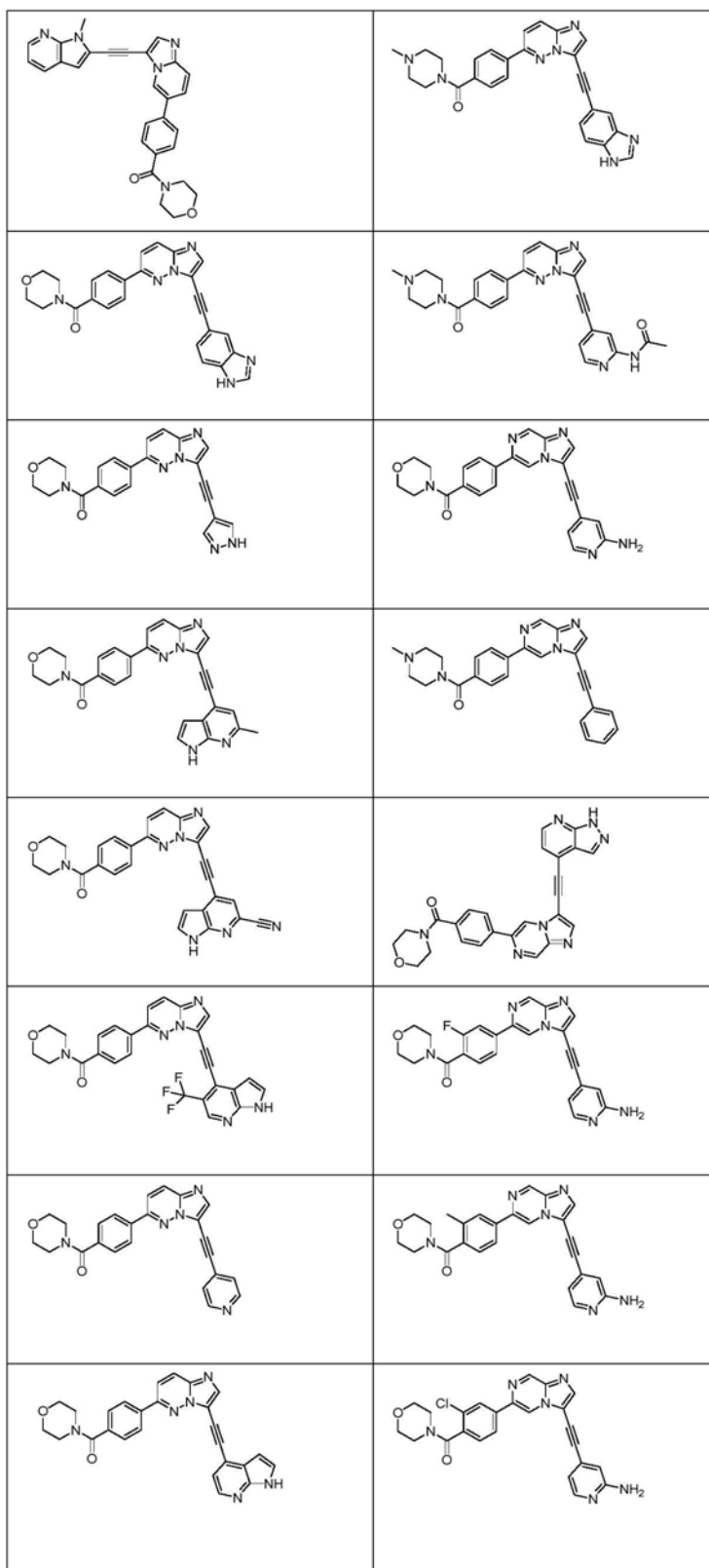


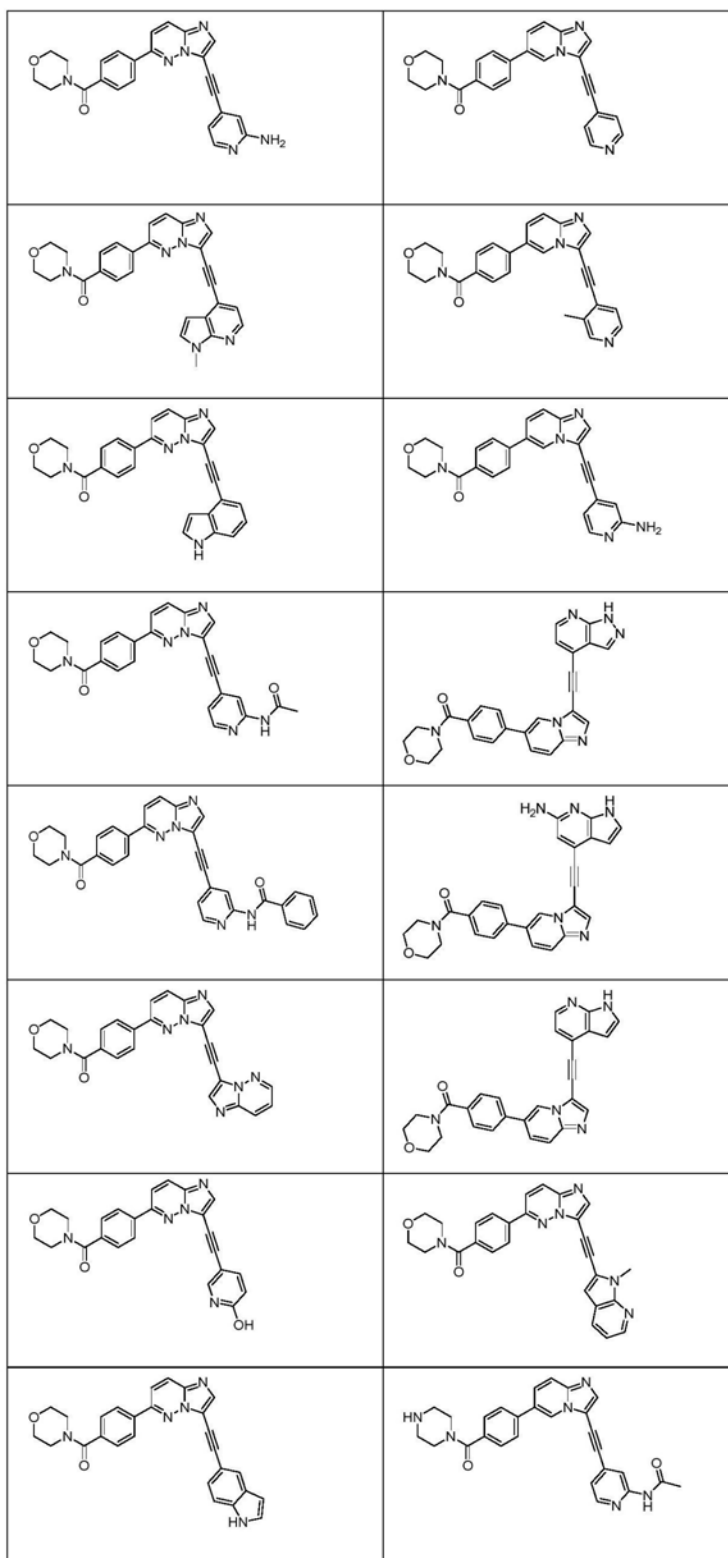
31. 一种具有下式的化合物或其药学上可接受的盐：

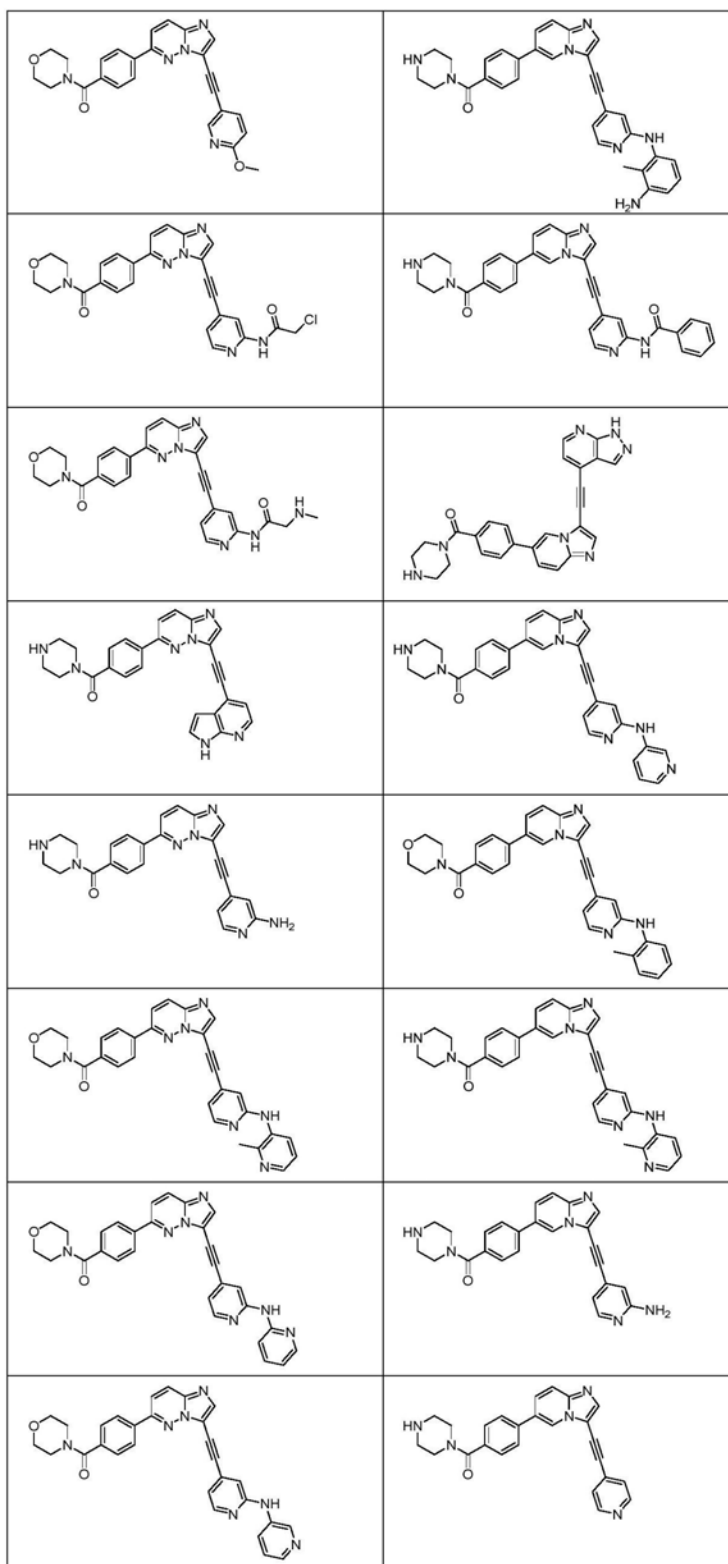


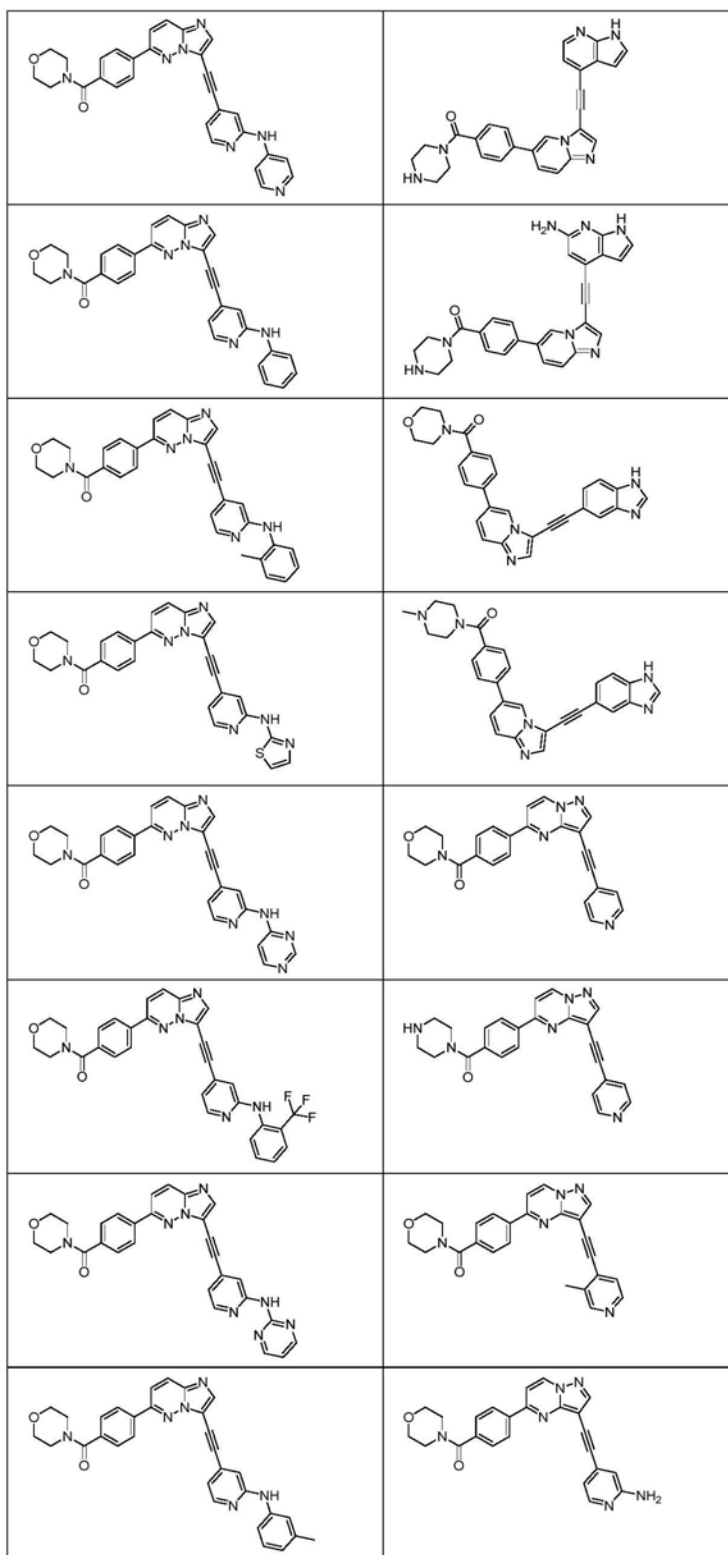


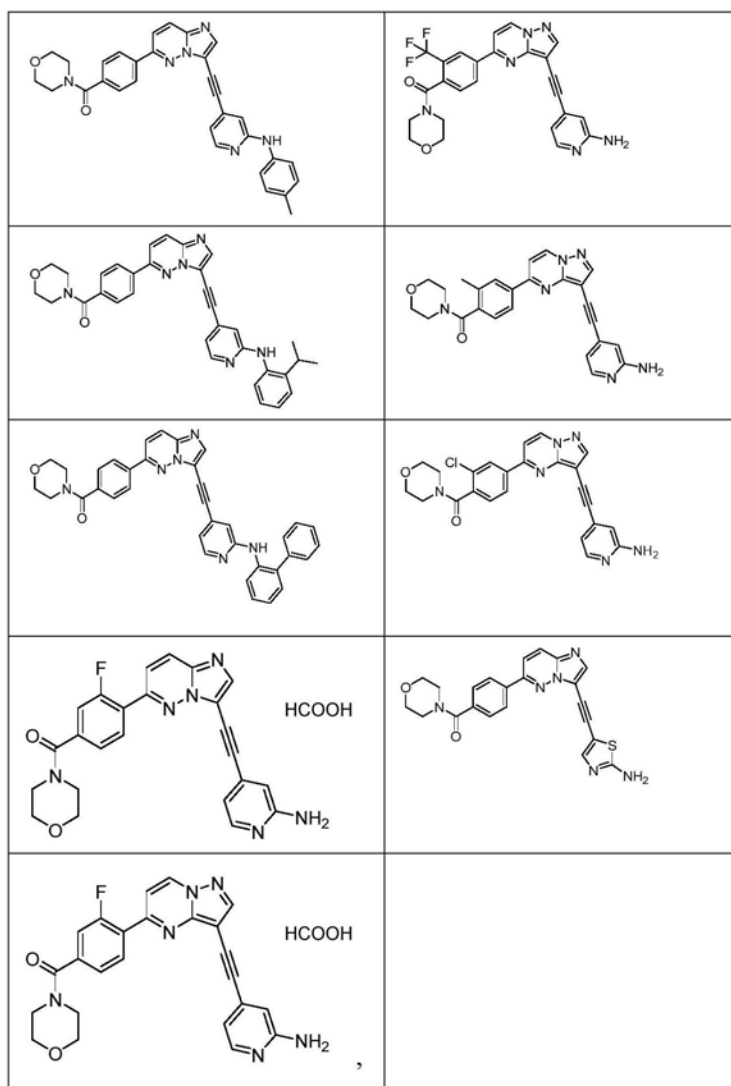












32. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1-31中任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

33. 根据权利要求32所述的药物组合物,其包含治疗有效量的所述化合物。

34. 根据权利要求1-31中任一项所述的化合物或者根据权利要求32或33所述的药物组合物在制造用于治疗MNK相关病症、mTOR相关病症、PI3K相关病症、HER相关病症或JAK相关病症的药物或试剂盒中的用途。

35. 根据权利要求34所述的用途,其中所述MNK相关病症是MNK1相关病症或MNK2相关病症;或其中所述PI3K相关病症是PIK3 α 相关病症、PIK3 β 相关病症、PIK3 γ 相关病症或PIK3 δ 相关病症;或其中所述HER相关病症是HER2相关病症或HER3相关病症;或其中所述JAK相关病症是JAK1相关病症、JAK2相关病症或JAK3相关病症。

36. 根据权利要求34所述的用途,其中所述化合物与另一治疗剂组合使用。

37. 根据权利要求36所述的用途,其中所述治疗剂是激酶抑制剂、mTOR抑制剂或HER抑制剂。

38. 根据权利要求37所述的用途,其中所述激酶抑制剂是JAK抑制剂或PI3K抑制剂。

39. 根据权利要求38所述的用途,其中所述JAK抑制剂是JAK1抑制剂、JAK2抑制剂、JAK3抑制剂;或

其中所述PI3K抑制剂是PI3K α 相关抑制剂、PI3K β 相关抑制剂、PI3K γ 相关抑制剂或PI3K δ 相关抑制剂。

40. 根据权利要求37所述的用途,其中所述HER抑制剂是HER2抑制剂或HER3抑制剂。

41. 根据权利要求34到40中任一项所述的用途,其中所述病症是癌症、炎性疾病、神经变性疾病或代谢病症。

42. 根据权利要求41所述的用途,其中所述癌症选自实体瘤或血液学肿瘤;或

其中所述代谢病症选自肥胖症或糖尿病;或

其中所述神经变性疾病选自阿尔茨海默氏病、孤独症或孤独症谱系障碍。

43. 根据权利要求34-42中任一项所述的用途,其中所述化合物或组合物以足以向需要其的个体递送约0.001mg/kg到约100mg/kg的剂量水平给药。

44. 一种试剂盒,其包含根据权利要求1-31中任一项所述的化合物或者根据权利要求32或33所述的药物组合物;以及用于将所述化合物或所述组合物给药至个体的说明书。

二环炔衍生物及其用途

背景技术

[0001] 人MAP激酶相互作用激酶,也被称作MAP激酶信号整合激酶(MNK),是无所不在地表达的被ERK或p38MAP激酶直接活化的蛋白-丝氨酸/苏氨酸激酶(Buxade,M.;Parra-Palau,J.L.;Proud,C.G.Front Biosci.2008,13,5359-5373;Fukunaga,R.;Hunter,T.EMBO J.1997,16,1921-1933;Waskiewicz,A.J.;Flynn,A.;Proud,C.G.;Cooper,J.A.EMBO J.1997,16,1909-1920)。它们包括四种蛋白的集合,所述蛋白通过选择性剪接衍生自两个基因(基因符号:MKNK1和MKNK2)。MNK1a/b和MNK2a/b蛋白的差异在于它们的C-端,在每种情况下,a-形式具有比b-形式更长的C-端区域,所述b-形式缺少MAP激酶结合区域。所有形式的N-端均含有多碱基区域,该区域结合输入蛋白 α 和翻译因子支架蛋白真核起始因子(eIF4G)。MNK1a/b和MNK2a/b的催化结构域共有三个罕见特征:两个短插入物和一个DFD基序,而不是其它激酶在该处发现的最常见的DFG三肽。MNK异形体的显著差别在于它们的活性、调节和亚细胞定位。最好地表征的MNK底物是真核起始因子-4E(eIF4E)。尽管eIF4E磷酸化的细胞作用仍然不明,但认为它促进确定的mRNA集合从细胞核的输出。其它MNK底物结合至富含AU的元件,所述元件调节特定mRNA的稳定性/翻译。MNK1在血液学恶性肿瘤中高度表达,并且MNK1和MNK2两者均在实体瘤例如神经胶质瘤和卵巢癌中上调(Worch,J.;Tickenbrock,L.;Schwable,J.;Steffen,B.;Cauvet,T.;Mlody,B.;Buerger,H.;Koeffler,H.P.;Bredel,W.E.;Serve,H.;Muller-Tidow,C.Oncogene 2004,23,9162-9172;Pellagatti,A.;Esoof,N.;Watkins,F.;Langford,C.F.;Vetrie,D.;Campbell,L.J.;Fidler,C.;Cavenagh,J.D.;Eagleton,H.;Gordon,P.;Woodcock,B.;Pushkaran,B.;Kwan,M.;Wainscoat,J.S.;Boultonwood,J.Br.J.Haematol.2004,125,576-583;Bredel,M.;Bredel,C.;Juric,D.;Harsh,G.R.;Vogel,H.;Recht,L.D.;Sikic,B.I.Cancer Res.2005,65,4088-4096;Hendrix,N.D.;Wu,R.;Kuick,R.;Schwartz,D.R.;Fearon,E.R.;Cho,K.R.Cancer Res.2006,66,1354-1362)。

[0002] eIF4E作为帽依赖性的mRNA翻译和mRNA输出因子而调节在增殖和存活中涉及的基因的表达。eIF4E在几种人癌症中是失调的,所述癌症包括乳腺癌、前列腺癌和白血病,并且升高的eIF4E水平是预后不良的标志物。(Nathan,C.O.;Carter,P.;Liu,L.;Li,B.D.;Abreo,F.;Tudor,A.;Zimmer,S.G.;De Benedetti,A.Oncogene 1997,15,1087-1094;Bianchini,A.;Loiarro,M.;Bielli,P.;Busa,R.;Paronetto,M.P.;Loreni,F.;Geremia,R.;Sette,C.Carcinogenesis 2008,29,2279-2288.;Topisirovic,I.;Guzman,M.L.;McConnell,M.J.;Licht,J.D.;Culjkovic,B.;Neering,S.J.;Jordan,C.T.;Borden,K.L.Mol.Cell Biol.2003,23,8992-9002;Graff,J.R.;Zimmer,S.G.Clin.Exp.Metastasis 2003,20,265-273)。此外,eIF4E的过表达和失调在小鼠模型中导致增加的肿瘤数目、侵入和转移¹³,并且eIF4E的转基因表达导致多种癌症(Graff,J.R.;Zimmer,S.G.Clin.Exp.Metastasis 2003,20,265-273;Ruggero,D.;Montanaro,L.;Ma,L.;Xu,W.;Londei,P.;Cordon-Cardo,C.;Pandolfi,P.P.Nat.Med.2004,10,484-486)。认为eIF4E过表达会使弱竞争性的mRNA的翻译增加,所述弱竞争性的mRNA中的许多编码刺激细胞生长和血管发生的产物,例如,成纤维细

胞生长因子2和血管内皮生长因子、细胞周期蛋白D1和核糖核苷酸还原酶(Kevil,C.; Carter,P.;Hu,B.;DeBenedetti,A.Oncogene 1995,11,2339-2348;Kevil,C.G.;De Benedetti,A.;Payne,D.K.;Coe,L.L.;Laroux,F.S.;Alexander,J.S.Int.J.Cancer 1996, 65,785-790;Scott,P.A.;Smith,K.;Poulsom,R.;De Benedetti,A.;Bicknell,R.;Harris, A.L.Br.J.Cancer 1998,77,2120-2128;Rosenwald,I.B.;Lazaris-Karatzas,A.; Sonenberg,N.;Schmidt,E.V.Mol.Cell Biol.1993,13,7358-7363;Abid,M.R.;Li,Y.; Anthony,C.;De Benedetti,A.J.Biol.Chem.1999,274,35991-35998)。MNK1/2丝氨酸/苏氨酸激酶响应于促有丝分裂信号和应激信号引起的活化而将eIF4E磷酸化,所述促有丝分裂信号和应激信号分别是在ERK1/2和p38MAP激酶的下游(Buxade,M.;Parra-Palau,J.L.; Proud,C.G.Front Biosci.2008,13,5359-5373;Fukunaga,R.;Hunter,T.EMBO J.1997,16, 1921-1933;

[0003] Waskiewicz,A.J.;Flynn,A.;Proud,C.G.;Cooper,J.A.EMBO J.1997,16,1909-1920)。因此,MNK1/2的抑制剂会阻止eIF4E的磷酸化,并且因此可以在高eIF4E依赖性癌症中提供可行的治疗方案。

[0004] 研究已经证实,eIF4E的过表达以及eIF4E磷酸化至少部分地通过增加抗凋亡蛋白Mcl-1的水平促进癌细胞存活(Wendel,H.G.;Silva,R.L.;Malina,A.;Mills,J.R.;Zhu,H.; Ueda,T.;Watanabe-Fukunaga,R.;Fukunaga,R.;Teruya-Feldstein,J.;Pelletier,J.; Lowe,S.W.Genes Dev.2007,21,3232-3237;Ueda,T.;Watanabe-Fukunaga,R.;Fukuyama, H.;Nagata,S.;Fukunaga,R.Mol.Cell Biol.2004,24,6539-6549)。Mcl-1是半衰期非常短的Bcl2家族成员,并且Mcl-1 mRNA翻译高度依赖于eIF4E。因此,可预见,对MNK引起的eIF4E磷酸化的抑制可能诱导肿瘤细胞死亡,如关于Myc诱导的淋巴瘤所证实的。(Wendel,H.G.; Silva,R.L.;Malina,A.;Mills,J.R.;Zhu,H.;Ueda,T.;Watanabe-Fukunaga,R.;Fukunaga, R.;Teruya-Feldstein,J.;Pelletier,J.;Lowe,S.W.Genes Dev.2007,21,3232-3237)。

[0005] 急变期(blast crisis)慢性髓性白血病(BC-CML)的特征在于已经获得自我更新能力的粒细胞巨噬细胞祖细胞样细胞(GMP)群体的扩增,该特征没有在正常期或慢性期(CP)GMP中看到,并且靶向急变期慢性髓性白血病中的MNK-eIF4E轴会抑制白血病干细胞功能。(Sharon Lim,Tzuen Yih Saw,Min Zhang,Matthew R.Janes,Kassoum Nacro,Jeffrey Hill,An Qi Lim,Chia-Tien Chang,David A.Fruman,David A.Rizzieri,Soo Yong Tan, Hung Fan,c,Charles T.H.Chuah,g,and S.Tiong Ong;N.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 2013,110(25),E2298-E2307)。认为自我更新的能力由 β -连环蛋白活化介导,并且可以促成疾病持久性,以及引发抗药性。已发现,siRNA介导的小分子对MNK1/2激酶(其介导体内eIF4E磷酸化)的敲低或抑制阻止通过eIF4E过表达诱导的 β -连环蛋白活性增加。这些研究表明,MNK1/2激酶的药理学抑制是治疗BC CML的似有道理的治疗手段。

[0006] eIF4E表达水平和eIF4E磷酸化程度由包括P38激酶、MAPK激酶和AKT/mTOR途径在内的途径调节(Hay,N.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 2010,107,13975-13976)。mTOR的抑制剂诸如雷帕霉素降低磷酸化eIF4E的水平(Hay,N.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 2010,107, 13975-13976)。使用雷帕霉素类似物的治疗通常导致临床上稳定的疾病或部分减轻,而不是肿瘤完全消退(Gibbons,J.J.;Abraham,R.T.;Yu,K.Semin.Oncol.2009,36 Suppl 3,S3-S17)。使用MNK1/2和mTOR激酶抑制剂的组合疗法可以是治疗某些类型的癌症的可行策略

(Wang, X.; Yue, P.; Chan, C.B.; Ye, K.; Ueda, T.; Watanabe-Fukunaga, R.; Fukunaga, R.; Fu, H.; Khuri, F.R.; Sun, S.Y. *Mol. Cell Biol.* 2007, 27, 7405-7413)。WO 2010/055072公开了用于治疗癌症的用小分子、抗体和siRNA的MNK和mTOR组合疗法,并且最近的发现支持MNK和mTOR组合在皮肤T细胞淋巴瘤细胞中诱导细胞凋亡(WO2010055072; Marzec, M.; Liu, X.; Wysocka, M.; Rook, A.H.; Odum, N.; Wasik, M.A. *PLoS One.* 2011, 6, e24849)。

[0007] 巨噬细胞是先天性免疫的主要效应物,通过细胞表面上的特定TLR而受宽范围的细菌产物刺激,以产生促炎细胞因子,例如TNF。通过接合TLR4膜信号传导复合物,大肠杆菌LPS是巨噬细胞基因表达的一种有效刺激,特别是TNF(Hou, L.; Sasaki, H.; Stashenko, P. *Infect. Immun.* 2000, 68, 4681-4687)。通过在巨噬细胞上使用一组市售TLR激动剂集合,证实了TLR信号传导途径需要MNK表达。TNF的产生随着对沙门氏菌属(*Salmonella*) LPS(TLR4)、ODN2006(TLR9)、HKLM(TLR2)、FSL(TLR6/2)和咪喹莫特(TLR7)刺激的应答而增加。在每种情况下,MNK激酶抑制剂CGP57380以剂量依赖性方式抑制TNF的产生,并且多种先天性促炎细胞因子的释放受到影响,从而支持了MNK在炎症中的重要作用(Rowlett, R.M.; Chrestensen, C.A.; Nyce, M.; Harp, M.G.; Pelo, J.W.; Cominelli, F.; Ernst, P.B.; Pizarro, T.T.; Sturgill, T.W.; Worthington, M.T. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008, 294, G452-G459)。

[0008] MNK抑制剂可以调节巨噬细胞中的先天性免疫应答。具有抗炎性质的化合物会抑制促炎细胞因子的释放。已经证实,CGP57380(一种MNK抑制剂)抑制巨噬细胞释放TNF α (而不是eIF4E)。根据WO2005/003785,MNK激酶是抗炎疗法的有希望的靶标。

[0009] 还报道了MNK1/2磷酸化除eIF4E以外的许多不同蛋白。这些中的三种是hnRNP A1、cPLA2和Sprouty2(Guil, S.; Long, J.C.; Caceres, J.F. *Mol. Cell Biol.* 2006, 26, 5744-5758; Buxade, M.; Morrice, N.; Krebs, D.L.; Proud, C.G. *J. Biol. Chem.* 2008, 283, 57-65; Hefner, Y.; Borsch-Haubold, A.G.; Murakami, M.; Wilde, J.I.; Pasquet, S.; Schieltz, D.; Ghomashchi, F.; Yates, J.R., III; Armstrong, C.G.; Paterson, A.; Cohen, P.; Fukunaga, R.; Hunter, T.; Kudo, I.; Watson, S.P.; Gelb, M.H. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 37542-37551; DaSilva, J.; Xu, L.; Kim, H.J.; Miller, W.T.; Bar-Sagi, D. *Mol. Cell Biol.* 2006, 26, 1898-1907)。它们的作用和功能仍然在研究之中。在这些底物中,hnRNP A1在结直肠癌中过表达,并且它可以促进端粒重复在具有增强的细胞增殖的癌细胞中的维持(Ushigome, M.; Ubagai, T.; Fukuda, H.; Tsuchiya, N.; Sugimura, T.; Takatsuka, J.; Nakagama, H. *Int. J. Oncol.* 2005, 26, 635-640)。还报道了hnRNP A/B的表达水平在非小细胞肺癌中失调(Boukakis, G.; Patrino-Georgoula, M.; Lekarakou, M.; Valavanis, C.; Guialis, A. *BMC Cancer* 2010, 10, 434)。

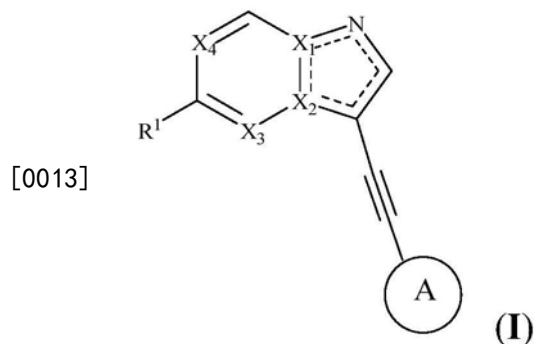
[0010] MNK抑制剂对于治疗癌症具有重大潜力,所述癌症包括乳腺癌、前列腺癌、血液学恶性肿瘤(例如,CML、AML)、头颈癌、结肠癌、膀胱癌、前列腺腺癌、肺癌、宫颈癌和淋巴瘤(Soni, A.; Akcakanat, A.; Singh, G.; Luyimbazi, D.; Zheng, Y.; Kim, D.; Gonzalez-Angulo, A.; Meric-Bernstam, F. *Mol. Cancer Ther.* 2008, 7, 1782-1788; Berkel, H.J.; Turbat-Herrera, E.A.; Shi, R.; De Benedetti, A. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2001, 10, 663-666; Wendel, H.G.; De Stanchina, E.; Fridman, J.S.; Malina, A.; Ray, S.; Kogan, S.; Cordon-Cardo, C.; Pelletier, J.; Lowe, S.W. *Nature* 2004, 428, 332-337; De Benedetti,

A.;Graff, J.R.Oncogene 2004,23,3189-3199)。

发明内容

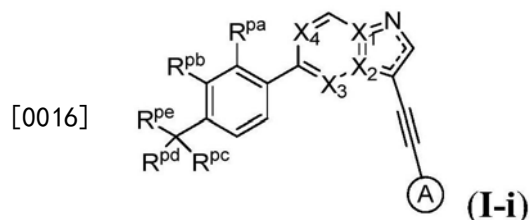
[0011] 在一个方面中,本发明涉及作为激酶抑制剂、特别是作为MAP激酶相互作用激酶1和2(MNK1和MNK2)的抑制剂起作用的化合物。这些化合物可用于治疗与激酶活性有关的各种疾病,例如增殖性病症(例如癌症)、自身免疫性病症、炎性病症、代谢病症和神经学病症。

[0012] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式(I):



[0014] 或其药学上可接受的形式(例如其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药),其中R¹、环A、X₁、X₂、X₃和X₄如本文中所述。在某些实施方案中,药学上可接受的形式是药学上可接受的盐。这些化合物可用于治疗增殖性疾病(例如癌症,包括血液学癌症和实体瘤)、炎性疾病、神经变性疾病(例如阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、孤独症或孤独症谱系障碍(例如阿斯佩格综合征(Asperger syndrome)或门德耳森综合征(Mendelsohn's Syndrome)))以及代谢病症(例如肥胖症、糖尿病)。

[0015] 在某些实施方案中,所提供的化合物是下式:



[0017] 其中R^{pa}、R^{pb}、R^{pc}、R^{pd}、R^{pe}、环A、X₁、X₂、X₃和X₄如本文中所述。

[0018] 在另一方面中,本发明涉及包含本发明的化合物以及任选的药学上可接受的赋形剂的药物组合物,并且涉及它们用于治疗与异常MNK1或MNK2活性或者MNK1或MNK2途径失调有关的疾病的用途,其中MNK1和MNK2在这些疾病中起作用(MNK过表达、eIF4E过表达、P38MAPK激酶途径)。示例性MNK相关病症包括但不限于代谢疾病,例如肥胖症,以及相关病症,例如进食障碍、恶病质、糖尿病、高血压、冠心病、高胆固醇血症、血脂异常、骨关节炎、胆结石和睡眠呼吸暂停;神经变性疾病,例如阿尔茨海默氏病、孤独症或孤独症谱系障碍(例如阿斯佩格综合征或门德耳森综合征);以及癌症,例如乳癌、前列腺癌、血液学恶性肿瘤(例如,CML、AML、淋巴瘤)、头颈癌、结肠癌、膀胱癌、前列腺腺癌、肺癌、宫颈癌和淋巴瘤。

[0019] 在另一方面中,本发明涉及包含本发明的化合物以及任选的药学上可接受的赋形剂的药物组合物,并且涉及它们用于预防和治疗PI3激酶(PI3K)相关病症的用途。在某些实

施方案中,PI3K相关病症是PI3K α 相关病症。在某些实施方案中,PI3K相关病症是PI3K β 相关病症。在某些实施方案中,PI3K相关病症是PI3K γ 相关病症。在某些实施方案中,PI3K相关病症是PI3K δ 相关病症。示例性PI3K相关病症包括但不限于癌症,例如卵巢癌、宫颈癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、肝癌、肺癌、甲状腺癌、急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)和胶质母细胞瘤。

[0020] 在另一方面中,本发明涉及包含这些化合物的药物组合物,并且涉及它们用于预防和治疗Janus激酶(JAK)相关病症的用途。在某些实施方案中,JAK相关病症是JAK1相关病症。在某些实施方案中,JAK相关病症是JAK2相关病症。在某些实施方案中,JAK相关病症是JAK3相关病症。示例性JAK相关病症包括但不限于银屑病、类风湿性关节炎和癌症,例如前列腺癌、结肠癌、卵巢癌和乳癌、黑色素瘤、白血病以及其它血液学恶性肿瘤。

[0021] 在另一方面中,本发明涉及包含这些化合物的药物组合物,并且涉及它们用于预防和治疗人表皮生长因子受体(HER)相关病症的用途。在某些实施方案中,HER相关病症是HER2相关病症。在某些实施方案中,HER相关病症是HER3相关病症。示例性HER相关病症包括但不限于癌症,例如乳癌、肺癌、肾癌、脑癌、卵巢癌、结肠癌、宫颈癌、子宫内膜癌、前列腺癌、肝癌、甲状腺癌、胃肠道癌、血癌和淋巴瘤,以及其它疾病,例如多发性硬化。

[0022] 在另一方面中,本发明涉及包含这些化合物的药物组合物,并且涉及它们用于预防和治疗mTOR相关病症的用途。示例性mTOR相关病症包括但不限于癌症,例如乳癌、肺癌、肾癌、脑癌、卵巢癌、结肠癌、宫颈癌、子宫内膜癌、前列腺癌、肝癌、甲状腺癌、胃肠道癌、血液学癌症和淋巴瘤,以及其它疾病,例如错构瘤综合征、类风湿性关节炎及多发性硬化。

[0023] 在另一方面中,本发明涉及包含这些化合物的药物组合物,并且涉及它们用于预防和治疗疾病的用途,所述疾病例如但不限于增殖性疾病、癌症(例如血液学癌症、非实体瘤和实体瘤)、炎性疾病、神经变性疾病(例如阿尔茨海默氏病、孤独症或孤独症谱系障碍(例如阿斯佩格综合征或门德耳森综合征))、代谢病症(肥胖症、糖尿病),以及涉及使用本文所述的化合物作为单一药剂或与一种或多种另外的药剂组合治疗这些病症的方法。在一些实施方案中,所述另外的药剂是激酶抑制剂。在一些实施方案中,所述另外的药剂是mTOR抑制剂(例如,西罗莫司(雷帕霉素)、坦罗莫司(CCI779)、依维莫司(RAD001)、AP23573或美国专利第7,091,213号中公开的其它化合物)。在一些实施方案中,所述另外的药剂是PI3K抑制剂。示例性PI3激酶抑制剂包括渥曼青霉素、去甲氧绿胶霉素、LY294002、哌立福新、CAL101、PX-886、BEZ235、SF1126、INK1117、INK1197、IPI-145、GDC-0941、BKM120、XL147、XL765、palomid 529、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TG100-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907、GSK 2126458、GDC-0980、PF-46915032、CAL263、SF1126和PX-886。在一些实施方案中,PI3激酶抑制剂抑制PI3K- α 、PI3K- β 、PI3K- γ 和/或PI3K- δ 。

[0024] 在再一方面中,本发明描述用于合成式(I)的化合物的方法,所述式(I)的化合物例如(4-甲基哌嗪-1-基)(4-(3-(苯基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)甲酮和4-甲基-2-((6-(4-(哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)乙炔基)苯甲腈。

[0025] 在另一方面中,本发明提供包含如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的试剂盒。所提供的试剂盒可用于治疗增殖性疾病、癌症(例如血液学癌症、非实体瘤和实体瘤)、炎性疾病、神经变性疾病(例如阿尔茨海默氏病、孤独症或孤独症谱系障碍(例如阿斯佩格综合征或门德耳森综合征))以及代谢病症(例如肥胖症、糖尿病)。在某些

实施方案中,本文所述的试剂盒进一步包括用于给药如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的说明书。所述试剂盒还可包括描述个体或卫生保健专业人士的使用或处方信息的包装信息。此类信息可由管理机构例如美国食品和药物管理局(FDA)要求。所述试剂盒还可任选地包括用于给药化合物或组合物的装置,例如用于胃肠外给药的注射器。

附图说明

[0026] 图1示出由MNK1/2导致EIF4E活化和磷酸化的细胞途径(PNAS, 2010, 107 (32) : 13975-6)。

[0027] 定义

[0028] 化学定义

[0029] 下文更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。化学元素根据元素周期表,CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,第75版,内封面确定,并且特定官能团一般如其中所述进行定义。另外,有机化学的一般原理,以及特定官能部分和反应性描述于Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith and March,March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons公司,New York, 2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers公司,New York,1989;以及Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987。

[0030] 本文所述的化合物可包含一个或多个不对称中心,并且因此可以有各种立体异构形式,例如对映异构体和/或非对映异构体存在。例如,本文所述的化合物可以呈个别对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或者可以呈立体异构体的混合物的形式,包括外消旋混合物以及富集一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法,包括手性高压液相色谱(HPLC)以及手性盐的形成和结晶从混合物分离;或者优选的异构体可通过不对称合成来制备。参见例如Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions (Wiley Interscience,New York,1981);Wilens等人,Tetrahedron 33:2725 (1977);Eliel,Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill,NY,1962);以及Wilens,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.L.Eliel编,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。本发明另外涵盖作为基本上不含其它异构体的个别异构体以及替代地作为各种异构体的混合物的本文所述的化合物。

[0031] 当列出值的范围时,意欲涵盖该范围内的每个值和子范围。例如,“C₁₋₆烷基”意欲涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆烷基。

[0032] “烷基”是指具有1-20个碳原子的直链或支链饱和烃基的基团(“C₁₋₂₀烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-10个碳原子(“C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-9个碳原子(“C₁₋₉烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-8个碳原子(“C₁₋₈烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-7个碳原子(“C₁₋₇烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-6个碳原子(“C₁₋₆烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-5个碳原子(“C₁₋₅烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-4个碳原子(“C₁₋₄烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-3个碳原子(“C₁₋₃烷

基”)。在一些实施方案中,烷基具有1-2个碳原子(“C₁₋₂烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1个碳原子(“C₁烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有2-6个碳原子(“C₂₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基的实例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)和正己基(C₆)。烷基的其它实例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)等。除非另外说明,否则烷基的每个实例独立地任选地被取代,即,未被取代的(“未被取代的烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的烷基”)。在某些实施方案中,烷基是未被取代的C₁₋₁₀烷基(例如,-CH₃)。在某些实施方案中,烷基是取代的C₁₋₁₀烷基。

[0033] “烯基”是指具有2-20个碳原子、一个或多个碳-碳双键、且不具有三键的直链或支链烃基的基团(“C₂₋₂₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2-10个碳原子(“C₂₋₁₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2-9个碳原子(“C₂₋₉烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2-8个碳原子(“C₂₋₈烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2-7个碳原子(“C₂₋₇烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2-6个碳原子(“C₂₋₆烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2-5个碳原子(“C₂₋₅烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2-4个碳原子(“C₂₋₄烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2-3个碳原子(“C₂₋₃烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C₂烯基”)。所述一个或多个碳-碳双键可以是内部的(例如在2-丁烯基中)或末端的(例如在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基的实例包括乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)等。C₂₋₆烯基的实例包括前述C₂₋₄烯基以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)等。烯基的其它实例包括庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(C₈)等。除非另外说明,否则烯基的每个实例独立地任选地被取代,即,未被取代的(“未被取代的烯基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的烯基”)。在某些实施方案中,烯基是未被取代的C₂₋₁₀烯基。在某些实施方案中,烯基是取代的C₂₋₁₀烯基。

[0034] “炔基”是指具有2-20个碳原子、一个或多个碳-碳三键以及任选的一个或多个双键的直链或支链烃基的基团(“C₂₋₂₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-10个碳原子(“C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-9个碳原子(“C₂₋₉炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-8个碳原子(“C₂₋₈炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-7个碳原子(“C₂₋₇炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-6个碳原子(“C₂₋₆炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-5个碳原子(“C₂₋₅炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-4个碳原子(“C₂₋₄炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-3个碳原子(“C₂₋₃炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“C₂炔基”)。所述一个或多个碳-碳三键可以是内部的(例如在2-丁炔基中)或末端的(例如在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基的实例包括但不限于乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)等。C₂₋₆炔基的实例包括前述C₂₋₄炔基以及戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)等。炔基的其它实例包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)等。除非另外说明,否则炔基的每个实例独立地任选地被取代,即,未被取代的(“未被取代的炔基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的炔基”)。在某些实施方案中,炔基是未被取代的C₂₋₁₀炔基。在某些实施方案中,炔基是取代的C₂₋₁₀炔基。

[0035] “碳环基”或“碳环的”是指在非芳族环系统中具有3-10个环碳原子(“C₃₋₁₀碳环基”)和0个杂原子的非芳族环状烃基的基团。在一些实施方案中,碳环基具有3-8个环碳原子(“C₃₋₈碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3-6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些

实施方案中,碳环基具有3-6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5-10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性C₃₋₆碳环基包括但不限于环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。示例性C₃₋₈碳环基包括但不限于前述C₃₋₆碳环基以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚基(C₇)、二环[2.2.2]辛基(C₈)等。示例性C₃₋₁₀碳环基包括但不限于前述C₃₋₈碳环基以及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茚基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀)等。如前述实例所说明的,在某些实施方案中,碳环基是单环的(“单环碳环基”),或者含有稠合、桥连或螺环系统诸如二环系统(“二环碳环基”),并且可以是饱和的或者可以是部分不饱和的。“碳环基”还包括如下的环系统:其中如上所定义的碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中连接点在碳环基环上,并且在这样的情况下,碳的数目继续表示碳环环系统中碳的数目。除非另外说明,否则碳环基的每个实例独立地任选地被取代,即,未被取代的(“未被取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基是未被取代的C₃₋₁₀碳环基。在某些实施方案中,碳环基是取代的C₃₋₁₀碳环基。

[0036] 在一些实施方案中,“碳环基”是具有3-10个环碳原子的单环饱和碳环基(“C₃₋₁₀环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3-8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3-6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5-6个环碳原子(“C₅₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5-10个环碳原子(“C₅₋₁₀环烷基”)。C₅₋₆环烷基的实例包括环戊基(C₅)和环己基(C₆)。C₃₋₆环烷基的实例包括前述C₅₋₆环烷基以及环丙基(C₃)和环丁基(C₄)。C₃₋₈环烷基的实例包括前述C₃₋₆环烷基以及环庚基(C₇)和环辛基(C₈)。除非另外说明,否则环烷基的每个实例独立地为未被取代的(“未被取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基是未被取代的C₃₋₁₀环烷基。在某些实施方案中,环烷基是取代的C₃₋₁₀环烷基。

[0037] “杂环基”或“杂环的”是指具有环碳原子和1-4个环杂原子的3-10元非芳族环系统的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“3-10元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,连接点可以是碳或氮原子,只要化合价允许。杂环基可以是单环的(“单环杂环基”),或者稠合、桥连或螺环系统诸如二环系统(“二环杂环基”),并且可以是饱和的或者可以是部分不饱和的。杂环基二环环系统可以包括在一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂环基”还包括如下的环系统:其中如上所定义的杂环基环与一个或多个碳环基稠合,其中连接点在碳环基环或杂环基环上;或如下的环系统:其中如上所定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中连接点在杂环基环上,并且在这样的情况下,环成员的数目继续表示杂环基环系统中环成员的数目。除非另外说明,否则杂环基的每个实例独立地任选地被取代,即,未被取代的(“未被取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是未被取代的3-10元杂环基。在某些实施方案中,杂环基是取代的3-10元杂环基。

[0038] 在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自

氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0039] 示例性含有1个杂原子的3元杂环基包括但不限于氮丙啶基、环氧乙烷基、硫杂环丙基(thiorenlyl)。含有1个杂原子的示例性4元杂环基包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基和硫杂环丁基。含有1个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有2个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于二氧杂环戊烷基、氧杂硫杂环戊烷基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊烷基和噁唑烷-2-酮。含有3个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有1个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基和硫杂环己基(thianyl)。含有2个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己基(dithianyl)和二氧杂环己基(dioxanyl)。含有2个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于三嗪烷基(triazinanyl)。含有1个杂原子的示例性7元杂环基包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有1个杂原子的示例性8元杂环基包括但不限于氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。与C₆芳基环耦合的示例性5元杂环基(在本文中也称作5,6-二环杂环)包括但不限于吡啶基、异吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。与芳基环耦合的示例性6元杂环基(在本文中也称作6,6-二环杂环)包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0040] “芳基”是指单环或多环(例如,二环或三环)4n+2芳族环系统(例如,具有在环阵列中共享的6个、10个或14个 π 电子)的基团,在该芳族环系统中具有6-14个环碳原子和0个杂原子(“C₆₋₁₄芳基”)。在一些实施方案中,芳基具有6个环碳原子(“C₆芳基”;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基具有10个环碳原子(“C₁₀芳基”;例如,萘基,例如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有14个环碳原子(“C₁₄芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括如下的环系统:其中如上所定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基耦合,其中连接基团或连接点是在芳基环上,并且在这样的情况下,碳原子的数目继续表示芳基环系统中碳原子的数目。除非另外说明,否则芳基的每个实例独立地任选地被取代,即,未被取代的(“未被取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的芳基”)。在某些实施方案中,芳基是未被取代的C₆₋₁₄芳基。在某些实施方案中,芳基是取代的C₆₋₁₄芳基。

[0041] “杂芳基”是指5-10元单环或二环4n+2芳族环系统(例如,具有在环阵列中共享的6个或10个 π 电子)的基团,在该芳族环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,连接点可以是碳或氮原子,只要化合价允许。杂芳基二环环系统可以包括在一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂芳基”包括如下的环系统:其中如上所定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基耦合,其中连接点是在杂芳基环上,并且在这样的情况下,环成员的数目继续表示杂芳基环系统中环成员的数目。“杂芳基”还包括如下的环系统:其中如上所定义的杂芳基环与一个或多个芳基耦合,其中连接点是在芳基或杂芳基环上,并且在这样的情况下,环成员的数目表示在耦合的(芳基/杂芳基)环系统中环成员的数目。在其中一个环不含

杂原子的二环杂芳基(例如,吡啶基、喹啉基、咪唑基等)中,连接点可以是在任一个环上,即带有杂原子的环(例如,2-吡啶基)或不含杂原子的环(例如,5-吡啶基)。

[0042] 在一些实施方案中,杂芳基是在芳族环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是在芳族环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是在芳族环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳族环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。除非另外说明,否则杂芳基的每个实例独立地任选地被取代,即,未被取代的(“未被取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是未被取代的5-14元杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基是取代的5-14元杂芳基。

[0043] 示例性含有1个杂原子的5元杂芳基包括但不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基。含有2个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。含有3个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有4个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于四唑基。含有1个杂原子的示例性6元杂芳基包括但不限于吡啶基。含有2个杂原子的示例性6元杂芳基包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。含有3个或4个杂原子的示例性6元杂芳基分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。含有1个杂原子的示例性7元杂芳基包括但不限于氮杂环庚三烯基(azepinyl)、氧杂环庚三烯基(oxepinyl)和硫杂环庚三烯基(thiepinyl)。示例性5,6-二环杂芳基包括但不限于吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基和嘌呤基。示例性6,6-二环杂芳基包括但不限于萘啶基、喹啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0044] 本文中定义的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基是任选地被取代的(例如,“取代的”或“未被取代的”烷基、“取代的”或“未被取代的”烯基、“取代的”或“未被取代的”炔基、“取代的”或“未被取代的”碳环基、“取代的”或“未被取代的”杂环基、“取代的”或“未被取代的”芳基或者“取代的”或“未被取代的”杂芳基)。一般而言,术语“取代的”,无论之前有无术语“任选地”,是指基团(例如,碳或氮原子)上存在的至少一个氢被可允许的取代基替代,例如,所述可允许的取代基为在取代后产生稳定的化合物的取代基,例如,所述稳定的化合物为不会自发地经历转化(例如通过重排、环化、消去或其它反应)的化合物。除非另有说明,否则“取代的”基团在该基团的一个或多个可取代位置处具有取代基,并且当任何给定结构中的一个以上位置被取代时,所述取代基在每个位置是相同或不同的。预期术语“取代的”包括借助有机化合物的所有可允许的取代基、本文描述的导致形成稳定化合物的任何取代基来完成的取代。本发明预见到任何和所有这样的组合以便获得稳定的化合物。就本发明的目的而言,杂原子诸如氮可以具有氢取代基和/或本文描述的满足杂原子的化合价并且导致形成稳定部分的任何合适的取代基。

[0045] 示例性的碳原子取代基包括但不限于:卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-

OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂、-P(=O)(NR^{bb})₂、-OP(=O)(NR^{bb})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0046] 或者在一个碳原子上的两个孪位氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}或=NOR^{cc}替代;

[0047] R^{aa}的每个实例独立地选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或者两个R^{aa}基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0048] R^{bb}的每个实例独立地选自氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或者两个R^{bb}基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0049] R^{cc}的每个实例独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或者两个R^{cc}基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0050] R^{dd}的每个实例独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)₂R^{ee}、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代,或者两个孪位的R^{dd}取代基可以连接以形成=O或=S;

[0051] R^{ee} 的每个实例独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10 元杂环基和 3-10 元杂芳基, 其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{gg} 基团取代;

[0052] R^{ff} 的每个实例独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 或者两个 R^{ff} 基团连接以形成 3-14 元杂环基或 5-14 元杂芳基环, 其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{gg} 基团取代; 并且 R^{gg} 的每个实例独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{ON}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2^+\text{X}^-$ 、 $-\text{NH}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})^+\text{X}^-$ 、 $-\text{NH}_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{OH})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{OH})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SS}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{OCO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}\text{O}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SOC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{Si}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{P}(=\text{O})_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10 元杂环基、5-10 元杂芳基; 或者两个孪位的 R^{gg} 取代基可以连接以形成 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$; 其中 X 是抗衡离子。

[0053] “卤代”或“卤素”是指氟(氟代、 $-\text{F}$)、氯(氯代、 $-\text{Cl}$)、溴(溴代、 $-\text{Br}$)或碘(碘代、 $-\text{I}$)。

[0054] 只要化合价允许, 氮原子可以是被取代的或未被取代的, 并且包括伯氮原子、仲氮原子、叔氮原子和季氮原子。示例性的氮原子取代基包括但不限于: 氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{aa}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{cc})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{cc})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{bb})\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{cc})\text{OR}^{aa}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{cc})\text{N}(\text{R}^{cc})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{cc})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{cc}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{cc}$ 、 $-\text{SOR}^{aa}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{cc})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{cc}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{cc}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{aa})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{cc})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{cc})_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 或者连接至氮原子的两个 R^{cc} 基团连接以形成 3-14 元杂环基或 5-14 元杂芳基环, 其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代, 并且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如上文所定义。

[0055] 在某些实施方案中, 存在于氮原子上的取代基是氮保护基(也被称作氨基保护基)。氮保护基包括但不限于: $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{aa}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{cc})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{cc})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{cc})\text{R}^{aa}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{cc})\text{OR}^{aa}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{cc})\text{N}(\text{R}^{cc})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{cc})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{cc}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{cc}$ 、 $-\text{SOR}^{aa}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{cc})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{cc}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{cc}$ 、 C_{1-10} 烷基(例如, 芳烷基、杂芳烷基)、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代, 并且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如本文中所定义。氮保护基是本领域众所周知的, 并且包括在以下文献中详细描述的那些: *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T.W.Greene 和

P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999,该文献通过引用并入本文。

[0056] 酰胺氮保护基(例如, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$)包括但不限于:甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫代苄氧基酰基氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮基苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰蛋氨酸、邻硝基苯甲酰胺和邻-(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰胺。

[0057] 氨基甲酸酯氮保护基(例如, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$)包括但不限于:氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸-9-苄基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸-9-(2-磺基)苄基甲酯、氨基甲酸-9-(2,7-二溴)苄基甲酯、氨基甲酸-2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧化-10,10,10,10-四氢氧硫杂环己烷基)]甲酯(DBD-Tmoc)、氨基甲酸-4-甲氧基苯酰酯(Phenoc)、氨基甲酸-2,2,2-三氯乙酯(Troc)、氨基甲酸-2-三甲基甲硅烷基乙酯(Teoc)、氨基甲酸-2-苯基乙酯(hZ)、氨基甲酸-1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、氨基甲酸-1,1-二甲基-2-卤代乙酯、氨基甲酸-1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸-1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC)、氨基甲酸-1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯(Bpoc)、氨基甲酸-1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙酯(t-Bumeoc)、氨基甲酸-2-(2'-和4'-吡啶基)乙酯(Pyoc)、氨基甲酸-2-(N,N-二环己基甲酰胺基)乙酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC)、氨基甲酸-1-金刚烷酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯酯(Voc)、氨基甲酸烯丙酯(Alloc)、氨基甲酸-1-异丙基烯丙酯(Ipaoc)、氨基甲酸肉桂酯(Coc)、氨基甲酸-4-硝基肉桂酯(Noc)、氨基甲酸-8-喹啉酯、氨基甲酸-N-羟基哌啶酯、烷基二硫代氨基甲酸酯、氨基甲酸苄酯(Cbz)、氨基甲酸对甲氧基苄酯(Moz)、氨基甲酸对硝基苄酯、氨基甲酸对溴苄酯、氨基甲酸对氯苄酯、氨基甲酸-2,4-二氯苄酯、氨基甲酸-4-甲基亚磺酰基苄酯(Msz)、氨基甲酸-9-苄基甲酯、氨基甲酸二苯基甲酯、氨基甲酸-2-甲硫基乙酯、氨基甲酸-2-甲基磺酰基乙酯、氨基甲酸-2-(对甲苯磺酰基)乙酯、氨基甲酸-[2-(1,3-二硫杂环己基)]甲酯(Dmoc)、氨基甲酸-4-甲基噻吩酯(Mtpc)、氨基甲酸-2,4-二甲基噻吩酯(Bmpc)、氨基甲酸-2-磷鎓基乙酯(Peoc)、氨基甲酸-2-三苯基磷鎓基异丙酯(Ppoc)、氨基甲酸-1,1-二甲基-2-氰基乙酯、氨基甲酸间氯-对酰氧基苄酯、氨基甲酸对(二羟基硼基)苄酯、氨基甲酸-5-苯并异噁唑基甲酯、氨基甲酸-2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯(Tcroc)、氨基甲酸间硝基苄酯、氨基甲酸-3,5-二甲氧基苄酯、氨基甲酸邻硝基苄酯、氨基甲酸-3,4-二甲氧基-6-硝基苄酯、氨基甲酸苯基(邻硝基苯基)甲酯、氨基甲酸叔戊酯、硫代氨基甲酸-S-苄酯、氨基甲酸对氰基苄酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、氨基甲酸对癸基氧基苄酯、氨基甲酸-2,2-二甲氧基酰基乙烯酯、氨基甲酸-邻-(N,N-二甲基甲酰胺基)苄酯、氨基甲酸-1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰胺基)丙酯、氨基甲酸-1,1-二甲基丙炔酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲酯、氨基甲酸-2-呋喃基甲酯、氨基甲酸-2-碘乙酯、氨基甲酸异硼基(borynl)酯、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟酰酯、氨基甲酸对(p'-甲氧基苯基偶氮基)苄酯、氨基甲酸-1-甲基环丁酯、氨基甲酸-1-甲基环己酯、氨基甲酸-1-甲基-1-环丙基甲酯、氨基甲酸-1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙酯、氨基甲酸-1-甲基-1-(对苯基偶氮基苯基)乙酯、氨基甲酸-1-甲基-1-苯基乙酯、氨基甲酸-1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸对(苯基偶氮基)苄酯、氨基甲酸-2,4,6-三叔丁基苯酯、

氨基甲酸-4-(三甲基铵)苄酯和氨基甲酸-2,4,6-三甲基苄酯。

[0058] 磺酰胺氮保护基(例如, $-S(=O)_2R^{aa}$)包括但不限于:对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲磺酰胺(Ms)、 β -三甲基甲硅烷基乙磺酰胺(SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺(DNMBs)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯酰基磺酰胺。

[0059] 其它氮保护基包括但不限于:吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、N'-苄基氨基硫代酰基衍生物、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、N-乙酰蛋氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫杂琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加成化合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲基胺、N-烯丙胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苄胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲基胺、N-5-二苯并环庚基胺、N-三苯基甲基胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基苄基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲基氨基(Fcm)、N-2-甲基吡啶氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲硫基亚甲基胺、N-亚苄胺、N-对甲氧基亚苄胺、N-二苯基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基)间三甲基苯基]亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-异亚丙基二胺、N-对硝基亚苄胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苯基(五酰基铬-或钨)酰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝基胺、胺N-氧化物、二苯基膦酰胺(Dpp)、二甲硫基膦酰胺(Mpt)、二苯基硫代膦酰胺(Ppt)、氨基磷酸二烷酯、氨基磷酸二苄酯、氨基磷酸二苯酯、苯次磺酰胺、邻硝基苯次磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯次磺酰胺、五氯苯次磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯次磺酰胺、三苯基甲基次磺酰胺和3-硝基吡啶次磺酰胺(Npys)。

[0060] 在某些实施方案中,存在于氧原子上的取代基是氧保护基(也被称作羟基保护基)。氧保护基包括但不限于: $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文中所定义。氧保护基是本领域众所周知的,并且包括在以下文献中详细描述的那些:Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene和P.G.M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999, 该文献通过引用并入本文。

[0061] 示例性的氧保护基包括但不限于:甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲硫基甲基(MTM)、叔丁基硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄氧基甲基(BOM)、对甲氧基苄氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基(POM)、硅氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴四

氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基 (MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基) 苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基 (CTMP)、1,4-二氧杂环己烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基) 乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基) 乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基 (Bn)、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-甲基吡啶、4-甲基吡啶、3-甲基-2-甲基吡啶N-氧桥、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基) 苯基甲基、三(对甲氧基苯基) 甲基、4-(4'-溴苯酰氧基苯基) 二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚胺基苯基) 甲基、4,4',4''-三(菊芋糖基(levulinoyl) 氧基苯基) 甲基、4,4',4''-三(苯甲酰氧基苯基) 甲基、3-(咪唑-1-基) 双(4',4''-二甲氧基苯基) 甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-萘基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基) 咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代) 蒽基、1,3-苯并二硫呋喃(disulfuran)-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧桥、三甲基甲硅烷基 (TMS)、三乙基甲硅烷基 (TES)、三异丙基甲硅烷基 (TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基 (IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基 (DEIPS)、二甲基叔己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基 (TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基 (DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基 (TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫基) 戊酸酯(菊芋糖基二硫基缩醛)、新戊酸酯、金刚烷酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(慕酸酯(mesitoate))、碳酸烷基甲酯、碳酸-9-苄基甲酯(Fmoc)、碳酸烷基乙酯、碳酸烷基2,2,2-三氯乙酯(Troc)、碳酸-2-(三甲基甲硅烷基) 乙酯(TMSEC)、碳酸-2-(苯磺酰基) 乙酯(Psec)、碳酸-2-(三苯基磷鎓基) 乙酯(Peoc)、碳酸烷基异丁酯、碳酸烷基乙烯酯、碳酸烷基烯丙酯、碳酸烷基对硝基苯酯、碳酸烷基苄酯、碳酸烷基对甲氧基苄酯、碳酸烷基3,4-二甲氧基苄酯、碳酸烷基邻硝基苄酯、碳酸烷基对硝基苄酯、硫代碳酸烷基S-苄酯、碳酸-4-乙氧基-1-萘酯、二硫代碳酸甲酯、2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基) 苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲硫基甲氧基) 乙基、4-(甲硫基甲氧基) 丁酸酯、2-(甲硫基甲氧基甲基) 苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基) 苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基) 苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻-(甲氧基酰基) 苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸盐、烷基N,N,N',N'-四甲基二氨基磷酸酯、N-苯基氨基甲酸烷酯、硼酸盐、二甲基硫代膦基、2,4-二硝基苯基亚磺酸烷酯、硫酸盐、甲磺酸酯(methanesulfonate)(甲磺酸酯(mesylate))、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0062] 在某些实施方案中,存在于硫原子上的取代基是硫保护基(也被称作硫醇保护基)。硫保护基包括但不限于: $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P$

$(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文中所定义。硫保护基是本领域众所周知的,并且包括在以下文献中详细描述的那些:Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999,该文献通过引用并入本文。

[0063] 这些和其它示例性取代基更详细地描述于详细描述、实施例和权利要求中。本发明无意以任何方式受限于上面的示例性取代基列表。

[0064] 其它定义

[0065] 本文中使用的术语“其药学上可接受的形式”是指本发明的化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、前药、互变异构体、异构体、对映异构体、非对映异构体和/或多晶型物。

[0066] 在某些实施方案中,所述药学上可接受的形式是药学上可接受的盐。本文中使用的术语“药学上可接受的盐”是指这样的盐:其在合理的医学判断范围内,适合用于接触人类和低等动物的组织,没有不适当的毒性、刺激、变应性应答等,且与合理的收益/风险比相称。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19(通过引用并入本文)中详细描述了药学上可接受的盐。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和碱的那些盐。药学上可接受的无毒的酸加成盐的实例是氨基与以下酸形成的盐:无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,或有机酸,诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,或者通过使用本领域所用的其它方法,诸如离子交换。其它药学上可接受的盐包括:己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。衍生自适当碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C1-4烷基)_4$ 盐。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。其它药学上可接受的盐包括(在适当时)使用抗衡离子(诸如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐)形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0067] 在某些实施方案中,所述药学上可接受的形式是水合物或溶剂合物。本文中使用的术语“水合物”是指与一个或多个水分子非共价地结合的化合物。同样地,术语“溶剂合物”是指与一个或多个有机溶剂分子非共价地结合的化合物。

[0068] 在某些实施方案中,所述药学上可接受的形式是前药。本文中使用的术语“前药”是指母体化合物的衍生物,其需要在体内转化以便释放出母体化合物。在某些情况下,与母体化合物相比,前药具有改善的物理和/或递送性能。通常设计前药来增强在药学上和/或在药代动力学上与母体化合物有关的性能。前药的优点可以在于它的物理性能,诸如与母体化合物相比在生理pH下增强的水溶性(用于胃肠外给药),或者它会增强从消化道的吸收,或者它可增强药物稳定性(用于长期储存)。近年来,已经开发了几类生物可逆的衍生物

用于设计前药。使用酯作为含有羧基或羟基官能团的化合物的前药类型是本领域已知的，例如以下文献中所述：Richard Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Interaction*, Academic Press 出版 (1992)。

[0069] 在某些实施方案中，所述药学上可接受的形式是互变异构体。本文中使用的术语“互变异构体”包括两种或更多种可互变的化合物，其源自氢原子的至少一个形式迁移和至少一个化合价改变（例如，单键变为双键、三键变为单键，或反之亦然）。互变异构体的精确比率取决于若干因素，包括温度、溶剂和pH。互变异构化（即，提供互变异构对的反应）可由酸或碱催化。示例性的互变异构化包括酮至烯醇；酰胺至酰亚胺；内酰胺至内酰亚胺；烯胺至亚胺；以及烯胺至（不同的）烯胺互变异构化。

[0070] 在某些实施方案中，所述药学上可接受的形式是异构体。本文中使用的术语“异构体”包括任何的和所有的几何异构体和立体异构体（例如，对映异构体、非对映异构体等）。例如，“异构体”包括顺式-和反式-异构体、E-和Z-异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、它们的外消旋混合物和它们的其它混合物，都落在本发明的范围内。例如，在一些实施方案中，异构体/对映异构体可以提供为基本上不含相对应的对映异构体，并且也可以被称作“光学地富集的”。本文中使用的“光学地富集的”是指，所述化合物由显著较大比例的一种对映异构体构成。在某些实施方案中，本发明的化合物由至少约90重量%的优选对映异构体构成。在其它实施方案中，所述化合物由至少约95重量%、98重量%或99重量%的优选对映异构体构成。优选对映异构体可通过本领域技术人员已知的任何方法，包括手性高压液相色谱 (HPLC) 以及手性盐的形成和结晶从外消旋混合物分离，或者通过不对称合成制备。参见例如Jacques等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H. 等人, *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, 第268页 (E.L. Eliel 编, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

[0071] 在某些实施方案中，所述药学上可接受的形式是多晶型物。本文中使用的术语“多晶型物”是指以超过一种结晶型/结构存在的结晶化合物。当同质多晶由于晶体堆积的差异而存在时，它被称作堆积同质多晶。同质多晶还可以源自构象同质多晶中相同分子的不同构象异构体的存在。在假同质多晶中，不同的晶体类型是水合或溶剂化的结果。

[0072] 预期向其给药的“个体”包括但不限于人类（即，任何年龄组的男性或女性，例如，儿科个体（例如，婴儿、儿童、青少年）或成年个体（例如，青年人、中年人或老年人））和/或其它灵长类动物（例如，食蟹猴、恒河猴）；哺乳动物，包括商业上相关的哺乳动物，诸如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和/或狗；和/或禽类，包括商业上相关的禽类，诸如鸡、鸭、鹅和/或火鸡。在某些实施方案中，个体是动物。动物可以是任一性别，并且可以在任何发育阶段。在某些实施方案中，动物是哺乳动物。在某些实施方案中，个体是人类。在某些实施方案中，个体是驯养动物，例如狗、猫、母牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施方案中，个体是伴侣动物，例如狗或猫。在某些实施方案中，个体是家畜动物，例如母牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施方案中，个体是动物园动物。在另一实施方案中，个体是研究动物，例如啮齿类动物（例如，小鼠、大鼠）、狗、猪或非人类灵长类动物。在某些实施方案中，动物是遗传工程动物。在某些实施方案中，动物是转基因动物。

[0073] “治疗(treat、treating和treatment)”包括当个体在遭受病况(例如,“MNK1-或MNK2-相关的”疾病、病症或病况,例如,已知MNK1和/或MNK2在其中起作用的疾病、病症或病况)时发生的动作,所述动作会减轻病况的严重程度或者延迟或减慢所述病况的进展(“治疗性治疗”)。

[0074] 本文中使用的“抑制(inhibition、inhibiting和inhibit)”是指相对于对照,化合物减少、减慢、停止或阻止特定生物学过程的活性的能力。在某些实施方案中,所述生物学过程是在体外(例如,生化或细胞测定)。在某些实施方案中,所述生物学过程是在体内。

[0075] 化合物的“有效量”是指足以引起期望的生物应答(例如,治疗病况)的量。本领域普通技术人员会理解,本文描述的化合物的有效量可以随诸如以下因素变化:期望的生物学端点、化合物的药代动力学、所治疗的病况、给药模式以及个体的年龄和健康状况。有效量包括治疗性治疗和预防性治疗。

[0076] 化合物的“治疗有效量”是足以在病况的治疗中提供治疗益处,或者延迟或减轻一种或多种与所述病况有关的症状的量。化合物的治疗有效量是指,单独的或与其它疗法组合的治疗剂的量,所述量在病况的治疗中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以包括这样的量:其改善总体疗法,减轻或避免病况的症状或病因,或者增强另一治疗剂的治疗功效。在一些实施方案中,治疗有效量是有效地抑制细胞生长或诱导细胞死亡的量。

[0077] 化合物的“预防有效量”是足以预防病况或者一种或多种与所述病况有关的症状,或者阻止它的复发的量。化合物的预防有效量是指,单独的或与其它药剂组合的治疗剂的量,所述量在病况的预防中提供预防益处。术语“预防有效量”可以包括改善总体预防或增强另一预防剂的预防功效的量。

[0078] 本文中使用的术语“激酶”代表一类酶,其能够将磷酸酯基团从供体分子转移至受体分子,例如,蛋白或脂质分子的氨基酸残基。激酶的代表性的非限制性实例包括Ab1、ACK、Akt1/PKB α 、Akt2/PKB β 、Akt3/PKB γ 、ALK1、ALK2、Alk4、AMPK α 1/ β 1/ γ 1、AMPK α 1/ β 1/ γ 2、AMPK α 1/ β 1/ γ 3、AMPK α 1/ β 2/ γ 1、AMPK α 2/ β 1/ γ 1、AMPK α 2/ β 2/ γ 2、Ab12、ARKS、Ask1、Aurora A、Aurora B、Aurora C、Axl、BARK1、Blk、Bmx、B-Raf、Brk、BrSK1、BrSK2、Btk、CaMK1 α 、CaMK1 β 、CaMK1 γ 、CaMK1 δ 、CAMK2 α 、CaMK2 β 、CAMK2 δ 、CAMK2 γ 、CAMK4、CAMKK1、CAMKK2、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK9、CDK1/细胞周期蛋白B、CDK2/细胞周期蛋白A、CDK2/细胞周期蛋白E、CDK3/细胞周期蛋白E、CDK5/p25、CDK5/p35、CDK6/细胞周期蛋白D3、CDK7/细胞周期蛋白H/MAT1、CDK9/细胞周期蛋白T1、CHK1、CHK2、CK1(γ)、CK1 δ 、CK2 α 1、CK2 α 2、cKit、c-RAF、CLK1、CLK2、CLK3、COT、Csk、DAPK1、DAPK2、DAPK3、DCAMLK2、DDR2、DMPK、DRAK1、DYRK1A、DYRK2、DYRK3、eEF2K、EGFR、EPA1、EPA2、EPA3、EPA4、EPA5、EPA6、EPA7、EPA8、EphB1、EphB2、EphB3、EphB4、ErbB4、Erk1、Erk2、FAK、Fer、Fes、FGFR1、Flt2、Flt4、FLT3D835Y、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Fgr、Flt1、Flt3、Fms、FRK、FynA、GCK、GPRK5、GRK2、GRK4、GRK6、GRK7、GSK3 α 、GSK3 β 、Hck、HER2、HER4、HIPK1、HIPK2、HIPK3、HIPK4、IGF1R、IKK β 、IKK α 、IKK ϵ 、IR、InsR、IRR、IRAK1、IRAK2、IRAK4、Itk、JAK2、JAK3、JNK1、JNK2、JNK3、KDR、KHS1、Kit、Lck、LIMK1、LKB1、LOK、LRRK2、Lyn A、Lyn B、MAPK1、MAPK2、MAPK12、MAPKAP-K2、MAPKAP-K3、MAPKAPK2、MAPKAPK3、MAPKAPK5、MARK1、MARK2、MARK3、MARK4、MELK、MEK1、MEK2、MEKK2、MEKK3、Mer、Met、MET M1250T、MINK、MKK4、MKK6、MKK7 β 、MLCK、MLK1、MLK3、MNK1、MNK2、MRCK α 、MRCK β 、MSK1、MSK2、MSSK1、STK23、STK4、STK3、STK24、MST1、MST2、MST3、MST4、MUSK、mTOR、

MYO3 β 、MYT1、NDR1、NEK11、NEK2、NEK3、NEK6、NEK7、NEK9、NLK、NUAK2、p38 α 、p38 β 、p38 δ 、p38 γ 、p70S6K、S6K、SRK、PAK1/CDC42、PAK2、PAK3、PAK4、PAK5、PAK6、PAR-1Ba、PASK、PBK、PDGFR α 、PDGFR β 、PDK1、PEK、PHKG2、PI3K α 、PI3K β 、PI3K γ 、PI3K δ 、Pim1、Pim2、PKA α 、PKA β 、PKA γ 、PKA(b)、PKA、PKBa、PKB β 、PKB γ 、PKC α 、PKC β 1、PKC β 2、PKC β 11、PKC δ 、PKC ϵ 、PKC γ 、PKC μ 、PKC η 、PKC ι 、PKC θ 、PKC ζ 、PKD1、PKD2、PKD3、PKG1 α 、PKG1B、PKN1、PKN2、PKR、PLK1、PLK2、PLK3、PLK4、Polo、PRAK、PRK2、PrKX、PTK5、PYK2、QIK、Raf1、Ret、RIPK2、RIPK5、ROCK1、ROCK2、RON、ROS、Rse、RSK1、RSK2、RSK3、RSK4、SAPK2a、SAPK2b、SAPK3、SAPK4、SGK1、SGK2、SGK3、SIK、MLCK、SLK、Snk、Src、SRPK1、SRPK2、STK33、SYK、TAK1-TAB1、TAK1、TBK1、TA01、TA02、TA03、TBK1、TEC、TESK1、TGF β R1、TGF β R2、Tie2、TLK2、TrkA、TrkB、TrkC、TSSK1、TSSK2、TTK、TXK、TYK2、TYRO3、ULK1、ULK2、WEE1、WNK2、WNK3、Yes1、YSK1、ZAK、ZAP70、ZC3和ZIPK。

[0079] “增殖性疾病”是指由于细胞繁殖引起的异常生长或扩展而发生的疾病(Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990)。增殖性疾病可与以下有关: 1) 正常静止细胞的病理性增殖; 2) 细胞从它们的正常位置的病理性迁移(例如, 赘生细胞的转移); 3) 蛋白水解酶, 例如基质金属蛋白酶(例如, 胶原酶、明胶酶和弹性蛋白酶)的病理性表达; 或者4) 病理性血管发生, 如在增殖性视网膜病变和肿瘤转移中。示例性的增殖性疾病包括癌症(即“恶性赘生物”)、良性赘生物、血管发生或与血管发生有关的疾病、炎性疾病、自身炎性疾病和自身免疫性疾病。

[0080] 术语“赘生物”和“肿瘤”在本文中可互换使用, 并且是指异常的组织肿块, 其中肿块的生长超过正常组织的生长且与正常组织的生长不协调。赘生物或肿瘤可以是“良性的”或“恶性的”, 这取决于下列特征: 细胞分化的程度(包括形态和功能)、生长速度、局部侵袭和转移。“良性赘生物”一般分化良好, 与恶性赘生物相比具有特征性地减慢的生长, 并且保持局限于原发位点。另外, 良性赘生物不具有浸润、侵袭或转移至远端位点的能力。示例性良性赘生物包括但不限于脂肪瘤、软骨瘤、腺瘤、软垂疣、老年性血管瘤、脂溢性角化病、雀斑痣和皮脂腺增生。在一些情况下, 某些“良性”肿瘤以后可能引起恶性赘生物, 这可能源于肿瘤赘生细胞亚群的额外遗传改变, 并且这些肿瘤被称作“恶变前赘生物”。恶变前赘生物的一个实例是畸胎瘤。相反, “恶性赘生物”一般分化较差(间变), 并且具有特征性地快速生长且伴有周围组织的渐进性浸润、侵袭和破坏。此外, 恶性赘生物通常具有转移至远端位点的能力。

[0081] 术语“转移(metastasis)”、“转移的”或“转移(metastasisize)”是指癌细胞从原发或原始肿瘤扩散或迁移到另一器官或组织, 并且通常可由存在原发或原始肿瘤的组织类型的“继发肿瘤”或“继发细胞肿块”而不是继发(转移)肿瘤所定位的器官或组织的“继发肿瘤”或“继发细胞肿块”来鉴别。例如, 已经迁移到骨的前列腺癌被认为是转移的前列腺癌, 并且包括生长于骨组织中的癌性前列腺癌细胞。

[0082] 本文中使用的术语“癌症”是指恶性赘生物(Stedman's Medical Dictionary, 第25版; Hensyl编; Williams&Wilkins: Philadelphia, 1990)。示例性癌症包括但不限于听神经瘤; 腺癌; 肾上腺癌; 肛门癌; 血管肉瘤(angiosarcoma)(例如, 淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管肉瘤(hemangiosarcoma)); 阑尾癌; 良性单克隆丙种球蛋白病; 胆管癌(例如, 胆管上皮癌); 膀胱癌; 乳腺癌(breast cancer)(例如, 乳腺癌(adenocarcinoma of the breast)、乳头状乳癌、乳房癌(mammary cancer)、髓样乳癌); 脑癌(例如, 脑膜瘤、胶质母细胞瘤、神

经胶质瘤(例如,星形细胞瘤、少突神经胶质瘤)、髓母细胞瘤);支气管癌;类癌瘤;宫颈癌(例如,宫颈腺癌);绒毛膜癌;脊索瘤;颅咽管瘤;结直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌、结直肠腺癌);结缔组织癌;上皮癌;室管膜瘤;内皮肉瘤(例如,卡波济氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、多发性特发性出血性肉瘤);子宫内膜癌(例如,子宫癌、子宫肉瘤);食管癌(例如,食管腺癌、巴雷特腺癌(Barrett's adenocarcinoma));尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma);眼癌(例如,眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤);家族性嗜伊红细胞增多症;胆囊癌;胃癌(例如,胃腺癌);胃肠道间质瘤(GIST);生殖细胞癌;头颈癌(例如,头颈鳞状细胞癌、口腔癌(例如,口腔鳞状细胞癌)、咽喉癌(例如,喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌));造血癌症(例如白血病,例如急性淋巴细胞白血病(ALL)(例如,B细胞ALL、T细胞ALL)、急性髓细胞白血病(AML)(例如,B细胞AML、T细胞AML)、慢性髓细胞白血病(CML)(例如,B细胞CML、T细胞CML)和慢性淋巴细胞白血病(CLL)(例如,B细胞CLL、T细胞CLL));淋巴瘤,例如霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)(HL)(例如,B细胞HL、T细胞HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如,B细胞NHL,例如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤)、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区B细胞淋巴瘤(例如,粘膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤)、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、淋巴浆细胞淋巴瘤(即,瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia))、毛细胞白血病(HCL)、免疫母细胞大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤和原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤;以及T细胞NHL,例如前体T淋巴母细胞淋巴瘤/白血病、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)(例如,皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)(例如,蕈样肉芽肿病、塞扎里综合征(Sezary syndrome))、血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤、结外天然杀伤T细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤);一种或多种如上所述白血病/淋巴瘤的混合物;以及多发性骨髓瘤(MM)、重链病(例如, α 链病、 γ 链病、 μ 链病);血管母细胞瘤;下咽癌;炎性肌纤维母细胞瘤;免疫细胞淀粉样变性;肾癌(例如,肾母细胞瘤,也称为维尔姆斯瘤(Wilms' tumor)、肾细胞癌);肝癌(例如,肝细胞癌(HCC)、恶性肝细胞瘤);肺癌(例如,支气管原癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌);平滑肌肉瘤(LMS);肥大细胞增多症(例如,全身性肥大细胞增多症);肌癌;骨髓增生异常综合征(MDS);间皮瘤;骨髓增殖性病症(MPD)(例如,真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、原因不明性髓样化生(AMM),也称为骨髓纤维化(MF)、慢性特发性骨髓纤维化、慢性髓细胞白血病(CML)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、嗜酸细胞增多综合征(HES));神经母细胞瘤;神经纤维瘤(例如,1型或2型神经纤维瘤病(NF)、神经鞘瘤病);神经内分泌癌(例如,胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)、类癌瘤);骨肉瘤(例如,骨癌);卵巢癌(例如,囊腺癌、卵巢胚胎癌、卵巢腺癌);乳头状腺癌;胰癌(例如胰腺癌、管内乳头状黏液瘤(IPMN)、胰岛细胞瘤);阴茎癌(例如,阴茎和阴囊的佩吉特氏病(Paget's disease));松果体瘤;原始神经外胚层瘤(PNT);浆细胞瘤;副肿瘤综合征;上皮内肿瘤;前列腺癌(例如,前列腺腺癌);直肠癌;横纹肌肉瘤;唾液腺癌;皮肤癌(例如,鳞状细胞癌(SCC)、角化棘皮瘤(KA)、黑色素瘤、基底细胞癌(BCC));小肠癌(例如,阑尾癌);软组织肉瘤(例如,恶性纤维组织细胞瘤、脂肪肉瘤、恶性周围神经鞘瘤(MPNST)、软骨肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤);皮脂腺癌;小肠癌;汗腺癌;滑膜瘤;睾丸癌(例如,精原细胞瘤、睾丸胚胎癌);甲状腺癌(例如,甲状腺乳头状癌、乳头状甲状腺癌(PTC)、髓样甲状腺癌);尿道癌;阴道癌;以

及外阴癌(例如,外阴佩吉特氏病)。

[0083] 术语“血管发生”是指新血管的形成和生长。在健康个体的身体中在损伤后在伤口愈合过程中发生正常的血管发生用于恢复到组织的血流。身体通过多种手段,例如血管发生刺激生长因子和血管发生抑制剂来控制血管发生。许多疾病状态,例如癌症、糖尿病失明、老年性黄斑变性、类风湿性关节炎和银屑病的特征在于异常的(即,增加的或过多的)血管发生。异常的血管发生是指大于正常身体中的血管发生的血管发生,特别是成人中与正常血管发生(例如,月经或伤口愈合)不相关的血管发生。异常的血管发生会导致产生供养患病组织和/或破坏正常组织的新血管,并且在癌症的情况下,所述新血管可允许肿瘤细胞逃逸到循环中并定居于其它器官中(肿瘤转移)。

[0084] 本文中使用的“炎性疾病”是指由炎症引起、源于炎症或导致炎症的疾病。术语“炎性疾病”还可以指引起巨噬细胞、粒细胞和/或T淋巴细胞的夸大反应,从而导致异常组织损伤和/或细胞死亡的失调的炎性反应。炎性疾病可以是急性或慢性炎性病况,并且可以由传染性或非传染性病因引起。炎性疾病包括但不限于动脉粥样硬化、动脉硬化、自身免疫性病症、多发性硬化、全身性红斑狼疮、风湿性多肌痛(PMR)、痛风性关节炎、退行性关节炎、肌腱炎、滑囊炎、银屑病、囊性纤维化、关节骨炎、类风湿性关节炎、炎性关节炎、干燥综合征(Sjogren's syndrome)、巨细胞动脉炎、进行性全身性硬化(硬皮病)、强直性脊柱炎、多肌炎、皮炎、天疱疮、类天疱疮、糖尿病(例如,I型糖尿病)、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、格雷夫斯病(Graves' disease)、古德帕斯彻氏病(Goodpasture's disease)、混合性结缔组织病、硬化性胆管炎、炎性肠病、克罗恩氏病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、恶性贫血、炎性皮肤病、常见间质性肺炎(UIP)、石棉沉着病、矽肺、支气管扩张、铍中毒、滑石沉着、尘肺、结节病、脱屑性间质性肺炎、淋巴样间质性肺炎、巨细胞间质性肺炎、细胞间质性肺炎、外源性变应性肺泡炎、韦格纳肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)和脉管炎的相关形式(颞动脉炎和结节性多动脉炎)、炎性皮肤病、肝炎、迟发型超敏反应(例如,毒葛皮炎)、肺炎、呼吸道炎症、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、脑炎、速发型超敏反应、哮喘、花粉症、变态反应、急性过敏反应、风湿热、肾小球肾炎、肾盂肾炎、蜂窝织炎、膀胱炎、慢性胆囊炎、缺血(缺血性损伤)、再灌注损伤、同种异体移植排斥、宿主抗移植排斥、阑尾炎、动脉炎、睑缘炎、细支气管炎、支气管炎、宫颈炎、胆管炎、绒毛膜羊膜炎、结膜炎、泪腺炎、皮炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、牙龈炎、回肠炎、虹膜炎、喉炎、脊髓炎、心肌炎、肾炎、脐炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、睾丸炎、扁桃体炎、尿道炎、膀胱炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎、外阴炎、外阴阴道炎、脉管炎、慢性支气管炎、骨髓炎、视神经炎、颞动脉炎、横贯性脊髓炎、坏死性筋膜炎和坏死性小肠结肠炎。

[0085] 本文中使用的“自身免疫性疾病”是指由个体身体中对通常存在于身体中的物质和组织的不适当的免疫反应而引起的疾病。换句话说,免疫系统将身体的某一部分误认为病原体并且攻击其自身细胞。这可以受限于某些器官(例如,在自身免疫性甲状腺炎中)或者涉及不同部位中的特定组织(例如,古德帕斯彻氏病,其可累及肺和肾两者中的基底膜)。自身免疫性疾病的治疗通常用免疫抑制剂,例如,降低免疫反应的药物。示例性的自身免疫性疾病包括但不限于肾小球肾炎、古德帕斯彻氏综合征、坏死性血管炎、淋巴结炎、结节性

动脉周围炎、全身性红斑狼疮、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、全身性红斑狼疮、银屑病、溃疡性结肠炎、全身性硬化、皮炎/多肌炎、抗磷脂抗体综合征、硬皮病、寻常型天疱疮、ANCA相关性血管炎(例如,韦格纳肉芽肿病、显微镜下多血管炎)、葡萄膜炎、干燥综合征、克罗恩氏病、莱特尔氏综合征(Reiter's syndrome)、强直性脊柱炎、莱姆关节炎(Lyme arthritis)、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)、桥本氏甲状腺炎和心肌病。

[0086] 术语“自身炎性疾病”是指与自身免疫性疾病类似但不同的一类疾病。自身炎性疾病和自身免疫性疾病共享共同的特征,即这两组病症均由免疫系统攻击个体自身组织引起并且均导致增加的炎症。在自身炎性疾病中,个体的先天免疫系统引起原因不明的炎症。即使先天免疫系统在个体中从来没有遇到自身抗体或抗原,它也会发生反应。自身炎性病症的特征在于炎症的强烈发作,其导致诸如发热、疹或关节肿胀等症状。这些疾病也携带淀粉样变性的风险,所述淀粉样变性是血液蛋白在生命器官中的潜在致命的堆积。自身炎性疾病包括但不限于家族性地中海热(FMF)、新生儿发病的多系统炎性疾病(NOMID)、肿瘤坏死因子(TNF)受体相关周期性综合征(TRAPS)、白介素-1受体拮抗剂缺乏(DIRA)和贝切特氏病(Behçet's disease)。

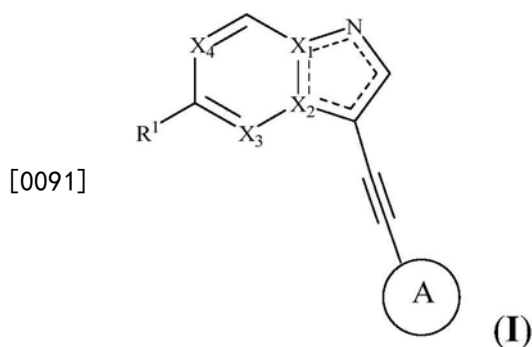
[0087] 本文中使用的术语“神经变性疾病”是指由肌萎缩侧索硬化代表的运动神经元疾病;帕金森氏综合征(Parkinson's syndrome),包括帕金森氏病(Parkinson's disease);由阿尔茨海默氏病代表的痴呆;进行性核上麻痹;亨廷顿氏病(Huntington's disease);多系统萎缩,包括纹状体黑质变性、夏伊-德雷格综合征(Shy-Drager syndrome)和橄榄体脑桥小脑萎缩;任何类型的脊髓小脑性共济失调,包括1型脊髓小脑性共济失调、2型脊髓小脑性共济失调、3型脊髓小脑性共济失调(马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph disease), MJD)、6型脊髓小脑性共济失调、7型脊髓小脑性共济失调、12型脊髓小脑性共济失调和齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩,或多发性硬化,以及孤独症和孤独症谱系障碍(例如阿斯佩格综合征或门德耳森综合征)。

具体实施方式

[0088] 本发明提供作为激酶抑制剂的二环炔衍生物。特别地,所提供的化合物作为MAP激酶相互作用激酶1和2(MNK1和/或MNK2)的抑制剂。所提供的化合物及其药物组合物可用于治疗与异常MNK1或MNK2活性或者MNK1或MNK2途径失调有关的疾病,其中MNK1和MNK2在这些疾病中起作用(例如MNK过表达、eIF4E过表达、P38 MAPK激酶途径)。例如,所提供的化合物和药物组合物可用于预防和/或治疗癌症(例如实体瘤、非实体癌以及血液学癌症)、炎性疾病、神经变性疾病(例如阿尔茨海默氏病、孤独症或孤独症谱系障碍(例如阿斯佩格综合征或门德耳森综合征))或代谢病症(例如糖尿病、高脂血症和肥胖症)。

[0089] 化合物

[0090] 在一个方面中,本发明提供式(I)化合物:



[0092] 或其药学上可接受的形式(例如其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药),

[0093] 其中

[0094] X_1 和 X_2 独立地为N或C;

[0095] X_3 和 X_4 独立地为N或 CR^2 ;

[0096] 条件是 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中的至少两个是N;

[0097] -----是单键或双键,只要化合价允许;

[0098] R^1 独立地为氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的六元杂芳基、任选地被取代的六元杂环基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基烷基、任选地被取代的芳基烷基、任选地被取代的五元或六元杂芳基烷基、任选地被取代的五元或六元杂环基烷基、-CN、-OR^A或-N(R^B)₂;

[0099] R^2 的每个实例独立地为氢、卤素、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、-OR^A或-N(R^B)₂;

[0100] 环A是任选地被取代的苯基、任选地被取代的五元杂芳基、任选地被取代的六元杂芳基或任选地被取代的5,6-二环杂芳基;

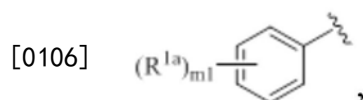
[0101] R^A的每个实例独立地为氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基或氧保护基;并且

[0102] R^B的每个实例独立地为氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的酰基或氮保护基。

[0103] 在某些实施方案中,所述药学上可接受的形式是药学上可接受的盐。

[0104] 如本文一般性地定义的, R^1 独立地为氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的六元杂芳基、任选地被取代的六元杂环基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基烷基、任选地被取代的芳基烷基、任选地被取代的五元或六元杂芳基烷基、任选地被取代的五元或六元杂环基烷基、-CN、-OR^A或-N(R^B)₂。在一些实施方案中, R^1 是氢。在一些实施方案中, R^1 是任选地被取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^1 是被取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^1 是未被取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^1 是甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施方案中, R^1 是任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基。在一些实施方案中, R^1 是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中, R^1 独立地为任选地被取代的苯基、任选地被取代的六元杂芳基或任选地被取代的六元杂环基。


[0105] 在一些实施方案中, R^1 是下式的任选地被取代的苯基:



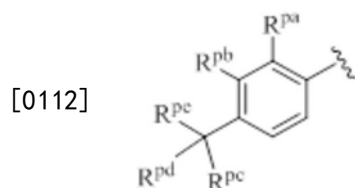
[0107] 其中

[0108] R^{1a} 的每个实例独立地为氢、卤素、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的五元或六元杂芳基、任选地被取代的五元或六元杂环基、任选地被取代的酰基、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 或 $-N(R^B)_2$;并且

[0109] $m1$ 是1到5的整数,包括1和5。

[0110] 在一些实施方案中, R^{1a} 是式 , 其中 R^{1d} 是任选地被取代的六元杂环基、 $-OR^A$ 或 $-N(R^B)_2$,其中 R^A 和 R^B 在本文中定义。

[0111] 在某些实施方案中, R^1 是下式:



[0113] 其中

[0114] R^{pa} 是氢、卤素、 CN 、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-NH-CO-R^C$;

[0115] R^C 是任选地被取代的 C_{1-6} 烷基;

[0116] R^{pb} 独立地为氢、卤素、 CN 、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基或任选地被取代的杂芳基;

[0117] R^{pc} 和 R^{pd} 中的每一个独立地为氢、卤素、 CN 、 $-OR^A$ 或任选地被取代的 C_{1-6} 烷基;

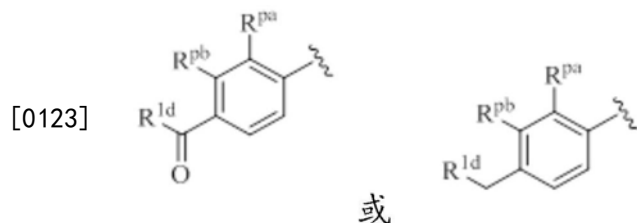
[0118] 或者 R^{pc} 和 R^{pd} 连接以形成 $=O$;并且

[0119] R^{pe} 是任选地被取代的六元杂环基、 $-OR^A$ 或 $-N(R^B)_2$;并且

[0120] R^A 的每个实例独立地为氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基或氧保护基;并且

[0121] R^B 的每个实例独立地为氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的酰基或氮保护基。

[0122] 在某些实施方案中, R^{pc} 和 R^{pd} 连接以形成 $=O$,并且 R^1 是下式:

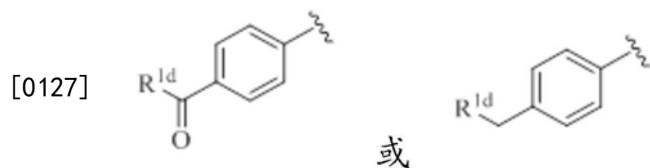


[0124] R^{ld} 的每个实例是任选地被取代的六元杂环基、 $-OR^A$ 或 $-N(R^B)_2$ 。

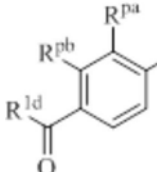
[0125] 在某些实施方案中, R^{pa} 是氢并且 R^{pb} 是卤素。在某些实施方案中, R^{pa} 是氢并且 R^{pb} 是 F 。在某些实施方案中, R^{pa} 是氢并且 R^{pb} 是 Cl 。在某些实施方案中, R^{pa} 是氢并且 R^{pb} 是 Br 。在某些实施方案中, R^{pa} 是氢并且 R^{pb} 是 I 。在某些实施方案中, R^{pb} 是氢并且 R^{pa} 是卤素。在某些实施方

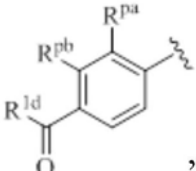
案中, R^{pb} 是氢并且 R^{pa} 是 F。在某些实施方案中, R^{pb} 是氢并且 R^{pa} 是 Cl。在某些实施方案中, R^{pb} 是氢并且 R^{pa} 是 Br。在某些实施方案中, R^{pb} 是氢并且 R^{pa} 是 I。

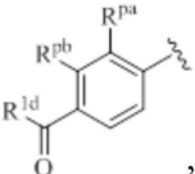
[0126] 在某些实施方案中, R^{pa} 和 R^{pb} 均为氢。在某些实施方案中, R^1 是下式:

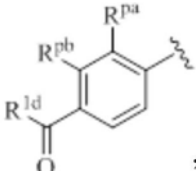


[0128] 其中 R^{ld} 的每个实例是任选地被取代的六元杂环基、 $-OR^A$ 或 $-N(R^B)_2$ 。

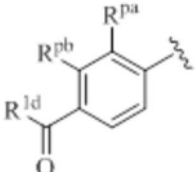
[0129] 在某些实施方案中, R^1 是下式:  , 其中 R^{ld} 是任选地被取代的六元杂环

基、 $-OR^A$ 或 $-N(R^B)_2$ 。在某些实施方案中, R^1 是下式:  , 其中 R^{ld} 是任选地被取代的

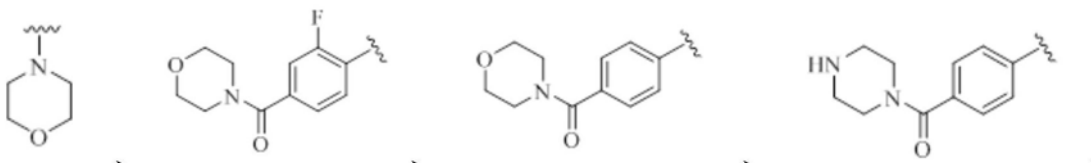
六元杂环基。在某些实施方案中, R^1 是下式:  , 其中 R^{ld} 是任选地被取代的吗啉或

任选地被取代的哌嗪。在某些实施方案中, R^1 是下式:  , 其中 R^{ld} 是 $-N(R^B)_2$, 并且

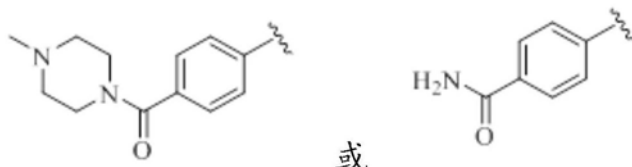
R^B 的每个实例独立地为氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的酰基或氮保

护基。在某些实施方案中, R^1 是下式:  , 并且 R^{ld} 是氢。在某些实施方案中, R^1 是

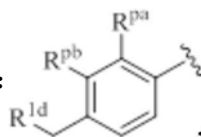
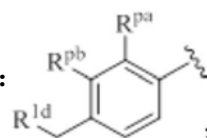
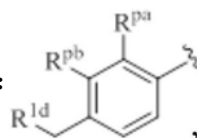
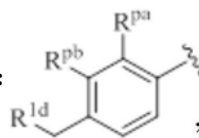
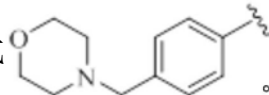
下式中的一种:



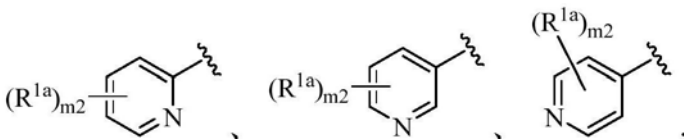
[0130]

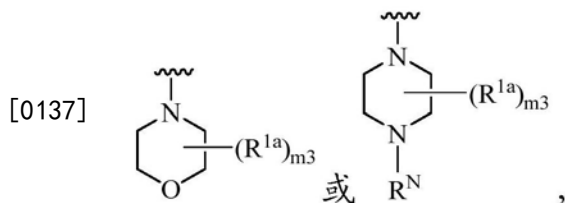


或

[0131] 在某些实施方案中, R^1 是下式:其中 R^{1d} 是任选地被取代的六元杂环基、 $-OR^A$ 或 $-N(R^B)_2$ 。在某些实施方案中, R^1 是下式:其中 R^{1d} 是任选地被取代的六元杂环基。在某些实施方案中, R^1 是下式:其中 R^{1d} 是任选地被取代的吗啉或任选地被取代的哌嗪。在某些实施方案中, R^1 是下式:其中 R^{1d} 是 $-N(R^B)_2$, 并且 R^B 的每个实例独立地为氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的酰基或氮保护基。在某些实施方案中, R^1 是式[0132] 在一些实施方案中, R^1 是任选地被取代的六元杂芳基。在某些实施方案中, R^1 是下式中的一种:

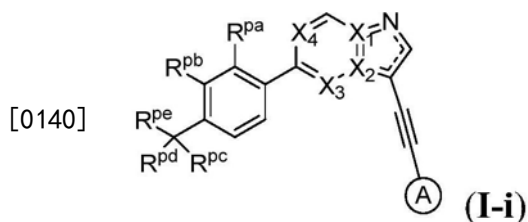
[0133]

[0134] 其中 R^{1a} 如本文中所定义; 并且 m_2 的每个实例独立地为 1 到 4 的整数, 包括 1 和 4。[0135] 如本文一般性地定义的, m_2 是 1 到 4 的整数, 包括 1 和 4。在某些实施方案中, m_2 是 1。在某些实施方案中, m_2 是 2。在某些实施方案中, m_2 是 3。在某些实施方案中, m_2 是 4。[0136] 在一些实施方案中, R^1 是任选地被取代的六元杂环基。在一些实施方案中, R^1 是下式中的一种:



[0138] 其中 R^{1a} 的每个实例如本文中所定义; m_3 的每个实例独立地为1到8的整数,包括1和8;并且 R^N 独立地为氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的酰基或氮保护基。

[0139] 在某些实施方案中,所提供的式(I)化合物是式(I-i):



[0141] R^{pa} 是氢、卤素、CN、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-NH-CO-R^C$;

[0142] R^C 是任选地被取代的 C_{1-6} 烷基;

[0143] R^{pb} 独立地为氢、卤素、CN、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基或任选地被取代的杂芳基;

[0144] R^{pc} 和 R^{pd} 中的每一个独立地为氢、卤素、CN、 $-OR^A$ 或任选地被取代的 C_{1-6} 烷基;

[0145] 或者 R^{pc} 和 R^{pd} 连接以形成 $=O$;并且

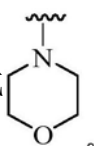
[0146] R^{pe} 是任选地被取代的六元杂环基、 $-OR^A$ 或 $-N(R^B)_2$;并且

[0147] R^A 的每个实例独立地为氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基或氧保护基;并且

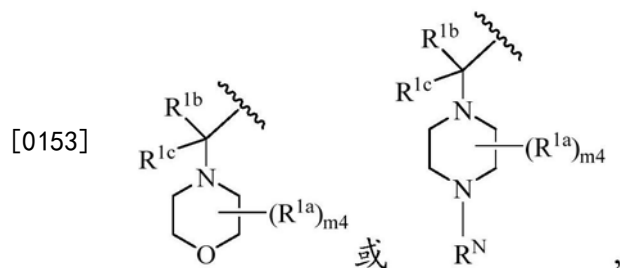
[0148] R^B 的每个实例独立地为氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的酰基或氮保护基。

[0149] 如本文一般性地定义的, m_3 是1到8的整数,包括1和8。在某些实施方案中, m_3 是1。在某些实施方案中, m_3 是2。在某些实施方案中, m_3 是3。在某些实施方案中, m_3 是4。在某些实施方案中, m_3 是5。在某些实施方案中, m_3 是6。在某些实施方案中, m_3 是7。在某些实施方案中, m_3 是8。

[0150] 如本文一般性地使用的, R^N 独立地为氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的酰基或氮保护基。在某些实施方案中, R^N 是氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基或氧保护基。在某些实施方案中, R^N 是氢。在某些实施方案中, R^N 是任选地被取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^N 是未被取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^N 是甲基或乙基。在某些实施方案中, R^N 是氮保护基。在某些实施方案中, R^N 是Bn、BOC、Cbz或Fmoc。

[0151] 在某些实施方案中, R^1 是式 .

[0152] 在某些实施方案中, R^1 是任选地被取代的六元杂环基烷基。在某些实施方案中, R^1 是下式中的一种:

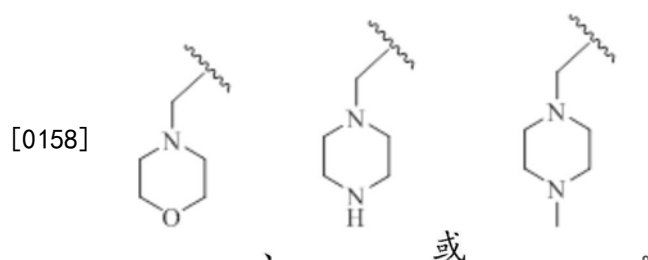


[0154] 其中 R^{1a} 如本文中所定义; R^{1b} 和 R^{1c} 的每个实例独立地为氢、卤素、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的酰基、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 或 $-N(R^B)_2$; m_4 的每个实例独立地为 1 到 8 的整数, 包括 1 和 8, 只要化合价允许; 并且 R^N 如本文中所定义。

[0155] 如本文一般性地定义的, m_4 是 1 到 8 的整数, 包括 1 和 8。在某些实施方案中, m_4 是 1。在某些实施方案中, m_4 是 2。在某些实施方案中, m_4 是 3。在某些实施方案中, m_4 是 4。在某些实施方案中, m_4 是 5。在某些实施方案中, m_4 是 6。在某些实施方案中, m_4 是 7。在某些实施方案中, m_4 是 8。

[0156] 如本文一般性地定义的, R^{1b} 和 R^{1c} 中的每一个独立地为氢、卤素、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的酰基、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 或 $-N(R^B)_2$, 其中 R^A 和 R^B 如本文中所定义。在某些实施方案中, R^{1b} 和 R^{1c} 均为氢。

[0157] 在某些实施方案中, R^1 是下式中的一种:

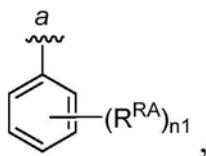


[0159] 在某些实施方案中, R^1 是 $-N(R^B)_2$, 其中 R^B 的每个实例独立地为氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的酰基或氮保护基。在某些实施方案中, R^1 是 $-N(R^B)_2$, 其中 R^B 的每个实例独立地为氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基或任选地被取代的酰基。在某些实施方案中, R^1 是 $-NHR^B$, 其中 R^B 是氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基或任选地被取代的酰基。在某些实施方案中, R^1 是 NH_2 。在某些实施方案中, R^1 是 $-NHR^B$, 其中 R^B 是任选地被取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^1 是 $-N(CH_3)_2$ 。在某些实施方案中, R^1 是 $-NHR^B$, 其中 R^B 是任选地被取代的酰基。在某些实施方案中, R^1 是 $-NHAc$ 。

[0160] 如本文一般性地定义的, 环 A 是任选地被取代的苯基、任选地被取代的五元杂芳

基、任选地被取代的六元杂芳基或任选地被取代的5,6-二环杂芳基。

[0161] 在某些实施方案中,环A是下式:



[0162] 其中

[0163] a表示与炔的连接点;

[0164] R^{RA} 的每个实例独立地为氢、卤素、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的酰基、 $-CN$ 、 $-OR^{AO}$ 或 $-N(R^{AN})_2$;

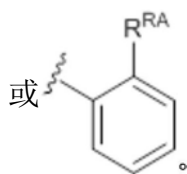
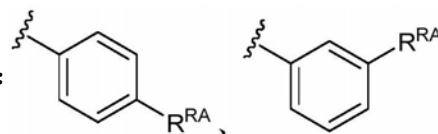
[0165] R^{AO} 的每个实例独立地为氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基或氧保护基;

[0166] R^{AN} 的每个实例独立地为氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的酰基或氮保护基;并且

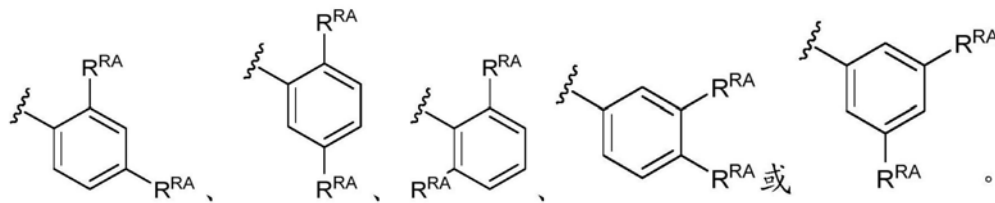
[0167] n_1 是1到5的整数,包括1和5。

[0168] 如本文一般性地定义的, n_1 是1到5的整数,包括1和5。在某些实施方案中, n_1 是1。在某些实施方案中, n_2 是2。在某些实施方案中, n_3 是3。在某些实施方案中, n_4 是4。在某些实施方案中, n_5 是5。

[0169] 在某些实施方案中, n_1 是1,并且环A是下式中的一种:

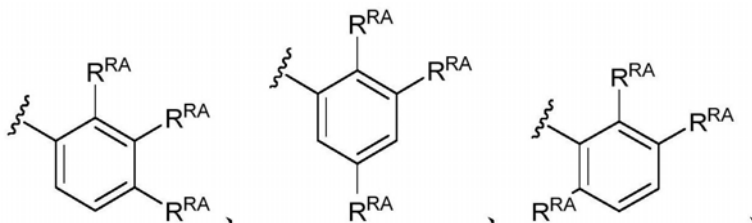


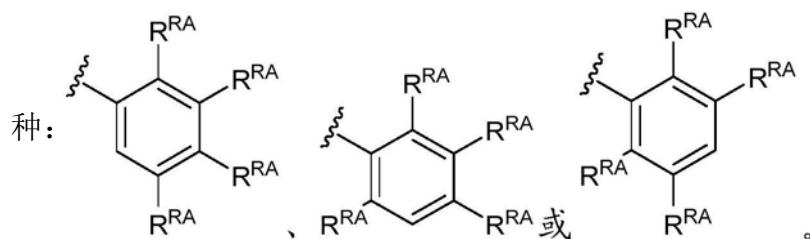
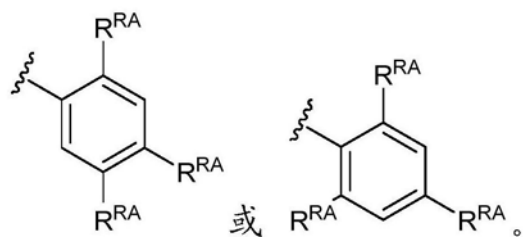
在某些实施方案中, n_1 是2,并且环A是下式中的一种:

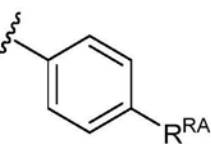


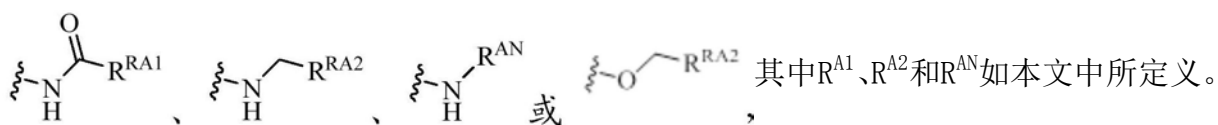
在某些实施方案

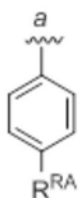
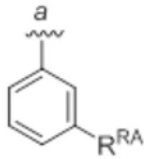
中, n_1 是3,并且环A是下式中的一种:

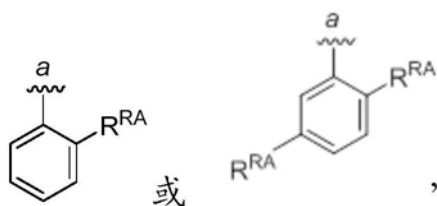




[0170] 在有些实施方案中, 环 A 是  其中 R^{RA} 是下式中的一种:



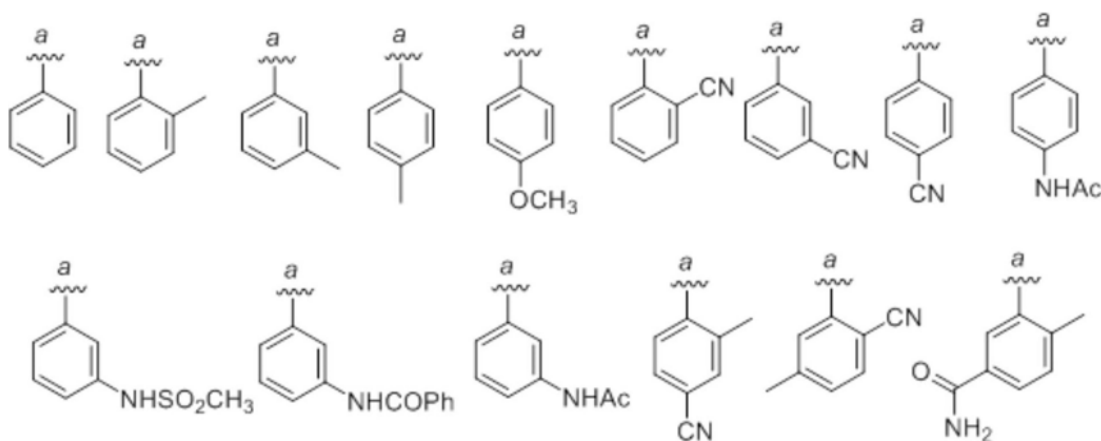
[0171] 在有些实施方案中, 环 A 是下式中的一种:  ,  ,



其中 R^{RA} 的每个实例独立地为氢、-CN、-CH₃、-OCH₃、-NHAc、-

NHC(=O)Ph、-NHSO₂CH₃或-C(=O)NH₂。

[0172] 在有些实施方案中, 环 A 是下式中的一种:



[0173]

[0174] 如本文一般性地定义的, R^A 独立地为氢、卤素、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的酰基、 $-CN$ 、 $-OR^{A0}$ 或 $-N(R^{AN})_2$ 。在某些实施方案中, R^A 是氢。在某些实施方案中, R^A 是卤素。在某些实施方案中, R^A 是 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在某些实施方案中, R^A 是 $-CN$ 。在某些实施方案中, R^A 是任选地被取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^A 是未被取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^A 是甲基、乙基、正丙基或异丙基。在某些实施方案中, R^A 是被取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^A 是 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2F$ 。在某些实施方案中, R^A 是任选地被取代的酰基。在某些实施方案中, R^A 是乙酰基。在某些实施方案中, R^A 是 $-C(=O)NH_2$ 。

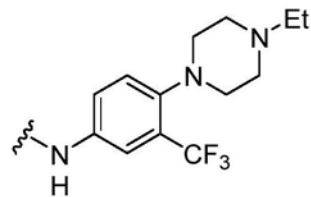
[0175] 在某些实施方案中, R^A 是 $-OR^{A0}$, 其中 R^{A0} 的每个实例独立地为氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基或氧保护基。在某些实施方案中, R^A 是 $-OH$ 。在一些实施方案中, R^A 是 $-OR^{A0}$, 其中 R^{A0} 独立地为任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基或氧保护基。在某些实施方案中, R^A 是 $-OR^{A0}$, 其中 R^{A0} 是任选地被取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^A 是 $-OR^{A0}$, 其中 R^{A0} 是未被取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^A 是 $-O$ -甲基、 $-O$ -乙基、 $-O$ -丙基或 $-O$ -异丙基。在某些实施方案中, R^A 是 $-OR^{A0}$, 其中 R^{A0} 是任选地被取代的杂环基。在某些实施方案中, R^A 是 $-OR^{A0}$, 其中 R^{A0} 是任选地被取代的芳基。在某些实施方案中, R^A 是 $-O$ -苯基。在某些实施方案中, R^A 是 $-OR^{A0}$, 其中 R^{A0} 是任选地被取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^A 是 $-OR^{A0}$, 其中 R^{A0} 是氧保护基。在某些实施方案中, R^A 是 $-OR^{A0}$, 其中 R^{A0} 是 Ac 、 Boc 、 TBS 、 $TIPS$ 、 Bn 或 Bz 。

[0176] 在某些实施方案中, R^A 是 $\xi-O-CH_2-R^{A2}$, 其中 R^{A2} 的每个实例独立地为任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的五元或六元杂环基或任选地被取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^A 是 $-OBn$ 。

[0177] 在某些实施方案中, R^A 是 $-N(R^{AN})_2$, R^{AN} 的每个实例独立地为氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的酰基或氮保护基。在某些实施方案中, R^A 是 $-N(R^{AN})_2$, 其中 R^{AN} 的每个实例独立地为氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的酰基或氮保护基。在某些实施方案中, R^A 是 $-NH_2$ 。在一些实施方案中, R^A 是 $-N(R^{AN})_2$ 。在某些实施方案中, R^A 是 $-NHR^{AN}$, 其中 R^{AN} 是任选地被取代的烷基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的酰基或氮保护基。在某些实施方案中, R^A 是 $-NHR^{AN}$, 其中 R^{AN} 是任选地被取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^A 是 $-NHR^{AN}$, 其中 R^{AN} 是未

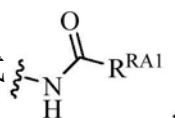
被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中，R^{RA}是-NH-甲基、-NH-乙基、-NH-正丙基或-NH-异丙基。在某些实施方案中，R^{RA}是-NHR^{AN}，其中R^{AN}是氮保护基。在某些实施方案中，R^{RA}是-NHSO₂CH₃。

[0178] 在某些实施方案中，R^{RA}是任选地被取代的C₃₋₆碳环基。在某些实施方案中，R^{RA}是任选地被取代的芳基。在某些实施方案中，R^{RA}是任选地被取代的苯基。在某些实施方案中，R^{RA}是苯基。在某些实施方案中，R^{RA}是被取代的苯基。在某些实施方案中，R^{RA}是邻-CH₃-Ph、间-CH₃-Ph、对-CH₃-Ph、邻-C₂H₅-Ph、间-C₂H₅-Ph、对-C₂H₅-Ph、邻-ⁱPr-Ph、间-ⁱPr-Ph、对-ⁱPr-Ph、邻-Cl-Ph、间-Cl-Ph、对-Cl-Ph、邻-CF₃-Ph、间-CF₃-Ph、对-CF₃-Ph、邻-Ph-Ph、间-Ph-Ph、对-Ph-Ph、邻-NH₂-Ph、间-NH₂-Ph、对-NH₂-Ph、邻-CH₃-间-NH₂-Ph、邻-Cl-间-CF₃-Ph或



在某些实施方案中，R^{RA}是任选地被取代的五元或六元杂环基。在某

些实施方案中，R^{RA}是任选地被取代的五元杂环基。在某些实施方案中，R^{RA}是任选地被取代的六元杂环基。在某些实施方案中，R^{RA}是任选地被取代的五元或六元杂芳基。在某些实施方案中，R^{RA}是任选地被取代的五元杂芳基。在某些实施方案中，R^{RA}是任选地被取代的六元杂芳基。在某些实施方案中，R^{RA}是噻唑、吡啶或嘧啶。在某些实施方案中，R^{RA}是邻-CH₃-吡啶、间-CH₃-吡啶或对-CH₃-吡啶。在某些实施方案中，R^{RA}是-N(R^{AN})₂，其中每个R^{AN}独立地为任选地被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中，R^{RA}是-N(R^{AN})₂，其中每个R^{AN}独立地为未被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中，R^{RA}是-N(CH₃)R^{AN}，其中每个R^{AN}独立地为任选地被取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。在某些实施方案中，R^{RA}是-N(R^{AN})₂，其中R^{AN}的每个实例独立地选自甲基、乙基或异丙基。在一些实施方案中，R^{RA}是-N(R^{AN})₂，其中每个R^{AN}是相同的。在一些实施方案中，R^{RA}是-N(R^{AN})₂，其中每个R^{AN}是不同的。在某些实施方案中，R^{AN}是氮保护基。在某些实施方案中，R^{AN}是Bn、BOC、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基或Ts。

[0179] 在某些实施方案中，R^{RA}是式  其中R^{RA1}独立地为任选地被取代的C₁₋₆烷

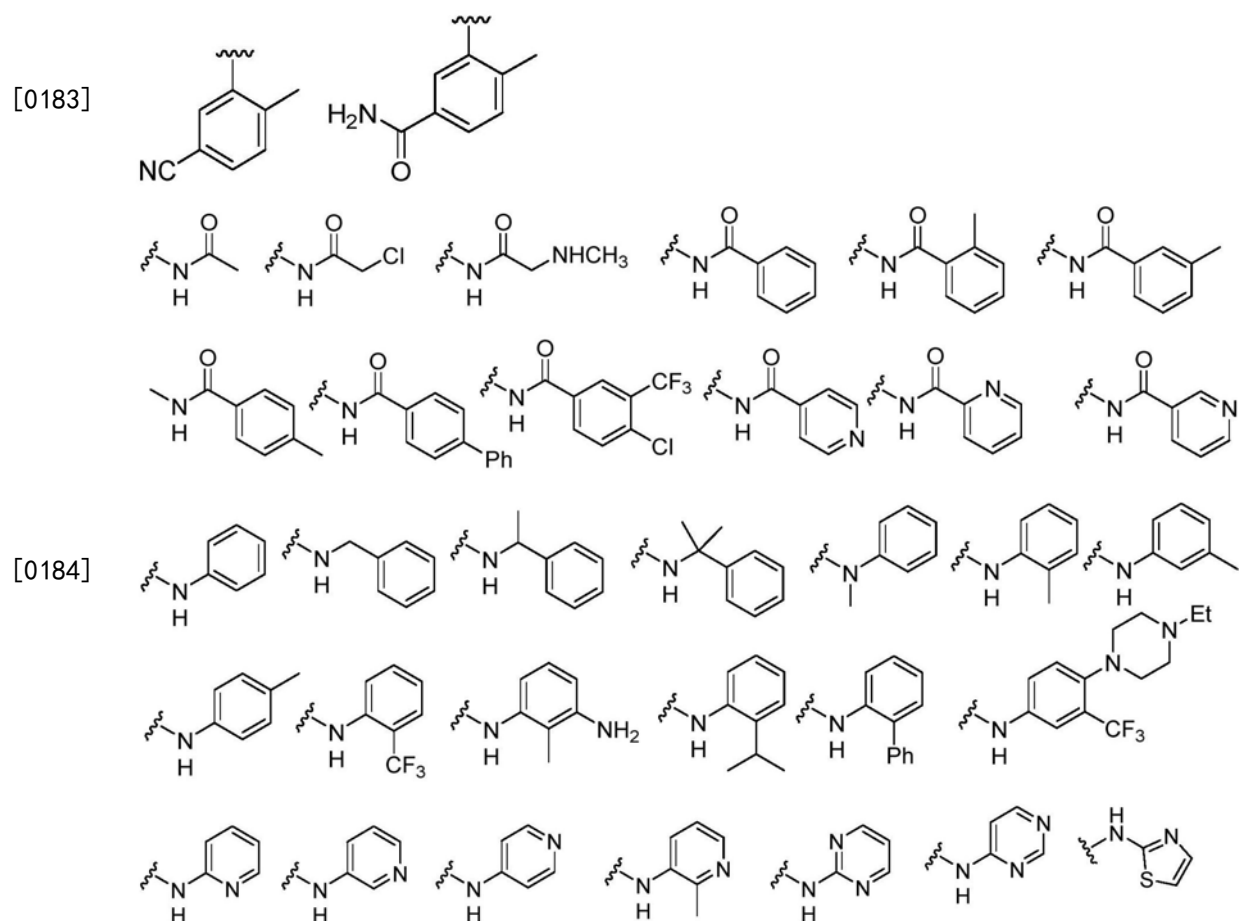
基、任选地被取代的C₃₋₆碳环基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的五元或六元杂环基、任选地被取代的五元或六元杂芳基、-OR^A或-N(R^B)₂。在某些实施方案中，R^{RA1}独立地为任选地被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中，R^{RA1}是未被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中，R^{RA1}是甲基、乙基、正丙基或异丙基。在某些实施方案中，R^{RA1}是被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中，R^{RA1}是-CH₂Cl、-CHCl₂、-CHF₂、-CH₂F或-CF₃。在某些实施方案中，R^{RA1}是任选地被取代的C₃₋₆碳环基。在某些实施方案中，R^{RA1}是任选地被取代的苯基。在某些实施方案中，R^{RA1}是苯基。在某些实施方案中，R^{RA1}是被取代的苯基。在某些实施方案中，R^{RA1}是邻-CH₃-Ph、间-CH₃-Ph、对-CH₃-Ph、邻-Cl-Ph、间-Cl-Ph、对-Cl-Ph或邻-Cl-间-CF₃-Ph。在某些实施方案中，R^{RA1}是任选地被取代的五元或六元杂环基。在某些实施方案中，R^{RA1}是任选地被取代的五元杂环基。在某些实施方案中，R^{RA1}是任选地被取代的六元杂环基。在某些实施方案中，R^{RA1}是任选地被取代的五元或六元杂芳基。在某些实施方案中，R^{RA1}是任选地被取代的五元杂芳

基。在某些实施方案中, R^{RA1} 是任选地被取代的六元杂芳基。在某些实施方案中, R^{RA1} 是任选地被取代的吡啶。在某些实施方案中, R^{RA1} 是吡啶。

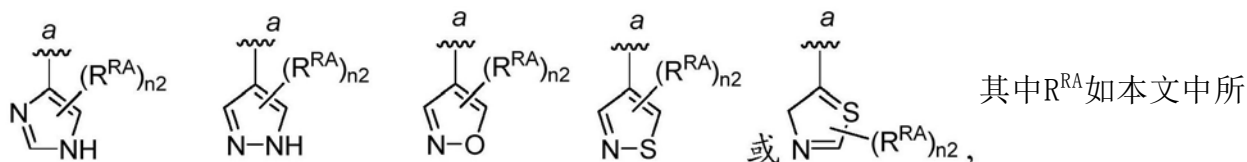
[0180] 在某些实施方案中, R^A 是式 $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array} \text{---} R^{RA2}$, 其中 R^{RA2} 的每个实例独立地为任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的苯基、任选地被取代的五元或六元杂环基或任选地被取代的五元或六元杂环基。在某些实施方案中, R^{RA2} 独立地为任选地被取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{RA2} 是未被取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{RA2} 是甲基、乙基、正丙基或异丙基。在某些实施方案中, R^{RA2} 是被取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{RA2} 是 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 或 $-CF_3$ 。在某些实施方案中, R^{RA2} 是任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基。在某些实施方案中, R^{RA2} 是任选地被取代的苯基。在某些实施方案中, R^{RA2} 是苯基。在某些实施方案中, R^{RA2} 是被取代的苯基。在某些实施方案中, R^{RA2} 是下式中的一种: 邻- CH_3 -Ph、间- CH_3 -Ph、对- CH_3 -Ph、邻- Cl -Ph、间- Cl -Ph 或对- Cl -Ph。

[0181] 在某些实施方案中, R^A 是氢或者下式中的一种:

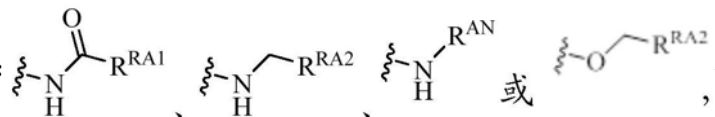
[0182] $-CN$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-Ph$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OPh$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、



[0185] 在某些实施方案中, 环A是任选地被取代的具有两个选自O、S和N的杂原子的五元杂芳基。在某些实施方案中, 环A是下式中的一种:



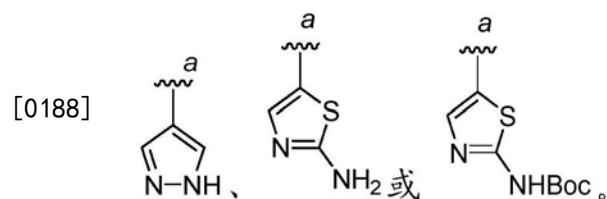
定义, a 表示与炔的连接点; 并且 n_2 的每个实例独立地为1或2的整数。在某些实施方案中, R^{RA}

是下式中的一种:  , 其中 R^{RA1} 、 R^{RA2} 和 R^{AN} 如

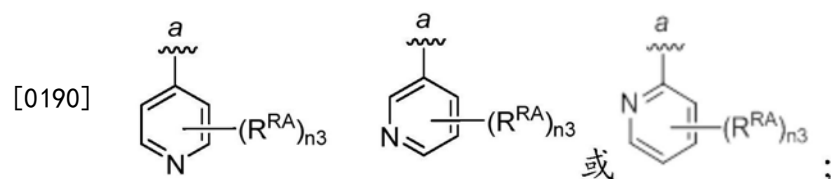
本文中所定义。

[0186] 在某些实施方案中, n_2 是1。在某些实施方案中, n_2 是2。

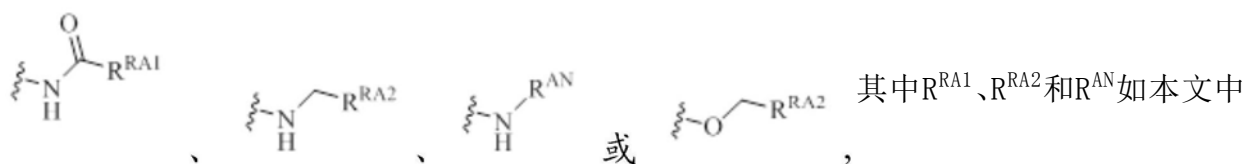
[0187] 在某些实施方案中, 环A是下式:



[0189] 在某些实施方案中, 环A是任选地被取代的具有一个或两个N的六元杂芳基。在某些实施方案中, 环A是下式中的一种:



[0191] 其中 R^{RA} 如本文中所定义, a 表示与炔的连接点; 并且 n_3 的每个实例独立地为1到4的整数, 包括1和4。在某些实施方案中, R^{RA} 是下式中的一种:

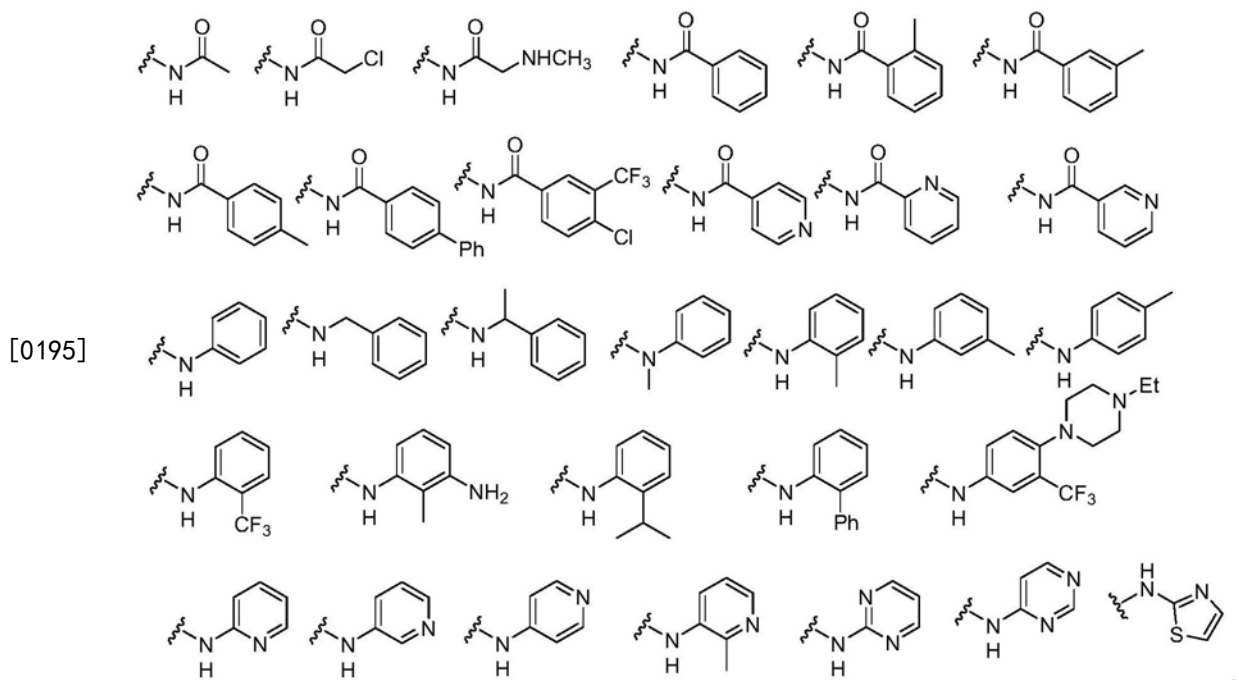


所定义。

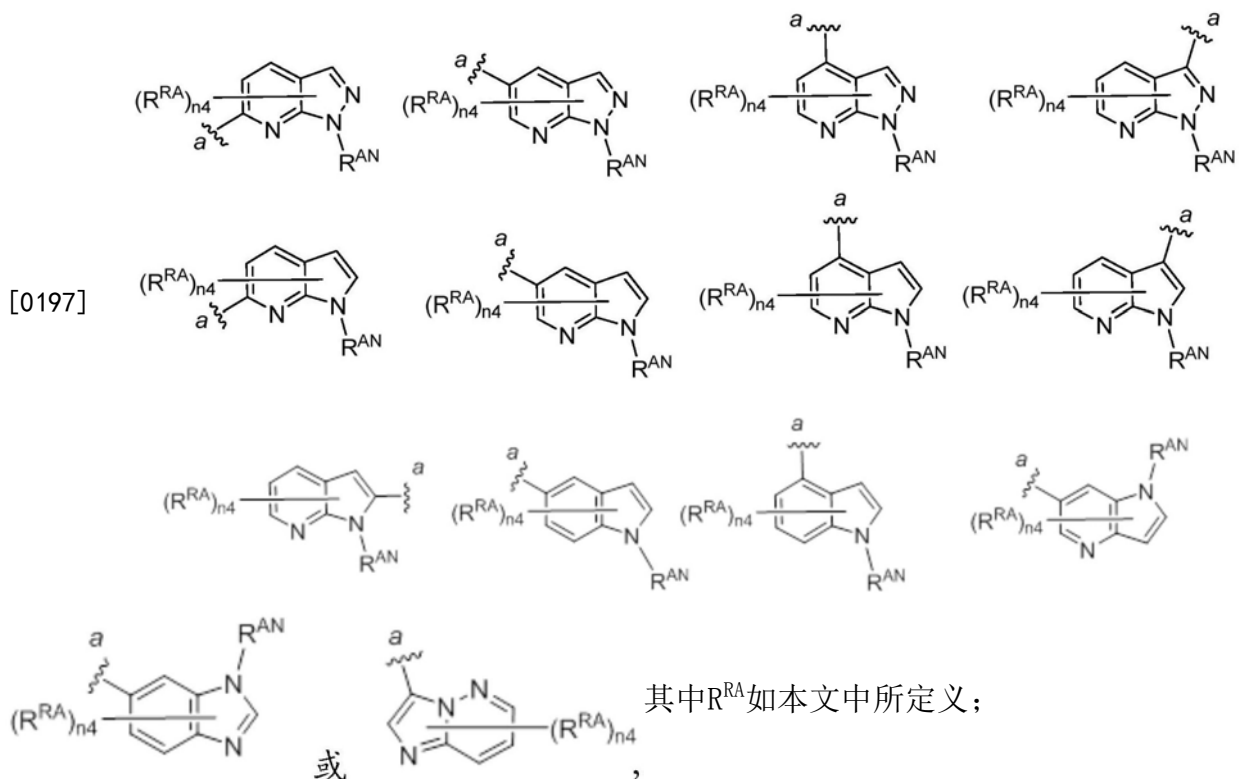
[0192] 如本文一般性地使用的, n_3 的每个实例独立地为1到4的整数, 包括1和4。在某些实施方案中, n_3 是1。在某些实施方案中, n_3 是2。在某些实施方案中, n_3 是3。在某些实施方案中, n_3 是4。

[0193] 在某些实施方案中, 环A是任选地被取代的吡啶, R^{RA} 是下式中的一种:

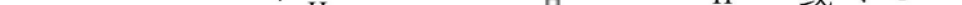
[0194] 氢、-Ph、-OH、-NH₂、-OCH₃、-OPh、-Cl、-CF₃、-CH₃、



[0196] 在某些实施方案中,环A是任选地被取代的具有一个、两个或三个N的5,6-二环杂芳基。在某些实施方案中,环A是下式中的一种:



[0198] a表示与快的连接点;n4的每个实例独立地为1到5的整数,包括1和5。在某些实施

方案中, R^{RA} 是下式中的一种:  其中

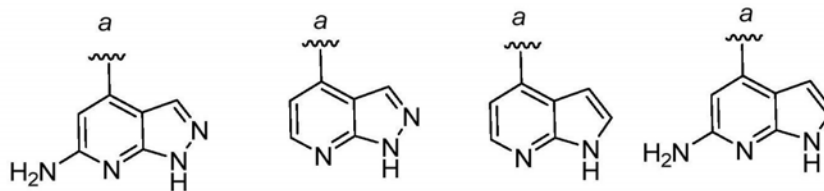
R^{RA1} 、 R^{RA2} 和 R^{AN} 如本文中所定义。

[0199] 如本文一般性地使用的,n4的每个实例独立地为1到4的整数,包括1和4。在某些实

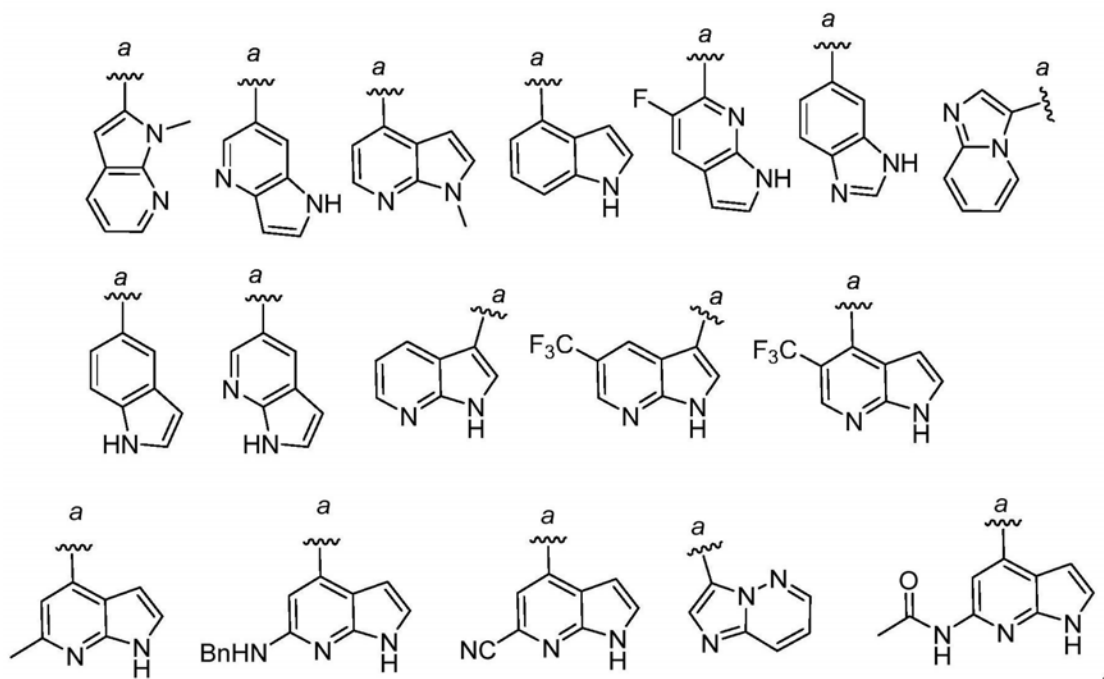
施方案中, n_4 是 1。在某些实施方案中, n_4 是 2。在某些实施方案中, n_4 是 3。在某些实施方案中, n_4 是 4。在某些实施方案中, n_4 是 5。

[0200] 在某些实施方案中, 当环 A 是任选地被取代的具有一个、两个或三个 N 原子的 5, 6-二环杂芳基时, R^A 的每个实例选自 -F、-CF₃、-CN 和 -NHAc。

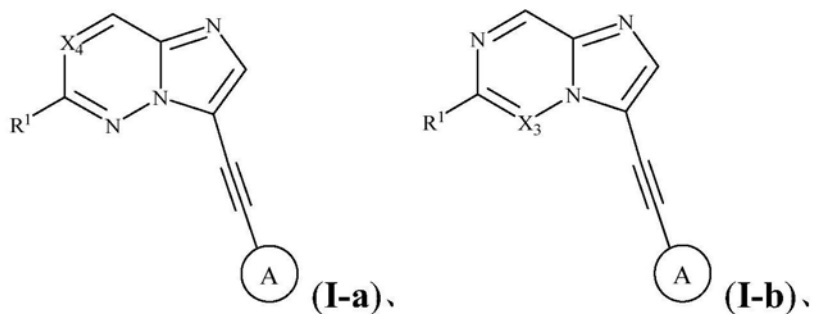
[0201] 在某些实施方案中, 环 A 是下式中的一种:



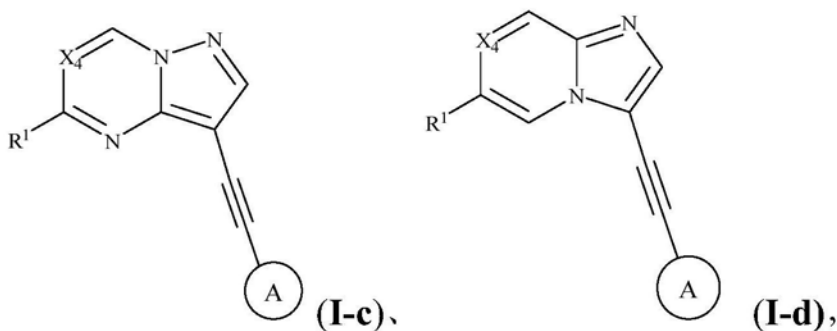
[0202]



[0203] 在一些实施方案中, 本发明的化合物是下式中的一种:

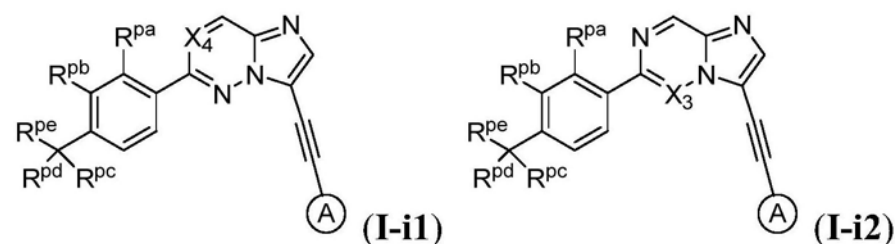


[0204]

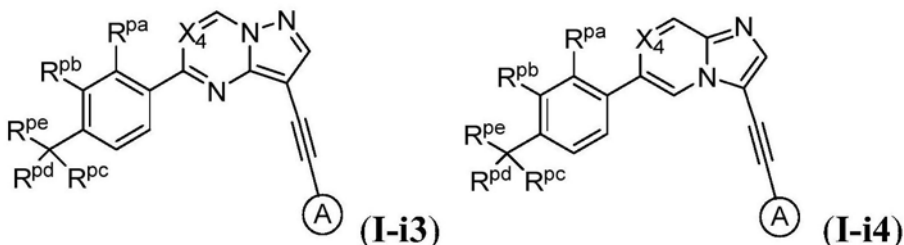


[0205] 或其药学上可接受的盐。

[0206] 在某些实施方案中,所提供的化合物是下式中的一种:



[0207]

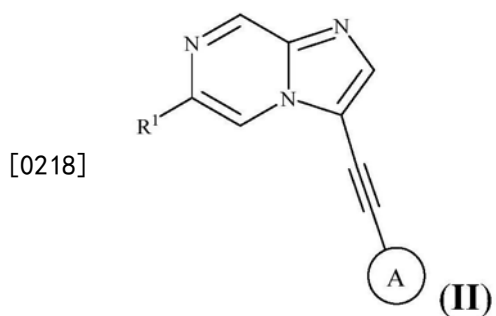


[0208] 或其药学上可接受的盐,

[0209] R^{pa} 是氢、卤素、CN、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-NH-CO-R^C$;[0210] R^C 是任选地被取代的 C_{1-6} 烷基;[0211] R^{pb} 独立地为氢、卤素、CN、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基或任选地被取代的杂芳基;[0212] R^{pc} 和 R^{pd} 中的每一个独立地为氢、卤素、CN、 $-OR^A$ 或任选地被取代的 C_{1-6} 烷基;[0213] 或者 R^{pc} 和 R^{pd} 连接以形成 $=O$; 并且[0214] R^{pe} 是任选地被取代的六元杂环基、 $-OR^A$ 或 $-N(R^B)_2$; 并且[0215] R^A 的每个实例独立地为氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基或氧保护基; 并且[0216] R^B 的每个实例独立地为氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的酰

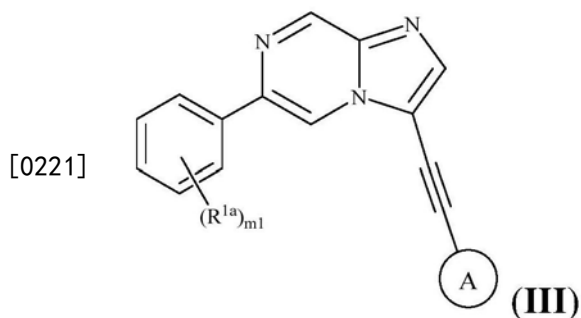
基或氮保护基。

[0217] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式(II):



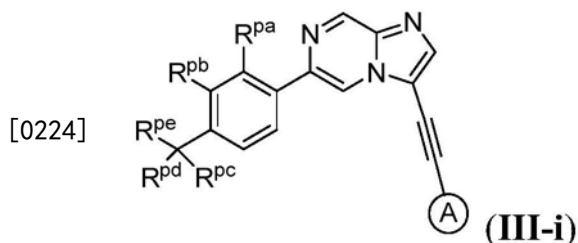
[0219] 或其药学上可接受的盐,其中R¹和环A如本文中所定义。

[0220] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式(III):



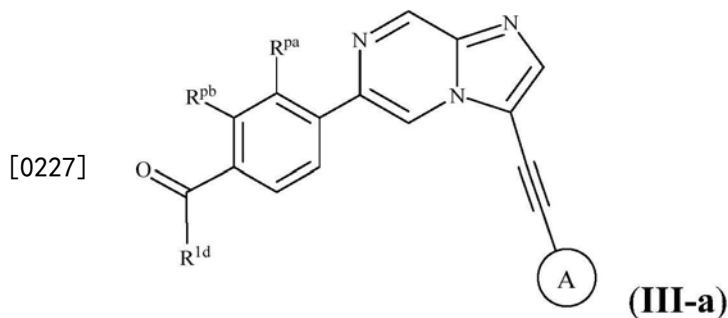
[0222] 或其药学上可接受的盐,其中环A、R¹ᵃ和m₁如本文中所定义。

[0223] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式(III-i):



[0225] 或其药学上可接受的盐。

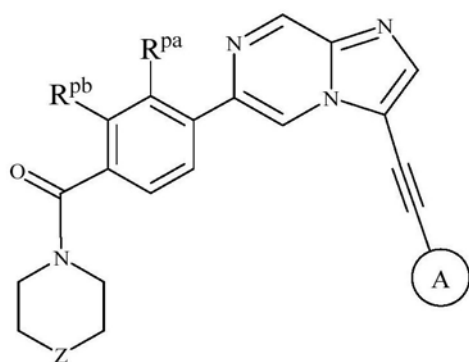
[0226] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式(III-a):



[0228] 或其药学上可接受的盐,其中环A和R¹ᵈ如本文中所定义。

[0229] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式(III-b):

[0230]

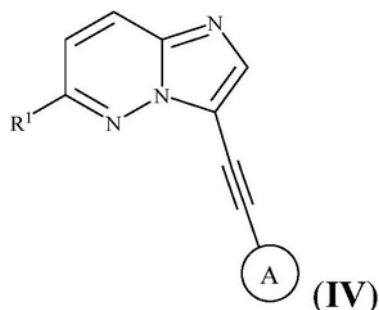


(III-b)

[0231] 或其药学上可接受的盐,其中Z是-O-或-NR^{NZ}-;并且R^{NZ}的每个实例独立地为氢、任选地被取代的C₁₋₆烷基或氮保护基;并且环A如本文中所定义。在某些实施方案中,Z是-O-。在某些实施方案中,Z是-NR^{NZ}-;并且R^{NZ}的每个实例独立地为氢、任选地被取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。在某些实施方案中,Z是-NH-、-NCH₃-或-NC₂H₅-。

[0232] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式(IV):

[0233]

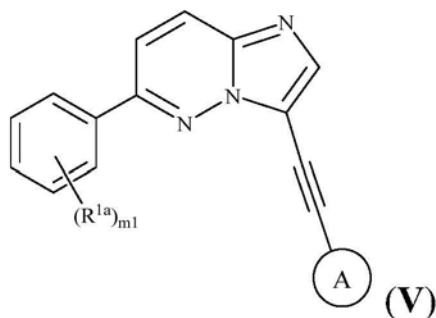


(IV)

[0234] 或其药学上可接受的盐,其中环A和R¹如本文中所定义。

[0235] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式(V):

[0236]

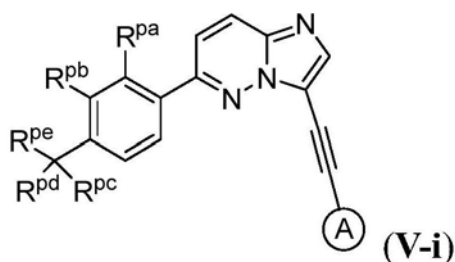


(V)

[0237] 或其药学上可接受的盐,其中环A、R^{1a}和m1如本文中所定义。

[0238] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式(V-i):

[0239]

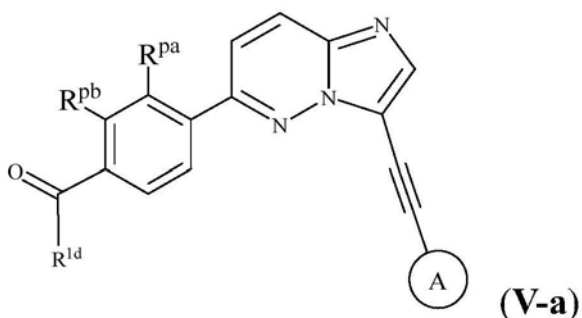


(V-i)

[0240] 或其药学上可接受的盐。

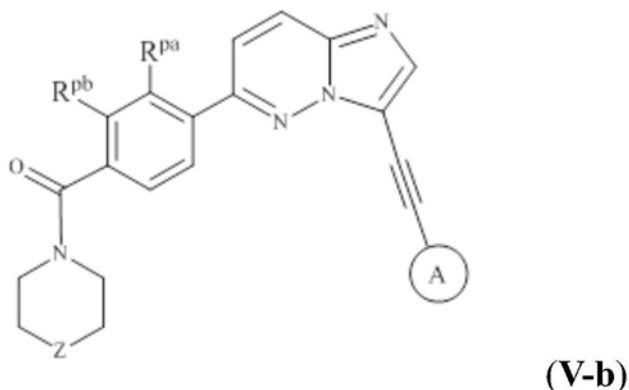
[0241] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式(V-a):

[0242]

[0243] 或其药学上可接受的盐,其中环A和 R^{ld} 如本文中所定义。

[0244] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式(V-b):

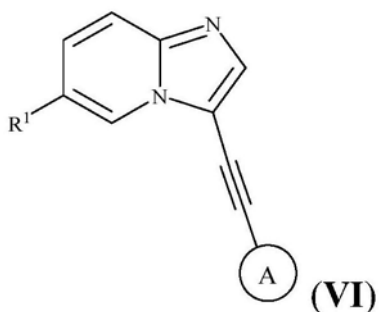
[0245]



[0246] 或其药学上可接受的盐,其中环A如本文中所定义;并且Z是-O-或- NR^{NZ} -; R^{NZ} 的每个实例独立地为氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基或氮保护基。在某些实施方案中,Z是-O-。在某些实施方案中,Z是- NR^{NZ} -;并且 R^{NZ} 的每个实例独立地为氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基或氮保护基。在某些实施方案中,Z是-NH-、- NCH_3 -或- NC_2H_5 -。

[0247] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式(VI):

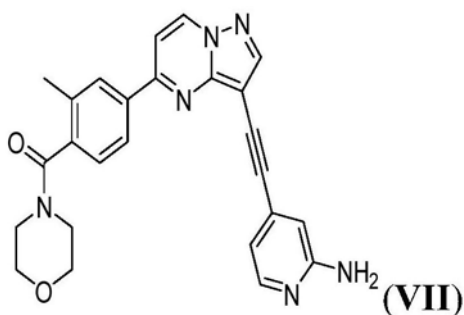
[0248]



[0249] 或其药学上可接受的盐。

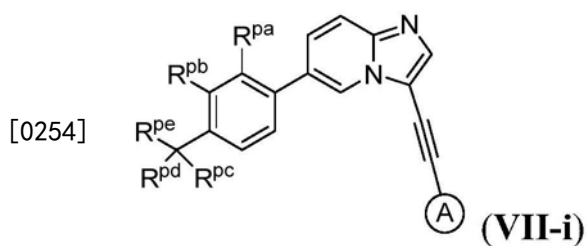
[0250] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式(VII):

[0251]



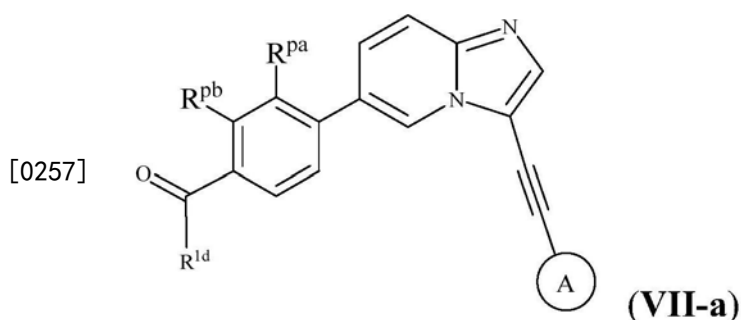
[0252] 或其药学上可接受的盐,其中 R^{1a} 、 $m1$ 和环A如本文中所定义。

[0253] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式(VII-i):



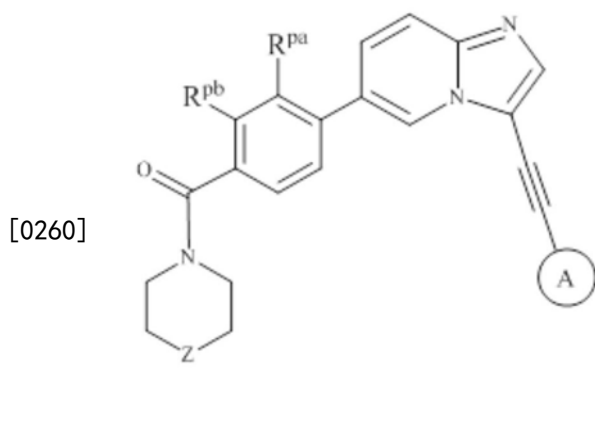
[0255] 或其药学上可接受的盐。

[0256] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式(VII-a):



[0258] 或其药学上可接受的盐,其中 R^{1d} 和环A如本文中所定义。

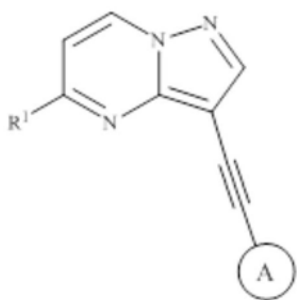
[0259] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式(VII-b):



[0261] 或其药学上可接受的盐,其中环A如本文中所定义;Z是-O-或-NR^{NZ}-;并且R^{NZ}是氢、任选地被取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。在某些实施方案中,Z是-O-。在某些实施方案中,Z是-NR^{NZ}-;并且R^{NZ}是氢、任选地被取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。在某些实施方案中,Z是-NH-、-NCH₃-或-NC₂H₅-。

[0262] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式(VIII):

[0263]

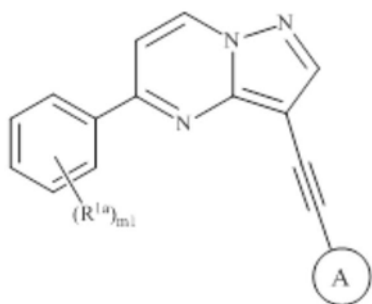


(VIII)

[0264] 或其药学上可接受的盐。

[0265] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式 (IX) :

[0266]

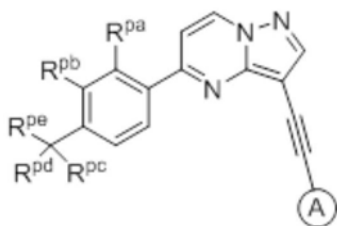


(IX)

[0267] 或其药学上可接受的盐,其中R¹ᵃ、m₁和环A如本文中所定义。

[0268] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式 (IX-i) :

[0269]

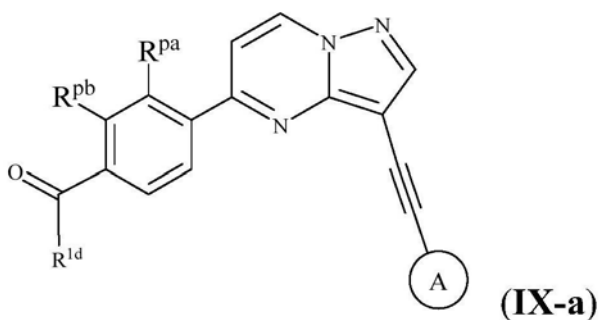


(IX-i)

[0270] 或其药学上可接受的盐。

[0271] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式 (IX-a) :

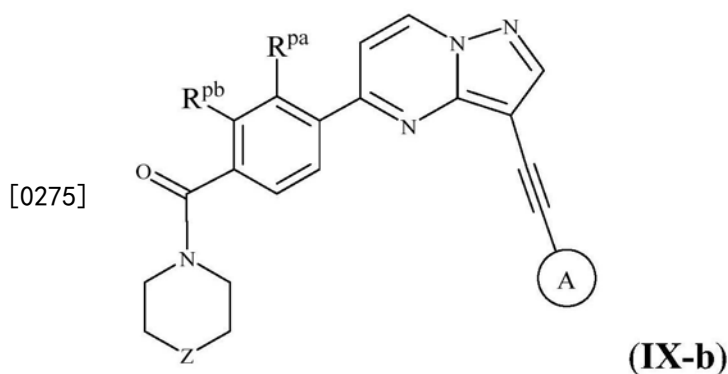
[0272]



(IX-a)

[0273] 或其药学上可接受的盐,其中R¹ᵈ和环A如本文中所定义。

[0274] 在某些实施方案中,本发明的化合物是式 (IX-b) :



[0276] 或其药学上可接受的盐,其中环A如本文中所定义;Z是-O-或-NR^{NZ}-;并且R^{NZ}是氢、任选地被取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。在某些实施方案中,Z是-O-。在某些实施方案中,Z是-NR^{NZ}-;并且R^{NZ}是氢、任选地被取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。在某些实施方案中,Z是-NH-、-NCH₃-或-NC₂H₅-。

[0277] 如在式(I)-(IX)中的任一个中所使用的,在某些实施方案中,R^{pa}是氢。在某些实施方案中,R^{pa}是卤素。在某些实施方案中,R^{pa}是F。在某些实施方案中,R^{pa}是Cl。在某些实施方案中,R^{pa}是任选地被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{pa}是未被取代的C₁₋₆烷基(例如甲基)。在某些实施方案中,R^{pa}是-OR^A,并且R^A是任选地被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{pa}是-N(R^B)₂,并且R^B的每个实例独立地为氢或任选地被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{pa}是-NH₂。在某些实施方案中,R^{pa}是-NHR^B,并且R^B是任选地被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{pa}是-N(R^B)₂,并且R^B的每个实例独立地为任选地被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{pa}是NH-CO-R^C,并且R^C是任选地被取代的C₁₋₆烷基。

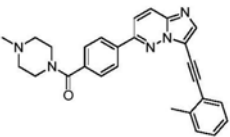
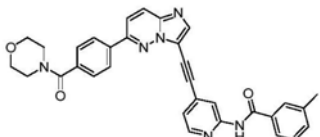
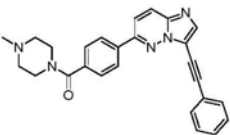
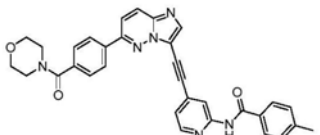
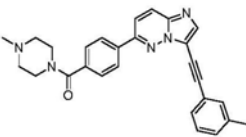
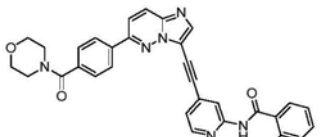
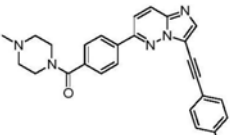
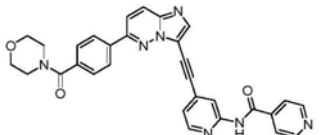
[0278] 如在式(I)-(IX)中的任一个中所使用的,在某些实施方案中,R^{pb}是氢。在某些实施方案中,R^{pb}是卤素。在某些实施方案中,R^{pb}是F。在某些实施方案中,R^{pb}是Cl。在某些实施方案中,R^{pb}是任选地被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{pb}是未被取代的C₁₋₆烷基(例如甲基)。在某些实施方案中,R^{pb}是-OR^A,并且R^A是任选地被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{pb}是-N(R^B)₂,并且R^B的每个实例独立地为氢或任选地被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{pb}是-NH₂。在某些实施方案中,R^{pb}是-NHR^B,并且R^B是任选地被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{pb}是-N(R^B)₂,并且R^B的每个实例独立地为任选地被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{pb}是任选地被取代的C₃₋₆碳环基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基或任选地被取代的杂芳基。在某些实施方案中,R^{pb}是任选地被取代的五元或六元碳环基、任选地被取代的五元或六元芳基、任选地被取代的五元或六元杂环基或任选地被取代的五元或六元杂芳基。

[0279] 如在式(I)-(IX)中的任一个中所使用的,在某些实施方案中,R^{pc}是氢。在某些实施方案中,R^{pd}是氢。在某些实施方案中,R^{pc}和R^{pd}是氢。在某些实施方案中,R^{pc}和R^{pd}连接以形成=O。

[0280] 如在式(I)-(IX)中的任一个中所使用的,在某些实施方案中,R^{pe}是任选地被取代的六元杂环基。在某些实施方案中,R^{pe}是-OR^A,并且R^A是任选地被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{pe}是-N(R^B)₂,并且R^B的每个实例独立地为氢或任选地被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{pe}是-NH₂。在某些实施方案中,R^{pe}是-NHR^B,并且R^B是任选地被取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中,R^{pe}是-N(R^B)₂,并且R^B的每个实例独立地为任选地被取代的C₁₋₆烷基。

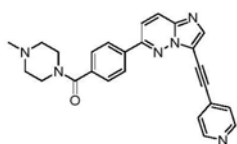
[0281] 在一些实施方案中,所提供的化合物是表1中的化合物中的一种。

[0282] 表1. 示例性化合物

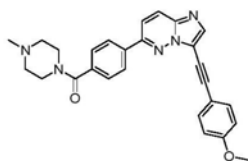
结构	实施例#	结构	实施例#
	1		61
	2		62
	3		63
	4		64

[0283]

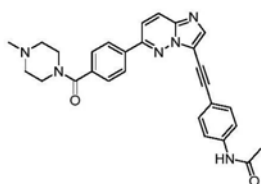
[0284]



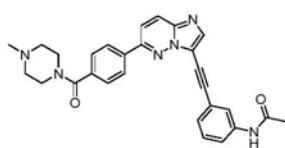
5



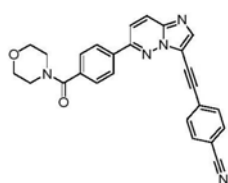
6



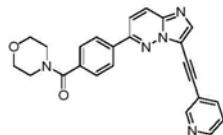
7



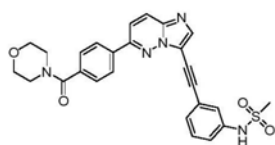
8



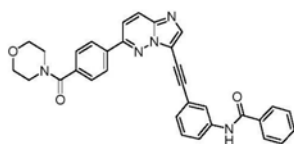
9



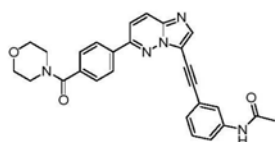
10



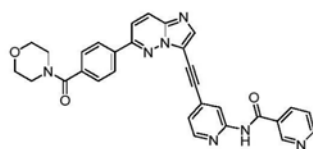
11



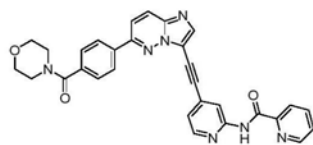
12



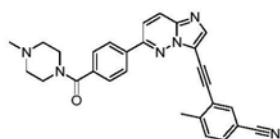
13



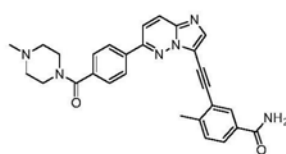
65



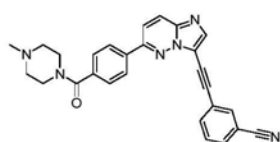
66



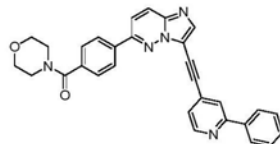
67



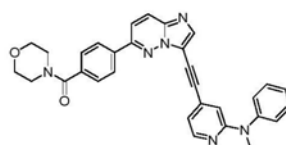
68



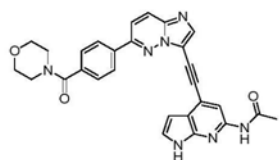
69



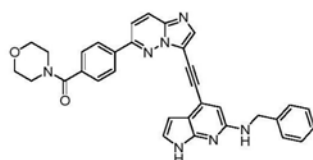
70



71

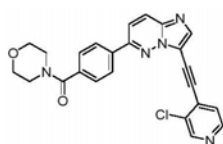


72

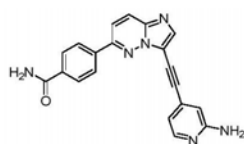


73

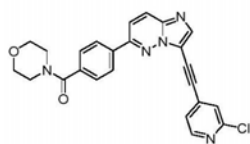
[0285]



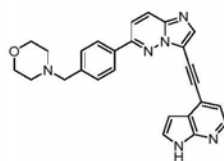
14



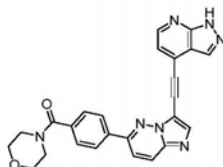
74



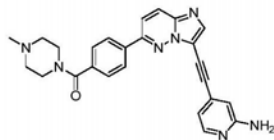
15



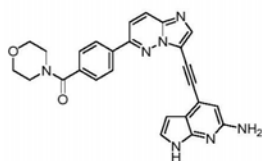
75



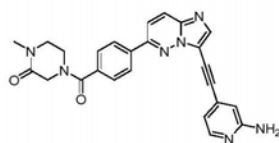
16



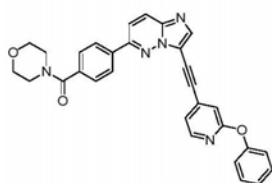
76



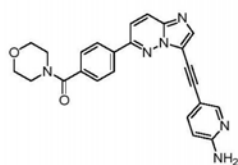
17



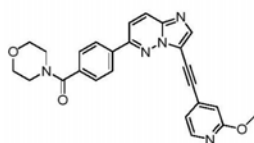
77



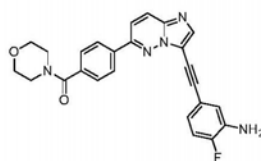
18



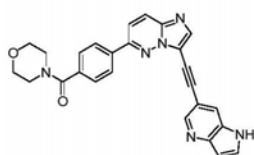
78



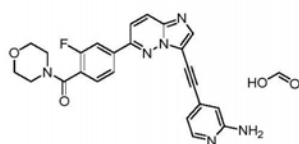
19



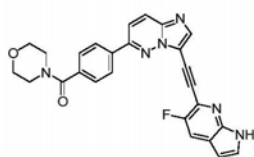
79



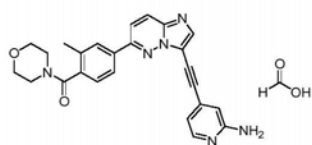
20



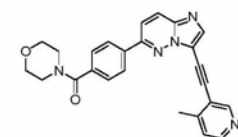
80



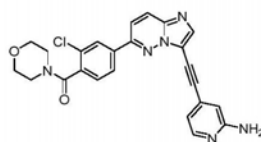
21



81

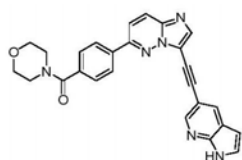


22

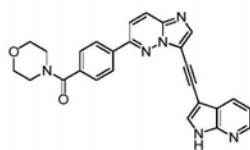


82

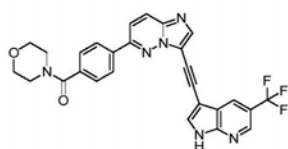
[0286]



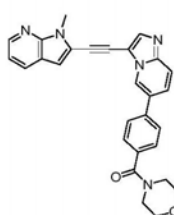
23



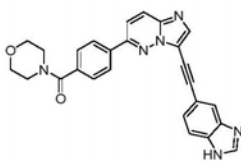
24



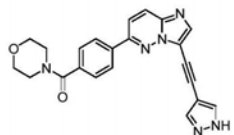
25



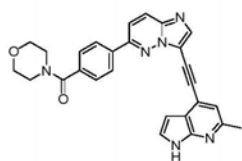
26



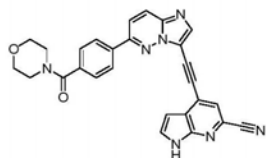
27



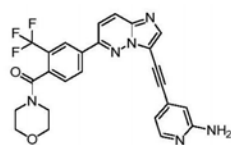
28



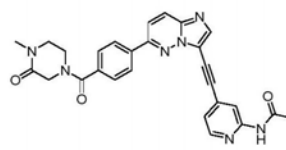
29



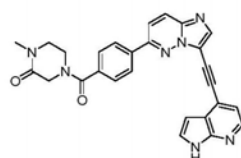
30



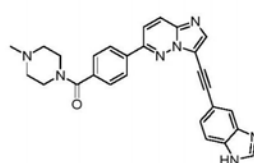
83



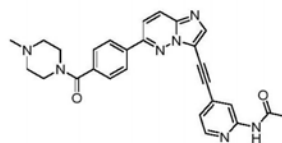
84



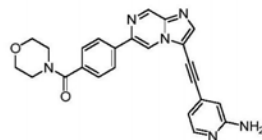
85



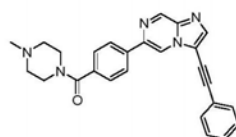
86



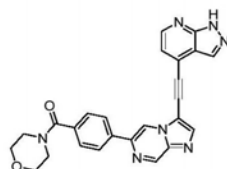
87



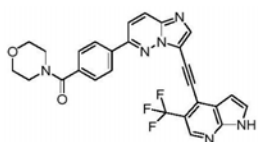
88



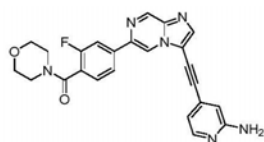
89



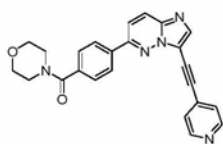
90



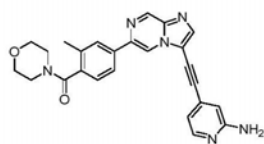
31



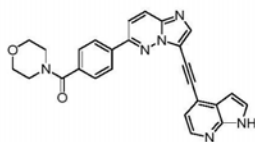
91



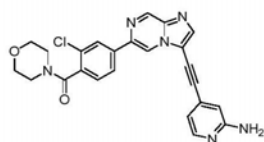
32



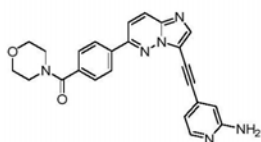
92



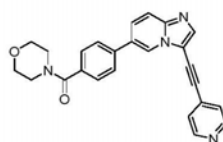
33



93

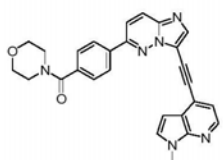


34

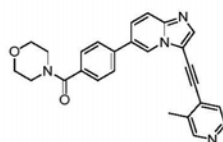


94

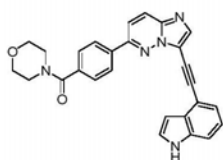
[0287]



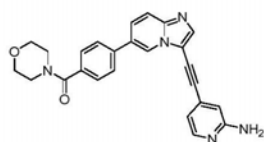
35



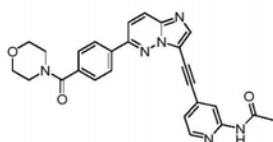
95



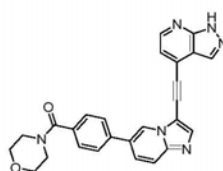
36



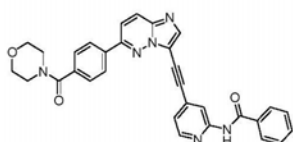
96



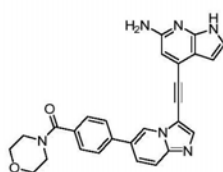
37



97

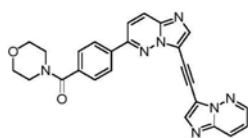


38

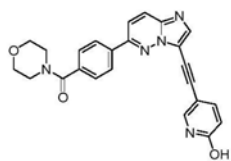


98

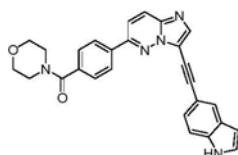
[0288]



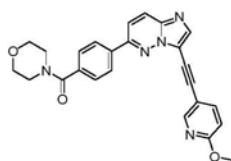
39



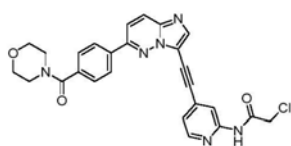
40



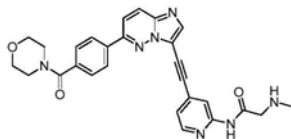
41



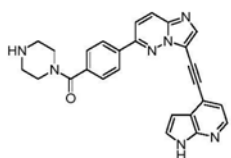
42



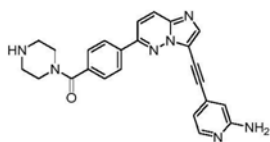
43



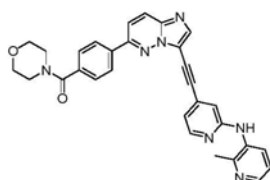
44



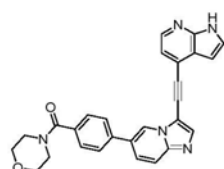
45



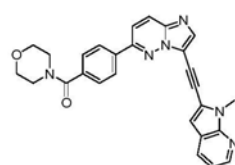
46



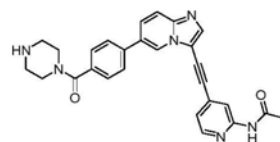
47



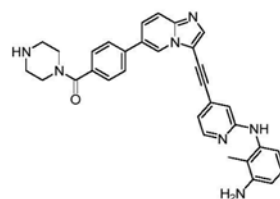
99



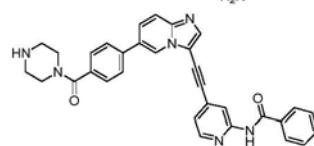
100



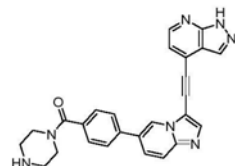
101



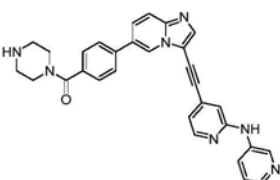
102



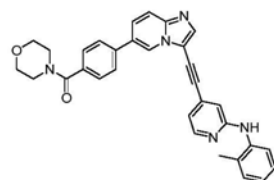
103



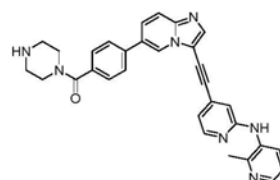
104



105

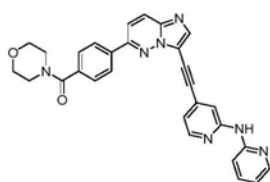


106

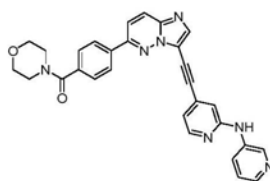


107

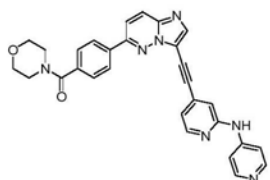
[0289]



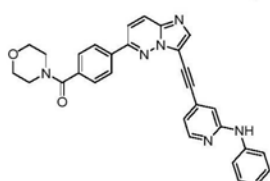
48



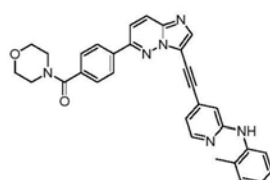
49



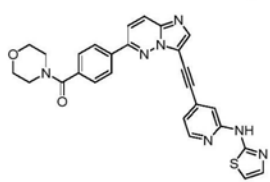
50



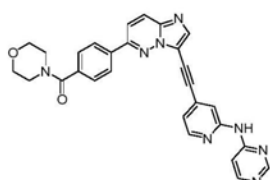
51



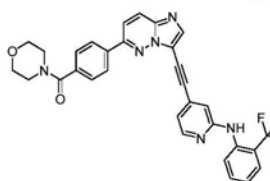
52



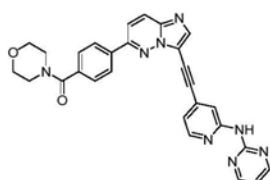
53



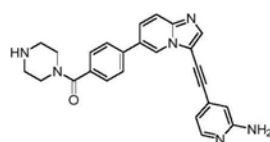
54



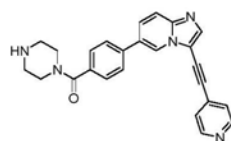
55



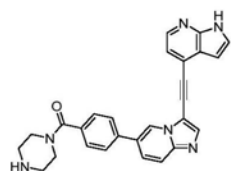
56



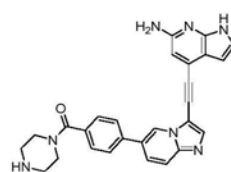
108



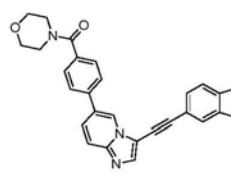
109



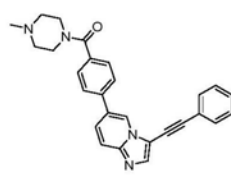
110



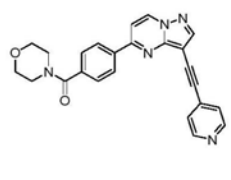
111



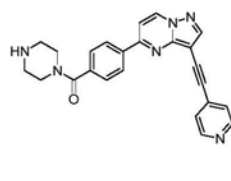
112



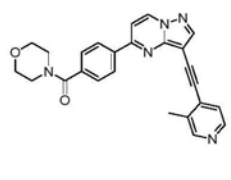
113



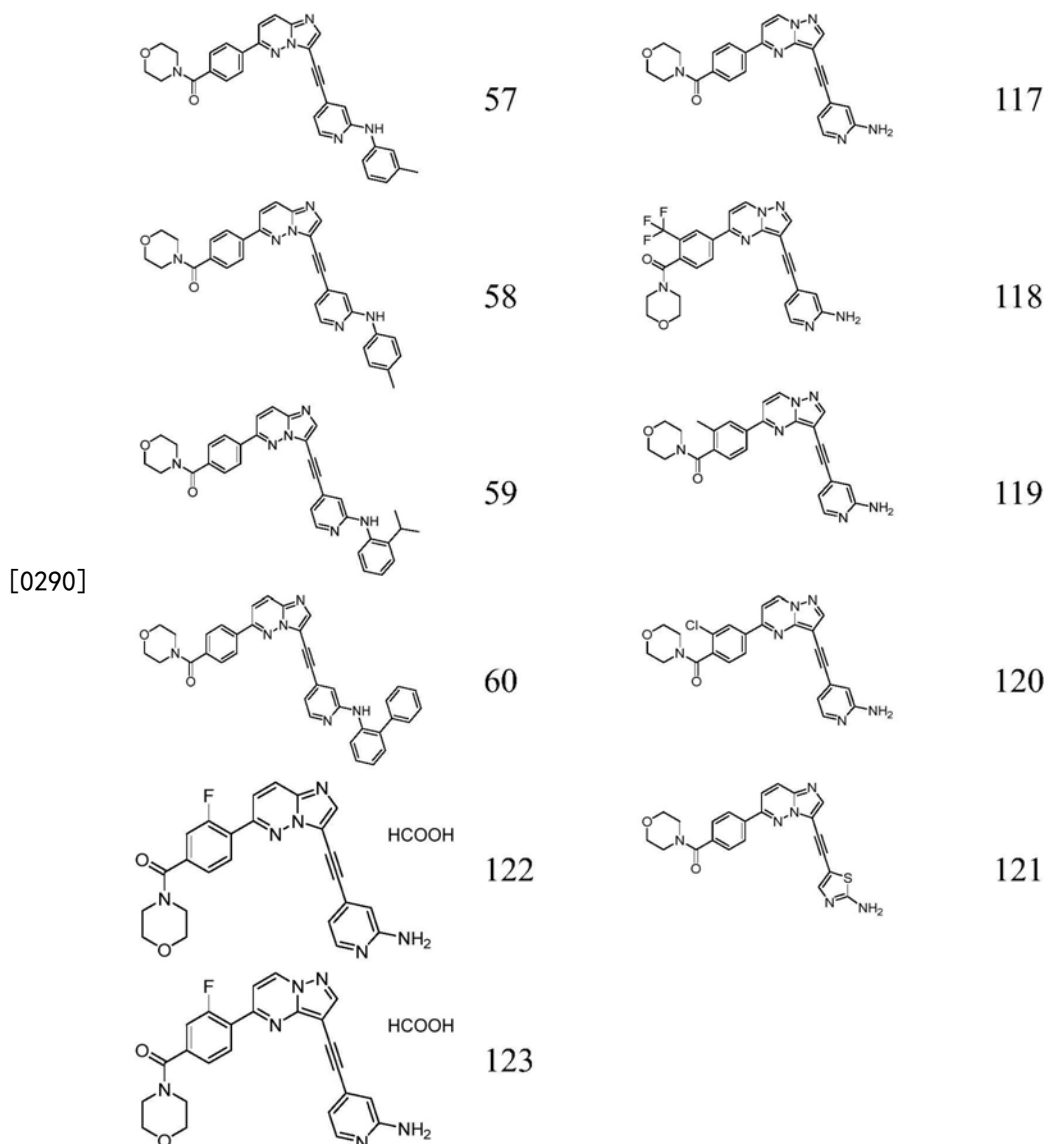
114



115



116



[0291] 酶测定法显示,如本文所述的化合物是MNK1和MNK2的抑制剂,IC₅₀值在小于约500nM的范围内。已发现HeLa细胞系中的eIF4e磷酸化抑制所具有的IC₅₀平均为酶IC₅₀的至多10倍。这些基于细胞的IC₅₀低至约5μM或更低。

[0292] 药物组合物

[0293] 本发明还提供药物组合物,其包含治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的形式(例如,其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药),以及任选的药学上可接受的赋形剂。

[0294] 在另一方面中,本发明涉及包含本发明的化合物以及任选的药学上可接受的赋形剂的药物组合物,并且涉及它们用于治疗与异常MNK1或MNK2活性或者MNK1或MNK2途径失调有关的疾病的用途,其中MNK1和MNK2在这些疾病中起作用(MNK过表达、eIF4E过表达、P38MAPK激酶途径)。示例性MNK相关病症包括但不限于代谢疾病,例如肥胖症,以及相关病症,例如进食障碍、恶病质、糖尿病、高血压、冠心病、高胆固醇血症、血脂异常、骨关节炎、胆结石和睡眠呼吸暂停;神经变性疾病,例如阿尔茨海默氏病;以及癌症,例如乳癌、前列腺癌、血液学恶性肿瘤(例如,CML、AML)、头颈癌、结肠癌、膀胱癌、前列腺腺癌、肺癌、宫颈癌和淋巴瘤。

[0295] 在另一方面中,本发明涉及包含这些化合物的药物组合物,并且涉及它们用于制备用于预防和治疗PI3K激酶(PI3K)相关病症的药剂的用途。在某些实施方案中,PI3K相关病症是PI3K α 相关病症。在某些实施方案中,PI3K相关病症是PI3K β 相关病症。在某些实施方案中,PI3K相关病症是PI3K γ 相关病症。在某些实施方案中,PI3K相关病症是PI3K δ 相关病症。示例性PI3K相关病症包括但不限于癌症,例如卵巢癌、宫颈癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、肝癌、肺癌、甲状腺癌、急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)和胶质母细胞瘤。

[0296] 在另一方面中,本发明涉及包含这些化合物的药物组合物,并且涉及它们用于制备用于预防和治疗Janus激酶(JAK)相关病症的药剂的用途。在某些实施方案中,JAK相关病症是JAK1相关病症。在某些实施方案中,JAK相关病症是JAK2相关病症。在某些实施方案中,JAK相关病症是JAK3相关病症。示例性JAK相关病症包括但不限于银屑病、类风湿性关节炎和癌症,例如前列腺癌、结肠癌、卵巢癌和乳腺癌、黑色素瘤、白血病以及其它血液学恶性肿瘤。

[0297] 在另一方面中,本发明涉及包含这些化合物的药物组合物,并且涉及它们用于预防和治疗人表皮生长因子受体(HER)相关病症的用途。在某些实施方案中,HER相关病症是HER2相关病症。在某些实施方案中,HER相关病症是HER3相关病症。示例性HER相关病症包括但不限于癌症,例如乳腺癌、肺癌、肾癌、脑癌、卵巢癌、结肠癌、宫颈癌、子宫内膜癌、前列腺癌、肝癌、甲状腺癌、胃肠道癌、血癌和淋巴瘤,以及其它疾病,例如多发性硬化。

[0298] 在另一方面中,本发明涉及包含这些化合物的药物组合物,并且涉及它们用于制备用于预防和治疗mTOR相关病症的药剂的用途。示例性mTOR相关病症包括但不限于癌症,例如乳腺癌、肺癌、肾癌、脑癌、卵巢癌、结肠癌、宫颈癌、子宫内膜癌、前列腺癌、肝癌、甲状腺癌、胃肠道癌、血癌和淋巴瘤,以及其它疾病,例如错构瘤综合征、类风湿性关节炎、多发性硬化。

[0299] 在某些实施方案中,激酶相关病症(例如,MNK1-和/或MNK2-相关病症)选自增殖性疾病、神经变性疾病、自身免疫性疾病和炎症性疾病。

[0300] 药学上可接受的赋形剂包括任意的和所有的溶剂、稀释剂或其它液体媒介物、分散或混悬助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等,它们适合于所希望的特定剂型。药物组合物试剂的配制和/或制备的一般考虑可以参见例如:Remington's Pharmaceutical Sciences,第十六版,E.W.Martin(Mack Publishing Co., Easton,Pa.,1980)以及Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版(Lippincott Williams&Wilkins,2005)。

[0301] 本文描述的组合物可以通过药理学领域中已知的任何方法来制备。一般而言,这样的制备方法包括以下步骤:使本发明的化合物(“活性成分”)与载体和/或一种或多种其它辅助成分结合,然后,如果必要的话和/或需要的话,将产物成形和/或包装成期望的单个剂量或多次剂量单位。

[0302] 组合物可以散装、作为单一单位剂量和/或作为多个单一单位剂量进行制备、包装和/或销售。本文中使用的“单位剂量”是不连续量的组合物,该组合物包含预定量的活性成分。活性成分的量通常等于将要给药至个体的活性成分的剂量和/或这样的剂量的合宜分数,例如这样的剂量的二分之一或三分之一。

[0303] 所述活性成分、药学上可接受的赋形剂和/或任何其它成分在本发明的药物组合物中的相对量将会变化,这取决于所治疗的个体的身份、体格和/或病况,并且进一步取决于所述组合物的给药途径。作为实例,所述组合物可以包含在0.1%与100% (w/w) 之间的活性成分。

[0304] 用于制备提供的药物组合物的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散剂和/或造粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。诸如可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂的赋形剂也可以存在于所述组合物中。

[0305] 示例性的稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露醇、山梨醇、肌醇、氯化钠、干燥淀粉、玉米淀粉、糖粉等,以及它们的组合。

[0306] 示例性的造粒剂和/或分散剂包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟基乙酸淀粉钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑橘浆、琼脂、皂粘土、纤维素和木材制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联的聚(乙烯基吡咯烷酮)(交聚维酮)、羧甲基淀粉钠(羟基乙酸淀粉钠)、羧甲基纤维素、交联的羧甲基纤维素钠(交联羧甲基纤维素)、甲基纤维素、预胶凝淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、不溶于水的淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)、月桂基硫酸钠、季铵化合物等,以及它们的组合。

[0307] 示例性的表面活性剂和/或乳化剂包括天然乳化剂(例如阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄蓍胶、角叉菜(chondrux)、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡和卵磷脂)、胶态粘土(例如皂粘土(硅酸铝)和Veegum(硅酸镁铝))、长链氨基酸衍生物、高分子量醇(例如硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、单硬脂酸三乙酸甘油酯、二硬脂酸乙二醇酯、单硬脂酸甘油酯和单硬脂酸丙二醇酯、聚乙烯醇)、卡波姆(例如羧基聚亚甲基、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物和羧基乙烯基聚合物)、角叉菜胶、纤维质衍生物(例如羧甲基纤维素钠、纤维素粉、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、脱水山梨醇脂肪酸酯(例如聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯(Tween 20)、聚氧乙烯脱水山梨醇(Tween 60)、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯(Tween 80)、脱水山梨醇单棕榈酸酯(Span 40)、脱水山梨醇单硬脂酸酯(Span 60)、脱水山梨醇三硬脂酸酯(Span 65)、单油酸甘油酯、脱水山梨醇单油酸酯(Span 80))、聚氧乙烯酯(例如聚氧乙烯单硬脂酸酯(Myrij 45)、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚氧亚甲基硬脂酸酯和Solutol)、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如CREMOPHOR[®])、聚氧乙烯醚(例如聚氧乙烯月桂基醚(Brij 30))、聚(乙烯基吡咯烷酮)、二乙二醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、月桂基硫酸钠、Pluronic F-68、泊洛沙姆P188、西曲溴铵、西吡氯铵、苯扎氯铵、多库酯钠等,和/或它们的组合。

[0308] 示例性的粘合剂包括淀粉(例如玉米淀粉和淀粉糊)、明胶、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、拉克替醇、甘露醇等)、天然的和合成的树胶(例如阿拉伯胶、海藻酸钠、鹿角菜提取物、潘瓦尔胶、印度胶、伊莎贝果壳的粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、聚(乙烯基吡咯烷酮)、硅酸镁铝(Veegum)和落叶松阿拉伯半聚乳糖)、海藻酸盐、聚氧化乙烯、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇等,和/或它们的组合。

[0309] 示例性的防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、醇防腐剂、酸防腐剂和其它防腐剂。

[0310] 示例性的抗氧化剂包括 α 生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴香醚、丁羟甲苯、单硫代甘油、偏亚硫酸氢钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠和亚硫酸钠。

[0311] 示例性的螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)以及它的盐和水合物(例如,乙二胺四乙酸钠、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸三钠、乙二胺四乙酸二钠钙、乙二胺四乙酸二钾等)、柠檬酸以及它的盐和水合物(例如,柠檬酸一水合物)、富马酸以及它的盐和水合物、苹果酸以及它的盐和水合物、磷酸以及它的盐和水合物,以及酒石酸以及它的盐和水合物。示例性的抗微生物防腐剂包括苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、溴硝丙二醇、西三溴胺、西吡氯铵、氯己定、三氯叔丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇和硫柳汞。

[0312] 示例性的抗真菌防腐剂包括对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠和山梨酸。

[0313] 示例性的醇防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚类化合物、双酚、三氯叔丁醇、羟基苯甲酸酯和苯乙醇。

[0314] 示例性的酸防腐剂包括维生素A、维生素C、维生素E、 β -胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸和植酸。

[0315] 其它防腐剂包括生育酚、生育酚乙酸酯、甲磺酸去铁胺(deteroxime mesylate)、西三溴胺、丁羟茴香醚(BHA)、丁羟甲苯(BHT)、乙二胺、月桂基硫酸钠(SLS)、月桂基醚硫酸钠(SLES)、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钾、偏亚硫酸氢钾、Glydant Plus、Phenonip、对羟基苯甲酸甲酯、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon和Euxyl。在某些实施方案中,所述防腐剂是抗氧化剂。在其它实施方案中,所述防腐剂是螯合剂。

[0316] 示例性的缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡萄糖酸钙、D-葡糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、戊酮酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸三钙、磷酸氢氧化钙、乙酸钾、氯化钾、葡萄糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原的水、等渗盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)、乙醇等,以及它们的组合。

[0317] 示例性的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、硅石、滑石粉、麦芽、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠等,以及它们的组合。

[0318] 示例性的天然油包括扁桃油、杏仁油、鳄梨油、巴巴苏油、香柠檬油、黑加仑籽油、琉璃苣油、杜松油、甘菊油、芸苔油、葛缕子油、棕榈蜡油、蓖麻油、肉桂油、可可脂油、椰子油、鳕鱼肝油、咖啡油、玉米油、棉籽油、鸕鹚油、桉树油、月见草油、鱼油、亚麻籽油、香叶醇油、葫芦油、葡萄籽油、榛子油、海索草油、肉豆蔻酸异丙酯油、霍霍巴油、夏威夷核果油、杂薰衣草油、薰衣草油、柠檬油、山鸡椒油、澳洲坚果油、锦葵油、芒果籽油、白池花籽油、水貂

油、肉豆蔻油、橄榄油、橙油、红狮子鱼油、棕榈油、棕榈仁油、桃仁油、花生油、罂粟籽油、南瓜籽油、油菜籽油、米糠油、迷迭香油、红花油、檀香油、山茶花油、香薄荷油、沙棘油、芝麻油、牛油树脂油、硅油、大豆油、向日葵油、茶树油、小茴油、山茶油(tsubaki oil)、岩石草油、胡桃油和小麦胚芽油。示例性的合成油包括但不限于硬脂酸丁酯、辛酸三酸甘油酯、癸酸三酸甘油酯、环甲硅油、癸二酸二乙酯、聚二甲基硅氧烷360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二醇、油醇、硅油,以及它们的组合。

[0319] 用于口服和胃肠外给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬液、糖浆剂和酏剂。除活性成分以外,液体剂型还可以包含在本领域中常用的惰性稀释剂,例如,水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(例如,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯,以及其混合物。除惰性稀释剂之外,口服组合物还可以包含佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。在用于胃肠外给药的某些实施方案中,将本发明的缀合物(conjugate)与增溶剂混合,所述增溶剂是例如CREMOPHOR、醇类、油类、改性油类、二醇类、聚山梨酯类、环糊精类、聚合物类,以及它们的组合。

[0320] 根据已知的技术,使用合适的分散剂或润湿剂和助悬剂,可以配制可注射制剂,例如,无菌的可注射的水性或油性混悬液。所述无菌的可注射制剂可以是在无毒的胃肠外地可接受的稀释剂或溶剂中的无菌的可注射溶液、混悬液或乳剂,例如,作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液(美国药典)和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸诸如油酸被用在可注射制剂的制备中。

[0321] 可以将可注射制剂灭菌,例如通过穿过细菌截留滤器进行过滤,或者通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂,所述灭菌剂可以在使用前溶解或分散在无菌水或其它无菌的可注射介质中。

[0322] 为延长药物的效果,常需要减慢药物从皮下或肌肉注射的吸收。这可以通过使用水溶性较差的结晶或无定形物质的液体混悬液来实现。因此,药物的吸收速率取决于其溶出速率,所述溶出速率又可取决于晶体大小和晶型。或者,通过将药物溶解或悬浮在油媒介物中,实现胃肠外给药的药物形式的延迟吸收。

[0323] 用于直肠或阴道给药的组合物通常是栓剂,所述栓剂可以如下制备:将本发明的缀合物与合适的非刺激性赋形剂或载体混合,所述赋形剂或载体是例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡,它们在环境温度下为固体而在体温下为液体,并且因此在直肠或阴道腔内熔化并释放活性成分。

[0324] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中,将所述活性成分与以下物质混合:至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体,诸如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或a) 填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,b) 粘合剂,诸如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c) 保湿剂,诸如甘油,d) 崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e) 溶液阻滞剂,诸如石蜡,f) 吸收促进剂,诸如季铵化合物,g) 润湿剂,

诸如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯, h) 吸收剂, 诸如高岭土和皂粘土粘土, 以及 i) 润滑剂, 诸如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠, 以及其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下, 该剂型可以包含缓冲剂。

[0325] 类似类型的固体组合物可以在使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软填充和硬填充的明胶胶囊剂中用作填充剂。用包衣剂和壳诸如肠溶包衣剂和药物配制领域众所周知的其它包衣剂, 可以制备片剂、糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型。它们可以任选地包含遮光剂, 并且可以是如下的组合物: 它们仅或者优先在肠道的某一部分中释放活性成分, 任选地以延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。类似类型的固体组合物可以在使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软填充和硬填充的明胶胶囊剂中用作填充剂。

[0326] 所述活性成分可以与上文指出的一种或多种赋形剂一起呈微囊化的形式。用包衣剂和壳诸如肠溶包衣剂、控释包衣剂和药物配制领域众所周知的其它包衣剂, 可以制备片剂、糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂的固体剂型。在这样的固体剂型中, 可以将活性成分与至少一种惰性稀释剂 (诸如蔗糖、乳糖或淀粉) 混合。按照通常实践, 这样的剂型可以包含除惰性稀释剂以外的其它物质, 例如, 压片润滑剂和其它压片助剂, 例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下, 所述剂型可以包含缓冲剂。它们可以任选地包含遮光剂, 并且可以是如下的组合物: 它们仅或者优先在肠道的某一部分中释放活性成分, 任选地以延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

[0327] 用于局部和/或透皮给药本发明的化合物的剂型可以包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂和/或贴剂。通常, 可以根据需要将所述活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体和/或任何所需的防腐剂和/或缓冲剂混合。另外, 本发明预期使用透皮贴剂, 所述透皮贴剂通常具有以下额外优点: 提供活性成分向身体的受控递送。这样的剂型可以如下制备: 例如, 通过在适当的介质中溶解和/或分散活性成分。或者或另外, 通过提供速率控制膜和/或通过在聚合物基质和/或凝胶中分散活性成分, 可以控制速率。

[0328] 用于递送本文描述的真皮内药物组合物的合适的装置包括短针装置, 诸如在美国专利4,886,499、5,190,521、5,328,483、5,527,288、4,270,537、5,015,235、5,141,496和5,417,662中描述的那些。通过限制针在皮肤中的有效穿透长度的装置, 诸如在PCT公开W0 99/34850中描述的那些及其功能等同物, 可以给药真皮内组合物。经由液体喷射注射器和/或经由针 (其刺穿角质层并且产生到达真皮的射流) 向真皮递送液体的喷射注射装置是合适的。喷射注射装置描述在例如美国专利5,480,381、5,599,302、5,334,144、5,993,412、5,649,912、5,569,189、5,704,911、5,383,851、5,893,397、5,466,220、5,339,163、5,312,335、5,503,627、5,064,413、5,520,639、4,596,556、4,790,824、4,941,880、4,940,460以及PCT公开W0 97/37705和W0 97/13537中。使用压缩气体使粉末形式的疫苗加速穿过皮肤外层到达真皮的弹道粉末/颗粒递送装置是合适的。或者或另外, 常规注射器可以用在真皮内给药的经典芒图 (mantoux) 方法中。

[0329] 适合用于局部给药的制剂包括但不限于液体和/或半液体制剂, 诸如搽剂、洗剂、水包油型和/或油包水型乳剂, 诸如乳膏剂、软膏剂和/或糊剂, 和/或溶液和/或混悬液。可以局部给药的制剂可以例如包含约1%至约10% (w/w) 的活性成分, 尽管活性成分的浓度可

以高达所述活性成分在溶剂中的溶解限度。用于局部给药的制剂还可以包含一种或多种本文描述的其它成分。

[0330] 可以以适合于经由口腔的肺部给药的制剂形式,制备、包装和/或销售本发明的药物组合物。这样的制剂可以包含干燥颗粒,所述颗粒包含活性成分并且具有在约0.5纳米至约7纳米或约1纳米至约6纳米的范围内的直径。这样的组合物方便地呈干粉的形式用于如下给药:使用包含干粉蓄池的装置,推进剂的物流可被引导至该蓄池以分散所述粉末;和/或使用自推进溶剂/粉末分配容器,诸如包含在密闭容器中溶解和/或悬浮于低沸点推进剂中的活性成分的装置。这样的粉末包含颗粒,其中按重量计至少98%的颗粒具有大于0.5纳米的直径,并且按数目计至少95%的颗粒具有小于7纳米的直径。或者,按重量计至少95%的颗粒具有大于1纳米的直径,并且按数目计至少90%的颗粒具有小于6纳米的直径。干粉组合物可以包含固体细粉稀释剂诸如糖,并且方便地以单位剂量形式提供。

[0331] 低沸点推进剂通常包括在常压下具有低于65°F的沸点的液体推进剂。一般而言,推进剂可以构成所述组合物的50-99.9% (w/w),并且活性成分可以构成所述组合物的0.1-20% (w/w)。所述推进剂还可以包含其它成分,诸如液体非离子型和/或固体阴离子型表面活性剂和/或固体稀释剂(其可以具有与包含活性成分的颗粒相同量级的粒度)。

[0332] 被配制用于肺部递送的本发明的药物组合物可以提供呈溶液和/或混悬液的微滴形式的活性成分。这样的制剂可以作为包含活性成分的水溶液和/或稀醇溶液和/或混悬液(任选地为无菌的)来制备、包装和/或销售,并且可以方便地使用任何喷雾和/或雾化装置来给药。这样的制剂还可以包含一种或多种其它成分,包括但不限于矫味剂诸如糖精钠、挥发油、缓冲剂、表面活性剂和/或防腐剂诸如羟基苯甲酸甲酯。通过该给药途径提供的微滴可以具有在约0.1纳米至约200纳米的范围内的平均直径。

[0333] 本文描述为对肺部递送有用的制剂可用于鼻内递送本发明的药物组合物。适合用于鼻内给药的另一种制剂是粗粉,所述粗粉包含活性成分并且具有约0.2-500微米的平均颗粒。通过从被保持靠近鼻孔的粉末容器穿过鼻通道快速吸入,给药这样的制剂。

[0334] 用于鼻给药的制剂可以例如包含约少至0.1% (w/w) 且多至100% (w/w) 的活性成分,并且可以包含一种或多种本文描述的其它成分。可以以用于口腔(buccal)给药的制剂的形式制备、包装和/或销售本发明的药物组合物。这样的制剂可以例如呈使用常规方法制成的片剂和/或锭剂的形式,并且可以含有例如0.1-20% (w/w) 的活性成分,其余部分包含口腔可溶解的和/或可降解的组合物以及任选的一种或多种本文描述的其它成分。或者,用于口腔给药的制剂可以包含含有活性成分的粉末和/或气雾化的和/或雾化的溶液和/或混悬液。这样的粉状的、气雾化的和/或雾化的制剂在被分散时可以具有在约0.1纳米至约200纳米的范围内的平均颗粒和/或微滴大小,并且还可以包含一种或多种本文描述的其它成分。

[0335] 可以以用于眼部给药的制剂的形式制备、包装和/或销售本发明的药物组合物。这样的制剂可以例如呈滴眼剂的形式,所述滴眼剂包括例如活性成分在水性或油性液体载体中的0.1/1.0% (w/w) 溶液和/或混悬液。这样的滴剂还可以包含缓冲剂、盐和/或一种或多种本文描述的其它成分。其它有用的可眼部给药的制剂包括呈微晶形式和/或呈脂质体制剂形式的包含活性成分的那些制剂。预期滴耳剂和/或滴眼剂在本发明的范围内。

[0336] 尽管本文中提供的药物组合物的描述主要针对适合给药至人类的药物组合物,但

是技术人员会理解,这样的组合物通常适合用于给药至所有种类的动物。对适合给药至人类的药物组合物进行修改以便使所述组合物适合给药至各种动物是被充分理解的,并且具有普通技术的兽医药理学家可以通过普通实验来设计和/或执行这样的修改。

[0337] 本发明还包括试剂盒(例如,药物包)。所提供的试剂盒可以包含本发明的药物组合物或化合物和容器(例如,小瓶、安瓿、瓶子、注射器和/或分配器包或其它合适的容器)。在一些实施方案中,所提供的试剂盒可以任选地进一步包括第二容器,所述第二容器包含用于稀释或悬浮本发明的药物组合物或化合物的药物赋形剂。在一些实施方案中,将在所述容器和第二容器中提供的本发明的药物组合物或化合物组合以形成一个单位剂型。

[0338] 任选地,单个容器可以包含一个或多个隔室,以容纳本发明的药物组合物或化合物和/或用于悬浮或稀释的药理学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,单个容器可以适合修改,使得该容器可以接受物理修改,从而允许组合隔室和/或各个隔室的部件。例如,箔或塑料袋可以包含两个或更多个隔室,所述隔室被穿孔的密封件隔开,所述密封件可以被打破,从而允许一旦产生破坏密封件的信号就组合两个单个隔室的内容物。因此,试剂盒可以包括这样的多隔室容器,其提供本发明的药物组合物或化合物以及一种或多种药理学上可接受的赋形剂。

[0339] 任选地,另外将使用说明书提供在本发明的这样的试剂盒中。这样的说明书通常可以提供例如关于剂量和给药的说明。在其它实施方案中,说明书可以进一步提供关于对用于给药的特定容器和/或系统的专门说明的额外细节。进一步,说明书可以提供与其它治疗剂结合和/或组合的专门使用说明书。

[0340] 为了便于给药和剂量的均匀性,通常以剂量单位形式配制本文中提供的化合物。然而,应当理解,本发明的组合物的总日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。用于任何特定个体或生物体的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括:所治疗的疾病、病症或病况以及该病症的严重程度;所使用的具体活性成分的活性;所使用的具体组合物;个体的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药时间、给药途径,以及所使用的具体活性成分的排泄速率;治疗的持续时间;与所使用的具体活性成分组合或同时使用的药物;以及医学领域中众所周知的类似因素。

[0341] 可以通过任何途径给药本文中提供的化合物和组合物,所述途径包括肠内(例如,口服)、胃肠外、静脉内、肌肉内、动脉内、骨髓内、鞘内、皮下、心室内、透皮、真皮间、直肠、阴道内、腹膜内、局部(作为粉剂、软膏剂、乳膏剂和/或滴剂)、粘膜、鼻、口腔、舌下;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;和/或作为口腔喷雾剂、鼻腔喷雾剂和/或气雾剂。具体地,预期途径是口服给药、静脉内给药(例如,全身性静脉内注射)、通过血液和/或淋巴供给的区域性给药、和/或直接给药至受累部位。一般而言,最适当的给药途径将取决于多种因素,包括药剂的性质(例如,它在胃肠道环境中的稳定性)和/或个体的状况(例如,个体是否能够忍受口服给药)。

[0342] 达到有效量所需的化合物的精确量将因个体而异,取决于例如个体的物种、年龄和一般状况、副作用或病症的严重程度、特定化合物的特性、给药模式等。期望的剂量可以如下递送:一天三次、一天两次、一天一次、每隔天一次、每三天一次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次。在某些实施方案中,可以使用多次给药(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或更多次给药)来递送期望的剂量。

[0343] 在某些实施方案中,用于一天一次或多次向70kg成年人给药的化合物的有效量可以包含每个单位剂型约0.0001mg至约3000mg、约0.0001mg至约2000mg、约0.0001mg至约1000mg、约0.001mg至约1000mg、约0.01mg至约1000mg、约0.1mg至约1000mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg、或约100mg至约1000mg的化合物。

[0344] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以处于这样的剂量水平:其足以一天一次或多次递送约0.001mg/kg至约100mg/kg、约0.01mg/kg至约50mg/kg、优选约0.1mg/kg至约40mg/kg、优选约0.5mg/kg至约30mg/kg、约0.01mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg、且更优选约1mg/kg至约25mg/kg个体体重/天,以获得期望的治疗效果。

[0345] 应当理解,本文描述的剂量范围为向成年人给药所提供的药物组合物提供了指导。待给药至例如儿童或青少年的量可以由医学从业人员或本领域技术人员确定,并且可以比给药至成年人的量低或相等。

[0346] 还应当理解,本文所述的化合物或组合物可以与一种或多种另外的治疗活性剂联合给药。所述化合物或组合物可以与另外的治疗活性剂联合给药,所述另外的治疗活性剂会改善它们的生物利用度、降低和/或改变它们的代谢、抑制它们的排泄、和/或改变它们在体内的分布。还应当理解,所使用的方法可以实现针对相同病症的期望效果,和/或它可以实现不同的效果。

[0347] 所述化合物或组合物可以与一种或多种另外的治疗活性剂同时、在其之前或在其之后给药。一般而言,每种药剂将以对该药剂确定的剂量和/或时间计划来给药。进一步理解,在该组合中利用的另外的治疗活性剂可以在单独组合物中一起给药,或者在不同的组合物中分开给药。要在一种方案中采用的特定组合将考虑本发明的化合物与另外的治疗活性剂的相容性和/或待实现的期望治疗效果。一般而言,预期联合使用的另外的治疗活性剂的使用水平不会超过单独使用它们时的水平。在一些实施方案中,联合使用的水平将比单独使用的水平低。

[0348] 示例性的另外的治疗活性剂包括但不限于:有机小分子,诸如药物化合物(例如,在联邦管理法规(CFR)中提供的美国食品和药物管理局批准的化合物)、肽、蛋白质、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、连接至蛋白质的小分子、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。在一些实施方案中,另外的治疗活性剂是激酶抑制剂。在一些实施方案中,另外的治疗活性剂是MAP激酶的抑制剂。在一些实施方案中,另外的治疗活性剂是JAK(例如JAK1、JAK2或JAK3)的抑制剂。在一些实施方案中,另外的治疗活性剂是PI3K(例如PI3K α 、PI3K β 、PI3K γ 或PI3K δ)的抑制剂。在一些实施方案中,另外的治疗活性剂是HER的抑制剂(例如HER2或HER3抑制剂)。在一些实施方案中,另外的治疗活性剂是mTOR(例如mTORC1或mTORC2)的抑制剂。在一些实施方案中,另外的治疗活性剂是化学治疗剂。

[0349] 本发明还包括试剂盒(例如,药物包)。所提供的试剂盒可以包含所提供的药物组合物或化合物和容器(例如,小瓶、安瓿、瓶子、注射器和/或分配器包或其它合适的容器)。在一些实施方案中,所提供的试剂盒可以任选地进一步包括第二容器,所述第二容器包含用于稀释或悬浮所提供的药物组合物或化合物的药物赋形剂。在一些实施方案中,将在所述容器和第二容器中提供的所提供的药物组合物或化合物组合以形成一个单位剂型。在一些实施方案中,所提供的试剂盒进一步包括使用说明书。

[0350] 治疗方法和用途

[0351] 本文描述的化合物和组合物通常可用于抑制一种或多种激酶。在某些实施方案中,本文描述的化合物和组合物通常可用于抑制MNK1和/或MNK2。在一些实施方案中,提供治疗个体的激酶相关病症的方法,其包括:向需要治疗的个体给药有效量的本文描述的化合物(例如,如本文所述的化合物)或其药学上可接受的形式。在某些实施方案中,提供治疗个体的MNK1-和/或MNK2-相关病症的方法,其包括:向需要治疗的个体给药有效量的本文描述的化合物(例如,如本文所述的化合物)或其药学上可接受的形式。在某些实施方案中,所述有效量是治疗有效量。在某些实施方案中,所述有效量是预防有效量。在某些实施方案中,所述个体正在遭受MNK1相关病症。在某些实施方案中,所述个体易感MNK1介导的病症。在某些实施方案中,所述个体正在遭受MNK2相关病症。在某些实施方案中,所述个体易感MNK2介导的病症。

[0352] 本文中使用的术语“激酶相关病症”(例如,“MNK1-和/或MNK2-相关病症”)是指,已知激酶(例如,MNK1和/或MNK2)在其中起作用的任何疾病、病症或其它病理学状况。在一些实施方案中,本发明涉及治疗或减轻一种或多种已知MNK1和/或MNK2在其中起作用的疾病的严重程度。示例性MNK相关病症包括但不限于代谢疾病,例如肥胖症,以及相关病症,例如进食障碍、恶病质、糖尿病、高血压、冠心病、高胆固醇血症、血脂异常、骨关节炎、胆结石和睡眠呼吸暂停;神经变性病症,例如阿尔茨海默氏病;以及癌症,例如乳癌、前列腺癌、血液学恶性肿瘤(例如,CML、AML)、头颈癌、结肠癌、膀胱癌、前列腺腺癌、肺癌、宫颈癌和淋巴瘤。

[0353] 在某些实施方案中,所提供的化合物可用于治疗增殖性疾病,例如癌症。在某些实施方案中,所提供的化合物可用于治疗实体瘤。在某些实施方案中,所提供的化合物可用于治疗血液学癌症。示例性癌症包括但不限于听神经瘤;腺癌;肾上腺癌;肛门癌;血管肉瘤(angiosarcoma)(例如,淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管肉瘤(hemangiosarcoma));阑尾癌;良性单克隆丙种球蛋白病;胆管癌(例如,胆管上皮癌);膀胱癌;乳癌(breast cancer)(例如,乳腺癌(adenocarcinoma of the breast)、乳头状乳癌、乳房癌(mammary cancer)、髓样乳癌);脑癌(例如,脑膜瘤、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤(例如,星形细胞瘤、少突神经胶质瘤)、髓母细胞瘤);支气管癌;类癌;宫颈癌(例如,宫颈腺癌);绒毛膜癌;脊索瘤;颅咽管瘤;结直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌、结直肠腺癌);结缔组织癌;上皮癌;室管膜瘤;内皮肉瘤(例如,卡波济氏肉瘤、多发性特发性出血性肉瘤);子宫内膜癌(例如,子宫癌、子宫肉瘤);食管癌(例如,食管腺癌、巴雷特腺癌);尤因氏肉瘤;眼癌(例如,眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤);家族性嗜伊红细胞增多症;胆囊癌;胃癌(例如,胃腺癌);胃肠道间质瘤(GIST);生殖细胞癌;头颈癌(例如,头颈鳞状细胞癌、口腔癌(例如,口腔鳞状细胞癌)、咽喉癌(例如,喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌));造血癌症(例如白血病,例如急性淋巴细胞白血病(ALL)(例如,B细胞ALL、T细胞ALL)、急性髓细胞白血病(AML)(例如,B细胞AML、T细胞AML)、慢性髓细胞白血病(CML)(例如,B细胞CML、T细胞CML)和慢性淋巴细胞白血病(CLL)(例如,B细胞CLL、T细胞CLL));淋巴瘤,例如霍奇金淋巴瘤(HL)(例如,B细胞HL、T细胞HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如,B细胞NHL,例如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤)、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区B细胞淋巴瘤(例如,粘膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤)、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤

(即,瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症)、毛细胞白血病(HCL)、免疫母细胞大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤和原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤;以及T细胞NHL,例如前体T淋巴母细胞淋巴瘤/白血病、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)(例如,皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)(例如,蕈样肉芽肿病、塞扎里综合征)、血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤、结外天然杀伤T细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤);一种或多种如上所述白血病/淋巴瘤的混合物;以及多发性骨髓瘤(MM)、重链病(例如, α 链病、 γ 链病、 μ 链病);血管母细胞瘤;下咽癌;炎性肌纤维母细胞瘤;免疫细胞淀粉样变性;肾癌(例如,肾母细胞瘤,也称为维尔姆斯瘤、肾细胞癌);肝癌(例如,肝细胞癌(HCC)、恶性肝细胞瘤);肺癌(例如,支气管原癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌);平滑肌肉瘤(LMS);肥大细胞增多症(例如,全身性肥大细胞增多症);肌癌;骨髓增生异常综合征(MDS);间皮瘤;骨髓增殖性病症(MPD)(例如,真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、原因不明性髓样化生(AMM),也称为骨髓纤维化(MF)、慢性特发性骨髓纤维化、慢性髓细胞白血病(CML)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、嗜酸细胞增多综合征(HES));神经母细胞瘤;神经纤维瘤(例如,1型或2型神经纤维瘤病(NF)、神经鞘瘤病);神经内分泌癌(例如,胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)、类癌);骨肉瘤(例如,骨癌);卵巢癌(例如,囊腺癌、卵巢胚胎癌、卵巢腺癌);乳头状腺癌;胰癌(例如胰腺癌、管内乳头状黏液瘤(IPMN)、胰岛细胞瘤);阴茎癌(例如,阴茎和阴囊的佩吉特氏病);松果体瘤;原始神经外胚层瘤(PNT);浆细胞瘤;副肿瘤综合征;上皮内肿瘤;前列腺癌(例如,前列腺腺癌);直肠癌;横纹肌肉瘤;唾液腺癌;皮肤癌(例如,鳞状细胞癌(SCC)、角化棘皮瘤(KA)、黑色素瘤、基底细胞癌(BCC));小肠癌(例如,阑尾癌);软组织肉瘤(例如,恶性纤维组织细胞瘤、脂肪肉瘤、恶性周围神经鞘瘤(MPNST)、软骨肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤);皮脂腺癌;小肠癌;汗腺癌;滑膜瘤;睾丸癌(例如,精原细胞瘤、睾丸胚胎癌);甲状腺癌(例如,甲状腺乳头状癌、乳头状甲状腺癌(PTC)、髓样甲状腺癌);尿道癌;阴道癌;以及外阴癌(例如,外阴佩吉特氏病)。在某些实施方案中,所提供的化合物可用于治疗乳癌、前列腺癌、血液学恶性肿瘤(例如,CML、AML)、结肠癌、膀胱癌、前列腺腺癌、肺癌、宫颈癌和淋巴瘤。

[0354] 在某些实施方案中,所提供的化合物可用于治疗神经变性疾病。示例性的神经变性疾病包括但不限于孤独症或孤独症谱系障碍(例如阿斯佩格综合征或门德耳森综合征)、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、进行性核上麻痹、皮质基底变性、额颞叶退化、皮克氏病(Pick's disease)、帕金森氏病、路易体病(Lewy body disease)和肌萎缩侧索硬化(ALS)。

[0355] 在某些实施方案中,所提供的化合物可用于治疗自身免疫性疾病。示例性的自身免疫性疾病包括但不限于:类风湿性关节炎、脊椎关节病、痛风性关节炎、退化性关节疾病诸如骨关节炎、全身性红斑狼疮、干燥综合征、强直性脊柱炎、未分化型脊柱炎、贝切特氏病、溶血性自身免疫性贫血、多发性硬化、肌萎缩侧索硬化、淀粉样变性、急性痛肩、银屑病关节炎、青少年关节炎、哮喘、动脉粥样硬化、骨质疏松症、支气管炎、腱炎、滑囊炎、皮肤病况(例如,银屑病、湿疹、烧伤、皮炎、瘙痒(疥疮))、遗尿、嗜酸性粒细胞性疾病、胃肠道病症(例如,选自消化性溃疡、局限性肠炎、憩室炎、胃肠出血、嗜酸性粒细胞性胃肠道病症(例如,嗜酸性粒细胞性食管炎、嗜酸性粒细胞性胃炎、嗜酸性粒细胞性胃肠炎、嗜酸性粒细胞性结肠炎)、胃炎、腹泻、胃食管回流病(GERD)、炎性肠病(IBD)(例如,克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、缺血性结肠炎、改道性结肠炎、贝切特综合征

(Behcet's syndrome)、不确定性结肠炎)和炎性肠综合征(IBS))、斯蒂尔病(Still's disease)、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、Ortner氏甲状腺炎、格雷夫斯病、急性弥漫性脑脊髓炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、眼球阵挛-肌阵挛综合征、抗磷脂抗体综合征、自身免疫性肝炎、乳糜泻、古德帕斯特综合征(Goodpasture's syndrome)、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔氏综合征、温型自身免疫性溶血性贫血、普秃、慢性疲劳、自主神经机能异常、神经性肌强直、外阴痛以及通过胃促动力药改善的病症(例如肠梗阻、术后肠梗阻和脓毒症期间的肠梗阻);胃食管回流病(GERD);嗜酸性粒细胞性食管炎、胃肌轻瘫诸如糖尿病性胃肌轻瘫;食品耐受不良和食品变态反应和其它功能性肠障碍,诸如非溃疡性消化不良(NUD)和非心源性胸痛(NCCP,包括肋软骨炎))。

[0356] 在某些实施方案中,所提供的化合物可用于治疗炎性疾病。术语“炎性疾病”是指以如下征象为特征的那些病况:疼痛(由有害物质的生成和神经刺激引起的痛)、热(由血管扩张引起的灼热)、发红(由血管扩张和血流量增加引起的发红)、肿胀(由体液过度流入或受限流出引起的肿瘤)和/或功能缺失(功能丧失,其可以是部分的或完全的、暂时的或永久的)。炎症呈现很多形式,且包括但不限于:急性炎症、粘连性炎症、萎缩性炎症、卡他性炎症、慢性炎症、硬变性炎症、弥漫性炎症、播散性炎症、渗出性炎症、纤维素性炎症、纤维化炎症、局灶性炎症、肉芽肿性炎症、增生性炎症(hyperplastic inflammation)、肥大性炎症、间质性炎症、转移性炎症、坏死性炎症、阻塞性炎症、实质性炎症、增生性炎症(plastic inflammation)、增生性炎症(productive inflammation)、增生性炎症(proliferous inflammation)、假膜性炎症、化脓性炎症(purulent inflammation)、硬化性炎症、浆液组织形成性炎症、浆液性炎症、单纯性炎症、特异性炎症、亚急性炎症、化脓性炎症(suppurative inflammation)、中毒性炎症、外伤性炎症和/或溃疡性炎症。

[0357] 示例性的炎性疾病包括但不限于与以下病症有关的炎症:痤疮、哮喘、动脉炎(例如,多动脉炎、颞动脉炎、结节性动脉周围炎、高安动脉炎(Takayasu's arteritis))、关节炎(例如,结晶性关节炎、骨关节炎、银屑病关节炎、痛风性关节炎、反应性关节炎、类风湿性关节炎和莱特尔关节炎)、强直性脊柱炎、淀粉样变性、肌萎缩侧索硬化、自身免疫性疾病、变态反应(allergy或allergic reaction)、动脉粥样硬化、支气管炎、滑囊炎、慢性前列腺炎、结膜炎、美洲锥虫病、慢性阻塞性肺疾病、皮炎、干眼综合征、憩室炎、糖尿病(例如,I型糖尿病、II型糖尿病)、皮肤病况(例如,银屑病、湿疹、烧伤、皮炎、瘙痒(疥疮))、子宫内膜异位症、格林-巴利综合征、感染、缺血性心脏病、川崎病(Kawasaki disease)、肾小球肾炎、牙龈炎、超敏反应、头痛(例如,偏头痛、紧张性头痛)、肠梗阻(例如,手术后肠梗阻和脓毒症期间的肠梗阻)、特发性血小板减少性紫癜、间质性膀胱炎(膀胱疼痛综合征)、胃肠病症(例如,选自消化性溃疡、局限性肠炎、憩室炎、胃肠出血、嗜酸性粒细胞性胃肠道病症(例如,嗜酸性粒细胞性食管炎、嗜酸性粒细胞性胃炎、嗜酸性粒细胞性胃肠炎、嗜酸性粒细胞性结肠炎)、胃炎、腹泻、胃食管回流病(GERD)、炎性肠病(IBD)(例如,克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、缺血性结肠炎、改道性结肠炎、贝切特综合征、不确定性结肠炎)、炎性肠综合征(IBS)、狼疮、多发性硬化、硬斑病、重症肌无力、心肌缺血、肾病综合征、寻常型天疱疮、恶性贫血、消化性溃疡、多肌炎、原发性胆汁性肝硬化、与脑病症(例如,孤独症或孤独症谱系障碍(例如阿斯佩格综合征或门德耳森综合征)、帕金森氏病、亨廷顿氏病和阿尔茨海默氏病)相关的神经炎症、前列腺炎、与颅辐射损伤相关的慢性炎症、盆腔

炎性疾病、再灌注损伤、局限性肠炎、风湿热、全身性红斑狼疮、硬皮病、硬皮瘤、结节病、脊椎关节病、干燥综合征、甲状腺炎、移植排斥、腱炎、创伤或损伤(例如,冻伤、化学刺激物、毒素、瘢痕形成、烧伤、躯体损伤)、血管炎、白癫风和韦格纳肉芽肿病。在某些实施方案中,所述炎性病症选自关节炎(例如,类风湿性关节炎)、炎性肠病、炎性肠综合征、哮喘、银屑病、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、前列腺炎、阑尾炎、Blau综合征、睑缘炎、细支气管炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、慢性复发性多病灶性骨髓炎(CRMO)、冷吡啉相关的周期性综合征(CAPS)、泪腺炎、皮肤炎、干眼综合征、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、小肠结肠炎、上髌炎、附睾炎、家族性冷诱导的自身炎症综合征、家族性地中海热(FMF)、筋膜炎、纤维组织炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、甲羟戊酸激酶缺乏(MKD)、Muckle-Well综合征、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、炎症性的骨质溶解、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、肋膜炎、静脉炎、肺炎(pneumonitis、pneumonia)、直肠炎、肺纤维化、肾盂肾炎、坏疽性脓皮病和痤疮综合征(PAPA)、化脓性无菌性关节炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口炎、滑膜炎、TNF受体相关的周期性综合征(TRAPS)、扁桃体炎、未分化型关节病、葡萄膜炎、阴道炎和外阴炎。在某些实施方案中,所述炎性病况是急性炎性病况(例如,由感染引起的炎症)。在某些实施方案中,所述炎性病况是慢性炎性病况(例如,由哮喘、关节炎和炎性肠病引起的病况)。所述化合物也可以用于治疗与创伤有关的炎症和非炎性肌痛。所述化合物也可以用于治疗与癌症有关的炎症。

[0358] 在某些实施方案中,所提供的化合物可用于治疗或减轻关节病和骨病理学疾病的严重程度,所述关节病和骨病理学疾病包括但不限于类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风、多关节炎和银屑病关节炎。

[0359] 在某些实施方案中,所提供的化合物可用于治疗或减轻急性和慢性炎性疾病的严重程度,所述急性和慢性炎性疾病包括但不限于溃疡性结肠炎、炎性肠病、克罗恩氏病、干眼综合征、变应性鼻炎、变应性皮炎、囊性纤维化、慢性阻塞性支气管炎和哮喘。

[0360] 在某些实施方案中,所提供的化合物可用于治疗或减轻过度增殖性疾病的严重程度,所述过度增殖性疾病包括但不限于银屑病或平滑肌细胞增殖,包括血管增殖性病症、动脉粥样硬化和再狭窄。

[0361] 在某些实施方案中,所提供的化合物可用于治疗或减轻子宫内膜异位症、子宫肌瘤、子宫内膜增生和良性前列腺增生的严重程度。

[0362] 在一些实施方案中,所提供的化合物可用于治疗或减轻一种或多种疾病和病况的严重程度,其中所述疾病或病况选自免疫相关的病况或疾病,包括但不限于:移植抗宿主病、移植、输血、过敏反应、变态反应(例如,对植物花粉、胶乳、药物、食品、昆虫毒物、动物毛、动物毛皮垢屑、尘螨或蟑螂等物的变态反应)、I型超敏反应、变应性结膜炎、变应性鼻炎和特应性皮炎。

[0363] 在一些实施方案中,所提供的化合物可用于治疗肿瘤发生。

[0364] 在一些实施方案中,所提供的化合物可用于治疗代谢病症(例如,肥胖症、糖尿病)。

[0365] 在一些实施方案中,本发明提供抑制MNK1的方法,其包括:使MNK1与有效量的本文描述的化合物(例如,如本文所述的化合物)或其药学上可接受的形式接触。在一些实施方案中,本发明提供抑制MNK2的方法,其包括:使MNK2与有效量的本文描述的化合物(例如,如

本文所述的化合物)或其药学上可接受的形式接触。所述MNK1或MNK2可以是纯化的或粗制的,并且可以存在于细胞、组织或个体中。因此,这样的方法包括抑制体外和体内MNK1或MNK2活性。在某些实施方案中,所述方法是体外方法,例如,测定方法。本领域普通技术人员会理解,MNK1或MNK2的抑制不一定要要求所有MNK1或MNK2被抑制剂一次性占据。示例性的MNK1或MNK2的抑制水平包括至少10%抑制、约10%至约25%抑制、约25%至约50%抑制、约50%至约75%抑制、至少50%抑制、至少75%抑制、约80%抑制、约90%抑制和大于90%抑制。

[0366] 在一些实施方案中,提供在有此需要的个体(例如,被诊断为患有激酶相关病症的个体)中抑制激酶活性的方法,所述方法包括:向所述个体给药有效量的本文描述的化合物(例如,如本文所述的化合物)或其药学上可接受的形式或其药物组合物。在一些实施方案中,提供在有此需要的个体(例如,被诊断为患有MNK1-和/或MNK2-相关病症的个体)中抑制MNK1和/或MNK2活性的方法,所述方法包括:向所述个体给药有效量的本文描述的化合物或其药学上可接受的形式或其药物组合物。

[0367] 实施例

[0368] 合成了如本文所述的化合物,并在酶测定法和基于细胞的测定法中评价了它们抑制MNK1/2激酶的能力。平行地,还评估了它们抑制其它激酶的能力。酶测定法显示,如本文所述的化合物是MNK1和MNK2的抑制剂,IC₅₀值小于约500nM。已发现Hela细胞系中的eIF4e磷酸化抑制所具有的IC₅₀平均为酶IC₅₀的10倍。这些基于细胞的IC₅₀小于约5μM。

[0369] 表2. 示例性化合物的酶IC₅₀活性和细胞IC₅₀活性

[0370]

实施例#	IC ₅₀ (μM)			实施例#	IC ₅₀ (μM)		
	MNK1	MNK2	Hela		MNK 1	MNK 2	Hela
001	<0.5	<0.5	<5	056	<0.5	<0.5	<5
002	<0.5	<0.5	<5	057	<0.5	<0.5	<5
005	<0.5	<0.5	<5	058	<0.5	<0.5	<5
008	<0.5	<0.5	<5	059	<0.5	<0.5	<5
010	<0.5	<0.5	<5	060	<0.5	<0.5	<5
011	<0.5	<0.5	<5	063	<0.5	<0.5	<5
013	<0.5	<0.5	<5	064	<0.5	<0.5	<5
016	<0.5	<0.5	<5	065	<0.5	<0.5	<5
017	<0.5	<0.5	<5	070	<0.5	<0.5	<5
019	<0.5	<0.5	<5	071	<0.5	<0.5	<5
020	<0.5	<0.5	<5	073	<0.5	<0.5	<5
022	<0.5	<0.5	<5	074	<0.5	<0.5	<5
023	<0.5	<0.5	<5	075	<0.5	<0.5	<5

[0371]

实施例#	IC ₅₀ (μM)			实施例#	IC ₅₀ (μM)		
	MNK1	MNK2	Hela		MNK 1	MNK 2	Hela
024	<0.5	<0.5	<5	089	<0.5	<0.5	<5
027	<0.5	<0.5	<5	094	<0.5	<0.5	<5
028	<0.5	<0.5	<5	095	<0.5	<0.5	<5
031	<0.5	<0.5	<5	096	<0.5	<0.5	<5
032	<0.5	<0.5	<5	097	<0.5	<0.5	<5
033	<0.5	<0.5	<5	098	<0.5	<0.5	<5
034	<0.5	<0.5	<5	099	<0.5	<0.5	<5
035	<0.5	<0.5	<5	101	<0.5	<0.5	<5
037	<0.5	<0.5	<5	102	<0.5	<0.5	<5
040	<0.5	<0.5	<5	103	<0.5	<0.5	<5
043	<0.5	<0.5	<5	104	<0.5	<0.5	<5
044	<0.5	<0.5	<5	105	<0.5	<0.5	<5
045	<0.5	<0.5	<5	106	<0.5	<0.5	<5
046	<0.5	<0.5	<5	107	<0.5	<0.5	<5
047	<0.5	<0.5	<5	108	<0.5	<0.5	<5
048	<0.5	<0.5	<5	109	<0.5	<0.5	<5
049	<0.5	<0.5	<5	110	<0.5	<0.5	<5
051	<0.5	<0.5	<5	111	<0.5	<0.5	<5

[0372]

实施例#	IC ₅₀ (μM)			实施例#	IC ₅₀ (μM)		
	MNK1	MNK2	Hela		MNK 1	MNK 2	Hela
052	<0.5	<0.5	<5	114	<0.5	<0.5	<5
053	<0.5	<0.5	<5	115	<0.5	<0.5	<5
054	<0.5	<0.5	<5	116	<0.5	<0.5	<5
055	<0.5	<0.5	<5	121	<0.5	<0.5	<5
122	<0.5	<0.5	<5	123	<0.5	<0.5	<5

[0373] 合成实施例

[0374] 缩写

[0375] CAN:乙腈

[0376] AcOEt:乙酸乙酯

[0377] AcOH:乙酸

[0378] AUC:曲线下面积

[0379] 盐水:NaCl的饱和水溶液

[0380] cat.:催化剂

[0381] d:天

[0382] DCM:二氯甲烷

[0383] DIPEA:二异丙基乙胺

[0384] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0385] DMSO:二甲基亚砷

[0386] DMSO-d₆:全氘化的二甲基亚砷

[0387] dppf:1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

[0388] EDCI:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[0389] Ether:乙醚

[0390] EtOH:乙醇

[0391] h:小时

[0392] HATU:2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟磷酸盐甲铵
(Methanaminium)

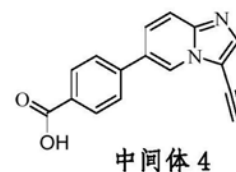
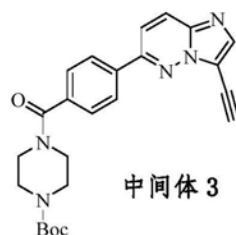
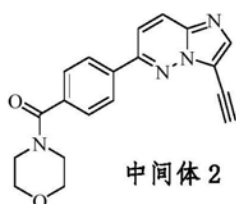
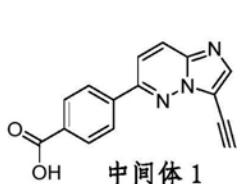
[0393] HBTU:0-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脒鎓六氟磷酸盐

[0394] HOBt:N-羟基苯并三唑

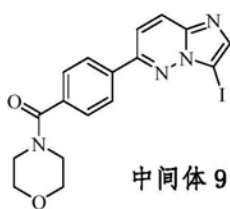
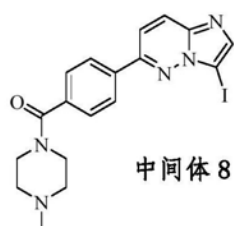
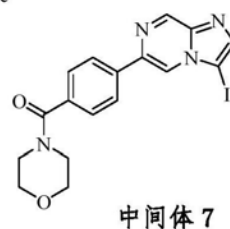
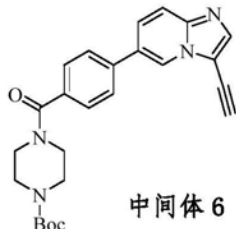
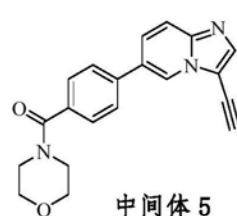
[0395] HPLC:高压液相色谱法

[0396] L:升

- [0397] LC-MS:液相色谱法-质谱法
 [0398] Me:甲基
 [0399] MeOH:甲醇
 [0400] min:分钟
 [0401] m.p.:熔点
 [0402] MS:质谱法
 [0403] NBS:N-溴琥珀酰亚胺
 [0404] Et₃N:三乙胺
 [0405] NIS:N-碘琥珀酰亚胺
 [0406] NMM:N-甲基吗啉
 [0407] NMR:核磁共振
 [0408] Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
 [0409] THF:四氢呋喃
 [0410] TFA:三氟乙酸
 [0411] TLC:薄层色谱法
 [0412] TMS:三甲基甲硅烷基
 [0413] 中间体的合成



[0414]



- [0415] 中间体1:4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酸
 [0416] 步骤1:4-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酸乙酯的制备:将6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪(10g, 65.34mmol)、4-乙氧基羰基苯基硼酸(13.94g, 71.88mmol)、K₃PO₄(27.7g, 130.68mmol)在1,4-二噁烷(200mL)和水(40mL)中的混合物在氩气中搅拌1h。添加Pd(PPh₃)₄(3.76g, 3.26mmol),并将反应混合物在90℃下加热4h。将反应混合物用EtOAc(2×200mL)稀释,并用水(2×100mL)和盐水溶液(2×100mL)洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥并在减压下

浓缩,以获得粗产物。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:石油醚/EtOAc 90:10-50:50)对粗产物进行纯化,以获得作为灰白色固体的4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸乙酯(5g,45%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.67-7.46 (m, 3H), 6.94 (d, J=12.0Hz, 2H), 4.03 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z 268.1 [C₁₆H₁₄N₂O₂+H]⁺。

[0417] 步骤2: 4-(3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸乙酯的制备: 在0℃下,向4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸乙酯(5g, 18.72mmol)在DCM(50mL)和ACN(100mL)中的溶液中添加NIS(5.04g, 22.46mmol),并在室温下搅拌3h。将反应混合物过滤,并用水洗涤,以获得作为黄色固体的4-(3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸乙酯(7g, 95%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.67-7.46 (m, 2H), 6.94 (d, J=12.0Hz, 2H), 4.03 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z 393.1 [C₁₆H₁₃IN₂O₂+H]⁺。

[0418] 步骤3: 4-(3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸乙酯的制备: 将4-(3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸乙酯(7g, 17.8mmol)、乙炔基三甲基硅烷(2.99mL, 21.36mmol)、Pd(PPh₃)₄(1g, 0.89mmol)、CuI(507mg, 2.67mmol)和DIPEA(4.65mL, 26.7mmol)在100mL DMF中的混合物在80℃下在N₂中搅拌4h。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)对粗残渣进行纯化,以获得作为灰白色固体的4-(3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸乙酯(5g, 78%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.20 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.12 (d, J=8.0Hz, 2H), 8.11-8.03 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.43 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.44 (t, J=7.6Hz, 3H); MS (ESI) m/z 364.49 [C₂₀H₂₁N₃O₂Si+H]⁺。

[0419] 步骤4: 4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸的制备: 在室温下,向4-(3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸乙酯(5g, 13.77mmol)在THF(50mL)中的溶液中添加在水(25mL)和MeOH(20mL)中的LiOH(1.15g, 27.54mmol),并搅拌5h。将反应混合物在减压下浓缩,以获得作为浅褐色固体的4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸(3.5g, 96%, AUC HPLC 96.3%); m.p. 267-270℃; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13.2 (s, 1H), 8.35 (d, J=10Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.18-8.11 (m, 3H), 8.01 (d, J=9.6Hz, 1H), 5.03 (s, 1H); MS (ESI) m/z 264.25 [C₁₅H₉N₃O+H]⁺。

[0420] 中间体2: 4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基(吗啉代)甲酮

[0421] 向4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸(1g, 3.8mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加NMM(0.84mL, 7.6mmol),随后添加HATU(2.16g, 5.7mmol),并将所得混合物在室温下搅拌20min。添加吗啉(0.4g, 4.56mmol),并将反应混合物在室温下搅拌过夜,随后用EtOAc稀释,并依次用水和盐水溶液洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CHCl₃/CH₃OH 97:3)对粗产物进行纯化,以获得作为灰白色固体的4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基(吗啉代)甲酮(1.0g, 79%, LC-MS 99%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.10-8.03 (m, 4H), 7.59-7.57 (m, 3H), 3.79 (s, 1H), 3.66-3.49 (m, 8H)。

[0422] 中间体3: 4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

[0423] 向4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸(816mg, 3.10mmol)在DCM(6mL)

和DMF (6mL) 的混合物中的溶液中顺序添加N-甲基哌嗪 (2.06mL, 18.61mmol)、HBTU (2.93g, 7.75mmol)、HOBt (795mg, 5.89mmol) 和DIPEA (2.70mL, 15.51mmol), 随后将所得混合物在室温下搅拌12h。将反应混合物在减压下浓缩, 随后用水 (5mL) 稀释, 并用DCM (3×10mL) 萃取。将合并的萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干燥。通过快速柱色谱法 (硅胶, 洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5) 对残渣进行纯化, 以获得作为浅黄色泡沫的 (4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 苯基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮 (909mg, 85%, AUC HPLC 95%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 600MHz) δ (ppm): 8.31 (dd, J=9.5, 1.4Hz, 1H), 8.21-8.09 (m, 3H), 7.96 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.9Hz, 2H), 5.04-4.97 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.47-2.22 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 150MHz) δ (ppm): 168.3, 151.3, 139.0, 138.5, 137.6, 135.5, 127.6, 127.1, 126.4, 117.7, 111.8, 90.8, 70.9, 54.6, 54.1 和 45.6; MS (ESI) m/z 346 [C₂₀H₁₉N₅O+H]⁺。

[0424] 中间体4: 4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯甲酸

[0425] 步骤1: 4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯甲酸乙酯的制备: 将4-(乙氧基羰基) 苯基硼酸 (7.09g, 36.54mmol)、K₃PO₄ (19.37g, 91.36mmol) 和Pd (PPh₃)₄ (1.75g, 1.52mmol) 在氩气氛下顺序添加到6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶 (6g, 30.45mmol) 在1,4-二噁烷 (90mL) 和H₂O (10mL) 的混合物中的溶液中。将反应混合物回流过夜, 并将反应混合物用EtOAc稀释, 并依次在水和盐水中洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱剂: 石油醚/EtOAc 1:1) 对粗产物进行纯化, 以获得作为固体的4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯甲酸乙酯 (6.4g, 79%, LC-MS 86.5%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.37 (s, 1H), 8.12 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.72-7.62 (m, 5H), 7.41 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.42 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.41 (t, J=7.1Hz, 3H); MS (ESI) m/z 267.09 [C₁₆H₁₄N₂O₂+H]⁺。

[0426] 步骤2: 4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯甲酸乙酯的制备: 在0℃至室温下, 向4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯甲酸乙酯 (6.4g, 24.06mmol) 在ACN (50mL) 中的溶液中添加NIS (6.49g, 28.87mmol), 并在相同温度下搅拌3h。TLC指示不存在原材料, 并向反应混合物中添加水 (2×50mL)。将反应混合物过滤, 并用水洗涤, 以获得作为黄色固体的4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯甲酸乙酯 (8.5g, 90%, LC-MS 99.5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.50 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 3H), 4.31 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.32 (t, J=7.4Hz, 3H); MS (ESI) m/z 392.5 [C₁₆H₁₃IN₂O₂+H]⁺。

[0427] 步骤3: 4-(3-((三甲基甲硅烷基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯甲酸乙酯的制备: 在氩气中, 向4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯甲酸乙酯 (6g, 15.30mmol) 在DMF (50mL) 中的溶液中添加乙炔基三甲基硅烷 (2.57mL, 18.36mmol)、CuI (860mg, 4.81mmol) 和DIPEA (4.22mL, 22.95mmol)。添加Pd (PPh₃)₄ (883mg, 0.76mmol), 并将反应混合物在80℃下加热4h。将反应混合物用水 (2×100mL) 稀释, 这引起形成沉淀, 将沉淀过滤以得到粗产物。通过快速柱色谱法 (硅胶, 洗脱剂: 石油醚/EtOAc 1:1) 对粗产物进行纯化, 以获得作为固体的4-(3-((三甲基甲硅烷基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯甲酸乙酯 (54.5%, LC-MS 98%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.56 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 3H), 7.91 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.81 (q, J=9.2Hz, 2H), 4.31 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.32 (t, J=7.1Hz, 3H), 0.09 (s, 9H); MS (ESI) m/z 363.05 [C₂₁H₂₂N₂O₂Si+H]⁺。

[0428] 步骤4: 4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯甲酸的制备: 在室温下, 向4-(3-

((三甲基甲硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸乙酯(3g, 8.28mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加在水(5mL)中的LiOH(1.04g, 24.86mmol),并搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩,以获得作为固体的4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 12.02(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.02(t, J=7.9Hz, 3H), 7.92(d, J=8.4Hz, 3H), 7.83(s, 1H), 5.14(s, 1H); MS(ESI) m/z 263[C₁₆H₁₀N₂O₂+H]⁺。

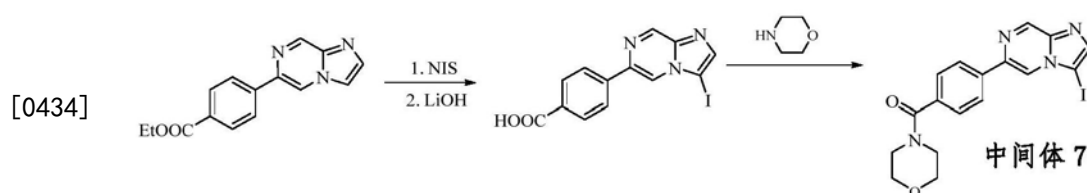
[0429] 中间体5: 4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基(吗啉代)甲酮

[0430] 向4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(600mg, 2.28mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加NMM(0.5mL, 4.58mmol),随后添加HATU(1.3g, 3.43mmol),并将反应混合物搅拌30min。添加吗啉(0.24mL, 2.5mmol),并在室温下搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CHCl₃/CH₃OH 95:5)对粗产物进行纯化,以获得作为固体的4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基(吗啉代)甲酮(400mg, 52.7%, LC-MS 96.7%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.47(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.72(d, J=9.2Hz, 2H), 7.61(d, J=8.4Hz, 2H), 7.54-7.52(m, 2H), 5.12(s, 1H), 3.86-3.84(m, 8H); MS(ESI) m/z 332.09[C₂₀H₁₇N₃O₂+H]⁺。

[0431] 中间体6: 4-(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0432] 在室温下,向4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸(300mg, 1.14mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加NMM(0.25mL, 2.29mmol),随后添加HATU(652mg, 1.71mmol),并搅拌30min。向反应混合物中添加吗啉(234mg, 1.25mmol),并在室温下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CHCl₃/CH₃OH 95:5)对残渣进行纯化,以获得作为固体的4-(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg, 40.6%, LC-MS 99%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.47(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.72(d, J=9.2Hz, 1H), 7.61(d, J=8.3Hz, 2H), 7.50(d, J=7.9Hz, 3H), 3.86-3.84(m, 9H), 1.48(s, 9H), 1.25(s, 2H); MS(ESI) m/z 431.10[C₂₅H₂₆N₄O₃+H]⁺。

[0433] 中间体7: 4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基(吗啉代)甲酮



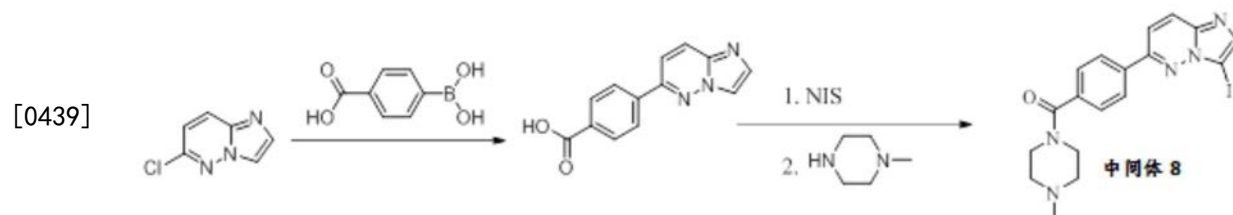
[0435] 步骤1: 向4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸乙酯(8.00g, 29.9mmol)在DMF(200mL)中的溶液中添加N-碘琥珀酰亚胺(8.10g, 36.0mmol),并将混合物在60℃下加热2h,并倾倒入冰水上。将沉淀通过过滤分离并干燥,以获得作为黄色固体的4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸乙酯(11g, 94%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 9.13(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.29(d, J=8.4Hz, 2H), 8.07(d, J=8.4Hz, 2H), 8.00(s, 1H), 4.37-4.31(m, 2H), 1.34(t, J=7.2Hz, 3H); MS(ESI) m/z 393[C₁₅H₁₂IN₃O₂]⁺。

[0436] 步骤2: 将4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酸乙酯(11g, 30.5mmol)和LiOH·H₂O(5.00g, 121mmol)在THF/CH₃OH/H₂O(200/50/50mL)中的溶液搅拌12h。将反应混合物浓缩,用水(20mL)稀释,并用HCl水溶液酸化,直至pH为2。将沉淀通过过滤分离并干燥,以

获得作为灰白色固体的4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸(8.00g, 72%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9.12 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.05 (s, 1H); MS (ESI) m/z 366 [C₁₃H₈IN₃O₂+H]⁺。

[0437] 步骤3: 将N-甲基-吗啉(3.0mL, 7.5mmol)、HATU(7.5g, 27mmol)和吗啉(1.26g, 14.85mmol)顺序添加到4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯甲酸(5.0g, 3.25mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,并将所得混合物在氮气气氛中在室温下搅拌3h。将反应混合物用水(50mL)稀释,并将已形成的沉淀过滤并干燥,以获得作为灰白色固体的(4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(2.0g, 65%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 9.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 3.4-3.9 (m, 8H); MS (ESI) m/z 434 [C₁₇H₁₅IN₄O₂+H]⁺。

[0438] 中间体8: (4-(3-碘咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮



[0440] 步骤1: 4-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酸的制备

[0441] 向6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪(2g, 13.07mmol)在1,4-二噁烷(20mL)和水(10mL)中的溶液中相继添加4-羟硼基苯甲酸(2.58g, 15.87mmol)、K₂CO₃(3.6g, 0.81mmol)和Pd(PPh₃)₄(0.75g, 6.5mmol)。将反应混合物在氩气中在100℃下加热15h。将反应混合物用水(50mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(1×50mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,以获得作为白色固体的4-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酸(2g, 64%) (LC-MS 84%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 13.01 (bs, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.3-8.01 (m, 5H), 7.85 (d, J=7.2Hz, 2H); MS (ESI) m/z 240 [M+H]⁺。

[0442] 步骤2: 4-(3-碘咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酸的制备

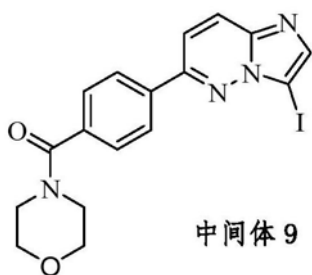
[0443] 将4-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酸(2g, 84%纯度, 7.02mmol)和NIS(4.63g, 20.77mmol)在DMF(20mL)中的溶液在90℃下加热4h。将反应混合物倾倒入冰冷的水中,将沉淀通过过滤分离并干燥,以获得作为黄色固体的4-(3-碘咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酸(1.5g, 58%, HPLC 93%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 13.01 (bs, 1H), 8.3-8.01 (m, 5H), 7.85 (d, J=7.2Hz, 2H); MS (ESI) m/z 366 [M+H]⁺。

[0444] 步骤3: (4-(3-碘咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮的制备

[0445] 将4-(3-碘咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酸(1.5g, 4.109mmol)、NMM(0.67mL, 6.164mmol)和HATU(3.12g, 8.218mmol)在DMF(20mL)中的溶液搅拌30min。添加1-甲基哌嗪(0.546mL, 4.90mmol),并将混合物在室温下搅拌6h,然后用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂: CHCl₃/CH₃OH 90:10)对粗产物进行纯化,以得到作为黄色固体的(4-(3-碘咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(1.5g, 82%, LC-MS 95%)。MS (ESI) m/z: 448.06 [M+1]。

[0446] 中间体9: (4-(3-碘咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮

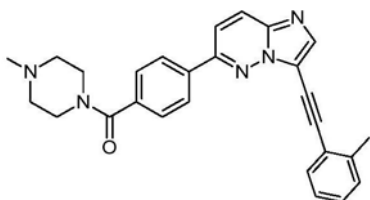
[0447]



[0448] 向4-(3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酸(4g, 10.95mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加NMM(2.21mL, 21.91mmol)、HATU(8.32g, 21.91mmol),并将混合物搅拌30min,随后添加吗啉(1.14mL, 13.14mmol)。将反应混合物搅拌16h,用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/MeOH 95:5)对粗产物进行纯化,以获得作为灰白色固体的(4-(3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(4.2g, 88%)。MS (ESI) m/z 435 [M+1]⁺。

[0449] 实施例1: (4-甲基哌嗪-1-基)(4-(3-(邻甲苯基乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮

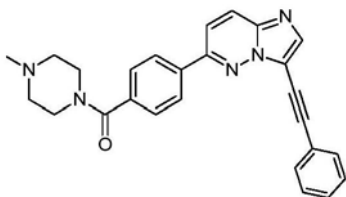
[0450]



[0451] 向(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(30mg, 0.089mmol)、1-碘-2-甲基苯(13.3μL, 0.104mmol)在THF和DMF的混合物(2:1, 1.5mL)中的溶液中添加PdCl₂(PPh₃)₂(3.0mg, 0.004mmol)、CuI(1.6mg, 0.0086mmol)、Et₃N(1mL),然后将反应混合物在室温下搅拌12h。将反应混合物在真空中浓缩至干燥,然后通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)进行纯化,以获得作为浅黄色固体的(4-甲基哌嗪-1-基)(4-(3-(邻甲苯基乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮(20mg, 53%, AUC HPLC 98%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.35 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.28-8.17 (m, 3H), 8.00 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.59 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.29 (td, J=7.2, 1.7Hz, 1H), 3.84-3.56 (m, 3H), 2.72-2.51 (m, 6H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 168.4, 151.3, 139.5, 138.3, 137.3, 135.7, 131.1, 129.8, 129.1, 127.7, 127.1, 126.5, 126.1, 121.6, 117.6, 112.5, 97.5, 80.5, 54.0, 53.7, 44.7和20.3; MS (ESI) m/z 436 [C₂₇H₂₅N₅O+H]⁺。

[0452] 实施例2: (4-甲基哌嗪-1-基)(4-(3-(苯基乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮

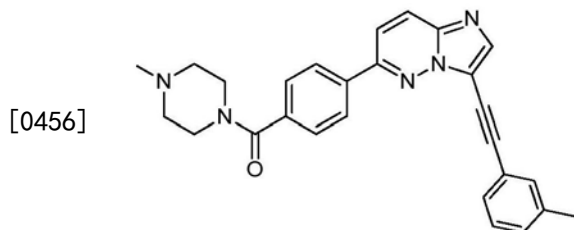
[0453]



[0454] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮和碘苯合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:

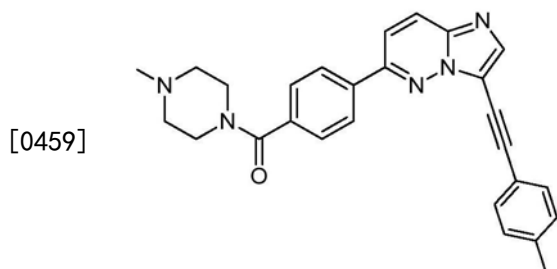
CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5) 对反应粗产物进行纯化,以获得作为浅黄色固体的 (4-甲基哌嗪-1-基) (4- (3- (苯基乙炔基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-6-基) 苯基) 甲酮 (18mg, 50%, AUC HPLC 98%); ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.34 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.29-8.15 (m, 3H), 7.98 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.48 (dd, J=5.1, 2.0Hz, 3H), 3.68-3.65 (m, 2H), 2.48-2.32 (m, 4H), 2.26 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 168.3, 151.3, 138.8, 137.5, 135.6, 131.2, 129.3, 128.9, 127.7, 127.1, 126.4, 121.7, 117.6, 112.4, 98.4, 76.6, 54.4, 54.0, 45.2; MS (ESI) m/z 422 [C₂₆H₂₃N₅O+H]⁺。

[0455] 实施例3: (4-甲基哌嗪-1-基) (4- (3- (间甲基苯基乙炔基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-6-基) 苯基) 甲酮



[0457] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从 (4- (3-乙炔基咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-6-基) 苯基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮和1-碘-3-甲基苯合成。通过快速柱色谱法 (硅胶, 洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5) 对反应粗产物进行纯化, 以获得作为浅黄色固体的 (4-甲基哌嗪-1-基) (4- (3- (间甲基苯基乙炔基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-6-基) 苯基) 甲酮 (15mg, 30%, AUC HPLC 98%); ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.34 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.24-8.16 (m, 3H), 7.98 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.29 (ddt, J=7.9, 2.0, 0.9Hz, 1H), 3.66-3.64 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 7H), 2.20 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 168.3, 151.3, 138.9, 138.7, 138.3, 137.6, 135.5, 131.6, 130.0, 128.8, 128.4, 127.7, 127.2, 126.4, 121.5, 117.7, 112.3, 98.5, 76.2, 54.7, 54.2, 45.6, 20.7; MS (ESI) m/z 436 [C₂₇H₂₅N₅O+H]⁺。

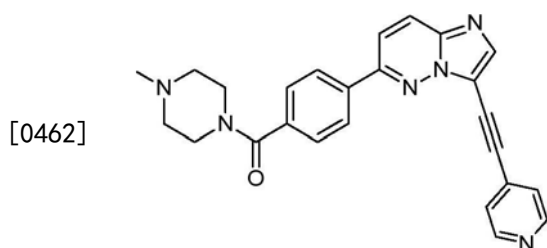
[0458] 实施例4: (4-甲基哌嗪-1-基) (4- (3- (对甲基苯基乙炔基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-6-基) 苯基) 甲酮



[0460] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从 (4- (3-乙炔基咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-6-基) 苯基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮和1-碘-4-甲基苯合成。通过快速柱色谱法 (硅胶, 洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5) 对反应粗产物进行纯化, 以获得作为浅黄色固体的 (4-甲基哌嗪-1-基) (4- (3- (对甲基苯基乙炔基) 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-6-基) 苯基) 甲酮 (21mg, 42%, AUC HPLC 98%)。 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.33 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.28-8.12 (m, 3H), 7.97 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.29 (d, J=7.8Hz, 2H), 3.67-3.59 (m, 2H), 2.41-2.22 (m, 7H), 2.20 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):

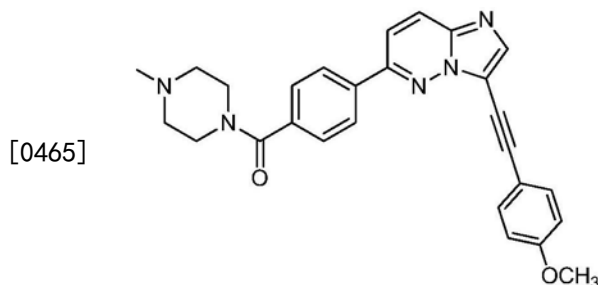
168.3, 151.3, 139.2, 138.6, 137.6, 135.6, 131.2, 129.5, 127.7, 127.1, 126.4, 118.7, 117.6, 112.5, 98.5, 76.0, 54.6, 54.2, 45.5, 21.1; MS (ESI) m/z 436 $[C_{27}H_{25}N_5O+H]^+$ 。

[0461] 实施例5: (4-甲基哌嗪-1-基) (4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮



[0463] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-甲基哌嗪-1-基) (4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮和4-碘吡啶合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)对反应粗产物进行纯化,以获得作为浅黄色固体的(4-甲基哌嗪-1-基) (4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮(16mg, 46%, AUC HPLC97%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.67 (d, J=4.9Hz, 2H), 8.35 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.0Hz, 2H), 8.02 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.60 (d, J=5.3Hz, 2H), 3.82-3.69 (m, 2H), 2.87-2.60 (m, 4H), 2.47 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 168.6, 151.6, 150.2, 139.9, 139.5, 137.2, 135.7, 129.7, 128.0, 127.4, 126.7, 125.0, 118.4, 111.5, 96.2, 81.1, 53.5, 44.2; MS (ESI) m/z 423 $[C_{25}H_{22}N_6O+H]^+$ 。

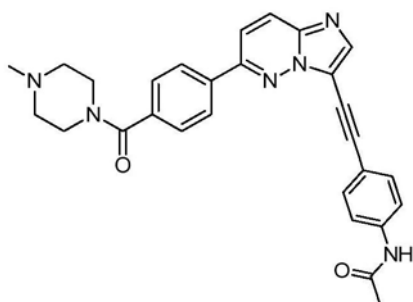
[0464] 实施例6: (4-(3-((4-甲氧基苯基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基) (4-甲基哌嗪-1-基)甲酮



[0466] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基) (4-甲基哌嗪-1-基)甲酮和1-碘-4-甲氧基苯合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)对反应粗产物进行纯化,以获得作为浅褐色固体的(4-(3-((4-甲氧基苯基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基) (4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(16mg, 41%, AUC HPLC 97%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.45-8.12 (m, 4H), 7.96 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.65-7.53 (m, 4H), 7.03 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74-3.56 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 4H), 2.21 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 168.5, 160.0, 151.4, 137.6, 135.7, 133.1, 127.8, 127.3, 127.2, 117.6, 114.7, 113.6, 110.8, 98.6, 55.4, 54.6, 54.1和45.5; MS (ESI) m/z 452 $[C_{27}H_{25}N_5O_2+H]^+$ 。

[0467] 实施例7: N-(4-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)苯基)乙酰胺

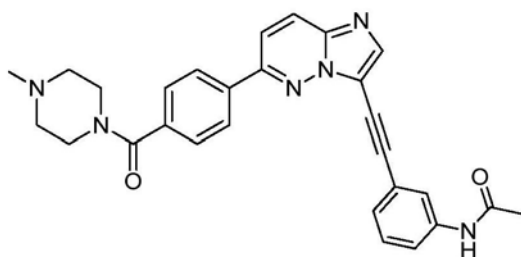
[0468]



[0469] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮和N-(4-碘苯基)乙酰胺合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 94:6)对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的N-(4-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)乙炔基)苯基)乙酰胺(8mg, 23%, AUC HPLC 99%); ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.22 (s, 1H), 8.33 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.25-8.15 (m, 3H), 7.97 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.63-7.55 (m, 4H), 3.66-3.67 (m, 2H), 2.44-2.25 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 168.7, 168.4, 151.3, 140.2, 138.7, 138.5, 135.6, 132.1, 127.8, 127.2, 126.4, 119.0, 117.5, 115.7, 112.5, 99.5, 98.6, 75.6, 54.2, 40.0, 24.1; MS (ESI) m/z 479 [C₂₈H₂₆N₆O₂ + H]⁺。

[0470] 实施例8:N-(3-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)乙炔基)苯基)乙酰胺的制备

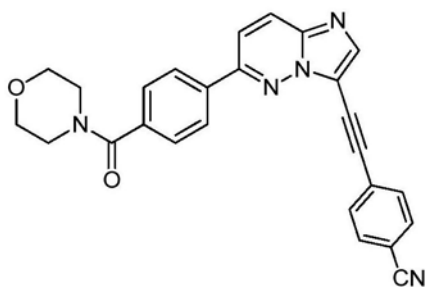
[0471]



[0472] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮和N-(3-碘苯基)乙酰胺合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)对反应粗产物进行纯化,以获得作为浅黄色固体的N-(3-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)乙炔基)苯基)乙酰胺(15mg, 43%, AUC HPLC 98%); ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.24 (s, 1H), 8.33 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.24-8.20 (m, 3H), 8.05-7.91 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.57 (dd, J=7.9, 2.0Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.74-3.59 (m, 4H), 3.20-3.14 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 169.0, 168.7, 151.4, 139.8, 139.0, 138.8, 136.6, 136.1, 128.1, 127.3, 126.6, 125.9, 122.0, 121.3, 119.9, 117.9, 112.3, 98.6, 76.4, 52.4, 45.7, 24.2; MS (ESI) m/z 479 [C₂₈H₂₆N₆O₂ + H]⁺。

[0473] 实施例9:4-((6-(4-(吗啉-4-基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)乙炔基)苄腈

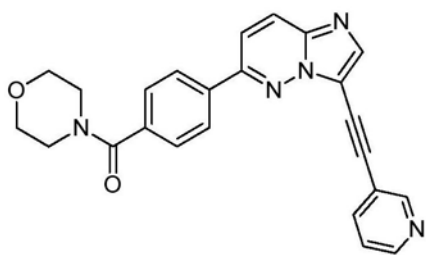
[0474]



[0475] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-碘苄腈(51mg, 0.225mmol)合成。通过快速柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96:4)对反应粗产物进行纯化, 以获得作为浅黄色固体的4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)苄腈(50.5mg, 77%, AUC HPLC 99%)。 ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.44–8.27 (m, 2H), 8.22 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 8.03 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.82 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 3.71–3.51 (m, 6H), 3.41–3.33 (m, 2H); ^{13}C NMR (150MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 168.5, 151.6, 139.8, 137.4, 135.6, 132.9, 131.9, 128.0, 127.3, 126.7, 126.6, 118.5, 118.4, 111.3, 97.4, 80.8, 66.2, 45.8; MS (ESI) m/z 434 $[\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}]^+$ 。

[0476] 实施例10: 吗啉代(4-(3-(吡啶-3-基乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮

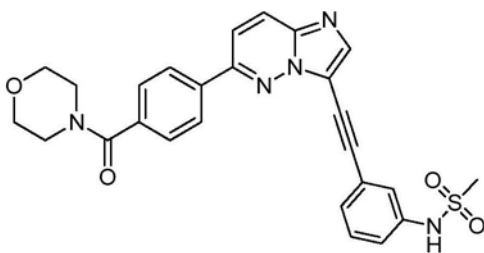
[0477]



[0478] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和3-碘吡啶合成。通过快速柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)对反应粗产物进行纯化, 以获得作为浅黄色固体的吗啉代(4-(3-(吡啶-3-基乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮(10.0mg, 16%, AUC HPLC 96%)。 ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.85 (s, 1H), 8.68–8.58 (m, 1H), 8.35 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.08 (dt, $J=7.9, 1.9\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.54–7.51 (m, 1H), 3.68–3.51 (m, 8H); ^{13}C NMR (150MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 168.5, 151.5, 151.4, 149.5, 139.3, 139.2, 138.6, 137.4, 135.6, 128.0, 127.3, 126.6, 123.9, 119.0, 118.1, 111.9, 95.4, 79.7, 66.1, 47.7; MS (ESI) m/z 410 $[\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}]^+$ 。

[0479] 实施例11: N-(3-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)苯基)甲磺酰胺

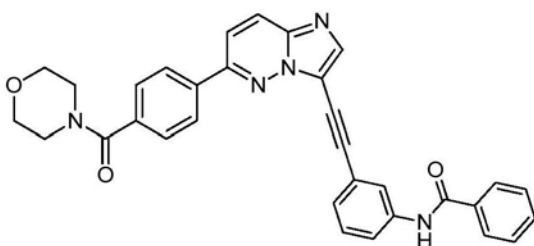
[0480]



[0481] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和N-(3-碘苯基)甲磺酰胺合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 94:6)对反应粗产物进行纯化,以获得作为浅黄色固体的N-(3-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)乙炔基)苯基)甲磺酰胺(20.0mg,28%,AUC HPLC 97%);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):8.34(d,J=9.5Hz,1H),8.26-8.18(m,3H),7.99(d,J=9.5Hz,1H),7.63(d,J=8.1Hz,2H),7.46-7.39(m,2H),7.32(d,J=7.6Hz,1H),7.25(dd,J=8.1,2.1Hz,1H),3.71-3.55(m,8H),3.01(s,3H);¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):168.5,151.4,140.2,139.0,138.8,137.3,135.7,130.1,128.0,127.2,126.5,125.7,122.5,121.5,120.5,117.8,112.2,98.4,76.7,66.1,48.7,47.7;MS(ESI) m/z 502 [C₂₆H₂₃N₅O₄S+H]⁺。

[0482] 实施例12:N-(3-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)乙炔基)苯基)苯甲酰胺

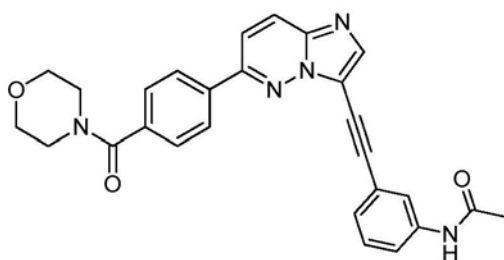
[0483]



[0484] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和N-(3-碘苯基)苯甲酰胺合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的N-(3-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)乙炔基)苯基)苯甲酰胺(20.0mg,25%,AUC HPLC 97%);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):10.43(s,1H),8.34(d,J=9.4Hz,1H),8.30-8.13(m,4H),8.03-7.92(m,3H),7.81(dt,J=8.5,1.3Hz,1H),7.67-7.58(m,3H),7.58-7.51(m,2H),7.47(t,J=7.9Hz,1H),7.38(dt,J=7.8,1.3Hz,1H),3.69-3.52(m,4H),3.37-3.22(m,4H);¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):168.6,166.0,151.4,139.6,138.8,137.3,135.7,134.7,131.9,129.5,128.6,128.0,127.8,127.2,126.6,126.4,122.7,122.0,121.2,117.8,98.6,76.6,66.1,47.8;MS(ESI) m/z 528 [C₃₂H₂₅N₅O₃+H]⁺。

[0485] 实施例13:N-(3-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)乙炔基)苯基)乙酰胺

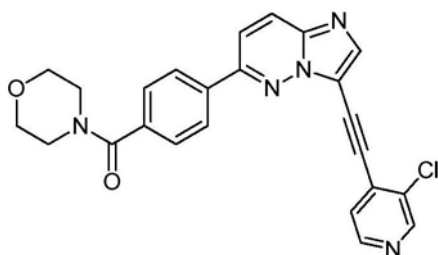
[0486]



[0487] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和N-(3-碘苯基)乙酰胺合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的N-(3-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)乙炔基)苯基)乙酰胺(15.0mg,21%,AUC HPLC 99%);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):10.15(s,1H),8.33(d,J=9.5Hz,1H),8.27-8.16(m,3H),8.01-7.97(m,2H),7.64(d,J=8.3Hz,2H),7.55(ddd,J=8.1,2.2Hz,1H),7.40(t,J=7.9Hz,1H),7.31(dt,J=7.6,1.3Hz,1H),3.68-3.54(m,8H),2.08(s,3H)。¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):168.9,168.6,151.4,139.7,139.0,138.8,137.3,135.7,129.6,128.0,127.2,126.5,125.8,122.0,121.3,119.9,117.8,112.3,98.6,76.4,66.2,24.1;MS(ESI)m/z 466[C₂₇H₂₃N₅O₃+H]⁺。

[0488] 实施例14:(4-(3-((3-氯吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮

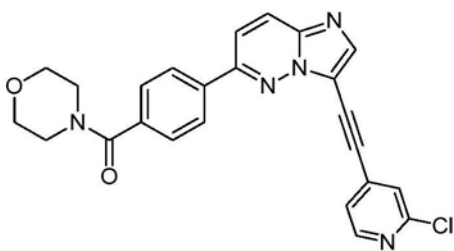
[0489]



[0490] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和3-氯-4-碘吡啶合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:EtOAc/CH₃OH 95:5)对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的(4-(3-((3-氯吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(22.8mg,34.5%,AUC HPLC 96%);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):8.26(d,J=7.0Hz,4H),8.13(s,2H),7.84(s,2H),7.63(d,J=7.7Hz,5H),3.67(s),3.58(s),2.57(s,2H),1.40-1.10(m,4H)。¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):179.9,168.8,152.1,149.6,148.5,137.9,135.9,129.5,128.3,127.6,118.9,93.9,66.5,48.0,42.5,40.3,40.2,40.1,39.9,39.8,39.6,39.5,29.9;MS(ESI)m/z 444[C₂₄H₁₈ClN₅O₂+H]⁺。

[0491] 实施例15:(4-(3-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮

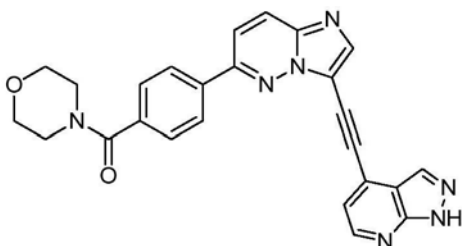
[0492]



[0493] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和2-氯-4-碘吡啶合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:EtOAc/CH₃OH 93:7)对反应粗产物进行纯化,以获得作为浅褐色固体的(4-(3-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(85mg,64%,AUC HPLC 96.0%);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):8.48(d,J=4.8Hz,1H),8.37-8.33(m,1H),8.20(d,J=7.8Hz,2H),8.04-8.00(m,1H),7.73(s,1H),7.64-7.57(m,4H),3.39-3.31(m,4H);¹³C-NMR(150MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):168.9,152.1,151.1,150.7,137.6,135.7,133.2,128.2,127.6,127.0,125.2,124.6,122.3,119.0,95.4,83.1,66.3和46.5;MS(ESI) m/z 444 [C₂₄H₁₈ClN₅O₂+H]⁺。

[0494] 实施例16:(4-(3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮

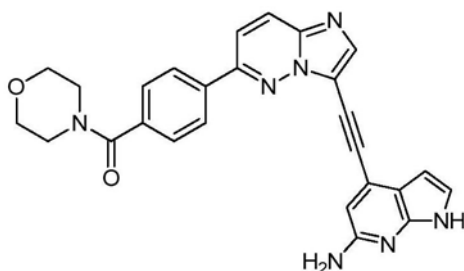
[0495]



[0496] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:EtOAc/CH₃OH 95:5)对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的(4-(3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(22.0mg,20.3%,AUC HPLC 97%);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):8.59(d,J=4.7Hz,1H),8.38-8.35(m,2H),8.32(s,1H),8.23(d,J=7.8Hz,2H),8.03(d,J=9.5Hz,1H),7.64(d,J=7.9Hz,2H),7.41(d,J=4.7Hz,1H),3.68-3.38(m,8H);¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):168.7,152.0,149.3,140.2,139.8,137.5,135.8,132.2,128.0,127.4,126.8,122.9,118.8,118.2,114.1,111.6,99.7,94.9,84.5,66.2和47.8;MS(ESI) m/z 450 [C₂₅H₁₉N₇O₂+H]⁺。

[0497] 实施例17:(4-(3-((6-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮

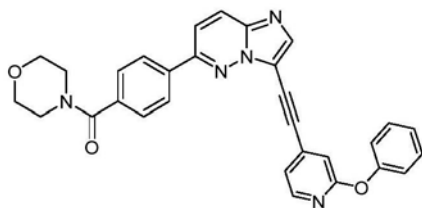
[0498]



[0499] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-胺合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 94:6)对反应粗产物进行纯化,以获得作为浅黄色固体的(4-(3-((6-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(8mg, AUC HPLC 95%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.03 (s, 1H), 8.32 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.99 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.10 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.47 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.75 (s, 2H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 169.1, 156.1, 152.1, 147.9, 139.6, 137.6, 136.1, 128.3, 127.6, 126.8, 122.7, 121.9, 118.7, 112.6, 111.9, 104.2, 99.6, 96.9, 80.7, 66.4, 63.3; MS (ESI) m/z 464 [C₂₆H₂₁N₇O₂+H]⁺。

[0500] 实施例18: 吗啉代(4-(3-((2-苯氧基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮

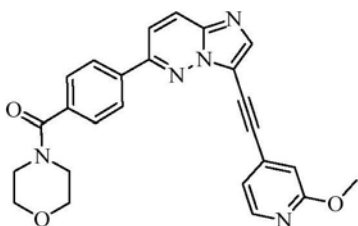
[0501]



[0502] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-碘-2-苯氧基吡啶合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:EtOAc/CH₃OH 94:6)对反应粗产物进行纯化,以获得作为浅黄色固体的吗啉代(4-(3-((2-苯氧基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮(12.0mg, 20%, AUC HPLC 98%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.39 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27-8.23 (m, 3H), 8.05 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.45 (t, J=7.9Hz, 2H), 7.34 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.16 (m, 4H), 3.68-3.59 (m, 8H)。 ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 168.4, 163.4, 153.5, 151.5, 148.2, 140.0, 139.5, 137.4, 135.4, 133.1, 129.8, 127.9, 127.2, 126.6, 124.8, 121.3, 120.2, 118.4, 112.3, 111.3, 95.8, 81.3, 72.5, 66.1和63.1; MS (ESI) m/z 502 [C₃₀H₂₃N₅O₃+H]⁺。

[0503] 实施例19: (4-(3-((2-甲氧基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮

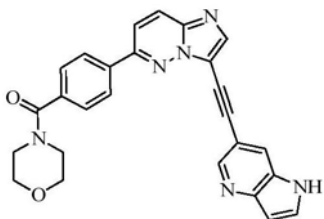
[0504]



[0505] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-碘-2-甲氧基吡啶合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/MeOH 95:5-90:10)对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的(4-(3-((2-甲氧基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(99mg,75%,AUC HPLC 97%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):8.39(d,J=9.5Hz,1H),8.31(s,1H),8.27(d,J=5.3Hz,1H),8.24(d,J=8.3Hz,2H),8.04(d,J=9.5Hz,1H),7.64(d,J=8.3Hz,2H),7.19(dd,J=5.3,1.2Hz,1H),7.04(s,1H),3.90(s,3H),3.64(bs,6H),3.40(bs,2H);¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):168.34,163.76,151.46,147.58,139.76,137.32,135.42,132.12,127.79,127.13,126.52,118.25,118.18,111.55,95.93,80.46,65.99,53.34;MS(ESI) m/z 440[C₂₅H₂₁N₅O₃+H]⁺。

[0506] 实施例20:(4-(3-((1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮

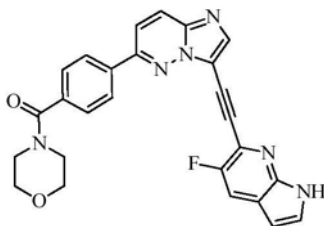
[0507]



[0508] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和6-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶合成。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/MeOH 95:5-90:10)对残渣进行纯化,以获得作为黄色固体的(4-(3-((1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(2.4mg,AUC HPLC 99%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ(ppm):8.47(s,1H),8.27-8.25(m,3H),8.16(d,J=9.5Hz,1H),8.07(s,1H),7.92(d,J=9.5Hz,1H),7.64(d,J=8.5Hz,2H),7.47(d,J=3.5Hz,1H),6.56(d,J=3.5Hz,1H),3.77-3.66(m,6H),3.50-3.48(bs,2H);MS(ESI) m/z 449[C₂₆H₂₀N₆O₂+H]⁺。

[0509] 实施例21:(4-(3-((5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮

[0510]

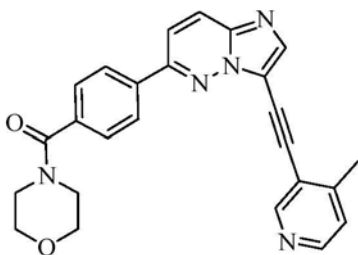


[0511] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和5-氟-6-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶合成。通过柱色谱法

(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/MeOH 95:5-90:10)对残渣进行纯化,以获得作为黄色固体的(4-(3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(13mg,AUC HPLC98%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm):10.06(bs,1H),8.17(s,1H),8.14(d,J=8.3Hz,2H),8.11(d,J=9.5Hz,1H),7.71(d,J=9.1Hz,1H),7.62(d,J=9.5Hz,1H),7.55(d,J=8.3Hz,2H),7.52-7.51(m,1H),6.45-6.44(m,1H),3.90-3.48(bs,8H);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃) δ(ppm):169.66,156.28,151.65,144.91,139.75,139.25,137.01,136.60,129.12,127.91,127.50,127.50,126.18,124.45,121.29,116.94,114.56,113.26,101.51,93.81,80.59,66.88,46.20;MS(ESI) m/z 467[C₂₆H₁₉FN₆O₂+H]⁺。

[0512] 实施例22:((4-(3-((4-甲基吡啶-3-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮

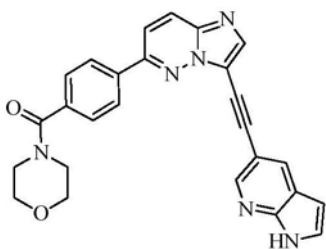
[0513]



[0514] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和3-碘-4-甲基吡啶合成。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/MeOH 95:5-90:10)对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的((4-(3-((4-甲基吡啶-3-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(6.2mg,AUC HPLC 99.9%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ(ppm):8.63(s,1H),8.38(d,J=5.1Hz,1H),8.20(d,J=8.4Hz,2H),8.14(d,J=9.6Hz,1H),8.07(s,1H),7.90(d,J=9.6Hz,1H),7.62(d,J=8.4Hz,2H),7.38(d,J=5.1Hz,1H),3.78-3.68(m,6H),3.50(bs,2H),2.64(s,3H);¹³C NMR(100MHz,CD₃OD) δ(ppm):171.69,153.54,151.92,151.27,149.33,140.73,138.96,138.44,137.89,129.02,128.61,126.86,126.14,121.78,119.47,114.50,95.20,84.19,67.79,20.54;MS(ESI) m/z 424[C₂₅H₂₁N₅O₂+H]⁺。

[0515] 实施例23:(4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮

[0516]

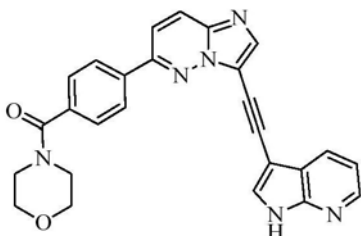


[0517] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和5-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶合成。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/MeOH 95:5-90:10)对残渣进行纯化,以获得作为黄色固体的(4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(6.2mg,AUC HPLC 98%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ(ppm):8.53(d,J=1.7Hz,1H),8.24(d,J=8.4Hz,2H),8.13(d,J=9.5Hz,1H),8.05-8.03(m,2H),7.88(d,J=9.5Hz,1H),7.71(d,J=3.3Hz,

1H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.67-6.66 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 6H), 3.49 (bs, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD) δ (ppm): 171.7, 153.4, 146.8, 145.8, 140.3, 138.7, 138.3, 138.1, 132.7, 129.7, 129.0, 128.6, 126.7, 122.8, 119.1, 115.0, 112.8, 103.0, 98.32, 77.66, 67.7; MS (ESI) m/z 449 [$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$] $^+$.

[0518] 实施例24: (4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮

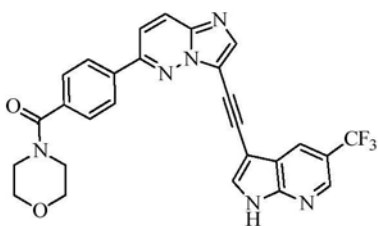
[0519]



[0520] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和3-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶合成。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5-90:10)和制备型HPLC(C18,洗脱剂: $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ 0.01%)对残渣进行纯化,以获得作为褐色固体的(4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(27mg, 20%, AUC HPLC 96%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.46 (bs, 1H), 8.44 (dd, J=4.7, 1.4Hz, 1H), 8.24 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.14-8.08 (m, 2H), 7.74 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 3H), 7.25 (dd, J=7.9, 4.7Hz, 1H), 3.98-3.35 (m, 8H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.66, 151.43, 147.77, 144.66, 138.75, 138.51, 136.96, 128.73, 128.65, 127.88, 127.47, 126.08, 120.92, 117.21, 116.33, 114.27, 97.22, 91.78, 77.20, 66.88; MS (ESI) m/z 449 [$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$] $^+$.

[0521] 实施例25: 吗啉代(4-(3-((5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮

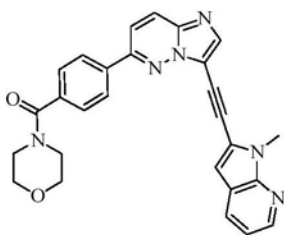
[0522]



[0523] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和3-碘-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶合成。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5-90:10)对残渣进行纯化,以获得作为黄色固体的吗啉代(4-(3-((5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮(5.3mg, AUC HPLC 96%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.70-8.68 (m, 1H), 8.40-8.39 (m, 1H), 8.35 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.78-3.42 (m, 8H); MS (ESI) m/z 517 [$\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$] $^+$.

[0524] 实施例26: (4-(3-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮

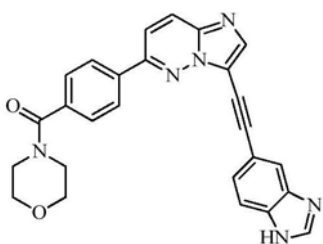
[0525]



[0526] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和2-碘-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶合成。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/MeOH 95:5-90:10)对残渣进行纯化,以获得作为黄色固体的(4-(3-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(62mg,45%,AUC HPLC 96%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm):8.41(dd,J=4.8,1.5Hz,1H),8.12-8.10(m,4H),7.93(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.62(d,J=9.5Hz,1H),7.59(d,J=8.4Hz,2H),7.11(dd,J=7.8,4.7Hz,1H),6.90(s,1H),4.08(s,1H),3.75-3.48(m,8H);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃) δ(ppm):169.56,151.75,148.09,144.80,139.25,139.13,137.21,136.68,129.02,127.99,127.41,126.27,122.02,119.87,116.99,116.57,113.25,105.94,90.35,83.01,66.91,29.50;MS(ESI) m/z 463[C₂₇H₂₂N₆O₂+H]⁺。

[0527] 实施例27:(4-(3-((1H-苯并[d]咪唑并1-5-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮

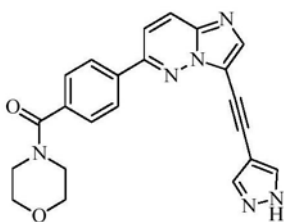
[0528]



[0529] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和5-碘-1H-苯并[d]咪唑合成。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/MeOH 95:5-90:10)对残渣进行纯化,以获得作为黄色固体的(4-(3-((1H-苯并[d]咪唑并1-5-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(90mg,67%,AUC HPLC 99%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):8.35(s,1H),8.32(d,J=9.5Hz,1H),8.21(d,J=8.4Hz,2H),8.20(s,1H),7.96(d,J=9.5Hz,1H),7.91(s,1H),7.70(d,J=8.2Hz,1H),7.63(d,J=8.4Hz,2H),7.49(dd,J=8.2,1.2Hz,1H),3.79-3.32(m,8H);¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):168.52,151.31,143.81,138.66,138.31,137.19,135.74,127.84,127.13,126.34,125.42,117.50,114.82,112.69,99.59,74.78,66.04,47.66;MS(ESI) m/z 449[C₂₆H₂₀N₆O₂+H]⁺。

[0530] 实施例28:(4-(3-((1H-吡唑-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮

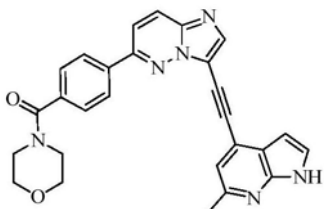
[0531]



[0532] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-碘-1H-吡唑合成。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/MeOH 95:5-90:10)对残渣进行纯化,以获得作为黄色固体的(4-(3-((1H-吡唑-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(13.7mg,11%,AUC HPLC 99%)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ (ppm):8.28 (d,J=8.3Hz,2H),8.07 (d,J=9.5Hz,1H),8.02 (s,1H),7.88 (s,2H),7.59-7.54 (m,3H),3.79-3.49 (m,8H);¹³C NMR (100MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):169.77,151.55,138.72,138.63,136.91,136.89,127.90,127.54,126.09,116.57,113.99,102.58,90.29,66.88,48.32,42.81;MS (ESI) m/z 399[C₂₂H₁₈N₆O₂+H]⁺。

[0533] 实施例29:(4-(3-((6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮

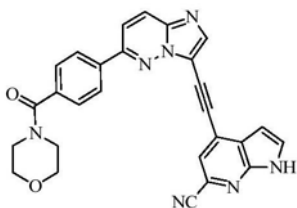
[0534]



[0535] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-碘-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶合成。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/MeOH 95:5-90:10)对残渣进行纯化,以获得作为褐色固体的(4-(3-((6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(24mg,35%,AUC HPLC 99%)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):11.75 (s,1H),8.39 (d,J=9.5Hz,1H),8.33 (s,1H),8.27 (d,J=8.2Hz,2H),8.04 (d,J=9.5Hz,1H),7.66 (d,J=8.2Hz,2H),7.56-7.55 (m,1H),7.18 (s,1H),6.68-6.64 (m,1H),3.65-3.41 (m,8H),2.57 (s,3H);¹³C NMR (100MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):168.33,151.47,150.94,148.22,139.20,139.15,137.35,135.62,127.74,127.10,126.47,126.32,120.69,117.96,117.53,116.24,111.99,98.71,96.08,81.56,65.97,23.76;MS (ESI) m/z 463[C₂₇H₂₂N₆O₂+H]⁺。

[0536] 实施例30:4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈

[0537]

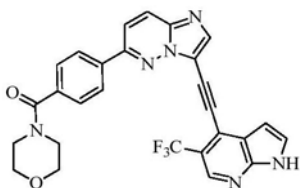


[0538] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈合成。通过柱色谱

法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/MeOH 95:5-90:10)对残渣进行纯化,以获得作为褐色固体的4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈(15mg,21%,AUC HPLC 98%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):12.59(s,1H),8.42(d,J=9.5Hz,1H),8.39(s,1H),8.28(d,J=8.4Hz,2H),8.07(d,J=9.5Hz,1H),8.04(d,J=3.4Hz,1H),7.90(s,1H),7.67(d,J=8.4Hz,2H),6.90(d,J=3.4Hz,1H),3.65-3.41(m,8H);¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):168.33,151.66,147.83,139.87,139.58,137.41,135.51,132.58,127.76,127.15,126.57,124.03,122.98,121.55,120.63,118.39,118.32,111.47,99.98,94.43,84.33,65.98;MS(ESI) m/z 474[C₂₇H₁₉N₇O₂+H]⁺。

[0539] 实施例31:吗啉代(4-(3-((5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮

[0540]

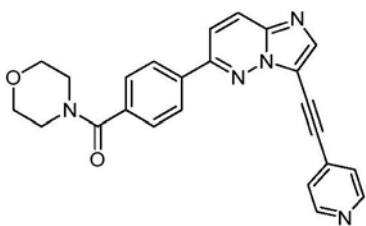


[0541] 步骤1:4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-碘-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯合成。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/MeOH 95:5-90:10)对残渣进行纯化,以获得作为黄色固体的4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(50mg,30%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm):8.81(s,1H),8.20(s,1H),8.17(d,J=8.4Hz,2H),8.12(d,J=9.5Hz,1H),7.82(d,J=4.0Hz,1H),7.67(d,J=9.5Hz,1H),7.62(d,J=8.4Hz,2H),6.98(d,J=4.0Hz,1H),3.79-3.52(m,8H),1.71(s,9H);MS(ESI) m/z 617[C₃₂H₂₇F₃N₆O₄+H]⁺。

[0542] 步骤2:向4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)-5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.081mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(1mL),并在室温下搅拌3h。将反应混合物浓缩,并将反应混合物用NaHCO₃碱化,用EtOAc稀释,并用水和盐水溶液洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩,以获得反应粗产物,通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/MeOH 95:5-90:10)对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的吗啉代(4-(3-((5-(三氟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮(36mg,86%,AUC HPLC 98%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):12.46(s,1H),8.65(s,1H),8.44-8.42(m,2H),8.31(d,J=8.4Hz,2H),8.11(d,J=9.6Hz,1H),7.89(d,J=3.4Hz,1H),7.67(d,J=8.4Hz,2H),6.96(d,J=3.4Hz,1H),3.66-3.42(m,8H);¹³C NMR(100MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):168.3,151.6,149.6,140.1,139.7,139.5,137.4,135.4,130.27,127.6,127.0,126.6,120.3,119.0,118.4,116.0,111.4,100.1,92.3,87.9,65.9;MS(ESI) m/z 517[C₂₇H₁₉F₃N₆O₂+H]⁺。

[0543] 实施例32:吗啉代(4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮

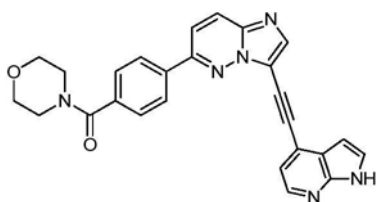
[0544]



[0545] 标题化合物是在DMF (1.0mL) 中的 (4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮 (100mg, 0.301mmol)、4-溴吡啶盐酸盐 (87.6mg, 0.451mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13.7mg, 0.0195mmol)、CuI (5.7mg, 0.030mmol) 和 PPh_3 (27.6mg, 0.105mmol) 添加DIPEA (1.0mL), 并用 N_2 吹扫10min合成。将反应混合物在70℃下在密封管中加热12h, 并在真空中浓缩至干燥。通过快速柱色谱法 (硅胶, 洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 94:6) 对残渣进行纯化, 以获得作为浅黄色固体的吗啉代 (4-(3-(吡啶-4-基乙炔基) 咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基) 苯基) 甲酮 (72.0mg, 58.5%, AUC HPLC 97%); ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.69 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 8.38 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.04 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.60 (m, 4H), 3.69-3.58 (m, 8H); ^{13}C NMR (150MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 168.5, 152.6, 150.1, 149.8, 139.4, 137.8, 135.5, 139.6, 127.9, 127.3, 126.6, 124.9, 118.4, 111.5, 96.1, 81.1, 66.1, 47.6; MS (ESI) m/z 410 $[\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}]^+$ 。

[0546] 实施例33: (4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮

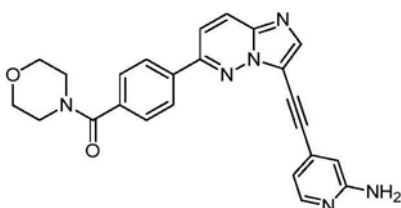
[0547]



[0548] 标题化合物是以与对于实施例32所述类似的方法从 (4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮和4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶合成。通过快速柱色谱法 (硅胶, 洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96:4) 对反应粗产物进行纯化, 以获得作为黄色固体的 (4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮 (18.0mg, 25%, AUC HPLC 97%); ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11.98 (s, 1H), 8.37 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30-8.24 (m, 3H), 8.04 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.64 (m, 3H), 7.29 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.69-3.56 (m, 8H); ^{13}C NMR (150MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 168.6, 151.7, 148.4, 142.6, 139.4, 139.3, 137.5, 135.8, 128.0, 127.7, 127.3, 126.6, 120.6, 120.0, 118.3, 116.7, 112.1, 99.1, 96.1, 82.3, 66.1 和 48.7; MS (ESI) m/z 449 $[\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}]^+$ 。

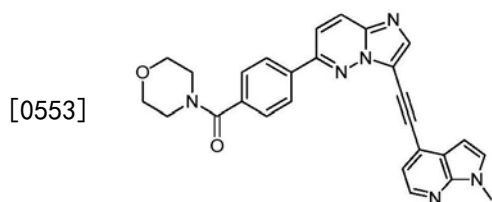
[0549] 实施例34: (4-(3-((2-氨基吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮

[0550]



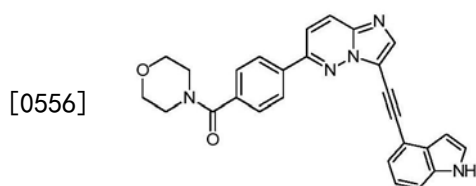
[0551] 标题化合物是以与对于实施例32所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-溴吡啶-2-胺合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 94:6)对反应粗产物进行纯化,以获得作为浅黄色固体的(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(14.0mg,18%,AUC HPLC 97%);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):8.34(d,J=9.5Hz,1H),8.25(s,1H),8.19(d,J=8.1Hz,2H),7.99(d,J=9.6Hz,2H),7.66-7.37(m,4H),6.69-6.63(m,1H),6.18(s,1H),3.68-3.64(m,4H);¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):168.6,159.9,151.6,148.6,139.4,137.4,135.7,130.2,128.0,127.3,126.6,118.2,113.0,111.9,109.2,97.1,78.8,66.2,48.0和42.2;MS(ESI) m/z 425[C₂₄H₂₀N₆O₂+H]⁺。

[0552] 实施例35:(4-(3-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮



[0554] 标题化合物是以与对于实施例32所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-溴-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:EtOAc/CH₃OH 90:10)对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的(4-(3-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(24.0mg,29%,AUC HPLC 98%);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):8.41(s,1H),8.34(d,J=4.6Hz,1H),8.27(d,J=7.8Hz,2H),8.06(d,J=7.7Hz,1H),7.72(d,J=2.7Hz,1H),7.66(d,J=7.9Hz,2H),7.64-7.52(m,1H),7.32(d,J=4.6Hz,1H),6.75(d,J=2.7Hz,1H),3.88(s,3H),3.63(m,8H);¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):168.9,152.1,147.7,142.8,137.9,136.1,131.9,129.2,128.3,127.6,121.3,120.6,118.6,117.1,98.4,96.3,66.5,31.5;MS(ESI) m/z 463[C₂₇H₂₂N₆O₂+H]⁺。

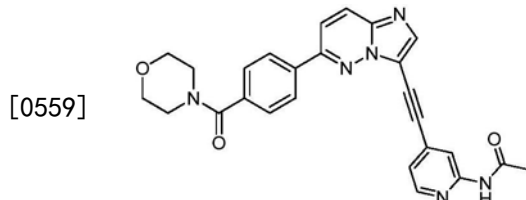
[0555] 实施例36:(4-(3-((1H-吡咯-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮



[0557] 标题化合物是以与对于实施例32所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-溴-1H-吡咯合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:EtOAc/CH₃OH 90:10)对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的(4-(3-((1H-吡咯-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(25.9mg,29.0%,AUC HPLC 97%);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):11.45(s,1H),8.37(s,1H),8.27(d,J=8.1Hz,2H),8.05-7.99(m,1H),7.93(t,J=7.4Hz,1H),7.77(td,J=7.9,3.7Hz,2H),7.72(dd,J=12.9,7.5Hz,2H),7.65(d,J=8.2Hz,1H),7.55-7.52(m,2H),7.32(d,J=7.2Hz,1H),7.18(t,J=

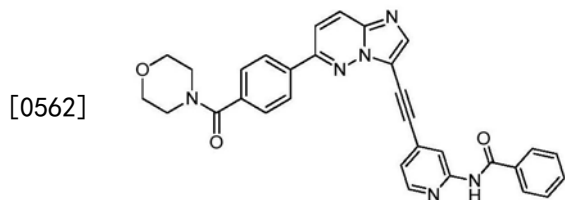
7.7Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.61 (m, 9H); ^{13}C NMR (150MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 168.4, 151.5, 137.3, 135.8, 135.5, 135.1, 134.4, 134.3, 130.4, 130.4, 128.8, 127.8, 127.2, 126.8, 122.3, 121.1, 117.8, 117.4, 113.1, 112.4, 100.4, 98.4, 66.0; MS (ESI) m/z 448 [$\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$ 。

[0558] 实施例37: N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺



[0560] 标题化合物是以与对于实施例32所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和N-(4-溴吡啶-2-基)乙酰胺合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:10)对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺(24.7mg, 29.0%, AUC HPLC 100%); ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.69 (s, 1H), 8.39 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 8.32 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.25 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 8.05 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 3.76-3.49 (m, 8H), 2.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (150MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 169.7, 168.4, 152.4, 151.4, 148.7, 139.7, 137.3, 135.5, 131.2, 127.9, 127.2, 126.6, 120.0, 118.2, 114.1, 111.5, 96.7, 80.7, 79.2, 66.1, 47.7, 24.0; MS (ESI) m/z 467 [$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$ 。

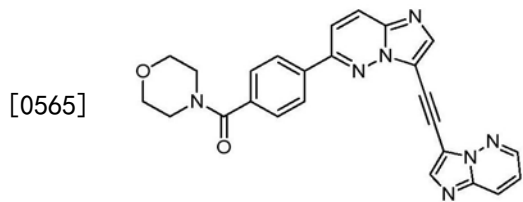
[0561] 实施例38: N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)苯甲酰胺



[0563] 标题化合物是以与对于实施例32所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和N-(4-溴吡啶-2-基)苯甲酰胺合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂: $\text{EtOAc}/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:10)对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(40.8mg, 43.0%, AUC HPLC 99%); ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.02 (s, 1H), 8.50 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 8.06 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 7.66 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.63 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 3.59 (m, 8H); ^{13}C NMR (150MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 168.5, 166.4, 152.6, 151.5, 148.8, 139.7, 139.5, 137.4, 135.5, 133.9, 132.2, 131.3, 128.4, 128.1, 127.9, 127.2, 126.6, 120.5, 118.32, 115.61, 111.5, 96.8, 80.9, 66.0; MS (ESI) m/z 529 [$\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$ 。

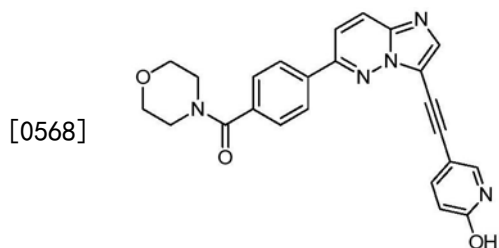
[0564] 实施例39: (4-(3-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)

苯基) (吗啉代) 甲酮



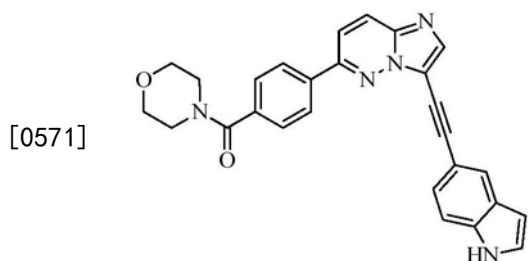
[0566] 标题化合物是以与对于实施例32所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和3-溴咪唑并[1,2-b]哒嗪合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:EtOAc/CH₃OH 93:7)对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的(4-(3-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(31.5mg, 50.8%, AUC HPLC 99%); ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.74 (dd, J=4.4; 1.3Hz, 1H), 8.41-8.26 (m, 4H), 8.23 (d, J=8.3Hz, 2H), 8.04 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.42 (dd, J=9.1, 4.4Hz, 1H), 3.66-3.54 (m, 8H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 168.4, 151.4, 145.1, 139.3, 138.8, 137.3, 135.5, 127.8, 127.2, 126.5, 126.2, 119.4, 118.0, 112.0, 85.6, 85.3, 66.0, 42.0; MS (ESI) m/z 450 [C₂₅H₁₉N₇O₂+H]⁺。

[0567] 实施例40: (4-(3-((6-羟基吡啶-3-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮



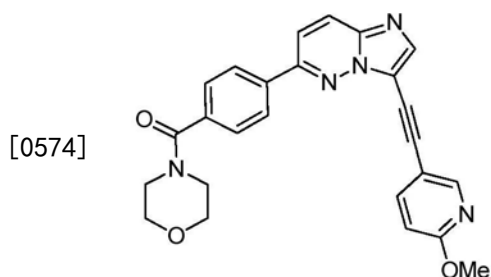
[0569] 标题化合物是以与对于实施例32所述类似的程序从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和5-溴吡啶-2-醇合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)对反应粗产物进行纯化,以获得作为浅黄色固体的(4-(3-((6-羟基吡啶-3-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(23.0mg, 65%, AUC HPLC 98%); ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.34 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.1Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.3Hz, 3H), 6.43 (d, J=9.4Hz, 1H), 3.61 (m, 6H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 168.9, 161.7, 151.7, 142.9, 141.0, 139.1, 139.0, 137.7, 136.1, 128.3, 127.6, 126.9, 120.7, 118.0, 112.9, 95.4, 76.4, 66.5, 40.5, 40.3, 40.2, 40.1, 39.9, 39.8, 39.6, 39.5; MS (ESI) m/z 426 [C₂₄H₁₉N₅O₃+H]⁺。

[0570] 实施例41: (4-(3-((1H-吡咯-5-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮



[0572] 标题化合物是以与对于实施例32所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和5-溴-1H-吡啶合成。通过制备型HPLC(C18,洗脱剂:ACN/H₂O/HCOOH 0.1%)对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的(4-(3-((1H-吡啶-5-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(1.7mg,AUC HPLC 96%)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ (ppm):8.33(s,1H),8.14(d,J=8.4Hz,2H),8.07-8.04(m,2H),7.98(s,1H),7.59(d,J=8.4Hz,2H),7.55(d,J=9.5Hz,1H),7.48(dd,J=8.4,1.4Hz,1H),7.42(d,J=8.4Hz,1H),7.29-7.27(m,1H),6.61-6.60(m,1H),3.77-3.48(m,8H);¹³C NMR (400MHz,CDCl₃) δ (ppm):169.7,151.3,138.6,138.4,137.0,136.8,135.8,127.9,127.4,126.0,125.7,125.3,124.9,116.1,114.4,113.7,111.2,103.1,100.6,77.2,73.5,66.9;MS (ESI) m/z 448[C₂₇H₂₁N₅O₂+H]⁺。

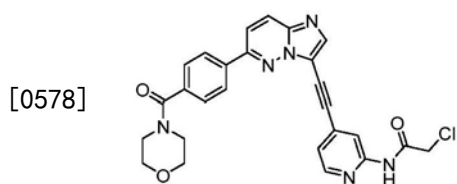
[0573] 实施例42:(4-(3-((6-甲氧基吡啶-3-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮



[0575] 标题化合物是以与对于实施例32所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和5-溴-2-甲氧基吡啶合成。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CHCl₃/CH₃OH 98:2)对反应粗产物进行纯化,以获得作为浅黄色固体的(4-(3-((6-甲氧基吡啶-3-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(50mg,LC-MS 99%)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ (ppm):8.47(s,1H),8.10(d,J=7.9Hz,4H),7.78(dd,J=6.6Hz,1H),7.59-7.57(m,3H),6.79(d,J=8.8Hz,1H),3.99(s,3H),3.80-3.50(m,8H);MS (ESI) m/z 440.4[C₂₅H₂₁N₅O₃+H]⁺。

[0576] 实施例43:2-氯-N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺和

[0577] 实施例44:2-(甲基氨基)-N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺

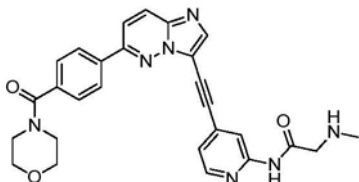


[0579] 步骤1:2-氯-N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺的制备:标题化合物是以与对于实施例32所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和N-(4-溴吡啶-2-基)-2-氯乙酰胺合成。通过制备型TLC(洗脱剂:丙酮/CH₂Cl₂ 1:1)对化合物进行纯化,以获得作为褐色固体的2-氯-N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺(2.1mg,AUC HPLC 97.4%)。¹H NMR (600MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):11.05(s,1H),8.44(d,

$J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 2H), 8.28 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 8.07 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.36 (dd, $J=5.1, 1.1\text{Hz}$, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.79 – 3.48 (m, 8H); ^{13}C NMR (150MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): $168.5, 165.9, 151.8, 151.4, 149.0, 139.5, 137.4, 135.4, 131.6, 128.0, 127.2, 126.6, 120.5, 118.3, 114.4, 111.4, 96.7, 81.1, 66.1, 43.5, 40.0$; MS (ESI) m/z $501[\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_3+\text{H}]^+$ 。

[0580] 步骤2: 2-(甲基氨基)-N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺的制备:

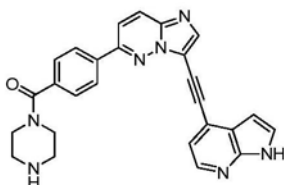
[0581]



[0582] 向2-氯-N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺 (12mg, 0.024mmol) 和乙醇:DMF (1:0.5, 1.5mL) 的溶液中添加甲胺在乙醇中的溶液 (33重量%), 并将反应在室温下搅拌12h。将反应混合物在真空中浓缩至干燥。通过制备型TLC (洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 92:8%) 对粗产物进行纯化, 以获得作为浅黄色固体的2-(甲基氨基)-N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺 (1.8mg, 15%, AUC HPLC 95%)。 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.42 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 8.06 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 3.63 (m, 8H), 2.54 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 2.35 (s, 3H); MS (ESI) m/z $496[\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_3+\text{H}]^+$ 。

[0583] 实施例45: 4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮

[0584]

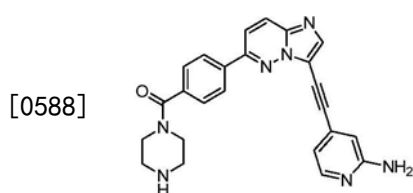


[0585] 步骤1: 4-(4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯是以与对于实施例32所述类似的方法从4-(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯和4-溴-7-氮杂吲哚合成。通过快速柱色谱法 (硅胶, 洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:10) 对化合物进行纯化, 以获得4-(4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (34.8mg, 27%)。 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.99 (s, 1H), 8.39 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.05 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.69 – 7.66 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.29 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.74 (dd, $J=3.3, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 1.41 (s, 9H); ^{13}C NMR (150MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): $168.6, 153.8, 151.6, 148.4, 142.5, 139.3, 137.6, 135.7, 127.8, 127.6, 127.2, 126.6, 120.6, 119.9, 118.1, 116.6, 112.0, 99.5, 99.0, 96.0, 82.2, 79.3, 40.0, 28.0$; MS (ESI) m/z $548[\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3+\text{H}]^+$ 。

[0586] 步骤2: 向4-(4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-

6-基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (12.4mg, 0.0226mmol) 和DCM (2.5mL) 的溶液中添加TFA (0.5mL), 并将混合物在室温下搅拌12h。通过制备型TLC (洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH 80:20) 对反应混合物进行纯化, 以获得作为黄色油状物的 (4- (3- ((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 苯基) (哌嗪-1-基) 甲酮 (4.5mg, 44%, AUC HPLC 97%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.00 (s, 1H), 8.39 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.26 (d, J=8.3Hz, 2H), 8.04 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.29 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.74 (dd, J=3.2, 1.7Hz, 1H), 3.65 (m, 4H), 2.83 (m, 4H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 168.4, 158.0, 157.8, 151.6, 148.4, 142.5, 139.3, 137.7, 135.6, 127.8, 127.6, 127.2, 126.6, 120.6, 119.9, 118.3, 118.2, 116.6, 116.3, 112.07, 99.08, 96.0, 82.2, 40.0; MS (ESI) m/z 448 [C₂₆H₂₁N₇O+H]⁺。

[0587] 实施例46: (4- (3- ((2-氨基吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 苯基) (哌嗪-1-基) 甲酮

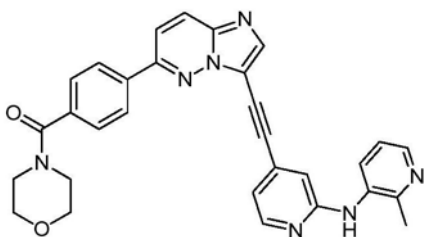


[0589] 步骤1: 4- (4- (3- ((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯是以与对于实施例32所述类似的方法从4- (4- (3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯和4-溴-2-氨基吡啶合成。通过快速柱色谱法 (洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10) 对化合物进行纯化, 以获得4- (4- (3- ((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (52.5mg, 43%); ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.12-8.08 (m, 3H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.58 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 3H), 6.83 (dd, J=5.3, 1.4Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.65-3.30 (m, 8H), 1.47 (s, 9H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.8, 158.5, 154.6, 151.7, 148.4, 139.7, 137.3, 136.7, 132.2, 132.1, 132.1, 128.6, 128.5, 128.0, 127.6, 126.3, 117.1, 115.8, 110.1, 97.1, 80.6, 79.3, 47.6, 42.2, 28.4; MS (ESI) m/z 524 [C₂₉H₂₉N₇O₃+H]⁺。

[0590] 步骤2: (4- (3- ((2-氨基吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 苯基) (哌嗪-1-基) 甲酮是以与实施例45合成的步骤2中所述类似的方法从4- (4- (3- ((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯合成。通过制备型TLC (洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH 80:20) 对反应混合物进行纯化, 以获得作为黄色固体的 (4- (3- ((2-氨基吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 苯基) (哌嗪-1-基) 甲酮 (9.5mg, 22%, AUC HPLC 95.9%); ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.36 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.8Hz, 2H), 8.01 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.98 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.8Hz, 2H), 6.66 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 3.64 (m, 4H), 2.82 (m, 4H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 168.4, 159.9, 158.0, 148.6, 139.2, 137.7, 135.5, 130.1, 127.8, 127.2, 126.6, 118.1, 116.3, 112.8, 111.7, 109.0, 97.0, 78.7, 47.5, 45.0; MS (ESI) m/z 424 [C₂₄H₂₁N₇O+H]⁺。

[0591] 实施例47: (4- (3- ((2- ((2-甲基吡啶-3-基) 氨基) 吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮

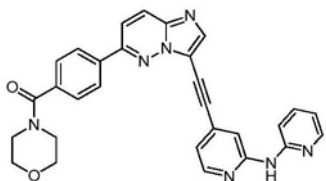
[0592]



[0593] 向(4-(3-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(20mg, 0.045mmol)、2-甲基吡啶-3-胺(9.7mg, 0.090mmol)在1,4-二噁烷和DMF的混合物(9:1, 1mL)中的溶液中添加BINAP(5.6mg, 0.0090mmol)、*t*-BuONa(13mg, 0.135mmol), 然后添加Pd₂(dba)₃(4.2mg, 0.0045mmol)。将所得混合物在90℃下微波处理24h, 并过滤。通过柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: EtOAc/CH₃OH 90:10)对滤液进行纯化, 以获得作为浅黄色固体的(4-(3-((2-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(5.3mg, 23%, AUC HPLC 98.7%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.16 (t, J=4.9Hz, 2H), 8.07 (dd, J=8.1, 1.4Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.21 (dd, J=8.0, 4.7Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (dd, J=5.2, 1.3Hz, 1H), 3.63 (m, 8H), 2.46 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 168.4, 156.5, 151.6, 150.9, 148.1, 143.3, 139.7, 137.3, 135.6, 134.8, 130.5, 129.7, 127.9, 127.2, 126.6, 124.3, 121.3, 118.2, 115.3, 111.1, 96.6, 91.8, 79.6, 66.1, 63.0, 21.3; MS (ESI) m/z 516 [C₃₀H₂₅N₇O₂+H]⁺。

[0594] 实施例48: 吗啉代(4-(3-((2-(吡啶-2-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮

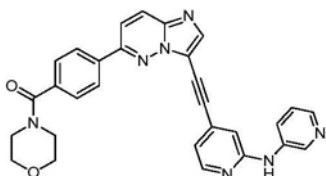
[0595]



[0596] 标题化合物是以与对于实施例47所述类似的方法从(4-(3-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和吡啶-2-胺合成。通过快速柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)对反应粗产物进行纯化, 以获得作为浅黄色固体的吗啉代(4-(3-((2-(吡啶-2-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮(9mg, 32.4%, AUC HPLC 99%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.80 (s, 1H), 8.35-8.28 (m, 3H), 8.25-8.20 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.62-7.61 (m, 1H), 7.62-7.61 (m, 3H), 7.08 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.92 (t, J=6.0Hz, 1H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 169.1, 154.9, 154.4, 152.1, 148.7, 147.8, 139.8, 139.7, 138.2, 137.6, 136.0, 131.1, 128.3, 127.6, 126.9, 118.8, 117.3, 116.8, 112.9, 112.5, 112.0, 97.3, 80.1, 66.4; MS (ESI) m/z 502 [C₂₉H₂₃N₇O₂+H]⁺。

[0597] 实施例49: 吗啉代(4-(3-((2-(吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮

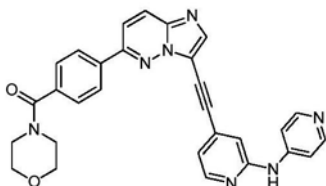
[0598]



[0599] 标题化合物是以与对于实施例47所述类似的方法从(4-(3-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和吡啶-3-胺合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)对反应粗产物进行纯化,以获得作为浅黄色固体的吗啉代(4-(3-((2-(吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮(12mg,42.8%,AUC HPLC 97%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):9.49(s,1H),8.78(d,J=2.6Hz,1H),8.30(d,J=9.5Hz,1H),8.25-8.22(m,2H),8.18(dd,J=9.2,2.7Hz,3H),8.10(dd,J=4.8,1.5Hz,1H),7.97(d,J=9.5Hz,1H),7.61(d,J=8.0Hz,2H),7.31(dd,J=8.3,4.7Hz,1H),7.02(s,1H),6.96(dd,J=5.1,1.4Hz,1H),3.55-3.32(m,4H);¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):169.1,156.0,152.1,148.5,142.1,140.4,139.9,139.7,138.3,137.6,136.0,131.0,128.3,127.6,126.9,125.4,124.1,118.8,116.2,112.4,112.0,96.9,80.2,66.5,48.1;MS(ESI) m/z 502[C₂₉H₂₃N₇O₂+H]⁺。

[0600] 实施例50:吗啉代(4-(3-((2-(吡啶-4-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮。

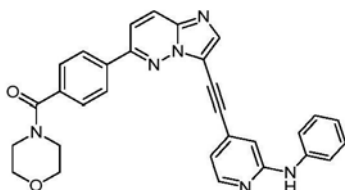
[0601]



[0602] 标题化合物是以与对于实施例47所述类似的方法从(4-(3-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和吡啶-4-胺合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 94:6)对反应粗产物进行纯化,以获得作为灰白色固体的吗啉代(4-(3-((2-(吡啶-4-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮(12mg,26%,AUC HPLC 99%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):9.81(s,1H),8.34-8.28(m,4H),8.25(s,1H),8.19(d,J=6.0Hz,2H),7.98(d,J=6.0Hz,1H),7.68(d,J=6.0Hz,2H),7.62(d,J=12.0Hz,2H),7.10(s,1H),7.07(s,1H),3.69-3.61(m,4H);¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):169.1,155.5,152.1,150.1,148.5,148.1,140.0,139.7,137.6,136.0,131.3,128.3,127.6,126.9,118.9,117.4,113.3,112.5,111.9,96.7,80.6,66.4和48.4;MS(ESI) m/z 502[C₂₉H₂₃N₇O₂+H]⁺。

[0603] 实施例51:吗啉代(4-(3-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮

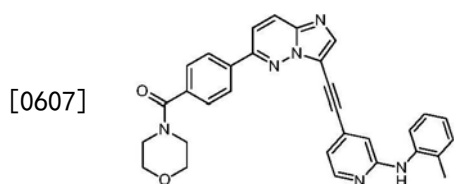
[0604]



[0605] 标题化合物是以与对于实施例47所述类似的方法从(4-(3-((2-氯吡啶-4-基)乙

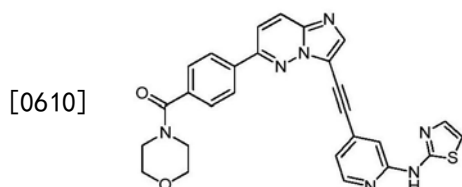
炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和苯胺合成。通过制备型TLC(洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的吗啉代(4-(3-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮(8.9mg,18%,AUC HPLC 99.7%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):9.22(s,1H),8.38(d,J=9.5Hz,1H),8.30(s,1H),8.23(d,J=5.7Hz,2H),8.21(s,1H),8.03(d,J=9.5Hz,1H),7.70-7.66(m,2H),7.64(d,J=8.3Hz,2H),7.29(dd,J=8.4,7.5Hz,2H),7.02(s,1H),6.95-6.91(m,2H),3.62(m,8H);¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):168.4,156.1,151.6,148.1,141.1,139.6,139.3,137.4,135.6,130.3,128.7,127.9,127.2,126.6,121.0,118.5,118.2,115.0,111.6,96.6,79.5,66.1,40.0;MS(ESI) m/z 501[C₃₀H₂₄N₆O₂+H]⁺。

[0606] 实施例52:吗啉代(4-(3-((2-(邻甲苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮



[0608] 标题化合物是以与对于实施例47所述类似的方法从(4-(3-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和邻甲苯胺合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:EtOAc/CH₃OH 90:10)对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的吗啉代(4-(3-((2-(邻甲苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮(6.3mg,14%,AUC HPLC 99.9%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):8.42-8.34(m,2H),8.27(s,1H),8.19(d,J=8.2Hz,2H),8.13(d,J=5.0Hz,1H),8.02(d,J=9.5Hz,1H),7.62(d,J=8.1Hz,2H),7.56(d,J=7.9Hz,1H),7.24(d,J=7.4Hz,1H),7.18(t,J=7.6Hz,1H),7.04(t,J=7.4Hz,1H),6.86(d,J=7.3Hz,2H),3.62(m,8H),2.23(s,3H);¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):168.4,157.2,151.5,148.4,139.6,139.3,138.5,137.3,135.6,131.4,130.6,130.4,127.9,127.2,126.6,126.2,123.9,118.2,114.5,111.6,109.9,96.8,79.3,66.1,40.0,18.1;MS(ESI) m/z 515[C₃₁H₂₆N₆O₂+H]⁺。

[0609] 实施例53:吗啉代(4-(3-((2-(噻唑-2-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮

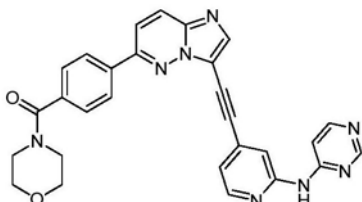


[0611] 标题化合物是以与对于实施例47所述类似的方法从(4-(3-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和噻唑-2-胺合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 96:4)对反应粗产物进行纯化,以获得作为灰白色固体的吗啉代(4-(3-((2-(噻唑-2-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮(8.9mg,20%,AUC HPLC 98%)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):8.35(d,J=5.2Hz,1H),8.31(d,J=9.5Hz,1H),8.27(s,1H),8.19(d,J=8.0Hz,2H),7.99(d,J=9.5Hz,1H),7.62

(d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 3.58–3.51 (m, 4H); ^{13}C NMR (150MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 169.1, 160.0, 152.5, 152.1, 147.8, 140.0, 139.8, 137.9, 137.6, 136.0, 131.3, 128.3, 127.7, 126.9, 118.9, 117.2, 112.0, 111.9, 96.8, 80.7, 72.7, 63.3 和 42.4; MS (ESI) m/z 508 [$\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}+\text{H}$] $^+$ 。

[0612] 实施例54: 吗啉代(4-(3-((2-(嘧啶-4-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮

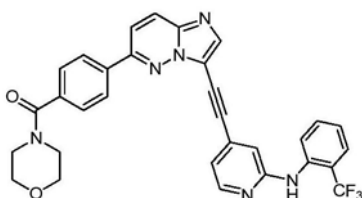
[0613]



[0614] 标题化合物是以与对于实施例47所述类似的方法从(4-(3-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和嘧啶-4-胺合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 94:6)对反应粗产物进行纯化,以获得作为灰白色固体的吗啉代(4-(3-((2-(嘧啶-4-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮(18mg, 26%, AUC HPLC 98%); ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.35 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.43 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.21–8.18 (m, 2H), 8.01–7.99 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 7.20 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.58–3.53 (m, 4H); ^{13}C NMR (150MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 169.1, 159.2, 158.1, 156.7, 153.7, 152.1, 148.9, 140.0, 139.8, 137.6, 136.0, 131.5, 128.3, 127.6, 126.9, 119.1, 118.9, 114.4, 111.9, 108.9, 97.0, 80.8, 66.4 和 42.5; MS (ESI) m/z 503 [$\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2+\text{H}$] $^+$ 。

[0615] 实施例55: 吗啉代(4-(3-((2-((2-(三氟甲基)苯基)氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮

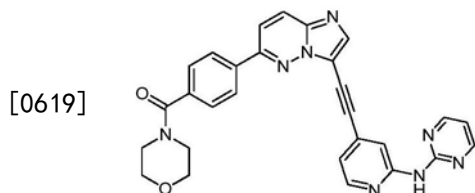
[0616]



[0617] 标题化合物是以与对于实施例47所述类似的方法从(4-(3-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和2-(三氟甲基)苯胺合成。通过制备型TLC(洗脱剂: $\text{EtOAc}/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)对反应粗产物进行纯化,以获得作为米黄色固体的吗啉代(4-(3-((2-((2-(三氟甲基)苯基)氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮(3.3mg, 13%, AUC HPLC 96.9%); ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.48 (s, 1H), 8.37 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 8.11 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.35 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (dd, $J=5.1, 1.3\text{Hz}$, 1H), 3.62 (m, 8H); ^{13}C NMR (150MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 168.5, 157.2, 151.6, 148.3, 139.7, 139.3, 138.3, 137.4, 135.6, 133.0, 130.7, 128.4, 127.9, 127.2, 126.6, 126.5, 126.5, 124.9, 124.8, 118.3, 115.6, 111.6, 110.8, 96.6, 79.7, 66.1, 47.7; MS (ESI) m/z 569 [$\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$] $^+$ 。

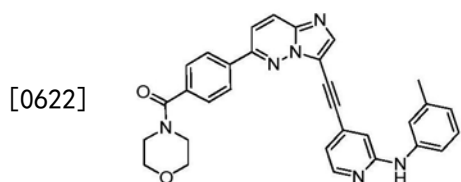
H]⁺。

[0618] 实施例56:吗啉代(4-(3-((2-(嘧啶-2-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮



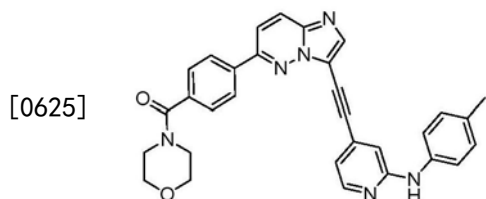
[0620] 标题化合物是以与对于实施例47所述类似的方法从(4-(3-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和嘧啶-2-胺合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 94:6)对反应粗产物进行纯化,以获得作为浅褐色固体的吗啉代(4-(3-((2-(嘧啶-2-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮(21mg,32.3%,AUC HPLC 95%);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):9.99(s,1H),8.59-8.47(m,3H),8.37-8.31(m,3H),8.20(d,J=7.8Hz,2H),8.01(d,J=9.6Hz,1H),7.61(d,J=7.8Hz,2H),7.20(s,1H),7.01(s,1H),3.42-3.37(m,4H);¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):169.0,159.3,158.6,158.5,153.6,152.1,149.1,139.9,137.7,136.0,132.1,131.3,128.5,128.3,127.7,127.0,118.8,114.5,113.7,112.0,97.4,80.5,66.5,48.1;MS(ESI) m/z 503[C₂₈H₂₂N₈O₂+H]⁺。

[0621] 实施例57:吗啉代(4-(3-((2-(间甲苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮



[0623] 标题化合物是以与对于实施例47所述类似的方法从(4-(3-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和间甲苯胺合成。通过制备型HPLC(C18,洗脱剂:CH₃CN/H₂O/HCOOH 0.01%)对残渣进行纯化,以获得作为黄色固体的吗啉代(4-(3-((2-(间甲苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮(1.8mg,AUC HPLC 99%)。¹H NMR(400MHz,CH₃OD) δ(ppm):8.25(d,J=8.3Hz,2H),8.18(d,J=9.5Hz,1H),8.14-8.10(m,2H),7.96(d,J=9.6Hz,1H),7.63(d,J=8.4Hz,2H),7.34-7.28(m,2H),7.18(t,J=7.7Hz,1H),6.99(s,1H),6.89-6.87(m,1H),6.84(d,J=7.4Hz,1H),3.90-3.51(m,8H),2.33(s,3H);MS(ESI) m/z 515[C₃₁H₂₆N₆O₂+H]⁺。

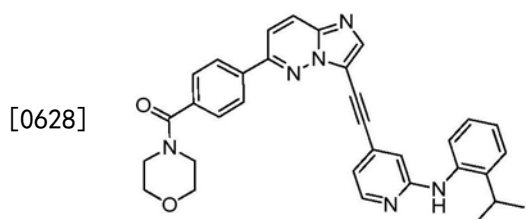
[0624] 实施例58:吗啉代(4-(3-((2-(对甲苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮



[0626] 标题化合物是以与对于实施例47所述类似的方法从(4-(3-((2-氯吡啶-4-基)乙

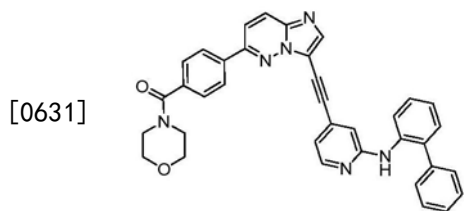
炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和对甲苯胺合成。通过制备型HPLC (C18,洗脱剂:CH₃CN/H₂O/HCOOH 0.1%)对反应粗产物进行纯化,以获得作为褐色固体的吗啉代(4-(3-((2-(对甲苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮(2.2mg,AUC HPLC 98%)。¹H NMR(400MHz,CH₃OD) δ (ppm):8.24(d,J=8.3Hz,2H),8.17(d,J=9.5Hz,1H),8.14-8.10(m,2H),7.94(d,J=9.5Hz,1H),7.62(d,J=8.3Hz,2H),7.37(d,J=8.3Hz,2H),7.13(d,J=8.3Hz,2H),6.96(s,1H),6.85(d,J=8.3Hz,1H),3.85-3.46(m,8H),2.31(s,3H);¹³C NMR(100MHz,CH₃OD) δ (ppm):171.79,158.34,153.62,148.99,140.89,139.64,139.48,138.47,137.94,133.30,133.11,130.57,129.05,128.70,126.94,121.66,119.64,116.27,114.38,112.22,98.06,79.84,67.85,20.94;MS (ESI) m/z 515[C₃₁H₂₆N₆O₂+H]⁺。

[0627] 实施例59:(4-(3-((2-(2-异丙基苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮



[0629] 标题化合物是以与对于实施例47所述类似的方法从(4-(3-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和2-异丙基苯胺合成。通过制备型HPLC (C18,洗脱剂:CH₃CN/H₂O/HCOOH 0.1%)对反应粗产物进行纯化,以获得作为褐色固体的(4-(3-((2-(2-异丙基苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(5.63mg,15%,AUC HPLC 96%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ (ppm):8.18(d,J=5.2Hz,1H),8.09-8.04(m,4H),7.60-7.55(m,3H),7.41-7.36(m,2H),7.26-7.23(m,2H),6.90-6.87(m,1H),6.73(s,1H),6.61(s,1H),4.78-3.30(m,8H),3.24(m,J=6.8Hz,1H),1.25(d,J=6.8Hz,6H);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃) δ (ppm):169.61,157.88,151.65,148.30,143.88,139.69,139.24,137.14,136.58,136.37,132.27,127.96,127.43,126.74,126.61,126.28,126.21,125.72,117.01,115.96,113.02,108.38,97.21,66.92,28.03,23.30;MS (ESI) m/z 543[C₃₃H₃₀N₆O₂+H]⁺。

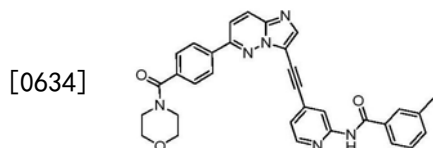
[0630] 实施例60:(4-(3-((2-(联苯-2-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮



[0632] 标题化合物是以与对于实施例47所述类似的方法从(4-(3-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和联苯-2-胺合成。通过制备型HPLC (C18,洗脱剂:CH₃CN/H₂O/HCOOH 0.1%)对反应粗产物进行纯化,以获得作为褐色固体的(4-(3-((2-(联苯-2-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲

酮 (6.4mg, 17%, AUC HPLC 99%)。¹H NMR (400MHz, CH₃OD) δ (ppm): 8.18 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 4H), 7.82 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.59 (t, J=8.7Hz, 3H), 7.45-7.26 (m, 7H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.16-3.08 (m, 8H); ¹³C NMR (100MHz, CH₃OD) δ (ppm): 169.58, 156.12, 151.69, 148.37, 139.68, 139.26, 138.65, 137.13, 136.90, 134.07, 132.10, 130.92, 129.26, 128.90, 128.35, 127.97, 127.70, 127.43, 126.22, 123.70, 121.51, 117.08, 116.52, 117.08, 116.52, 113.00, 109.92, 97.07, 79.65, 66.89; MS (ESI) m/z 577 [C₃₆H₂₈N₆O₂+H]⁺。

[0633] 实施例61: 3-甲基-N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)苯甲酰胺



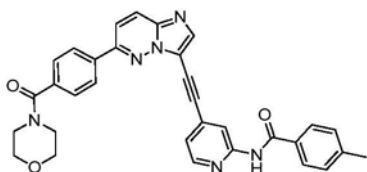
[0635] 向(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(30mg, 0.07mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加3-甲基苯甲酰氯(60mg, 0.35mmol)、DMAP(43mg, 0.35mmol)和TEA(22mg, 0.21mmol)。将所得混合物在室温下搅拌6h。随后,将反应混合物过滤,并通过制备型HPLC(C18,洗脱剂:CH₃CN/H₂O/HCOOH 0.1%)对滤液进行纯化,以获得单苯甲酰胺和双苯甲酰胺衍生物,即3-甲基-N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)苯甲酰胺和3-甲基-N-(3-甲基苯甲酰基)-N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)苯甲酰胺。

[0636] 3-甲基-N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(13.4mg, 35%, AUC HPLC 99%)作为黄色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.82 (s, 1H), 8.29 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.18-8.11 (m, 4H), 7.88 (s, 2H), 7.67-7.64 (m, 3H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.31 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.11-3.34 (m, 8H), 2.48 (s, 3H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.68, 165.95, 164.34, 151.81, 147.91, 139.86, 138.88, 137.11, 136.52, 134.08, 133.21, 133.16, 128.82, 128.07, 127.92, 127.51, 126.21, 124.316, 121.35, 117.19, 115.72, 112.94, 97.00, 80.98, 66.89, 53.42, 48.23, 42.60, 21.41; MS (ESI) m/z 543 [C₃₂H₂₆N₆O₃+H]⁺。

[0637] 3-甲基-N-(3-甲基苯甲酰基)-N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(6.2mg, 14%, AUC HPLC 99%)作为褐色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.40 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.4Hz, 4H), 7.70-7.52 (m, 8H), 7.34-7.21 (m, 5H), 4.04-3.31 (m, 8H), 2.33 (s, 6H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.15, 169.55, 154.17, 151.40, 149.28, 140.10, 138.61, 137.23, 136.47, 134.61, 133.04, 130.02, 128.44, 128.02, 127.50, 126.34, 126.31, 123.58, 123.21, 117.41, 96.04, 81.83, 66.88, 21.29; MS (ESI) m/z 661 [C₄₀H₃₂N₆O₄+H]⁺。

[0638] 实施例62: 4-甲基-N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)苯甲酰胺

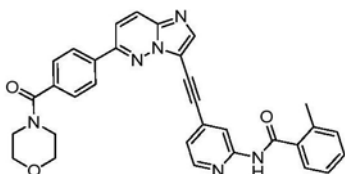
[0639]



[0640] 标题化合物是以与对于实施例61所述类似的方法从(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-甲基苯甲酰氯合成。通过制备型HPLC(C18,洗脱剂:CH₃CN/H₂O/HCOOH 0.1%)对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的4-甲基-N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(4.48mg,12%,AUC HPLC 95%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ (ppm):9.07(s,1H),8.71(s,1H),8.321-8.29(m,1H),8.18-8.10(m,4H),7.89(d,J=7.9Hz,2H),7.64(d,J=8.0Hz,3H),7.34(d,J=7.9Hz,2H),7.28-7.25(m,1H),4.11-3.34(m,8H),2.45(s,3H);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃) δ (ppm):169.68,165.66,151.78,151.68,147.17,143.31,140.05,137.14,136.51,133.63,131.05,129.65,129.53,129.39,128.08,127.53,127.35,126.23,121.22,117.26,115.88,97.00,66.90,21.58;MS(ESI)m/z 543[C₃₂H₂₆N₆O₃+H]⁺。

[0641] 实施例63:2-甲基-N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)苯甲酰胺

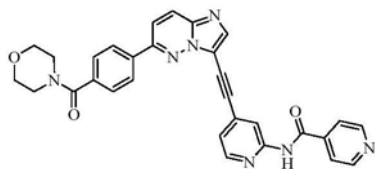
[0642]



[0643] 标题化合物是以与对于实施例61所述类似的方法从(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和2-甲基苯甲酰氯合成。通过制备型HPLC(C18,洗脱剂:CH₃CN/H₂O/HCOOH 0.1%)对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的2-甲基-N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)苯甲酰胺(1mg,AUC HPLC 99%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ (ppm):8.73(s,1H),8.29(d,J=5.1Hz,1H),8.18-8.10(m,4H),7.71-7.61(m,4H),7.43(t,J=7.4Hz,1H),7.33-7.30(m,3H),4.96-3.36(m,8H),2.57(s,3H);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃) δ (ppm):169.68,165.89,151.78,151.72,147.69,139.95,138.92,137.15,136.54,134.03,133.36,133.27,128.86,128.09,127.92,127.52,126.23,124.31,121.36,117.21,115.73,97.00,81.19,66.91,21.41;MS(ESI)m/z 543[C₃₂H₂₆N₆O₃+H]⁺。

[0644] 实施例064:N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)异烟酰胺

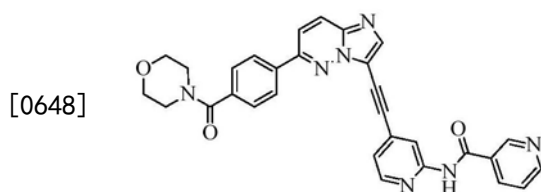
[0645]



[0646] 向异烟酸(29mg,0.24mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加HATU(68mg,0.18mmol)、N-甲基吗啉(24mg,0.24mmol)和(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(50mg,0.12mmol)。将反应混合物在室温下在惰性气氛中搅拌18h,

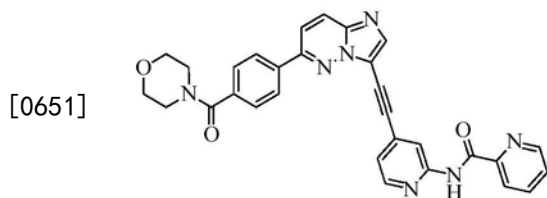
并用H₂O (10mL) 稀释,用DCM (3×10mL) 萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法 (C18,洗脱剂:ACN/H₂O/HCOOH 0.01%) 对粗残渣进行纯化,以获得作为黄色固体的N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基) 乙炔基) 吡啶-2-基) 异烟酰胺 (9.4mg, 15%, AUC HPLC 96%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.40 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.53 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, J=9.4Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.9Hz, 2H), 8.08 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.02 (d, J=4.8Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.44 (d, J=4.6Hz, 1H), 3.62-3.22 (m, 8H); ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 168.36, 164.80, 152.03, 151.44, 149.46, 148.76, 139.65, 137.33, 135.42, 131.44, 127.83, 127.11, 126.51, 122.11, 120.94, 115.61, 96.52, 81.03, 69.22, 65.98; MS (ESI) m/z 530 [C₃₀H₂₃N₇O₃+H]⁺。

[0647] 实施例65:N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基) 乙炔基) 吡啶-2-基) 烟酰胺



[0649] 标题化合物是以与对于实施例64所述类似的方法从(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮和烟酸合成。通过柱色谱法 (C18,洗脱剂:ACN/H₂O/HCOOH 0.01%) 对粗残渣进行纯化,以获得作为黄色固体的N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基) 乙炔基) 吡啶-2-基) 烟酰胺 (19mg, 27%, AUC HPLC 98%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.30 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.80 (d, J=4.2Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42-8.35 (m, 3H), 8.28 (d, J=8.3Hz, 2H), 8.07 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.60 (dd, J=7.7, 5.0Hz, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 3.83-3.52 (m, 8H); ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 168.50, 165.11, 152.31, 151.50, 148.88, 148.82, 139.67, 139.49, 137.36, 135.98, 135.48, 131.44, 129.82, 127.91, 127.18, 126.57, 123.51, 120.76, 115.58, 111.44, 96.69, 80.99, 69.27, 66.04, 65.44, 62.60; MS (ESI) m/z 530 [C₃₀H₂₃N₇O₃+H]⁺。

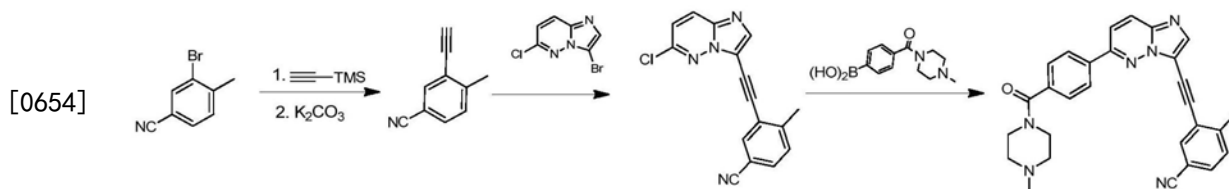
[0650] 实施例66:N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基) 乙炔基) 吡啶-2-基) 吡啶酰胺



[0652] 标题化合物是以与对于实施例64所述类似的方法从(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮和2-吡啶甲酸合成。通过柱色谱法 (C18,洗脱剂:ACN/H₂O/HCOOH 0.01%) 对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基) 乙炔基) 吡啶-2-基) 吡啶酰胺 (39mg, 61%, AUC HPLC 99%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.40 (s, 1H), 8.85 (s, 2H),

8.53 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 8.08 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 7.66 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 3.62–3.22 (m, 8H); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 169.71, 162.71, 151.72, 151.41, 149.18, 148.36, 148.34, 139.83, 139.37, 137.66, 137.09, 136.56, 132.88, 128.04, 127.53, 126.91, 126.19, 122.53, 121.38, 117.16, 115.45, 113.00, 97.03, 80.70, 66.91, 48.35, 42.74; MS (ESI) m/z 530 [$\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3+\text{H}$] $^+$.

[0653] 实施例67: 4-甲基-3-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)乙炔基)苄腈



[0655] 步骤1: 4-甲基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苄腈的制备: 向3-溴-4-甲基苄腈(0.5g, 2.57mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (117mg, 0.167mmol)、 PPh_3 (236mg, 0.902mmol) 和 CuI (50mg, 0.257mmol) 的混合物中添加THF (15mL), 随后添加TMS-乙炔 (0.878mL, 6.18mmol) 和 Et_3N (15mL)。将所得混合物在90℃下搅拌12h, 并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: 己烷/ EtOAc 4:1)对残渣进行纯化, 以获得4-甲基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苄腈(0.398g, 72%)。 ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.67 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dt, $J=8.0, 0.8\text{Hz}$, 1H), 2.46 (s, 3H), 0.25 (s, 9H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3) δ (ppm): 146.1, 135.6, 131.5, 130.3, 124.7, 118.4, 109.9, 101.4, 101.4, 21.2, -0.0; MS (ESI) m/z 214 [$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NSi}+\text{H}$] $^+$.

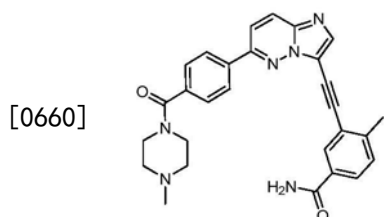
[0656] 步骤2: 3-乙炔基-4-甲基苄腈的制备: 向4-甲基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苄腈(350mg, 1.62mmol) 和THF:MeOH (1:1, 8mL) 的溶液中添加 K_2CO_3 (247mg, 1.79mmol), 并将混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物在真空中浓缩至干燥, 然后悬浮于乙酸乙酯(10mL)与饱和氯化铵水溶液(5mL)之间。分层, 并将水性层用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层合并, 用 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: 己烷/ EtOAc 1:1)对残渣进行纯化, 以获得3-乙炔基-4-甲基苄腈(0.118g, 82%)。 ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.70 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=8.0, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J=8.0, 0.9\text{Hz}$, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3) δ (ppm): 146.3, 135.9, 131.9, 130.5, 123.7, 118.2, 110.1, 83.5, 80.2, 21.1; MS (ESI) m/z 142 [$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}+\text{H}$] $^+$.

[0657] 步骤3: 3-((6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)乙炔基)-4-甲基苄腈的制备: 向3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪(90.5mg, 0.390mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (12.4mg, 0.017mmol)、 PPh_3 (27.8mg, 0.106mmol)、 CuI (6.73mg, 0.035mmol) 在THF和DMF的混合物(1:1, 2mL)中的溶液中添加3-乙炔基-4-甲基苄腈(50mg, 0.354mmol) 和 Et_3N (1mL)。将所得混合物在90℃下搅拌4h, 并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: 己烷/ EtOAc 2:3)对残渣进行纯化, 以获得3-((6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)乙炔基)-4-甲基苄腈(71.6mg, 69%)。 ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.07 (s, 1H), 7.98 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.41 (dt, $J=8.1, 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 2.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.3, 145.9, 138.9, 135.1, 132.0, 130.7, 127.3, 123.9,

120.2, 118.3, 113.5, 110.2, 105.2, 96.3, 81.4, 21.3。MS (ESI) m/z 293 $[C_{16}H_9ClN_4+H]^+$ 。

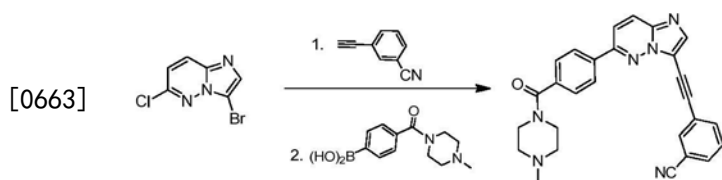
[0658] 步骤4: 4-甲基-3-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)苄腈的制备: 向3-((6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)-4-甲基苄腈(35mg, 0.119mmol)、4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基硼酸(50mg, 0.175mmol)在1,4-二噁烷和H₂O的混合物(1:1, 3mL)中的溶液中添加碳酸钠(63mg, 0.595mmol)和四-(三苯基膦)钯(13.7mg, 0.011mmol)。将所得混合物在微波反应器中在110℃下加热4h。冷却至室温后, 将反应混合物用EtOAc (3×10mL)萃取。将有机层合并, 用Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)对残渣进行纯化, 以获得作为黄色固体的4-甲基-3-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)苄腈(41mg, 75%, AUC HPLC 95%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.38 (d, J =9.5Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (d, J =8.4Hz, 2H), 8.07 (d, J =1.7Hz, 1H), 8.03 (d, J =9.6Hz, 1H), 7.81 (dd, J =7.9, 1.8Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 3H), 3.66-3.63 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.46-2.23 (m, 4H), 2.21 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 168.3, 151.6, 145.4, 139.2, 139.0, 137.9, 135.5, 134.2, 132.3, 131.0, 127.7, 127.2, 126.6, 123.1, 118.6, 118.1, 111.9, 109.4, 95.5, 82.5, 45.6和20.8; MS (ESI) m/z 461 $[C_{28}H_{24}N_6O+H]^+$ 。

[0659] 实施例68: 4-甲基-3-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)苯甲酰胺



[0661] 向4-甲基-3-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)苄腈(30mg, 0.065mmol)在DMSO、EtOH和H₂O的混合物(1:4:3, 4mL)中的溶液中添加H₂O₂ (20mL), 随后添加NaOH (6.0N, 20mL)。将所得混合物在40℃下搅拌3h, 并用EtOAc (3×10mL)萃取。将有机层合并, 用Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)对所得残渣进行纯化, 以获得作为浅黄色固体的4-甲基-3-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)苯甲酰胺(22mg, 71%, AUC HPLC 96%)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.36 (d, J =9.5Hz, 1H), 8.26-8.19 (m, 3H), 8.11 (d, J =1.9Hz, 1H), 8.05 (bs, 1H), 8.01 (d, J =9.6Hz, 1H), 7.86 (dd, J =7.9, 1.9Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.47 (d, J =8.0Hz, 1H), 7.39 (bs, 1H), 3.66-3.63 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.47-2.23 (m, 4H), 2.21 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 168.2, 166.8, 151.5, 142.7, 139.0, 138.4, 137.7, 135.5, 132.2, 130.0, 129.8, 128.1, 127.6, 127.0, 126.4, 121.6, 117.7, 112.2, 97.0, 80.8, 54.6, 54.1, 45.5, 20.2; MS (ESI) m/z 479 $[C_{28}H_{26}N_6O_2+H]^+$ 。

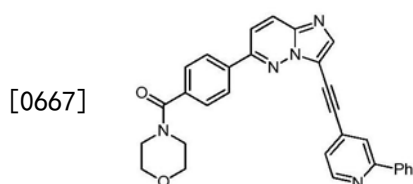
[0662] 实施例69: 3-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)苄腈



[0664] 步骤1:3-((6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)苄腈的制备:标题化合物是以与实施例67合成的步骤3中所述类似的方法从3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪和3-乙炔基苄腈合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:己烷/EtOAc 70:30)对反应粗产物进行纯化,以获得3-((6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)苄腈(234mg, 71%); ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.36 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (t, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.96 (ddt, $J=8.0, 3.2, 1.4\text{Hz}$, 2H), 7.69 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (150MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 147.8, 139.5, 135.9, 134.6, 133.0, 130.3, 128.3, 122.7, 121.1, 112.4, 117.9, 111.7, 99.5, 96.6, 77.8; MS (ESI) m/z 279 [$\text{C}_{15}\text{H}_7\text{ClN}_4+\text{H}$] $^+$ 。

[0665] 步骤2:3-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)苄腈的制备:标题化合物是以与实施例67合成的步骤4中所述类似的方法从3-((6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)苄腈和(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)硼酸合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)对反应粗产物进行纯化,以获得作为浅黄色固体的3-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)苄腈(16mg, 40%, AUC HPLC 96%)。 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.37 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25-8.20 (m, 2H), 8.16 (td, $J=1.7, 0.7\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.94 (dt, $J=7.9, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (td, $J=7.8, 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 3.66-3.64 (m, 2H), 2.41-2.27 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (150MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 168.3, 151.5, 139.4, 139.1, 137.7, 135.8, 135.4, 134.4, 132.7, 130.3, 127.7, 127.2, 126.5, 123.1, 118.1, 117.9, 112.3, 111.7, 96.3, 78.6, 54.5, 45.6, 40.0; MS (ESI) m/z 447 [$\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}+\text{H}$] $^+$ 。

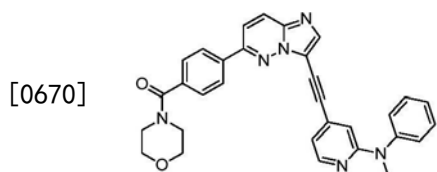
[0666] 实施例70:吗啉代(4-(3-((2-苯基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮



[0668] 向(4-(3-((2-氯吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(50mg, 0.112mmol)、苯基硼酸(16.3mg, 0.135mmol)和1,4-二噁烷: H_2O (1:1, 2mL)的溶液中添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13.0mg, 0.011mmol)和 Na_2CO_3 (35.8mg, 0.336mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌12h。蒸发溶剂,并通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:EtOAc/ CH_3OH 95:5)对粗物质进行纯化,以获得作为浅黄色固体的吗啉代(4-(3-((2-苯基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮(17mg, 32%, AUC HPLC 97%); ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.74 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.29-8.27 (m, 2H), 8.23-8.20 (m, 3H), 8.11-8.08 (m, 3H), 7.99 (dd, $J=9.5, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.56 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H); ^{13}C NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 169.2, 157.0, 152.2, 150.5,

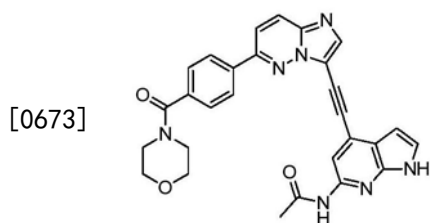
138.1, 137.6, 135.9, 133.3, 131.2, 129.4, 128.3, 127.7, 127.1, 126.9, 125.3, 124.7, 124.0, 121.7, 118.9, 96.9, 81.4, 66.4, 63.1, 42.5; MS (ESI) m/z 486 $[C_{30}H_{23}N_5O_2+H]^+$ 。

[0669] 实施例71: (4-(3-((2-(甲基(苯基)氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮



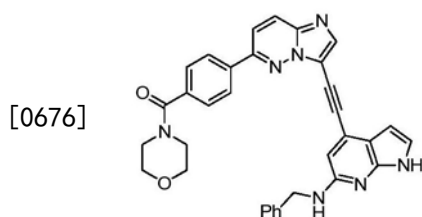
[0671] 向吗啉代(4-(3-((2-(苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)甲酮(8mg, 0.0165mmol)和无水DMF(1mL)的溶液中添加叔丁醇钾(3.6mg, 0.0320mmol),并将反应混合物在室温下搅拌10min,随后添加碘甲烷(1.8 μ L, 0.288mmol),并在室温下搅拌12h。在真空中移除DMF,并通过制备型TLC(洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)对残渣进行纯化,以获得作为浅黄色固体的(4-(3-((2-(甲基(苯基)氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(3.7mg, 45%, AUC HPLC 98.0%); ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.33 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.24 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.99 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.49 (t, J=7.9Hz, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.30 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.85 (dd, J=5.1, 1.2Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.64 (m, 8H), 3.42 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 168.5, 158.3, 151.4, 148.5, 145.8, 139.5, 139.3, 137.3, 135.5, 130.1, 130.0, 127.9, 127.1, 126.5, 126.5, 126.0, 118.2, 113.9, 111.5, 109.0, 96.9, 79.4, 66.1, 47.7, 38.2; MS (ESI) m/z 515 $[C_{31}H_{26}N_6O_2+H]^+$ 。

[0672] 实施例72: N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)乙酰胺



[0674] 向(4-(3-((6-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(20mg, 0.0432mmol)和DCM(2mL)的溶液中添加三乙胺(12.0 μ L, 0.0863mmol),随后添加乙酰氯(6.1 μ L, 0.0863mmol)。将混合物在室温下搅拌12h,然后在真空中浓缩。通过制备型TLC(洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)对反应粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的N-(4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)乙酰胺(6.4mg, 29%, AUC HPLC 97%)。 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.73 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.39 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.53 (dd, J=3.3; 2.5Hz, 1H), 6.66 (dd, J=3.4, 1.9Hz, 1H), 3.63 (m, 8H), 2.13 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 169.0, 168.4, 159.7, 151.5, 146.8, 146.4, 139.4, 137.4, 135.7, 127.9, 127.1, 126.6, 126.1, 122.0, 118.1, 116.7, 111.9, 107.6, 99.1, 96.4, 81.8, 66.0, 48.6, 24.0; MS (ESI) m/z 506 $[C_{28}H_{23}N_7O_3+H]^+$ 。

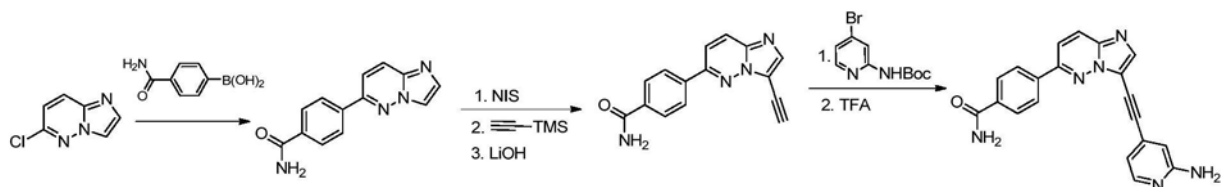
[0675] 实施例73: (4-(3-((6-(苄基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮



[0677] 向(4-(3-((6-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(20mg, 0.0432mmol)和DMF(1.5mL)的溶液中添加NaH(2mg, 0.0475mmol),并在室温下搅拌15分钟。然后添加在DMF(0.5mL)中的苄基溴(6μL, 0.0475mmol)。将混合物在室温下搅拌12h,然后在真空中浓缩。通过制备型TLC(洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)对反应粗产物进行纯化,以获得作为浅黄色固体的(4-(3-((6-(苄基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(1.8mg, AUC HPLC 99%)。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 8.38(d, J=9.5Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.27-8.22(m, 2H), 8.02(d, J=9.6Hz, 1H), 7.67-7.62(m, 2H), 7.33-7.29(m, 2H), 7.25(d, J=7.4Hz, 1H), 7.22(d, J=3.4Hz, 1H), 7.21-7.17(m, 2H), 6.54(s, 1H), 6.52(d, J=3.4Hz, 1H), 5.98(s, 2H), 5.33(s, 2H), 3.61(m, 8H); ¹³C NMR(150MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 168.8, 156.5, 152.0, 147.1, 139.7, 139.1, 137.8, 136.2, 132.8, 128.9, 128.3, 127.6, 127.4, 127.0, 124.9, 123.1, 118.5, 112.5, 111.8, 104.5, 100.0, 99.4, 96.6, 81.0, 66.5, 47.3, 42.5; MS(ESI) m/z 554[C₃₃H₂₇N₇O₂+H]⁺。

[0678] 实施例74: 4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰胺

[0679]



[0680] 步骤1: 4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰胺的制备: 将6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(1.5g, 9.76mmol)、4-氨甲酰基苯基硼酸(1.93g, 11.72mmol)、Na₂CO₃(2.07g, 19.52mmol)在1,4-二噁烷(30mL)和水(8mL)中的混合物在氩气中搅拌20min。添加Pd(PPh₃)₄(563mg, 0.49mmol),并将反应混合物在100℃下加热16h。将反应混合物用EtOAc稀释,并通过短硅藻土垫过滤。将滤液用EtOAc洗涤,用Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CHCl₃/MeOH 97:3)对粗产物进行纯化,以获得作为褐色固体的4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰胺(1.6g, 68.9%, LC-MS 90%)。

[0681] 步骤2: 4-(3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰胺的制备: 在室温下,向4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰胺(1.6g, 6.72mmol)在DMF(20mL)中的溶液中添加NIS(1.82g, 8.06mmol),并在90℃下搅拌4h。对反应混合物进行水处理并干燥,以获得作为绿色固体的4-(3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰胺(1.6g, 65.5%)。

[0682] 步骤3: 4-(3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰胺的

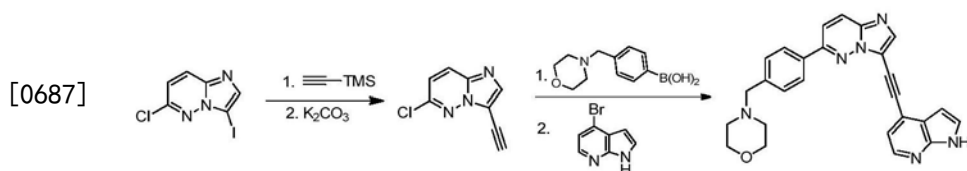
制备:将4-(3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰胺(1.6g,4.39mmol)、乙炔基三甲基硅烷(0.74mL,5.27mmol)、CuI(125.6mg,0.66mmol)和二异丙基乙胺(1.13mL,6.58mmol)在DMF(20mL)中的混合物在氩气中搅拌20min。添加Pd(PPh₃)₄(253mg,0.22mmol),并将反应混合物在90℃下加热3h。向反应混合物中添加水(2×100mL),并将沉淀通过过滤分离,并通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CHCl₃/MeOH 97:3)进行纯化,以获得作为浅绿色固体的4-(3-((三甲基硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰胺(800mg,54.8%,LC-MS 94.7%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):8.33(d,J=9.7Hz,1H),8.22-8.01(m,7H),7.50(bs,1H),0.32(s,9H);MS(ESI)m/z 335[C₁₈H₁₈N₄OSi+H]⁺。

[0683] 步骤4:4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰胺的制备:向4-(3-((三甲基硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰胺(500mg,1.5mmol)在THF、EtOH和H₂O的混合物(1:1:1,15mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(126mg,3mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2h。在减压下蒸发溶剂,并将残渣用EtOAc稀释,并依次用水和盐水溶液洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将粗产物用乙醚和正戊烷洗涤,以获得作为绿色固体的4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰胺(305mg,77.8%,LC-MS 96.6%)。¹H NMR(400MHz,DMSO d₆) δ(ppm):8.33(d,J=9.7Hz,1H),8.20-7.90(m,7H),7.52(bs,1H),5.02(s,1H);MS(ESI)m/z 261[C₁₅H₁₀N₄O+H]⁺。

[0684] 步骤5:4-((6-(4-氨基酰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备:将4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰胺(300mg,1.14mmol)、4-溴吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯(374mg,1.37mmol)、CuI(32.37mg,0.17mmol)和DIPEA(0.3mL,1.72mmol)在DMF(10mL)中的混合物在氩气中搅拌20min。添加Pd(PPh₃)₄(69.3mg,0.06mmol),并将反应混合物在90℃下加热3h。添加水(2×100mL),并将已沉淀的固体通过过滤分离,以得到反应粗产物,通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CHCl₃/MeOH 97:3)对反应粗产物进行纯化,以获得作为浅绿色固体的混合有其二boc类似物的4-((6-(4-氨基酰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯(260mg,单boc化合物和二boc化合物的混合物)。

[0685] 步骤6:4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰胺的制备:在0℃下,向4-((6-(4-氨基酰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯(260mg,0.57mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(2mL),并在室温下搅拌3h。将反应混合物用水稀释,并用NaHCO₃碱化,用CHCl₃萃取,并用盐水溶液洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CHCl₃/MeOH 96:4)对粗产物进行纯化,以获得作为淡黄色固体的4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰胺(120mg,59.4%,LC-MS 95.3%)。¹H NMR(400MHz,DMSO d₆) δ(ppm):8.37(d,J=9.6Hz,1H),8.26-8.22(m,3H),8.12-8.04(m,4H),7.99(d,J=5.2Hz,1H),7.51(bs,1H),6.66-6.63(m,2H),6.17(s,2H);MS(ESI)m/z 355.12[C₂₀H₁₄N₆O+H]⁺。

[0686] 实施例75:4-(4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苄基)吗啉



[0688] 步骤1:6-氯-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备:向6-氯-3-碘咪唑并[1,2-b]吡嗪(200mg,0.716mmol)和THF(2mL)的溶液中添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (25mg,0.035mmol)、CuI(13.6mg,0.071mmol)、 Et_3N (1mL)和TMS乙炔(102 μL ,0.716mmol),然后将反应混合物在室温下搅拌12h。将反应混合物在真空中浓缩至干燥,然后通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:己烷/ EtOAc 85:15)进行纯化,以获得6-氯-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪(153mg,86%)。

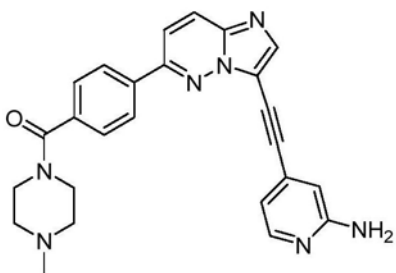
[0689] 步骤2:6-氯-3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备:向6-氯-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪(170mg,0.682mmol)在THF和MeOH的混合物(1:1,3mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (113mg,0.819mmol),并将混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物在真空中浓缩至干燥,并将残渣悬浮于乙酸乙酯(6mL)与饱和氯化铵水溶液(3mL)的混合物中。将水性层用乙酸乙酯(2 \times 8mL)萃取,并将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:己烷/ EtOAc 85:15)对残渣进行纯化,以获得6-氯-3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪(68mg,56.3%)。

[0690] 步骤3:4-(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苄基)吗啉的制备:向6-氯-3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪(130mg,0.734mmol)在1,4二噁烷和 H_2O 的混合物(2:1,6mL)中的溶液中添加(4-(吗啉代甲基)苄基)硼酸(238mg,0.881mmol)、碳酸钠(389mg,3.67mmol)和四-(三苯基膦)钯(84.8mg,0.073mmol)。将所得混合物在80 $^\circ\text{C}$ 下在微波设备中加热5h。将反应混合物用 EtOAc (3 \times 10mL)萃取。将有机层合并,用 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:己烷/ EtOAc 20:80)对所得残渣进行纯化,以获得4-(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苄基)吗啉(87mg,37.3%);MS(ESI) m/z 319 $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}+\text{H}]^+$ 。

[0691] 步骤4:4-(4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苄基)吗啉的制备:向4-(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苄基)吗啉(20mg,0.062mmol)和DMF(1mL)的溶液中添加4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(18.5mg,0.094mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2.8mg,0.004mmol)、CuI(1.2mg,0.006mmol)、 PPh_3 (5.76mg,0.022mmol)和DIPEA(1mL)。将所得混合物在90 $^\circ\text{C}$ 下搅拌12h。冷却至室温后,然后在真空中移除DMF,并通过快速柱色谱法(洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5)对所得残渣进行纯化,以获得作为浅黄色固体的4-(4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苄基)吗啉(3.0mg,11.1%,AUC HPLC 94%); ^1H NMR(600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm):8.34(s,1H),8.21(d, $J=9.6\text{Hz}$,1H),8.03(d, $J=7.9\text{Hz}$,3H),7.83-7.76(m,3H),7.50(d, $J=7.9\text{Hz}$,3H),3.59(t, $J=4.8\text{Hz}$,4H),3.55(s,2H),2.41-2.36(m,4H);MS(ESI) m/z 435 $[\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}+\text{H}]^+$ 。

[0692] 实施例76:(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苄基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

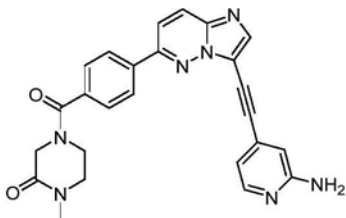
[0693]



[0694] 在惰性气氛中,向(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(160mg,0.46mmol)在乙腈(6mL)中的溶液中添加4-碘吡啶-2-胺(132mg,0.60mmol)、Pd(PPh₃)₄(26.6mg,0.02mmol)、CuI(8.8mg,0.05mmol)和3mL DIPEA。将反应混合物在70℃下加热2.5h,用水(10mL)稀释,并用二氯甲烷(25mL×3)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残渣通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:DCM/甲醇94:6)进行纯化,并用饱和NaHCO₃溶液(5mL×2)洗涤。将有机相用Na₂SO₄干燥,过滤并在减压和高真空下浓缩,以获得作为黄色固体的(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(91.2mg,45%,AUC HPLC 99.08%),mp:120-122℃。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ(ppm):8.20-8.00(m,5H),7.70-7.50(m,3H),6.85(d,J=4.8Hz,1H),6.71(s,1H),4.52(bs,2H),3.84(bs,2H),3.49(bs,2H),2.60-2.30(m,4H),2.21(s,3H);¹³C NMR(400MHz,CDCl₃)δ(ppm):169.49,158.41,151.76,148.31,139.52,139.20,137.61,136.40,132.03,127.88,127.38,126.12,117.08,115.73,113.03,110.05,97.00,79.26,46.02;MS(ESI)m/z438.20[C₂₅H₂₃N₇O+H]⁺。

[0695] 实施例77:4-(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酰基)-1-甲基哌嗪-2-酮

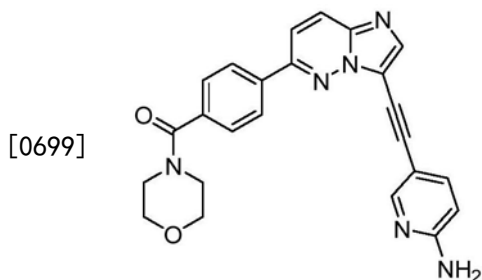
[0696]



[0697] 标题化合物是以与对于实施例76所述类似的方式从4-(4-(3-碘咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酰基)-1-甲基哌嗪-2-酮(130mg,0.28mmol)和4-乙炔基吡啶-2-胺盐酸盐(56.29mg,0.36mmol)开始合成。将反应粗产物通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:DCM/甲醇94:6)进行纯化,并用NaHCO₃(5mL×3)洗涤。将有机相用Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以获得作为黄色固体的4-(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯甲酰基)-1-甲基哌嗪-2-酮(96mg,0.21mmol,76%,AUC HPLC 96.48%),mp:193.6-194.6℃。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ(ppm):8.38(d,J=9.5Hz,1H),8.27(s,1H),8.23(d,J=8.0Hz,2H),8.03(d,J=9.5Hz,1H),7.99(d,J=5.1Hz,1H),7.68(d,J=8.0Hz,2H),6.75-6.55(m,2H),6.17(s,2H),4.30-3.50(m,4H),3.45-3.30(m,2H),2.88(s,3H);¹³C NMR(400MHz,DMSO)δ(ppm):168.74,164.74,159.96,151.49,148.61,142.99,139.46,139.24,130.14,128.03,127.29,126.58,118.17,112.91,111.81,109.05,97.11,78.74,33.71;MS(ESI)m/z452.10[C₂₅H₂₁N₇O₂+H]⁺。

[0698] 实施例78:(4-(3-((6-氨基吡啶-3-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)

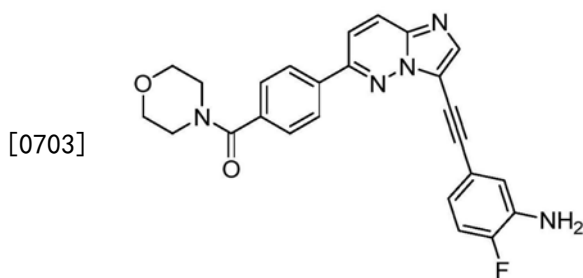
(吗啉代) 甲酮



[0700] 步骤1: 5-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备: 向(4-(3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(500mg, 1.15mmol)和二异丙基乙胺(0.4mL, 2.30mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中相继添加Pd(PPh₃)₄(66mg, 0.057mmol)、PPh₃(15mg, 0.057mmol)、CuI(32.8mg, 0.172mmol)和5-乙炔基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯(274mg, 1.26mmol)。将反应混合物在80℃下在氩气中加热10h,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:甲醇/二氯甲烷3:97)对残渣进行纯化,以获得作为黄色固体的5-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯(300mg, 40%, LC-MS 86%)。¹H NMR(400MHz, (DMSO-d₆) δ(ppm): 10.15(s, 1H), 8.54(d, J=1.2Hz, 1H), 8.35(d, J=9.2Hz, 1H), 8.21-8.14(m, 2H), 8.01-7.99(m, 2H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 7.81-7.75(m, 1H), 7.64(d, J=8.4Hz, 2H), 3.65-3.41(m, 8H), 1.49(s, 9H); MS(ESI) m/z: 525.25 [C₂₉H₂₈N₆O₄+H]⁺。

[0701] 步骤2: (4-(3-((6-氨基吡啶-3-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮的制备:将5-((6-(4-(吗啉-4-羧基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.49mmol)和三氟乙酸(3mL)在二氯甲烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌3h,并在减压下浓缩。将残渣用饱和NaHCO₃水溶液碱化,用在二氯甲烷中的5%甲醇萃取。将有机层用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC对残渣进行纯化,以获得作为黄色固体的(4-(3-((6-氨基吡啶-3-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(120mg, 71%, AUC HPLC 98%)。¹H NMR(400MHz, (DMSO-d₆) δ(ppm): 8.33(d, J=9.6Hz, 1H), 8.21-8.18(m, 3H), 8.13(s, 1H), 7.97(d, J=9.2Hz, 1H), 7.63-7.58(m, 3H), 6.53-6.49(m, 3H), 3.66-3.62(m, 8H); MS(ESI) m/z: 425.24 [C₂₄H₂₀N₆O₂+H]⁺。

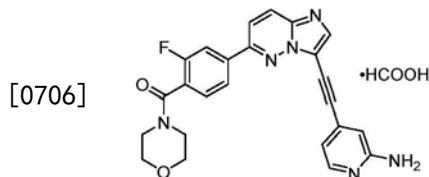
[0702] 实施例79: 4-(3-((3-氨基-4-氟苯基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基(吗啉代)甲酮



[0704] 在氩气中,向2-氟-5-碘苯胺(342mg,1.44mmol)和二异丙基乙胺(0.43mL,2.4mmol)在乙腈(10mL)中的溶液中相继添加Pd(PPh₃)₄(69mg,0.0602mmol)、PPh₃(15.7mg,0.0602mmol)、CuI(34.3mg,0.18mmol)和(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(吗

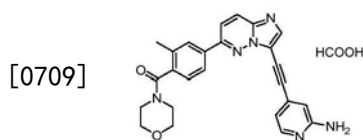
啉代) 甲酮(400mg, 1.20mmol), 将反应混合物在80℃下加热4h。将反应混合物在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇3:97) 和通过制备型HPLC对残渣进行纯化, 以获得作为淡黄色固体的(4-(3-((3-氨基-4-氟苯基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-b] 哒嗪-6-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮(150mg, 28.2%, AUC HPLC 99%)。¹H NMR (400MHz, (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.33 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J=12.0, 2.0Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 5.76 (bs, 2H), 3.66-3.37 (m, 8H); MS (ESI) m/z: 442.26 [C₂₅H₂₀FN₅O₂+H]⁺。

[0705] 实施例80: (4-(3-((2-氨基吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-b] 哒嗪-6-基) -2-氟苯基) (吗啉代) 甲酮甲酸盐



[0707] 标题化合物是以与对于实施例76所述类似的方式从(2-氟-4-(3-碘咪唑并[1,2-b] 哒嗪-6-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮(100mg, 0.221mmol) 和4-乙炔基吡啶-2-胺盐酸盐(41mg, 0.265mmol) 开始合成。然后在真空中移除溶剂, 并通过快速柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10) 和通过制备型HPLC对所得残渣进行纯化, 以获得作为浅绿色固体的(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-b] 哒嗪-6-基) -2-氟苯基) (吗啉代) 甲酮甲酸盐(38.8mg, 36%, AUC HPLC 99.8%); ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10-8.04 (m, 3H), 8.00 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.72-6.65 (m, 2H), 6.35 (s, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.56 (t, J=4.7Hz, 2H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ 163.4, 163.0, 159.4, 158.7, 157.1, 150.4, 139.8, 137.8, 130.5, 129.8, 126.6, 125.3, 123.5, 118.1, 114.4, 112.8, 111.7, 109.4, 96.9, 79.1, 66.0, 47.0, 41.9; MS (ESI) m/z 443 [C₂₄H₁₉FN₆O₂+H]⁺。

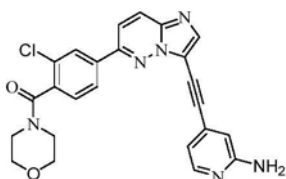
[0708] 实施例81: (4-(3-((2-氨基吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-b] 哒嗪-6-基) -2-甲基苯基) (吗啉代) 甲酮甲酸盐



[0710] 标题化合物是以与对于实施例76所述类似的方式从(4-(3-碘咪唑并[1,2-b] 哒嗪-6-基) -2-甲基苯基) (吗啉代) 甲酮(100mg, 0.223mmol) 和4-乙炔基吡啶-2-胺盐酸盐开始合成。通过快速柱色谱法(洗脱剂: EtOAc/CH₃OH 85:15) 和通过制备型HPLC对反应粗产物进行纯化, 以获得作为浅黄色固体的(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-b] 哒嗪-6-基) -2-甲基苯基) (吗啉代) 甲酮甲酸盐(62.9mg, 58%, AUC HPLC 96.2%); ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 3H), 7.42 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.74-6.69 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ 168.0, 163.0, 158.7, 151.7, 146.3, 139.6, 137.9, 134.9, 131.2, 128.9, 126.7, 126.5, 124.6, 118.3, 112.8, 111.5, 109.8, 96.7, 66.2, 46.7, 41.4, 18.8; MS (ESI) m/z 439 [C₂₅H₂₂N₆O₂+H]⁺。

[0711] 实施例82: (4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-氯苯基)(吗啉代)甲酮

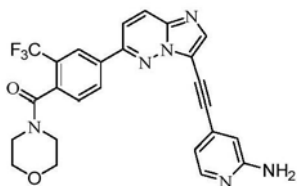
[0712]



[0713] 标题化合物是以与对于实施例76所述类似的方式从(2-氯-4-(3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-乙炔基吡啶-2-胺(98.97mg, 0.64mmol)开始合成。通过快速柱色谱法(硅胶, DCM/甲醇94:6)对反应粗产物进行纯化, 以获得作为黄色固体的(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-氯苯基)(吗啉代)甲酮(53.69mg, 0.12mmol, 27.4%, AUC HPLC 99.36%), mp: 193.7-194.8°C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.25-8.05 (m, 4H), 8.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.70 (bs, 2H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 3H), 3.77-3.58 (m, 2H), 3.45-3.20 (m, 2H); ¹³C NMR (400MHz, CDCl₃) 166.26, 158.08, 150.50, 147.50, 139.94, 138.94, 137.52, 137.00, 132.38, 131.42, 128.67, 128.41, 126.45, 126.03, 116.73, 115.65, 113.09, 110.32, 97.17, 80.00, 66.80, 66.72, 47.19, 42.17; MS (ESI) m/z 459.10 [C₂₄H₁₉ClN₆O₂+H]⁺。

[0714] 实施例83: (4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(三氟甲基)苯基)(吗啉代)甲酮

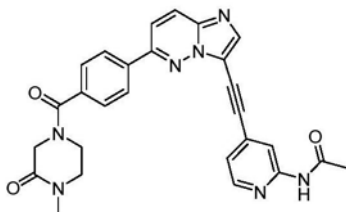
[0715]



[0716] 标题化合物是以与对于实施例76所述类似的方式从(4-(3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(三氟甲基)苯基)(吗啉代)甲酮(130mg, 0.26mmol)和4-乙炔基吡啶-2-胺(60mg, 0.39mmol)、Pd(PPh₃)₄(14.96mg, 0.013mmol)开始合成。通过快速柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: DCM/甲醇96:4)对反应粗产物进行纯化, 以获得作为黄色固体的(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-(三氟甲基)苯基)(吗啉代)甲酮(41.99mg, 0.085mmol, 32.9%, AUC HPLC 97.91%), mp: 258.5-258.9°C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.47 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.20-8.15 (m, 3H), 7.63 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.85 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 3H), 3.67-3.56 (m, 2H); 3.30-3.20 (m, 2H); ¹³C NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.69, 154.42, 144.96, 144.05, 137.87, 136.53, 136.35, 132.67, 130.94, 128.42, 127.93, 126.32, 125.66, 125.61, 119.16, 109.62, 109.55, 105.63, 66.61, 66.27, 47.53, 42.22; MS (ESI) m/z 493.10 [C₂₅H₁₉F₃N₆O₂+H]⁺。

[0717] 实施例84: N-(4-((6-(4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺

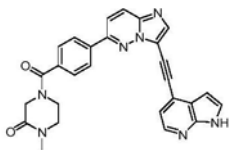
[0718]



[0719] 标题化合物是以与对于实施例76所述类似的方式从4-(4-(3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)-1-甲基哌嗪-2-酮(110mg, 0.24mmol)和N-(4-乙炔基吡啶-2-基)乙酰胺(49.50mg, 0.31mmol)开始合成。通过快速柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: DCM/甲醇95:5)对反应粗产物进行纯化, 以得到作为黄色固体的N-(4-(6-(4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺(56.64mg, 0.11mmol, 48%, AUC HPLC 98.85%), mp: 258.2-259.5°C. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ (ppm): 10.69 (s, 1H), 8.42-8.37 (m, 2H), 8.40-8.30 (m, 2H), 8.27 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 8.07 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.30 (dd, $J=5.0, 1.3\text{Hz}$, 1H), 4.30-3.50 (m, 4H), 3.40 (bs, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO) δ (ppm): 170.25, 168.69, 152.88, 151.89, 149.16, 140.19, 137.26, 136.32, 131.73, 128.49, 127.66, 127.03, 120.50, 118.73, 114.63, 111.97, 97.20, 81.11, 55.33, 34.11, 24.45; MS (ESI) m/z 494.20 $[\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3+\text{H}]^+$.

[0720] 实施例85: 4-(4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)-1-甲基哌嗪-2-酮

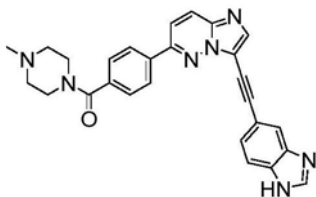
[0721]



[0722] 标题化合物是以与对于实施例76所述类似的方式从4-(4-(3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)-1-甲基哌嗪-2-酮(101mg, 0.22mmol)和4-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(40.5mg, 0.29mmol)开始合成。通过快速柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: DCM/甲醇92:8)对反应粗产物进行纯化, 以得到作为黄色固体的4-(4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)-1-甲基哌嗪-2-酮(72.6mg, 0.15mmol, 69%, AUC HPLC 99.85%), mp: 207.2-208.2°C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.03 (s, 1H), 8.34 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.20-8.15 (m, 3H), 8.12 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.31 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.45-3.60 (m, 4H), 3.46 (bs, 2H), 3.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (400MHz, DMSO) δ (ppm): 168.74, 164.74, 152.02, 148.84, 142.99, 139.80, 139.74, 137.32, 136.52, 128.39, 128.07, 127.70, 127.02, 121.04, 120.41, 118.62, 117.10, 112.52, 99.51, 96.48, 82.66, 34.11; MS (ESI) m/z 476.10 $[\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2+\text{H}]^+$.

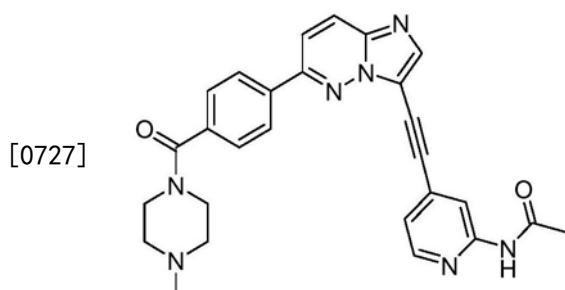
[0723] 实施例86: 4-(4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯甲酰基)-1-甲基哌嗪-2-酮

[0724]



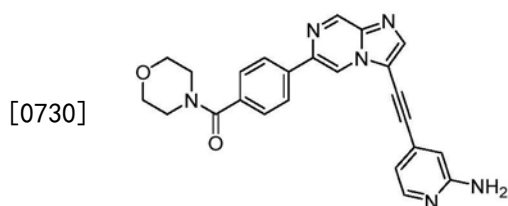
[0725] 将(4-(3-碘咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(500mg, 1.118mmol)、5-乙炔基-1H-苯并[d]咪唑(190mg, 1.342mmol)、CuI(32mg, 0.167mmol)、DIPEA(0.422mL, 2.36mmol)和Pd(PPh₃)₄(64mg, 0.0520mmol)在DMF(10mL)中的混合物在80℃下在氩气中加热4h。将反应混合物用水(25mL)稀释,用乙酸乙酯(50mL)萃取,并用盐水溶液洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CHCl₃/CH₃OH 90:10)对粗产物进行纯化,以得到作为黄色固体的(4-(3-((1H-苯并[d]咪唑并1-5-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(160mg, 29%, HPLC 95%)。¹H NMR(400MHz, DMSO d₆) ppm δ 12.70(s, 1H), 8.38(s, 2H), 8.23-8.21(m, 3H), 7.96(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.47(s, 1H), 3.64(s, 2H), 3.39-3.32(m, 3H), 2.36-2.29(m, 4H), 2.19(m, 3H); MS(ESI) m/z 462.5[C₂₇H₂₃N₇O+H]⁺。

[0726] 实施例87:N-(4-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺



[0728] 在惰性气氛中,向(4-(3-碘咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(200mg, 0.45mmol)在乙腈(6mL)中的溶液中添加N-(4-乙炔基吡啶-2-基)乙酰胺(94.5mg, 0.59mmol)、Pd(PPh₃)₄(26.6mg, 0.02mmol)、CuI(8.6mg, 0.05mmol)和3mL DIPEA。将反应混合物在70℃下加热2.5h,用水(10mL)稀释,并用二氯甲烷(20mL×3)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:DCM/甲醇 94:6)对残渣进行纯化,以得到作为黄色固体的N-(4-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺(122mg, 0.25mmol, 57%, AUC HPLC 99.49%), mp:216.8-217.9℃。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.44(s, 1H), 8.28(d, J=5.0Hz, 1H), 8.15-8.05(m, 4H), 7.96(s, 1H), 7.64-7.60(m, 3H), 7.22(dd, J=5.1, 1.3Hz, 1H), 3.85(bs, 2H), 3.52(bs, 2H), 2.60-2.30(m, 7H), 2.25(s, 3H); ¹³C NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 169.56, 168.79, 151.81, 151.61, 147.78, 139.80, 139.36, 137.58, 136.29, 133.02, 127.96, 127.39, 126.15, 121.26, 117.22, 115.44, 112.88, 96.87, 80.84, 46.01, 24.76; MS(ESI) m/z 480.2[C₂₇H₂₅N₇O₂+H]⁺。

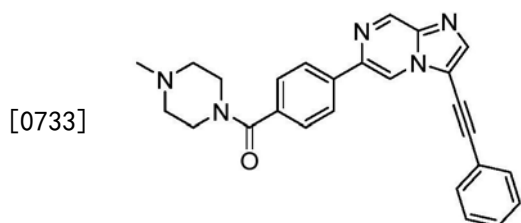
[0729] 实施例88:(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮



[0731] 向(4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(180mg, 0.41mmol)在

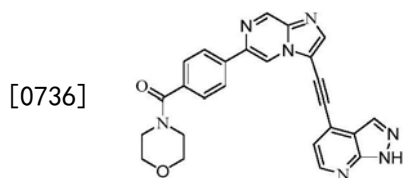
乙腈 (3mL) 中的溶液中添加4-乙炔基吡啶-2-胺 (95.9mg, 0.62mmol)、Pd (PPh₃)₄ (24.3mg, 0.021mmol)、CuI (7.8mg, 0.041mmol) 和DIPEA (1.5mL)。将反应混合物在氮气中在85℃下加热1.5h。将所得混合物用二氯甲烷 (50mL) 稀释, 通过硅藻土过滤, 并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法 (硅胶, 100%DCM至DCM/甲醇96:4) 对残渣进行纯化。将含有产物的流份在减压下浓缩。将残渣用DCM (50mL) 稀释, 并用饱和碳酸氢钠溶液 (2×5mL) 洗涤。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以获得作为浅黄色固体的 (4-(3-((2-氨基吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮 (93mg, 0.22mmol, 53.4%, AUC HPLC 99.46%), mp: 143.5-144.2℃。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.22 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.58 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.14 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 3H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.83 (dd, J=5.2; 1.2Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.00-3.40 (m, 8H); MS (ESI) m/z 425.10 [C₂₄H₂₀N₆O₂+H]⁺。

[0732] 实施例89: (4-甲基哌嗪-1-基) (4-(3-(苯基乙炔基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) 苯基) 甲酮



[0734] 向 (4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) 苯基) (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮 (100mg, 0.223mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (8mg, 0.011mmol) 和CuI (4.2mg, 0.022mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中添加苯基乙炔 (25μL, 0.223mmol) 和三乙胺 (1mL)。将反应混合物在室温下搅拌12h, 并在减压下浓缩。通过快速色谱法对残渣进行纯化, 以获得作为浅黄色固体的 (4-甲基哌嗪-1-基) (4-(3-(苯基乙炔基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) 苯基) 甲酮 (51mg, 56%, AUC HPLC 98.19%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.29 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.28-8.21 (m, 3H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 5H), 3.71-3.32 (m, 4H), 2.41-2.22 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)。¹³C NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 168.5, 142.5, 140.1, 139.8, 138.7, 136.8, 136.1, 131.4, 129.4, 128.7, 127.4, 126.3, 121.4, 115.5, 110.0, 100.2, 75.3, 54.2和45.5。MS (ESI): m/z 422 [C₂₆H₂₃N₅O+H]⁺。

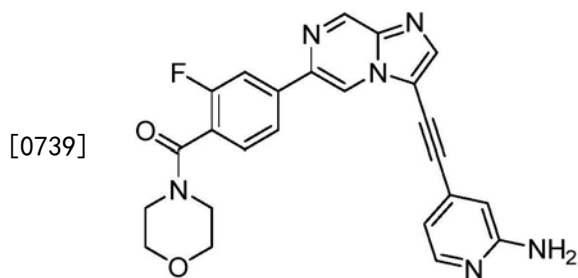
[0735] 实施例90: (4-(3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮



[0737] 向 (4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基) 苯基) (吗啉代) 甲酮 (180mg, 0.41mmol) 在乙腈 (3mL) 中的溶液中添加4-乙炔基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶 (88.04mg, 0.62mmol)、Pd (PPh₃)₄ (24.3mg, 0.021mmol)、CuI (7.8mg, 0.041mmol) 和DIPEA (1.5mL)。将反应混合物在80℃下在氮气中加热过夜, 然后用二氯甲烷 (50mL) 稀释, 通过硅藻土过滤, 并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法 (硅胶, 洗脱剂: DCM/甲醇96:4) 对残渣进行纯化, 以获得作为黄色固体的

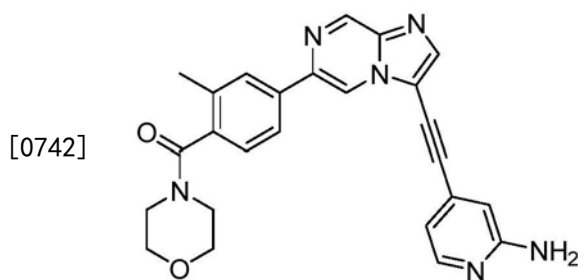
(4-(3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(77mg, 0.17mmol, 41.8%, AUC HPLC 98.87%), mp: 192.8-193.8°C. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.31 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.70 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.67 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.41 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H) 4.00-3.40 (m, 8H); MS (ESI) m/z 450.10 $[\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2+\text{H}]^+$.

[0738] 实施例91: (4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯基)(吗啉代)甲酮



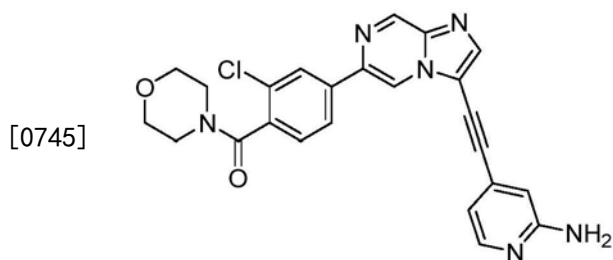
[0740] 向圆底烧瓶中装入(2-氟-4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(100mg, 0.221mmol)、4-乙炔基吡啶-2-胺(39mg, 0.332mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (20mg, 0.0287mmol)和CuI(4.2mg, 0.0221mmol), 随后添加DMF(1.0mL)和DIPEA(1.0mL)。将混合物在氩气中在90°C下加热2h。在真空中移除溶剂, 并通过柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: EtOAc/ CH_3OH 95:5), 随后通过制备型HPLC对粗残渣进行纯化, 以获得作为浅褐色固体的(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯基)(吗啉代)甲酮(42.9mg, 44%, AUC HPLC: 99.0%)。 ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.33 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 9.22 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 8.01 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.58 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.90 (dd, $J=5.5, 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.69 (bs, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.56 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 2H) 3.35-3.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z 443 $[\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_2+\text{H}]^+$.

[0741] 实施例92: (4-(3-(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯基)(吗啉代)甲酮



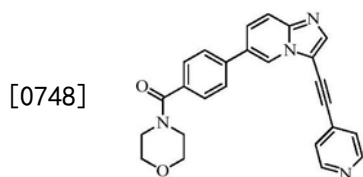
[0743] 标题化合物是以与对于实施例91所述类似的方式从(4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-甲基苯基)(吗啉代)甲酮和4-乙炔基吡啶-2-胺(40mg, 0.335mmol)开始合成。通过柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: EtOAc/ CH_3OH 95:5)对反应粗产物进行纯化, 以获得作为褐色固体的(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-氟苯基)(吗啉代)甲酮(70.2mg, 72%, AUC HPLC: 96.6%)。 ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.33 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 9.14 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.35 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.20 (bs, 2H), 7.01 (dd, $J=5.9, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); MS (ESI) m/z 439 $[\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}]^+$.

[0744] 实施例93: (4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-氯苯基)(吗啉代)甲酮



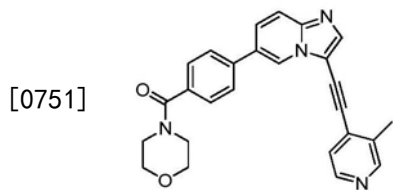
[0746] 标题化合物是以与对于实施例91所述类似的方式从(4-(3-溴咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-氯苯基)(吗啉代)甲酮(55mg, 0.13mmol)和4-乙炔基吡啶-2-胺(40.2mg, 0.26mmol)开始合成。将反应粗产物通过快速柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: DCM/甲醇96:4)进行纯化, 并用NaHCO₃ (2×5mL) 洗涤。将有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干燥, 以获得作为黄色固体的(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)-2-氯苯基)(吗啉代)甲酮(11.6mg, 0.025mmol, 19.4%, AUC HPLC 95.42%), mp: 119.8-121.1°C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.15 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.07 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.87 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.77 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 3H), 3.69-3.50 (m, 2H), 3.35-3.15 (m, 2H); MS (ESI) m/z 459.10 [C₂₄H₁₉ClN₆O₂+H]⁺。

[0747] 实施例94: 吗啉代(4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)甲酮



[0749] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-碘吡啶合成。通过快速柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: CHCl₃/CH₃OH 95:5)对粗产物进行纯化, 以获得作为淡黄色固体的吗啉代(4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)甲酮(40mg, 32.5%, AUC HPLC 97.33%)。m.p: 165-166°C; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.66 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.51 (d, J=7.9Hz, 3H), 7.42 (s, 2H), 3.74 (s, 8H); MS (ESI) m/z 409.06 [C₂₅H₂₀N₄O₂+H]⁺。

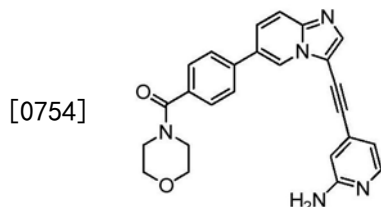
[0750] 实施例95: (4-(3-((3-甲基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮



[0752] 标题化合物是以与对于实施例32所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-溴-3-甲基吡啶合成。通过快速色谱法(硅胶, 洗脱剂:

CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5) 对粗产物进行纯化,以获得作为灰白色固体的 (4-(3-((3-甲基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(80mg,41.8%,LC-MS 97%,AUC HPLC 98.23%);m.p.:99-104°C;¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ (ppm):8.55-8.53 (m,3H),8.02 (s,1H),7.82 (d,J=5.7Hz,1H),7.71 (d,J=9.2Hz,2H),7.52 (d,J=7.9Hz,3H),7.31 (d,J=4.8Hz,1H),3.73-3.71 (m,8H),2.54 (s,3H);MS (ESI) m/z 423.04 [C₂₆H₂₂N₄O₂+H]⁺。

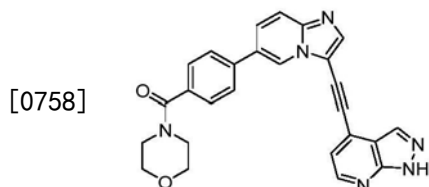
[0753] 实施例96: (4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮



[0755] 步骤1: 4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备: 标题化合物是以与对于实施例32所述类似的方法从 (4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-溴吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯合成。通过快速色谱法(硅胶,洗脱剂:CHCl₃/CH₃OH 95:5)对粗产物进行纯化,以获得作为固体的 4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯(90mg,57%,LC-MS 61%)。

[0756] 步骤2: (4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮的制备: 标题化合物是以与实施例31合成的步骤2中所述类似的方法从 4-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯合成。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10)对粗产物进行纯化,以获得作为固体的 (4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(50mg,51.5%,AUC HPLC 97.57%)。m.p.:133-138°C;¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ (ppm):8.46 (s,1H),8.12 (d,J=5.3Hz,1H),8.02 (s,1H),7.79 (d,J=9.3Hz,1H),7.61 (d,J=7.9Hz,2H),7.56-7.54 (m,3H),6.80 (s,1H),6.79 (s,1H),4.53 (s,2H),3.75-3.73 (m,8H);MS (ESI) m/z 424.11 [C₂₅H₂₁N₅O₂+H]⁺。

[0757] 实施例97: (4-(3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮

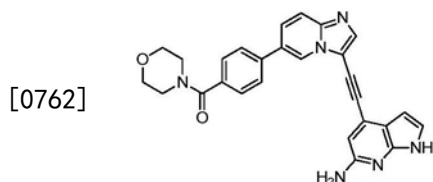


[0759] 步骤1: (4-(3-((1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮的制备: 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从 (4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶制备。通过快速色谱法(硅胶,洗脱剂:CHCl₃/CH₃OH 95:5)对粗产物进行纯化,以获得作为浅黄色固体的 (4-(3-((1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(470mg,97%,

LC-MS 85.3%) ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8.59 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H) , 8.54 (s, 1H) , 8.17 (s, 1H) , 8.16 (s, 1H) , 7.95 (bs, 1H) , 7.68-7.57 (m, 6H) , 7.34 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) , 6.84 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) , 5.68 (s, 2H) , 3.82-3.50 (m, 8H) , 3.76 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z 569.17 [$\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3+\text{H}$] $^+$ 。

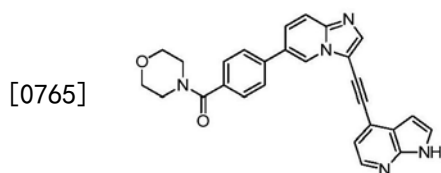
[0760] 步骤2: (4-(3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮的制备:标题化合物是通过与TFA一起在100℃下搅拌4h从(4-(3-((1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮合成。通过制备型HPLC对粗产物(200mg, LC-MS 78%)进行纯化,以获得作为淡黄色固体的(4-(3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(25mg, 9.6%, LC-MS 99%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 10.97 (bs, 1H) , 8.60 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H) , 8.57 (s, 1H) , 8.27 (s, 1H) , 8.13 (s, 1H) , 7.84 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H) , 7.70 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H) , 7.63-7.59 (m, 3H) , 7.33 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H) , 3.82-3.55 (m, 8H) ; MS (ESI) m/z 449.04 [$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$] $^+$ 。

[0761] 实施例98: (4-(3-((6-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮



[0763] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的程序从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-胺合成。通过制备型HPLC (C18, 洗脱剂: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ 0.1%) 对粗物质进行纯化,以获得作为褐色固体的(4-(3-((6-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(5mg, 12%, AUC HPLC 95%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8.57 (s, 2H) , 8.03 (s, 1H) , 7.79 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H) , 7.69 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.57 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 3H) , 7.07 (s, 1H) , 6.58-6.54 (m, 2H) , 4.39-4.30 (bs, 2H) , 4.01-3.30 (m, 8H) ; ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 169.85, 154.56, 147.41, 145.33, 139.73, 138.72, 135.13, 128.20, 127.32, 127.20, 126.36, 124.39, 122.69, 121.29, 118.65, 113.24, 109.04, 104.86, 100.74, 96.98, 81.26, 66.92; MS (ESI) m/z 463 [$\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$] $^+$ 。

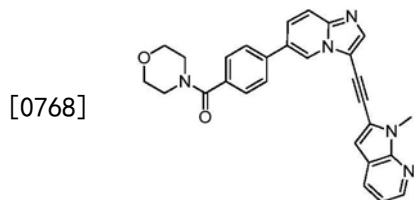
[0764] 实施例99: (4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮



[0766] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶合成。通过制备型HPLC (C18, 洗脱剂: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ 0.1%) 对反应粗产物进行纯化,以获得作为褐色固体的(4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(8.8mg, 22%, AUC HPLC 97%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 8.60 (s, 1H) , 8.34 (d, $J=$

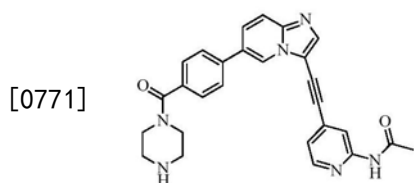
4.96Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.58 (q, J=3.6Hz, 3H), 7.43 (t, J=2.8Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 6.73-6.72 (m, 1H), 4.01-3.43 (m, 8H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.84, 148.44, 145.40, 142.99, 139.88, 138.71, 135.16, 128.22, 127.32, 127.26, 126.44, 125.73, 122.69, 122.38, 120.37, 118.30, 117.95, 109.00, 100.65, 96.85, 82.39, 66.92; MS (ESI) m/z 488 [$\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}$] $^+$ 。

[0767] 实施例100: (4-(3-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮



[0769] 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮和2-碘-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶合成。通过制备型HPLC (C18, 洗脱剂: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ 0.1%) 对残渣进行纯化, 以获得作为褐色固体的(4-(3-((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(6.9mg, AUC HPLC 95%)。 ^1H NMR (400MHz, CH_3OD) δ (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.87-7.77 (m, 4H), 7.59 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.17 (q, J=4.2Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.89-3.48 (m, 8H); MS (ESI) m/z 462 [$\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}$] $^+$ 。

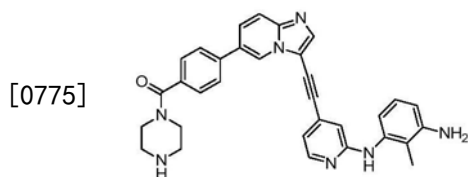
[0770] 实施例101: N-(4-((6-(4-(哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺



[0772] 步骤1: 4-(4-(3-((2-乙酰胺基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备: 标题化合物是以与对于实施例32所述类似的方法从4-(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯和N-(4-溴吡啶-2-基)乙酰胺合成。通过快速色谱法(硅胶, 洗脱剂: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:10) 对粗产物进行纯化, 以获得作为灰白色固体的4-(4-(3-((2-乙酰胺基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(220mg, LC-MS 40%)。

[0773] 步骤2: N-(4-((6-(4-(哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺的制备: 标题化合物是以与实施例45合成的步骤2中所述类似的方式从4-(4-(3-((2-乙酰胺基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯合成。通过制备型HPLC对粗产物进行纯化, 以获得作为黄色固体的N-(4-((6-(4-(哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺(30mg, AUC HPLC 96.5%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.45 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.90-7.13 (m, 4H), 7.53 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.40 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.57 (bs, 4H), 2.72 (bs, 4H), 2.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 465.22 [$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2+\text{H}$] $^+$ 。

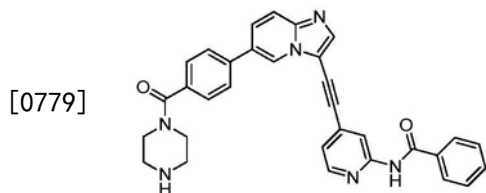
[0774] 实施例102: (4-(3-((2-(3-氨基-2-甲基苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮



[0776] 步骤1: 4-(4-(3-((2-(3-氨基-2-甲基苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备: 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方法从4-(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯和N-1-(4-碘吡啶-2-基)-2-甲基苯-1,3-二胺开始合成。向反应混合物中添加水(2×100mL)以诱导期望的产物沉淀, 将沉淀过滤以得到粗产物。将粗产物用正己烷洗涤并干燥, 以获得作为淡黄色固体的4-(4-(3-((2-(3-氨基-2-甲基苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(230mg, 78.8%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.42(s, 1H), 8.18(d, J=5.3Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.79(d, J=9.2Hz, 1H), 7.66-7.53(m, 5H), 7.06(t, J=7.9Hz, 1H), 6.80-6.78(m, 2H), 6.63(d, J=7.9Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 6.37(s, 1H), 3.77(bs, 4H), 3.48(bs, 6H), 2.09(s, 3H), 1.48(s, 9H); MS(ESI) m/z 628 [C₃₇H₃₇N₇O₃+H]⁺。

[0777] 步骤2: (4-(3-((2-(3-氨基-2-甲基苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮的制备: 标题化合物是以与对于实施例45的步骤2所述类似的方式从4-(4-(3-((2-(3-氨基-2-甲基苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯合成。通过制备型HPLC对粗产物进行纯化, 以获得作为淡黄色固体的(4-(3-((2-(3-氨基-2-甲基苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮(80mg, 41.4%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.43(s, 1H), 8.18(d, J=4.9Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.75(d, J=9.2Hz, 1H), 7.65-7.52(m, 5H), 7.06(t, J=7.9Hz, 1H), 6.81-6.78(m, 2H), 6.63(d, J=7.9Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 6.36(s, 1H), 3.76(bs, 4H), 3.48(bs, 2H), 2.96-2.88(m, 4H), 2.09(s, 3H); MS(ESI) m/z 528.24 [C₃₂H₂₉N₇O+H]⁺。

[0778] 实施例103: (N-(4-((6-(4-(哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)苯甲酰胺)



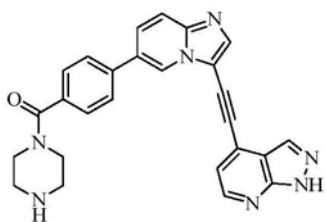
[0780] 步骤1: (4-(4-(3-((2-苯甲酰胺基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯)的制备: 标题化合物是以与对于实施例32所述类似的方式从4-(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯和N-(4-溴吡啶-2-基)苯甲酰胺制备。通过柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: CHCl₃/CH₃OH 98:2)对粗产物进行纯化, 以获得作为淡黄色固体的4-(4-(3-((2-苯甲酰胺基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]

吡啶-6-基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (300mg, 8.2%)。

[0781] 步骤2: (N-(4-((6-(4-(哌嗪-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) 吡啶-2-基) 苯甲酰胺) 的制备: 标题化合物是以与实施例45合成的步骤2中所述类似的方式从(4-(4-(3-((2-苯甲酰胺基吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯) 制备。通过制备型HPLC对粗产物进行纯化, 以获得作为淡黄色固体的N-(4-((6-(4-(哌嗪-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) 吡啶-2-基) 苯甲酰胺 (20mg, LC-MS 98%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.6 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.04 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.79 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.62-7.51 (m, 6H), 7.22 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.77-3.73 (bs, 2H), 3.5 (bs, 2H), 2.94 (bs, 4H); MS (ESI) m/z 527.18 [C₃₂H₂₆N₆O₂+H]⁺。

[0782] 实施例104: (4-(3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯基) (哌嗪-1-基) 甲酮

[0783]

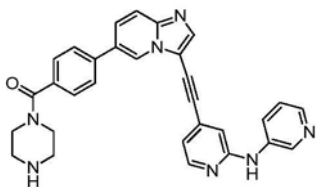


[0784] 步骤1: (4-(4-(3-((1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯) 的制备。标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方式从4-(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯和4-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶开始制备。将粗产物用正己烷洗涤并干燥, 以获得作为黄色固体的4-(4-(3-((1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (320mg, 58.9%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.95 (s, 1H), 8.65 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 4H), 7.59-7.54 (m, 3H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.25 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.3Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.6-3.35 (m, 8H), 1.41 (s, 9H); MS (ESI) m/z 668.3 [C₃₉H₃₇N₇O₄+H]⁺。

[0785] 步骤2: (N-(4-((6-(4-(哌嗪-1-羰基) 苯基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) 吡啶-2-基) 苯甲酰胺) 的制备: 标题化合物是以与实施例97合成的步骤2中类似的方式制备。通过制备型HPLC对粗产物 (180mg, LC-MS 58%) 进行纯化, 以获得作为淡黄色固体的(4-(3-((1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯基) (哌嗪-1-基) 甲酮 (30mg, 37.3%, LC-MS 97.7%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13.91 (bs, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.59 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92-7.84 (m, 4H), 7.55-7.50 (m, 3H), 3.56 (bs, 2H), 3.4 (bs, 2H), 2.71-2.67 (m, 4H); MS (ESI) m/z 446.4 [C₂₆H₂₁N₇O+H]⁺。

[0786] 实施例105: 哌嗪-1-基 (4-(3-((2-(吡啶-3-基氨基) 吡啶-4-基) 乙炔基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基) 苯基) 甲酮

[0787]

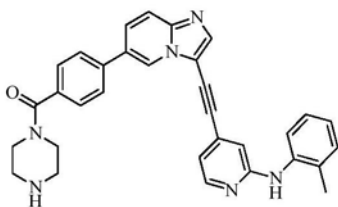


[0788] 步骤1: 4-(4-(3-((2-(吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备: 标题化合物是以与对于实施例32所述类似的方式从4-(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯和4-溴-N-(吡啶-3-基)吡啶-2-胺制备。通过快速柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3)对粗产物进行纯化, 以获得作为褐色固体的4-(4-(3-((2-(吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg, 14.7%)。

[0789] 步骤2: 哌嗪-1-基(4-(3-((2-(吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)甲酮的制备: 标题化合物是以与实施例45合成的步骤2中类似的方式从4-(4-(3-((2-(吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg, 0.33mmol)制备。通过制备型HPLC对粗产物进行纯化, 以获得作为浅黄色固体的哌嗪-1-基(4-(3-((2-(吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)甲酮(25mg, 15%, AUC HPLC 96.8%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9.40 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.25–8.13 (m, 4H), 7.93–7.82 (m, 4H), 7.6 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.32–7.29 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 3.64–3.4 (bs, 4H), 3.05 (bs, 4H); MS (ESI) m/z 500.1 $[\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}+\text{H}]^+$ 。

[0790] 实施例106: 哌嗪-1-基(4-(3-((2-(邻甲苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)甲酮

[0791]



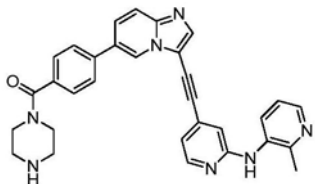
[0792] 步骤1: (4-(4-(3-((2-(邻甲苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯)的制备: 标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方式从4-(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯和4-碘-N-(邻甲苯基)吡啶-2-胺制备。通过快速柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2)对粗产物进行纯化, 以获得作为淡黄色固体的4-(4-(3-((2-(邻甲苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(190mg, 68.5%, LC-MS 90%)。

[0793] 步骤2: (哌嗪-1-基(4-(3-((2-(邻甲苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)甲酮)的制备: 标题化合物是以与实施例45的步骤2类似的方式从4-(4-(3-((2-(邻甲苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯制备。通过柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: MeOH/DCM 10:90)和通过制备型HPLC对粗产物进行纯化, 以获得作为淡黄色固体的哌嗪-1-基(4-(3-((2-(邻甲苯基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)甲酮(50mg, 33.3%, AUC HPLC 98%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (d, J =

9.2Hz, 1H), 7.65–7.53 (m, 5H), 7.44 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.29–7.23 (m, 2H), 7.15–7.13 (m, 1H), 6.84 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.8 (bs, 2H), 3.5 (bs, 2H), 2.94–2.84 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); MS (ESI) m/z 513.13 [C₃₂H₂₈N₆O+H]⁺。

[0794] 实施例107: N-(4-((6-(4-(哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0795]

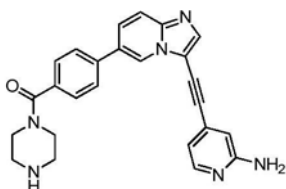


[0796] 步骤1: (4-(4-(3-((2-(2-甲基吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯)的制备: 标题化合物是以与对于实施例32所述类似的方式从4-(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯和4-溴-N-(2-甲基吡啶-3-基)吡啶-2-胺制备。通过柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: CHCl₃/CH₃OH 97:3)对粗产物进行纯化, 以获得作为黄色固体的4-(4-(3-((2-(2-甲基吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(160mg, 74.8%, LC-MS 68%)。

[0797] 步骤2: ((4-(3-((2-(2-甲基吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮)的制备: 标题化合物是以与实施例45的步骤2类似的方式从4-(4-(3-((2-(2-甲基吡啶-3-基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯制备。通过制备型HPLC对粗产物(140mg, LC-MS 70.7%)进行纯化, 以获得作为黄色固体的N-(4-((6-(4-(哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-2-基)乙酰胺(20mg, 15.9%, AUC HPLC 98.51%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.45 (s, 1H), 8.32 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.24 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.56–7.52 (m, 3H), 7.28–7.19 (m, 1H), 6.92 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.8 (bs, 2H), 3.48 (bs, 2H), 2.98–2.86 (m, 4H), 2.57 (s, 3H); MS (ESI) m/z 512.4 [C₃₁H₂₇N₇O-H]⁺。

[0798] 实施例108: (4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮

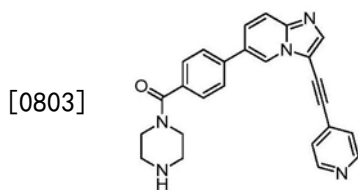
[0799]



[0800] 步骤1: (4-(4-(3-((2-(叔丁氧基羰基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯)的制备: 标题化合物是以与实施例32类似的方式从4-(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯和(4-溴吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。通过柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: CHCl₃/CH₃OH 97:3)对粗产物进行纯化, 以获得作为固体的4-(4-(3-((2-(叔丁氧基羰基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(210mg, 48%, LC-MS 55%)。

[0801] 步骤2: 4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基(哌嗪-1-基)甲酮的制备: 标题化合物是以与实施例45的步骤2类似的方式从4-(4-(3-((2-(叔丁氧基羰基氨基)吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯制备。通过制备型HPLC对粗产物(130mg, LC-MS 26%)进行纯化, 以获得作为黄色固体的4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基(哌嗪-1-基)甲酮(20mg, 14%, AUC HPLC 97%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.46 (s, 1H), 8.11 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 3H), 6.80 (d, J=4Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.50 (bs, 2H), 3.80 (bs, 2H), 3.48 (bs, 2H), 2.96-2.87 (m, 4H); MS (ESI) m/z 423.17 [C₂₅H₂₂N₆O+H]⁺。

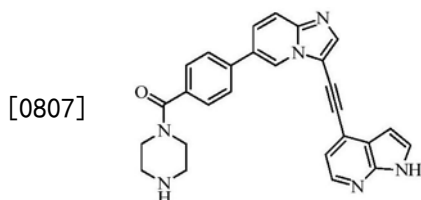
[0802] 实施例109: 哌嗪-1-基(4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)甲酮



[0804] 步骤1: 4-(4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备: 标题化合物是以与实施例1类似的方式从4-(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯和4-碘吡啶制备。通过快速色谱法(硅胶, 洗脱剂: CHCl₃/CH₃OH 90:10)对粗产物进行纯化, 获得作为固体的4-(4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(80mg, 68%, LC-MS 93%)。

[0805] 步骤2: 哌嗪-1-基(4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)甲酮的制备: 标题化合物是以与实施例45合成的步骤2中所述类似的方式从4-(4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯制备。通过快速柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10)对粗产物进行纯化, 以获得作为浅褐色固体的哌嗪-1-基(4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)甲酮(30mg, 46.8%, AUC HPLC 97.88%); m.p.: 125-130°C。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.60 (d, J=4.4Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.50 (d, J=7.9Hz, 3H), 7.42 (d, J=4.8Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.88 (s, 4H); MS (ESI) m/z 408.25 [C₂₅H₂₁N₅O+H]⁺。

[0806] 实施例110: 4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基(哌嗪-1-基)甲酮

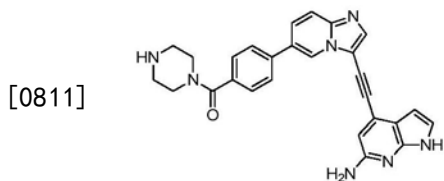


[0808] 步骤1: 4-((6-(4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯的制备: 标题化合物是以与对于实施例32所述类似的方式从4-(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔

丁酯和4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯制备。通过快速色谱法(硅胶,洗脱剂:CHCl₃/CH₃OH 90:10)对粗产物进行纯化,以获得作为淡黄色固体的4-((6-(4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(350mg,51%,LC-MS 91.6%)。

[0809] 步骤2:4-((6-(4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-羰基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯的制备:标题化合物是以与实施例45合成的步骤2类似的方式从4-(4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯制备。将反应混合物浓缩,并用NaHCO₃碱化,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水溶液洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩,以获得粗产物。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CHCl₃/CH₃OH 90:10)和通过制备型HPLC对粗产物进行纯化,以获得作为淡黄色固体的(4-(3-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮(70mg,29%,AUC HPLC 98.53%);m.p.:242-245℃;¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):11.94(s,1H),8.82(s,1H),8.27(d,J=4.8Hz,2H),8.20(s,1H),7.90-7.82(m,4H),7.64(s,1H),7.53(d,J=8.4Hz,2H),7.38(d,J=4.8Hz,1H),6.71(s,1H),3.75(bs,4H),2.67(bs,4H);MS (ESI) m/z 447.08[C₂₇H₂₂N₆O+H]⁺。

[0810] 实施例111:4-(3-((6-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮

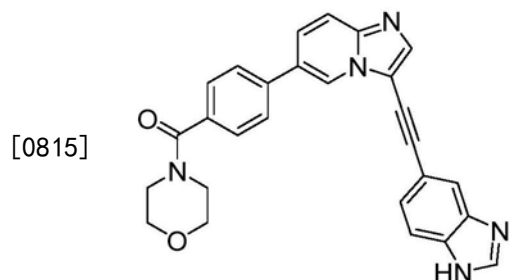


[0812] 步骤1:4-(4-(3-((6-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备:标题化合物是以与实施例1类似的方式从4-(4-(3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯和4-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-胺制备。通过制备型HPLC(C18,洗脱剂:CH₃CN/H₂O/HCOOH 0.1%)对粗产物进行纯化,以获得作为褐色固体的4-(4-(3-((6-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(16mg,25%,AUC HPLC 99%)。¹H NMR (400MHz,CH₃OD) δ(ppm):8.74(s,1H),8.03(s,1H),7.91-7.60(m,4H),7.61(d,J=8.2Hz,2H),7.07(d,J=3.4Hz,1H),6.63(s,1H),6.45(d,J=3.5Hz,1H),4.54(s,1H),3.81-3.51(m,8H),1.47(s,9H);MS (ESI) m/z 562[C₃₂H₃₁N₇O₂+H]⁺。

[0813] 步骤2:(4-(3-((6-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮的制备:标题化合物是以与实施例45的步骤2类似的方式从4-(4-(3-((6-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯制备。通过制备型HPLC(C18,洗脱剂:CH₃CN/H₂O/HCOOH 0.1%)对反应混合物进行纯化,以获得作为褐色固体的(4-(3-((6-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(哌嗪-1-基)甲酮(14mg,100%,AUC HPLC 99%)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):11.26(s,1H),8.84(s,1H),8.77(s,1H),7.94-7.83(m,4H),7.64(d,J=8.2Hz,2H),7.11(s,1H),6.58(s,1H),6.47(s,1H),4.20-3.11(m,8H);¹³C NMR (100MHz,DMSO-d₆) δ(ppm):168.72,137.65,134.41,128.03,127.01,122.88,

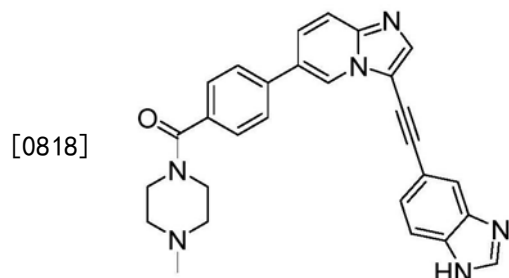
117.51, 111.23, 103.95, 42.59; MS (ESI) m/z 462 $[C_{27}H_{23}N_7O_2+H]^+$ 。

[0814] 实施例112: (4-(3-((1H-苯并[d]咪唑并1-5-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮



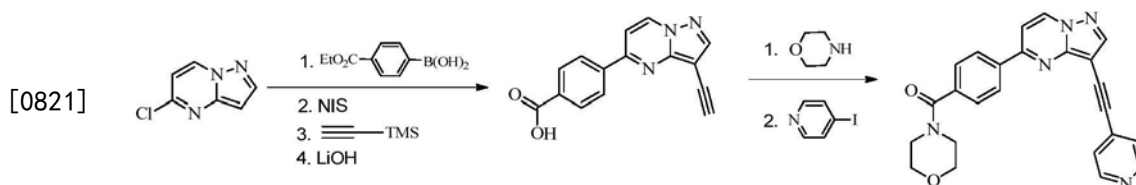
[0816] 在氩气中,向(4-(3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(500mg, 1.15mmol)和二异丙基乙胺(0.62mL, 3.46mmol)在DMF(15mL)中的溶液中相继添加Pd(PPh₃)₄(66.6mg, 0.0mmol)、PPh₃(14.9mg, 0.057mmol)、CuI(32.8mg, 0.173mmol)和5-乙炔基-1H-苯并[d]咪唑(196mg, 1.38mmol),将反应混合物在80℃下加热10h。将反应混合物倾倒至冰水中,用乙酸乙酯萃取。将有机层依次用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC对残渣进行纯化,以获得作为灰白色固体的(4-(3-((1H-苯并[d]咪唑并1-5-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(300mg, 58.8%, HPLC 98%)。¹H NMR(400MHz, (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.68 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05-7.84 (m, 4H), 7.82-7.49 (m, 6H), 3.62-3.28 (m, 8H); MS (ESI) m/z : 448.08 $[C_{27}H_{21}N_5O_2+H]^+$ 。

[0817] 实施例113: (4-(3-((1H-苯并[d]咪唑并1-5-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮



[0819] 向(4-(3-碘-3aH-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(800mg, 1.79mmol)和二异丙基乙胺(0.64mL, 3.58mmol)在DMF(15mL)中的溶液中相继添加Pd(PPh₃)₄(103mg, 0.0896mmol)、PPh₃(23.4mg, 0.0896mmol)、CuI(51mg, 0.268mmol)和5-乙炔基-1H-苯并[d]咪唑(254mg, 1.79mmol)。将反应混合物在80℃下在氩气中加热10h,并倾倒至冰水中,用乙酸乙酯萃取。将有机层依次用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC对残渣进行纯化,以获得作为浅黄色固体的(4-(3-((1H-苯并[d]咪唑并1-5-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(220mg, 26.6%, HPLC 98%)。¹H NMR(400MHz, (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (d, J=14Hz, 2H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.42-3.39 (m, 4H), 2.37-2.32 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 461.45 $[C_{28}H_{24}N_6O+H]^+$ 。

[0820] 实施例114: 吗啉代(4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)甲酮



[0822] 步骤1:4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸乙酯的制备:将4-(乙氧基羰基)苯基硼酸(6.08g,31.37mmol)、 K_3PO_4 (11g,52.28mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.4g)和5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶(4g,26.14mmol)在1,4-二噁烷(250mL)和 H_2O (50mL)的混合物中的混合物在室温下搅拌。将反应混合物在氩气中回流过夜,并将反应混合物用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层用无水 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩,以得到粗产物,通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:石油醚/EtOAc 50:50)对粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸乙酯(3.6g,52%,LC-MS 95%)。

[0823] 步骤2:4-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸乙酯的制备:在0℃至室温下,向4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸乙酯1(3.6g,13.48mmol)在ACN(60mL)中的溶液中添加NIS(3.6g,16.17mmol),并在相同温度下搅拌3h。将反应混合物用水(100mL)稀释并过滤。将滤液用水洗涤,以获得作为黄色固体的4-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸乙酯(4.6g,88%,LC-MS 99%)。

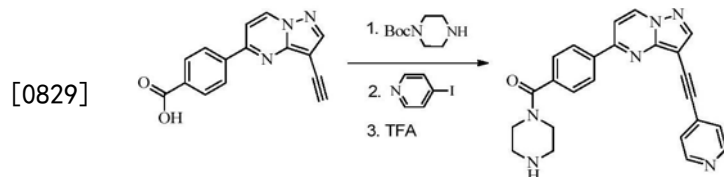
[0824] 步骤3:4-(3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸乙酯的制备:将4-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸乙酯(4.6g,11.7mmol)、乙炔基三甲基硅烷(1.37g,14.04mmol)、CuI(725mg,3.81mmol)和DIPEA(2.26g,17.5mmol)的混合物在氩气中搅拌30min,然后添加 $Pd(PPh_3)_4$ 。将反应混合物在80℃下加热4h,用水(100mL)稀释。将沉淀通过过滤分离并通过快速色谱法(硅胶,洗脱剂:石油醚/EtOAc 50:50)进行纯化,以获得作为黄色固体的4-(3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸乙酯(3.6g,85%,LC-MS 95%)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):8.25-8.23(m,5H),7.38(d, J =7.6Hz,2H),4.4(q,2H),1.43(t, J =7.6Hz,3H),0.31(s,9H);MS(ESI) m/z 364[M+1] $^+$ 。

[0825] 步骤4:4-(3-乙炔基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸的制备:向4-(3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸乙酯(1.8g,4.95mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加在水(3mL)和MeOH(5mL)中的LiOH(0.62g,14.87mmol),并在室温下搅拌4h。将反应混合物在减压下浓缩,以获得作为浅褐色固体的4-(3-乙炔基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸(1.2g,92%)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):13.20(s,1H),9.32(d, J =6.8Hz,1H),8.45(m,3H),8.12(s,2H),7.83(d, J =7.6Hz,1H),4.32(s,1H);MS(ESI) m/z 264[M+1]。

[0826] 步骤5:4-(3-乙炔基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基(吗啉代)甲酮的制备:向4-(3-乙炔基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸(0.6g,2.28mmol)在DMF(6mL)中的溶液中添加NMM(0.46g,4.56mmol),随后添加HATU(1.3g,3.42mmol),并将混合物在室温下搅拌30min,然后添加吗啉(0.23g,2.73mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水溶液洗涤。将有机层用无水 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂: $CHCl_3/CH_3OH$ 96.5:3.5)对残渣进行纯化,以获得作为黄色固体的4-(3-乙炔基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基(吗啉代)甲酮(0.45g,51%)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):8.72(d, J =7.2Hz,1H),8.25-8.22(m,3H),7.55(d, J =8.0Hz,2H),7.41(d, J =7.6Hz,1H),3.60(s,6H), δ 3.55(s,1H),3.50(s,2H);MS(ESI) m/z 333[M+1]。

[0827] 步骤6:吗啉代(4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)甲酮的制备:标题化合物是以与对于实施例1所述类似的方式从(4-(3-乙炔基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-碘吡啶合成。通过快速色谱法对粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的吗啉代(4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)甲酮(80mg,44%,AUC HPLC 96.38%);m.p.:206-209℃。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ (ppm):8.75(d,J=7.2Hz,1H),8.62(d,J=5.6Hz,2H),8.34(s,1H),8.26(d,J=8.0Hz,2H),7.60(d,J=8.4Hz,2H),7.47-7.40(m,3H),3.82-3.65(m,8H);MS(ESI)m/z 410.07[C₂₄H₁₉N₅O₂+H]⁺。

[0828] 实施例115:哌嗪-1-基(4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)甲酮

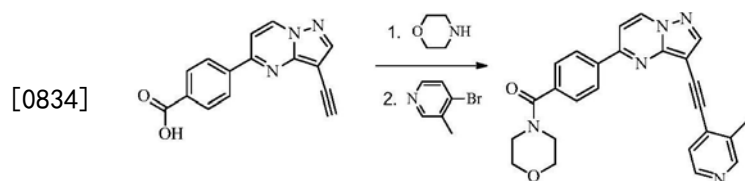


[0830] 步骤1:4-(4-(3-乙炔基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备:在室温下,向4-(3-乙炔基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸(0.3g,1.14mmol)在DMF(6mL)中的溶液中添加NMM(0.23g,2.28mmol),随后添加HATU(0.65g,1.71mmol),并搅拌30min,然后添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.25g,1.36mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CHCl₃/CH₃OH 96.5:3.5)对粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的4-(4-(3-乙炔基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.3g,61%)。

[0831] 步骤2:4-(4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备:标题化合物是以与实施例1类似的方式从4-(4-(3-乙炔基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯和4-碘吡啶合成。通过快速色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 10:90)对粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的4-(4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,57%)。

[0832] 步骤3:哌嗪-1-基(4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)甲酮的制备:标题化合物是以与实施例45的步骤2类似的方式从4-(4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯合成。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10)对粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的哌嗪-1-基(4-(3-(吡啶-4-基乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)甲酮(60mg,44%,AUC HPLC 98.4%)。m.p.:120-136℃。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ (ppm):8.74(d,J=7.6Hz,1H),8.62(d,J=5.2Hz,2H),8.33(s,1H),8.25(d,J=7.6Hz,2H),7.59(d,J=8.0Hz,2H),7.46-7.40(m,3H),3.80(bs,2H),3.44(bs,2H),2.86(bs,2H);MS(ESI)m/z 409.06[C₂₄H₂₀N₆O+H]⁺。

[0833] 实施例116:(4-(3-((3-甲基吡啶-4-基)乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)(吗啉代)甲酮

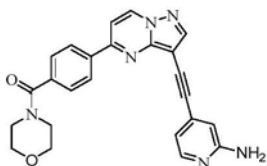


[0835] 步骤1: (4-(3-乙炔基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)(吗啉代)甲酮的制备:在室温下,向4-(3-乙炔基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯甲酸(0.6g, 2.28mmol)在DMF(6mL)中的溶液中添加NMM(0.46g, 4.56mmol),随后添加HATU(1.3g, 3.42mmol),并搅拌30min,然后添加吗啉(0.23g, 2.73mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,用EtOAc稀释,并依次用水和盐水溶液洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩,以得到粗产物,通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:CHCl₃/CH₃OH 96.5:3.5)对粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的(4-(3-乙炔基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)(吗啉代)甲酮(0.45g, 51%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.70(d, J=7.2, 1H), 8.25-8.22(m, 3H), 7.55(d, J=8.0, 2H), 7.40(d, J=7.6, 1H), 3.55(s, 1H), 3.60-4.00(m, 6H), 3.50(bs, 2H); MS(ESI) m/z 333[C₁₉H₁₆N₄O₂+H]⁺。

[0836] 步骤2: (4-(3-((3-甲基吡啶-4-基)乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)(吗啉代)甲酮的制备:标题化合物是以与实施例32类似的方式从(4-(3-乙炔基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)(吗啉代)甲酮和4-溴-3-甲基吡啶合成。通过快速色谱法(硅胶,洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10)对粗产物进行纯化,以获得作为黄色固体的(4-(3-((3-甲基吡啶-4-基)乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)(吗啉代)甲酮(35mg, 16%, AUC HPLC 98.63%)。m.p.: 233-236°C。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.75(d, J=7.2Hz, 1H), 8.52(s, 2H), 8.42(s, 1H), 8.21-8.4(m, 3H), 7.60(d, J=7.6Hz, 2H), 7.41(d, J=6.8Hz, 1H), 3.8-3.40(m, 8H), 2.58(s, 3H); MS(ESI) m/z 409.06[C₂₄H₂₀N₆O+H]⁺。

[0837] 实施例117: (4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)(吗啉代)甲酮

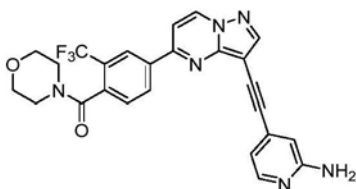
[0838]



[0839] 向(4-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)(吗啉代)甲酮(150mg, 0.35mmol)在无水乙腈(6mL)中的溶液中添加4-乙炔基吡啶-2-胺(71.13mg, 0.46mmol)、Pd(PPh₃)₄(20.22mg, 0.018mmol)、CuI(6.67mg, 0.035mmol)和3mL DIPEA。将反应混合物在75°C下在氮气中加热过夜,用DCM(100mL)稀释,通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:DCM/甲醇96:4)对残渣进行纯化,以获得作为黄色固体的(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)(吗啉代)甲酮(59.38mg, 0.14mmol, 40%, AUC HPLC 97.07%); mp: 129.8-130.6°C。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.74(d, J=7.3Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.25(d, J=8.2Hz, 2H), 8.06(d, J=5.2Hz, 1H), 7.59(d, J=8.2Hz, 2H), 7.40(d, J=7.3Hz, 1H), 6.84(d, J=5.2Hz, 1H), 6.71(s, 1H), 4.55(bs, 2H), 4.00-3.30(m, 8H); ¹³C NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 169.61, 158.25, 156.56, 148.67, 148.25, 147.88, 137.84, 137.70, 136.05, 133.29, 127.88, 116.08, 110.27, 106.45, 93.81, 91.43, 83.35, 66.88; MS(ESI) m/z 425.20[C₂₄H₂₀N₆O₂+H]⁺。

[0840] 实施例118: (4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮

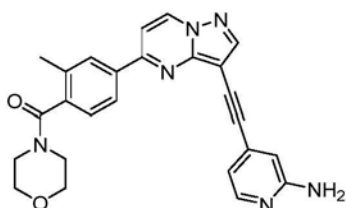
[0841]



[0842] 向(4-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2-(三氟甲基)苯基)(吗啉代)甲酮(180mg, 0.36mmol)在无水乙腈(3mL)中的溶液中添加4-乙炔基吡啶-2-胺(83.5mg, 0.54mmol)、Pd(PPh₃)₄(20.80mg, 0.018mmol)、CuI(6.86mg, 0.036mmol)和1.5mL DIPEA。将反应混合物在85℃下在氮气中加热1.5h,然后用100mL DCM稀释,通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:DCM/甲醇96:4)对残渣进行纯化,以得到作为黄橙色固体的(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2-氯苯基)(吗啉代)甲酮(141.2mg, 0.29mmol, 79.7%, AUC HPLC 99.33%); mp: 247.8-248.3℃。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.79 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.55 (bs, 2H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 3H), 3.69-3.50 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 2H); MS (ESI) m/z 493.10 [C₂₅H₁₉F₃N₆O₂+H]⁺。

[0843] 实施例119: (4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2-甲基苯基)(吗啉代)甲酮

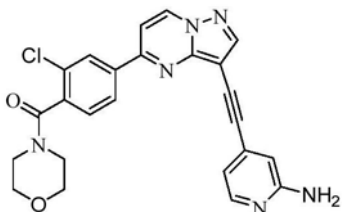
[0844]



[0845] 向(4-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2-甲基苯基)(吗啉代)甲酮(100mg, 0.223mmol)、4-乙炔基吡啶-2-胺盐酸盐(42mg, 0.268mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(20mg, 0.0290mmol)、CuI(4mg, 0.0223mmol)在DMF和THF的混合物(1:3, 2.0mL)中的溶液中添加Et₃N(2.0mL)。将所得混合物在室温下搅拌12h。在真空中移除溶剂,并通过快速柱色谱法(洗脱剂:EtOAc/CH₃OH 85:15),随后通过制备型HPLC对残渣进行纯化,以获得作为黄色固体的(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2-甲基苯基)(吗啉代)甲酮(29.9mg, 31%, AUC HPLC 99.2%)。 ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.17-8.11 (m, 1H), 7.94 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.64-6.56 (m, 2H), 6.11 (s, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ 168.0, 159.8, 156.5, 148.1, 147.8, 138.5, 137.4, 136.2, 134.8, 131.3, 129.2, 126.6, 125.1, 113.1, 109.0, 107.1, 91.8, 91.1, 83.2, 66.2, 46.7, 18.7; MS (ESI) m/z 439 [C₂₅H₂₂N₆O₂+H]⁺。

[0846] 实施例120: (4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2-氯苯基)(吗啉代)甲酮

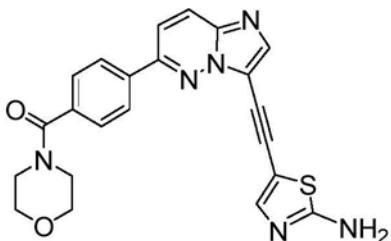
[0847]



[0848] 向(2-氯-4-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)(吗啉代)甲酮(180mg, 0.38mmol)在无水乙腈(3mL)中的溶液中添加4-乙炔基吡啶-2-胺(89mg, 0.58mmol)、Pd(PPh₃)₄(21.96mg, 0.019mmol)、CuI(7.24mg, 0.038mmol)和1.5mL DIPEA。将反应混合物在氮气中在85℃下加热1.5h。将反应混合物用100mL DCM稀释,通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,洗脱剂:DCM/甲醇96:4)对残渣进行纯化,以得到作为黄色固体的(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2-氯苯基)(吗啉代)甲酮(159.4mg, 0.35mmol, 91%, AUC HPLC 99.53%); mp: 218.5-219.6℃。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.77(d, J=7.4Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.29(d, J=1.2Hz, 1H), 8.14(dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 8.10(d, J=5.2Hz, 1H), 7.50(d, J=8.0Hz, 1H), 7.37(d, J=7.4Hz, 1H), 6.86(d, J=5.2Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 4.52(s, 2H), 4.00-3.85(m, 1H), 3.84-3.80(m, 3H), 3.79-3.55(m, 2H), 3.45-3.15(m, 2H); ¹³C NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 166.28, 158.32, 155.15, 148.45, 148.17, 138.79, 137.51, 136.24, 133.03, 131.47, 128.77, 128.56, 126.35, 116.11, 110.19, 106.20, 94.16, 91.64, 82.90, 66.79, 66.73, 47.17, 42.17; MS(ESI) m/z 459.10[C₂₄H₁₉ClN₆O₂+H]⁺。

[0849] 实施例121: (4-(3-((2-氨基噻唑-5-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮

[0850]

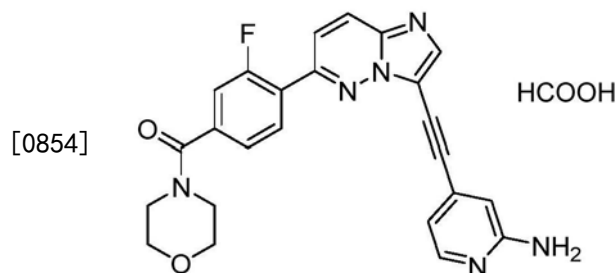


[0851] 步骤1: 5-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备。向(4-(3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(300mg, 0.691mmol)在DMF(10mL)中的溶液中相继添加Pd(PPh₃)₄(40mg, 0.03mmol)、CuI(19.6mg, 0.11mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.23mL, 1.38mmol)和5-乙炔基噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(185mg, 0.82mmol)。将反应混合物在80℃下在氩气中加热5h,通过硅藻土过滤,并将滤液在减压下浓缩。通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:二氯甲烷/MeOH 9:1)对残渣进行纯化,以获得5-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(300mg)。¹H NMR(400MHz, (DMSO-d₆) δ(ppm): 11.94(s, 1H), 8.35(d, J=9.2Hz, 1H), 8.23-8.00(m, 3H), 7.96(d, J=12.8Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.62(d, J=8.0Hz, 2H), 3.63-3.60(bs, 8H), 1.52(s, 9H)。MS(ESI) m/z: 531.60[C₂₇H₂₆N₆O₄S+H]⁺。

[0852] 步骤2: (4-(3-((2-氨基噻唑-5-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮的制备。将5-((6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)乙炔基)噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.56mmol)在三氟乙酸(3mL)和二氯甲烷(10mL)的混合物

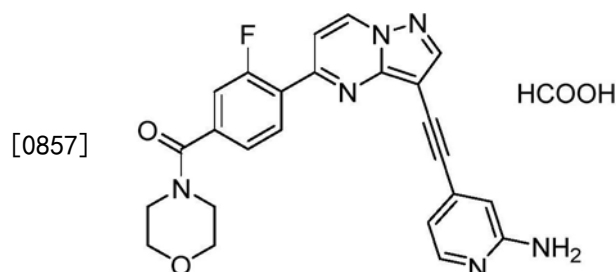
中的溶液在室温下搅拌3h。将反应混合物在减压下浓缩,并将残渣用饱和NaHCO₃水溶液碱化,用在二氯甲烷中的10%甲醇溶液萃取。将有机层用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备型HPLC对残渣进行纯化,以获得作为黄色固体的(4-(3-((2-氨基噻唑-5-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(60mg,25%,AUC HPLC 98.69%)。mp:245-254℃;¹H NMR (400MHz, (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.33 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.18-8.17 (m, 3H), 7.97 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.62-7.61 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 3.64-3.62 (m, 8H); MS (ESI) m/z: 431.11 [C₂₂H₁₈N₆O₂S+H]⁺。

[0853] 实施例122: (4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-氟苯基)(吗啉代)甲酮甲酸盐



[0855] (3-氟-4-(3-碘咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)苯基)(吗啉代)甲酮(92mg, 0.203mmol)、4-乙炔基吡啶-2-胺(36mg, 0.305mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(19mg, 0.0264mmol)、CuI(4mg, 0.0203mmol)在DMF(1.0mL)和(1.0mL)的混合物中的溶液。将混合物用氩气包覆,并在90℃下加热2h。在真空中移除溶剂,并通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:EtOAc/CH₃OH 90:10)和制备型HPLC对粗残渣进行纯化,以获得作为绿褐色固体的(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-3-氟苯基)(吗啉代)甲酮甲酸盐(40.0mg, 40%, AUC HPLC: 97.2%)。mp:78.2-79.4℃;¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (d, J=9.5Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00-7.93 (m, 2H), 7.75 (dd, J=9.4, 2.1Hz, 1H), 7.54 (dd, J=10.9, 1.5Hz, 1H), 7.47 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 6.64 (d, J=4.9Hz, 2H), 6.33 (s, 2H), 3.71-3.62 (m, 4H), 3.62-3.52 (m, 4H); ¹³C NMR (150MHz, DMSO-d₆) δ 167.00, 163.06, 160.36, 159.40, 158.69, 149.05, 147.57, 139.76, 138.97, 131.27, 130.48, 126.22, 124.29, 123.72, 115.46, 112.80, 111.70, 109.41, 96.90, 79.05, 66.01, 47.62, 42.06; MS (ESI) m/z 443 [C₂₄H₁₉FN₆O₂+H]⁺。

[0856] 实施例123: (4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-3-氟苯基)(吗啉代)甲酮甲酸盐



[0858] 将(3-氟-4-(3-碘吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)苯基)(吗啉代)甲酮(89mg, 0.197mmol)、4-乙炔基吡啶-2-胺(35mg, 0.295mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(20mg, 0.0256mmol)、CuI(4mg, 0.0197mmol)在DMF(1.0mL)和DIPEA(1.0mL)的混合物中的溶液在90℃下加热2h。在真空中移除溶剂,并通过柱色谱法(硅胶,洗脱剂:EtOAc/CH₃OH 95:5)和通过制备型HPLC对粗

残渣进行纯化,以获得作为褐色固体的(4-(3-((2-氨基吡啶-4-基)乙炔基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-3-氟苯基)(吗啉代)甲酮甲酸盐(54.8mg,57%,AUC HPLC:98.0%)(mp:57.6-58.9℃);¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ9.33(d,J=7.3Hz,1H),8.62(s,1H),8.17-8.10(m,2H),7.93(d,J=5.5Hz,1H),7.59(dd,J=7.4,1.8Hz,1H),7.52(d,J=11.2Hz,1H),7.46(d,J=7.8Hz,1H),6.69-6.62(m,2H),6.50(s,2H),3.74-3.62(m,4H),3.62-3.53(m,4H);¹³C NMR(150MHz,DMSO-d₆) δ166.98,163.06,160.80,159.13,158.55,153.76,148.19,145.75,139.95,137.31,132.55,131.33,125.69,123.66,115.54,113.11,110.36,110.05,91.98,91.00,66.01,47.56,42.06;MS(ESI)m/z 443[C₂₄H₁₉FN₆O₂+H]⁺。

[0859] 以下实施例用以说明本发明,而不限其范围。

[0860] 等效物和范围

[0861] 在权利要求书中,除非有相反指示或从上下文显而易见,否则冠词例如“一种(a,an)”和“所述”可以指一种或一种以上。除非有相反指示或从上下文显而易见,否则如果一个、一个以上或全部的群组成员存在于、用于给定产物或方法中或以其它方式与给定产物或方法相关,那么认为符合一个或多个群组成员之间包括“或”的权利要求或描述。本发明包括其中正好一个群组成员存在于、用于给定产物或方法中或以其它方式与给定产物或方法相关的实施方案。本发明包括一个以上或全部的群组成员存在于、用于给定产物或方法中或以其它方式与给定产物或方法相关的实施方案。

[0862] 此外,本发明涵盖其中一个或一个以上限制、要素、条款和描述性术语从一项或一项以上所列权利要求引入另一项权利要求中的所有变化、组合和变换。举例来说,任何从属于另一项权利要求的权利要求都可进行修改,以包括一个或一个以上在任何其它从属于同一基础权利要求的权利要求中发现的限制。在例如以马库什群组格式(Markush group format)将要素呈现为清单的情况下,也公开所述要素的每个子群,并且任何要素都可从所述群组中移除。应了解,一般来说,在提及本发明或本发明的方面包含特定要素和/或特征的情况下,本发明的某些实施方案或本发明的方面由此类要素和/或特征组成,或者基本上由此类要素和/或特征组成。为简单起见,本文中未以这些词语(in haec verba)明确阐述那些实施方案。还应注意,术语“包含”和“含有”意欲为开放性的且允许包括其它要素或步骤。在给出范围的情况下,包括端点。此外,除非另外指示或从上下文和所属领域的技术人员的理解显而易见,则表示为范围的值在本发明的不同实施方案中可采用所述范围内的任何具体值或子范围,除非上下文另外清楚规定,否则达到此范围下限的个位数的十分之一的程度。

[0863] 本申请涉及各个授权的专利、公开的专利申请、期刊论文以及其它出版物,所有这些都通过引用并入本文。如果在任何并入的参考文献与本说明书之间有冲突,则以本说明书为准。另外,先前技术内的本发明的任何特定实施方案都可明确地排除在任一项或一项以上权利要求之外。因为认为这些实施方案为所属领域的技术人员已知,所以即使本文中未明确阐述排除在外,也可将其排除在外。本发明的任何特定实施方案都可出于任何原因而排除在任一项权利要求之外,而不管是否与先前技术的存在相关。

[0864] 本领域技术人员仅使用常规实验即可识别或能够确定本文所述的具体实施方案的许多等效物。本文所述的本发明的实施方案的范围并不意欲限制到上文描述,而是如所附权利要求书中所述的。本领域普通技术人员应理解,可对此描述作出各种改变和修改,而

不背离如下文权利要求所定义的本发明的精神或范围。

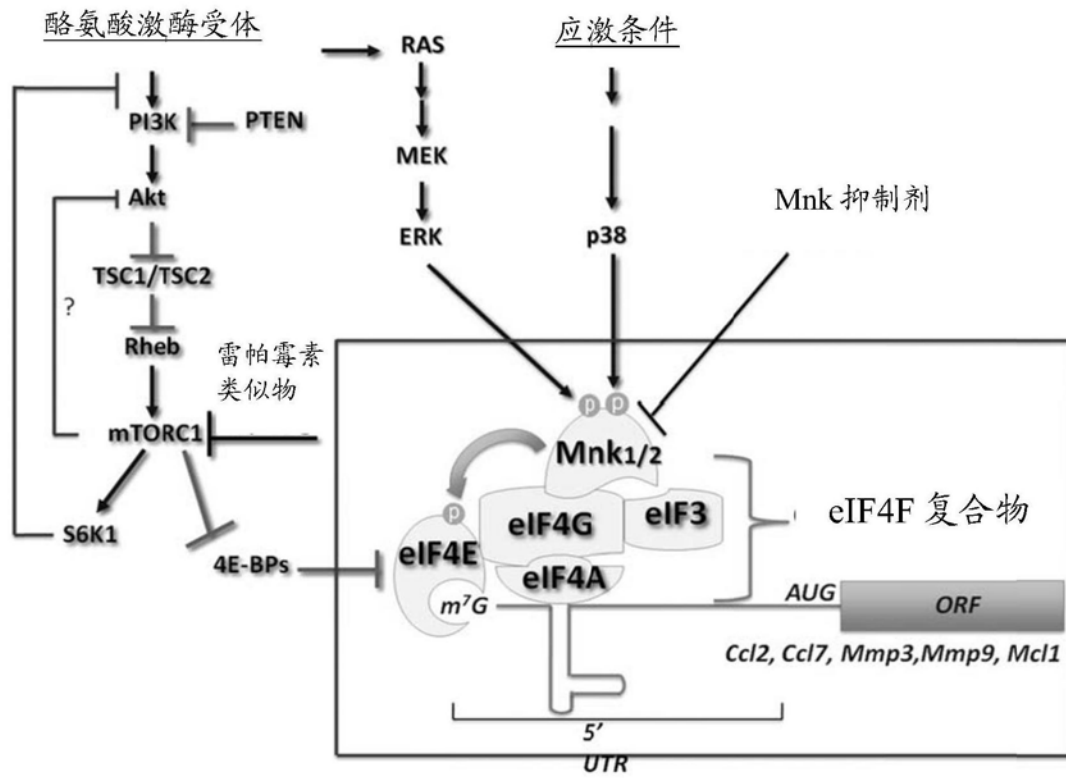


图1