



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105960404 B

(45)授权公告日 2019.09.03

(21)申请号 201480074736.1	C07D 401/14(2006.01)
(22)申请日 2014.12.03	C07D 405/14(2006.01)
(65)同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 105960404 A	C07D 413/14(2006.01)
(43)申请公布日 2016.09.21	C07D 401/04(2006.01)
(30)优先权数据 61/912,483 2013.12.05 US	C07D 401/12(2006.01)
(85)PCT国际申请进入国家阶段日 2016.08.02	C07D 409/14(2006.01)
(86)PCT国际申请的申请数据 PCT/US2014/068434 2014.12.03	C07D 417/14(2006.01)
(87)PCT国际申请的公布数据 W02015/084998 EN 2015.06.11	C07D 471/04(2006.01)
(73)专利权人 药品循环有限责任公司 地址 美国加利福尼亚州	A61K 31/497(2006.01)
(72)发明人 兆忠·J·贾 威廉姆·D·托马斯 陈伟	A61K 31/53(2006.01)
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理 有限公司 11262 代理人 高瑜 郑霞	A61P 19/00(2006.01)
(51)Int.Cl. C07D 403/12(2006.01)	A61P 35/00(2006.01)
	A61P 37/00(2006.01)
	(56)对比文件
	WO 2013047813 A1,2013.04.04,说明书第 3-4,45-46,229页.
	WO 2013108754 A1,2013.07.25,说明书第 9-10,241-243页.
	CN 102083800 A,2011.06.01,说明书第3, 45-81页.
	US 20130131040 A1,2013.05.23,说明书第 25,36,77页.
	审查员 迟丽娜
	权利要求书16页 说明书306页

(54)发明名称

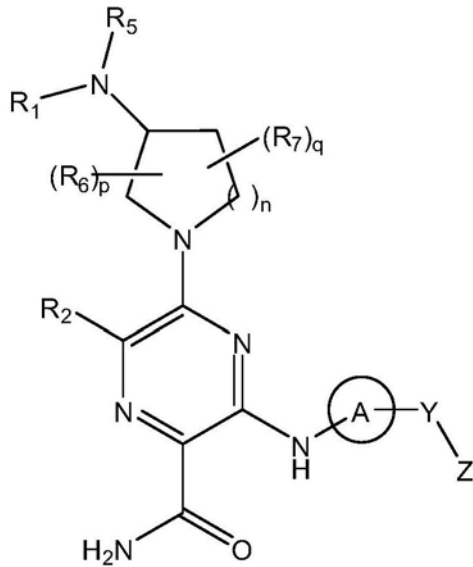
布鲁顿氏酪氨酸激酶的抑制剂

(57)摘要

本文公开布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)的可逆抑制剂和不可逆抑制剂。还公开包含该化合物的药物组合物。描述单独地或与其他治疗剂组合地使用Btk抑制剂来治疗自身免疫疾病或状况、异种免疫疾病或状况、包括淋巴瘤的癌症、以及炎性疾病或状况的方法。

CN 105960404 B

1. 一种式 (IA) 的化合物, 具有以下结构:



式(IA);

其中:

环A是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;

Y任选地存在并且当存在时, 是-CH₂O-、-OCH₂-、-OCH₂CH₂O-、-O-、-N(R₃)-、-C(O)-、-N(R₃)C(O)-、-C(O)N(R₃)-、-N(R₃)C(O)N(R₃)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₃)S(O)₂-、-S(O)₂N(R₃)-、-C(=NH)-、-C(=NH)N(R₃)-、-C(=NH)N(R₃)-、或被取代的或未被取代的C₁-C₄亚烷基;

Z任选地存在并且当存在时, 是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;

R₁是-C(O)R₄、-C(O)C(O)R₄、-C(O)N(R₃)R₄、或-S(O)₂R₄;

每个R₂独立地是H、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、-CN、或卤素;

每个R₃独立地是H、或被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基;

每个R₄独立地是H、被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;

R₅是H、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基; 或R₁和R₅连同它们被附接至的氮原子被组合以形成被取代的或未被取代的C₂-C₉杂环烷基环;

每个R₆独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷氧基、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₆杂环烷基、或-N(R₃)₂; 或R₁和R₆被组合以形成被取代的或未被取代的C₂-C₉杂环烷基环;

每个R₇独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷氧基、被取代的或

未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₆杂环烷基、或-N(R₃)₂;

n是0-3;

p是0-3;并且

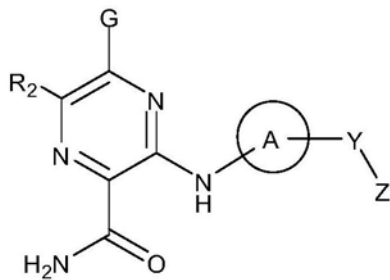
q是0-3;

或其药学上可接受的盐;

条件是

当n是0时;那么p和q中的每个独立地是0、1、或2。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(I),所述式(I)具有以下结构:



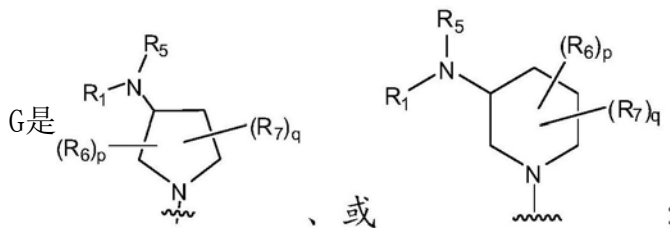
式(I);

其中:

环A是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;

Y任选地存在并且当存在时,是-CH₂O-、-OCH₂-、-OCH₂CH₂O-、-O-、-N(R₃)-、-C(O)-、-N(R₃)C(O)-、-C(O)N(R₃)-、-N(R₃)C(O)N(R₃)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₃)S(O)₂-、-S(O)₂N(R₃)-、-C(=NH)-、-C(=NH)N(R₃)-、-C(=NH)N(R₃)-、或被取代的或未被取代的C₁-C₄亚烷基;

Z任选地存在并且当存在时,是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;



R₁是-C(O)R₄、-C(O)N(R₃)R₄、或-S(O)₂R₄;

每个R₂独立地是H、-CN、或卤素;

每个R₃独立地是H、或被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基;

每个R₄独立地是H、被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;

R₅是H、被取代的或未取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未取代的C₁-C₁₂杂芳基；或R₁和R₅连同它们被附接至的氮原子被组合以形成被取代的或未取代的C₂-C₉杂环烷基环；

每个R₆独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、被取代的或未取代的C₁-C₄烷氧基、被取代的或未取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未取代的C₂-C₆杂环烷基、或-N(R₃)₂；或R₁和R₆被组合以形成被取代的或未取代的C₂-C₉杂环烷基环；

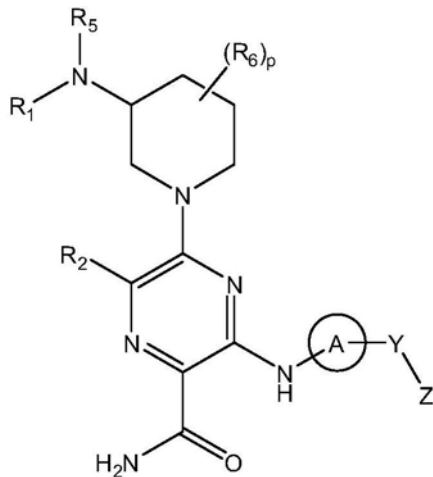
每个R₇独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、被取代的或未取代的C₁-C₄烷氧基、被取代的或未取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未取代的C₂-C₆杂环烷基、或-N(R₃)₂；

p是0-3；并且

q是0-3；

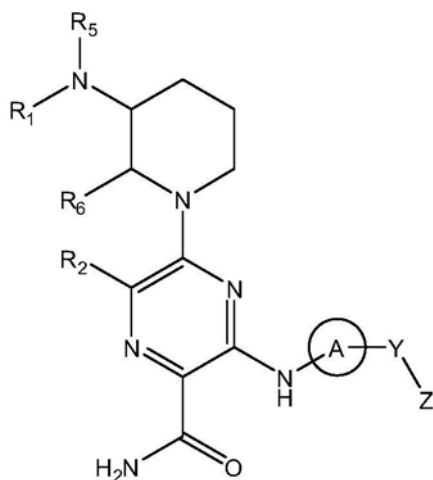
或其药学上可接受的盐。

3. 如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有结构：



或其药学上可接受的盐。

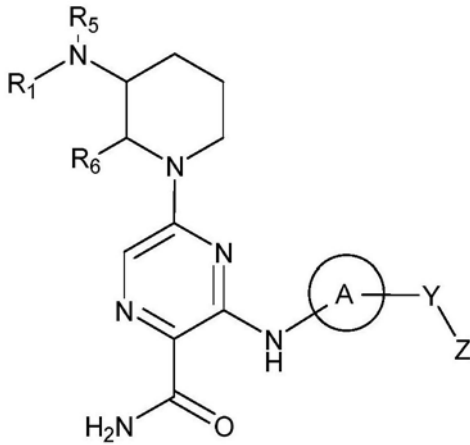
4. 如权利要求3所述的化合物，其中所述化合物具有结构：



或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有式 (IV)，所述式 (IV) 具有以下结

构:



式(IV)

或其药学上可接受的盐。

6. 如权利要求5所述的化合物,其中R₆是Me。
7. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中环A是苯基。
8. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中Y是不存在的、是-CH₂O-、-OCH₂-、-O-、-N(R₃)-、-C(O)-、-N(R₃)C(O)-、-C(O)N(R₃)-、或被取代的或未被取代的C₁-C₄亚烷基。
9. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中Z是被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。
10. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中R₁是-C(O)R₄。
11. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中R₁是-C(O)R₄、-C(O)N(R₃)(R₄)、或-S(O)₂R₄。
12. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中R₁是-C(O)R₄或-C(O)N(R₃)(R₄)。
13. 如权利要求5所述的化合物,其中R₄是被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。
14. 如权利要求5所述的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。
15. 如权利要求14所述的化合物,其中环A是吡啶基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁唑基、或异噁唑基。
16. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中R₁是-C(O)N(R₃)(R₄)。
17. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中R₁是-C(O)N(R₃)(R₄)并且R₄是H、或者被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基。
18. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中R₁和R₅连同它们被附接至的氮原子被组合以形成被取代的或未被取代的C₂-C₉杂环烷基环。
19. 一种化合物,选自由以下组成的组:
 - 5-[(3R)-3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
 - 5-[(3R)-3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3-[[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
 - 5-[(3R)-3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]

基}吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3- {[4-(1-丙酰基哌啶-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

3- ({4-[1-(氰基甲基)哌啶-4-基]苯基}氨基)-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3- ({4-[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]苯基}氨基)吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[3-氟-4-(吗啉-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3- {[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3- [(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)氨基]吡嗪-2-甲酰胺;

3- ({4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}氨基)-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

(R)-2-(4-(3-氨基甲酰基-6-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基氨基)苯氧基)-N,N-二甲基乙胺氧化物;

3- {[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

3- ({4-[4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基]苯基}氨基)-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3- ({4-[1-(丙-2-基)哌啶-4-基]苯基}氨基)吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-甲酰基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3- {[4-(吗啉-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

3- [(6-乙氧基吡啶-3-基)氨基]-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

3- [(4-甲磺酰基苯基)氨基]-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3- {[4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-1-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-甲磺酰基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- ({4-[1-(2-氰基乙酰基) 哌啶-4-基] 苯基} 氨基) -5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3-[(4-甲磺酰基苯基) 氨基] -5-[(3R) -3-[(哌啶-1-羰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(2-乙氧基乙氧基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3-[(4-乙氧基苯基) 氨基] -5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] -3- {[4-(氧杂环己-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] -3- {[4-(2-氧代哌啶-1-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

3- ({4-[1-(二甲基氨基甲酰基) 哌啶-4-基] 苯基} 氨基) -5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-[(哌啶-1-羰基) 氨基] 哌啶-1-基] -3- {[4-(1-丙酰基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-乙酰基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-甲酰基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-[(哌啶-1-羰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] -3- {[4-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] -3- {[6-(吗啉-4-基) 吡啶-3-基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] -3-[(喹啉-6-基) 氨基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3-[(1,3-苯并噻唑-6-基) 氨基] -5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] -3-[(4-甲氧基苯基) 氨基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] -3- {[4-(2-甲氧基乙氧基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

3- ({4-[1-(2-氰基乙酰基) 哌啶-4-基] 苯基} 氨基) -5-[(3R) -3-[(哌啶-1-羰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] -3-[(4-甲磺酰基苯基) 氨基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- ({4-[1-(2-氰基乙酰基) 哌啶-4-基] 苯基} 氨基) -5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基)

氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] -3- {[4-(哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] -3- {[4-(1-丙酰基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4-(1-乙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] -3- {[4-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3R) -3- {[乙基(甲基) 氨基甲酰基] 氨基} 哌啶-1-基] -3- {[4-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3R) -3-[(二乙基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] -3- {[4-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3R) -3-(4-氟苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] -3- {[4-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3R) -3-(4-乙氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] -3- {[4-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] -3- {[4-(丙-2-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) (甲基) 氨基] 哌啶-1-基] -3- {[4-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[2-氟-4-(哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[3-氟-4-(哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) (甲基) 氨基] 哌啶-1-基] -3- {[4-(1-丙酰基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) (甲基) 氨基] 哌啶-1-基] -3- ({4-[1-(二甲基氨基甲酰基) 哌啶-4-基] 苯基} 氨基) 吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) (甲基) 氨基] 哌啶-1-基] -3- {[4-(1-甲磺酰基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) (甲基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R)-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-{咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基} 哌啶-1-基]-3- {[4-(氧杂环己-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-{5-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-酰氨基} 哌啶-1-基]-3- {[4-(氧杂环己-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基]-3- {[4-(哌啶-1-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R)-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3- {[4-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R)-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-乙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R)-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R)-3-[[乙基(甲基) 氨基甲酰基] 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R)-3-丙酰氨基哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R)-3-(4-氟苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3-(苯基氨基) 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3- {[4-(4-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3- {[4-(1-乙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3-[(4-氯苯基) 氨基]-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3- ({4-[1-(丙-2-基) 哌啶-4-基] 苯基} 氨基) 吡嗪-2-甲酰胺;

4-[4-({3-氨基甲酰基-6-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-基} 氨基) 苯基]-1-(丙-2-基) 哌啶-1-鎦-1-油酸盐;

3-[(4-氯-3-甲氧基苯基) 氨基]-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3-[(3-甲氧基-4-甲基苯基) 氨基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3- {[4-(4-甲基-1-丙酰基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-[1-(二甲基氨基甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基] 苯基] 氨基}-5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基}-5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(4-环丙基哌啶-1-基) 苯基] 氨基}-5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3-[(4-氟苯基) 氨基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(4-环戊基哌啶-1-基) 苯基] 氨基}-5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3- {[4-[(吡啶-2-基) 氨基甲酰基] 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3- {[甲基(苯基) 氨基甲酰基] 氨基} 哌啶-1-基]-3-(苯基氨基) 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[2-氯-4-(哌啶-4-基) 苯基] 氨基}-5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3- {[4-[1-(二甲基氨基甲酰基) 哌啶-4-基] 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环丁基哌啶-4-基) 苯基] 氨基}-5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3- {[4-[1-(氧杂环己-4-基) 哌啶-4-基] 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3-[(4-{1-[2-(2-羟基乙氧基) 乙基] 哌啶-4-基} 苯基) 氨基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环丙烷羰基哌啶-4-基) 苯基] 氨基}-5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3- {[4-(1-甲磺酰基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

N-[(3R) -1-(5-氨基甲酰基-6- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-基) 哌啶-3-基] 氨基甲酸乙酯;

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3-[(5-氟-6-甲基吡啶-2-基) 氨基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3- {[4-[1-(吡啶-2-基) 哌啶-4-基] 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3- {[4-(二甲基氨基甲酰基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3- {[4-(吡咯烷-1-羰基) 苯基] 氨基}

基}吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[[4-(1-苯基哌啶-4-基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺；

3-[[4-(1-环己基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-[[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺；

3-[[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-甲酰氨基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

3-[[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-甲磺酰氨基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

3-[[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-乙磺酰氨基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3R)-3-苯甲酰氨基哌啶-1-基]-3-[[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺；

3-[[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-(吡啶-3-酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

3-[[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-(5-氟吡啶-3-酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

3-[[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-(1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

3-[[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-(2-氧代吡咯烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

3-[[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-环丙烷酰氨基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-([4-[1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基]苯基]氨基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-[[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-(3-乙基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

3-[[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

3-[[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(2S,3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

3-([4-[4-甲基-1-(丙-2-基)哌啶-4-基]苯基]氨基)-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

3-[[4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

3-([4-[4-甲基-1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基]苯基]氨基)-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4-(1-环丁基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(3-甲基-2-氧代咪唑啉烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(3-甲基-2-氧代咪唑啉烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-甲酰基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(3-甲基-2-氧代咪唑啉烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(4-甲基-1-丙酰基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(3-甲基-2-氧代咪唑啉烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环丙烷羰基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(3-甲基-2-氧代咪唑啉烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-[(二甲基氨基磺酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] -3-({4-[1-(二甲基氨基磺酰基) 哌啶-4-基] 苯基} 氨基) 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(2R, 3R) -3-氨基-2-甲基哌啶-1-基] -3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(2S, 3R) -3-氨基-2-甲基哌啶-1-基] -3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-氨基哌啶-1-基] -3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

3-[(4-环己基苯基) 氨基] -5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-氰基环戊基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3- {螺环[3.3] 庚烷-2-酰氨基} 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(4-苯基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(6-苯基吡啶-3-酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(2R, 3R) -3-苯甲酰氨基-2-甲基哌啶-1-基] -3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(2S, 3R) -3-苯甲酰氨基-2-甲基哌啶-1-基] -3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-(1-苯并噻吩-2-酰氨基) 哌啶-1-基] -3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-(3-氯苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] -3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-(4-氯苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] -3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基}

吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3R) -3- (5-氯噻吩-2-酰氨基) 哌啶-1-基]-3- {[4- (1-环丙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3R) -3-环戊烷酰氨基哌啶-1-基]-3- {[4- (1-环丙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4- (1-环丙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基}-5-[(3R) -3- (4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-2-酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3R) -3- (5-氯吡啶-3-酰氨基) 哌啶-1-基]-3- {[4- (1-环丙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4- (1-环丙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基}-5-[(3R) -3- (萘-2-酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4- (1-环丙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基}-5-[(2R,3R) -3- [(二甲基氨基甲酰基) 氨基]-2-甲基哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4- (1-环丁基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基}-5-[(2R,3R) -3- [(二甲基氨基甲酰基) 氨基]-2-甲基哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4- (1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基}-5-[(2R,3R) -3- [(二甲基氨基甲酰基) 氨基]-2-甲基哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4- (1-氰基-1-甲基乙基) 苯基] 氨基}-5-[(3R) -3- [(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4- (1-氨基甲酰基-1-甲基乙基) 苯基] 氨基}-5-[(3R) -3- [(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4- (1-氰基环戊基) 苯基] 氨基}-5-[(2R,3R) -3- [(二甲基氨基甲酰基) 氨基]-2-甲基哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4- (1-氨基甲酰基环戊基) 苯基] 氨基}-5-[(2R,3R) -3- [(二甲基氨基甲酰基) 氨基]-2-甲基哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4- (4-氰基-1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基}-5-[(3R) -3- (3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4- (4-氨基甲酰基-1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基}-5-[(3R) -3- (3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3aR,7aR) -1- (二甲基氨基甲酰基) -八氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4-基]-3- {[4- (1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3aR,7aR) -1-环丙烷羰基-八氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4-基]-3- {[4- (1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4- (1-氰基环丙基) 苯基] 氨基}-5-[(3R) -3- [(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4- (1-氨基甲酰基环丙基) 苯基] 氨基}-5-[(3R) -3- [(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

3- {[4- (4-氰基-1-环丁基哌啶-4-基) 苯基] 氨基}-5-[(3R) -3- (3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

5-[(3aR, 7aR) -八氢-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶-4-基]-3- {[4- (1-环戊基哌啶-4-基) 苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4- (1-环丁基哌啶-4-基) 苯基]氨基}-5- [(3R) -3- (3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

5- [(3R) -3- [3- (3-氯苯基) -2-氧代咪唑烷-1-基]哌啶-1-基]-3- {[4- (1-环戊基哌啶-4-基) 苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

5- [(2R, 3R) -2-甲基-3- (3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基]-3- {[4- (4-甲基哌啶-4-基) 苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4- (1-环丁基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基]氨基}-5- [(2R, 3R) -2-甲基-3- (3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4- (1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基]氨基}-5- [(2R, 3R) -2-甲基-3- (3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

5- [(3R) -3- (3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基]-3- (苯基氨基) 吡嗪-2-甲酰胺;

5- [(3R) -3- (3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基]-3- ({4- [1- (三氟甲基) 环丙基] 苯基}氨基) 吡嗪-2-甲酰胺;

5- [(3aR, 7aR) -八氢-1H-吡咯并[2, 3-c]吡啶-6-基]-3- {[4- (1-环戊基哌啶-4-基) 苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4- (1-环戊基哌啶-4-基) 苯基]氨基}-5- [(3R) -3- (3-甲基-2-氧代-1, 3-二氮杂环己-1-基) 哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4- (1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基]氨基}-5- [(2R, 3R) -3- [(二甲基氨基甲酰基) 氨基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4- (1-环戊基哌啶-4-基) 苯基]氨基}-5- [(3R, 4R) -3- [(二甲基氨基甲酰基) 氨基]-4-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

5- [(3aS, 7aR) -1- (二甲基氨基甲酰基) -八氢-1H-吡咯并[2, 3-c]吡啶-6-基]-3- {[4- (1-环戊基哌啶-4-基) 苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

5- [(3aS, 7aR) -1-环丙烷羰基-八氢-1H-吡咯并[2, 3-c]吡啶-6-基]-3- {[4- (1-环戊基哌啶-4-基) 苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4- (1-环丁基哌啶-4-基) 苯基]氨基}-5- [(2R, 3R) -3- [(二甲基氨基甲酰基) 氨基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4- (4-甲基-1-丙酰基哌啶-4-基) 苯基]氨基}-5- [(2R, 3R) -2-甲基-3- (3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4- (1-环戊基哌啶-4-基) 苯基]氨基}-5- [(3R) -3- (2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4- (1-环戊基哌啶-4-基) 苯基]氨基}-5- [(3R) -3- (3-环丙基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

5- [(3R) -3- (3-环丙基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基]-3- {[4- (1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4- (1-环丁基哌啶-4-基) 苯基]氨基}-5- [(3R) -3- (3-环丙基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(4-氰基-1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(2R, 3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] -2-甲基哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(4-氨基甲酰基-1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(2R, 3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] -2-甲基哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(2R, 3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] -2-甲基哌啶-1-基] -3- ({4-[1-(三氟甲基) 环丙基] 苯基} 氨基) 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-氰基环丙基) 苯基] 氨基} -5-[(2R, 3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] -2-甲基哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-氨基甲酰基环丙基) 苯基] 氨基} -5-[(2R, 3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] -2-甲基哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- ({4-[1-(氨基甲基) 环戊基] 苯基} 氨基) -5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] -3- ({4-[1-(二甲基氨基甲酰基) 环丙基] 苯基} 氨基) 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3- ({[3-氯-5-(三氟甲基) 苯基] (甲基) 氨基甲酰基} 氨基) 哌啶-1-基] -3-[(4-氟苯基) 氨基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3- ({[3-氯-5-(三氟甲基) 苯基] (甲基) 氨基甲酰基} 氨基) 哌啶-1-基] -3-[(4-(1-氰基环丙基) 苯基) 氨基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-氨基甲酰基环丙基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3- ({[3-氯-5-(三氟甲基) 苯基] (甲基) 氨基甲酰基} 氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3- (3-甲基-2-氧代-1, 3-二氮杂环己-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3- (3-甲基-2-氧代-1, 3-二氮杂环己-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3-[(1-环丙基-1H-吡啶-4-基) 氨基] -5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3-[(1-环戊基-1H-吡啶-4-基) 氨基] -5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3- (3-甲基-2-氧代-1, 3-二氮杂环己-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3- (3-乙基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(2R, 3R) -2-甲基-3- (3-甲基-2-氧代-1, 3-二氮杂环己-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- ({4-[1-(氨基甲基) 环丙基] 苯基} 氨基) -5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

3- ({4-[(二甲基氨基) 甲基] 苯基} 氨基) -5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] -3-[(1-甲基-2-氧代-1, 2-二氢吡

啉-4-基)氨基]吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环戊基哌啉-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]氮杂环庚-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环戊基哌啉-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-环丙烷酰氨基氮杂环庚-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[1-(1-环戊基氮杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]氨基}-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啉-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[1-(1-环戊基哌啉-4-基)-1H-吡唑-4-基]氨基}-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啉-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[1-(1-环丙烷羰基哌啉-4-基)-1H-吡唑-4-基]氨基}-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啉-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

(4aR, 8aR)-5-(5-氨基甲酰基-6- {[4-(1-环戊基哌啉-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-基)-N,N-二甲基-十氢-1,5-萘啶-1-甲酰胺;

5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啉-1-基]-3-[(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)氨基]吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啉-1-基]-3-[(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基]吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啉-1-基]-3- {[4-(丙-2-基氧基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啉-1-基]-3- {[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基]氨基}-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啉-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啉-1-基]-3-[(4-硝基苯基)氨基]吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(1-环丁基哌啉-4-基)苯基]氨基}-5-[(2R, 3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]-2-乙基哌啉-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

3- {[4-(环戊基氧基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啉-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(2R, 3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]-2-甲基哌啉-1-基]-3-[(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)氨基]吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(2R, 3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]-2-甲基哌啉-1-基]-3- {[4-(丙-2-基氧基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

5-[(2R, 3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]-2-甲基哌啉-1-基]-3-[(4-甲磺酰基苯基)氨基]吡嗪-2-甲酰胺;

3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)-5-((R)-3-(3-((S)-1-苯基乙基)脲基)哌啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺;

3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)-5-((R)-3-(3-((R)-1-苯基乙基)脲基)哌啉-1-基)吡嗪-2-甲酰胺;

(R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(环丙烷甲酰氨基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺;

(R)-3-(环丙基氨基)-5-(3-(3-甲基-3-苯基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺;

(R)-3-(环戊基氨基)-5-(3-(3-甲基-3-苯基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺;

(R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(环丙基氨基)吡嗪-2-甲酰胺;

(R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺;以及

(R)-5-(3-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)脲基)哌啶-1-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺,

或其药学上可接受的盐。

布鲁顿氏酪氨酸激酶的抑制剂

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求于2013年12月5日提交的美国临时申请第61/912,483号的权益,该申请通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0003] 本文描述的是化合物、制备此类化合物的方法、包含此类化合物的药物组合物和药剂、以及使用此类化合物和组合物抑制酪氨酸激酶的活性的方法。

背景技术

[0004] 布鲁顿氏酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase) (Btk), 非受体酪氨酸激酶的 Tec 家族的成员, 是在除了 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞之外的所有造血细胞类型中表达的关键信号酶。Btk 在将细胞表面 B 细胞受体 (BCR) 刺激连接至下游细胞内应答的 B 细胞信号通路中起重要作用。

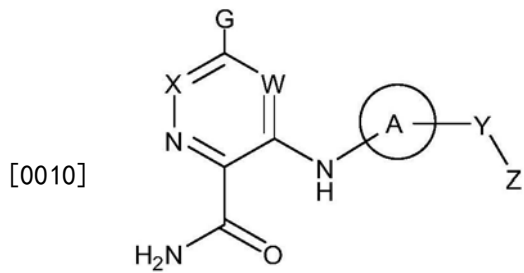
[0005] Btk 是 B 细胞发育、激活、信号传递、以及存活的关键调节因子 (Kurosaki, *Curr Op Imm*, 2000, 276-281; Schaeffer 和 Schwartzberg, *Curr Op Imm* 2000, 282-288)。此外, Btk 在许多其他造血细胞信号通路中起作用, 例如在巨噬细胞中的 Toll 样受体 (TLR) 和细胞因子受体介导的 TNF- α 产生、在肥大细胞中的 IgE 受体 (Fc ϵ RI) 信号传递、在 B 系淋巴样细胞中 Fas/AP0-1 凋亡信号传递的抑制、以及胶原刺激的血小板聚集。参见, 例如 C.A. Jeffries, 等人, (2003), *Journal of Biological Chemistry* 278:26258-26264; N.J. Horwood 等人, (2003), *The Journal of Experimental Medicine* 197:1603-1611; Iwaki 等人 (2005), *Journal of Biological Chemistry* 280(48):40261-40270; Vassilev 等人 (1999), *Journal of Biological Chemistry* 274(3):1646-1656, 以及 Quek 等人 (1998), *Current Biology* 8(20):1137-1140。

[0006] 发明概述

[0007] 本文描述布鲁顿氏酪氨酸激酶 (Btk) 的抑制剂。本文还描述 Btk 的不可逆抑制剂。本文还描述 Btk 的可逆抑制剂。还描述与 Btk 上的半胱氨酸残基形成共价键的 Btk 的不可逆抑制剂。本文还描述其他酪氨酸激酶的不可逆抑制剂, 其中所述其他酪氨酸激酶通过具有可以与不可逆抑制剂形成共价键的半胱氨酸残基 (包括 Cys 481 残基) 而与 Btk 共享同源性 (此类酪氨酸激酶在本文中被称为“Btk 酪氨酸激酶半胱氨酸同源物”)。

[0008] 本文还描述用于合成这样的可逆抑制剂或不可逆抑制剂的方法、用于在治疗疾病 (包括其中 Btk 的不可逆抑制向具有该疾病的患者提供治疗益处的疾病) 中使用这样的可逆抑制剂或不可逆抑制剂的方法。还描述包含 Btk 的可逆抑制剂或不可逆抑制剂的药物制剂。

[0009] 在一方面中, 本文提供具有以下结构的式 (IA) 的化合物:



[0011] 其中:

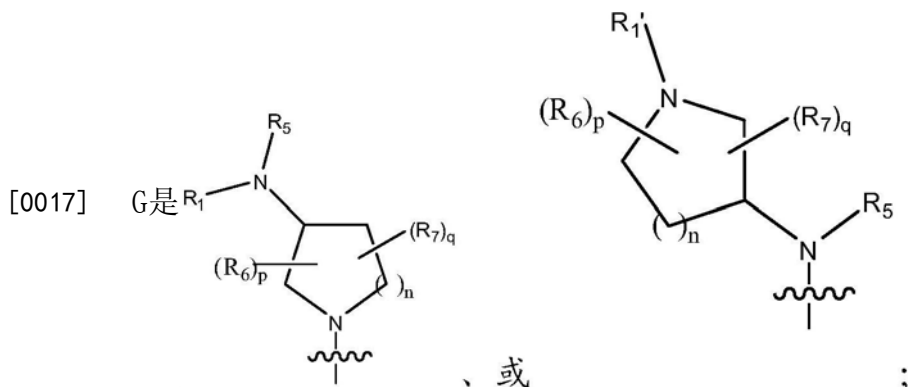
[0012] 环A是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;

[0013] W是-C(R₂)-或-N-;

[0014] X是-C(R₂)-或-N-;

[0015] Y任选地存在并且当存在时,是-CH₂O-、-OCH₂-、-OCH₂CH₂O-、-O-、-N(R₃)-、-C(O)-、-N(R₃)C(O)-、-C(O)N(R₃)-、-N(R₃)C(O)N(R₃)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₃)S(O)₂-、-S(O)₂N(R₃)-、-C(=NH)-、-C(=NH)N(R₃)-、-C(=NH)N(R₃)-、或被取代的或未被取代的C₁-C₄亚烷基;

[0016] Z任选地存在并且当存在时,是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;



[0018] R₁是-R₄、-CH₂R₄、-C(O)R₉、-C(O)C(O)R₉、-C(O)OR₄、-C(O)N(R₃)(R₄)、或-S(O)₂R₉;

[0019] R₁' 是-C(O)R₉'、-C(O)C(O)R₉'、-C(O)OR₄'、-C(O)N(R₃)(R₄)、或-S(O)₂R₉';

[0020] 每个R₂独立地是H、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、-CN、或卤素;

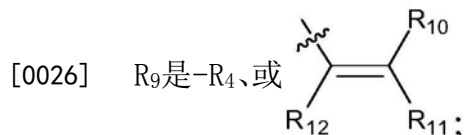
[0021] 每个R₃独立地是H、或被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基;

[0022] 每个R₄独立地是H、被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;

[0023] R₅是H、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;或R₁和R₅连同它们被附接至的氮原子被组合以形成被取代的或未被取代的C₂-C₉杂环烷基环;

[0024] 每个R₆独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷氧基、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₆杂环烷基、或-N(R₃)₂；或R₁和R₆被组合以形成被取代的或未被取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0025] 每个R₇独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷氧基、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₆杂环烷基、或-N(R₃)₂；



[0027] R₁₀是H、卤素、-CN、或-L₁-L₂；

[0028] R₁₁和R₁₂独立地是H、卤素、-CN、或-L₁-L₂；或R₁₁和R₁₂合起来形成键；

[0029] 每个L₁任选地存在并且当存在时，每个L₁独立地是被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基、-C(=O)-、-O-、或-S-；

[0030] 每个L₂独立地是H、被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基或-N(R₁₃)₂；

[0031] 每个R₁₃独立地是H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₇杂环烷基、C₆-C₁₂芳基、或C₁-C₁₂杂芳基；

[0032] n是0-3；

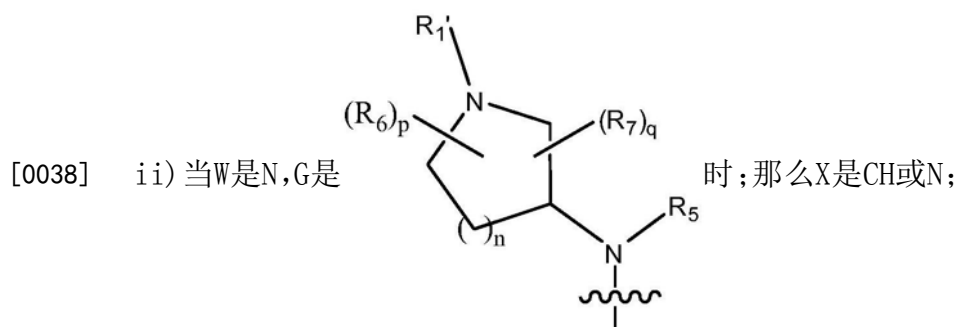
[0033] p是0-3；并且

[0034] q是0-3；

[0035] 或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐、或药学上可接受的前体药物；

[0036] 条件是

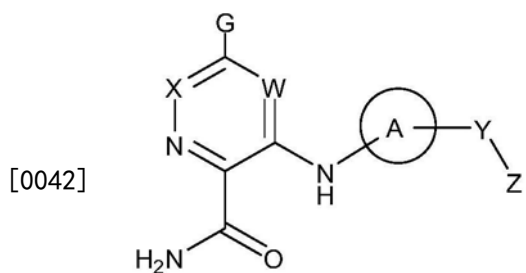
[0037] i) 当W是N，并且R₁是H、t-Boc、或-C(O)-CH=CH₂时；那么X不同于C-Et或N；以及



[0039] iii) 当W是N，并且X是CH时；那么R₁' 不同于-C(O)Me、或t-Boc；以及

[0040] iv) 当n是0时；那么p和q中的每个独立地是0、1、或2。

[0041] 在另一方面中，本文提供具有以下结构的式(I)的化合物：



式(I);

[0043] 其中:

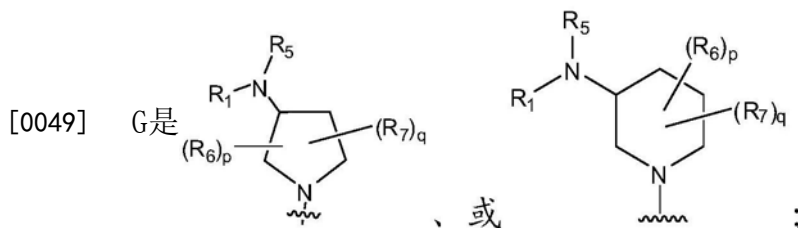
[0044] 环A是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;

[0045] W是-C(R₂)-或-N-;

[0046] X是-C(R₂)-或-N-;

[0047] Y任选地存在并且当存在时,是-CH₂O-、-OCH₂-、-OCH₂CH₂O-、-O-、-N(R₃)-、-C(O)-、-N(R₃)C(O)-、-C(O)N(R₃)-、-N(R₃)C(O)N(R₃)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₃)S(O)₂-、-S(O)₂N(R₃)-、-C(=NH)-、-C(=NH)N(R₃)-、或被取代的或未被取代的C₁-C₄亚烷基;

[0048] Z任选地存在并且当存在时,是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;



[0050] R₁是-R₄、-CH₂R₄、-C(O)R₉、-C(O)C(O)R₉、-C(O)OR₄、-C(O)N(R₃)(R₄)、或-S(O)₂R₉;

[0051] 每个R₂独立地是H、-CN、或卤素;

[0052] 每个R₃独立地是H、或被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基;

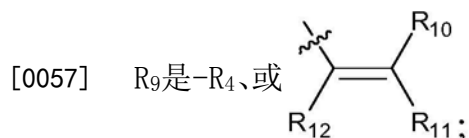
[0053] 每个R₄独立地是H、被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;

[0054] R₅是H、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;或R₁和R₅连同它们被附接至的氮原子被组合以形成被取代的或未被取代的C₂-C₉杂环烷基环;

[0055] 每个R₆独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷氧基、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₆杂环烷基、或-N(R₃)₂;或R₁和R₆被组合以形成被取代的或未被取代的C₂-C₉杂环烷基环;

[0056] 每个R₇独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷氧基、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-

C₆杂环烷基、或-N(R₃)₂;



[0058] R₁₀是H、卤素、-CN、或-L₁-L₂;

[0059] R₁₁和R₁₂独立地是H、卤素、-CN、或-L₁-L₂;或R₁₁和R₁₂合起来形成键;

[0060] 每个L₁任选地存在并且当存在时,每个L₁独立地是被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基、-C(=O)-、-O-、或-S-;

[0061] 每个L₂独立地是H、被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基或-N(R₁₃)₂;

[0062] 每个R₁₃独立地是H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₇杂环烷基、C₆-C₁₂芳基、或C₁-C₁₂杂芳基;

[0063] p是0-3;并且

[0064] q是0-3;

[0065] 或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐、或药学上可接受的前体药物。

[0066] 在一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中环A是苯基。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中Y是不存在的、是-CH₂O-、-OCH₂-、-O-、-N(R₃)-、-C(O)-、-N(R₃)C(O)-、-C(O)N(R₃)-、或被取代的或未被取代的C₁-C₄亚烷基。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中Y是不存在的、是-C(O)-、或-C(O)N(R₃)-。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中Z是被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中R₁是-C(O)R₉。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中R₉是-R₄,并且R₄是被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。

[0067] 在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中环A是吡啶基。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中Y是不存在的、是-CH₂O-、-OCH₂-、-O-、-N(R₃)-、-C(O)-、-N(R₃)C(O)-、-C(O)N(R₃)-、或被取代的或未被取代的C₁-C₄亚烷基。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中Y是不存在的、是-C(O)-、或-C(O)N(R₃)-。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中Z是被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中R₁是-C(O)R₉。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中R₉是-R₄,并且R₄是被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。

[0068] 在前面提及的实施方案的进一步的实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中X

是-C(H)-。在前面提及的实施方案的进一步的实施方案中是式(IA)或式(I)的化合物,其中X是-N-。在前面提及的实施方案的进一步的实施方案中是式(IA)或式(I)的化合物,其中W是-C(H)-。在前面提及的实施方案的进一步的实施方案中是式(IA)或式(I)的化合物,其中W是-N-。

[0069] 在另一方面中是一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的式(IA)或式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、或药学上可接受的前体药物、以及药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中,包含式(IA)或式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、或药学上可接受的前体药物的药物组合物被配制用于选自以下的施用途径:口服施用、肠胃外施用、口腔施用、鼻腔施用、局部施用、或直肠施用。

[0070] 在另一方面中是用于治疗自身免疫疾病或状况的方法,所述方法包括向需要的患者施用治疗有效量的式(IA)或式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、或药学上可接受的前体药物。在一个实施方案中,自身免疫疾病选自类风湿性关节炎或狼疮。在另外的方面中是用于治疗异种免疫疾病或状况的方法,所述方法包括向需要的患者施用治疗有效量的式(IA)或式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、或药学上可接受的前体药物。在又一方面中是用于治疗癌症的方法,所述方法包括向需要的患者施用治疗有效量的式(IA)或式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、或药学上可接受的前体药物。在一个实施方案中,癌症是B细胞增殖性紊乱。在另一个实施方案中,B细胞增殖性紊乱是弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤(mantel cell lymphoma)、或慢性淋巴细胞白血病。

[0071] 在又另外的方面中是用于治疗肥大细胞增多症的方法,所述方法包括向需要的患者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、或药学上可接受的前体药物。

[0072] 在另一方面中是用于治疗骨质疏松症或骨吸收紊乱(bone resorption disorder)的方法,所述方法包括向需要的患者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、或药学上可接受的前体药物。

[0073] 在另外的方面中是用于治疗炎性疾病或状况的方法,所述方法包括向需要的患者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、或药学上可接受的前体药物。

[0074] 上文关于各个变量描述的基团的任何组合被本文预期。应理解,在本文提供的化合物上的取代基和取代模式可以被本领域普通技术人员选择以提供化学上稳定的并且可以通过本领域已知的技术以及本文陈述的那些被合成的化合物。

[0075] 在另外的方面中提供药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的任何本文的化合物或药学上可接受的盐、药学上可接受的前体药物、或药学上可接受的溶剂化物中的至少一种。在某些实施方案中,本文提供的组合物还包含药学上可接受的稀释剂、赋形剂和/或粘合剂。

[0076] 提供被配制用于通过合适的途径和手段施用的药物组合物,所述药物组合物包含递送对于治疗、预防、或缓和通过酪氨酸激酶活性调节或以其他方式影响的或其中酪氨酸激酶活性被涉及的疾病、紊乱或状况中的一种或更多种症状有效的量的有效浓度的本文提

供的化合物中的一种或更多种或其药学上有效的衍生物。有效量和有效浓度是对于缓和本文公开的疾病、紊乱或状况中的任何的病症中的任何有效的。

[0077] 在某些实施方案中,本文提供药物组合物,所述药物组合物包含:i)生理学上可接受的载体、稀释剂、和/或赋形剂;以及ii)本文提供的一种或更多种化合物。

[0078] 在一方面中,本文提供用于通过施用本文提供的化合物来治疗患者的方法。在某些实施方案中,本文提供抑制酪氨酸激酶例如Btk的活性、或治疗患者中的将得益于对酪氨酸激酶例如Btk的抑制的疾病、紊乱、或状况的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的本文的化合物或药学上可接受的盐、药学上可接受的前体药物、或药学上可接受的溶剂化物中的任何中的至少一种。

[0079] 在另一方面中,本文提供本文公开的化合物用于抑制布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)活性或用于治疗将得益于对布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)活性的抑制的疾病、紊乱、或状况的用途。

[0080] 在某些实施方案中,本文提供的化合物被施用至人类。

[0081] 在某些实施方案中,本文提供的化合物被口服地施用。

[0082] 在其他实施方案中,本文提供的化合物被用于配制用于抑制酪氨酸激酶活性的药剂。在某些其他实施方案中,本文提供的化合物被用于配制用于抑制布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)活性的药剂。

[0083] 提供制造的物品,所述制造的物品包括包装材料、在包装材料内的对于抑制酪氨酸激酶例如Btk的活性是有效的本文提供的化合物或组合物或其药学上可接受的衍生物、以及指示化合物或组合物、或其药学上可接受的盐、药学上可接受的前体药物、或药学上可接受的溶剂化物被用于抑制酪氨酸激酶例如Btk的活性的标签。

[0084] 在另外的方面中,本文提供用于通过向其受试者施用包含治疗有效量的具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)的结构的至少一种化合物的组合物来抑制需要其的受试者中的布鲁顿氏酪氨酸激酶的方法。在某些实施方案中,需要的受试者正罹患自身免疫疾病,例如炎症肠病、关节炎、狼疮、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病(Still's disease)、幼年型关节炎、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、奥德氏甲状腺炎(Ord's thyroiditis)、格雷夫斯氏病(Graves'disease)、肖格伦综合征(Sjögren's syndrome)、多发性硬化症、格林-巴利综合征(Guillain-Barré syndrome)、急性播散性脑脊髓炎、爱迪生氏病(Addison's disease)、斜视眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、腹腔病、古德帕斯彻氏综合征(Goodpasture's syndrome)、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔氏综合征(Reiter's syndrome)、高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎、温性自身免疫性溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、银屑病、全身性秃发症、贝赛特氏病(Behçet's disease)、慢性疲劳、家族性自主神经异常、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病、或外阴痛(vulvodynia)。

[0085] 在其他实施方案中,需要的受试者正罹患异种免疫状况或疾病,例如移植物抗宿主病、移植、输注、过敏性反应、过敏症、I型超敏反应、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、或异位性

皮肤炎。

[0086] 在某些实施方案中,需要的受试者正罹患炎症性疾病,例如哮喘、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、黏液囊炎、子宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮肤炎、皮炎、脑炎、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、肠胃炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局限性肺炎 (pneumonitis)、肺炎 (pneumonia)、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎、或外阴炎。

[0087] 在另外的实施方案中,需要的受试者正罹患癌症。在一个实施方案中,癌症是B细胞增殖性紊乱,例如弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (Waldenström macroglobulinemia)、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结内边缘区B细胞淋巴瘤 (nodal marginal zone B cell lymphoma)、套细胞淋巴瘤、纵膈(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、或淋巴瘤样肉芽肿病。在其中受试者正罹患癌症的某些实施方案中,除了上文提及的化合物中的一种之外,抗癌剂也被施用至受试者。在一个实施方案中,抗癌剂是有丝分裂原激活的蛋白激酶信号传递的抑制剂,例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素、或LY294002。

[0088] 在另外的实施方案中,需要的受试者正罹患血栓栓塞性紊乱,例如心肌梗死、心绞痛、血管成形术后再闭塞、血管成形术后再狭窄、主动脉冠状动脉分流后再闭塞 (reocclusion after aortocoronary bypass)、主动脉冠状动脉分流后再狭窄、中风、暂时性局部缺血、外周动脉闭塞性紊乱 (peripheral arterial occlusive disorder)、肺栓塞、或深静脉血栓形成。

[0089] 在另外的方面中,本文提供用于通过向需要其的受试者施用包含治疗有效量的具有式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) – (Vh)、或式 (VIa) – (VIb) 的结构的至少一种化合物的组合物来治疗自身免疫疾病的方法。在一个实施方案中,自身免疫疾病是关节炎。在另一个实施方案中,自身免疫疾病是狼疮。在某些实施方案中,自身免疫疾病是炎性肠病(包括克罗恩病 (Crohn's disease) 和溃疡性结肠炎)、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病、幼年型关节炎、狼疮、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、奥德氏甲状腺炎、格雷夫斯氏病、肖格伦综合征、多发性硬化症、格林-巴利综合征、急性播散性脑脊髓炎、爱迪生氏病、斜视眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、腹腔病、古德帕斯彻氏综合征、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔氏综合征、高安氏动脉炎、颞动脉炎、温性自身免疫性溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿病、银屑病、全身性秃发症、贝赛特氏病、慢性疲劳、家族性自主神经异常、子宫内异位症、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病、或外阴痛。

[0090] 在另外的方面中,本文提供用于通过向需要其的受试者施用包含治疗有效量的具有式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) – (Vh)、或式 (VIa) – (VIb) 的结构的至少一种化合物的组合物来治疗异种免疫状况或疾病的方法。在某些实施方案中,异种

免疫状况或疾病是移植物抗宿主病、移植、输注、过敏性反应、过敏症、I型超敏反应、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、或异位性皮炎。

[0091] 在另外的方面中,本文提供用于通过向需要其的受试者施用包含治疗有效量的具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)的结构的至少一种化合物的组合物来治疗炎性疾病的方法。在某些实施方案中,炎性疾病是哮喘、炎性肠病(包括克罗恩病和溃疡性结肠炎)、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、黏液囊炎、子宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮肤炎、皮炎、脑炎、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、肠胃炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局限性肺炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎、或外阴炎。

[0092] 在又一方面中,本文提供用于通过向需要其的受试者施用包含治疗有效量的具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)的结构的至少一种化合物的组合物来治疗癌症的方法。在一个实施方案中,癌症是B细胞增殖性紊乱,例如弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结内边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵膈(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、或淋巴瘤样肉芽肿病。在其中受试者正罹患癌症的某些实施方案中,除了上文提及的化合物中的一种之外,抗癌剂也被施用至受试者。在一个实施方案中,抗癌剂是有丝分裂原激活的蛋白激酶信号传递的抑制剂,例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素、或LY294002。

[0093] 在另一方面中,本文提供用于通过向需要其的受试者施用包含治疗有效量的具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)的结构的至少一种化合物的组合物来治疗血栓栓塞性紊乱的方法。在某些实施方案中,血栓栓塞性紊乱是心肌梗死、心绞痛、血管成形术后再闭塞、血管成形术后再狭窄、主动脉冠状动脉旁路后再闭塞、主动脉冠状动脉旁路后再狭窄、中风、暂时性局部缺血、外周动脉闭塞性紊乱、肺栓塞、或深静脉血栓形成。

[0094] 在另外的方面中,本文提供用于通过向需要其的受试者施用包含治疗有效量的与布鲁顿氏酪氨酸激酶形成共价键的化合物的组合物来治疗自身免疫性疾病的方法。在一个实施方案中,化合物与布鲁顿氏酪氨酸激酶的活化形式形成共价键。在进一步的或可选择的实施方案中,化合物不可逆地抑制其被共价地结合至的布鲁顿氏酪氨酸激酶。在进一步的或可选择的实施方案中,化合物与在布鲁顿氏酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。

[0095] 在另外的方面中,本文提供用于通过向需要其的受试者施用包含治疗有效量的与布鲁顿氏酪氨酸激酶形成共价键的化合物的组合物来治疗异种免疫状况或疾病的方法。在一个实施方案中,化合物与布鲁顿氏酪氨酸激酶的活化形式形成共价键。在进一步的或可选择的实施方案中,化合物不可逆地抑制其被共价地结合至的布鲁顿氏酪氨酸激酶。在进一步的或可选择的实施方案中,化合物与在布鲁顿氏酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共

价键。

[0096] 在另外的方面中,本文提供用于通过向需要其的受试者施用包含治疗有效量的与布鲁顿氏酪氨酸激酶形成共价键的化合物的组合物来治疗炎症性疾病的方法。在一个实施方案中,化合物与布鲁顿氏酪氨酸激酶的活化形式形成共价键。在进一步的或可选择的实施方案中,化合物不可逆地抑制其被共价地结合至的布鲁顿氏酪氨酸激酶。在进一步的或可选择的实施方案中,化合物与在布鲁顿氏酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。在又一方面中,本文提供用于通过向需要其的受试者施用包含治疗有效量的与布鲁顿氏酪氨酸激酶形成共价键的化合物的组合物来治疗癌症的方法。在一个实施方案中,化合物与布鲁顿氏酪氨酸激酶的活化形式形成共价键。在进一步的或可选择的实施方案中,化合物不可逆地抑制其被共价地结合至的布鲁顿氏酪氨酸激酶。在进一步的或可选择的实施方案中,化合物与在布鲁顿氏酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。

[0097] 在另一方面中,本文提供用于通过向需要其的受试者施用包含治疗有效量的与布鲁顿氏酪氨酸激酶形成共价键的化合物的组合物来治疗血栓栓塞性紊乱的方法。在一个实施方案中,化合物与布鲁顿氏酪氨酸激酶的活化形式形成共价键。在进一步的或可选择的实施方案中,化合物不可逆地抑制其被共价地结合至的布鲁顿氏酪氨酸激酶。在进一步的或可选择的实施方案中,化合物与在布鲁顿氏酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。

[0098] 在另一方面中是用于在哺乳动物中调节(包括不可逆地抑制)Btk或其他酪氨酸激酶的活性的方法,其中所述其他酪氨酸激酶通过具有可以与本文描述的至少一种不可逆抑制剂形成共价键的半胱氨酸残基(包括Cys 481残基)与Btk共享同源性,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)的结构的至少一种化合物至少一次。在另一方面中是用于在哺乳动物中调节(包括可逆地或不可逆地抑制)Btk的活性的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)的结构的至少一种化合物至少一次。在另一方面中是用于治疗Btk依赖或Btk介导的状况或疾病的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)的结构的至少一种化合物至少一次。

[0099] 在另一方面中是用于治疗炎症的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)的结构的至少一种化合物至少一次。

[0100] 另外的方面是用于治疗癌症的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)的结构的至少一种化合物至少一次。癌症的类型可以包括但不限于胰腺癌和其他实体瘤或血液学肿瘤(hematological tumor)。

[0101] 在另一方面中是用于治疗呼吸疾病的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)的结构的至少一种化合物至少一次。在此方面的进一步的实施方案中,呼吸疾病是哮喘。在此方面的进一步的实施方案中,呼吸疾病包括但不限于成人呼吸窘迫综合征和过敏性(外源性)哮喘、非过敏性(内源性)哮喘、急性危重型哮喘、慢性哮喘、临床哮喘、夜间哮喘、过敏原诱导的哮喘、阿司匹林敏感性哮喘、运动诱导的哮喘、二氧化碳过度通气(isocapnic

hyperventilation)、儿童发病哮喘(child-onset asthma)、成人发病哮喘、咳嗽变异性哮喘、职业性哮喘、类固醇抵抗型哮喘、以及季节性哮喘。

[0102] 在另一方面中是用于预防类风湿性关节炎和骨关节炎的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)的结构的至少一种化合物至少一次。

[0103] 在另一方面中是用于治疗皮肤的炎性应答的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)的结构的至少一种化合物至少一次。皮肤的这样的炎性应答举例来说包括皮炎、接触性皮炎、湿疹、荨麻疹、红斑痤疮、以及瘢痕。在另一方面中是用于降低皮肤、关节、或其他组织或器官中的银屑病损伤的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)的结构的第 一化合物。

[0104] 在另一方面中是式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)的化合物在制造用于治疗在动物中的炎性疾病或状况的药剂中的用途,在所述动物中Btk或其他酪氨酸激酶的活性促成所述疾病或状况的病理学和/或症状,其中所述其他酪氨酸激酶通过具有可以与本文描述的至少一种不可逆抑制剂形成共价键的半胱氨酸残基(包括Cys 481残基)与Btk共享同源性。在此方面的一个实施方案中,酪氨酸激酶蛋白是Btk。在此方面的另一个或进一步的实施方案中,炎性疾病或状况是呼吸疾病、心血管疾病、或增殖性疾病。

[0105] 在前面提及的方面中的任何是其中施用是肠内的、肠胃外的、或两者的另外的实施方案,并且其中(a)有效量的化合物被全身性地施用至哺乳动物;(b)有效量的化合物被口服地施用至哺乳动物;(c)有效量的化合物被静脉内地施用至哺乳动物;(d)有效量的化合物通过吸入被施用;(e)有效量的化合物通过鼻腔施用被施用;或(f)有效量的化合物通过注射被施用至哺乳动物;(g)有效量的化合物被局部地(皮肤)施用至哺乳动物;(h)有效量的化合物通过眼部施用被施用;或(i)有效量的化合物被直肠地施用至哺乳动物。

[0106] 在前面提及的方面中的任何是包括有效量的化合物的单次施用的另外的实施方案,包括其中(i)化合物被施用至哺乳动物一次;(ii)化合物在一天的跨度内被施用至哺乳动物多次;(iii)化合物持续地被施用至哺乳动物;或(iv)化合物连续不断地被施用至哺乳动物的另外的实施方案。

[0107] 在前面提及的方面中的任何是包括有效量的化合物的多次施用的另外的实施方案,包括其中(i)化合物以单一剂量被施用;(ii)多次施用之间的时间是每6小时;(iii)化合物每8小时被施用至哺乳动物的另外的实施方案。在进一步的或可选择的实施方案中,该方法包括药物假期(drug holiday),其中化合物的施用被临时地暂停或被施用的化合物的剂量被临时地降低;在药物假期结束时,化合物的给药重新开始。药物假期的长度可以从2天至1年变化。

[0108] 在包括治疗增殖性紊乱(包括癌症)的前面提及的方面中的任何是包括施用选自以下组成的组的至少一种另外的剂的另外的实施方案:阿伦单抗、三氧化二砷、天冬酰胺酶(聚乙二醇化的或非聚乙二醇化的)、贝伐单抗、西妥昔单抗、基于铂的化合物例如顺铂、克拉屈滨、道诺霉素/多柔比星/伊达比星、伊立替康、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、吉妥单抗、甲

氨喋呤、PaclitaxelTM、紫杉醇(taxol)、替莫唑胺、硫鸟嘌呤,或包括以下的药物的类别:激素(抗雌激素、抗雄激素、或促性腺激素释放激素类似物);干扰素,例如 α 干扰素;氮芥,例如白消安或美法仑或甲二氯二乙胺;类视黄醇,例如维甲酸;拓扑异构酶抑制剂,例如伊立替康或拓扑替康;酪氨酸激酶抑制剂例如吉非替尼或伊马替尼;或治疗由这样的疗法诱导的病征或症状的剂,包括别嘌呤醇、非格司亭、格拉司琼/昂丹司琼/帕洛诺司琼、屈大麻酚。

[0109] 在包括预防或治疗Btk依赖或酪氨酸激酶介导的疾病或状况的前面提及的方面中的任何是包括通过筛选酪氨酸激酶基因单倍型识别患者的另外的实施方案。在进一步的或可选择的实施方案中,酪氨酸激酶基因单倍型是酪氨酸激酶通路基因,而在还进一步的或可选择的实施方案中,酪氨酸激酶基因单倍型是Btk单倍型。

[0110] 在进一步的或可选择的实施方案中,式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)的化合物是布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)的可逆抑制剂,而在还进一步的或可选择的实施方案中,这样的可逆抑制剂对Btk是选择性的。在甚至进一步的或可选择的实施方案中,这样的抑制剂在酶测定中具有低于10 μ M的IC₅₀。在一个实施方案中,Btk可逆抑制剂具有小于1 μ M的IC₅₀,并且在另一个实施方案中,小于0.25 μ M。

[0111] 在进一步的或可选择的实施方案中,相对于Itk,式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)的化合物对Btk是选择性可逆抑制剂。在进一步的或可选择的实施方案中,相对于Lck,式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)的化合物对Btk是选择性可逆抑制剂。在进一步的或可选择的实施方案中,相对于ABL,式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)的化合物对Btk是选择性可逆抑制剂。在进一步的或可选择的实施方案中,相对于CMET,式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)的化合物对Btk是选择性可逆抑制剂。在进一步的或可选择的实施方案中,相对于EGFR,式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)的化合物对Btk是选择性可逆抑制剂。在进一步的或可选择的实施方案中,相对于Lyn,式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)的化合物对Btk是选择性可逆抑制剂。

[0112] 在进一步的或可选择的实施方案中,可逆性Btk抑制剂还是EGFR的抑制剂。

[0113] 在进一步的或可选择的实施方案中,式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)的化合物是布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)的不可逆抑制剂,而在还进一步的或可选择的实施方案中,这样的不可逆抑制剂对Btk是选择性的。在甚至进一步的或可选择的实施方案中,这样的抑制剂在酶测定中具有低于10 μ M的IC₅₀。在一个实施方案中,Btk不可逆抑制剂具有小于1 μ M的IC₅₀,并且在另一个实施方案中,小于0.25 μ M。

[0114] 在进一步的或可选择的实施方案中,相对于Itk,式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)的化合物对Btk是选择性不可逆抑制剂。在进一步的或可选择的实施方案中,相对于Lck,式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)的化合物对Btk是选择性不可逆抑制剂。在进一步的或可选择的实施方案中,相对于ABL,式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)的化合物对Btk是选择性不可逆抑制剂。在进一步的或可选择的实施方案中,相对于CMET,式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–

(Vh)、或式(VIa)-(VIb)的化合物对Btk是选择性不可逆抑制剂。在进一步的或可选择的实施方案中,相对于EGFR,式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)的化合物对Btk是选择性不可逆抑制剂。在进一步的或可选择的实施方案中,相对于Lyn,式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)的化合物对Btk是选择性不可逆抑制剂。

[0115] 在进一步的或可选择的实施方案中,不可逆Btk抑制剂还是EGFR的抑制剂。

[0116] 本文描述的方法和组合物的其他目的、特征和优点将从以下详细描述变得明显。然而,应该理解,详细描述和特定的实施例在指示特定的实施方案的情况下通过仅例证的方式被给出,因为从此详细描述中,在本公开内容的精神和范围内的各种变化和修改将对本领域技术人员变得明显。本文使用的章节标题仅是为了组织的目的并且不应被理解为限制所描述的主题。在本申请中引用的所有文献或文献的部分(包括但不限于专利、专利申请、论文、书籍、手册、以及专著)据此通过引用以其整体被清楚地并入以用于任何目的。

[0117] 一些术语

[0118] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有与要求保护的主体所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。如果有用于本文的术语的多个定义,则在此章节中的那些有效。在对URL或其他这样的标识符或地址做出引用的情况下,应理解这样的标识符可以变化并且在因特网上的特定的信息可以变化不定,但等效信息可以通过搜索因特网被找到。对其的引用证明这样的信息的可用性和公众传播。

[0119] 应理解,前述一般性描述和以下详细描述仅是示例性的和解释性的,并且不限制要求保护的主体。在本申请中,除非另外特定地陈述,否则单数的使用包括复数。必须注意的是,如在本说明书和所附权利要求书中所使用,除非上下文另外清楚地指示,否则单数形式“一(a)”、“一(an)”和“所述(the)”包括复数指示物。在本申请中,除非另外陈述,否则“或”的使用意指“和/或”。此外,术语“包括(including)”以及其他形式例如“包括(include)”、“包括(includes)”、以及“包括(included)”的使用不是限制性的。

[0120] 本文使用的章节标题仅是为了组织的目的并且不应被理解为限制所描述的主题。在本申请中引用的所有文献或文献的部分(包括但不限于专利、专利申请、论文、书籍、手册、以及专著)据此通过引用以其整体被清楚地并入以用于任何目的。

[0121] 标准化学术语的定义可以在参考工具书中被找到,包括Carey和Sundberg“ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第4版”卷A(2000)和卷B(2001),Plenum Press,New York。除非另外指示,否则在本领域技术中的质谱法、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学的常规的方法被使用。除非提供特定的定义,否则关于本文描述的分析化学、合成有机化学、和药物和制药化学使用的命名法,以及本文描述的分析化学、合成有机化学、和药物和制药化学的实验室程序和技术是本领域已知的那些。标准技术可以被用于化学合成、化学分析、药物制备、配制、和递送、以及患者的治疗。标准技术可以被用于重组DNA、寡核苷酸合成、以及组织培养和转化(例如,电穿孔、脂质转染)。反应和纯化技术可以例如使用制造商的说明书的试剂盒或如本领域通常实现的或如本文描述的而进行。通常可以进行本领域熟知并且如在整个本说明书中引用和讨论的各个一般性以及更特定的参考文献中描述的常规方法的前述技术和程序。

[0122] 应理解,本文描述的方法和组合物不限于本文描述的特定的方法学、方案、细胞

系、构造、以及试剂并且其本身可以变化。还应理解的是,本文所使用的术语仅是为了描述特定实施方案的目的,而不意图限制将仅由所附的权利要求限制的本文描述的方法和组合物的范围。

[0123] 本文提及的所有的出版物和专利通过引用以其整体并入本文以用于描述和公开例如在出版物中描述的构造和方法学的目的,所述构造和方法学可以结合本文描述的方法、组合物和化合物被使用。本文讨论的出版物仅仅为了其在本申请的申请日之前的公开内容而提供。本文任何内容都不应当被理解为承认本文描述的本发明人无权借助于在先发明或因为任何其他原因而先于这样的公开。

[0124] “烷基”指的是仅由碳原子和氢原子组成的、不包含不饱和性的、具有从一个至十五个碳原子的直链的或支链的烃链基团(例如,C₁-C₁₅烷基)。在某些实施方案中,烷基包含一个至十三个碳原子(例如,C₁-C₁₃烷基)。在某些实施方案中,烷基包含一个至八个碳原子(例如,C₁-C₈烷基)。在其他实施方案中,烷基包含五个至十五个碳原子(例如,C₅-C₁₅烷基)。在其他实施方案中,烷基包含五个至八个碳原子(例如,C₅-C₈烷基)。烷基通过单键被附接至分子的剩余部分,例如甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基、及类似物。除非在本说明书中另外特定地陈述,否则烷基任选地被以下取代基中的一个或更多个取代:卤素、氰基、硝基、氧代、硫代、三甲基甲硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t是1或2)、-S(O)_tOR^a(其中t是1或2)以及-S(O)_tN(R^a)₂(其中t是1或2),其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0125] 烷基还可以是具有1个至6个碳原子的“低级烷基”。

[0126] 如本文所使用,C₁-C_x包括C₁-C₂、C₁-C₃...C₁-C_x。

[0127] “烯基”指的是仅由碳原子和氢原子组成的、包含至少一个双键、并且具有从两个至十二个碳原子的直链的或支链的烃链基团。在某些实施方案中,烯基包含两个至八个碳原子。在其他实施方案中,烯基包含两个至四个碳原子。烯基通过单键被附接至分子的剩余部分,例如乙烯基(ethenyl)(即,乙烯基(vinyl))、丙-1-烯基(即,丙烯基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基、及类似物。除非在本说明书中另外特定地陈述,否则烯基任选地被以下取代基中的一个或更多个取代:卤素、氰基、硝基、氧代、硫代、三甲基甲硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t是1或2)、-S(O)_tOR^a(其中t是1或2)以及-S(O)_tN(R^a)₂(其中t是1或2),其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0128] “炔基”指的是仅由碳原子和氢原子组成的、包含至少一个三键的、具有从两个至十二个碳原子的直链的或支链的烃链基团。在某些实施方案中,炔基包含两个至八个碳原子。在其他实施方案中,炔基具有两个至四个碳原子。炔基通过单键被附接至分子的剩余部分,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、及类似物。除非在本说明书中另外特定地陈述,否则炔基任选地被以下取代基中的一个或更多个取代:卤素、氰基、硝基、氧代、硫代、三甲基甲硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t是1或2)、-S(O)_tOR^a(其中t是1或2)以及-S(O)_tN

$(R^a)_2$ (其中 t 是1或2), 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0129] “亚烷基”或“亚烷基链”指的是仅由碳和氢组成的、不包含不饱和性的并且具有从一个至十二个碳原子的将分子的剩余部分连接至基团的直链的或支链的二价烃链, 例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基、及类似物。亚烷基链通过单键被附接至分子的剩余部分并且通过单键被附接至基团。亚烷基链至分子的剩余部分和至基团的附接点可以通过在该亚烷基链中的一个碳或通过在该链中的任何两个碳。除非在本说明书中另外特定地陈述, 否则亚烷基链任选地被以下取代基中的一个或更多个取代: 卤素、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、硫代、三甲基甲硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2) 以及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2), 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0130] “亚烯基”或“亚烯基链”指的是仅由碳和氢组成的、包含至少一个双键的并且具有从两个至十二个碳原子的将分子的剩余部分连接至基团的直链的或支链的二价烃链, 例如亚乙烯基、亚丙烯基、亚正丁烯基、及类似物。亚烯基链通过双键或单键被附接至分子的剩余部分并且通过双键或单键被附接至基团。亚烯基链至分子的剩余部分和至基团的附接点可以通过在该链中的一个碳或任何两个碳。除非在本说明书中另外特定地陈述, 否则亚烯基链任选地被以下取代基中的一个或更多个取代: 卤素、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、硫代、三甲基甲硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2) 以及 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2), 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基 (任选地被一个或更多个卤素基团取代)、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 并且其中除非另外指示, 否则上文取代基中的每个是未被取代的。

[0131] “芳基”指的是通过从环碳原子中除去氢原子从芳族的单环或多环的烃环体系衍生的基团。芳族的单环或多环的烃环体系仅包含氢和从六个至十八个碳原子的碳, 其中在环体系中的环的至少一个是完全不饱和的, 即根据休克尔理论 (Hückel theory) 其包含环状的、离域化的 $(4n+2)\pi$ 电子体系。芳基包括但不限于例如苯基、茚基和萘基的基团。除非在本说明书中另外特定地陈述, 否则术语“芳基”或前缀“芳(ar-)” (例如, 在“芳烷基(aralkyl)”中) 意味着包括任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代的芳基: 烷基、烯基、炔基、卤素、氟代烷基、氰基、硝基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳烷基、任选地被取代的芳烯基、任选地被取代的芳炔基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的碳环基烷基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2) 以及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2), 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基 (任选地被一个或更多个卤素基团取代)、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 每个 R^b 独立地是直接结合 (direct bond) 或直链的或支链的亚烷基或亚烯基链, 并且 R^c 是直链的或支链的亚烷基或亚烯基链, 并且其中除非另外指示, 否则上文取代基中的每个是未被取代的。

[0132] “芳烷基”指的是式-R^c-芳基的基团,其中R^c是如上文定义的亚烷基链,例如苄基、二苯基甲基、及类似物。芳烷基的亚烷基链部分任选地被取代,如上文关于亚烷基链描述的。芳烷基的芳基部分任选地被取代,如上文关于芳基描述的。

[0133] “芳烯基”指的是式-R^d-芳基的基团,其中R^d是如上文定义的亚烯基链。芳烯基的芳基部分任选地被取代,如上文关于芳基描述的。芳烯基的亚烯基链部分任选地被取代,如上文关于亚烯基定义的。

[0134] “芳炔基”指的是式-R^e-芳基的基团,其中R^e是如上文定义的亚炔基链。芳炔基的芳基部分任选地被取代,如上文关于芳基描述的。芳炔基的亚炔基链部分任选地被取代,如上文关于亚炔基链定义的。

[0135] “碳环基”指的是仅由碳原子和氢原子组成的、包括稠环或桥环体系的、具有从三个至十五个碳原子的、稳定的非芳族的单环或多环的烃基。在某些实施方案中,碳环基包含三个至十个碳原子。在其他实施方案中,碳环基包含五个至七个碳原子。碳环基通过单键被附接至分子的剩余部分。碳环基任选地是饱和的,(即,仅包含C-C单键)或不饱和的(即,包含一个或更多个双键或三键)。完全饱和的碳环基还被称为“环烷基”。单环的环烷基的实例包括,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、以及环辛基。不饱和的碳环基还被称为“环烯基”。单环的环烯基的实例包括,例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、以及环辛烯基。多环的碳环基包括,例如金刚烷基、降冰片烷基(即,双环[2.2.1]庚基)、降冰片烯基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基、及类似物。除非在本说明书中另外特定地陈述,否则术语“碳环基”意味着包括任选地被独立地选自以下的一个或更多个取代基取代的碳环基:烷基、烯基、炔基、卤素、氟代烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳烷基、任选地被取代的芳烯基、任选地被取代的芳炔基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的碳环基烷基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂芳基烷基、-R^b-OR^a、-R^b-SR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t是1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a(其中t是1或2)以及-R^b-S(O)_tN(R^a)₂(其中t是1或2),其中每个R^a独立地是氢、烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每个R^b独立地是直接结合或直链的或支链的亚烷基或亚烯基链,并且R^c是直链的或支链的亚烷基或亚烯基链,并且其中除非另外指示,否则上文取代基中的每个是未被取代的。

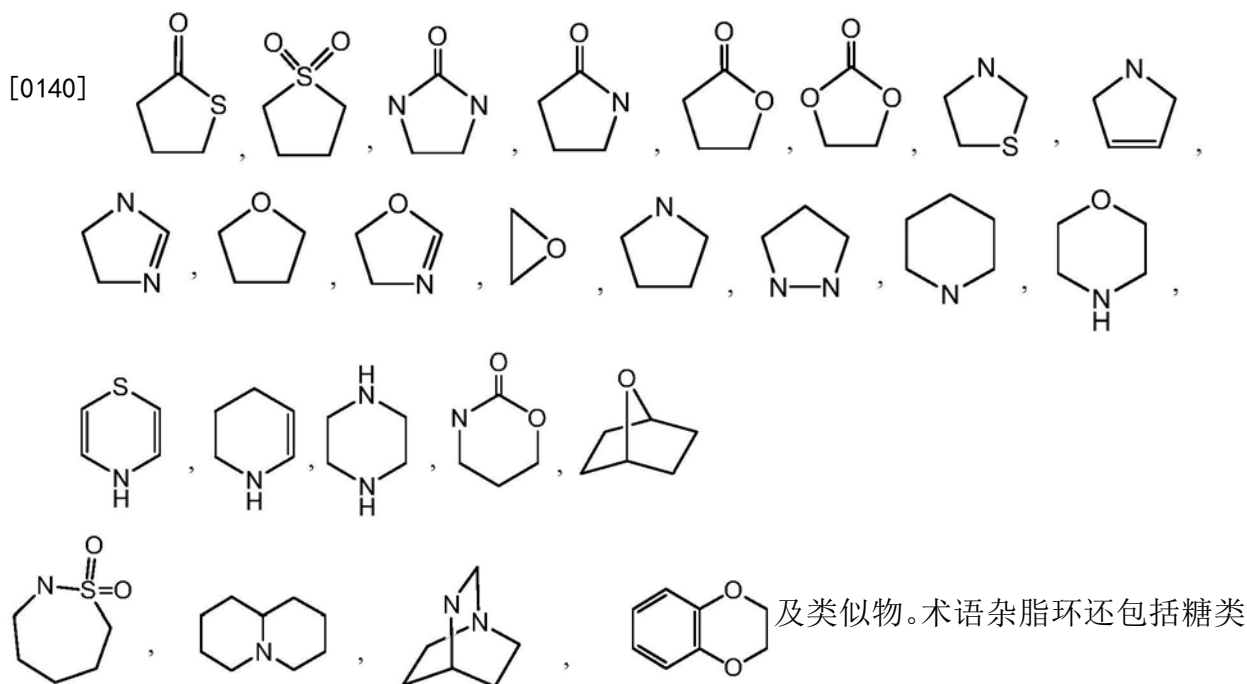
[0136] “卤素(halo)”或“卤素(halogen)”指的是溴取代基、氯取代基、氟取代基或碘取代基。

[0137] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”以及“卤代烷氧基”包括其中至少一个氢被卤素原子替换的烷基、烯基、炔基以及烷氧基结构。在其中两个或更多个氢原子被卤素原子替换的某些实施方案中,卤素原子彼此全部相同。在其中两个或更多个氢原子被卤素原子替换的其他实施方案中,卤素原子彼此不全部相同。

[0138] “氟代烷基”指的是被如上文定义的一个或更多个氟基团取代的如上文定义的烷基,例如三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、及类似物。氟代烷基的烷基部分任选地被取代,如上文关于烷基定义的。

[0139] 如本文所使用,术语“非芳族杂环”、“杂环烷基”或“杂脂环的”指的是其中形成环

的一个或更多个原子是杂原子的非芳族环。“非芳族杂环”或“杂环烷基”基团指的是包含选自氮、氧以及硫的至少一个杂原子的环烷基。基团可以与芳基或杂芳基稠合。杂环烷基环可以由三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、或多于九个原子形成。杂环烷基环可以任选地被取代。在某些实施方案中，非芳族杂环包含一个或更多个羰基或硫代羰基，例如比如含氧基团或含硫基团。杂环烷基的实例包括但不限于内酰胺、内酯、环状酰亚胺、环状硫代酰亚胺(cyclic thioimide)、环状氨基甲酸酯、四氢噻喃、4H-吡喃、四氢吡喃、哌啶、1,3-二噁英、1,3-二氧六环、1,4-二噁英、1,4-二氧六环、哌嗪、1,3-氧硫杂环己烷(1,3-oxathiane)、1,4-氧硫杂环己二烯、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噻嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧化哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、吗啉、三氧杂环己烷、六氢-1,3,5-三嗪、四氢噻吩、四氢呋喃、吡咯啉、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯烷二酮(pyrrolidione)、吡唑啉、吡唑烷、咪唑啉、咪唑烷(imidazolidine)、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧戊环、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫戊环、异噁唑啉、异噁唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噁唑烷酮、噁唑啉、噁唑烷、以及1,3-氧硫杂环戊烷(1,3-oxathiolane)。还被称为非芳族杂环的杂环烷基的例证性实例包括：



的所有环形式，包括但不限于单糖、二糖和寡糖。取决于结构，杂环烷基可以是单价基团或二价基团(即，亚杂环烷基(heterocycloalkylene group))。

[0141] “杂芳基”指的是从包含一个至十七个碳原子和选自氮、氧和硫的从一个至六个杂原子的3元至18元芳族环基团衍生的基团。如本文所使用，杂芳基是单环的、双环的、三环的或四环的环体系，其中在环体系中的环的至少一个是完全不饱和的，即根据休克尔理论，其包含环状的、离域化的 $(4n+2)$ π 电子体系。杂芳基包括稠环或桥环体系。在杂芳基中的杂原子任选地被氧化。一个或更多个氮原子(如果存在)任选地被季铵化。杂芳基通过环的任一原子被附接至分子的剩余部分。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噁唑基、苯并噁二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯基(benzo[b][1,4]dioxepinyl)、苯并[b][1,4]噁嗪

基、1,4-苯并二氧六环基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二噁英基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基 (benzothienyl) (苯并噻吩基 (benzothiophenyl))、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑基、噁唑基、环戊并[d]嘧啶基 (cyclopenta[d]pyrimidinyl)、6,7-二氢-5H-环戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氢苯并[h]噁唑基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚并[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、异吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚并[4,5]-噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、以及噻吩基 (thiophenyl) (即, 噻吩基 (thioenyl))。除非在本说明书中另外特定地陈述, 否则术语“杂芳基”意味着包括任选地被选自以下的一个或多个取代基取代的如上文定义的杂芳基: 烷基、烯基、炔基、卤素、氟代烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代、硫代、氰基、硝基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳烷基、任选地被取代的芳烯基、任选地被取代的芳炔基、任选地被取代的碳环基、任选地被取代的碳环基烷基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂环基烷基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中t是1或2) 以及 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t是1或2), 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 每个 R^b 独立地是直接结合或直链的或支链的亚烷基或亚烯基链, 并且 R^c 是直链的或支链的亚烷基或亚烯基链, 并且其中除非另外指示, 否则上文取代基中的每个是未被取代的。

[0142] “N-杂芳基”指的是包含至少一个氮并且其中杂芳基至分子的剩余部分的附接点是通过在杂芳基中的氮原子的如上文定义的杂芳基。N-杂芳基任选地被取代, 如上文关于杂芳基描述的。

[0143] “C-杂芳基”指的是如上文定义并且其中杂芳基至分子的剩余部分的附接点是通过在杂芳基中的碳原子的杂芳基。C-杂芳基任选地被取代, 如上文关于杂芳基描述的。

[0144] “杂芳基烷基”指的是式 $-R^c-$ 杂芳基的基团, 其中 R^c 是如上文定义的亚烷基链。如果杂芳基是含氮杂芳基, 则杂芳基任选地在氮原子处被附接至烷基。杂芳基烷基的亚烷基链任选地被取代, 如上文关于亚烷基链定义的。杂芳基烷基的杂芳基部分任选地被取代, 如上文关于杂芳基定义的。

[0145] “硫烷基”指的是 $-S-$ 基团。

- [0146] “亚磺酰基”指的是-S(=O)-基团。
- [0147] “磺酰基”指的是-S(=O)₂-基团。
- [0148] “氨基”指的是-NH₂基团。
- [0149] “氰基”指的是-CN基团。
- [0150] “硝基”指的是-NO₂基团。
- [0151] “氧杂”指的是-O-基团。
- [0152] “氧代”指的是=O基团。
- [0153] “亚氨基”指的是=NH基团。
- [0154] “硫代”指的是=S基团。
- [0155] “烷氧基”基团指的是(烷基)O-基团,其中烷基是如本文定义的。
- [0156] “芳氧基”基团指的是(芳基)O-基团,其中芳基是如本文定义的。
- [0157] “环烷基烷基”意指被环烷基取代的如本文定义的烷基。非限制性环烷基烷基包括环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、及类似物。
- [0158] 如本文所使用,术语“杂烷基”、“杂烯基”以及“杂炔基”包括其中一个或更多个骨架链原子是杂原子例如氧、氮、硫、硅、磷或其组合的任选地被取代的烷基、烯基以及炔基。杂原子可以被放置在杂烷基的任何内部位置或被放置在其中杂烷基被附接至分子的剩余部分处的位置。实例包括但不限于-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃、以及-CH=CH-N(CH₃)-CH₃。此外,多达两个杂原子可以是连续的,例如通过实例的方式,-CH₂-NH-OCH₃以及-CH₂-O-Si(CH₃)₃。
- [0159] 术语“杂原子”指的是不同于碳或氢的原子。杂原子通常独立地选自氧、硫、氮、硅和磷,但不限于这些原子。在其中存在两个或更多个杂原子的实施方案中,该两个或更多个杂原子可以彼此全部是相同的,或该两个或更多个杂原子中的一些或全部可以各自与其他不同。
- [0160] 术语“键”或“单键”指的是两个原子或两个部分(当通过键连接的原子被认为是较大的子结构的一部分时)之间的化学键。
- [0161] “异氰酸基”基团指的是-NCO基团。
- [0162] “异硫氰酸基”基团指的是-NCS基团。
- [0163] 术语“部分(moiety)”指的是分子的特定的片段或官能团。化学部分常常被认为是嵌入在分子中或附加至分子的化学实体。
- [0164] “硫代烷氧基”或“烷基硫基”基团指的是-S-烷基。
- [0165] “烷基硫代烷基”基团指的是被-S-烷基取代的烷基。
- [0166] 如本文所使用,术语“O-羧基”或“酰氧基”指的是式RC(=O)O-的基团。
- [0167] “羧基”意指-C(O)OH基团。
- [0168] 如本文所使用,术语“乙酰基”指的是式-C(=O)CH₃的基团。
- [0169] “酰基”指的是基团-C(O)R。
- [0170] 如本文所使用,术语“三卤代甲磺酰基”指的是式X₃CS(=O)₂-的基团,其中X是卤素。

- [0171] “氰基烷基”意指被至少一个氰基取代的如本文定义的烷基。
- [0172] 如本文所使用,术语“N-磺酰氨基”或“磺酰基氨基”指的是式 $RS(=O)_2NH-$ 的基团。
- [0173] 如本文所使用,术语“O-氨基甲酰基”指的是式 $-OC(=O)NR_2$ 的基团。
- [0174] 如本文所使用,术语“N-氨基甲酰基”指的是式 $ROC(=O)NH-$ 的基团。
- [0175] 如本文所使用,术语“O-硫代氨基甲酰基”指的是式 $-OC(=S)NR_2$ 的基团。
- [0176] 如本文所使用,“N-硫代氨基甲酰基”指的是式 $ROC(=S)NH-$ 的基团。
- [0177] 如本文所使用,术语“C-酰氨基”指的是式 $-C(=O)NR_2$ 的基团。
- [0178] “氨基羰基”指的是 $-CONH_2$ 基团。
- [0179] 如本文所使用,术语“N-酰氨基”指的是式 $RC(=O)NH-$ 的基团。
- [0180] 如本文所使用,单独地出现并且没有数字标号的取代基“R”指的是选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳结合)以及非芳族杂环(通过环碳结合)的取代基。
- [0181] “羟基烷基”指的是被至少一个羟基取代的如本文定义的烷基。羟基烷基的非限制性实例包括但不限于羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-羟基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基以及2-(羟基甲基)-3-羟基丙基。
- [0182] “烷氧基烷基”指的是被如本文定义的烷氧基取代的如本文定义的烷基。
- [0183] “烯基氧基”基团指的是(烯基)O-基团,其中烯基是如本文定义的。
- [0184] 术语“烷基胺”指的是 $-N(烷基)_xH_y$ 基团,其中x和y选自 $x=1, y=1$ 以及 $x=2, y=0$ 。当 $x=2$ 时,烷基与它们被附接至的N原子合起来可以任选地形成环状环体系。
- [0185] “烷基氨基烷基”指的是被如本文定义的烷基胺取代的如本文定义的烷基。
- [0186] “酰胺”是具有式 $-C(O)NHR$ 或 $-NHC(O)R$ 的化学部分,其中R选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳结合)以及杂脂环(通过环碳结合)。酰胺部分可以在氨基酸或肽分子与本文描述的化合物之间形成连接,从而形成前体药物。在本文描述的化合物上的任何胺、或羧基侧链可以被酰胺化。制备这样的酰胺的程序和特定的基团对本领域技术人员是已知的并且可以容易地在参考文献源例如Greene和Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley&Sons, New York, NY, 1999 (其通过引用以其整体并入本文)中被找到。
- [0187] 术语“酯”指的是具有式 $-COOR$ 的化学部分,其中R选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳结合)以及杂脂环(通过环碳结合)。在本文描述的化合物上的任何羟基、或羧基侧链可以被酯化。制备这样的酯的程序和特定的基团对本领域技术人员是已知的并且可以容易地在参考文献源例如Greene和Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley&Sons, New York, NY, 1999 (其通过引用以其整体并入本文)中被找到。
- [0188] 如本文所使用,术语“环”指的是任何共价地闭合的结构。环包括,例如碳环(例如,芳基和环烷基)、杂环(例如,杂芳基和非芳族杂环)、芳族化合物(例如,芳基和杂芳基)、以及非芳族化合物(例如,环烷基和非芳族杂环)。环可以任选地被取代。环可以是单环的或多环的。
- [0189] 如本文所使用,术语“环体系”指的是一个环、或多于一个环。
- [0190] 术语“元环”可以包括任何环状结构。术语“元”意味着表示构成环的骨架原子的数目。因此,例如环己基、吡啶、吡喃以及噻喃是6元环并且环戊基、吡咯、呋喃、以及噻吩是5元

环。

[0191] 术语“稠合的”指的是其中两个或更多个环共享一个或更多个键的结构。

[0192] 术语“任选地被取代的”或“被取代的”意指引用的基团可以被单独地且独立地选自以下的一个或更多个另外的基团取代：烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环、羟基、烷氧基、芳氧基、烷基硫基、芳基硫基、烷基亚砷、芳基亚砷、烷基砷、芳基砷、氰基、卤素、酰基、硝基、卤代烷基、氟代烷基、卤代烷氧基、氨基(包括单取代的和双取代的氨基)、以及N-氧化物和其被保护的衍生物；或“任选地被取代的”或“被取代的”可以是 $-L_sR_s$ ，其中每个 L_s 独立地选自键、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(CH_3)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-($ 被取代的或未被取代的 C_1-C_6 烷基 $)-$ 、或 $-($ 被取代的或未被取代的 C_2-C_6 烯基 $)-$ ；并且每个 R_s 独立地选自H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_7 杂环烷基、杂芳基、或杂烷基。可以形成以上取代基的保护性衍生物的保护基团对本领域技术人员是已知的并且可以在例如上文Greene和Wuts的参考文献中被找到。

[0193] 术语“亲核试剂”或“亲核的”指的是富电子的化合物、或其部分。亲核试剂的实例包括但绝不限于分子的半胱氨酸残基，例如比如Btk的Cys 481。

[0194] 术语“亲电试剂”、或“亲电的”指的是贫电子的或缺电子的分子、或其部分。亲电试剂的实例包括但绝不限于迈克尔受体部分(Michael acceptor moiety)。

[0195] 如本文所使用，关于制剂、组合物或成分的术语“可接受的”或“药学上可接受的”意指对被治疗的受试者的一般健康不具有持久的有害影响或不废除化合物的生物活性或性质，并且是相对地无毒的。

[0196] 如本文所使用，术语“激动剂”指的是其存在导致蛋白质的与由用于蛋白质例如比如Btk的天然存在的配体的存在导致的生物活性相同的生物活性的化合物。

[0197] 如本文所使用，术语“部分激动剂”指的是其存在导致蛋白质的具有与由用于蛋白质的天然存在的配体的存在导致的生物活性相同的类型、但具有较低的量级的生物活性的化合物。

[0198] 如本文所使用，术语“拮抗剂”指的是其存在导致蛋白质的生物活性的量级降低的化合物。在某些实施方案中，拮抗剂的存在导致蛋白质例如比如Btk的生物活性的完全抑制。在某些实施方案中，拮抗剂是抑制剂。

[0199] 如本文所使用，通过施用特定的化合物或药物组合物“缓和”特定的疾病、紊乱或状况的症状指的是可以归因于所述化合物或组合物的施用或与所述化合物或组合物的施用相关的任何严重程度减轻、发病的延迟、进展的减缓、或持续时间的缩短(无论是永久性的或临时性的、持久的或短暂的)。

[0200] “生物利用度”指的是被递送到被研究的动物或人类的体循环(general circulation)中的被给药的本文公开的化合物例如式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)中的任一种的化合物的重量的百分比。在被静脉内施用时的药物的总暴露(total exposure) $AUC_{(0-\infty)}$ 通常被定义为100%生物可利用的(F%)。“口服生物利用度”指的是相比于静脉内注射，当药物组合物被口服地服用时，本文公开的化合物例如式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)中的任一种的化合物被吸收到体循环中的程度。

[0201] “血浆浓度”指的是本文公开的化合物例如式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任一种的化合物在受试者的血液的血浆组分中的浓度。应理解, 由于关于代谢和/或与其他治疗剂的可能的相互作用的可变性, 式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任一种的化合物的血浆浓度可以在受试者之间明显地变化。根据本文公开的一个实施方案, 式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任一种的化合物的血浆浓度可以从受试者至受试者变化。同样地, 例如最大血浆浓度 ($C_{\text{最大}}$) 或达到最大血浆浓度的时间 ($T_{\text{最大}}$)、或在血浆浓度时间曲线下的总面积 ($AUC_{(0-\infty)}$) 的值可以从受试者至受试者变化。由于此可变性, 构成式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任一种的化合物的“治疗有效量”的必要的量可以从受试者至受试者变化。

[0202] 如本文所使用, 术语“布鲁顿氏酪氨酸激酶”指的是如在例如美国专利第6,326,469号中公开的来自智人 (*Homo sapiens*) 的布鲁顿氏酪氨酸激酶 (GenBank 登录号 NP_000052)。

[0203] 如本文所使用, 术语“布鲁顿氏酪氨酸激酶同源物”指的是布鲁顿氏酪氨酸激酶的直系同源物, 例如来自小鼠的直系同源物 (GenBank 登录号 AAB47246)、来自狗的直系同源物 (GenBank 登录号 XP_549139)、来自大鼠的直系同源物 (GenBank 登录号 NP_001007799)、来自鸡的直系同源物 (GenBank 登录号 NP_989564)、或来自斑马鱼的直系同源物 (GenBank 登录号 XP_698117), 以及对于布鲁顿氏酪氨酸激酶的一个或多个底物呈现激酶活性的前述中的任何的融合蛋白 (例如, 具有氨基酸序列“AVLESEEELYSSARQ”的肽底物)。

[0204] 如本文所使用, 术语“共施用”或类似术语意味着涵盖将选择的治疗剂施用至单一患者, 并且意图包括其中该剂通过相同的或不同的施用途径或在相同的或不同的时间被施用的治疗方案。

[0205] 如本文所使用, 术语“有效量”或“治疗有效量”指的是将足以在某种程度上缓解被治疗的疾病或状况的症状中的一种或更多种的被施用的剂或化合物的量。结果可以是疾病的病征、症状、或病因的减少和/或减轻, 或生物系统的任何其他期望的改变。例如, 用于治疗用途的“有效量”是提供疾病的症状的临床上明显的减小而没有过度的不良副作用 (adverse side effect) 所需的包含如本文公开的化合物的组合物的量。在任何个体情况下, 合适的“有效量”可以使用例如剂量递增研究 (dose escalation study) 的技术来确定。术语“治疗有效量”包括, 例如预防有效量。本文公开的化合物的“有效量”是对实现期望的药理学作用或治疗性改进而没有过度的不良副作用有效的量。应理解, 由于在式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任一种的化合物的代谢、受试者的年龄、体重、总体状况、被治疗的状况、被治疗的状况的严重程度、以及处方医师的判断中的变化, “有效量”或“治疗有效量”可以从受试者至受试者变化。通过仅实例的方式, 治疗有效量可以通过常规实验, 包括但不限于剂量递增临床试验来确定。

[0206] 术语“增强 (enhance)”或“增强 (enhancing)”意指在效力或持续时间上增加或延长期望的作用。通过实例的方式, “增强”治疗剂的作用指的是在疾病、紊乱或状况的治疗期间增加或延长治疗剂的作用 (在效力或持续时间上) 的能力。如本文所使用, “增强有效的量”指的是足以增强治疗剂在疾病、紊乱或状况的治疗中的作用的量。当在患者中使用时,

对于此用途有效的量将取决于疾病、紊乱或状况的严重程度和进程、先前的疗法、患者的健康状况和对药物的应答、以及治疗医师的判断。

[0207] 如本文所使用,术语“同源性半胱氨酸”指的是在与如本文定义的布鲁顿氏酪氨酸激酶的半胱氨酸481的序列位置同源的序列位置内发现的半胱氨酸残基。例如,半胱氨酸482是布鲁顿氏酪氨酸激酶的大鼠直系同源物的同源性半胱氨酸;半胱氨酸479是鸡直系同源物的同源性半胱氨酸;并且半胱氨酸481是在斑马鱼直系同源物中的同源性半胱氨酸。在另一个实例中,TKK(与布鲁顿氏酪氨酸有关的Tec激酶家族成员)的同源性半胱氨酸是Cys 350。

[0208] 如本文所使用,术语“同一的”指的是相同的两个或更多个序列或子序列。此外,如本文所使用,术语“大体上同一的”指的是当在比较窗口或如使用比较算法测量的或通过手动对齐和视觉检查的指定的区域内关于最大一致性比较并且对齐时具有一定百分比的相同的序列单元的两个或更多个序列。通过仅实例的方式,如果在指定的区域内,序列单元是约60%同一的、约65%同一的、约70%同一的、约75%同一的、约80%同一的、约85%同一的、约90%同一的、或约95%同一的,则两个或更多个序列可以是“大体上同一的”。这样的百分比描述两个或更多个序列的“同一性百分数”。序列的同一性可以在长度为至少约75-100序列单元的区域、在长度为约50序列单元的区域存在,或在未指定的情况下在跨越整个序列中存在。此定义还指的是测试序列的补足(complement)。通过仅实例的方式,当氨基酸残基相同时,两个或更多个多肽序列是同一的,然而如果在指定的区域内,氨基酸残基是约60%同一的、约65%同一的、约70%同一的、约75%同一的、约80%同一的、约85%同一的、约90%同一的、或约95%同一的,则两个或更多个多肽序列是“大体上同一的”。同一性可以在长度为至少约75-100氨基酸的区域、在长度为约50氨基酸的区域存在,或在未指定的情况下在跨越多肽序列的整个序列中存在。此外,通过仅实例的方式,当核酸残基相同时,两个或更多个多核苷酸序列是同一的,然而如果在指定的区域内,核酸残基是约60%同一的、约65%同一的、约70%同一的、约75%同一的、约80%同一的、约85%同一的、约90%同一的、或约95%同一的,则两个或更多个多核苷酸序列是“大体上同一的”。同一性可以在长度为至少约75-100核酸的区域、在长度为约50核酸的区域存在,或在未指定的情况下在跨越多核苷酸序列的整个序列中存在。

[0209] 如本文所使用,术语“抑制(inhibit)”激酶、“抑制(inhibiting)”激酶、或激酶的“抑制剂”指的是对酶促的磷酸转移酶活性的抑制。

[0210] 如本文所使用,术语“不可逆抑制剂”指的是以下的化合物:所述化合物在与靶蛋白(例如,激酶)接触之后,引起与该蛋白的新的共价键或在该蛋白内的新的共价键的形成,从而使靶蛋白的生物活性(例如,磷酸转移酶活性)中的一种或更多种减少或消失,尽管随后存在或不存在该不可逆抑制剂。相比之下,可逆抑制剂化合物在与靶蛋白接触之后不引起与该蛋白的新的共价键或在该蛋白内的新的共价键的形成并且因此可以与靶蛋白缔合和解离。

[0211] 如本文所使用,术语“不可逆Btk抑制剂”指的是可以与Btk的氨基酸残基形成共价键的Btk的抑制剂。在一个实施方案中,Btk的不可逆抑制剂可以与Btk的Cys残基形成共价键;在特定的实施方案中,不可逆抑制剂可以与Btk的Cys 481残基(或其同源物)或在另一个酪氨酸激酶的同源性对应位置中的半胱氨酸残基形成共价键。

[0212] 如本文所使用,术语“分离的”指的是将感兴趣的组分从不感兴趣的组分中分离和除去。被分离的物质可以处于干燥状态或半干状态,或在溶液中,包括但不限于水溶液。被分离的组分可以处于均匀的状态或被分离的组分可以是包含另外的药学上可接受的载体和/或赋形剂的药物组合物的一部分。通过仅实例的方式,当这样的核酸或蛋白质无其在天然状态下所缔合的细胞组分中的至少某些,或核酸或蛋白质已经被浓缩至大于其在体内或体外产生的浓度的水平时,核酸或蛋白质是“被分离的”。此外,通过实例的方式,当从位于基因侧面并且编码不同于感兴趣的基因的蛋白质的开放阅读框架中被分离时,基因是被分离的。

[0213] 本文公开的化合物的“代谢物”是当该化合物被代谢时形成的该化合物的衍生物。术语“活性代谢物”指的是当化合物被代谢时形成的该化合物的生物活性衍生物。如本文所使用,术语“代谢”指的是特定的物质被有机体改变的过程(包括但不限于水解反应和被酶催化的反应,例如氧化反应)的总和。因此,酶可以对化合物产生特定的结构改变。例如,细胞色素P450催化多种氧化反应和还原反应,而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶催化活化的葡萄糖醛酸分子转移至芳族醇、脂肪醇、羧酸、胺和游离的巯基。关于代谢的另外的信息可以从The Pharmacological Basis of Therapeutics,第9版,McGraw-Hill(1996)中获得。本文公开的化合物的代谢物可以通过将化合物施用至宿主并且分析来自宿主的组织样品,或通过在外用肝细胞温育化合物并且分析产生的化合物来识别。两种方法都是本领域熟知的。在某些实施方案中,化合物的代谢物通过氧化过程被形成并且对应于对应的含羟基化合物。在某些实施方案中,化合物被代谢成药理学上活性的代谢物。

[0214] 如本文所使用,术语“调节”意指与靶标直接地或间接地相互作用以便改变靶标的活性,包括,通过仅实例的方式,增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性、或扩展靶标的活性。

[0215] 如本文所使用,术语“调节剂”指的是改变分子的活性的化合物。例如,相比于在调节剂不存在下活性的量级,调节剂可以引起分子的某些活性的量级的增加或减小。在某些实施方案中,调节剂是抑制剂,其减小分子的一种或更多种活性的量级。在某些实施方案中,抑制剂完全阻止分子的一种或更多种活性。在某些实施方案中,调节剂是活化剂,其增加分子的至少一种活性的量级。在某些实施方案中,调节剂的存在导致在调节剂不存在下不出现的活性。

[0216] 如本文所使用,术语“预防有效量”指的是将在某种程度上缓解被治疗的疾病、状况或紊乱的症状中的一种或更多种的被应用于患者的组合物的量。在这样的预防应用中,这样的量可以取决于患者的健康状态、体重等等。人们通过常规实验(包括但不限于剂量递增临床试验)确定这样的预防有效量被认为完全在本领域的技术内。

[0217] 如本文所使用,术语“选择性结合的化合物”指的是选择性地结合至一种或更多种靶蛋白的任何部分的化合物。

[0218] 如本文所使用,术语“选择性地结合”指的是选择性地结合的化合物以比其结合至非靶蛋白更大的亲和力结合至靶蛋白例如比如Btk的能力。在某些实施方案中,特异性结合指的是以大于用于非靶标的亲和力至少10倍、50倍、100倍、250倍、500倍、1000倍或更多倍的亲和力结合至靶标。

[0219] 如本文所使用,术语“选择性调节剂”指的是相对于非靶标活性,选择性地调节靶

标活性的化合物。在某些实施方案中,特异性调节剂指的是大于非靶标活性至少10倍、50倍、100倍、250倍、500倍、1000倍地调节靶标活性。

[0220] 如本文所使用,术语“大体上纯化的”指的是可以大体上或基本上无在纯化之前通常伴随感兴趣的组分或与感兴趣的组分相互作用的其他组分的感兴趣的组分。通过仅实例的方式,当感兴趣的组分的制剂包含小于约30%、小于约25%、小于约20%、小于约15%、小于约10%、小于约5%、小于约4%、小于约3%、小于约2%、或小于约1% (按干重计) 的污染组分(contaminating component)时,感兴趣的组分可以是“大体上纯化的”。因此,“大体上纯化的”感兴趣的组分可以具有约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或更大的纯度水平。

[0221] 如本文所使用,术语“受试者”指的是作为治疗、观察或实验的客体的动物。通过仅实例的方式,受试者可以是但不限于哺乳动物,包括但不限于人类。

[0222] 如本文所使用,术语“靶标活性”指的是能够被选择性调节剂调节的生物活性。某些示例性靶标活性包括但不限于结合亲和力、信号转导、酶活性、肿瘤生长、炎症或炎症有关的过程、以及与疾病或状况有关的一种或更多种症状的缓和。

[0223] 如本文所使用,术语“靶蛋白”指的是能够被选择性结合的化合物结合的分子或蛋白质的一部分。在某些实施方案中,靶蛋白是Btk。

[0224] 如本文所使用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括减轻、减退或缓和疾病或状况症状、预防另外的症状、缓和或预防症状的潜在的代谢病因、抑制疾病或状况(例如阻止疾病或状况的发展)、缓解疾病或状况、引起疾病或状况的消退、缓解由疾病或状况引起的状况、或使疾病或状况的症状停止。术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括但不限于预防性和/或治疗性治疗。

[0225] 如本文所使用,IC₅₀指的是在测量这样的应答的测定中,实现最大应答的50%抑制(例如Btk的抑制)的特定的测试化合物的量、浓度或剂量。

[0226] 如本文所使用,EC₅₀指的是引起以被特定的测试化合物诱发、激起或加强的特定应答的最大表达的50%的剂量依赖性应答的特定的测试化合物的剂量、浓度或量。

具体实施方式

[0227] 本文描述的方法包括向需要的受试者施用包含治疗有效量的本文描述的一种或更多种可逆或不可逆Btk抑制剂化合物的组合物。不受理论束缚,在各种造血细胞功能中由Btk信号传递所起的多样性作用(例如B细胞受体活化),表明小分子Btk抑制剂对于降低由造血系的许多细胞类型影响的多种疾病或影响造血系的许多细胞类型的多种疾病的风险或治疗由造血系的许多细胞类型影响的多种疾病或影响造血系的许多细胞类型的多种疾病是有用的,所述疾病包括例如,自身免疫疾病、异种免疫状况或疾病、炎性疾病、癌症(例如,B细胞增殖性紊乱)、以及血栓栓塞性紊乱。此外,本文描述的不可逆Btk抑制剂化合物可以被用于抑制通过具有可以与不可逆抑制剂形成共价键的半胱氨酸残基(包括Cys 481残基)与Btk共享同源性的其他酪氨酸激酶的小子集。因此,不同于Btk的酪氨酸激酶的子集也被预期作为在大量健康状况中的治疗靶标是有用的。

[0228] 在某些实施方案中,本文描述的方法可以被用于治疗自身免疫疾病,所述自身免疫疾病包括但不限于,类风湿性关节炎、银屑病关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病、幼年型关节

炎、狼疮、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、奥德氏甲状腺炎、格雷夫斯氏病、肖格伦综合征、多发性硬化症、格林-巴利综合征、急性播散性脑脊髓炎、爱迪生氏病、斜视眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、腹腔病、古德帕斯彻氏综合征、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔氏综合征、高安氏动脉炎、颞动脉炎、温性自身免疫性溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿病、银屑病、全身性秃发症、贝赛特氏病、慢性疲劳、家族性自主神经异常、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病、以及外阴痛。

[0229] 在某些实施方案中，本文描述的方法可以被用于治疗异种免疫状况或疾病，所述异种免疫状况或疾病包括但不限于移植物抗宿主病、移植、输注、过敏性反应、过敏症（例如，对植物花粉、乳胶、药物、食物、杀虫剂、动物毛发、动物皮屑、尘螨、或蟑螂盖 (cockroach calyx) 的过敏症）、I型超敏反应、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、以及异位性皮肤病。

[0230] 在另外的实施方案中，本文描述的方法可以被用于治疗炎性疾病，所述炎性疾病包括但不限于哮喘、炎性肠病、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、黏液囊炎、子宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮肤炎、皮肌炎、脑炎、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、肠胃炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局限性肺炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎、以及外阴炎。

[0231] 在又其他实施方案中，本文描述的方法可以被用于治疗癌症，例如B细胞增殖性紊乱，其包括但不限于弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、B细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结内边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵膈（胸腺）大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、以及淋巴瘤样肉芽肿病。

[0232] 在另外的实施方案中，本文描述的方法可以被用于治疗血栓栓塞性紊乱，所述血栓栓塞性紊乱包括但不限于心肌梗死、心绞痛（包括不稳定性心绞痛）、在血管成形术或主动脉冠状动脉旁路之后的再闭塞或再狭窄、中风、暂时性局部缺血、外周动脉闭塞性紊乱、肺栓塞、以及深静脉血栓。

[0233] 用于上文提及的状况中的每种的症状、诊断测试、以及预后测试是本领域已知的。参见，例如Harrison's Principles of Internal *Medicine*®，第16版，2004，The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey等人 (2006), Cytojournal 3 (24)、以及“Revised European American Lymphoma” (REAL) 分类系统（参见例如，由美国国家癌症研究所维护的网站）。

[0234] 大量的动物模型对于确定用于治疗前述疾病中的任一种的可逆或不可逆Btk抑制剂化合物的治疗有效剂量的范围是有用的。

[0235] 例如，用于治疗自身免疫疾病的可逆或不可逆Btk抑制剂化合物的给药可以在类风湿性关节炎的小鼠模型中被评估。在此模型中，关节炎通过施用抗胶原抗体和脂多糖在Balb/c小鼠中被诱导。参见Nandakumar等人 (2003), Am. J. Pathol 163:1827-1837。

[0236] 在另一个实例中，用于治疗B细胞增殖性紊乱的可逆或不可逆Btk抑制剂的给药可

以在例如其中人类B细胞淋巴瘤细胞(例如,Ramos细胞)被移植到免疫缺陷小鼠(例如,“裸”小鼠)中的人类至小鼠异种移植模型中被检查,如在例如Page1等人(2005),*Clin Cancer Res* 11(13):4857-4866中所描述。

[0237] 用于治疗血栓栓塞性紊乱的动物模型也是已知的。

[0238] 化合物对于前述疾病中的一种的治疗效力可以在治疗过程期间被优化。例如,被治疗的受试者可以经历使疾病症状或病理学的缓解与通过施用给定剂量的不可逆Btk抑制剂实现的体内Btk活性的抑制相关联的诊断性评价。在本领域中已知的细胞测定可以被用于确定在不可逆Btk抑制剂的存在或不存在下Btk的体内活性。例如,由于活化的Btk在酪氨酸223(Y223)和酪氨酸551(Y551)处被磷酸化,P-Y223或P-Y551阳性细胞的磷酸化特异性免疫细胞化学染色(phospho-specific immunocytochemical staining)可以被用于检测或定量在细胞群中的Btk的活化(例如,通过染色的细胞相对于未染色的细胞的FACS分析)。参见例如Nisitani等人(1999),*Proc.Natl.Acad.Sci,USA*96:2221-2226。因此,被施用至受试者的Btk抑制剂化合物的量可以按需要被增加或减少,以便保持对于治疗受试者的疾病状态最优的Btk抑制的水平。

[0239] 化合物

[0240] 在适于在本文描述的方法中使用的可逆或不可逆Btk化合物的以下描述中,引用的标准化学术语的定义可以在参考工具书中被找到(如果本文没有另外定义),包括Carey和Sundberg“*Advanced Organic Chemistry*第4版”卷A(2000)和卷B(2001),Plenum Press,New York。除非另外指示,否则在本领域普通技术中的质谱法、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学的常规的方法被使用。此外,用于Btk(例如,人类Btk)的核酸序列和氨基酸序列在本领域中是已知的,如在例如美国专利第6,326,469号中所公开。除非提供特定的定义,否则关于本文描述的分析化学、合成有机化学、和药物和制药化学使用的命名法,以及本文描述的分析化学、合成有机化学、和药物和制药化学的实验室程序和技术是本领域已知的那些。标准技术可以被用于化学合成、化学分析、药物制备、配制、和递送、以及患者的治疗。

[0241] 本文描述的Btk抑制剂化合物对于Btk和以下的激酶是选择性的:所述激酶在与在Btk中的半胱氨酸481的氨基酸序列位置同源的酪氨酸激酶的氨基酸序列位置中具有半胱氨酸残基。本文描述的抑制剂化合物包括迈克尔受体部分。

[0242] 通常,在本文描述的方法中使用的Btk的可逆或不可逆抑制剂化合物在体外测定例如非细胞生物化学测定或细胞功能性测定中被识别或被表征。这样的测定对确定用于可逆或不可逆Btk抑制剂化合物的体外IC₅₀是有用的。

[0243] 例如,非细胞激酶测定可以被用于在一系列浓度的候选的不可逆Btk抑制剂化合物的不存在或存在下温育激酶之后确定Btk活性。如果候选化合物实际上是不可逆Btk抑制剂,则Btk激酶活性通过用无抑制剂的介质重复洗涤将不被恢复。参见,例如J.B.Smaill等人(1999),*J.Med.Chem.*42(10):1803-1815。此外,Btk和候选的不可逆Btk抑制剂之间的共价复合物形成是可以通过大量本领域已知的方法(例如,质谱法)容易地被确定的Btk的不可逆抑制的有用的指示物。例如,某些不可逆Btk抑制剂化合物可以与Btk的Cys 481形成共价键(例如,通过迈克尔反应(Michael reaction))。

[0244] 用于Btk抑制的细胞功能性测定包括在一系列浓度的候选的不可逆Btk抑制剂化

合物的不存在或存在下,测量对刺激细胞系中的Btk介导的通路(例如,在Ramos细胞中的BCR活化)应答的一个或更多细胞终点。用于确定对BCR活化的应答的有用的终点包括,例如Btk的自身磷酸化、Btk靶蛋白(例如,PLC- γ)的磷酸化、以及细胞质钙通量(cytoplasmic calcium flux)。

[0245] 用于许多非细胞生物化学测定(例如,激酶测定)和细胞功能性测定(例如,钙通量)的高通量测定对本领域普通技术人员是熟知的。此外,高通量筛选系统是商业上可得的(见,例如Zymark Corp.,Hopkinton,MA;Air Technical Industries,Mentor,OH;Beckman Instruments,Inc.Fullerton,CA;Precision Systems,Inc.,Natick,MA,等等)。这些系统通常使全部程序自动化,包括所有样品和试剂的吸量、液体分配、计时的温育、以及在适于测定的检测器中的微板的最终读数。自动化的系统从而允许大量的可逆或不可逆Btk化合物的识别和表征,而没有过度的努力。

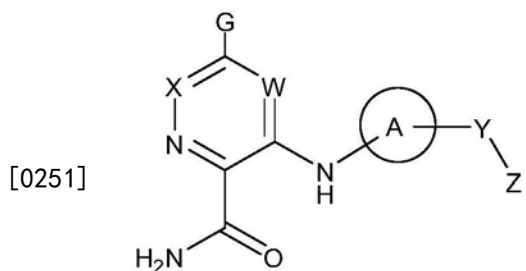
[0246] 可逆或不可逆Btk抑制剂化合物可以被用于制造用于治疗前述状况(例如,自身免疫疾病、炎性疾病、过敏性紊乱、B细胞增殖性紊乱、或血栓栓塞性紊乱)中的任何的药剂。

[0247] 在某些实施方案中,用于本文描述的方法的可逆或不可逆Btk抑制剂化合物以小于约10 μ M(例如,小于约1 μ M、小于约0.5 μ M、小于约0.4 μ M、小于约0.3 μ M、小于约0.1、小于约0.08 μ M、小于约0.06 μ M、小于约0.05 μ M、小于约0.04 μ M、小于约0.03 μ M、小于约0.02 μ M、小于约0.01、小于约0.008 μ M、小于约0.006 μ M、小于约0.005 μ M、小于约0.004 μ M、小于约0.003 μ M、小于约0.002 μ M、小于约0.001、小于约0.00099 μ M、小于约0.00098 μ M、小于约0.00097 μ M、小于约0.00096 μ M、小于约0.00095 μ M、小于约0.00094 μ M、小于约0.00093 μ M、小于约0.00092、或小于约0.00090 μ M)的体外IC₅₀抑制Btk或Btk同源物激酶活性。

[0248] 在一个实施方案中,不可逆Btk抑制剂化合物选择性地且不可逆地抑制其靶标酪氨酸激酶的活化形式(例如,酪氨酸激酶的磷酸化形式)。例如,活化的Btk在酪氨酸551处被转磷酸化(transphosphorylate)。因此,在这些实施方案中,仅在靶标激酶被信号传递事件活化之后,不可逆Btk抑制剂抑制在细胞中的靶标激酶。

[0249] 本文描述式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)中的任一种的化合物。本文还描述此类化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学上活性的代谢物、以及药学上可接受的前体药物。提供包含至少一种此类化合物或此类化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学上活性的代谢物或药学上可接受的前体药物的药物组合物。在某些实施方案中,当本文公开的化合物包含可氧化的氮原子时,该氮原子可以通过本领域熟知的方法被转化成N-氧化物。在某些实施方案中,还提供具有由式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)中的任一种代表的结构的化合物的异构体和被化学保护的形式。

[0250] 在另一个实施方案中是具有式(IA)的结构化合物:



[0252] 其中:

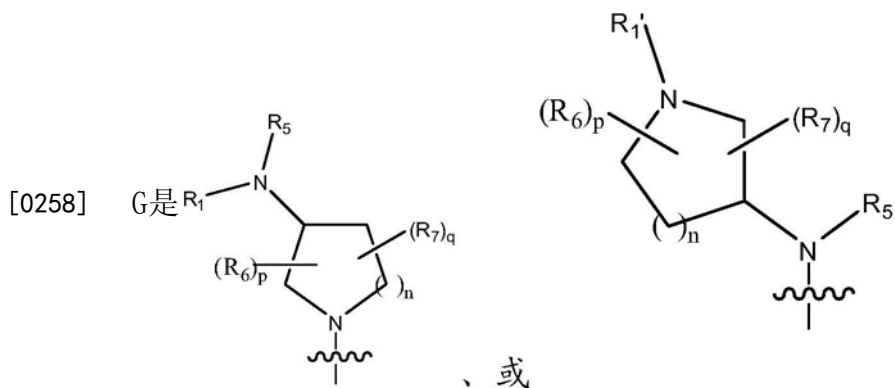
[0253] 环A是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;

[0254] W是-C(R₂)-或-N-;

[0255] X是-C(R₂)-或-N-;

[0256] Y任选地存在并且当存在时,是-CH₂O-、-OCH₂-、-OCH₂CH₂O-、-O-、-N(R₃)-、-C(O)-、-N(R₃)C(O)-、-C(O)N(R₃)-、-N(R₃)C(O)N(R₃)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₃)S(O)₂-、-S(O)₂N(R₃)-、-C(=NH)-、-C(=NH)N(R₃)-、-C(=NH)N(R₃)-、或被取代的或未被取代的C₁-C₄亚烷基;

[0257] Z任选地存在并且当存在时,是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;



[0259] R₁是-R₄、-CH₂R₄、-C(O)R₉、-C(O)C(O)R₉、-C(O)OR₄、-C(O)N(R₃)(R₄)、或-S(O)₂R₉;

[0260] R₁' 是-C(O)R₉'、-C(O)C(O)R₉、-C(O)OR₄、-C(O)N(R₃)(R₄)、或-S(O)₂R₉;

[0261] 每个R₂独立地是H、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、-CN、或卤素;

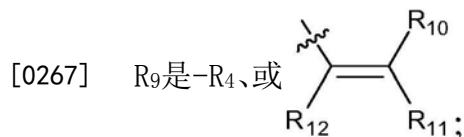
[0262] 每个R₃独立地是H、或被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基;

[0263] 每个R₄独立地是H、被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;

[0264] R₅是H、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;或R₁和R₅连同它们被附接至的氮原子被组合以形成被取代的或未被取代的C₂-C₉杂环烷基环;

[0265] 每个R₆独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷氧基、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₆杂环烷基、或-N(R₃)₂；或R₁和R₆被组合以形成被取代的或未被取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0266] 每个R₇独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷氧基、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₆杂环烷基、或-N(R₃)₂；



[0268] R₁₀是H、卤素、-CN、或-L₁-L₂；

[0269] R₁₁和R₁₂独立地是H、卤素、-CN、或-L₁-L₂；或R₁₁和R₁₂合起来形成键；

[0270] 每个L₁任选地存在并且当存在时，每个L₁独立地是被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基、-C(=O)-、-O-、或-S-；

[0271] 每个L₂独立地是H、被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基或-N(R₁₃)₂；

[0272] 每个R₁₃独立地是H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₇杂环烷基、C₆-C₁₂芳基、或C₁-C₁₂杂芳基；

[0273] n是0-3；

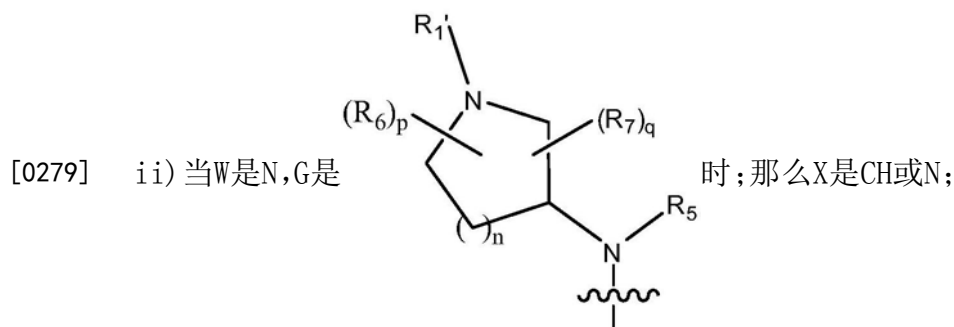
[0274] p是0-3；并且

[0275] q是0-3；

[0276] 或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐、或药学上可接受的前体药物；

[0277] 条件是

[0278] i) 当W是N，并且R₁是H、t-Boc、或-C(O)-CH=CH₂时；那么X不同于C-Et或N；以及



[0280] iii) 当W是N，并且X是CH时；那么R₁' 不同于-C(O)Me、或t-Boc；以及

[0281] iv) 当n是0时；那么p和q中的每个独立地是0、1、或2。

[0282] 在一个实施方案中，每个R₂独立地是H、-CN、或卤素。

[0283] 在另一个实施方案中，W和X中的每个是N。在另一个实施方案中，W和X中的每个是N，环A是苯基，Y是-C(O)-，并且Z是吗啉基。

[0284] 在另一个实施方案中,W和X中的每个是N,并且R₁' 是-C(O)R₉'、-C(O)C(O)R₉、-C(O)OR₄、-C(O)N(R₃)(R₄)、或-S(O)₂R₉。

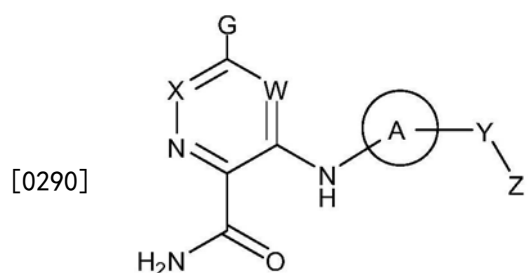
[0285] 在另一个实施方案中,W和X中的每个是N,并且R₁' 是-C(O)R₉'、-C(O)OR₄、-C(O)N(R₃)(R₄)、或-S(O)₂R₉。

[0286] 在另一个实施方案中,X是CH。

[0287] 在另一个实施方案中,W是N,X是CH,并且R₁' 是-C(O)R₉'、-C(O)C(O)R₉、-C(O)OR₄、-C(O)N(R₃)(R₄)、或-S(O)₂R₉。

[0288] 在另一个实施方案中,W是N,X是CH,并且R₁' 是-C(O)R₉'、-C(O)OR₄、-C(O)N(R₃)(R₄)、或-S(O)₂R₉。

[0289] 在另一个实施方案中是具有式(I)的结构的化合物:



式(I);

[0291] 其中:

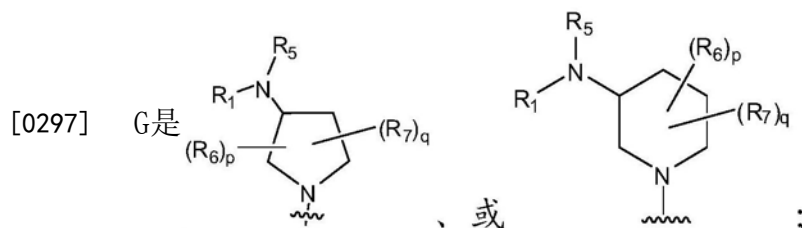
[0292] 环A是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;

[0293] W是-C(R₂)-或-N-;

[0294] X是-C(R₂)-或-N-;

[0295] Y任选地存在并且当存在时,是-CH₂O-、-OCH₂-、-OCH₂CH₂O-、-O-、-N(R₃)-、-C(O)-、-N(R₃)C(O)-、-C(O)N(R₃)-、-N(R₃)C(O)N(R₃)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₃)S(O)₂-、-S(O)₂N(R₃)-、-C(=NH)-、-C(=NH)N(R₃)-、或被取代的或未被取代的C₁-C₄亚烷基;

[0296] Z任选地存在并且当存在时,是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;



[0298] R₁是-R₄、-CH₂R₄、-C(O)R₉、-C(O)C(O)R₉、-C(O)OR₄、-C(O)N(R₃)(R₄)、或-S(O)₂R₉;

[0299] 每个R₂独立地是H、-CN、或卤素;

[0300] 每个R₃独立地是H、或被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基;

[0301] 每个R₄独立地是H、被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取

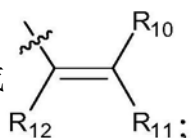
代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基；

[0302] R₅是H、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基；或R₁和R₅连同它们被附接至的氮原子被组合以形成被取代的或未被取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0303] 每个R₆独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷氧基、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₆杂环烷基、或-N(R₃)₂；或R₁和R₆被组合以形成被取代的或未被取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0304] 每个R₇独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷氧基、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₆杂环烷基、或-N(R₃)₂；

[0305] R₉是-R₄、或



R₁₂；

[0306] R₁₀是H、卤素、-CN、或-L₁-L₂；

[0307] R₁₁和R₁₂独立地是H、卤素、-CN、或-L₁-L₂；或R₁₁和R₁₂合起来形成键；

[0308] 每个L₁任选地存在并且当存在时，每个L₁独立地是被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基、-C(=O)-、-O-、或-S-；

[0309] 每个L₂独立地是H、被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基或-N(R₁₃)₂；

[0310] 每个R₁₃独立地是H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₇杂环烷基、C₆-C₁₂芳基、或C₁-C₁₂杂芳基；

[0311] p是0-3；并且

[0312] q是0-3；

[0313] 或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐、或药学上可接受的前体药物。

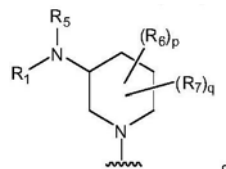
[0314] 在其中式 (IA) 或式 (I) 的一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物，其中环A是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基。在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物，其中环A是被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基。在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物，其中环A是被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基。在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物，其中环A是被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。

[0315] 在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物，其中环A是被取代的或未被取代的苯基。在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物，其中环A是被取代的或未被取代的苯基，Y不存在，并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在其中式

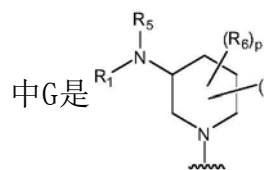
(IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y不存在, 并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基。在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y不存在, 并且Z是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基。在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y不存在, 并且Z是被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基。在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y不存在, 并且Z是被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基。在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y不存在, 并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y不存在, 并且Z是被取代的或未被取代的噻啉。在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y不存在, 并且Z是被取代的或未被取代的噁唑。

[0316] 在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基。在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基。在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基。在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的吗啉。在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基。在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。

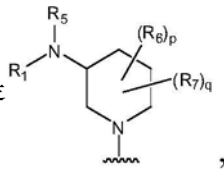
[0317] 在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中G是

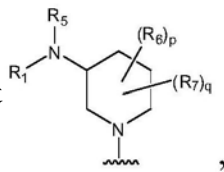


在其中式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其

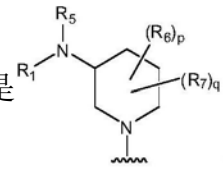


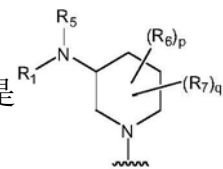
中G是 并且在式 (IA) 或式 (I) 的另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中G是

(I) 的化合物, 其中G是  R₅是H, 并且p和q是0。在另一个实施方案中是式 (IA)

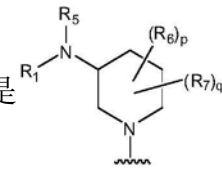
或式 (I) 的化合物, 其中G是  R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是-R₄, 并且R₄是

被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中G

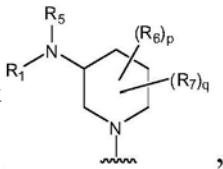
是  R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是-R₄, 并且R₄是被取代的或未被取代的

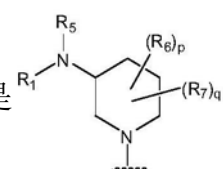
苯基。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中G是  R₅是H, p和

q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是-R₄, 并且R₄是被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案

中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中G是  R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉

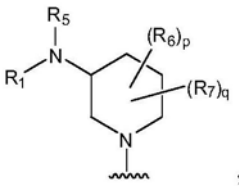
是-R₄, 并且R₄是被取代的或未被取代的吡啶。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合

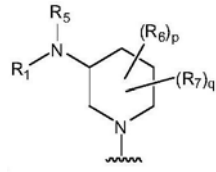
物, 其中G是  R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是-R₄, 并且R₄是被取代的或未

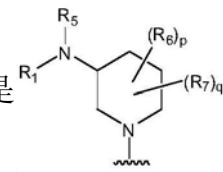
被取代的嘧啶。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中G是  R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是-R₄, 并且R₄是被取代的或未被取代的噻唑。在另一个实施

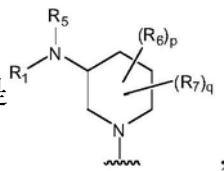
方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中G是  R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉,

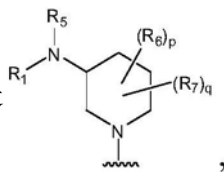
R₉是-R₄, 并且R₄是被取代的或未被取代的噻吩。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化

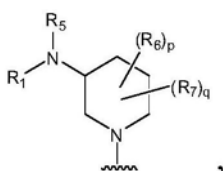
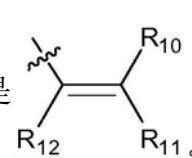
合物,其中G是  R₅是H,p和q是0,R₁是-C(O)R₉,R₉是-R₄,并且R₄是被取代的或未被取代的喹啉。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中G是

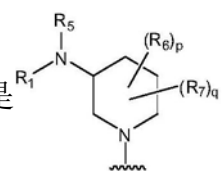
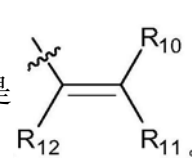
 R₅是H,p和q是0,R₁是-C(O)R₉,R₉是-R₄,并且R₄是被取代的或未被取代的咪唑并吡啶。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中G是

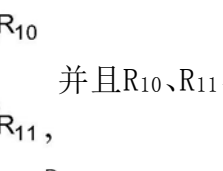
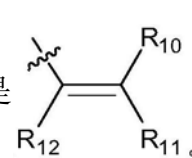
 R₅是H,p和q是0,R₁是-C(O)R₉,R₉是-R₄,并且R₄是被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中G是

 R₅是H,p和q是0,R₁是-C(O)R₉,R₉是-R₄,并且R₄是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中G是

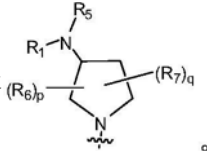
 R₅是H,p和q是0,R₁是-C(O)R₉,R₉是-R₄,并且R₄是被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中

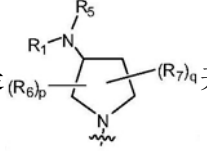
G是  R₅是H,p和q是0,R₁是-C(O)R₉,并且R₉是  在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中G是

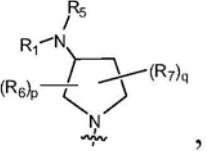
 R₅是H,p和q是0,R₁是-C(O)R₉,R₉是  并且R₁₀、R₁₁、和R₁₂各自是H。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,其中G是

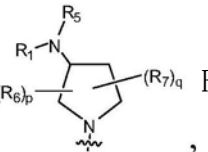
 R₅是H,p和q是0,R₁是-C(O)R₉,R₉是  并且R₁₁和R₁₂合

起来形成键。

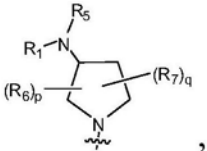
[0318] 在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中G是  在另一

个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中G是  并且R5是H。在另一个实施

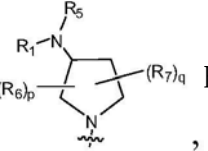
方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中G是  R5是H, 并且p和q是0。在另一个

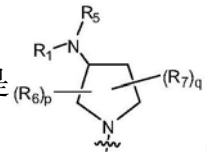
实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中G是  R5是H, p和q是0, R1是-C(O)

R9, R9是-R4, 并且R4是被取代的或未取代的C6-C12芳基。在另一个实施方案中是式 (IA) 或

式 (I) 的化合物, 其中G是  R5是H, p和q是0, R1是-C(O) R9, R9是-R4, 并且R4是被

取代的或未取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中G是

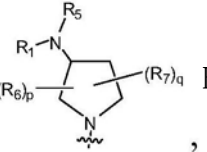
 R5是H, p和q是0, R1是-C(O) R9, R9是-R4, 并且R4是被取代的或未取代的C1-

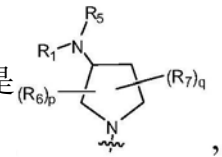
C12杂芳基。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中G是  R5是H,

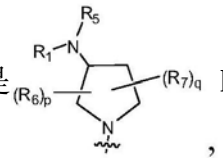
p和q是0, R1是-C(O) R9, R9是-R4, 并且R4是被取代的或未取代的吡啶。在另一个实施方案中

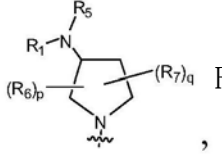
是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中G是  R5是H, p和q是0, R1是-C(O) R9, R9是-R4,

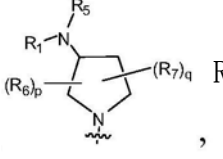
并且R4是被取代的或未取代的噻啶。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其

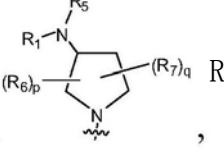
中G是  R5是H, p和q是0, R1是-C(O) R9, R9是-R4, 并且R4是被取代的或未取代

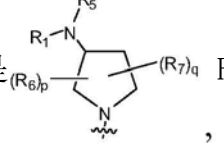
的噻唑。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中 G 是  ,

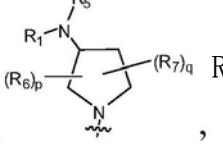
和 q 是 0, R₁ 是 -C(O)R₉, R₉ 是 -R₄, 并且 R₄ 是被取代的或未被取代的噻吩。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中 G 是  ,

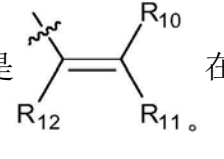
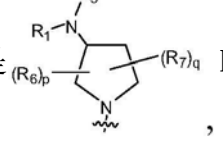
并且 R₄ 是被取代的或未被取代的喹啉。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中 G 是  ,

的咪唑并吡啶。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中 G 是  ,

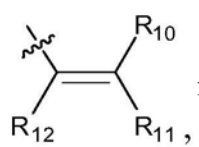
是 H, p 和 q 是 0, R₁ 是 -C(O)R₉, R₉ 是 -R₄, 并且 R₄ 是被取代的或未被取代的 C₁-C₆ 烷基。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中 G 是  ,

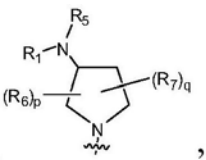
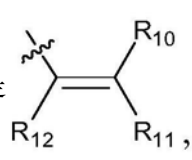
R₉, R₉ 是 -R₄, 并且 R₄ 是被取代的或未被取代的 C₃-C₆ 环烷基。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中 G 是  ,

并且 R₄ 是被取代的或未被取代的 C₂-C₇ 杂环烷基。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中 G 是  ,

并且 R₉ 是  在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物, 其中 G 是  ,

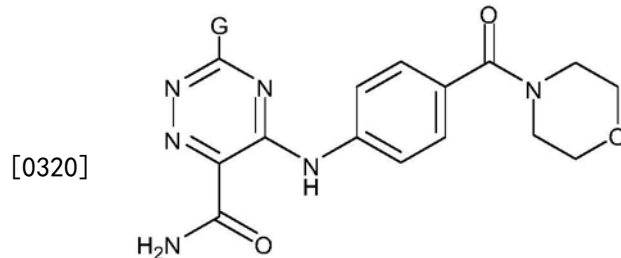
并且 R₁₀、R₁₁、和 R₁₂ 各自是 H。在另一个实施方案中是式 (IA) 或式 (I) 的化合物,



其中G是  ,  并且R11和R12合起来

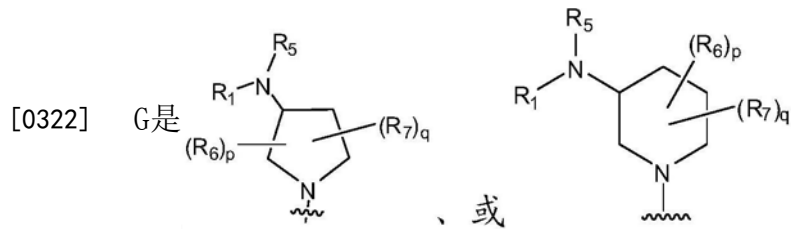
形成键。

[0319] 在另一个实施方案中是具有式 (Ia) 的结构化合物:



式(Ia);

[0321] 其中:



[0323] R₁是-R₄、-CH₂R₄、-C(O)R₉、-C(O)C(O)R₉、-C(O)OR₄、-C(O)N(R₃)(R₄)、或-S(O)₂R₉;

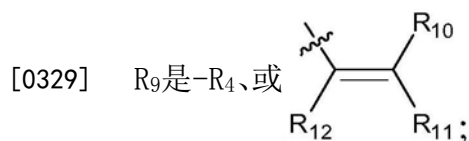
[0324] 每个R₃独立地是H、或被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基;

[0325] 每个R₄独立地是H、被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;

[0326] R₅是H、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;或R₁和R₅连同它们被附接至的氮原子被组合以形成被取代的或未被取代的C₂-C₉杂环烷基环;

[0327] 每个R₆独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷氧基、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₆杂环烷基、或-N(R₃)₂;或R₁和R₆被组合以形成被取代的或未被取代的C₂-C₉杂环烷基环;

[0328] 每个R₇独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷氧基、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₆杂环烷基、或-N(R₃)₂;



[0330] R₁₀是H、卤素、-CN、或-L₁-L₂;

[0331] R₁₁和R₁₂独立地是H、卤素、-CN、或-L₁-L₂；或R₁₁和R₁₂合起来形成键；

[0332] 每个L₁任选地存在并且当存在时，每个L₁独立地是被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基、-C(=O)-、-O-、或-S-；

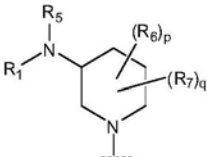
[0333] 每个L₂独立地是H、被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基或-N(R₁₃)₂；

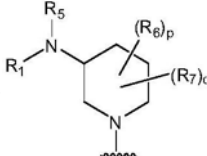
[0334] 每个R₁₃独立地是H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₇杂环烷基、C₆-C₁₂芳基、或C₁-C₁₂杂芳基；

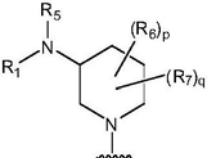
[0335] p是0-3；并且

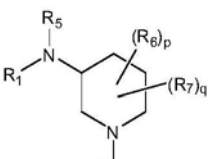
[0336] q是0-3；

[0337] 或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐、或药学上可接受的前体药物。

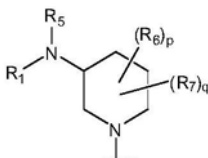
[0338] 在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化合物，其中G是  在另一个实施

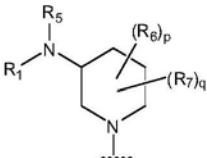
方案中是式 (Ia) 的化合物，其中G是  并且R₅是H。在另一个实施方案中是式

(Ia) 的化合物，其中G是  R₅是H，并且p和q是0。在另一个实施方案中是式

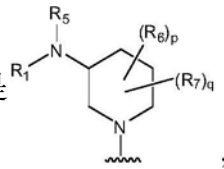
(Ia) 的化合物，其中G是  R₅是H，p和q是0，R₁是-C(O)R₉，R₉是-R₄，并且R₄是被

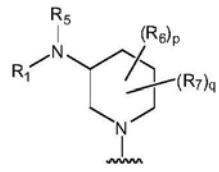
取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化合物，其中G是

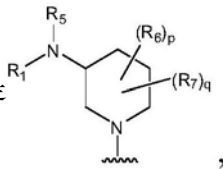
 R₅是H，p和q是0，R₁是-C(O)R₉，R₉是-R₄，并且R₄是被取代的或未被取代的苯

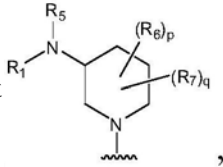
基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化合物，其中G是  R₅是H，p和q是0，R₁

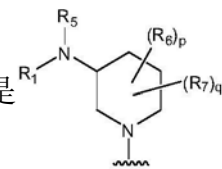
是-C(O)R₉，R₉是-R₄，并且R₄是被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是

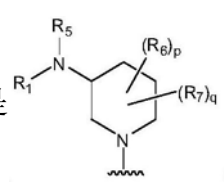
式 (Ia) 的化合物, 其中 G 是  R₅ 是 H, p 和 q 是 0, R₁ 是 -C(O)R₉, R₉ 是 -R₄, 并且 R₄ 是

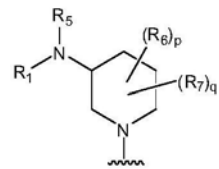
被取代的或未被取代的吡啶。在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 其中 G 是  R₅ 是 H, p 和 q 是 0, R₁ 是 -C(O)R₉, R₉ 是 -R₄, 并且 R₄ 是被取代的或未被取代的噻

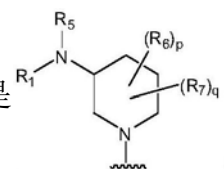
啶。在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 其中 G 是  R₅ 是 H, p 和 q 是 0, R₁ 是 -

C(O)R₉, R₉ 是 -R₄, 并且 R₄ 是被取代的或未被取代的噻唑。在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 其中 G 是  R₅ 是 H, p 和 q 是 0, R₁ 是 -C(O)R₉, R₉ 是 -R₄, 并且 R₄ 是被取代的或

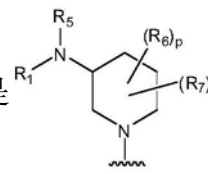
未被取代的噻吩。在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 其中 G 是  R₅ 是 H,

p 和 q 是 0, R₁ 是 -C(O)R₉, R₉ 是 -R₄, 并且 R₄ 是被取代的或未被取代的喹啉。在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 其中 G 是  R₅ 是 H, p 和 q 是 0, R₁ 是 -C(O)R₉, R₉ 是 -R₄, 并且 R₄

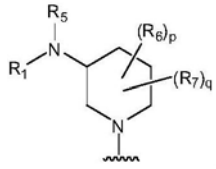
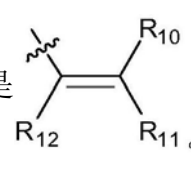
是被取代的或未被取代的咪唑并吡啶。在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 其中 G 是  R₅ 是 H, p 和 q 是 0, R₁ 是 -C(O)R₉, R₉ 是 -R₄, 并且 R₄ 是被取代的或未被取代的 C₁-

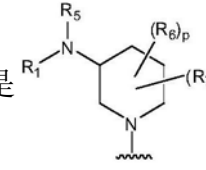
C₆ 烷基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 其中 G 是  R₅ 是 H, p 和 q 是 0,

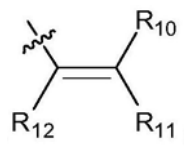
R₁ 是 -C(O)R₉, R₉ 是 -R₄, 并且 R₄ 是被取代的或未被取代的 C₃-C₆ 环烷基。在另一个实施方案中

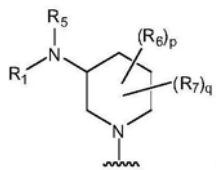
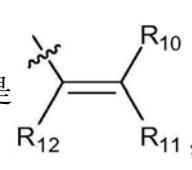
是式 (Ia) 的化合物, 其中G是  R5是H, p和q是0, R1是-C(O)R9, R9是-R4, 并且R4

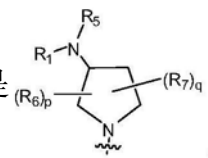
是被取代的或未被取代的C2-C7杂环烷基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 其中G是

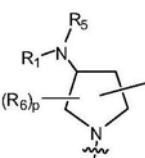
 R5是H, p和q是0, R1是-C(O)R9, 并且R9是  在另一个实施方案中

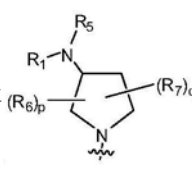
是式 (Ia) 的化合物, 其中G是  R5是H, p和q是0, R1是-C(O)R9, R9是

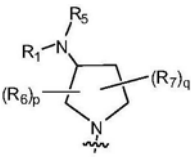
并且R10、R11、和R12各自是H。在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 其中G是 

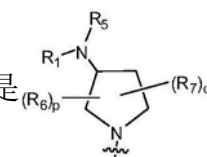
 R5是H, p和q是0, R1是-C(O)R9, R9是  并且R11和R12合起来形成键。

[0339] 在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 其中G是  在另一个实施方案中

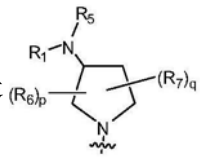
案中是式 (Ia) 的化合物, 其中G是  并且R5是H。在另一个实施方案中是式 (Ia)

的化合物, 其中G是  R5是H, 并且p和q是0。在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化

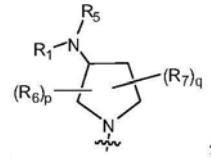
合物, 其中G是  R5是H, p和q是0, R1是-C(O)R9, R9是-R4, 并且R4是被取代的或未

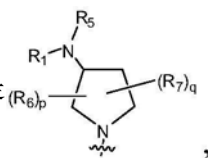
被取代的C6-C12芳基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 其中G是  R5是

H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是-R₄, 并且R₄是被取代的或未被取代的苯基。在另一个实施方案

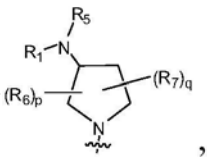
中是式 (Ia) 的化合物, 其中G是  , R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是-R₄, 并且R₄

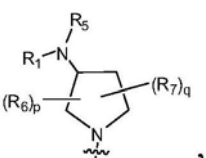
是被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 其中G是

 , R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是-R₄, 并且R₄是被取代的或未被取代的吡

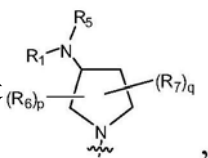
啶。在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 其中G是  ,

(O)R₉, R₉是-R₄, 并且R₄是被取代的或未被取代的嘧啶。在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化

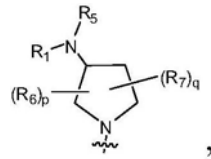
合物, 其中G是  , R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是-R₄, 并且R₄是被取代的或未

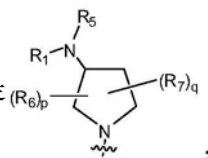
被取代的噻唑。在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 其中G是  ,

q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是-R₄, 并且R₄是被取代的或未被取代的噻吩。在另一个实施方案中是

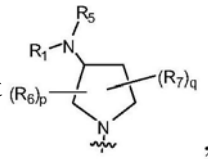
式 (Ia) 的化合物, 其中G是  , R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是-R₄, 并且R₄是被

取代的或未被取代的喹啉。在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 其中G是

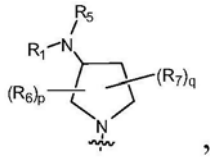
 , R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是-R₄, 并且R₄是被取代的或未被取代的咪唑

并吡啶。在另一个实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 其中G是  ,

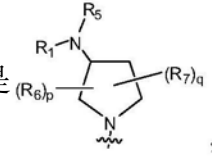
是-C(O)R₉, R₉是-R₄, 并且R₄是被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式

(Ia) 的化合物, 其中G是  , R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是-R₄, 并且R₄是被取

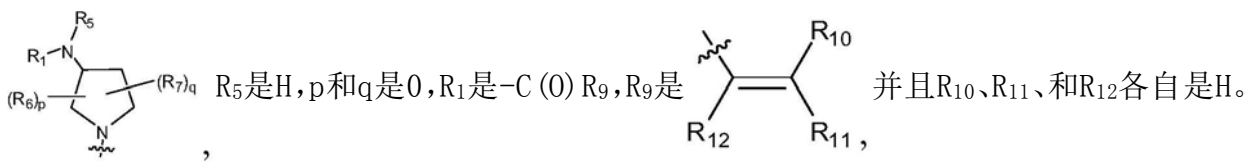
代的或未被取代的C₃-C₆环烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)的化合物,其中G是



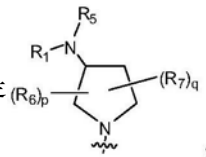
杂环烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)的化合物,其中G是



0, R₁是-C(O)R₉, 并且R₉是 在另一个实施方案中是式(Ia)的化合物,其中G是

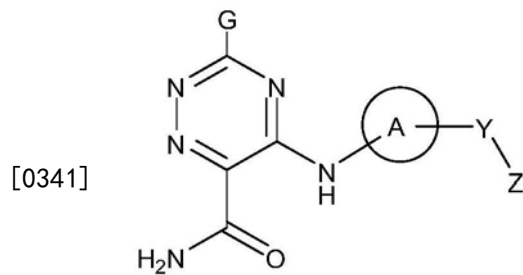


在另一个实施方案中是式(Ia)的化合物,其中G是



R₉, R₉是 并且R₁₁和R₁₂合起来形成键。

[0340] 在另一个实施方案中是具有式(II)的结构化合物:



式(II);

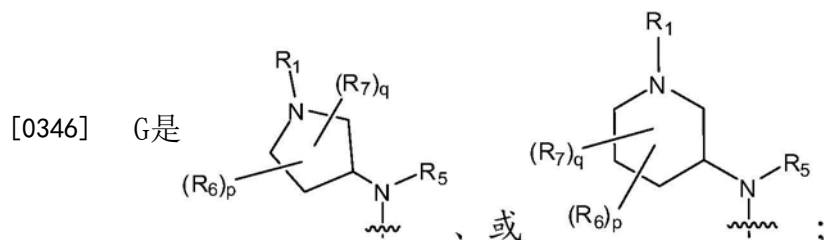
[0342] 其中:

[0343] 环A是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;

[0344] Y任选地存在并且当存在时,是-CH₂O-、-OCH₂-、-OCH₂CH₂O-、-O-、-N(R₃)-、-C(O)-、-N(R₃)C(O)-、-C(O)N(R₃)-、-N(R₃)C(O)N(R₃)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₃)S(O)₂-、-S(O)₂N(R₃)-、-C(=NH)-、-C(=NH)N(R₃)-、或被取代的或未被取代的C₁-C₄亚烷基;

[0345] Z任选地存在并且当存在时,是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂

芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基；



[0347] R₁是-C(O)R₉、-C(O)OR₄、-C(O)N(R₃)(R₄)、或-S(O)₂R₉；

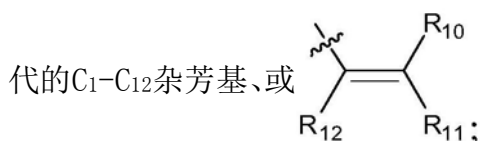
[0348] 每个R₃独立地是H、或被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基；

[0349] R₄是被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基；

[0350] R₅是H、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基；

[0351] 每个R₆和R₇独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷氧基、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₆杂环烷基、或-N(R₃)₂；

[0352] R₉是被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取



[0353] R₁₀是H、卤素、-CN、或-L₁-L₂；

[0354] R₁₁和R₁₂独立地是H、卤素、-CN、或-L₁-L₂；或R₁₁和R₁₂合起来形成键；

[0355] 每个L₁任选地存在并且当存在时，每个L₁独立地是被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基、-C(=O)-、-O-、或-S-；

[0356] 每个L₂独立地是H、被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基或-N(R₁₃)₂；

[0357] 每个R₁₃独立地是H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₇杂环烷基、C₆-C₁₂芳基、或C₁-C₁₂杂芳基；

[0358] p是0-3；并且

[0359] q是0-3；

[0360] 或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐、或药学上可接受的前体药物。

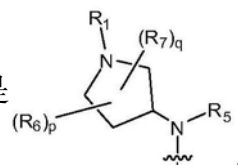
[0361] 在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物，其中环A是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物，其中环A是被取代的或未被取代的C₂-C₇杂

环烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。

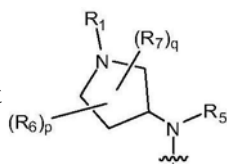
[0362] 在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y不存在, 并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y不存在, 并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y不存在, 并且Z是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y不存在, 并且Z是被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y不存在, 并且Z是被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y不存在, 并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y不存在, 并且Z是被取代的或未被取代的嘧啶。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y不存在, 并且Z是被取代的或未被取代的噁唑。

[0363] 在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的吗啉。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。

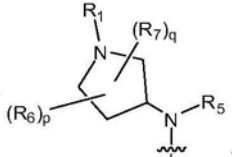
[0364] 在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中G是

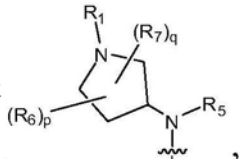


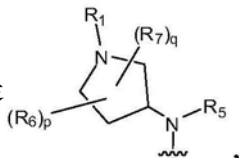
在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中G是

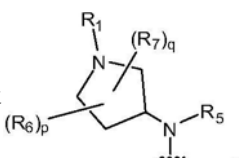


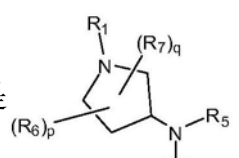
并且R₅是H。在另一个实施方案中是式

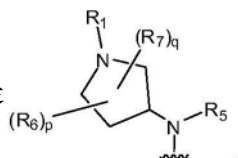
(II) 的化合物, 其中G是  , R5是H, 并且p和q是0。在另一个实施方案中是式

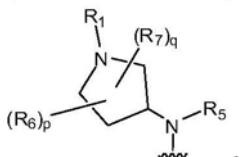
(II) 的化合物, 其中G是  , R5是H, p和q是0, R1是-C(O)R9, R9是被取代的或未

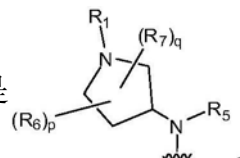
被取代的C₆-C₁₂芳基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中G是  , R5是H, p和q是0, R1是-C(O)R9, R9是被取代的或未

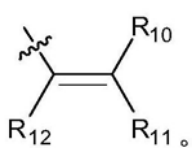
被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中G是  , R5是H, p和q是0, R1是-C(O)R9, R9是被取代的或未

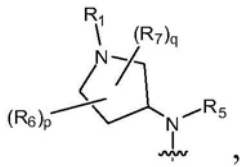
被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中G是  , R5是H, p和q是0, R1是-C(O)R9, 并且R9是被取代的或未

被取代的C₃-C₆环烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中G是  , R5是H, p和q是0, R1是-C(O)R9, R9是被取

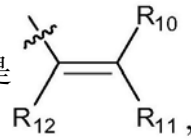
代的或未取代的C₂-C₇杂环烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中G是  , R5是H, p和q是0, R1是-C(O)R9, R9是被取代的或未

被取代的C₂-C₇杂环烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中G是  , R5是H, p和q是0, R1是-C

(O)R₉, 并且R₉是  在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中G是

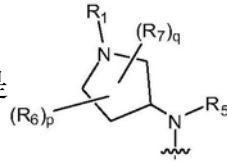


R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是

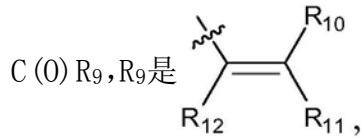


并且R₁₀、R₁₁、和R₁₂各自是

H。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中G是



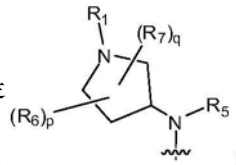
R₅是H, p和q是0, R₁是-



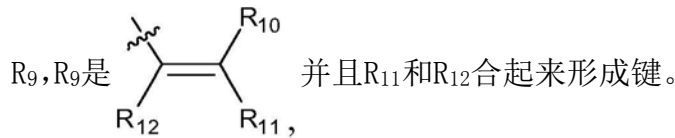
C(O)R₉, R₉是

R₁₀和R₁₂各自是H, R₁₁是-L₁-L₂, L₁是-CH₂-, 并且L₂是-N(CH₃)₂。在另

一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中G是



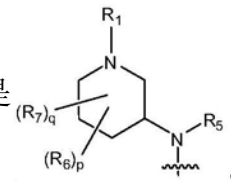
R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)



R₉, R₉是

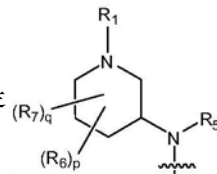
并且R₁₁和R₁₂合起来形成键。

[0365] 在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中G是



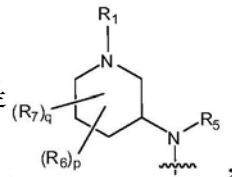
在另一个实施

方案中是式 (II) 的化合物, 其中G是



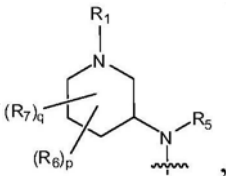
并且R₅是H。在另一个实施方案中是式

(II) 的化合物, 其中G是



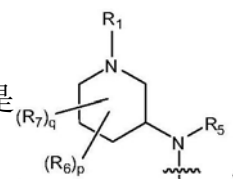
R₅是H, 并且p和q是0。在另一个实施方案中是式

(II) 的化合物, 其中G是



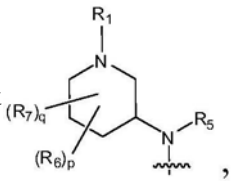
R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是被取代的或未被

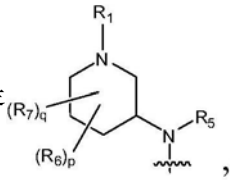
取代的C₆-C₁₂芳基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中G是



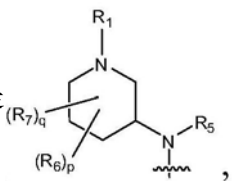
R₅是

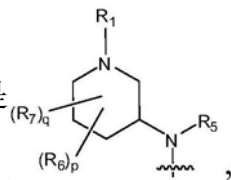
H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是被取代的或未被取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (II)

的化合物, 其中G是  R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是被取代的或未被取代

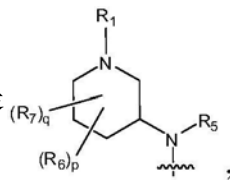
的C₁-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中G是  R₅是H, p

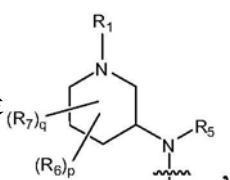
和q是0, R₁是-C(O)R₉, 并且R₉是被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式

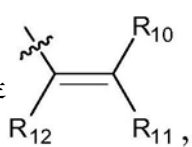
(II) 的化合物, 其中G是  R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是被取代的或未被

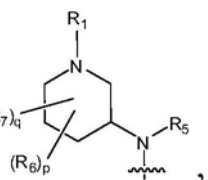
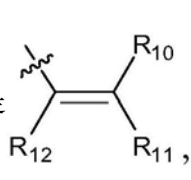
取代的C₃-C₆环烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中G是  R₅是

H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基。在另一个实施方案中

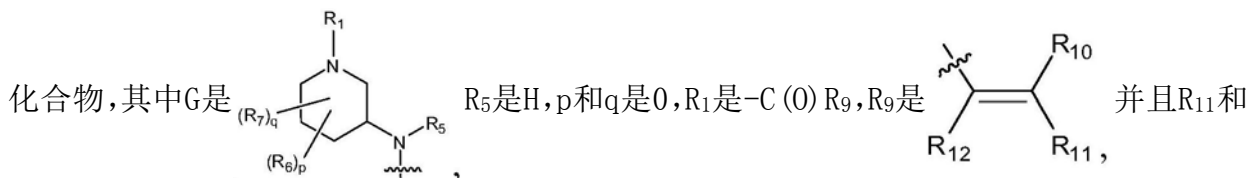
是式 (II) 的化合物, 其中G是  R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, 并且R₉是

在另一个实施方案中是式 (II) 的化合物, 其中G是  R₅是H, p和

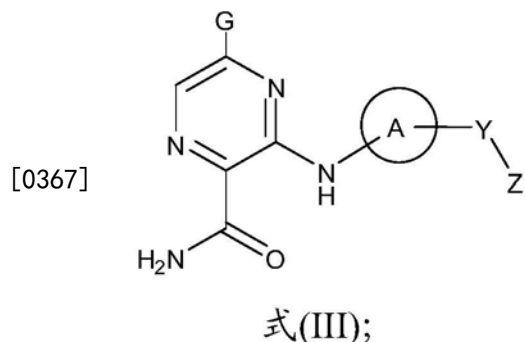
q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是  并且R₁₀、R₁₁、和R₁₂各自是H。在另一个实施方案中是式

(II) 的化合物, 其中G是  R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是  R₁₀

和R₁₂各自是H, R₁₁是-L₁-L₂, L₁是-CH₂-, 并且L₂是-N(CH₃)₂。在另一个实施方案中是式 (II) 的



[0366] 在另一个实施方案中是具有式(III)的结构化合物:

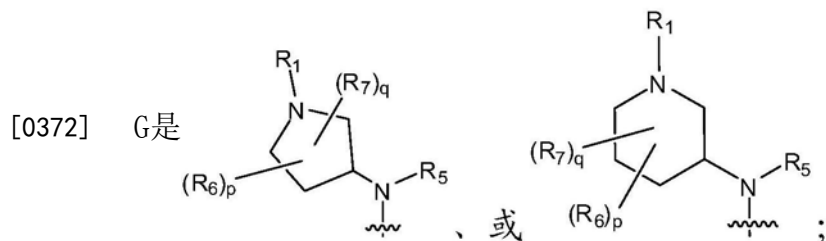


[0368] 其中:

[0369] 环A是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;

[0370] Y任选地存在并且当存在时,是-CH₂O-, -OCH₂-, -O-, -N(R₃)-, -C(O)-, -N(R₃)C(O)-, -C(O)N(R₃)-, -N(R₃)C(O)N(R₃)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R₃)S(O)₂-, -S(O)₂N(R₃)-, -C(=NH)-, -C(=NH)N(R₃)-、或被取代的或未被取代的C₁-C₄亚烷基;

[0371] Z任选地存在并且当存在时,是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;



[0373] R₁是-C(O)R₉、-C(O)OR₄、-C(O)N(R₃)R₄、或-S(O)₂R₉;

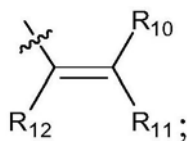
[0374] 每个R₃独立地是H、或被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基;

[0375] R₄是被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;

[0376] R₅是H、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基;

[0377] 每个R₆和R₇独立地是卤素、-CN、-OH、-NH₂、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷氧基、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₆杂环烷基、或-N(R₃)₂;

[0378] R₉是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基、或



[0379] R₁₀是H、卤素、-CN、或-L₁-L₂;

[0380] R₁₁和R₁₂独立地是H、卤素、-CN、或-L¹-L₂;或R₁₁和R₁₂合起来形成键;

[0381] 每个L₁任选地存在并且当存在时,每个L₁独立地是被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基、-C(=O)-、-O-、或-S-;

[0382] 每个L₂独立地是H、被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₆杂烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基或-N(R₁₃)₂;

[0383] 每个R₁₃独立地是H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₇杂环烷基、C₆-C₁₂芳基、或C₁-C₁₂杂芳基;

[0384] p是0-3;并且

[0385] q是0-3;

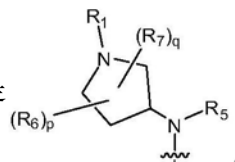
[0386] 或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐、或药学上可接受的前体药物。

[0387] 在另一个实施方案中是式(III)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。

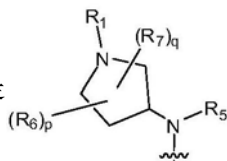
[0388] 在另一个实施方案中是式(III)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y不存在,并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y不存在,并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y不存在,并且Z是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y不存在,并且Z是被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y不存在,并且Z是被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y不存在,并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式(III)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y不存在,并且Z是被取代的或未被取代的嘧啶。在另一个实施方案中是式(III)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y不存在,并且Z是被取代的或未被取代的噁唑。

[0389] 在另一个实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基。在另一个实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基。在另一个实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基。在另一个实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的吗啉。在另一个实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基。在另一个实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中环A是被取代的或未被取代的苯基, Y是-C(O)-, 并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。

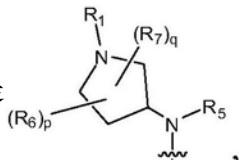
[0390] 在另一个实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中G是



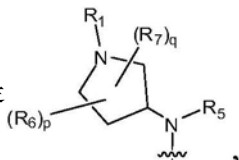
在另一个实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中G是



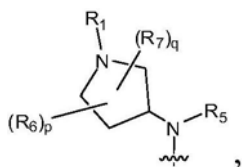
式 (III) 的化合物, 其中G是



式 (III) 的化合物, 其中G是

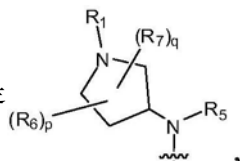


未被取代的C₆-C₁₂芳基。在另一个实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中G是

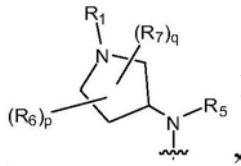


R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是被取代的或未被取代的苯基。在另一个

实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中G是

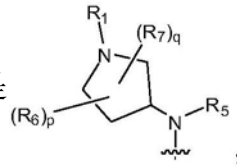


是被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中G是



R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基。在

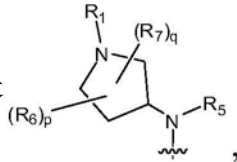
另一个实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中G是



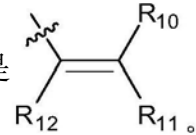
R₅是H, p和q是0, R₁是-C

(O)R₉, R₉是被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基。在另一个实施方案中是式 (III) 的化

物, 其中G是

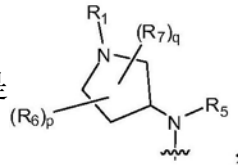


R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, 并且R₉是



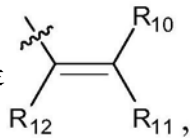
在另一个

实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中G是



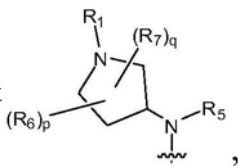
R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉

是

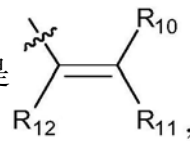


并且R₁₀、R₁₁、和R₁₂各自是H。在另一个实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中

G是

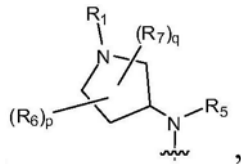


R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是

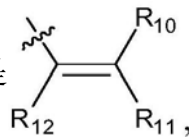


R₁₀和R₁₂各自是H, R₁₁

是-L₁-L₂, L₁是-CH₂-, 并且L₂是-N(CH₃)₂。在另一个实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中G是



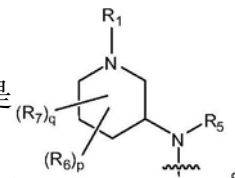
R₅是H, p和q是0, R₁是-C(O)R₉, R₉是



并且R₁₁和R₁₂合起来形成

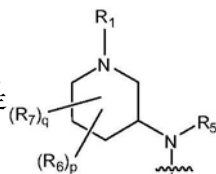
键。

[0391] 在另一个实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中G是

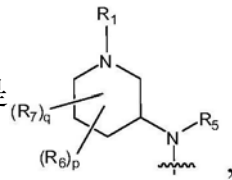


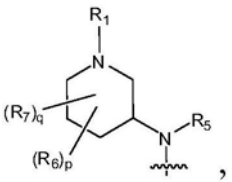
在另一个实施

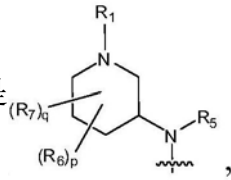
方案中是式 (III) 的化合物, 其中G是

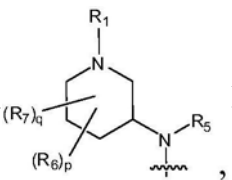


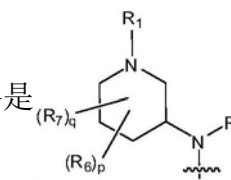
并且R₅是H。在另一个实施方案中是式

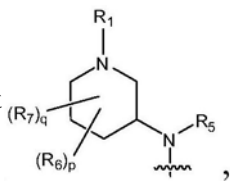
(III) 的化合物, 其中G是  R5是H, 并且p和q是0。在另一个实施方案中是式

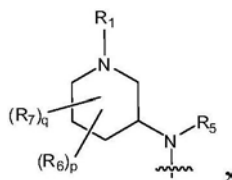
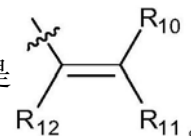
(III) 的化合物, 其中G是  R5是H, p和q是0, R1是-C(O)R9, R9是被取代的或未

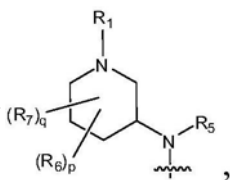
被取代的C6-C12芳基。在另一个实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中G是  R5是H, p和q是0, R1是-C(O)R9, R9是被取代的或未被取代的苯基。在另一个实施方案中是式

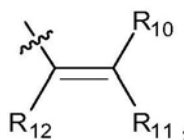
(III) 的化合物, 其中G是  R5是H, p和q是0, R1是-C(O)R9, R9是被取代的或未

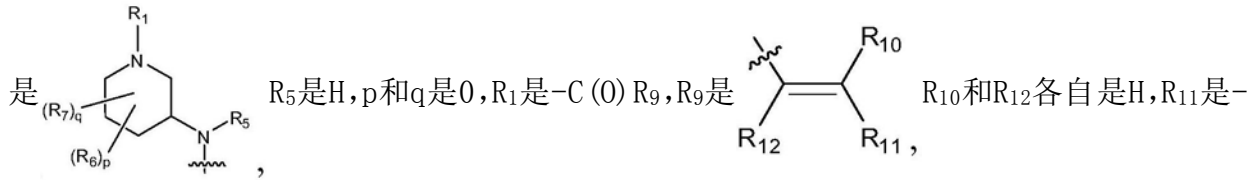
被取代的C1-C12杂芳基。在另一个实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中G是  R5是H, p和q是0, R1是-C(O)R9, R9是被取代的或未被取代的C3-C6环烷基。在另一个实施方案

中是式 (III) 的化合物, 其中G是  R5是H, p和q是0, R1是-C(O)R9, R9是被取代的或未被取代的C2-C7杂环烷基。在另一个实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中G是

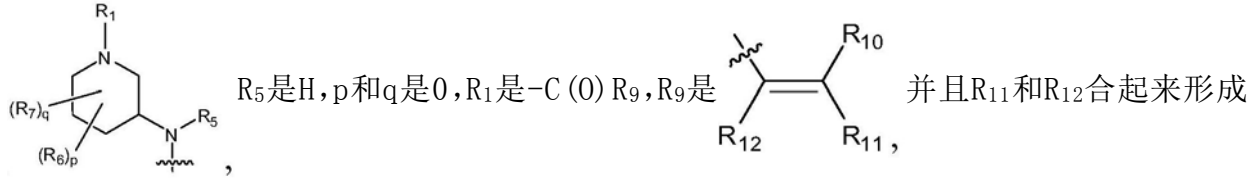
 R5是H, p和q是0, R1是-C(O)R9, 并且R9是  在另一个实施方案中

是式 (III) 的化合物, 其中G是  R5是H, p和q是0, R1是-C(O)R9, R9是

 并且R10、R11、和R12各自是H。在另一个实施方案中是式 (III) 的化合物, 其中G

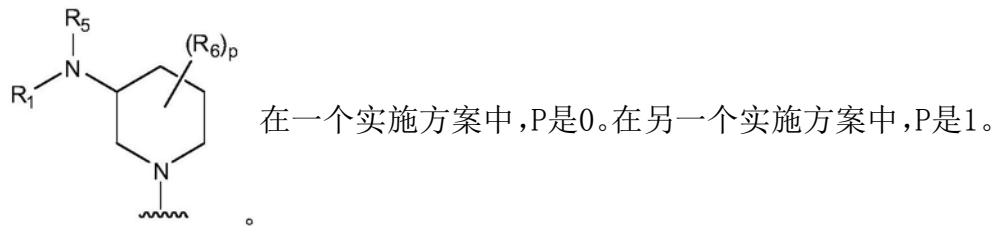


L_1-L_2 , L_1 是-CH₂- , 并且 L_2 是-N(CH₃)₂。在另一个实施方案中是式(III)的化合物, 其中G是

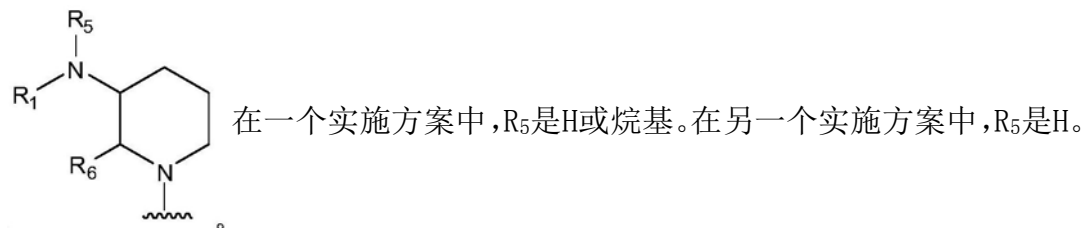


键。

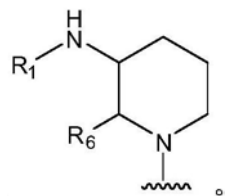
[0392] 在特定的实施方案中, 关于式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)的化合物, G是



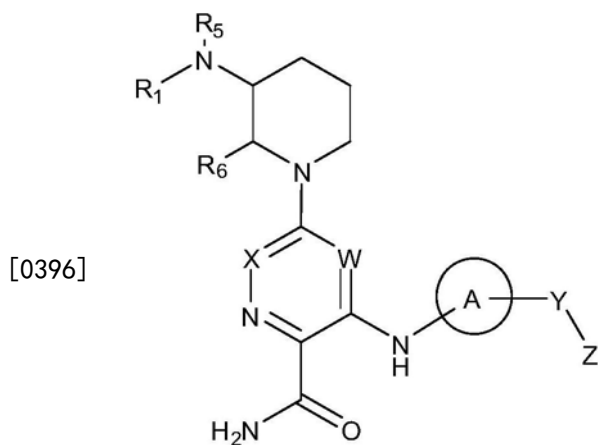
[0393] 在另一个实施方案中, 关于式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)的化合物, G是



[0394] 在另一个实施方案中, 关于式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)的化合物, G是



[0395] 在特定的实施方案中是具有以下结构的式(IV)的化合物



式(IV);

[0397] 其中A、W、X、Y、Z、R₁、R₅、以及R₆是如关于式(I)所描述;条件是当W是N,并且R₁是H、t-Boc、或-C(O)-CH=CH₂时;那么X不同于C-Et或N。

[0398] 在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基。在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基。在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。

[0399] 在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y不存在,并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y不存在,并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基。在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y不存在,并且Z是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基。在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y不存在,并且Z是被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y不存在,并且Z是被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基。在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y不存在,并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y不存在,并且Z是被取代的或未被取代的噻啉。在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y不存在,并且Z是被取代的或未被取代的噁唑。

[0400] 在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y是-C(O)-,并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基、被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基、或被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y是-C(O)-,并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₃烷基。在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y是-C(O)-,并且Z是被取

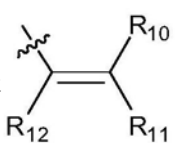
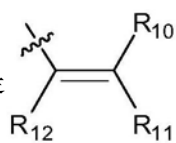
代的或未被取代的C₃-C₆环烷基。在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y是-C(O)-,并且Z是被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y是-C(O)-,并且Z是被取代的或未被取代的吗啉。在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y是-C(O)-,并且Z是被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基。在另一个实施方案中是式(IV)的化合物,其中环A是被取代的或未被取代的苯基,Y是-C(O)-,并且Z是被取代的或未被取代的C₁-C₁₂杂芳基。

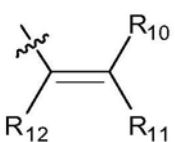
[0401] 在一个实施方案中,R₅是H或烷基。在另一个实施方案中,R₅是H。

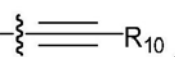
[0402] 在一个实施方案中,R₆是卤素、-CN、-OH、-NH₂、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷氧基、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、被取代的或未被取代的C₂-C₆杂环烷基、或-N(R₃)₂。在另一个实施方案中,R₆是被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基。在特定的实施方案中,R₆是Me。

[0403] 在一个实施方案中,R₁是-CH₂R₄、-C(O)R₉、-C(O)C(O)R₉、-C(O)OR₄、-C(O)N(R₃)(R₄)、或-S(O)₂R₉。在特定的实施方案中,R₁是-C(O)R₉。

[0404] 在一个实施方案中,R₉是-R₄,并且R₄是被取代的或未被取代的C₆-C₁₂芳基。在另一个实施方案中,R₉是-R₄,并且R₄是被取代的或未被取代的苯基。在另一个实施方案中,R₉是-R₄,并且R₄是被取代的或未被取代的杂芳基。在另一个实施方案中,R₉是-R₄,并且R₄是被取代的或未被取代的吡啶或嘧啶。在另一个实施方案中,R₉是-R₄,并且R₄是被取代的或未被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中,R₉是-R₄,并且R₄是被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基。在另一个实施方案中,R₉是-R₄,并且R₄是被取代的或未被取代的C₂-C₇杂环烷基。

[0405] 在另一个实施方案中,R₉是  在另一个实施方案中,R₉是 

并且R₁₀、R₁₁、和R₁₂各自是H。在另一个实施方案中,R₉是  并且R₁₁和R₁₂合起来形成键。

[0406] 在另一个实施方案中,R₉是 。

[0407] 在一个实施方案中,X是C(R₂)。在另一个实施方案中,X是C(R₂);并且R₂是被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基。在另一个实施方案中,R₂是Me、Et、i-Pr、或CF₃。在另一个实施方案中,R₂是CN。在另一个实施方案中,R₂是卤素。在另一个实施方案中,R₂是F、Cl、或Br。在特定的实施方案中,R₂是H。

[0408] 在一个实施方案中,R₅是H、Me、Et、或i-Pr。在特定的实施方案中,R₅是H。

[0409] 在另一个实施方案中,X是N。

[0410] 在一个实施方案中,W是C(R₂)。在另一个实施方案中,W是C(R₂);并且R₂是被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基。在另一个实施方案中,R₂是Me、Et、i-Pr、或CF₃。在另一个实施方案中,R₂是CN。在另一个实施方案中,R₂是卤素。在另一个实施方案中,R₂是F、Cl、或Br。在特定的实施方案中,R₂是H。

(Vh)。

[0417] 在一个实施方案中, R_{9a} 是 Me、Et、i-Pr、t-Bu、环丙基、OMe、F、或 Cl。

[0418] 在一个实施方案中, R_3 和 R_4 中的每个独立地是 H、或 Me。在另一个实施方案中, R_4 是被取代的或未被取代的苯基。在特定的实施方案中, R_4 是 Me、Et、或 2-氯苯基。

[0419] 在一个实施方案中, R_1 是 Me、Et、-C(O)NMe₂ 或 -C(O)-环丙基。

[0420] 在一个实施方案中, R_6 是 H、Me、Et、或羟基甲基。在另一个实施方案中, R_6 是 Me 或 CH₂OH。在特定的实施方案中, R_6 是 (R)-Me。

[0421] 在一个实施方案中, t 是 1。在另一个实施方案中, t 是 2。在另一个实施方案中, t 是 3。

[0422] 在一个实施方案中, W 和 X 中的每个是 N。在另一个实施方案中, W 是 N; 并且 X 是 CH。

[0423] 在一个实施方案中, 环 A 是被取代的或未被取代的苯基、被取代的或未被取代的吡啶基、被取代的或未被取代的喹啉基、被取代的或未被取代的噻唑基、被取代的或未被取代的异噻唑基、被取代的或未被取代的噁唑基、被取代的或未被取代的异噁唑基、被取代的或未被取代的苯并噻唑基。在另一个实施方案中, 环 A 是被取代的或未被取代的苯基、或被取代的或未被取代的异噻唑基。

[0424] 在一个实施方案中, Y 不存在。在另一个实施方案中, Y 是 -O-、或 -S(O)₂-。

[0425] 在一个实施方案中, Z 是如关于式 (I) 所描述。在另一个实施方案中, Z 是被取代的或未被取代的烷基、或被取代的或未被取代的苯基。

[0426] 在另一个实施方案中, Y 不存在; 并且 Z 是卤素、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的环烷基、或被取代的或未被取代的杂环烷基。

[0427] 在另一个实施方案中, Y 不存在; 并且 Z 是 Cl、F、Me、Et、i-Pr、被取代的或未被取代的环丙基、被取代的或未被取代的吡喃基、被取代的或未被取代的哌啶基、被取代的或未被取代的哌嗪基、或被取代的或未被取代的吗啉基。

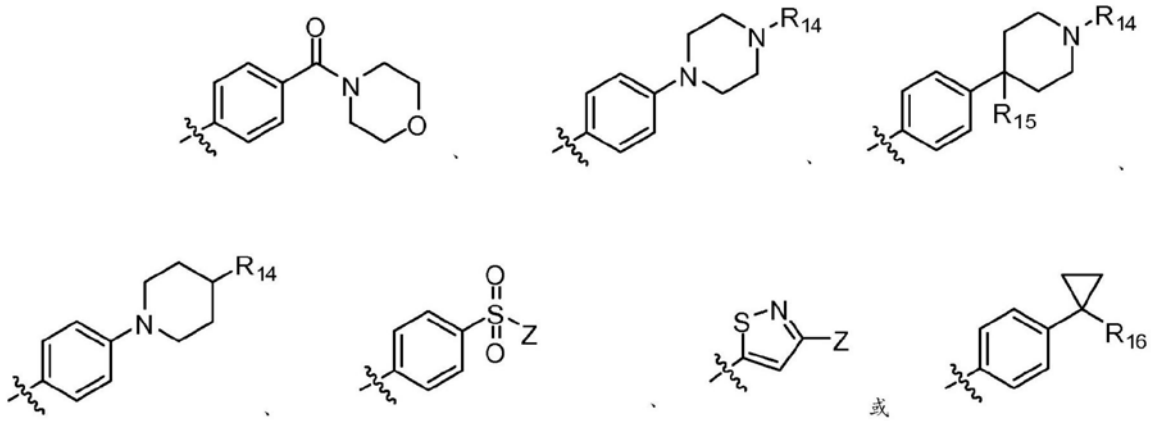
[0428] 在另一个实施方案中, Y 不存在; 并且 Z 是未被取代的环丙基或被 CN、或酰氨基取代的环丙基。

[0429] 在另一个实施方案中, Y 不存在; 并且 Z 是未被取代的哌啶基或被烷基、环烷基、苯基、或吡啶基取代的哌啶基, 这些取代基中的每个是未被取代的或被一个、两个或三个被取代的或未被取代的烷基、或未被取代的或被取代的酰基取代。

[0430] 在另一个实施方案中, Y 不存在; 并且 Z 是未被取代的哌嗪基或被烷基、环烷基、苯基、或吡啶基取代的哌嗪基, 这些取代基中的每个是未被取代的或被一个、两个或三个被取代的或未被取代的烷基、或未被取代的或被取代的酰基取代。

[0431] 在特定的实施方案中, 基团 -A-Y-Z 是:

[0432]



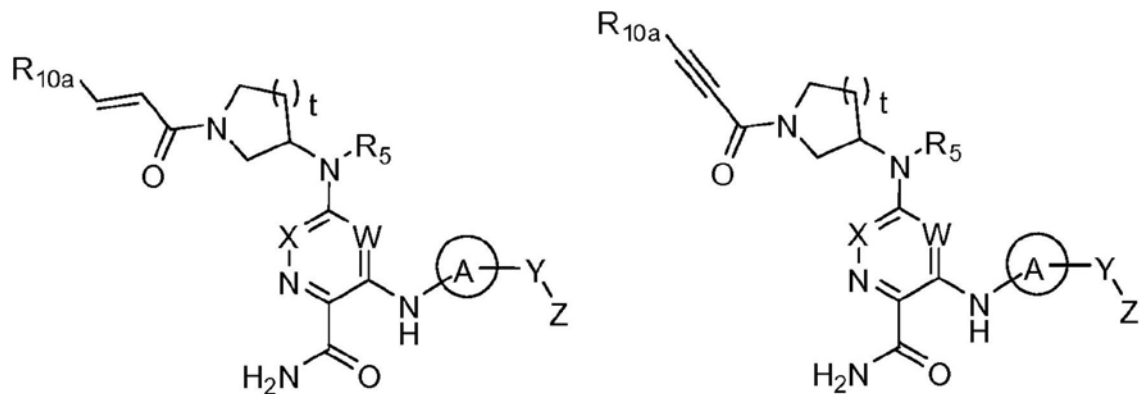
[0433] 其中,Z是如关于式(I)所描述;R₁₄是被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未被取代的C₁-C₄酰基、被取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、或-C(O)NR_{14a}R_{14b};R_{14a}和R_{14b}中的每个独立地是被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基或R_{14a}和R_{14b}连同它们被附接至的N形成被取代的或未被取代的C₂-C₉杂环烷基环;R₁₅和R₁₆中的每个独立地是H、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、CN、或-C(O)NR_{14a}R_{14b}。

[0434] 在一个实施方案中,R₁₄是Me、Et、i-Pr、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在特定的实施方案中,R₁₄是环丙基、环丁基、或环戊基。在另一个特定的实施方案中,R₁₄是C(O)Me、或C(O)Et。在一个实施方案中,R₁₅是H、Me、或CN。在一个实施方案中,R₁₆是H、Me、CF₃、CN、CH₂-NH₂、OH、NH₂、-C(O)NH₂、或-C(O)NMe₂。在一个实施方案中,Z是Me、Et、i-Pr、环丙基、或Ph。

[0435] 在更特定的实施方案中,R₁₄是-C(O)Et、环丙基、环丁基、或环戊基;并且R₁₅是H、CN、或Me。

[0436] 在更特定的实施方案中,基团-A-Y-Z是:

[0439]



式 (VIa)

或

式 (VIb)

[0440] 其中A、W、X、Y、Z、以及R₅是如关于式(I)所描述;

[0441] R_{10a}是H、被取代的或未被取代的C₁-C₄烷基;并且t是1、2、或3;

[0442] 条件是,当W是N时;那么X是CH或N。

[0443] 在一个实施方案中,化合物是根据式(VIa)。在另一个实施方案中,化合物是根据式(VIb)。

[0444] 在一个实施方案中,R_{10a}是H、Me、CH₂-NMe₂、或CH₂-N(Me)-环丙基。在特定的实施方案中,化合物是根据式(VIb),并且R_{10a}是Me。在一个实施方案中,t是1。在另一个实施方案中,t是2。在另一个实施方案中,t是3。

[0445] 在一个实施方案中,W和X中的每个是N。在另一个实施方案中,W是N;并且X是CH。

[0446] 在一个实施方案中,环A是被取代的或未被取代的苯基、被取代的或未被取代的吡啶基、被取代的或未被取代的喹啉基、被取代的或未被取代的噻唑基、被取代的或未被取代的异噻唑基、被取代的或未被取代的噁唑基、被取代的或未被取代的异噁唑基、被取代的或未被取代的苯并噻唑基。在另一个实施方案中,环A是被取代的或未被取代的苯基、或被取代的或未被取代的异噻唑基。

[0447] 在一个实施方案中,Y不存在。在另一个实施方案中,Y是-O-、或-S(O)₂-。

[0448] 在一个实施方案中,Z是如关于式(I)所描述。在另一个实施方案中,Z是被取代的或未被取代的烷基、或被取代的或未被取代的苯基。

[0449] 在另一个实施方案中,Y不存在;并且Z是卤素、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的环烷基、或被取代的或未被取代的杂环烷基。

[0450] 在另一个实施方案中,Y不存在;并且Z是Cl、F、Me、Et、i-Pr、被取代的或未被取代的环丙基、被取代的或未被取代的吡喃基、被取代的或未被取代的哌啶基、被取代的或未被取代的哌嗪基、或被取代的或未被取代的吗啉基。

[0451] 在另一个实施方案中,Y不存在;并且Z是未被取代的环丙基或被CN、或酰氨基取代的环丙基。

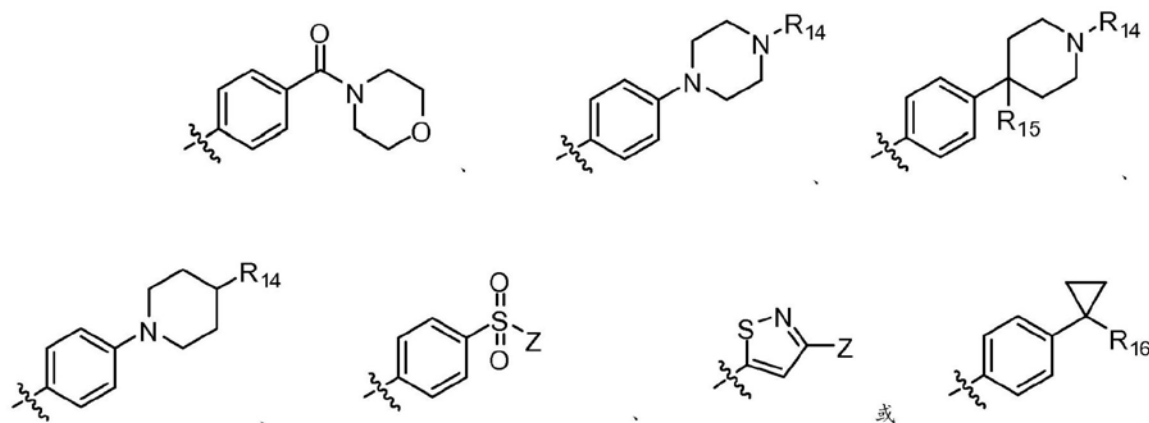
[0452] 在另一个实施方案中,Y不存在;并且Z是未被取代的哌啶基或被烷基、环烷基、苯基、或吡啶基取代的哌啶基,这些取代基中的每个是未被取代的或被一个、两个或三个被取代的或未被取代的烷基、或未被取代的或被取代的酰基取代。

[0453] 在另一个实施方案中, Y不存在; 并且Z是未被取代的哌嗪基或被烷基、环烷基、苯基、或吡啶基取代的哌嗪基, 这些取代基中的每个是未被取代的或被一个、两个或三个被取代的或未取代的烷基、或未取代的或被取代的酰基取代。

[0454] 在另一个实施方案中是式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 的化合物, 其中环A是被取代的或未取代的C₁-C₁₂杂芳基。在特定的实施方案中, 环A是吡啶基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁唑基、或异噁唑基。

[0455] 在特定的实施方案中, 基团 -A-Y-Z是:

[0456]

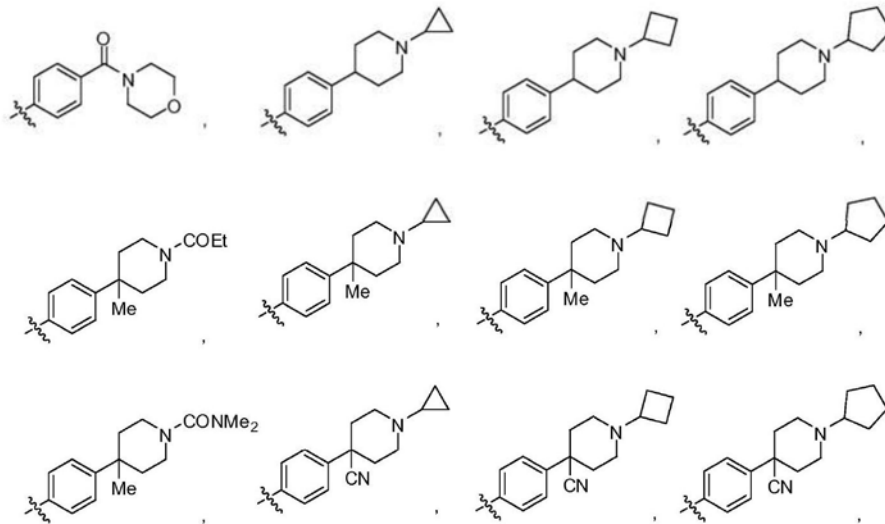


[0457] 其中, Z是如关于式 (I) 所描述; R₁₄是被取代的或未取代的C₁-C₄烷基、被取代的或未取代的C₁-C₄酰基、被取代的或未取代的C₃-C₆环烷基、或-C(O)NR_{14a}R_{14b}; R_{14a}和R_{14b}中的每个独立地是被取代的或未取代的C₁-C₄烷基或R_{14a}和R_{14b}连同它们被附接至的N形成被取代的或未取代的C₂-C₉杂环烷基环; R₁₅和R₁₆中的每个独立地是H、被取代的或未取代的C₁-C₄烷基、CN、或-C(O)NR_{14a}R_{14b}。

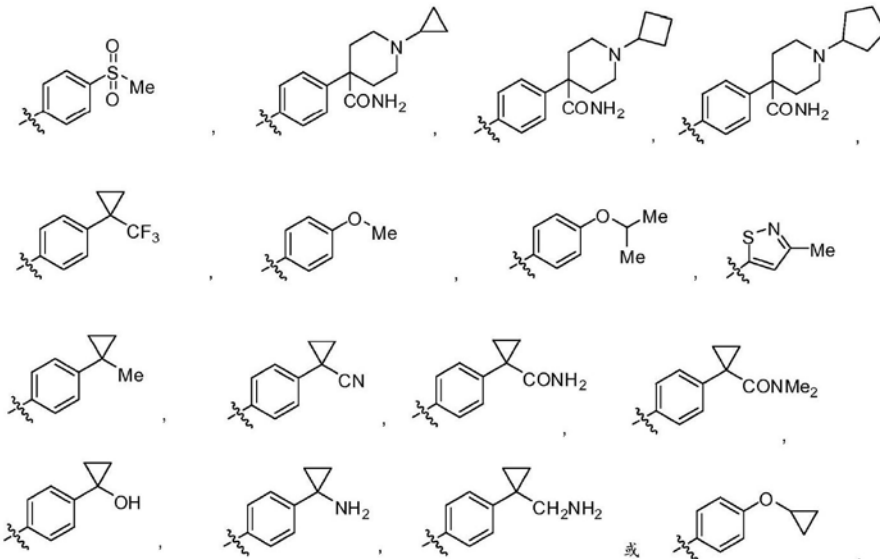
[0458] 在一个实施方案中, R₁₄是Me、Et、i-Pr、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在特定的实施方案中, R₁₄是环丙基、环丁基、或环戊基。在另一个特定的实施方案中, R₁₄是C(O)Me、或C(O)Et。在一个实施方案中, R₁₅是H、Me、或CN。在一个实施方案中, R₁₆是H、Me、CF₃、CN、CH₂-NH₂、OH、NH₂、-C(O)NH₂、或-C(O)NMe₂。在一个实施方案中, Z是Me、Et、i-Pr、环丙基、或Ph。

[0459] 在更特定的实施方案中, R₁₄是-C(O)Et、环丙基、环丁基、或环戊基; 并且R₁₅是H、CN、或Me。

[0460] 在更特定的实施方案中, 基团 -A-Y-Z是:



[0461]



[0462] 在特定的实施方案中,化合物是选自由以下组成的组的化合物中的任一种:

[0463] 3-[(3R)-3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0464] 3-[(3R)-3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)吡咯烷-1-基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0465] 5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-3-[(3R)-3-(三氟乙酰氨基)吡咯烷-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0466] 5-[(3R)-3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺;

[0467] 3-[(3R)-3-环丙烷酰氨基哌啶-1-基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0468] 3-[[(3R)-1-(4-叔丁基苯甲酰基)哌啶-3-基]氨基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0469] 3-[[(3R)-1-环丙烷羰基哌啶-3-基]氨基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,

2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0470] 5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-3- {[(3R)-1-(丙-2-烯酰基)哌啶-3-基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0471] 3- [(3R)-3-(4-甲基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0472] 5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-3- [(3R)-3-[4-(三氟甲基)苯甲酰氨基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0473] 3- [(3R)-3-(4-氰基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0474] 3- [(3R)-3-(4-氯苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0475] 3- [(3R)-3-(4-氟苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0476] 3- [(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0477] 3- [(3R)-3-环丁烷酰氨基哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0478] 5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-3- [(3R)-3-[(吡咯烷-1-羰基)氨基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0479] 5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-3- [(3R)-3-丙酰氨基哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0480] 5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-3- [(3R)-3-(丙-2-烯酰氨基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0481] 3- [(3R)-3-(4-环丙基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0482] 3- [(3R)-3-(环戊基氨基)哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0483] 5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-3- [(3R)-3-[(丙-2-基)氨基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0484] 3- [(3R)-3-乙磺酰氨基哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0485] 3- [(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0486] 3- [(3R)-3-[(吗啉-4-羰基)氨基]哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0487] (3R)-3-[(6-氨基甲酰基-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-3-基)氨基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯;

[0488] (3R)-3-[(6-氨基甲酰基-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-3-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯;

- [0489] 3-[(3R)-3-(2-氰基乙酰氨基)哌啶-1-基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0490] 3-[(3R)-3-(1-氰基环丙烷酰氨基)哌啶-1-基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0491] 3-[(3R)-3-(2-甲基丙酰氨基)哌啶-1-基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0492] 5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-3-[(3R)-3-(吡啶-3-酰氨基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0493] 3-[(3R)-3-苯甲酰氨基哌啶-1-基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0494] 5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-3-[[3-(3R)-吡咯烷-3-基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0495] 5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-3-[[3-(3R)-哌啶-3-基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0496] 5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-3-[[3-(3R)-1-(丙-2-烯酰基)吡咯烷-3-基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0497] 3-[[3-(3R)-1-[(2E)-4-[环丙基(甲基)氨基]丁-2-烯酰基]吡咯烷-3-基]氨基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0498] 5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-3-[[3-(3R)-1-丙酰基哌啶-3-基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0499] 3-[[3-(3R)-1-[(2E)-4-[环丙基(甲基)氨基]丁-2-烯酰基]哌啶-3-基]氨基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0500] 3-[[3-(3R)-1-[(2E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基]哌啶-3-基]氨基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0501] 3-[(3R)-3-苯磺酰氨基哌啶-1-基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0502] 5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-3-[(3R)-3-(吡啶-4-酰氨基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0503] 5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-3-[(3R)-3-(吡啶-2-酰氨基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0504] 3-[(3R)-3-苯甲酰氨基吡咯烷-1-基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0505] 5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-3-[(3R)-3-(氧杂环己烷(oxane)-4-酰氨基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0506] 3-[(3R)-3-(1-甲基哌啶-4-酰氨基)哌啶-1-基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0507] 3-[(3R)-3-(1-乙酰基哌啶-4-酰氨基)哌啶-1-基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0508] 3-[(3R)-3-环戊烷酰氨基哌啶-1-基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-

三嗪-6-甲酰胺；

[0509] 3-[(3R)-3-(5-氯噻吩-2-酰氨基) 哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基) 苯基] 氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0510] N-[(3R)-1-(6-氨基甲酰基-5- {[4-(吗啉-4-羰基) 苯基] 氨基}-1,2,4-三嗪-3-基) 哌啶-3-基] 喹啉-3-甲酰胺；

[0511] 3-[(3R)-3-(N-甲基-4-叔丁基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基) 苯基] 氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0512] 3-[(3R)-3-(4-叔丁基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基]-5- [(5-氟吡啶-3-基) 氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0513] 3-[(3R)-3-(4-叔丁基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基]-5- [(4-甲基苯基) 氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0514] 3-[(3R)-3-(4-叔丁基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基]-5- [(3-甲基苯基) 氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0515] 3-[(3R)-3-(4-叔丁基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基]-5- {[4-(嘧啶-2-基) 苯基] 氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0516] 3-[(3R)-3-(4-叔丁基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基]-5- {[3-(嘧啶-2-基) 苯基] 氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0517] 5- {[4-(吗啉-4-羰基) 苯基] 氨基}-3- [(3R)-3-(2-氧代吡咯烷-1-基) 哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0518] 3- {甲基 [(3R)-1-(丙-2-烯酰基) 吡咯烷-3-基] 氨基}-5- {[4-(吗啉-4-羰基) 苯基] 氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0519] 3-[(3R)-3-(异喹啉-1-基氧基) 哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基) 苯基] 氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0520] 5- {[4-(吗啉-4-羰基) 苯基] 氨基}-3- [(3R)-3-(嘧啶-2-酰氨基) 哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0521] 5- {[4-(吗啉-4-羰基) 苯基] 氨基}-3- [(3R)-3-(1,3-噻唑-2-酰氨基) 哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0522] 3-[(3R)-3-(1-环丙基哌啶-4-酰氨基) 哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基) 苯基] 氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0523] 3-[(3R)-3-(1-环戊基哌啶-4-酰氨基) 哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基) 苯基] 氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0524] 3-[(3R)-3-(丁-2-炔酰氨基) 哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基) 苯基] 氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0525] 3-[(3R)-3- {咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-酰氨基} 哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基) 苯基] 氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0526] 3-[(3R)-3- {咪唑并 [(1,2-a) 吡啶-7-酰氨基} 哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基) 苯基] 氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0527] 3-[(3R)-3-(4-叔丁基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基]-5- {[4-(1,3-噁唑-2-基) 苯基] 氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

- [0528] 3-[(3R)-3-[(吗啉-4-羰基)氨基]哌啶-1-基]-5-[[4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0529] 3-[(3R)-3-[[甲基(苯基)氨基甲酰基]氨基]哌啶-1-基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0530] 5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-3-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)氨基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0531] 5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-3-[(3R)-3-[[4-(哌啶-1-基)哌啶-1-羰基]氨基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0532] 3-[(3R)-3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-5-[(4-甲磺酰基苯基)氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0533] 5-[[甲基[(3R)-1-(丙-2-烯酰基)哌啶-3-基]氨基]-3-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺];
- [0534] 5-[[[(3R)-1-[(2E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基]哌啶-3-基](甲基)氨基]-3-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺];
- [0535] 5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-3-[(3R)-3-[[丙-2-基氧基]羰基]氨基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0536] 3-[(3R)-3-(6-环丙基-8-氟-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-2-基)哌啶-1-基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0537] 3-[(3R)-3-[(6-环丙基-8-氟异喹啉-1-基)氧基]哌啶-1-基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0538] 5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-3-[(3R)-3-[(苯基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0539] N-[(3R)-1-(6-氨基甲酰基-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基]喹啉-2-甲酰胺;
- [0540] N-[(3R)-1-(6-氨基甲酰基-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基]喹啉-6-甲酰胺;
- [0541] 5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-3-[(3R)-3-(1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0542] 5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-3-[(3R)-3-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰氨基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0543] 3-[(3R)-3-(5-甲基噻吩-2-酰氨基)哌啶-1-基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0544] 5-[(3R)-3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3-[[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0545] 5-[(3R)-3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0546] 5-[[[(3R)-1-(丁-2-炔酰基)哌啶-3-基](甲基)氨基]-3-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺];
- [0547] 5-[[[(3R)-1-[(2E)-4-[环丙基(甲基)氨基]丁-2-烯酰基]哌啶-3-基](甲基)氨基]

- 基}-3- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;
- [0548] 3- {[(3R)-1-(丁-2-炔酰基)哌啶-3-基]氨基}-5-[(4-甲磺酰基苯基)氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0549] 3- {[(3R)-1-[(2E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基]哌啶-3-基]氨基}-5-[(4-甲磺酰基苯基)氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0550] 3- {[(3R)-1-[(2E)-4-[环丙基(甲基)氨基]丁-2-烯酰基]哌啶-3-基]氨基}-5-[(4-甲磺酰基苯基)氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0551] 3- {[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0552] 3- {[4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0553] 3-[(3R)-3- {[(4-叔丁基苯基)氨基甲酰基]氨基}哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0554] 3-[(3R)-3- {[(4-甲氧基苯基)氨基甲酰基]氨基}哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0555] 3-[(3R)-3-(4-乙氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0556] 5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-3-[(3R)-3-(4-丙氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0557] 5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-3-[(3R)-3-[4-(丙-2-基氧基)苯甲酰氨基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0558] 3-[(3R)-3-(5-甲基-1,2-噁唑-3-酰氨基)哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0559] N-[(3R)-1-(6-氨基甲酰基-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基]-1-(丙-2-基)-1H-1,2,3-苯并三唑-5-甲酰胺;
- [0560] 3-[(3R)-3-(5-甲基-1,3-噁唑-2-酰氨基)哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0561] 3-[(3R)-3-(2-甲基-1,3-噁唑-5-酰氨基)哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0562] N-[(3R)-1-(6-氨基甲酰基-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基]-1,3-苯并噁唑-2-甲酰胺;
- [0563] 5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3- {[4-(1-丙酰基哌啶-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;
- [0564] 3- ({4-[1-(氰基甲基)哌啶-4-基]苯基}氨基)-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0565] 5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3- ({4-[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]苯基}氨基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0566] 3-[(3R)-3-(5-环丙基-1,2-噁唑-3-酰氨基)哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

- [0567] 5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-3-[(3R)-3-(4-苯氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0568] 3- {[3-氟-4-(吗啉-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0569] 5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3- {[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;
- [0570] N-[(3R)-1-(6-氨基甲酰基-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基]-1,3-苯并噁唑-2-甲酰胺;
- [0571] 5- {[(3R)-1-[(2E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基]哌啶-3-基] (甲基)氨基}-3-[4-(苯氧基苯基)氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0572] 5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0573] 3-[(3R)-3-(4-甲基-1,3-噁唑-2-酰氨基)哌啶-1-基]-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0574] 3- ({4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}氨基)-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0575] 3- ({4-[2-(二甲基-氧代-氮烷基)乙氧基]苯基}氨基)-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0576] 3- {[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0577] 3- ({4-[4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基]苯基}氨基)-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0578] N-[(3R)-1-(6-氨基甲酰基-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基]-1-乙基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-甲酰胺;
- [0579] N-[(3R)-1-(6-氨基甲酰基-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基]-1-环丙基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-甲酰胺;
- [0580] N-[(3R)-1-(6-氨基甲酰基-5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基]-1-丙基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-甲酰胺;
- [0581] 5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-3-[(3R)-3- {[4-(丙-2-基)哌啶-1-羰基]氨基}哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0582] 5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3- ({4-[1-(丙-2-基)哌啶-4-基]苯基}氨基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0583] 3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0584] 3- {[4-(1-甲酰基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0585] 5- {[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基}-3-[(3R)-3-[2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙酰氨基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0586] 5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3- {[4-(吗啉-4-基)苯基]氨基}

吡嗪-2-甲酰胺；

[0587] 3-[(6-乙氧基吡啶-3-基)氨基]-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]

吡嗪-2-甲酰胺；

[0588] 3-[(4-甲磺酰基苯基)氨基]-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡

嗪-2-甲酰胺；

[0589] 5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3-[[4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-1-基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺；

[0590] 3-[[4-(1-甲磺酰基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

[0591] 3-({4-[1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基]苯基}氨基)-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

[0592] 3-[(4-甲磺酰基苯基)氨基]-5-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

[0593] 3-[[4-(2-乙氧基乙氧基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

[0594] 3-[(4-乙氧基苯基)氨基]-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

[0595] 5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3-[[4-(氧杂环己-4-基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺；

[0596] 5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3-[[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺；

[0597] 3-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)氨基]哌啶-1-基]-5-[(喹啉-3-基)氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0598] 3-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)氨基]哌啶-1-基]-5-[(喹啉-7-基)氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0599] 3-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-5-[[4-(吗啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；

[0600] 3-({4-[1-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-4-基]苯基}氨基)-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

[0601] 5-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[[4-(1-丙酰基哌啶-4-基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺；

[0602] 3-[[4-(1-乙酰基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

[0603] 3-[[4-(1-甲酰基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

[0604] 5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3-[[4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺；

[0605] 5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3-[[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺；

- [0606] 5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3-[(咪啉-6-基)氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0607] 3-[(1,3-苯并噻唑-6-基)氨基]-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0608] 5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0609] 5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3-[[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0610] 3-({4-[1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基]苯基}氨基)-5-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0611] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[(4-甲磺酰基苯基)氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0612] 3-[(3R)-3-[(二乙基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-5-[[4-(咪啉-4-羰基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0613] 3-({4-[1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基]苯基}氨基)-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0614] 3-[[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0615] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[[4-(哌啶-4-基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0616] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[[4-(1-丙酰基哌啶-4-基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0617] 5-[(4-氰基苯基)氨基]-3-[(3R)-3-(4-乙氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0618] 3-[[4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0619] 3-[[4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0620] 3-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)氨基]哌啶-1-基]-5-[[4-(1-丙酰基哌啶-4-基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0621] 5-[[4-(1-乙酰基哌啶-4-基)苯基]氨基]-3-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)氨基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0622] 5-[[4-(1-甲酰基哌啶-4-基)苯基]氨基]-3-[(3R)-3-[(哌啶-1-羰基)氨基]哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0623] 3-[(3R)-3-(4-乙氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-5-[[4-(1-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基]氨基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;
- [0624] 5-[[4-(N,N-二甲基甲脒基)苯基]氨基]-3-[(3R)-3-(4-乙氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(5-[[4-(N,N-dimethylcarbamimidoyl)phenyl]amino]-3-[(3R)-3-(4-ethoxybenzami do)piperidin-1-yl]-1,2,4-triazine-6-carboxamide);

[0625] 3-[(3R) -3-(4-乙氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基]-5- {[4-(吡咯烷-1-甲酰亚氨基) 苯基] 氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (3-[(3R) -3-(4-ethoxybenzamido) piperidin-1-yl]-5- {[4-(pyrrolidine-1-carboximido yl) phenyl] amino}-1,2,4-triazine-6-carboxamide);

[0626] 5- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基}-3-[(3R) -3-[(哌啶-1-羰基) 氨基] 哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0627] 5- ({4-[1-(2-氰基乙酰基) 哌啶-4-基] 苯基} 氨基)-3-[(3R) -3-[(哌啶-1-羰基) 氨基] 哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0628] 3-[(3R) -3-[(哌啶-1-羰基) 氨基] 哌啶-1-基]-5- ({4-[1-(丙-2-烯酰基) 哌啶-4-基] 苯基} 氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0629] 5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3- {[4-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

[0630] 5-[(3R) -3- {[乙基(甲基) 氨基甲酰基] 氨基} 哌啶-1-基]-3- {[4-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

[0631] 5-[(3R) -3-[(二乙基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3- {[4-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

[0632] 5-[(3R) -3-(4-氟苯甲酰氨基) 哌啶-1-基]-3- {[4-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

[0633] 5-[(3R) -3-(4-乙氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基]-3- {[4-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

[0634] 5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基]-3- {[4-(丙-2-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

[0635] 3- {[4-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基) 苯基] 氨基}-5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

[0636] 5- {[4-(哌啶-4-基) 苯基] 氨基}-3-[(3R) -3-[(哌啶-1-羰基) 氨基] 哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0637] 3-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基]-5- {[4-(哌啶-4-基) 苯基] 氨基}-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0638] 5- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基}-3-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0639] 5- {[4-(4-环戊基哌啶-1-基) 苯基] 氨基}-3-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0640] 5- ({4-[4-(二甲基氨基甲酰基) 哌啶-1-基] 苯基} 氨基)-3-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺;

[0641] 5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) (甲基) 氨基] 哌啶-1-基]-3- {[4-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;

[0642] 3- {[2-氟-4-(哌啶-4-基) 苯基] 氨基}-5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;

[0643] 3- {[3-氟-4-(哌啶-4-基) 苯基] 氨基}-5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-

- 1-基]吡嗪-2-甲酰胺；
- [0644] 5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) (甲基) 氨基] 哌啶-1-基]-3-{ [4-(1-丙酰基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；
- [0645] 5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) (甲基) 氨基] 哌啶-1-基]-3-({ [1-(二甲基氨基甲酰基) 哌啶-4-基] 苯基} 氨基) 吡嗪-2-甲酰胺；
- [0646] 5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) (甲基) 氨基] 哌啶-1-基]-3-{ [4-(1-甲磺酰基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；
- [0647] 3-{ [4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) (甲基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；
- [0648] 3-{ [4-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；
- [0649] 5-[(3R) -3-{ 咪唑并[1,2-a] 吡啶-6-酰氨基} 哌啶-1-基]-3-{ [4-(氧杂环己-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；
- [0650] 5-[(3R) -3-{ 5-羟基咪唑并[1,2-a] 吡啶-6-酰氨基} 哌啶-1-基]-3-{ [4-(氧杂环己-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；
- [0651] 5-[(3R) -3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基]-3-{ [4-(哌啶-1-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；
- [0652] 3-{ [4-(1-环丙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；
- [0653] 5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3-{ [4-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；
- [0654] 3-{ [4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；
- [0655] 3-{ [4-(1-乙基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；
- [0656] 3-{ [4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-[[乙基(甲基) 氨基甲酰基] 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；
- [0657] 3-{ [4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-丙酰氨基哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；
- [0658] 5-{ [4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -3-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；
- [0659] 5-{ [4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -3-[(3R) -3-丙酰氨基哌啶-1-基]-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺；
- [0660] 3-{ [4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(4-氟苯甲酰氨基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；
- [0661] 5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3-(苯基氨基) 吡嗪-2-甲酰胺；
- [0662] 5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基]-3-{ [4-(4-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；

- [0663] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[[4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0664] 3-[[4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0665] 3-[(4-氯苯基)氨基]-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0666] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-([4-[1-(丙-2-基)哌啶-4-基]苯基]氨基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0667] 4-[4-([3-氨基甲酰基-6-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-基]氨基)苯基]-1-(丙-2-基)哌啶-1-鎦-1-油酸盐;
- [0668] 3-[(4-氯-3-甲氧基苯基)氨基]-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0669] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[(3-甲氧基-4-甲基苯基)氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0670] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[[4-(4-甲基-1-丙酰基哌啶-4-基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0671] 3-([4-[1-(二甲基氨基甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基]苯基]氨基)-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0672] 3-[[4-(1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0673] 3-[[4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0674] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[(4-氟苯基)氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0675] 3-[[4-(4-环戊基哌嗪-1-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0676] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-([4-[(吡啶-2-基)氨基甲酰基]苯基]氨基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0677] 5-[(3R)-3-[[甲基(苯基)氨基甲酰基]氨基]哌啶-1-基]-3-(苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0678] 3-[[2-氯-4-(哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0679] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-([4-[1-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-4-基]苯基]氨基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0680] 3-[[4-(1-环丁基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0681] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-([4-[1-(氧杂环己-4-基)哌啶-4-基]苯基]氨基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0682] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[4-{1-[2-(2-羟基乙氧

- 基)乙基]哌啶-4-基}苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0683] 3- {[4-(1-环丙烷羰基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0684] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3- {[4-(1-甲磺酰基哌啶-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;
- [0685] N-[(3R)-1-(5-氨基甲酰基-6- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-基)哌啶-3-基]氨基甲酸乙酯;
- [0686] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0687] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3- ([4-[1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基]苯基]氨基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0688] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3- {[4-(二甲基氨基甲酰基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;
- [0689] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3- {[4-(吡咯烷-1-羰基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;
- [0690] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3- {[4-(1-苯基哌啶-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;
- [0691] 3- {[4-(1-环己基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0692] 5-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;
- [0693] 3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-甲酰氨基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0694] 3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-甲磺酰氨基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0695] 3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-乙磺酰氨基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0696] 5-[(3R)-3-苯甲酰氨基哌啶-1-基]-3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;
- [0697] 3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(吡啶-3-酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0698] 3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(5-氟吡啶-3-酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0699] 3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0700] 3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(2-氧代吡咯烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0701] 3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-环丙烷酰氨基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

- [0702] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-({4-[1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基]苯基}氨基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0703] 3-{{4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基}氨基}-5-[(3R)-3-(3-乙基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0704] 3-{{4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基}氨基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0705] 3-{{4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基}氨基}-5-[(2S,3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0706] 3-({4-[4-甲基-1-(丙-2-基)哌啶-4-基]苯基}氨基)-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0707] 3-{{4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基}氨基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0708] 3-({4-[4-甲基-1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基]苯基}氨基)-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0709] 3-{{4-(1-环丁基-4-甲基哌啶-4-基)苯基}氨基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0710] 3-{{4-(1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基}氨基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0711] 3-{{4-(1-甲酰基-4-甲基哌啶-4-基)苯基}氨基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0712] 3-{{4-(4-甲基-1-丙酰基哌啶-4-基)苯基}氨基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0713] 3-{{4-(1-环丙烷羰基-4-甲基哌啶-4-基)苯基}氨基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0714] 3-{{4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基}氨基}-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基磺酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0715] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-({4-[1-(二甲基氨基磺酰基)哌啶-4-基]苯基}氨基)吡嗪-2-甲酰胺;
- [0716] 5-[(2R,3R)-3-氨基-2-甲基哌啶-1-基]-3-{{4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基}氨基}吡嗪-2-甲酰胺;
- [0717] 5-[(2S,3R)-3-氨基-2-甲基哌啶-1-基]-3-{{4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基}氨基}吡嗪-2-甲酰胺;
- [0718] 5-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-{{4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基}氨基}吡嗪-2-甲酰胺;
- [0719] 3-[(4-环己基苯基)氨基]-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0720] 3-{{4-(1-氰基环戊基)苯基}氨基}-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0721] 3-{{4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基}氨基}-5-[(3R)-3-{螺环[3.3]庚烷-2-酰氨

基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

[0722] 3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(4-苯基苯甲酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

[0723] 3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(6-苯基吡啶-3-酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

[0724] 5-[(2R,3R)-3-苯甲酰氨基-2-甲基哌啶-1-基]-3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

[0725] 5-[(2S,3R)-3-苯甲酰氨基-2-甲基哌啶-1-基]-3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

[0726] 5-[(3R)-3-(1-苯并噻吩-2-酰氨基)哌啶-1-基]-3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

[0727] 5-[(3R)-3-(3-氯苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

[0728] 5-[(3R)-3-(4-氯苯甲酰氨基)哌啶-1-基]-3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

[0729] 5-[(3R)-3-(5-氯噻吩-2-酰氨基)哌啶-1-基]-3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

[0730] 5-[(3R)-3-环戊烷酰氨基哌啶-1-基]-3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

[0731] 3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-2-酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

[0732] 5-[(3R)-3-(5-氯吡啶-3-酰氨基)哌啶-1-基]-3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺;

[0733] 3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(萘-2-酰氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

[0734] 3- {[4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

[0735] 3- {[4-(1-环丁基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

[0736] 3- {[4-(1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

[0737] 3- {[4-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

[0738] 3- {[4-(1-氨基甲酰基-1-甲基乙基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

[0739] 3- {[4-(1-氰基环戊基)苯基]氨基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

[0740] 3- {[4-(1-氨基甲酰基环戊基)苯基]氨基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;

- [0741] 3- {[4-(4-氰基-1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;
- [0742] 3- {[4-(4-氨基甲酰基-1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;
- [0743] 5-[(3aR, 7aR) -1-(二甲基氨基甲酰基)-八氢-1H-吡咯并[3, 2-b] 吡啶-4-基]-3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;
- [0744] 5-[(3aR, 7aR) -1-环丙烷羰基-八氢-1H-吡咯并[3, 2-b] 吡啶-4-基]-3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;
- [0745] 3- {[4-(1-氰基环丙基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;
- [0746] 3- {[4-(1-氨基甲酰基环丙基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;
- [0747] 3- {[4-(4-氰基-1-环丁基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;
- [0748] 5-[(3aR, 7aR) -八氢-1H-吡咯并[3, 2-b] 吡啶-4-基]-3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;
- [0749] 3- {[4-(1-环丁基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;
- [0750] 5-[(3R) -3-[3-(3-氯苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基] 哌啶-1-基]-3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;
- [0751] 5-[(2R, 3R) -2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基]-3- {[4-(4-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;
- [0752] 3- {[4-(1-环丁基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(2R, 3R) -2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;
- [0753] 3- {[4-(1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(2R, 3R) -2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;
- [0754] 5-[(3R) -3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基]-3-(苯基氨基) 吡嗪-2-甲酰胺;
- [0755] 5-[(3R) -3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基]-3- ({4-[1-(三氟甲基) 环丙基] 苯基} 氨基) 吡嗪-2-甲酰胺;
- [0756] 5-[(3aR, 7aR) -八氢-1H-吡咯并[2, 3-c] 吡啶-6-基]-3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺;
- [0757] 3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-(3-甲基-2-氧代-1, 3-二氮杂环己-1-基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;
- [0758] 3- {[4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(2R, 3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基]-2-甲基哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;
- [0759] 3- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(3R, 4R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基]-4-甲基哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺;
- [0760] 5-[(3aS, 7aR) -1-(二甲基氨基甲酰基)-八氢-1H-吡咯并[2, 3-c] 吡啶-6-基]-3-

- {[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺；
- [0761] 5-[(3aS,7aR)-1-环丙烷羰基-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-基]-3-{[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺；
- [0762] 3-{[4-(1-环丁基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；
- [0763] 3-{[4-(4-甲基-1-丙酰基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；
- [0764] 3-{[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；
- [0765] 3-{[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(3-环丙基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；
- [0766] 5-[(3R)-3-(3-环丙基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基]-3-{[4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺；
- [0767] 3-{[4-(1-环丁基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(3-环丙基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；
- [0768] 3-{[4-(4-氰基-1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；
- [0769] 3-{[4-(4-氨基甲酰基-1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；
- [0770] 5-[(2R,3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]-2-甲基哌啶-1-基]-3-({4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基}氨基)吡嗪-2-甲酰胺；
- [0771] 3-{[4-(1-氰基环丙基)苯基]氨基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；
- [0772] 3-{[4-(1-氨基甲酰基环丙基)苯基]氨基}-5-[(2R,3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]-2-甲基哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；
- [0773] 3-({4-[1-(氨基甲基)环戊基]苯基}氨基)-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；
- [0774] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-({4-[1-(二甲基氨基甲酰基)环丙基]苯基}氨基)吡嗪-2-甲酰胺；
- [0775] 5-[(3R)-3-({[3-氯-5-(三氟甲基)苯基](甲基)氨基甲酰基}氨基)哌啶-1-基]-3-[(4-氟苯基)氨基]吡嗪-2-甲酰胺；
- [0776] 5-[(3R)-3-({[3-氯-5-(三氟甲基)苯基](甲基)氨基甲酰基}氨基)哌啶-1-基]-3-{[4-(1-氰基环丙基)苯基]氨基}吡嗪-2-甲酰胺；
- [0777] 3-{[4-(1-氨基甲酰基环丙基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-({[3-氯-5-(三氟甲基)苯基](甲基)氨基甲酰基}氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；
- [0778] 3-{[4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-氧代-1,3-二氮杂环己-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；
- [0779] 3-{[4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基}-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-氧代-1,3-二氮杂环己-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺；

- [0780] 3-[(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0781] 3-[(1-环戊基-1H-吡唑-4-基)氨基]-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0782] 3-[[4-(1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-(3-甲基-2-氧代-1,3-二氮杂环己-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0783] 3-[[4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-(3-乙基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0784] 3-[[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代-1,3-二氮杂环己-1-基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0785] 3-({4-[1-(氨基甲基)环丙基]苯基}氨基)-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0786] 3-({4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}氨基)-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0787] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0788] 3-[[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]氮杂环庚-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0789] 3-[[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基]-5-[(3R)-3-环丙烷酰氨基氮杂环庚-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0790] 3-[[1-(1-环戊基氮杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]氨基]-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0791] 3-[[1-(1-环戊基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]氨基]-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0792] 3-[[1-(1-环丙烷羰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]氨基]-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0793] (4aR,8aR)-5-(5-氨基甲酰基-6-[[4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基]氨基]吡嗪-2-基)-N,N-二甲基-十氢-1,5-萘啶-1-甲酰胺;
- [0794] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0795] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0796] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[[4-(丙-2-基氧基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0797] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]氨基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0798] 3-({4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}氨基)-5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]吡嗪-2-甲酰胺;
- [0799] 5-[(3R)-3-[(二甲基氨基甲酰基)氨基]哌啶-1-基]-3-[(4-硝基苯基)氨基]吡

嗪-2-甲酰胺；

[0800] 3- {[4-(1-环丁基哌啶-4-基) 苯基] 氨基} -5-[(2R, 3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] -2-乙基哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

[0801] 3- {[(3R) -1-(丁-2-炔酰基) 吡咯烷-3-基] 氨基} -5- {[4-(吗啉-4-羰基) 苯基] 氨基} -1, 2, 4-三嗪-6-甲酰胺；

[0802] 3- {[4-(环戊基氧基) 苯基] 氨基} -5-[(3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] 哌啶-1-基] 吡嗪-2-甲酰胺；

[0803] 5-[(2R, 3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] -2-甲基哌啶-1-基] -3-[(3-甲基-1, 2-噻唑-5-基) 氨基] 吡嗪-2-甲酰胺；

[0804] 5-[(2R, 3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] -2-甲基哌啶-1-基] -3- {[4-(丙-2-基氧基) 苯基] 氨基} 吡嗪-2-甲酰胺；以及

[0805] 5-[(2R, 3R) -3-[(二甲基氨基甲酰基) 氨基] -2-甲基哌啶-1-基] -3-[(4-甲磺酰基苯基) 氨基] 吡嗪-2-甲酰胺；

[0806] 或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐、或药学上可接受的前体药物。

[0807] 如在本申请中给出的和陈述的本发明的化合物的化学名称中的至少某些可能已经通过使用可商购的化学命名软件程序在自动化基础上产生, 并且未曾独立地被确证。实现此功能的代表性程序包括由Cambridge Software, Inc. 销售的Chemdraw命名工具以及由ChemAxon, Inc. 销售的Instant JChem Software工具。在其中指示的化学名称和描绘的结构不同的情况下, 描绘的结构将占主导。

[0808] 在另一方面中是一种药物组合物, 所述药物组合物包含治疗有效量的式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 的化合物、或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、或药学上可接受的前体药物、以及药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中, 包含式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 的化合物、或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、或药学上可接受的前体药物的药物组合物被配制用于选自以下的施用途径: 口服施用、肠胃外施用、口腔施用、鼻腔施用、局部施用、或直肠施用。

[0809] 在另一方面中是用于治疗自身免疫疾病或状况的方法, 所述方法包括向需要的患者施用治疗有效量的式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 的化合物、或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、或药学上可接受的前体药物。在一个实施方案中, 自身免疫疾病选自类风湿性关节炎或狼疮。在另外的方面中是用于治疗异种免疫疾病或状况的方法, 所述方法包括向需要的患者施用治疗有效量的式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 的化合物、或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、或药学上可接受的前体药物。在又一实施方案中是用于治疗癌症的方法, 所述方法包括向需要的患者施用治疗有效量的式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 的化合物、或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、或药学上可接受的前体药物。在一个实施方案中, 癌症是B细胞增殖性紊乱。在另一个实施方案中, B细胞增殖性紊乱是弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、或慢性淋巴细胞白血病。

[0810] 在还另外的方面中是用于治疗肥大细胞增多症的方法, 所述方法包括向需要的患

者施用治疗有效量的式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) – (Vh)、或式 (VIa) – (VIb) 的化合物、或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、或药学上可接受的前体药物。

[0811] 在另一方面中是用于治疗骨质疏松症或骨吸收紊乱的方法,所述方法包括向需要的患者施用治疗有效量的式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) – (Vh)、或式 (VIa) – (VIb) 的化合物、或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、或药学上可接受的前体药物。

[0812] 在另外的方面中是用于治疗炎性疾病或状况的方法,所述方法包括向需要的患者施用治疗有效量的式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) – (Vh)、或式 (VIa) – (VIb) 的化合物、或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、或药学上可接受的前体药物。

[0813] 上文关于各个变量描述的基团的任何组合被本文预期。应理解,在本文提供的化合物上的取代基和取代模式可以被本领域普通技术人员选择以提供化学上稳定的并且可以通过本领域已知的技术以及本文陈述的那些被合成的化合物。

[0814] 在整个说明书中,基团和其取代基可以被在本领域中的技术人员选择以提供稳定的部分和化合物。

[0815] 在某些实施方案中,式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) – (Vh)、或式 (VIa) – (VIb) 的化合物可逆地抑制Btk并且在其他实施方案中被用于治疗正罹患布鲁顿氏酪氨酸激酶依赖的或布鲁顿氏酪氨酸激酶介导的状况或疾病(包括但不限于癌症、自身免疫疾病以及其他炎性疾病)的患者。

[0816] 在某些实施方案中,式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) – (Vh)、或式 (VIa) – (VIb) 的化合物不可逆地抑制Btk并且在其他实施方案中被用于治疗正罹患布鲁顿氏酪氨酸激酶依赖的或布鲁顿氏酪氨酸激酶介导的状况或疾病(包括但不限于癌症、自身免疫疾病以及其他炎性疾病)的患者。

[0817] 化合物的制备

[0818] 式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) – (Vh)、或式 (VIa) – (VIb) 中的任何的化合物可以使用对本领域技术人员已知的标准合成反应或使用本领域已知的方法来合成。反应可以以线性顺序被使用以提供化合物或反应可以被用于合成片段,这些片段随后通过本领域已知的方法被连接。

[0819] 本文描述抑制酪氨酸激酶例如Btk的活性的化合物、以及用于其制备的工艺。本文还描述此类化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学上活性的代谢物以及药学上可接受的前体药物。提供包含至少一种此类化合物或此类化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学上活性的代谢物或药学上可接受的前体药物的药物组合物。

[0820] 用于合成本文描述的化合物的起始材料可以被合成或可以从商业来源获得,例如但不限于Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin)、Bachem (Torrance, California)、或Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.)。本文描述的化合物、以及具有不同取代基的其他有关化合物可以使用对本领域技术人员已知的技术和材料被合成,例如比如在March, Advanced Organic Chemistry第4版, (Wiley 1992); Carey和Sundberg, Advanced

Organic Chemistry第4版,卷A和卷B(Plenum 2000,2001);Green和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis第3版,(Wiley 1999);Fieser和Fieser's Reagents for Organic Synthesis,卷1-17(John Wiley and Sons,1991);Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,卷1-5以及增刊(Elsevier Science Publishers,1989);Organic Reactions,卷1-40(John Wiley and Sons,1991);以及Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989)中描述。(其全部通过引用以其整体并入)。用于合成本文描述的化合物的其他方法可以在国际专利公布第W0 01/01982901号、Arnold等人Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 10(2000)2167-2170;Burchat等人Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 12(2002)1687-1690中被找到。用于制备如本文公开的化合物的一般方法可以源自本领域中已知的反应,并且反应可以如将被技术人员所认识的通过使用合适的试剂和条件被修改,以用于引入在如本文提供的式中发现的各个部分。

[0821] 如果需要,反应的产物可以使用常规的技术(包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法及类似技术)被分离和纯化。这样的材料可以使用常规的手段(包括物理常数和光谱数据)被表征。

[0822] 本文描述的化合物可以作为单个异构体或异构体的混合物被制备。

[0823] 化合物的另外的形式

[0824] 本文公开的化合物具有式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)的结构。应理解,当提及本文描述的化合物时,其意味着包括式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)中的任何的化合物、以及落在这些通式的范围内的所有特定的化合物,除非另外指示。

[0825] 本文描述的化合物可以具有一个或更多个立体中心并且每个中心可以以R构型或S构型存在。本文呈递的化合物包括所有非对映异构体形式、对映异构体形式、和差向异构体形式以及其合适的混合物。如果需要,立体异构体可以通过本领域中已知的方法获得,如例如通过手性色谱柱分离立体异构体。

[0826] 非对映异构体的混合物可以在其物理化学差异的基础上通过已知的方法,例如通过色谱法和/或分级结晶,被分离成其单独的非对映异构体。在一个实施方案中,对映异构体可以通过手性色谱柱被分离。在其他实施方案中,对映异构体可以通过与合适的光学活性化合物(例如,醇)反应将对映异构体混合物转化成非对映异构体混合物、分离该非对映异构体并且将单独的非对映异构体转化(例如,水解)成对应的纯的对映异构体而被分离。所有这样的异构体(包括非对映异构体、对映异构体、及其混合物)被认为是本文描述的组合物的一部分。

[0827] 本文描述的方法和制剂包括使用N-氧化物、结晶形式(也被称为多晶型物)、或本文描述的化合物的药学上可接受的盐、以及具有相同类型的活性的这些化合物的活性代谢物。在某些情形下,化合物可以作为互变异构体存在。所有互变异构体被包括在本文呈递的化合物的范围内。此外,本文描述的化合物在药学上可接受的溶剂例如水、乙醇、及类似物的情况下可以以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在。本文呈递的化合物的溶剂化形式也被认为是本文公开的。

[0828] 以非氧化形式的式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、

或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物可以通过在合适的惰性有机溶剂例如但不限于乙腈、乙醇、含水的二氧六环、或类似物中在 0°C 至 80°C 下用还原剂例如但不限于硫、二氧化硫、三苯基膦、硼氢化锂、硼氢化钠、三氯化磷、三溴化磷、或类似物处理从式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物的 N-氧化物制备。

[0829] 在某些实施方案中,本文描述的化合物作为前体药物被制备。“前体药物”指的是在体内被转化成母体药物的剂。前体药物常常是有用的,因为在某些情形下,其可以比母体药物更容易施用。前体药物可以例如通过口服施用是生物可利用的,而母体不是。前体药物还可以在药物组合物中具有相对于母体药物改进的溶解度。在没有限制下,前体药物的实例将是本文描述的化合物,其作为酯(“前体药物”)被施用以有助于跨越细胞膜传输,在细胞膜中水溶性不利于移动性;但在进入其中水溶性是有益的细胞内后,所述前体药物然后被代谢地水解成羧酸,活性实体。前体药物的另外的实例可以是短肽(聚氨基酸),该短肽被结合至其中该肽被代谢以露出活性部分的酸基团。在某些实施方案中,在体内施用之后,前体药物被化学地转化成化合物的生物学上、药学上或治疗上活性的形式。在某些实施方案中,前体药物通过一个或更多个步骤或过程被酶促地代谢成化合物的生物学上、药学上或治疗上活性的形式。为了产生前体药物,药学上活性的化合物被改性,使得活性化合物在体内施用之后将被再生。前体药物可以被设计以改变药物的代谢稳定性或运输特性、掩蔽副作用或毒性、改进药物的味道或改变药物的其他特性或性质。借助在体内的药效学过程和药物代谢的知识,本领域技术人员在药学上活性的化合物是已知的之后,可以设计化合物的前体药物。(见,例如Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, 第388-392页; Silverman (1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., San Diego, 第352-401页, Saulnier等人, (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 第4卷, 第1985页)。

[0830] 本文描述的化合物的前体药物形式(其中前体药物在体内被代谢以产生如本文陈述的衍生物),被包括在权利要求的范围内。在某些情况下,本文描述的化合物中的某些可以是用于另一种衍生物或活性化合物的前体药物。

[0831] 前体药物常常是有用的,因为在某些情形下,其可以比母体药物更容易施用。前体药物可以例如通过口服施用是生物可利用的,而母体不是。前体药物还可以在药物组合物中具有相对于母体药物改进的溶解度。前体药物可以被设计为可逆的药物衍生物,用作增强药物运输至位点特异性的组织的改性剂。在某些实施方案中,前体药物的设计提高有效水溶性。见,例如Fedorak等人, *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed等人, *Gastroenterol*, 106:405-413 (1994); Hochhaus等人, *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen和H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen等人, *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula等人, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi和V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, A.C.S. 专题论文集的第14卷;以及Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 以上这些全部以其整体并入本文。

[0832] 在式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (IVa)、式 (Va) – (Vh)、或式 (VIa) – (VIb) 中的任何的化合物的芳族环部分上的位点可能对各种代谢反应是敏感的,因此在芳族环结构上的合适的取代基(例如通过仅实例的方式,卤素)的并入可以降低、最小化或消除此代谢通路。

[0833] 本文描述的化合物包括与在本文呈递的各个式和结构中列举的化合物相同的同位素标记的化合物,除非存在以下事实:一个或更多个原子被具有不同于在自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子替换。可以被并入本发明化合物中的同位素的实例分别包括氢、碳、氮、氧、硫、氟和氯的同位素,例如²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl。本文描述的某些同位素标记的化合物(例如放射性同位素例如³H和¹⁴C被并入其中的那些)在药物和/或底物组织分布测定中是有用的。另外,采用同位素例如氘即²H的取代可以提供由较大的代谢稳定性造成的某些治疗优点,例如增加的体内半衰期或降低的剂量要求。

[0834] 在另外的或进一步的实施方案中,本文描述的化合物在施用至需要的有机体之后被代谢以产生然后被用于产生期望的效果(包括期望的治疗效果)的代谢物。

[0835] 本文描述的化合物可以被形成为和/或被用作药学上可接受的盐。药学上可接受的盐的类型包括但不限于:(1) 酸加成盐,其通过使化合物的游离碱形式与药学上可接受的无机酸或有机酸反应来形成:所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸及类似物;所述有机酸例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、三氟乙酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡萄庚酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、及类似物;(2) 当在母体化合物中存在的酸性质子被金属离子替换或与有机碱配位时形成的盐,所述金属离子例如碱金属离子(例如,锂、钠、钾)、碱土金属离子(例如,镁、或钙)、或铝离子。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺、及类似物。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠、及类似物。

[0836] 药学上可接受的盐的对应的抗衡离子可以使用各种方法被分析和识别,所述方法包括但不限于离子交换色谱法、离子色谱法、毛细管电泳、电感耦合等离子体、原子吸收光谱法、质谱法、或其任何组合。

[0837] 盐通过使用以下技术中的至少一种被回收:过滤;用非溶剂沉淀,随后过滤;溶剂的蒸发;或在水溶液的情况下,冻干。

[0838] 应该理解的是,对药学上可接受的盐的引用包括其溶剂加成形式或晶体形式,特别地溶剂化物或多晶型物。溶剂化物包含化学计量的或非化学计量的量的溶剂,并且可以与药学上可接受的溶剂例如水、乙醇、及类似物在结晶的过程期间形成。在溶剂是水时,形成水合物,或在溶剂是醇时,形成醇化物。本文描述的化合物的溶剂化物可以在本文描述的工艺期间被便利地制备或形成。此外,本文提供的化合物可以以非溶剂化的形式以及溶剂化的形式存在。通常,为了本文提供的化合物和方法的目的,溶剂化形式被认为与非溶剂化的形式等同。

[0839] 应该理解,对盐的引用包括其溶剂加成形式或晶体形式,特别地溶剂化物或多晶型物。溶剂化物包含化学计量的或非化学计量的量的溶剂,并且常常与药学上可接受的溶剂例如水、乙醇、及类似物在结晶的过程期间形成。在溶剂是水时,形成水合物,或在溶剂是醇时,形成醇化物。多晶型物包括化合物的相同元素组成的不同的晶体堆积布置。多晶型物通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解度。多种因素,例如重结晶溶剂、结晶速率、以及储存温度可以引起单晶形式占优势。

[0840] 本文描述的化合物可以呈各种形式,包括但不限于无定形形式、碾磨的形式(milled form)、以及纳米颗粒形式。此外,本文描述的化合物包括结晶形式,其也被称为多晶型物。多晶型物包括化合物的相同元素组成的不同的晶体堆积布置。多晶型物通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解度。多种因素,例如重结晶溶剂、结晶速率、以及储存温度可以引起单晶形式占优势。

[0841] 药学上可接受的盐、多晶型物和/或溶剂化物的筛选和表征可以使用包括但不限于以下的多种技术来完成:热分析、x射线衍射、光谱学、蒸气吸收(vapor sorption)、以及显微镜学。热分析法处理热化学降解或热物理过程,包括但不限于多晶型转变,并且这样的方法被用于分析多晶型形式之间的关系、确定重量损失、找到玻璃化转变温度、或用于赋形剂相容性研究。这样的方法包括但不限于差示扫描量热法(DSC)、调制式差示扫描量热法(MDSC)、热重分析(TGA)、以及热重和红外分析(TG/IR)。X射线衍射法包括但不限于单晶和粉末衍射计和同步辐射源(synchrotron source)。使用的各种光谱技术包括但不限于拉曼、FTIR、UVIS、以及NMR(液态和固态)。各种显微镜学技术包括但不限于偏振光显微镜学、具有能量色散X射线分析(EDX)的扫描电子显微镜学(SEM)、具有EDX的环境扫描电子显微镜学(在气体或水蒸气气氛中)、IR显微镜学、以及拉曼显微镜学。

[0842] 在整个说明书中,基团和其取代基可以被在本领域中的技术人员选择以提供稳定的部分和化合物。

[0843] 药物组合物/制剂

[0844] 药物组合物可以使用包括有助于将活性化合物加工成在药学上可以被使用的制剂的赋形剂和助剂的一种或更多种生理学上可接受的载体、以常规的方式被配制。合适的制剂取决于被选择的施用途径。熟知的技术、载体、以及赋形剂中的任何可以如适当地并且如本领域中理解地被使用。本文描述的药物组合物的概述可以例如在以下中被找到: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. 和 Lachman, L., 编辑, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 以及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999), 其通过引用以其整体并入本文。

[0845] 如本文所使用,药物组合物指的是本文描述的化合物比如例如式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)中的任何的化合物与其他化学组分例如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂、和/或赋形剂的混合物。药物组合物有助于将化合物施用至有机体。在实践本文提供的治疗方法或用途中,治疗有效量

的本文描述的化合物在药物组合物中被施用至具有待治疗的疾病、紊乱、或状况的哺乳动物。优选地，哺乳动物是人类。治疗有效量可以宽泛地变化，这取决于疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康、被使用的化合物的效力以及其他因素。化合物可以单独地被使用或与作为混合物的组分的一种或更多种治疗剂组合地使用。

[0846] 在某些实施方案中，组合物还可以包含一种或更多种pH调整剂或缓冲剂，包括酸，例如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸以及盐酸；碱，例如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠以及三-羟基甲基氨基甲烷；以及缓冲剂，例如柠檬酸盐/右旋糖、碳酸氢钠以及氯化铵。这样的酸、碱和缓冲剂以将组合物的pH保持在可接受的范围内所需要的量被包括。

[0847] 在其他实施方案中，组合物还可以包含以促使组合物的同渗重摩到可接受的范围内所需要的量的一种或更多种盐。这样的盐包括具有钠阳离子、钾阳离子或铵阳离子和氯阴离子、柠檬酸根阴离子、抗坏血酸根阴离子、硼酸根阴离子、磷酸根阴离子、碳酸氢根阴离子、硫酸根阴离子、硫代硫酸根阴离子或重亚硫酸根阴离子的盐；合适的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、重亚硫酸钠以及硫酸铵。

[0848] 如本文所使用，术语“药物组合”意指从将多于一种活性成分混合或组合产生的并且包括活性成分的固定和非固定组合两者的产品。术语“固定组合”意指活性成分例如本文描述的化合物和助剂两者以单个实体或单剂量的形式同时地被施用至患者。术语“非固定组合”意指活性成分例如本文描述的化合物和助剂作为单独的实体同时地(simultaneously)、一起地(concurrently)或顺序地被施用至患者，而没有特定的介入时间限制，其中这样的施用提供在患者体内的两种化合物的有效水平。后者还应用于鸡尾酒疗法(cocktail therapy)，例如三种或更多种活性成分的施用。

[0849] 本文描述的药剂可以通过多种施用途径被施用至受试者，所述施用途径包括但不限于口服施用途径、肠胃外(例如，静脉内的、皮下的、肌肉内的)施用途径、鼻腔施用途径、口腔施用途径、局部施用途径、直肠施用途径、或透皮施用途径。本文描述的药剂包括但不限于含水液体分散体、自乳化分散体、固体溶液、脂质体分散体、气雾剂、固体剂型、粉剂、立即释放制剂、控制释放制剂、速熔制剂(fast melt formulation)、片剂、胶囊、丸剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂、以及混合的立即释放和控制释放制剂。

[0850] 包含本文描述的化合物的药物组合物可以以常规的方式被制造，例如，通过仅实例的方式，借助于常规的混合工艺、溶解工艺、制粒工艺、制糖衣工艺、磨细工艺、乳化工艺、封装工艺、包埋工艺或压制工艺。

[0851] 药物组合物将包含以游离酸或游离碱的形式、或以药学上可接受的盐的形式作为活性成分的至少一种本文描述的化合物，例如比如式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)中的任何的化合物。此外，本文描述的方法和药物组合物包括具有相同类型的活性的这些化合物的N-氧化物、结晶形式(也被称为多晶型物)、以及活性代谢物的使用。在某些情形下，化合物可以作为互变异构体存在。所有互变异构体被包括在本文呈递的化合物的范围内。另外，本文描述的化合物在药学上可接受的溶剂例如水、乙醇、及类似物的情况下可以以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在。本文呈递的化合物的溶剂化形式也被认为是本文公开的。

[0852] “防泡剂”减少在加工期间的起泡,起泡可以导致含水分散体的凝结、在完成的膜中的气泡,或通常损害加工。示例性防泡剂包括硅乳液或脱水山梨醇倍半油酸酯。

[0853] “抗氧化剂”包括,例如丁基化羟基甲苯(BHT)、抗坏血酸钠、抗坏血酸、焦亚硫酸钠以及生育酚。在某些实施方案中,抗氧化剂在需要时增强化学稳定性。

[0854] 在某些实施方案中,本文提供的组合物还可以包含一种或更多种防腐剂以抑制微生物活性。合适的防腐剂包括:含汞物质,例如硼酸苯汞(merfen)以及硫柳汞;稳定化的二氧化氯;以及季铵化合物,例如苯扎氯铵、溴化十六烷基三甲基铵以及氯化十六烷基吡啶。

[0855] 本文描述的制剂可以从抗氧化剂、金属螯合剂、含硫醇化合物以及其他一般稳定剂中受益。这样的稳定剂的实例包括但不限于:(a)约0.5%w/v至约2%w/v甘油、(b)约0.1%w/v至约1%w/v蛋氨酸、(c)约0.1%w/v至约2%w/v单硫代甘油、(d)约1mM至约10mM EDTA、(e)约0.01%w/v至约2%w/v抗坏血酸、(f)0.003%w/v至约0.02%w/v聚山梨醇酯80、(g)0.001%w/v至约0.05%w/v聚山梨醇酯20、(h)精氨酸、(i)肝素、(j)右旋糖酐硫酸酯、(k)环糊精、(l)戊聚糖多硫酸酯以及其他类肝素、(m)二价阳离子,例如镁和锌;或(n)其组合。

[0856] “粘合剂”赋予粘着的品质并且包括,例如海藻酸及其盐;纤维素衍生物,例如羧甲基纤维素、甲基纤维素(例如, **Methocel**[®])、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如, **Klucel**[®])、乙基纤维素(例如, **Ethocel**[®])、以及微晶纤维素(例如, **Avicel**[®]);微晶右旋糖;直链淀粉;硅酸铝镁;多糖酸(polysaccharide acid);膨润土;明胶;聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物;交聚维酮;聚维酮;淀粉;预胶化淀粉;黄蓍胶、糊精、糖例如蔗糖(例如, **Dipac**[®])、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨醇、木糖醇(例如, **Xylitab**[®])、以及乳糖;天然的或合成的树胶,例如金合欢胶、黄蓍胶、茄替胶、伊沙普尔皮粘胶(mucilage of isapol husks)、聚乙烯吡咯烷酮(例如, **Polyvidone**[®] CL、**Kollidon**[®] CL、**Polyplasdone**[®] XL-10)、落叶松的阿拉伯半乳聚糖、**Veegum**[®]、聚乙二醇、蜡、海藻酸钠、及类似物。

[0857] “载体”或“载体材料”包括在制药学中任何常用的赋形剂并且应该在与本文公开的化合物例如式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)中的任何的化合物的相容性以及期望的剂型的释放概况性质的基础上被选择。示例性载体材料包括,例如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、湿润剂、稀释剂、及类似物。“药学上相容的载体材料”可以包括但不限于金合欢胶、明胶、胶体二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糖糊精、甘油、硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、胆固醇、胆固醇酯、酪蛋白酸钠、大豆卵磷脂、牛磺胆酸、磷脂酰胆碱、氯化钠、磷酸三钙、磷酸氢二钾、纤维素和纤维素缀合物、糖、硬脂酰乳酸钠、卡拉胶、甘油单酯、甘油二酯、预胶化淀粉、及类似物。见,例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. 和 Lachman, L., 编辑, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 以及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版(Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

[0858] “分散剂”和/或“粘度调节剂”包括通过液体介质或制粒法或共混法控制药物的扩

散和均匀性的材料。在某些实施方案中,这些剂还有助于包衣或侵蚀基质(eroding matrix)的效力。示例性扩散促进剂/分散剂包括,例如亲水性聚合物、电解质、吐温®60或吐温®80、PEG、聚乙烯吡咯烷酮(PVP;商业上被称为Plasdone®)、以及基于碳水化合物的分散剂,例如比如羟丙基纤维素(例如,HPC、HPC-SL、以及HPC-L)、羟丙基甲基纤维素(例如,HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、以及HPMC K100M)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸硬脂酸酯(HPMCAS)、非结晶纤维素、硅酸铝镁、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、具有环氧乙烷和甲醛的4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚聚合物(也被称为泰洛沙泊)、泊洛沙姆(例如,Pluronic F68®、F88®、以及F108®,它们是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物);以及泊洛沙胺类(poloxamines)(例如,Tetronic 908®,也被称为Poloxamine 908®,其是从将环氧丙烷和环氧乙烷顺序添加至乙二胺衍生的四官能嵌段共聚物(BASF Corporation, Parsippany, N.J.))、聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25、或聚乙烯吡咯烷酮K30、聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S-630)、聚乙二醇(例如聚乙二醇可以具有约300至约6000、或约3350至约4000、或约7000至约5400的分子量)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚山梨醇酯-80、海藻酸钠、树胶(例如比如黄耆胶和金合欢胶、瓜尔胶、黄原胶类(包括黄原树胶))、糖、纤维素制品(比如例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠)、聚山梨醇酯-80、海藻酸钠、聚乙氧基化脱水山梨醇单月桂酸酯、聚乙氧基化脱水山梨醇单月桂酸酯、聚维酮、卡波姆、聚乙烯醇(PVA)、海藻酸盐、壳聚糖及其组合。增塑剂,例如纤维素或三乙基纤维素,也可以被用作分散剂。在脂质体分散体和自乳化分散体中特别有用的分散剂是二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、来自蛋类的天然的磷脂酰胆碱、来自蛋类的天然的磷脂酰甘油、胆固醇以及肉豆蔻酸异丙酯。

[0859] 一种或更多种侵蚀促进剂与一种或更多种扩散促进剂的组合也可以在本发明组合物中被使用。

[0860] 术语“稀释剂”指的是在递送之前被用于稀释感兴趣的化合物的化学化合物。稀释剂还可以被用于稳定化合物,因为它们可以提供更稳定的环境。溶解在缓冲溶液(其还可以提供pH控制或保持)中的盐被用作本领域中的稀释剂,包括但不限于磷酸盐缓冲的盐水溶液。在某些实施方案中,稀释剂增加组合物的体积以有助于压制或产生足以用于胶囊填充的均匀共混的体积。这样的化合物包括,例如乳糖、淀粉、甘露醇、山梨醇、右旋糖、微晶纤维素例如 Avicel®;二碱式磷酸钙、磷酸二钙二水合物;磷酸三钙、磷酸钙;无水乳糖、喷雾干燥的乳糖;预胶化淀粉、可压制的糖例如 Di-Pac® (Amstar);甘露醇、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸硬脂酸酯、基于蔗糖的稀释剂、糖果商的糖(confectioner's sugar);单碱式硫酸钙一水合物、硫酸钙二水合物;乳酸钙三水合物、葡萄糖结合剂(dextrates);水解的谷物固体、直链淀粉;粉末状纤维素、碳酸钙;甘氨酸、高岭土;甘露醇、氯化钠;肌醇、膨润土、及类似物。

[0861] 术语“崩解”包括当与胃肠液接触时剂型的溶解和分散两者。“崩解剂(disintegration agent)或崩解剂(disintegrant)”有助于物质的破坏或崩解。崩解剂的实例包括:淀粉,例如天然淀粉,例如玉米淀粉或马铃薯淀粉,预胶化淀粉例如National

1551或 Amijel[®], 或羟基乙酸淀粉钠例如 Promogel[®] 或 Explotab[®]; 纤维素, 例如木制品, 甲基结晶纤维素例如 Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®] PH102、Avicel[®] PH105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®]、以及 Solka-Floc[®], 甲基纤维素, 交联羧甲基纤维素, 或交联的纤维素例如交联的羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol[®])、交联的羧甲基纤维素、或交联的交联羧甲基纤维素; 交联的淀粉例如羟基乙酸淀粉钠; 交联的聚合物例如交聚维酮、交联的聚乙烯吡咯烷酮; 海藻酸盐例如海藻酸或海藻酸的盐例如海藻酸钠; 粘土例如 Veegum[®] HV (硅酸铝镁); 树胶例如琼脂、瓜尔胶、槐豆、梧桐树胶 (Karaya)、果胶、或黄耆胶; 羟基乙酸淀粉钠; 膨润土; 天然海绵; 表面活性剂; 树脂例如阳离子交换树脂; 柑橘渣; 月桂基硫酸钠; 与淀粉组合的月桂基硫酸钠; 及类似物。

[0862] “药物吸收”或“吸收”通常指的是药物从药物的施用位点移动穿过屏障到血管或作用位点内的过程, 例如药物从胃肠道移动到门静脉或淋巴系统内。

[0863] “肠溶包衣”是在胃中保持大体上完整的但在小肠或结肠中溶解和释放药物的物质。通常, 肠溶包衣包括聚合材料, 该聚合材料防止在胃的低pH环境中释放但在较高的pH (通常6至7的pH) 下离子化并且因此在小肠或结肠中充分溶解以释放其中的活性剂。

[0864] “侵蚀促进剂”包括控制特定的材料在胃肠流体中的侵蚀的材料。侵蚀促进剂对于本领域普通技术人员通常是已知的。示例性侵蚀促进剂包括, 例如亲水性聚合物、电解质、蛋白质、肽、以及氨基酸。

[0865] “填充剂”包括诸如以下的化合物: 乳糖、碳酸钙、磷酸钙、二碱式磷酸钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉、右旋糖、葡萄糖结合剂、右旋糖酐、淀粉、预胶化淀粉、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露醇、山梨醇、氯化钠、聚乙二醇、及类似物。

[0866] 在本文描述的制剂中有用的“调味剂”和/或“增甜剂”包括, 例如金合欢胶糖浆、乙酰舒泛K (acesulfame K)、阿力甜、茴香、苹果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亚奶油、浆果、黑醋栗、奶油糖果、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑橘、柑橘宾治 (citrus punch)、柑橘奶油、棉花糖 (cotton candy)、可可、可乐、冷樱桃、冷柑橘、环磺酸盐 (cyclamate)、环己磺酸盐 (cylamate)、右旋糖、桉树、丁香酚、果糖、水果宾治 (fruit punch)、姜、甘草次酸盐、甘草 (欧亚甘草) 糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、益寿糖 (isomalt)、柠檬、酸橙、柠檬奶油、甘草酸一铵盐 (MagnaSweet[®])、麦芽糖醇、甘露醇、槭树汁、果汁软糖 (marshmallow)、薄荷脑、薄荷奶油、混合的浆果、新橙皮苷DC (neohesperidine DC)、纽甜、橙、梨、桃、胡椒薄荷、胡椒薄荷奶油、Prosweet[®] 粉、覆盆子、根啤酒 (root beer)、朗姆酒 (rum)、糖精、黄樟素、山梨醇、绿薄荷 (spearmint)、绿薄荷奶油、草莓、草莓奶油、甜叶菊、三氯蔗糖、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、乙酰舒泛钾、甘露醇、踝蛋白、sylitol、三氯蔗糖、山梨醇、瑞士奶油、塔格糖、橘子、索马甜、百果糖 (tutti frutti)、香草、胡桃、西瓜、野樱桃、冬青油、木糖醇、或这些调味成分的任何组合, 例如茴香-薄荷脑、樱桃-茴香、肉桂-橙、樱桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-柠檬、柠檬-酸橙、柠檬-薄荷、薄荷脑-桉树、橙-奶油、香草-薄荷、及其混合物。

[0867] “润滑剂”和“助流剂”是防止、降低或抑制材料的粘附或摩擦的化合物。示例性润

滑剂包括,例如硬脂酸、氢氧化钙、滑石、硬脂基富马酸钠、烃例如矿物油、或氢化植物油例如氢化大豆油(**Sterotex**[®])、高级脂肪酸和其碱金属盐和碱土金属盐(例如铝、钙、镁、锌)、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油、滑石、蜡、**Stearowet**[®]、硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、聚乙二醇(例如,PEG-4000)或甲氧基聚乙二醇例如Carbowax[™]、油酸钠、苯甲酸钠、山嵛酸甘油酯、聚乙二醇、月桂基硫酸镁或月桂基硫酸钠、胶体二氧化硅例如Sylloid[™]、**Cab-O-Sil**[®]、淀粉例如玉米淀粉、硅酮油、表面活性剂、及类似物。

[0868] “可测量的血清浓度”或“可测量的血浆浓度”描述在施用之后被吸收到血流中的通常以mg、 μ g、或ng的治疗剂每ml、dl、或l的血清测量的血清浓度或血浆浓度。如本文所使用,可测量的血浆浓度通常以ng/ml或 μ g/ml来测量。

[0869] “药效学”指的是确定相对于在作用位点的药物的浓度观察到的生物学应答的因素。

[0870] “药代动力学”指的是确定在作用位点的药物的合适的浓度的实现和保持的因素。

[0871] “增塑剂”是被用于使微封装材料或膜包衣软化以使得其较不易碎的化合物。合适的增塑剂包括,例如聚乙二醇,例如PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350、以及PEG 800、硬脂酸、丙二醇、油酸、三乙基纤维素以及三醋精。在某些实施方案中,增塑剂还可以用作分散剂或湿润剂。

[0872] “增溶剂”包括诸如以下的化合物:三醋精、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、月桂基硫酸钠、多库酯钠(sodium docusate)、维生素E TPGS、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、正丁醇、异丙醇、胆固醇、胆汁盐、聚乙二醇200-600、四氢呋喃聚乙二醇醚(glycofurol)、卡必醇(transcutol)、丙二醇、以及异山梨醇二甲醚及类似物。

[0873] “稳定剂”包括诸如以下的化合物:任何抗氧化剂、缓冲剂、酸、防腐剂及类似物。

[0874] 如本文所使用,“稳定状态”是在一个给药间隔内被施用的药物的量等于被消除的药物的量、导致平台期或恒定的血浆药物暴露的时候。

[0875] “悬浮剂”包括诸如以下的化合物:聚乙烯吡咯烷酮例如聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25、或聚乙烯吡咯烷酮K30、乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、聚乙二醇(例如聚乙二醇可以具有约300至约6000、或约3350至约4000、或约7000至约5400的分子量)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素乙酸硬脂酸酯、聚山梨醇酯-80、羟乙基纤维素、海藻酸钠、树胶例如比如黄蓍胶和金合欢胶、瓜尔胶、黄原胶类(包括黄原树胶)、糖、纤维素制品比如例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚山梨醇酯-80、海藻酸钠、聚乙氧基化脱水山梨醇单月桂酸酯、聚乙氧基化脱水山梨醇单月桂酸酯、聚维酮及类似物。

[0876] “表面活性剂”包括诸如以下的化合物:月桂基硫酸钠、多库酯钠、吐温60或吐温80、三醋精、维生素E TPGS、脱水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、胆汁盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物例如**Pluronic**[®](BASF)、及类似物。某些其他表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油,例如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油;以及聚氧乙烯烷基醚和聚氧乙烯烷基苯基醚,例如辛基酚聚醚10、辛基酚聚醚40。在某些实施方案中,表面活性剂可以被包括以增强物理稳定性或用于其他目的。

[0877] “粘度增强剂”包括,例如甲基纤维素、黄原树胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸硬脂酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、卡波姆、聚乙烯醇、海藻酸盐、金合欢胶、壳聚糖及其组合。

[0878] “湿润剂”包括诸如以下的化合物:油酸、单硬脂酸甘油酯、脱水山梨醇单油酸酯、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯、多库酯钠、油酸钠、月桂基硫酸钠、多库酯钠、三醋精、吐温80、维生素E TPGS、铵盐及类似物。

[0879] 剂型

[0880] 本文描述的组合物可以通过任何常规手段被配制用于施用至受试者,所述常规手段包括但不限于口服施用途、肠胃外(例如,静脉内的、皮下的、肌肉内的)施用途、口腔施用途、鼻腔施用途、直肠施用途或透皮施用途。如本文所使用,术语“受试者”被用于意指动物、优选地哺乳动物,包括人类或非人类。术语患者和受试者可以可互换地被使用。

[0881] 此外,包括式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)中的任何的化合物的本文描述的的药物组合物可以被配制成任何合适的剂型,包括但不限于用于由待治疗的患者口服摄取的含水口服分散体、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆体、悬浮液及类似物,固体口服剂型、气雾剂、控制释放制剂、速熔制剂、泡腾制剂、冻干制剂、片剂、粉剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂、以及混合的立即释放和控制释放制剂。

[0882] 用于口服用途的药物制剂可以通过将一种或更多种固体赋形剂与本文描述的化合物中的一种或更多种混合、任选地研磨获得的混合物、并且在添加合适的助剂(如果期望)之后加工粒剂的混合物以获得片剂或糖衣丸芯来获得。合适的赋形剂包括,例如,填充剂,例如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇、或山梨醇;纤维素制剂,例如比如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;或其他,例如:聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。如果期望,可以添加崩解剂,例如交联的交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或海藻酸或其盐例如海藻酸钠。

[0883] 糖衣丸芯被设置有合适的包衣。为此目的,可以使用浓缩的糖溶液,其可以任选地包含阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡伯波凝胶、聚乙二醇、和/或二氧化钛、漆溶液、以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料可以被添加至片剂或糖衣丸包衣,以用于识别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0884] 可以被口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合胶囊(push-fit capsule),以及由明胶和增塑剂例如甘油或山梨醇制成的软的、密封的胶囊。推入配合胶囊可以包含与填充剂例如乳糖、粘合剂例如淀粉、和/或润滑剂例如滑石或硬脂酸镁以及任选地稳定剂掺合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可以被溶解或被悬浮在合适的液体中,例如脂肪油、液体石蜡、或液体聚乙二醇。此外,稳定剂可以被添加。用于口服施用的所有制剂应该是以适于这样的施用的剂量。

[0885] 在某些实施方案中,本文公开的固体剂型可以呈以下的形式:片剂(包括悬浮液片剂(suspension tablet)、速熔片剂、咬碎崩解片剂、快速崩解片剂、泡腾片剂、或囊片)、丸

剂、粉剂(包括无菌包装粉剂、可分配粉剂、或泡腾粉剂)、胶囊(包括软胶囊或硬胶囊两者,例如由动物衍生的明胶或植物衍生的HPMC制成的胶囊、或“撒布胶囊(sprinkle capsule)”)、固体分散体、固体溶液、生物可侵蚀剂型(bioerodible dosage form)、控制释放制剂、脉冲释放剂型、多颗粒剂型、小球、粒剂、或气雾剂。在其他实施方案中,药物制剂呈粉剂的形式。在又其他实施方案中,药物制剂呈片剂的形式,包括但不限于速熔片剂。另外,本文描述的药物制剂可以作为单个胶囊或以多个胶囊剂型被施用。在某些实施方案中,药物制剂以两个、三个、或四个胶囊或片剂被施用。

[0886] 在某些实施方案中,固体剂型,例如片剂、泡腾片剂、以及胶囊,通过将式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)中的任何的化合物的颗粒与一种或更多种药物赋形剂混合以形成散装共混组合物(bulk blend composition)被制备。当提到这些散装共混组合物为均匀的时,意指式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)中的任何的化合物的颗粒被均匀地分散在整个组合物中,使得组合物可以容易地被分成等效的单位剂型,例如片剂、丸剂、以及胶囊。单独的单位剂量还可以包括在口服摄取之后或与稀释剂接触之后崩解的膜包衣。这些制剂可以通过常规的药理学技术被制造。

[0887] 常规的药理学技术包括例如以下方法中的一种或以下方法的组合:(1) 干混,(2) 直接压制,(3) 碾磨,(4) 干燥制粒或非含水制粒(non-aqueous granulation),(5) 湿法制粒,或(6) 熔融。见,例如Lachman等人,The Theory and Practice of Industrial Pharmacy(1986)。其他方法包括例如喷雾干燥、锅包衣、熔化制粒、制粒、流化床喷雾干燥或包衣(例如,沃斯特包衣(wurster coating)、正切包衣(tangential coating)、顶喷、压片、挤出及类似方法。

[0888] 本文描述的药物固体剂型可以包含本文描述的化合物和一种或更多种药学上可接受的添加剂,例如相容的载体、粘合剂、填充剂、悬浮剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透增强剂、湿润剂、防泡剂、抗氧化剂、防腐剂、或其一种或更多种组合。在又其他方面中,使用标准包衣程序例如在Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版(2000)中描述的那些,在式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)中的任何的化合物的制剂周围提供膜包衣。在一个实施方案中,式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)中的任何的化合物的颗粒的某些或全部被包衣。在另一个实施方案中,式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)中的任何的化合物的颗粒的某些或全部被微封装。在又一个实施方案中,式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)中的任何的化合物的颗粒不被微封装并且未被包衣。

[0889] 用于本文描述的固体剂型的合适的载体包括但不限于金合欢胶、明胶、胶体二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糖糊精、甘油、硅酸镁、酪蛋白酸钠、大豆卵磷脂、氯化钠、磷酸三钙、磷酸氢二钾、硬脂酰乳酸钠、卡拉胶、甘油单酯、甘油二酯、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸硬脂酸酯、蔗糖、微晶纤维素、乳糖、甘露醇及类似物。

[0890] 用于本文描述的固体剂型的合适的填充剂包括但不限于乳糖、碳酸钙、磷酸钙、二碱式磷酸钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉、右旋糖、葡萄糖结合剂、右旋糖酐、淀粉、预胶

化淀粉、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸硬脂酸酯 (HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露醇、山梨醇、氯化钠、聚乙二醇、及类似物。

[0891] 为了尽可能有效地从固体剂型基质中释放式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物,崩解剂常常在制剂中被使用,尤其当剂型用粘合剂被压制时。当水分被吸收到剂型中时,崩解剂通过溶胀作用或毛细作用使剂型基质破裂。用于本文描述的固体剂型的合适的崩解剂包括但不限于:天然淀粉,例如玉米淀粉或马铃薯淀粉;预胶化淀粉例如 National 1551 或 Amijel[®];或羟基乙酸淀粉钠例如 Promogel[®] 或 Explotab[®];纤维素,例如木制品,甲基结晶纤维素例如 Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®] PH102、Avicel[®] PH105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、MingTia[®]、以及 Solka-Floc[®],甲基纤维素,交联羧甲基纤维素,或交联的纤维素例如交联的羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol[®])、交联的羧甲基纤维素、或交联的交联羧甲基纤维素;交联的淀粉例如羟基乙酸淀粉钠;交联的聚合物例如交聚维酮、交联的聚乙烯吡咯烷酮;海藻酸盐例如海藻酸或海藻酸的盐例如海藻酸钠;粘土例如 Veegum[®] HV (硅酸铝镁);树胶例如琼脂、瓜尔胶、槐豆、梧桐树胶、果胶、或黄蓍胶;羟基乙酸淀粉钠;膨润土;天然海绵;表面活性剂;树脂例如阳离子交换树脂;柑橘渣;月桂基硫酸钠;与淀粉组合的月桂基硫酸钠;及类似物。

[0892] 粘合剂赋予固体口服剂型制剂粘着性:对于粉末填充的胶囊制剂,其帮助可以被填充到软壳胶囊或硬壳胶囊中的栓形成,并且对于片剂制剂,其确保在压制之后片剂保持完整并且帮助保证在压制步骤或填充步骤之前的共混均匀性。适于用作在本文描述的固体剂型中的粘合剂的材料包括但不限于羧甲基纤维素、甲基纤维素 (例如, Methocel[®])、羟丙基甲基纤维素 (例如, Hypromellose HSP Pharmacoat-603、羟丙基甲基纤维素乙酸硬脂酸酯 (Aquate HS-LF 和 HS))、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素 (例如, Klucel[®])、乙基纤维素 (例如, Ethocel[®])、以及微晶纤维素 (例如, Avicel[®]);微晶右旋糖;直链淀粉;硅酸铝镁;多糖酸;膨润土;明胶;聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物;交聚维酮;聚维酮;淀粉;预胶化淀粉;黄蓍胶、糊精、糖例如蔗糖 (例如, Dipac[®])、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨醇、木糖醇 (例如, Xylitab[®])、乳糖;天然的或合成的树胶,例如金合欢胶、黄蓍胶、茄替胶、伊沙普尔皮粘胶、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮 (例如, Povidone[®] CL、Kollidon[®] CL、Polyplasdone[®] XL-10、以及 Povidone[®] K-12)、落叶松的阿拉伯半乳聚糖、Veegum[®]、聚乙二醇、蜡、海藻酸钠、及类似物。

[0893] 通常,20-70%的粘合剂水平在粉末填充的明胶胶囊制剂中被使用。在片剂制剂中的粘合剂使用水平变化,无论直接压制、湿法制粒、碾压、或使用其他赋形剂例如其自身可以用作温和的粘合剂的填充剂。本领域有技术的配方设计师可以确定用于制剂的粘合剂水平,但在片剂制剂中多达70%的粘合剂使用水平是常见的。

[0894] 用于本文描述的固体剂型的合适的润滑剂或助流剂包括但不限于硬脂酸、氢氧化

钙、滑石、玉米淀粉、硬脂基富马酸钠、碱金属盐和碱土金属盐(例如铝、钙、镁、锌)、硬脂酸、硬脂酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸锌、蜡、Stearowet[®]、硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇(例如Carbowax[™]、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000)、丙二醇、油酸钠、山嵛酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸甘油酯、月桂基硫酸镁或月桂基硫酸钠、及类似物。

[0895] 用于本文描述的固体剂型的合适的稀释剂包括但不限于糖(包括乳糖、蔗糖、以及右旋糖)、多糖(包括葡萄糖结合剂和麦芽糖糊精)、多元醇(包括甘露醇、木糖醇、以及山梨醇)、环糊精及类似物。

[0896] 术语“非水溶性稀释剂”代表通常在药物的制剂中使用的化合物,例如磷酸钙、硫酸钙、淀粉、改性淀粉、以及微晶纤维素、和微纤维素(microcellulose)(例如,具有约0.45g/cm³的密度,例如Avicel,粉末状纤维素)、和滑石。

[0897] 用于本文描述的固体剂型的合适的湿润剂包括,例如油酸、单硬脂酸甘油酯、脱水山梨醇单油酸酯、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯、季铵化合物(例如,Polyquat 10[®])、油酸钠、月桂基硫酸钠、硬脂酸镁、多库酯钠、三醋精、维生素E TPGS及类似物。

[0898] 用于本文描述的固体剂型的合适的表面活性剂包括,例如月桂基硫酸钠、脱水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、胆汁盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物例如Pluronic[®](BASF)、及类似物。

[0899] 用于本文描述的固体剂型的合适的悬浮剂包括但不限于:聚乙烯吡咯烷酮,例如聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25、或聚乙烯吡咯烷酮K30;聚乙二醇,例如聚乙二醇可以具有约300至约6000、或约3350至约4000、或约7000至约5400的分子量;乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630);羧甲基纤维素钠;甲基纤维素;羟丙基甲基纤维素;聚山梨醇酯-80;羟乙基纤维素;海藻酸钠;树胶,例如比如黄蓍胶和金合欢胶、瓜尔胶、黄原胶类(包括黄原树胶);糖;纤维素制品,比如例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素;聚山梨醇酯-80;海藻酸钠;聚乙氧基化脱水山梨醇单月桂酸酯;聚乙氧基化脱水山梨醇单月桂酸酯;聚维酮;及类似物。

[0900] 用于本文描述的固体剂型的合适的抗氧化剂包括,例如比如丁基化羟基甲苯(BHT)、抗坏血酸钠、以及生育酚。

[0901] 应该理解的是,在本文描述的固体剂型中使用的添加剂之间有相当大的重叠。因此,上文列出的添加剂应该被认为对可以被包括在本文描述的固体剂型中的添加剂的类型仅是示例性的,并且不是限制性的。这样的添加剂的量可以根据期望的特定的性质被本领域技术人员容易地确定。

[0902] 在其他实施方案中,药物制剂的一个或更多个层被塑化。例证性地,增塑剂通常是高沸点固体或液体。包衣组合物的按重量计从约0.01%至约50%(w/w)的合适的增塑剂可以被添加。增塑剂包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化的甘油酯、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、硬脂醇、硬脂酸酯、以及蓖麻油。

[0903] 压制的片剂是通过将上文描述的制剂的散装共混物压实来制备的固体剂型。在多

个实施方案中,被设计以在口中溶解的压制的片剂将包含一种或更多种调味剂。在其他实施方案中,压制的片剂将包括围绕最终的压制的片剂的膜。在某些实施方案中,膜包衣可以提供式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物从制剂的延迟释放。在其他实施方案中,膜包衣有助于患者依从性(例如, **Opadry**[®] 包衣或糖包衣)。包括 **Opadry**[®] 的膜包衣通常在从片剂重量的约1%至约3%的范围内。在其他实施方案中,压制的片剂包含一种或更多种赋形剂。

[0904] 胶囊可以例如通过将上文描述的式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物的制剂的散装共混物放置在胶囊的内部被制备。在某些实施方案中,制剂(非含水悬浮液和溶液)被放置在软明胶胶囊内。在其他实施方案中,制剂被放置在标准明胶胶囊或非明胶胶囊例如包含HPMC的胶囊内。在其他实施方案中,制剂被放置在撒布胶囊内,其中胶囊可以被整体吞咽或胶囊可以被打开并且在进食之前内容物被撒布在食物上。在某些实施方案中,治疗剂量被分成多个(例如,两个、三个、或四个)胶囊。在某些实施方案中,制剂的全部剂量以胶囊形式被递送。

[0905] 在多个实施方案中,式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物的颗粒和一种或更多种赋形剂被干混并且被压制成块体,例如片剂,所述块体具有足以提供在口服施用之后在小于约30分钟、小于约35分钟、小于约40分钟、小于约45分钟、小于约50分钟、小于约55分钟、或小于约60分钟内大体上崩解、从而将制剂释放到胃肠流体中的药物组合物的硬度。

[0906] 在另一方面中,剂型可以包括微封装的制剂。在某些实施方案中,一种或更多种其他相容的材料在微封装材料中存在。示例性材料包括但不限于pH调节剂、侵蚀促进剂、防泡剂、抗氧化剂、调味剂、以及载体材料例如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、湿润剂、以及稀释剂。

[0907] 用于本文描述的微封装的材料包括与式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物相容的材料,其将式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物与其他非相容的赋形剂充分地分离。与式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物相容的材料是延迟式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物在体内释放的材料。

[0908] 可用于延迟包含本文描述的化合物的制剂的释放的示例性微封装材料包括但不限于:羟丙基纤维素醚(HPC),例如**Klucel**[®]或Nisso HPC;低取代的羟丙基纤维素醚(L-HPC);羟丙基甲基纤维素醚(HPMC),例如Seppifilm-LC、**Pharmacoat**[®]、Metolose SR、**Methocel**[®]-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824、以及Benecel MP843;甲基纤维素聚合物,例如**Methocel**[®]-A、羟丙基甲基纤维素乙酸硬脂酸酯Aqoat (HF-LS、HF-LG、HF-MS) 和**Metolose**[®];乙基纤维素(EC);和其混合物,例如E461、**Ethocel**[®]、**Aqualon**[®]-EC、**Surelease**[®];聚乙烯醇(PVA),例如Opadry AMB;羟乙基纤维素,例如**Natrosol**[®];羧甲基纤

纤维素和羧甲基纤维素 (CMC) 的盐, 例如 Aqualon[®]-CMC; 聚乙烯醇和聚乙二醇共聚物, 例如 Kollicoat IR[®]; 甘油单酯 (Myverol); 甘油三酯 (KLX); 聚乙二醇; 改性的食物淀粉; 丙烯酸聚合物和丙烯酸聚合物与纤维素醚的混合物, 例如 Eudragit[®] EPO、Eudragit[®] L30D-55、Eudragit[®] FS 30D、Eudragit[®] L100-55、Eudragit[®] L100、Eudragit[®] S100、Eudragit[®] RD100、Eudragit[®] E100、Eudragit[®] L12.5、Eudragit[®] S12.5、Eudragit[®] NE30D、以及 Eudragit[®] NE 40D; 邻苯二甲酸乙酸纤维素; sepiFilm, 例如 HPMC 和硬脂酸的混合物、环糊精、以及这些材料的混合物。

[0909] 在又其他实施方案中, 增塑剂, 例如聚乙二醇 (例如 PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350、以及 PEG 800)、硬脂酸、聚乙二醇、油酸、以及三醋精被并入到微封装材料中。在其他实施方案中, 可用于延迟药物组合物的释放的微封装材料来自 USP 或美国国家处方集 (NF)。在又其他实施方案中, 微封装材料是 Klucel。在又其他实施方案中, 微封装材料是甲基纤维素 (methocel)。

[0910] 式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的微封装的化合物可以通过本领域普通技术人员已知的方法来配制。这样的已知的方法包括, 例如喷雾干燥工艺、旋转盘-溶剂工艺、热熔工艺、喷雾冷却法、流化床、静电沉积、离心挤出、旋转悬浮分离 (rotational suspension separation)、在液体-气体或固体-气体界面处聚合、压力挤出、或喷雾溶剂提取浴。除了这些之外, 还可以使用若干化学技术, 例如复合凝聚、溶剂蒸发、聚合物-聚合物不相容性、在液体介质中界面聚合、原位聚合、液中干燥 (in-liquid drying)、以及在液体介质中去溶剂化。此外, 还可以使用其他方法, 例如碾压、挤出/滚圆化 (spheronization)、凝聚、或纳米颗粒包衣。

[0911] 在一个实施方案中, 式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物的颗粒在被配制成以上形式中的一种之前被微封装。在又一个实施方案中, 颗粒的某些或大部分在被进一步配制之前通过使用标准包衣程序例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第20版 (2000) 中描述的那些被包衣。

[0912] 在其他实施方案中, 式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物的固体剂型制剂被塑化 (被包衣) 有一个或更多个层。例证性地, 增塑剂通常是高沸点固体或液体。包衣组合物的按重量计从约 0.01% 至约 50% (w/w) 的合适的增塑剂可以被添加。增塑剂包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化的甘油酯、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、硬脂醇、硬脂酸酯、以及蓖麻油。

[0913] 在其他实施方案中, 包含具有本文描述的式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物的制剂的粉剂可以被配制以包含一种或更多种药物赋形剂和香料。这样的粉剂可以例如通过将制剂和任选的药物赋形剂混合以形成散装共混组合物被制备。另外的实施方案还包括悬浮剂和/或湿润剂。此散装共混物被均匀地分成单位剂量包装或多剂量包装单位。

[0914] 在又其他实施方案中, 泡腾粉剂也根据本公开内容被制备。为了口服施用, 泡腾盐

已经被用于将药物分散在水中。泡腾盐是包含在通常包含碳酸氢钠、柠檬酸和/或酒石酸的干燥混合物中的药物剂的粒剂或粗粉。当本文描述的组合物盐被添加至水时，酸和碱反应以放出二氧化碳气体，从而引起“泡腾”。泡腾盐的实例包括例如以下成分：碳酸氢钠或碳酸氢钠和碳酸钠的混合物、柠檬酸和/或酒石酸。导致二氧化碳的放出的任何酸-碱组合可以被用于替代碳酸氢钠和柠檬酸和酒石酸的组合，只要成分适于药物用途并且导致约6.0或更高的pH。

[0915] 在其他实施方案中，包含式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 的化合物的本文描述的制剂是固体分散体。用于产生这样的固体分散体的方法是本领域已知的并且包括但不限于，例如美国专利第4,343,789号、第5,340,591号、第5,456,923号、第5,700,485号、第5,723,269号和美国公布申请2004/0013734，其中每个通过引用特定地并入。在又其他实施方案中，本文描述的制剂是固体溶液。固体溶液并入物质与活性剂和其他赋形剂，使得加热混合物导致药物的溶解并且获得的组合物然后被冷却以提供可以进一步被配制或直接被添加至胶囊或被压制成片剂的固体共混物。用于产生这样的固体溶液的方法是本领域已知的并且包括但不限于，例如美国专利第4,151,273号、第5,281,420号、和第6,083,518号，其中每个通过引用特定地并入。

[0916] 包含含有式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物的本文描述的制剂的药物固体口服剂型可以进一步被配制以提供式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 的化合物的控制释放。控制释放指的是在延长的时间段内根据期望的概况，式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物从其中其被并入的剂型中的释放。控制释放概况包括，例如持续释放 (sustained release) 概况、延长释放概况、脉冲释放概况、以及延迟释放概况。相比于立即释放组合物，控制释放组合物允许根据预定的概况在延长的时间段内将剂递送至受试者。这样的释放速率相比于常规的快速释放剂型可以提供治疗有效水平的剂持续延长的时间段并且从而提供较长时间段的药理学应答，同时最小化副作用。这样的较长时间段的应答提供在对应的短效的立即释放制剂下没有实现的许多固有益处。

[0917] 在某些实施方案中，本文描述的固体剂型可以被配制为肠溶包衣延迟释放口服剂型，即被配制为利用肠溶包衣来影响在胃肠道的小肠中的释放的、如本文描述的药物组合物的口服剂型。肠溶包衣剂型可以是包含自身被包衣或未被包衣的活性成分和/或其他组合物组分的粒剂、粉末、小球、珠、或颗粒的压制的或模制的或挤出的片剂/模制品 (被包衣的或未被包衣的)。肠溶包衣口服剂型还可以是包含自身被包衣或未被包衣的固体载体或组合物的小球、珠或粒剂的胶囊 (被包衣的或未被包衣的)。

[0918] 如本文所使用，术语“延迟释放”指的是使得释放可以在离如果没有延迟释放改变将会完成的位置更远端的肠道中的一些通常可预测的位置完成的递送。在某些实施方案中，用于延迟释放的方法是包衣。任何包衣应该被应用至足够的厚度，使得全部包衣在低于约5的pH下的胃肠流体中不溶解，但在约5和高于5的pH下溶解。预计呈现pH依赖性的溶解度概况的任何阴离子型聚合物可以被用作本文描述的方法和组合物中的肠溶包衣以实现递送至下胃肠道。在某些实施方案中，本文描述的聚合物是阴离子羧酸聚合物。在其他实施方案中，聚合物和其相容的混合物，以及其性质中的某些，包括但不限于：

[0919] 虫胶 (Shellac), 也被称为纯化的虫胶 (purified lac), 即从昆虫的树脂分泌物中获得的精制品。此包衣在 pH>7 的介质中溶解;

[0920] 丙烯酸聚合物。丙烯酸聚合物的性能 (主要地其在生物流体中的溶解度) 可以基于取代的程度和类型而变化。合适的丙烯酸聚合物的实例包括甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸铵共聚物。Eudragit 系列 E、L、S、RL、RS 和 NE (Rohm Pharma) 作为在有机溶剂、含水分散体、或干粉中增溶是可用的。Eudragit 系列 RL、NE、和 RS 在胃肠道中是不可溶的, 但是可渗透的并且主要被用于结肠靶向。Eudragit 系列 E 在胃中溶解。Eudragit 系列 L、L-30D 和 S 在胃中是不可溶的并且在肠中溶解;

[0921] 纤维素衍生物。合适的纤维素衍生物的实例是: 乙基纤维素; 纤维素的部分乙酸酯与邻苯二甲酸酐的反应混合物。性能可以基于取代的程度和类型而变化。邻苯二甲酸乙酸纤维素 (CAP) 在 pH>6 时溶解。Aquateric (FMC) 是基于水的体系并且是具有颗粒 <1 μ m 的喷雾干燥的 CAP 拟乳胶 (psuedolatex)。在 Aquateric 中的其他组分可以包括普朗尼克类、吐温类、以及乙酰化的甘油单酯。其他合适的纤维素衍生物包括: 乙酸偏苯三酸纤维素 (Eastman); 甲基纤维素 (Pharmacoat, Methocel); 羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP); 羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCS); 以及羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯 (例如, AQOAT (Shin Etsu))。性能可以基于取代的程度和类型而变化。例如, HPMCP, 例如 HP-50 级、HP-55 级、HP-55S 级、HP-55F 级是合适的。性能可以基于取代的程度和类型而变化。例如, 羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯的合适的等级包括但不限于在 pH 5 下溶解的 AS-LG (LF)、在 pH 5.5 下溶解的 AS-MG (MF)、以及在较高 pH 下溶解的 AS-HG (HF)。这些聚合物作为粒剂, 或作为用于含水分散体的细粉被提供。

[0922] 聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯 (PVAP)。PVAP 在 pH>5 时溶解, 并且其对水蒸气和胃液是较少可渗透的。

[0923] 在某些实施方案中, 包衣可以并且通常包含本领域熟知的增塑剂和可能地其他包衣赋形剂例如着色剂、滑石、和/或硬脂酸镁。合适的增塑剂包括柠檬酸三乙酯 (Citroflex 2)、三醋精 (三乙酸甘油酯)、乙酰柠檬酸三乙酯 (Citroflex A2)、Carbowax 400 (聚乙二醇 400)、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰化的甘油单酯、甘油、脂肪酸酯、丙二醇、以及邻苯二甲酸二丁酯。特别地, 阴离子羧基丙烯酸聚合物通常将包含按重量计 10-25% 的增塑剂, 特别地邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯以及三醋精。常规的包衣技术, 例如喷雾包衣或锅包衣被采用以应用包衣。包衣厚度必须足以保证口服剂型保持完整, 直到达到在肠道中的局部递送的期望的位点。

[0924] 除了增塑剂之外, 着色剂、脱粘剂、表面活性剂、防泡剂、润滑剂 (例如, 加诺巴蜡或 PEG) 可以被添加至包衣以使包衣材料增溶或分散, 并且改进包衣性能和被包衣的产品。

[0925] 在其他实施方案中, 包含式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 的化合物的本文描述的制剂使用脉冲剂型被递送。脉冲剂型能够在受控制的滞后时间之后在预定的时间点或在特定的位点提供一个或多个立即释放脉冲。包含含有式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物的本文描述的制剂的脉冲剂型可以使用本领域已知的多种脉冲制剂被施用。例如, 这样的制剂包括但不限于在美国专利第 5,011,692 号、第 5,017,381 号、第 5,229,135 号、以及第 5,840,329 号中描述的那些, 其中的每个通过引用特定地并入。

适于与本发明制剂一起使用的其他脉冲释放剂型包括但不限于,例如美国专利第4,871,549号、第5,260,068号、第5,260,069号、第5,508,040号、第5,567,441号以及第5,837,284号,其中的全部通过引用特定地并入。在一个实施方案中,控制释放剂型是包含至少两组颗粒(即多颗粒)(每组包含本文描述的制剂)的脉冲释放固体口服剂型。第一组颗粒提供在被哺乳动物摄取之后式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)中的任何的化合物的大体上立即的剂量。第一组颗粒可以是未被包衣的或包括包衣和/或密封剂。第二组颗粒包括被包衣的颗粒,所述被包衣的颗粒包含在与一种或更多种粘合剂的掺合物中的所述制剂中的按重量计从约2%至约75%、从约2.5%至约70%、或从约40%至约70%的总剂量的式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)中的任何的化合物。包衣包含以足以提供在摄取之后在第二剂量的释放之前从约2小时至约7小时的延迟的量的药学上可接受的成分。合适的包衣包括一个或更多个区别地可降解的包衣,例如,通过仅实例的方式,单独或与纤维素衍生物例如乙基纤维素共混的pH敏感性包衣(肠溶包衣),例如丙烯酸树脂(例如,Eudragit[®] EPO、Eudragit[®] L30D-55、Eudragit[®] FS 30D、Eudragit[®] L100-55、Eudragit[®] L100、Eudragit[®] S100、Eudragit[®] RD100、Eudragit[®] E100、Eudragit[®] L12.5、Eudragit[®] S12.5、以及Eudragit[®] NE30D、Eudragit[®] NE 40D[®]),或具有变化的厚度以提供包含式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)中的任何的化合物的制剂的有区别的释放的非肠溶包衣。

[0926] 控制释放系统的许多其他类型是本领域普通技术人员已知的并且适于与本文描述的制剂一起使用。这样的递送系统的实例包括,例如基于聚合物的系统,例如聚乳酸和聚乙醇酸、聚酐以及聚己内酯;多孔基质,作为脂质的基于非聚合物的系统,包括固醇,例如胆固醇、胆固醇酯和脂肪酸、或中性脂肪,例如甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯;水凝胶释放系统;硅橡胶系统;基于肽的系统;蜡包衣、生物可侵蚀剂型、使用常规粘合剂压制的片剂及类似物。参见,例如Lieberman等人,Pharmaceutical Dosage Forms,第2版,第1卷,第209–214页(1990);Singh等人,Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,第2版,第751–753页(2002);美国专利第4,327,725号、第4,624,848号、第4,968,509号、第5,461,140号、第5,456,923号、第5,516,527号、第5,622,721号、第5,686,105号、第5,700,410号、第5,977,175号、第6,465,014号、以及第6,932,983号,其中的每个通过引用特定地并入。

[0927] 在某些实施方案中,提供包含本文描述的式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)中的任何的化合物的颗粒和至少一种分散剂或悬浮剂的药物制剂,用于向受试者口服施用。制剂可以是用于悬浮的粉剂和/或粒剂,并且在与水混合之后,获得大体上均匀的悬浮液。

[0928] 用于口服施用的液体制剂剂型可以是选自包括但不限于药学上可接受的含水口服分散体、乳液、溶液、酞剂、凝胶、以及糖浆的组的含水悬浮液。参见,例如Singh等人,Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,第2版,第754–757页(2002)。除了式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)的化合物的颗粒之外,液体剂型可以包含添加剂,例如:(a)崩解剂;(b)分散剂;(c)湿润剂;(d)至少一种防

腐剂；(e) 粘度增强剂；(f) 至少一种甜味剂，以及 (g) 至少一种调味剂。在某些实施方案中，含水分散体还可以包含结晶抑制剂 (crystalline inhibitor)。

[0929] 本文描述的含水悬浮液和含水分散体可以保持在均匀的状态，如在 USP 药剂师药典 (2005 版，第 905 章) 中定义的，持续至少 4 小时。均匀性应该通过与关于确定全部组合物的均匀性一致的取样法来确定。在一个实施方案中，含水悬浮液可以通过物理搅动持续小于 1 分钟被再悬浮成均匀的悬浮液。在另一个实施方案中，含水悬浮液可以通过物理搅动持续小于 45 秒被再悬浮成均匀的悬浮液。在又一个实施方案中，含水悬浮液可以通过物理搅动持续小于 30 秒被再悬浮成均匀的悬浮液。在又一个实施方案中，搅动对保持均匀的含水分散体是不必要的。

[0930] 用于含水悬浮液和含水分散体中的崩解剂的实例包括但不限于：淀粉，例如天然淀粉，例如玉米淀粉或马铃薯淀粉，预胶化淀粉，例如 National 1551 或 Amijel[®]、或羟基乙酸淀粉钠，例如 Promogel[®] 或 Explotab[®]；纤维素，例如木制品，甲基结晶纤维素，例如 Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®] PH102、Avicel[®] PH105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®]、以及 Solka-Floc[®]、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素、或交联的纤维素，例如交联的羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol[®])、交联的羧甲基纤维素、或交联的交联羧甲基纤维素；交联的淀粉，例如羟基乙酸淀粉钠；交联的聚合物，例如交联维酮；交联的聚乙烯吡咯烷酮；海藻酸盐，例如海藻酸或海藻酸的盐，例如海藻酸钠；粘土，例如 Veegum[®] HV (硅酸铝镁)；树胶，例如琼脂、瓜尔胶、槐豆、梧桐树胶、果胶、或黄蓍胶；羟基乙酸淀粉钠；膨润土；天然海绵；表面活性剂；树脂，例如阳离子交换树脂；柑橘渣；月桂基硫酸钠；与淀粉组合的月桂基硫酸钠；及类似物。

[0931] 在某些实施方案中，适于本文描述的含水悬浮液和含水分散体的分散剂是本领域已知的并且包括，例如亲水性聚合物、电解质、吐温[®]60 或吐温[®]80、PEG、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP；商业上被称为 Plasdone[®])；以及基于碳水化合物的分散剂，例如比如羟丙基纤维素和羟丙基纤维素醚 (例如，HPC、HPC-SL、以及 HPC-L)、羟丙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素醚 (例如，HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、以及 HPMC K100M)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸硬脂酸酯、非结晶纤维素、硅酸铝镁、三乙醇胺、聚乙烯醇 (PVA)、聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物 (Plasdone[®]、例如 S-630)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物 (也被称为四丁酚醇 (tyloxapol))、泊洛沙姆 (例如，Pluronic F68[®]、Pluronic F88[®]、以及 Pluronic F108[®]，其是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物)；以及泊洛沙胺类 (例如，Tetronic 908[®]，也被称为 Poloxamine 908[®]，其是从将环氧丙烷和环氧乙烷顺序添加至乙二胺衍生的四官能嵌段共聚物 (BASF Corporation, Parsippany, N.J.))。在其他实施方案中，分散剂选自不包括以下的剂中的一种的组：亲水性聚合物；电解质；吐温[®]60 或吐温[®]80；PEG；聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)；羟丙基纤维素和羟丙基纤维素醚 (例如，HPC、HPC-SL、以及 HPC-L)；羟丙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素醚 (例如，HPMC K100、HPMC K4M、HPMC

K15M、HPMC K100M、以及 **Pharmacoat**[®] USP 2910 (Shin-Etsu)；羧甲基纤维素钠；甲基纤维素；羟乙基纤维素；羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯；羟丙基甲基纤维素乙酸硬脂酸酯；非结晶纤维素；硅酸铝镁；三乙醇胺；聚乙烯醇(PVA)；4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物；泊洛沙姆(例如,Pluronic **F68**[®]、Pluronic **F88**[®]、以及Pluronic **F108**[®],其是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物)；或泊洛沙胺(例如,Tetronic**908**[®],也被称为泊洛沙胺 **908**[®])。

[0932] 适于本文描述的含水悬浮液和含水分散体的湿润剂是本领域已知的并且包括但不限于十六醇、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯(例如,可商购的吐温[®],例如比如吐温 **20**[®]和吐温 **80**[®] (ICI Specialty Chemicals))、以及聚乙二醇(例如Carbowaxs **3350**[®]和Carbowaxs **1450**[®]、以及Carbopol**934**[®] (Union Carbide))、油酸、单硬脂酸甘油酯、脱水山梨醇单油酸酯、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯、油酸钠、月桂基硫酸钠、多库酯钠、三醋精、维生素E TPGS、牛黄胆酸钠、二甲基硅油、磷脂酰胆碱及类似物。

[0933] 用于本文描述的含水悬浮液或含水分散体的合适的防腐剂包括,例如山梨酸钾、对羟基苯甲酸酯(例如,对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯)、苯甲酸和其盐、对羟基苯甲酸的其他酯例如对羟基苯甲酸丁酯、醇例如乙醇或苄醇、酚类化合物例如苯酚、或季铵化合物例如苯扎氯铵。如本文所使用,防腐剂以足以抑制微生物生长的浓度并入剂型中。

[0934] 用于本文描述的含水悬浮液或含水分散体的合适的粘度增强剂包括但不限于甲基纤维素、黄原树胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、**Plasdon**[®] S-630、卡波姆、聚乙烯醇、海藻酸盐、金合欢胶、壳聚糖、及其组合。粘度增强剂的浓度将取决于选择的剂和期望的粘度。

[0935] 适用于本文描述的含水悬浮液或含水分散体的甜味剂的实例包括,例如金合欢胶糖浆、乙酰舒泛K、阿力甜、茴香、苹果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亚奶油、浆果、黑醋栗、奶油糖果、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑橘、柑橘宾治、柑橘奶油、棉花糖、可可、可乐、冷樱桃、冷柑橘、环磺酸盐、环己磺酸盐、右旋糖、桉树、丁香酚、果糖、水果宾治、姜、甘草次酸盐、甘草(欧亚甘草)糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、益寿糖、柠檬、酸橙、柠檬奶油、甘草酸一铵(**MagnaSweet**[®])、麦芽糖醇、甘露醇、槭树汁、果汁软糖、薄荷脑、薄荷奶油、混合的浆果、新橙皮苷DC、纽甜、橙、梨、桃、胡椒薄荷、胡椒薄荷奶油、**Prosweet**[®]粉、覆盆子、根啤酒、朗姆酒、糖精、黄樟素、山梨醇、绿薄荷、绿薄荷奶油、草莓、草莓奶油、甜叶菊、三氯蔗糖、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、乙酰舒泛钾、甘露醇、踝蛋白、三氯蔗糖、山梨醇、瑞士奶油、塔格糖、橘子、索马甜、百果糖、香草、胡桃、西瓜、野樱桃、冬青油、木糖醇、或这些调味成分的任何组合,例如茴香-薄荷脑、樱桃-茴香、肉桂-橙、樱桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-柠檬、柠檬-酸橙、柠檬-薄荷、薄荷脑-桉树、橙-奶油、香草-薄荷、及其混合物。在一个实施方案中,含水液体分散体可以包含以在含水分散体的从约0.001%至约1.0%体积的范围内的浓度的甜味剂或调味剂。在另一个实施方案中,含水液体分散体可以包含以在含水分散体的从约0.005%至约0.5%体积的范围内的浓度的甜味剂或调味剂。在又一个

实施方案中,含水液体分散体可以包含以在含水分散体的从约0.01%至约1.0%体积的范围内的浓度的甜味剂或调味剂。

[0936] 除了上文列出的添加剂之外,液体制剂还可以包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂、增溶剂、以及乳化剂。示例性乳化剂是乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、月桂基硫酸钠、多库酯钠、胆固醇、胆固醇酯、牛黄胆酸、磷脂酰胆碱、油(例如,棉花籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油、以及芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇类、脱水山梨醇的脂肪酸酯、或这些物质的混合物、及类似物。

[0937] 在某些实施方案中,本文描述的药物制剂可以是自乳化药物递送体系(SEDSS)。乳液是通常以液滴的形式的一种不混溶相在另一种中的分散体。通常,乳液由剧烈的机械分散产生。与乳液或微乳液不同,当被添加至过量的水而没有任何外部的机械分散或搅动时,SEDSS自发地形成乳液。SEDSS的优点是仅需要温和的混合以将液滴分布在整个溶液中。另外,水或水相可以仅在施用之前被添加,这确保不稳定的或疏水的活性成分的稳定性。因此,SEDSS提供用于疏水性活性成分的口服和肠胃外递送的有效递送系统。SEDSS可以提供疏水性活性成分的生物利用度的改进。产生自乳化剂型的方法是本领域已知的并且包括但不限于,例如美国专利第5,858,401号、第6,667,048号、以及第6,960,563号,其中的每个通过引用特定地并入。

[0938] 应理解,在本文描述的含水分散体或含水悬浮液中使用的上文列出的添加剂之间有重叠,因为给出的添加剂常常被本领域不同的从业者不同地分类,或常用于若干不同功能中的任何。因此,上文列出的添加剂应该被认为对可以被包括在本文描述的制剂中的添加剂的类型仅是示例性的,并且不是限制性的。这样的添加剂的量可以根据期望的特定的性质被本领域技术人员容易地确定。

[0939] 鼻内制剂

[0940] 鼻内制剂是本领域已知的并且在例如美国专利第4,476,116号、第5,116,817号、以及第6,391,452号中被描述,其中的每个通过引用特定地并入。包含根据本领域熟知的这些和其他技术制备的式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)中的任何的化合物的制剂使用苜醇或本领域已知的其他合适的防腐剂、碳氟化合物、和/或其他增溶剂或分散剂作为在盐水中的溶液被制备。参见,例如Ansel,H.C.等人,Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第六版(1995)。优选地,这些组合物和制剂用合适的非毒性的药学上可接受的成分被制备。这些成分对鼻剂型的制备的技术人员是已知的并且这些成分中的某些可以在REMINGTON:THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY,第21版,2005(本领域中的标准参考文献)中被找到。合适的载体的选择高度取决于期望的鼻剂型例如溶液、悬浮液、软膏剂、或凝胶的精确的性质。鼻剂型除了活性成分之外通常包含大量的水。少量的其他成分,例如pH调整剂、乳化剂或分散剂、防腐剂、表面活性剂、胶凝剂、或缓冲剂和其他稳定剂和增溶剂也可以存在。鼻剂型应该与鼻分泌物是等渗的。

[0941] 对于通过吸入的施用,本文描述的式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)中的任何的化合物可以呈气雾剂、合剂(mist)或粉剂的形式。本文描述的药物组合物在使用合适的推进剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯

四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体下,从加压的包装容器 (pressurized pack) 或喷雾器中以气雾剂喷雾呈递的形式便利地被递送。在加压的气雾剂的情况下,剂量单位可以通过提供递送被计量的量的阀被确定。用于吸入器或吹入器的例如 (通过仅实例的方式) 明胶的胶囊和盒可以被配制为包含本文描述的化合物和合适的粉末基质例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0942] 口腔制剂

[0943] 包含式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物的口腔制剂可以使用本领域已知的多种制剂被施用。例如,这样的制剂包括但不限于美国专利第4,229,447号、第4,596,795号、第4,755,386号、以及第5,739,136号,其中的每个通过引用特定地并入。此外,本文描述的口腔剂型还可以包含还用于将剂型粘附至口腔粘膜的生物可侵蚀的 (可水解的) 聚合物载体。口腔剂型被制造以便在预定的时间段期间逐渐地侵蚀,其中式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物的递送实质上自始至终被提供。如将被本领域技术人员理解的,口腔药物递送避免口服药物施用遭遇的缺点,例如慢的吸收、由在胃肠道中存在的流体对活性成分的降解和/或在肝中的首过失活 (first-pass inactivation)。关于生物可侵蚀的 (可水解的) 聚合物载体,将理解的是,实际上任何这样的载体可以被使用,只要期望的药物释放概况不被损害并且载体与式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物以及可以在口腔剂量单位中存在的任何其他组分是相容的。通常,聚合物载体包括粘附至口腔粘膜的湿的表面的亲水性 (水溶性和水溶胀性的) 聚合物。本文有用的聚合物载体的实例包括丙烯酸聚合物和共聚物,例如被称为“卡波姆” (Carbopol[®]),其可以从B.F.Goodrich获得,是一种此类聚合物) 的那些。其他组分也可以被并入到本文描述的口腔剂型中,包括但不限于崩解剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、调味剂、着色剂、防腐剂、及类似物。对于口腔施用或舌下施用,组合物可以采取以常规方式配制的片剂、锭剂、或凝胶的形式。

[0944] 透皮制剂

[0945] 本文描述的透皮制剂可以使用本领域已经被描述的多种装置被施用。例如,这样的装置包括但不限于美国专利第3,598,122号、第3,598,123号、第3,710,795号、第3,731,683号、第3,742,951号、第3,814,097号、第3,921,636号、第3,972,995号、第3,993,072号、第3,993,073号、第3,996,934号、第4,031,894号、第4,060,084号、第4,069,307号、第4,077,407号、第4,201,211号、第4,230,105号、第4,292,299号、第4,292,303号、第5,336,168号、第5,665,378号、第5,837,280号、第5,869,090号、第6,923,983号、第6,929,801号以及第6,946,144号,其中的每个通过引用以其整体特定地并入。

[0946] 本文描述的透皮剂型可以并入本领域常规的某些药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中,本文描述的透皮制剂包含至少三种组分: (1) 式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物的制剂; (2) 渗透增强剂; 以及 (3) 水性佐剂。此外,透皮制剂可以包含另外的组分,例如但不限于胶凝剂、乳霜和软膏剂基质、及类似物。在某些实施方案中,透皮制剂还可以包含编织的或非编织的背衬材料以增强吸收并且防止透皮制剂从皮肤的移除。在其他实施方案中,本文描述的透皮制剂可以保持饱和的或超饱和的状态以促进扩散到皮肤中。

[0947] 适于本文描述的化合物的透皮施用的制剂可以使用透皮递送装置和透皮递送贴剂并且可以是在聚合物或粘合剂中溶解的和/或分散的亲脂性乳液或缓冲的水溶液。这样的贴剂可以被构建用于药剂的连续的、脉冲的、或按需的递送。还另外,本文描述的化合物的透皮递送可以通过离子电渗贴剂 (iontophoretic patch) 及类似物来完成。另外,透皮贴剂可以提供式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物的控制递送。吸收速率可以通过使用速率控制膜或通过化合物捕获在聚合物基质或凝胶中被减缓。相反地,吸收增强剂可以被用于增加吸收。吸收增强剂或载体可以包括可吸收的药学上可接受的溶剂以帮助通过皮肤。例如,透皮装置呈绷带的形式,所述绷带包括背衬元件、包含任选地具有载体的化合物的储器、任选地在延长的时间段内将化合物以受控制的和预定的速率递送至宿主的皮肤的速率控制屏障、以及将该装置固定至皮肤的工具。

[0948] 可注射制剂

[0949] 适于肌肉内注射、皮下注射、或静脉内注射的、包含式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的化合物的制剂可以包括生理学上可接受的无菌的含水或非含水的溶液、分散体、悬浮液或乳液、以及用于重构成无菌的可注射的溶液或分散体的无菌粉末。合适的含水和非含水的载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括水、乙醇、多元醇 (丙二醇、聚乙二醇、甘油、克列莫佛 (cremophor) 及类似物)、其合适的混合物、植物油 (例如橄榄油) 和可注射的有机酯例如油酸乙酯。例如,通过使用包衣例如卵磷脂、通过在分散体的情况下保持需要的粒度以及通过使用表面活性剂,可以保持合适的流动度。适于皮下注射的制剂还可以包含添加剂,例如防腐剂、湿润剂、乳化剂、以及分散剂。可以通过多种抗菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及类似物来确保预防微生物的生长。还可以合意的是包括等渗剂,例如糖、氯化钠、及类似物。可注射的药物形式的延长的吸收可以通过使用延迟吸收的剂例如单硬脂酸铝和明胶来引起。

[0950] 对于静脉内注射,本文描述的化合物可以被配制在水溶液中,优选地在生理学上相容的缓冲剂例如Hank's溶液、林格氏溶液、或生理盐水缓冲剂中。对于透粘膜施用,在制剂中使用适于待被渗透的屏障的渗透剂。这样的渗透剂通常是本领域已知的。对于其他肠胃外注射,合适的制剂可以包括水溶液或非水溶液,其优选地具有生理学上相容的缓冲剂或赋形剂。这样的赋形剂通常是本领域已知的。

[0951] 肠胃外注射可以包括弹丸注射 (bolus injection) 或连续输注。用于注射的制剂可以以单位剂型被呈递,例如在具有添加的防腐剂的安瓿中或多剂量容器中。本文描述的药物组合物可以呈适于肠胃外注射的形式,如在油性或水性媒介物中的无菌的悬浮液、溶液或乳液,并且可以包含配方剂 (formulatory agent), 例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。用于肠胃外施用的药物制剂包括呈水溶性形式的活性化合物的水溶液。另外,活性化合物的悬浮液可以作为合适的油性注射悬浮液被制备。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油例如芝麻油,或合成的脂肪酸酯,例如油酸乙酯或甘油三酯、或脂质体。含水注射悬浮液可以包含增加悬浮液粘度的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨醇、或右旋糖酐。任选地,悬浮液还可以包含合适的稳定剂或增加化合物的溶解度以允许高度浓缩的溶液的制备的剂。可选择地,活性成分可以呈粉末形式,用于在使用之前用合适的媒介物例如无菌无热原的水构

成。

[0952] 其他制剂

[0953] 在某些实施方案中,用于药物化合物的递送系统可以被使用,例如比如脂质体和乳液。在某些实施方案中,本文提供的组合物还可以包含选自例如羧甲基纤维素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡泊菲、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸钠以及右旋糖酐的粘膜粘合剂聚合物。

[0954] 在某些实施方案中,本文描述的化合物可以局部地被施用并且可以被配制成多种可局部施用的组合物,例如溶液、悬浮液、洗剂、凝胶、糊剂、药条 (medicated stick)、香膏 (balm)、乳霜或软膏剂。这样的药物化合物可以包括增溶剂、稳定剂、渗透压增强剂 (tonicity enhancing agent)、缓冲剂和防腐剂。

[0955] 本文描述的化合物还可以以直肠组合物被配制,例如灌肠剂、直肠凝胶剂、直肠泡沫剂、直肠气雾剂、栓剂、胶状物栓剂 (jelly suppository)、或保留灌肠剂,所述直肠组合物包含常规的栓剂基质,例如可可油或其他甘油酯,以及合成的聚合物,例如聚乙烯吡咯酮、PEG、及类似物。在组合物的栓剂形式中,低熔点蜡例如但不限于脂肪酸甘油酯的混合物(任选地与可可油组合)首先被熔化。

[0956] 给药方法和治疗方案的实例

[0957] 本文描述的化合物可以被用于制备用于抑制Btk或其同源物,或用于治疗将至少部分地从抑制Btk或其同源物中受益的疾病或状况的药剂。此外,用于治疗在需要这样的治疗的受试者中的本文描述的疾病或状况中的任何的方法包括以治疗有效量向所述受试者施用包含本文描述的式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 中的任何的至少一种化合物、或其药学上可接受的盐、药学上可接受的N-氧化物、药学上活性的代谢物、药学上可接受的前体药物、或药学上可接受的溶剂化物的药物组合物。

[0958] 包含本文描述的化合物的组合物可以被施用以用于预防性和/或治疗性治疗。在治疗性应用中,组合物以足以治愈或至少部分地阻止疾病或状况的症状的量被施用至已经罹患该疾病或状况的患者。对此用途有效的量将取决于疾病或状况的严重程度和进程、先前的疗法、患者的健康状态、体重和对药物的应答、以及治疗医师的判断。认为完全在本领域技术内的是,人们通过常规实验(包括但不限于剂量递增临床试验)确定这样的治疗有效量。

[0959] 在预防性应用中,包含本文描述的化合物的组合物被施用至对特定的疾病、紊乱或状况敏感或以其他方式处于特定的疾病、紊乱或状况的风险下的患者。这样的量被定义为“预防有效量或剂量”。在此用途中,精确的量还取决于患者的健康状态、体重等等。认为完全在本领域技术内的是,人们通过常规实验(例如,剂量递增临床试验)确定这样的预防有效量。当在患者中使用时,对此用途的有效量将取决于疾病、紊乱或状况的严重程度和进程、先前的疗法、患者的健康状态和对药物的应答、以及治疗医师的判断。

[0960] 在其中患者的状况没有改进的情况下,在医生的考虑之后,化合物的施用可以长期地被施用,即,持续延长的时间段,包括贯穿患者生命的持续时间,以便缓和或以其他方式控制或限制患者的疾病或状况的症状。

[0961] 在其中患者的状态确实改进的情况下,在医生的考虑之后,化合物的施用可以持

续地被给出；可选择地，被施用的药物的剂量可以临时地被减少或临时地被暂停持续某个时间长度（即，“药物假期”）。药物假期的长度可以在2天和1年之间变化，包括，通过仅实例的方式，2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天、或365天。在药物假期期间的剂量减少可以是从10%–100%，包括，通过仅实例的方式，10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或100%。

[0962] 在患者的状况的改进已经发生之后，如果需要，维持剂量被施用。随后，施用的剂量或频率，或两者，可以作为症状的函数被减少至改进的疾病、紊乱或状况被保持的水平。然而，患者可能在症状的任何复发后，需要在长期基础上的间歇治疗。

[0963] 将对应于这样的量的给定的剂的量将取决于诸如以下的因素变化：特定的化合物、疾病或状况和其严重程度、需要治疗的受试者或宿主的特性（例如，体重），然而所述给定的剂的量可以根据该病例周围的特定环境（包括例如被施用的特定的剂、施用途径、被治疗的状况、以及被治疗的受试者或宿主），以本领域已知的方式常规地被确定。然而，通常，用于成人治疗的剂量将典型地是在0.02–5000mg每天、或从约1–1500mg每天的范围内。期望的剂量可以以单剂量或作为同时（或在短的时间段内）或以合适的间隔施用的分剂量便利地被提供，所述间隔例如，如每天两个、三个、四个或更多个亚剂量。

[0964] 本文描述的药物组合物可以呈适于精确的剂量的单次施用的单位剂型。在单位剂型中，制剂被分成包含合适的数量的一种或更多种化合物的单位剂量。单位剂量可以呈包含离散数量的制剂的包装的形式。非限制性实例是包装的片剂或胶囊，和在小瓶或安瓿中的粉剂。含水悬浮液组合物可以被包装在单剂量非可重新盖紧的容器中。可选择地，多剂量可重新盖紧的容器可以被使用，在该情况下典型的是在组合物中包含防腐剂。通过仅实例的方式，用于肠胃外注射的制剂可以以单位剂型（包括但不限于安瓿）、或在具有添加的防腐剂的多剂量容器中被呈递。

[0965] 前述范围仅是提示性的，因为关于单独治疗方案的变量的数目是大的，并且与这些建议的值的相当大的偏离不是不常见的。这样的剂量可以被改变，取决于很多变量，不限于使用的化合物的活性、待治疗的疾病或状况、施用模式、个体受试者的需求、被治疗的疾病或状况的严重程度、以及从业者的判断。

[0966] 这样的治疗方案的毒性和治疗效力可以通过标准药物程序在细胞培养物或实验动物中被确定，包括但不限于LD₅₀（对50%的群体致死的剂量）和ED₅₀（在50%的群体中治疗有效的剂量）的确定。毒性作用和治疗作用之间的剂量比率是治疗指数并且它可以表示为LD₅₀和ED₅₀之间的比率。呈现高治疗指数的化合物是优选的。从细胞培养测定和动物研究中获得的数据可以在配制用于人类的剂量范围中被使用。此类化合物的剂量优选地在包括具有最小毒性的ED₅₀的循环浓度的范围内。剂量可以在此范围内取决于使用的剂型和使用的施用途径而变化。

[0967] 组合治疗

[0968] 本文描述的可逆或不可逆Btk抑制剂组合物还可以与关于其对待被治疗的状况的治疗价值被选择的其他熟知的治疗试剂组合使用。通常，在其中组合治疗被使用的实施方案中，本文描述的组合物和其他剂不一定在相同的药物组合物中被施用，并且可以因为不同的物理特性和化学特性，必须通过不同的途径被施用。施用模式以及在可能的情况下在

相同的药物组合中施用的可取性的确定完全在有技术的临床医生的知识内。根据本领域已知的确定的方案可以做出初始施用,并且然后基于观察到的效果,剂量、施用模式和施用时间可以被有技术的临床医生修改。

[0969] 在某些情况下,可以合适的是,本文描述的至少一种可逆或不可逆Btk抑制剂化合物与另一种治疗剂组合施用。通过仅实例的方式,如果在接受本文描述的可逆或不可逆Btk抑制剂化合物中的一种之后,患者经历的副作用中的一种是恶心,那么可以合适的是与初始治疗剂组合地施用抗恶心剂。或,通过仅实例的方式,本文描述的化合物中的一种的治疗效力可以通过施用佐剂被增强(即,佐剂自身可以具有极小的治疗益处,但与另一种治疗剂组合,对患者的总治疗益处被增强)。或,通过仅实例的方式,患者经历的益处可以通过与也具有治疗益处的另一种治疗剂(其也包括治疗方案)组合地施用本文描述的化合物中的一种被增加。在任何情况下,不管被治疗的疾病、紊乱或状况,患者经历的总益处可以简单地是两种治疗剂的加和或患者可以经历协同益处。

[0970] 使用的化合物的特别的选择将取决于主治医师的诊断和其对患者的状况的判断以及合适的治疗方案。化合物可以并发地(例如,同时地、实质上同时地或在相同的治疗方案内)或顺序地被施用,这取决于疾病、紊乱、或状况的性质、患者的状况、以及使用的化合物的实际选择。在评价被治疗的疾病和患者的状况之后,在治疗方案期间,对每个治疗剂的施用顺序和施用重复数的确定完全在有技术的医师的知识内。

[0971] 对本领域技术人员已知的是,当药物在治疗组合中被使用时,治疗有效剂量可以变化。用于实验地确定用于组合治疗方案的药物和其他剂的治疗有效剂量的方法在文献中被描述。例如,为了最小化毒性副作用,使用有节奏的给药,即提供更频繁的、更低的剂量,已经在文献中广泛地被描述。组合治疗还包括在各个时间开始和停止的周期治疗以帮助患者的临床管理。

[0972] 对于本文描述的组合疗法,共施用的化合物的剂量当然将取决于使用的复合药物(co-drug)的类型、使用的特定的药物、被治疗的疾病或状况等等。此外,当与一种或更多种生物活性剂共施用,本文提供的化合物可以与该生物活性剂同时地或顺序地被施用。如果顺序地被施用,主治医师将决定与生物活性剂组合地施用蛋白质的合适的顺序。

[0973] 在任何情况下,多种治疗剂(其中的一种是本文描述的式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)-(Vh)、或式(VIa)-(VIb)的化合物)可以以任何顺序或甚至同时地被施用。如果同时地,多种治疗剂可以以单种、统一的形式,或以多种形式(通过仅实例的方式,作为单个丸剂或作为两个单独的丸剂)被提供。治疗剂中的一种可以以多个剂量被给出,或两种都可以作为多个剂量被给出。如果不是同时的,多个剂量之间的计时可以从多于零周至小于四周变化。此外,组合方法、组合物和制剂不应限于仅两种剂的使用;多种治疗组合的使用也被设想。

[0974] 应理解,治疗、预防、或缓和用于寻求缓解的状况的剂量方案可以根据多种因素被修改。这些因素包括受试者罹患的紊乱、以及受试者的年龄、体重、性别、饮食、以及医学状况。因此,实际上使用的剂量方案可以广泛地变化并且因此可以偏离本文陈述的剂量方案。

[0975] 组成本文公开的组合疗法的药物剂可以是组合的剂型或呈被意图大体上同时施用的单独的剂型。组成组合疗法的药物剂还可以被顺序地施用,且通过要求两步施用的方案施用任一种治疗性化合物。两步施用方案可以要求活性剂的连续施用或单独的活性剂的

间隔开的施用。多个施用步骤之间的时间段可以在从几分钟至若干小时的范围内,这取决于每种药物剂的性质,例如药物剂的效力、溶解度、生物利用度、血浆半衰期和动力学概况。靶标分子浓度的生理节奏变化也可以确定最优的剂量间隔。

[0976] 此外,本文描述的化合物还可以与可以对患者提供另外的或协同的益处的程序组合使用。通过仅实例的方式,患者被预期在本文描述的方法中找到治疗性和/或预防性益处,其中本文公开的化合物的药物组合物和/或与其他治疗药的组合与遗传测试组合以确定个体是否是已知与某些疾病或状况关联的突变基因的携带者。

[0977] 本文描述的化合物和组合疗法可以在疾病或状况的发生之前、期间或之后被施用,并且施用包含化合物的组合物的计时可以变化。因此,例如化合物可以被用作预防药并且可以被连续地施用至具有发展状况或疾病的倾向的受试者,以便防止疾病或状况的发生。化合物和组合物可以在症状的发作期间或在症状的发作之后尽可能快地被施用至受试者。化合物的施用可以在症状的发作的第一个48小时内、在症状的发作的第一个6小时内、或在症状的发作的3小时内开始。初始施用可以通过任何实践的途径,例如比如静脉内注射、弹丸注射、在5分钟至约5小时内的输注、丸剂、胶囊、透皮贴剂、口腔递送、及类似途径、或其组合。化合物应该在疾病或状况的发作被检测或被怀疑之后在切实可行时尽快地被施用,并且持续对疾病的治疗必要的时间长度,例如比如从约1个月至约3个月。治疗的长度对每个受试者可以变化,并且长度可以使用已知的标准被确定。例如,化合物或包含化合物的制剂可以被施用持续至少2周、在约1个月至约5年之间、或从约1个月至约3年。

[0978] 用于与可逆或不可逆Btk抑制剂化合物组合使用的示例性治疗剂

[0979] 在受试者罹患自身免疫疾病、炎性疾病、或过敏性疾病或处于罹患自身免疫疾病、炎性疾病、或过敏性疾病的风险下的情况下,可逆或不可逆Btk抑制剂化合物可以与以下治疗剂中的一种或更多种以任何组合被使用:免疫抑制剂(例如,他克莫司、环孢菌素、雷帕霉素、甲氨蝶呤、环磷酰胺、硫唑嘌呤、巯嘌呤、霉酚酸酯、或FTY720)、糖皮质激素(例如,强的松、乙酸可的松、强的松龙、甲基强的松龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙、倍氯米松、乙酸氟氢可的松、乙酸脱氧皮质酮、醛固酮)、非甾体抗炎药物(例如,水杨酸盐类、芳基烷酸类、2-芳基丙酸、N-芳基邻氨基苯甲酸类、昔康类、昔布类、或磺苯胺类)、Cox-2特异性抑制剂(例如,伐地昔布、塞来昔布、或罗非昔布)、来氟米特、硫代葡萄糖金、硫代苹果酸金、金诺芬(aurofin)、柳氮磺胺吡啶、羟氯喹(hydroxychloroquine)、米诺环素、TNF- α 结合蛋白(例如,英夫利昔单抗、依那西普、或阿达木单抗)、阿巴西普、阿那白滞素、干扰素- β 、干扰素- γ 、白介素-2、过敏症疫苗、抗组胺类、抗白三烯类、 β -激动剂、茶碱、或抗胆碱能类。

[0980] 在受试者罹患B细胞增殖性紊乱(例如,浆细胞骨髓瘤)或处于罹患B细胞增殖性紊乱(例如,浆细胞骨髓瘤)的风险下的情况下,受试者可以用在与一种或更多种其他抗癌剂的任何组合中的可逆或不可逆Btk抑制剂化合物治疗。在某些实施方案中,抗癌剂中的一种或更多种是促凋亡剂(proapoptotic agent)。抗癌剂的实例包括但不限于以下中的任何:棉酚、genasense、多酚E、Chlorofusin、全反式维甲酸(ATRA)、苔藓虫素、肿瘤坏死因子有关的凋亡诱导配体(TRAIL)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式维甲酸、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼(Gleevec[®])、格尔德霉素、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-AAG)、夫拉平度、LY294002、硼替佐米、曲妥珠单抗、BAY 11-7082、PKC412、或PD184352、Taxol[™](还称为“紫杉醇”,其是通过使微管形成增强和稳定起作用的熟知的抗癌

药)、以及Taxol™的类似物,例如Taxotere™。具有碱性紫衫烷骨架作为共同结构特征的化合物还已经被示出由于被稳定的微管,具有使细胞停滞在G2-M期的能力并且可以对于与本文描述的化合物组合治疗癌症是有用的。

[0981] 用于与可逆或不可逆Btk抑制剂化合物组合的抗癌剂的另外的实例包括有丝分裂原激活的蛋白激酶信号传递的抑制剂,例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素、或LY294002;Syk抑制剂;mTOR抑制剂;以及抗体(例如,利妥昔单抗)。

[0982] 可以与可逆或不可逆Btk抑制剂化合物组合使用的其他抗癌剂包括阿霉素、放线菌素、博来霉素、长春花碱、顺铂、阿西维辛;阿柔比星;盐酸阿可达佐;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素;乙酸阿美蒽醌;氨鲁米特;安吡啶;阿那曲唑;安曲霉素;天冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;盐酸比生群;二甲磺酸双奈法德(bisnafide dimesylate);比折来新;硫酸博来霉素;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素;卡鲁唑酮;卡醋胺;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;卡柔比星盐酸盐;卡折来新;西地芬戈;苯丁酸氮芥;西罗霉素;克拉屈滨;甲磺酸克立那托;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;道诺霉素盐酸盐;地西他滨;右奥马铂;地扎瓜宁;甲磺酸地扎瓜宁;地吡醌;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬;屈他雄酮丙酸酯;达佐霉素;依达曲沙;盐酸依洛尼塞;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;盐酸表柔比星;厄布洛唑;盐酸依索比星;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;艾托卜宁;盐酸法倔唑;法扎拉滨;维甲酰酚胺(fenretinide);氟尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨;磷喹酮;福司曲星钠;吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新(iimofosine);白介素11(包括重组白介素11、或r11L2)、干扰素 α -2a;干扰素 α -2b;干扰素 α -n1;干扰素 α -n3;干扰素 β -1a;干扰素 γ -1b;异丙铂;盐酸伊立替康;乙酸兰瑞肽;来曲唑;乙酸亮丙瑞林;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索蒽醌;马索罗酚;美登素;盐酸氮芥;乙酸甲地孕酮;乙酸美仑孕酮;美法仑;美诺立尔;巯嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;氯苯氨啶;美妥替派;米丁度胺;米托卡星(mitocarcin);丝裂红素;米托洁林;米托马星;丝裂霉素;丝裂帕菌素;米托坦;盐酸米托蒽醌;霉酚酸;诺考达唑(nocodazole);诺加霉素;奥马铂;奥昔舒仑;培门冬酶;培利霉素;戊氮芥;硫酸培洛霉素;培磷酰胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;盐酸吡罗蒽醌;普卡霉素;普洛美坦;吡吩姆钠;紫菜霉素;泼尼莫司汀;盐酸丙卡巴肼;嘌呤霉素;盐酸嘌呤霉素;吡唑咪喃菌素;利波腺苷;罗谷亚胺;沙芬戈;盐酸沙芬戈;甲基环己亚硝脲;辛曲秦;磷乙酰天冬氨酸钠(sparfosate sodium);司帕霉素;盐酸螺旋锗;螺莫司汀;螺铂;链黑霉素;链脲霉素;磺氯苯脲;他利霉素;替可加兰钠;替加氟;盐酸替洛蒽醌;替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆;鞣内酯;硫咪嘌呤;硫鸟嘌呤;噻替派;噻唑羧胺核苷(tiazofurin);替拉扎明;柠檬酸托瑞米芬;乙酸曲托龙;磷酸曲西瑞宾;三甲曲沙;葡萄糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;乌拉莫司汀;乌瑞替派;伐普肽;维替泊芬;硫酸长春花碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸长春罗新;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;盐酸佐柔比星。

[0983] 可以与可逆或不可逆Btk抑制剂化合物组合使用的其他抗癌剂包括:可以与可逆或不可逆Btk抑制剂化合物组合使用的其他抗癌剂包括:20-表-1,25二羟基维生素D3;5-乙

炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基富烯;腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;2,4-二氯苯氧基乙酸(amidox);氨磷汀;氨基乙酰丙酸;氨柔比星;安吡啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯(antarelix);抗背部化形态生成蛋白-1;抗雄激素、前列腺癌;抗雌激素;抗瘤酮(antineoplaston);反义寡核苷酸;阿非迪霉素甘氨酸酯;凋亡基因调节剂;凋亡调节剂;无嘌呤酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;asulacrine;阿他美坦;阿莫司汀;axinastatin 1;axinastatin 2;axinastatin 3;阿扎司琼;阿扎毒素(azatoxin);重氮酪氨酸;巴卡丁III衍生物;balanol;巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢吡吩(benzochlorin);苯甲酰星形孢菌素; β 内酰胺衍生物; β -alethine; β clamycin B;桦木酸;bFGF抑制剂;比卡鲁胺;比生群;双吡丙啶基精胺;双奈法德;bistratene A;比折来新;breflate;溴匹立明;布朵替坦;丁硫氨酸亚砷胺(buthionine sulfoximine);钙泊三醇;卡弗他丁C(calphostin C);喜树碱衍生物;金丝雀痘IL-2;卡培他滨;甲酰胺-氨基-三唑;羧胺三唑(carboxyamidotriazole);CaRest M3;CARN 700;软骨衍生的抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗树精胺;杀菌肽B;西曲瑞克;二氢吡吩(chlorins);氯代喹啉磺酰胺;西卡前列素;顺式吡啶;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;collismycin A;collismycin B;考布他汀A4;考布他汀类似物;conagenin;crambescidin 816;克雷斯托(crisnatol);自念珠藻环肽8(cryptophycin 8);自念珠藻环肽A衍生物;curacin A;环戊蒽醌类(cyclopentantraquinones);环铂(cycloplata);cypemycin;阿糖胞苷烷磷酸酯(cytarabine ocfosphate);溶细胞因子;磷酸己烷雌酚(cytostatin);达昔单抗;地西他滨;脱氢膜海鞘素B(dehydrodidemnin B);德舍瑞林;地塞米松;右异环磷酰胺(dexifosfamide);右雷佐生;右维拉帕米;地吡酮;膜海鞘素B;didox;二乙基去甲精胺;二氢-5-氮杂胞苷;9-二氧霉素(9-dioxamycin);二苯基螺莫司汀;二十二醇;多拉司琼;去氧氟尿苷;屈洛昔芬;屈大麻酚;多卡米素SA;依布硒啉;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依洛尼塞;榄香烯;乙嘧替氟;表柔比星;依立雄胺;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷;依西美坦;法倔唑;法扎拉滨;维甲酰酚胺;非格司亭;非那雄胺;夫拉平度(flavopiridol);氟卓斯汀;fluasterone;氟达拉滨;盐酸氟代柔红霉素(fluorodaunorubicin hydrochloride);福酚美克;福美司坦;福司曲星;福莫司汀;特沙弗林钆(gadolinium texaphyrin);硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;hepsulfam;调蛋白(herregulin);六亚甲基二乙酰胺;金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;咪唑并吡啶酮类;咪喹莫特;免疫刺激肽;胰岛素样生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白介素;碘苄胍;碘代多柔比星;4-甘薯苦醇;伊罗普拉;伊索格拉定;isobengazole;isohomohalicondrin B;伊他司琼;jasplakinolide;kahalalide F;片螺素-N三乙酸酯(lamellarin-N triacetate);兰瑞肽;leinamycin;来格司亭;硫酸香菇多糖;leptolstatin;来曲唑;白血病抑制因子;白血球 α 干扰素;亮丙瑞林+雌激素+孕酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;线性多胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;lissoclinamide 7;洛铂;胍乙基磷酸丝氨酸;洛美曲索;氯尼达明;洛索蒽醌;洛伐他汀;洛索立宾;勒托替康;特沙氟林钆(lutetium texaphyrin);利索茶碱(lysofylline);裂解肽类;美坦辛;制甘糖酶素A(mannostatin A);马立马司他;马索罗酚;乳腺丝抑蛋白(maspin);基质溶解因子抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;麦尔巴

隆(merbarone);美替瑞林(meterelin);蛋氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭;错配的双链RNA;米托胍脲;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托萘胺;迈托毒素成纤维细胞生长因子-皂草素;米托蒽醌;莫法罗汀;莫拉司亭;单克隆抗体;人类绒毛膜促性腺激素;单磷酸脂质A+分枝杆菌细胞壁sk;莫哌达醇;多耐药基因抑制剂;基于多肿瘤抑制剂1的疗法;氮芥抗癌剂;印度洋海绵B(mycaperoxide B);分枝杆菌细胞壁提取物;myriaporone;N-乙酰基地那林;N-取代的苯甲酰胺;那法瑞林;nagrestip;纳洛酮+喷他佐辛;napavin;naphterpin;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;中性内肽酶;尼鲁米特;nisamycin;一氧化氮调节剂;硝基氧抗氧化剂;nitrullyn;06-苄基鸟嘌呤;奥曲肽;okicenone;寡核苷酸;奥那司酮;昂丹司琼;昂丹司琼;oracin;口服细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆;奥沙利铂;oxaunomycin;帕劳胺(palauamine);棕榈酰基根霉素(palmitoylrhizoxin);帕米膦酸;人参炔三醇;帕诺米芬;副细菌素(parabactin);帕折普汀;培门冬酶;培得星(peldesine);戊聚糖聚硫酸钠;喷司他丁;pentrozole;全氟溴烷(perflubron);培磷酰胺;紫苏醇;苯连氮霉素(phenazinomycin);乙酸苯酯;磷酸酶抑制剂;毕西巴尼(picibanil);盐酸匹鲁卡品;吡柔比星;吡曲克辛;placetin A;placetin B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂络合物;铂化合物;铂-三胺络合物;吡吩姆钠;泊非霉素;强的松;丙基双吡啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;多种蛋白激酶C抑制剂;微藻;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素;吡唑并吡啶(pyrazoloacridine);吡醇羟乙酯血红蛋白聚氧乙烯缀合物;raf拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法尼基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;脱甲基化瑞替普汀;依替膦酸铈Re 186;根霉素;核酶;RII视黄酰胺(retinamide);罗谷亚胺;罗希吐碱(rohitukine);罗莫肽;罗喹美克;rubiginone B1;ruboxyl;沙芬戈;saintopin;SarCNU;肌肉叶绿醇A(sarcophytol A);沙莫司亭;Sdi 1模拟物;司莫司汀;衰老衍生抑制剂1;正义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯基乙酸钠;solverol;生长调节素结合蛋白;索纳明;膦门冬酸;螺旋霉素D(spicamycin D);螺莫司汀;斯耐潘定(splenopentin);海绵抑制素1(spongistatin 1);角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;stipiamide;基质溶素抑制剂;sulfinosine;强效血管活性肠肽拮抗剂;suradista;苏拉明;苦马豆素;合成的糖胺聚糖;他莫司汀;它莫西芬甲碘化物;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟;tellurapyrylium;端粒酶抑制剂;替莫泊芬;替莫唑胺;替尼泊苷;四氯癸烷氧化物(tetrachlorodecaoxide);tetrazomine;菌体胚素(thaliblastine);噻可拉林(thiocoraline);促血小板生成素;促血小板生成素模拟物;胸腺法新;胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺激素;乙基锡初紫红素(tin ethyl etiopurpurin);替拉扎明;二氯环戊二烯钛;topsentin;托瑞米芬;全能性干细胞因子;翻译抑制剂;维甲酸;三乙酰基尿苷;曲西立滨;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄胺;酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂;UBC抑制剂;乌苯美司;泌尿生殖窦衍生的生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;variolin B;载体系统(vector system)、红细胞基因疗法;维拉雷琐;藜芦胺(veramine);verdins;维替泊芬;长春瑞滨;vinxaltine;vitaxin;伏氯唑;扎诺特隆;折尼铂(zeniplatin);zilascorb;以及净司他丁苯马聚合物(zinostatin stimalamer)。

[0984] 可以与可逆或不可逆Btk抑制剂化合物组合使用的又其他的抗癌剂包括烷基化

剂、抗代谢物、天然产物、或激素,例如氮芥类(例如,双氯乙基甲胺(mechloroethamine)、环磷酰胺、苯丁酸氮芥等等)、烷基磺酸盐(例如,白消安)、亚硝基脲(例如,卡莫司汀、洛莫司汀等等)、或三氮烯类(达卡巴嗪等等)。抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物(例如,甲氨蝶呤)、或嘧啶类似物(例如,阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如,巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0985] 在与可逆或不可逆Btk抑制剂化合物组合中有用的天然产物的实例包括但不限于长春花生物碱类(例如,长春灭瘟碱(vinblastin)、长春新碱)、表鬼臼毒素类(例如,依托泊苷)、抗生素类(例如,道诺霉素、多柔比星、博来霉素)、酶类(例如,L-天冬酰胺酶)、或生物学应答改性剂(例如,干扰素 α)。

[0986] 可以与可逆或不可逆Btk抑制剂化合物组合使用的烷基化剂的实例包括但不限于氮芥类(例如,双氯乙基甲胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑等等)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺类(例如,六甲基三聚氰胺、噻替派)、烷基磺酸盐(例如,白消安)、亚硝基脲类(例如,卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链脲霉素等等)、或三氮烯类(达卡巴嗪等等)。抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物(例如,甲氨蝶呤)、或嘧啶类似物(例如,氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如,巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0987] 在与可逆或不可逆Btk抑制剂化合物组合中有用的激素和拮抗剂的实例包括但不限于肾上腺皮质类固醇(例如,强的松)、孕酮(例如,己酸羟孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸甲羟孕酮)、雌激素(例如,己烯雌酚、炔雌醇)、抗雌激素(例如,它莫西芬)、雄激素(例如,丙酸睾酮、氟羟甲睾酮)、抗雄激素(例如,氟他胺)、促性腺激素释放激素类似物(例如,亮丙瑞林)。可以在用于治疗或预防癌症的本文描述的方法和组合物中使用的其他剂包括铂配位络合物(例如,顺铂、卡铂)、葱二酮(例如,米托蒽醌)、被取代的脲(例如,羟基脲)、甲基胍衍生物(例如,丙卡巴胍)、肾上腺皮质抑制剂(例如,米托坦、氨鲁米特)。

[0988] 由于被稳定的微管通过使细胞停滞在G2-M期起作用并且可以与可逆或不可逆Btk抑制剂化合物组合使用的抗癌剂的实例包括而限于以下市售的药物和在开发中的药物:厄布洛唑(也被称为R-55104)、多拉司他汀10(也被称为DLS-10和NSC-376128)、羟乙基磺酸米伏布林(也被称为CI-980)、长春新碱、NSC-639829、圆皮海绵内酯(也被称为NVP-XX-A-296)、ABT-751(Abbott,也被称为E-7010)、Altorhyrtins(例如,Altorhyrtin A和Altorhyrtin C)、海绵抑制素(例如,海绵抑制素1、海绵抑制素2、海绵抑制素3、海绵抑制素4、海绵抑制素5、海绵抑制素6、海绵抑制素7、海绵抑制素8、以及海绵抑制素9)、盐酸西马多丁(也被称为LU-103793和NSC-D-669356)、埃博霉素(例如,埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C(也被称为脱氧埃博霉素A或dEpoA)、埃博霉素D(也被称为KOS-862、dEpoB、和脱氧埃博霉素B)、埃博霉素E、埃博霉素F、埃博霉素B N-氧化物、埃博霉素A N-氧化物、16-氮杂-埃博霉素B、21-氨基埃博霉素B(也被称为BMS-310705)、21-羟基埃博霉素D(也被称为脱氧埃博霉素F和dEpoF)、26-氟代埃博霉素)、Auristatin PE(也被称为NSC-654663)、Soblidotin(也被称为TZT-1027)、LS-4559-P(Pharmacia,也被称为LS-4577)、LS-4578(Pharmacia,也被称为LS-477-P)、LS-4477(Pharmacia)、LS-4559(Pharmacia)、RPR-112378(Aventis)、硫酸长春新碱、DZ-3358(Daiichi)、FR-182877(Fujisawa,也被称为WS-9885B)、GS-164(Takeda)、GS-198(Takeda)、KAR-2(匈牙利科学院)、BSF-223651(BASF,也被称为ILX-651和LU-223651)、SAH-49960(Lilly/Novartis)、SDZ-268970(Lilly/Novartis)、AM-97(Armad/

Kyowa Hakko)、AM-132 (Armad)、AM-138 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、Cryptophycin 52 (也被称为LY-355703)、AC-7739 (Ajinomoto,也被称为AVE-8063A和CS-39.HCI)、AC-7700 (Ajinomoto,也被称为AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCI、和RPR-258062A)、Vitilevuamide、Tubulysin A、Canadensol、矢车菊黄素 (也被称为NSC-106969)、T-138067 (Tularik,也被称为T-67、TL-138067和TI-138067)、COBRA-1 (帕克休斯研究所,也被称为DDE-261和WHI-261)、H10 (堪萨斯州立大学)、H16 (堪萨斯州立大学)、Oncocidin A1 (也被称为BT0-956和DIME)、DDE-313 (帕克休斯研究所)、Fijianolide B、Laulimalide、SPA-2 (帕克休斯研究所)、SPA-1 (帕克休斯研究所,也被称为SPIKET-P)、3-IAABU (细胞骨架/西奈山医学院,也被称为MF-569)、那可丁 (也被称为NSC-5366)、Nascapine、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、Hemiasterlin、3-BAABU (细胞骨架/西奈山医学院,也被称为MF-191)、TMPN (亚利桑那州立大学)、乙酰丙酮二茂钒 (Vanadocene acetylacetonate)、T-138026 (Tularik)、Monsatrol、Inanocine (也被称为NSC-698666)、3-1AABE (细胞骨架/西奈山医学院)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tuiarik,也被称为T-900607)、RPR-115781 (Aventis)、五加素 (Eleutherobin) (例如脱甲基五加素、脱乙酰基五加素、异五加素A (Isoeleutherobin A)、和Z-五加素)、Caribaeoside、Caribaeolin、软海绵素B、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、Diazonamide A、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、Taccalonolide A、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、Diozostatin、(-)-Phenylahistin (也被称为NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、Myoseverin B、D-43411 (Zentaris,也被称为D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (也被称为SPA-110,三氟乙酸盐) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、力司弗拉司达汀磷酸钠 (Resverastatin phosphate sodium)、BPR-0Y-007 (美国国立卫生研究所)、以及SSR-250411 (Sanofi)。

[0989] 在受试者罹患血栓栓塞性紊乱 (例如,中风) 或处于罹患血栓栓塞性紊乱 (例如,中风) 的风险下的情况下,受试者可以用在与一种或更多种其他抗血栓栓塞剂的任何组合中的可逆或不可逆Btk抑制剂化合物治疗。抗血栓栓塞剂的实例包括但不限于以下中的任何: 血栓溶解剂 (例如,阿替普酶、阿尼普酶、链激酶、尿激酶、或组织纤溶酶原激活物)、肝素、亭扎肝素 (tinzaparin)、华法林、达比加群 (例如,达比加群酯 (dabigatran etexilate))、Xa 因子抑制剂 (例如,磺达肝素 (fondaparinux)、依达肝素、利伐沙班、DX-9065a、奥米沙班、LY517717、或YM150)、噻氯匹定、氯吡格雷、CS-747 (普拉格雷、LY640315)、希美加群、或BIBR 1048。

[0990] 药盒/制造的物品

[0991] 为了在本文描述的治疗应用中使用,本文还描述了药盒和制造的物品。这样的药盒可以包括被划分以接收一个或更多个容器例如小瓶、管、及类似物的载体、包装、或容器,容器中的每个包括在本文描述的方法中被使用的单独的元件中的一个。合适的容器包括,例如瓶、小瓶、注射器、以及测试管。容器可以由多种材料例如玻璃或塑料形成。

[0992] 本文提供的制造的物品包含包装材料。用于包装药物产品的包装材料对本领域技术人员是熟知的。参见,例如美国专利第5,323,907号、第5,052,558号和第5,033,252号。药物包装材料的实例包括但不限于泡罩包装、瓶、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶、以及适于施用和治疗的的选择的制剂和意图的模式任何包装材料。本文提供的化合物和组

合物的大量的制剂被预期,用于将通过抑制Btk受益、或其中Btk是症状或病因的介导体或贡献物的任何疾病、紊乱、或状况的多种治疗也被预期。

[0993] 例如,容器可以包含任选地在组合物中或与如本文公开的另一种剂组合的本文描述的一种或更多种化合物。容器任选地具有无菌进入孔(例如,容器可以是通过皮下注射针可刺穿的塞子的静脉溶液袋或小瓶)。这样的药盒任选地包含化合物与涉及其在本文描述的方法中的使用的识别说明书或标签或使用说明。

[0994] 药盒通常将可以包含一个或更多个另外的容器,每个具有从商业立场和用户立场上合意的各种材料中的一种或更多种(例如,任选地以浓缩的形式的试剂、和/或装置)以用于使用本文描述的化合物。这样的材料的非限制性实例包括但不限于缓冲剂、稀释剂、过滤器、针、注射器;载体、包装、容器、小瓶和/或管、列出内容物的标签和/或用于使用的使用说明、以及具有用于使用的使用说明的包装说明书(package insert)。一组使用说明通常还将被包括。

[0995] 标签可以在容器上或与容器相关联。当形成标签的字母、数字或其他字符被附接、被模制或被蚀刻到容器自身中时,标签可以是在容器上;当标签存在于还容纳容器的贮藏器或载体内时,标签可以与容器相关联,例如作为包装说明书。标签可以被用于指示内容物将被用于特定的治疗应用。标签还可以指示用于内容物的使用的指导,例如在本文描述的方法中的使用的指导。

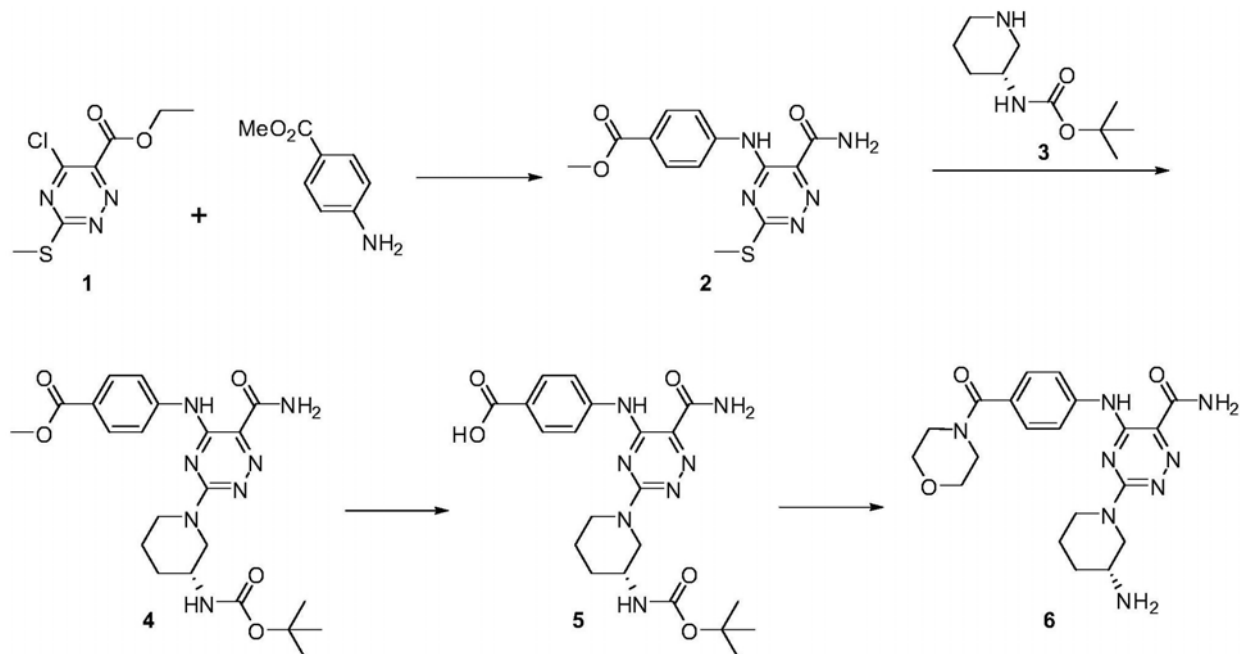
[0996] 在某些实施方案中,药物组合物可以在可以包含含有本文提供的化合物的一个或更多个单位剂型的包装或分配器装置中被呈递。包装可以,例如包含金属箔或塑料箔(plastic foil),例如泡罩包装。包装或分配器装置可以伴随有用于施用的使用说明。包装或分配器还可以伴随有以由管理药物的制造、使用、或销售的政府机构规定的形式的与容器相关联的通知,所述通知反映由该机构批准的用于人类施用或兽医施用的药物的形式。这样的通知,例如可以是用于处方药的由美国食品药品监督管理局批准的标签、或批准的产品说明书。在相容的药物载体中配制的包含本文提供的化合物的组合物还可以被制备、被放置在合适的容器中、并且被标记以用于治疗指示的状况。

[0997] 实施例

[0998] 以下特定的且非限制性的实施例应被理解为仅是例证性的,并且无论如何不以任何方式限制本公开内容。在没有另外的详细阐述下,相信本领域技术人员可以基于本文的描述在其最充分的程度上利用本公开内容。本文引用的所有出版物通过引用以其整体据此并入。在对URL或其他这样的标识符或地址做出引用的情况下,应理解这样的标识符可以变化并且在因特网上的特定的信息可能变化不定,但等效信息可以通过搜索因特网被找到。对其的引用证明这样的信息的可用性和公众传播。

[0999] 实施例1: (R)-3-(3-氨基哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(6)的合成

[1000]



[1001] 向在乙腈 (10mL) 中的5-氯-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪-6-甲酸乙酯 (1) (350mg, 1.50mmol) 添加4-氨基苯甲酸甲酯 (340mg, 2.25mmol) 并且然后添加二异丙基乙胺 (DIEA, 0.39mL, 2.25mmol)。将混合物在室温下搅拌持续3小时。然后,向混合物添加氨(在甲醇中的7.0N溶液,30mL)。将混合物搅拌过夜。将固体通过过滤分离,用最小量的冷的乙腈洗涤并且然后用己烷洗涤。将固体在真空烘箱中干燥以便以高纯度提供4-(6-氨基甲酰基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪-5-基氨基)苯甲酸甲酯 (2) (348mg, 73%收率)。

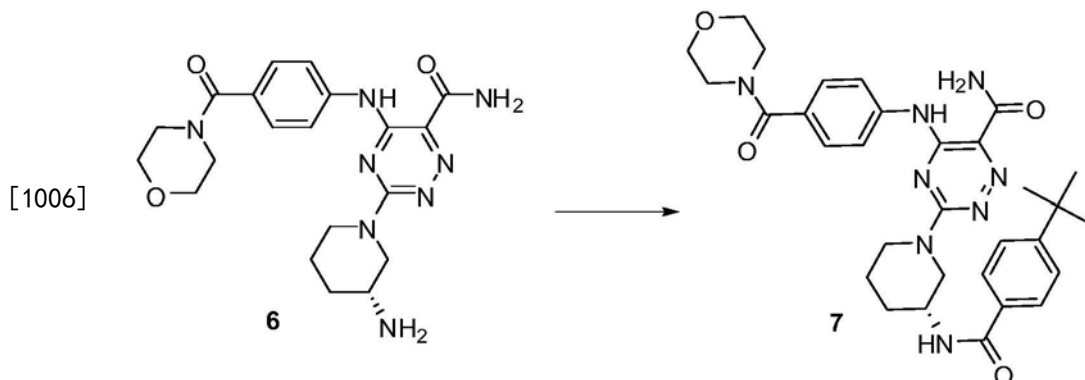
[1002] 向2 (200mg, 0.62mmol) 在NMP (10mL) 中的溶液添加mCPBA (77%强度 (strength), 420mg, 1.86mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1小时。向混合物添加DIEA (0.52mL, 3.00mmol) 和 (R)-(3-BOC-氨基)哌啶 (3) (240mg, 1.20mmol)。将混合物在90°C下搅拌持续90分钟。将混合物冷却,用200mL EtOAc稀释,用1N NaOH和盐水洗涤,干燥并且在真空中浓缩。使残余物经受用在DCM中的0%至30%EtOAc的快速柱色谱法以便以定量的收率产生 (R)-4-(3-(3-(叔丁氧基羰基氨基)哌啶-1-基)-6-氨基甲酰基-1,2,4-三嗪-5-基氨基)苯甲酸甲酯 (4)。

[1003] 在室温下向4在MeOH (10mL)、水 (10mL) 和THF (40mL) 中的溶液添加LiOH水合物 (126mg, 3.0mmol)。将混合物搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩,用HCl酸化(直到pH~2),并且用EtOAc (x3) 萃取。将有机萃取物合并,干燥并且在真空中浓缩至干以便以定量的收率产生 (R)-4-(3-(3-(叔丁氧基羰基氨基)哌啶-1-基)-6-氨基甲酰基-1,2,4-三嗪-5-基氨基)苯甲酸 (5)。

[1004] 使化合物5 (90mg, 0.20mmol) 与吗啉 (53μL, 0.60mmol) 在DMF (5mL) 中混合。向混合物添加DIEA (105μL, 0.60mmol) 和PyBOP (312mg, 0.60mmol)。将混合物搅拌持续5分钟,用100mL EtOAc稀释,用盐水x2洗涤,干燥并且在真空中浓缩。使残余物经受用在己烷中的50%至100%EtOAc的快速柱色谱法以便以定量的收率分离 (R)-1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯。将 (R)-1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯

用DCM(10mL)和TFA(3mL)在室温下处理持续1小时。将混合物在真空中浓缩至干。使残余物经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-3-(3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(6)。对于 $C_{20}H_{26}N_8O_3$ MS实测为(M+H)⁺427.1, (M-H)⁻425.2。UV: $\lambda=270$ nm。

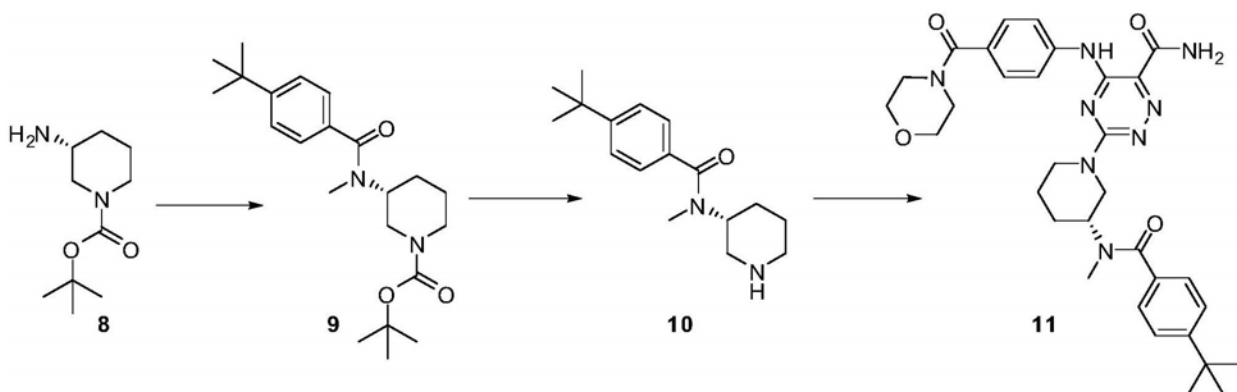
[1005] 实施例2: (R)-3-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(7)的合成



[1007] 向6HCl盐(46mg, 0.10mmol)在NMP(2mL)中的溶液添加DIEA(70 μ L, 0.40mmol)并且然后添加4-叔丁基苯甲酰氯(39mg, 0.20mmol)。将混合物在室温下搅拌持续45分钟,用TFA(0.1mL)猝灭,用水(2mL)稀释,并且经受反相制备型HPLC以提供作为HCl盐的(R)-3-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(7)(27mg)。对于 $C_{31}H_{38}N_8O_4$ MS实测为(M+H)⁺587.2, (M-H)⁻585.4。UV: $\lambda=273$ nm。

[1008] 实施例3: (R)-3-(3-(4-叔丁基-N-甲基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(11)的合成

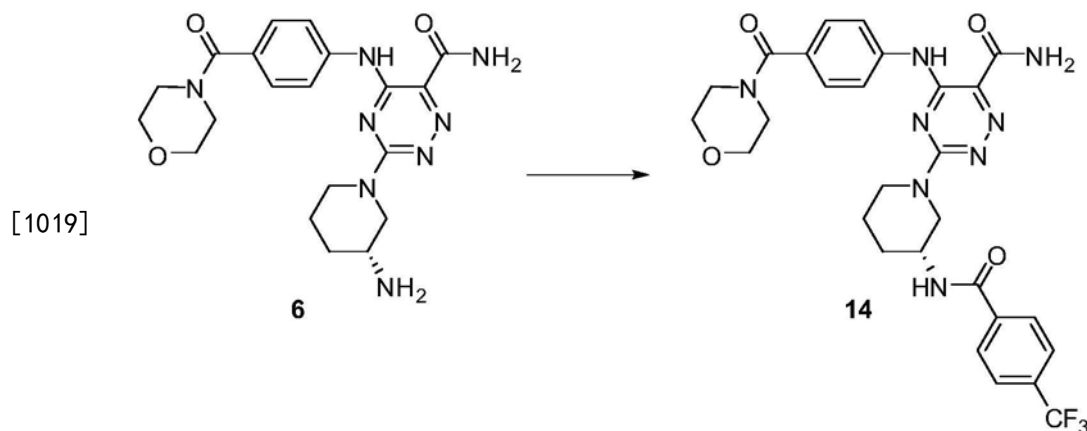
[1009]



[1010] 向(R)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(8)(6.27g, 33.5mmol)在DCM(100mL)中的溶液添加DIEA(8.75mL, 50.3mmol)并且然后以逐滴的方式添加4-叔丁基苯甲酰氯(8.0mL, 43.6mmol)。将混合物在室温下搅拌持续3小时,用DCM稀释,用1N NaOH洗涤,干燥,并且浓缩。使残余物经受用在DCM中的0%至10%EtOAc的快速柱色谱法以给出(R)-3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(11.0g, 91%)。向(R)-3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(850mg, 2.36mmol)在DMF(10mL)中的溶液添加NaH(60%, 在矿物油中, 190mg, 4.72mmol)。将混合物在室温下搅拌持续10分钟并且然后添加碘甲烷(0.44mL, 7.08mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1小时,并且用150mL EtOAc稀释。混合物用水x2洗涤,干燥,并

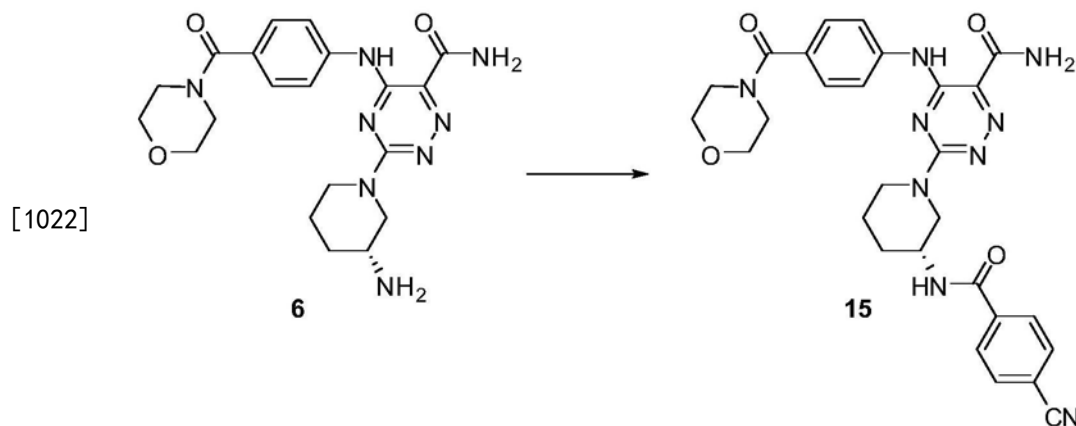
啉-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(13)。对于 $C_{27}H_{30}N_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+531.1$, $(M-H)^-529.3$ 。UV: $\lambda=274\text{nm}$ 。

[1018] 实施例6: (R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(14)的合成



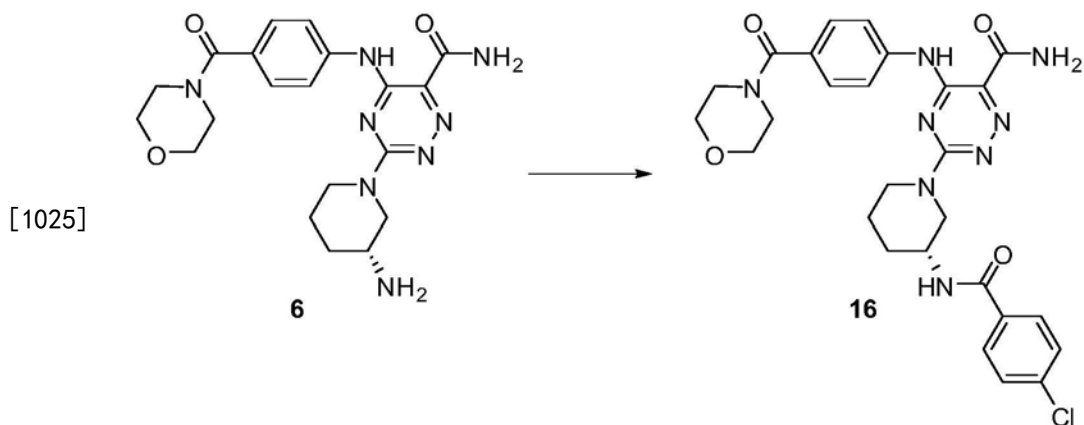
[1020] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用3-三氟甲基苯甲酰氯制备(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(14)。对于 $C_{28}H_{29}F_3N_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+599.1$, $(M-H)^-597.2$ 。UV: $\lambda=275\text{nm}$ 。

[1021] 实施例7: (R)-3-(3-(4-氰基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(15)的合成



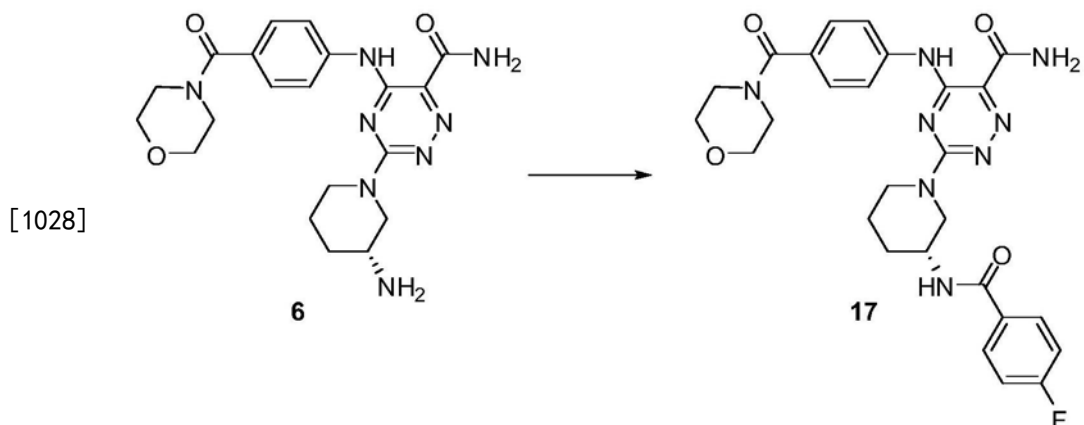
[1023] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用4-氰基苯甲酰氯制备(R)-3-(3-(4-氰基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(15)。对于 $C_{28}H_{29}N_9O_4$ MS实测为 $(M+H)^+556.2$, $(M-H)^-554.3$ 。UV: $\lambda=272\text{nm}$ 。

[1024] 实施例8: (R)-3-(3-(4-氯苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(16)的合成



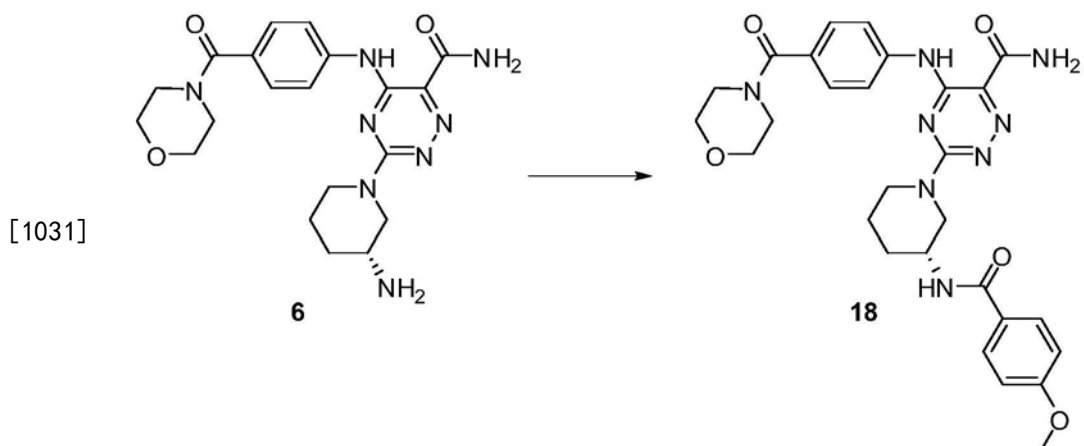
[1026] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用4-氯苯甲酰氯制备(R)-3-(3-(4-氯苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(16)。对于 $C_{27}H_{29}ClN_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+565.1$ (氯代模式), $(M-H)^-563.2$ (氯代模式)。UV: $\lambda=272nm$ 。

[1027] 实施例9:(R)-3-(3-(4-氟苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(17)的合成



[1029] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用4-氟苯甲酰氯制备(R)-3-(3-(4-氟苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(17)。对于 $C_{27}H_{29}FN_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+549.2$, $(M-H)^-547.3$ 。UV: $\lambda=274nm$ 。

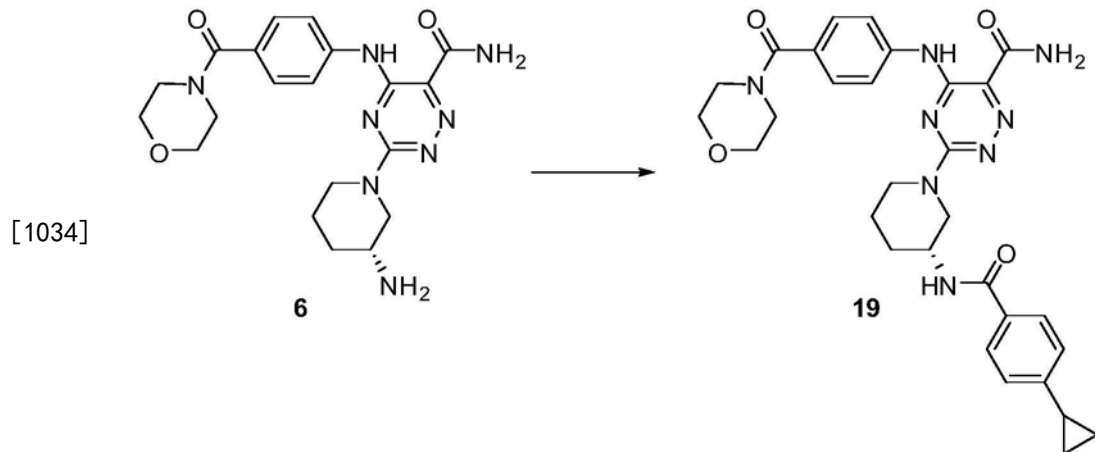
[1030] 实施例10:(R)-3-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(18)的合成



[1032] 向6(65mg,0.14mmol)在DMF(3mL)中的溶液添加对茴香酸(43mg,0.28mmol)、DIEA

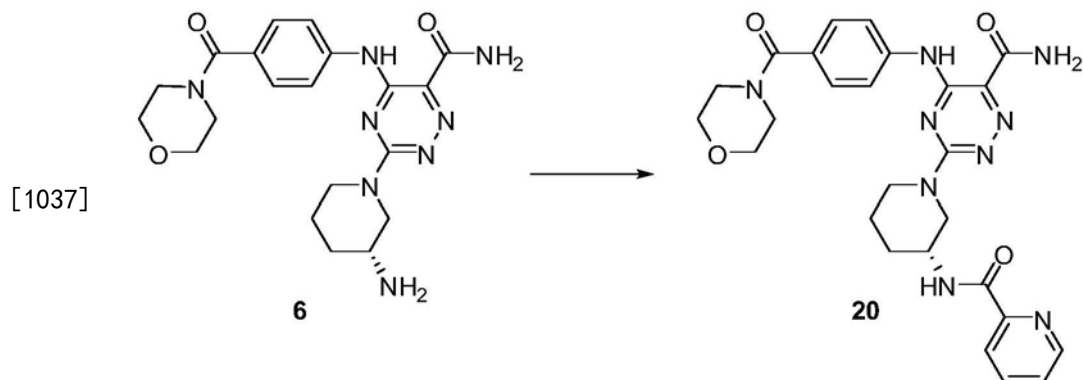
(200 μ L, 1.12mmol) 并且然后添加PyBOP (150mg, 0.28mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1小时, 用TFA (0.3mL) 酸化, 用水 (2mL) 稀释, 并且经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物 (18) (55mg)。对于C₂₈H₃₂N₈O₅MS实测为 (M+H)⁺561.2, (M-H)⁻559.3。UV: λ =261nm。

[1033] 实施例11: (R)-3-(3-(4-环丙基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (19) 的合成



[1035] 以与在实施例10中描述的类似的方式, 使用4-环丙基苯甲酸制备 (R)-3-(3-(4-环丙基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (19)。对于C₃₀H₃₄N₈O₄MS实测为 (M+H)⁺571.2, (M-H)⁻569.3。UV: λ =260nm。

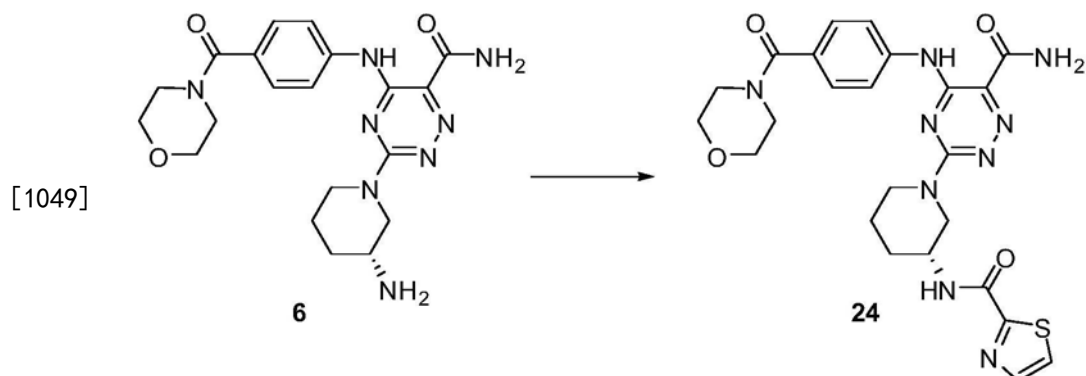
[1036] 实施例12: (R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(皮考啉酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (20) 的合成



[1038] 以与在实施例10中描述的类似的方式, 使用皮考啉酸制备 (R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(皮考啉酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (20)。对C₂₆H₂₉N₉O₄MS实测为 (M+H)⁺532.2, (M-H)⁻530.3。UV: λ =269nm。

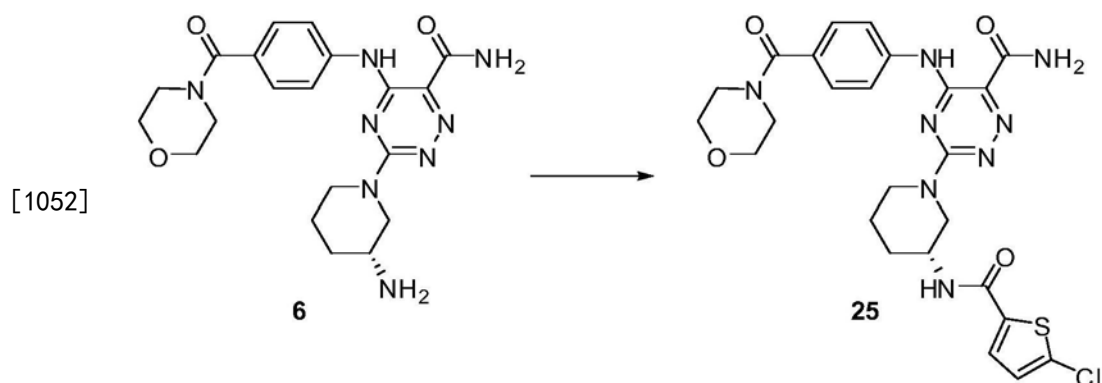
[1039] 实施例13: (R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(烟酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (21) 的合成

[1048] 实施例16: (R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)噻唑-2-甲酰胺 (24) 的合成



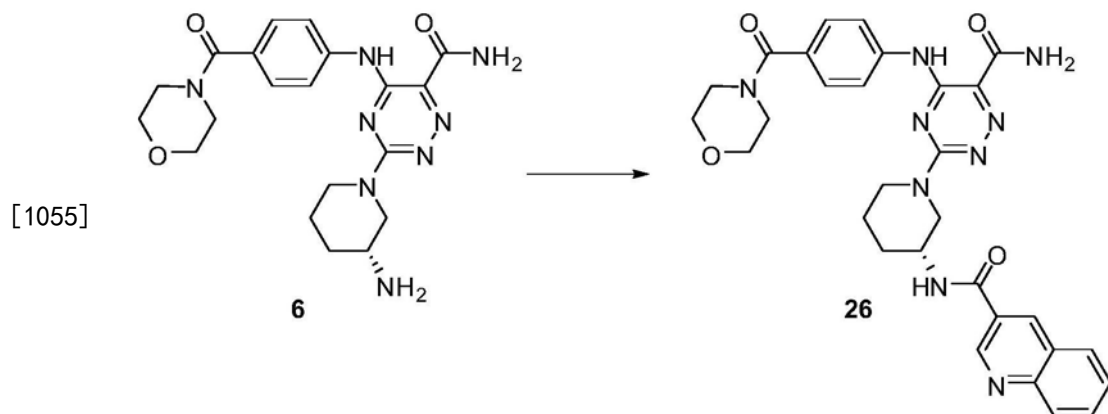
[1050] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用噻唑-2-甲酸制备 (R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)噻唑-2-甲酰胺 (24)。对 $C_{24}H_{27}N_9O_4S$ MS实测为 $(M+H)^+538.2$, $(M-H)^-536.2$ 。UV: $\lambda=275\text{nm}$ 。

[1051] 实施例17: (R)-3-(3-(5-氯噻吩-2-甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (25) 的合成



[1053] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用5-氯噻吩-2-甲酸制备 (R)-3-(3-(5-氯噻吩-2-甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (25)。对 $C_{25}H_{27}ClN_8O_4S$ MS实测为 $(M+H)^+570.1$, $(M-H)^-569.2$ 。UV: $\lambda=278\text{nm}$ 。

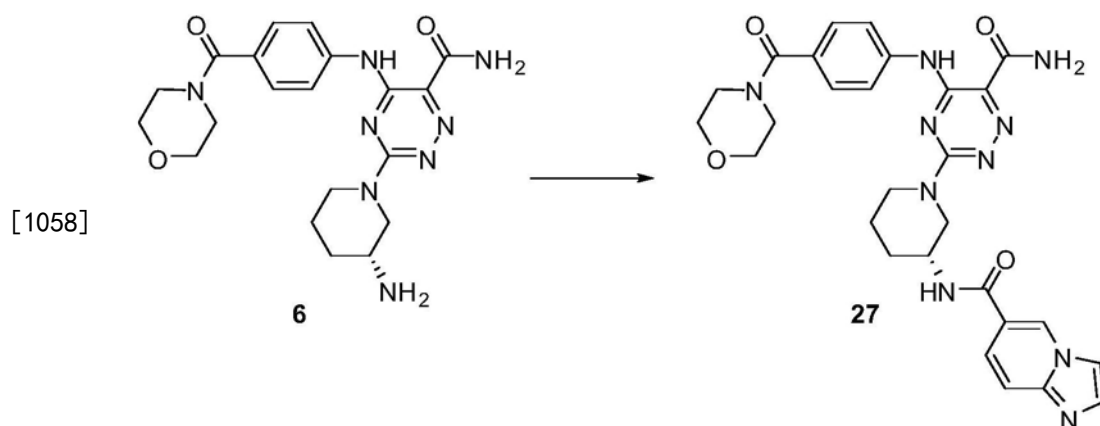
[1054] 实施例18: (R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)喹啉-3-甲酰胺 (26) 的合成



[1056] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用喹啉-3-甲酸制备 (R)-N-(1-(6-氨基

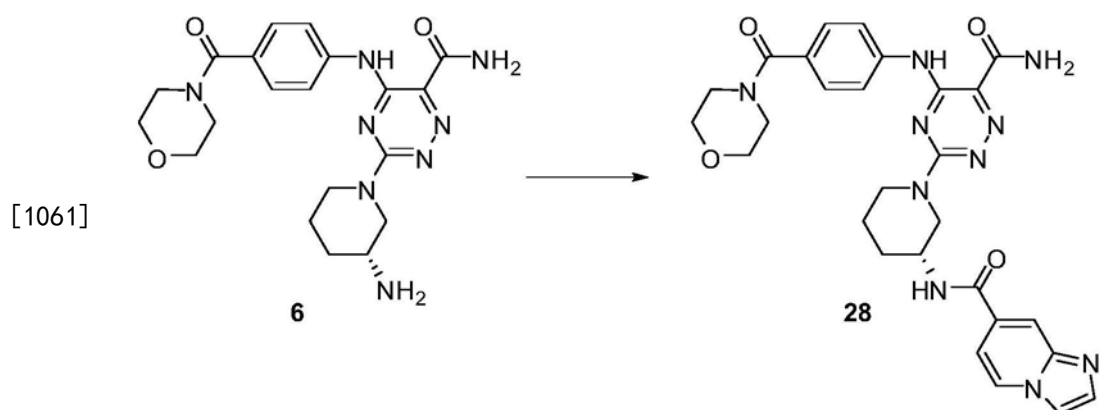
甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)喹啉-3-甲酰胺 (26)。对 $C_{30}H_{31}N_9O_4$ MS实测为 $(M+H)^+582.2$, $(M-H)^-580.3$ 。UV: $\lambda=277\text{nm}$ 。

[1057] 实施例19: (R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺 (27) 的合成



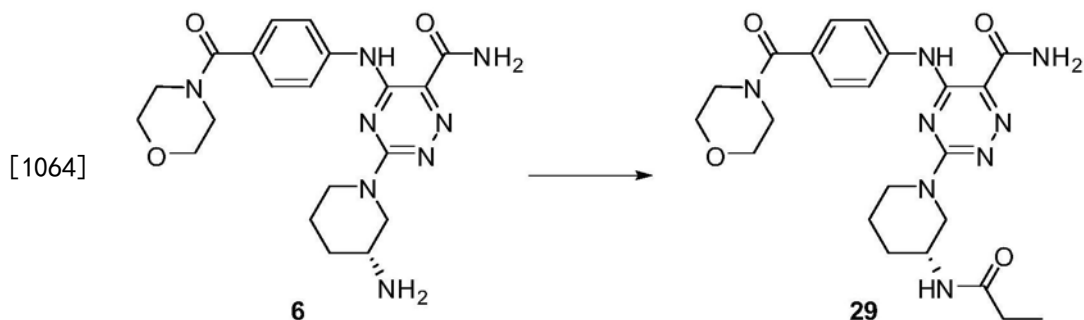
[1059] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸制备(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺 (27)。对 $C_{28}H_{30}N_{10}O_4$ MS实测为 $(M+H)^+571.2$, $(M-H)^-569.3$ 。UV: $\lambda=276\text{nm}$ 。

[1060] 实施例20: (R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺 (28) 的合成



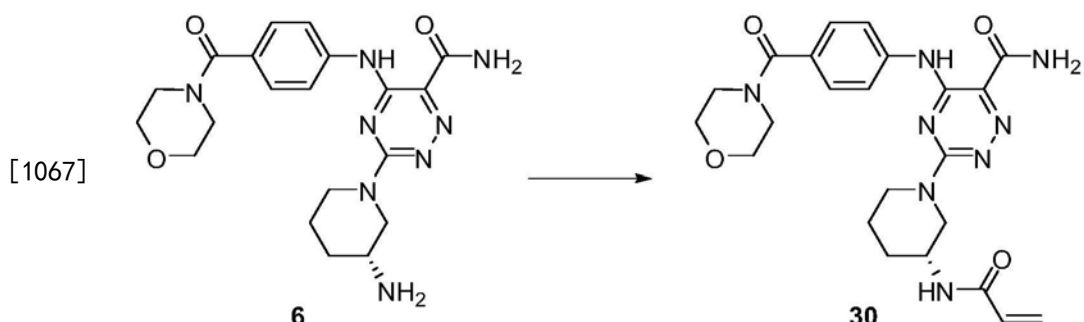
[1062] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸制备(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酰胺 (28)。对 $C_{28}H_{30}N_{10}O_4$ MS实测为 $(M+H)^+571.2$, $(M-H)^-569.3$ 。UV: $\lambda=281\text{nm}$ 。

[1063] 实施例21: (R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-丙酰氨基哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (29) 的合成



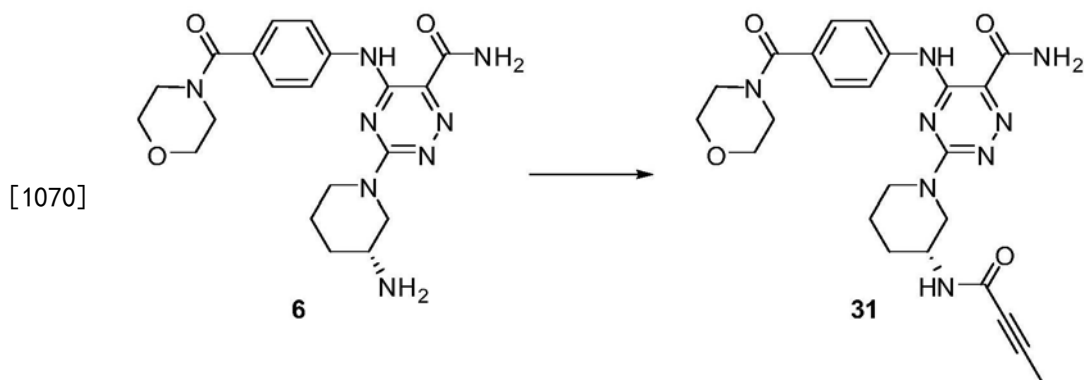
[1065] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用丙酰氯制备(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(丙酰氨基哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(29)。对于 $C_{23}H_{30}N_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+$ 483.1, $(M-H)^-$ 481.2。UV: $\lambda=275$ nm。

[1066] 实施例22:(R)-3-(3-丙烯酰氨基哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(30)的合成



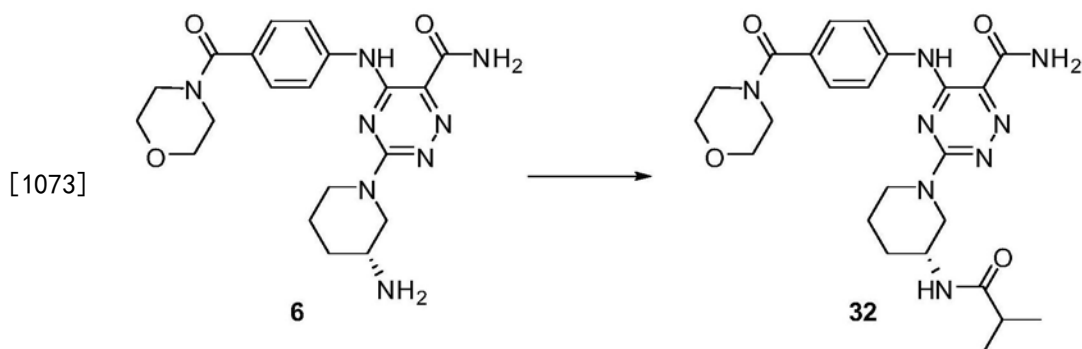
[1068] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用丙烯酰氯制备(R)-3-(3-丙烯酰氨基哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(30)。对于 $C_{23}H_{28}N_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+$ 481.1, $(M-H)^-$ 479.3。UV: $\lambda=274$ nm。

[1069] 实施例23:(R)-3-(3-丁-2-炔酰氨基哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(31)的合成



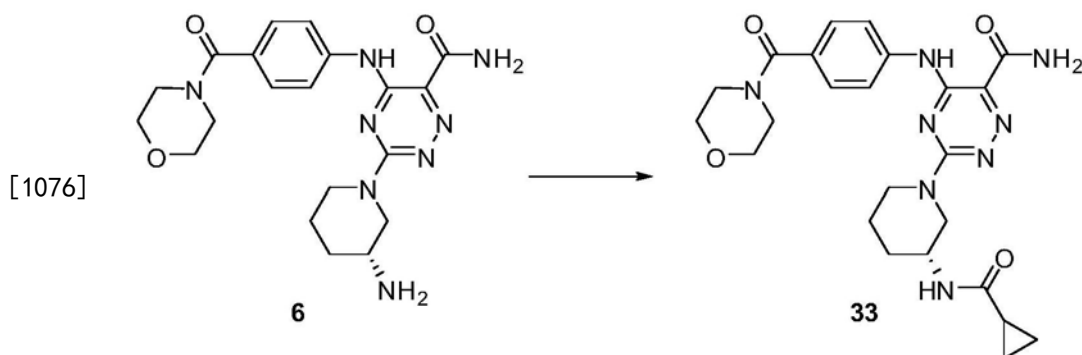
[1071] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用丁-2-炔酸制备(R)-3-(3-丁-2-炔酰氨基哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(31)。对 $C_{24}H_{28}N_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+$ 493.1, $(M-H)^-$ 491.2。UV: $\lambda=274$ nm。

[1072] 实施例24:(R)-3-(3-异丁酰氨基哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(32)的合成



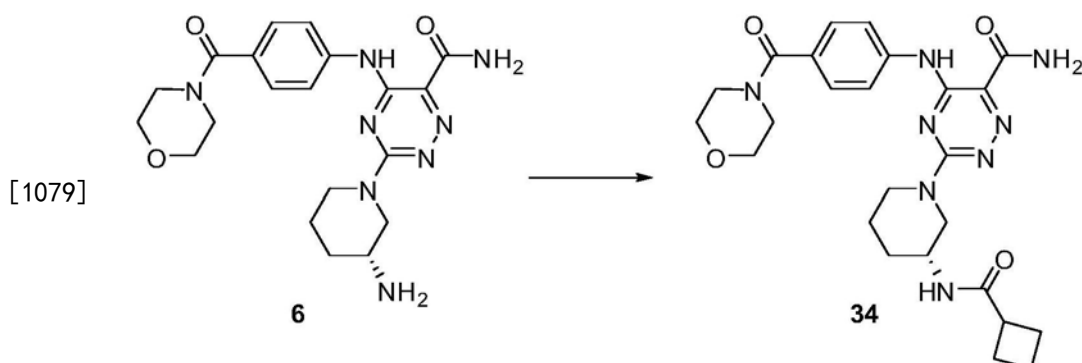
[1074] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用异丁酰氯制备(R)-3-(3-(3-异丁酰氨基吡啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(32)。对于 $C_{24}H_{32}N_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+$ 497.2, $(M-H)^-$ 495.3。UV: $\lambda=275$ nm。

[1075] 实施例25:(R)-3-(3-(环丙烷甲酰氨基)吡啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(33)的合成



[1077] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用环丙烷羰基氯制备(R)-3-(3-(环丙烷甲酰氨基)吡啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(33)。对于 $C_{24}H_{30}N_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+$ 495.1, $(M-H)^-$ 493.3。UV: $\lambda=275$ nm。

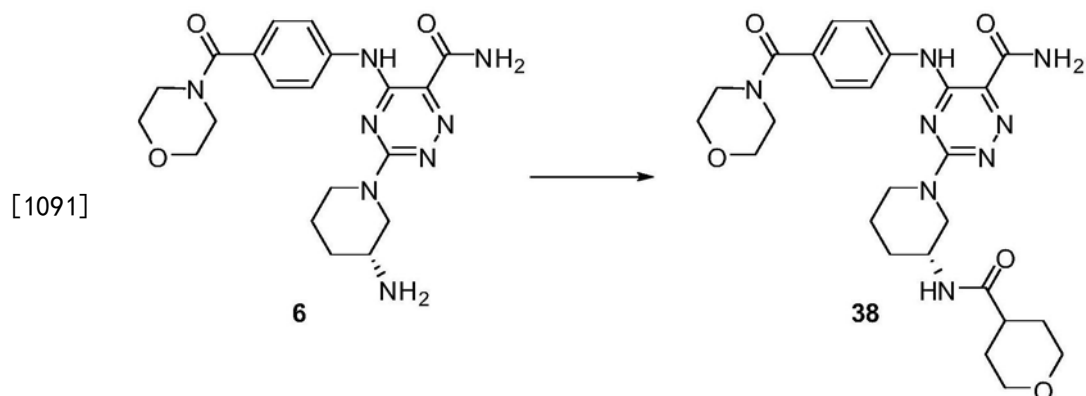
[1078] 实施例26:(R)-3-(3-(环丁烷甲酰氨基)吡啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(34)的合成



[1080] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用环丁烷甲酸制备(R)-3-(3-(环丁烷甲酰氨基)吡啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(34)。对于 $C_{25}H_{32}N_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+$ 509.1, $(M-H)^-$ 507.3。UV: $\lambda=276$ nm。

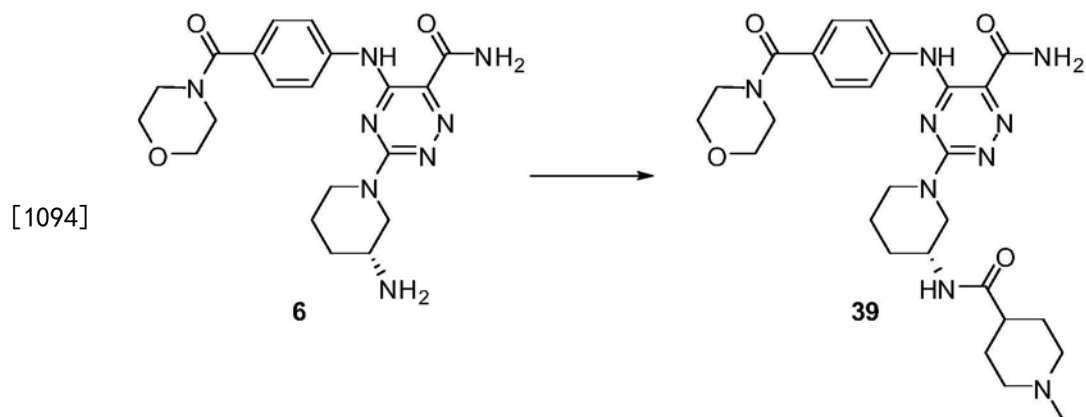
[1081] 实施例27:(R)-3-(3-(2-氰基乙酰氨基)吡啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(35)的合成

[1090] 实施例30: (R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(四氢-2H-吡喃-4-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (38) 的合成



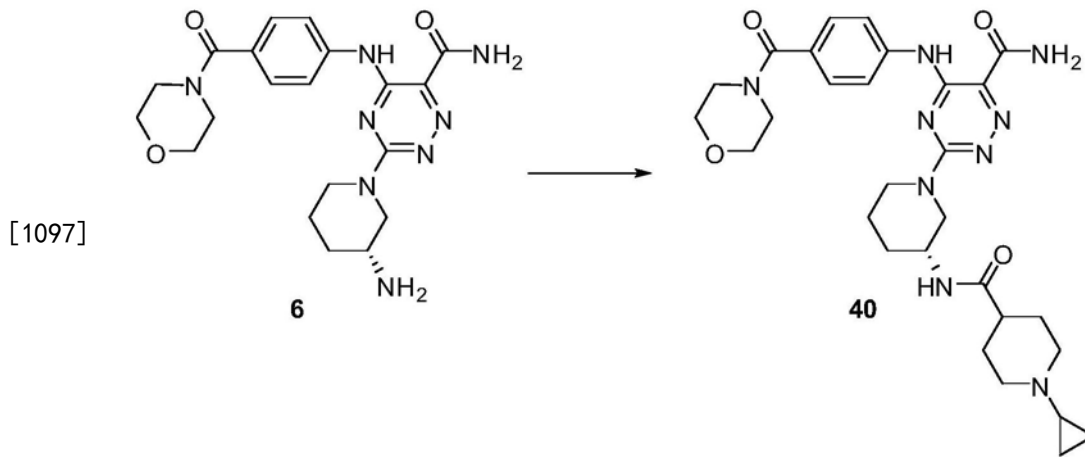
[1092] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用四氢-2H-吡喃-4-甲酸制备 (R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(四氢-2H-吡喃-4-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (38)。对于 $C_{26}H_{34}N_8O_5$ MS实测为 $(M+H)^+539.2$, $(M-H)^-537.3$ 。UV: $\lambda=275\text{nm}$ 。

[1093] 实施例31: (R)-3-(3-(1-甲基哌啶-4-甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (39) 的合成



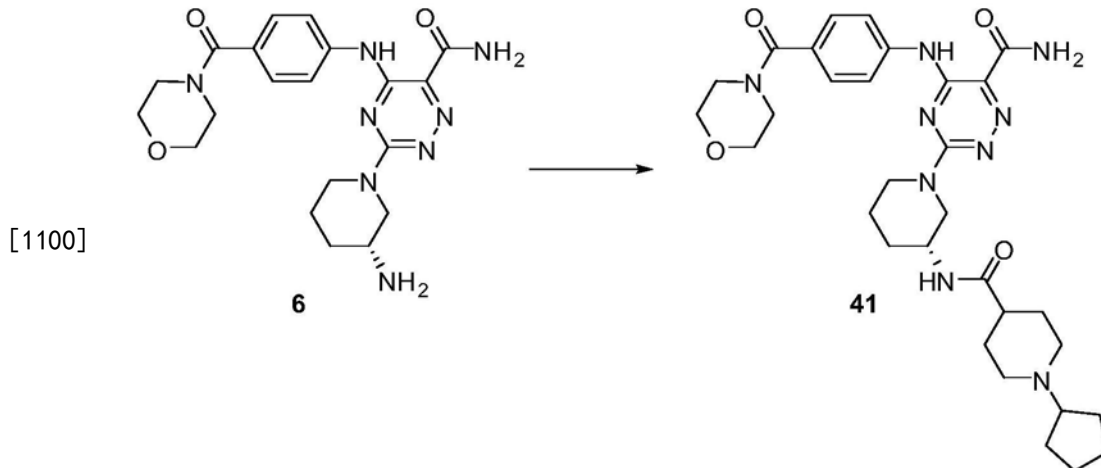
[1095] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用1-甲基哌啶-4-甲酸制备 (R)-3-(3-(1-甲基哌啶-4-甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (39)。对于 $C_{27}H_{37}N_9O_4$ MS实测为 $(M+H)^+552.2$, $(M-H)^-550.3$ 。UV: $\lambda=276\text{nm}$ 。

[1096] 实施例32: (R)-3-(3-(1-环丙基哌啶-4-甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (40) 的合成



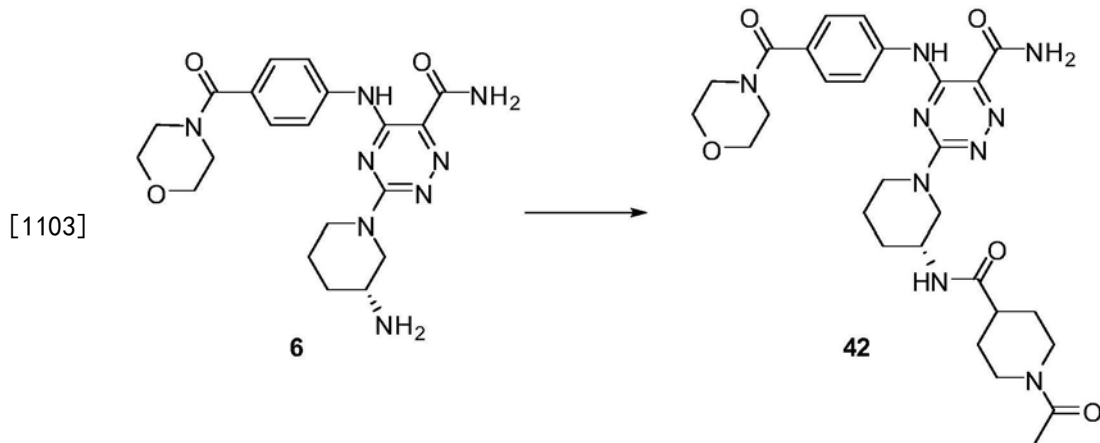
[1098] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用1-环丙基哌啶-4-甲酸制备(R)-3-(3-(1-环丙基哌啶-4-甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(40)。对于 $C_{29}H_{39}N_9O_4$ MS实测为 $(M+H)^+578.2$, $(M-H)^-576.3$ 。UV: $\lambda=276\text{nm}$ 。

[1099] 实施例33: (R)-3-(3-(1-环戊基哌啶-4-甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(41)的合成



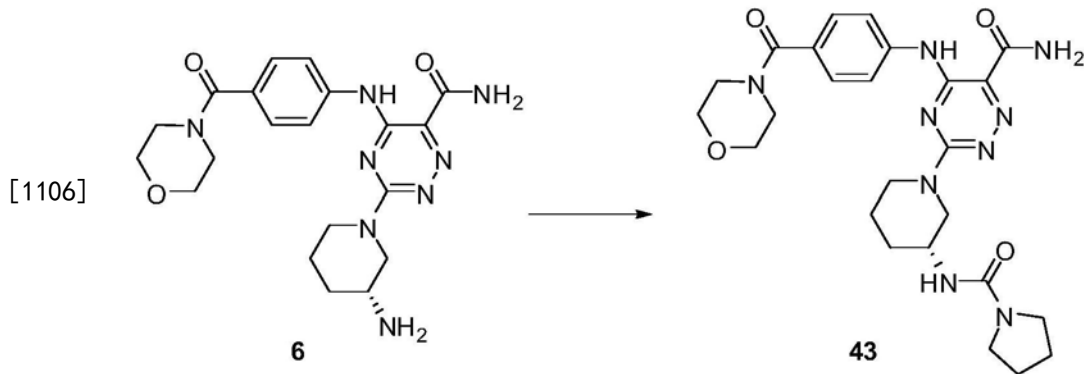
[1101] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用1-环戊基哌啶-4-甲酸制备(R)-3-(3-(1-环戊基哌啶-4-甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(41)。对于 $C_{31}H_{43}N_9O_4$ MS实测为 $(M+H)^+606.3$, $(M-H)^-604.4$ 。UV: $\lambda=276\text{nm}$ 。

[1102] 实施例34: (R)-3-(3-(1-乙酰基哌啶-4-甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(42)的合成



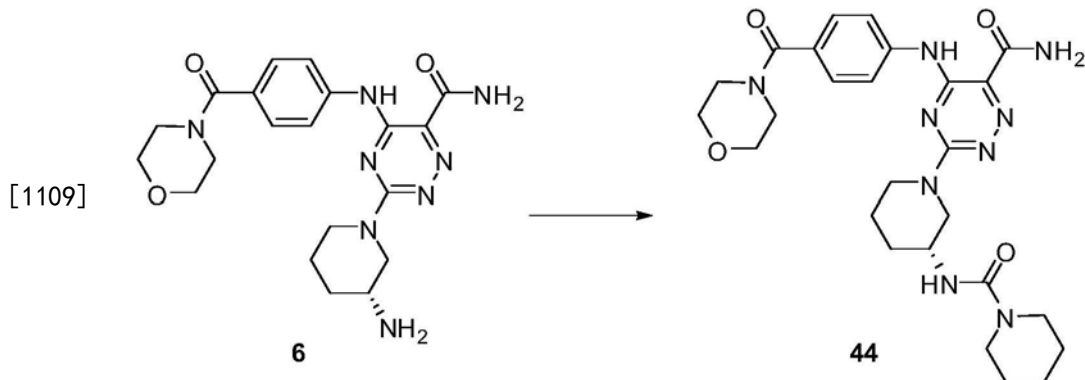
[1104] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用1-乙酰基哌啶-4-甲酸制备(R)-3-(3-(1-乙酰基哌啶-4-甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(42)。对于 $C_{28}H_{37}N_9O_5$ MS实测为 $(M+H)^+$ 580.2, $(M-H)^-$ 578.3。UV: $\lambda=275$ nm。

[1105] 实施例35:(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(吡咯烷-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(43)的合成



[1107] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用1-吡咯烷羰基氯制备(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(吡咯烷-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(43)。对于 $C_{25}H_{33}N_9O_4$ MS实测为 $(M+H)^+$ 524.2, $(M-H)^-$ 522.3。UV: $\lambda=275$ nm。

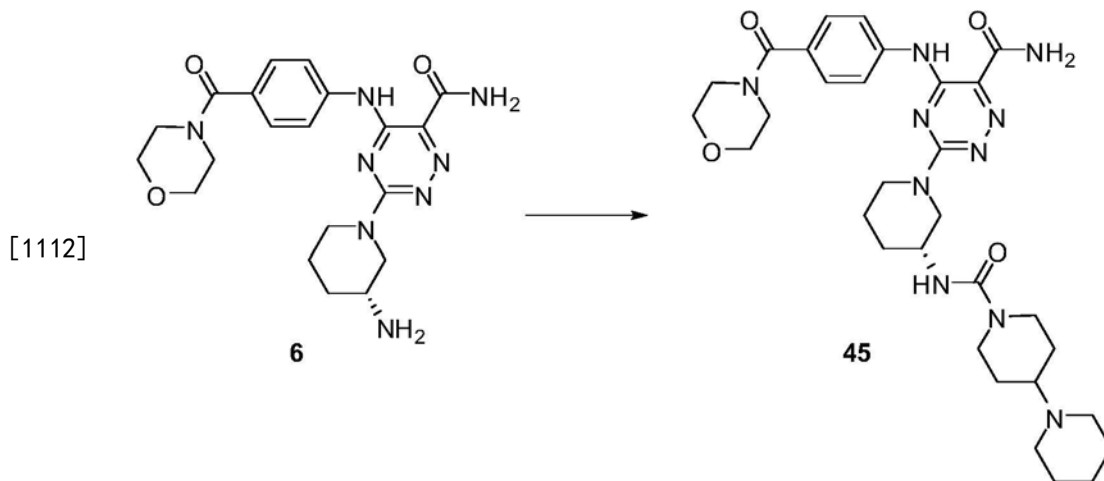
[1108] 实施例36:(R)-3-(3-(1-乙酰基哌啶-4-甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(44)的合成



[1110] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用1-哌啶羰基氯制备(R)-3-(3-(1-乙酰基哌啶-4-甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺

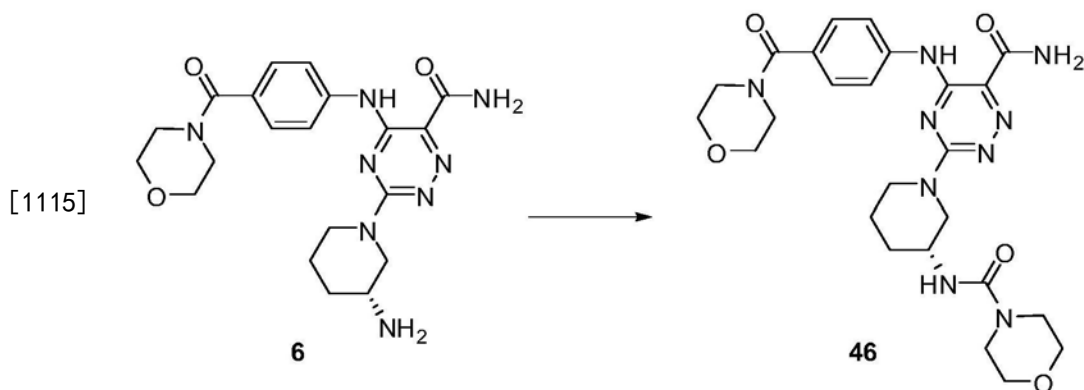
(44)。对于 $C_{26}H_{35}N_9O_4MS$ 实测为 $(M+H)^+538.2$, $(M-H)^-536.3$ 。UV: $\lambda=276nm$ 。

[1111] 实施例37: (R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)1,4'-联哌啶-1'-甲酰胺(45)的合成



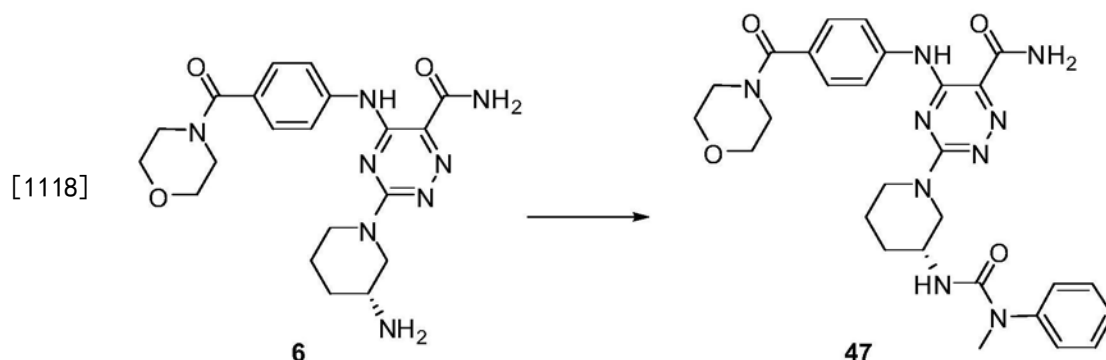
[1113] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用4-哌啶基哌啶-1-羰基氯制备(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)1,4'-联哌啶-1'-甲酰胺(45)。对于 $C_{31}H_{44}N_{10}O_4MS$ 实测为 $(M+H)^+621.2$, $(M-H)^-619.4$ 。UV: $\lambda=277nm$ 。

[1114] 实施例38: (R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)吗啉-4-甲酰胺(46)的合成



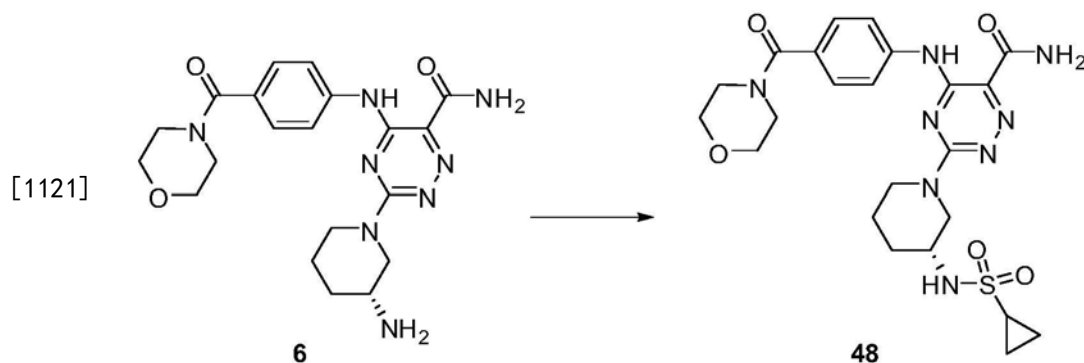
[1116] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用吗啉-4-羰基氯制备(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)吗啉-4-甲酰胺(46)。对于 $C_{25}H_{33}N_9O_5MS$ 实测为 $(M+H)^+540.2$, $(M-H)^-538.3$ 。UV: $\lambda=275nm$ 。

[1117] 实施例39: (R)-3-(3-(3-甲基-3-苯基脲基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(47)的合成



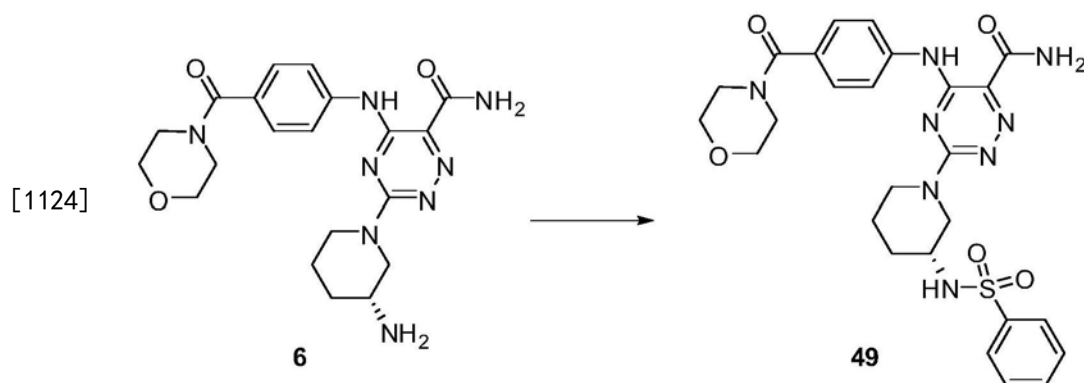
[1119] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用N-甲基-N-苯基氨基甲酰氯制备(R)-3-(3-(3-甲基-3-苯基脲基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(47)。对于 $C_{28}H_{33}N_9O_4$ MS实测为 $(M+H)^+560.2$, $(M-H)^-558.3$ 。UV: $\lambda=279\text{nm}$ 。

[1120] 实施例40:(R)-3-(3-(环丙烷磺酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(48)的合成



[1122] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用环丙烷磺酰氯制备(R)-3-(3-(环丙烷磺酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(48)。对于 $C_{23}H_{30}N_8O_5S$ MS实测为 $(M+H)^+519.1$, $(M-H)^-517.2$ 。UV: $\lambda=275\text{nm}$ 。

[1123] 实施例41:(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(苯基磺酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(49)的合成

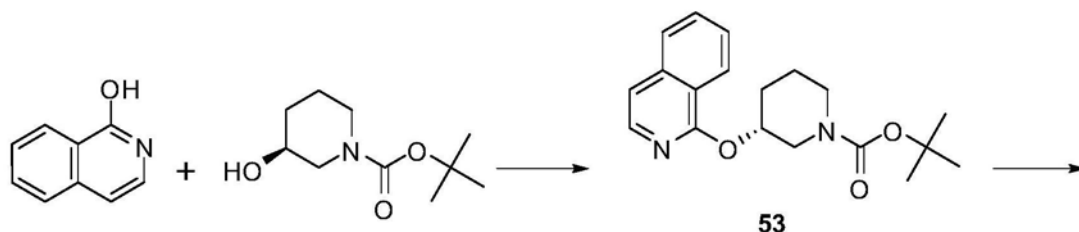


[1125] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用苯磺酰氯制备(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(苯基磺酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(49)。对于 $C_{26}H_{30}N_8O_5S$ MS实测为 $(M+H)^+567.1$, $(M-H)^-565.2$ 。UV: $\lambda=273\text{nm}$ 。

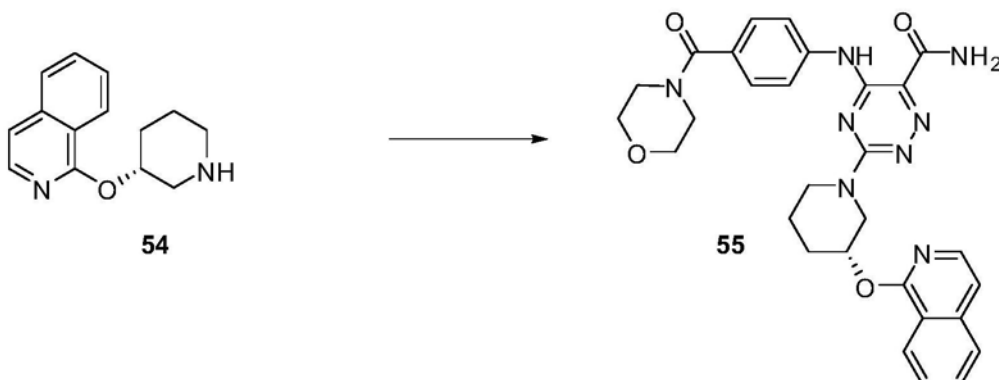
[1126] 实施例42:(R)-3-(3-(异丙基氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(50)的合成

酰胺HCl盐(6)(90mg,0.19mmol)在NMP(3mL)中的溶液添加DIEA(0.27mL,1.52mmol)并且然后添加4-溴丁酰氯(108mg,0.58mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1小时并且然后在60℃下持续1小时。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用水洗涤并且在真空中浓缩以提供粗制的(R)-3-(3-(4-氯丁酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺。向(R)-3-(3-(4-氯丁酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺在DMF(3mL)中的溶液添加NaH(60%,在矿物油中,30mg,0.75mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1小时。将混合物用水稀释,用TFA酸化,并且经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物(52)(31mg)。对于C₂₄H₃₀N₈O₄MS实测为(M+H)⁺495.1,(M-H)⁻493.2。UV:λ=275nm。

[1135] 实施例45:(R)-3-(3-(异喹啉-1-基氧基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(55)的合成



[1136]



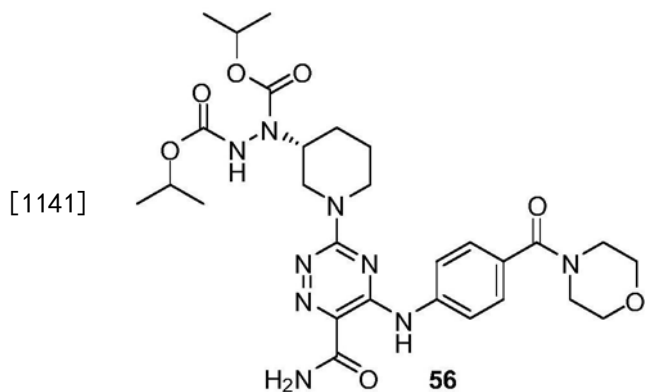
[1137] 将1-羟基异喹啉(1.00g,6.9mmol)、(S)-1-BOC-3-羟基哌啶(4.17g,20.7mmol)、Ph₃P(7.23g,27.6mmol)在THF(40mL)中的混合物在室温下搅拌成澄清的溶液。逐滴地添加DIAD(5.43mL,27.6mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1小时并且然后在50℃下过夜。将混合物用EtOAc稀释,用水x3洗涤,干燥并且在真空中浓缩。使残余物经受用在DCM中的0%至15%EtOAc的快速柱色谱法以提供(R)-3-(异喹啉-1-基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(53)。

[1138] 将化合物53用在二氧六环(40mL)中的4N HCl在室温下处理持续3小时。将混合物在真空中浓缩以给出粘性油,将所述粘性油溶解在MeCN(200mL)中。向该溶液添加NaHCO₃粉末(2.0g)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物过滤并且将滤液浓缩。使残余物经受用在DCM中的0%-100%EtOAc以及然后在DCM中的0%-9%MeOH的快速柱色谱法以分离(R)-1-(哌啶-3-基氧基)异喹啉(54)。

[1139] 向3-(甲硫基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(75mg,0.20mmol)在NMP(4mL)中的溶液添加mCPBA(77%强度,140mg,0.60mmol)。将混合物在室温下搅拌持续30分钟以产生对应的砜和亚砜的混合物。然后,向混合物添加DIEA(0.28mL,

1.60mmol) 和化合物54 (100mg, 0.40mmol)。将混合物在90℃下加热持续90分钟。将混合物冷却, 用EtOAc (100mL) 稀释, 用1N NaOH和盐水洗涤, 干燥并且在真空中浓缩。使残余物经受用在DCM中的50%至100%EtOAc的快速柱色谱法并且进一步经受反相制备型HPLC以提供作为HCl盐的标题化合物 (55) (45mg)。对于C₂₉H₃₀N₈O₄MS实测为 (M+H)⁺555.2, (M-H)⁻553.3。UV: λ=275nm。

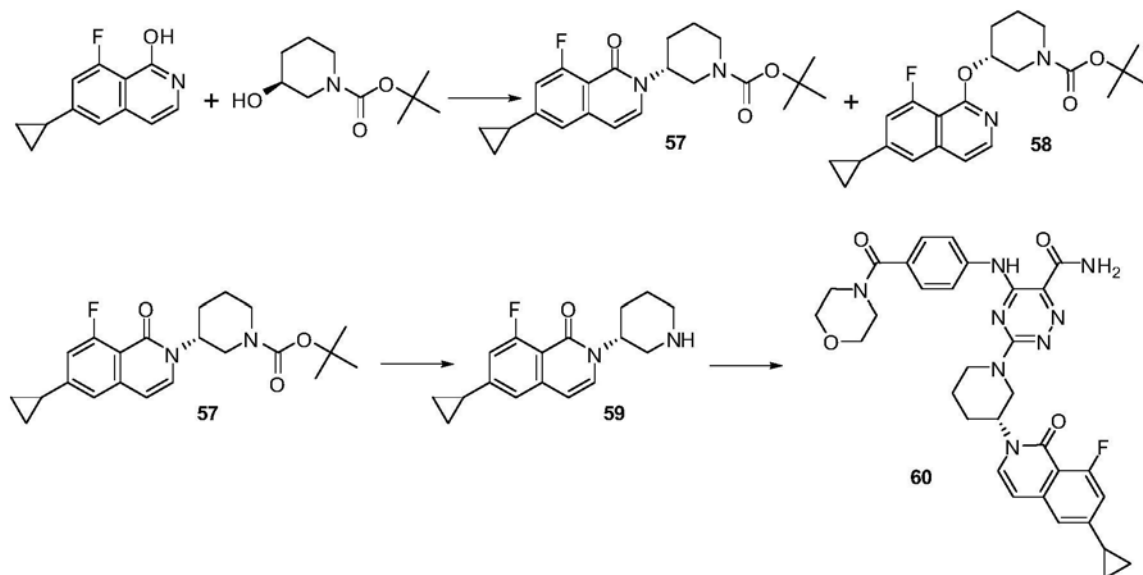
[1140] 实施例46: (R)-1-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)肼-1,2-二甲酸二异丙酯 (56) 的合成



[1142] 在合成制备作为HCl盐的(R)-3-(3-(异喹啉-1-基氧基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (55) 期间, 使用反相制备型HPLC分离作为来自最终步骤反应混合物的副产物的标题化合物 (56)。对于C₂₈H₃₉N₉O₇MS实测为 (M+H)⁺614.2, (M-H)⁻612.3。UV: λ=277nm。

[1143] 实施例47: (R)-3-(3-(6-环丙基-8-氟-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (60) 的合成

[1144]



[1145] 将6-环丙基-8-氟异喹啉-1-醇 (500mg, 2.46mmol)、(S)-1-BOC-3-羟基哌啶 (1.49g, 7.39mmol)、Ph₃P (2.58g, 9.84mmol) 在THF (20mL) 中的混合物在室温下搅拌成澄清的溶液。逐滴地添加DIAD (1.94mL, 9.84mmol)。将混合物在室温下搅拌持续48小时。将混合物用EtOAc稀释, 用水x3洗涤, 干燥并且在真空中浓缩。使残余物经受用在DCM中的0%至5%

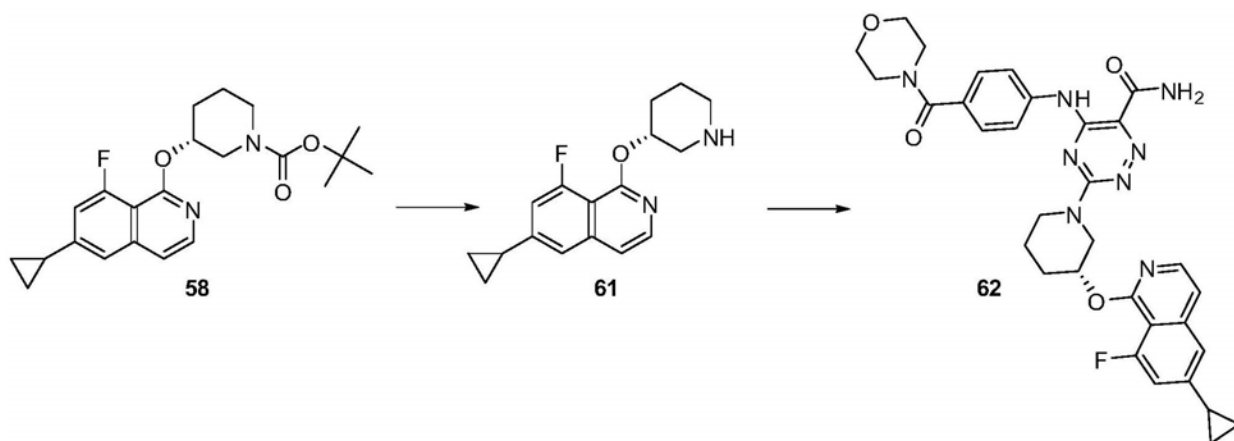
EtOAc的快速柱色谱法以提供作为次要产物的(R)-3-(6-环丙基-8-氟-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(57)和作为主要产物的(R)-3-(6-环丙基-8-氟异喹啉-1-基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(58)。

[1146] 将化合物57用在二氧六环(20mL)中的4N HCl在室温下处理持续1小时。将混合物在真空中浓缩并且将固体残余物用MTBE(40mL)在室温下研磨过夜。将固体过滤,用MTBE洗涤并且在真空中干燥以给出(R)-6-环丙基-8-氟-2-(哌啶-3-基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(59)(51mg)。

[1147] 以与在实施例3中描述的类似的方式,使用(R)-6-环丙基-8-氟-2-(哌啶-3-基)异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(59)制备(R)-3-(3-(6-环丙基-8-氟-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(60)。对于 $C_{32}H_{33}FN_8O_4MS$ 实测为 $(M+H)^+613.1$, $(M-H)^-611.3$ 。UV: $\lambda=246nm, 267nm, 274nm, 323nm, 328nm$ 。

[1148] 实施例48:(R)-3-(3-(6-环丙基-8-氟异喹啉-1-基氧基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(62)的合成

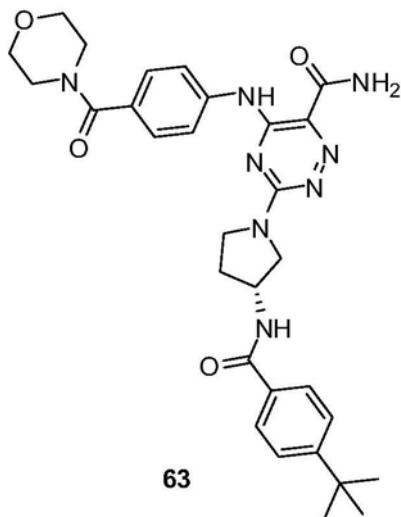
[1149]



[1150] 以与在实施例47中描述的类似的方式,使用(R)-3-(6-环丙基-8-氟异喹啉-1-基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(58)制备(R)-3-(3-(6-环丙基-8-氟异喹啉-1-基氧基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(62)。对于 $C_{32}H_{33}FN_8O_4MS$ 实测为 $(M+H)^+613.2$, $(M-H)^-611.3$ 。UV: $\lambda=282nm$ 。

[1151] 实施例49:(R)-3-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)吡咯烷-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(63)的合成

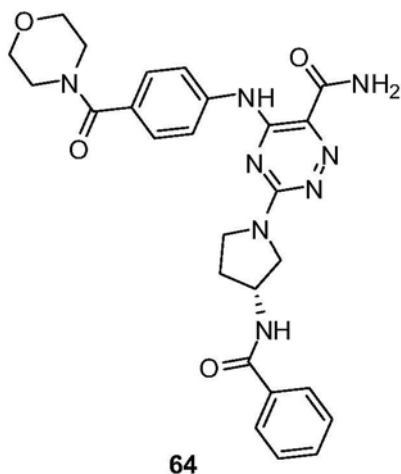
[1152]



[1153] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用(R)-3-BOC-氨基吡咯烷和4-叔丁基苯甲酰氯制备(R)-3-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)吡咯烷-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(63)。对于 $C_{30}H_{36}N_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+573.2$, $(M-H)^-571.4$ 。UV: $\lambda=244\text{nm}$ 。

[1154] 实施例50:(R)-3-(3-苯甲酰氨基吡咯烷-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(64)的合成

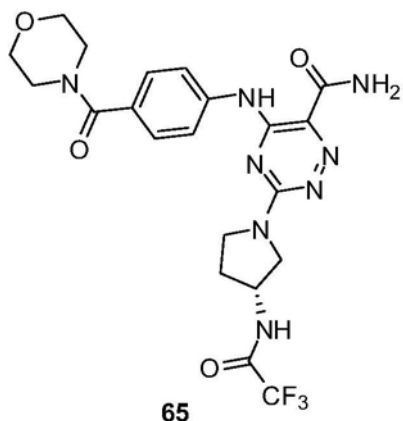
[1155]



[1156] 以与在实施例5中描述的类似的方式,使用(R)-3-BOC-氨基吡咯烷制备(R)-3-(3-苯甲酰氨基吡咯烷-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(64)。对于 $C_{26}H_{28}N_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+517.1$, $(M-H)^-515.2$ 。UV: $\lambda=238\text{nm}, 247\text{nm}, 268\text{nm}, 270\text{nm}$ 。

[1157] 实施例51:(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)吡咯烷-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(65)的合成

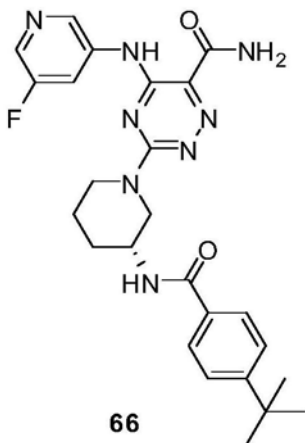
[1158]



[1159] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用(R)-3-BOC-氨基吡咯烷和三氟乙酰氯制备(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)吡咯烷-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(65)。对于 $C_{21}H_{23}F_3N_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+509.1$, $(M-H)^-507.2$ 。UV: $\lambda=239nm, 275nm$ 。

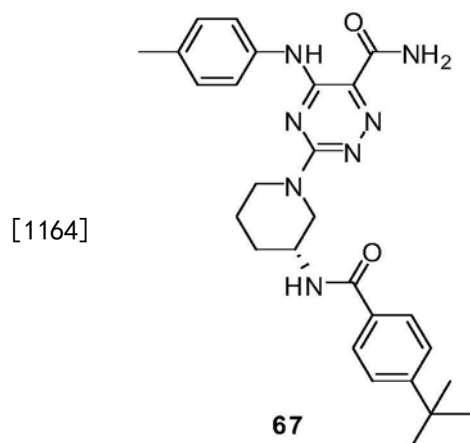
[1160] 实施例52:(R)-3-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(5-氟吡啶-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(66)的合成

[1161]



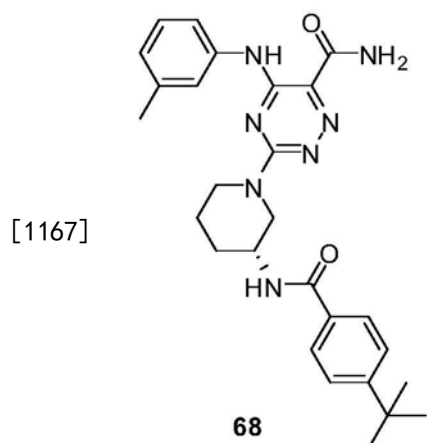
[1162] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用3-氨基-5氟吡啶和4-叔丁基苯甲酰氯制备(R)-3-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(5-氟吡啶-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(66)。对于 $C_{25}H_{29}FN_8O_2$ MS实测为 $(M+H)^+493.2$, $(M-H)^-491.3$ 。UV: $\lambda=259nm, 323nm, 343nm$ 。

[1163] 实施例53:(R)-3-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(对甲苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(67)的合成



[1165] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用对甲苯胺和4-叔丁基苯甲酰氯制备(R)-3-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(对甲苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(67)。对于 $C_{27}H_{33}N_7O_2$ MS实测为 $(M+H)^+$ 488.2, $(M-H)^-$ 486.3。UV: $\lambda=240\text{nm}, 248\text{nm}, 256\text{nm}, 322\text{nm}, 347\text{nm}$ 。

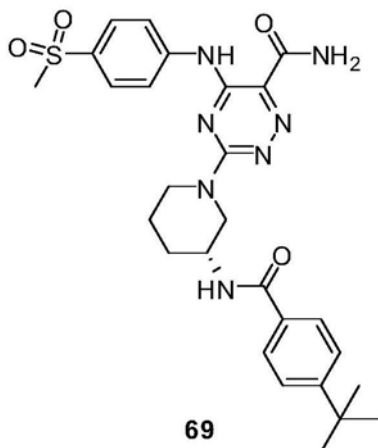
[1166] 实施例54:(R)-3-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(间甲苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(68)的合成



[1168] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用间甲苯胺和4-叔丁基苯甲酰氯制备(R)-3-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(间甲苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(68)。对于 $C_{27}H_{33}N_7O_2$ MS实测为 $(M+H)^+$ 488.2, $(M-H)^-$ 486.3。UV: $\lambda=258\text{nm}, 319\text{nm}, 347\text{nm}$ 。

[1169] 实施例55:(R)-3-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(69)的合成

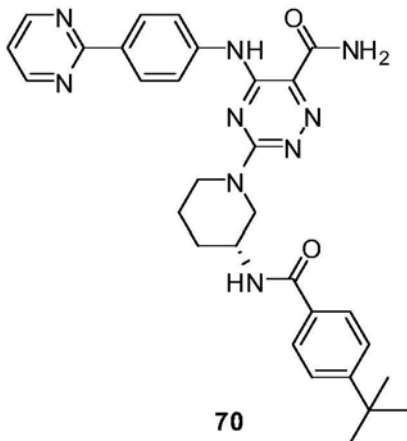
[1170]



[1171] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用4-甲基磺酰基苯胺和4-叔丁基苯甲酰氯制备(R)-3-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(69)。对于 $C_{27}H_{33}N_7O_4S$ MS实测为 $(M+H)^+552.2$, $(M-H)^-550.3$ 。UV: $\lambda=283nm$ 。

[1172] 实施例56:(R)-3-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(嘧啶-2-基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(70)的合成

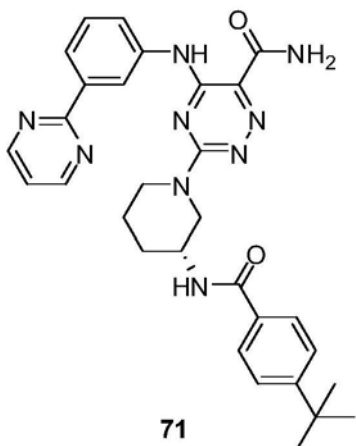
[1173]



[1174] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用4-(嘧啶-2-基)苯胺和4-叔丁基苯甲酰氯制备(R)-3-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(嘧啶-2-基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(70)。对于 $C_{30}H_{33}N_9O_2$ MS实测为 $(M+H)^+522.2$, $(M-H)^-550.3$ 。UV: $\lambda=260nm$, $313nm$ 。

[1175] 实施例57:(R)-3-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(3-(嘧啶-2-基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(71)的合成

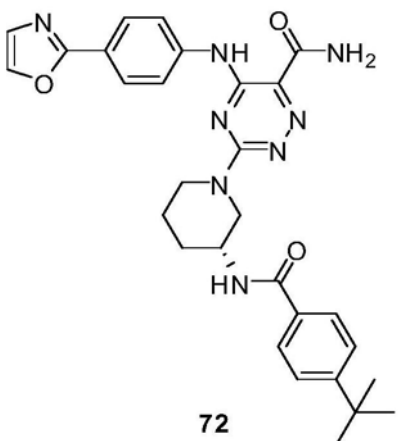
[1176]



[1177] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用3-(咪唑-2-基)苯胺和4-叔丁基苯甲酰氯制备(R)-3-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(3-(咪唑-2-基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(71)。对于 $C_{30}H_{33}N_9O_2$ MS实测为 $(M+H)^+522.2$, $(M-H)^-550.3$ 。UV: $\lambda=259\text{nm}$, 331nm , 334nm 。

[1178] 实施例58:(R)-3-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(噁唑-2-基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(72)的合成

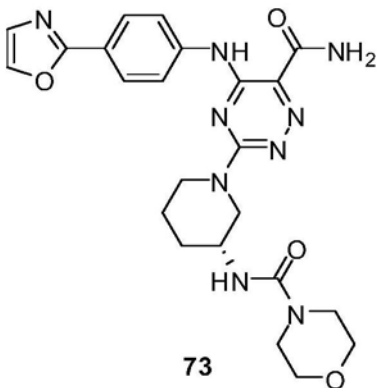
[1179]



[1180] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用4-(噁唑-2-基)苯胺和4-叔丁基苯甲酰氯制备(R)-3-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(噁唑-2-基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(72)。对于 $C_{29}H_{32}N_8O_3$ MS实测为 $(M+H)^+541.2$, $(M-H)^-539.3$ 。UV: $\lambda=311\text{nm}$ 。

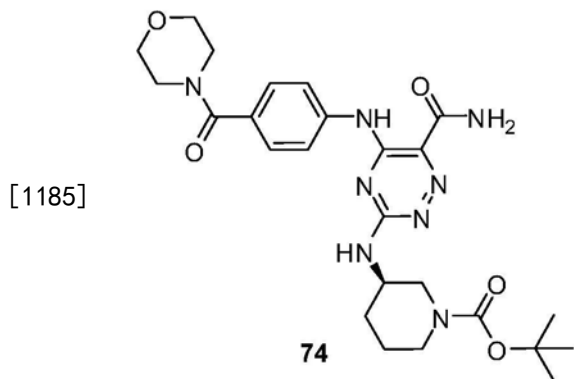
[1181] 实施例59:(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(噁唑-2-基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)吗啉-4-甲酰胺(73)的合成

[1182]



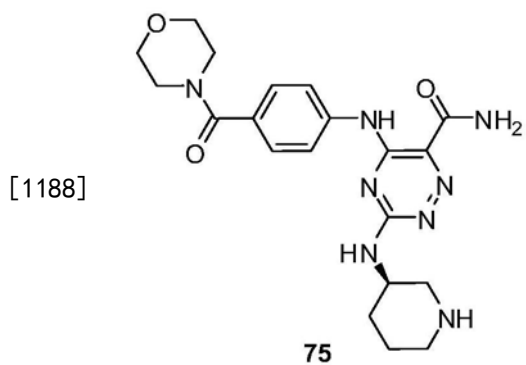
[1183] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用4-(噁唑-2-基)苯胺和吗啉-4-羰基氯制备(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(噁唑-2-基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)吗啉-4-甲酰胺(73)。对于 $C_{23}H_{27}N_9O_4$ MS实测为 $(M+H)^+494.2$, $(M-H)^-492.2$ 。UV: $\lambda=310\text{nm}$ 。

[1184] 实施例60:(R)-3-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(74)的合成



[1186] 向3-(甲硫基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(170mg, 0.46mmol)在NMP(20mL)中的溶液添加mCPBA(77%强度,310mg,1.38mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1小时以产生对应的砜和亚砜的混合物。然后,向混合物添加DIEA(0.40mL, 2.30mmol)和(R)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(184mg,0.92mmol)。将混合物在90℃下加热持续90分钟。将混合物冷却,用300mL EtOAc稀释,用1N NaOH和盐水洗涤,干燥并且在真空中浓缩。使残余物经受用在DCM中的0%至6%MeOH的快速柱色谱法以产生标题化合物(74)(210mg,87%收率)。对 $C_{25}H_{34}N_8O_5$ MS实测为 $(M+H)^+527.2$, $(M-H)^-525.3$ 。UV: $\lambda=252\text{nm}, 267\text{nm}, 283\text{nm}$ 。

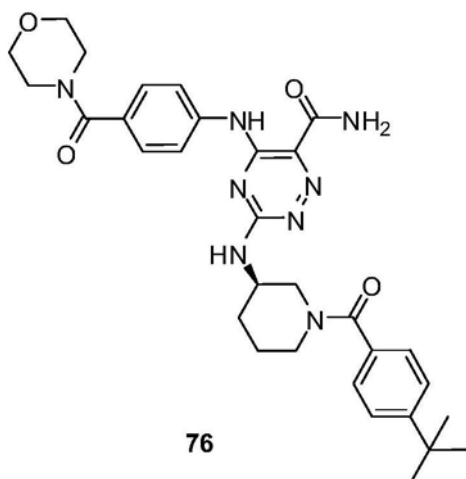
[1187] 实施例61:(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(哌啶-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(75)的合成



[1189] 将(R)-3-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(74)用在二氧六环(30mL)中的4N HCl在室温下处理持续3小时。将混合物在真空中浓缩以便以定量的收率产生作为HCl盐的标题化合物(75)。对 $C_{20}H_{26}N_8O_3$ MS实测为 $(M+H)^+427.1$, $(M-H)^-425.2$ 。UV: $\lambda=264\text{nm}, 283\text{nm}$ 。

[1190] 实施例62:(R)-3-(1-(4-叔丁基苯甲酰基)哌啶-3-基氨基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(76)的合成

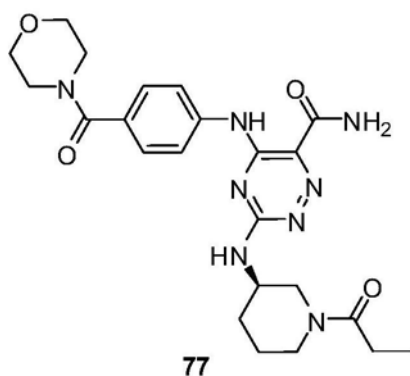
[1191]



[1192] 向(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(哌啶-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(75)HCl盐(60mg,0.13mmol)在NMP(3mL)中的溶液添加DIEA(90 μ L,0.76mmol)并且然后添加4-叔丁基苯甲酰氯(39mg,0.20mmol)。将混合物在室温下搅拌持续20分钟,用TFA(0.1mL)猝灭,用2mL水稀释,并且经受反相制备型HPLC以提供作为HCl盐的标题化合物(76)。对于C₃₁H₃₈N₈O₄MS实测为(M+H)⁺587.2,(M-H)⁻585.2。UV: λ =268nm,287nm。

[1193] 实施例63:(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(1-丙酰基哌啶-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(77)的合成

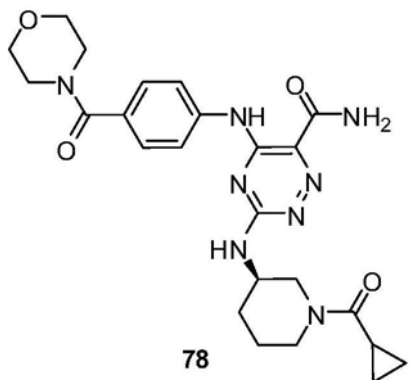
[1194]



[1195] 以与在实施例62中描述的类似的方式,使用丙酰氯制备(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(1-丙酰基哌啶-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(77)。对于C₂₃H₃₀N₈O₄MS实测为(M+H)⁺483.2,(M-H)⁻481.3。UV: λ =243nm,268nm,279nm。

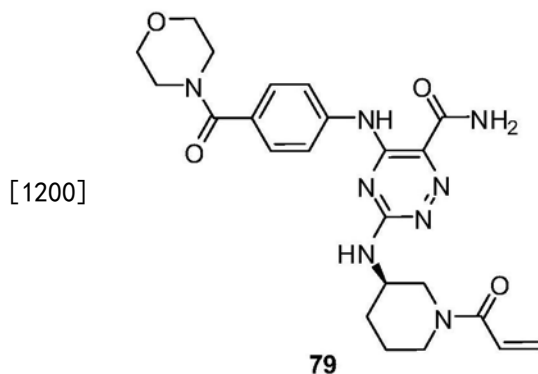
[1196] 实施例64:(R)-3-(1-(环丙烷羰基)哌啶-3-基氨基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(78)的合成

[1197]



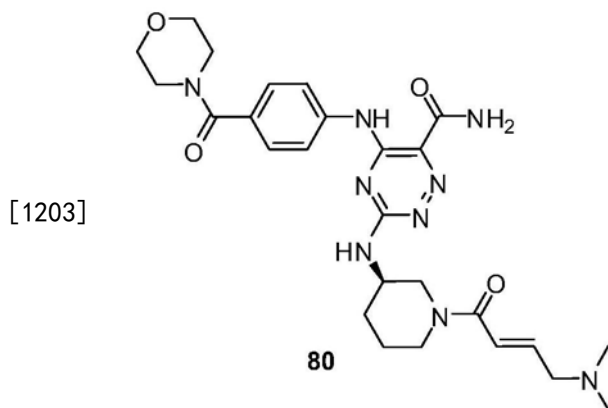
[1198] 以与在实施例62中描述的类似的方式,使用环丙烷羰基氯制备(R)-3-(1-(环丙烷羰基)哌啶-3-基氨基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(78)。对于 $C_{24}H_{30}N_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+495.1$, $(M-H)^-493.2$ 。UV: $\lambda=269nm, 280nm$ 。

[1199] 实施例65:(R)-3-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(79)的合成



[1201] 以与在实施例62中描述的类似的方式,使用丙烯酰氯制备(R)-3-(1-丙烯酰基哌啶-3-基氨基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(79)。对于 $C_{23}H_{28}N_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+481.1$, $(M-H)^-479.2$ 。UV:斜坡式,没有明显的峰。

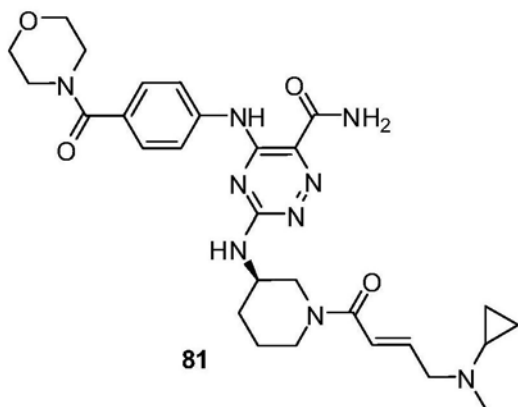
[1202] 实施例66:(R,E)-3-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基氨基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(80)的合成



[1204] 向(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(哌啶-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺HCl盐(47mg, 0.10mmol)在NMP(4mL)中的溶液添加(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(50mg, 0.30mmol)、DIEA(180 μ L, 1.0mmol)并且然后添加PyBOP(104mg, 0.20mmol)。将混合物在室温下搅拌持续2小时,用TFA(0.2mL)猝灭,用2mL水稀释,并且经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物(80)(32mg)。对于 $C_{26}H_{35}N_9O_4$ MS实测为 $(M+H)^+538.2$, $(M-H)^-536.3$ 。UV: $\lambda=246nm$ 。

[1205] 实施例67:(R,E)-3-(1-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基氨基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(81)的合成

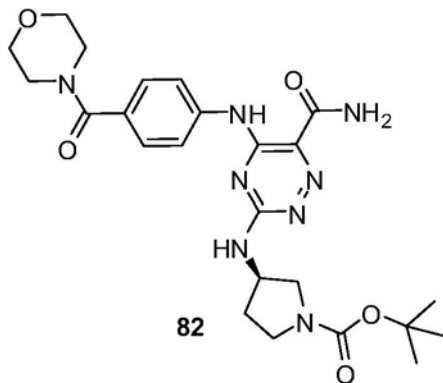
[1206]



[1207] 以与在实施例66中描述的类似的方式,使用(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸制备(R,E)-3-(1-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基氨基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(81)。对于 $C_{28}H_{37}N_9O_4$ MS实测为 $(M+H)^+564.2$, $(M-H)^-562.3$ 。UV: $\lambda=247\text{nm}$ 。

[1208] 实施例68:(R)-3-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(82)的合成

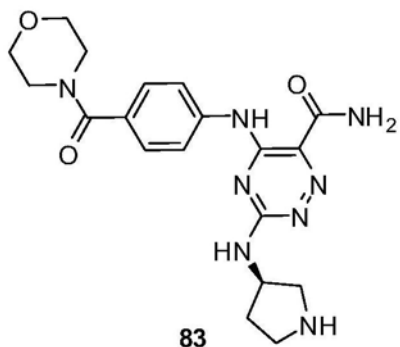
[1209]



[1210] 以与在实施例60中描述的类似的方式,使用(R)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备(R)-3-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(82)。对于 $C_{24}H_{32}N_8O_5$ MS实测为 $(M+H)^+513.2$, $(M-H)^-511.3$ 。UV: $\lambda=247\text{nm}$, 265nm , 283nm 。

[1211] 实施例69:(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(吡咯烷-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(83)的合成

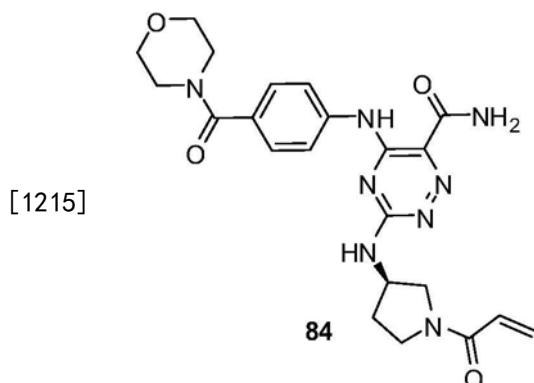
[1212]



[1213] 将(R)-3-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(82)用在二氧六环(30mL)中的4N HCl在室温下处理持续3小时。

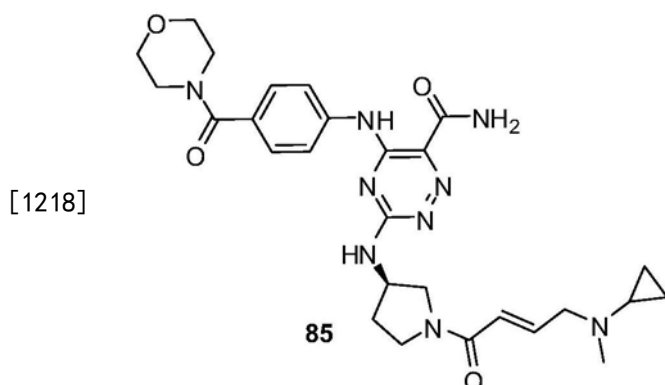
将混合物在真空中浓缩以便以定量的收率产生作为HCl盐的标题化合物(83)。对 $C_{19}H_{24}N_8O_3$ MS实测为 $(M+H)^+413.1$, $(M-H)^-411.3$ 。UV: $\lambda=264\text{nm}, 283\text{nm}$ 。

[1214] 实施例70: (R)-3-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基氨基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(84)的合成



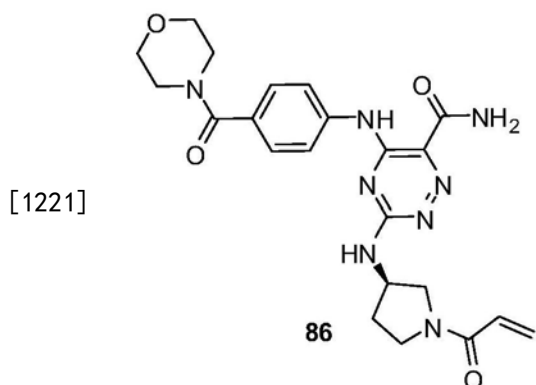
[1216] 向(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(吡咯烷-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(83)HCl盐(60mg, 0.13mmol)在NMP(4mL)中的溶液添加DIEA(160 μ L, 0.90mmol)并且然后添加丙烯酰氯(25 μ L, 0.30mmol)。将混合物在室温下搅拌持续30分钟,用TFA(0.2mL)猝灭,用2mL水稀释,并且经受反相制备型HPLC以提供作为HCl盐的标题化合物(84)。对于 $C_{22}H_{26}N_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+467.1$, $(M-H)^-465.2$ 。UV: $\lambda=242\text{nm}$ 。

[1217] 实施例71: (R,E)-3-(1-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基氨基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(85)的合成



[1219] 向(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸(2.00g, 12.9mmol)在DCM(60mL)中的溶液添加DMF(0.2mL)和草酰氯(4.42mL, 51.6mmol)。将混合物在室温下搅拌持续4小时并且在真空中浓缩至干以提供(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰氯。以与在实施例70中描述的类似的方式,使用(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰氯制备(R,E)-3-(1-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基氨基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(85)。对于 $C_{27}H_{35}N_9O_4$ MS实测为 $(M+H)^+550.2$, $(M-H)^-548.3$ 。UV: $\lambda=248\text{nm}$ 。

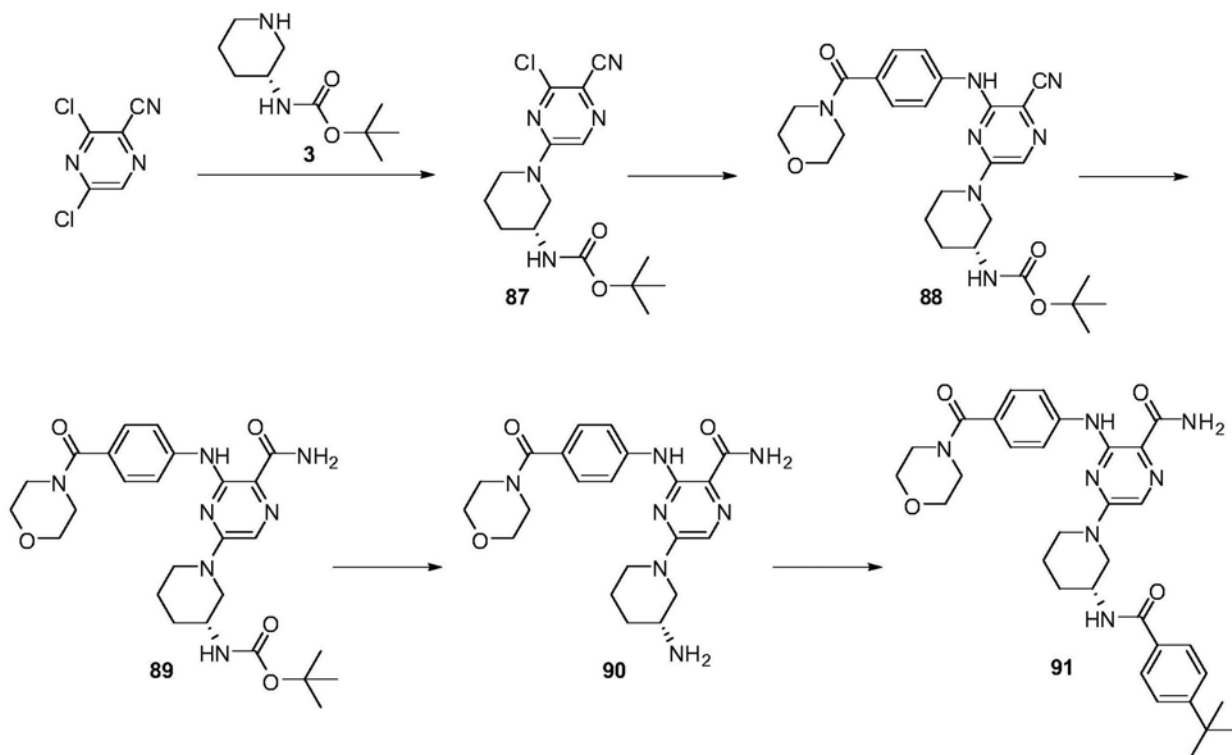
[1220] 实施例72: (R)-3-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基氨基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(86)的合成



[1222] 以与在实施例70中描述的类似的方式,使用(R)-3-(氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备(R)-3-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基氨基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(86)。对于 $C_{23}H_{28}N_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+481.1$, $(M-H)^-479.2$ 。UV: $\lambda=265$ nm。

[1223] 实施例73:(R)-5-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(91)的合成

[1224]



[1225] 向3,5-二氯吡嗪-2-甲腈(500mg,2.87mmol)在DMF(10mL)中的溶液添加(R)-(3-BOC-氨基)哌啶(690mg,3.45mmol)并且然后以逐滴的方式添加DIEA(1.0mL,5.74mmol)。将混合物在室温下搅拌持续90分钟。将混合物用EtOAc(200mL)稀释,用水x2洗涤,干燥并且在真空中浓缩。使残余物经受用在DCM中的0%至25%EtOAc的快速柱色谱法以分离(R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(87)(940mg,97%收率)。

[1226] 将(R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.19mmol)、(4-氨基苯基)(吗啉基)甲酮(490mg,2.38mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (54mg,0.24mmol)、BINAP(150mg,0.24mmol)、细粉 CS_2CO_3 (1.55g,4.76mmol)在二氧六环(40mL)中的混合物用氮

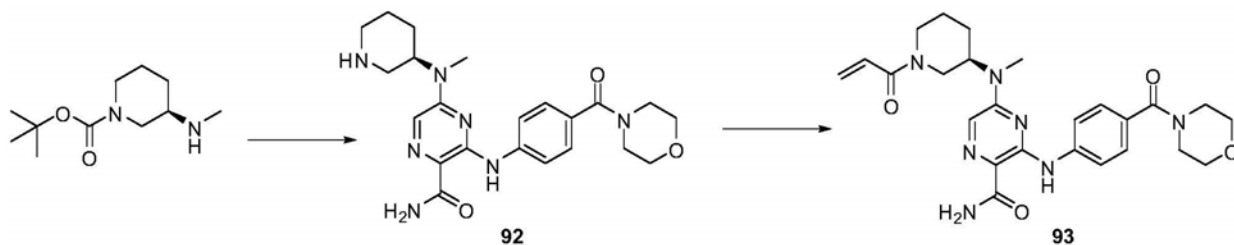
气流脱气持续3分钟。将混合物在氮气气氛中在115℃下搅拌持续2.5小时。将混合物冷却，用100mL EtOAc稀释，通过硅藻土过滤，并且在真空中浓缩。使残余物经受用在DCM中的0%至65%EtOAc的快速柱色谱法以给出(R)-1-(5-氰基-6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(88)(收率>85%)。

[1227] 向(R)-1-(5-氰基-6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(88)在MeOH(15mL)和DMSO(1.5mL)中的溶液添加固体NaOH(200mg)和30%H₂O₂(1.5mL)。将混合物在室温下搅拌持续20分钟，用乙腈(10mL)，并且10分钟后用EtOAc(200mL)稀释。将有机相用水x2洗涤，干燥并且在真空中浓缩。使残余物经受用在DCM中的0%至7%MeOH的快速柱色谱法以分离(R)-1-(5-氨基甲酰基-6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(89)(收率>95%)。将(R)-1-(5-氨基甲酰基-6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(89)用在二氧六环(30mL)中的4N HCl处理持续40分钟。将混合物在真空中浓缩至干以提供(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(90)。

[1228] 向(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(90)(120mg, 0.27mmol)在NMP(3mL)中的溶液添加DIEA(190μL, 1.08mmol)并且然后添加4-叔丁基苯甲酰氯(106mg, 0.54mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1小时，用100mL EtOAc稀释，用水x2洗涤，干燥并且在真空中浓缩。使残余物经受用在DCM中的0%至5%MeOH的快速柱色谱法以分离标题化合物(91)(收率114mg)。对于C₃₂H₃₉N₇O₄MS实测为(M+H)⁺586.2, (M-H)⁻584.3。UV: λ=259nm, 276nm, 286nm, 314nm, 344nm, 369nm。

[1229] 实施例74: (R)-5-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)(甲基)氨基)-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(93)的合成

[1230]

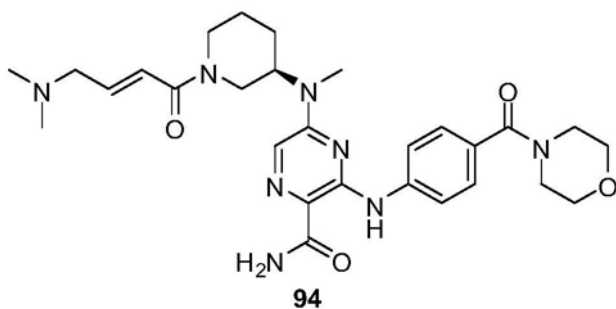


[1231] 以与在实施例73中描述的类似的方式，使用(R)-3-(甲基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯制备(R)-5-(甲基(哌啶-3-基)氨基)-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(92)。

[1232] 向(R)-5-(甲基(哌啶-3-基)氨基)-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐(92)(40mg, 0.084mmol)在NMP(3mL)中的溶液添加DIEA(150μL, 0.84mmol)并且然后添加丙烯酰氯(23mg, 0.25mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1.5小时，用TFA(0.2mL)猝灭，用2mL水稀释，并且经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物(93)(25mg)。对于C₂₅H₃₁N₇O₄MS实测为(M+H)⁺494.1, (M-H)⁻492.3。UV: λ=275nm, 280nm, 313nm, 343nm, 369nm。

[1233] 实施例75: (R,E)-5-((1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)(甲基)氨基)-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(94)的合成

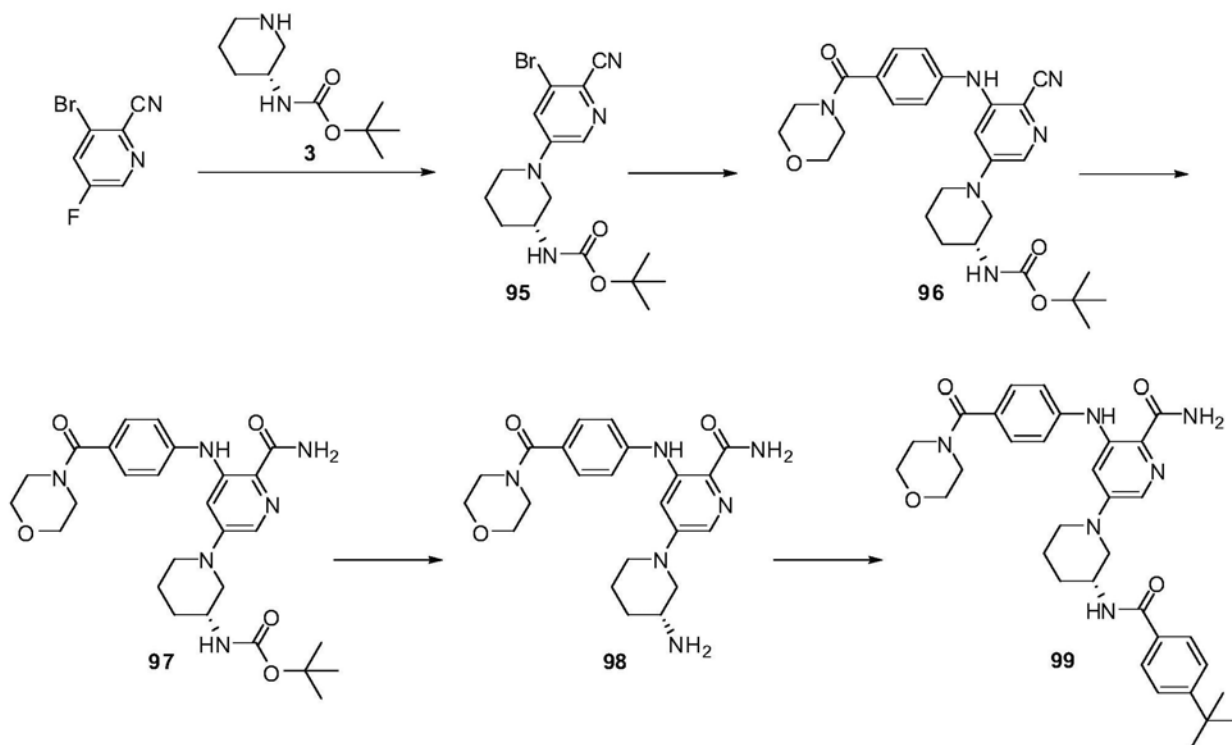
[1234]



[1235] 向(R)-5-(甲基(哌啶-3-基)氨基)-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺盐酸盐(92)(40mg,0.084mmol)在NMP(3mL)中的溶液添加(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(42mg,0.25mmol)、DIEA(150 μ L,0.84mmol)并且然后添加PyBOP(88mg,0.17mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1.5小时,用TFA(0.2mL)猝灭,用2mL水稀释,并且经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物(94)(29mg)。对于C₂₈H₃₈N₈O₄MS实测为(M+H)⁺551.3,(M-H)⁻549.3。UV: λ =274nm,281nm,313nm,344nm,369nm。

[1236] 实施例76:(R)-5-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)皮考啉酰胺(99)的合成

[1237]



[1238] 向3-溴-5-氟皮考啉腈(3-bromo-5-fluoropicolinonitrile)(660mg,3.28mmol)在NMP(20mL)中的溶液添加(R)-3-(BOC-氨基)哌啶(1.31g,6.56mmol)并且然后以逐滴的方式添加DIEA(2.28mL,13.12mmol)。将混合物在100 $^{\circ}$ C下搅拌持续90分钟。将混合物用EtOAc(300mL)稀释,用水x2洗涤,干燥并且在真空中浓缩。使残余物经受用在己烷中的10%至50%EtOAc的快速柱色谱法以分离(R)-1-(5-溴-6-氰基吡啶-3-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(95)(1.30g,定量收率)。

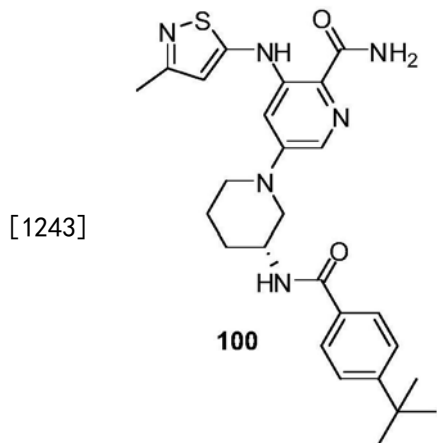
[1239] 将(R)-1-(5-溴-6-氰基吡啶-3-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(95)(300mg,

0.78mmol)、(4-氨基苯基)(吗啉基)甲酮(322mg, 1.56mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (73mg, 0.08mmol)、XantPhos(93mg, 0.16mmol)、细粉 Cs_2CO_3 (765mg, 2.34mmol)在二氧六环(50mL)中的混合物用氮气流脱气持续3分钟。将混合物在氮气气氛中在115℃下搅拌持续2小时。将混合物冷却,用200mL EtOAc稀释,通过硅藻土过滤,并且在真空中浓缩。使残余物经受用在DCM中的20%至100%EtOAc的快速柱色谱法以分离(R)-1-(6-氰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡啶-3-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(96)(收率>80%)。

[1240] 向(R)-1-(6-氰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡啶-3-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(96)在MeOH(15mL)和DMSO(1.5mL)中的溶液添加固体NaOH(100mg)和30% H_2O_2 (1.5mL)。将混合物在室温下搅拌持续20分钟,用乙腈(5mL)稀释,并且10分钟后用EtOAc(200mL)稀释。将有机相用水x2洗涤,干燥并且在真空中浓缩。使残余物经受用在DCM中的0%至5%MeOH的快速柱色谱法以给出(R)-1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡啶-3-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(97)(收率>90%)。将(R)-1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡啶-3-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(97)用在二氧六环(30mL)中的4N HCl处理持续30分钟。将混合物在真空中浓缩至干以提供(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)皮考啉酰胺HCl盐(98)。

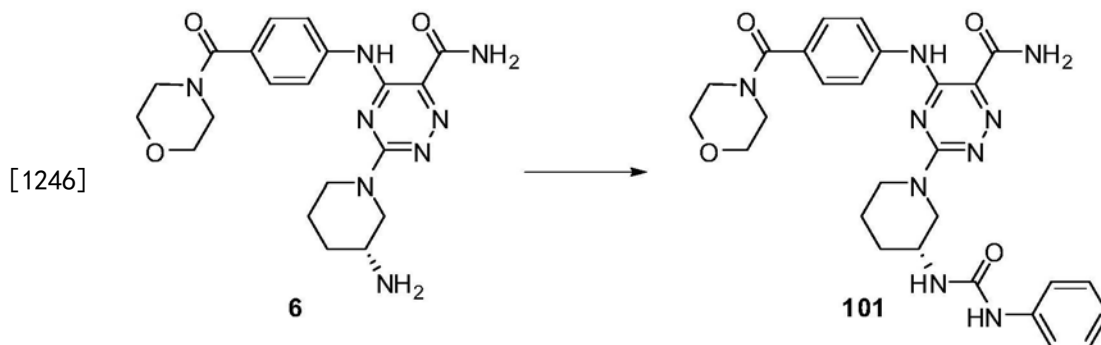
[1241] 向(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)皮考啉酰胺HCl盐(98)(99mg, 0.50mmol)在DMF(4mL)中的溶液添加DIEA(230 μL , 1.32mmol)并且然后添加4-叔丁基苯甲酰氯(106mg, 0.54mmol)。将混合物在室温下搅拌持续10分钟,用100mL EtOAc稀释,用水x2洗涤,干燥并且在真空中浓缩。使残余物经受用在DCM中的0%至5%MeOH的快速柱色谱法以分离标题化合物(99)。对于 $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_4$ MS实测为(M+H)⁺585.2, (M-H)⁻583.3。UV: λ =263nm, 310nm。

[1242] 实施例77:(R)-5-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(3-甲基异噻唑-5-基氨基)皮考啉酰胺(100)的合成



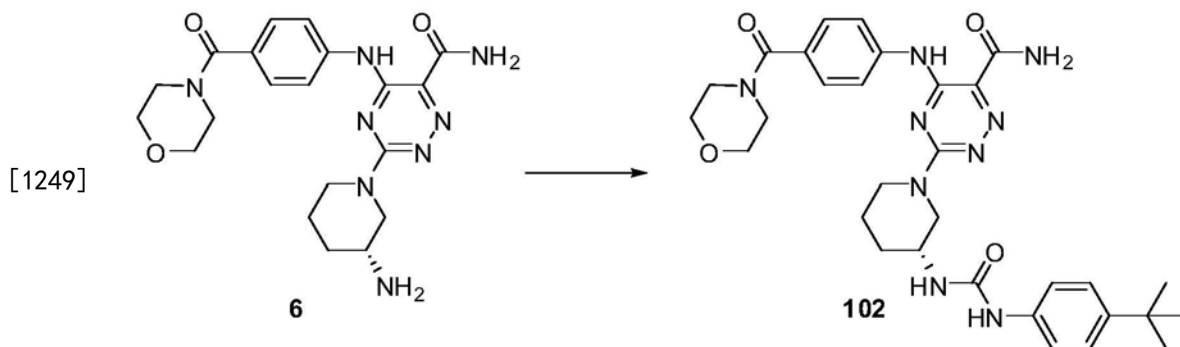
[1244] 以与在实施例76中描述的类似的方式,使用3-甲基异噻唑-5-胺制备(R)-5-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(3-甲基异噻唑-5-基氨基)皮考啉酰胺(100)。对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ MS实测为(M+H)⁺493.1, (M-H)⁻491.3。UV: λ =307nm。

[1245] 实施例78:(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(3-苯基脲基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(101)的合成



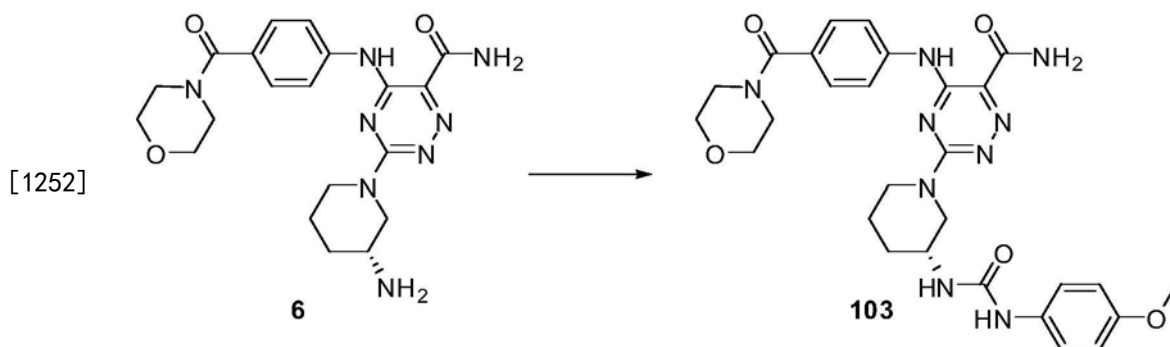
[1247] 向6 (50mg, 0.11mmol) 在NMP (3mL) 中的溶液添加DIEA (96 μ L, 0.55mmol) 并且然后添加异氰酸苯酯 (26mg, 0.22mmol)。将混合物在室温下搅拌持续50分钟并且用TFA (0.2mL) 处理。使混合物经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物 (101) (36mg)。对于 $C_{27}H_{31}N_9O_4$ MS实测为(M+H)⁺546.2, (M-H)⁻544.3。UV: λ =240nm, 257nm, 276nm。

[1248] 实施例79: (R)-3-(3-(3-(4-叔丁基苯基)脲基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (102) 的合成



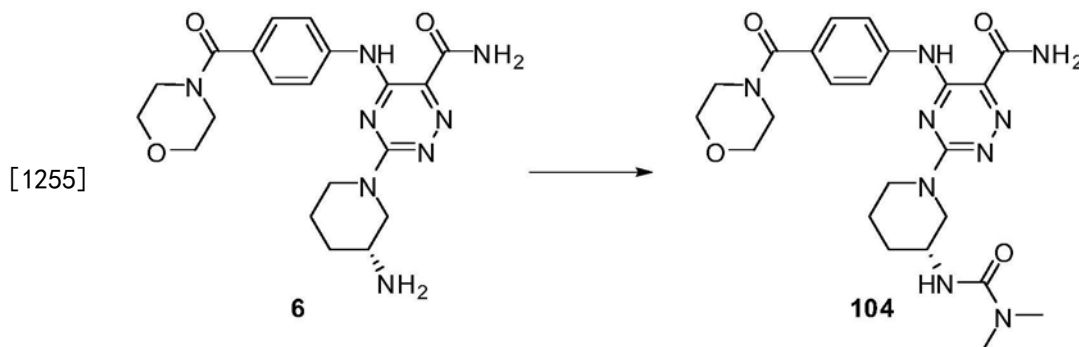
[1250] 向6 (50mg, 0.11mmol) 在NMP (3mL) 中的溶液添加DIEA (96 μ L, 0.55mmol) 并且然后添加异氰酸4-叔丁基苯酯 (39mg, 0.22mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1小时并且用TFA (0.2mL) 处理。使混合物经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物 (102) (73mg)。对于 $C_{31}H_{39}N_9O_4$ MS实测为(M+H)⁺602.2, (M-H)⁻600.4。UV: λ =243nm, 260nm, 278nm。

[1251] 实施例80: (R)-3-(3-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (103) 的合成



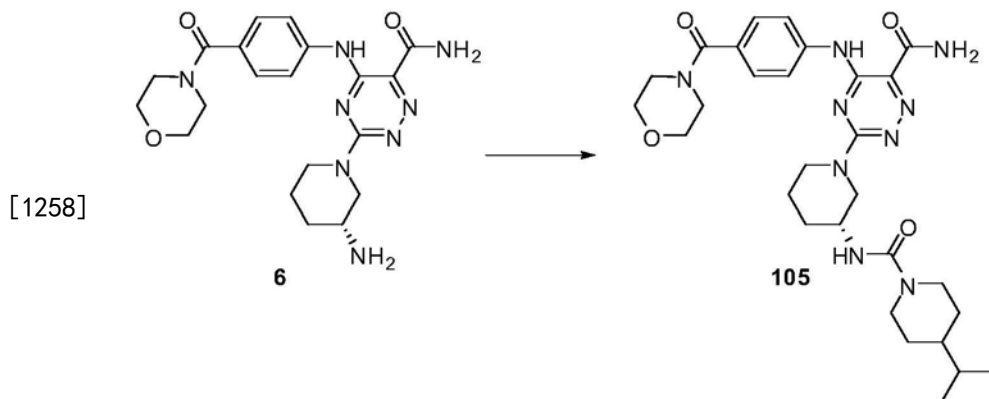
[1253] 向6 (50mg, 0.11mmol) 在NMP (3mL) 中的溶液添加DIEA (96 μ L, 0.55mmol) 并且然后添加异氰酸4-甲氧基苯酯 (33mg, 0.22mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1小时并且用TFA (0.2mL) 处理。使混合物经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物 (103) (75mg)。对于 $C_{28}H_{33}N_9O_5$ MS实测为(M+H)⁺576.2, (M-H)⁻574.2。UV: λ =244nm, 262nm, 279nm。

[1254] 实施例81: (R)-3-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(104)的合成



[1256] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用二甲基氨基甲酰氯制备(R)-3-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(104)。对于 $C_{23}H_{31}N_9O_4$ MS实测为 $(M+H)^+498.2$, $(M-H)^-496.3$ 。UV: $\lambda=273\text{nm}$ 。

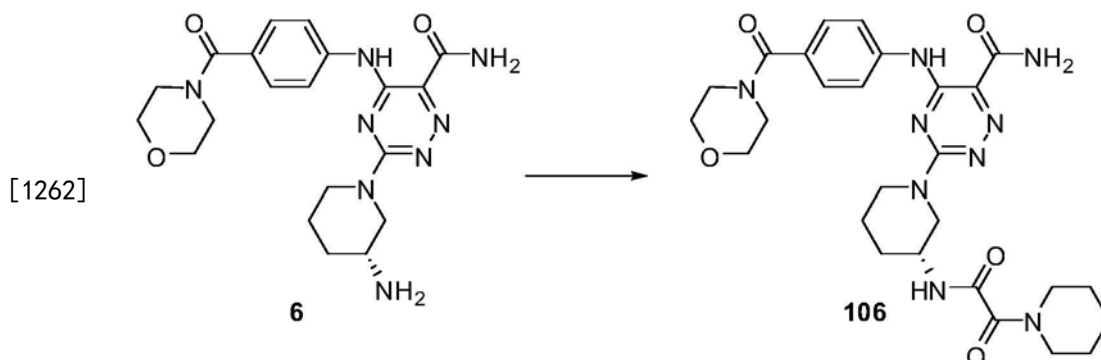
[1257] 实施例82: (R)-3-(3-(4-异丙基哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(105)的合成



[1259] 将三光气(62mg,0.21mmol)溶解在5mL干燥的二氯甲烷中并且在冰浴中搅拌。向其以逐滴的方式添加4-异丙基哌啶(81 μL ,0.55mmol)在5mL二氯甲烷中的溶液与DIEA(190 μL ,1.1mmol)。将混合物搅拌过夜。将混合物用50mL EtOAc稀释,通过短的二氧化硅塞(silica plug)过滤。将塞用EtOAc冲洗三次。将滤液在真空中浓缩至干。

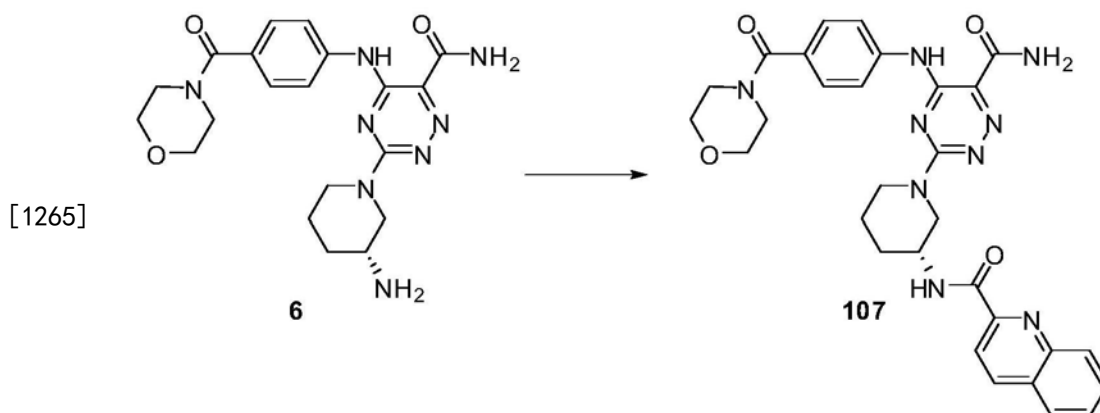
[1260] 向6HCl盐(50mg,0.11mmol)在NMP(4mL)中的溶液添加DIEA(191 μL ,1.1mmol)并且然后添加如上文制备的粗制的4-异丙基哌啶羰基氯。将混合物在室温下搅拌持续2.5小时,用TFA(0.3mL)猝灭,并且经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物(105)(33mg)。对于 $C_{29}H_{41}N_9O_4$ MS实测为 $(M+H)^+580.3$, $(M-H)^-578.3$ 。UV: $\lambda=278\text{nm}$ 。

[1261] 实施例83: (R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(106)的合成



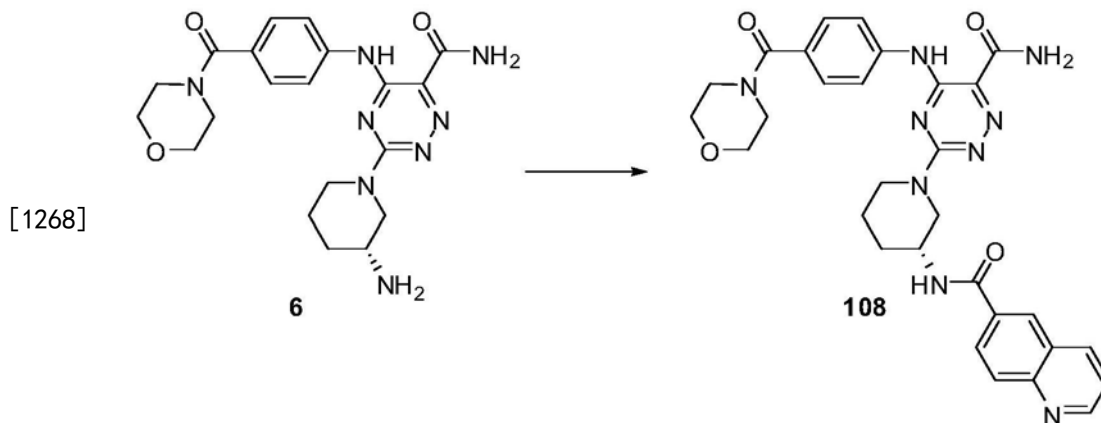
[1263] 向6HCl盐(60mg,0.13mmol)在NMP(3mL)中的溶液添加DIEA(180 μ L,1.04mmol)并且然后添加草酰氯单乙酯(ethyl chloroglyoxylate)(43 μ L,0.39mmol)。将混合物在室温下搅拌持续30分钟,用EtOAc稀释,用饱和氯化铵水溶液和水洗涤,在真空中浓缩至干。将其溶解在20mL THF中。向其添加2mL水和氢氧化锂水合物(100mg,2.38mmol)。将混合物搅拌持续2小时,酸化,在真空中浓缩并且经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-2-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基氨基)-2-氧代乙酸。将其溶解在3mL DMF中。向其添加哌啶(130 μ L,1.30mmol)并且然后添加PyBOP(200mg,0.39mmol)。将混合物在室温下搅拌持续3.5小时,用TFA(0.3mL)猝灭,并且经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物(106)(16mg)。对于C₂₇H₃₅N₉O₅MS实测为(M+H)⁺566.3,(M-H)⁻564.3。UV: λ =276nm。

[1264] 实施例84:(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)喹啉-2-甲酰胺(107)的合成



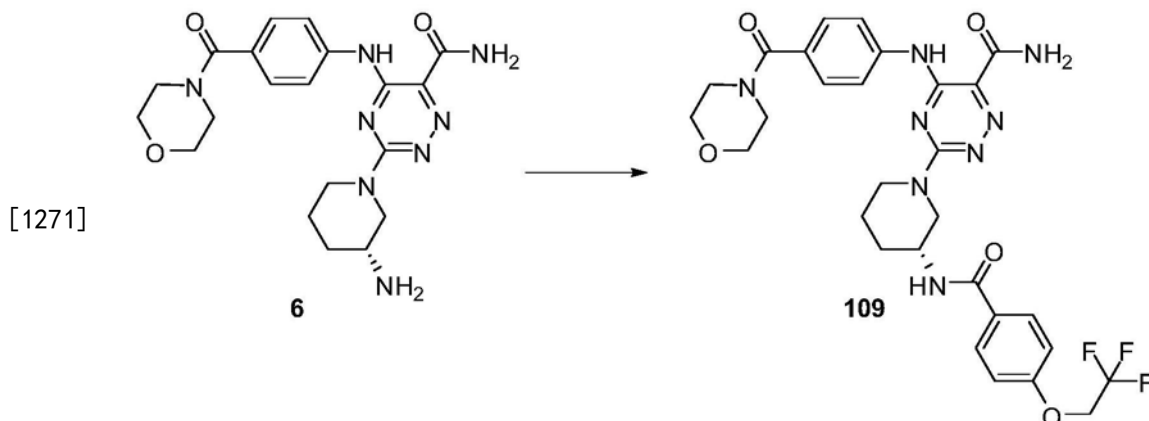
[1266] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用喹啉酸制备(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)喹啉-2-甲酰胺(107)。对C₃₀H₃₁N₉O₄MS实测为(M+H)⁺582.2,(M-H)⁻580.3。UV: λ =238nm,255nm,279nm。

[1267] 实施例85:(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)喹啉-6-甲酰胺(108)的合成



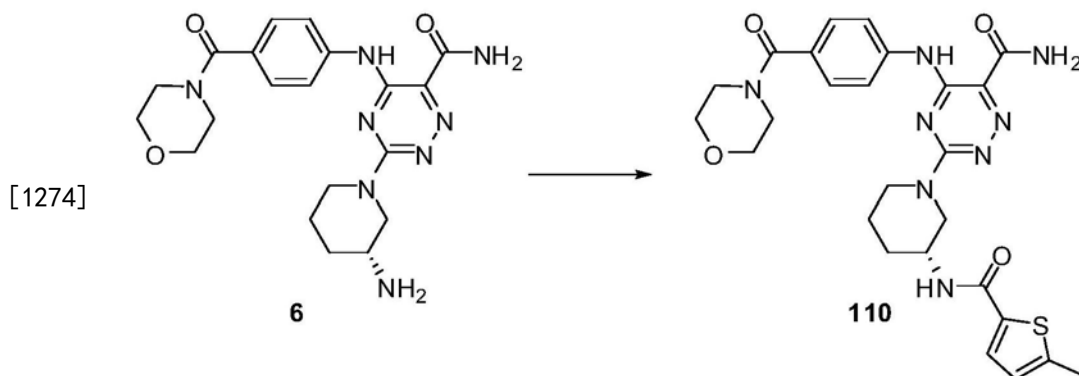
[1269] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用喹啉-6-甲酸制备(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-6-基)喹啉-6-甲酰胺(108)。对 $C_{30}H_{31}N_9O_4$ MS实测为(M+H)⁺582.2, (M-H)⁻580.3。UV: $\lambda=237\text{nm}, 255\text{nm}, 275\text{nm}$ 。

[1270] 实施例86: (R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(109)的合成

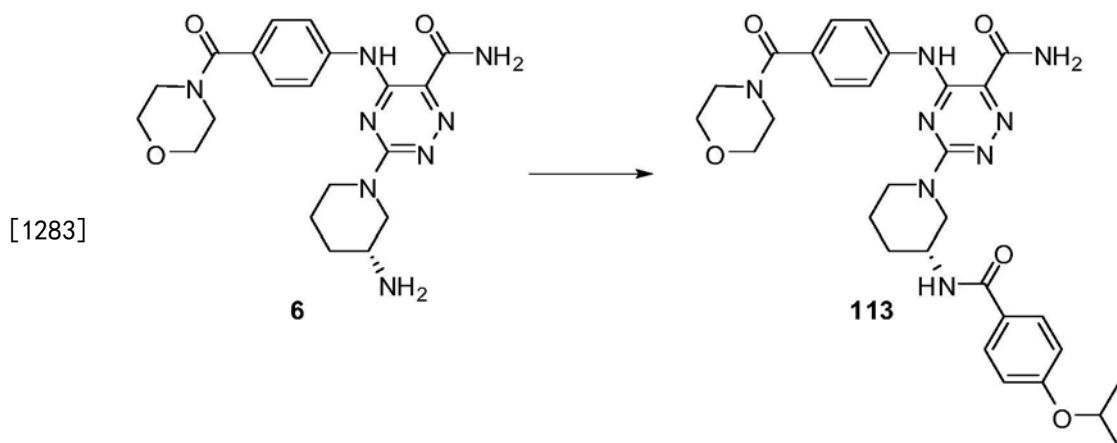


[1272] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸制备(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(109)。对于 $C_{29}H_{31}F_3N_8O_5$ MS实测为(M+H)⁺629.2, (M-H)⁻627.3。UV: $\lambda=270\text{nm}$ 。

[1273] 实施例87: (R)-3-(3-(5-甲基噻吩-2-甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(110)的合成

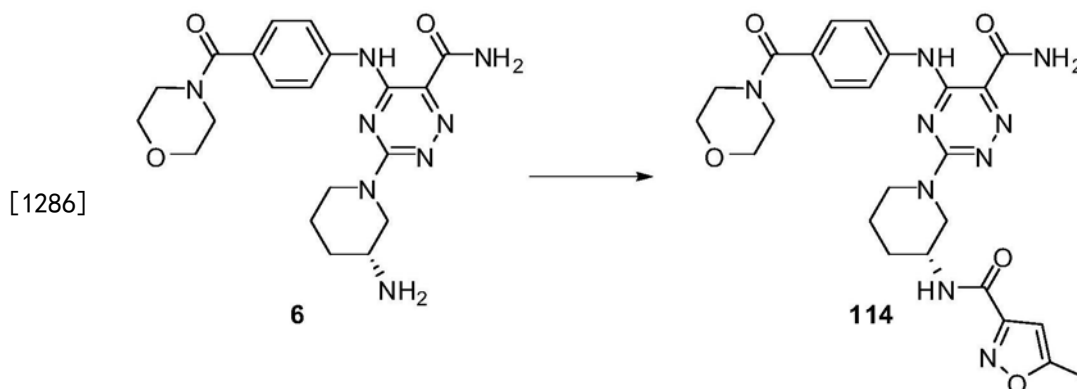


[1275] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用5-甲基噻吩-2-甲酸制备(R)-3-(3-



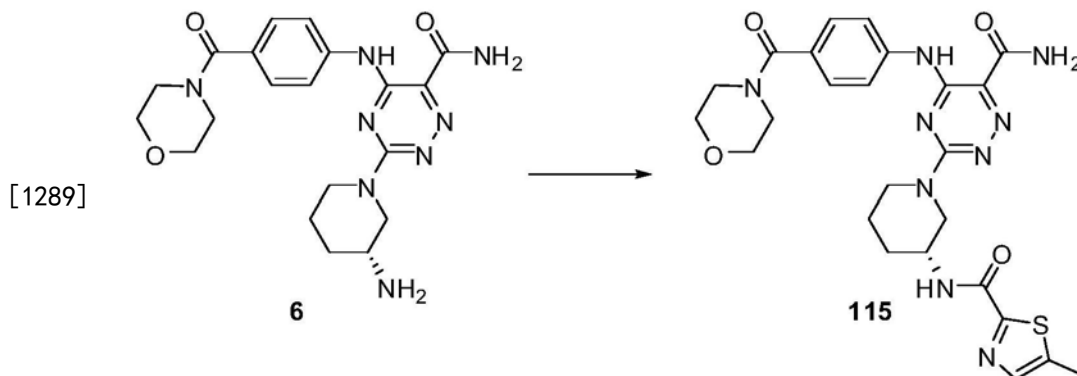
[1284] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用4-异丙氧基苯甲酸制备(R)-3-(3-(4-异丙氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(113)。对 $C_{30}H_{36}N_8O_5$ MS实测为 $(M+H)^+589.2$, $(M-H)^-587.3$ 。UV: $\lambda=263\text{nm}$ 。

[1285] 实施例91:(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺(114)的合成



[1287] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用5-甲基异噁唑-3-甲酸制备(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺(114)。对 $C_{25}H_{29}N_9O_5$ MS实测为 $(M+H)^+536.1$, $(M-H)^-534.3$ 。UV: $\lambda=275\text{nm}$ 。

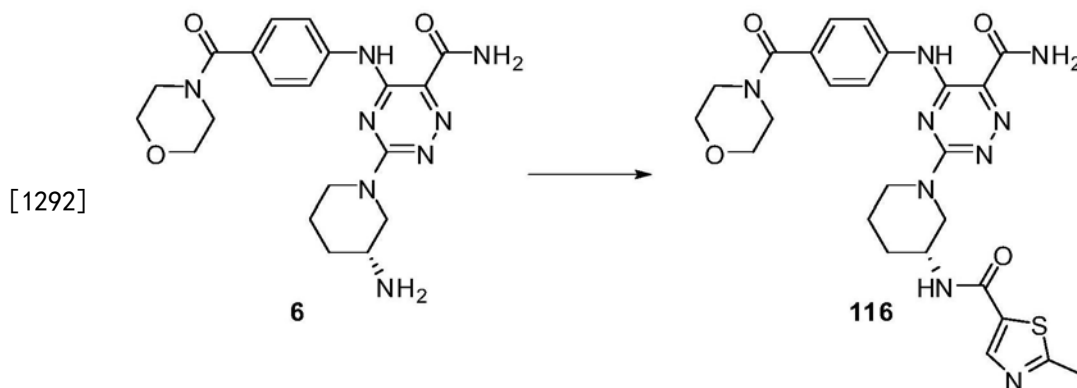
[1288] 实施例92:(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-5-甲基噻唑-2-甲酰胺(115)的合成



[1290] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用5-甲基噻唑-2-甲酸制备(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-5-甲基噻

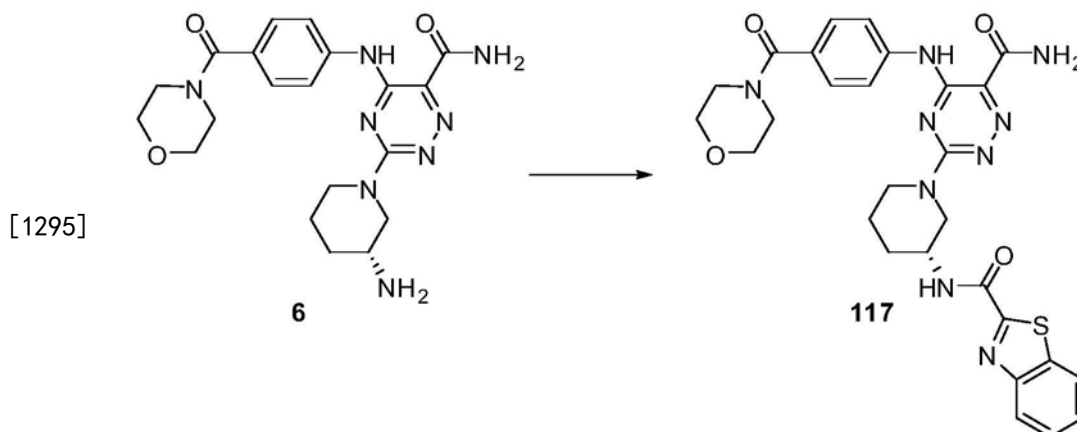
唑-2-甲酰胺 (115)。对 $C_{25}H_{29}N_9O_4S$ MS实测为 $(M+H)^+552.1$, $(M-H)^-550.2$ 。UV: $\lambda=282nm$ 。

[1291] 实施例93: (R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-2-甲基噻唑-5-甲酰胺 (116) 的合成



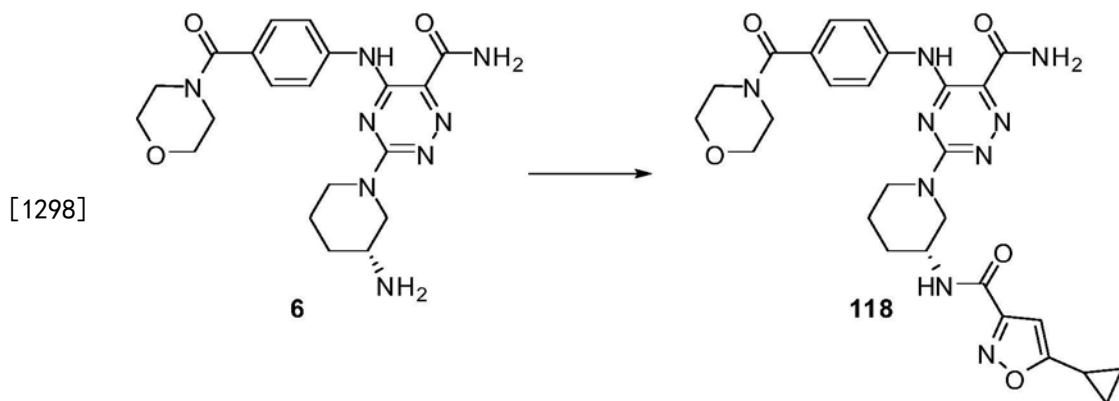
[1293] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用2-甲基噻唑-5-甲酸制备(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-2-甲基噻唑-5-甲酰胺 (116)。对 $C_{25}H_{29}N_9O_4S$ MS实测为 $(M+H)^+552.1$, $(M-H)^-550.2$ 。UV: $\lambda=265nm$ 。

[1294] 实施例94: (R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺 (117) 的合成



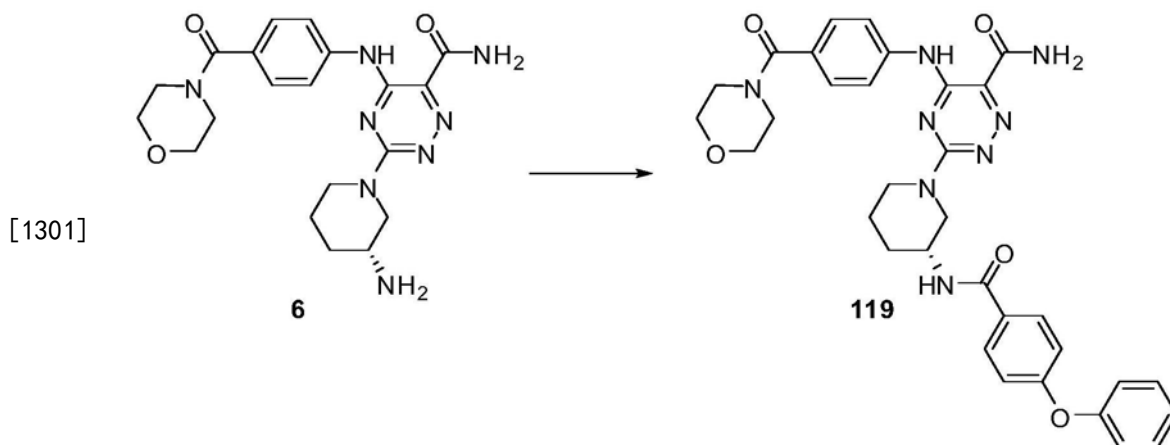
[1296] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用苯并[d]噻唑-2-甲酸制备(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺 (117)。对 $C_{28}H_{29}N_9O_4S$ MS实测为 $(M+H)^+588.1$, $(M-H)^-586.2$ 。UV: $\lambda=243nm$, $251nm$, $282nm$ 。

[1297] 实施例95: (R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-5-环丙基异噻唑-3-甲酰胺 (118) 的合成



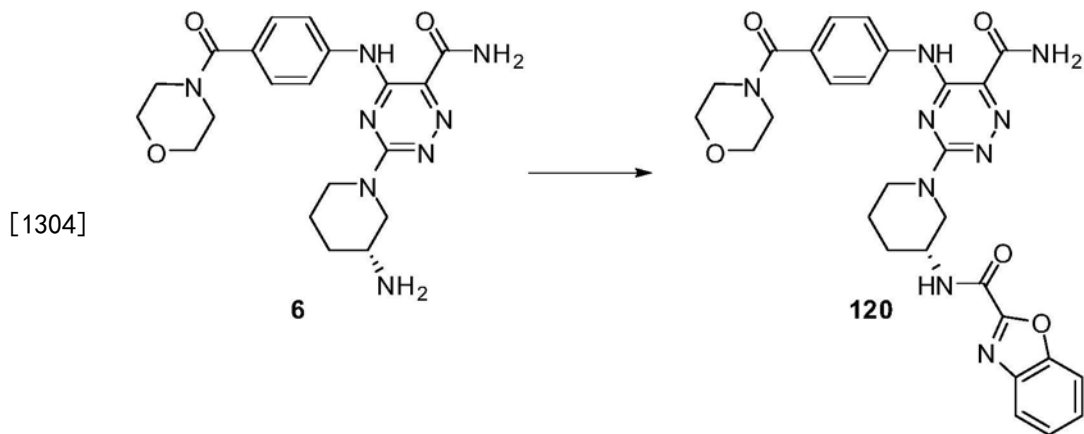
[1299] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用5-环丙基异噁唑-3-甲酸制备(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-5-环丙基异噁唑-3-甲酰胺(118)。对 $C_{27}H_{31}N_9O_5$ MS实测为 $(M+H)^+562.2$, $(M-H)^-560.3$ 。UV: $\lambda=273\text{nm}$ 。

[1300] 实施例96:(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(4-苯氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(119)的合成



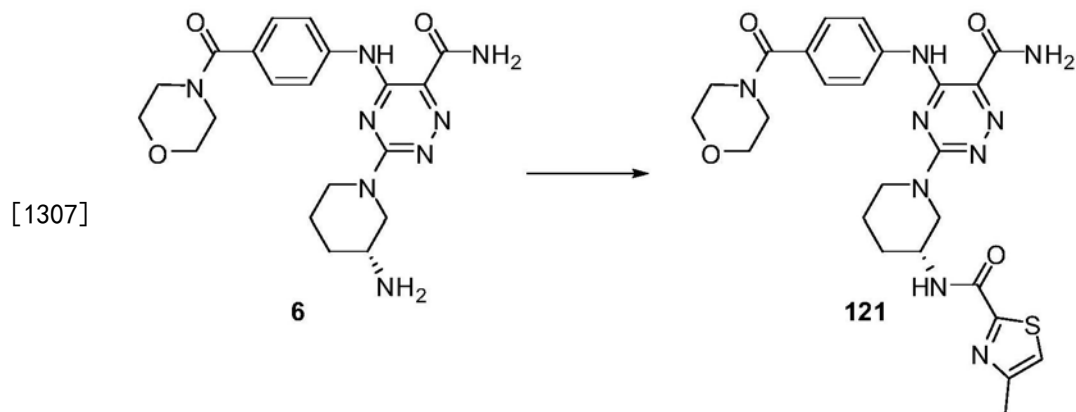
[1302] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用4-苯氧基苯甲酸制备(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(4-苯氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(119)。对 $C_{33}H_{34}N_8O_5$ MS实测为 $(M+H)^+623.2$, $(M-H)^-621.3$ 。UV: $\lambda=265\text{nm}$ 。

[1303] 实施例97:(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺(120)的合成



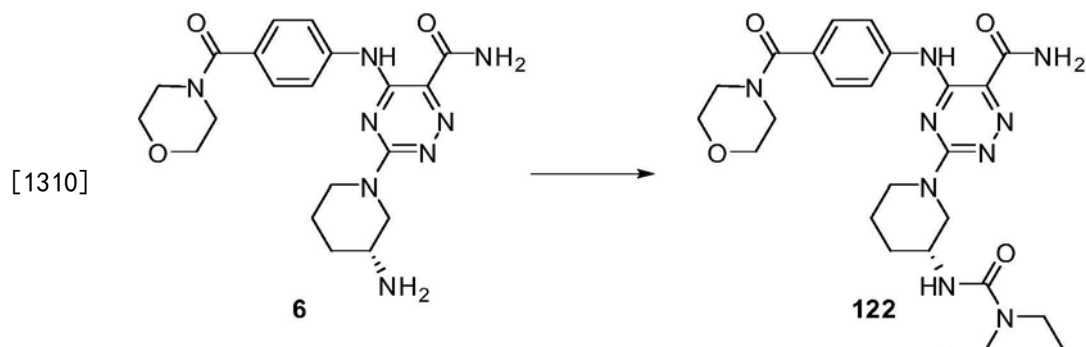
[1305] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用苯并[d]噁唑-2-甲酸制备(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)苯并[d]噁唑-2-甲酰胺(120)。对 $C_{28}H_{29}N_9O_5$ MS实测为 $(M+H)^+572.1$, $(M-H)^-570.3$ 。UV: $\lambda=279$ nm。

[1306] 实施例98:(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-4-甲基噻唑-2-甲酰胺(121)的合成



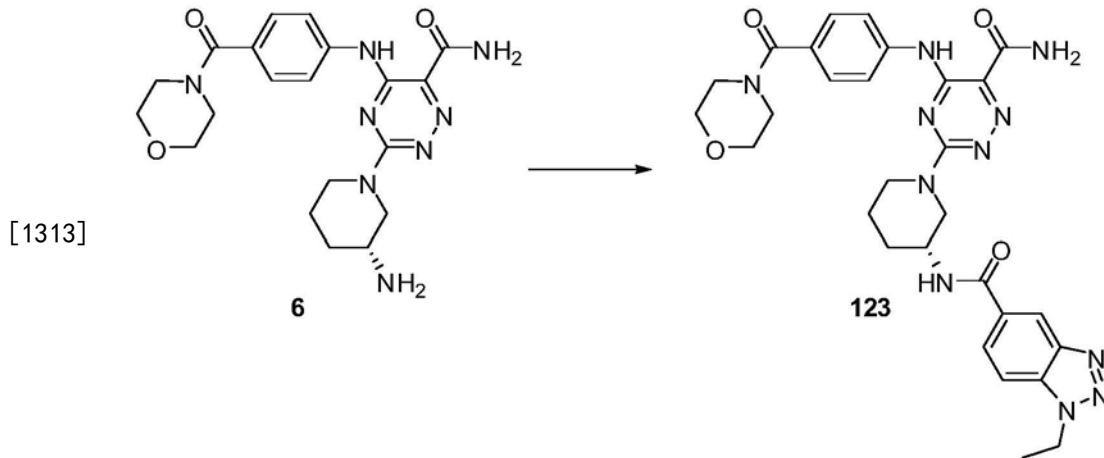
[1308] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用4-甲基噻唑-2-甲酸制备(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-4-甲基噻唑-2-甲酰胺(121)。对 $C_{25}H_{29}N_9O_4S$ MS实测为 $(M+H)^+552.1$, $(M-H)^-550.2$ 。UV: $\lambda=281$ nm。

[1309] 实施例99:(R)-3-(3-(3,3-二乙基脲基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(122)的合成



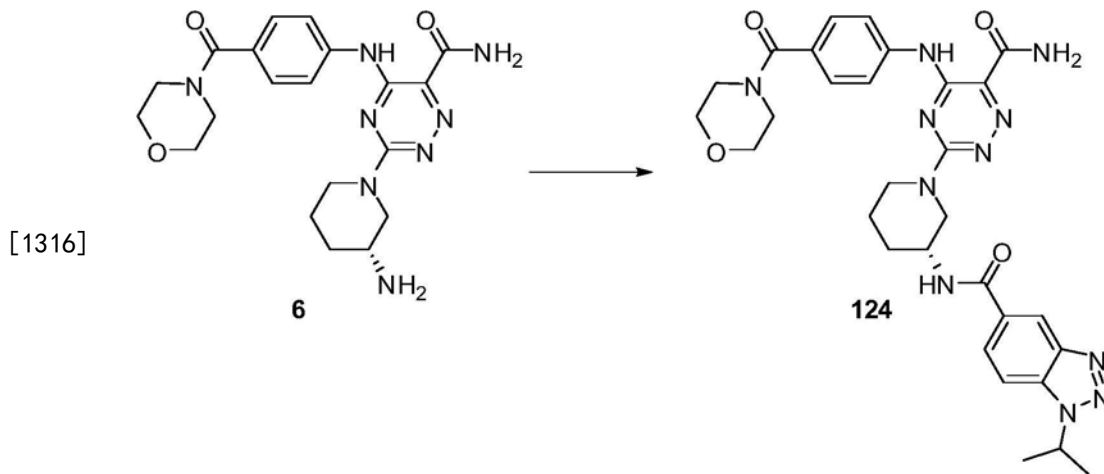
[1311] 以与在实施例4中描述的类似的方式,使用二乙基氨基甲酰氯制备(R)-3-(3-(3,3-二乙基脲基)哌啶-1-基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(122)。对于 $C_{25}H_{35}N_9O_4$ MS实测为 $(M+H)^+526.2$, $(M-H)^-524.3$ 。UV: $\lambda=276$ nm。

[1312] 实施例100:(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基)-1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酰胺(123)的合成



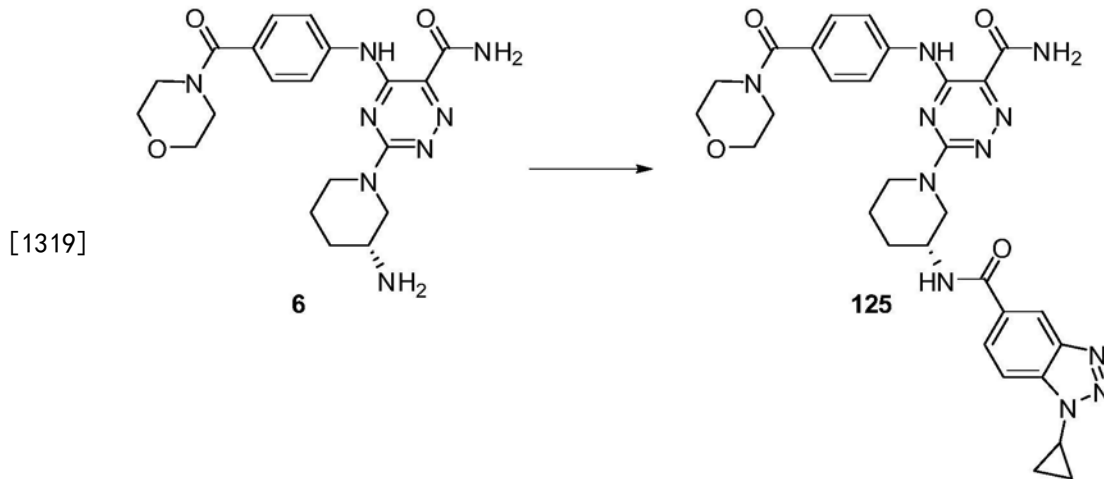
[1314] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酸制备(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-3-基)-1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酰胺(123)。对 $C_{29}H_{33}N_{11}O_4$ MS实测为 $(M+H)^+$ 600.2, $(M-H)^-$ 598.3。UV: $\lambda=276\text{nm}$ 。

[1315] 实施例101:(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-3-基)-1-异丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酰胺(124)的合成



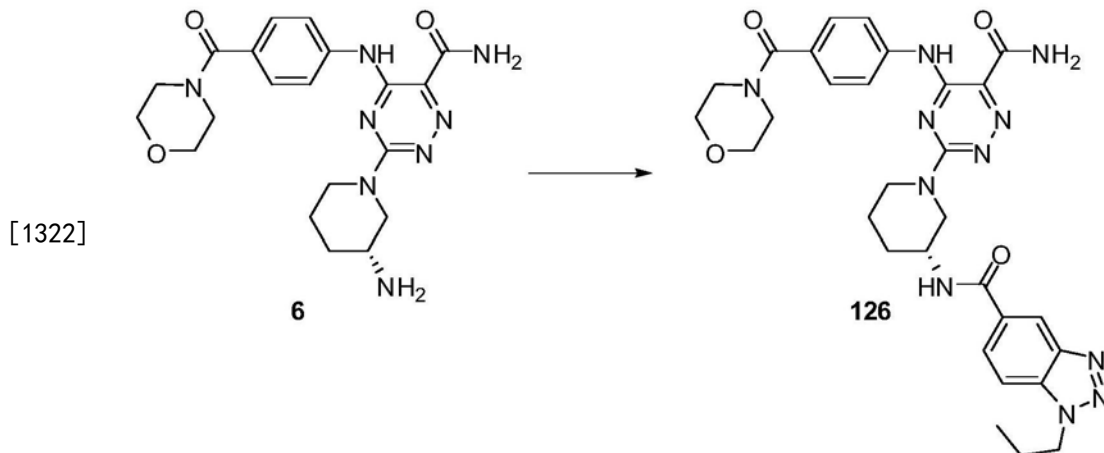
[1317] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用1-异丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酸制备(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-3-基)-1-异丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酰胺(124)。对 $C_{30}H_{35}N_{11}O_4$ MS实测为 $(M+H)^+$ 614.2, $(M-H)^-$ 612.3。UV: $\lambda=276\text{nm}$ 。

[1318] 实施例102:(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-3-基)-1-环丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酰胺(125)的合成



[1320] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用1-环丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酸制备(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-3-基)-1-环丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酰胺(125)。对 $C_{30}H_{33}N_{11}O_4$ MS实测为 $(M+H)^+612.2$, $(M-H)^-610.3$ 。UV: $\lambda=276\text{nm}$ 。

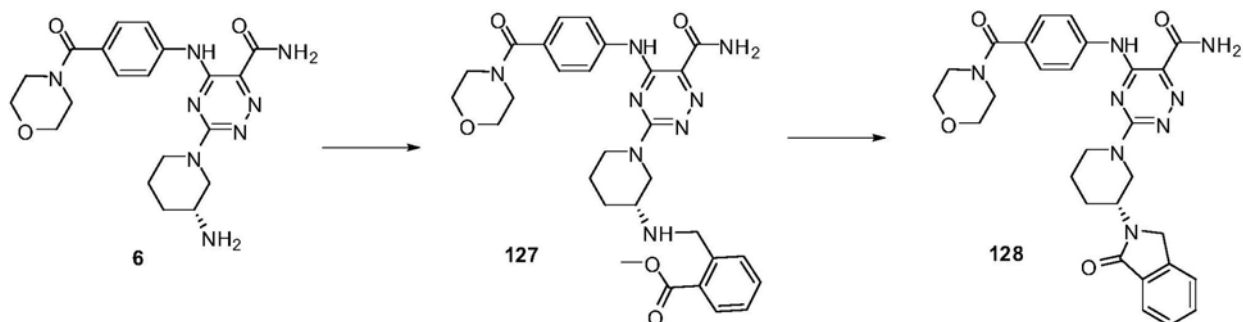
[1321] 实施例103:(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-3-基)-1-丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酰胺(126)的合成



[1323] 以与在实施例10中描述的类似的方式,使用1-丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酸制备(R)-N-(1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-3-基)-1-丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲酰胺(126)。对 $C_{30}H_{35}N_{11}O_4$ MS实测为 $(M+H)^+614.2$, $(M-H)^-612.3$ 。UV: $\lambda=277\text{nm}$ 。

[1324] 实施例104:(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-1-基)-1,2,4-三唑-6-甲酰胺(128)的合成

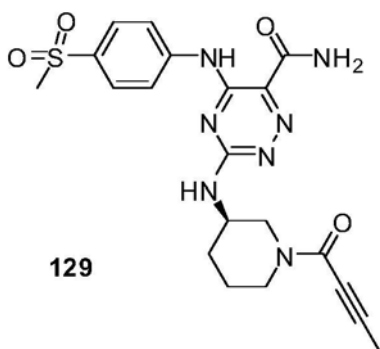
[1325]



[1326] 向6HCl盐(70mg,0.15mmol)在NMP(3mL)中的溶液添加DIEA(210 μ L,1.2mmol)并且然后添加2-溴甲基苯甲酸甲酯(103mg,0.45mmol)。将混合物在室温下搅拌持续3小时,用EtOAc稀释,用盐水洗涤两次,干燥,在真空中浓缩并且经受用在二氯甲烷中的0-15%MeOH的快速柱以分离化合物127。将其溶解在3mL NMP中。向其添加DIEA(0.2mL)。将混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌持续2小时。将混合物用TFA(0.3mL)酸化并且直接经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(3-(1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(128)。对于C₂₈H₃₀N₈O₄MS实测为(M+H)⁺543.2,(M-H)⁻541.3。UV: λ =272nm。

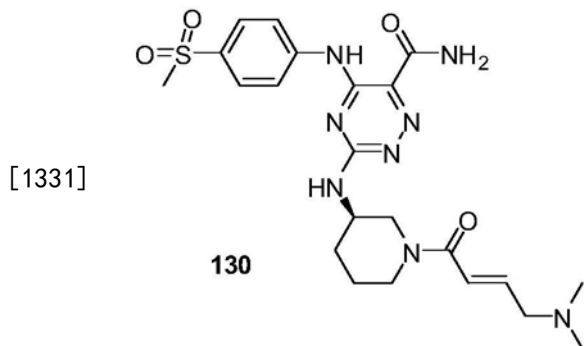
[1327] 实施例105:(R)-3-(1-丁-2-炔酰基哌啶-3-基氨基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(129)的合成

[1328]



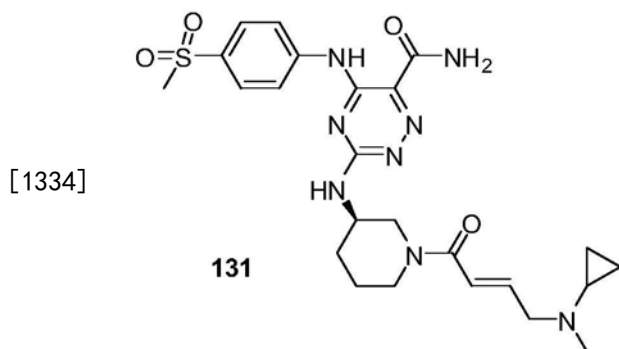
[1329] 以与在实施例66中描述的类似的方式,使用4-甲基磺酰基苯胺和2-丁炔酸制备(R)-3-(1-丁-2-炔酰基哌啶-3-基氨基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(129)。对于C₂₀H₂₃N₇O₄S MS实测为(M+H)⁺458.1,(M-H)⁻456.1。UV: λ =256nm,269nm,293nm。

[1330] 实施例106:(R,E)-3-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基氨基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(130)的合成



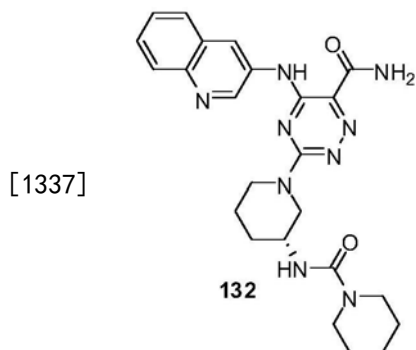
[1332] 以与在实施例66中描述的类似的方式,使用4-甲基磺酰基苯胺和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸制备(R,E)-3-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯-3-基氨基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(130)。对于 $C_{22}H_{30}N_8O_4S$ MS实测为 $(M+H)^+$ 503.1, $(M-H)^-$ 501.2。UV: $\lambda=258nm, 272nm, 286nm$ 。

[1333] 实施例107:(R,E)-3-(1-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯-3-基氨基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(131)的合成



[1335] 以与在实施例66中描述的类似的方式,使用4-甲基磺酰基苯胺和(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸制备(R,E)-3-(1-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯-3-基氨基)-5-(4-(甲基磺酰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(131)。对于 $C_{24}H_{32}N_8O_4S$ MS实测为 $(M+H)^+$ 529.1, $(M-H)^-$ 527.3。UV: $\lambda=259nm, 270nm, 287nm$ 。

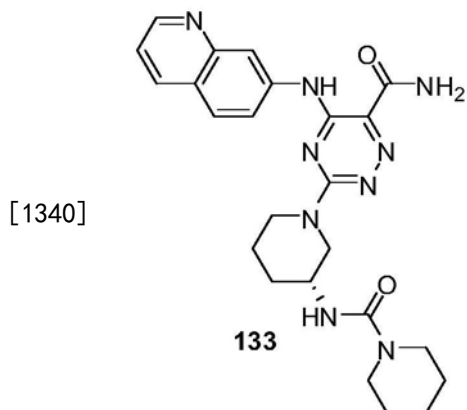
[1336] 实施例108:(R)-3-(3-(吡咯-1-甲酰氨基)吡咯-1-基)-5-(喹啉-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(132)的合成



[1338] 以与在实施例36中描述的类似的方式,使用3-氨基喹啉制备(R)-3-(3-(吡咯-1-甲酰氨基)吡咯-1-基)-5-(喹啉-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(132)。对于 $C_{24}H_{29}N_9O_2$ MS实测为 $(M+H)^+$ 476.1, $(M-H)^-$ 474.2。UV: $\lambda=268nm, 316nm, 333nm$ 。

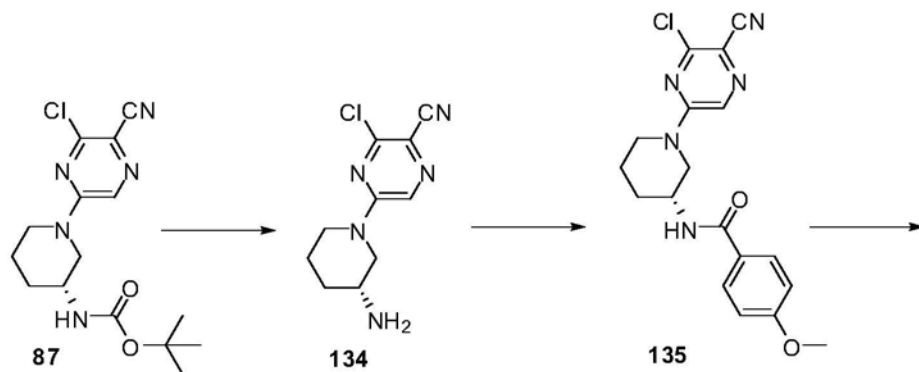
[1339] 实施例109:(R)-3-(3-(吡咯-1-甲酰氨基)吡咯-1-基)-5-(喹啉-7-基氨基)-1,2,

4-三嗪-6-甲酰胺 (133) 的合成

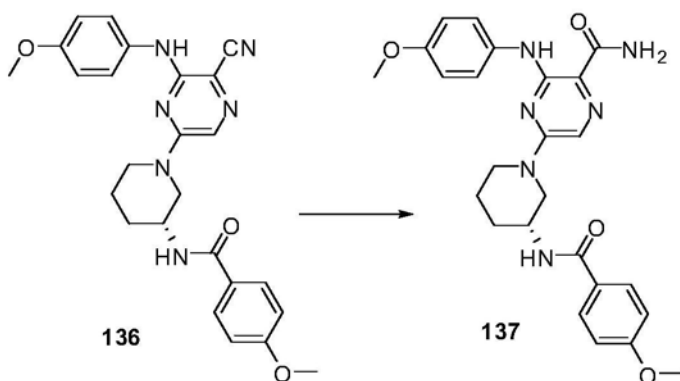


[1341] 以与在实施例36中描述的类似的方式,使用7-氨基喹啉制备(R)-3-(7-(哌啶-1-基)-5-(喹啉-7-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(133)。对于 $C_{24}H_{29}N_9O_2MS$ 实测为 $(M+H)^+476.2$, $(M-H)^-474.3$ 。UV: $\lambda=273nm, 330nm, 372nm$ 。

[1342] 实施例110:(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-甲氧基苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(137)的合成



[1343]



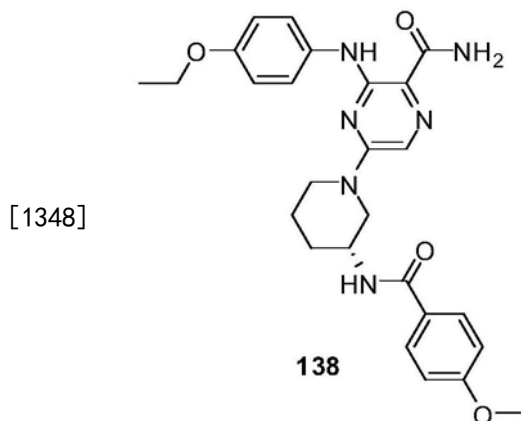
[1344] 将(R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(87)(1.5g)用30mL“在二氧六环中的4N HCl”在室温下处理持续1小时。将混合物在真空中浓缩至干以便以定量的收率提供(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-氯吡嗪-2-甲腈盐酸盐(134)。将化合物134(1.20g, 4.4mmol)和对茴香酸(1.34g, 8.8mmol)溶解在具有DIEA(3.82mL, 22.0mmol)的20mL DMF中。向其添加PyBOP(4.58g, 8.8mmol)。将混合物在室温下搅拌持续30分钟。将混合物用EtOAc(200mL)稀释,用1N NaOH和水洗涤。将有机相干燥,浓缩并且经受用在DCM中的0%至

50%EtOAc的快速柱以分离(R)-N-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-4-甲氧基苯甲酰胺,化合物135(收率>90%)。

[1345] 将化合物135(70mg, 0.19mmol)、对茴香胺(70mg, 0.57mmol)、Pd(OAc)₂(22mg, 0.10mmol)、BINAP(62mg, 0.10mmol)、细粉Cs₂CO₃(326mg, 1.00mmol)在15mL二氧六环中的混合物用氮气流脱气持续3分钟。将混合物在115°C下在氮气气氛下搅拌持续3小时。将混合物冷却至室温,用100mL EtOAc稀释,剧烈地搅拌,并且通过硅藻土过滤。将滤液在真空中浓缩并且经受用在二氯甲烷中的0%至3%MeOH的快速柱以提供(R)-N-(1-(5-氰基-6-(4-甲氧基苯基氨基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-4-甲氧基苯甲酰胺,化合物136。

[1346] 将化合物136溶解在3mL DMSO和6mL MeOH的混合物中并且在室温下搅拌。向其添加一个晶体片的(one crystal chip of)NaOH(约50mg至100mg)和1mL 30%H₂O₂。将混合物在室温下搅拌持续2.5小时,用3mL乙腈稀释,并且在真空中浓缩。将混合物用水稀释,用HCl酸化直到pH约2。将固体通过过滤分离,用水和MTBE洗涤。将固体在真空中干燥以提供作为HCl盐的(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-甲氧基苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(137)(25mg)。对C₂₅H₂₈N₆O₄MS实测为(M+H)⁺477.1, (M-H)⁻475.3。UV:λ=258nm, 279nm, 303nm, 338nm, 373nm。

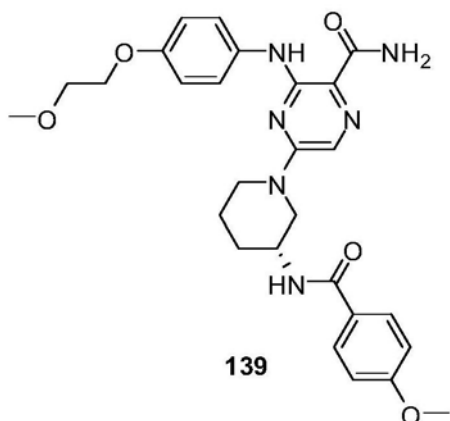
[1347] 实施例111:(R)-3-(4-乙氧基苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(138)的合成



[1349] 以与在实施例110中描述的类似的方式,使用4-乙氧基苯胺制备(R)-3-(4-乙氧基苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(138)。对于C₂₆H₃₀N₆O₄MS实测为(M+H)⁺491.1, (M-H)⁻489.2。UV:λ=258nm, 279nm, 303nm, 339nm, 373nm。

[1350] 实施例112:(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(139)的合成

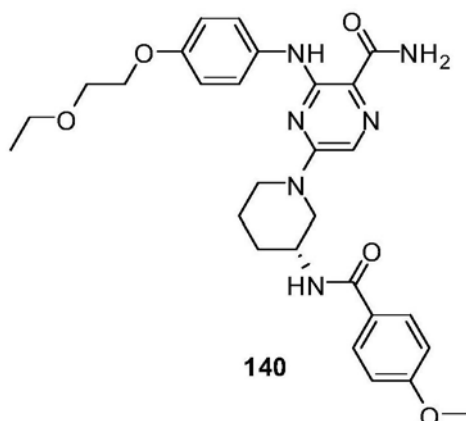
[1351]



[1352] 以与在实施例110中描述的类似的方式,使用4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺制备(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(139)。对于 $C_{27}H_{32}N_6O_5$ MS实测为 $(M+H)^+521.2$, $(M-H)^-519.3$ 。UV: $\lambda=257\text{nm}, 279\text{nm}, 303\text{nm}, 338\text{nm}, 373\text{nm}$ 。

[1353] 实施例113:(R)-3-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(140)的合成

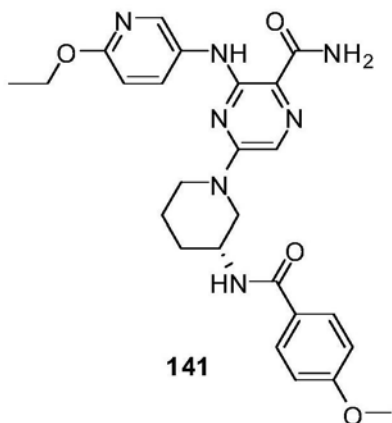
[1354]



[1355] 以与在实施例110中描述的类似的方式,使用4-(2-乙氧基乙氧基)苯胺制备(R)-3-(4-(2-乙氧基乙氧基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(140)。对于 $C_{28}H_{34}N_6O_5$ MS实测为 $(M+H)^+535.2$, $(M-H)^-533.3$ 。UV: $\lambda=257\text{nm}, 279\text{nm}, 303\text{nm}, 338\text{nm}, 373\text{nm}$ 。

[1356] 实施例114:(R)-3-(6-乙氧基吡啶-3-基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(141)的合成

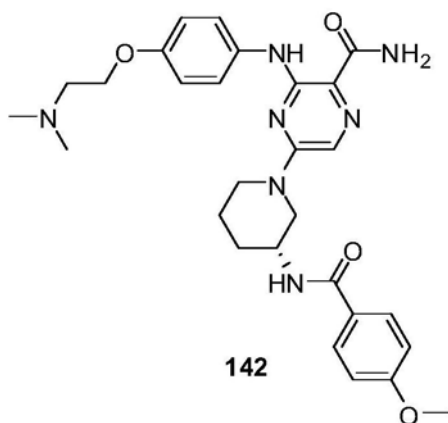
[1357]



[1358] 将化合物135 (65mg, 0.17mmol)、6-乙氧基吡啶-3-胺 (71mg, 0.51mmol)、Pd(OAc)₂ (19mg, 0.085mmol)、BINAP (53mg, 0.085mmol)、细粉Cs₂CO₃ (280mg, 0.85mmol) 在10mL二氧六环中的混合物用氮气流脱气持续3分钟。将混合物在115℃下在氮气气氛下搅拌持续3小时。将混合物冷却至室温,用100mL EtOAc稀释,剧烈地搅拌,并且通过硅藻土过滤。将滤液在真空中浓缩并且经受用在二氯甲烷中的0%至4%MeOH的快速柱以提供(R)-N-(1-(5-氰基-6-(6-乙氧基吡啶-3-基氨基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-4-甲氧基苯甲酰胺。将其溶解在3mL DMSO和6mL MeOH的混合物中并且在室温下搅拌。向其添加一个晶体片的NaOH(约50mg至100mg)和1mL 30% H₂O₂。将混合物在室温下搅拌持续1小时,用3mL乙腈稀释,并且在真空中浓缩。将混合物用TFA (1mL) 酸化并且直接经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-3-(6-乙氧基吡啶-3-基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (141) (58mg)。对C₂₅H₂₉N₇O₄MS实测为(M+H)⁺492.2, (M-H)⁻490.3。UV: λ=257nm, 278nm, 300nm, 336nm, 369nm。

[1359] 实施例115: (R)-3-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (142) 的合成

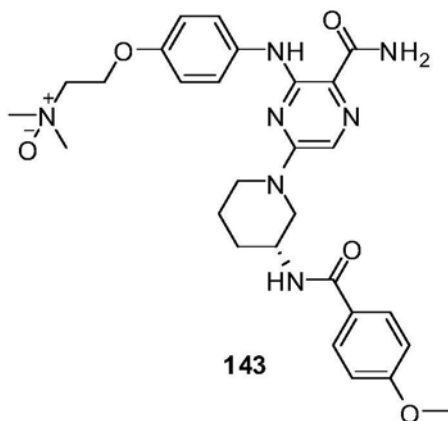
[1360]



[1361] 以与在实施例114中描述的类似的方式,使用4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯胺制备(R)-3-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (142)。对于C₂₈H₃₅N₇O₄MS实测为(M+H)⁺534.2, (M-H)⁻532.3。UV: λ=258nm, 279nm, 303nm, 337nm, 373nm。

[1362] 实施例116: (R)-2-(4-(3-氨基甲酰基-6-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基氨基)苯氧基)-N,N-二甲基乙胺氧化物 (143) 的合成

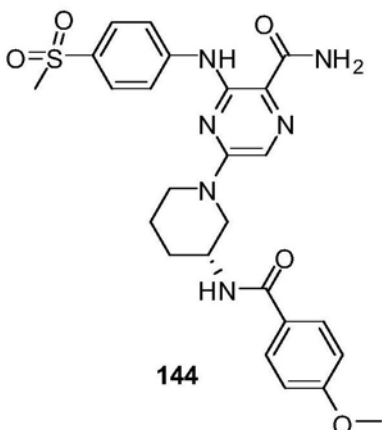
[1363]



[1364] (R)-2-(4-(3-氨基乙酰基-6-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基氨基)苯氧基)-N,N-二甲基乙胺氧化物(143)作为在实施例115中的(R)-3-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(142)的合成期间的副产物被分离。对于 $C_{28}H_{35}N_7O_5MS$ 实测为 $(M+H)^+550.2$, $(M-H)^-548.4$ 。UV: $\lambda=258nm, 279nm, 303nm, 337nm, 373nm$ 。

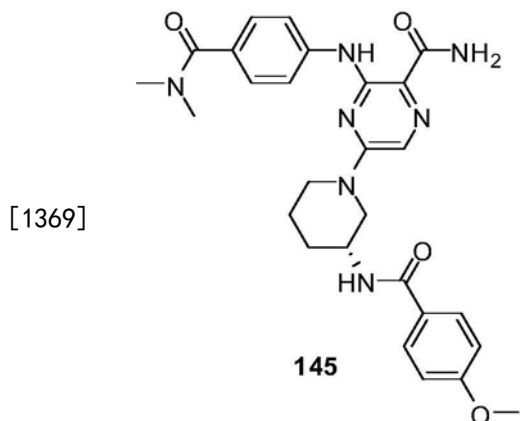
[1365] 实施例117: (R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(144)的合成

[1366]



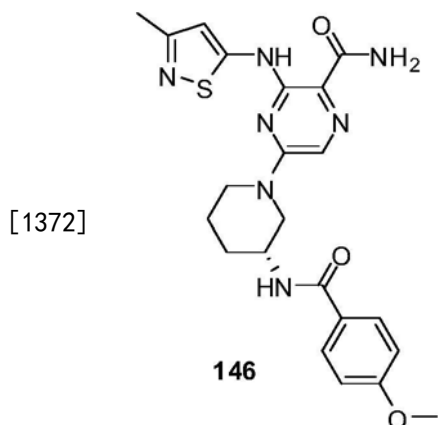
[1367] 以与在实施例114中描述的类似的方式,使用4-甲基磺酰基苯胺制备(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(144)。对于 $C_{25}H_{28}N_6O_5S$ MS实测为 $(M+H)^+525.1$, $(M-H)^-523.3$ 。UV: $\lambda=256nm, 262nm, 274nm, 293nm, 318nm, 346nm, 367nm$ 。

[1368] 实施例118: (R)-3-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(145)的合成



[1370] 以与在实施例114中描述的类似的方式,使用4-氨基-N,N-二甲基苯甲酰胺制备(R)-3-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺(145)。对于 $C_{27}H_{31}N_7O_4$ MS实测为 $(M+H)^+518.2$, $(M-H)^-516.3$ 。UV: $\lambda=256nm, 262nm, 272nm, 288nm, 313nm, 342nm, 370nm$ 。

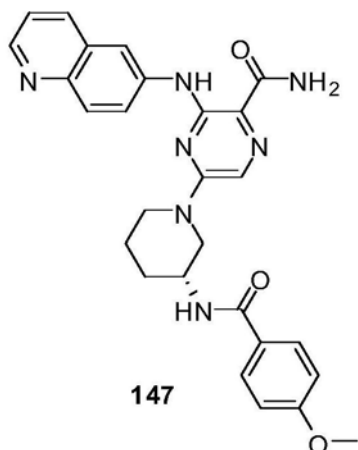
[1371] 实施例119: (R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(3-甲基异噻唑-5-基氨基)吡啶-2-甲酰胺(146)的合成



[1373] 以与在实施例114中描述的类似的方式,使用3-甲基异噻唑-5-胺制备(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(3-甲基异噻唑-5-基氨基)吡啶-2-甲酰胺(146)。对于 $C_{22}H_{25}N_7O_3S$ MS实测为 $(M+H)^+468.1$, $(M-H)^-466.2$ 。UV: $\lambda=257nm, 262nm, 271nm, 289nm, 314nm, 341nm, 368nm$ 。

[1374] 实施例120: (R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(喹啉-6-基氨基)吡啶-2-甲酰胺(147)的合成

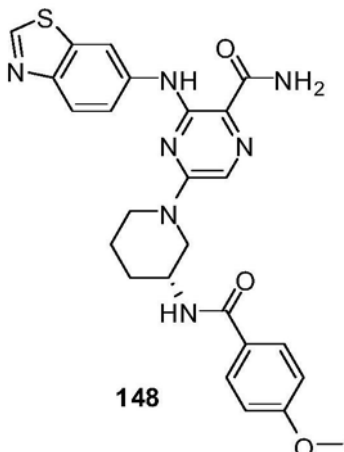
[1375]



[1376] 以与在实施例110中描述的类似的方式,使用6-氨基喹啉制备(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(喹啉-6-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(147)。对于 $C_{27}H_{27}N_7O_3$ MS实测为 $(M+H)^+498.2$, $(M-H)^-496.3$ 。UV: $\lambda=264nm, 273nm, 284nm, 300nm, 338nm, 369nm$ 。

[1377] 实施例121:(R)-3-(苯并[d]噻唑-6-基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(148)的合成

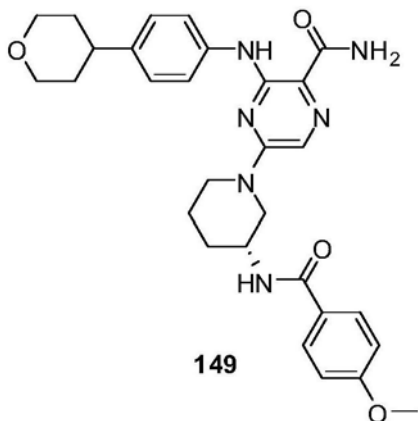
[1378]



[1379] 以与在实施例110中描述的类似的方式,使用6-氨基苯并噻唑制备(R)-3-(苯并[d]噻唑-6-基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(148)。对于 $C_{25}H_{25}N_7O_3S$ MS实测为 $(M+H)^+504.1$, $(M-H)^-502.3$ 。UV: $\lambda=317nm, 348nm, 370nm$ 。

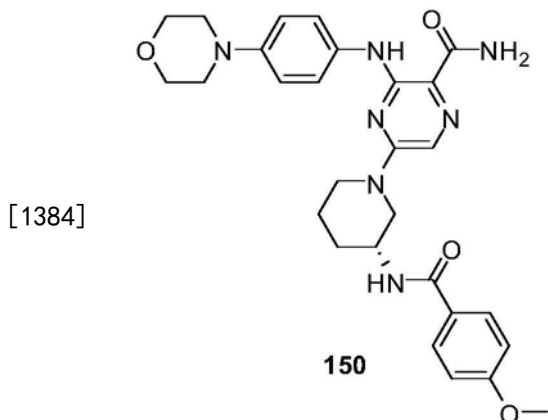
[1380] 实施例122:(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(149)的合成

[1381]



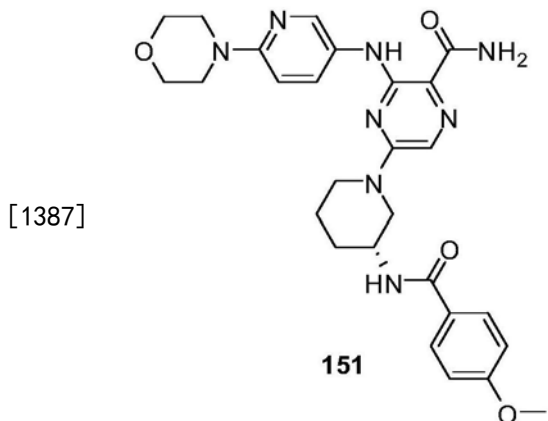
[1382] 以与在实施例110中描述的类似的方式,使用4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯胺制备(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(149)。对于 $C_{29}H_{34}N_6O_4$ MS实测为 $(M+H)^+531.2$, $(M-H)^-529.3$ 。UV: $\lambda=257nm$, $279nm$, $304nm$, $335nm$, $372nm$ 。

[1383] 实施例123:(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-吗啉基苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(150)的合成



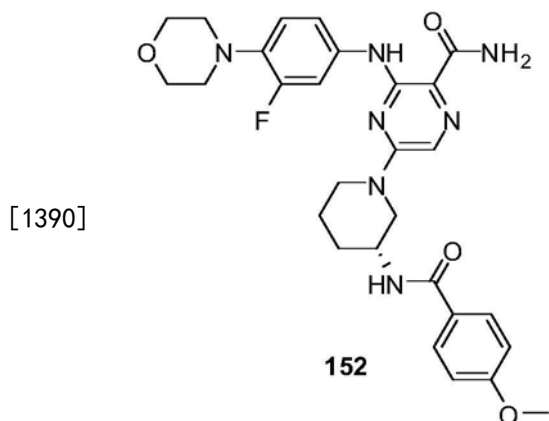
[1385] 以与在实施例114中描述的类似的方式,使用4-吗啉基苯胺制备(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-吗啉基苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(150)。对于 $C_{28}H_{33}N_7O_4$ MS实测为 $(M+H)^+532.2$, $(M-H)^-530.3$ 。UV: $\lambda=259nm$, $285nm$, $309nm$, $345nm$, $372nm$ 。

[1386] 实施例124:(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(6-吗啉基吡啶-3-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(151)的合成



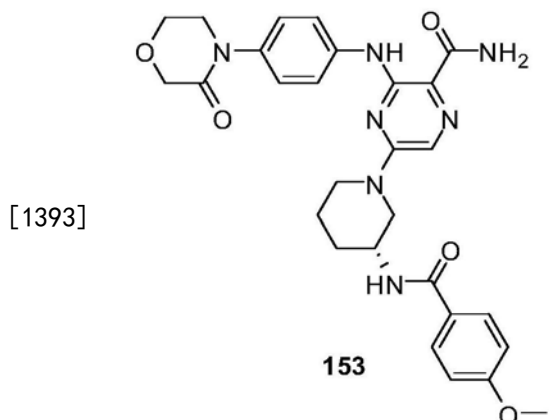
[1388] 以与在实施例114中描述的类似的方式,使用6-吗啉基吡啶-3-胺制备(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(6-吗啉基吡啶-3-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(151)。对于 $C_{27}H_{32}N_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+533.2$, $(M-H)^-531.3$ 。UV: $\lambda=257nm$, $285nm$, $308nm$, $337nm$, $367nm$ 。

[1389] 实施例125:(R)-3-(3-氟-4-吗啉基苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(152)的合成



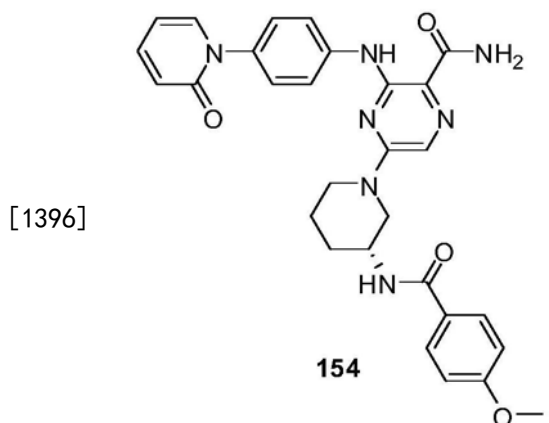
[1391] 以与在实施例114中描述的类似的方式,使用3-氟-4-吗啉基苯胺制备(R)-3-(3-(3-氟-4-吗啉基苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(152)。对于 $C_{28}H_{32}FN_7O_4$ MS实测为 $(M+H)^+550.2$, $(M-H)^-548.3$ 。UV: $\lambda=310\text{nm}$, 343nm , 372nm 。

[1392] 实施例126: (R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(3-氧代吗啉基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(153)的合成



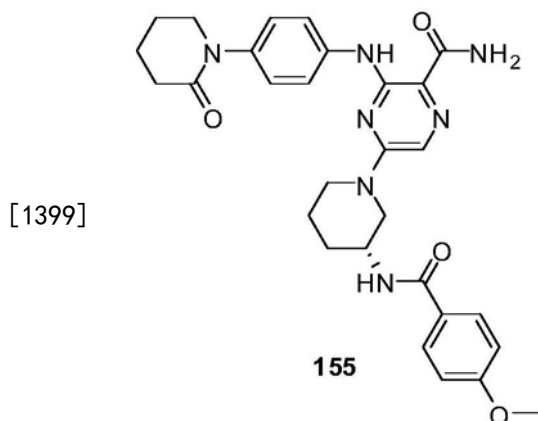
[1394] 以与在实施例114中描述的类似的方式,使用4-(4-氨基苯基)吗啉-3-酮制备(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(3-氧代吗啉基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(153)。对于 $C_{28}H_{31}N_7O_5$ MS实测为 $(M+H)^+546.2$, $(M-H)^-544.3$ 。UV: $\lambda=261\text{nm}$, 285nm , 308nm , 338nm , 372nm 。

[1395] 实施例127: (R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(154)的合成



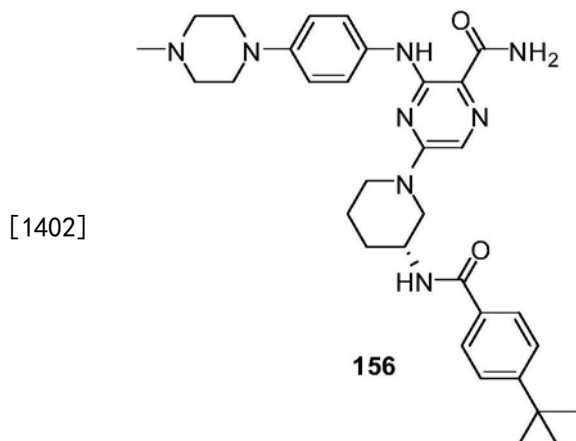
[1397] 以与在实施例114中描述的类似的方式,使用1-(4-氨基苯基)吡啶-2(1H)-酮制备(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-氧代吡啶-1(H)-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(154)。对于 $C_{29}H_{29}N_7O_4$ MS实测为(M+H)⁺540.1, (M-H)⁻538.3。UV: λ =260nm, 285nm, 308nm, 346nm, 369nm。1-(4-氨基苯基)吡啶-2(1H)-酮的合成:将4-碘苯胺(1.00g, 4.56mmol)、2-羟基吡啶(650mg, 6.84mmol)、细粉 CS_2CO_3 (2.97g, 9.12mmol)、细粉CuI(180mg, 0.92mmol)、8-羟基喹啉(140mg, 0.92mmol)在6mL DMSO和10mL二氧六环中的混合物在密封管中在120℃下搅拌持续15小时。将混合物用300mL EtOAc稀释,通过硅藻土过滤,用盐水洗涤,干燥,浓缩并且经受用在二氯甲烷中的0%至7%MeOH的快速柱以分离此化合物(590mg, 收率70%)。

[1398] 实施例128:(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(155)的合成



[1400] 将化合物(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(154)(20mg)溶解在20mL MeOH中。向其添加10%Pd/C(20mg)。将混合物在室温下在氢气球下搅拌过夜。将混合物通过硅藻土过滤,在真空中浓缩并且经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(155)。对于 $C_{29}H_{33}N_7O_4$ MS实测为(M+H)⁺544.2, (M-H)⁻542.3。UV: λ =259nm, 282nm, 307nm, 337nm, 372nm。

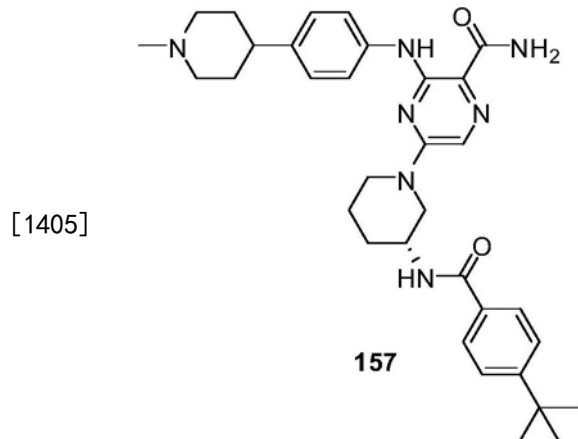
[1401] 实施例129:(R)-5-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(156)的合成



[1403] 以与在实施例114中描述的类似的方式,使用4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺和4-叔丁

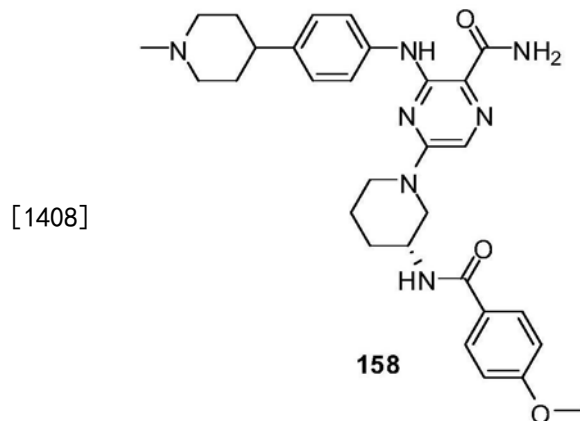
基苯甲酰氯制备 (R)-5-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺 (156)。对于 $C_{32}H_{42}N_8O_2$ MS实测为 $(M+H)^+571.3$, $(M-H)^-569.4$ 。UV: $\lambda=309nm, 346nm, 372nm$ 。

[1404] 实施例130: (R)-5-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺 (157) 的合成



[1406] 以与在实施例114中描述的类似的方式,使用4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺和4-叔丁基苯甲酰氯制备 (R)-5-(3-(4-叔丁基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺 (157)。对于 $C_{33}H_{43}N_7O_2$ MS实测为 $(M+H)^+570.3$, $(M-H)^-568.4$ 。UV: $\lambda=264nm, 277nm, 305nm, 335nm, 372nm$ 。

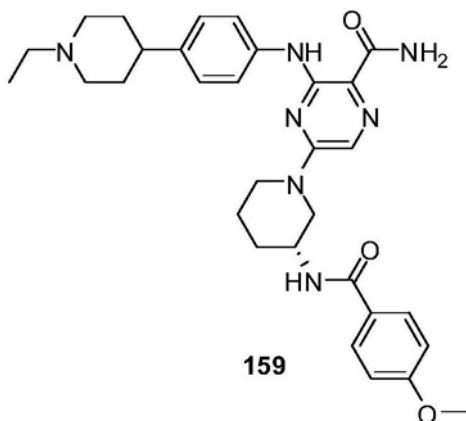
[1407] 实施例131: (R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺 (158) 的合成



[1409] 以与在实施例114中描述的类似的方式,使用4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺制备 (R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺 (158)。对于 $C_{30}H_{37}N_7O_3$ MS实测为 $(M+H)^+544.2$, $(M-H)^-542.3$ 。UV: $\lambda=258nm, 280nm, 305nm, 336nm, 372nm$ 。

[1410] 实施例132: (R)-3-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (159) 的合成

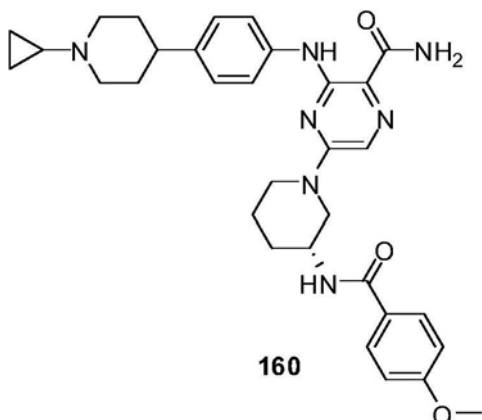
[1411]



[1412] 以与在实施例114中描述的类似的方式,使用4-(1-乙基哌啶-4-基)苯胺制备(R)-3-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(159)。对于 $C_{31}H_{39}N_7O_3$ MS实测为 $(M+H)^+558.2$, $(M-H)^-556.3$ 。UV: $\lambda=258\text{nm}, 280\text{nm}, 305\text{nm}, 336\text{nm}, 372\text{nm}$ 。

[1413] 实施例133: (R)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(160)的合成

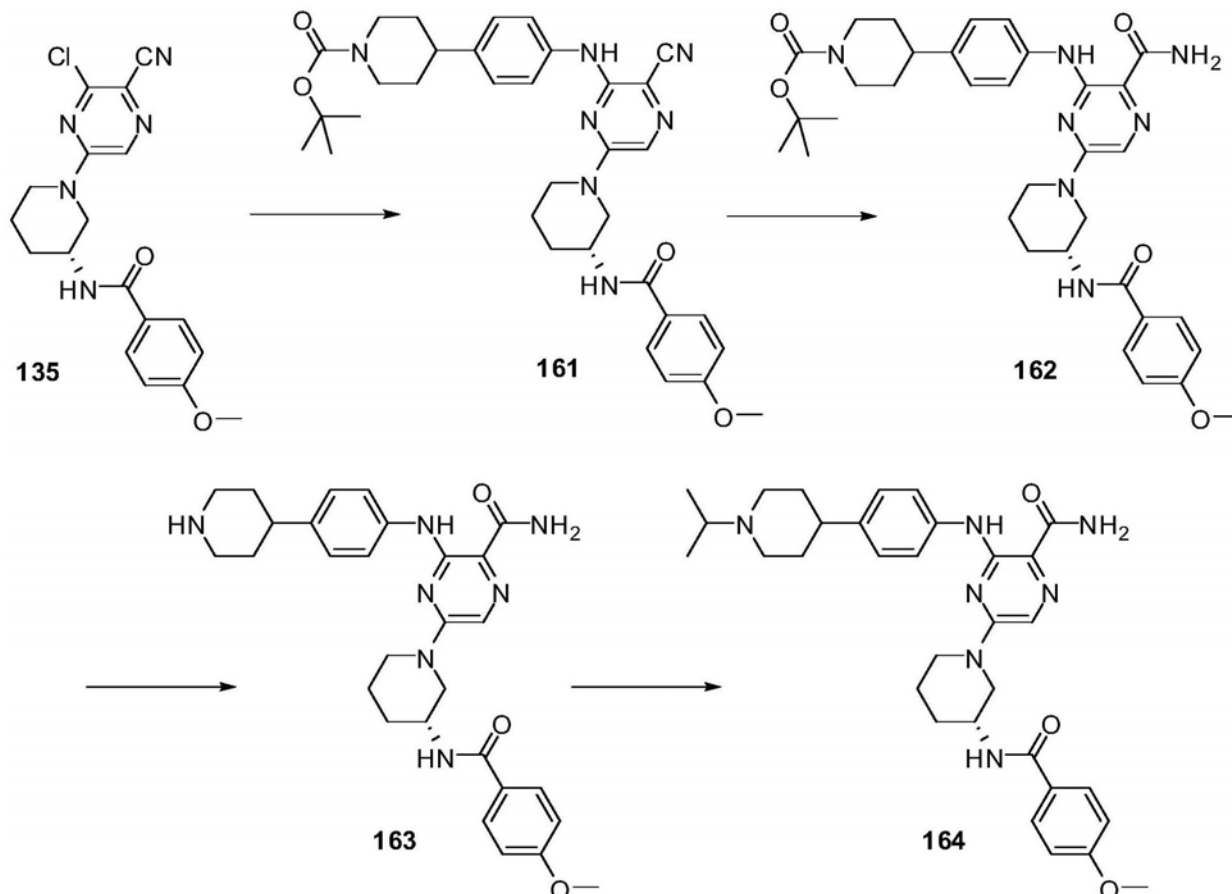
[1414]



[1415] 以与在实施例114中描述的类似的方式,使用4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯胺制备(R)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(160)。对于 $C_{32}H_{39}N_7O_3$ MS实测为 $(M+H)^+570.2$, $(M-H)^-568.3$ 。UV: $\lambda=258\text{nm}, 280\text{nm}, 305\text{nm}, 336\text{nm}, 372\text{nm}$ 。

[1416] 实施例134: (R)-3-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(164)的合成

[1417]



[1418] 将化合物135 (580mg, 1.56mmol)、4-(4-氨基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (870mg, 3.12mmol)、Pd(OAc)₂ (70mg, 0.31mmol)、BINAP (200mg, 0.31mmol)、细粉Cs₂CO₃ (2.04g, 6.24mmol) 在80mL二氧六环中的混合物用氮气流脱气持续3分钟。将混合物在115℃下在氮气气氛下搅拌持续3小时。将混合物冷却至室温,用300mL EtOAc稀释,剧烈地搅拌,并且通过硅藻土过滤。将滤液在真空中浓缩并且经受用在二氯甲烷中的0%至5%MeOH的快速柱以提供化合物161。

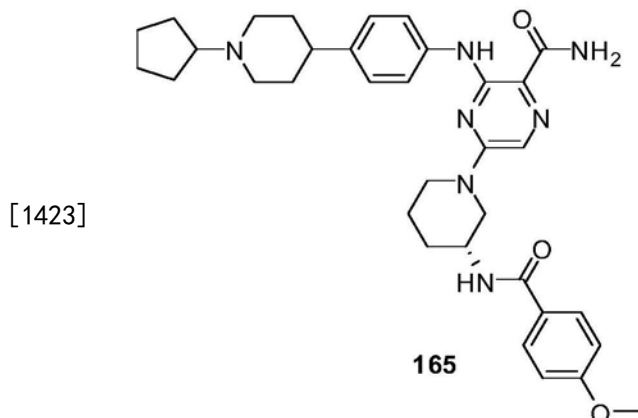
[1419] 将化合物161溶解在10mL DMSO和40mL MeOH的混合物中并且在室温下搅拌。向其添加三个晶体片的NaOH (约150mg至300mg) 和10mL 30% H₂O₂。将混合物在室温下搅拌持续1小时,用10mL乙腈稀释。然后,向混合倾倒入200mL水。将混合物剧烈地搅拌。将固体沉淀通过过滤分离,用水充分地洗涤并且在真空中干燥以便以良好的纯度提供化合物162 (1.00g)。

[1420] 将化合物162用50mL“在二氧六环中的4N HCl”在室温下处理过夜。将混合物在真空中浓缩并且泵至干以提供作为HCl盐的(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺 (163)。

[1421] 将化合物163 (70mg, 0.12mmol) 溶解在具有DIEA (105μL, 0.60mmol) 的8mL 1,2-二氯乙烷和8mL二氧六环中。向其添加丙酮 (180μL, 2.4mmol)。将混合物在室温下搅拌持续2小时。向混合物添加乙酸 (68μL, 1.2mmol) 并且然后添加NaBH(OAc)₃ (127mg, 0.60mmol)。将混合物搅拌过夜。将混合物用2mL水稀释,在真空中浓缩,用TFA (0.2mL) 处理并且经反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-3-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (164) (34mg)。对于C₃₂H₄₁N₇O₃MS实测为(M+H)⁺

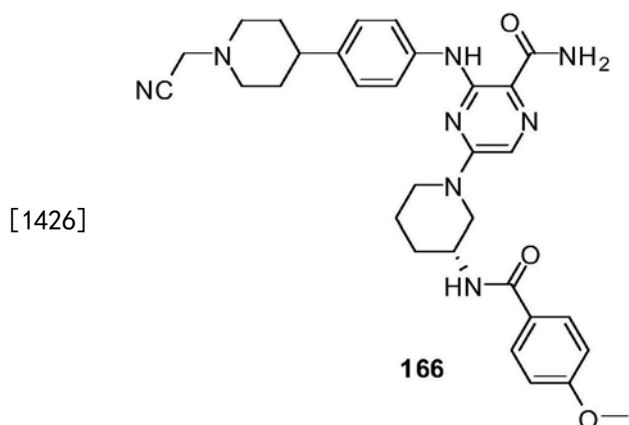
572.3, (M-H)⁻570.4。UV: λ =258nm, 279nm, 305nm, 335nm, 372nm。

[1422] 实施例135: (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(165)的合成



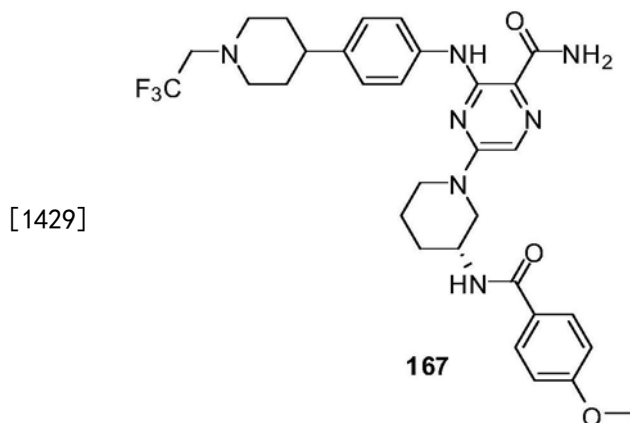
[1424] 以与在实施例134中描述的类似的方式,使用环戊酮制备(R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(165)。对于C₃₄H₄₃N₇O₃MS实测为(M+H)⁺598.3, (M-H)⁻596.4。UV: λ =258nm, 279nm, 305nm, 335nm, 372nm。

[1425] 实施例136: (R)-3-(4-(1-(氰基甲基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(166)的合成



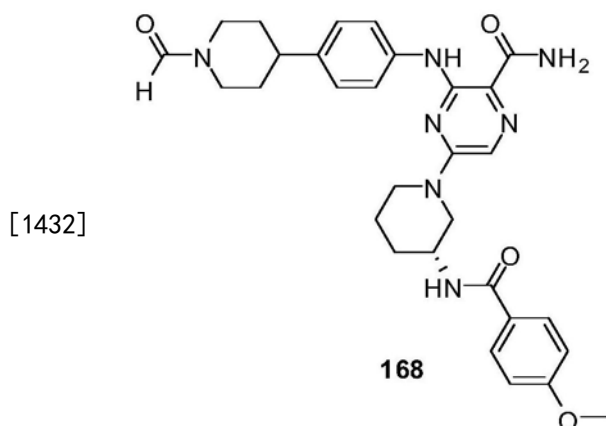
[1427] 将化合物163(50mg, 0.085mmol)溶解在3mL NMP中。向其添加DIEA(74 μ L, 0.43mmol)并且然后添加溴乙腈(31mg, 0.26mmol)。将混合物在室温下搅拌持续4小时。将混合物用TFA(0.2mL)酸化并且直接经反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-3-(4-(1-(氰基甲基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(166)(37mg)。对于C₃₁H₃₆N₈O₃MS实测为(M+H)⁺569.2, (M-H)⁻567.3。UV: λ =256nm, 280nm, 305nm, 335nm, 372nm。

[1428] 实施例137: (R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(167)的合成



[1430] 将化合物163 (50mg, 0.085mmol) 溶解在3mL NMP中。向其添加DIEA (74 μ L, 0.43mmol) 并且然后添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯 (60mg, 0.26mmol)。将混合物在室温下搅拌持续4小时。将混合物用TFA (0.2mL) 酸化并且直接经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺 (167) (8mg)。对于C₃₁H₃₆F₃N₇O₃MS实测为(M+H)⁺612.2, (M-H)⁻610.3。UV: λ =305nm, 335nm, 372nm。

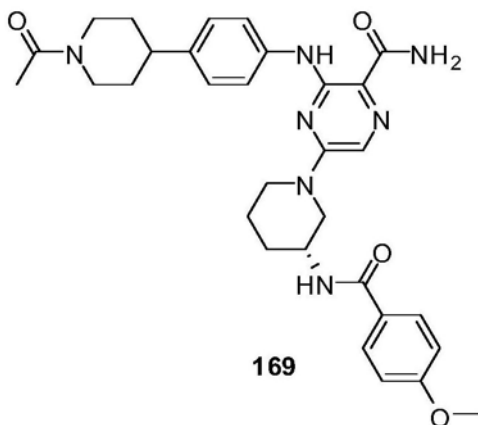
[1431] 实施例138: (R)-3-(4-(1-甲酰基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (168) 的合成



[1433] 将化合物163 (36mg, 0.06mmol) 溶解在密封管中的具有0.5mL DIEA的3mL DMF中。将混合物在130 $^{\circ}$ C下搅拌持续2天。将混合物冷却至室温,用1mL TFA酸化并且直接经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-3-(4-(1-甲酰基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (168) (9mg)。对于C₃₀H₃₅N₇O₄MS实测为(M+H)⁺558.2, (M-H)⁻556.3。UV: λ =257nm, 279nm, 304nm, 335nm, 372nm。

[1434] 实施例139: (R)-3-(4-(1-乙酰基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (169) 的合成

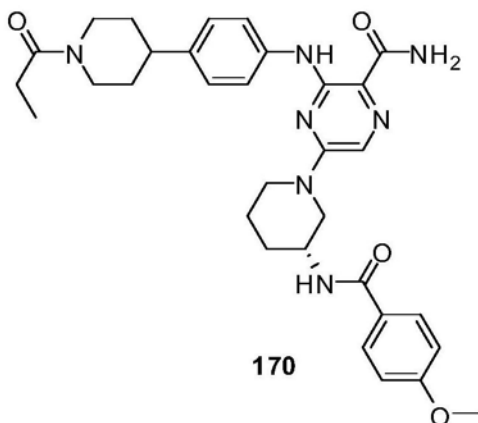
[1435]



[1436] 将化合物163 (42mg, 0.07mmol) 溶解在具有1mL乙酸和1mL Et₃N的2mL DMSO中。向混合物添加PyBOP (200mg, 0.38mmol)。将混合物搅拌过夜, 在真空中浓缩, 用TFA (1mL) 酸化并且直接经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的 (R)-3-(4-(1-乙酰基哌啶-4-基) 苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基) 吡嗪-2-甲酰胺 (169) (12mg)。对于C₃₁H₃₇N₇O₄MS实测为 (M+H)⁺572.2, (M-H)⁻570.4。UV: λ=257nm, 279nm, 304nm, 335nm, 372nm。

[1437] 实施例140: (R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基)-3-(4-(1-丙酰基哌啶-4-基) 苯基氨基) 吡嗪-2-甲酰胺 (170) 的合成

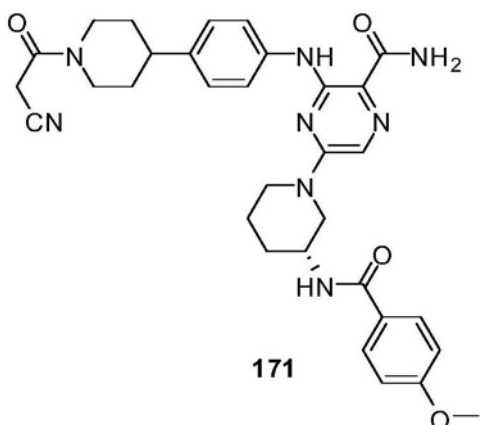
[1438]



[1439] 将化合物163 (50mg, 0.085mmol) 溶解在3mL NMP中。向其添加DIEA (74μL, 0.425mmol) 并且然后添加丙酰氯 (23mg, 0.255mmol)。使用TFA (0.2mL), 将反应在10分钟内猝灭。将混合物直接经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的 (R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基)-3-(4-(1-丙酰基哌啶-4-基) 苯基氨基) 吡嗪-2-甲酰胺 (170)。对于C₃₂H₃₉N₇O₄MS实测为 (M+H)⁺586.2, (M-H)⁻584.4。UV: λ=257nm, 279nm, 304nm, 335nm, 372nm。

[1440] 实施例141: (R)-3-(4-(1-(2-氰基乙酰基) 哌啶-4-基) 苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基) 哌啶-1-基) 吡嗪-2-甲酰胺 (171) 的合成

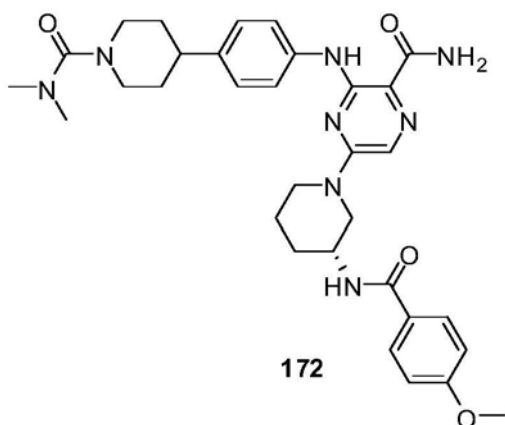
[1441]



[1442] 将化合物163 (50mg, 0.085mmol) 溶解在3mL NMP中。向其添加氰基乙酸 (22mg, 0.255mmol)、DIEA (150 μ L, 0.85mmol) 并且然后添加PyBOP (88mg, 0.17mmol)。使用TFA (0.2mL), 将反应在1.5小时内猝灭。使混合物直接经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的 (R)-3-(4-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (171)。对于C₃₂H₃₆N₈O₄MS实测为 (M+H)⁺597.2, (M-H)⁻595.3。UV: λ = 305nm, 336nm, 372nm。

[1443] 实施例142: (R)-3-(4-(1-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (172) 的合成

[1444]



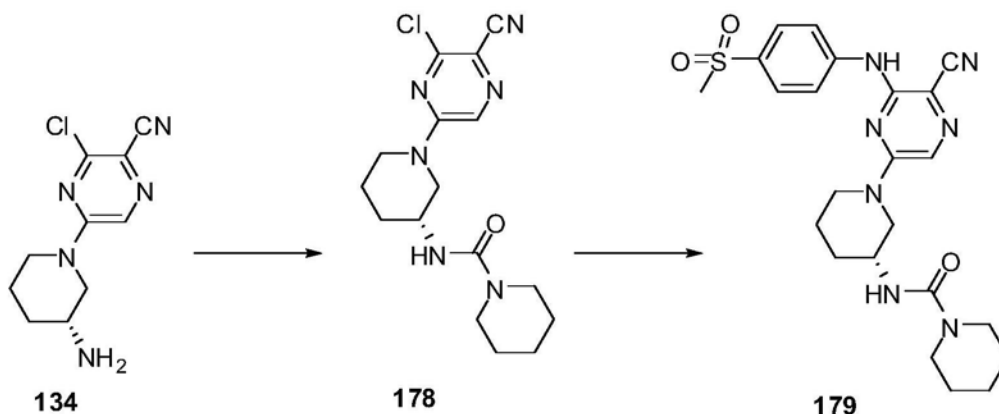
[1445] 将化合物163 (40mg, 0.07mmol) 溶解在3mL NMP中。向其添加DIEA (125 μ L, 0.71mmol) 并且然后添加二甲基氨基甲酰氯 (20 μ L, 0.21mmol)。使用TFA (0.2mL), 将反应在1小时内猝灭。使混合物直接经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的 (R)-3-(4-(1-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (172) (13mg)。对于C₃₂H₄₀N₈O₄MS实测为 (M+H)⁺601.3, (M-H)⁻599.3。UV: λ = 257nm, 279nm, 304nm, 336nm, 372nm。

[1446] 实施例143: (R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺 (173) 的合成

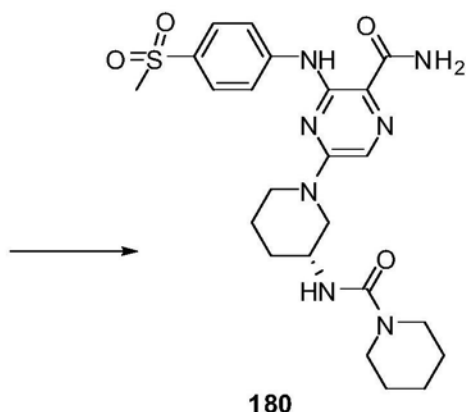
啉-4-甲酸乙酯(174)。将化合物174(155mg, 0.27mmol)溶解在20mL THF中。向其添加氢氧化钾水合物(61mg, 1.5mmol)和5mL水。将混合物在室温下搅拌过夜并且在真空中浓缩至干以提供粗制的化合物175。将其溶解在15mL MeOH和3mL DMSO中。向其添加NaOH(100mg)并且然后添加2mL 30% H₂O₂。将混合物在室温下搅拌持续1小时并且用乙腈(3mL)稀释。将混合物在真空中浓缩,酸化并且经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的化合物176。

[1452] 将化合物176(70mg, 0.12mmol)溶解在3mL NMP中。向其添加二甲胺(在THF中的2.0M溶液, 0.6mL, 1.2mmol)并且然后添加PyBOP(125mg, 0.24mmol)。将混合物搅拌过夜。将混合物用TFA(1mL)猝灭并且然后直接经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-3-(4-(4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(177)(36mg)。对于C₃₂H₄₀N₈O₄MS实测为(M+H)⁺601.2, (M-H)⁻599.4。UV: λ = 262nm, 285nm, 308nm, 335nm, 369nm。

[1453] 实施例145: (R)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基氨基)-5-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(180)的合成



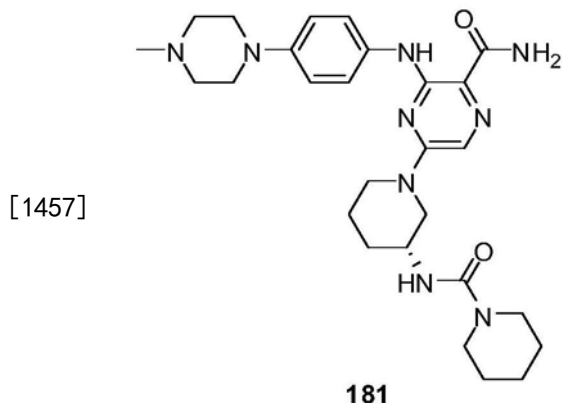
[1454]



[1455] 将化合物134(600mg, 2.2mmol)溶解在10mL DMF和10mL二氧六环中。向搅拌的溶液添加DIEA(1.9mL, 11mmol)并且然后逐滴地添加1-哌啶羰基氯(550μL, 4.4mmol)。将混合物搅拌过夜,在真空中浓缩,带到到200mL EtOAc中,用盐水洗涤,干燥,浓缩并且经受用在二氯甲烷中的0%至4%MeOH的快速柱以提供化合物178(730mg, 95%)。将化合物178(90mg, 0.26mmol)、4-甲基磺酰基苯胺(133mg, 0.78mmol)、Pd(OAc)₂(30mg, 0.13mmol)、BINAP(81mg, 0.13mmol)、细粉Cs₂CO₃(430mg, 1.30mmol)在15mL二氧六环中的混合物用氮气流脱气持续3分钟。将混合物在115℃下在氮气气氛下搅拌持续3小时。将混合物冷却至室温,用

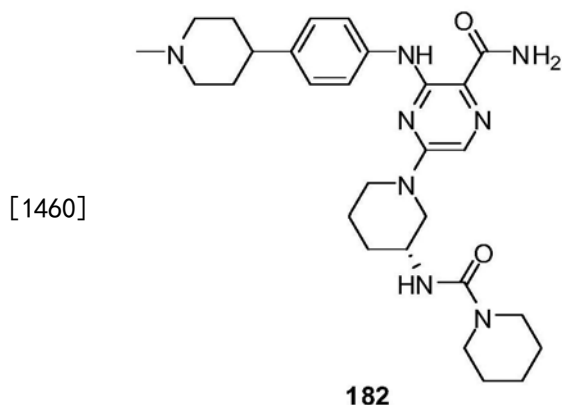
100mL EtOAc稀释,剧烈地搅拌,并且通过硅藻土过滤。将滤液在真空中浓缩并且经受用在二氯甲烷中的0%至5%MeOH的快速柱以提供化合物179。将化合物179溶解在3mL DMSO和6mL MeOH的混合物中并且在室温下搅拌。向其添加一个晶体片的NaOH(约50mg至100mg)和1mL 30% H_2O_2 。将混合物在室温下搅拌持续1小时,用3mL乙腈稀释,并且在真空中浓缩。将混合物用TFA(0.2mL)酸化并且直接经受反相制备型HPLC以提供作为HCl盐的(R)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基氨基)-5-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(180)(61mg)。对 $C_{23}H_{31}N_7O_4S$ MS实测为(M+H) $^+502.1$, (M-H) $^-500.2$ 。UV: $\lambda=280nm, 293nm, 319nm, 346nm, 367nm$ 。

[1456] 实施例146:(R)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-5-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(181)的合成



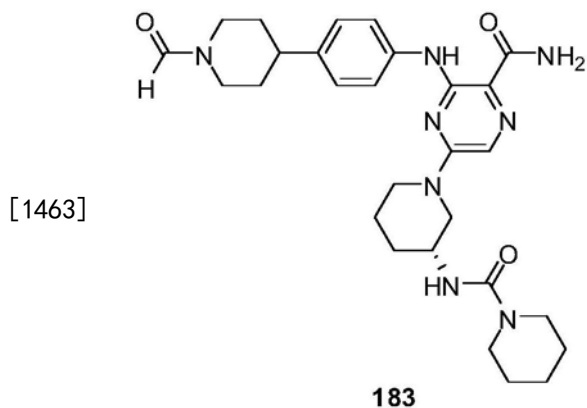
[1458] 以与在实施例145中描述的类似的方式,使用4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺制备(R)-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-5-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(181)。对于 $C_{27}H_{39}N_9O_2$ MS实测为(M+H) $^+522.3$, (M-H) $^-520.4$ 。UV: $\lambda=310nm, 346nm, 373nm$ 。

[1459] 实施例147:(R)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(182)的合成



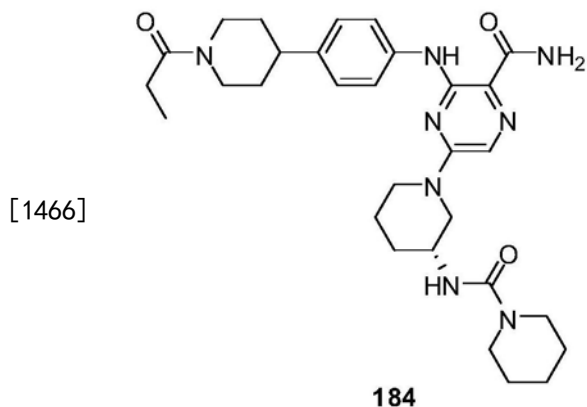
[1461] 以与在实施例145中描述的类似的方式,使用4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺制备(R)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(182)。对于 $C_{28}H_{40}N_8O_2$ MS实测为(M+H) $^+521.3$, (M-H) $^-519.4$ 。UV: $\lambda=268nm, 278nm, 306nm, 336nm, 372nm$ 。

[1462] 实施例148:(R)-3-(4-(1-甲酰基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(183)的合成



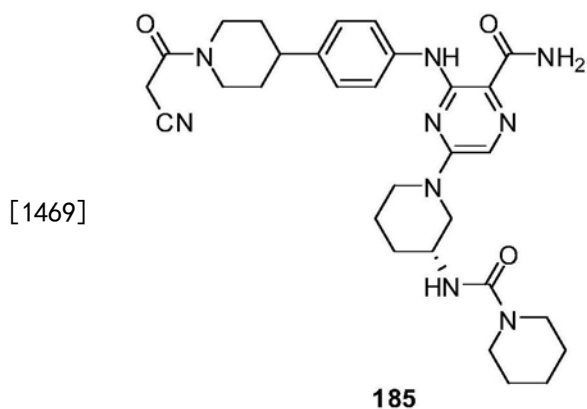
[1464] 以与在实施例138和实施例145中描述的类似的方式,制备(R)-3-(4-(1-甲酰基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(183)。对于 $C_{28}H_{38}N_8O_3$ MS实测为 $(M+H)^+535.2$, $(M-H)^-533.3$ 。UV: $\lambda=268\text{nm}, 277\text{nm}, 306\text{nm}, 336\text{nm}, 373\text{nm}$ 。

[1465] 实施例149:(R)-5-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-丙酰基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(184)的合成



[1467] 以与在实施例140和实施例145中描述的类似的方式,制备(R)-5-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-丙酰基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(184)。对于 $C_{30}H_{42}N_8O_3$ MS实测为 $(M+H)^+563.2$, $(M-H)^-561.4$ 。UV: $\lambda=268\text{nm}, 277\text{nm}, 305\text{nm}, 336\text{nm}, 372\text{nm}$ 。

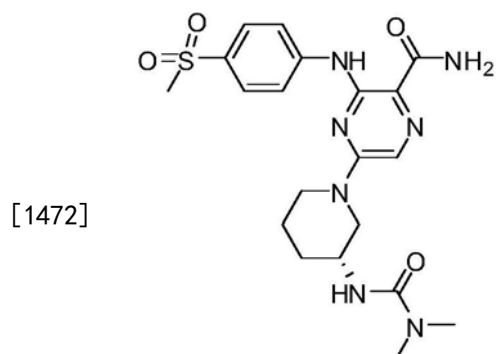
[1468] 实施例150:(R)-3-(4-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(185)的合成



[1470] 以与在实施例141和实施例145中描述的类似的方式,制备(R)-3-(4-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺

(185)。对于 $C_{30}H_{39}N_9O_3$ MS实测为 $(M+H)^+574.2$, $(M-H)^-572.4$ 。UV: $\lambda=268\text{nm}, 277\text{nm}, 306\text{nm}, 336\text{nm}, 372\text{nm}$ 。

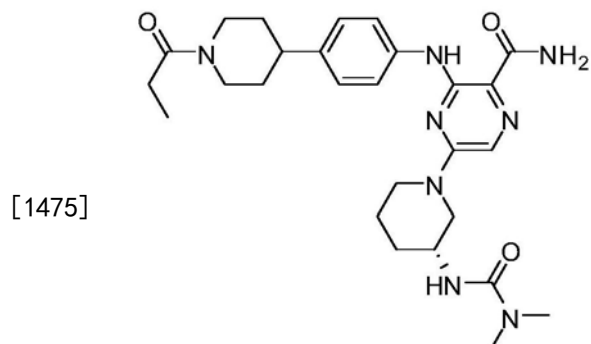
[1471] 实施例151: (R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(186)的合成



186

[1473] 以与在实施例145中描述的类似的方式,使用二甲基氨基甲酰氯制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(186)。对于 $C_{20}H_{27}N_7O_4S$ MS实测为 $(M+H)^+462.1$, $(M-H)^-460.2$ 。UV: $\lambda=280\text{nm}, 293\text{nm}, 319\text{nm}, 346\text{nm}, 367\text{nm}$ 。

[1474] 实施例152: (R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-丙酰基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(187)的合成

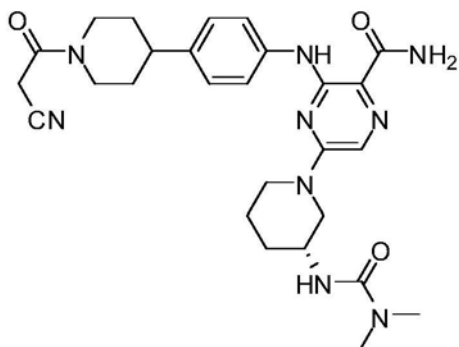


187

[1476] 以与在实施例149中描述的类似的方式,使用二甲基氨基甲酰氯制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-丙酰基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(187)。对于 $C_{27}H_{38}N_8O_3$ MS实测为 $(M+H)^+523.2$, $(M-H)^-521.4$ 。UV: $\lambda=268\text{nm}, 276\text{nm}, 305\text{nm}, 336\text{nm}, 372\text{nm}$ 。

[1477] 实施例153: (R)-3-(4-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(188)的合成

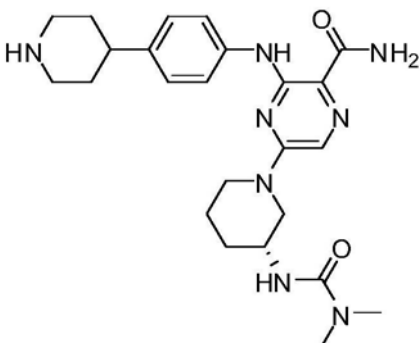
[1478]

**188**

[1479] 以与在实施例149中描述的类似的方式,使用二甲基氨基甲酰氯制备(R)-3-(4-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(188)。对于 $C_{27}H_{35}N_9O_3MS$ 实测为 $(M+H)^+534.2$, $(M-H)^-532.3$ 。UV: $\lambda=268nm, 277nm, 305nm, 336nm, 372nm$ 。

[1480] 实施例154:(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(189)的合成

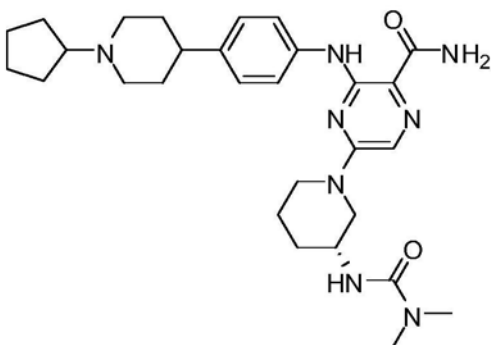
[1481]

**189**

[1482] 以与在实施例134中描述的类似的方式,使用二甲基氨基甲酰氯制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(189)。对于 $C_{24}H_{34}N_8O_2MS$ 实测为 $(M+H)^+467.2$, $(M-H)^-519.4$ (弱)。UV: $\lambda=268nm, 277nm, 306nm, 336nm, 373nm$ 。

[1483] 实施例155:(R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(190)的合成

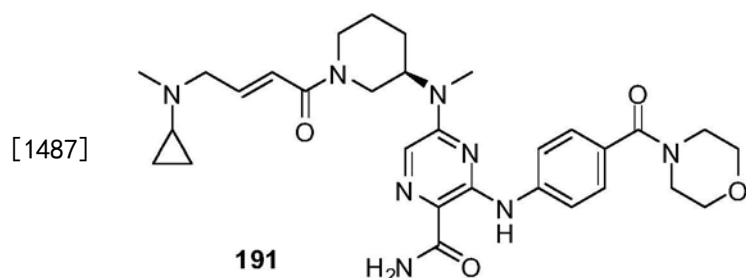
[1484]

**190**

[1485] 以与在实施例135中描述的类似的方式,使用二甲基氨基甲酰氯制备(R)-3-(4-

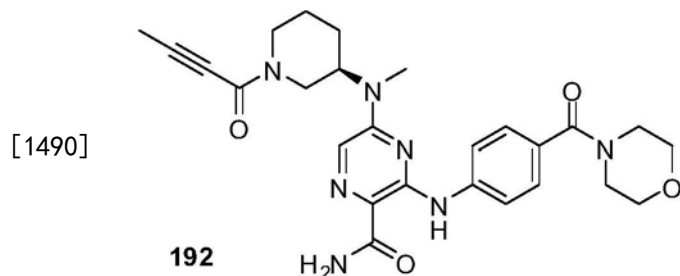
(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脒基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(190)。对于 $C_{29}H_{42}N_8O_2$ MS实测为 $(M+H)^+535.3$, $(M-H)^-533.4$ 。UV: $\lambda=268nm, 277nm, 306nm, 336nm, 373nm$ 。质子NMR(CD_3OD): $\delta 7.65(1H, s), 7.61(2H, d, J=8.5Hz), 7.21(2H, d, J=8.5Hz), 4.2(1H, dd, J=13.0; 3.5Hz), 4.20(1H, m), 3.77(1H, m), 3.71(2H, d, J=12.5Hz), 3.56(1H, m), 3.27-3.10(4H, m), 2.87(7H, s), 2.25-2.10(4H, m), 2.05-1.85(7H, m), 1.80-1/.65(5H, m)$ ppm。

[1486] 实施例156: (R,E)-5-((1-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)(甲基)氨基)-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(191)的合成



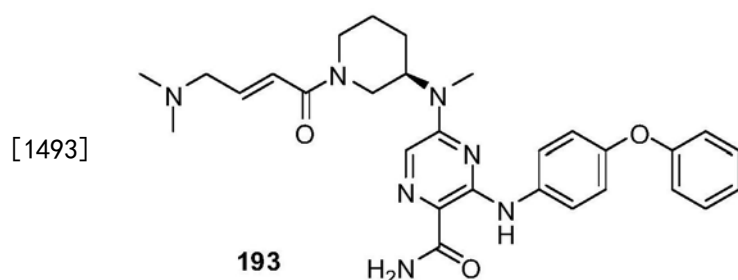
[1488] 以与在实施例75中描述的类似的方式,使用(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸制备(R,E)-5-((1-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)(甲基)氨基)-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(191)。对于 $C_{30}H_{40}N_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+577.2$, $(M-H)^-575.4$ 。UV: $\lambda=274nm, 281nm, 313nm, 344nm, 369nm$ 。

[1489] 实施例157: (R)-5-((1-丁-2-炔酰基哌啶-3-基)(甲基)氨基)-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(192)的合成



[1491] 以与在实施例75中描述的类似的方式,使用2-丁炔酸制备(R)-5-((1-丁-2-炔酰基哌啶-3-基)(甲基)氨基)-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(192)。对于 $C_{26}H_{31}N_7O_4$ MS实测为 $(M+H)^+506.2$, $(M-H)^-504.3$ 。UV: $\lambda=313nm, 342nm, 369nm$ 。

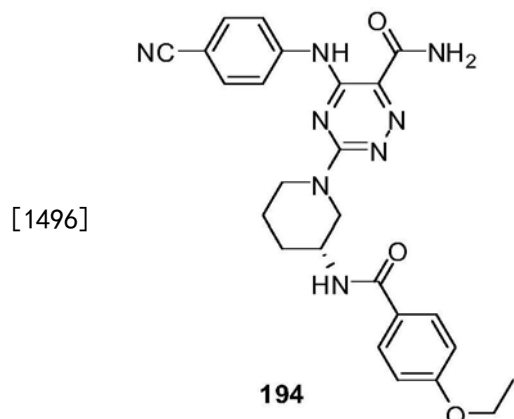
[1492] 实施例158: (R,E)-5-((1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)(甲基)氨基)-3-(4-苯氧基苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(193)的合成



[1494] 以与在实施例75中描述的类似的方式,使用4-苯氧基苯胺制备(R,E)-5-((1-(4-

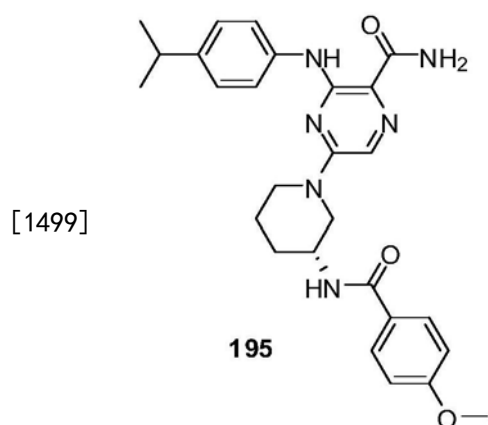
(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)(甲基氨基)-3-(4-苯氧基苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(193)。对于 $C_{29}H_{35}N_7O_3$ MS实测为 $(M+H)^+530.2$, $(M-H)^-528.3$ 。UV: $\lambda=265nm, 274nm, 302nm, 335nm, 372nm$ 。

[1495] 实施例159: (R)-5-(4-氰基苯基氨基)-3-(3-(4-乙氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(194)的合成



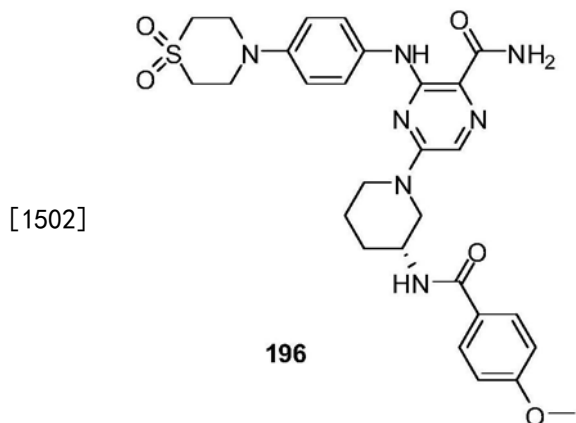
[1497] 以与在实施例110中描述的类似的方式,使用4-氨基苄胺和4-乙氧基苯甲酸制备(R)-5-(4-氰基苯基氨基)-3-(3-(4-乙氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(194)。对于 $C_{25}H_{26}N_8O_3$ MS实测为 $(M+H)^+487.1$, $(M-H)^-485.3$ 。UV: $\lambda=275nm$ 。

[1498] 实施例160: (R)-3-(4-异丙基苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(195)的合成



[1500] 以与在实施例110中描述的类似的方式,使用4-异丙基苯胺制备(R)-3-(4-异丙基苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(195)。对于 $C_{27}H_{32}N_6O_3$ MS实测为 $(M+H)^+489.1$, $(M-H)^-487.3$ 。UV: $\lambda=257nm, 279nm, 304nm, 335nm, 372nm$ 。

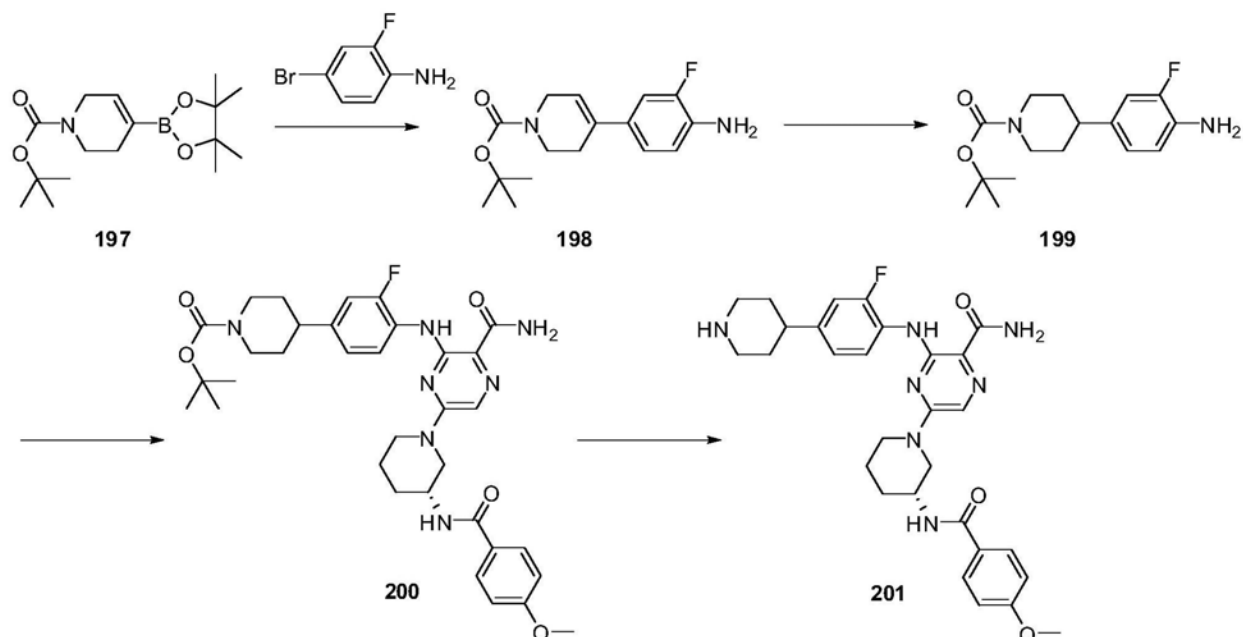
[1501] 实施例161: (R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1,1-二氧代硫代吗啉基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(196)的合成



[1503] 以与在实施例110中描述的类似的方式,使用4-(1,1-二氧化硫代吗啉基)苯胺制备(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1,1-二氧化硫代吗啉基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(196)。对于 $C_{28}H_{33}N_7O_5S$ MS实测为 $(M+H)^+580.1$, $(M-H)^-578.2$ 。UV: $\lambda=309nm, 349nm, 375nm$ 。

[1504] 实施例162: (R)-3-(2-氟-4-(哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(201)的合成

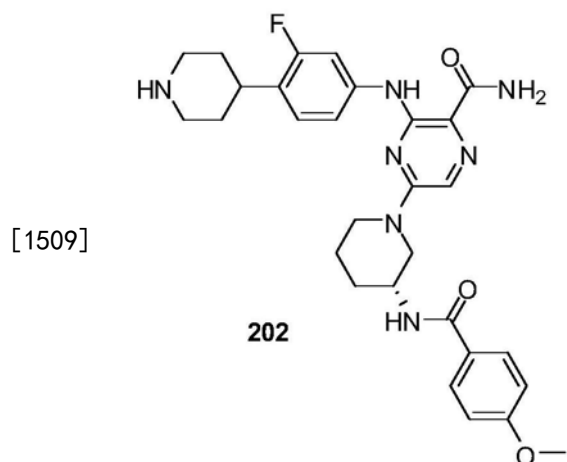
[1505]



[1506] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(197, 1.95g, 6.32mmol)、4-溴-2-氟苯胺(1.00g, 5.26mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(0.43g, 0.526mmol)、K₂CO₃(1.45g, 10.5mmol)在40mL二氧六环和20mL水中混合。将混合物用N₂流脱气持续3分钟并且在90℃下在N₂气氛中搅拌过夜。将混合物冷却至室温,在真空中浓缩,用120mL EtOAc稀释,用水x2洗涤,干燥,浓缩,并且经受使用在己烷中的0%至25% EtOAc的硅胶快速柱以分离4-(4-氨基-3-氟苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(198, 1.55g, 定量收率)。将其溶解在150mL iPrOH中,并且使用气球将溶液用10%Pd/C氢化过夜。将混合物通过硅藻土过滤,在真空中浓缩以便以定量的收率提供4-(4-氨基-3-氟苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(199)。

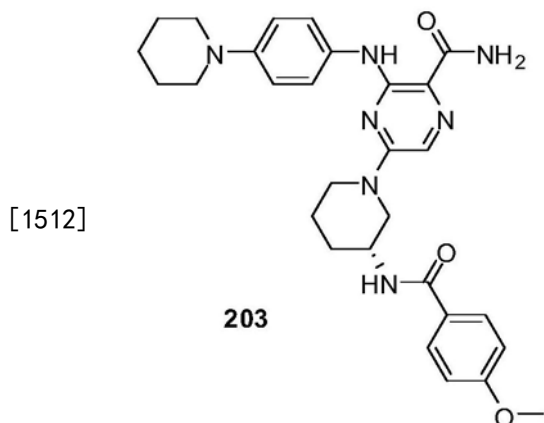
[1507] 以与在实施例110中描述的类似的方式,使用4-(4-氨基-3-氟苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯制备(R)-4-(4-(3-氨基甲酰基-6-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基氨基)-3-氟苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200)。将其用1:1TFA/DCM在室温下处理持续30分钟,并且使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC,分离作为HCl盐的(R)-3-(2-氟-4-(哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(201)。对于 $C_{29}H_{34}FN_7O_3MS$ 实测为 $(M+H)^+548.2$, $(M-H)^-546.3$ 。UV: $\lambda=257nm, 280nm, 306nm, 334nm, 369nm$ 。质子NMR(CD_3OD): $\delta 8.34(1H, m), 7.79(2H, d, J=9.0Hz), 7.72(1H, s), 7.03(1H, d, J=12.5Hz), 6.99(2H, d, J=8.5Hz), 6.96(1H, d, J=9.5Hz), 4.46(1H, m), 4.18(1H, m), 4.12(1H, m), 3.86(3H, m), 3.45(1H, s), 3.42(1H, s), 3.25(2H, m), 3.08(2H, m), 2.80(1H, m), 2.11(1H, m), 2.01-1.94(3H, m), 1.81-1.70(4H, m)$ ppm。

[1508] 实施例163:(R)-3-(3-氟-4-哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(202)的合成



[1510] 以与在实施例162中描述的类似的方式,使用4-溴-3-氟苯胺制备(R)-3-(3-氟-4-哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(202)。对于 $C_{29}H_{34}FN_7O_3MS$ 实测为 $(M+H)^+548.2$, $(M-H)^-546.3$ 。UV: $\lambda=259nm, 281nm, 307nm, 335nm, 372nm$ 。NMR(CD_3OD): $\delta 7.78(2H, d, J=9.0Hz), 7.71(1H, s), 7.61(1H, d, J=13.5Hz), 7.27(1H, d, J=8.5Hz), 7.16(1H, t, J=8.5Hz), 6.97(2H, d, J=8.5Hz), 4.45(1H, m), 4.23(1H, m), 4.10(1H, m), 3.86(3H, m), 3.46(2H, m), 3.30(2H, m), 3.13-3.06(3H, m), 2.13(1H, m), 2.04-1.86(5H, m), 1.82-1.70(2H, m)$ ppm。

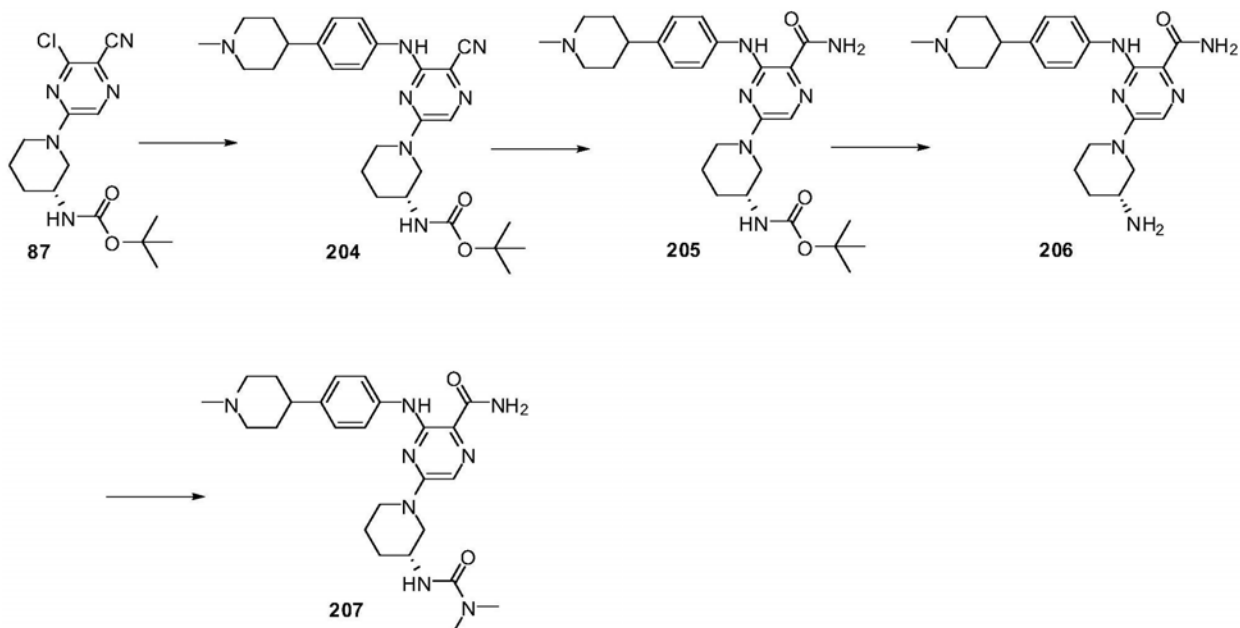
[1511] 实施例164:(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-1-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(203)的合成



[1513] 以与在实施例110中描述的类似的方式,使用4-(哌啶-1-基)苯胺制备(R)-5-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-1-基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺(203)。对于 $C_{29}H_{35}N_7O_3$ MS实测为 $(M+H)^+530.4$ 。UV: $\lambda=261\text{nm}, 285\text{nm}, 308\text{nm}, 335\text{nm}, 369\text{nm}$ 。NMR(CD_3OD): δ 7.83(4H,m), 7.76(1H,s), 7.49(2H,d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.00(2H,d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.52(1H,m), 4.17(1H,m), 4.13(1H,m), 3.86(3H,m), 3.46(2H,m), 3.22(1H,m), 2.13(1H,m), 2.01-1.94(6H,m), 1.84-1.69(3H,m) ppm。

[1514] 实施例165: (R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺的合成

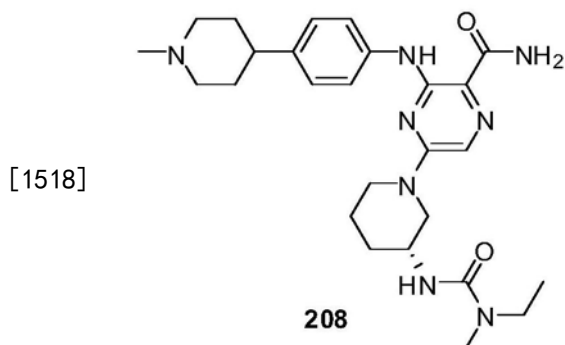
[1515]



[1516] 将(R)-1-(6-氯-5-氰基吡啶-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(87, 240mg, 0.71mmol)、4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺(280mg, 1.42mmol)、细粉碳酸铯(930mg, 2.84mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (32mg, 0.14mmol)、BINAP(88mg, 0.14mmol)在20mL二氧六环中的混合物用氮气流脱气持续3分钟。然后将混合物在 115°C 浴中在氮气气氛中搅拌持续2小时。将混合物冷却至室温,用100mL EtOAc稀释,并且过滤。将滤液在真空中浓缩并且经受使用在氯仿中的0%至15%MeOH的硅胶快速柱以便以 $>90\%$ 收率分离(R)-1-(5-氰基-6-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡啶-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(204)。将其溶解在30mL MeOH和3mL DMSO

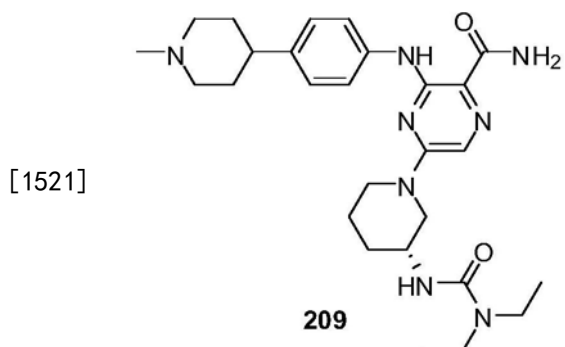
中。向其添加两个NaOH固体珠(约200mg)并且然后添加1mL30% H_2O_2 。将混合物在室温下搅拌持续2小时,用10mL MeCN稀释,搅拌持续5分钟,并且在旋转蒸发仪上浓缩。将残余物用120mL EtOAc稀释,用水洗涤,在真空中浓缩至干以给出粗制的(R)-1-(5-氨基甲酰基-6-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(205)。将其用40mL商购的在二氧六环中的4N HCl处理持续40分钟,并且在真空中浓缩以提供粗制的(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(206)盐酸盐。将粗制的206盐酸盐(60mg,0.12mmol)溶解在3mL DMF中。向其添加DIEA(210 μ L,1.2mmol)和二甲基氨基甲酰氯(34 μ L,0.36mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1.5小时,用0.3mL TFA酸化,并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(207)(36mg)。对于 $C_{25}H_{36}N_8O_2$ MS实测为(M+H)⁺481.2,(M-H)⁻479.3。UV: λ =268nm,277nm,306nm,336nm,372nm。

[1517] 实施例166:(R)-5-(3-(3-乙基-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



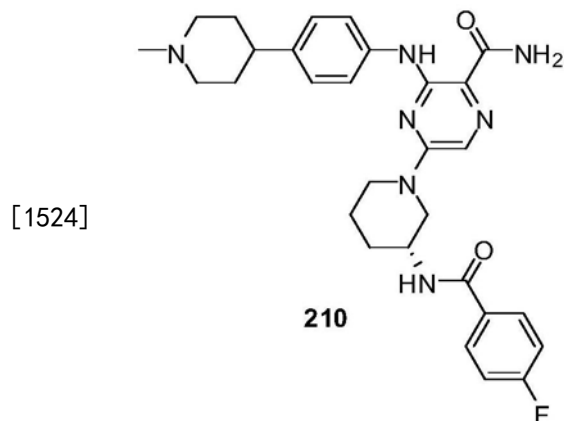
[1519] 以与在实施例165中描述的类似的方式,使用乙基(甲基)氨基甲酰氯制备(R)-5-(3-(3-乙基-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(208)。对于 $C_{26}H_{38}N_8O_2$ MS实测为(M+H)⁺495.2,(M-H)⁻493.3。UV: λ =268nm,277nm,306nm,336nm,373nm。

[1520] 实施例167:(R)-5-(3-(3,3-二乙基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



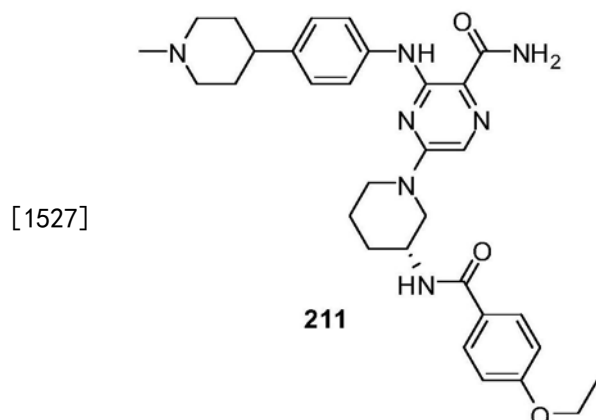
[1522] 以与在实施例165中描述的类似的方式,使用二乙基氨基甲酰氯制备(R)-5-(3-(3,3-二乙基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(209)。对于 $C_{27}H_{40}N_8O_2$ MS实测为(M+H)⁺509.2,(M-H)⁻507.4。UV: λ =267nm,277nm,306nm,336nm,372nm。

[1523] 实施例168: (R)-5-(3-(4-氟苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



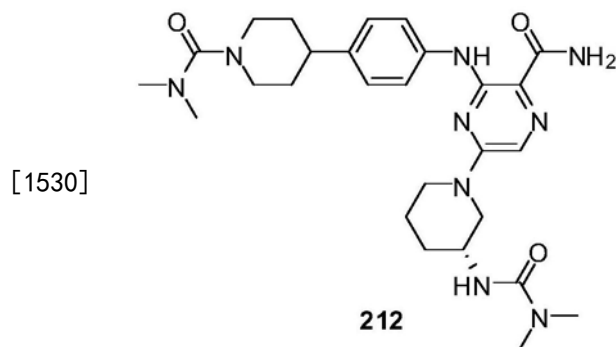
[1525] 以与在实施例165中描述的类似的方式,使用4-氟苯甲酰氯制备(R)-5-(3-(4-氟苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(210)。对于 $C_{29}H_{34}FN_7O_2$ MS实测为 $(M+H)^+532.1$, $(M-H)^-530.3$ 。UV: $\lambda=266nm, 276nm, 305nm, 336nm, 372nm$ 。

[1526] 实施例169: (R)-5-(3-(4-乙氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



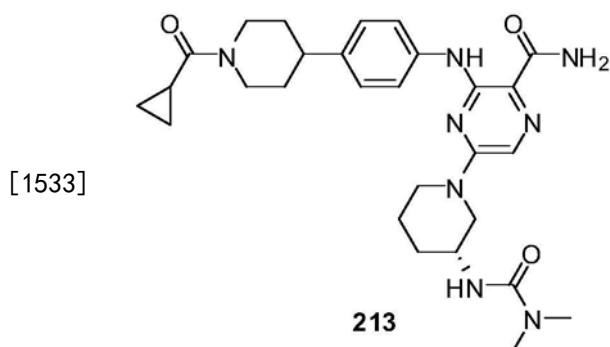
[1528] 以与在实施例165中描述的类似的方式,使用4-乙氧基苯甲酸和PyBOP制备((R)-5-(3-(4-乙氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(210)。对于 $C_{31}H_{39}N_7O_3$ MS实测为 $(M+H)^+558.2$, $(M-H)^-556.3$ 。UV: $\lambda=259nm, 280nm, 305nm, 336nm, 372nm$ 。

[1529] 实施例170: (R)-3-(4-(1-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



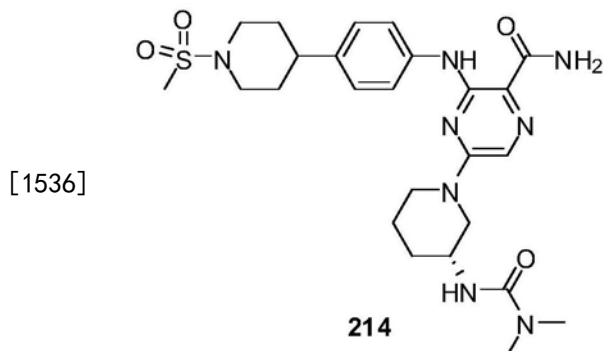
[1531] 将(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(189)TFA盐(115mg,0.20mmol)溶解在4mL NMP中。向其添加DIEA(350 μ L,2.0mmol)并且然后添加二甲基氨基甲酰氯(55 μ L,0.60mmol)。将混合物在室温下搅拌持续30分钟,用0.5mL TFA猝灭,并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-3-(4-(1-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(207)(90mg)。对于C₂₇H₃₉N₉O₃MS实测为(M+H)⁺538.7,(M-H)⁻536.3。UV: λ =267nm,276nm,305nm,336nm,373nm。质子NMR(CD₃OD): δ 7.62(1H,s),7.55(2H,d,J=8.5Hz),7.17(2H,d,J=8.5Hz),4.33(1H,m),4.20(1H,m),3.80-3.73(3H,m),3.19(1H,m),3.09(1H,m),2.93(2H,m),2.89(6H,s),2.88(6H,s),2.67(1H,m),2.02(1H,m),1.88-1.82(3H,m),1.72-1.62(4H,m)ppm。

[1532] 实施例171:(R)-3-(4-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1534] 以与在实施例170中描述的类似的方式,使用环丙烷羰基氯制备(R)-3-(4-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(213)。对于C₂₈H₃₈N₈O₃MS实测为(M+H)⁺535.7,(M-H)⁻533.3。UV: λ =268nm,277nm,305nm,336nm,372nm。质子NMR(CD₃OD): δ 7.62(1H,s),7.56(2H,d,J=8.5Hz),7.18(2H,d,J=8.5Hz),4.65(1H,m),4.46(1H,m),4.35(1H,m),4.20(1H,m),3.76(1H,m),3.28(1H,m),3.17(1H,m),3.08(1H,m),2.88(6H,s),2.79(1H,m),2.75(1H,m),2.02(2H,m),1.96(1H,m),1.87(2H,m),1.70-1.55(4H,m),0.89(2H,m),0.82(2H,m)ppm。

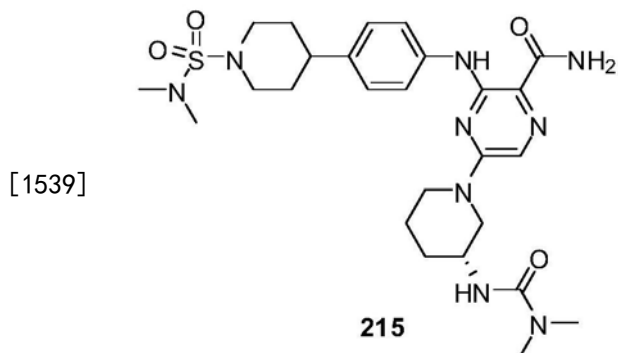
[1535] 实施例172:(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1537] 以与在实施例170中描述的类似的方式,使用甲磺酰氯制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(214)。

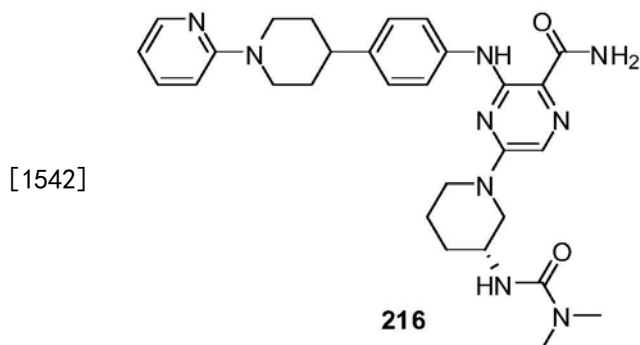
对于 $C_{25}H_{36}N_8O_4S$ MS实测为 $(M+H)^+545.6$, $(M-H)^-543.2$ 。UV: $\lambda=268nm, 276nm, 305nm, 336nm, 372nm$ 。质子NMR(CD_3OD): $\delta 7.63(1H, s), 7.56(2H, d, J=8.5Hz), 7.19(2H, d, J=8.5Hz), 4.35(1H, m), 4.21(1H, m), 3.84(2H, m), 3.76(1H, m), 3.20(1H, m), 3.10(1H, m), 2.89(6H, s), 2.86(3H, s), 2.85-2.80(2H, m), 2.64(1H, m), 2.05(1H, m), 1.96(2H, m), 1.88(1H, m), 1.78(2H, m), 1.66(2H, m)$ ppm。

[1538] 实施例173: (R)-3-(4-(1-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



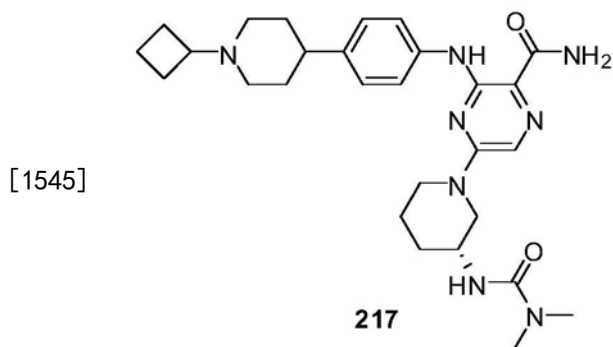
[1540] 以与在实施例170中描述的类似的方式,使用二甲基氨磺酰氯制备(R)-3-(4-(1-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(215)。对于 $C_{26}H_{39}N_9O_4S$ MS实测为 $(M+H)^+571.8$, $(M-H)^-569.3$ 。UV: $\lambda=266nm, 276nm, 305nm, 335nm, 373nm$ 。

[1541] 实施例174: (R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



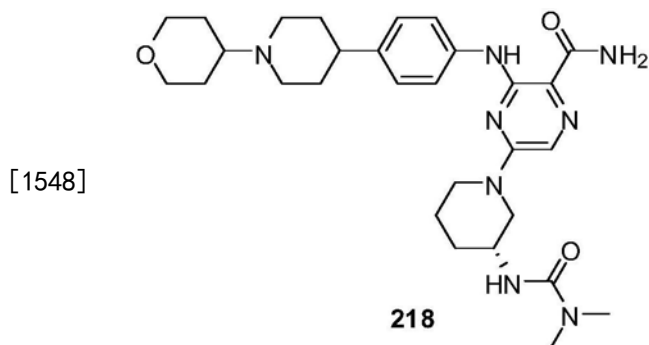
[1543] 将(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(189)HCl盐(44mg, 0.082mmol)溶解在密封管中的4mL NMP中。向其添加DIEA(150 μ L, 0.82mmol)并且然后添加2-氟吡啶(35 μ L, 0.41mmol)。将混合物在120 $^{\circ}C$ 下搅拌持续3小时,用0.5mL TFA猝灭,并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(216)。对于 $C_{29}H_{37}N_9O_2$ MS实测为 $(M+H)^+544.4$ 。UV: $\lambda=307nm, 344nm, 370nm$ 。

[1544] 实施例175: (R)-3-(4-(1-环丁基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



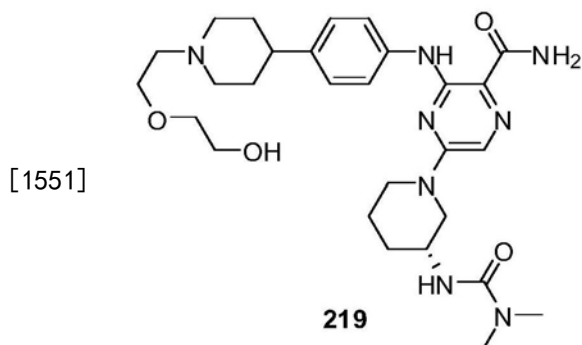
[1546] 将(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(189) TFA盐(115mg, 0.20mmol)溶解在具有DIEA(175 μ L, 1.0mmol)的10mL二氧六环和10mL 1,2-二氯乙烷(DCE)中。向其添加环丁酮(450 μ L, 6.0mmol), 并且将混合物在室温下搅拌过夜。向其添加HOAc(112 μ L, 2.0mmol) 并且然后添加NaBH(OAc)₃(212mg, 1.0mmol)。将混合物在室温下搅拌持续2小时, 用10mL MeOH稀释, 在真空中浓缩, 用0.5mL TFA酸化, 并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-3-(4-(1-环丁基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(217)(73mg)。对于C₂₈H₄₀N₈O₂MS实测为(M+H)⁺521.7, (M-H)⁻519.3。UV: λ =268nm, 277nm, 306nm, 336nm, 373nm。质子NMR(CD₃OD): δ 7.65(1H, s), 7.61(2H, d, J=8.5Hz), 7.21(2H, d, J=8.5Hz), 4.29(1H, m), 4.20(1H, m), 3.78(1H, m), 3.70(1H, m), 3.60(1H, s), 3.57(1H, s), 3.30-3.20(2H, m), 2.92(2H, m), 2.87(6H, s), 2.86(1H, m), 2.37(2H, m), 2.27(2H, m), 2.14(2H, m), 2.03(1H, m), 1.90(5H, m), 1.67(2H, m) ppm。

[1547] 实施例176: (R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



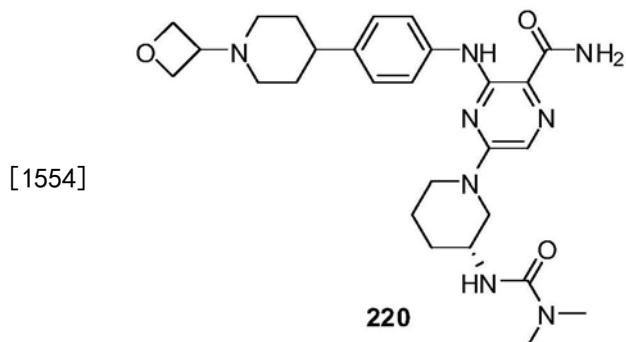
[1549] 以与在实施例175中描述的类似的方式, 使用二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(218)。对于C₂₉H₄₂N₈O₃MS实测为(M+H)⁺551.5。UV: λ =268nm, 277nm, 306nm, 336nm, 373nm。化合物219, (R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(2-(2-羟基乙氧基)乙基)哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺还作为副产物被发现且被分离。

[1550] 实施例177: (R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(2-(2-羟基乙氧基)乙基)哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1552] (R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(2-(2-羟基乙氧基)乙基)哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(219)作为在用于制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(218)的最后步骤中的副产物被发现且被分离。对于 $C_{28}H_{42}N_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+555.6$, $(M-H)^-553.3$ 。UV: $\lambda=268\text{nm}, 277\text{nm}, 306\text{nm}, 336\text{nm}, 373\text{nm}$ 。

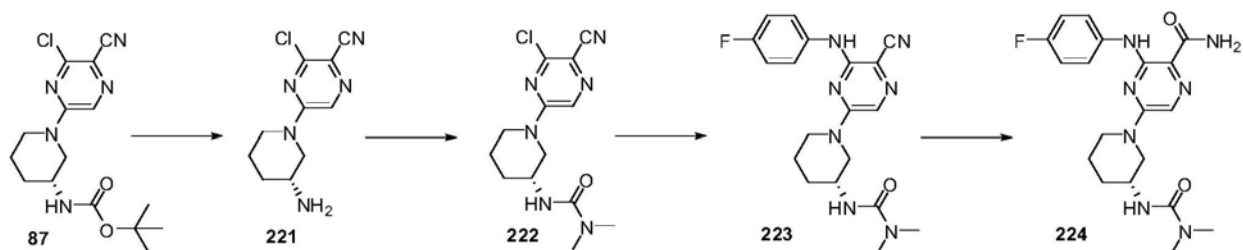
[1553] 实施例178: (R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1555] 以与在实施例175中描述的类似的方式,使用3-氧杂环丁酮制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(220)。对于 $C_{27}H_{38}N_8O_3$ MS实测为 $(M+H)^+523.8$, $(M-H)^-521.3$ 。UV: $\lambda=268\text{nm}, 277\text{nm}, 306\text{nm}, 336\text{nm}, 373\text{nm}$ 。质子NMR(CD_3OD): $\delta 7.63(1\text{H}, s), 7.56(2\text{H}, d, J=8.5\text{Hz}), 7.19(2\text{H}, d, J=8.5\text{Hz}), 4.75(2\text{H}, t, J=7.0\text{Hz}), 4.68(2\text{H}, t, J=6.5\text{Hz}), 4.31(1\text{H}, m), 4.21(1\text{H}, m), 3.74(2\text{H}, m), 3.22(1\text{H}, m), 3.16(1\text{H}, m), 3.05(2\text{H}, m), 2.88(6\text{H}, s), 2.60(1\text{H}, m), 2.21(2\text{H}, m), 2.02(1\text{H}, m), 1.94-1.78(5\text{H}, m), 1.64(2\text{H}, m)$ ppm。

[1556] 实施例179: (R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-氟苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[1557]

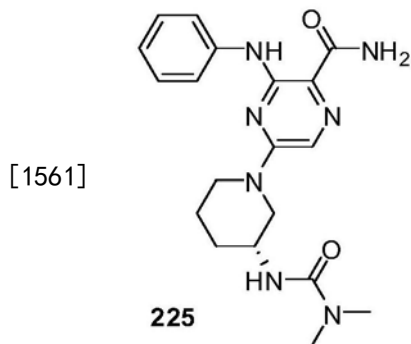


[1558] 将(R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(87, 2.00g,

5.93mmol)用25mL商购的在二氧六环中的4N HCl在室温下处理持续2小时。将其在真空中浓缩以提供作为白色固体的粗制的(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-氯吡嗪-2-甲腈(221)盐酸盐。将其溶解在10mL DMF和50mL二氧六环中。向其添加DIEA(8.25mL,47.4mmol)并且然后逐滴地添加二甲基氨基甲酰氯(1.64mL,17.8mmol)。将混合物在室温下搅拌持续3小时。将混合物在真空中浓缩,用200mL EtOAc稀释,用水x2洗涤,干燥,在真空中浓缩,经受使用在DCM中的0%至4%MeOH的硅胶快速柱以分离作为白色固体的(R)-3-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(222)(1.47g,80%)。

[1559] 将在15mL二氧六环中的(R)-3-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(222,40mg,0.13mmol)、4-氟苯胺(29mg,0.26mmol)、细粉碳酸铯(170mg,0.52mmol)、Pd(OAc)₂(10mg,0.04mmol)、BINAP(25mg,0.04mmol)用氮气流脱气持续3分钟。然后将混合物在115℃浴中在氮气气氛中搅拌持续1小时。将混合物冷却至室温,用60mL EtOAc稀释,并且过滤。将滤液在真空中浓缩并且经受使用在氯仿中的0%至7%MeOH的硅胶快速柱以分离(R)-3-(1-(5-氰基-6-(4-氟苯基氨基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(223)。将其溶解在10mL MeOH和2mL DMSO中。向其添加一个NaOH固体珠(约100mg)并且然后添加0.5mL 30% H₂O₂。将混合物在室温下搅拌持续1.5小时,用10mL MeCN稀释,搅拌持续5分钟,在真空中浓缩,用0.2mL TFA酸化,并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-氟苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(224)(40mg,76%)。对于C₁₉H₂₄FN₇O₂MS实测为(M+H)⁺402.1,(M-H)⁻400.1。UV:λ=264nm,274nm,300nm,331nm,372nm。质子NMR(CD₃OD):δ7.63(1H,s),7.59(2H,m),7.02(2H,t,J=9.0Hz),4.34(1H,m),4.19(1H,m),3.74(1H,m),3.17(1H,m),3.05(1H,m),2.89(6H,s),2.02(1H,m),1.86(1H,m),1.70-1.61(2H,m)ppm。

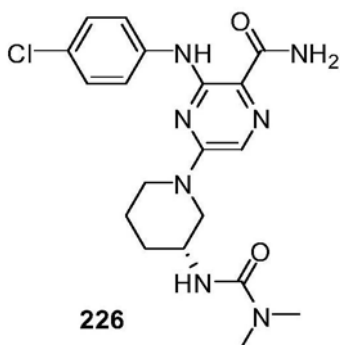
[1560] 实施例180:(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1562] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用苯胺制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(225)。对于C₁₉H₂₅N₇O₂MS实测为(M+H)⁺384.4,(M-H)⁻382.1。UV:λ=266nm,276nm,306nm,333nm,372nm。质子NMR(CD₃OD):δ7.64(1H,s),7.60(2H,d,J=8.0Hz),7.28(2H,t,J=8.5Hz),6.98(1H,t,J=7.5Hz),4.32(1H,m),4.21(1H,m),3.75(1H,m),3.20(1H,m),3.13(1H,m),2.88(6H,s),2.02(1H,m),1.86(1H,m),1.70-1.60(2H,m)ppm。

[1563] 实施例181:(R)-3-(4-氯苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

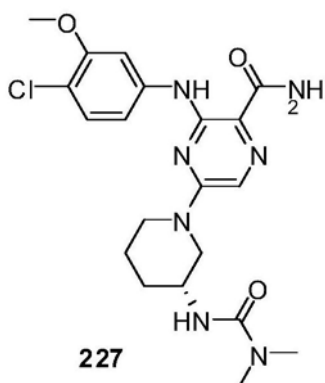
[1564]



[1565] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用4-氯苯胺制备(R)-3-(4-氯苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基哌啶基)吡啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺(226)。对于 $C_{19}H_{24}ClN_7O_2MS$ 实测为 $(M+H)^+418.1$ (氯代模式), $(M-H)^-416.1$ (氯代模式)。UV: $\lambda=269nm, 278nm, 306nm, 335nm, 370nm$ 。质子NMR(CD_3OD): $\delta 7.65(1H, s), 7.60(2H, d, J=9.0Hz), 7.26(2H, d, J=9.0Hz), 4.37(1H, m), 4.19(1H, m), 3.75(1H, m), 3.19(1H, m), 3.05(1H, m), 2.89(6H, s), 2.02(1H, m), 1.87(1H, m), 1.70-1.60(2H, m)$ ppm。

[1566] 实施例182:(R)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基哌啶基)吡啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺的合成

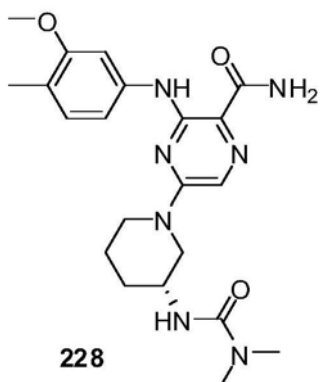
[1567]



[1568] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用4-氯-3-甲氧基苯胺制备(R)-3-(4-氯-3-甲氧基苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基哌啶基)吡啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺(227)。对于 $C_{20}H_{26}ClN_7O_3MS$ 实测为 $(M+H)^+448.1$ (氯代模式), $(M-H)^-446.1$ (氯代模式)。UV: $\lambda=267nm, 277nm, 308nm, 339nm, 373nm$ 。

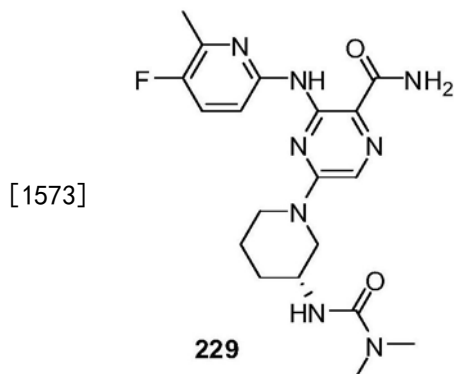
[1569] 实施例183:(R)-5-(3-(3,3-二甲基哌啶基)吡啶-1-基)-3-(3-甲氧基-4-甲基苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺的合成

[1570]



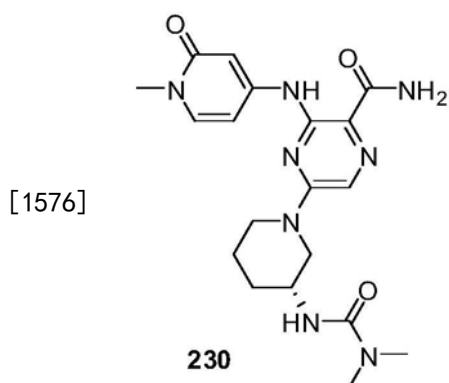
[1571] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用3-甲氧基-4-甲苯胺制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(3-(3-甲氧基-4-甲基苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺)(228)。对于 $C_{21}H_{29}N_7O_3$ MS实测为 $(M+H)^+428.3$ 。UV: $\lambda=267nm, 277nm, 308nm, 339nm, 373nm$ 。

[1572] 实施例184:(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1574] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用2-氨基-5-氟-6-甲基吡啶制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(229)。对于 $C_{19}H_{25}FN_8O_2$ MS实测为 $(M+H)^+417.4$, $(M-H)^-415.1$ 。UV: $\lambda=268nm, 271nm, 296nm, 303nm, 311nm, 334nm, 366nm$ 。

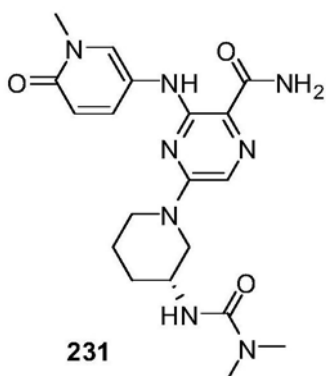
[1575] 实施例185:(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1577] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用4-氨基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(230)。对于 $C_{19}H_{26}N_8O_3$ MS实测为 $(M+H)^+415.2$, $(M-H)^-413.2$ 。UV: $\lambda=279nm, 291nm, 315nm, 344nm, 364nm$ 。

[1578] 实施例186:(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

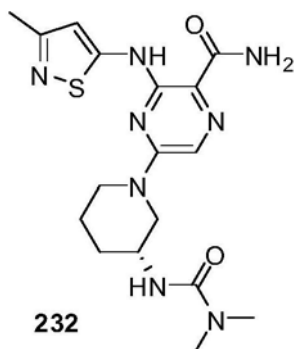
[1579]



[1580] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用5-氨基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基氨基)吡啶-2-甲酰胺(231)。对于 $C_{19}H_{26}N_8O_3$ MS实测为 $(M+H)^+415.2$, $(M-H)^-413.1$ 。UV: $\lambda=300\text{nm}$, 335nm , 369nm 。

[1581] 实施例187:(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(3-甲基异噻唑-5-基氨基)吡啶-2-甲酰胺的合成

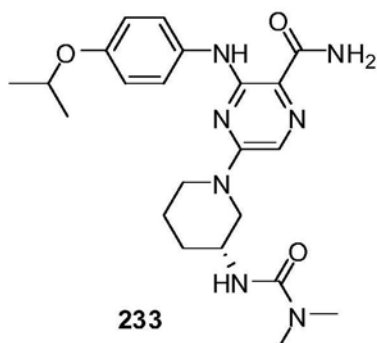
[1582]



[1583] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用5-氨基-3-甲基异噻唑盐酸盐制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(3-甲基异噻唑-5-基氨基)吡啶-2-甲酰胺(232)。对于 $C_{17}H_{24}N_8O_2S$ MS实测为 $(M+H)^+405.3$, $(M-H)^-403.1$ 。UV: $\lambda=280\text{nm}$, 286nm , 315nm , 344nm , 368nm 。质子NMR(CD_3OD): $\delta 7.91(1H, s)$, $6.92(1H, s)$, $4.45(1H, m)$, $4.38(1H, m)$, $3.80(1H, m)$, $3.33(1H, m)$, $3.21(1H, m)$, $2.90(6H, s)$, $2.49(3H, s)$, $2.08(1H, m)$, $1.97(1H, m)$, $1.74(2H, m)$ ppm。

[1584] 实施例188:(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-异丙氧基苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺的合成

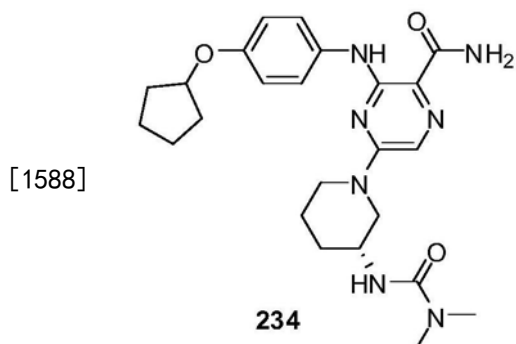
[1585]



[1586] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用4-异丙氧基苯胺制备(R)-5-(3-(3,

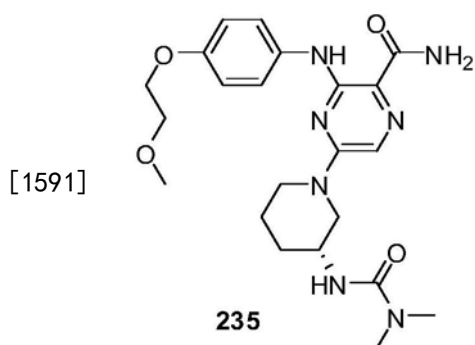
3-(二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-异丙氧基苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(233)。对于 $C_{22}H_{31}N_7O_3$ MS实测为 $(M+H)^+442.4$, $(M-H)^-440.2$ 。UV: $\lambda=269nm, 275nm, 304nm, 339nm, 373nm$ 。质子NMR(CD_3OD): $\delta 7.59(1H, s), 7.48(2H, d, J=9.0Hz), 6.85(2H, d, J=9.0Hz), 4.52(1H, m), 4.32(1H, m), 4.18(1H, m), 3.74(1H, m), 3.18(1H, m), 3.09(1H, m), 2.88(6H, s), 2.02(1H, m), 1.85(1H, m), 1.67(2H, m), 1.30(6H, d, J=6.0Hz)$ ppm。

[1587] 实施例189: (R)-3-(4-(环戊基氧基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1589] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用4-环戊氧基苯胺制备(R)-3-(4-(环戊基氧基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(234)。对于 $C_{24}H_{33}N_7O_3$ MS实测为 $(M+H)^+468.4$ 。UV: $\lambda=270nm, 276nm, 304nm, 340nm, 373nm$ 。

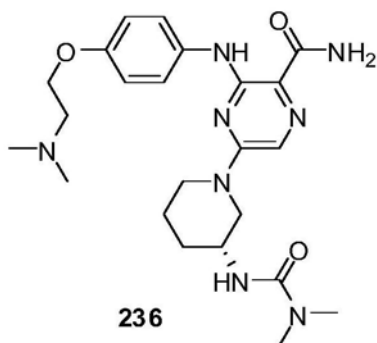
[1590] 实施例190: (R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1592] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(235)。对于 $C_{22}H_{31}N_7O_4$ MS实测为 $(M+H)^+458.2$, $(M-H)^-456.2$ 。UV: $\lambda=270nm, 275nm, 303nm, 339nm, 373nm$ 。

[1593] 实施例191: (R)-3-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

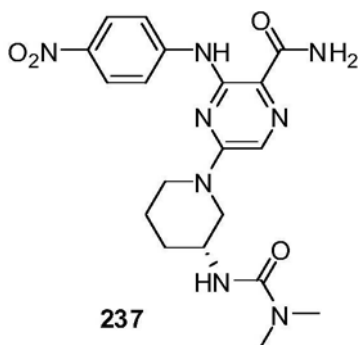
[1594]



[1595] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯胺制备(R)-3-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)吡啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺(236)。对于 $C_{23}H_{34}N_8O_3$ MS实测为 $(M+H)^+471.3$ 。UV: $\lambda=270\text{nm}, 275\text{nm}, 304\text{nm}, 337\text{nm}, 373\text{nm}$ 。

[1596] 实施例192:(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)吡啶-1-基)-3-(4-硝基苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺的合成

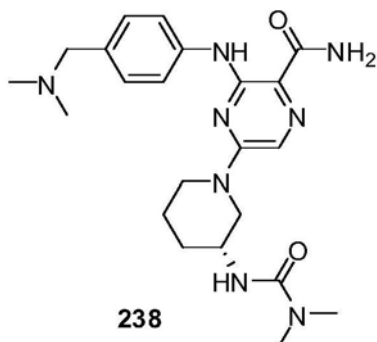
[1597]



[1598] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用4-硝基苯胺制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)吡啶-1-基)-3-(4-硝基苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺(237)。对于 $C_{19}H_{24}N_8O_4$ MS实测为 $(M+H)^+429.1$, $(M-H)^-427.1$ 。UV: $\lambda=283\text{nm}, 308\text{nm}, 359\text{nm}$ 。质子NMR(CD_3OD): $\delta 8.20(2H, d, J=9.5\text{Hz}), 7.85(2H, d, J=9.0\text{Hz}), 7.77(1H, s), 4.53(1H, m), 4.22(1H, m), 3.78(1H, m), 3.21(1H, m), 3.01(1H, m), 2.93(6H, s), 2.05(1H, m), 1.93(1H, m), 1.68(2H, m)$ ppm。

[1599] 实施例193:(R)-3-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)吡啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺的合成

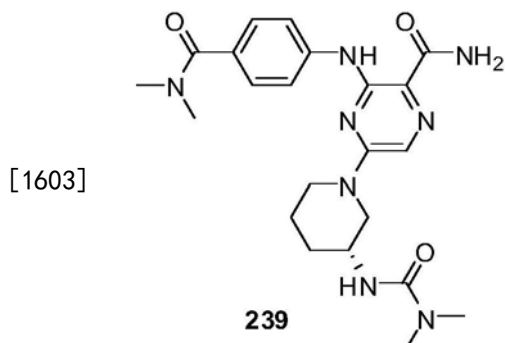
[1600]



[1601] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用4-((二甲基氨基)甲基)苯胺制备(R)-3-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)吡啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺(238)。对于 $C_{22}H_{32}N_8O_2$ MS实测为 $(M+H)^+441.3$ 。UV: $\lambda=271\text{nm}, 282\text{nm}, 310\text{nm}, 337\text{nm}$,

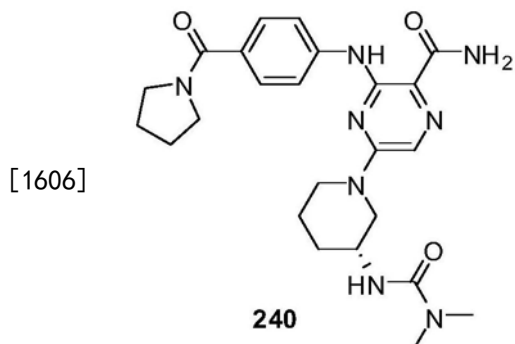
372nm。

[1602] 实施例194: (R)-3-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1604] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用4-氨基-N,N-二甲基苯甲酰胺制备(R)-3-(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(239)。对于 $C_{22}H_{30}N_8O_3$ MS实测为 $(M+H)^+455.6$, $(M-H)^-453.2$ 。UV: $\lambda=278nm, 288nm, 312nm, 343nm, 372nm$ 。质子NMR(CD_3OD): $\delta 7.73(2H, d, J=9.0Hz)$, $7.70(1H, s)$, $7.42(2H, d, J=8.5Hz)$, $4.38(1H, m)$, $4.23(1H, m)$, $3.76(1H, m)$, $3.20(1H, m)$, $3.09(7H, s)$, $2.89(6H, s)$, $2.03(1H, m)$, $1.89(1H, m)$, $1.69(2H, m)$ ppm。

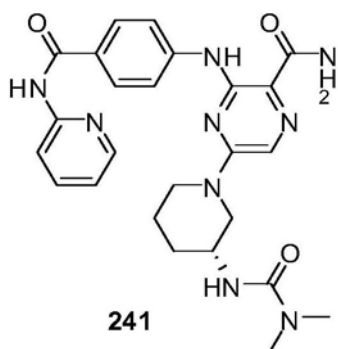
[1605] 实施例195: (R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1607] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用(4-氨基苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(240)。对于 $C_{24}H_{32}N_8O_3$ MS实测为 $(M+H)^+481.5$, $(M-H)^-479.2$ 。UV: $\lambda=280nm, 286nm, 315nm, 345nm, 370nm$ 。

[1608] 实施例196: (R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基甲酰基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

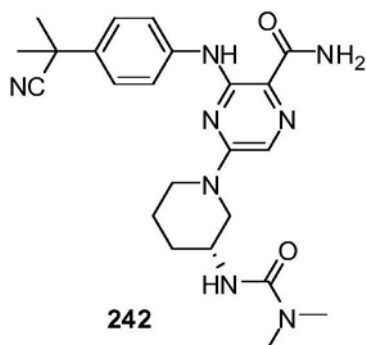
[1609]



[1610] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用4-氨基-N-(吡啶-2-基)苯甲酰胺制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(吡啶-2-基氨基甲酰基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺(241)。对于 $C_{25}H_{29}N_9O_3$ MS实测为 $(M+H)^+504.2$, $(M-H)^-502.2$ 。UV: $\lambda=288\text{nm}$, 299nm , 343nm 。

[1611] 实施例197:(R)-3-(4-(2-氰基丙-2-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺的合成

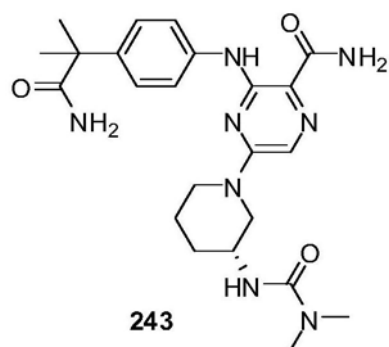
[1612]



[1613] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用2-(4-氨基苯基)-2-甲基丙腈制备(R)-3-(4-(2-氰基丙-2-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺(242)。对于 $C_{23}H_{30}N_8O_2$ MS实测为 $(M+H)^+451.5$, $(M-H)^-449.2$ 。UV: $\lambda=268\text{nm}$, 278nm , 306nm , 335nm , 372nm 。质子NMR(CD_3OD): $\delta 7.69$ (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.66 (1H, s), 7.44 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.43 (1H, m), 4.21 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.05 (7H, s), 2.90 (6H, s), 2.03 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.71 (6H, s), 1.66 (2H, m) ppm。在最后步骤中,(R)-3-(4-(1-氨基-2-甲基-1-氧代丙-2-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺(243)还作为主要的副产物被发现并且被分离。

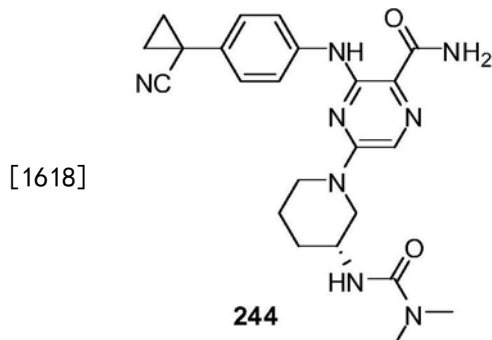
[1614] 实施例198:(R)-3-(4-(1-氨基-2-甲基-1-氧代丙-2-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺的合成

[1615]



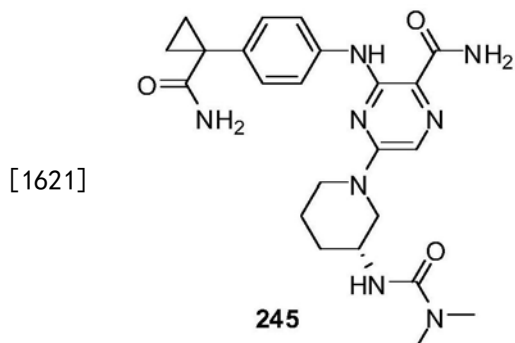
[1616] (R)-3-(4-(1-氨基-2-甲基-1-氧代丙-2-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (243) 作为在制备 (R)-3-(4-(2-氰基丙-2-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (242) 期间的最后步骤中的主要副产物被发现且被分离。对于 $C_{23}H_{32}N_8O_3$ MS 实测为 $(M+H)^+469.4$, $(M-H)^-467.2$ 。UV: 269nm, 278nm, 307nm, 336nm, 372nm。质子 NMR (CD_3OD): δ 7.63 (1H, s), 7.61 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 4.40 (1H, m), 4.22 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.05 (7H, s), 2.90 (6H, s), 2.02 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.54 (6H, s) ppm。

[1617] 实施例199: (R)-3-(4-(1-氰基环丙基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1619] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用1-(4-氨基苯基)环丙烷甲腈制备 (R)-3-(4-(1-氰基环丙基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (244)。对于 $C_{23}H_{28}N_8O_2$ MS 实测为 $(M+H)^+449.4$, $(M-H)^-447.1$ 。UV: $\lambda=270$ nm, 279nm, 308nm, 337nm, 372nm。质子 NMR (CD_3OD): δ 7.65 (1H, s), 7.64 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 4.41 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.91 (6H, s), 2.03 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.66 (4H, m), 1.43 (2H, m) ppm。在最后步骤中, (R)-3-(4-(1-氨基甲酰基环丙基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (245) 还作为主要的副产物被发现且被分离。

[1620] 实施例200: (R)-3-(4-(1-氨基甲酰基环丙基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

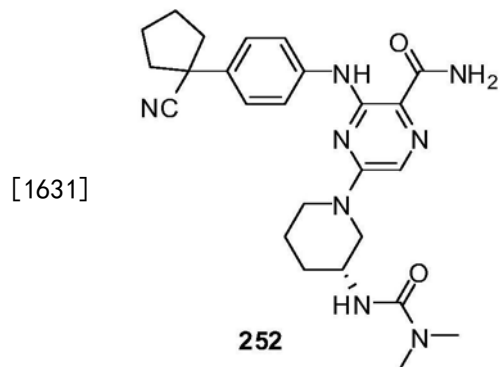


[1622] (R)-3-(4-(1-氨基甲酰基环丙基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (243) 作为在制备 (R)-3-(4-(1-氰基环丙基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (244) 期间的最后步骤中的主要副产物被发现且被分离。对于 $C_{23}H_{30}N_8O_3$ MS 实测为 $(M+H)^+467.3$, $(M-H)^-465.2$ 。UV: 270nm, 279nm, 307nm, 336nm, 372nm。质子 NMR (CD_3OD): δ 7.66 (1H, s), 7.66 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 4.43

(1.44g, 2.49mmol)、细粉碳酸铯(8.12g, 24.9mmol)。使用N₂流,将混合物脱气持续5分钟,并且在N₂气氛下在115℃下搅拌持续2天。将混合物冷却至室温,在真空中浓缩,用200mL EtOAc稀释,用水x3洗涤,干燥,浓缩,并且经受硅胶快速柱以分离4-(1-(二甲基氨基甲酰基)环丙基)苯基氨基甲酸叔丁酯(249,600mg)。将其用20mL商购的在二氧六环中的4NHC1在室温下处理持续1.5小时。将混合物在真空中浓缩至干以给出作为HCl盐的1-(4-氨基苯基)-N,N-二甲基环丙烷甲酰胺(250)。

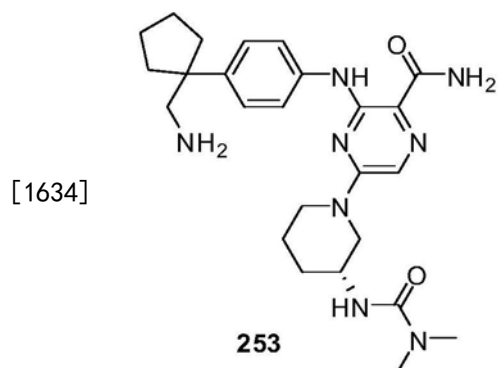
[1629] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用1-(4-氨基苯基)-N,N-二甲基环丙烷甲酰胺(250)制备(R)-3-(4-(1-(二甲基氨基甲酰基)环丙基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(251)。对于C₂₅H₃₄N₈O₃MS实测为(M+H)⁺495.4, (M-H)⁻493.2。UV:λ=271nm, 279nm, 308nm, 338nm, 372nm。质子NMR(CD₃OD): δ7.64(1H, s), 7.59(2H, d, J=8.5Hz), 7.11(2H, d, J=8.5Hz), 4.37(1H, m), 4.20(1H, m), 3.75(1H, m), 3.19(1H, m), 3.07(1H, s), 2.96(6H, s), 2.89(6H, s), 2.03(1H, m), 1.87(1H, m), 1.67(2H, m), 1.33(2H, m), 1.20(2H, m) ppm。

[1630] 实施例203: (R)-3-(4-(1-氰基环戊基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1632] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用1-(4-氨基苯基)环戊烷甲腈制备(R)-3-(4-(1-氰基环戊基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(252)。对于C₂₅H₃₂N₈O₂MS实测为(M+H)⁺477.5, (M-H)⁻475.2。UV:λ=269nm, 279nm, 307nm, 335nm, 373nm。质子NMR(CD₃OD): δ7.68(2H, d, J=8.5Hz), 7.66(1H, s), 7.42(2H, d, J=8.5Hz), 4.42(1H, m), 4.21(1H, m), 3.76(1H, m), 3.19(1H, m), 3.06(1H, m), 2.90(6H, s), 2.42(2H, m), 2.13(2H, m), 2.04-1.97(5H, m), 1.88(1H, m), 1.67(2H, m) ppm。

[1633] 实施例204: (R)-3-(4-(1-(氨基甲基)环戊基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



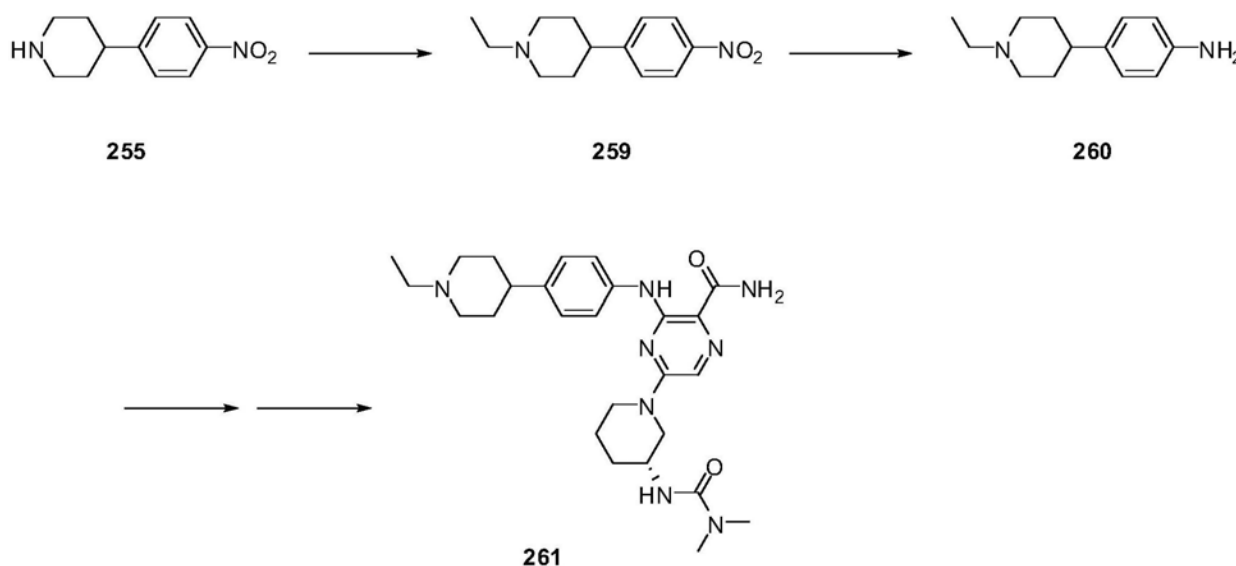
过夜。将混合物通过硅藻土过滤,并且在真

[1642] 空中浓缩以给出作为白色固体的4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯胺(257)(960mg,总计91%)。

[1643] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯胺(257)制备(R)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(258)。对于 $C_{27}H_{38}N_8O_2$ MS实测为 $(M+H)^+507.7$, $(M-H)^-505.3$ 。UV: $\lambda=268\text{nm}$, 277nm , 306nm , 336nm , 373nm 。质子NMR(CD_3OD): δ 7.65(1H, s), 7.61(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.20(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.29(1H, m), 4.20(1H, m), 3.75(3H, m), 3.33(1H, m), 3.24(1H, m), 3.19(1H, m), 2.92-2.80(8H, m), 2.14(2H, m), 2.03(1H, m), 1.96-1.83(3H, m), 1.66(2H, m), 1.02(4H, m) ppm。

[1644] 实施例207:(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

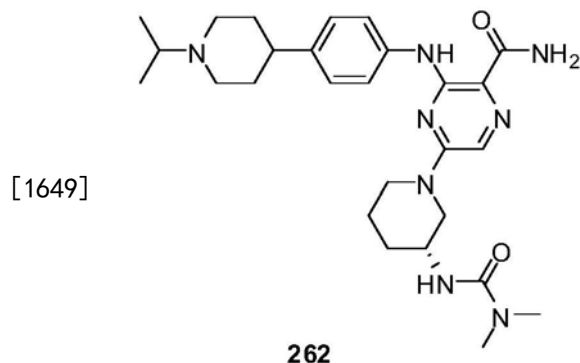
[1645]



[1646] 将4-(4-硝基苯基)哌啶(255, 500mg, 2.4mmol)溶解在30mL MeCN中。向其添加DIEA(830 μ L, 4.8mmol)并且然后添加EtOtF(460 μ L, 3.6mmol)。将混合物在室温下搅拌持续10分钟,并且向混合物添加0.5mL吗啉。将混合物在真空中浓缩并且经受使用在DCM中的0%至7%MeOH的硅胶快速柱以分离1-乙基-4-(4-硝基苯基)哌啶(259)。将其溶解在40mL EtOAc中。向溶液添加10%Pd/C(0.3g),并且使用 H_2 气球,将混合物在室温下氢化过夜。将混合物通过硅藻土过滤,并且在真空中浓缩以给出作为白色固体的4-(1-乙基哌啶-4-基)苯胺(260)(410mg,总计83%)。

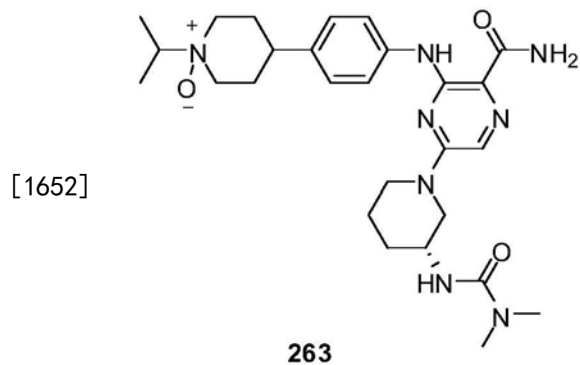
[1647] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用4-(1-乙基哌啶-4-基)苯胺(260)制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(261)。对于 $C_{26}H_{38}N_8O_2$ MS实测为 $(M+H)^+495.6$, $(M-H)^-493.2$ 。UV: $\lambda=268\text{nm}$, 277nm , 306nm , 336nm , 373nm 。质子NMR(CD_3OD): δ 7.63(1H, s), 7.59(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.20(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.29(1H, m), 4.21(1H, m), 3.76(1H, m), 3.67(2H, m), 3.22-3.05(6H, m), 2.89(6H, s), 2.84(1H, m), 2.12(2H, m), 2.00(3H, m), 1.87(1H, m), 1.68(2H, m), 1.40(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$) ppm。

[1648] 实施例208: (R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1650] 以与在实施例207中描述的类似的方式,使用2-碘代丙烷和碳酸铯以使4-(4-硝基苯基)哌啶(255)在密封管中在80℃下烷基化过夜来制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(262)。对于C₂₇H₄₀N₈O₂MS实测为(M+H)⁺509.7, (M-H)⁻507.3。UV: λ=268nm, 277nm, 306nm, 336nm, 373nm。质子NMR(CD₃OD): δ7.64(1H, s), 7.59(2H, d, J=8.5Hz), 7.21(2H, d, J=8.5Hz), 4.29(1H, m), 4.21(1H, m), 3.75(1H, m), 3.56(3H, m), 3.24-3.12(4H, m), 2.88(6H, s), 2.85(1H, m), 2.13(2H, m), 2.05(3H, m), 1.86(1H, m), 1.67(2H, m), 1.39(6H, d, J=7.0Hz) ppm。在最后步骤中, (R)-4-(4-(3-氨基甲酰基-6-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基氨基)苯基)-1-异丙基哌啶1-氧化物(263)还作为副产物被发现且被分离。

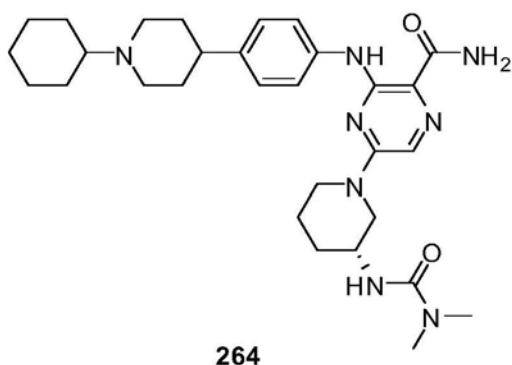
[1651] 实施例209: (R)-4-(4-(3-氨基甲酰基-6-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基氨基)苯基)-1-异丙基哌啶1-氧化物的合成



[1653] (R)-4-(4-(3-氨基甲酰基-6-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基氨基)苯基)-1-异丙基哌啶1-氧化物(263)作为在制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(262)期间的最后步骤中的副产物被发现且被分离。对于C₂₇H₄₀N₈O₃MS实测为(M+H)⁺525.4。UV: λ=268nm, 277nm, 306nm, 336nm, 373nm。

[1654] 实施例210: (R)-3-(4-(1-环己基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

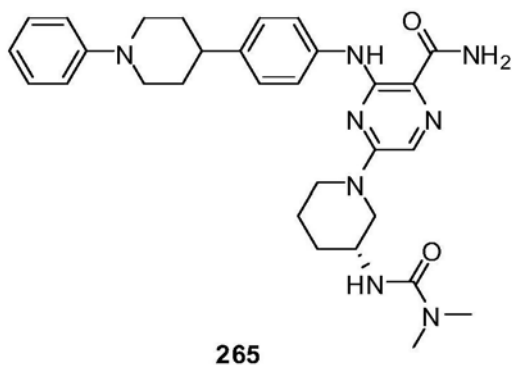
[1655]



[1656] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用4-(1-环己基哌啶-4-基)苯胺制备(R)-3-(4-(1-环己基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(264)。对于 $C_{30}H_{44}N_8O_2$ MS实测为 $(M+H)^+549.9$, $(M-H)^-547.4$ 。UV: $\lambda=268\text{nm}, 277\text{nm}, 306\text{nm}, 336\text{nm}, 373\text{nm}$ 。质子NMR(CD_3OD): $\delta 7.65(1H, s), 7.60(2H, d, J=8.5\text{Hz}), 7.20(2H, d, J=8.5\text{Hz}), 4.29(1H, m), 4.21(1H, m), 3.76(1H, m), 3.60(1H, s), 3.57(1H, s), 3.24-3.15(5H, m), 2.86(6H, s), 2.84(1H, m), 2.14(4H, m), 2.03-1.95(5H, m), 1.87(1H, m), 1.75-1.65(3H, m), 1.54(2H, m), 1.43(2H, m), 1.24(1H, m)$ ppm。

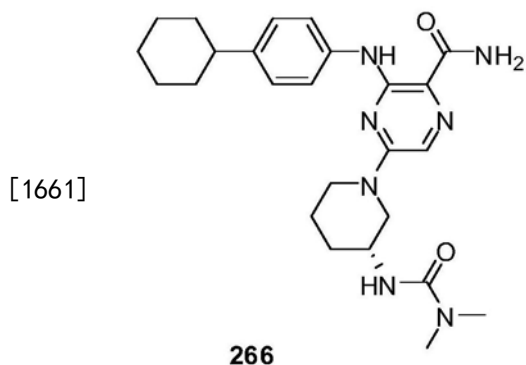
[1657] 实施例211:(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-苯基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[1658]



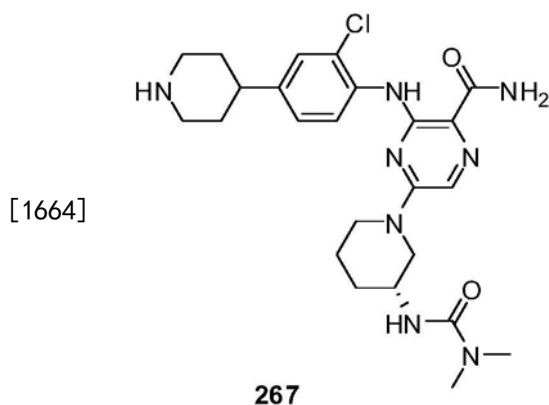
[1659] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用4-(1-苯基哌啶-4-基)苯胺制备(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-苯基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(265)。对于 $C_{30}H_{38}N_8O_2$ MS实测为 $(M+H)^+543.9$, $(M-H)^-541.3$ 。UV: $\lambda=267\text{nm}, 278\text{nm}, 306\text{nm}, 336\text{nm}, 372\text{nm}$ 。质子NMR(CD_3OD): $\delta 7.72(2H, d, J=8.0\text{Hz}), 7.65-7.62(5H, m), 7.57(1H, t, J=7.0\text{Hz}), 7.28(2H, d, J=8.5\text{Hz}), 4.31(1H, m), 4.22(1H, m), 3.80-3.75(5H, m), 3.23(1H, m), 3.16(1H, m), 3.04(1H, m), 2.89(6H, s), 2.23(4H, m), 2.03(1H, m), 1.88(1H, m), 1.74-1.64(2H, m)$ ppm。

[1660] 实施例212:(R)-3-(4-环己基苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1662] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用4-环己基苯胺制备(R)-3-(4-环己基苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(266)。对于 $C_{25}H_{35}N_7O_2$ MS实测为 $(M+H)^+466.5$ 。UV: $\lambda=267nm, 276nm, 305nm, 336nm, 373nm$ 。

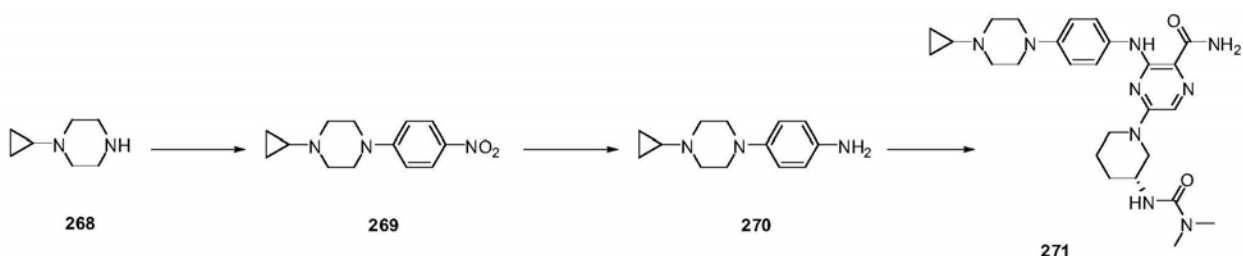
[1663] 实施例213:(R)-3-(2-氯-4-(哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1665] 以与在实施例162中描述的类似的方式,制备(R)-3-(2-氯-4-(哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(267)。对于 $C_{24}H_{33}ClN_8O_2$ MS实测为 $(M+H)^+501.2$ (氯代模式)。UV: $\lambda=309nm, 344nm, 388nm$ 。

[1666] 实施例214:(R)-3-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[1667]

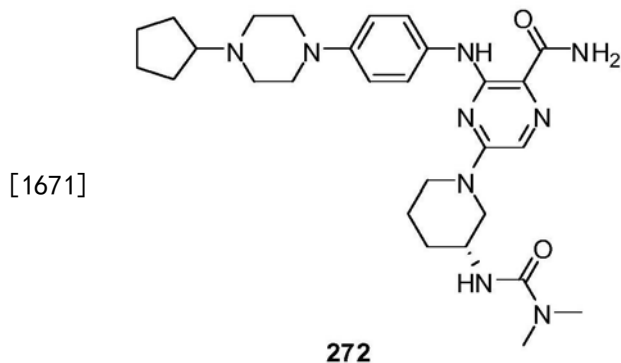


[1668] 将1-环丙基哌啶(268, 1.76g, 14.0mmol)溶解在15mL DMF中。向其添加1-氟-4-硝基苯(1.00g, 7.0mmol)和DIEA(1.24mL, 7.0mmol)。将混合物在90℃下搅拌过夜,冷却至室温,用EtOAc稀释,用水x2洗涤,干燥,在真空中浓缩,经受使用在DCM中的0%至40%EtOAc的硅胶快速柱以分离1-环丙基-4-(4-硝基苯基)哌啶(269)。将其溶解在2:1EtOAc/MeOH(80mL/40mL)中,并且向溶液添加40 μ L 6N HCl和10%Pd/C(0.5g)。将混合物在室温下在氢气球下搅拌过夜。将混合物通过硅藻土过滤,在真空中浓缩至干以提供作为灰白色固体的

4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯胺盐酸盐(270,1.30g,73%总计)。

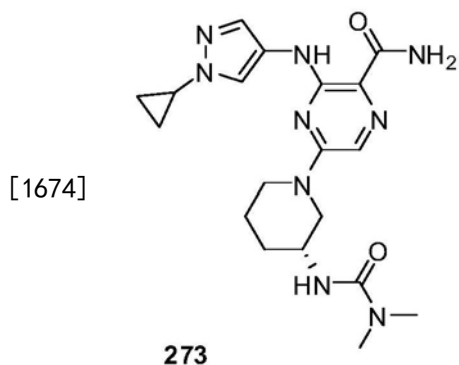
[1669] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯胺盐酸盐(270)制备(R)-3-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(271)。对于 $C_{26}H_{37}N_9O_2$ MS实测为 $(M+H)^+508.5$ 。UV: $\lambda=309nm, 346nm, 375nm$ 。质子NMR(CD_3OD): $\delta 7.58(3H,m), 7.03(2H,m), 4.28(1H,m), 4.19(1H,m), 3.76(2H,m), 3.65-3.50(5H,m), 3.20(1H,m), 3.15(1H,m), 2.96(2H,m), 2.93(7H,s), 2.02(1H,m), 1.86(1H,m), 1.69(2H,m), 1.09-1.00(4H,m)$ ppm。

[1670] 实施例215:(R)-3-(4-(4-环戊基哌嗪-1-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



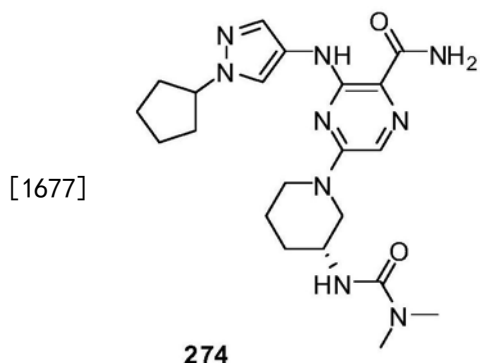
[1672] 以与在实施例214中描述的类似的方式,使用1-环戊基哌嗪制备(R)-3-(4-(4-环戊基哌嗪-1-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(272)。对于 $C_{28}H_{41}N_9O_2$ MS实测为 $(M+H)^+536.3$ 。UV: $\lambda=309nm, 347nm, 374nm$ 。

[1673] 实施例216:(R)-3-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1675] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用1-环丙基-1H-吡唑-4-胺制备(R)-3-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(273)。对于 $C_{19}H_{27}N_9O_2$ MS实测为 $(M+H)^+414.4, (M-H)^-412.2$ 。UV: $\lambda=254nm, 270nm, 298nm, 331nm, 376nm$ 。质子NMR(CD_3OD): $\delta 7.97(1H,s), 7.59(1H,s), 7.55(1H,s), 4.38(1H,m), 4.19(1H,m), 3.76(1H,m), 3.63(1H,m), 3.21(1H,m), 3.10(1H,m), 2.87(6H,s), 2.03(1H,m), 1.87(1H,m), 1.67(2H,m), 1.06(2H,m), 0.99(2H,m)$ ppm。

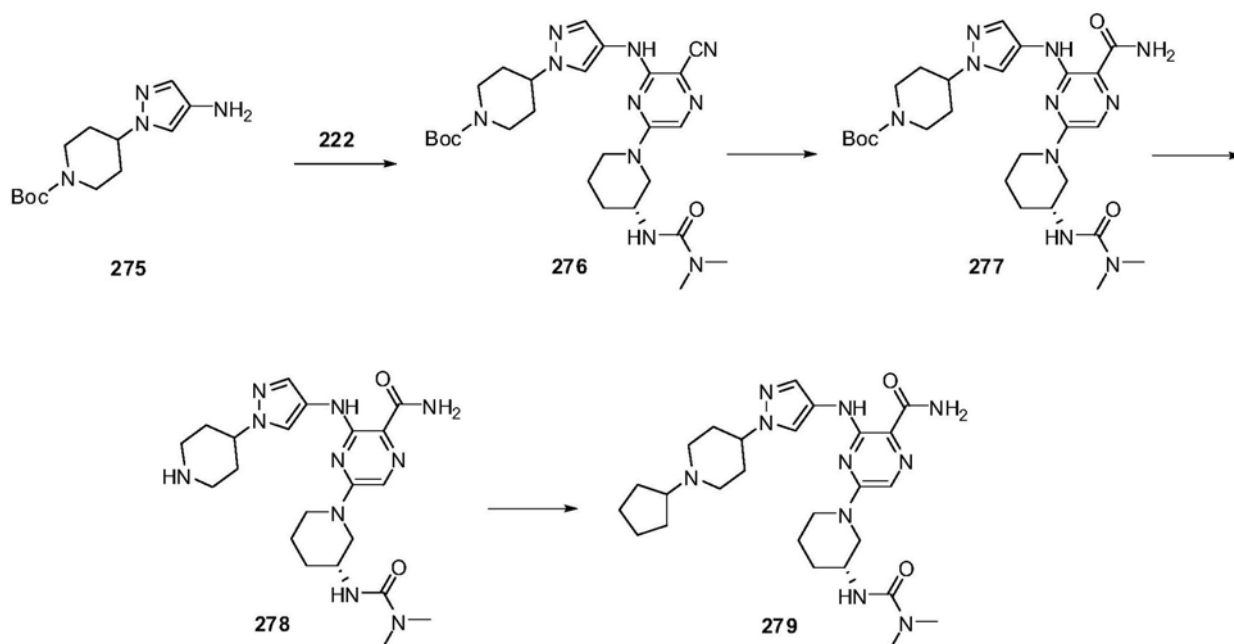
[1676] 实施例217:(R)-3-(1-环戊基-1H-吡唑-4-基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1678] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用1-环戊基-1H-吡唑-4-胺制备(R)-3-(1-环戊基-1H-吡唑-4-基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)吡啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺(274)。对于 $C_{21}H_{31}N_9O_2MS$ 实测为 $(M+H)^+442.5$, $(M-H)^-440.2$ 。UV: $\lambda=254nm, 270nm, 298nm, 332nm, 375nm$ 。质子NMR(CD_3OD): $\delta 8.05(1H, s), 7.60(1H, s), 7.59(1H, s), 4.71(1H, m), 4.40(1H, m), 4.19(1H, m), 3.76(1H, m), 3.21(1H, m), 3.11(1H, m), 2.87(6H, s), 2.16(2H, m), 2.04-1.96(3H, m), 1.87(3H, m), 1.74(2H, m), 1(2H, m)$ ppm。

[1679] 实施例218: (R)-3-(1-(1-环戊基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)吡啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺的合成

[1680]

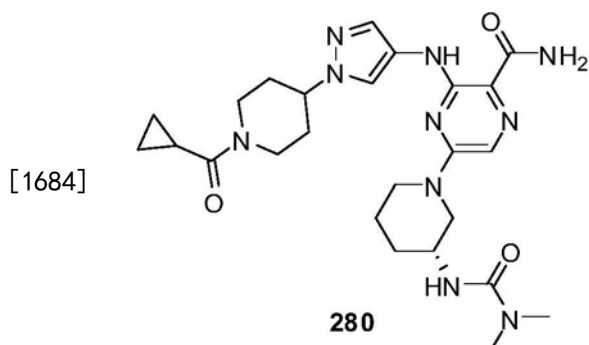


[1681] 将(R)-3-(1-(6-氯-5-氰基吡啶-2-基)吡啶-3-基)-1,1-二甲基脲(222, 330mg, 1.07mmol)、4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(275, 426mg, 1.60mmol)、细粉碳酸铯(1.05g, 3.21mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (72mg, 0.32mmol)、BINAP(200mg, 0.32mmol)在60mL二氧六环中的混合物用氮气流脱气持续3分钟。然后将混合物在115℃浴中在氮气气氛中搅拌持续2小时。将混合物冷却至室温,用60mL EtOAc稀释,并且过滤。将滤液在真空中浓缩并且经使用在氯仿中的0%至6%MeOH的硅胶快速柱以分离(R)-4-(4-(3-氰基-6-(3-(3,3-二甲基脲基)吡啶-1-基)吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(276)。将其溶解在20mL MeOH和4mL DMSO中。向溶液添加一个NaOH固体珠(约100mg)并且然后添加0.5mL

30% H₂O₂。将混合物在室温下搅拌持续2小时,用10mL MeCN稀释,搅拌持续5分钟,在真空中浓缩,用EtOAc 150mL稀释,用水x3洗涤,干燥,在真空中浓缩以提供粗制的(R)-4-(4-(3-氨基甲酰基-6-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(277)。

[1682] 将粗制的(R)-4-(4-(3-氨基甲酰基-6-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(277, 108mg, 0.19mmol)用2:1DCM/TFA在室温下处理持续1小时并且在真空中浓缩以得到(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(278) TFA盐。将其溶解在10mL DCE和2mL NMP中。向溶液添加DIEA(330μL, 1.9mmol)和环戊酮(480mg, 5.7mmol)。将混合物在室温下搅拌持续5小时,并且向混合物添加HOAc(220μL, 3.8mmol)和NaBH(OAc)₃(240mg, 1.14mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用10mL MeOH稀释,在真空中浓缩,用0.3mL TFA酸化,并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-3-(1-(1-环戊基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(279)(45mg, 45%)。对于C₂₆H₄₀N₁₀O₂MS实测为(M+H)⁺525.6, (M-H)⁻523.3。UV: λ=254nm, 270nm, 297nm, 331nm, 374nm。

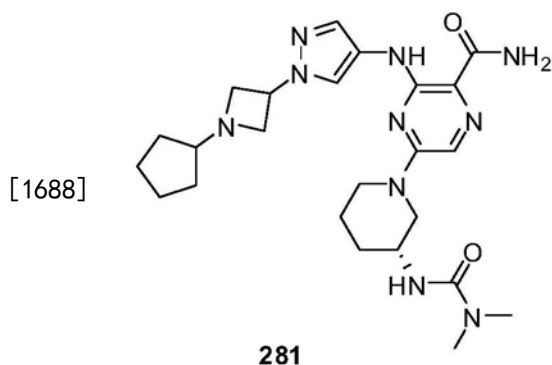
[1683] 实施例219: (R)-3-(1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1685] 将粗制的(R)-4-(4-(3-氨基甲酰基-6-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(277, 72mg, 0.13mmol)用2:1DCM/TFA在室温下处理持续1小时并且在真空中浓缩以得到(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(278) TFA盐。将其溶解在4mL NMP中。向溶液添加DIEA(230μL, 1.3mmol)和环丙烷羰基氯(41mg, 0.39mmol)。将混合物在室温下搅拌持续2小时,用0.5mL TFA酸化,并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-3-(1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(280)(32mg, 47%)。对于C₂₅H₃₆N₁₀O₃MS实测为(M+H)⁺525.5, (M-H)⁻523.3。UV: λ=253nm, 269nm, 298nm, 331nm, 374nm。

[1686] 以与在实施例179中描述的类似的方式,使用4-环己基苯胺制备(R)-3-(4-环己基苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(266)。对于C₂₅H₃₅N₇O₂MS实测为(M+H)⁺466.5。UV: λ=267nm, 276nm, 305nm, 336nm, 373nm。

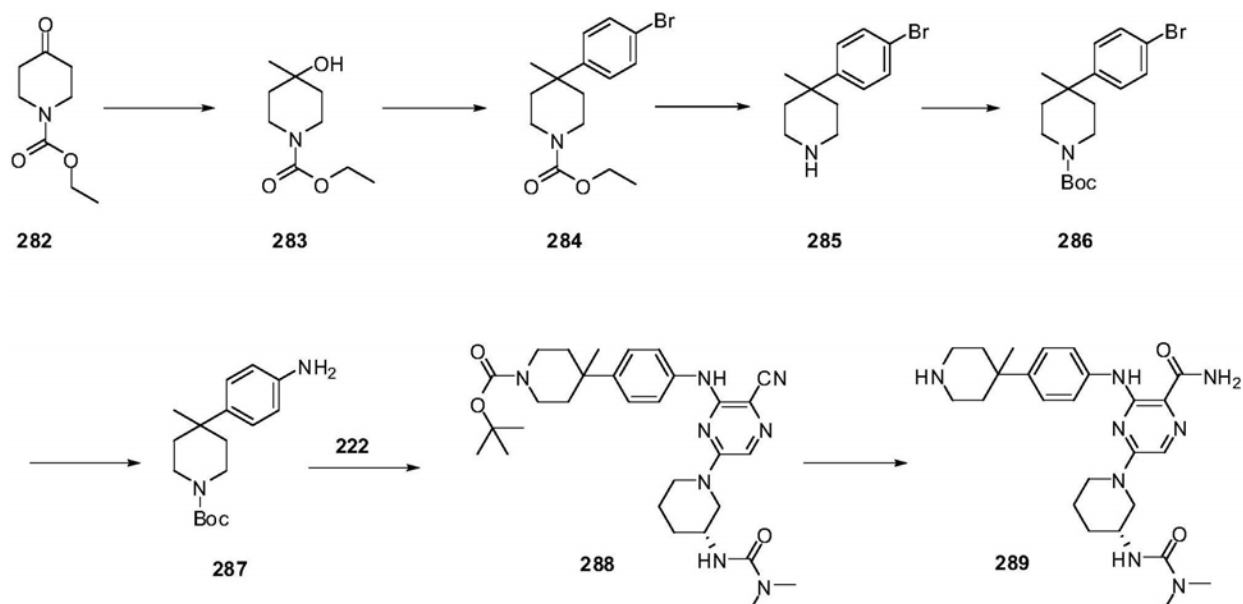
[1687] 实施例220: (R)-3-(1-(1-环戊基氮杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1689] 以与在实施例218中描述的类似的方式,使用3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备(R)-3-(1-(1-环戊基氮杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(281)。对于 $C_{24}H_{36}N_{10}O_2$ MS实测为 $(M+H)^+497.4$, $(M-H)^-495.2$ 。UV: $\lambda=253nm, 269nm, 298nm, 330nm, 372nm$ 。

[1690] 实施例221:(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(289)的合成

[1691]



[1692] 在 $-30^{\circ}C$ 下且在 N_2 气氛下,向4-氧代哌啶-1-甲酸乙酯(282)(6.0g, 35.1mmol)在无水 Et_2O (100mL)中的溶液添加 $MeMgBr$ (3.0M, 14mL, 42.1mmol)。将获得的混合物在 $0^{\circ}C$ 下搅拌持续2小时,然后用含水的 NH_4Cl 溶液猝灭。混合物用DCM(30mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,在真空中浓缩并且经受使用在PE(石油醚)中的0%至50% $EtOAc$ 的硅胶快速柱色谱法以分离作为油的4-羟基-4-甲基哌啶-1-甲酸乙酯(283)(4g, 61%)。

[1693] 在 $0^{\circ}C$ 下在 N_2 气氛下,向4-羟基-4-甲基哌啶-1-甲酸乙酯(283)(2.4g, 12.8mmol)在溴苯(20.1g, 128mmol)中的溶液添加三氟甲磺酸(19.2g, 128mmol)。将获得的混合物在室温下搅拌持续3小时,然后倾倒至冰上。混合物用1N $NaOH$ 碱化并且用DCM(20mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,在真空中浓缩并且经受使用在PE中的0%至20% $EtOAc$ 的硅胶快速柱以给出作为淡黄色油的4-(4-溴苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸乙酯(284)(3.4g, 81%)。

[1694] 向4-(4-溴苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸乙酯(284)(5.36g,16mmol)在EtOH(75mL)中的溶液添加KOH(17.9g,320mmol)。将获得的混合物在80℃下搅拌过夜,然后冷却至室温。将溶剂除去并且使残余物在水(30mL)和DCM(20mL)中分配。将层分离并且水层用DCM(10mL x5)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,并且在真空中浓缩以便以定量的收率给出粗制的4-(4-溴苯基)-4-甲基哌啶(285),该化合物在下一步中直接被使用,而不进一步纯化。

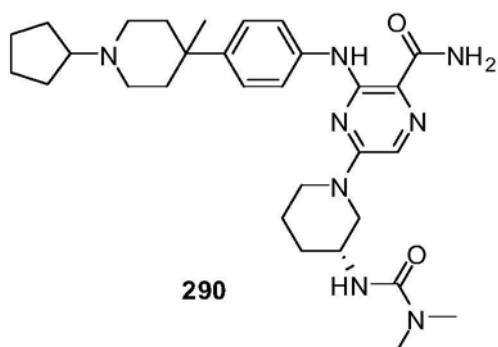
[1695] 向4-(4-溴苯基)-4-甲基哌啶(285)(4.1g,16mmol)在DCM(20mL)中的溶液添加(BOC)₂O(5.7g,26mmol)。将获得的混合物在室温下搅拌持续30分钟,然后用水(10mL)稀释。混合物用DCM(10mL x2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,在真空中浓缩并且经受使用在PE中的0%至20%EtOAc的硅胶快速柱以给出作为无色油的4-(4-溴苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(286)(5g,88%)。

[1696] 将密封管用在无水THF(15mL)中的4-(4-溴苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(286)(2.6g,7.37mmol)、(二环己基膦基)联苯(65mg,0.18mmol)、Pd₂(dba)₃(68mg,0.074mmol)和LiHMDS(1M,14.7mL,14.7mmol)装载。将获得的混合物用N₂流吹扫并且在65℃浴中搅拌过夜。在被冷却至室温之后,混合物用水(10mL)稀释并且用DCM(5mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,在真空中浓缩并且经受使用在PE中的0%至30%EtOAc的硅胶快速柱色谱法以提供作为白色固体的4-(4-氨基苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(287)(750mg,36%)。质子NMR(CDC1₃): δ 7.13(2H,d,J=8.5Hz),6.69(2H,d,J=8.5Hz),3.67-3.57(2H,m),3.54-3.44(2H,m),3.43-3.33(2H,m),2.03(2H,s),1.67-1.61(2H,m),1.47(9H,s),1.22(3H,s)ppm。

[1697] 将3-((2R,3R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(222)(250mg,0.81mmol)、4-(4-氨基苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(287)(400mg,1.22mmol)、细粉碳酸铯(800mg,2.43mmol)、Pd(OAc)₂(55mg,0.24mmol)、BINAP(150mg,0.24mmol)在30mL二氧六环中的混合物用氮气流脱气持续3分钟。然后将混合物在115℃浴中在氮气气氛中搅拌持续2小时。将混合物冷却至室温,用100mL EtOAc稀释,并且使用ChemGlass OP-6602-12一次性漏斗(disposable funnel)过滤。将滤液在真空中浓缩并且经受使用在DCM中的0%至8%MeOH的硅胶快速柱以分离(R)-4-(4-(3-氰基-6-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基氨基)苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(288)。将其溶解在10mL MeOH和3mL DMSO中。向溶液添加一个NaOH固体珠(约100mg)并且然后添加1mL 30% H₂O₂。将混合物在室温下搅拌过夜,用10mL MeCN稀释,搅拌持续5分钟,并且在旋转蒸发仪上浓缩。将残余物用150mL EtOAc稀释,用水x3洗涤,干燥,并且经受使用在DCM中的0%至10% MeOH的硅胶快速柱以分离(R)-4-(4-(3-氨基甲酰基-6-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基氨基)苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯。将其用20mL商购的在二氧六环中的4N HCl在室温下处理持续45分钟,并且浓缩至干以给出作为HCl盐的粗制的(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(289)。使其经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC用于纯化。对于C₂₅H₃₆N₈O₂MS实测为(M+H)⁺481.3。UV: λ =268nm,277nm,306nm,336nm,373nm。

[1698] 实施例222:(R)-3-(4-(1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

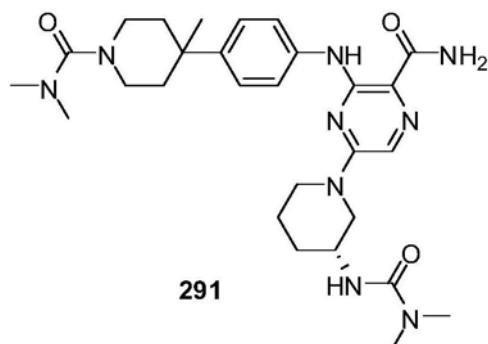
[1699]



[1700] 将(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺(289)(190mg,0.4mmol)溶解在20mL DCE和20mL二氧六环中。向其添加DIEA(350 μ L,2.0mmol)和环戊酮(710 μ L,8.0mmol)。将混合物在室温下搅拌持续2小时,并且向混合物添加HOAc(250 μ L,4.0mmol)和NaBH(OAc)₃(430mg,2.0mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1.5小时。将混合物用10mL MeOH稀释,在真空中浓缩,用0.5mL TFA酸化,并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-3-(4-(1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺(290)(82mg,37%)。对于C₃₀H₄₄N₈O₂MS实测为(M+H)⁺549.6。UV: λ =268nm,278nm,306nm,336nm,373nm。质子NMR(CD₃OD): δ 7.71-7.63(3H,m),7.36-7.33(2H,m),4.38-4.32(1H,m),4.22(1H,m),3.77(1H,m),3.66-3.50(2H,m),3.28-3.10(2H,m),2.89(6H,s),2.86-2.80(2H,m),2.64(1H,m),2.23-1.62(16H,m),1.42-1.26(3H,s)ppm。

[1701] 实施例223:(R)-3-(4-(1-(二甲基氨基甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺的合成

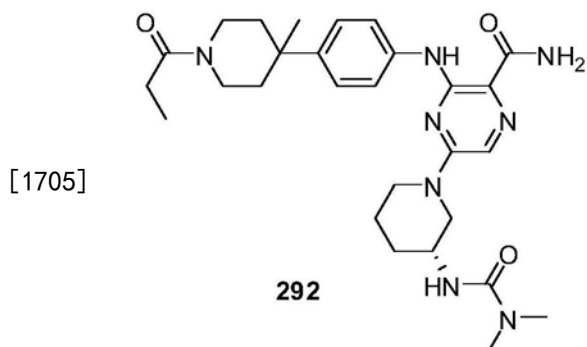
[1702]



[1703] 将(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺(289)(90mg,0.2mmol)溶解在4mL NMP中。向其添加DIEA(350 μ L,2.0mmol)并且然后添加二甲基氨基甲酰氯(55 μ L,0.6mmol)。将混合物在室温下搅拌持续30分钟,用0.5mL TFA猝灭,并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-3-(4-(1-(二甲基氨基甲酰基)-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺(291)(61mg,55%)。对于C₂₈H₄₁N₉O₃MS实测为(M+H)⁺552.4,(M-H)⁻550.3。UV: λ =268nm,277nm,305nm,336nm,372nm。质子NMR(CD₃OD): δ 7.63(1H,s),7.61(2H,d,J=8.5Hz),7.32(2H,d,J=8.5Hz),4.37(1H,m),4.21(1H,m),3.77(1H,m),3.37-3.31(2H,m),3.21-3.15(3H,m),3.10(1H,m),2.88(6H,s),2.83(6H,s),2.15(2H,m),2.02(1H,m),1.87(1H,m),1.75-1.63(4H,m),1.26(3H,s)ppm。

[1704] 实施例224:(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基-1-丙酰基哌

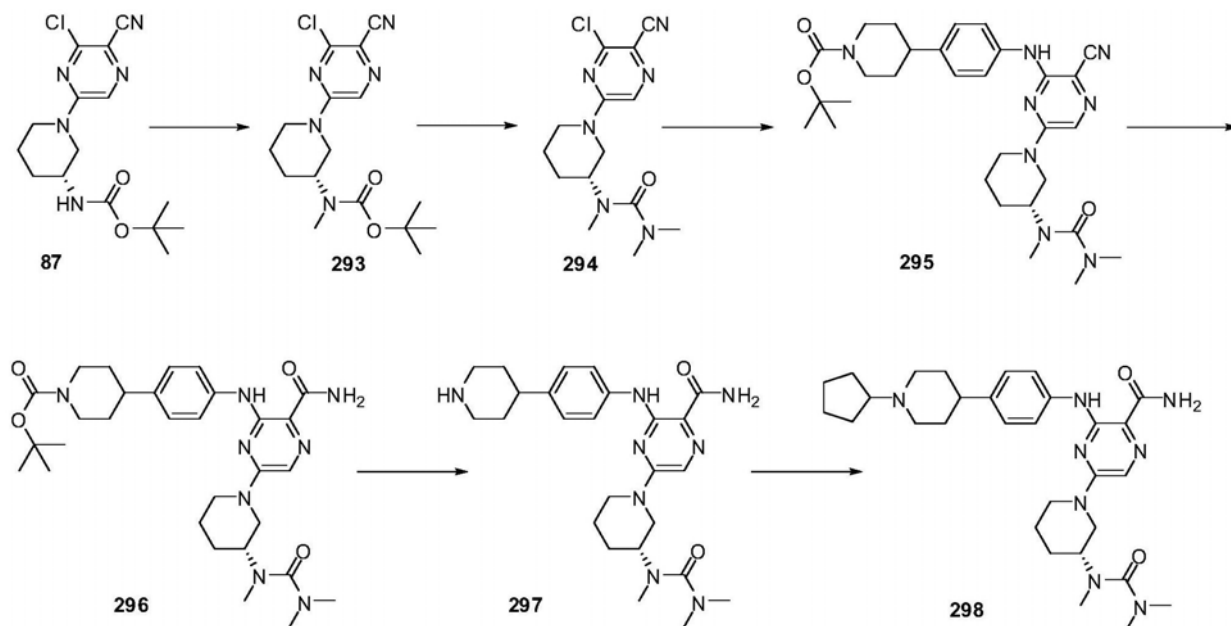
啉-4-基) 苯基氨基) 吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1706] 以与在实施例223中描述的类似的方式,使用丙酰氯制备(R)-5-(3-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基-1-丙酰基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(292)。对于 $C_{28}H_{40}N_8O_3$ MS实测为(M+H)⁺537.4, (M-H)⁻535.3。UV: $\lambda=268\text{nm}, 277\text{nm}, 306\text{nm}, 336\text{nm}, 372\text{nm}$ 。质子NMR(CD_3OD): $\delta 7.63(1\text{H}, s), 7.62(2\text{H}, d, J=8.5\text{Hz}), 7.33(2\text{H}, d, J=8.5\text{Hz}), 4.37(1\text{H}, m), 4.20(1\text{H}, m), 3.81-3.77(2\text{H}, m), 3.62(1\text{H}, m), 3.40(2\text{H}, m), 3.20(1\text{H}, m), 3.10(1\text{H}, m), 2.88(6\text{H}, s), 2.42(2\text{H}, m), 2.20-2.11(2\text{H}, m), 2.03(1\text{H}, m), 1.88(1\text{H}, m), 1.73(1\text{H}, m), 1.71-1.61(3\text{H}, m), 1.27(3\text{H}, s), 1.11(3\text{H}, t, J=7.5\text{Hz})$ ppm。

[1707] 实施例225:(R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[1708]



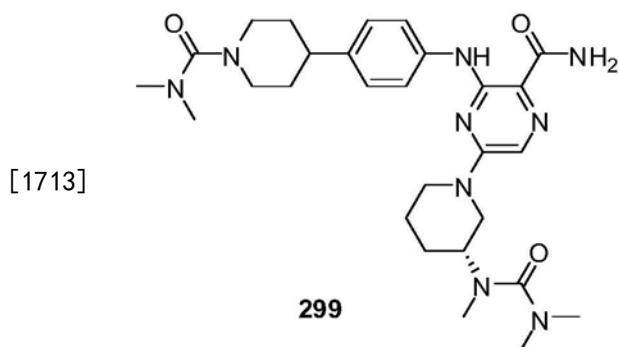
[1709] 将(R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(87, 550mg, 1.63mmol)溶解在20mL DMF中。向其添加NaH(60%, 在矿物油中, 98mg, 2.45mmol)。将混合物在室温下搅拌持续30分钟, 并且然后添加碘甲烷(305 μL , 4.89mmol)。将混合物搅拌持续1.5小时, 用120mL EtOAc稀释, 用水x3洗涤, 干燥, 浓缩, 并且经受使用在己烷中的0%至50% EtOAc的快速柱以分离(R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(293)。将其用20mL商购的在二氧六环中的4N HCl在室温下处理持续1小时, 并且将混合物在真空中浓缩至干。将其溶解在5mL DMF和15mL二氧六环中。向溶液添加DIEA(1.45mL,

8.15mmol) 并且然后添加二甲基氨基甲酰氯 (300 μ L, 3.26mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜, 用120mL EtOAc稀释, 用水x2洗涤, 干燥, 浓缩, 并且经受使用在DCM中的0%至5%MeOH的硅胶快速柱以分离作为白色固体的(R)-1-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1,3,3-三甲基脲(294, 490mg, 总计93%)。

[1710] 将(R)-1-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1,3,3-三甲基脲(294, 390mg, 1.21mmol)、4-(4-氨基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(670mg, 2.42mmol)、细粉碳酸铯(1600mg, 4.84mmol)、Pd(OAc)₂(134mg, 0.60mmol)、BINAP(374mg, 0.60mmol)在60mL二氧六环中的混合物用氮气流脱气持续5分钟。然后将混合物在115 $^{\circ}$ C浴中在氮气气氛中搅拌持续2小时。将混合物冷却至室温, 用120mL EtOAc稀释, 并且过滤。将滤液在真空中浓缩并且经受使用在DCM中的20%至100%EtOAc的硅胶快速柱以便以>80%收率分离(R)-4-(4-(3-氰基-6-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基氨基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(295)。将其溶解在40mL MeOH和10mL DMSO中。向溶液添加两个NaOH固体珠(约200mg)并且然后添加2mL 30% H_2O_2 。将混合物在室温下搅拌持续3小时, 用10mL MeCN稀释, 搅拌持续5分钟, 并且在旋转蒸发仪上浓缩。将残余物用120mL EtOAc稀释, 用水x2洗涤, 浓缩, 并且经受使用在DCM中的0%至7%MeOH的硅胶快速柱以给出粗制的(R)-4-(4-(3-氨基甲酰基-6-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基氨基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(296)。将其用30mL商购的在二氧六环中的4N HCl处理持续90分钟, 并且在真空中浓缩以提供粗制的(R)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(297)盐酸盐。

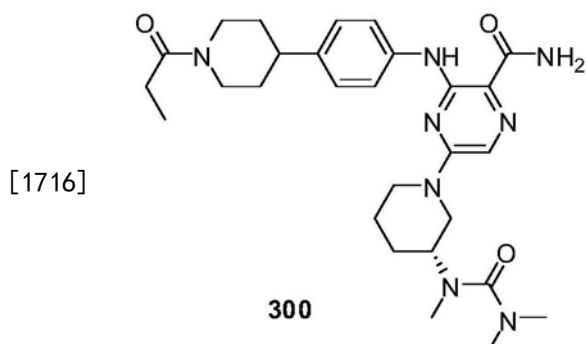
[1711] 将粗制的(R)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(297)(100mg, 0.18mmol)溶解在10mL DCE和10mL二氧六环中。向其添加DIEA(160 μ L, 0.90mmol)和环戊酮(320 μ L, 3.60mmol)。将混合物在室温下搅拌持续2小时, 并且向混合物添加HOAc(100 μ L, 1.8mmol)和NaBH(OAc)₃(190mg, 0.90mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用10mL MeOH稀释, 在真空中浓缩, 用0.5mL TFA酸化, 并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(298)(29mg, 29%)。对于C₃₀H₄₄N₈O₂MS实测为(M+H)⁺549.6。UV: λ =269nm, 276nm, 306nm, 335nm, 373nm。质子NMR(CD₃OD): δ 7.64(1H, s), 7.57(2H, d, J=8.5Hz), 7.21(2H, d, J=8.5Hz), 4.53(1H, m), 4.35(1H, m), 3.72(1H, s), 3.70(1H, s), 3.56(2H, m), 3.20(1H, m), 3.13(2H, m), 3.00(1H, m), 2.85(1H, m), 2.83(3H, s), 2.77(6H, s), 2.21(2H, m), 2.12(2H, m), 2.03-1.65(12H, m) ppm。

[1712] 实施例226: (R)-3-(4-(1-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



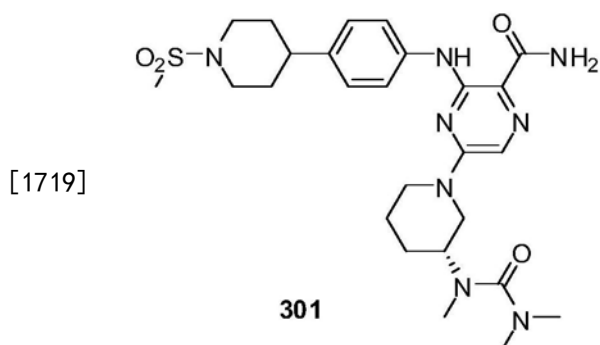
[1714] 以与在实施例223中描述的类似的方式,使用(R)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脒基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(297)制备(R)-3-(4-(1-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脒基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(299)。对于 $C_{28}H_{41}N_9O_3$ MS实测为 $(M+H)^+552.5$ 。UV: $\lambda=268\text{nm}, 276\text{nm}, 305\text{nm}, 336\text{nm}, 373\text{nm}$ 。质子NMR(CD_3OD): $\delta 7.61(1H, s), 7.53(2H, d, J=8.5\text{Hz}), 7.17(2H, d, J=8.5\text{Hz}), 4.54(1H, m), 4.34(1H, m), 3.80(1H, s), 3.77(1H, s), 3.58(1H, m), 3.17(1H, m), 2.98(1H, m), 2.93(2H, m), 2.87(6H, s), 2.82(3H, s), 2.78(6H, s), 2.65(1H, m), 2.42(2H, m), 1.98-1.63(8H, m)$ ppm。

[1715] 实施例227:(R)-3-(4-(1-丙酰基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脒基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1717] 以与在实施例226中描述的类似的方式,使用丙酰氯制备(R)-3-(4-(1-丙酰基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脒基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(300)。对于 $C_{28}H_{40}N_8O_3$ MS实测为 $(M+H)^+537.5$ 。UV: $\lambda=268\text{nm}, 276\text{nm}, 305\text{nm}, 336\text{nm}, 373\text{nm}$ 。

[1718] 实施例228:(R)-3-(4-(1-(甲磺酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脒基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

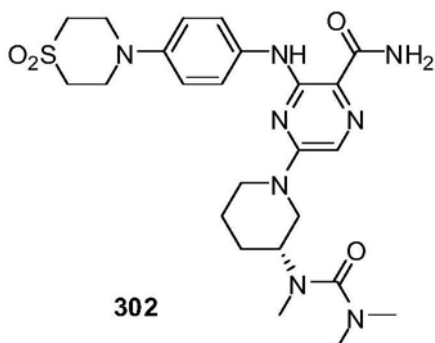


[1720] 以与在实施例226中描述的类似的方式,使用甲磺酰氯制备(R)-3-(4-(1-(甲磺酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脒基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(301)。

对于 $C_{26}H_{38}N_8O_4S$ MS实测为 $(M+H)^+559.4$ 。UV: $\lambda=268nm, 277nm, 305nm, 336nm, 372nm$ 。

[1721] 实施例229: (R)-3-(4-(1,1-二氧化硫代吗啉基)苯基氨基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

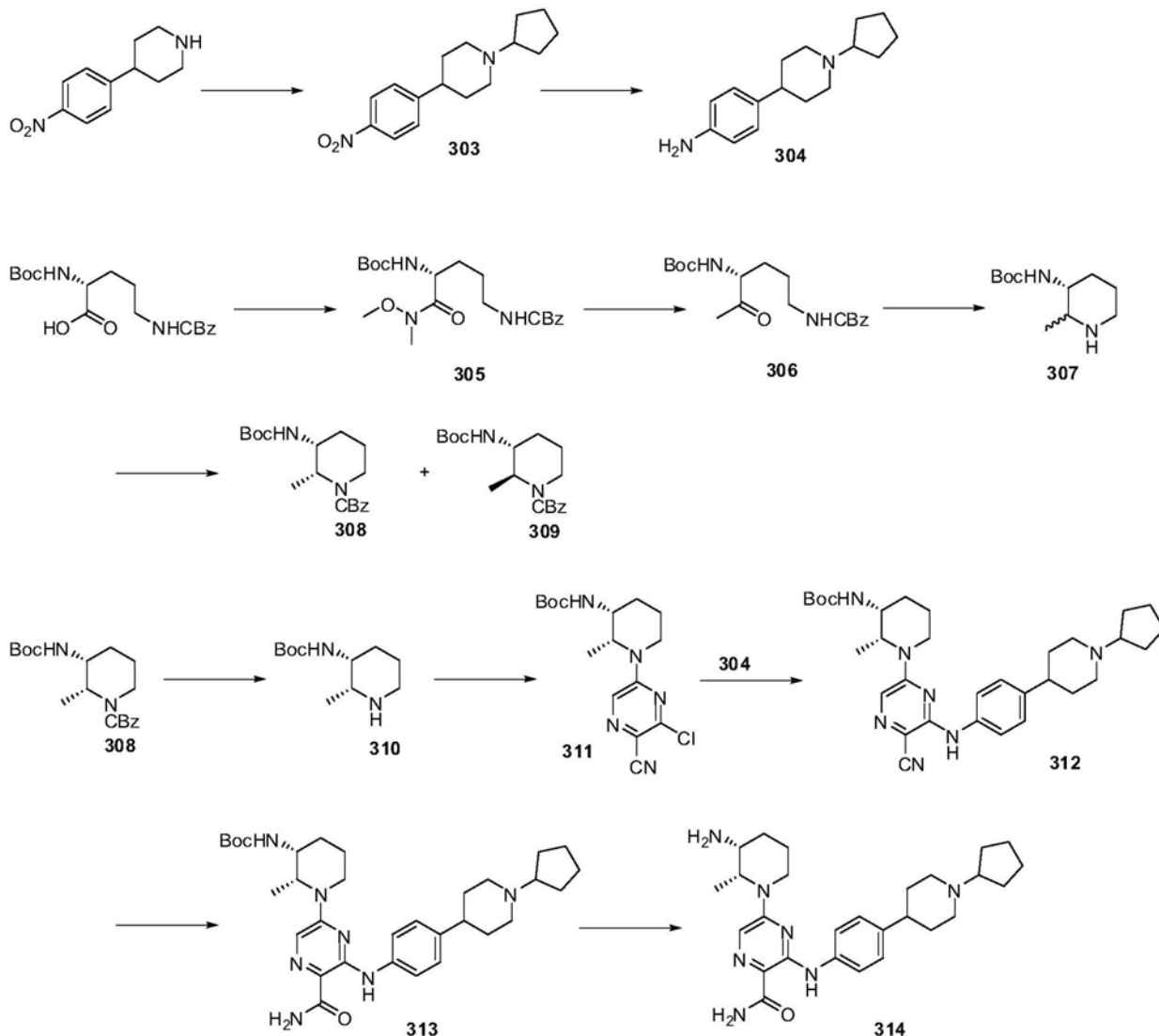
[1722]



[1723] 以与在实施例226中描述的类似的方式,使用4-(1,1-二氧化硫代吗啉基)苯胺制备(R)-3-(4-(1,1-二氧化硫代吗啉基)苯基氨基)-5-(3-(1,3,3-三甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(302)。对于 $C_{24}H_{34}N_8O_4S$ MS实测为 $(M+H)^+531.1$, $(M-H)^-529.3$ 。UV: $\lambda=310nm, 348nm, 373nm$ 。质子NMR(CD_3OD): $\delta 7.61(1H, s), 7.52(2H, d, J=9.0Hz), 7.01(2H, d, J=9.0Hz), 4.54(1H, m), 4.34(1H, m), 3.77(4H, m), 3.56(1H, m), 3.20(1H, m), 3.16(4H, m), 2.99(1H, m), 2.82(3H, s), 2.78(6H, s), 2.01-1.88(3H, m), 1.65(1H, m)$ ppm。

[1724] 实施例230: 5-((2R,3R)-3-氨基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[1725]



[1726] 将4-(4-硝基苯基)哌啶 (5g, 24mmol) 溶解在MeOH (240mL) 中。向其添加环戊酮 (6.5mL, 73mmol) 和乙酸 (3mL)。将混合物搅拌持续1小时, 并且然后添加NaBH₃CN (6.1g, 97mmol)。将混合物在室温下搅拌持续12小时。将溶剂在减压下除去, 并且将残余物悬浮在EtOAc中。将有机悬浮液用1N NaOH(含水的)、水和盐水洗涤, 干燥, 浓缩并且通过快速柱色谱法 (MeOH/DCM) 纯化以获得1-环戊基-4-(4-硝基苯基)哌啶 (303) (6.5g, 24mmol, 100%收率)。

[1727] 将1-环戊基-4-(4-硝基苯基)哌啶 (303) (6.5g, 24mmol) 溶解在IPA (70mL) 和2M HCl (含水的) (18mL) 中, 并且添加10%Pd/C (2g)。将获得的混合物在Parr摇动器上在50psi 氢气下搅动持续18小时。将反应混合物通过硅藻土过滤, 并且将溶剂在减压下除去以给出4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯胺盐酸盐 (304) (4.0g, 14mmol, 60%收率)。

[1728] 向1升圆底烧瓶添加(R)-5-(苄基氧基羰基氨基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)戊酸 (10g, 27mmol)、N-甲氧基-N-甲胺-HCl (5.3g, 55mmol)、PyBOP (21g, 41mmol)、和MeCN (400mL)。添加DIEA (19mL, 110mmol) 并且允许反应在室温下搅拌持续12小时。将溶剂在减压下除去并且将残余物悬浮在EtOAc中, 并且用1N NaOH(含水的) (x3)、然后2N HCl(含水的) (x2)、然后饱和的NaHCO₃(含水的) (x1)、然后盐水 (x1) 洗涤。然后, 将产物通过柱色谱法

(EtOAc/己烷类)被纯化以给出作为澄清的油的N-甲氧基-N-甲基-(R)-5-(苄基氧基羰基氨基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)戊酰胺(305)(10.9g,26.7mmol,99%收率)。

[1729] 将N-甲氧基-N-甲基-(R)-5-(苄基氧基羰基氨基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)戊酰胺(305)(10g,24mmol)溶解在THF(250mL)中并且将溶液在干冰丙酮浴中冷却至-30℃。在30分钟内逐滴地添加MeMgBr(3M,在Et₂O中,123mL,369mmol)。允许浴温度缓慢地升高至0℃并且然后被保持在0℃,直到TLC示出没有另外的反应进行(~80-90%完成)。然后,将饱和的NH₄Cl(含水的)在0℃下缓慢地添加至反应混合物并且将THF在减压下除去。然后,获得的水溶液用EtOAc来萃取并且萃取物用水且然后盐水洗涤。然后,将残余物通过柱色谱法(EtOAc/己烷类)被纯化以给出(R)-6-(苄基氧基羰基氨基)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-2-己酮(306),(6.5g,18mmol,75%收率)。

[1730] 将(R)-6-(苄基氧基羰基氨基)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-2-己酮(306)(14.3g,39.3mmol)分成2个相等的批次并且将每个批次溶解在IPA(70mL)中,与10%Pd/C(5.5g)合并,并且在Parr摇动器上在50psi压力下氢化持续12小时。将批次合并,通过硅藻土过滤并且在真空中浓缩以给出作为澄清的油的(R)-2-甲基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(307),(8.2g,38mmol,97%收率)。

[1731] 将(R)-2-甲基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(307)(8.2g,38mmol)悬浮在DCM(500mL)和DIEA(13.4mL,76.9mmol)的溶液中。然后,在5分钟内逐滴地添加氯甲酸苄酯(6.6mL,46mmol)并且将反应在0℃下搅拌持续30分钟。然后,添加水并且允许混合物达到室温并且搅拌持续30分钟。将有机相分离,用1M HCl(含水的)、饱和的NaHCO₃(含水的)、和盐水洗涤。在TLC上,反式异构体(309)比顺式异构体(308)呈现更高的硅胶R_f值。将两种非对映异构体通过硅胶快速柱色谱法(EtOAc/己烷类)分离。将来自第一纯化的混合的级分合并并且经受第二纯化。在两次纯化之后,获得(2R,3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯(308)(2.5g,7.2mmol,19%收率)和(2S,3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯(309)(8g,23mmol,61%收率)。

[1732] 将(2R,3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯(308)(1.7g,4.9mmol)溶解在IPA(20mL)中。添加10%Pd/C(1g)并且将混合物在Parr摇动器上在50psi压力下氢化持续12小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,并且将溶剂在减压下除去以给出(2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(310)(1.1g,5.1mmol,100%收率)。

[1733] 将(2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(310)(1.1g,5.1mmol)溶解在THF(20mL)中。向搅拌的溶液添加DIEA(1.34mL,7.7mmol),随后是3,5-二氯吡嗪-2-甲腈(1.07g,6.2mmol)。将反应在室温下搅拌持续1小时。添加另外的量的3,5-二氯吡嗪-2-甲腈(200mg,1.2mmol),并且将反应搅拌持续另一小时。将溶剂在减压下除去,并且将残余物悬浮在EtOAc中。将有机混合物用1N HCl(含水的)、饱和的NaHCO₃(含水的)和盐水洗涤,干燥,并且在真空中浓缩。然后,将残余物通过硅胶快速柱色谱法(EtOAc/己烷类)被纯化以给出(2R,3R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(311),(1.54g,4.38mmol,86%收率)。

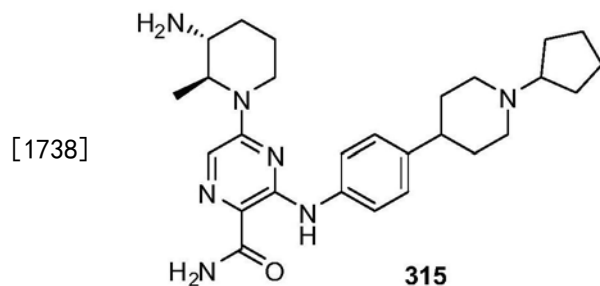
[1734] 将(2R,3R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(311)(390mg,1.1mmol)、4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯胺HCl盐(304)(406mg,1.7mmol)、细粉Cs₂CO₃(1.1g,3.3mmol)、BINAP(207mg,0.33mmol)、以及Pd(OAc)₂(75mg,0.33mmol)合并并且悬浮

在二氧六环 (30mL) 和水 (1mL) 中。将混合物用氮气流喷射持续10分钟,并且然后在氮气气氛下在115℃油浴中搅拌持续5小时。将混合物冷却至室温,用EtOAc (100mL) 稀释,搅拌,过滤并且在减压下浓缩。使获得的残余物经受硅胶快速柱色谱法 (MeOH/DCM) 以给出 (2R,3R)-1-(5-氰基-6-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (312) (430mg,0.74mmol,68%收率)。

[1735] 将 (2R,3R)-1-(5-氰基-6-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (312) (430mg,0.74mmol) 溶解在MeOH (25mL)、DMSO (4.4mL)、和TEA (0.22mL,1.6mmol) 中。将溶液冷却至0℃,并且添加30% H_2O_2 (175 μ L,1.5mmol) 和4N NaOH (384 μ L,1.5mmol) 的预混合的溶液。将反应在0℃下搅拌持续1小时。添加另外的量的30% H_2O_2 (175 μ L,1.5mmol) 和4N NaOH (384 μ L,1.5mmol) 的预混合的溶液,并且将反应在0℃搅拌持续另外的一小时。然后,添加MeCN (10mL) 并且将溶液在室温下搅拌持续10分钟。将溶剂在减压下除去,并且使残余物经受硅胶快速柱色谱法 (MeOH/DCM) 以给出 (2R,3R)-1-(5-氨基甲酰基-6-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (313) (430mg,0.74mmol,97%收率)。

[1736] 将 (2R,3R)-1-(5-氨基甲酰基-6-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (313) (430mg,0.74mmol) 在DCM (20mL) 和TFA (7mL) 中在室温下处理持续2小时。将混合物在真空中浓缩,溶解在MeOH/水中,并且直接经受使用在水中的5mM HCl和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的5-((2R,3R)-3-氨基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺 (314)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 478.5。UV: λ =264nm,274nm,304nm,335nm,372nm。质子NMR (CD_3OD): δ 7.66 (1H,s),7.58 (2H,d, J =8.5Hz),7.27 (2H,d, J =8.5Hz),5.03 (1H,m),4.32 (1H,d, J =11.0Hz),3.72 (2H,d, J =10.0Hz),3.56 (1H,m),3.45 (1H,m),3.14 (2H,m),3.11 (1H,m),2.88 (1H,m),2.22-1.70 (16H,m),1.32 (3H,d, J =7.0Hz) ppm。

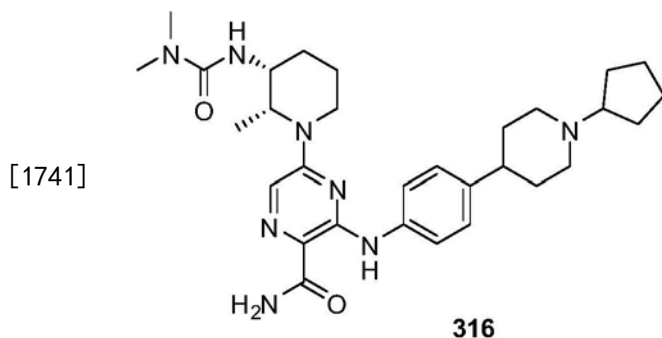
[1737] 实施例231:5-((2S,3R)-3-氨基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1739] 标题化合物,5-((2S,3R)-3-氨基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺 (315) 通过实施例230图示的相同的合成方案,使用 (2S,3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯 (309) 来制备。使用反相制备型HPLC,将标题化合物作为HCl盐分离。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 478.4。UV: λ =263nm,272nm,304nm,334nm,370nm。质子NMR (CD_3OD): δ 7.70 (1H,s),7.59 (2H,d, J =9.0Hz),7.26 (2H,d, J =8.5Hz),4.89 (1H,m),4.30 (1H,d, J =13.5Hz),3.72 (2H,d, J =10.0Hz),3.56 (2H,m),3.25 (1H,m),3.14 (2H,m),2.89 (1H,m),2.24-1.71 (16H,m),1.39 (3H,d, J =7.0Hz) ppm。

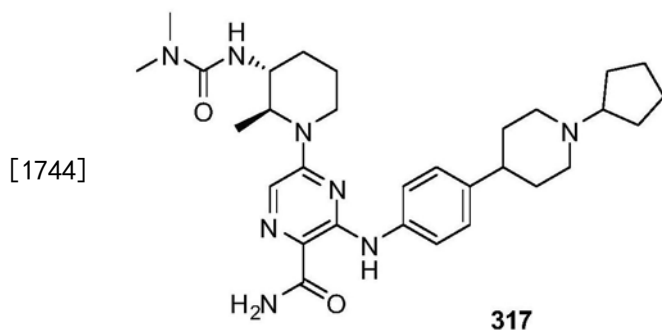
[1740] 实施例232:3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基

脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1742] 将5-((2R,3R)-3-氨基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(314)(15mg,0.027mmol,HCl盐)溶解在3mL NMP中并且在室温下搅拌。向其添加DIEA(47μL,0.27mmol)并且然后添加二甲基氨基甲酰氯(15μL,0.162mmol)。将混合物搅拌持续1小时,用TFA(0.1mL)猝灭并且直接经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(316)(14mg)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)549.8。UV:λ=268nm,277nm,306nm,336nm,373nm。质子NMR(CD₃OD):δ7.65(1H,s),7.61(2H,d,J=8.5Hz),7.21(2H,d,J=8.5Hz),4.98(1H,m),4.35(1H,m),3.87(1H,m),3.71(2H,d,J=12.5Hz),3.54(1H,m),3.13(2H,m),3.04(1H,m),3.02(6H,s),2.85(1H,m),2.23(2H,m),2.14(2H,m),1.97(2H,m),1.88(4H,m),1.79-1.64(5H,m),1.17(3H,d,J=7.0Hz)ppm。

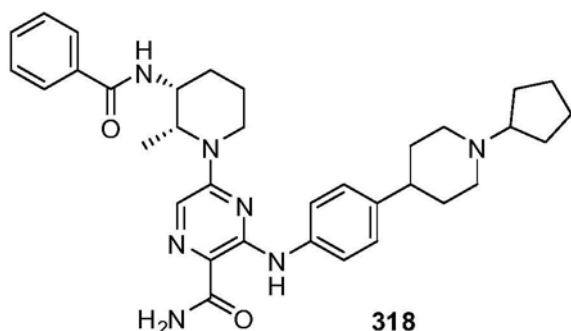
[1743] 实施例233:3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2S,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1745] 标题化合物,3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2S,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)-吡嗪-2-甲酰胺(317)通过实施例232图示的相同的合成方案,使用5-((2S,3R)-3-氨基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(315)来制备。LC-MS(ESI):m/z(M+1)549.8。UV:λ=268nm,277nm,306nm,336nm,373nm。

[1746] 实施例234:5-((2R,3R)-3-苯甲酰氨基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

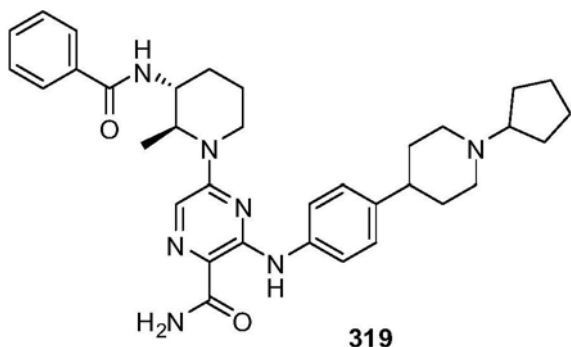
[1747]



[1748] 标题化合物,5-((2R,3R)-3-苯甲酰氨基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺(318)通过实施例232图示的相同的合成方案,使用苯甲酰氯来制备。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 582.8。UV: λ =268nm, 276nm, 304nm, 334nm, 372nm。质子 NMR (CD₃OD) : δ 7.88 (2H, d, J=8.5Hz) , 7.66 (1H, s) , 7.61 (2H, d, J=8.0Hz) , 7.58 (1H, d, J=7.5Hz) , 7.52 (2H, t, J=7.5Hz) , 7.17 (2H, d, J=8.0Hz) , 5.24 (1H, m) , 4.25 (1H, m) , 4.21 (1H, m) , 3.62 (2H, m) , 3.54 (1H, m) , 3.15 (1H, m) , 3.07 (2H, m) , 2.80 (1H, m) , 2.20 (2H, m) , 2.04 (3H, m) , 1.97 (1H, m) , 1.85 (5H, m) , 1.74 (5H, m) , 1.21 (3H, d, J=7.0Hz) ppm。

[1749] 实施例235:5-((2S,3R)-3-苯甲酰氨基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺的合成

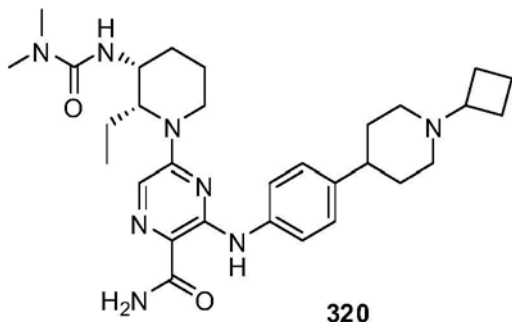
[1750]



[1751] 标题化合物,5-((2S,3R)-3-苯甲酰氨基-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺(319)通过实施例233图示的相同的合成方案,使用苯甲酰氯来制备。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 582.9。UV: λ =267nm, 277nm, 306nm, 336nm, 373nm。

[1752] 实施例236:3-(4-(1-环丁基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺的合成

[1753]

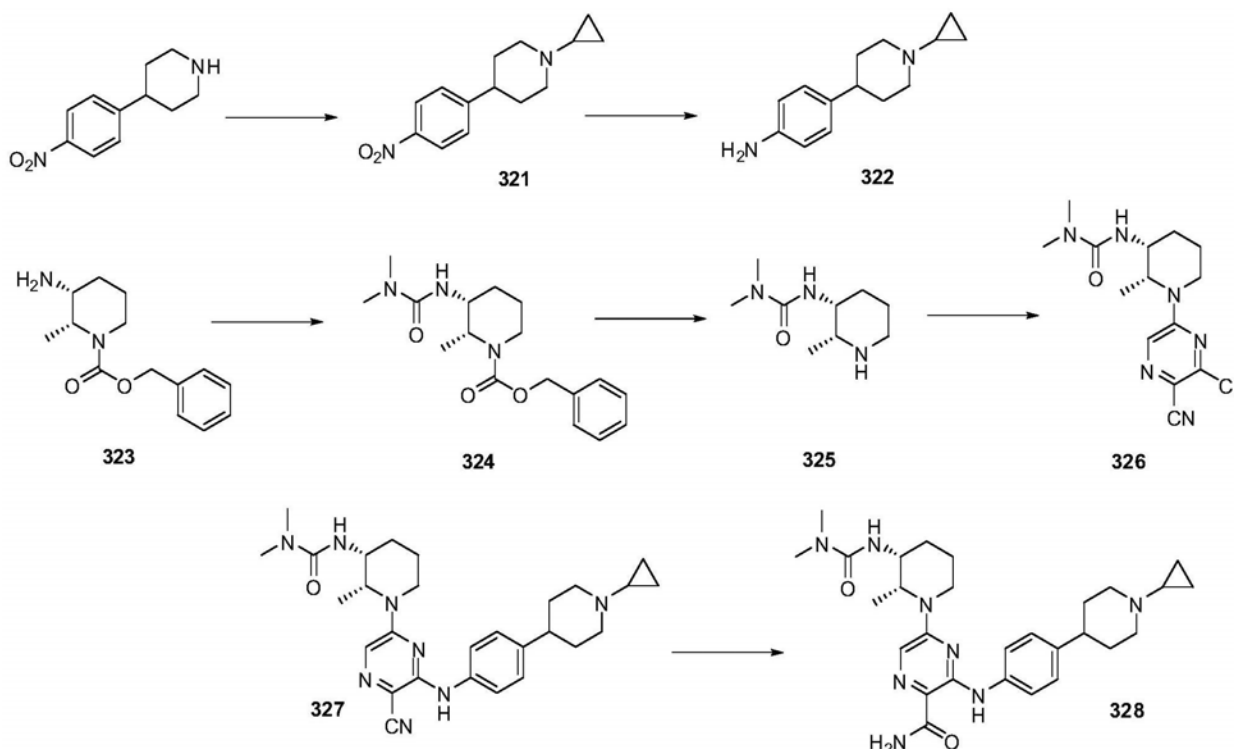


[1754] 标题化合物,3-(4-(1-环丁基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-乙基哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺(320)通过实施例232图示的相同的合成方案,使用商购的EtMgBr试剂和环丁酮来制备。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 549.6。UV: λ =269nm, 280nm,

307nm, 337nm, 373nm。

[1755] 实施例237: 3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[1756]



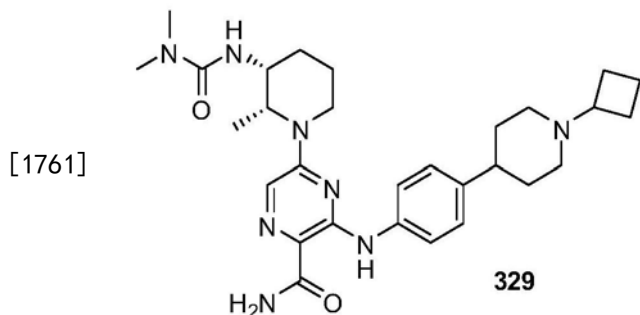
[1757] 将4-(4-硝基苯基)哌啶 (3.0g, 14.5mmol) 溶解在200mL MeOH和6mL乙酸中。向其添加(1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷 (8.8mL, 43.6mmol), 并且将混合物在室温下搅拌持续2小时。然后, 向混合物添加NaBH₃CN (5.5g, 87.3mmol), 并且将混合物送至具有附接的冷凝器的65°C浴。反应被发现在16小时内完全完成。将混合物在旋转蒸发仪上浓缩, 并且将EtOAc倾倒在残余物中。将有机混合物用1N NaOH和水 (x2) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 在旋转蒸发仪上浓缩并且经受使用在DCM中的0%至4%MeOH的硅胶快速柱以分离作为粘稠的油的1-环丙基-4-(4-硝基苯基)哌啶 (321)。将其溶解在300mL iPrOH中。向溶液添加40μL 6N HCl和10% Pd/C (1.0g)。将混合物在40psi下在Parr摇动器上氢化持续16小时。将混合物通过硅藻土过滤, 并且固体饼用MeOH充分地冲洗。将滤液在真空中浓缩以产生作为白色固体的4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯胺 (322, HCl盐) (3.06g, 对于两个步骤83%)。

[1758] 将商购的(2R,3R)-3-氨基-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯 (323, CAS:104461-49-7) (900mg, 3.63mmol) 溶解在30mL MeCN中并且在室温下搅拌。向其添加DIEA (1.89mL, 10.89mmol) 并且然后逐滴地添加二甲基氨基甲酰氯 (1.00mL, 10.89mmol)。将混合物搅拌过夜, 在旋转蒸发仪上浓缩, 用EtOAc稀释, 用水x2洗涤, 经MgSO₄干燥, 在旋转蒸发仪上浓缩, 经受使用在DCM中的0%至4%MeOH的硅胶快速柱以给出(2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯 (324)。将其溶解在100mL iPrOH中, 并且在35psi下在具有10%Pd/C (1.0g)的Parr摇动器上经受氢化过夜。将混合物通过硅藻土过滤, 并且将滤液在真空中浓缩以提供作为粘稠的油的1,1-二甲基-3-((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)脲 (325)。将其溶解在30mL干燥的DMF中。向溶液添加3,5-二氯吡嗪-2-甲腈 (630mg, 3.6mmol) 并且然后添加

DIEA (1.25mL, 7.2mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用300mL EtOAc稀释,用水x3洗涤,经MgSO₄干燥,在旋转蒸发仪上浓缩,并且经受使用在DCM中的0%至4%MeOH的硅胶快速柱以分离3-((2R,3R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(326) (850mg,对于三步总收率73%)。

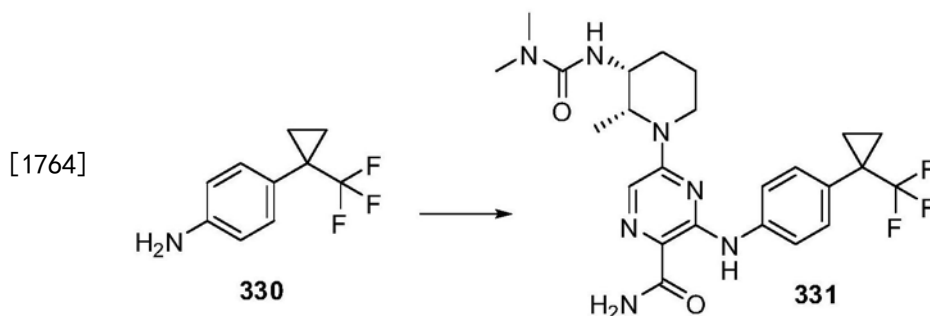
[1759] 将3-((2R,3R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(326) (80mg, 0.25mmol)、4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯胺(322, HCl盐, 76mg, 0.30mmol)、细粉碳酸铯(326mg, 1.00mmol)、Pd(OAc)₂ (18mg, 0.08mmol)、BINAP (50mg, 0.08mmol)在15mL二氧六环中的混合物用氮气流脱气持续3分钟。然后将混合物在115℃浴中在氮气气氛中搅拌持续3小时。将混合物冷却至室温,用100mL EtOAc稀释,并且使用ChemGlass OP-6602-12一次性漏斗过滤。将滤液在真空中浓缩并且经受使用在DCM中的0%至5%MeOH的硅胶快速柱以分离3-((2R,3R)-1-(5-氰基-6-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(327)。将其溶解在10mL MeOH和2mL DMSO中。向溶液添加100μL Et₃N、100mg粉末碳酸铯、并且然后添加0.5mL 30% H₂O₂。将混合物在室温下搅拌持续1.5小时,用10mL MeCN稀释,搅拌持续5分钟,在旋转蒸发仪上浓缩。将残余物用0.3mL TFA处理,并且直接经受使用5mM HCl (含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(328) (76mg, 58%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 521.8。UV: λ = 268nm, 277nm, 306nm, 336nm, 372nm。质子NMR (CD₃OD): δ 7.64 (1H, s), 7.61 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5Hz), 4.98 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.77 (1H, s), 3.74 (1H, s), 3.34 (2H, m), 3.02 (1H, m), 2.95 (6H, s), 2.90 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.15 (2H, m), 1.95-1.65 (6H, m), 1.17 (3H, d, J = 7.0Hz), 1.02 (4H, m) ppm。

[1760] 实施例238: 3-(4-(1-环丁基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(329)的合成



[1762] 标题化合物, 3-(4-(1-环丁基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(329)通过实施例237图示的相同的合成方案,使用环丁酮来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 535.8。UV: λ = 268nm, 277nm, 306nm, 336nm, 372nm。质子NMR (CD₃OD): δ 7.64 (1H, s), 7.61 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5Hz), 4.97 (1H, m), 4.35 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.59 (1H, s), 3.56 (1H, s), 3.04 (1H, m), 2.96 (6H, s), 2.92 (2H, m), 2.84 (1H, m), 2.37 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.13 (2H, m), 1.95-1.90 (6H, m), 1.73 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.17 (3H, d, J = 7.0Hz) ppm。

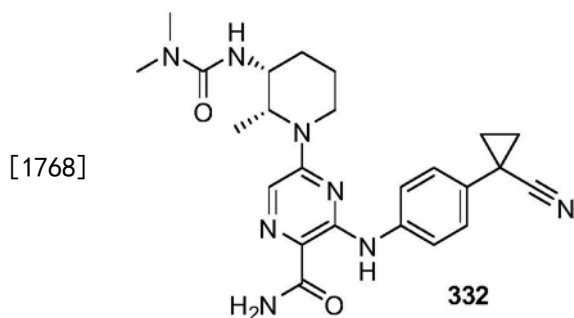
[1763] 实施例239: 5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1765] 使1-溴-4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯(1.00g, 3.77mmol)与氨基甲酸叔丁酯(1.77g, 15.1mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (350mg, 0.38mmol)、XantPhos(650mg, 1.13mmol)、细粉碳酸铯(7.40g, 22.6mmol)在80mL二氧六环中混合。使用氮气流,将混合物脱气持续5分钟,并且在115°C浴中在氮气气氛下搅拌持续7小时。将混合物冷却至室温,用200mL EtOAc稀释,充分地搅拌,使用ChemGlass OP-6602-12一次性漏斗过滤,在真空中浓缩,并且经受使用在DCM中的0%至1%MeOH的硅胶快速柱以分离4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯基氨基甲酸叔丁酯。将其用1:1DCM/TFA(10mL/10mL)在室温下处理持续10分钟,在真空中浓缩,带到氯仿中,用1N NaOH(含水的)和水洗涤,干燥,浓缩并且经受硅胶快速柱以分离4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯胺(330)(300mg, 40%)。

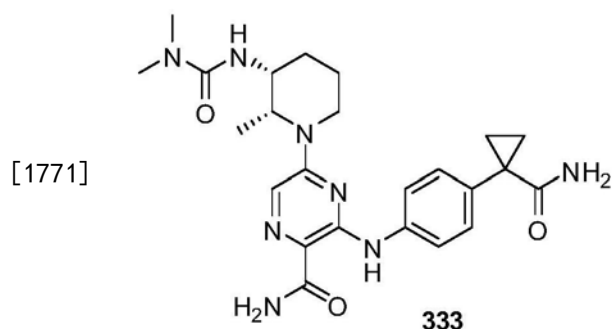
[1766] 标题化合物,5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺(331)通过实施例237图示的相同的合成方案,使用4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯胺(330)来制备。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$)506.5。UV: λ =269nm, 279nm, 307nm, 334nm, 372nm。质子NMR(CD_3OD): δ 7.64(1H, s), 7.63(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.39(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 5.05(1H, m), 4.29(1H, m), 3.88(1H, m), 3.06(1H, m), 2.96(6H, s), 1.89(2H, m), 1.74(1H, m), 1.67(1H, m), 1.31(2H, m), 1.16(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.04(2H, m) ppm。

[1767] 实施例240:3-(4-(1-氰基环丙基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺的合成



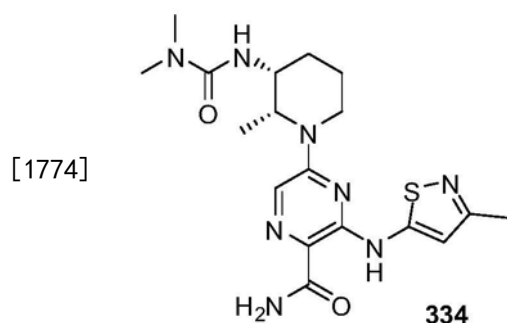
[1769] 标题化合物,3-(4-(1-氰基环丙基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺(332)通过实施例237图示的相同的合成方案,使用1-(4-氨基苯基)环丙烷甲腈来制备。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$)463.4。UV: λ =270nm, 280nm, 308nm, 336nm, 372nm。质子NMR(CD_3OD): δ 7.66(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.64(1H, s), 7.27(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 5.08(1H, m), 4.27(1H, m), 3.88(1H, m), 3.07(1H, m), 2.97(6H, s), 1.90(2H, m), 1.76(1H, m), 1.67(3H, m), 1.43(2H, m), 1.16(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$) ppm。化合物333, 3-(4-(1-氨基甲酰基环丙基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺还作为在最后步骤中的主要副产物被发现且被分离。

[1770] 实施例241:3-(4-(1-氨基甲酰基环丙基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



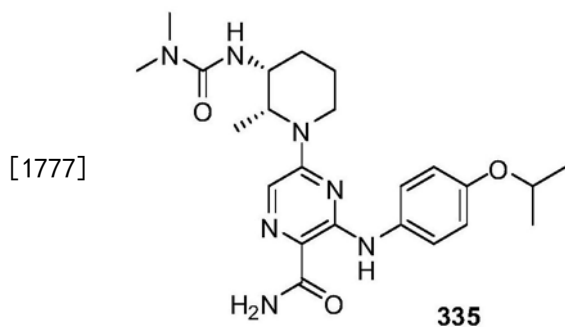
[1772] 标题化合物,3-(4-(1-氨基甲酰基环丙基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(333)作为在制备3-(4-(1-氰基环丙基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(332)期间的最后步骤中的主要副产物被发现且被分离。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 481.3。UV: $\lambda=270\text{nm}$, 279nm, 307nm, 336nm, 372nm。质子NMR (CD_3OD): δ 7.67 (2H, d, $J=8, 5\text{Hz}$), 7.64 (1H, s), 7.36 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 5.08 (1H, m), 4.27 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.07 (1H, m), 2.96 (6H, s), 1.90 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.48 (2H, m), 1.16 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.06 (2H, m) ppm。

[1773] 实施例242:5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)-3-(3-甲基异噻唑-5-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



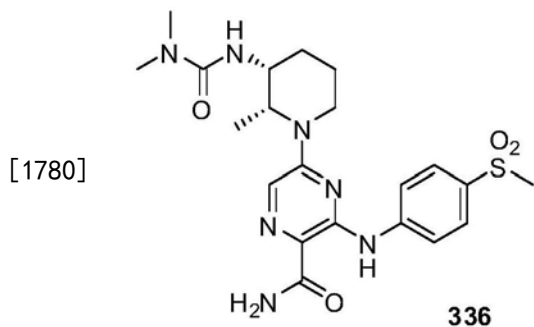
[1775] 标题化合物,5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)-3-(3-甲基异噻唑-5-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(334)通过实施例237图示的相同的合成方案,使用5-氨基-3-甲基异噻唑盐酸盐来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 419.5。UV: $\lambda=279\text{nm}$, 287nm, 315nm, 343nm, 368nm。质子NMR (CD_3OD): δ 7.88 (1H, s), 6.89 (1H, s), 5.05 (1H, m), 4.44 (1H, m), 3.91 (1H, m), 3.22 (1H, m), 2.95 (6H, s), 2.47 (3H, s), 1.99-1.90 (2H, m), 1.80-1.72 (2H, m), 1.27 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$) ppm。

[1776] 实施例243:5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-异丙氧基苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1778] 标题化合物,5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-异丙氧基苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺(335)通过实施例237图示的相同的合成方案,使用4-异丙氧基苯胺来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 456.3。UV: $\lambda=269\text{nm}, 275\text{nm}, 304\text{nm}, 339\text{nm}, 373\text{nm}$ 。质子 NMR (CD_3OD): $\delta 7.58$ (1H, s), 7.49 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.85 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.97 (1H, m), 4.52 (1H, m), 4.30 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.95 (6H, s), 1.87 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.30 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.14 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$) ppm。

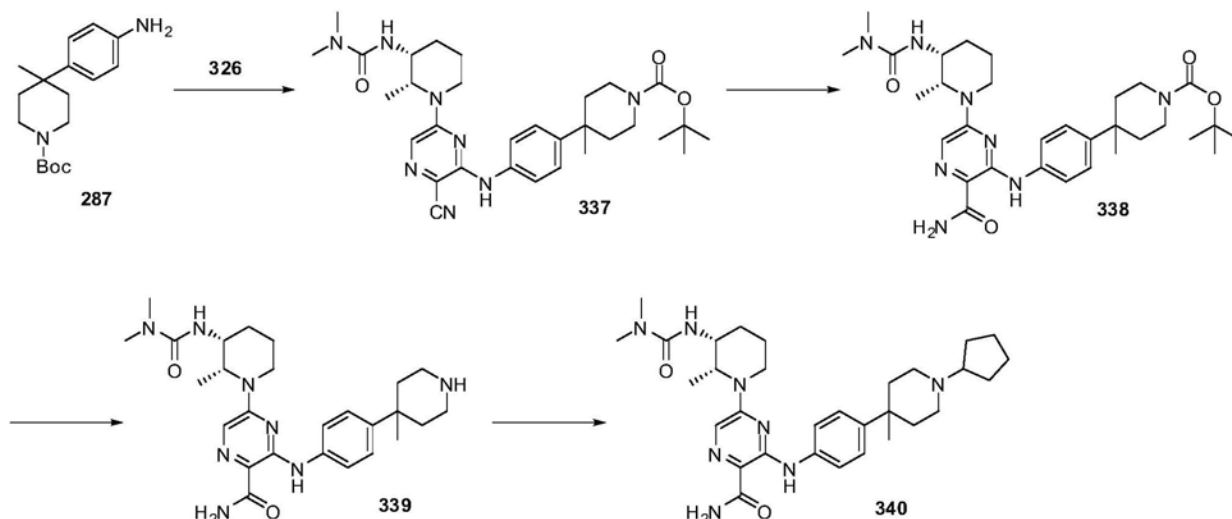
[1779] 实施例244:5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺的合成



[1781] 标题化合物,5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(甲基磺酰基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺(336)通过实施例237图示的相同的合成方案,使用4-甲基磺酰基苯胺来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 476.2。UV: $\lambda=280\text{nm}, 293\text{nm}, 319\text{nm}, 346\text{nm}, 367\text{nm}$ 。

[1782] 实施例245:3-(4-(1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺的合成

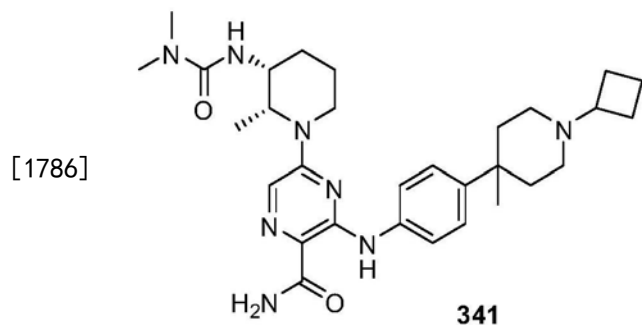
[1783]



[1784] 将3-((2R,3R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(326)(300mg,0.93mmol)、4-(4-氨基苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(287)(325mg,1.12mmol)、细粉碳酸铯(1300mg,4.00mmol)、Pd(OAc)₂(67mg,0.30mmol)、BINAP(190mg,0.30mmol)在45mL二氧六环中的混合物用氮气流脱气持续3分钟。然后将混合物在115℃浴中在氮气气氛中搅拌持续3小时。将混合物冷却至室温,用150mL EtOAc稀释,并且使用ChemGlass OP-6602-12一次性漏斗过滤。将滤液在真空中浓缩并且经受使用在DCM中的0%至5%MeOH的硅胶快速柱以分离4-(4-(3-氰基-6-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-基氨基)苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(337)。将其溶解在20mL MeOH和4mL DMSO中。向溶液添加一个NaOH固体珠(约100mg)并且然后添加1mL 30%H₂O₂。将混合物在室温下搅拌持续1小时,用10mL MeCN稀释,搅拌持续5分钟,并且在旋转蒸发仪上浓缩。将残余物用150mL EtOAc稀释,用水(x2)洗涤,干燥,并且经受使用在DCM中的0%至5%MeOH的硅胶快速柱以分离4-(4-(3-氨基甲酰基-6-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-基氨基)苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(338)。将其用2:1DCM和TFA(10mL/5mL)在室温下处理持续30分钟并且浓缩至干以给出作为TFA盐的粗制的5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(339)。将此盐的一半溶解在10mL 1,2-二氯乙烷(DCE)和2mL NMP中。向其添加DIEA(700μL,4.0mmol)和环戊酮(1.06mL,12.0mmol)。将混合物在室温下搅拌持续2小时。然后,向混合物添加乙酸(450μL,8.0mmol)并且然后添加NaBH(OAc)₃(510mg,2.4mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,用20mL MeOH稀释,在真空中浓缩,用TFA(1mL)酸化,并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的3-(4-(1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(340)(142mg,对于4步总收率54%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)564.0。UV:λ=268nm,278nm,306nm,336nm,372nm。质子NMR(CD₃OD):δ7.73-7.63(3H,m),7.34(2H,m),5.05(1H,m),4.33(1H,m),3.87(1H,m),3.64-3.50(2H,m),3.06(1H,m),2.96(6H,s),2.89-2.63(3H,m),2.23-2.09(4H,m),2.01-1.91(4H,m),1.89-1.62(8H,m),1.41-1.27(3H,s),1.17(3H,d,J=7.0Hz)ppm。

[1785] 实施例246:3-(4-(1-环丁基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-

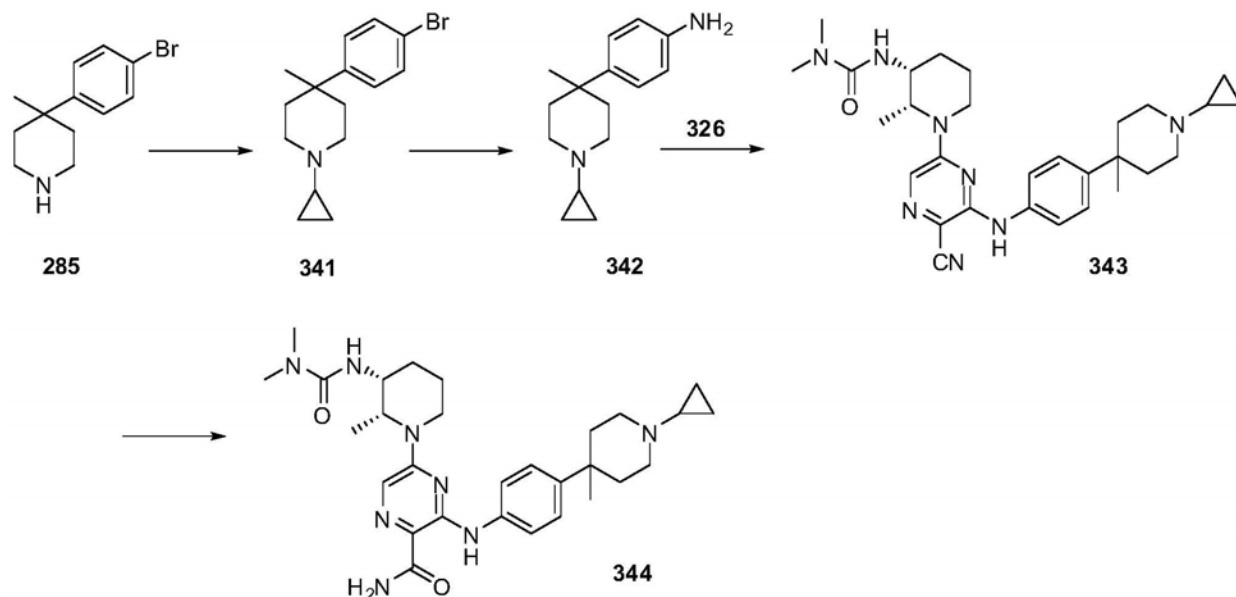
二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1787] 标题化合物,3-(4-(1-环丁基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(341)通过实施例245图示的相同的合成方案,使用环丁酮来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 549.9。UV: $\lambda=268\text{nm}, 278\text{nm}, 306\text{nm}, 336\text{nm}, 372\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD): $\delta 7.72-7.64$ (3H, m), 7.34 (2H, m), 5.06 (1H, m), 4.33 (1H, m), 3.88 (1H, m), $3.51-3.35$ (2H, m), $3.12-3.04$ (1H, m), 2.95 (6H, s), $2.70-2.61$ (3H, m), $2.40-2.11$ (6H, m), $1.93-1.64$ (8H, m), $1.40-1.27$ (3H, s), 1.17 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$) ppm。

[1788] 实施例247:3-(4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[1789]



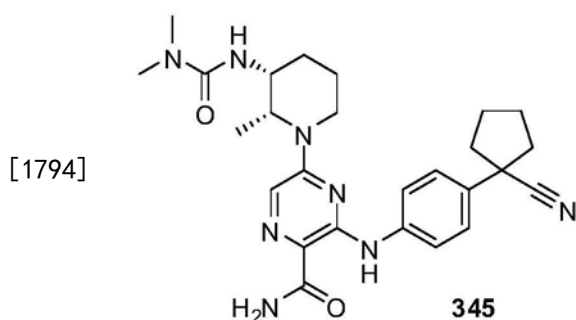
[1790] 向4-(4-溴苯基)-4-甲基哌啶(285)(10.5g,41.3mmol)、(1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷(18.0g,103.6mmol)和 NaBH_3CN (12.46g,198.1mmol)在MeOH(100mL)中的溶液添加乙酸(0.5mL)。将获得的溶液在 90°C 下在 N_2 气氛下搅拌持续2小时。在将反应冷却至室温之后,将溶剂在真空中除去,并且使残余物在含水的 NaHCO_3 (200mL)和DCM(200mL)中分配。将层分离,水层用DCM(50mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,浓缩并且经受使用在PE中的0%至5%EtOAc的硅胶快速柱色谱法以提供作为油的4-(4-溴苯基)-1-环丙基-4-甲基哌啶(341)(8g,66%)。

[1791] 向4-(4-溴苯基)-1-环丙基-4-甲基哌啶(341)(16.0g,54.5mmol)、(二环己基膦基)联苯(1.9g,5.4mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5g,27.2mmol)在无水THF(100mL)中的悬浮液添加

LiHMDS (1M, 109mL, 109mmol)。将获得的混合物用N₂吹扫并且然后在60°C下在N₂气氛下搅拌过夜。在被冷却至室温之后,混合物用水(100mL)稀释并且用DCM(50mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,浓缩并且经受使用在PE中的0%至50%EtOAc的硅胶快速柱色谱法以给出作为白色固体的4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯胺(342)(5g, 40%)。质子NMR(CDC₁₃): δ7.16(2H, d, J=8.5Hz), 6.69(2H, d, J=8.6Hz), 3.58(2H, s), 2.82-2.65(2H, m), 2.64-2.49(2H, m), 2.14-2.04(2H, m), 1.77-1.65(2H, m), 1.21(3H, s), 0.96-0.82(1H, m), 0.56-0.28(4H, m) ppm。

[1792] 将3-((2R, 3R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(326)(75mg, 0.23mmol)、4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯胺(342)(65mg, 0.28mmol)、细粉碳酸铯(230mg, 0.70mmol)、Pd(OAc)₂(16mg, 0.07mmol)、BINAP(44mg, 0.07mmol)在20mL二氧六环中的混合物用氮气流脱气持续3分钟。然后将混合物在115°C浴中在氮气气氛中搅拌持续2小时。将混合物冷却至室温,用100mL EtOAc稀释,并且使用ChemGlass OP-6602-12一次性漏斗过滤。将滤液在真空中浓缩并且经受使用在DCM中的0%至10%MeOH的硅胶快速柱以分离3-((2R, 3R)-1-(5-氰基-6-(4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(343)。将其溶解在10mL MeOH和2mL DMSO中。向溶液添加细粉碳酸铯(50mg)、DIEA(60μL)并且然后添加0.5mL 30%H₂O₂。将混合物在室温下搅拌持续30分钟,用10mL MeCN稀释,搅拌持续5分钟,并且在旋转蒸发仪上浓缩。将残余物用TFA(0.5mL)酸化并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的3-(4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2R, 3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(344)(68mg, 对于2步总收率55%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 535.9。UV: λ=268nm, 278nm, 306nm, 336nm, 372nm。质子NMR(CD₃OD): δ7.74-7.64(3H, m), 7.38-7.33(2H, m), 5.08(1H, m), 4.33(1H, m), 3.88(1H, m), 3.62-3.47(2H, m), 3.05(2H, m), 2.96(6H, s), 2.70-2.64(2H, m), 2.20-2.12(2H, m), 1.91-1.86(4H, m), 1.75(1H, m), 1.66(1H, m), 1.45-1.26(3H, s), 1.17(3H, d, J=7.0Hz), 1.02-0.89(4H, m) ppm。

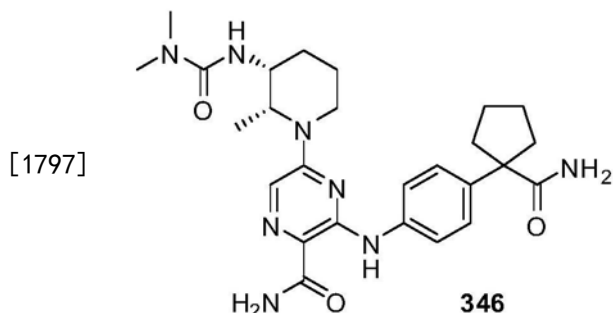
[1793] 实施例248: 3-(4-(1-氰基环戊基)苯基氨基)-5-((2R, 3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1795] 标题化合物, 3-(4-(1-氰基环戊基)苯基氨基)-5-((2R, 3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(345)通过实施例247图示的相同的合成方案, 使用1-(4-氨基苯基)环戊烷甲腈来制备。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 491.6。UV: λ=269nm, 279nm, 307nm, 335nm, 372nm。质子NMR(CD₃OD): δ7.69(2H, d, J=8.5Hz), 7.64(1H, s), 7.42(2H, d, J=8.5Hz), 5.08(1H, m), 4.28(1H, m), 3.88(1H, m), 3.07(1H, m), 2.96(6H, s), 2.42(2H, m), 2.12(2H, m), 1.99(4H, m), 1.90(2H, m), 1.73(1H, m), 1.66(1H, m), 1.16(3H, d, J=7.0Hz)

ppm。化合物346, 3-(4-(1-氨基甲酰基环戊基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺还作为在最后步骤中的主要副产物被发现且被分离。

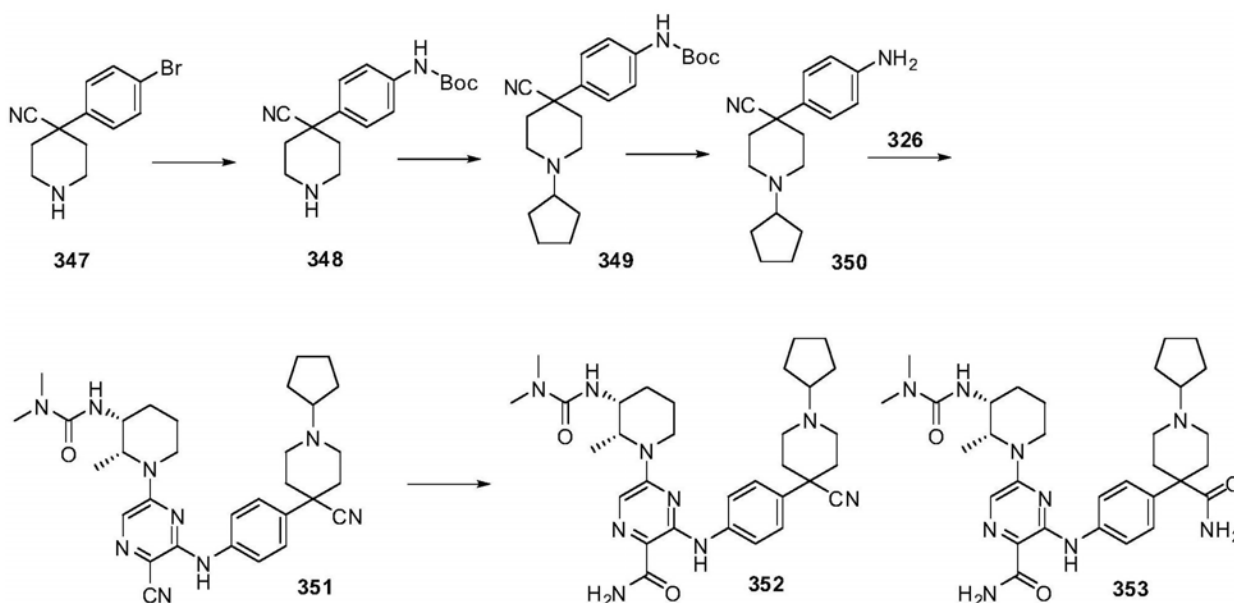
[1796] 实施例249:3-(4-(1-氨基甲酰基环戊基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1798] 标题化合物, 3-(4-(1-氨基甲酰基环戊基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(346)作为在制备3-(4-(1-氰基环戊基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(345)期间的最后步骤中的主要副产物被发现且被分离。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 509.5。UV: $\lambda = 270\text{nm}$, 278nm, 307nm, 336nm, 372nm。

[1799] 实施例250:3-(4-(4-氰基-1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-3-(3,3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(54)的合成

[1800]

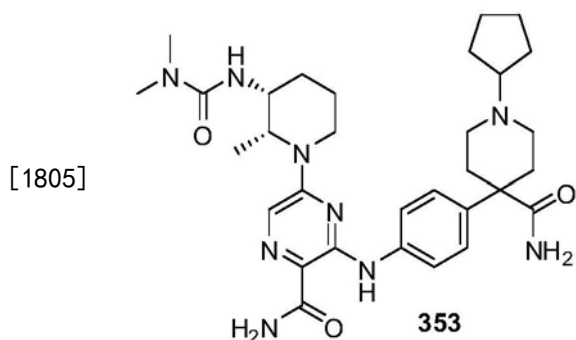


[1801] 将4-(4-溴苯基)哌啶-4-甲腈(347, 520mg, 1.96mmol)、氨基甲酸叔丁酯(460mg, 3.92mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (180mg, 0.20mmol)、XantPhos(350mg, 0.60mmol)、细粉 Cs_2CO_3 (1.96g, 6.0mmol)在30mL二氧六环中的混合物使用 N_2 流脱气持续5分钟并且在115℃浴中在 N_2 气氛中搅拌过夜。将混合物冷却至室温,用EtOAc 200mL稀释并且过滤。将滤液在真空中浓缩并且经受使用在DCM中的0%至30%MeOH的硅胶快速柱以提供4-(4-氰基哌啶-4-基)苯基氨基甲酸叔丁酯(348, 230mg, 39%)。

[1802] 将化合物348 (230mg, 0.77mmol) 溶解在20mL MeOH和1mL HOAc中。向溶液添加环戊酮 (280 μ L, 3.08mmol), 并且将混合物在室温下搅拌持续2.5小时。然后添加NaBH₃CN (290mg, 4.62mmol), 并且将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物在真空中浓缩, 用EtOAc 150mL稀释, 用1N NaOH和水洗涤, 干燥, 在真空中浓缩至干以给出粗制的4-(4-氰基-1-环戊基哌啶-4-基) 苯基氨基甲酸叔丁酯 (349, 280mg, 98%)。将其用在二氧六环中的4N HCl在室温下处理持续4小时并且在真空中浓缩至干以给出4-(4-氨基苯基)-1-环戊基哌啶-4-甲腈盐酸盐 (350, 250mg, 定量收率)。

[1803] 将3-((2R, 3R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基)-1, 1-二甲基脲 (326) (100mg, 0.31mmol)、4-(4-氨基苯基)-1-环戊基哌啶-4-甲腈盐酸盐 (350) (114mg, 0.37mmol)、细粉碳酸铯 (400mg, 1.24mmol)、Pd(OAc)₂ (22mg, 0.1mmol)、BINAP (62mg, 0.1mmol) 在20mL二氧六环中的混合物用氮气流脱气持续3分钟。然后将混合物在115 $^{\circ}$ C浴中在氮气气氛中搅拌持续2.5小时。将混合物冷却至室温, 用100mL EtOAc稀释, 并且过滤。将滤液在真空中浓缩并且经受使用在氯仿中的0%至10%MeOH的硅胶快速柱以分离3-((2R, 3R)-1-(5-氰基-6-(4-(4-氰基-1-环戊基哌啶-4-基) 苯基氨基) 吡嗪-2-基)-2-甲基哌啶-3-基)-1, 1-二甲基脲 (351)。将其溶解在10mL MeOH和1mL DMSO中。向溶液添加一个NaOH固体珠 (约100mg)、DIEA (60 μ L) 并且然后添加1mL 30% H₂O₂。将混合物在室温下搅拌持续1小时, 用10mL MeCN稀释, 搅拌持续5分钟, 并且在旋转蒸发仪上浓缩。将残余物用TFA (0.5mL) 酸化并且直接经受使用5mM HCl (含水的) 和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的3-(4-(4-氰基-1-环戊基哌啶-4-基) 苯基氨基)-5-((2R, 3R)-3-(3, 3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基) 吡嗪-2-甲酰胺 (352) (22mg)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 574.6。UV: λ = 270nm, 281nm, 309nm, 336nm, 371nm。质子NMR (CD₃OD): δ 7.78 (2H, d, J=9.0Hz), 7.67 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=8.5Hz), 5.09 (1H, m), 4.28 (1H, m), 3.88 (3H, m), 3.69 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.09 (1H, m), 2.97 (6H, s), 2.51 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.26 (2H, m), 1.89 (4H, m), 1.86-1.66 (6H, m), 1.17 (3H, d, J=6.5Hz) ppm。化合物353, 3-(4-(4-氨基甲酰基-1-环戊基哌啶-4-基) 苯基氨基)-5-((2R, 3R)-3-(3, 3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基) 吡嗪-2-甲酰胺还作为在最后步骤中的主要副产物被发现且被分离。

[1804] 实施例251: 3-(4-(4-氨基甲酰基-1-环戊基哌啶-4-基) 苯基氨基)-5-((2R, 3R)-3-(3, 3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基) 吡嗪-2-甲酰胺的合成

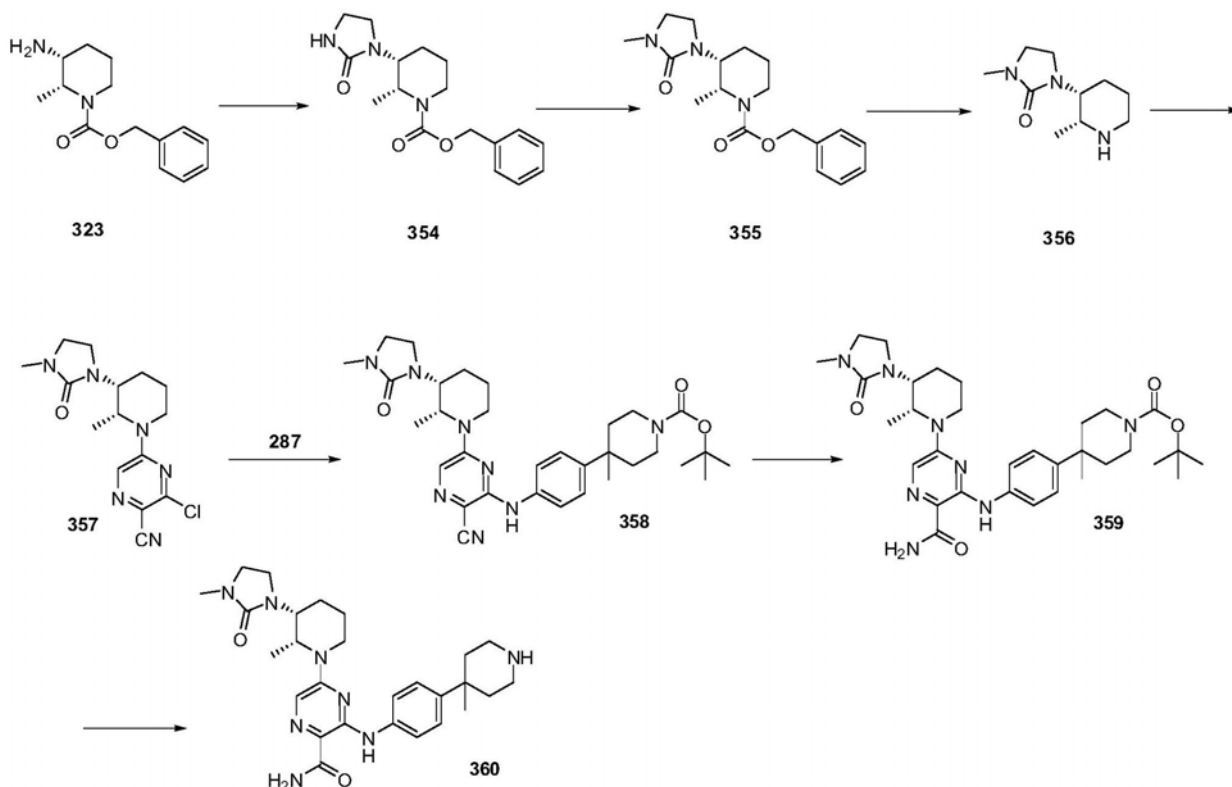


[1806] 标题化合物, 3-(4-(4-氨基甲酰基-1-环戊基哌啶-4-基) 苯基氨基)-5-((2R, 3R)-3-(3, 3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-基) 吡嗪-2-甲酰胺 (353, 15mg) 作为在制备3-(4-(4-氰基-1-环戊基哌啶-4-基) 苯基氨基)-5-((2R, 3R)-3-(3, 3-二甲基脲基)-2-甲基哌啶-1-

基)吡嗪-2-甲酰胺(352)期间的最后步骤中的主要副产物被发现且作为HCl盐被分离。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 592.7。UV: λ =271nm,281nm,309nm,337nm,372nm。质子NMR(CD₃OD): δ 7.82-7.71(2H,d,J=8.5Hz),7.65(1H,s),7.46-7.35(2H,d,J=8.5Hz),5.06(1H,m),4.30(1H,m),3.88(1H,m),3.69(1H,m),3.56(1H,m),3.20(1H,m),3.08(1H,m),2.96(6H,s),2.83(2H,m),2.39-2.22(2H,m),2.04(2H,m),1.87(4H,m),1.76-1.63(6H,m),1.17(3H,d,J=6.5Hz)ppm。

[1807] 实施例252:5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[1808]



[1809] 将(2R,3R)-3-氨基-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯(323,610mg,2.46mmol)溶解在10mL干燥的THF中。向其添加异氰酸2-氯乙酯(210 μ L,2.46mmol),并且将混合物在室温下搅拌持续2小时。向混合物添加NaH(60%,在矿物油中,120mg,2.95mmol)并且将混合物搅拌过夜。然后,添加另一批次的NaH(120mg,2.95mmol)以驱使环化过夜完成。将混合物用150mL EtOAc和50mL水稀释。将有机相分离,用水洗涤,干燥,在真空中浓缩并且经受使用在DCM中的0%至4%MeOH的硅胶快速柱以分离作为白色固体的(2R,3R)-2-甲基-3-(2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(354,490mg,63%)。

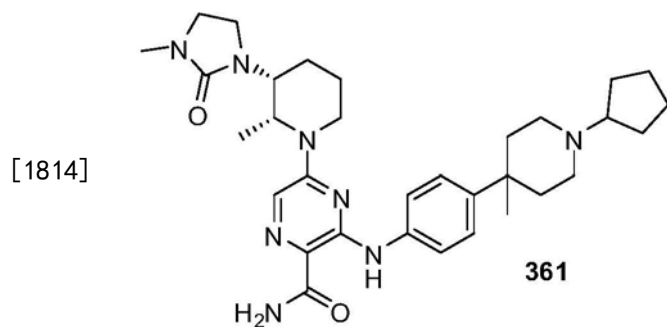
[1810] 将化合物354(490mg,1.55mmol)溶解在15mL干燥的THF中。将其用NaH(60%,在矿物油中,125mg,3.1mmol)在室温下处理持续15分钟。然后,向混合物添加碘甲烷(200 μ L,3.1mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1.5小时,用150mL EtOAc和50mL水稀释。将有机相分离,用水洗涤,干燥,浓缩并且经受使用在DCM中的0%至4%MeOH的硅胶快速柱以分离(2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-甲酸苄酯(355,470mg,92%)。将其溶解在100mL iPrOH中。向溶液添加10%Pd/C(0.5g),并且将混合物在40psi下在Parr摇荡器

上氢化过夜。将混合物通过硅藻土过滤并且在真空中浓缩以便以定量的收率给出作为白色固体的1-甲基-3-((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)咪唑烷-2-酮(356)。

[1811] 将来自上文的化合物356溶解在10mL DMF中。向其添加3,5-二氯吡嗪-2-甲腈(250mg, 1.42mmol)和DIEA(500 μ L, 2.84mmol)。将混合物在室温下搅拌持续2小时,用150mL EtOAc稀释,用水x3洗涤,干燥,在真空中浓缩,并且经受使用在DCM中的0%至3%MeOH的硅胶快速柱以分离3-氯-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(357, 200mg, 42%收率)。

[1812] 将3-氯-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(357)(100mg, 0.60mmol)、4-(4-氨基苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(287)(175mg, 0.60mmol)、细粉碳酸铯(590mg, 1.80mmol)、Pd(OAc)₂(45mg, 0.2mmol)、BINAP(125mg, 0.2mmol)在30mL二氧六环中的混合物用氮气流脱气持续3分钟。然后将混合物在115 $^{\circ}$ C浴中在氮气气氛中搅拌持续70分钟。将混合物冷却至室温,用120mL EtOAc稀释,并且过滤。将滤液在真空中浓缩并且经受使用在氯仿中的0%至4%MeOH的硅胶快速柱以分离4-(4-(3-氨基-6-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基氨基)苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(358)。将其溶解在10mL MeOH和2mL DMSO中。向溶液添加细粉碳酸铯(50mg)并且然后添加1mL 30% H₂O₂。将混合物在室温下搅拌持续30分钟,用10mL MeCN稀释,搅拌持续5分钟,并且在旋转蒸发仪上浓缩。将残余物用150mL EtOAc稀释,用水x3洗涤,干燥,在真空中浓缩,并且经受使用在DCM中的0%至4%MeOH的硅胶快速柱以分离4-(4-(3-氨基甲酰基-6-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-基氨基)苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(359)。将其用2:1DCM/TFA(12mL/6mL)在室温下处理持续30分钟。将混合物在真空中浓缩。将残余物的三分之一溶解在MeOH/水中并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(360)(65mg)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)507.8。UV: λ =268nm, 277nm, 306nm, 336nm, 372nm。质子NMR(CD₃OD): δ 7.68(2H, d, J=9.0Hz), 7.62(1H, s), 7.35(2H, d, J=8.5Hz), 5.11(1H, m), 4.28(1H, m), 3.89(1H, m), 3.53(2H, m), 3.38(2H, m), 3.30(2H, m), 3.06(3H, m), 2.81(3H, s), 2.42(2H, m), 2.03(1H, m), 1.95(3H, m), 1.83(1H, m), 1.68(1H, m), 1.31(3H, s), 1.21(3H, d, J=7.0Hz) ppm。

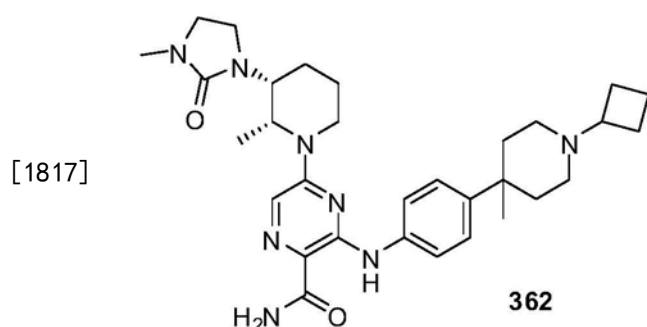
[1813] 实施例253:3-(4-(1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1815] 将5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(360)的粗制的TFA盐(0.2mmol)溶解在10mL DCE和

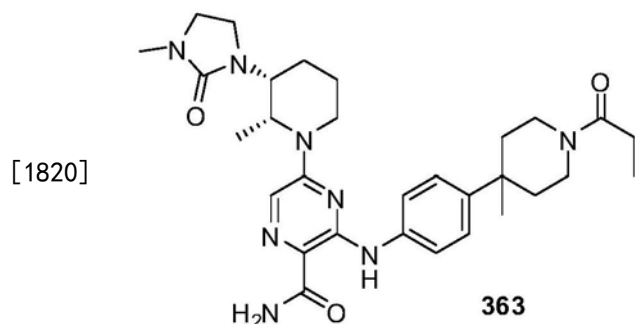
2mL NMP中。向其添加DIEA (350 μ L, 2.0mmol) 和环戊酮 (530 μ L, 6.0mmol)。将混合物在室温下搅拌持续2.5小时。然后,向混合物添加HOAc (230 μ L, 4.0mmol) 和NaBH(OAc)₃ (260mg, 1.2mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1.5小时,用10mL MeOH稀释,搅拌,在真空中浓缩,用0.6mL TFA酸化,并且直接经受使用5mM HCl (含水的) 和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的3-(4-(1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基氨基)-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基) 吡嗪-2-甲酰胺 (361) (80mg)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 575.9。UV: λ =268nm, 277nm, 306nm, 336nm, 372nm。质子NMR (CD₃OD): δ 7.72-7.62 (3H, m), 7.35 (2H, m), 5.12 (1H, m), 4.29 (1H, m), 3.89 (1H, m), 3.65-3.45 (4H, m), 3.40-3.37 (2H, m), 3.09 (1H, m), 2.88 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.65 (2H, m), 2.23-1.62 (16H, m), 1.42-1.27 (3H, s), 1.21 (3H, d, J=7.0Hz) ppm。

[1816] 实施例254:3-(4-(1-环丁基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基氨基)-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基) 吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1818] 标题化合物,3-(4-(1-环丁基-4-甲基哌啶-4-基) 苯基氨基)-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基) 吡嗪-2-甲酰胺 (362) 通过实施例20图示的相同的合成方案,使用环丁酮来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 575.9。UV: λ =268nm, 277nm, 306nm, 336nm, 372nm。

[1819] 实施例255:3-(4-(4-甲基-1-丙酰基哌啶-4-基) 苯基氨基)-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基) 吡嗪-2-甲酰胺的合成

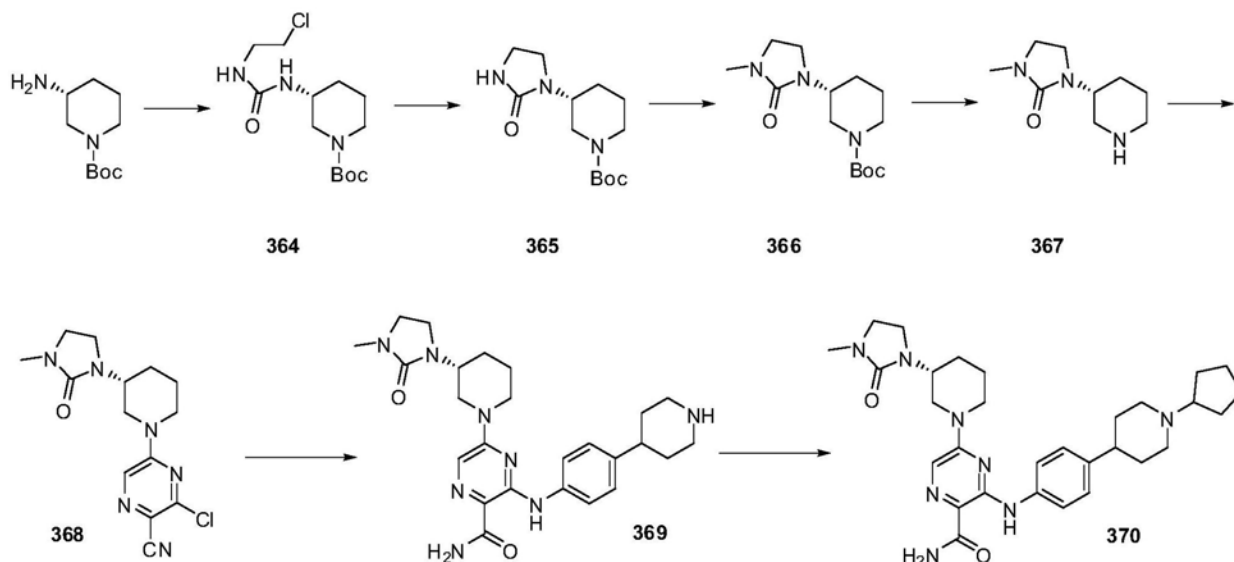


[1821] 将5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基)-3-(4-(4-甲基哌啶-4-基) 苯基氨基) 吡嗪-2-甲酰胺盐酸盐 (360) (50mg, 0.092mmol) 溶解在3mL NMP中。向其添加DIEA (160 μ L, 0.92mmol) 和丙酰氯 (32 μ L, 0.36mmol)。将混合物在室温下搅拌持续20分钟,用0.5mL TFA猝灭,并且直接经受使用5mM HCl (含水的) 和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的3-(4-(4-甲基-1-丙酰基哌啶-4-基) 苯基氨基)-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基) 吡嗪-2-甲酰胺 (363) (46mg)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 563.7。UV: λ =268nm, 277nm, 305nm, 335nm, 372nm。质子NMR

(CD₃OD) : δ7.62 (2H, d, J=9.0Hz) , 7.61 (1H, s) , 7.34 (2H, d, J=9.0Hz) , 5.10 (1H, m) , 4.28 (1H, m) , 3.89 (1H, m) , 3.80 (1H, m) , 3.62 (1H, m) , 3.51 (2H, m) , 3.45-3.35 (4H, m) , 3.08 (1H, m) , 2.81 (3H, d, J=4.0Hz) , 2.41 (2H, m) , 2.15 (2H, m) , 2.05-1.65 (6H, m) , 1.28 (3H, s) , 1.20 (3H, t, J=7.0Hz) , 1.11 (3H, t, J=7.5Hz) ppm。

[1822] 实施例256: (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑啉烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[1823]

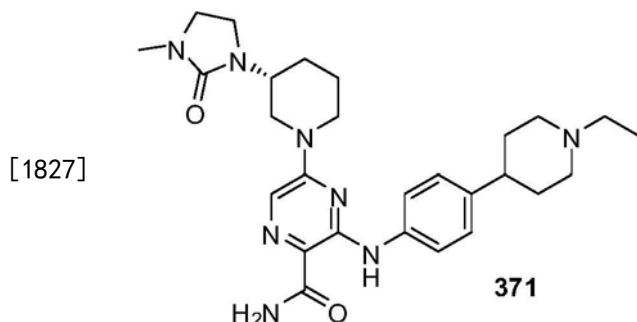


[1824] 向(R)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(50g, 250mmol)和Et₃N(50.5g, 500mmol)在DCM(500mL)中的溶液逐滴地添加异氰酸2-氯乙酯(31.65g, 300mmol)。将获得的混合物在室温下搅拌持续4小时,然后用水(100mL)猝灭。将层分离并且将有机层用盐水洗涤,干燥,浓缩并且经受使用在DCM中的0%至50%EA的硅胶快速柱以分离作为无色油的(R)-3-(3-(2-氯乙基)脲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(364)(63.6g, 81.5%)。在0℃下,向(R)-3-(3-(2-氯乙基)脲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(364, 31.0g, 102mmol)在无水THF(350mL)中的溶液以小部分的方式缓慢地添加NaH(60%,在矿物油中,4.82g, 122mmol)。将获得的混合物在室温下搅拌持续6小时,然后用水(50mL)猝灭。将层分离并且水层用DCM(20mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,浓缩并且经受使用在DCM中的0%至5%MeOH的硅胶快速柱以分离作为白色固体的(R)-3-(2-氧代咪唑啉烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(365)(25.4g, 93%)。在0℃下,向(R)-3-(2-氧代咪唑啉烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(365)(16.2g, 60.2mmol)在无水THF(160mL)中的溶液以小部分的方式添加NaH(60%, 3.6g, 90.3mmol)。将获得的混合物在室温下搅拌持续30分钟,冷却回至0℃,并且然后逐滴地添加碘甲烷(12.9g, 90.3mmol)。在添加之后,将混合物在室温下搅拌3小时。将反应用水猝灭并且用DCM(50mL x2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,浓缩并且通过使用在DCM中的0%至3%MeOH的硅胶快速柱纯化以得到作为淡黄色油的(R)-3-(3-甲基-2-氧代咪唑啉烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(366)(13.0g, 74%)。将(R)-3-(3-甲基-2-氧代咪唑啉烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(366)(3.5g, 12.37mmol)用40mL商购的在二氧六环中的4N HCl在室温下处理持续2小时。将溶剂在真空中除去,并且将残余物用氢氧化铵碱化至pH 9。然后,将溶剂在真空中除去,并且使残余物经受使用在DCM中的0%至10%MeOH的硅胶快速柱以分离作为油的(R)-1-甲基-3-(哌啶-3-

基)咪唑烷-2-酮(367)(1.2g,53%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)184.2。质子NMR($CDCl_3$): δ 3.95-3.83(2H,m),3.75(1H,s),3.39-3.26(5H,m),3.08-2.97(1H,m),2.93-2.79(1H,m),2.78(3H,s),1.94-1.86(2H,m),1.82-1.56(2H,m),1.48-1.21(1H,m)ppm。

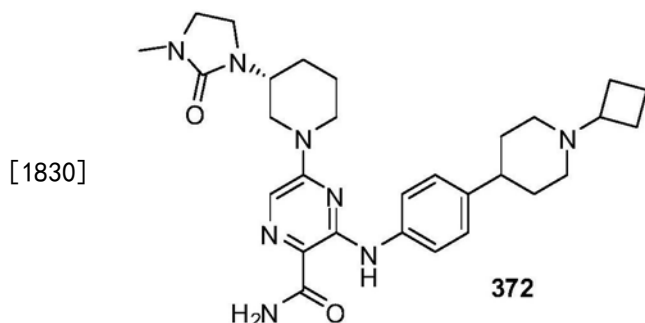
[1825] 标题化合物,(R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(370)通过实施例252和实施例253图示的相同的合成方案,使用(R)-1-甲基-3-(哌啶-3-基)咪唑烷-2-酮(367)经由中间体(R)-3-氯-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(368)和(R)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(369)来制备。LC-MS(ESI): m/z (M+1)547.5。UV: λ =268nm,276nm,305nm,336nm,373nm。质子NMR(CD_3OD): δ 7.65(1H,s),7.59(2H,d,J=8.5Hz),7.20(2H,d,J=8.5Hz),4.41-4.36(2H,m),3.78-3.71(3H,m),3.56(1H,m),3.50-3.42(2H,m),3.38-3.31(2H,m),3.19-3.11(3H,m),3.03(1H,m),2.87(1H,m),2.81(3H,s),2.22(2H,m),2.15(2H,m),1.96-1.84(7H,m),1.77-1.67(5H,m)ppm。

[1826] 实施例257:(R)-3-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1828] 标题化合物,(R)-3-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(371)通过实施例256图示的相同的合成方案,使用乙醛来制备。LC-MS(ESI): m/z (M+1)507.4。UV: λ =268nm,276nm,305nm,336nm,372nm。

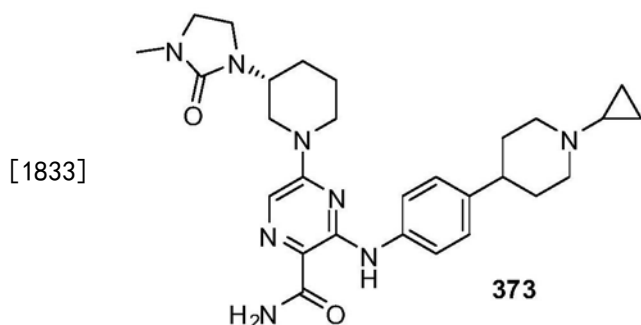
[1829] 实施例258:(R)-3-(4-(1-环丁基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1831] 标题化合物,(R)-3-(4-(1-环丁基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(372)通过实施例256图示的相同的合成方案,使用环丁酮来制备。LC-MS(ESI): m/z (M+1)533.8。UV: λ =268nm,276nm,305nm,335nm,372nm。质子NMR(CD_3OD): δ 7.63(1H,s),7.58(2H,d,J=8.5Hz),7.19(2H,d,J=8.5Hz),4.40-4.34(2H,m),3.76(1H,m),3.68(1H,m),3.59(1H,s),3.56(1H,s),3.47(1H,m),3.42(1H,m),3.36

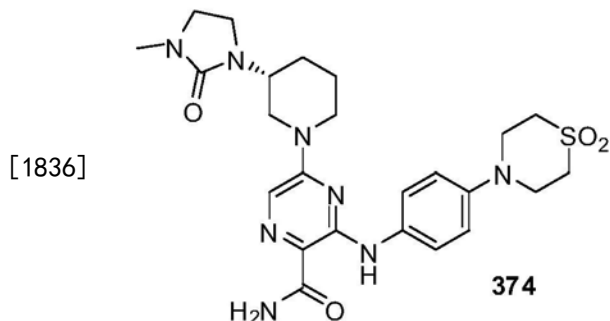
(2H,m), 3.14 (1H,m), 3.01 (1H,m), 2.92-2.87 (2H,m), 2.81 (3H,s), 2.37 (2H,m), 2.32 (2H,m), 2.12 (2H,m), 1.95-1.85 (7H,m), 1.66 (1H,m) ppm。

[1832] 实施例259: (R)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1834] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (373) 通过实施例256图示的相同的合成方案, 使用4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯胺 (322) 盐酸盐来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 519.2。UV: λ = 268nm, 276nm, 305nm, 336nm, 373nm。质子NMR (CD_3OD): δ 7.64 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.19 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 4.40-4.35 (2H, m), 3.77 (3H, m), 3.48 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.37 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.02 (1H, m), 2.92-2.85 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.14 (2H, m), 1.95-1.85 (5H, m), 1.66 (1H, m), 1.02 (4H, m) ppm。

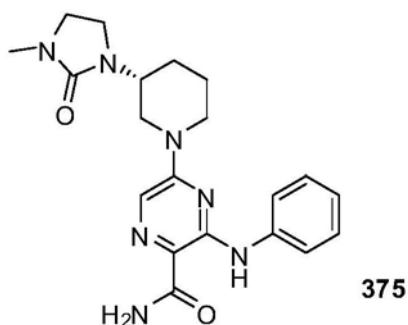
[1835] 实施例260: (R)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(1,1-二氧化硫代吗啉基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1837] 标题化合物, (R)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(1,1-二氧化硫代吗啉基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺 (374) 通过实施例256图示的相同的合成方案, 使用4-(1,1-二氧化硫代吗啉基)苯胺来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 529.3。UV: λ = 309nm, 348nm, 374nm。质子NMR (CD_3OD): δ 7.60 (1H, s), 7.52 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.01 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 4.43 (1H, m), 4.33 (1H, m), 3.78 (5H, m), 3.47-3.33 (4H, m), 3.17 (4H, m), 3.08 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.81 (3H, s), 1.97-1.83 (3H, m), 1.66 (1H, m) ppm。

[1838] 实施例261: (R)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

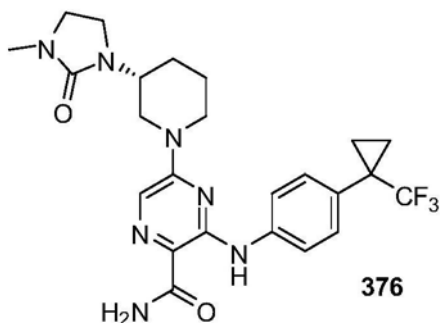
[1839]



[1840] 标题化合物, (R)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺 (375) 通过实施例256图示的相同的合成方案, 使用苯胺来制备。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 396.3。UV: λ = 265nm, 275nm, 303nm, 333nm, 372nm。质子NMR (CD₃OD) : δ 7.63 (1H, s), 7.59 (2H, d, J = 7.5Hz), 7.27 (2H, t, J = 7.5Hz), 6.98 (1H, t, J = 7.5Hz), 4.42 (1H, m), 4.36 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.47-3.41 (2H, m), 3.37-3.32 (2H, m), 3.12 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.80 (3H, s), 1.95-1.83 (3H, m), 1.67 (1H, m) ppm。

[1841] 实施例262: (R)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺的合成

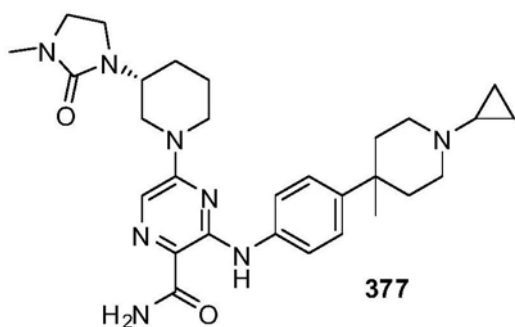
[1842]



[1843] 标题化合物, (R)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺 (376) 通过实施例256图示的相同的合成方案, 使用4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯胺 (330) 来制备。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 504.5。UV: λ = 268nm, 278nm, 306nm, 334nm, 372nm。质子NMR (CD₃OD) : δ 7.64 (1H, s), 7.60 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5Hz), 4.47 (1H, m), 4.32 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.48-3.40 (2H, m), 3.47-3.34 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.82 (3H, s), 1.96-1.82 (3H, m), 1.68 (1H, m), 1.31 (2H, m), 1.05 (2H, m) ppm。

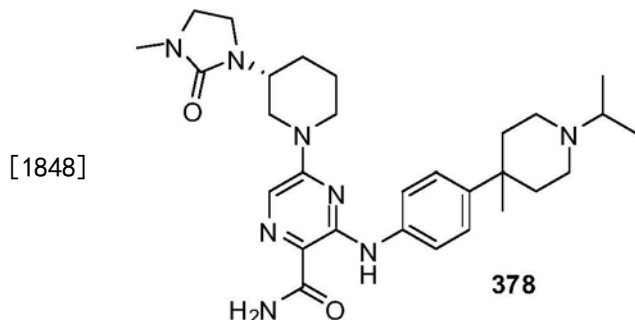
[1844] 实施例263: (R)-3-(4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺的合成

[1845]



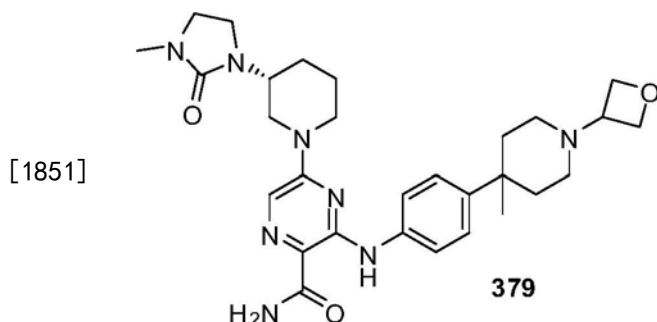
[1846] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(377)通过实施例256图示的相同的合成方案,使用4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯胺(342)来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 533.7。UV: $\lambda=269\text{nm}, 277\text{nm}, 306\text{nm}, 335\text{nm}, 372\text{nm}$ 。

[1847] 实施例264: (R)-3-(4-(1-异丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



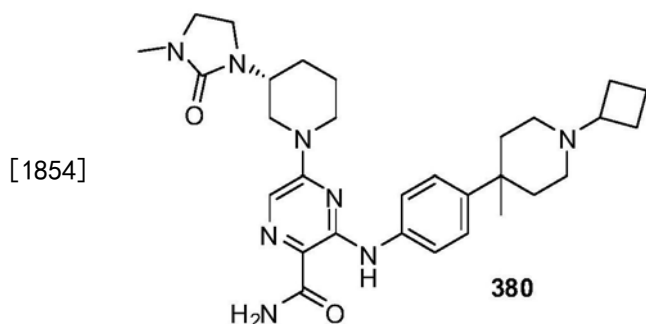
[1849] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-异丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(378)通过实施例256图示的相同的合成方案,使用4-(4-氨基苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(287)和丙酮来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 535.9。UV: $\lambda=269\text{nm}, 277\text{nm}, 306\text{nm}, 336\text{nm}, 372\text{nm}$ 。

[1850] 实施例265: (R)-3-(4-(4-甲基-1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



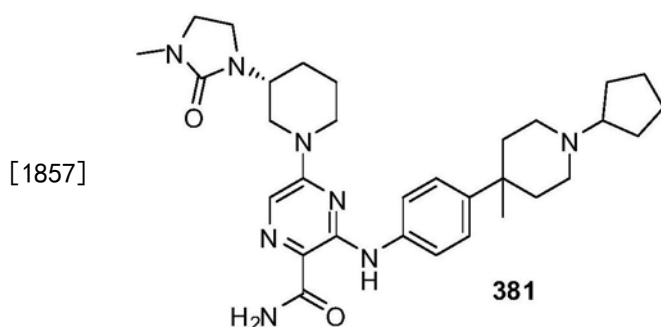
[1852] 标题化合物, (R)-3-(4-(4-甲基-1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(379)通过实施例256图示的相同的合成方案,使用4-(4-氨基苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(287)和氧杂环丁-3-酮来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 549.8。UV: $\lambda=269\text{nm}, 277\text{nm}, 306\text{nm}, 336\text{nm}, 372\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD): $\delta 7.64$ (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.67 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.60 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.46 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.32 (2H, m), 2.21 (2H, m), $1.95-1.65$ (4H, m), 1.23 (3H, s) ppm。

[1853] 实施例266: (R)-3-(4-(1-环丁基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



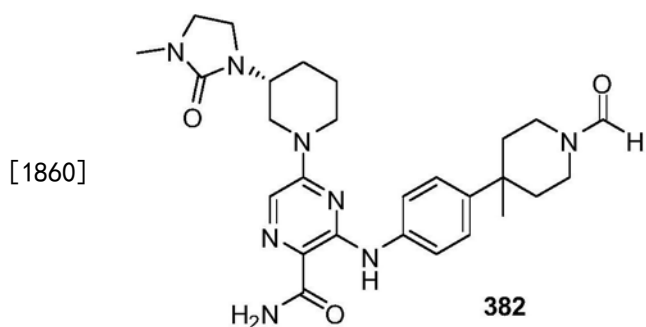
[1855] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环丁基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (379) 通过实施例256图示的相同的合成方案, 使用4-(4-氨基苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (287) 和环丁酮来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 547.9。UV: $\lambda = 268\text{nm}, 277\text{nm}, 306\text{nm}, 336\text{nm}, 372\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD): $\delta 7.69-7.61$ (3H, m), $7.34-7.32$ (2H, m), $4.48-4.43$ (1H, m), $4.38-4.35$ (1H, m), 3.79 (1H, m), $3.50-3.35$ (6H, m), $3.16-3.02$ (3H, m), 2.80 (3H, s), $2.67-2.64$ (2H, m), $2.42-1.65$ (14H, m), $1.40-1.27$ (3H, s) ppm。

[1856] 实施例267: (R)-3-(4-(1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



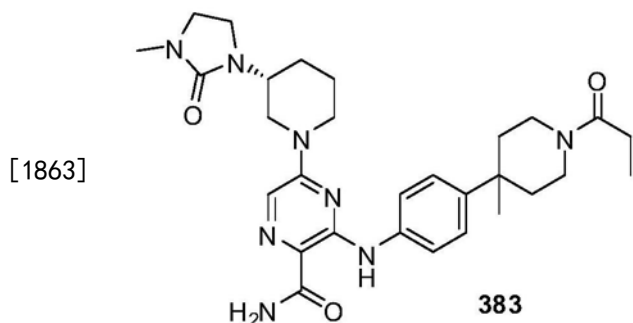
[1858] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (381) 通过实施例256图示的相同的合成方案, 使用4-(4-氨基苯基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (287) 和环戊酮来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 561.9。UV: $\lambda = 268\text{nm}, 277\text{nm}, 306\text{nm}, 336\text{nm}, 372\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD): $\delta 7.69-7.61$ (3H, m), $7.34-7.32$ (2H, m), $4.47-4.43$ (1H, m), $4.38-4.35$ (1H, m), 3.79 (1H, m), $3.55-3.35$ (6H, m), $3.16-2.82$ (3H, m), 2.80 (3H, s), $2.66-2.63$ (2H, m), $2.25-1.60$ (16H, m), $1.42-1.27$ (3H, s) ppm。

[1859] 实施例268: (R)-3-(4-(1-甲酰基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



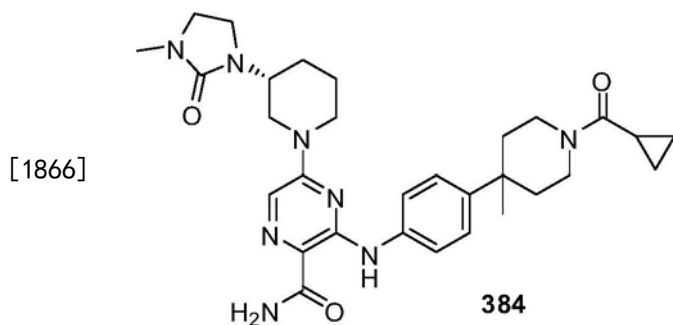
[1861] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-甲酰基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (382) 通过实施例255图示的相同的合成方案, 使用 (R)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺 (369)、甲酸和PyBOP来制备。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 521.5。UV: $\lambda=268\text{nm}$, 276nm, 305nm, 335nm, 372nm。

[1862] 实施例269: (R)-3-(4-(4-甲基-1-丙酰基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



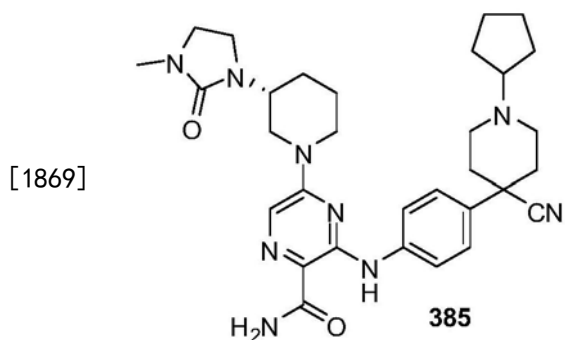
[1864] 标题化合物, (R)-3-(4-(4-甲基-1-丙酰基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (383) 通过实施例255图示的相同的合成方案, 使用 (R)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺 (369) 来制备。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 549.7。UV: $\lambda=268\text{nm}$, 276nm, 305nm, 335nm, 372nm。质子NMR (CD_3OD) : δ 7.64 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.48 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.47-3.33 (7H, m), 3.12-2.99 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.41 (2H, m), 2.20-2.10 (2H, m), 1.96-1.65 (6H, m), 1.27 (3H, s), 1.11 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) ppm。

[1865] 实施例270: (R)-3-(4-(1-(环丙烷羰基)-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



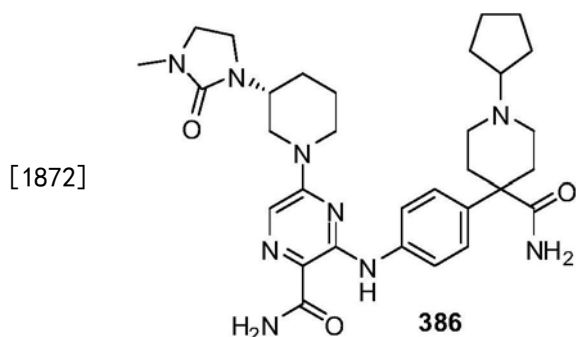
[1867] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-(环丙烷羰基)-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (384) 通过实施例255图示的相同的合成方案, 使用 (R)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺 (369) 和环丙烷羰基氯来制备。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 561.7。UV: $\lambda=268\text{nm}$, 276nm, 305nm, 335nm, 372nm。质子NMR (CD_3OD) : δ 7.64 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.48 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.78 (2H, m), 3.61 (1H, m), 3.47-3.34 (5H, m), 3.12-2.98 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.21 (1H, m), 2.12 (1H, m), 1.97-1.65 (6H, m), 1.29 (3H, s), 0.88-0.78 (4H, m) ppm。

[1868] 实施例271: (R)-3-(4-(4-氰基-1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1870] 标题化合物, (R)-3-(4-(4-氰基-1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(385)通过实施例256图示的相同的合成方案,使用4-(4-氨基苯基)-1-环戊基哌啶-4-甲腈盐酸盐(350)来制备。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 572.8。UV: $\lambda=270\text{nm}, 280\text{nm}, 308\text{nm}, 336\text{nm}, 372\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD): δ 7.77 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.66 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.47 (1H, m), 4.33 (1H, m), 3.88 (1H, s), 3.85 (1H, s), 3.76 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.47-3.34 (6H, m), 3.10 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.52-2.40 (4H, m), 2.25 (2H, m), 1.95-1.65 (10H, m) ppm。化合物386, (R)-3-(4-(4-氨基甲酰基-1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺还作为在最后步骤中的主要副产物被发现且被分离。

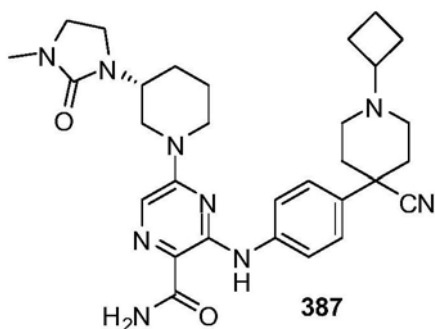
[1871] 实施例272: (R)-3-(4-(4-氨基甲酰基-1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1873] 标题化合物, (R)-3-(4-(4-氨基甲酰基-1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(386)作为在制备(R)-3-(4-(4-氰基-1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(385)期间的最后步骤中的主要副产物被发现且被分离。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 590.5。UV: $\lambda=271\text{nm}, 280\text{nm}, 309\text{nm}, 337\text{nm}, 372\text{nm}$ 。

[1874] 实施例273: (R)-3-(4-(4-氰基-1-环丁基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

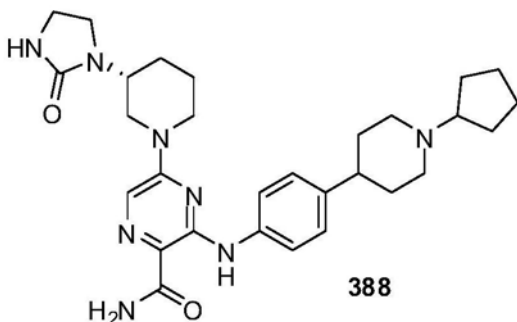
[1875]



[1876] 标题化合物, (R)-3-(4-(4-氰基-1-环丁基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺 (387) 通过实施例271图示的相同的合成方案, 使用环丁酮来制备。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 558.8。UV: $\lambda=270\text{nm}, 279\text{nm}, 308\text{nm}, 336\text{nm}, 370\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD) : $\delta 7.74$ (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.68 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.49 (1H, m), 4.34 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.73 (2H, m), $3.49-3.35$ (4H, m), $3.20-3.02$ (4H, m), 2.82 (3H, s), $2.52-2.32$ (8H, m), $1.95-1.66$ (6H, m) ppm。

[1877] 实施例274: (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺的合成

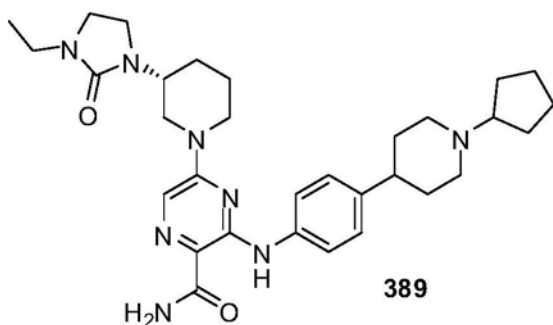
[1878]



[1879] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺 (388) 通过实施例256图示的相同的合成方案, 使用(R)-3-(2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (365), 而没有通过碘甲烷和氢氧化钠的甲基化来制备。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 533.8。UV: $\lambda=268\text{nm}, 276\text{nm}, 305\text{nm}, 335\text{nm}, 372\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD) : $\delta 7.64$ (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.43 (1H, m), 4.36 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.72 (1H, s), 3.70 (1H, s), $3.59-3.52$ (3H, m), 3.42 (2H, m), 3.13 (3H, m), 3.01 (1H, m), 2.86 (1H, m), 2.21 (2H, m), 2.13 (2H, m), $1.97-1.64$ (12H, m) ppm。

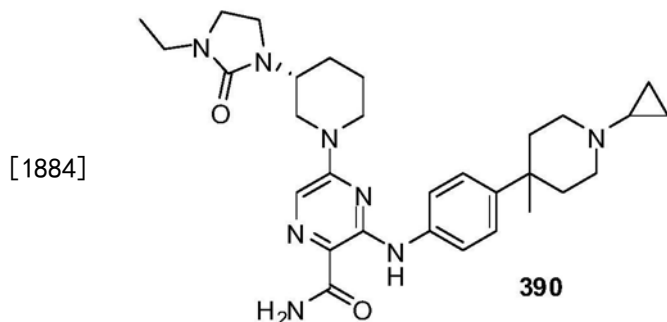
[1880] 实施例275: (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-乙基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺的合成

[1881]



[1882] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-乙基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(389)通过实施例256图示的相同的合成方案,使用碘乙烷来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 561.8。UV: $\lambda=268\text{nm}, 276\text{nm}, 305\text{nm}, 335\text{nm}, 372\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD): $\delta 7.64$ (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.38 (2H, m), 3.77 (1H, m), 3.73 (1H, s), 3.70 (1H, s), 3.51 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.38 (2H, m), 3.27 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.17 (1H, m), 3.14 (2H, m), 3.02 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.22 (2H, m), 2.14 (2H, m), $1.98-1.66$ (12H, m), 1.14 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$) ppm。

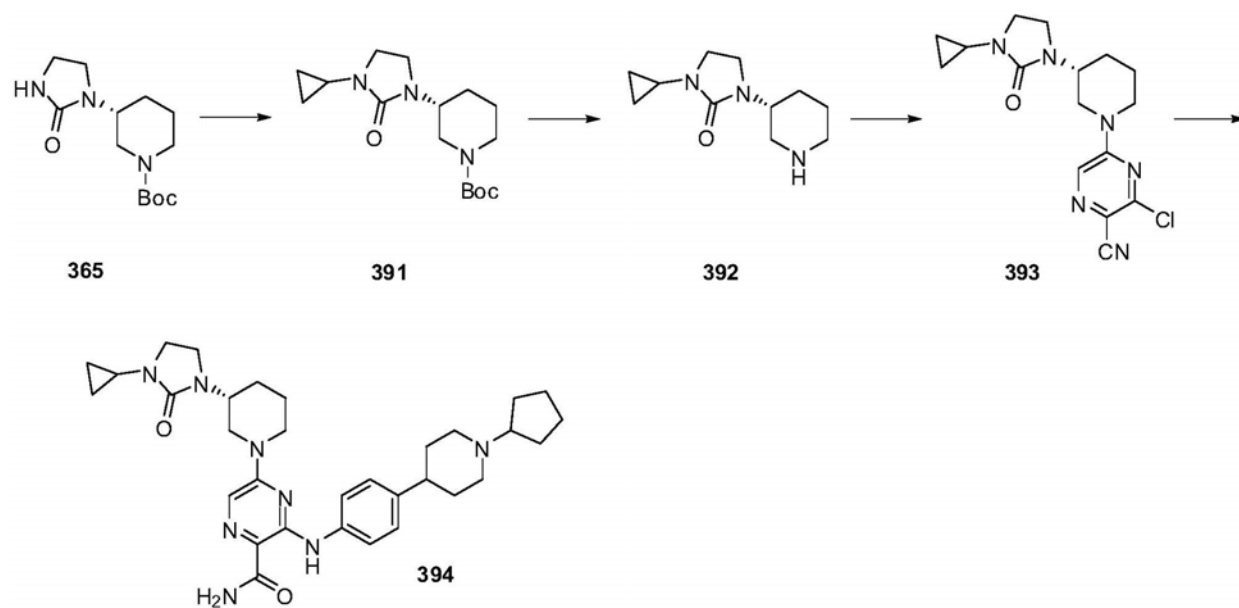
[1883] 实施例276: (R)-3-(4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-乙基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1885] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-乙基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(390)通过实施例275图示的相同的合成方案,使用4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯胺(342)来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 547.5。UV: $\lambda=269\text{nm}, 277\text{nm}, 306\text{nm}, 336\text{nm}, 372\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD): $\delta 7.70-7.62$ (3H, m), $7.36-7.32$ (2H, m), $4.47-4.35$ (2H, m), 3.78 (1H, m), $3.61-3.37$ (6H, m), 3.27 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), $3.16-2.99$ (3H, m), $2.69-2.62$ (2H, m), $2.16-1.66$ (8H, m), $1.44-1.26$ (3H, s), 1.14 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), $1.02-0.87$ (4H, m) ppm。

[1886] 实施例277: (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-环丙基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[1887]

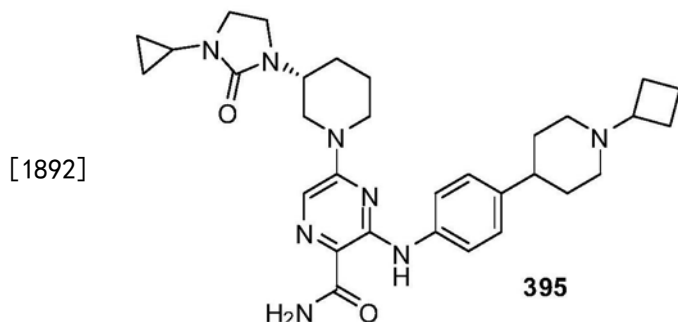


[1888] 向(R)-3-(2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(365)(10.0g,31.17mmol)、环丙基硼酸(6.39g,74.35mmol)和吡啶(8.82g,111.5mmol)在无水DMF(100mL)中的溶液添加Cu(OAc)₂(6.75g,37.17mmol)。将获得的混合物在40℃下在O₂气氛(气球)下搅拌持续48小时。在用NH₃·H₂O(10mL)猝灭之后,将混合物用水(50mL)稀释并且用EtOAc(100mL x3)萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,干燥,浓缩并且经受使用在PE中的0%至70%EtOAc的硅胶快速柱色谱法以分离作为淡黄色油的(R)-3-(3-环丙基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(391)(2.6g,23%)。

[1889] 将(R)-3-(3-环丙基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(391)(3.0g,9.7mmol)用商购的在二氧六环中的4N HCl在室温下处理以在真空中浓缩之后,提供作为淡棕色固体的(R)-1-环丙基-3-(哌啶-3-基)咪唑烷-2-酮盐酸盐(392)(2.05g,86%)。质子NMR(DMSO-d₆): δ 9.37(1H,s),8.99(1H,s),3.89-3.82(1H,m),3.64-3.57(1H,m),3.28-3.18(4H,m),3.11-3.03(1H,m),2.97-2.87(1H,m),2.77-2.67(1H,m),2.44-2.29(1H,m),1.89-1.80(1H,m),1.75-1.64(3H,m),0.81-0.36(4H,m)ppm。

[1890] 标题化合物,(R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-环丙基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(394)通过实施例252图示的相同的合成方案,使用(R)-1-环丙基-3-(哌啶-3-基)咪唑烷-2-酮盐酸盐(392)和4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯胺盐酸盐(304)经由中间体(R)-3-氯-5-(3-(3-环丙基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(393)来制备。LC-MS(ESI):m/z(M+1)573.7。UV: λ =268nm,277nm,305nm,335nm,372nm。

[1891] 实施例278:(R)-3-(4-(1-环丁基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-环丙基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1893] 标题化合物,(R)-3-(4-(1-环丁基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-环丙基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(395)通过实施例277图示的相同的合成方案,使用4-(1-环丁基哌啶-4-基)苯胺盐酸盐来制备。LC-MS(ESI):m/z(M+1)559.9。UV: λ =268nm,276nm,305nm,336nm,372nm。质子NMR(CD₃OD): δ 7.64(1H,s),7.59(2H,d,J=8.5Hz),7.21(2H,d,J=8.5Hz),4.37(2H,m),3.78(1H,m),3.71(1H,m),3.59(1H,s),3.57(1H,s),3.43(1H,m),3.36(3H,m),3.15(1H,m),3.01(1H,m),2.92(2H,m),2.84(1H,m),2.40(3H,m),2.29(2H,m),2.14(2H,m),1.97-1.65(8H,m),0.72-0.66(4H,m)ppm。

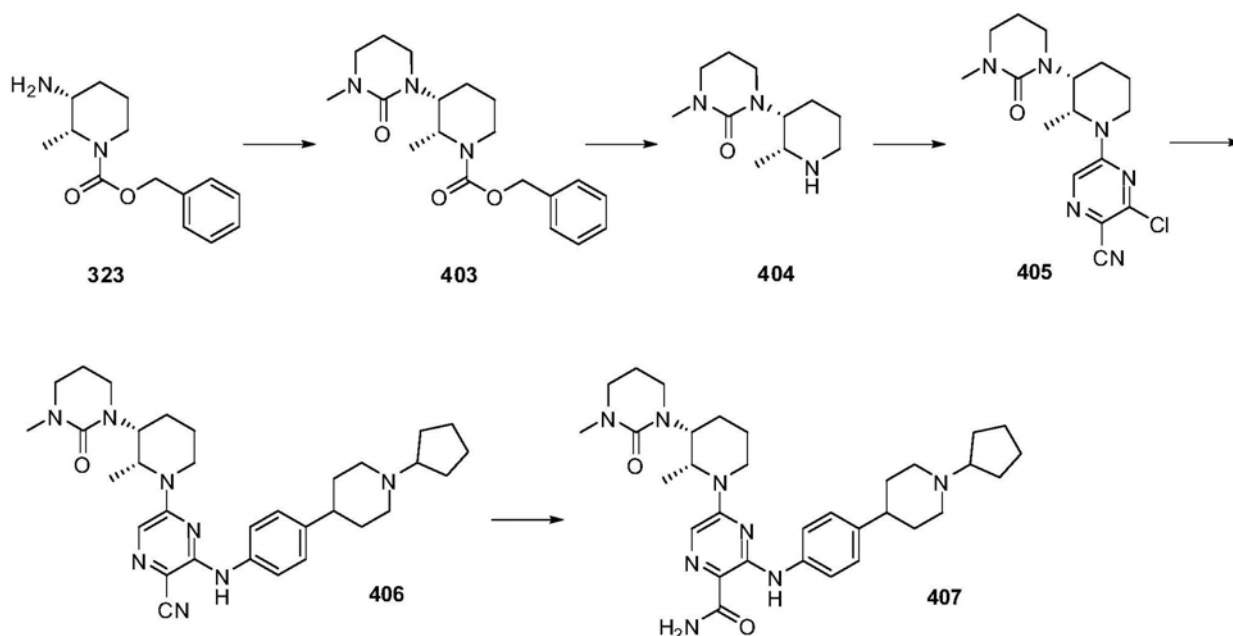
[1894] 实施例279:(R)-5-(3-(3-环丙基-2-氧代咪唑烷-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

液逐滴地添加三光气 (2.95g, 9.93mmol) 在DCM (100mL) 中的溶液。将获得的混合物在冰浴中搅拌持续1小时, 并且用NaHCO₃ (含水的) (1M, 50mL) 猝灭。将混合物用DCM (100mL x3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥, 浓缩并且经受使用在DCM中的0%至5%MeOH的硅胶快速柱色谱法以分离作为白色固体的 (R)-3-(3-(3-氯苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (399) (4g, 37%)。将其用40mL商购的在二氧六环中的4N HCl处理以给出作为白色固体的 (R)-1-(3-氯苯基)-3-(哌啶-3-基) 咪唑烷-2-酮盐酸盐 (400) (3.3g, 定量的)。质子NMR (DMSO-d₆) : δ 9.26 (1H, s), 8.93 (1H, s), 7.77 (1H, t, J=2.0Hz), 7.47-7.40 (1H, m), 7.35 (1H, t, J=8.1Hz), 7.06 (1H, dd, J=7.9, 1.1Hz), 4.10-3.94 (1H, m), 3.89-3.76 (2H, m), 3.48 (2H, t, J=8.5Hz), 3.25-3.14 (2H, m), 3.06-2.97 (1H, m), 2.82-2.72 (1H, m), 1.95-1.86 (1H, m), 1.83-1.68 (3H, m) ppm。

[1901] 标题化合物, (R)-5-(3-(3-(3-氯苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基氨基) 吡嗪-2-甲酰胺 (402) 通过实施例252图示的相同的合成方案, 使用 (R)-1-(3-氯苯基)-3-(哌啶-3-基) 咪唑烷-2-酮盐酸盐 (400) 和4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯胺盐酸盐 (304) 经由中间体 (R)-3-氯-5-(3-(3-(3-氯苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基) 哌啶-1-基) 吡嗪-2-甲腈 (401) 来制备。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 644.4。UV: λ=255nm, 276nm, 304nm, 335nm, 372nm。

[1902] 实施例281: 3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基) 苯基氨基)-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基) 哌啶-1-基) 吡嗪-2-甲酰胺的合成

[1903]



[1904] 将 (2R,3R)-3-氨基-2-甲基哌啶-1-甲酸苄酯 (323, 270mg, 1.09mmol) 溶解在10mL干燥的THF中。向其添加异氰酸3-氯丙酯 (112μL, 1.09mmol), 并且将混合物在室温下搅拌持续3小时。向混合物添加NaH (60%, 在矿物油中, 87mg, 2.18mmol) 并且将混合物搅拌过夜。然后添加另一批次的NaH (87mg, 2.18mmol) 以驱使环化在4小时内完成。向混合物添加碘甲烷 (540μL, 8.64mmol), 并且将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用120mL EtOAc和30mL水稀释。将有机相分离, 用水洗涤, 干燥, 浓缩并且经受使用在DCM中的0%至4%MeOH的硅胶快速

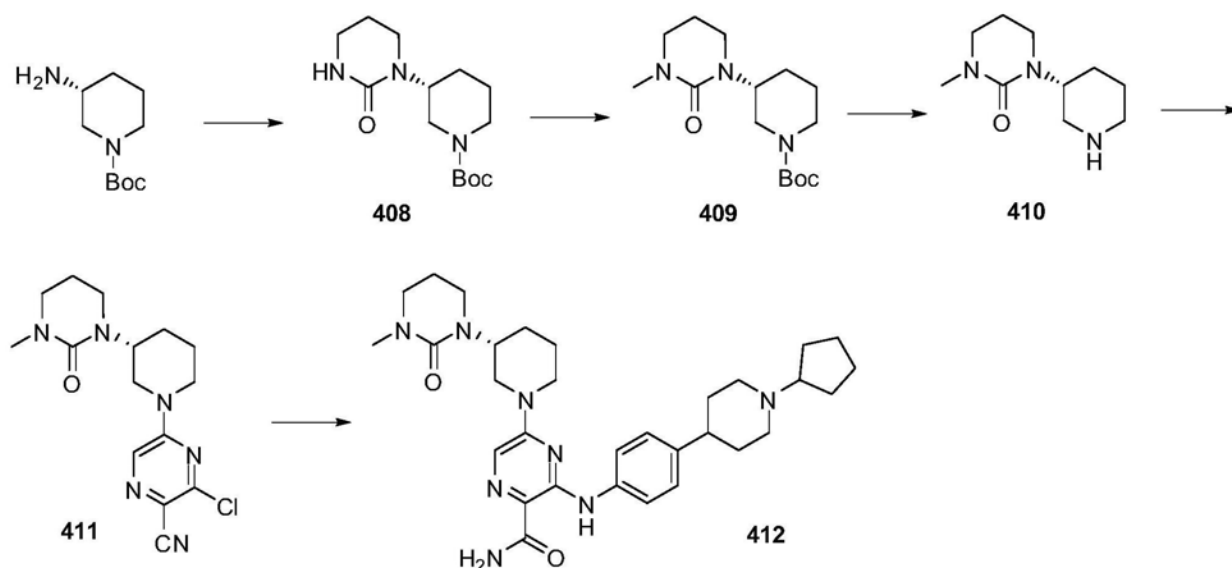
柱以分离作为粘稠的油的 (2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸苄酯 (403) (350mg, 93%)。将其溶解在100mL MeOH中,并且用10%Pd/C (0.5g) 将其在40psi下在Parr摇动器上氢化过夜。将混合物通过硅藻土过滤,并且将滤液在真空中浓缩以提供1-甲基-3-((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮 (404)。

[1905] 将1-甲基-3-((2R,3R)-2-甲基哌啶-3-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮 (404, 120mg, 0.55mmol) 溶解在10mL DMF中。向其添加3,5-二氯吡嗪-2-甲腈 (175mg, 1.0mmol) 和DIEA (350 μ L, 2.0mmol)。将混合物在室温下搅拌持续30分钟,用150mL EtOAc稀释,用水x3洗涤,干燥,在真空中浓缩,并且经受使用在DCM中的0%至3.5%MeOH的硅胶快速柱以分离3-氯-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈 (405, 60mg, 31%收率)。

[1906] 将3-氯-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈 (405) (60mg, 0.17mmol)、4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯胺盐酸盐 (304) (58mg, 0.21mmol)、细粉碳酸铯 (230mg, 0.68mmol)、Pd(OAc)₂ (11mg, 0.05mmol)、BINAP (31mg, 0.05mmol) 在15mL二氧六环中的混合物用氮气流脱气持续3分钟。然后将混合物在115 $^{\circ}$ C浴中在氮气气氛中搅拌持续1小时。将混合物冷却至室温,用100mL EtOAc稀释,并且过滤。将滤液在真空中浓缩并且经受使用在氯仿中的0%至10%MeOH的硅胶快速柱以分离3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (406)。将其溶解在10mL MeOH和2mL DMSO中。向溶液添加一个NaOH固体珠 (约100mg)、Et₃N (60 μ L)、并且然后添加0.5mL 30%H₂O₂。将混合物在室温下搅拌持续30分钟,用10mL MeCN稀释,搅拌持续5分钟,并且在旋转蒸发仪上浓缩。将残余物用150mL EtOAc稀释,用水x3洗涤,干燥,在真空中浓缩,用0.2mL TFA酸化,并且直接经受使用5mM HCl (含水的) 和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (407) (58mg, 59%)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 575.8。UV: λ =268nm, 277nm, 306nm, 336nm, 372nm。质子NMR (CD₃OD) : δ 7.64 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.5Hz), 7.20 (2H, d, J=8.5Hz), 4.93 (1H, m), 4.56-4.30 (3H, m), 3.71 (2H, m), 3.55 (1H, m), 3.38 (3H, m), 3.13 (2H, m), 3.06 (1H, m), 2.97 (3H, s), 2.84 (1H, m), 2.25-1.65 (18H, m), 1.20 (3H, d, J=6.5Hz) ppm。

[1907] 实施例282: (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

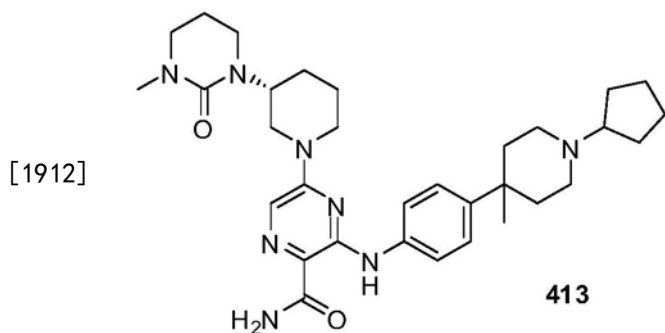
[1908]



[1909] 将(R)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.28g, 6.4mmol)溶解在15mL干燥的THF中。向其添加异氰酸3-氯丙酯(660 μ L, 6.4mmol), 并且将混合物在室温下搅拌持续3小时。向混合物添加NaH(60%, 在矿物油中, 310mg, 7.68mmol) 并且将混合物搅拌过夜。然后, 添加另一批次的NaH(310mg, 7.68mmol) 以驱使环化完成。将混合物用200mL EtOAc稀释, 用水洗涤, 干燥, 浓缩并且经受使用在DCM中的0%至5%MeOH的硅胶快速柱以分离作为白色固体的(R)-3-(2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(408)(1.53g, 84%)。将其溶解在50mL干燥的THF中。向溶液添加NaH(440mg, 10.80mmol), 并且将混合物在室温下搅拌持续15分钟。然后添加碘甲烷(680 μ L, 10.80mmol), 并且将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用200mL EtOAc和30mL水稀释。将有机相分离, 用水洗涤, 干燥, 浓缩并且经受使用在DCM中的0%至4%MeOH的硅胶快速柱以分离作为白色固体的(R)-3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(409)(1.52g, 95%)。将其用20mL商购的在二氧六环中的4N HCl在室温下处理持续30分钟以在真空中蒸发至干之后, 产生作为白色固体的(R)-1-甲基-3-(哌啶-3-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮盐酸盐(410)(1.27g)。

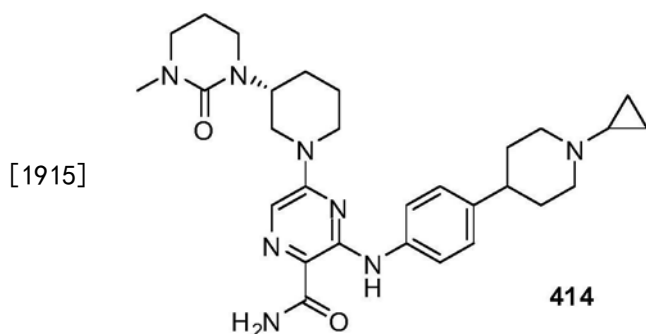
[1910] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(412)通过实施例281图示的相同的合成方案, 使用(R)-1-甲基-3-(哌啶-3-基)四氢嘧啶-2(1H)-酮盐酸盐(410)和4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯胺盐酸盐(304)经由中间体(R)-3-氯-5-(3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(411)来制备。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 561.9。UV: λ = 268nm, 277nm, 305nm, 336nm, 372nm。质子NMR(CD_3OD): δ 7.64(1H, s), 7.59(2H, d, J = 8.5Hz), 7.18(2H, d, J = 8.5Hz), 4.44(1H, m), 4.35(1H, m), 4.26(1H, m), 3.72(1H, s), 3.69(1H, s), 3.54(1H, m), 3.40-3.32(4H, m), 3.14-3.06(3H, m), 2.96(3H, s), 2.92-2.82(2H, m), 2.20(2H, m), 2.12(2H, m), 2.00-1.65(14H, m) ppm。

[1911] 实施例283: (R)-3-(4-(1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



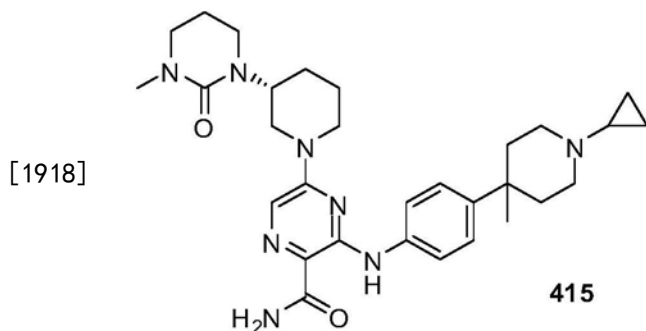
[1913] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(413)通过实施例282图示的相同的合成方案,使用(R)-3-氯-5-(3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(411)和4-(1-环戊基-4-甲基哌啶-4-基)苯胺盐酸盐来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 575.9。UV: $\lambda = 269\text{nm}, 277\text{nm}, 306\text{nm}, 336\text{nm}, 372\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD): $\delta 7.70-7.61$ (3H, m), $7.34-7.31$ (2H, m), 4.46 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.29 (1H, m), $3.67-3.50$ (2H, m), $3.40-3.32$ (4H, m), 3.10 (1H, m), 2.96 (3H, s), $2.93-2.82$ (3H, m), 2.64 (1H, m), $2.24-1.62$ (18H, m), $1.42-1.27$ (3H, s) ppm。

[1914] 实施例284: (R)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1916] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(414)通过实施例282图示的相同的合成方案,使用(R)-3-氯-5-(3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(411)和4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯胺(322)盐酸盐来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 533.7。UV: $\lambda = 269\text{nm}, 277\text{nm}, 305\text{nm}, 335\text{nm}, 372\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD): $\delta 7.64$ (1H, s), 7.57 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 4.43 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.24 (1H, m), 3.76 (1H, s), 3.73 (1H, s), $3.48-3.32$ (5H, m), 3.08 (1H, m), 2.95 (3H, s), $2.93-2.81$ (3H, m), 2.10 (2H, m), $2.03-1.95$ (4H, m), $1.90-1.85$ (3H, m), 1.65 (1H, m), $1.11-0.98$ (4H, m) ppm。

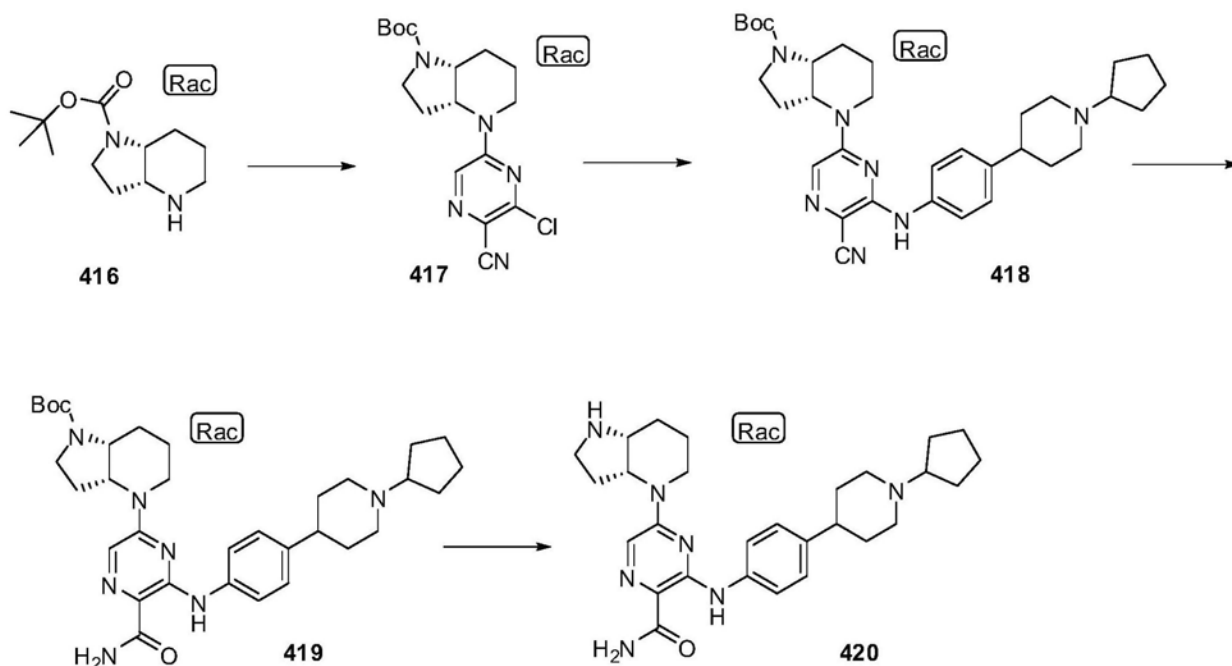
[1917] 实施例285: (R)-3-(4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1919] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(415)通过实施例282图示的相同的合成方案,使用(R)-3-氯-5-(3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈(411)和4-(1-环丙基-4-甲基哌啶-4-基)苯胺(342)来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 547.8。UV: $\lambda = 269\text{nm}, 277\text{nm}, 306\text{nm}, 336\text{nm}, 372\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD): $\delta 7.70-7.60$ (3H, m), $7.35-7.31$ (2H, m), $4.47-4.36$ (2H, m), 4.29 (1H, m), $3.64-3.47$ (3H, m), $3.37-3.32$ (3H, m), $3.11-3.05$ (2H, m), 2.96 (3H, s), 2.93 (1H, m), $2.70-2.62$ (2H, m), 2.16 (2H, m), $2.00-1.85$ (7H, m), 1.67 (1H, m), $1.44-1.26$ (3H, s), $1.03-0.87$ (4H, m) ppm。

[1920] 实施例286: 3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((3aR,7aR)-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4(2H,5H,6H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲酰胺的制备

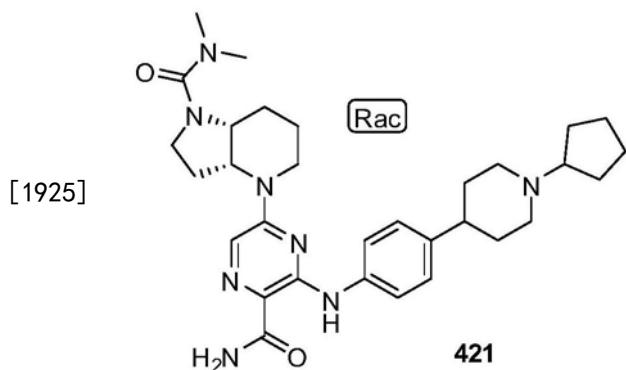
[1921]



[1922] 将商购的(3aR,7aR)-八氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(416, CAS: 1251010-63-5, 476mg, 2.1mmol)溶解在15mL DMF中。向其添加3,5-二氯吡嗪-2-甲腈(340mg, 1.9mmol)和DIEA(500 μL , 2.9mmol)。将混合物在室温下搅拌持续3.5小时,用100mL EtOAc稀释,用水x3洗涤,干燥,在真空中浓缩,并且经受使用在DCM中的0%至3% MeOH的硅胶快速柱以分离作为白色固体的(3aR,7aR)-4-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)八氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(417, 670mg, 88%)。

[1923] 将(3aR,7aR)-4-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)八氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(417)(400mg,1.10mmol)、4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯胺盐酸盐(304)(340mg,1.21mmol)、细粉碳酸铯(1.08g,3.30mmol)、Pd(OAc)₂(74mg,0.33mmol)、BINAP(206mg,0.33mmol)在40mL二氧六环中的混合物用氮气流脱气持续3分钟。然后将混合物在115℃浴中在氮气气氛中搅拌持续1.5小时。将混合物冷却至室温,用150mL EtOAc稀释,并且过滤。将滤液在真空中浓缩并且经受使用在DCM中的0%至6%MeOH的硅胶快速柱以分离(3aR,7aR)-4-(5-氰基-6-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)八氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(418)(480mg,76%)。将其溶解在25mL MeOH和2mL DMSO中。向溶液添加细粉碳酸铯(100mg)并且然后添加1mL 30%H₂O₂。将混合物在室温下搅拌持续1小时,用10mL MeCN稀释,搅拌持续5分钟,并且在旋转蒸发仪上浓缩。将残余物用150mL EtOAc稀释,用水x2洗涤,在真空中浓缩以给出粗制的(3aR,7aR)-4-(5-氨基甲酰基-6-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)八氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-氨基甲酸叔丁酯(419)。将其用1:1TFA/DCM在室温下处理持续5分钟,在真空中浓缩,并且经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((3aR,7aR)-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4(2H,5H,6H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲酰胺(420)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)490.4。UV:λ=263nm,272nm,303nm,334nm,370nm。质子NMR(CD₃OD):δ7.68(1H,s),7.57(2H,d,J=8.5Hz),7.30(2H,d,J=9.0Hz),5.16(1H,m),4.21(1H,m),3.85(1H,m),3.72(2H,d,J=13.0Hz),3.58(2H,m),3.42(1H,m),3.12(3H,m),2.89(1H,m),2.35(1H,m),2.20(2H,m),2.14-1.71(15H,m)ppm。

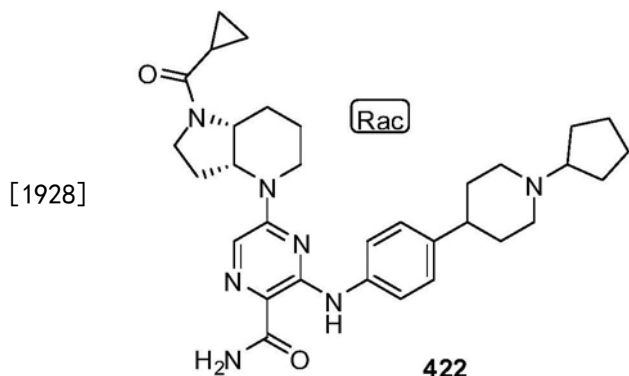
[1924] 实施例287:(3aR,7aR)-4-(5-氨基甲酰基-6-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基八氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酰胺的制备



[1926] 将3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((3aR,7aR)-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4(2H,5H,6H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲酰胺(420)(82mg,0.16mmol)溶解在3mL NMP中。向其添加DIEA(290μL,1.68mmol)并且然后添加二甲基氨基甲酰氯(62μL,0.67mmol)。将混合物在室温下搅拌持续2小时,用0.5mL TFA猝灭,并且经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(3aR,7aR)-4-(5-氨基甲酰基-6-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基八氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-甲酰胺(421)(61mg,64%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)561.9。UV:λ=267nm,275nm,304nm,334nm,372nm。质子NMR(CD₃OD):δ7.64(1H,m),7.59(2H,d,J=7.5Hz),7.20(2H,d,J=8.0Hz),4.18(2H,m),3.71(3H,m),3.61-3.56(2H,m),3.44(1H,m),3.13(3H,m),2.90(7H,s),2.21(3H,m),2.15(2H,m),2.07(1H,m),1.95(3H,m),1.87(3H,m),1.73(4H,m),1.61(2H,

m) ppm。

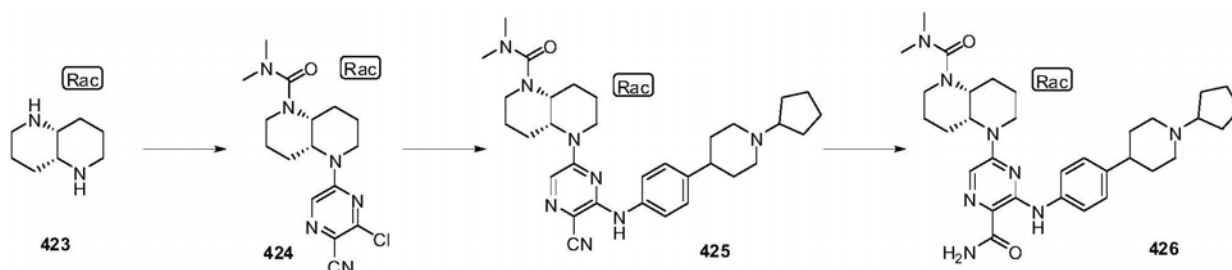
[1927] 实施例288: 3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((3aR,7aR)-1-(环丙烷羰基)二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4(2H,5H,6H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲酰胺的制备



[1929] 将3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((3aR,7aR)-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4(2H,5H,6H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲酰胺(420)(82mg,0.16mmol)溶解在3mL NMP中。向其添加DIEA(290 μ L,1.68mmol)并且然后添加环丙烷羰基氯(61 μ L,0.67mmol)。将混合物在室温下搅拌持续2小时,用0.5mL TFA猝灭,并且经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((3aR,7aR)-1-(环丙烷羰基)二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4(2H,5H,6H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲酰胺(422)(58mg,62%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)558.8。UV: λ =266nm,274nm,304nm,334nm,372nm。

[1930] 实施例289: (4aR,8aR)-5-(5-氨基甲酰基-6-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基八氢-1,5-萘啶-1(2H)-甲酰胺的制备

[1931]

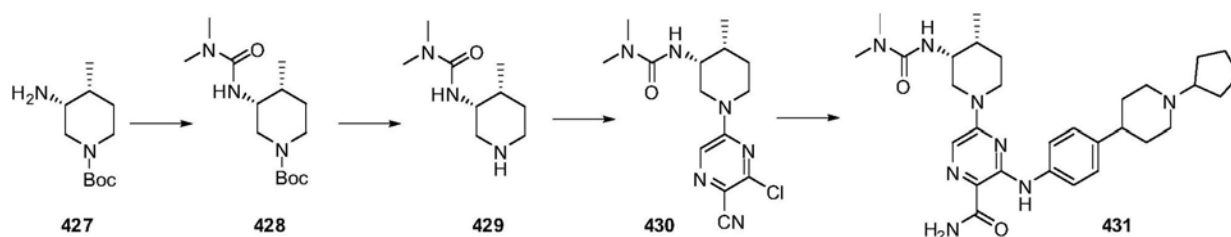


[1932] 将商购的(4aR,8aR)-十氢-1,5-萘啶(423,120mg,0.86mmol)溶解在2mLNMP中。向其添加DIEA(150 μ L,0.86mmol)并且然后添加3,5-二氯吡嗪-2-甲腈(150mg,0.86mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1.5小时,并且向混合物添加DIEA(450 μ L,2.58mmol)和二甲基氨基甲酰氯(240 μ L,2.58mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用100mL EtOAc稀释,用水x2洗涤,干燥,在真空中浓缩,经受使用在DCM中的0%至3%MeOH的硅胶快速柱以分离(4aR,8aR)-5-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-N,N-二甲基八氢-1,5-萘啶-1(2H)-甲酰胺(424,56mg,19%)。使其与4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯胺盐酸盐(304)(90mg,0.32mmol)、细粉碳酸铯(210mg,0.64mmol)、Pd(OAc)₂(11mg,0.05mmol)、BINAP(31mg,0.05mmol)在15mL二氧六环中混合。将混合物用氮气流脱气持续3分钟。然后将混合物在115 $^{\circ}$ C浴中在氮气气氛中搅拌持续1.5小时。将混合物冷却至室温,用100mL EtOAc稀释,并且过滤。将滤液在真空中浓缩并且经受使用在DCM中的0%至11%MeOH的硅胶快速柱以分离(4aR,8aR)-5-(5-氰基-6-(4-

(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基八氢-1,5-萘啶-1(2H)-甲酰胺(425)。将其溶解在10mL MeOH和2mL DMSO中。向溶液添加一个NaOH固体珠(约100mg)、Et₃N(60μL)、并且然后添加0.5mL 30% H₂O₂。将混合物在室温下搅拌持续30分钟,用10mL MeCN稀释,搅拌持续5分钟,并且浓缩,用0.3mL TFA酸化,并且经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(4aR,8aR)-5-(5-氨基甲酰基-6-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基八氢-1,5-萘啶-1(2H)-甲酰胺(426)(23mg)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)575.8。UV:λ=269nm,276nm,305nm,335nm,372nm。

[1933] 实施例290:3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((3R,4R)-3-(3,3-二甲基脲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

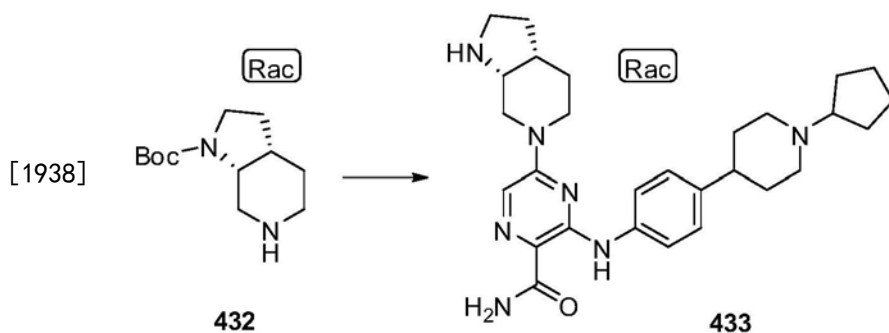
[1934]



[1935] 将商购的(3R,4R)-3-氨基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(427,250mg,1.16mmol)溶解在10mL干燥的THF中。向其添加DIEA(610μL,3.50mmol)和二甲基氨基甲酰氯(214μL,2.32mmol)。将混合物在室温下搅拌持续2小时,用100mL EtOAc稀释,用水x3洗涤,干燥,浓缩,并且经受使用在DCM中的0%至5%MeOH的硅胶快速柱以便以定量的收率分离作为白色固体的(3R,4R)-3-(3,3-二甲基脲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(428)(350mg)。将其用15mL商购的在二氧六环中的4N HCl在室温下处理持续40分钟以产生1,1-二甲基-3-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)脲盐酸盐(429)。

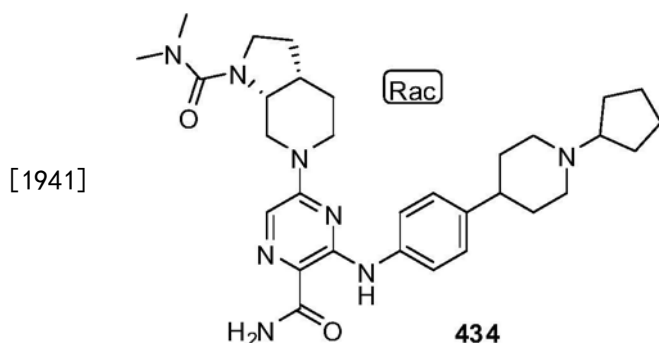
[1936] 标题化合物,3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((3R,4R)-3-(3,3-二甲基脲基)-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(431)通过实施例282图示的相同的合成方案,使用1,1-二甲基-3-((3R,4R)-4-甲基哌啶-3-基)脲盐酸盐(429)和4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯胺盐酸盐(304)经由中间体3-((3R,4R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)-4-甲基哌啶-3-基)-1,1-二甲基脲(430)来制备。LC-MS(ESI):m/z(M+1)549.9。UV:λ=268nm,278nm,306nm,336nm,373nm。质子NMR(CD₃OD):δ7.61(1H,s),7.58(2H,d,J=8.5Hz),7.22(2H,d,J=8.5Hz),4.61(1H,m),4.33(1H,m),4.07(1H,m),3.73(1H,s),3.71(1H,s),3.56(1H,m),3.20-3.09(4H,m),2.87(1H,m),2.70(6H,s),2.23(2H,m),2.15(2H,m),2.08-1.61(11H,m),0.99(3H,d,J=6.5Hz)ppm。

[1937] 实施例291:3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((3aR,7aR)-四氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



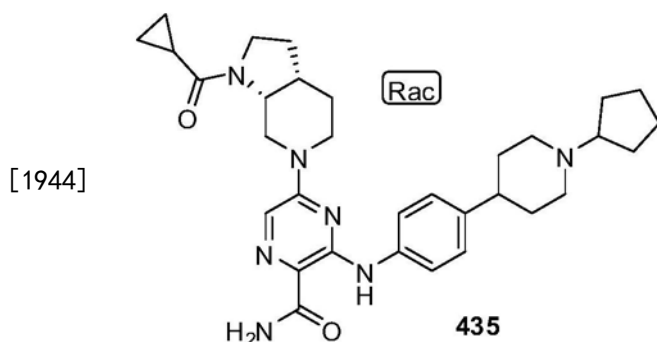
[1939] 标题化合物, 3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((3aR,7aR)-四氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲酰胺(433)通过实施例286图示的相同的合成方案,使用商购的外消旋的(3aS,7aR)-八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酸叔丁酯(432)来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 490.4。UV: $\lambda=262\text{nm}, 272\text{nm}, 303\text{nm}, 334\text{nm}, 370\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD): $\delta 7.67$ (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.28 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.50 (1H, dd, $J=14.5; 8.0\text{Hz}$), 4.12 (1H, dt, $J=13.0; 5.0\text{Hz}$), 3.87 (1H, m), 3.78 (1H, dd, $J=15.0; 4.0\text{Hz}$), 3.73 (1H, s), 3.71 (1H, s), 3.56 (1H, m), $3.45-3.32$ (3H, m), 3.14 (2H, m), 2.88 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.29 (1H, m), 2.21 (2H, m), $2.14-1.96$ (6H, m), 1.88 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.62 (1H, m) ppm。

[1940] 实施例292: (3aS,7aR)-6-(5-氨基甲酰基-6-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酰胺的合成



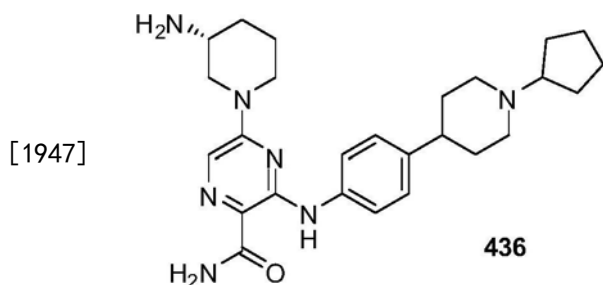
[1942] 标题化合物, (3aS,7aR)-6-(5-氨基甲酰基-6-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)-N,N-二甲基八氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-甲酰胺(434)通过实施例287图示的相同的合成方案,使用外消旋的3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((3aR,7aR)-四氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲酰胺(433)来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 561.9。UV: $\lambda=268\text{nm}, 279\text{nm}, 307\text{nm}, 336\text{nm}, 373\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD): $\delta 7.60$ (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.24 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.75 (1H, m), 4.35 (1H, m), 3.96 (1H, m), 3.73 (1H, s), 3.70 (1H, s), 3.56 (1H, m), 3.43 (1H, m), $3.15-3.12$ (4H, m), 2.86 (1H, m), 2.53 (7H, s), $2.25-2.14$ (4H, m), $1.99-1.87$ (6H, m), $1.78-1.72$ (5H, m), 1.62 (1H, m) ppm。

[1943] 实施例293: 3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((3aS,7aR)-1-(环丙烷羰基)四氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



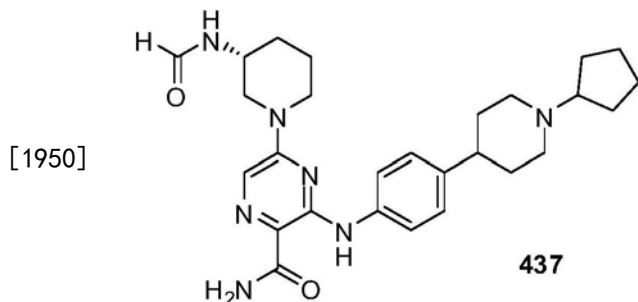
[1945] 标题化合物, 3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((3aS,7aR)-1-(环丙烷羰基)四氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲酰胺(435)通过实施例288图示的相同的合成方案,使用外消旋的3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3aR,7aR)-四氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(2H,7H,7aH)-基)吡嗪-2-甲酰胺(433)来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 558.8。UV: λ = 267nm, 277nm, 306nm, 336nm, 372nm。

[1946] 实施例294: (R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1948] 标题化合物, (R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(436)通过在实施例165中示出的对于(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(206)盐酸盐图示的相同的合成方案,使用4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯胺盐酸盐(304)来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 464.3。UV: λ = 263nm, 273nm, 304nm, 335nm, 372nm。质子NMR (CD₃OD): δ 7.68 (1H, s), 7.59 (2H, d, J = 9.0Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5Hz), 4.25 (1H, dd, J = 13.0; 3.0Hz), 4.01 (1H, dt, J = 9.0; 4.5Hz), 3.72 (2H, d, J = 10.0Hz), 3.58-3.54 (2H, m), 3.45 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.89 (1H, m), 2.22-1.71 (16H, m) ppm。

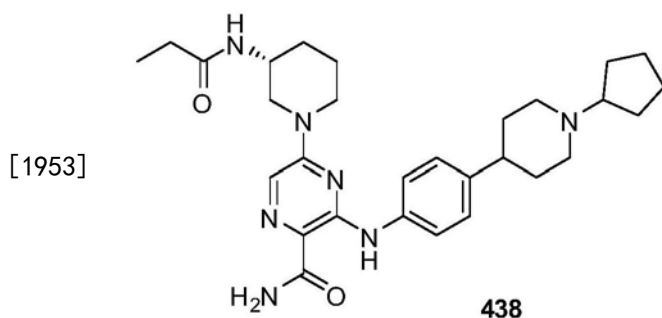
[1949] 实施例295: (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-甲酰氨基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1951] 将(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲

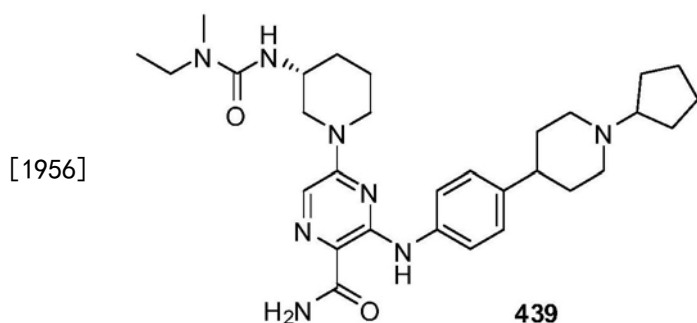
酰胺(436) (50mg, 0.1mmol) 溶解在4mL DMF中。向其添加甲酸(20 μ L, 0.5mmol)、DIEA(180 μ L, 1.0mmol) 并且然后添加PyBOP(105mg, 0.2mmol)。将混合物在室温下搅拌持续2小时, 用0.3mL TFA猝灭, 并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物(R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-甲酰氨基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(437) (24mg)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 492.7。UV: λ =267nm, 276nm, 305nm, 335nm, 372nm。质子NMR (CD₃OD): δ 8.06 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.5Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5Hz), 4.19 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.93 (1H, m), 3.71 (2H, d, J=12.0Hz), 3.54 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.12 (2H, m), 2.86 (1H, m), 2.22-1.66 (16H, m) ppm。

[1952] 实施例296: (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-丙酰氨基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1954] 将(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(436) (40mg, 0.075mmol) 溶解在3mL NMP中。向其添加DIEA(80 μ L, 0.45mmol) 并且然后添加丙酰氯(20 μ L, 0.23mmol)。将混合物在室温下搅拌持续30分钟, 用0.3mL TFA猝灭, 并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物(R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-丙酰氨基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(438) (23mg)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 520.6。UV: λ =267nm, 276nm, 305nm, 335nm, 372nm。质子NMR (CD₃OD): δ 7.62 (1H, s), 7.59 (2H, d, J=8.5Hz), 7.21 (2H, d, J=8.5Hz), 4.19 (1H, m), 4.01 (1H, m), 3.91 (1H, m), 3.72 (2H, d, J=12.0Hz), 3.55 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.12 (2H, m), 2.86 (1H, m), 2.22-1.64 (18H, m), 1.12 (3H, t, J=7.5Hz) ppm。

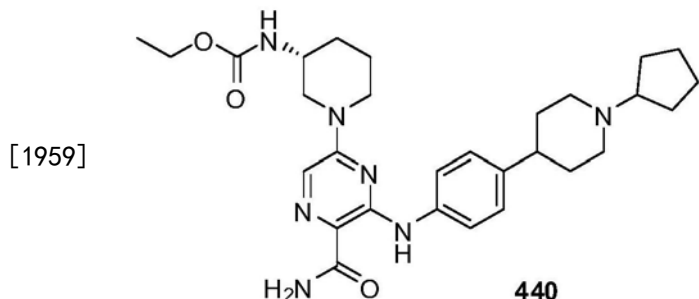
[1955] 实施例297: (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-乙基-3-甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1957] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3-乙基-3-甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(436)通过实施例296图示的相同的合成方案, 使用N-乙基-N-甲基氨基甲酰氯来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 549.6。UV: λ =268nm, 277nm, 306nm, 336nm, 373nm。质子NMR (CD₃OD): δ 7.65 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=9.0Hz), 7.21 (2H, d, J=

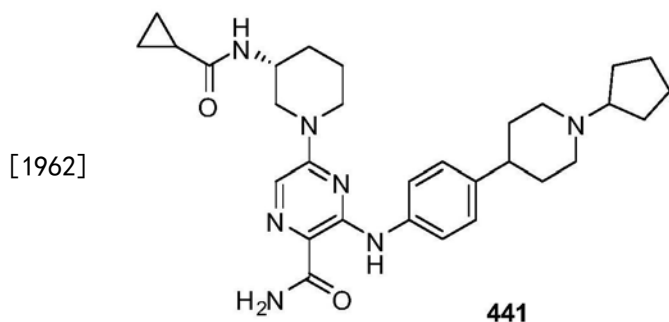
8.5Hz), 4.28 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.71 (2H, d, J=12.5Hz), 3.56 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.26-3.16 (3H, m), 3.12 (2H, m), 2.86 (1H, m), 2.84 (3H, s), 2.24-1.63 (18H, m), 1.08 (3H, t, J=7.0Hz) ppm。

[1958] 实施例298: (R)-1-(5-氨基甲酰基-6-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸乙酯的合成



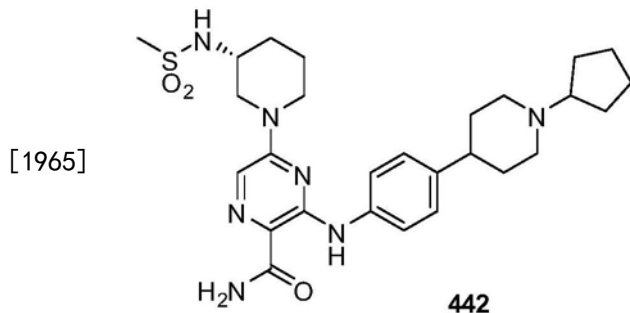
[1960] 标题化合物, (R)-1-(5-氨基甲酰基-6-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸乙酯 (440) 通过实施例296图示的相同的合成方案, 使用氯甲酸乙酯来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 536.8。UV: $\lambda=267\text{nm}, 276\text{nm}, 305\text{nm}, 335\text{nm}, 373\text{nm}$ 。

[1961] 实施例299: (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(环丙烷甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1963] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(环丙烷甲酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (441) 通过实施例296图示的相同的合成方案, 使用环丙烷羧基氯来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 532.8。UV: $\lambda=267\text{nm}, 277\text{nm}, 306\text{nm}, 336\text{nm}, 372\text{nm}$ 。

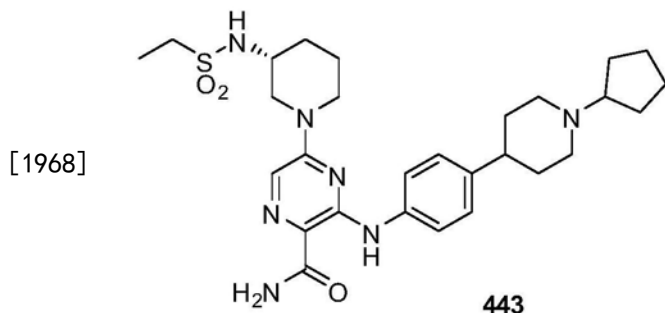
[1964] 实施例300: (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1966] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(甲基磺酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (442) 通过实施例296图示的相同的合成方案, 使用甲磺酰氯来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 542.9。UV: $\lambda=266\text{nm}, 275\text{nm}, 304\text{nm}, 335\text{nm}, 372\text{nm}$ 。质子NMR

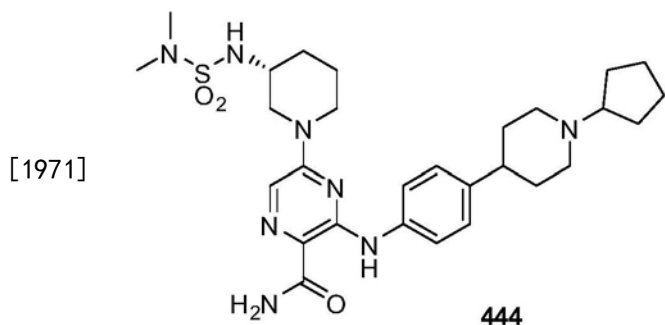
(CD₃OD) : δ 7.63 (1H, s) , 7.60 (2H, d, J=9.0Hz) , 7.24 (2H, d, J=8.5Hz) , 4.55 (1H, m) , 4.09 (1H, m) , 3.70 (2H, d, J=12.5Hz) , 3.55 (1H, m) , 3.43 (1H, m) , 3.20 (1H, m) , 3.14-3.06 (3H, m) , 2.93 (3H, s) , 2.86 (1H, m) , 2.24-1.61 (18H, m) ppm。

[1967] 实施例301: (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(乙基磺酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



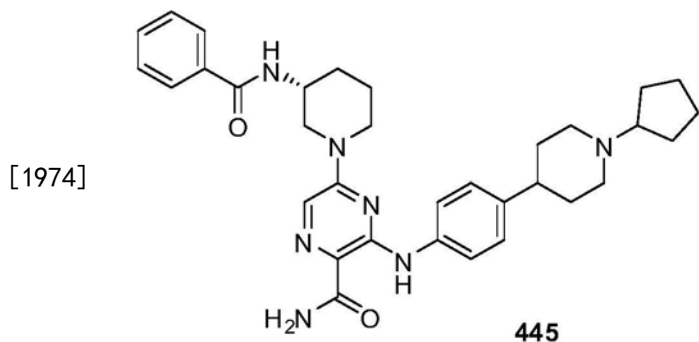
[1969] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(乙基磺酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(443)通过实施例296图示的相同的合成方案,使用乙磺酰氯来制备。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 556.9。UV: λ = 266nm, 276nm, 305nm, 335nm, 372nm。

[1970] 实施例302: (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(N,N-二甲基氨磺酰基氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1972] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(N,N-二甲基氨磺酰基氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(444)通过实施例296图示的相同的合成方案,使用二甲基氨磺酰氯来制备。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 571.8。UV: λ = 266nm, 276nm, 305nm, 335nm, 373nm。

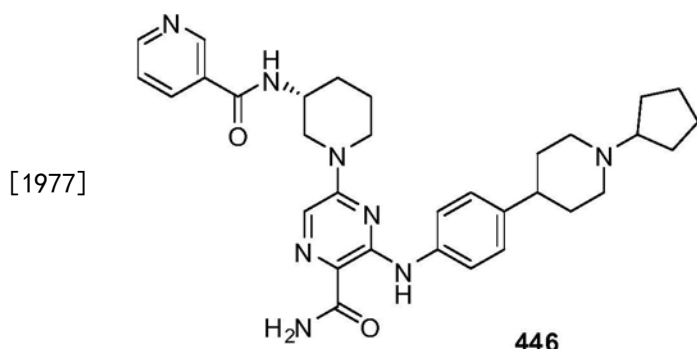
[1973] 实施例303: (R)-5-(3-苯甲酰氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1975] 标题化合物, (R)-5-(3-苯甲酰氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基

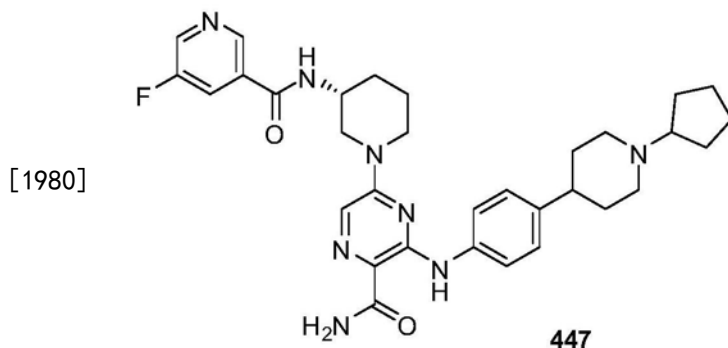
氨基)吡嗪-2-甲酰胺(445)通过实施例296图示的相同的合成方案,使用苯甲酰氯来制备。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 568.9。UV: λ =267nm,276nm,305nm,335nm,372nm。

[1976] 实施例304:(R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(烟酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1978] 标题化合物,(R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(烟酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(446)通过实施例295图示的相同的合成方案,使用烟酸来制备。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 569.6。UV: λ =265nm,277nm,305nm,336nm,373nm。质子NMR (CD₃OD) : δ 9.13 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=5.5Hz), 8.74 (1H, d, J=8.0Hz), 8.03 (1H, dd, J=8.0;5.5Hz), 7.67 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.5Hz), 7.19 (2H, d, J=8.5Hz), 4.35 (1H, dd, J=13.0;3.5Hz), 4.17 (1H, m), 4.13 (1H, m), 3.69 (2H, d, J=12.5Hz), 3.57-3.47 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.11 (2H, td, J=12.5;2.5Hz), 2.84 (1H, tt, J=12.5;3.5Hz), 2.23-1.71 (18H, m) ppm。

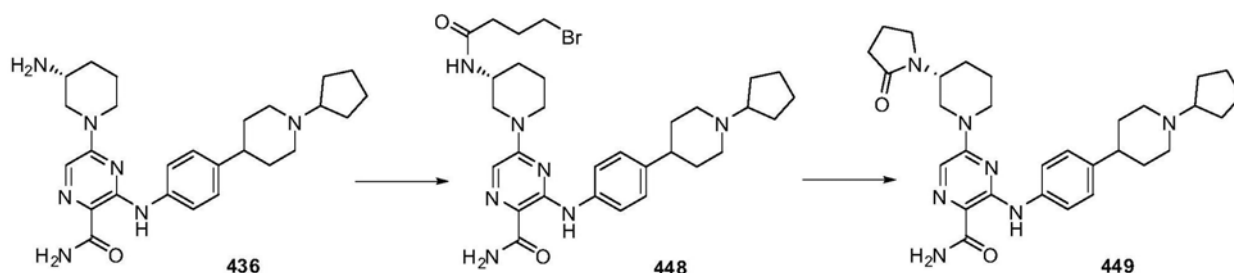
[1979] 实施例305:(R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(5-氟烟酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1981] 标题化合物,(R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(5-氟烟酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(447)通过实施例295图示的相同的合成方案,使用5-氟烟酸来制备。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 587.9。UV: λ =268nm,278nm,305nm,336nm,373nm。质子NMR (CD₃OD) : δ 8.85 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=3.0Hz), 8.08 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.5Hz), 7.18 (2H, d, J=8.5Hz), 4.39 (1H, dd, J=13.0;3.5Hz), 4.16 (1H, m), 4.12 (1H, m), 3.69 (2H, d, J=11.5Hz), 3.54 (1H, m), 3.46-3.37 (2H, m), 3.11 (2H, td, J=12.5;2.5Hz), 2.82 (1H, tt, J=12.5;3.5Hz), 2.25-1.70 (18H, m) ppm。

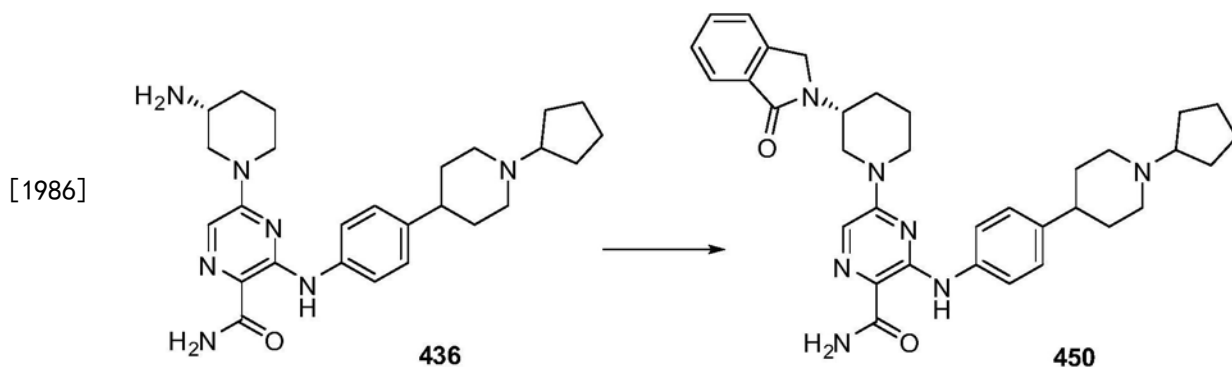
[1982] 实施例306:(R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[1983]



[1984] 将(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(436)(50mg,0.1mmol)溶解在4mL DMF中。向其添加DIEA(180 μ L,1.0mmol)并且然后添加4-溴丁酰氯(56mg,0.3mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1.5小时,用60mL EtOAc稀释,用水x3洗涤,干燥,在真空中浓缩以提供粗制的(R)-5-(3-(4-溴丁酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(448)。将其溶解在3mL干燥的DMF中并且将溶液在室温下搅拌。向溶液添加NaH(60%,30mg)并且将混合物搅拌持续1小时。将混合物用0.5mL TFA猝灭,并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物(R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(449)(7mg)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)532.6。UV: λ =267nm,275nm,305nm,335nm,373nm。

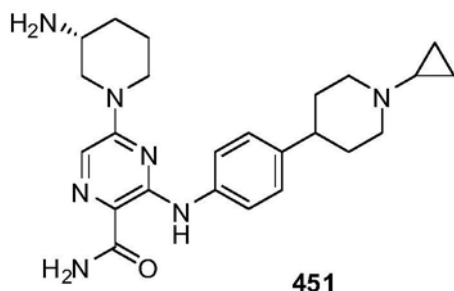
[1985] 实施例307:(R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1987] 将(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(436)(50mg,0.1mmol)溶解在4mL DMF中。在室温下向其添加DIEA(180 μ L,1.0mmol)并且然后添加2-溴甲基苯甲酸甲酯(46mg,0.2mmol)。将反应温度升高至60 $^{\circ}$ C并且将混合物搅拌过夜。将混合物冷却至室温,用0.5mL TFA猝灭,并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物(R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(450)(19mg)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)580.8。UV: λ =269nm,275nm,304nm,335nm,372nm。质子NMR(CD₃OD): δ 7.84(1H,d,J=7.5Hz),7.69(1H,s),7.66-7.58(2H,m),7.56-7.52(3H,m),7.12(2H,d,J=8.5Hz),4.67-4.57(3H,m),4.40-4.30(2H,m),3.64(2H,m),3.55(1H,m),3.27-3.06(4H,m),2.76(1H,m),2.24-1.72(18H,m)ppm。

[1988] 实施例308:(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

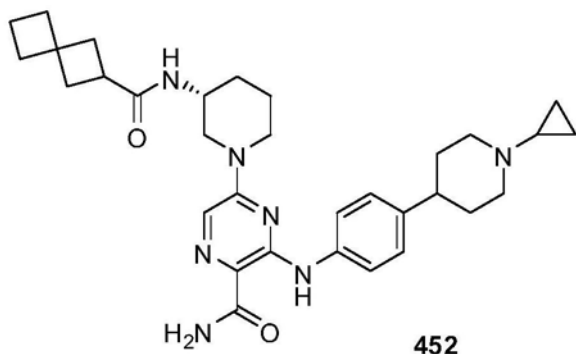
[1989]



[1990] 标题化合物, (R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺(451)通过在实施例165中示出的对于(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺(206)盐酸盐图示的相同的合成方案,使用4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯胺(322)盐酸盐来制备。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 436.2。UV: $\lambda=263\text{nm}$, 272nm, 304nm, 335nm, 372nm。质子NMR (CD_3OD) : δ 7.69 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.26 (1H, dd, $J=13.0; 3.5\text{Hz}$), 4.01 (1H, m), 3.75 (2H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 3.54 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.35 (2H, m), 2.89 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.20-1.70 (8H, m), 1.10 (2H, m), 0.98 (2H, m) ppm。

[1991] 实施例309: 3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((3R)-3-(螺[3.3]庚烷-2-甲酰氨基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺的合成

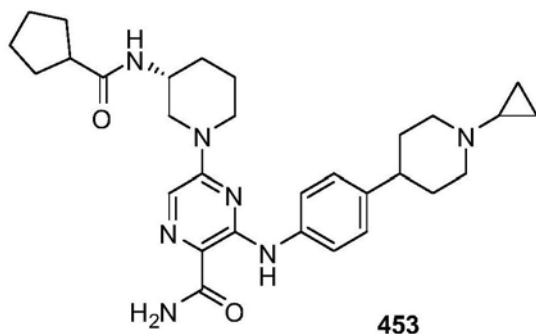
[1992]



[1993] 标题化合物, 3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-((3R)-3-(螺[3.3]庚烷-2-甲酰氨基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺(452)通过实施例295图示的相同的合成方案,使用(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺(451)和螺[3.3]庚烷-2-甲酸来制备。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 558.9。UV: $\lambda=267\text{nm}$, 277nm, 306nm, 336nm, 372nm。

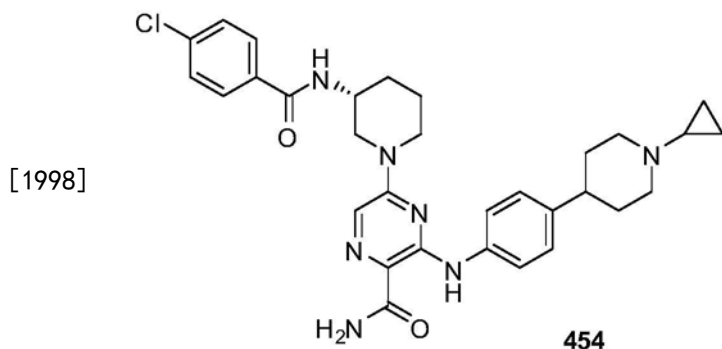
[1994] 实施例310: (R)-5-(3-(环戊烷甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺的合成

[1995]



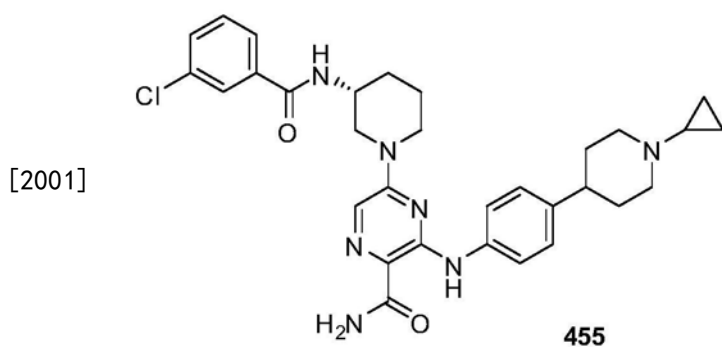
[1996] 标题化合物, (R)-5-(3-(环戊烷甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(453)通过实施例295图示的相同的合成方案,使用(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(451)和环戊烷甲酸来制备。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 532.8。UV: $\lambda=267\text{nm}, 277\text{nm}, 306\text{nm}, 336\text{nm}, 372\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD) : $\delta 7.61(1\text{H}, \text{s}), 7.58(2\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.5\text{Hz}), 7.20(2\text{H}, \text{d}, \text{J}=8.5\text{Hz}), 4.15(1\text{H}, \text{dd}, \text{J}=13.0; 3.0\text{Hz}), 3.98(1\text{H}, \text{m}), 3.89(1\text{H}, \text{m}), 3.76(2\text{H}, \text{d}, \text{J}=12.5\text{Hz}), 3.44-3.34(3\text{H}, \text{m}), 2.88-2.81(2\text{H}, \text{m}), 2.62(1\text{H}, \text{m}), 2.13(2\text{H}, \text{m}), 2.02-1.55(15\text{H}, \text{m}), 1.07-0.98(4\text{H}, \text{m})$ ppm。

[1997] 实施例311: (R)-5-(3-(4-氯苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[1999] 标题化合物, (R)-5-(3-(4-氯苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(454)通过实施例295图示的相同的合成方案,使用(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(451)和4-氯苯甲酸来制备。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 574.2 (氯代模式)。UV: $\lambda=265\text{nm}, 276\text{nm}, 305\text{nm}, 335\text{nm}, 372\text{nm}$ 。

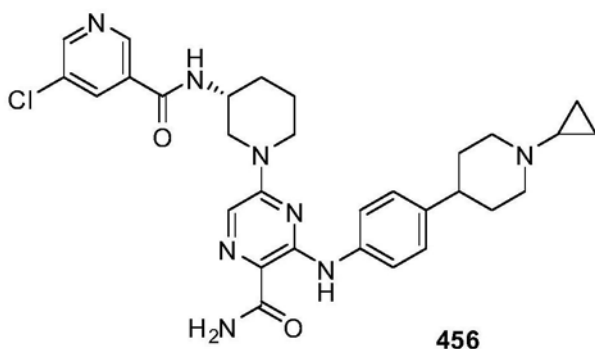
[2000] 实施例312: (R)-5-(3-(3-氯苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[2002] 标题化合物, (R)-5-(3-(3-氯苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(455)通过实施例295图示的相同的合成方案,使用(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(451)和3-氯苯甲酸来制备。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 574.2 (氯代模式)。UV: $\lambda=305\text{nm}, 336\text{nm}, 373\text{nm}$ 。

[2003] 实施例313: (R)-5-(3-(5-氯烟酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

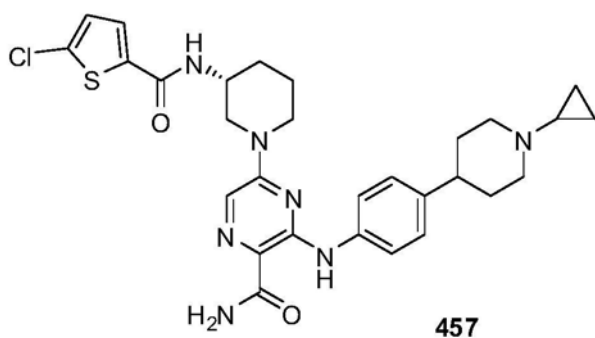
[2004]



[2005] 标题化合物, (R)-5-(3-(5-氯烟酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(455)通过实施例295图示的相同的合成方案,使用(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(451)和5-氯烟酸来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 575.2 (氯代模式)。UV: $\lambda = 269\text{nm}, 275\text{nm}, 305\text{nm}, 336\text{nm}, 373\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD): $\delta 8.45$ (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.75 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 8.21 (1H, t, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.67 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 4.33 (1H, dd, $J = 13.5; 3.5\text{Hz}$), 4.16 (1H, m), 4.05 (1H, m), 3.73 (2H, d, $J = 11.0\text{Hz}$), 3.52 (1H, dd, $J = 13.0; 8.0\text{Hz}$), $3.47-3.43$ (2H, m), 3.33 (1H, m), $2.87-2.81$ (2H, m), $2.17-1.70$ (8H, m), $1.04-0.98$ (4H, m) ppm。

[2006] 实施例314: (R)-5-(3-(5-氯噻吩-2-甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

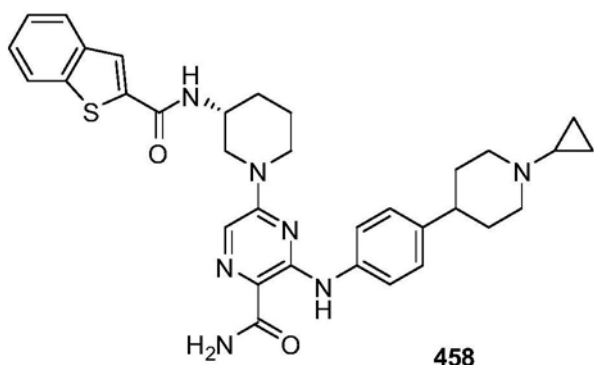
[2007]



[2008] 标题化合物, (R)-5-(3-(5-氯噻吩-2-甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(457)通过实施例295图示的相同的合成方案,使用(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(451)和5-氯噻吩甲酸来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 580.2 (氯代模式)。UV: $\lambda = 265\text{nm}, 276\text{nm}, 305\text{nm}, 335\text{nm}, 372\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD): $\delta 7.66$ (1H, s), 7.57 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J = 4.0\text{Hz}$), 4.52 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.06 (1H, m), 3.69 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.84 (2H, m), $2.14-1.70$ (8H, m), $1.02-0.98$ (4H, m) ppm。

[2009] 实施例315: (R)-5-(3-(苯并[b]噻吩-2-甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

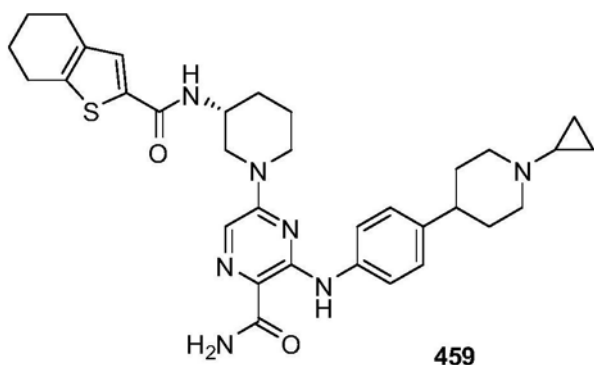
[2010]



[2011] 标题化合物, (R)-5-(3-(苯并[b]噻吩-2-甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺 (458) 通过实施例295图示的相同的合成方案, 使用 (R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺 (451) 和 2-苯并噻吩甲酸来制备。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 596.8。UV: $\lambda = 301\text{nm}, 336\text{nm}, 372\text{nm}$ 。

[2012] 实施例316: (R)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰氨基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺的合成

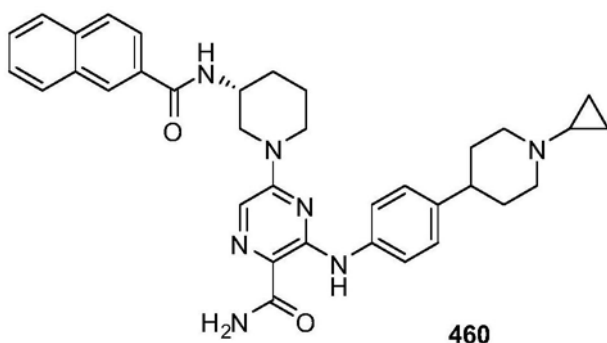
[2013]



[2014] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰氨基)哌啶-1-基)吡啶-2-甲酰胺 (459) 通过实施例295图示的相同的合成方案, 使用 (R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺 (451) 和 4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酸来制备。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 601.0。UV: $\lambda = 268\text{nm}, 272\text{nm}, 302\text{nm}, 336\text{nm}, 373\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD) : δ 7.65 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.31 (1H, s), 7.18 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 4.42 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.04 (1H, m), 3.71 (2H, d, $J = 11.5\text{Hz}$), 3.24 (4H, m), 2.86-2.78 (4H, m), 2.61 (2H, m), 2.10-1.67 (12H, m), 1.04-0.98 (4H, m) ppm。

[2015] 实施例317: (R)-5-(3-(2-萘甲酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡啶-2-甲酰胺的合成

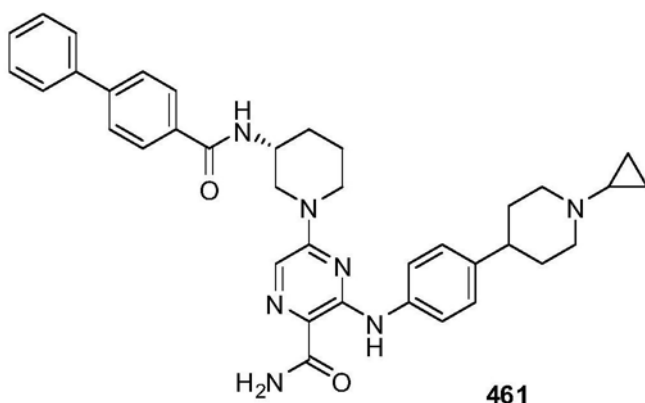
[2016]



[2017] 标题化合物, (R)-5-(3-(2-萘酰氨基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(460)通过实施例295图示的相同的合成方案,使用(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(451)和2-萘甲酸来制备。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 590.8。UV:λ=270nm,274nm,304nm,337nm,372nm。

[2018] 实施例318:(R)-5-(3-联苯基-4-基甲酰氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

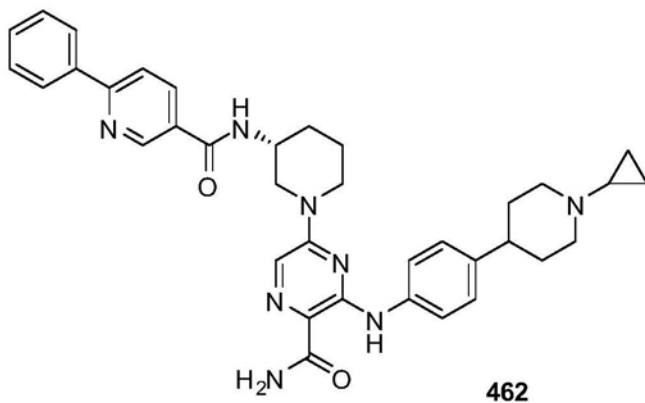
[2019]



[2020] 标题化合物, (R)-5-(3-联苯基-4-基甲酰氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(461)通过实施例295图示的相同的合成方案,使用(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(451)和联苯基-4-甲酸来制备。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 616.8。UV:λ=268nm,289nm,299nm,335nm,373nm。

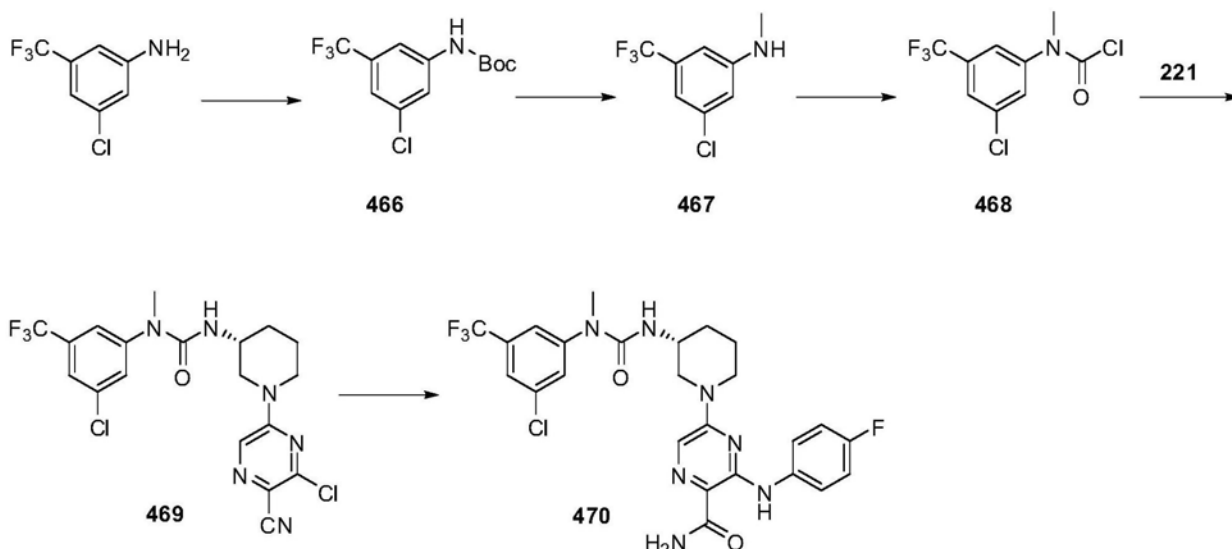
[2021] 实施例319:(R)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(6-苯基烟酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[2022]



[2023] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(6-苯基烟酰氨基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(462)通过实施例295图示的相同的合成方案,使用(R)-5-

[2031]



[2032] 将3-氯-5-三氟甲基苯胺(3.66g, 18.7mmol)溶解在70mL THF中并且在冰浴中搅拌。向其添加Boc₂O(4.48g, 20.6mmol)和DMAP(2.51g, 20.6mmol)。将混合物搅拌过夜,并且在真空中浓缩。将残余物带到200mL EtOAc中,用水洗涤x3,干燥,旋转蒸发并且经受使用在DCM中的1%MeOH的硅胶快速柱以得到作为白色固体的3-氯-5-(三氟甲基)苯基氨基甲酸叔丁酯(466, 3.37g, 61%)。将化合物溶解在100mL干燥的THF中并且用NaH(60%, 在矿物油中, 910mg, 22.8mmol)在室温下处理持续15分钟并且然后添加碘甲烷(1.42mL, 22.8mmol)。将混合物搅拌过夜,浓缩,带到200mL EtOAc中,用水x2洗涤,干燥,浓缩并且经受使用在DCM中的0%至5%EtOAc的硅胶快速柱以分离作为油的甲基化产物。将其用1:1TFA/DCM(10mL/10mL)在室温下处理持续3小时,在真空中浓缩,带到200mL EtOAc和50mL 1N NaOH中。将有机相分离,用水洗涤,干燥,经受用在DCM中的1%MeOH的硅胶快速柱以分离作为油的3-氯-N-甲基-5-(三氟甲基)苯胺(467, 1.76g, 53%)。

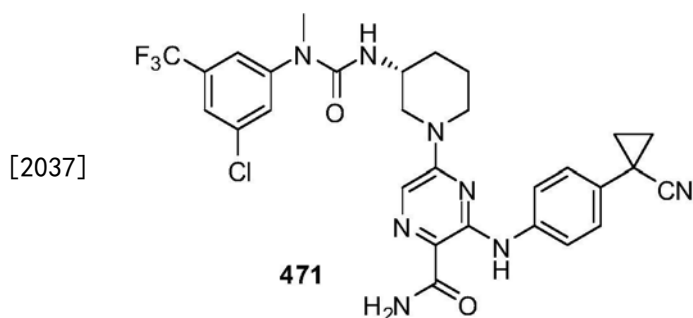
[2033] 将3-氯-N-甲基-5-(三氟甲基)苯胺(467, 1.24g, 5.9mmol)溶解在15mL干燥的甲苯中。向其添加Et₃N(1.1mL, 7.9mmol),并且然后将混合物在冰浴中搅拌。向混合物逐滴地添加三光气(2.46g, 8.3mmol)在7.5mL干燥的甲苯中的预制的溶液。然后,将混合物在冰浴中搅拌持续3小时。然后,将EtOAc(120mL)和水(50mL)倾倒在混合物中,并且将有机相分离。将有机相用饱和的NaHCO₃(含水的)溶液洗涤,干燥,在真空中浓缩以提供作为油的粗制的3-氯-5-(三氟甲基)苯基(甲基)氨基甲酰氯(468)。

[2034] 将(R)-1-(6-氯-5-氰基吡啶-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(87, 950mg, 2.8mmol)用2:1DCM/TFA(20mL/10mL)在室温下处理持续20分钟。将混合物在真空中浓缩至干为粗制的(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-氯吡啶-2-甲腈(221, TFA盐)。将其溶解在18mL DMF中。向溶液添加DIEA(3.9mL, 22.4mmol)并且然后制备粗制的468(估计5.9mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1.5小时,用120mL EtOAc稀释,用水和饱和的NaHCO₃(含水的)溶液洗涤,干燥,浓缩并且经受使用在DCM中的0%至3.5%MeOH的硅胶快速柱以便以定量的收率分离(R)-1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-(1-(6-氯-5-氰基吡啶-2-基)哌啶-3-基)-1-甲基脲(469)。

[2035] 标题化合物, (R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-

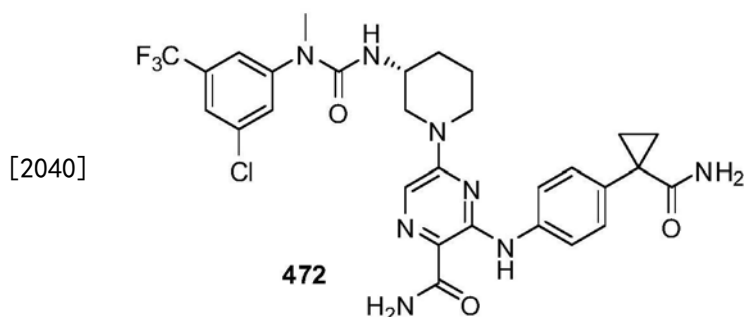
3-(4-氟苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(470)通过实施例179图示的相同的合成方案,使用(R)-1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1-甲基脲(469)和4-氟苯胺来制备。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 566.1 (氯代模式)。UV: λ =261nm, 275nm, 300nm, 332nm, 372nm。质子NMR (CD₃OD) : δ 7.61 (1H, s), 7.59-7.56 (2H, m), 7.49-7.47 (3H, m), 7.02-6.99 (2H, m), 4.09 (1H, dd, J=13.0;3.0Hz), 3.90 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.49-3.42 (2H, m), 3.24 (3H, s), 1.98 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.64 (1H, m) ppm。

[2036] 实施例323: (R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-氰基环丙基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[2038] 标题化合物, (R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-氨基甲酰基环丙基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(471)通过实施例322图示的相同的合成方案,使用1-(4-氨基苯基)环丙烷甲腈来制备。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 613.2 (氯代模式)。UV: λ =267nm, 282nm, 308nm, 337nm, 376nm。质子NMR (CD₃OD) : δ 7.65-7.63 (3H, m), 7.49-7.46 (3H, m), 7.27 (2H, d, J=9.0Hz), 4.12 (1H, dd, J=12, 5; 2.5Hz), 3.89 (2H, m), 3.54-3.45 (2H, m), 3.25 (3H, s), 1.99 (1H, m), 1.81-1.64 (5H, m), 1.39 (2H, m) ppm。在最后步骤中,化合物(R)-3-(4-(1-氨基甲酰基环丙基)苯基氨基)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(472)作为副产物被发现且作为HCl盐被分离。

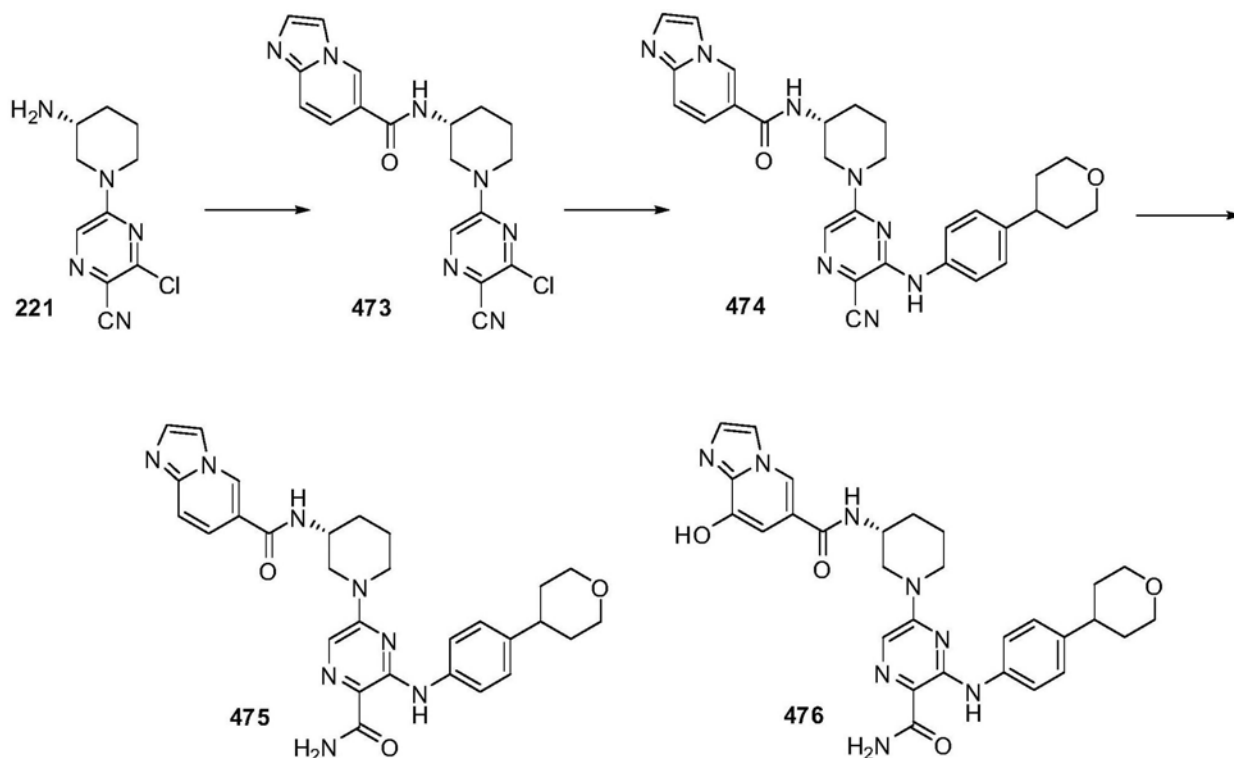
[2039] 实施例324: (R)-3-(4-(1-氨基甲酰基环丙基)苯基氨基)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[2041] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-氨基甲酰基环丙基)苯基氨基)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(472)作为在制备(R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(1-氰基环丙基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(471)期间的最后步骤中的副产物被发现且被分离。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 631.2 (氯代模式)。UV: λ =267nm, 280nm, 308nm, 337nm, 373nm。

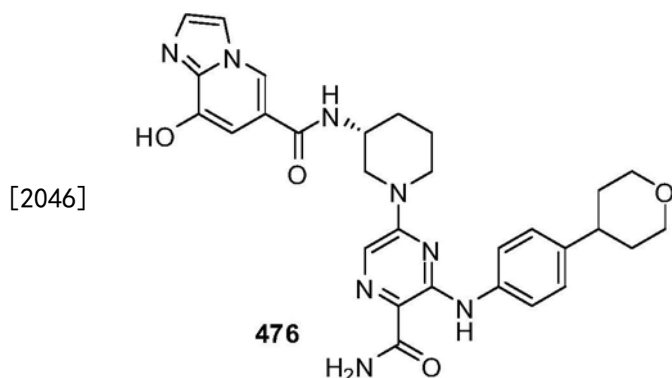
[2042] 实施例325: (R)-N-(1-(5-氨基甲酰基-6-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的合成

[2043]



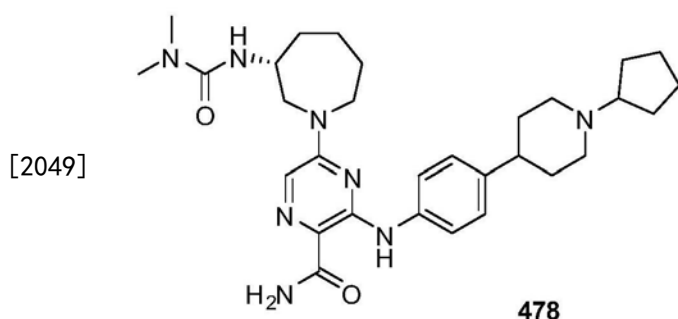
[2044] 将(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-氯吡嗪-2-甲腈(221, HCl盐, 350mg, 1.28mmol)溶解在10mL DMF中。向其添加咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(310mg, 1.92mmol)、DIEA(890 μ L, 5.12mmol)并且然后添加PyBOP(1.00g, 1.92mmol)。将混合物搅拌持续1小时,用100mL EtOAc稀释,用水x3洗涤,干燥,浓缩,并且经受使用在DCM中的0%至7%MeOH的快速柱以分离(R)-N-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(473)。使化合物473(75mg, 0.20mmol)与4-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)苯胺(106mg, 0.60mmol)、细粉碳酸铯(326mg, 1.00mmol)、乙酸钡(22mg, 0.10mmol)、BINAP(62mg, 0.10mmol)在15mL二氧六环中混合。使用氮气流,将混合物脱气持续3分钟,并且在氮气气氛中在115 $^{\circ}$ C下搅拌持续1小时。将混合物冷却至室温,用50mL EtOAc稀释,搅拌并且过滤。将滤液浓缩并且经受使用在DCM中的0%至11%MeOH的硅胶快速柱以分离(R)-N-(1-(5-氰基-6-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(474)。将其溶解在10mL MeOH和3mL DMSO中。向溶液添加一个NaOH固体珠(约100mg)和1mL 30% H₂O₂。将混合物在室温下搅拌持续1.5小时,用5mL MeCN猝灭,搅拌,浓缩,用0.3mL TFA酸化,并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物,(R)-N-(1-(5-氨基甲酰基-6-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(475)(24mg)并且还分离作为HCl盐的副产物,(R)-N-(1-(5-氨基甲酰基-6-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-5-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺(476)(15mg)。对于化合物475,LC-MS(ESI):m/z(M+1) 541.3。UV: λ =304nm, 336nm, 373nm。质子NMR(CD₃OD): δ 9.26(1H, s), 8.30(2H, m), 8.14(1H, d, J=2.0Hz), 7.99(1H, d, J=9.5Hz), 7.66(1H, s), 7.51(2H, d, J=9.0Hz), 7.11(2H, d, J=9.0Hz), 4.41(1H, m), 4.21(1H, m), 4.10(1H, m), 3.92(2H, m), 3.44(4H, m), 2.66(1H, m), 2.16(1H, m), 1.97(1H, m), 1.84(1H, m), 1.76(1H, m), 1.62(3H, m), 1.56(1H, m) ppm。

[2045] 实施例326: (R)-N-(1-(5-氨基甲酰基-6-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-5-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺的合成



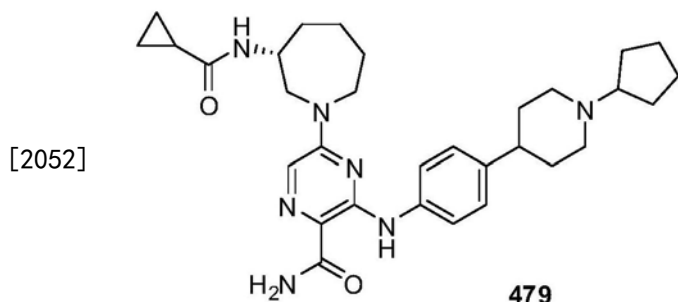
[2047] 标题化合物, (R)-N-(1-(5-氨基甲酰基-6-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-5-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺 (476) 作为在制备 (R)-N-(1-(5-氨基-6-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基氨基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺 (474) 期间在最后步骤中的副产物被发现且被分离。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 557.3。UV: $\lambda=309\text{nm}, 358\text{nm}, 373\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD) : $\delta 8.28$ (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.83 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$) , 7.60 (1H, s) , 7.55 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$) , 7.49 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.10 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 6.58 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$) , 4.21 (1H, m) , 4.17 (1H, m) , 3.95 (2H, m) , 3.83 (1H, m) , 3.67 (1H, m) , 3.61 (1H, m) , 3.49 (2H, m) , 2.66 (1H, m) , 2.14 (1H, m) , 1.96 (1H, m) , $1.83-1.60$ (6H, m) ppm。

[2048] 实施例327: (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)氮杂环庚-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[2050] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)氮杂环庚-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (478) 通过实施例286和实施例287图示的相同的合成方案, 使用 (R)-3-Boc-氨基氮杂环庚烷来制备。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 549.8。UV: $\lambda=267\text{nm}, 278\text{nm}, 306\text{nm}, 336\text{nm}, 373\text{nm}$ 。质子NMR (CD_3OD) : $\delta 7.70-7.63$ (3H, m) , 7.19 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 4.02 (2H, m) , 3.71 (2H, d, $J=12.5\text{Hz}$) , $3.57-3.53$ (2H, m) , $3.15-3.11$ (2H, m) , $2.88-2.78$ (9H, m) , 2.23 (2H, m) , 2.13 (2H, m) , $2.05-1.93$ (4H, m) , $1.89-1.59$ (9H, m) , 1.43 (1H, m) ppm。

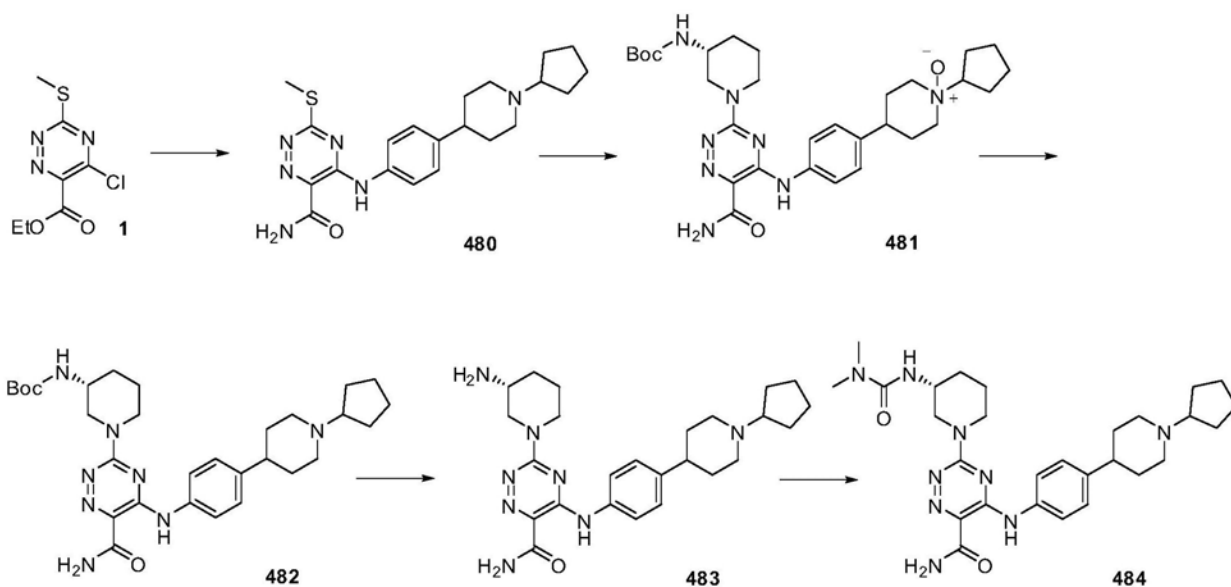
[2051] 实施例328: (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(环丙烷甲酰氨基)氮杂环庚-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[2053] 标题化合物, (R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(环丙烷甲酰氨基)氮杂环庚-1-基)吡嗪-2-甲酰胺 (479) 通过实施例286和实施例288图示的相同的合成方案, 使用 (R)-3-Boc-氨基氮杂环庚烷来制备。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 546.9。

[2054] 实施例329: (R)-5-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺的合成

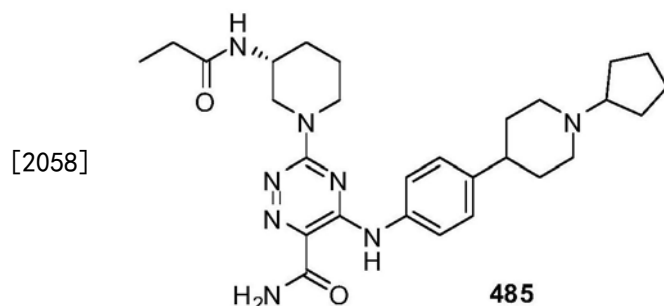
[2055]



[2056] 向在乙腈 (10mL) 中的5-氯-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪-6-甲酸乙酯 (1) (120mg, 0.50mmol) 添加4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯胺盐酸盐 (304) (140mg, 0.50mmol) 并且然后添加 DIEA (180 μ L, 1.0mmol)。将混合物在室温下搅拌持续30分钟。然后, 向混合物添加氨 (7.0N, 在甲醇中的溶液, 15mL)。混合物在10分钟内变浑浊并且然后变成悬浮液。将混合物搅拌持续2小时, 在真空中浓缩至体积的1/2, 并且将固体通过过滤分离。将固体用冷的乙腈 (10mL x2) 洗涤并且然后用己烷 (10mL x3) 洗涤。将固体在真空烘箱中干燥以便以高纯度提供5-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (480) (170mg, 0.41mmol, 82%收率)。将其溶解在10mL NMP中。向溶液添加干燥的mCPBA (77%强度, 320mg, 1.44mmol)。将混合物在室温下搅拌持续2小时。向混合物添加DIEA (720 μ L, 4.10mmol) 和 (R)-(3-Boc-氨基)哌啶 (3) (170mg, 0.82mmol)。将混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌持续2小时。将混合物冷却至室温, 用水30mL稀释, 用EtOAc 25mL x5萃取。将合并的有机萃取物相用盐水洗涤, 干燥, 浓缩并且经受使用在DCM中的0%至40%MeOH的硅胶快速柱以分离 (R)-4-(4-(3-(3-叔丁氧基羰基氨基)哌啶-1-基)-6-氨基甲酰基-1,2,4-三嗪-5-基氨基)苯基)-1-环戊基哌啶1-氧化物 (481)。将其溶解在10mL干燥的MeCN和3mL NMP中。向搅拌的溶液添加双频哪醇

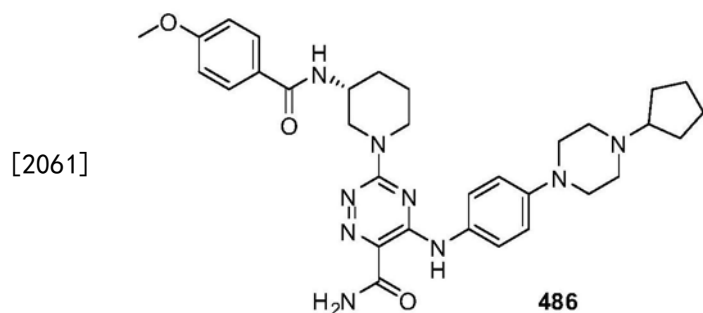
合二硼(bis(pinacolato)diborane) (100mg, 0.39mmol)。将混合物在室温下搅拌持续10分钟,用5mL MeOH猝灭,搅拌持续30分钟,浓缩并且经受使用在DCM中的0%至15%MeOH的硅胶快速柱以分离(R)-1-(6-氨基甲酰基-5-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(482) (160mg, 对于2步收率69%)。将其用20mL商购的在二氧六环中的4N HCl在室温下处理持续1.5小时以便以定量的收率给出(R)-3-(3-氨基哌啶-1-基)-5-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺盐酸盐(483)。将化合物483(88mg, 0.19mmol)溶解在5mL NMP中。向其添加DIEA(330 μ L, 1.9mmol)并且然后添加二甲基氨基甲酰氯(70 μ L, 0.76mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1.5小时,用0.5mL TFA猝灭,并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物,(R)-5-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(484) (49mg)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 536.3。UV: λ = 260nm。

[2057] 实施例330: (R)-5-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-丙酰氨基哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺的合成



[2059] 标题化合物,(R)-5-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-丙酰氨基哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(485)通过实施例329图示的相同的合成方案,使用(R)-3-(3-氨基哌啶-1-基)-5-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺盐酸盐(483)和丙酰氯来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 521.4。UV: λ = 260nm。质子NMR (CD₃OD): δ 7.70 (2H, d, J=8.5Hz), 7.37 (2H, d, J=8.5Hz), 4.28 (1H, dd, J=13.0; 3.5Hz), 3.99 (1H, m), 3.73 (2H, d, J=12.5Hz), 3.59-3.54 (2H, m), 3.47-3.44 (2H, m), 3.17-3.13 (2H, m), 2.95 (1H, m), 2.25-2.14 (6H, m), 2.06-1.95 (4H, m), 1.88 (2H, m), 1.80-1.68 (6H, m), 1.11 (3H, t, J=7.5Hz) ppm。

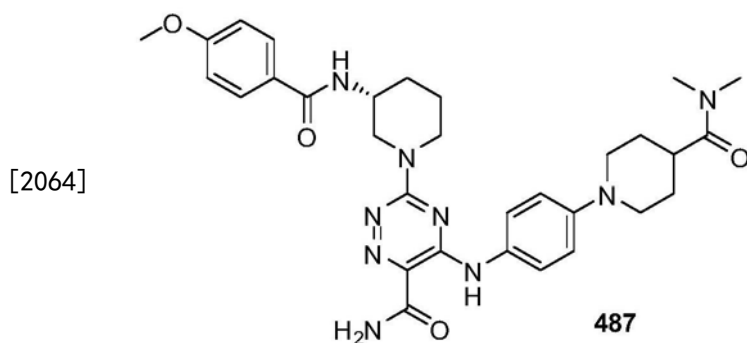
[2060] 实施例331: (R)-5-(4-(4-环戊基哌啶-1-基)苯基氨基)-3-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺的合成



[2062] 标题化合物,(R)-5-(4-(4-环戊基哌啶-1-基)苯基氨基)-3-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(486)通过实施例330图示的相同的合成方案,使

用4-甲氧基苯甲酰氯和4-(4-环戊基哌啶-1-基)苯胺来制备。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 600.2。UV: $\lambda=251\text{nm}$ 。

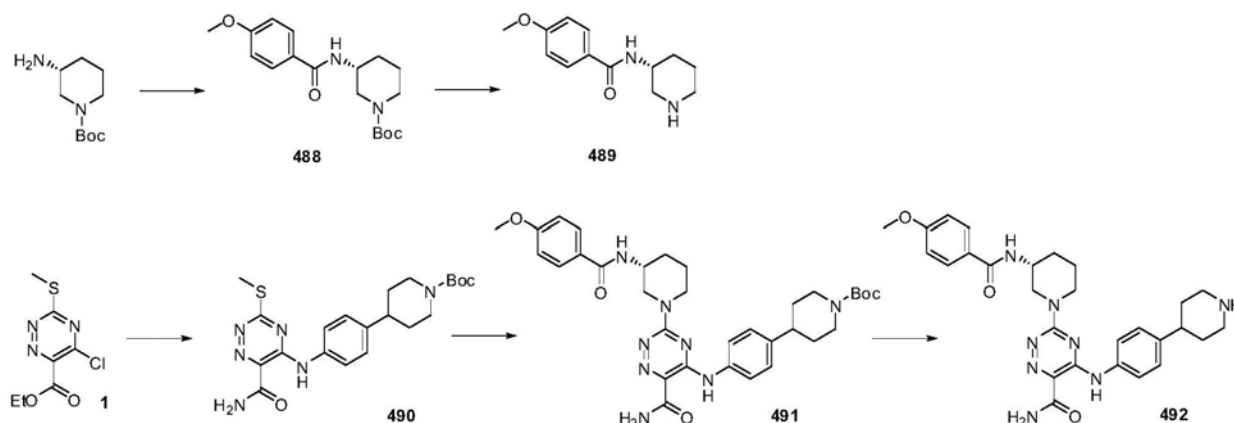
[2063] 实施例332: (R)-5-(4-(4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)苯基氨基)-3-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺的合成



[2065] 标题化合物, (R)-5-(4-(4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)苯基氨基)-3-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (487) 通过实施例330图示的相同的合成方案, 使用1-(4-氨基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺和4-甲氧基苯甲酰氯来制备。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 602.2。UV: $\lambda=259\text{nm}$ 。

[2066] 实施例333: (R)-5-(4-(4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基)苯基氨基)-3-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺的合成

[2067]

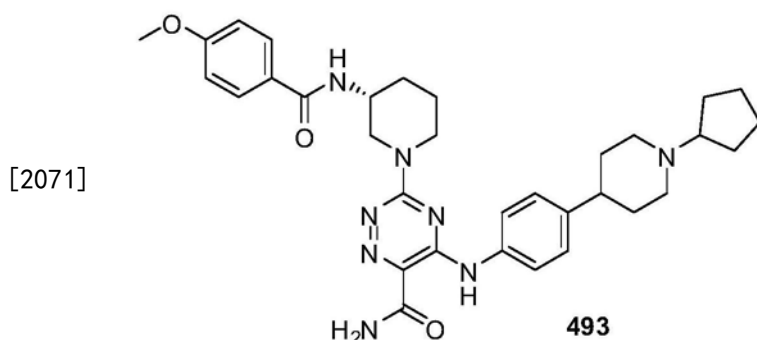


[2068] 使(R)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.70g, 8.5mmol)与在5mL DMF和25mL二氧六环中的对茴香酸(1.42g, 9.35mmol)混合。将混合物在室温下搅拌, 并且向混合物添加DIEA(2.07mL, 11.9mmol)并且然后添加PyBOP(4.86g, 9.35mmol)。将混合物在室温下搅拌持续3小时, 用150mL EtOAc稀释, 用水60mLx3洗涤, 干燥, 浓缩, 经受使用在DCM中的0%至20% EtOAc的硅胶快速柱以便以定量的收率分离(R)-3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(488)。将化合物488(1.86g, 5.56mmol)用30mL商购的在二氧六环中的4N HCl在室温下处理持续15分钟, 以便以定量的收率给出作为白色固体的(R)-4-甲氧基-N-(哌啶-3-基)苯甲酰胺盐酸盐(489)。

[2069] 向在乙腈(40mL)中的5-氯-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪-6-甲酸乙酯(1)(1.20g, 5.15mmol)添加4-(4-氨基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.14g, 7.73mmol)并且然后添加DIEA(1350 μL , 7.73mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1小时。然后, 向混合物添加氨(7.0N, 在甲

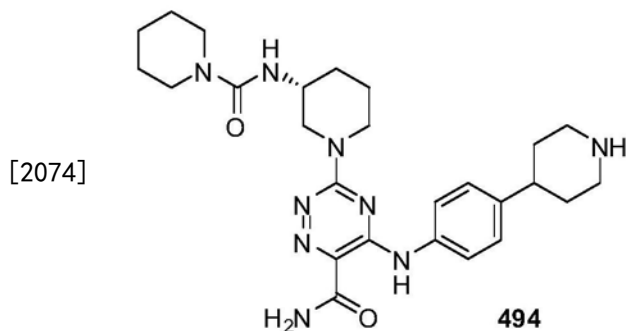
醇中的溶液, 30mL)。混合物在10分钟内变浑浊并且然后变成悬浮液。将混合物搅拌持续8小时, 并且将固体通过过滤分离。将固体用冷的乙腈(10mL x2)洗涤并且然后用己烷(10mL x3)洗涤。将固体在真空烘箱中干燥以便以高纯度提供4-(4-(6-氨基甲酰基-3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪-5-基氨基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(490)(1.82g, 79%收率)。将化合物490(600mg, 1.35mmol)溶解在20mL NMP中。向其添加干燥的mCPBA(77%强度, 840mg, 3.38mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1小时。向混合物添加DIEA(2.10mL, 12.1mmol)和(R)-4-甲氧基-N-(哌啶-3-基)苯甲酰胺盐酸盐(489)(550mg, 2.03mmol)。将混合物在70°C下搅拌持续30分钟。将混合物冷却至室温, 用200mL氯仿稀释, 用1N NaOH(含水的)x2和水洗涤, 干燥, 在真空中浓缩至干得到粗制的(R)-4-(4-(6-氨基甲酰基-3-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-5-基氨基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(491)(740mg, 87%)。将其用35mL商购的在二氧六环中的4N HCl在室温下处理持续45分钟。将混合物在真空中浓缩至干以提供粗制的(R)-3-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(492)。使用反相制备型HPLC, 将小量的粗制的492纯化以作为HCl盐分离。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 531.1。UV: $\lambda = 255\text{nm}$ 。

[2070] 实施例334: (R)-5-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺的合成



[2072] 标题化合物, (R)-5-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(493)通过实施例256图示的相同的合成方案, 使用(R)-3-(3-(4-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(492)来制备。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 599.2。UV: $\lambda = 257\text{nm}$ 。

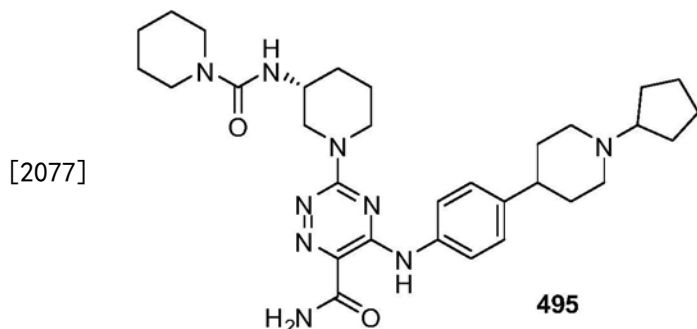
[2073] 实施例335: (R)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺的合成



[2075] 标题化合物, (R)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(494)通过实施例333图示的相同的合成方案, 使用哌啶-1-羧

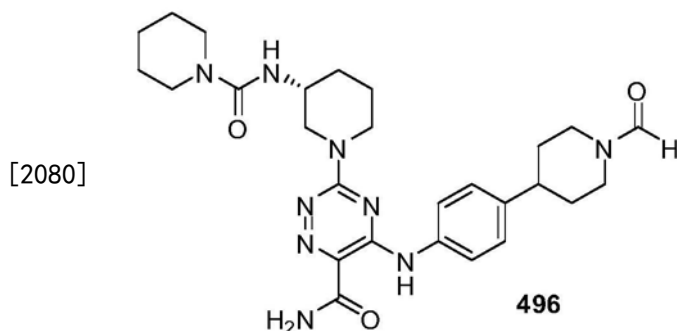
基氯替换对茴香酸/PyBOP来制备。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 508.2。UV:λ=261nm。

[2076] 实施例336: (R)-5-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺的合成



[2078] 标题化合物, (R)-5-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(495)通过实施例256图示的相同的合成方案,使用(R)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(494)来制备。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 576.3。UV:λ=265nm,323nm,337nm。

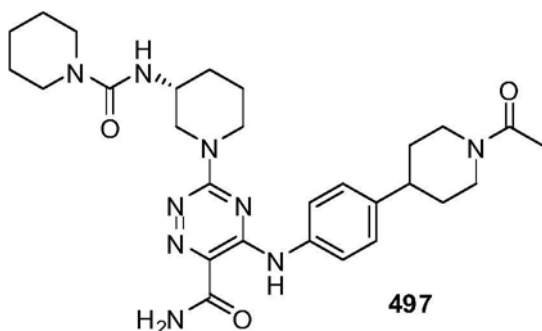
[2079] 实施例337: (R)-5-(4-(1-甲酰基哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



[2081] 将(R)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺盐酸盐(494) (60mg, 0.11mmol) 溶解在3mL DMF中。向其添加甲酸(25mg, 0.55mmol)、DIEA(200μL, 1.10mmol) 并且然后添加PyBOP(115mg, 0.22mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1小时,用0.3mL TFA猝灭,并且直接经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物(R)-5-(4-(1-甲酰基哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(496) (37mg)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 536.2。UV:λ=261nm, 329nm, 337nm。

[2082] 实施例338: (R)-5-(4-(1-乙酰基哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺

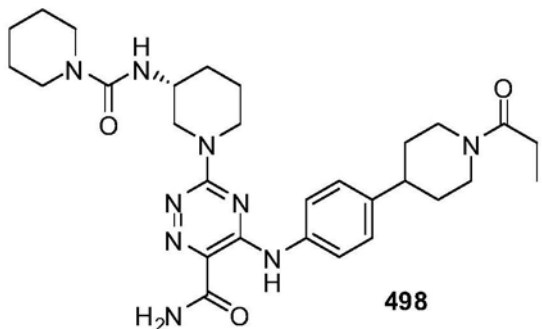
[2083]



[2084] 将(R)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺盐酸盐(494)(70mg,0.13mmol)溶解在4mL DMF中。向其添加DIEA(230 μ L,1.30mmol)并且然后添加乙酸酐(37 μ L,0.39mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1小时,用0.3mL TFA猝灭,并且直接经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物(R)-5-(4-(1-乙酰基哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(497)(47mg)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)550.3。UV: λ =261nm,329nm,337nm。

[2085] 实施例339:(R)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(1-丙酰基哌啶-4-基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺

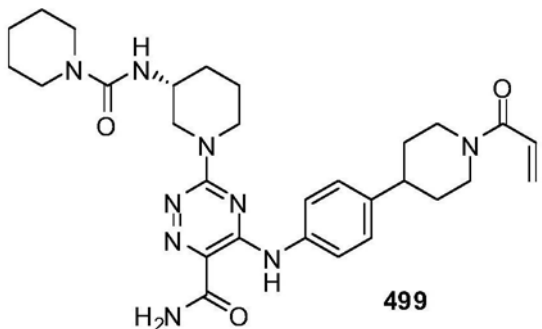
[2086]



[2087] 将(R)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺盐酸盐(494)(70mg,0.13mmol)溶解在4mL DMF中。向其添加DIEA(230 μ L,1.30mmol)并且然后添加丙酰氯(36 μ L,0.39mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1小时,用0.3mL TFA猝灭,并且直接经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物(R)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(1-丙酰基哌啶-4-基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(498)(45mg)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)564.3。UV: λ =263nm,329nm,338nm。

[2088] 实施例340:(R)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺

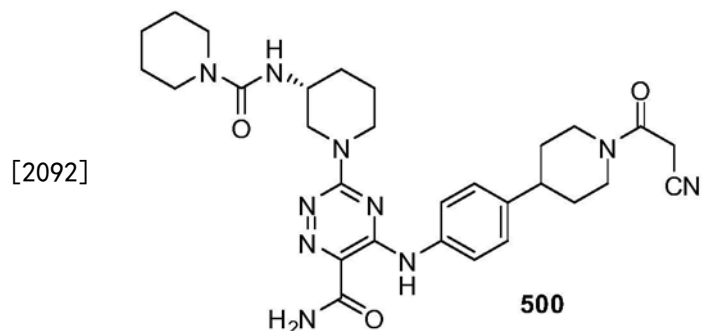
[2089]



[2090] 将(R)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,

4-三嗪-6-甲酰胺盐酸盐 (494) (60mg, 0.11mmol) 溶解在3mL DMF中。向其添加DIEA (190 μ L, 1.10mmol) 并且然后添加丙烯酰氯 (30mg, 0.33mmol)。将混合物在室温下搅拌持续20分钟, 用0.3mL TFA猝灭, 并且直接经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物 (R)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (499) (35mg)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 562.3。UV: λ =258nm, 329nm, 337nm。

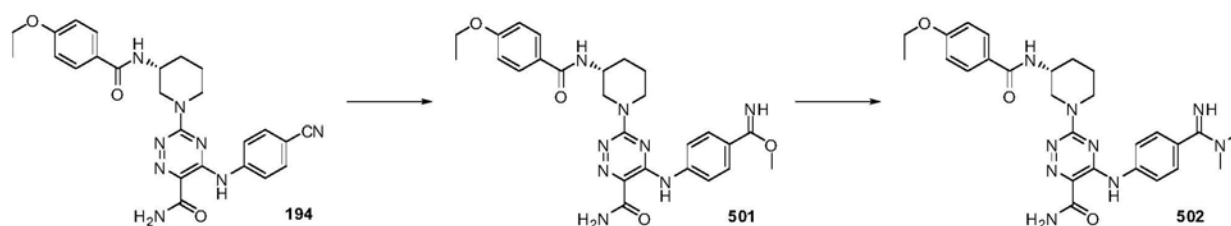
[2091] 实施例341: (R)-5-(4-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



[2093] 将 (R)-5-(4-(哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺盐酸盐 (494) (75mg, 0.14mmol) 溶解在4mL DMF中。向其添加2-氰基乙酸 (36mg, 0.42mmol)、DIEA (250 μ L, 1.40mmol) 并且然后添加PyBOP (150mg, 0.28mmol)。将混合物在室温下搅拌持续45分钟, 用0.3mL TFA猝灭, 并且直接经受反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物 (R)-5-(4-(1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基)苯基氨基)-3-(3-(哌啶-1-甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (500) (76mg)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 575.3。UV: λ =262nm, 329nm, 337nm。

[2094] 实施例342: (R)-5-(4-(N,N-二甲基甲脒基)苯基氨基)-3-(3-(4-乙氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺

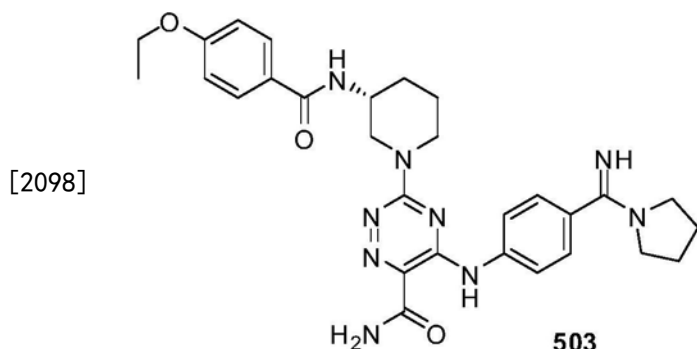
[2095]



[2096] 将 (R)-5-(4-氰基苯基氨基)-3-(3-(4-乙氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺 (194) (90mg, 0.18mmol) 溶解在25mL干燥的MeOH中。将其在冰浴中冷却, 并且然后使用长的针来自气阀瓶 (lecture bottle) 的HCl气体装载以使气体起泡进入到溶液的底部, 直到达到饱和。将获得的混合物在室温下搅拌过夜, 并且放回至冰浴用于重复HCl气体装载直到饱和。将获得的混合物搅拌另一夜, 并且在真空中浓缩至干以提供粗制的 (R)-4-(6-氨基甲酰基-3-(3-(4-乙氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-5-基氨基)苯甲亚胺酸甲酯 (501)。将化合物溶解在15mL干燥的MeOH中。向其添加二甲胺 (2M, 在THF中, 1.0mL)。将混合物送至60 $^{\circ}$ C浴并且搅拌持续1小时。将混合物冷却至室温, 在真空中浓缩, 用0.3mL TFA酸化, 并且直接经受使用5mM HCl (含水的) 和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物 (R)-5-(4-(N,N-二甲基甲脒基)苯基氨基)-3-(3-(4-

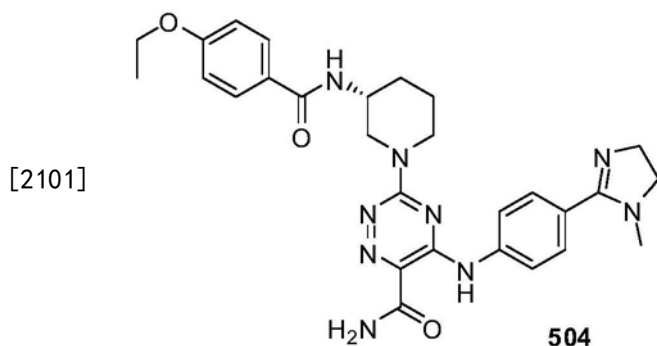
乙氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(502)(59mg)。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$)532.2。UV: $\lambda=267\text{nm}$ 。

[2097] 实施例343:(R)-3-(3-(4-乙氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(亚氨基(吡咯烷-1-基)甲基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



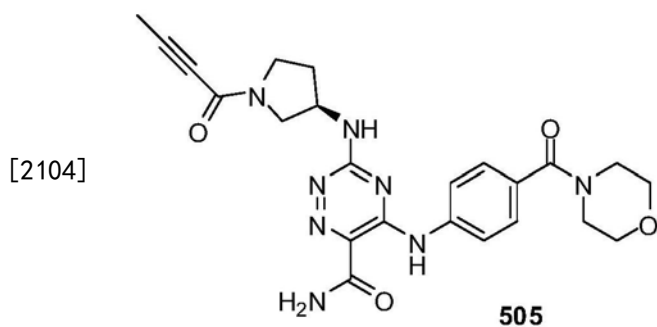
[2099] 标题化合物,(R)-3-(3-(4-乙氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(亚氨基(吡咯烷-1-基)甲基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(503)通过实施例342图示的相同的合成方案,使用吡咯烷来制备。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$)558.2。UV: $\lambda=268\text{nm}$ 。

[2100] 实施例344:(R)-3-(3-(4-乙氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(1-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺的合成



[2102] 标题化合物,(R)-3-(3-(4-乙氧基苯甲酰氨基)哌啶-1-基)-5-(4-(1-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(504)通过实施例342图示的相同的合成方案,使用N-甲基乙二胺来制备。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$)532.2。UV: $\lambda=267\text{nm}$ 。

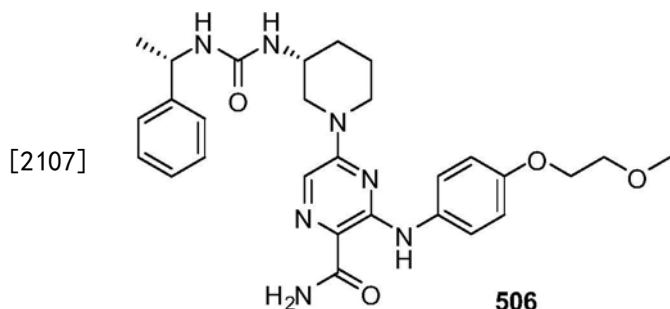
[2103] 实施例345:(R)-3-(1-丁-2-炔酰基吡咯烷-3-基氨基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺



[2105] 向(R)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-3-(吡咯烷-3-基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(83)(90mg,0.22mmol)在NMP(4mL)中的溶液添加2-丁炔酸(55mg,0.66mmol)、DIEA(380 μL ,2.2mmol)并且然后添加PyBOP(230mg,0.44mmol)。将混合物在室温下搅拌持续30分钟,

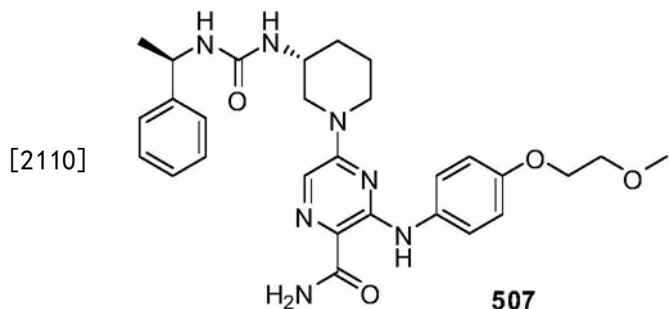
用TFA (0.6mL) 猝灭,用2mL水稀释,并且经受使用在水中的0.1%甲酸和纯的MeCN的反相制备型HPLC以分离作为甲酸盐的标题化合物(R)-3-(1-丁-2-炔酰基吡咯烷-3-基氨基)-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-1,2,4-三嗪-6-甲酰胺(505)。LC-MS (ESI):m/z (M+1) 479.1。UV: λ =280nm。质子NMR (CD₃OD): δ 7.87 (2H,m), 7.47 (2H,m), 4.56 (1H,m), 4.07 (1H,m), 3.88-3.77 (2H,m), 3.75-3.44 (9H,m), 2.37 (1H,m), 2.15 (1H,m), 2.05 (3H,s) ppm。

[2106] 实施例346:3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)-5-((R)-3-(3-((S)-1-苯基乙基)脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[2108] 向(R)-5-(3-(3,3-二甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(235) (14mg, 0.03mmol) 在密封的管中的1mL NMP中的溶液添加(S)-(-)-1-苯基乙胺(50 μ L)。将混合物在100 $^{\circ}$ C浴中搅拌过夜。将混合物用0.5mL TFA酸化,并且经受使用5mM HCl (含水的)和纯的MeCN的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的标题化合物3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)-5-((R)-3-(3-((S)-1-苯基乙基)脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(506) (9.5mg)。LC-MS (ESI):m/z (M+1) 534.2。UV: λ =268nm, 276nm, 304nm, 339nm, 375nm。

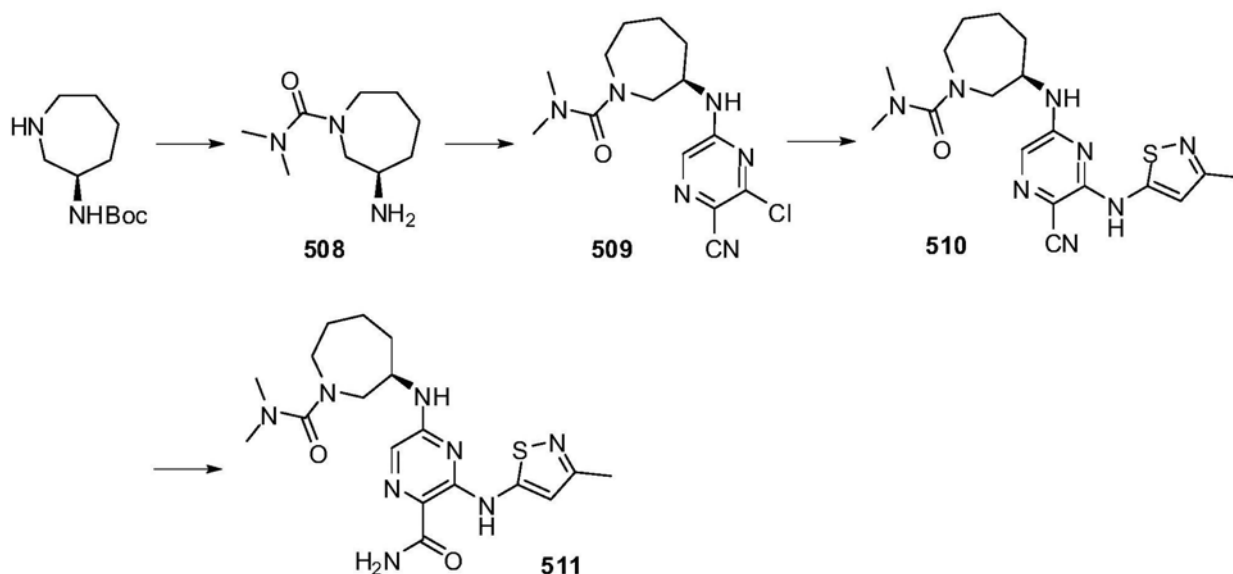
[2109] 实施例347:3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)-5-((R)-3-(3-((R)-1-苯基乙基)脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[2111] 标题化合物,3-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基氨基)-5-((R)-3-(3-((R)-1-苯基乙基)脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(507)通过实施例346图示的相同的合成方案,使用(R)-(+)-1-苯基乙胺来制备。LC-MS (ESI):m/z (M+1) 534.3。UV: λ =268nm, 276nm, 304nm, 338nm, 373nm。

[2112] 实施例348:(R)-3-(5-氨基甲酰基-6-(3-甲基异噻唑-5-基氨基)吡嗪-2-基氨基)-N,N-二甲基氮杂环庚烷-1-甲酰胺的合成

[2113]



[2114] 将(R)-氮杂环庚-3-基氨基甲酸叔丁酯(250mg, 1.17mmol)溶解在DMF(0.5mL)和DIEA(0.41mL, 2.3mmol)中。然后,添加二甲基氨基甲酰氯(0.16mL, 1.8mmol)并且将反应在室温下搅拌1小时。添加另外的等分部分的二甲基氨基甲酰氯(0.16mL, 1.8mmol)、DIEA(0.41mL, 2.3mmol)和DMF(0.5mL)并且将反应搅拌持续6小时。将溶液用水(1mL)稀释并且将溶剂在减压下除去。将残余物溶解在EtOAc和H₂O的混合物中并且水层用EtOAc(x2)萃取。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,干燥,并且浓缩。将粗制的材料(300mg)溶解在HCl/二氧六环(4M, 2mL)中并且在室温下搅拌持续1小时。将在反应期间形成的固体通过过滤除去,悬浮在EtOAc中,并且用1M NaOH(含水的)洗涤。然后,将水溶液用EtOAc(x3)萃取并且将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥,并且浓缩以给出(R)-3-氨基-N,N-二甲基氮杂环庚烷-1-甲酰胺(508)(~200mg,粗制的)。

[2115] 将(R)-3-氨基-N,N-二甲基氮杂环庚烷-1-甲酰胺(508)(~200mg,粗制的)溶解在THF(7mL)中,并且添加DIEA(0.30mL, 1.7mmol),随后是3,5-二氯吡嗪-2-甲腈(100mg, 0.57mmol)。将反应在室温下搅拌持续12小时。将溶剂在减压下除去,并且将残余物通过硅胶柱色谱法(MeOH,DCM)被纯化以给出(R)-3-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基氨基)-N,N-二甲基氮杂环庚烷-1-甲酰胺(509)(53mg,0.16mmol,经过3步的收率14%)。

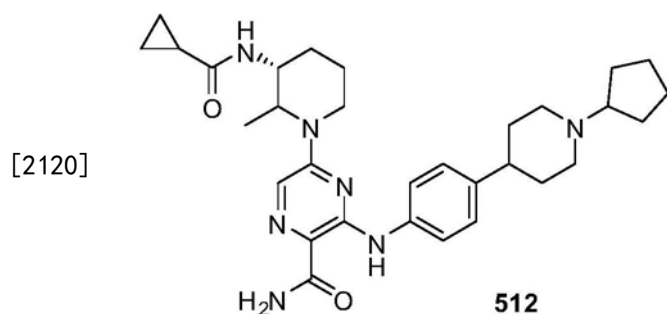
[2116] 使(R)-3-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基氨基)-N,N-二甲基氮杂环庚烷-1-甲酰胺(509)(53mg,0.16mmol)与3-甲基异噻唑-5-胺盐酸盐(45mg,0.39mmol)、Pd(OAc)₂(14mg, 0.062mmol)、BINAP(36mg,0.058mmol)、和Cs₂CO₃(196mg,0.601mmol)合并。将固体悬浮在二氧六环(10mL,用氮气喷射脱气持续10分钟)中并且将获得的悬浮液在115℃下搅拌持续4小时。将反应混合物冷却至室温,过滤,并且通过制备型TLC(EtOAc/DCM)纯化以给出(R)-3-(5-氰基-6-(3-甲基异噻唑-5-基氨基)吡嗪-2-基氨基)-N,N-二甲基氮杂环庚烷-1-甲酰胺(510)(20mg,0.050mmol,31%收率)。

[2117] 将(R)-3-(5-氰基-6-(3-甲基异噻唑-5-基氨基)吡嗪-2-基氨基)-N,N-二甲基氮杂环庚烷-1-甲酰胺(510)(20mg,0.050mmol)溶解在5mL TFA中,并且将溶液加热至80℃。逐滴地添加浓H₂SO₄(7滴),并且允许反应搅拌持续30分钟。逐滴地添加另外的H₂SO₄(15滴),并且允许反应搅拌持续30分钟。将反应冷却至室温,并且用2mL水和2mL甲醇稀释。然后,使混

合物直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC,并且冻干以给出(R)-3-(5-氨基甲酰基-6-(3-甲基异噻唑-5-基氨基)吡嗪-2-基氨基)-N,N-二甲基氮杂环庚烷-1-甲酰胺(511)(16mg,0.038mmol,76%收率)。

[2118] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 419.6。质子NMR(DMSO-d₆) : δ 12.27(1H,s),8.05(1H,s),7.81(1H,s),7.48-7.44(2H,m),6.85(1H,s),4.46(1H,m),3.35(4H,m),2.70(6H,s),2.30(3H,s),2.02(1H,m),1.79(2H,m),1.70(1H,m),1.57(2H,m) ppm。

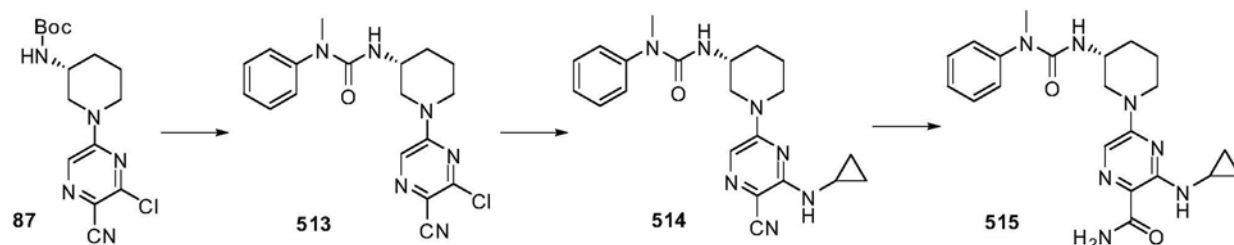
[2119] 实施例349:(R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(环丙烷甲酰氨基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[2121] 标题化合物,(R)-3-(4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯基氨基)-5-(3-(环丙烷甲酰氨基)-2-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(512)通过实施例234图示的相同的合成方案,使用(R)-2-甲基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(307)和环丙烷羰基氯来制备。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 546.8。UV: λ =268nm,277nm,306nm,335nm,372nm。

[2122] 实施例350:(R)-3-(环丙基氨基)-5-(3-(3-甲基-3-苯基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[2123]

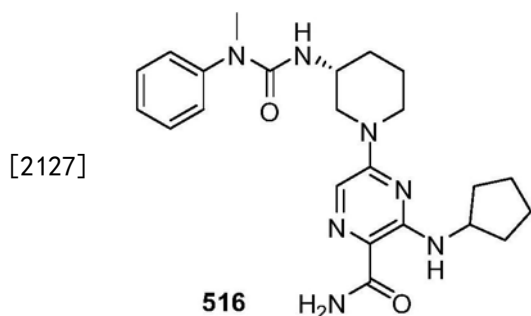


[2124] 将(R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(87,400mg,1.20mmol)用10mL在二氧六环中的4N HCl处理持续2小时。将混合物在真空中浓缩至干。将混合物溶解在3mL DMF/15mL二氧六环中。向其添加DIEA(2.09mL,12mmol)并且然后添加N-甲基-N-苯基氨基甲酰氯(610mg,3.6mmol)。将混合物搅拌持续3小时,用100mL EtOAc稀释,用水x3洗涤,干燥,浓缩并且经受用在DCM中的0%至4%MeOH的快速柱以便以定量的收率分离(R)-3-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1-甲基-1-苯基脲(513,530mg)。

[2125] 将(R)-3-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1-甲基-1-苯基脲(513,100mg)溶解在密封的管中的4mL DMSO中。向其添加环丙胺(210 μ L,3mmol)并且将混合物在70 $^{\circ}$ C浴中搅拌持续16小时。将混合物用60mL EtOAc稀释,用水x2洗涤,在真空中浓缩以提供粗制的(R)-3-(1-(5-氰基-6-(环丙基氨基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1-甲基-1-苯基脲(514)。将其溶解在4mL MeOH和2mL DMSO中。向其添加一个NaOH固体小球(约50-100mg)并且然后添加0.5mL30% H₂O₂。将混合物在室温下搅拌持续45分钟,用10mL MeCN稀释,搅拌持续5

分钟,在旋转蒸发仪上浓缩。将残余物用0.3mL TFA处理,并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-3-(环丙基氨基)-5-(3-(3-甲基-3-苯基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(515)(74mg,67%收率)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)410.3。UV: $\lambda=283\text{nm},317\text{nm},369\text{nm}$ 。

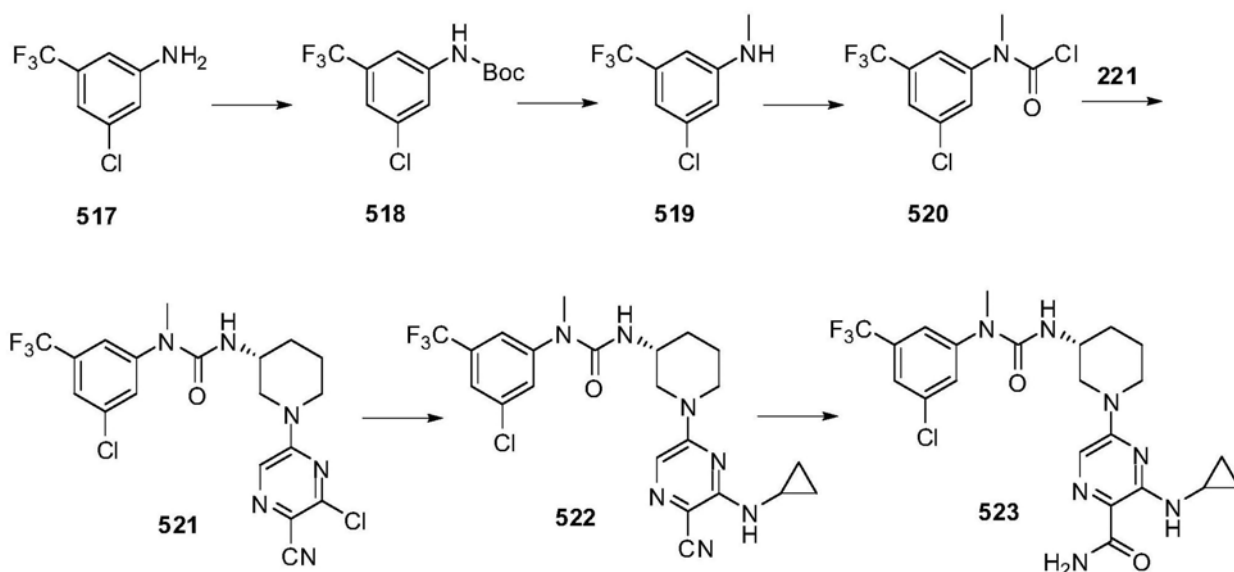
[2126] 实施例351:(R)-3-(环戊基氨基)-5-(3-(3-甲基-3-苯基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[2128] 标题化合物,(R)-3-(环戊基氨基)-5-(3-(3-甲基-3-苯基脲基)哌啶-1-基)吡嗪-2-甲酰胺(516)通过实施例350图示的相同的合成方案,使用环戊胺来制备。使用反相制备型HPLC,将标题化合物作为HCl盐分离。LC-MS(ESI): m/z (M+1)438.3。UV: $\lambda=283\text{nm},319\text{nm},372\text{nm}$ 。

[2129] 实施例352:(R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(环丙基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成

[2130]



[2131] 将3-氯-5-三氟甲基苯胺(517,3.66g,18.7mmol)溶解在70mL THF中并且在冰浴中搅拌。向其添加Boc₂O(4.48g,20.6mmol)和DMAP(2.51g,20.6mmol)。将混合物搅拌过夜,并且在真空中浓缩。将残余物带到200mL EtOAc中,用水x3洗涤,干燥,旋转蒸发并且经受使用在DCM中的1%MeOH的硅胶快速柱以得到作为白色固体的3-氯-5-(三氟甲基)苯基氨基甲酸叔丁酯(518)(3.37g,61%)。将其溶解在100mL干燥的THF中并且用NaH(60%,在矿物油中,910mg,22.8mmol)在室温下处理持续15分钟并且然后添加碘甲烷(1.42mL,22.8mmol)。将混合物搅拌过夜,浓缩,带到200mL EtOAc中,用水x2洗涤,干燥,浓缩并且经受使用在DCM中的

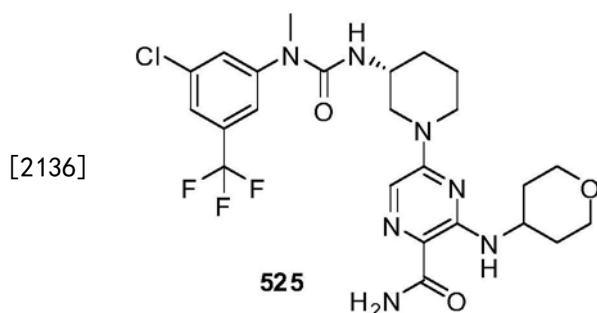
0%至5%EtOAc的硅胶快速柱以分离作为油的甲基化产物。将其用1:1TFA/DCM(10mL/10mL)在室温下处理持续3小时,在真空中浓缩,带到200mL EtOAc和50mL 1N NaOH中。将有机相分离,用水洗涤,干燥,经受用在DCM中的1%MeOH的硅胶快速柱以分离作为油的3-氯-N-甲基-5-(三氟甲基)苯胺(519,1.76g,53%)。

[2132] 将3-氯-N-甲基-5-(三氟甲基)苯胺(519,1.24g,5.9mmol)溶解在15mL干燥的甲苯中。向其添加Et₃N(1.1mL,7.9mmol),并且将混合物在冰浴中搅拌。向混合物逐滴地添加三光气(2.46g,8.3mmol)在7.5mL干燥的甲苯中的预制的溶液。然后,将混合物在冰浴中搅拌持续3小时。然后,将EtOAc(120mL)和水(50mL)倾倒在混合物中,并且将有机相分离。将有机相用饱和的NaHCO₃(含水的)溶液洗涤,干燥,在真空中浓缩以提供作为油的粗制的3-氯-5-(三氟甲基)苯基(甲基)氨基甲酰氯(520)。

[2133] 将(R)-1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(87,950mg,2.8mmol)用2:1DCM/TFA(20mL/10mL)在室温下处理持续20分钟。将混合物在真空中浓缩至干为粗制的(R)-5-(3-氨基哌啶-1-基)-3-氯吡嗪-2-甲腈(221,TFA盐)。将其溶解在18mL DMF中。向溶液添加DIEA(3.9mL,22.4mmol)并且然后添加制备的粗制的520(估计5.9mmol)。将混合物在室温下搅拌持续1.5小时,用120mL EtOAc稀释,用水和饱和的NaHCO₃(含水的)溶液洗涤,干燥,浓缩并且经受使用在DCM中的0%至3.5%MeOH的硅胶快速柱以便以定量的收率分离(R)-1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1-甲基脒(521)。

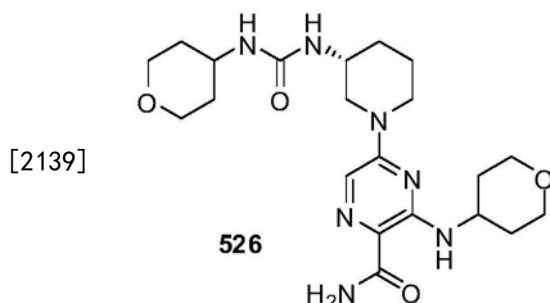
[2134] 将(R)-1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-(1-(6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1-甲基脒(521,50mg,0.10mmol)溶解在密封的管中的2mL NMP中。向其添加环丙胺(210 μL,3.0mmol),并且将混合物在70℃浴中搅拌过夜。将混合物用50mL EtOAc稀释,用饱和的NH₄Cl(含水的)溶液和水x2洗涤,在真空中浓缩以给出粗制的(R)-1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-(1-(5-氰基-6-(环丙基氨基)吡嗪-2-基)哌啶-3-基)-1-甲基脒(522)。将其溶解在10mL MeOH和2mL DMSO中。向溶液添加一个NaOH固体小球(约50-100mg)并且然后添加0.5mL 30%H₂O₂。将混合物在室温下搅拌持续1小时,用10mL MeCN稀释,搅拌持续5分钟,在旋转蒸发仪上浓缩。将残余物用0.3mL TFA处理,并且直接经受使用5mM HCl(含水的)和纯的MeCN作为流动相的反相制备型HPLC以分离作为HCl盐的(R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脒基)哌啶-1-基)-3-(环丙基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(523)(32mg,62%收率)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)512.2(氯代模式)。UV:λ=282nm,318nm,369nm。质子NMR(CD₃OD):δ7.53(1H,m),7.51(1H,宽峰s),7.48(1H,宽峰s),7.46(1H,s),3.98(1H,dd,J=13.5;3.5Hz),3.90(1H,m),3.81(1H,m),3.66(1H,m),3.52(1H,m),3.25(3H,s),2.71(1H,m),1.96(1H,m),1.78(2H,m),1.62(1H,m),0.76(2H,m),0.45(2H,m)ppm。

[2135] 实施例353:(R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脒基)哌啶-1-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[2137] 标题化合物, (R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(525)通过实施例352图示的相同的合成方案,使用四氢-2H-吡喃-4-胺来制备。使用反相制备型HPLC,将标题化合物作为HCl盐分离。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 556.2 (氯代模式)。UV: $\lambda=281\text{nm}, 317\text{nm}, 369\text{nm}$ 。

[2138] 实施例354: (R)-5-(3-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)脲基)哌啶-1-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺的合成



[2140] 标题化合物, (R)-5-(3-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)脲基)哌啶-1-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(526)作为在制备(R)-5-(3-(3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-甲基脲基)哌啶-1-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺(525)的最后步骤期间的主要副产物被发现且被分离。使用反相制备型HPLC,将标题化合物作为HCl盐被分离。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 448.3。UV: $\lambda=281\text{nm}, 317\text{nm}, 369\text{nm}$ 。

[2141] 实施例355a: Btk体外抑制活性(方法A)

[2142] 本文公开的化合物的Btk IC_{50} 在如下文描述的BCR诱导的钙通量的细胞激酶测定和细胞功能测定两者中被确定。

[2143] Btk激酶活性使用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)方法学来确定。使用96孔测定板,在50 μL 的反应体积中进行测量。激酶、抑制剂、ATP(在激酶的 K_m 下)、以及1 μM 肽底物(生物素-AVLESEEELYSSARQ-NH₂)在包含20mM Tris、50mM NaCl、MgCl₂(5-25mM,这取决于激酶)、MnCl₂(0-10mM)、1mM DTT、0.1mM EDTA、0.01%牛血清白蛋白、0.005%吐温-20、以及10%DMSO的反应缓冲剂中在pH 7.4下温育持续一小时。通过添加在25 μL 的1x Lance缓冲剂(Perkin-Elmer)中的1.2当量的EDTA(相对于二价阳离子),将反应猝灭。将在1x Lance缓冲剂中的链霉亲和素-APC(Perkin-Elmer)和Eu-标记的p-Tyr100抗体(Perkin-Elmer)添加在25 μL 体积中以分别给出100nM和2.5nM的最终浓度,并且允许混合物温育持续一小时。TR-FRET信号在具有330nm的激发波长(λ_{Ex})和615nm和665nm的检测波长(λ_{Em})的多模式盘式分析仪(multimode plate reader)上测量。活性通过在665nm处的荧光与在615nm处的荧光的比率来确定。对于每种化合物,在化合物的多个浓度下测量酶活性。在抑制剂不存在下,阴

性对照反应被进行,重复六次,并且两个无酶的对照被用于确定基线荧光水平。抑制常数 K_i (表观)使用程序Batch K_i (Kuzmic等人(2000), Anal. Biochem. 286:45-50) 获得。 IC_{50} 根据以下等式获得:

$$[2144] \quad IC_{50} = \{K_i (\text{表观}) / (1 + [ATP] / K_m^{ATP})\} + [E]_{\text{总}} / 2;$$

[2145] 对于所有激酶, $[ATP] = K_m^{ATP}$, $[Btk]_{\text{总}} = 0.5 \text{ nM}$ 并且 $[Lck]_{\text{总}} = 6 \text{ nM}$ 。

[2146] 实施例355b: Btk体外抑制活性(方法B)

[2147] 激酶活性使用电泳迁移率变动测定(electrophoretic mobility shift assay)在体外测量。将激酶反应物以25 μL 的总体积装配在384孔板中。反应物包括:在包含100mM HEPES (pH7.5)、5mM MgCl_2 、1mM DTT、0.1%牛血清白蛋白、0.01% Triton X-100、以及1% DMSO的反应缓冲剂中的BTK酶(1nM,从杆状病毒Sf21昆虫细胞系统中纯化的N-末端His6-标记的、重组的、全长的、人类BTK)、抑制剂、ATP(16 μM , 激酶的表现 K_m)、荧光标记的肽底物(1 μM , FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH₂)。反应温育持续一小时并且通过添加45 μL 的终止缓冲剂(100mM HEPES (pH7.5)、0.01% Triton X-100、30mM EDTA) 猝灭。使用12通道 LabChip[®]

3000微流体检测仪器(Caliper Life Sciences)分析被终止的反应。肽的酶促磷酸化导致净电荷的变化,使得能够从底物肽电泳分离产物。因为底物肽和产物肽被分离,所以两个荧光峰被观察到。底物峰和产物峰的相对荧光强度的变化是反映酶活性的测量的参数。在抑制剂的存在下,产物和底物之间的比率被改变:产物的信号降低,而底物的信号增强。

[2148] 每个样品的活性被确定为产物与总数的比率(PSR): $P / (S + P)$, 其中P是产物肽的峰高度并且S是底物肽的峰高度。对于每种化合物,在多个浓度(通过3x稀释间隔隔开的化合物的12个浓度)下测量酶活性。阴性对照样品(0%-抑制,在不存在抑制剂的情况下)和阳性对照样品(100%-抑制,在20mM EDTA的存在下)被装配重复四次并且被用于计算在每个浓度下的每种抑制剂的%抑制值。抑制百分数($P_{\text{抑制}}$)使用以下等式确定:

[2149] $P_{\text{抑制}} = (PSR_{0\%} - PSR_{\text{抑制}}) / (PSR_{0\%} - PSR_{100\%}) * 100$, 其中 $PSR_{\text{抑制}}$ 是在抑制剂的存在下产物与总数的比率, $PSR_{0\%}$ 是在不存在抑制剂的情况下平均的产物与总数的比率并且 $PSR_{100\%}$ 是在100%抑制对照样品中的平均的产物与总数的比率。

[2150] 抑制剂的 IC_{50} 值通过使用XLfit 4软件对抑制曲线($P_{\text{抑制}}$ 相对于抑制剂浓度)进行4参数S形(sigmoidal)剂量应答模型拟合来确定。

[2151] 实施例355c: Btk体外抑制活性(方法C)

[2152] 人类Btk激酶(Genbank登录号NP_000052)作为包含N末端6X-His标签的全长构建体从昆虫细胞中被纯化。Btk激酶活性使用放射性测量过滤器结合测定(radiometric filter binding assay)来确定。测量在低 μL 反应体积384孔测定板中进行。将BTK酶(反应中最终8nM)、抑制剂(在要求的剂量下)、以及0.2mg/mL肽底物(Poly-Glu-Tyr, 4:1比率)在包含20mM Hepes (pH 7.5)、10mM MgCl_2 、1mM EGTA、0.02% Brij35、0.02mg/ml BSA、0.1mM Na_3VO_4 、2mM DTT、1% DMSO的反应缓冲剂中温育持续15分钟,随后添加1 μM ATP以开始测定。激酶反应在室温下进行持续120分钟。通过将反应样品滴到P81阳离子交换纸(Whatman)上出现斑点使反应停止。通过在0.75%磷酸中彻底洗涤过滤器将未结合的磷酸盐除去。在减去来源于包含无活性的酶(通过添加饱和的EDTA)的对照反应的背景之后,测试的化合物的每个剂量的激酶活性数据被表示为相比于媒介物(二甲基亚砜)反应,测试样品中剩下的激酶活性的百分数。使用Prism(GraphPad Software)获得 IC_{50} 值和曲线拟合。

[2153] 使用在实施例355a、实施例355b、和实施例355c中概述的方法中的一种确定Btk抑制的程度。

[2154] 表1:本发明的示例性化合物的BTK IC₅₀值

[2155]

实施例 #	BTK IC ₅₀
1	D
2	A
3	B
4	A
5	A
6	A
7	B
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	B
14	A
15	B
16	A
17	A
18	B
19	A
20	B
21	B
22	A
23	B
24	B
25	B
26	B
27	B
28	B
29	B
30	B
31	B
32	B
33	B
34	B
35	B
36	B
37	B
38	B
39	B

实施例 #	BTK IC ₅₀
40	B
41	A
42	C
43	C
44	B
45	C
46	B
47	A
48	C
49	C
50	C
51	C
52	C
53	D
54	D
55	A
56	C
57	C
58	B
59	B
60	C
61	D
62	B
63	A
64	A
65	A
66	A
67	A
68	C
69	B
70	A
71	B
72	A
73	A
74	A
75	A
76	C
77	B
78	A

实施例 #	BTK IC ₅₀
79	B
80	B
81	B
82	B
83	C
84	B
85	B
86	A
87	B
88	A
89	A
90	B
91	B
92	A
93	A
94	A
95	B
96	B
97	B
98	B
99	A
100	A
101	A
102	A
103	A
104	B
105	A
106	A
107	A
108	C
109	C
110	B
111	B
112	B
113	B
114	C
115	A
116	B
117	A

实施例 #	BTK IC ₅₀
118	B
119	B
120	B
121	B
122	A
123	A
124	A
125	A
126	A
127	B
128	A
129	A
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	A
136	B
137	B
138	A
139	A
140	A
141	A
142	B
143	B
144	A
145	A
146	B
147	A
148	A
149	B
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	A
156	A

[2156]

实施例 #	BTK IC ₅₀
157	A
158	A
159	C
160	B
161	A
162	A
163	A
164	A
165	A
166	A
167	A
168	A
169	A
170	A
171	A
172	A
173	B
174	B
175	A
176	A
177	A
178	A
179	B
180	C
181	B
182	C
183	C
184	D
185	C
186	B
187	B
188	A
189	B
190	B
191	B
192	B
193	B
194	A
195	A

实施例 #	BTK IC ₅₀
196	B
197	A
198	B
199	A
200	A
201	B
202	A
203	A
204	B
205	B
206	A
207	B
208	A
209	B
210	A
211	B
212	C
213	B
214	A
215	A
216	B
217	B
218	A
219	B
220	B
221	A
222	A
223	A
224	A
225	A
226	B
227	B
228	B
229	B
230	B
231	C
232	A
233	C
234	A

实施例 #	BTK IC ₅₀
235	C
236	A
237	A
238	A
239	A
240	A
241	A
242	A
243	A
244	A
245	A
246	A
247	A
248	A
249	A
250	A
251	A
252	A
253	A
254	A
255	A
256	A
257	A
258	A
259	A
260	A
261	B
262	B
263	A
264	A
265	A
266	A
267	A
268	A
269	A
270	A
271	A
272	A
273	A

实施例 #	BTK IC ₅₀
274	A
275	A
276	A
277	A
278	A
279	A
280	A
281	A
282	A
283	A
284	A
285	A
286	B
287	B
288	B
289	B
290	B
291	C
292	B
293	B
294	C
295	A
296	A
297	A
298	A
299	A
300	B
301	B
302	B
303	A
304	A
305	A
306	A
307	A
308	C
309	C
310	B
311	A
312	A

[2157]

实施例 #	BTK IC ₅₀
313	A
314	B
315	B
316	A
317	B
318	B
319	A
320	A
321	C
322	C
323	C
324	B
325	A
326	A
327	A
328	A
329	A
330	A
331	A
332	A
333	A
334	A
335	A
336	A
337	A
338	A
339	A
340	A
341	A
342	B
343	A
344	B
345	A
346	B
347	B
348	B
349	A
350	D
351	D

实施例 #	BTK IC ₅₀
352	D
353	D
354	D

[2158] IC₅₀: A ≤ 10nM; 10nM < B ≤ 100nM; 100nM < C ≤ 1μM; 1μM < D ≤ 10μM; E > 10μM

[2159] 实施例356:一组激酶的抑制

[2160] 使用体外热点激酶测定法 (in vitro HotSpot kinase assay) (纯化的酶, ³³P-ATP, 合适的底物和1uM ATP) 确定一组酶的抑制程度。

[2161] 表2:本发明的示例性化合物的IC₅₀值

[2162]

化合物 ID	Btk (IC ₅₀)	Btk C481S (IC ₅₀)	EGFR (IC ₅₀)	LCK (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)
47	A	N/A	E	A	N/A
48	C	N/A	E	E	N/A
55	B	N/A	E	A	N/A
70	A	C	B	C	A
74	A	N/A	C	C	B
75	A	N/A	D	C	D
78	A	N/A	D	C	N/A
79	B	N/A	N/A	C	N/A
80	B	N/A	N/A	C	N/A
81	B	N/A	C	N/A	D
82	B	N/A	N/A	C	D
83	C	N/A	N/A	D	C
84	B	N/A	E	D	N/A
85	B	N/A	D	C	N/A
86	A	N/A	E	C	N/A
87	B	N/A	E	C	N/A
88	A	N/A	N/A	C	N/A
89	A	N/A	N/A	C	N/A
90	B	N/A	N/A	C	N/A
91	B	N/A	N/A	C	N/A
92	A	N/A	N/A	C	C
93	A	N/A	N/A	C	C
94	A	N/A	N/A	C	C
95	B	N/A	N/A	C	C
97	B	N/A	N/A	C	C
98	B	N/A	N/A	C	C
99	A	N/A	D	D	C
100	A	N/A	N/A	C	C

[2163]

化合物 ID	Btk (IC ₅₀)	Btk C481S (IC ₅₀)	EGFR (IC ₅₀)	LCK (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)
101	A	N/A	N/A	D	N/A
102	A	N/A	N/A	C	C
103	B	N/A	N/A	D	C
104	B	N/A	E	C	N/A
105	A	N/A	D	B	C
106	A	N/A	C	B	C
107	A	N/A	D	B	D
108	C	N/A	N/A	D	E
109	C	N/A	N/A	D	E
110	B	N/A	E	E	E
111	B	N/A	N/A	E	E
112	B	N/A	E	E	E
113	B	N/A	N/A	E	E
114	C	N/A	N/A	E	E
115	A	N/A	N/A	N/A	C
117	A	N/A	N/A	E	C
118	B	N/A	N/A	D	C
119	B	N/A	N/A	C	C
120	B	N/A	E	E	E
121	B	N/A	E	E	E
122	A	N/A	N/A	E	C
123	A	N/A	N/A	D	C
124	B	N/A	E	E	E
125	A	N/A	N/A	D	D
126	B	N/A	N/A	D	C
127	B	N/A	N/A	E	C
128	A	N/A	N/A	D	C
129	A	N/A	E	C	C
130	A	N/A	D	C	C
131	A	A	C	B	B
132	A	N/A	C	B	B
133	A	B	E	C	C
134	A	N/A	N/A	B	B
135	A	A	N/A	B	B
136	B	N/A	N/A	D	E
137	B	N/A	N/A	D	E
138	A	N/A	N/A	D	C

[2164]

化合物 ID	Btk (IC ₅₀)	Btk C481S (IC ₅₀)	EGFR (IC ₅₀)	LCK (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)
139	A	B	E	E	C
140	A	N/A	N/A	C	E
141	A	B	N/A	E	E
142	B	N/A	E	N/A	D
143	B	N/A	N/A	E	E
144	A	A	N/A	C	B
145	A	N/A	N/A	D	C
146	B	N/A	N/A	C	N/A
147	A	N/A	N/A	C	N/A
148	A	N/A	D	C	C
149	B	N/A	C	N/A	D
150	A	N/A	D	C	C
151	A	B	D	C	C
152	A	B	D	C	C
153	A	B	D	C	C
154	A	B	D	C	C
155	A	B	D	B	B
156	A	N/A	D	C	D
157	A	N/A	D	C	C
159	C	N/A	E	E	E
161	A	N/A	N/A	E	C
162	B	N/A	N/A	C	D
163	A	N/A	N/A	B	C
164	A	N/A	N/A	E	D
165	A	N/A	C	B	C
166	A	N/A	D	C	C
167	A	N/A	D	C	C
168	A	N/A	C	B	C
170	A	B	D	D	C
171	A	B	D	C	C
172	A	B	D	C	C
173	B	B	N/A	N/A	B
174	B	B	D	C	C
175	A	B	D	C	B
176	A	B	D	C	C
177	A	B	C	C	C
178	A	B	D	C	C

[2165]

化合物 ID	Btk (IC ₅₀)	Btk C481S (IC ₅₀)	EGFR (IC ₅₀)	LCK (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)
179	B	C	N/A	N/A	D
182	C	D	N/A	N/A	E
183	C	D	N/A	N/A	E
184	C	D	E	E	E
185	C	C	E	D	D
186	B	C	N/A	E	D
187	B	B	N/A	C	C
188	A	B	N/A	D	C
189	B	B	D	D	C
190	B	C	N/A	D	D
191	B	B	N/A	C	C
192	B	C	N/A	D	D
193	B	B	D	C	C
194	A	B	D	D	C
195	A	B	D	D	C
196	B	C	N/A	N/A	C
197	A	B	N/A	N/A	C
198	B	B	N/A	N/A	C
199	A	B	N/A	C	C
200	A	B	N/A	C	C
201	B	B	E	C	D
202	A	B	D	C	C
203	A	B	N/A	N/A	C
204	B	B	D	C	D
205	B	N/A	N/A	C	C
206	A	B	C	C	C
207	B	B	D	C	C
208	A	B	D	C	C
210	A	B	D	C	B
211	B	C	E	E	C
212	C	C	N/A	N/A	D
213	B	B	N/A	N/A	B
214	A	B	N/A	N/A	C
215	A	B	N/A	N/A	C
216	B	B	E	D	D
217	B	B	E	C	D
218	A	B	D	B	C

[2166]

化合物 ID	Btk (IC ₅₀)	Btk C481S (IC ₅₀)	EGFR (IC ₅₀)	LCK (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)
219	B	B	D	C	C
220	B	B	D	C	C
221	A	A	D	B	C
222	A	A	N/A	N/A	B
223	A	B	N/A	N/A	C
224	A	A	N/A	N/A	C
225	B	N/A	N/A	C	C
226	B	N/A	N/A	C	C
227	B	N/A	N/A	C	C
228	B	N/A	N/A	E	C
229	B	N/A	N/A	D	C
230	B	B	N/A	N/A	B
231	C	C	N/A	N/A	C
232	A	A	C	B	B
233	C	C	E	C	C
234	A	A	N/A	N/A	B
235	C	C	N/A	N/A	C
236	A	B	C	B	B
237	A	A	N/A	N/A	C
238	A	A	N/A	B	B
239	A	B	N/A	C	C
240	A	A	C	C	C
241	A	A	D	C	C
242	A	A	N/A	C	C
243	A	B	N/A	C	C
244	A	A	N/A	C	C
245	A	A	C	B	B
246	A	A	C	B	B
247	A	A	C	B	B
248	A	A	N/A	N/A	C
249	A	A	N/A	N/A	C
250	A	A	N/A	A	B
251	A	A	N/A	A	B
252	A	A	N/A	A	B
253	A	A	B	A	B
254	A	A	N/A	A	B
255	A	A	N/A	B	B

[2167]

化合物 ID	Btk (IC ₅₀)	Btk C481S (IC ₅₀)	EGFR (IC ₅₀)	LCK (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)
256	A	A	C	B	B
257	A	N/A	N/A	N/A	B
258	A	B	N/A	B	B
259	A	B	N/A	B	B
260	A	A	N/A	C	B
261	B	B	N/A	D	D
261	B	C	N/A	D	C
263	A	A	D	B	B
264	A	A	D	B	B
265	A	A	C	B	B
266	A	A	C	B	B
267	A	A	C	B	B
268	A	A	C	C	B
269	A	A	C	C	B
270	A	A	C	C	C
271	A	A	N/A	B	B
272	A	A	N/A	B	B
273	A	A	N/A	B	B
274	A	A	N/A	B	B
275	A	A	D	B	B
276	A	A	D	B	C
277	A	B	N/A	B	B
278	A	B	N/A	B	B
279	A	B	N/A	B	B
280	A	A	N/A	A	B
281	A	A	C	B	B
282	A	A	N/A	B	B
283	A	A	C	B	B
284	A	A	C	B	B
285	A	A	D	B	B
286	B	B	N/A	B	B
287	B	B	N/A	B	B
288	B	B	N/A	B	B
289	B	B	D	B	C
290	B	C	N/A	C	D
291	C	C	N/A	B	B
292	B	C	N/A	C	C

[2168]

化合物 ID	Btk (IC ₅₀)	Btk C481S (IC ₅₀)	EGFR (IC ₅₀)	LCK (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)
293	B	B	N/A	B	B
294	C	C	C	B	B
295	A	B	C	B	B
296	A	B	N/A	B	B
297	A	N/A	N/A	N/A	C
298	A	B	C	C	B
299	A	A	D	C	B
300	B	B	C	B	B
302	B	B	N/A	N/A	C
303	A	A	C	B	B
304	A	A	N/A	B	B
305	A	A	C	B	B
306	A	A	C	B	B
307	A	A	D	B	B
308	C	C	N/A	N/A	C
309	C	C	N/A	N/A	D
310	B	B	N/A	N/A	C
311	A	B	N/A	N/A	E
312	A	B	N/A	N/A	C
313	A	A	N/A	N/A	B
314	B	C	N/A	N/A	E
315	B	B	N/A	N/A	E
316	A	A	N/A	N/A	E
317	B	B	N/A	N/A	E
318	B	C	N/A	N/A	E
319	A	B	N/A	N/A	E
320	A	A	N/A	B	B
321	C	E	N/A	N/A	E
322	C	E	D	D	E
323	C	C	E	D	E
324	B	B	E	C	E
325	A	N/A	N/A	C	B
326	A	N/A	N/A	D	C
327	A	A	C	B	A
328	A	B	C	B	A
329	A	B	N/A	B	B
330	A	B	N/A	B	B

化合物 ID	Btk (IC ₅₀)	Btk C481S (IC ₅₀)	EGFR (IC ₅₀)	LCK (IC ₅₀)	JAK3 (IC ₅₀)
336	A	N/A	C	C	B
337	A	N/A	D	C	B
338	A	N/A	D	C	B
[2169] 339	A	N/A	D	C	B
341	B	N/A	D	C	C
342	B	N/A	D	D	C
343	A	N/A	D	C	C
344	B	N/A	D	C	C
345	A	C	D	C	C

[2170] IC₅₀: A ≤ 10nM; 10nM < B ≤ 100nM; 100nM < C ≤ 1μM; 1μM < D ≤ 10μM; E > 10μM

[2171] 实施例357: 药物组合物

[2172] 为了例证的目的, 下文描述的组合物被提供有式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 的化合物。

[2173] 实施例357a: 肠胃外组合物

[2174] 为了制备适于通过注射施用的肠胃外药物组合物, 将100mg的式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 的化合物的水溶性盐溶解在DMSO中并且然后与10mL的0.9%无菌盐水混合。将混合物并入到适于通过注射施用的剂量单位形式中。

[2175] 实施例357b: 口服组合物

[2176] 为了制备用于口服递送的药物组合物, 将100mg的式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 的化合物与750mg的淀粉混合。将混合物并入到适于口服施用的口服剂量单位形式, 例如硬明胶胶囊中。

[2177] 实施例357c: 舌下 (硬锭剂) 组合物

[2178] 为了制备用于口腔递送的药物组合物, 例如硬锭剂, 将100mg的式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 的化合物与420mg的与1.6mL轻型玉米糖浆 (light corn syrup)、2.4mL蒸馏水、以及0.42mL薄荷提取物混合的糖粉混合。将混合物轻轻地共混并且倾倒入模具中以形成适于口腔施用的锭剂。

[2179] 实施例357d: 吸入组合物

[2180] 为了制备用于吸入递送的药物组合物, 将20mg的式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 的化合物与50mg的无水柠檬酸和100mL的0.9%氯化钠溶液混合。将混合物并入到适于吸入施用的吸入递送单位, 例如雾化器中。

[2181] 实施例357e: 直肠凝胶组合物

[2182] 为了制备用于直肠递送的药物组合物, 将100mg的式 (IA)、式 (I)、式 (Ia)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (Va) - (Vh)、或式 (VIa) - (VIb) 的化合物与2.5g的甲基纤维素 (1500mPa)、100mg的对羟基苯甲酸甲酯 (methylparapen)、5g的甘油和100mL的纯化的水混合。然后, 将获得的凝胶混合物并入到适于直肠施用的直肠递送单位, 例如注射器中。

[2183] 实施例357f: 局部凝胶组合物

[2184] 为了制备局部凝胶药物组合物,将100mg的式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)的化合物与1.75g的羟丙基纤维素、10mL的丙二醇、10mL的豆蔻酸异丙酯和100ml的纯化的醇USP混合。然后,将获得的凝胶混合物并入到适于局部施用的容器,例如管中。

[2185] 实施例357g:眼用溶液组合物

[2186] 为了制备眼用溶液药物组合物,将100mg的式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)的化合物与在100mL的纯化的水中的0.9g的NaCl混合并且使用0.2微米过滤器过滤。然后,将获得的等渗溶液并入到适于眼科施用的眼用递送单位,例如滴眼液容器中。

[2187] 实施例358:式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)的化合物在类风湿性关节炎患者中的安全性和效力的临床试验

[2188] 此研究的目的是确定式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)的化合物在具有类风湿性关节炎的患者中的安全性和效力。

[2189] 入选标准

[2190] • 年龄在18岁和80岁之间的成年男性/女性

[2191] • 正服用NSAID以用于治疗类风湿性关节炎的患者。

[2192] • 属于ACR功能第1、2、3类的患者。

[2193] 排除标准

[2194] • 属于ACR功能第4类的患者。

[2195] • 对临床试验药物或赋形剂过度敏感的患者。

[2196] • 具有脑血管出血、出血紊乱的经历的患者。

[2197] 研究设计

[2198] • 分配:随机的、安慰剂对照的。

[2199] • 干预模式:单组分配。

[2200] • 掩蔽:双盲(受试者、照顾者)。

[2201] • 主要目的:支持性照顾。

[2202] 主要结果测量

[2203] • 从基线的‘100mm疼痛VAS’值的变化[时间框:–14天、0天、14天、28天、42天][指定为安全问题:无]。

[2204] • 确定口服施用的式(IA)、式(I)、式(Ia)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(Va)–(Vh)、或式(VIa)–(VIb)的化合物的PK。

[2205] 应理解,本文描述的实施例和实施方案仅是为了例证性的目的并且根据其的各种修改或变化将被提示给本领域技术人员并且将被包括在本申请的精神和意图内和所附的权利要求的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请据此为了所有目的通过引用以其整体并入。