



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111867581 A

(43) 申请公布日 2020.10.30

(21) 申请号 201980019854.5

(22) 申请日 2019.01.28

(30) 优先权数据

62/623,312 2018.01.29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.09.16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/015473 2019.01.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/148136 EN 2019.08.01

(71) 申请人 默克专利股份有限公司

地址 德国达姆施塔特

申请人 沃泰克斯药物股份有限公司

(72) 发明人 M·布莱奇 J-D·凯瑞尔 董慧君

S·迪朗特 M·S·伊诺

G·埃泰克塞巴里尔艾贾迪

S·埃弗里特 D·弗雷斯

R·克内戈泰尔 I·摩卡尔金

K·诺斯 F·保利奇斯 R·布林

邱晖 P-H·斯托克 H·C·特温

肖玉方

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所  
有限公司 11038

代理人 徐达

(51) Int.Cl.

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

C07D 231/02 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

权利要求书11页 说明书218页

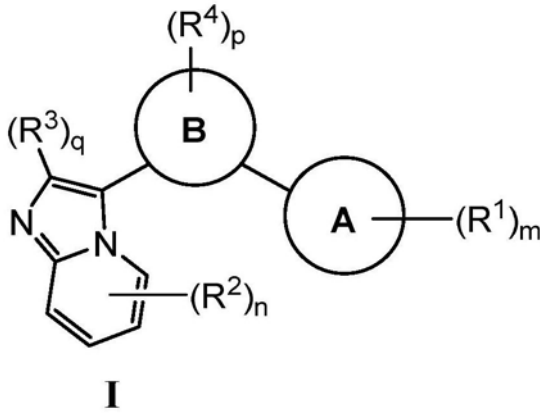
(54) 发明名称

GCN2抑制剂及其用途

(57) 摘要

本发明提供化合物、其组合物和使用其的方法。本发明化合物及其药学上可接受的组合物是GCN2激酶的有效抑制剂。

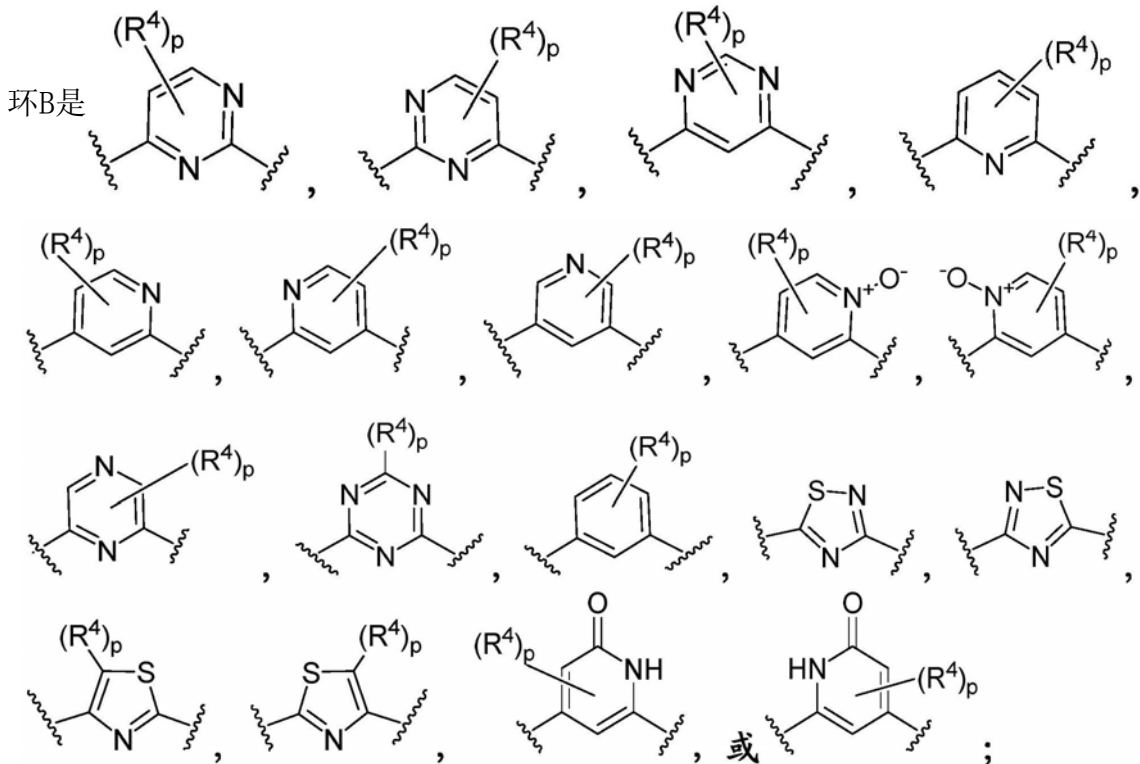
1. 式I化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

环A选自3-8元饱和或部分不饱和单环碳环,苯基,8-10元双环芳族碳环,具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元部分不饱和单环杂环,其任选稠合至具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元芳族环,具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元部分不饱和螺环杂环,具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元部分不饱和双环杂环,具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元部分饱和桥连双环杂环,具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环,具有1-5个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳族环,或

Het,其中Het是具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和单环杂环,具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和螺环杂环,具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和二环杂环,或具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和桥连二环杂环;



各R独立地是氢或任选经取代的基团,所述基团选自C<sub>1-6</sub>脂族,3-8元饱和或部分不饱和单环碳环,苯基,8-10元二环芳族碳环,具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环,或具有1-5个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元二环杂芳族环;或

两个R基团任选一起形成二价的C<sub>2-4</sub>亚烷基链;

两个R基团任选与它们的间隔原子一起形成任选经取代的具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7-元饱和或部分不饱和单环;

各R'独立地是氢或任选用卤素取代的C<sub>1-3</sub>脂族基团;

各R<sup>1</sup>独立地是氢,卤素,-CN,-NO<sub>2</sub>,-C(O)R,-C(O)OR,-C(O)NR<sub>2</sub>,-C(O)NRS(O)<sub>2</sub>R,-C(O)N=S(O)R<sub>2</sub>,-NR<sub>2</sub>,-NRC(O)R,-NRC(O)NR<sub>2</sub>,-NRC(O)OR,-NRS(O)<sub>2</sub>R,-NRS(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>,-OR,-ON(R)SO<sub>2</sub>R,-P(O)R<sub>2</sub>,-SR,-S(O)R,-S(O)<sub>2</sub>R,-S(O)(NH)R,-S(O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>,-S(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(O)OH,-N=S(O)R<sub>2</sub>,-CH<sub>3</sub>,-CH<sub>2</sub>OH,-CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,-CD<sub>3</sub>,-CD<sub>2</sub>NRS(O)<sub>2</sub>R,或R;或:

两个R<sup>1</sup>基团任选一起形成=O或=NH;或

两个R<sup>1</sup>基团任选一起形成二价的C<sub>2-4</sub>亚烷基链;

各R<sup>2</sup>独立地是氢,卤素,-CN,-C(O)N(R')<sub>2</sub>,-OR',-N(R')<sub>2</sub>,-S(O)<sub>2</sub>R,-S(O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>,-O-苯基,或任选经取代的基团,所述基团选自C<sub>1-3</sub>脂族,苯基,具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环,或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和和单环杂环;

R<sup>3</sup>是氢,卤素,-OR',-N(R')<sub>2</sub>,或任选经取代的基团,所述基团选自C<sub>1-3</sub>脂族,苯基,或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环;

R<sup>4</sup>是氢,卤素,-CN,-OR,-N=S(O)R<sub>2</sub>,-N(R)<sub>2</sub>,或任选经取代的基团,所述基团选自C<sub>1-3</sub>脂族,具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,或具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和螺环杂环;

m是0、1、2、3、4或5;

n是0、1或2;

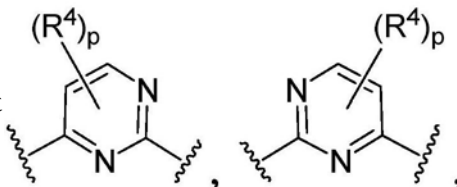
p是0或1;和

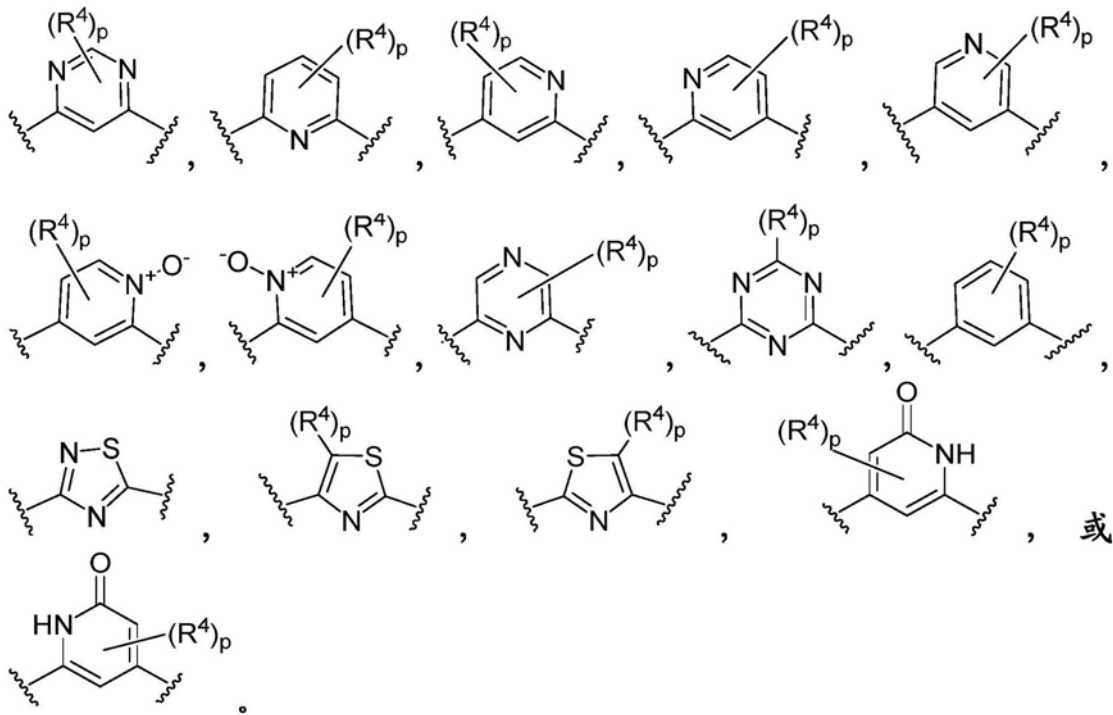
q是0或1。

2. 权利要求1的化合物,其中环A是Het。

3. 权利要求2的化合物,其中Het是具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和和单环杂环,具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和螺环杂环,或具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和双环杂环。

4. 权利要求1的化合物,其中环B是



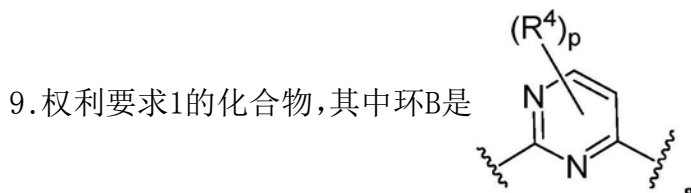


5. 权利要求1的化合物,其中各 $R^1$ 独立地是氢,卤素, $-CN$ , $-C(O)R$ , $-C(O)OR$ , $-C(O)NR_2$ , $-C(O)NRS(O)_2R$ , $-C(O)N=S(O)R_2$ , $-NR_2$ , $-NRC(O)R$ , $-NRC(O)NR_2$ , $-NRC(O)OR$ , $-NRS(O)_2R$ , $-NRS(O)_2NR_2$ , $-OR$ , $-ON(R)SO_2R$ , $-P(O)R_2$ , $-SR$ , $-S(O)R$ , $-S(O)_2R$ , $-S(O)(NH)R$ , $-S(O)_2N(R)_2$ , $-S(NH)_2(O)OH$ , $-N=S(O)R_2$ , $-CH_3$ , $-CH_2OH$ , $-CH_2NHSO_2CH_3$ , $-CD_3$ , $-CD_2NRS(O)_2R$ ,或 $R$ 。

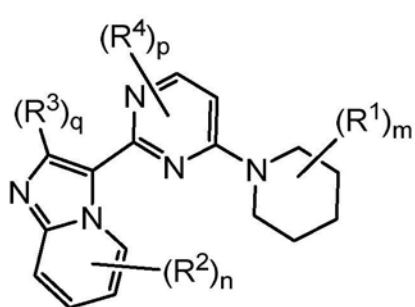
6. 权利要求1的化合物,其中各 $R^2$ 独立地是氢,卤素, $-CN$ , $-C(O)N(R')_2$ , $-OR'$ , $-N(R')_2$ ,或任选经取代的基团,所述基团选自 $C_{1-3}$ 脂族,或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环。

7. 权利要求1的化合物,其中 $R^3$ 是氢,卤素, $-CN$ , $-OR'$ , $-N(R')_2$ ,或任选经取代的基团,所述基团选自 $C_{1-3}$ 脂族,或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环。

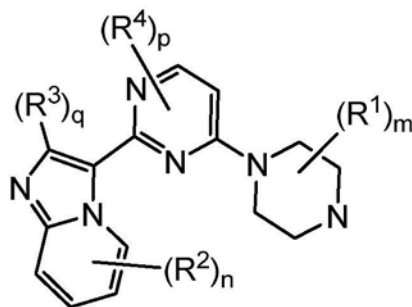
8. 权利要求1的化合物,其中 $R^4$ 是氢,卤素, $-CN$ , $-OR$ , $-N(R)_2$ ,或任选经取代的基团,所述基团选自 $C_{1-3}$ 脂族,具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,或具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和螺环杂环。



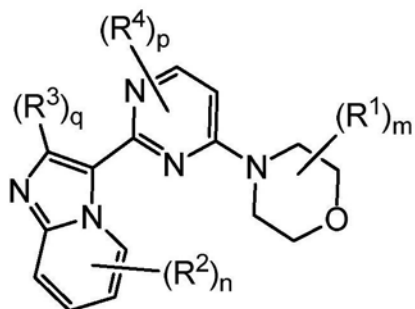
10. 权利要求9的化合物,其具有式IV-a、IV-b或IV-c之一:



IV-a



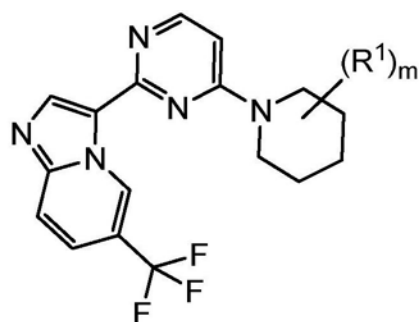
IV-b



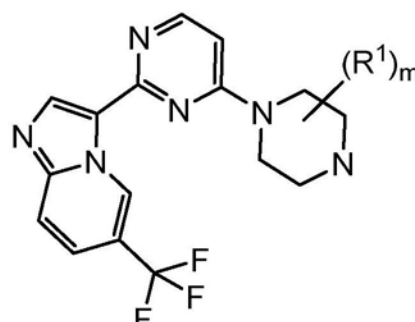
IV-c

或其药学上可接受的盐。

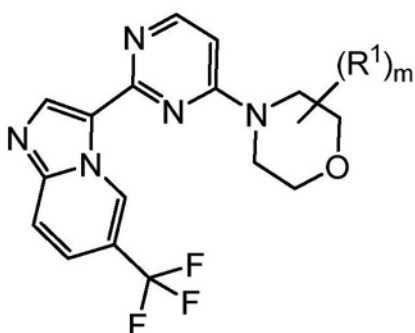
11. 权利要求9的化合物, 其具有式XIII-a、XIII-b或XIII-c之一:



XIII-a



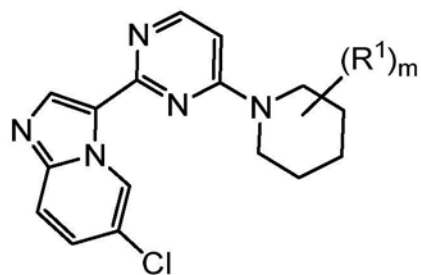
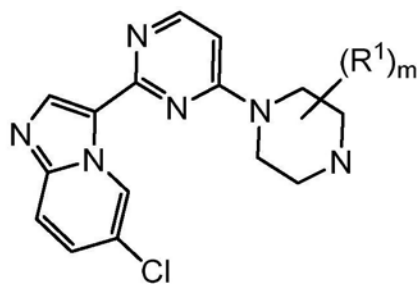
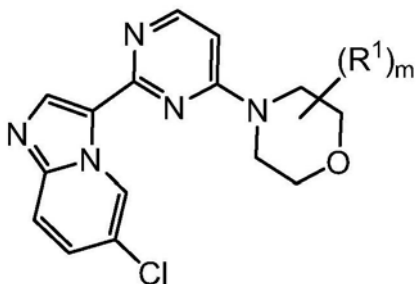
XIII-b



XIII-c

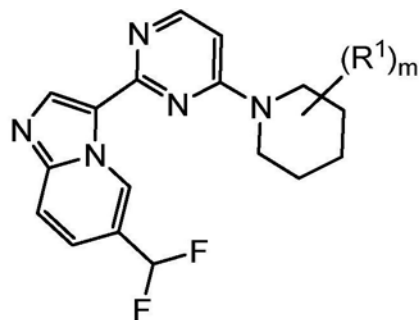
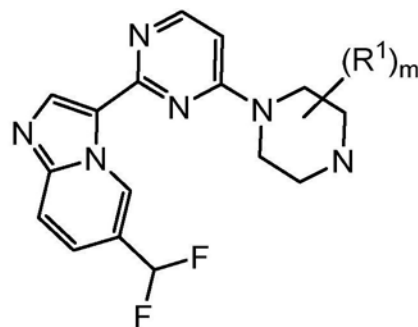
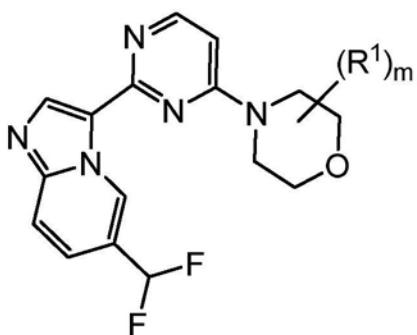
或其药学上可接受的盐。

12. 权利要求9的化合物, 其具有式XIV-a、XIV-b或XIV-c之一:

**XIV-a****XIV-b****XIV-c**

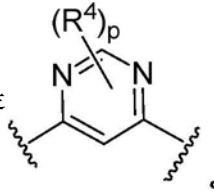
或其药学上可接受的盐。

13. 权利要求9的化合物,其具有式XV-a、XV-b或XV-c之一:

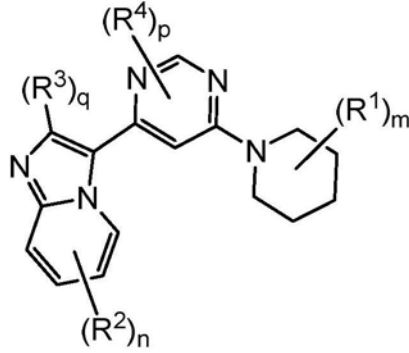
**XV-a****XV-b****XV-c**

或其药学上可接受的盐。

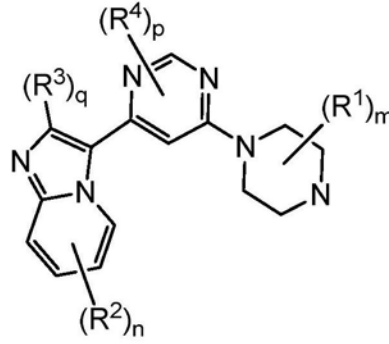
14. 权利要求1的化合物,其中环B是



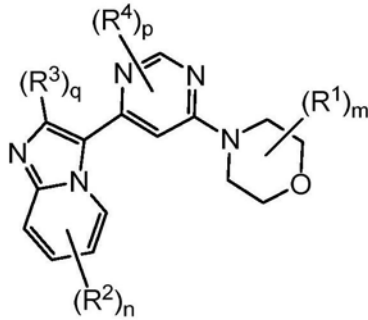
15. 权利要求14的化合物,其具有式VI-a、VI-b或VI-c之一:



**VI-a**



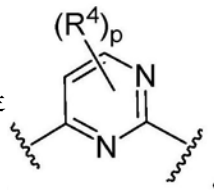
**VI-b**



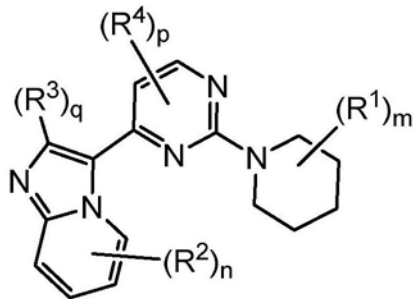
**VI-c**

或其药学上可接受的盐。

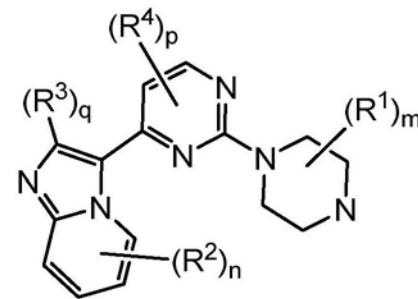
16. 权利要求1的化合物,其中环B是



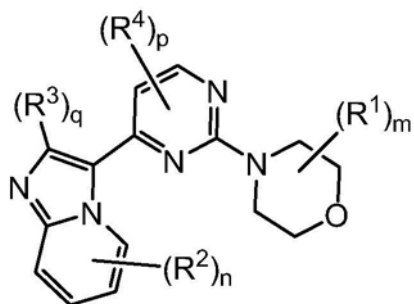
17. 权利要求16的化合物,其具有式XII-a、XII-b或XII-c之一:



**XII-a**

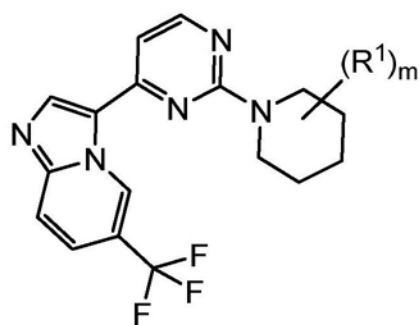
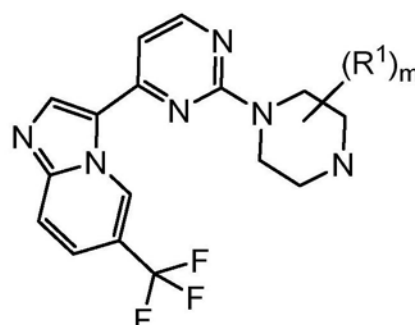
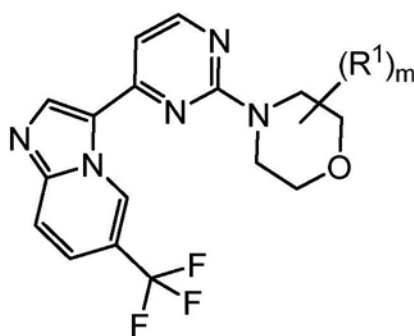


**XII-b**

**XII-c**

或其药学上可接受的盐。

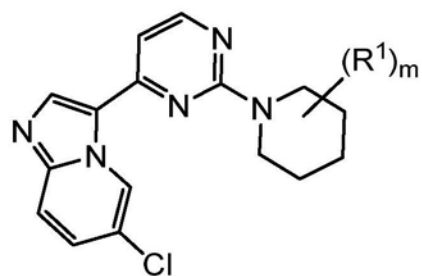
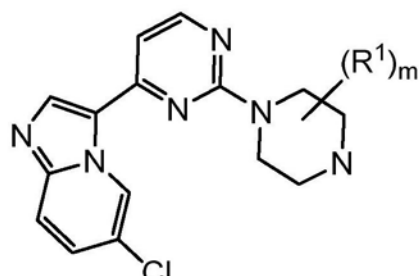
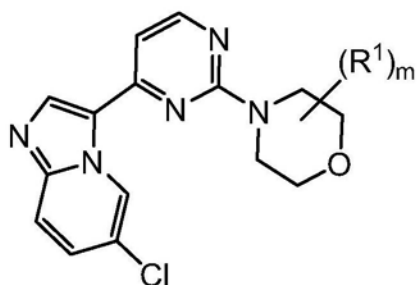
18. 权利要求16的化合物,其具有式XVI-a、XVI-b或XVI-c之一:

**XVI-a****XVI-b****XVI-c**

或其药学上可接受的盐。

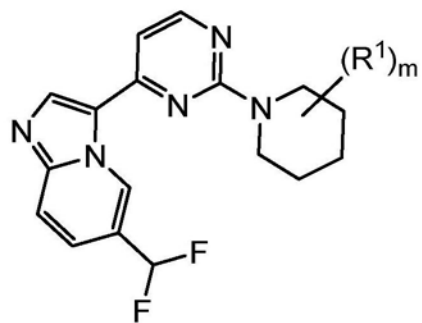
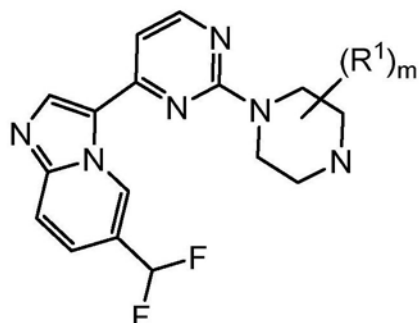
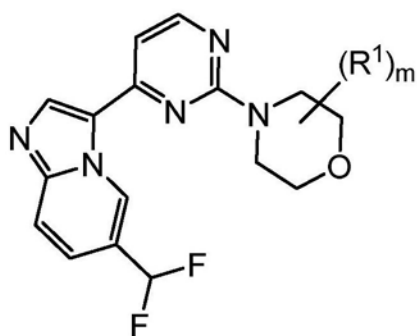
19. 权利要求16的化合物,其具有式XVII-a、XVII-b或XVII-c之一:



**XVII-a****XVII-b****XVII-c**

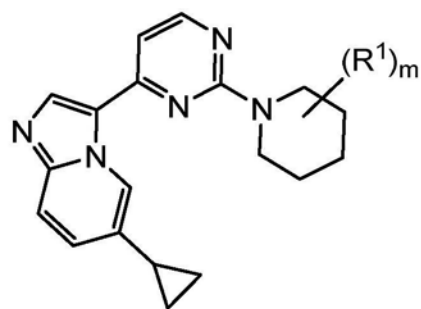
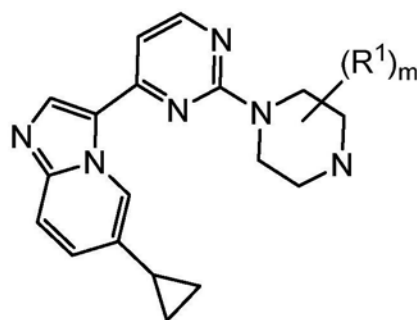
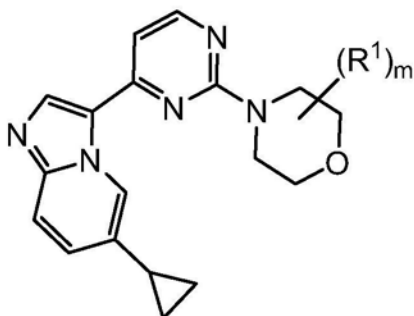
或其药学上可接受的盐。

20. 权利要求16的化合物,其具有式XVIII-a、XVIII-b或XVIII-c之一:

**XVIII-a****XVIII-b****XVIII-c**

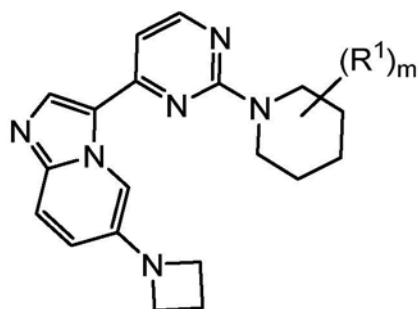
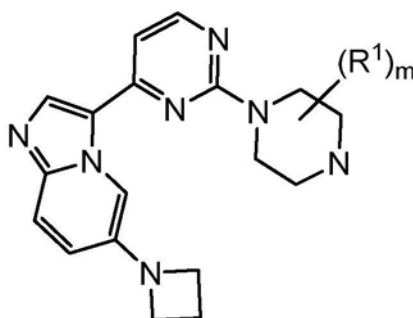
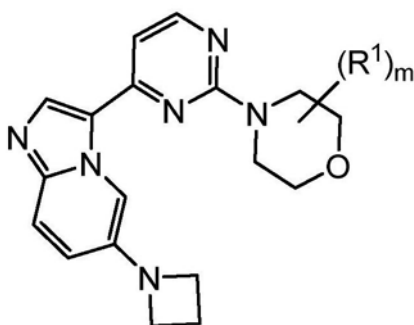
或其药学上可接受的盐。

21. 权利要求16的化合物,其具有式XIX-a、XIX-b或XIX-c之一:

**XIX-a****XIX-b****XIX-c**

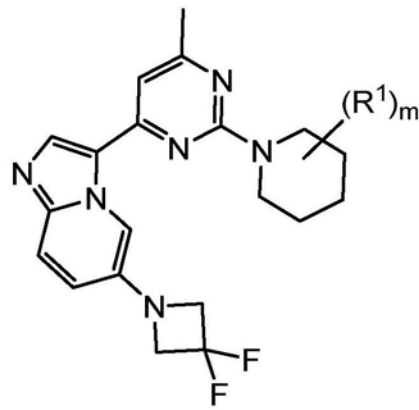
或其药学上可接受的盐。

22. 权利要求16的化合物,其具有式XX-a、XX-b或XX-c之一:

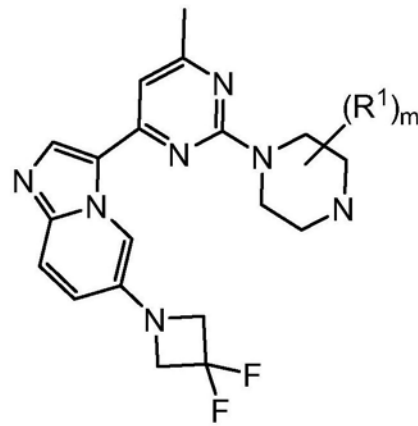
**XX-a****XX-b****XX-c**

或其药学上可接受的盐。

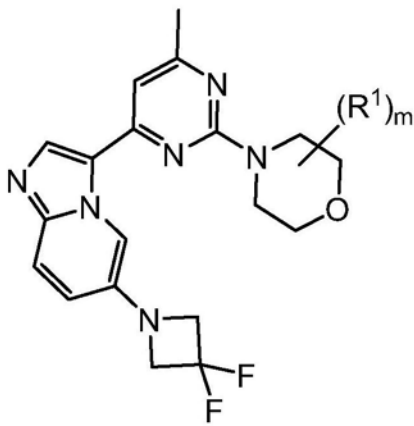
23. 权利要求16的化合物,其具有式XXI-a、XXI-b或XXI-c之一:



XXI-a



XXI-b



XXI-c

或其药学上可接受的盐。

24. 权利要求1至23中任一项的化合物,其中m是1、2、3、4或5,尤其是1、2或3。

25. 权利要求1的化合物,其中所述化合物选自表1描述的那些。

26. 药物组合物,包含根据权利要求1至25中任一项的化合物,和药学上可接受的载体、助剂或媒介物。

27. 在患者或生物学样品中抑制GCN2的方法,包括向所述患者给予或使所述生物学样品接触根据权利要求1至25中任一项的化合物或其药物组合物。

28. 治疗患者中GCN2-介导的障碍、疾病或病况的方法,包括向所述患者给予根据权利要求1至25中任一项的化合物或其药物组合物。

29. 权利要求28的方法,其中所述GCN2-介导的障碍、疾病或病况选自炎性病况,免疫学病况,自身免疫病况,变应性病况,风湿性病况,血栓形成病况,癌症,感染,神经变性疾病,变性疾病,神经炎性疾病,心血管疾病,和代谢性病况。

30. 权利要求29的方法,其中所述癌症选自实体肿瘤以及血液和免疫系统的肿瘤,其中所述实体肿瘤源自下组:上皮、膀胱、胃、肾、头颈、食管、宫颈、甲状腺、肠、肝、脑、前列腺、泌尿生殖道、淋巴系统、胃、喉、骨(包括骨肉瘤和Ewing肉瘤)、生殖细胞(包括胚胎组织肿瘤)、和/或肺的肿瘤,源自下组:单核细胞白血病,肺腺癌,小细胞肺癌,胰腺癌,胶质母细胞瘤,神经纤维瘤,血管肉瘤,乳腺癌和/或恶性黑色素瘤。

31. 权利要求29的方法,其中自身免疫病况是类风湿性关节炎,全身性红斑狼疮,多发性硬化,牛皮癣,**Sjögrens**综合征或移植器官排异反应。

32. 权利要求29的方法,其中代谢性病况是糖尿病。

33. 权利要求29的方法,其中变性疾病是骨关节炎。

34. 权利要求29的方法,其中炎性病况是哮喘,炎性肠病或巨细胞动脉炎。

35. 权利要求29的方法,其中心血管疾病是缺血性损伤。

36. 权利要求29的方法,其中神经变性疾病是阿尔茨海默氏病,Down氏综合征,遗传性脑出血伴淀粉样变性-荷兰型,大脑淀粉样蛋白血管病,克罗伊茨费尔特-雅各布病,额颞性痴呆,亨廷顿舞蹈病,或帕金森病。

37. 权利要求29的方法,其中感染由下述引起:利什曼原虫属,分枝杆菌(包括麻风分枝杆菌、结核分枝杆菌和/或鸟分枝杆菌),疟原虫,人类免疫缺陷病毒,Epstein Barr病毒,单纯性疱疹病毒,或丙肝病毒。

38. 权利要求28的方法,其中GCN2-介导的障碍、疾病或病况是癌症且所述方法还包括给予用于治疗癌症的第二试剂。

## GCN2抑制剂及其用途

[0001] 与相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35 U.S.C. §119(e) 要求2018年1月29日提交的U.S. 临时申请no. 62/623,312的益处,通过援引将其全部内容并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及用来抑制一般性氨基酸调控阻遏2激酶("GCN2")的化合物和方法。本发明也提供包含本发明化合物的药学上可接受的组合物和用所述组合物治疗各种障碍的方法。

[0004] 发明背景

[0005] GCN2(一般性氨基酸调控阻遏2)是普遍表达的蛋白质激酶,其牵涉于真核生物对氨基酸缺乏的细胞应答(Castilho et al.,2014)中。细胞缺乏一种或多种氨基酸导致未负载的同工转运RNAs(tRNAs)蓄积,其被GCN2直接结合,导致丝氨酸51上的真核起始因子2 $\alpha$ (eIF2 $\alpha$ )激酶活化和磷酸化(Wek et al.,1989;Dong et al.,2000)。eIF2 $\alpha$ 的磷酸化使得蛋白质翻译开始,其导致大多数mRNAs翻译的减少,导致减少的氨基酸整体利用。同时,eIF2 $\alpha$ 磷酸化增加在其5'未翻译区域(5'-UTRs)含有某些上游开放阅读框的特定亚型mRNAs比如哺乳动物转录因子ATF4(Vattem and Wek,2004)的翻译,其促进蛋白质稳态的恢复。因此GCN2是细胞应答氨基酸消耗的命运的关键决定因素。

[0006] 诱导对氨基酸缺乏的细胞应答日益成为调节哺乳动物免疫系统的重要机理,在某些疾病情况包括癌症和自身免疫中尤其如此。在这些情况下控制免疫应答所牵涉的各种免疫抑制性细胞类型,包括致耐受性树突状细胞、骨髓来源的抑制性细胞(MDSCs)、致耐受性/M2巨噬细胞和癌细胞自身,各自已被报告利用氨基酸消耗来抑制T-细胞应答(Munn et al.,2004;Munn et al.,2005;Rodriguez et al.,2010;Whyte et al.,2011;Uyttenhove et al.,2003)。这是通过氨基酸的细胞内运输和这些细胞中的氨基酸异化酶过表达偶联实现的,所述氨基酸异化酶是比如色氨酸异化酶吡啶胺2,3加双氧酶(IDO)和色氨酸2,3加双氧酶(TDO),和精氨酸异化酶精氨酸酶1和2(ARG1、ARG2)。作为结果,这些细胞能够降低特定氨基酸所处位置的局部细胞外浓度,和因此以抗原特异性方式诱导附近T-细胞中的GCN2活性(Munn et al.,2004)。在体外和体内的小鼠系统中,局部色氨酸或精氨酸浓度的消耗(例如通过IDO-或ARG1-表达树突状细胞进行)已被报告以GCN2-依赖性方式诱导T-细胞中的增殖停止和无反应性(Munn et al.,2005;Rodriguez et al.,2007;Fletcher et al.,2015)。此外,诱导和/或维持MDSCs和免疫抑制性调节性T-细胞(T-regs)还可以取决于在氨基酸消耗条件下的GCN2活性(Fletcher et al.,2015;Fallarino et al.,2006)。最后,其它工作暗示在致耐受性巨噬细胞中IDO活化GCN2是抑制对凋亡细胞的全身性自身免疫应答的关键机理(Ravishankar et al.,2015)。这些发现将GCN2确定为与各种疾病状态有关的氨基酸消耗免疫抑制效果的潜在关键效应物。

[0007] 初期癌症需要躲避宿主抗癌免疫性才能发展(Corthay,2014)。这能够实现如下:调节肿瘤抗原呈递和/或用肿瘤免疫逃避机理来主动抑制免疫攻击。已在各种肿瘤类型的

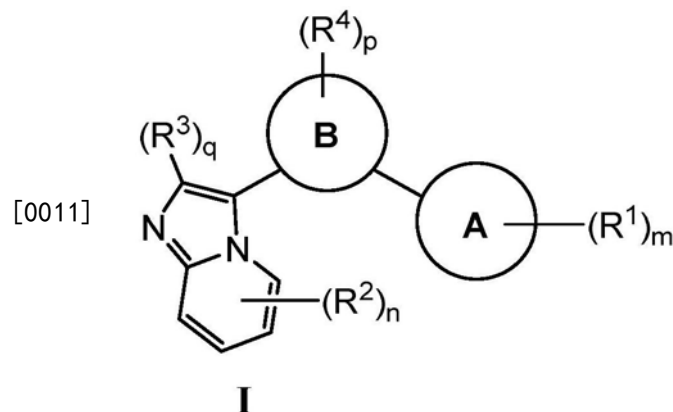
大部分癌症患者中观察到氨基酸异化酶比如IDO和ARG1的高表达,在癌细胞本身当中和在肿瘤、肿瘤引流淋巴结和/或外周循环中蓄积的免疫抑制性宿主细胞类型均如此(Uyttenhove et al.,2003;Pilotte et al.,2012;Zea et al.,2005)。因此氨基酸消耗可以是强大且广泛的遏制抗癌免疫的免疫逃避机制。与之一致地,已经在数种同系基因的小鼠肿瘤模型中确定在肿瘤和肿瘤引流淋巴结中的氨基酸消耗是对现有免疫肿瘤学试剂(包括检查点受体阻断抗体)的抗性机制(Holmgaard et al.,2013;Spranger et al.,2014)。在此基础上,IDO和TDO的抑制剂目前在癌症临床试验中进展而额外氨基酸异化酶的抑制剂则处于临床前开发中。相应地,GCN2的抑制剂还可以通过破坏氨基酸消耗在免疫系统中的结点效应物信号来用于癌症治疗并且使得抗癌免疫应答有效。GCN2的基因切除在标准生长条件下的小鼠中良好耐受(Zhang et al.,2002),并且GCN2的抑制剂可以具有比单独氨基酸异化酶的抑制剂更广泛的效用,原因是GCN2响应数种不同氨基酸的消耗。

[0008] 此外,与正常组织相比,已在各种人类肿瘤中观察到GCN2活化和过表达(Ye et al.,2010;Wang et al.,2013)。GCN2的消耗在体外减少在严重氨基酸或葡萄糖消耗的情况下小鼠胚胎成纤维细胞和人类癌细胞的生长,并且在小鼠中阻断人类肿瘤异种移植物的生长(Ye et al.,2010)。因此GCN2抑制剂可以具有直接抗癌效果,原因是其频繁破坏肿瘤微环境中的营养供给。

[0009] 出于这些原因,需要开发治疗癌症有效且选择性的GCN2抑制剂,其是单一试剂或与例如抗-CTLA4和抗-PD1/PD-L1检查点阻断抗体组合。

### 发明概要

[0010] 目前发现本发明化合物及其药学上可接受的组合物是有效的GCN2激酶抑制剂。所述化合物具有通式I:



[0012] 或其药学上可接受的盐,其中各变量如本文定义和描述。

[0013] 本发明化合物及其药学上可接受的组合物用于治疗与牵涉GCN2激酶的信号转导途径调节有关的各种疾病、障碍或病况。所述疾病、障碍或病况包括本文描述的那些。

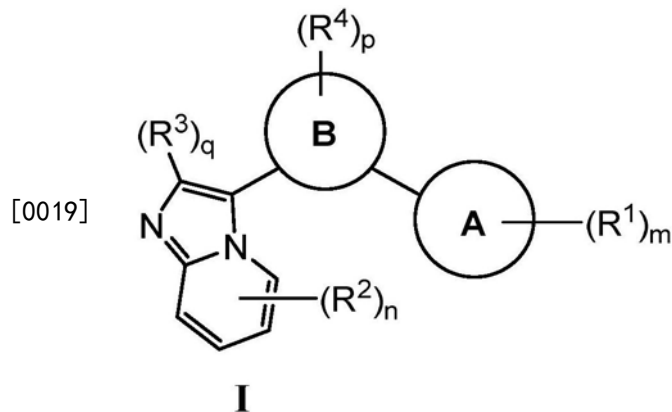
[0014] 本发明提供的化合物还用于研究在生物学和病理学现象中的GCN2酶;研究身体组织中发生的细胞内信号转导途径;和比较评价新GCN2抑制剂或激酶、信号转导途径和细胞因子体外或体内水平的其它调节剂。

[0015] 某些实施方式的详述

[0016] 1. 本发明某些实施方式的一般描述:

[0017] 本发明化合物及其组合物可用作GCN2蛋白质激酶的抑制剂。在某些实施方式中，提供的化合物抑制GCN2。

[0018] 在某些实施方式中，本发明提供式I化合物：

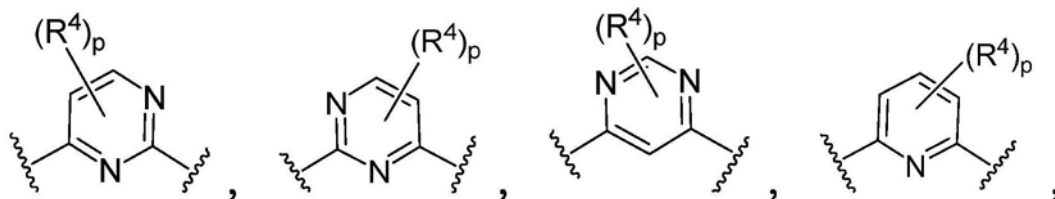


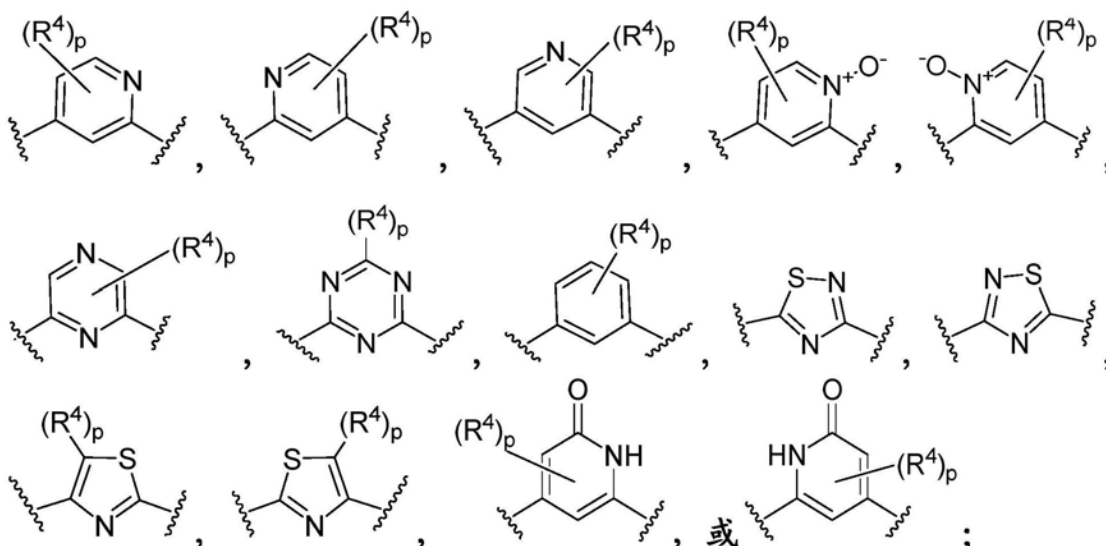
[0020] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0021] 环A选自3-8元饱和或部分不饱和单环碳环，苯基，8-10元双环芳族碳环，具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元部分不饱和单环杂环，其任选稠合至具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元芳族环，具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元部分不饱和螺环杂环，具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元部分不饱和双环杂环，具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元部分饱和桥连双环杂环，具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环，具有1-5个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳族环，或

[0022] Het，其中Het是具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和单环杂环，具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和螺环杂环，具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和二环杂环，或具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和桥连二环杂环；

[0023] 环B是





[0024] 各R独立地是氢或任选经取代的基团,所述基团选自 $C_{1-6}$ 脂族,3-8元饱和或部分不饱和单环碳环,苯基,8-10元二环芳族碳环,具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环,或具有1-5个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元二环杂芳族环;或

[0025] 两个R基团任选一起形成二价的 $C_{2-4}$ 亚烷基链;

[0026] 两个R基团任选与它们的间隔原子一起形成任选经取代的具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7-元饱和或部分不饱和单环;

[0027] 各 $R'$ 独立地是氢或任选用卤素取代的 $C_{1-3}$ 脂族基团;

[0028] 各 $R^1$ 独立地是氢,卤素, $-CN$ , $-NO_2$ , $-C(O)R$ , $-C(O)OR$ , $-C(O)NR_2$ , $-C(O)NRS(O)_2R$ , $-C(O)N=S(O)R_2$ , $-NR_2$ , $-NRC(O)R$ , $-NRC(O)NR_2$ , $-NRC(O)OR$ , $-NRS(O)_2R$ , $-NRS(O)_2NR_2$ , $-OR$ , $-ON(R)SO_2R$ , $-P(O)R_2$ , $-SR$ , $-S(O)R$ , $-S(O)_2R$ , $-S(O)(NH)R$ , $-S(O)_2N(R)_2$ , $-S(NH_2)_2(O)OH$ , $-N=S(O)R_2$ , $-CH_3$ , $-CH_2OH$ , $-CH_2NHSO_2CH_3$ , $-CD_3$ , $-CD_2NRS(O)_2R$ ,或R;或:

[0029] 两个 $R^1$ 基团任选一起形成 $=O$ 或 $=NH$ ;或

[0030] 两个 $R^1$ 基团任选一起形成二价的 $C_{2-4}$ 亚烷基链;

[0031] 各 $R^2$ 独立地是氢,卤素, $-CN$ , $-C(O)N(R')$ , $-OR'$ , $-N(R')$ , $-S(O)_2R$ , $-S(O)_2N(R)_2$ , $-O$ -苯基,或任选经取代的基团,所述基团选自 $C_{1-3}$ 脂族,苯基,具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环,或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和单环杂环;

[0032]  $R^3$ 是氢,卤素, $-CN$ , $-OR'$ , $-N(R')$ ,或任选经取代的基团,所述基团选自 $C_{1-3}$ 脂族,苯基,或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环;

[0033]  $R^4$ 是氢,卤素, $-CN$ , $-OR$ , $-N=S(O)R_2$ , $-N(R)_2$ ,或任选经取代的基团,所述基团选自 $C_{1-3}$ 脂族,具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,或具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和螺环杂环;

[0034] m是0、1、2、3、4或5;

[0035] n是0、1或2;

[0036] p是0或1;和

[0037] q是0或1。

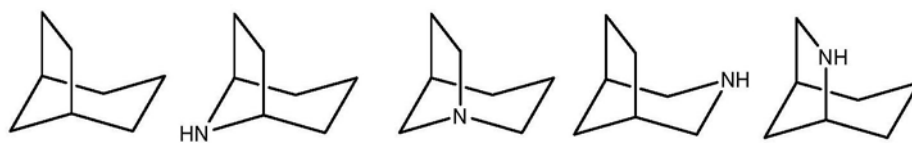


[0038] 2. 化合物和定义:

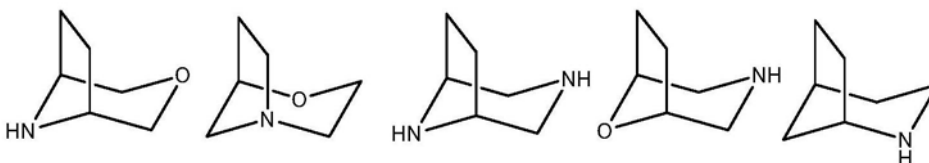
[0039] 本发明化合物包括本文一般描述的那些,并且通过本文公开的类别、子类和种类进一步说明。如本文所用应当适用下述定义,除非另有指定。出于本发明的意图,按照 Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>th</sup> Ed 的 CAS 版本元素周期表鉴定化学元素。额外地,有机化学的一般原理描述于“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 和“March’s Advanced Organic Chemistry”, 5<sup>th</sup> Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, 通过援引将全部内容并入本文。

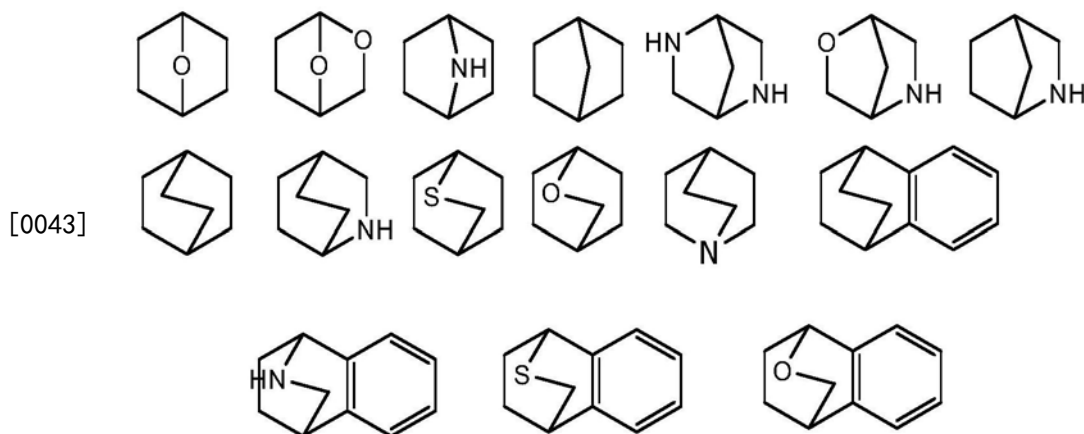
[0040] 术语“脂族”或“脂族基团”如本文所用意指直链(即未支化的)或支化的、取代的或未经取代的完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元的烃链,或完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元但并非芳族的单环烃或二环烃(本文也称为“碳环”、“环脂族”或“环烷基”),其具有连至分子其余部分的单个附着点。除非另有指定,脂族基团含有1-6个脂族碳原子。在某些实施方式中,脂族基团含有1-5个脂族碳原子。在其它实施方式中,脂族基团含有1-4个脂族碳原子。在其它实施方式中,脂族基团含有1-3个脂族碳原子,而在仍其它实施方式中,脂族基团含有1-2个脂族碳原子。在某些实施方式中,“环脂族”(或“碳环”或“环烷基”)是指完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元但并非芳族的单环C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烃,其具有连至分子其余部分的单个附着点。适宜的脂族基团包括但不限于,线性或支化的、取代的或未经取代的烷基、烯基、炔基及其混合体比如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0041] 如本文所用,术语“桥连二环”是指具有至少一个桥的任何二环环系,即饱和或部分不饱和的碳环或杂环。如 IUPAC 定义,“桥”是连接两个桥头的未支化的原子链或原子或化合价键,其中“桥头”是环系的键合至三个或更多个骨架原子(排除氢)的任何骨架原子。在某些实施方式中,桥连二环基团具有7-12个环成员和0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子。所述桥连二环基团是本领域熟知的和包括下文描述的那些基团,其中各基团在任何可取代的碳或氮原子处连接至分子其余部分。除非另有指定,桥连二环基团任选用一个或多个为脂族基团描述的取代基取代。额外地或另选地,桥连二环基团的任何可取代的氮是任选经取代的。示范性桥连二环包括:



[0042]





[0044] 术语“低级烷基”是指 $C_{1-4}$ 直链或支化的烷基。示范性低级烷基是甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,异丁基和叔丁基。

[0045] 术语“低级卤代烷基”是指用一个或多个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 直链或支化的烷基。

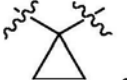
[0046] 术语“杂原子”意指氧,硫,氮,磷或硅(包括氮,硫,磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式;或杂环的可取代氮例如N(如3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如吡咯烷基中)或 $NR^+$ (如N-取代的吡咯烷基中))。

[0047] 术语“不饱和”如本文所用意指该部分具有一个或多个不饱和单元。

[0048] 如本文所用,术语“二价的 $C_{1-8}$ (或 $C_{1-6}$ )饱和或不饱和,直链或支化的烃链”是指直链或支化的二价的亚烷基、亚烯基和亚炔基链,如本文所定义。

[0049] 术语“亚烷基”是指二价烷基。“亚烷基链”是聚亚甲基即 $-(CH_2)_n-$ ,其中n是正整数,优选1至6,1至4,1至3,1至2,或2至3。取代的亚烷基链是聚亚甲基,其中一个或多个亚甲基氢原子用取代基替换。适宜取代基包括下文为取代的脂族基团描述的那些。

[0050] 术语“亚烯基”是指二价烯基。取代的亚烯基链是含有至少一个双键的聚亚甲基,其中一个或多个氢原子用取代基替换。适宜取代基包括下文为取代的脂族基团描述的那些。

[0051] 如本文所用,术语“环丙基烯基”是指下述结构的二价环丙基: .

[0052] 术语“卤素”意指F,Cl,Br或I。

[0053] 术语“芳基”单独或作为更大部分的一部分如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中使用是指具有共5至14个环成员的单环或二环环系,其中系统中的至少一个环是芳族并且其中系统的各环含有3至7个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换地使用。在本发明的某些实施方式中,“芳基”是指芳族环系,其包括但不限于苯基、联苯基、萘基、蒽基等,其可以携带一个或多个取代基。如本文所用术语“芳基”范围内也包括基团,其中芳族环稠合至一个或多个非芳族环比如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、邻萘二甲酰亚胺基、菲啶基或四氢萘基等。

[0054] 术语“杂芳基”和“杂芳-”单独或作为更大部分的一部分例如“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”使用是指基团,其具有5至10个环原子,优选5、6或9个环原子;具有环状阵列共享的6、10或14个 $\pi$ 电子;和除了碳原子之外还具有1至5个杂原子。术语“杂原子”是指氮、氧或硫,和包括氮或硫的任何氧化形式,和碱性氮的任何季铵化形式。杂芳基包括但不限于噻吩基,

呋喃基,吡咯基,咪唑基,吡啶基,三唑基,四唑基,噁唑基,异噁唑基,噁二唑基,噻唑基,异噻唑基,噻二唑基,吡啶基,哒嗪基,嘧啶基,吡嗪基,吡啶基,嘌呤基,嘧啶基和蝶啶基。术语“杂芳基”和“杂芳-”如本文所用也包括基团,其中杂芳族环稠合至一个或多个芳基,环脂族或杂环基环,其中残基或附着点在杂芳族环上。非限制性实例包括吡啶基,异吡啶基,苯并噻吩基,苯并呋喃基,二苯并呋喃基,吡啶基,苯并咪唑基,苯并噻唑基,喹啉基,异喹啉基,噌啉基,酞嗪基,喹啉基,喹喔啉基,4H-喹啉基,吡啶基,吩嗪基,吩噻嗪基,吩噁嗪基,四氢喹啉基,四氢异喹啉基,和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可以是单环或二环。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”、“杂芳基”或“杂芳族”互换地使用,所述任何术语都包括任选经取代的环。术语“杂芳烷基”是指由杂芳基取代的烷基,其中烷基和杂芳基部分独立地是任选经取代的。

[0055] 如本文所用,术语“杂环”、“杂环基”、“杂环残基”和“杂环”可互换地使用和是指稳定的5-至7-元单环或7-10-元二环饱和或部分不饱和的杂环部分,并且除了碳原子之外还具有一个或多个、优选1至4个如前文所定义的杂原子。在用来指称杂环的环原子时,术语“氮”包括取代的氮。例如,在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中,氮可以是N(如3,4-二氢-2H-吡咯基中),NH(如吡咯烷基中),或<sup>+</sup>NR(如N-取代的吡咯烷基中)。

[0056] 杂环能够在引起稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接至其侧挂基团并且任何环原子都能够是任选经取代的。所述饱和或部分不饱和杂环残基的实例包括但不限于四氢呋喃基,四氢噻吩基,吡咯烷基,哌啶基,吡咯啉基,四氢喹啉基,四氢异喹啉基,十氢喹啉基,噁唑烷基,哌嗪基,二噁烷基,二氧杂环戊烷基,二氮杂<sup>草</sup>基,氧氮杂<sup>草</sup>基,硫氮杂<sup>草</sup>基,吗啉基,和奎宁环基。术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基环”、“杂环基团”、“杂环部分”、“和”杂环残基”在本文可互换地使用,并且还包括基团,其中杂环基环稠合至一个或多个芳基、杂芳基或环脂族环,比如吡啶基、3H-吡啶基、色满基、菲啶基或四氢喹啉基。杂环基可以是单环或二环。术语“杂环基烷基”是指由杂环基取代的烷基,其中烷基和杂环基部分独立地是任选经取代的。

[0057] 如本文所用,术语“部分不饱和”是指包括至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和”期望涵盖具有多个不饱和位点的环,但不期望包括本文定义的芳基或杂芳基部分。

[0058] 如本文描述,本发明化合物可以含有“任选经取代的”部分。通常,术语“取代的”无论是否前置术语“任选”都意指所指定部分的一个或多个氢用适宜取代基替换。除非另有指定,“任选经取代的”基团可以在该基团的各可取代位具有适宜取代基,并且在任何给定结构中多于一个位置可以用多于一个选自指定组的取代基取代的情况下,所述取代基在每个位置可以是相同或不同的。本发明预想的取代基组合优选是引起稳定或化学上可行的化合物形成的那些。术语“稳定”如本文所用是指在经受允许其制备、检测和在某些实施方式中其回收、纯化的条件和用于本文公开意图中的一种或多种的情况下并不实质上改变的化合物。

[0059] “任选经取代的”基团可取代碳原子上的适宜一价取代基独立地是卤素;- (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>R<sup>0</sup>; - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OR<sup>0</sup>; -O (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>R<sup>0</sup>, -O- (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C (O) OR<sup>0</sup>; - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>CH (OR<sup>0</sup>)<sub>2</sub>; - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SR<sup>0</sup>; - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>Ph, 其可以用R<sup>0</sup>取代; - (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O (CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, 其可以用R<sup>0</sup>取代; -CH=CHPh, 其可以用R<sup>0</sup>

取代;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -吡啶基,其可以用 $\text{R}^\circ$ 取代;  $-\text{NO}_2$ ;  $-\text{CN}$ ;  $-\text{N}_3$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ ;  $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ;  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ ;  $-\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ ;  $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{SO}_2\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ;  $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ ;  $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ ;  $-\text{OP}(\text{O})\text{OR}^\circ_2$ ;  $-\text{SiR}^\circ_3$ ;  $-(\text{C}_{1-4}$ 直链或支化的亚烷基) $\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ; 或 $-(\text{C}_{1-4}$ 直链或支化的亚烷基) $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ,其中各 $\text{R}^\circ$ 可以如下文定义取代和独立地是氢, $\text{C}_{1-6}$ 脂族, $-\text{CH}_2\text{Ph}$ , $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ , $-\text{CH}_2-$ (5-6元杂芳基环),或具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和、部分不饱和或芳基环,或者虽然有上文定义,两个独立出现的 $\text{R}^\circ$ 与它们的间隔原子一起形成具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-12-元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环,其可以如下文定义取代。

[0060]  $\text{R}^\circ$  (或两个独立出现的 $\text{R}^\circ$ 与其间隔原子一起形成的环)上的适宜一价取代基独立地是卤素, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\lambda$ , $-(\text{卤代}\text{R}^\lambda)$ , $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$ , $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\lambda$ , $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\lambda)_2$ ;  $-\text{O}(\text{卤代}\text{R}^\lambda)$ , $-\text{CN}$ , $-\text{N}_3$ , $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\lambda$ , $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ , $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\lambda$ , $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\lambda$ , $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$ , $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ , $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\lambda$ , $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\lambda_2$ , $-\text{NO}_2$ , $-\text{SiR}^\lambda_3$ , $-\text{OSiR}^\lambda_3$ , $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\lambda$ , $-(\text{C}_{1-4}$ 直链或支化的亚烷基) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^\lambda$ ,或 $-\text{SSR}^\lambda$ 其中各 $\text{R}^\lambda$ 是未经取代的或在前置“卤代”的情况下仅用一个或多个卤素取代,并且独立地选自 $\text{C}_{1-4}$ 脂族, $-\text{CH}_2\text{Ph}$ , $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ,或具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和、部分不饱和或芳基环。 $\text{R}^\circ$ 饱和碳原子上的适宜二价取代基包括 $=\text{O}$ 和 $=\text{S}$ 。

[0061] “任选经取代的”基团饱和碳原子上的适宜二价取代基包括下述: $=\text{O}$ , $=\text{S}$ , $=\text{NNR}^*_2$ , $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ , $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ , $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ , $=\text{NR}^*$ , $=\text{NOR}^*$ , $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$ ,或 $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}-$ ,其中各独立出现的 $\text{R}^*$ 选自氢,可以如下文定义取代的 $\text{C}_{1-6}$ 脂族,或未经取代的具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和、部分不饱和或芳基环。结合至“任选经取代的”基团连位可取代碳的适宜二价取代基包括: $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$ ,其中各独立出现的 $\text{R}^*$ 选自氢,可以如下文定义取代的 $\text{C}_{1-6}$ 脂族,或未经取代的具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0062]  $\text{R}^*$ 脂族基团上的适宜取代基包括卤素, $-\text{R}^\lambda$ , $-(\text{卤代}\text{R}^\lambda)$ , $-\text{OH}$ , $-\text{OR}^\lambda$ , $-\text{O}(\text{卤代}\text{R}^\lambda)$ , $-\text{CN}$ , $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\lambda$ , $-\text{NH}_2$ , $-\text{NHR}^\lambda$ , $-\text{NR}^\lambda_2$ ,或 $-\text{NO}_2$ ,其中各 $\text{R}^\lambda$ 是未经取代的或在前置“卤代”的情况下仅用一个或多个卤素取代,并且独立地是 $\text{C}_{1-4}$ 脂族, $-\text{CH}_2\text{Ph}$ , $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ,或具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0063] “任选经取代的”基团可取代氮上的适宜取代基包括 $-\text{R}^\dagger$ , $-\text{NR}^\dagger_2$ , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$ , $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ , $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ , $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ , $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$ , $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$ , $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ ,或 $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ ;其中各 $\text{R}^\dagger$ 独立地是氢,可以如下文定义取代的 $\text{C}_{1-6}$ 脂族,未经取代的 $-\text{OPh}$ ,或未经取代的具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和、部分不饱和或芳基环,或者虽然有上文定义,两个独立

出现的R<sup>†</sup>与它们的间隔原子一起形成未经取代的具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-12-元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环。

[0064] R<sup>†</sup>脂族基团上的适宜取代基独立地是卤素, -R<sup>λ</sup>, -(卤代R<sup>λ</sup>), -OH, -OR<sup>λ</sup>, -O(卤代R<sup>λ</sup>), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>λ</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>λ</sup>, -NR<sup>λ</sup><sub>2</sub>, 或-NO<sub>2</sub>, 其中各R<sup>λ</sup>是未经取代的或在前置“卤代”的情况下仅用一个或多个卤素取代, 并且独立地是C<sub>1-4</sub>脂族, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, 或具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0065] 如本文所用, 术语“药学上可接受的盐”是指那些盐, 其在合理的医学判断范围内适用于接触人类和更低等动物的组织而无过分毒性、刺激、变态反应等, 并且与合理的利益/风险比相称。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如S. M. Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中详细描述了药学上可接受的盐, 其通过援引并入本文。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自适宜的无机和有机的酸和碱的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸比如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或与有机酸比如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的盐或通过使用本领域所用的其它方法比如离子交换形成的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐, 藻酸盐, 抗坏血酸盐, 天冬氨酸盐, 苯磺酸盐, 苯甲酸盐, 硫酸氢盐, 硼酸盐, 丁酸盐, 樟脑酸盐, 樟脑磺酸盐, 柠檬酸盐, 环戊烷丙酸盐, 葡糖酸氢盐, 十二烷基硫酸盐, 乙烷磺酸盐, 甲酸盐, 富马酸盐, 葡庚糖酸盐, 甘油磷酸盐, 葡糖酸盐, 半硫酸盐, 庚酸盐, 己酸盐, 氢碘酸盐, 2-羟基-乙烷磺酸盐, 乳糖酸盐, 乳酸盐, 月桂酸盐, 月桂基硫酸盐, 苹果酸盐, 马来酸盐, 丙二酸盐, 甲磺酸盐, 2-萘磺酸盐, 烟酸盐, 硝酸盐, 油酸盐, 草酸盐, 棕榈酸盐, 双羟萘酸盐, 果胶酯酸盐, 过硫酸盐, 3-苯基丙酸盐, 磷酸盐, 新戊酸盐, 丙酸盐, 硬脂酸盐, 琥珀酸盐, 硫酸盐, 酒石酸盐, 硫氰酸盐, 对-甲苯磺酸盐, 十一酸盐, 戊酸盐, 等。

[0066] 衍生自适当碱的盐包括碱金属, 碱土金属, 铵和N<sup>+</sup>(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>4</sub>盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠, 锂, 钾, 钙, 镁, 等。其它药学上可接受的盐在适当时包括用平衡离子比如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的无毒铵、季铵、和胺阳离子盐。

[0067] 除非另有说明, 本文描述的结构也意在包括所述结构的全部异构(例如对映体、非对映体和几何(或构象))形式; 例如, 各不对称中心的R和S构型, Z和E双键异构体, 和Z和E构象异构体。因此, 本申请化合物的单一立体化学异构体以及对映体、非对映体和几何(或构象)混合物都属于本发明范围。除非另有说明, 本发明化合物的全部互变异构体形式属于本发明范围。额外地, 除非另有说明, 本文描述的结构也意在包括区别仅在于存在一个或多个同位素富集原子的化合物。例如, 具有本发明结构包括用氘或氚替换氢或者<sup>13</sup>C或<sup>14</sup>C富集的碳替换碳的化合物属于本发明范围。根据本发明, 所述化合物用作例如分析工具, 生物学测试中的探针或治疗剂。在某些实施方式中, 所提供化合物的R<sup>x</sup>包含一个或多个氘原子。

[0068] 如本文所用, 术语“抑制剂”定义为以可测量的亲和力结合至和/或抑制GCN2的化合物。在某些实施方式中, 抑制剂具有小于约50μM, 小于约1μM, 小于约500nM, 小于约100nM, 小于约10nM, 或小于约1nM的IC<sub>50</sub>和/或结合常数。

[0069] 本发明化合物可以链系至可检测部分。应认识到的是所述化合物可用作成像剂。本领域普通技术人员将认识到可检测部分可以经由适宜取代基连接至所提供的化合物。如本文所用, 术语“适宜取代基”是指能够共价附着至可检测部分的部分。所述部分是本领域

普通技术人员熟知的并且包括含有例如羧酸酯部分、氨基部分、硫醇部分或羟基部分的基团,仅举数例。应认识到的是所述部分可以直接或经由链系基团比如二价饱和或不饱和烃链连接至所提供的化合物。在某些实施方式中,所述部分可以通过点击化学连接。在某些实施方式中,所述部分可以通过任选在铜催化剂存在下的叠氮化物与炔的1,3-环加成来连接。使用点击化学的方法是本领域已知的并且包括Rostovtsev et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596-99和Sun et al., *Bioconjugate Chem.*, 2006, 17, 52-57描述的那些。

[0070] 如本文所用,术语“可检测部分”与术语“标记”可互换地使用并且涉及能够被检测的任何部分,例如一级标记和二级标记。一级标记比如放射性同位素(例如氘,<sup>32</sup>P,<sup>33</sup>P,<sup>35</sup>S或<sup>14</sup>C),质谱标签和荧光标记是不加进一步修饰就能够检测到的产生信号的报告基团。可检测部分也包括发光和磷光基团。

[0071] 术语“二级标记”如本文所用是指部分比如生物素和各种蛋白质抗原,其需要第二中间体的存在来产生可检测的信号。对于生物素,第二中间体可以包括链霉抗生物素-酶缀合物。对于抗原标记,第二中间体可以包括抗体-酶缀合物。某些荧光基团充当二级标记,原因是它们在非辐射荧光共振能量转移(FRET)过程中将能量转移至另一基团,而第二基团产生检测信号。

[0072] 术语“荧光标记”、“荧光染料”和“荧光团”如本文所用是指部分,其吸收所定义激发波长的光能量并且发出不同波长的光能量。荧光标记的实例包括但不限于:Alexa Fluor染料(Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660和Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, BODIPY染料(BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), 羧基罗丹明6G, 羧基-X-罗丹明(ROX), 级联蓝, 级联黄, 香豆素343, 菁类染料(Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), 丹磺酰基, Dapoxyl, 二烷基氨基香豆素, 4', 5'-二氯-2', 7'-二甲氧基-荧光素, DM-NERF, 曙红, 赤藓红, 荧光素, FAM, 羟基香豆素, IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, Lissamine罗丹明B, Marina蓝, 甲氧基香豆素, 蔡并荧光素, Oregon绿488, Oregon绿500, Oregon绿514, Pacific蓝, PyMP0, 苾, 罗丹明B, 罗丹明6G, 罗丹明绿, 罗丹明红, Rhodol绿, 2', 4', 5', 7'-四-溴砒-荧光素, 四甲基-罗丹明(TMR), 羧基四甲基罗丹明(TAMRA), Texas红, Texas红-X。

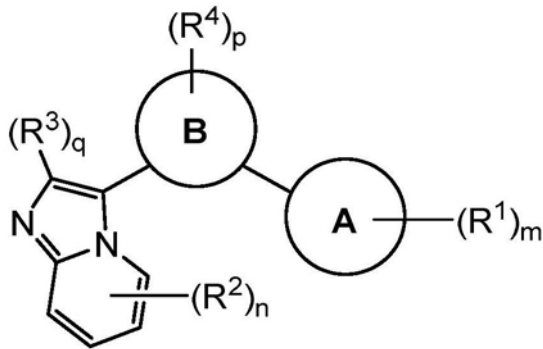
[0073] 术语“质谱标签”如本文所用是指任何部分,其能够由于其质量而用质谱(MS)检测技术独特地检测。质谱标签的实例包括电泳释放标签比如N-[3-[4'-(对-甲氧基四氟苄基)氧基]苯基]-3-甲基甘油酮基]异哌啶酸, 4'-[2,3,5,6-四氟-4-(五氟苯氧基)]甲基苯乙酮,及其衍生物。这些质谱标签的合成和利用描述于美国专利4,650,750, 4,709,016, 5,360,819, 5,516,931, 5,602,273, 5,604,104, 5,610,020和5,650,270。质谱标签的其它实例包括但不限于核苷酸,二脱氧核苷酸,不同长度和碱基组成的寡核苷酸,寡肽,低聚糖,和不同长度和单体组成的其它合成聚合物。中性和带电的适当质量范围(100-2000道尔顿)的种类繁多的有机分子(生物分子或合成化合物)还可以用作质谱标签。

[0074] 术语“可测量的亲和力”和“可测量地抑制”如本文所用意指在包含本发明化合物或其组合物和GCN2蛋白质激酶的样品与包含GCN2蛋白质激酶、不存在所述化合物或其组合

物的等价样品之间GCN2蛋白质激酶活性的可测量变化。

[0075] 3. 示范性实施方式的描述：

[0076] 如上文描述，在某些实施方式中，本发明提供式 I 化合物：



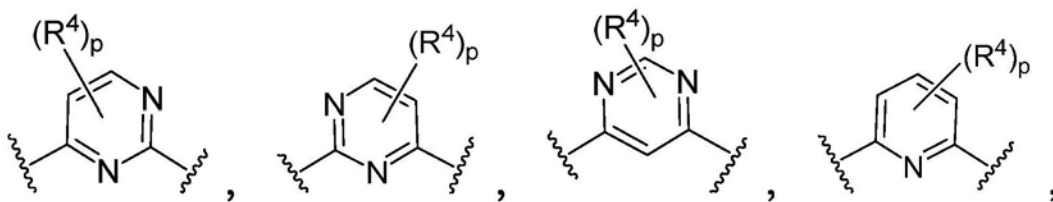
I

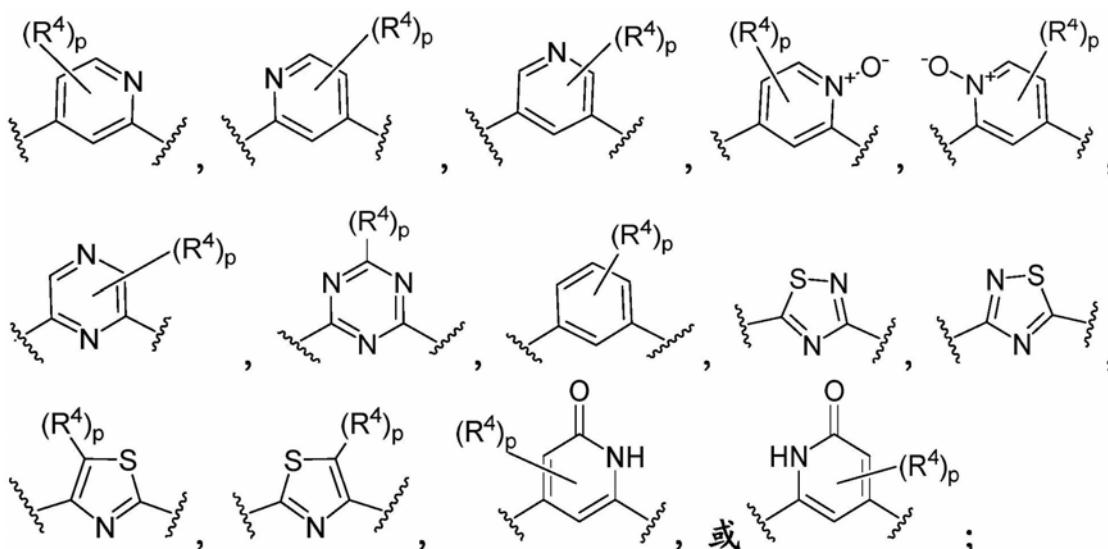
[0077] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0078] 环A选自3-8元饱和或部分不饱和单环碳环，苯基，8-10元双环芳族碳环，具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元部分不饱和单环杂环，其任选稠合至具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元芳族环，具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元部分不饱和螺环杂环，具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元部分不饱和双环杂环，具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元部分饱和桥连双环杂环，具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环，具有1-5个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳族环，或

[0079] Het，其中Het是具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和单环杂环，具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和螺环杂环，具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和二环杂环，或具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和桥连二环杂环；

[0080] 环B是





[0081] 各R独立地是氢或任选经取代的基团,所述基团选自 $C_{1-6}$ 脂族,3-8元饱和或部分不饱和单环碳环,苯基,8-10元二环芳族碳环,具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环,或具有1-5个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元二环杂芳族环;或

[0082] 两个R基团任选一起形成二价的 $C_{2-4}$ 亚烷基链;

[0083] 两个R基团任选与它们的间隔原子一起形成任选经取代的具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7-元饱和或部分不饱和单环;

[0084] 各R'独立地是氢或任选用卤素取代的 $C_{1-3}$ 脂族基团;

[0085] 各 $R^1$ 独立地是氢,卤素, $-CN$ , $-NO_2$ , $-C(O)R$ , $-C(O)OR$ , $-C(O)NR_2$ , $-C(O)NRS(O)_2R$ , $-C(O)N=S(O)R_2$ , $-NR_2$ , $-NRC(O)R$ , $-NRC(O)NR_2$ , $-NRC(O)OR$ , $-NRS(O)_2R$ , $-NRS(O)_2NR_2$ , $-OR$ , $-ON(R)SO_2R$ , $-P(O)R_2$ , $-SR$ , $-S(O)R$ , $-S(O)_2R$ , $-S(O)(NH)R$ , $-S(O)_2N(R)_2$ , $-S(NH_2)_2(O)OH$ , $-N=S(O)R_2$ , $-CH_3$ , $-CH_2OH$ , $-CH_2NHSO_2CH_3$ , $-CD_3$ , $-CD_2NRS(O)_2R$ ,或R;或:

[0086] 两个 $R^1$ 基团任选一起形成 $=O$ 或 $=NH$ ;或

[0087] 两个 $R^1$ 基团任选一起形成二价的 $C_{2-4}$ 亚烷基链;

[0088] 各 $R^2$ 独立地是氢,卤素, $-CN$ , $-C(O)N(R')$ , $-OR'$ , $-N(R')$ , $-S(O)_2R$ , $-S(O)_2N(R)_2$ , $-O$ -苯基,或任选经取代的基团,所述基团选自 $C_{1-3}$ 脂族,苯基,具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环,或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和单环杂环;

[0089]  $R^3$ 是氢,卤素, $-CN$ , $-OR'$ , $-N(R')$ ,或任选经取代的基团,所述基团选自 $C_{1-3}$ 脂族,苯基,或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环;

[0090]  $R^4$ 是氢,卤素, $-CN$ , $-OR$ , $-N=S(O)R_2$ , $-N(R)_2$ ,或任选经取代的基团,所述基团选自 $C_{1-3}$ 脂族,具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,或具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和螺环杂环;

[0091] m是0、1、2、3、4或5;

[0092] n是0、1或2;

[0093] p是0或1;和

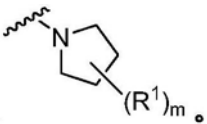
[0094] q是0或1。

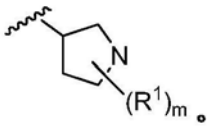
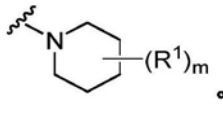


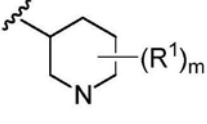
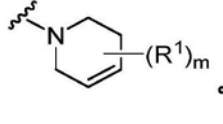
[0095] 如前文所定义和本文所描述,环A选自3-8元饱和或部分不饱和单环碳环,苯基,8-10元双环芳族碳环,具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元部分不饱和单环杂环,其任选稠合至具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元芳族环,具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元部分不饱和螺环杂环,具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元部分不饱和双环杂环,具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元部分不饱和桥连双环杂环,具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环,具有1-5个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳族环,或者Het,其中Het是具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和单环杂环,具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和螺环杂环,具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和双环杂环,或具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和桥连双环杂环。

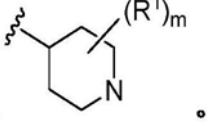
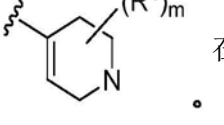
[0096] 在某些实施方式中,环A是3-8元饱和或部分不饱和单环碳环。在某些实施方式中,环A是苯基。在某些实施方式中,环A是8-10元二环芳族碳环。在某些实施方式中,环A是具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元部分不饱和单环杂环,其任选稠合至具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元芳族环。在某些实施方式中,环A是具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元部分不饱和螺环杂环。在某些实施方式中,环A是具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元部分不饱和二环杂环。在某些实施方式中,环A是具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元部分不饱和桥连二环杂环。在某些实施方式中,环A是具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环。在某些实施方式中,环A是具有1-5个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元二环杂芳族环。

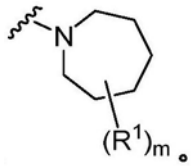
[0097] 在某些实施方式中,环A是Het。在某些实施方式中,环A是具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和单环杂环。在某些实施方式中,环A是具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和螺环杂环。在某些实施方式中,环A是具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和二环杂环。在某些实施方式中,环A是具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-12元饱和桥连二环杂环。

[0098] 在某些实施方式中,环A是  在某些实施方式中,环A是

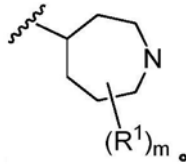
 在某些实施方式中,环A是  在某些实施方式中,环A是

 在某些实施方式中,环A是  在某些实施方式中,环A是

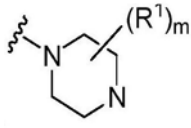
 在某些实施方式中,环A是  在某些实施方式中,环A是



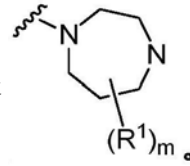
在某些实施方式中,环A是



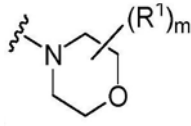
在某些实施方式中,环A是



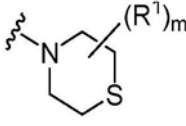
在某些实施方式中,环A是



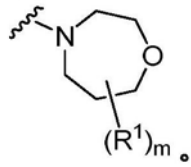
在某些实施方式中,环A是



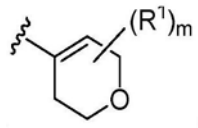
在某些实施方式中,环A是



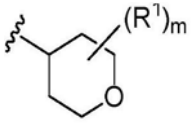
在某些实施方式中,环A是



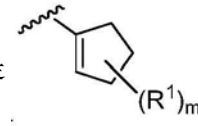
在某些实施方式中,环A是



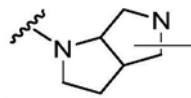
在某些实施方式中,环A是



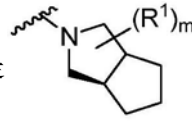
在某些实施方式中,环A是



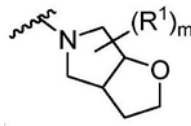
在某些实施方式中,环A是



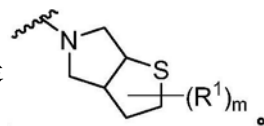
在某些实施方式中,环A是



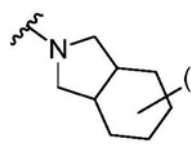
在某些实施方式中,环A是



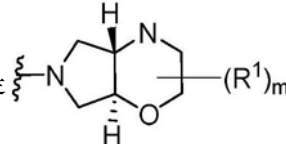
在某些实施方式中,环A是



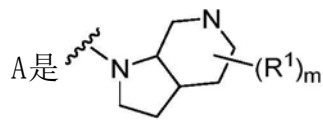
在某些实施方式中,环A是



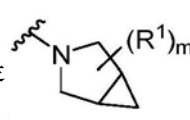
在某些实施方式中,环A是



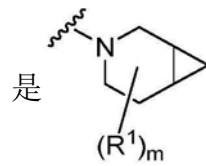
在某些实施方式中,环



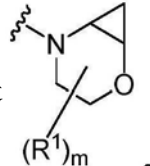
在某些实施方式中,环A是



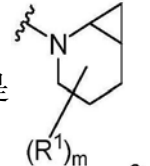
在某些实施方式中,环A



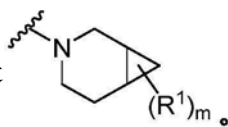
在某些实施方式中,环A是



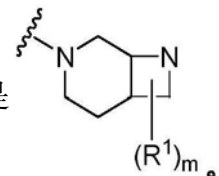
在某些实施方式中,环A是



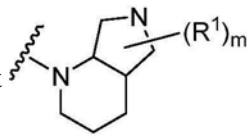
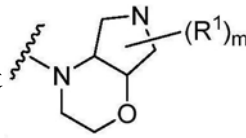
在某些实施方式中,环A是

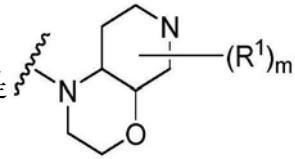
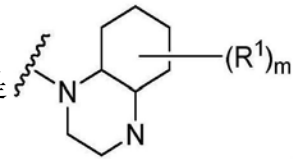


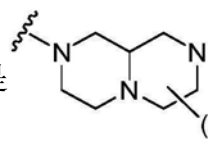
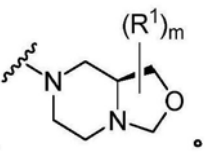
在某些实施方式中,环A是

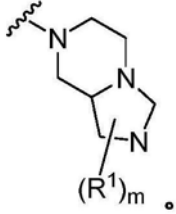
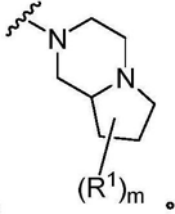


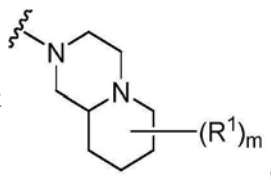
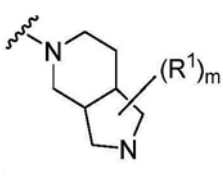
在某些

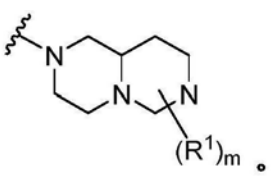
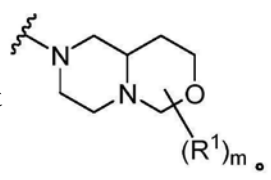
实施方式中,环A是  在某些实施方式中,环A是  在某些

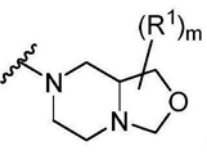
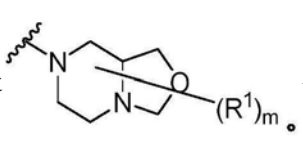
实施方式中,环A是  在某些实施方式中,环A是 

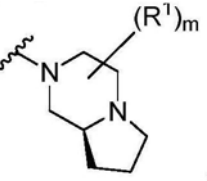
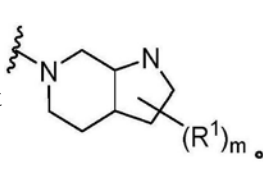
在某些实施方式中,环A是  在某些实施方式中,环A是  在

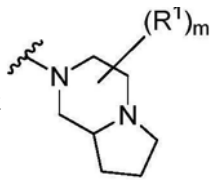
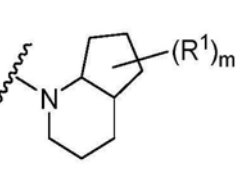
某些实施方式中,环A是  在某些实施方式中,环A是  在某些实施方

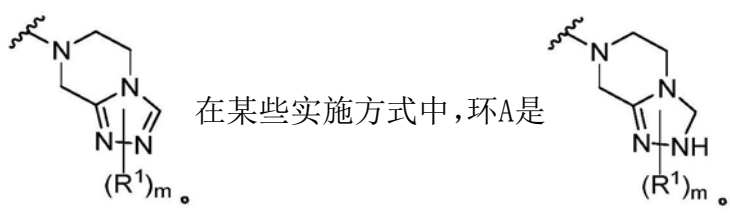
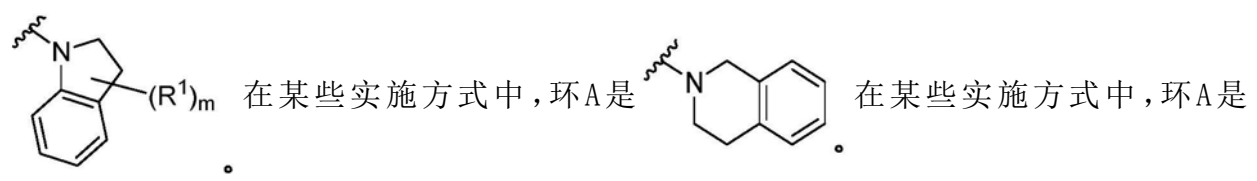
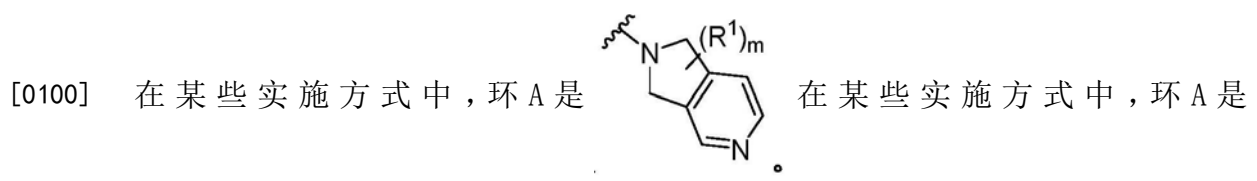
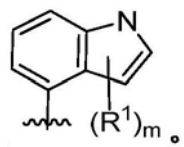
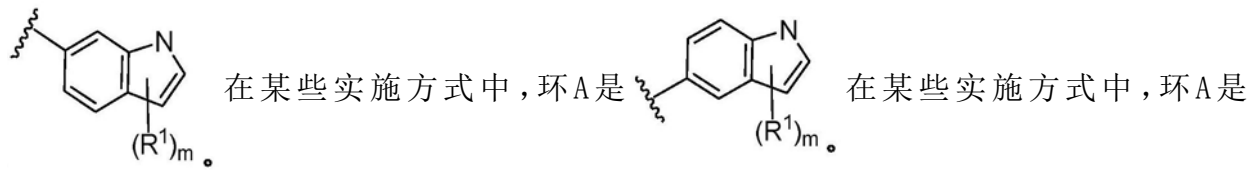
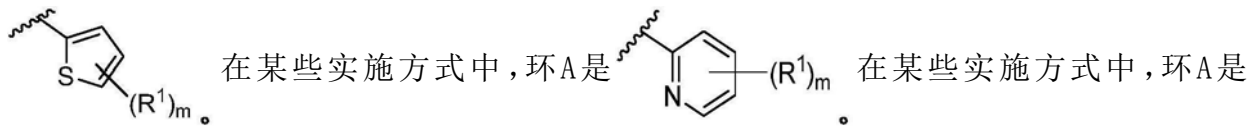
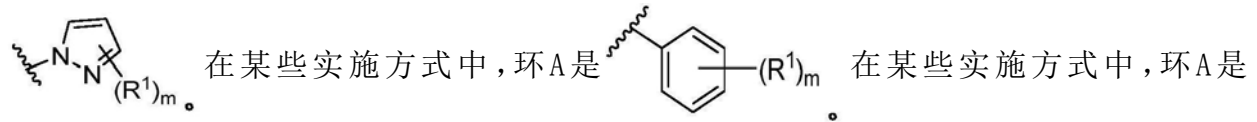
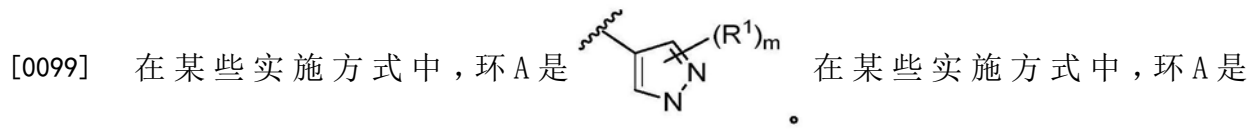
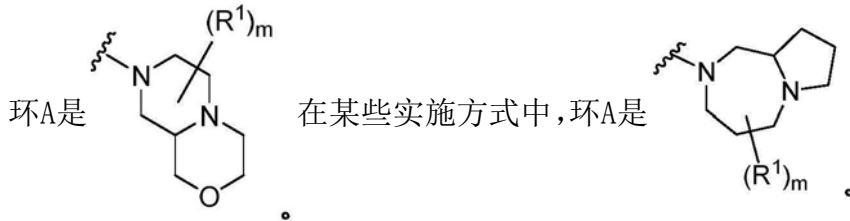
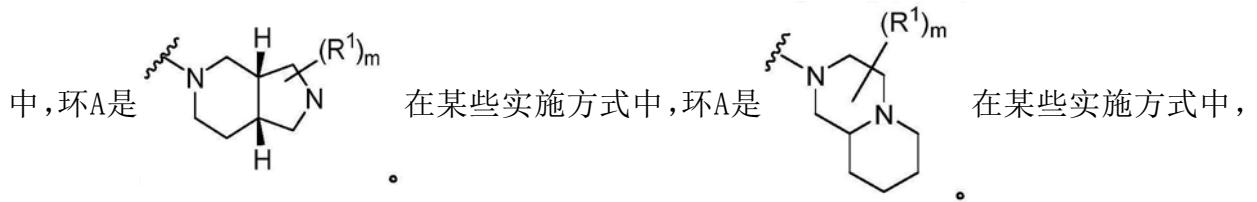
式中,环A是  在某些实施方式中,环A是  在某些实施方

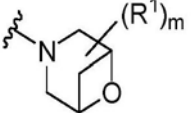
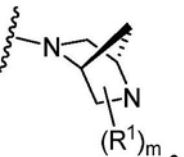
式中,环A是  在某些实施方式中,环A是  在某些实施

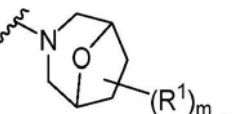
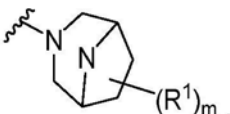
方式中,环A是  在某些实施方式中,环A是  在某些实施

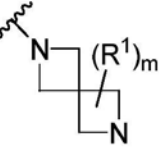
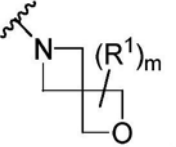
方式中,环A是  在某些实施方式中,环A是  在某些实施方

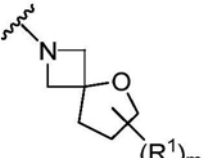
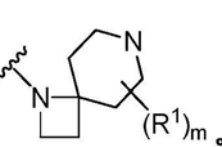
式中,环A是  在某些实施方式中,环A是  在某些实施方式

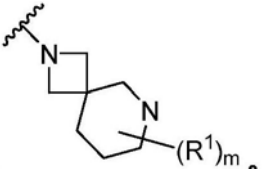
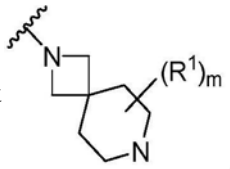


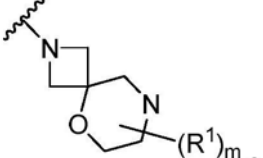
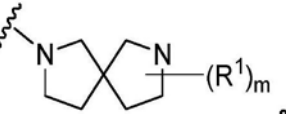
[0101] 在某些实施方式中,环A是  在某些实施方式中,环A是 

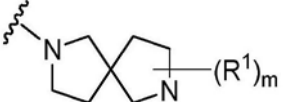
在某些实施方式中,环A是  在某些实施方式中,环A是 

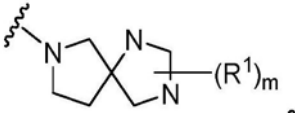
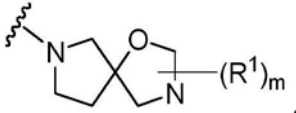
[0102] 在某些实施方式中,环A是  在某些实施方式中,环A是 

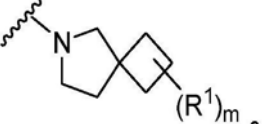
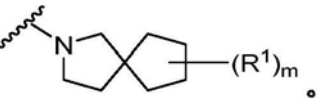
在某些实施方式中,环A是  在某些实施方式中,环A是  在某

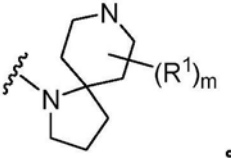
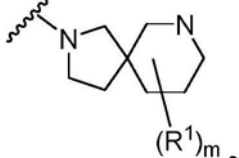
些实施方式中,环A是  在某些实施方式中,环A是  在某

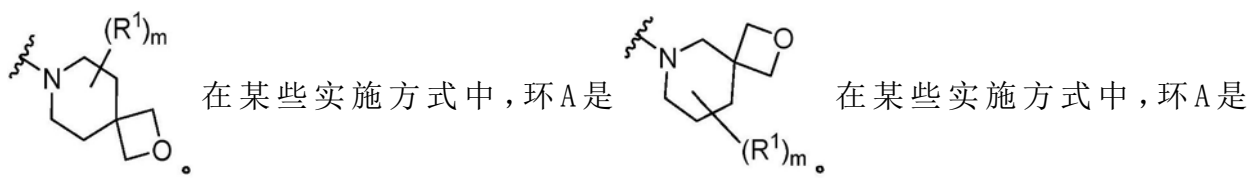
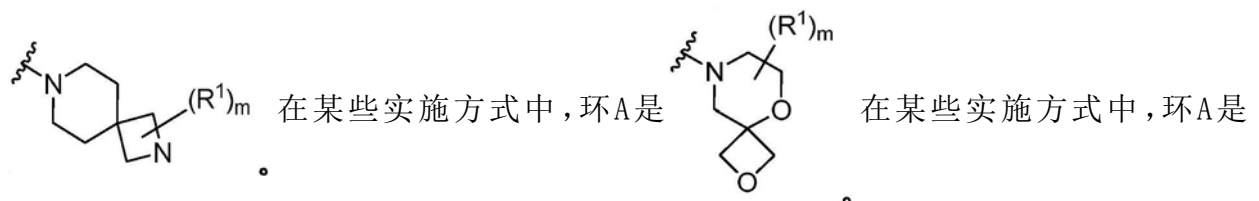
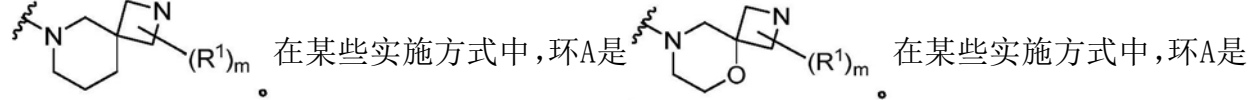
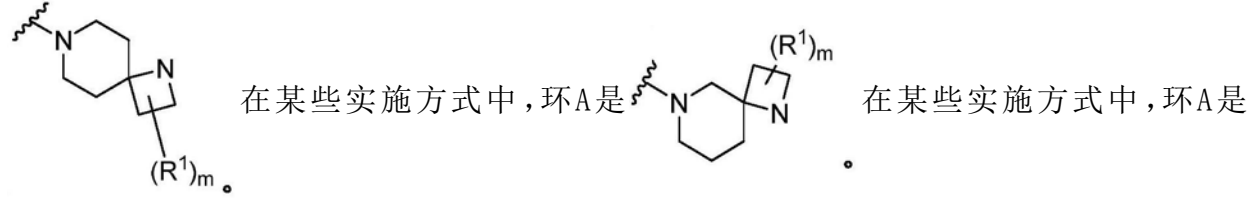
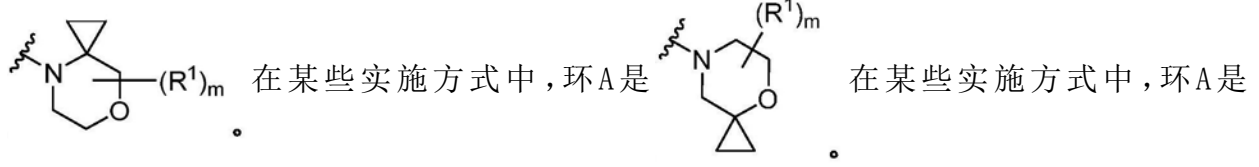
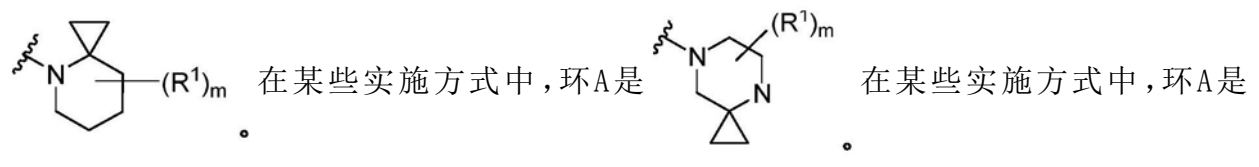
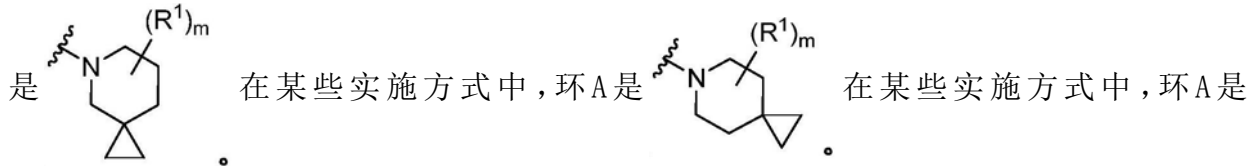
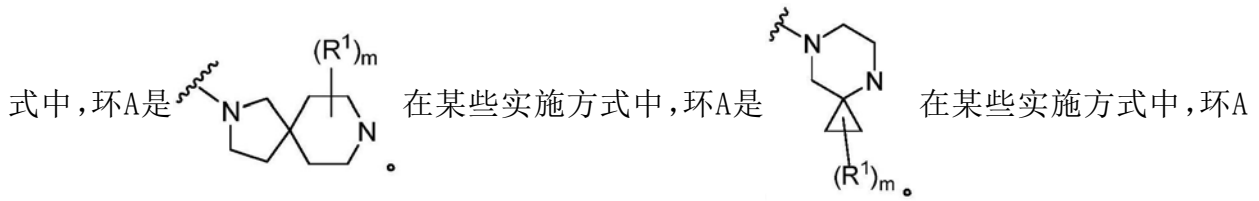
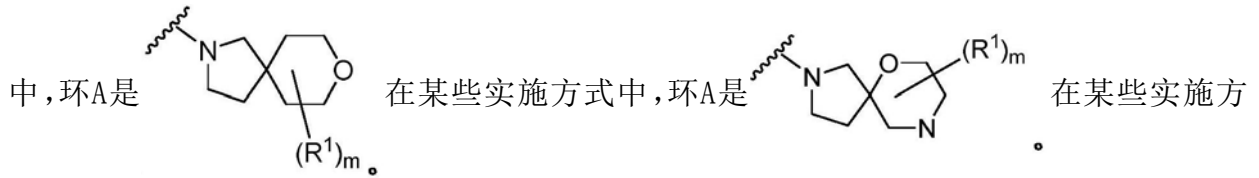
些实施方式中,环A是  在某些实施方式中,环A是 

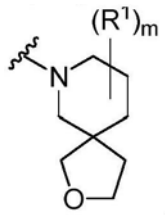
在某些实施方式中,环A是  在某些实施方式中,环A是

 在某些实施方式中,环A是  在某些实施方式中,

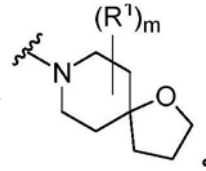
环A是  在某些实施方式中,环A是  在某些实施方

式中,环A是  在某些实施方式中,环A是  在某些实施方式

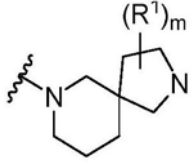




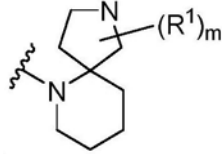
在某些实施方式中,环A是



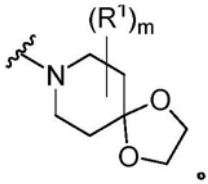
在某些实施方式中,环A是



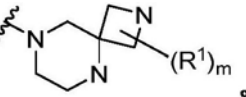
在某些实施方式中,环A是



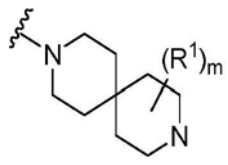
在某些实施方式中,环A是



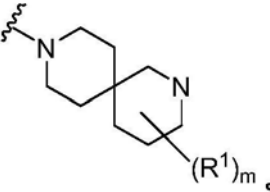
在某些实施方式中,环A是



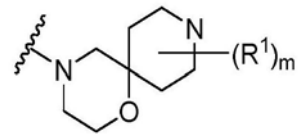
在某些实施方式中,环A是



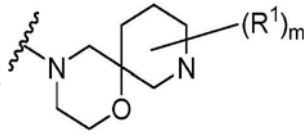
在某些实施方式中,环A是



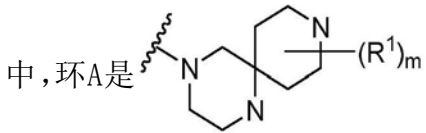
在某些实施方式中,环A是



在某些实施方式中,环A是

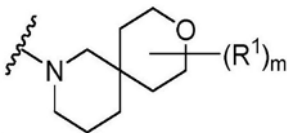


在某些实施方式



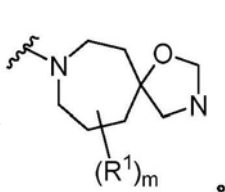
中,环A是

在某些实施方式中,环A是

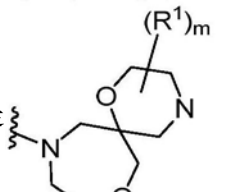


在某些实

施方式中,环A是

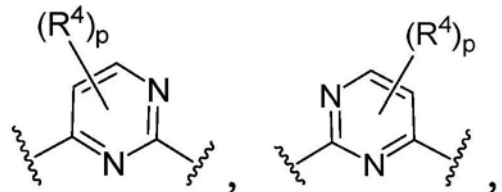


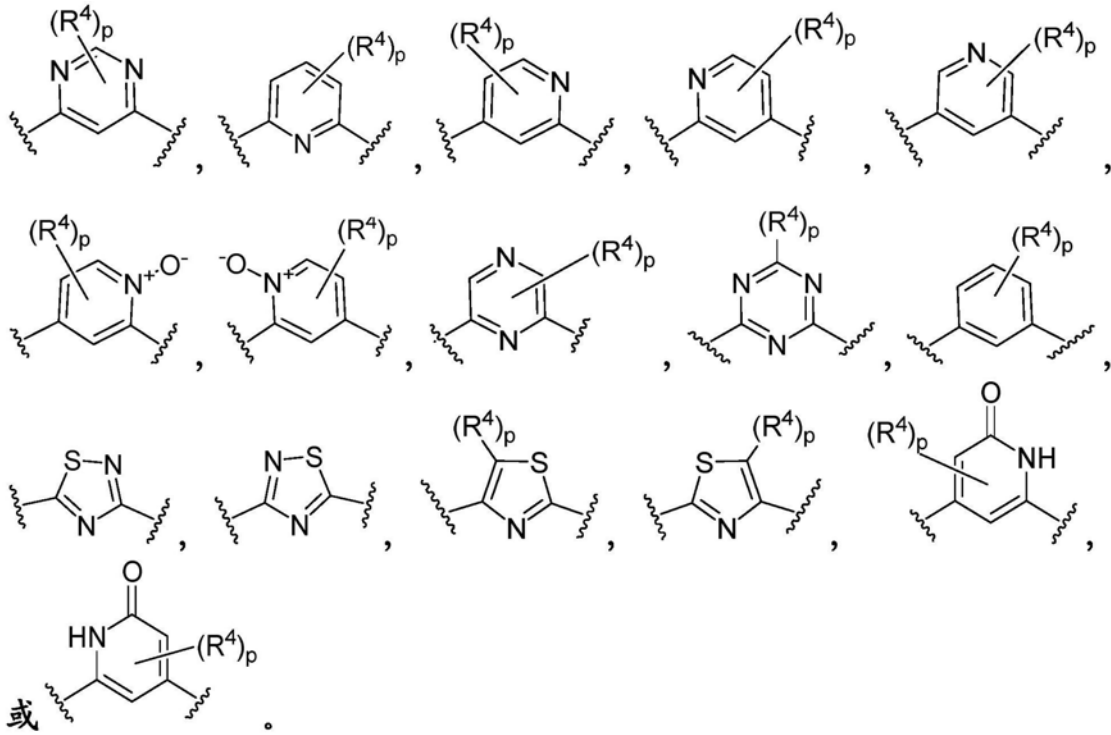
在某些实施方式中,环A是



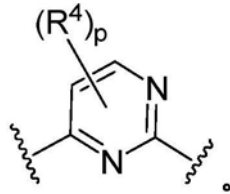
[0103] 在某些实施方式中,环A选自下表1描述的那些。

[0104] 如前文所定义和本文所描述,环B是

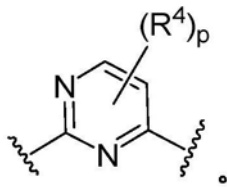




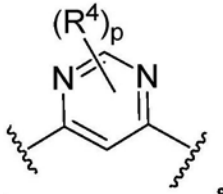
[0105] 在某些实施方式中, 环B是



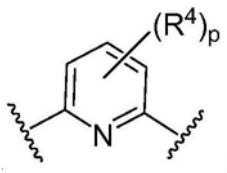
在某些实施方式中, 环B是



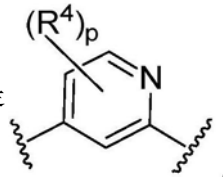
在某些实施方式中, 环B是



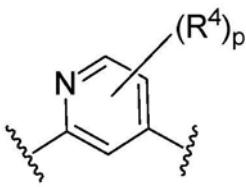
在某些实施方式中, 环B是



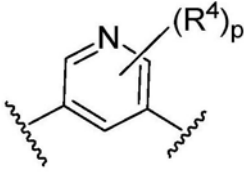
在某些实施方式中, 环B是



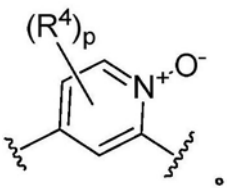
在某些实施方式中, 环B是



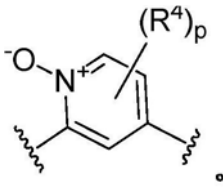
在某些实施方式中, 环B是



在某些实施方式中, 环B是

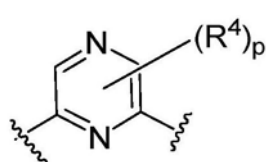


在某些实施方式中, 环B是

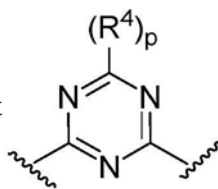


在某些实施方式中, 环B是

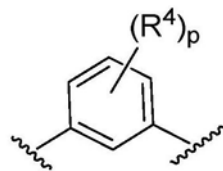




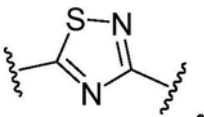
在某些实施方式中,环B是



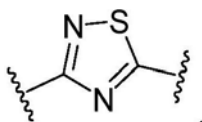
在某些实施方式中,环B是



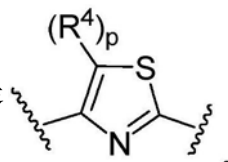
在某些实施方式中,环B是



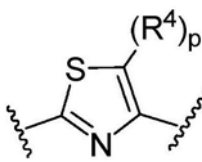
在某些实施方式中,环B是



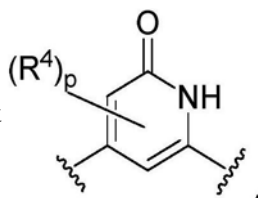
在某些实施方式中,环B是



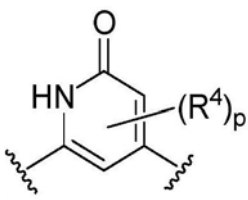
在某些实施方式中,环B是



在某些实施方式中,环B是



在某些实施方式中,环B是



[0106] 在某些实施方式中,环B选自下表1描述的那些。

[0107] 如前文所定义和本文所描述,各R独立地是氢或任选经取代的基团,所述基团选自C<sub>1-6</sub>脂族,3-8元饱和或部分不饱和单环碳环,苯基,8-10元二环芳族碳环,具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环,或具有1-5个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元二环杂芳族环;或两个R基团任选一起形成二价的C<sub>2-4</sub>亚烷基链;或两个R基团任选与它们的间隔原子一起形成任选经取代的具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7-元饱和或部分不饱和单环。

[0108] 在某些实施方式中R是氢。在某些实施方式中R是任选经取代的C<sub>1-6</sub>脂族基团。在某些实施方式中R是任选经取代的3-8元饱和或部分不饱和单环碳环。在某些实施方式中R是任选经取代的苯基。在某些实施方式中R是任选经取代的8-10元二环芳族碳环。在某些实施方式中R是任选经取代的具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环。在某些实施方式中R是任选经取代的具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环。在某些实施方式中R是任选经取代的具有1-5个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元二环杂芳族环。在某些实施方式中两个R基团任选一起形成二价的C<sub>2-4</sub>亚烷基链。在某些实施方式中两个R基团任选与它们的间隔原子一起形成任选经取代的具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7-元饱和或部分不饱和单环。

[0109] 在某些实施方式中, R选自下表1描述的那些。

[0110] 如前文所定义和本文所描述, 各R' 独立地是氢或任选用卤素取代的C<sub>1-3</sub>脂族基团。


[0111] 在某些实施方式中, R' 是氢。在某些实施方式中, R' 是任选用卤素取代的C<sub>1-3</sub>脂族基团。

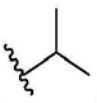

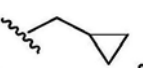
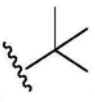
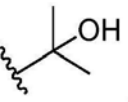
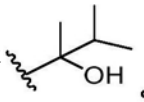
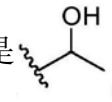
[0112] 在某些实施方式中, R' 选自下表1描述的那些。

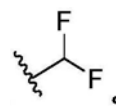
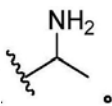
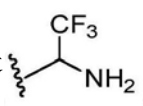
[0113] 如前文所定义和本文所描述, 各R<sup>1</sup>独立地是氢, 卤素, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR<sub>2</sub>, -C(O)NRS(O)<sub>2</sub>R, -C(O)N=S(O)R<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>, -NRC(O)R, -NRC(O)NR<sub>2</sub>, -NRC(O)OR, -NRS(O)<sub>2</sub>R, -NRS(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -OR, -ON(R)SO<sub>2</sub>R, -P(O)R<sub>2</sub>, -SR, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -S(O)(NH)R, -S(O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -S(NH)<sub>2</sub>(O)OH, -N=S(O)R<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CD<sub>3</sub>, -CD<sub>2</sub>NRS(O)<sub>2</sub>R, 或R; 或: 两个R<sup>1</sup>基团任选一起形成=O或=NH; 或两个R<sup>1</sup>基团任选一起形成二价的C<sub>2-4</sub>亚烷基链。

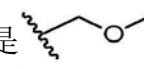
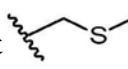
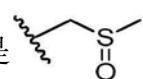
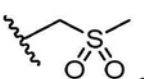
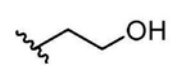

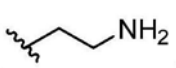
[0114] 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是氢。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是卤素。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-CN。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-NO<sub>2</sub>。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-C(O)R。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-C(O)OR。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-C(O)NR<sub>2</sub>。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-C(O)NRS(O)<sub>2</sub>R。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-C(O)N=S(O)R<sub>2</sub>。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-NR<sub>2</sub>。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-NRC(O)R。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-NRC(O)NR<sub>2</sub>。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-NRC(O)OR。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-NRS(O)<sub>2</sub>R。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-NRS(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-OR。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-ON(R)SO<sub>2</sub>R。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-P(O)R<sub>2</sub>。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-SR。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-S(O)R。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-S(O)<sub>2</sub>R。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-S(O)(NH)R。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-S(O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-S(NH)<sub>2</sub>(O)OH。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-N=S(O)R<sub>2</sub>。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-CD<sub>3</sub>。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-CD<sub>2</sub>NRS(O)<sub>2</sub>R。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是R。在某些实施方式中, 两个R<sup>1</sup>基团任选一起形成=O或=NH。在某些实施方式中, 两个R<sup>1</sup>基团任选一起形成二价的C<sub>2-4</sub>亚烷基链。

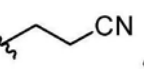
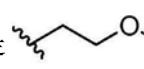
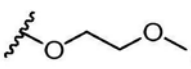
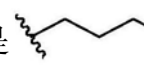
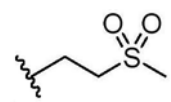
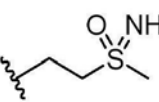
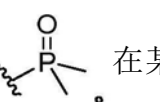
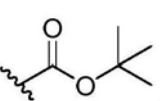
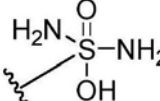
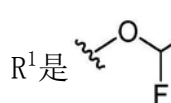
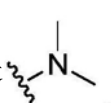
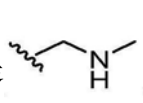
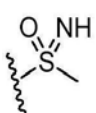
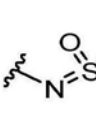
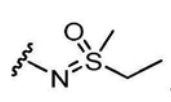
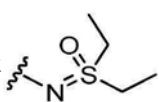
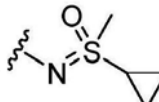
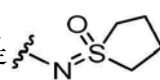
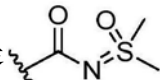
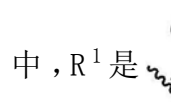
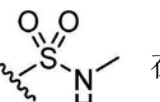
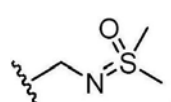

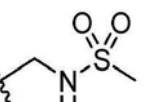
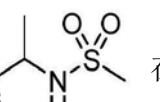
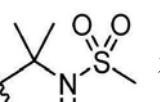

[0115] 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是氟。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是氯。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是甲基。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是乙基。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-OH。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-OCH<sub>3</sub>。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-CH<sub>2</sub>OH。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-CH<sub>2</sub>CN。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-CF<sub>3</sub>。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-COOH。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是-NH<sub>2</sub>。

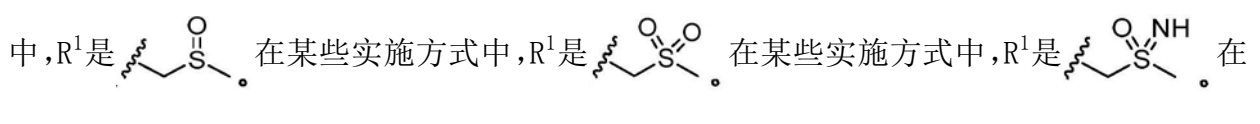
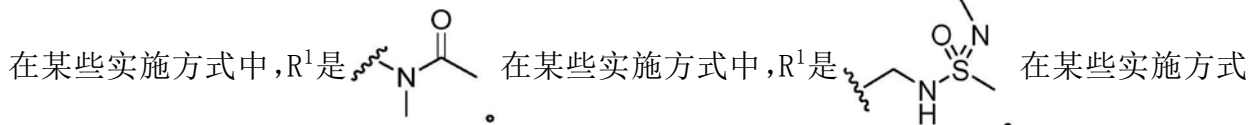
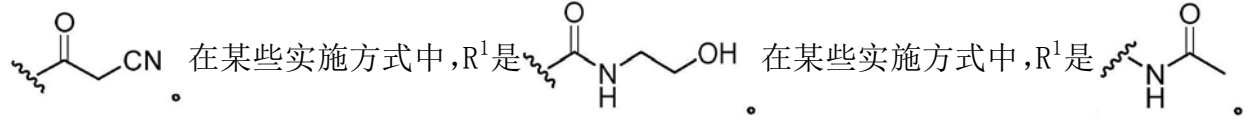
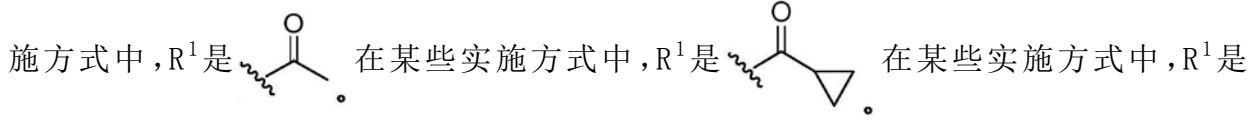
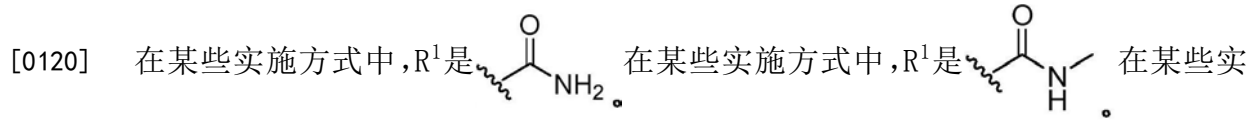
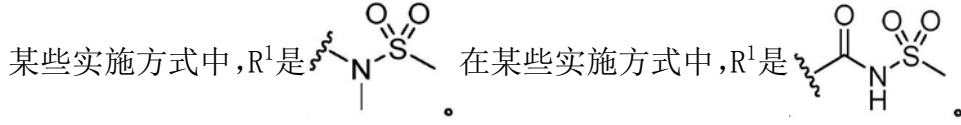
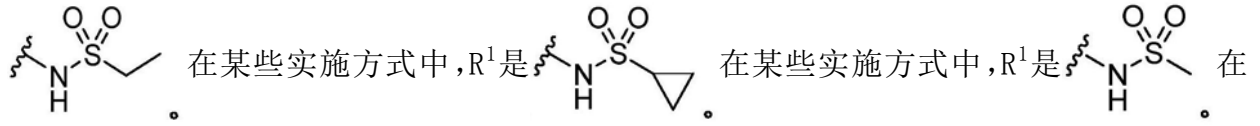
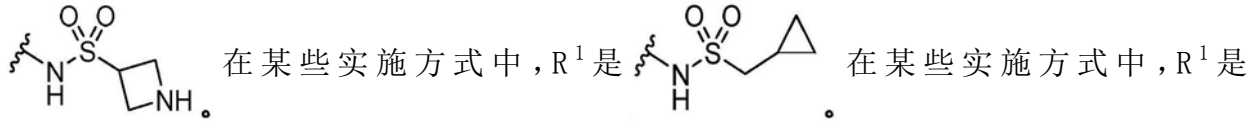
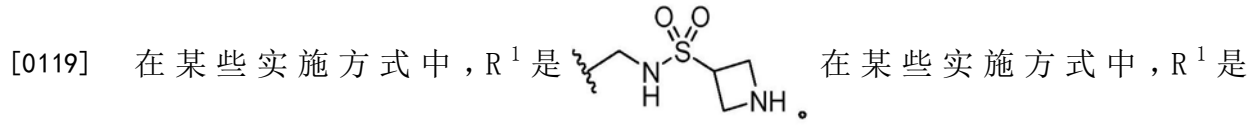
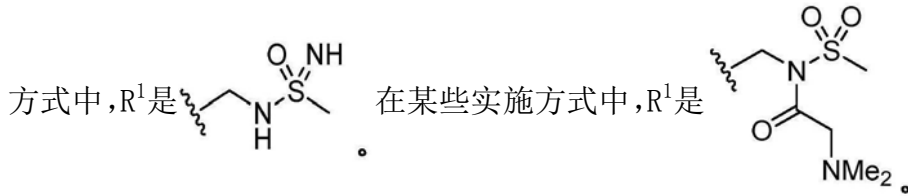
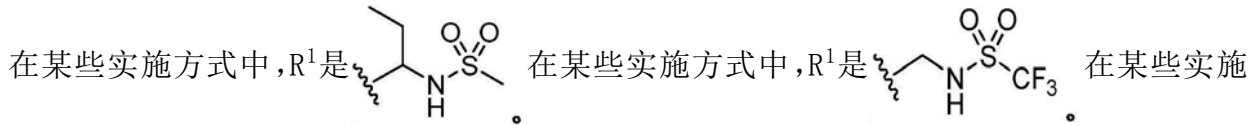
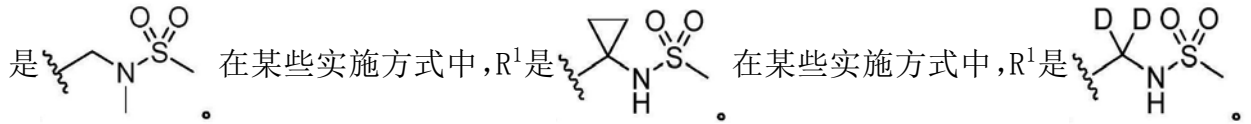
[0116] 在某些实施方式中, 两个R<sup>1</sup>基团形成=O。在某些实施方式中, 两个R<sup>1</sup>基团形成=NH。在某些实施方式中, 两个R<sup>1</sup>基团形成 

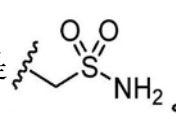
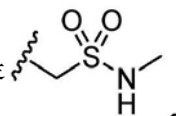
[0117] 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是

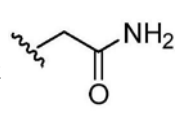
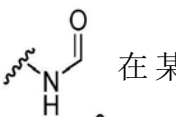
 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。

[0118] 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。

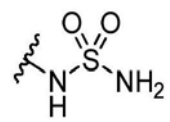
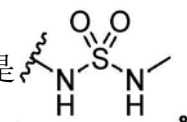
在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 。

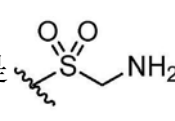
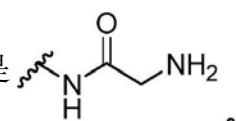


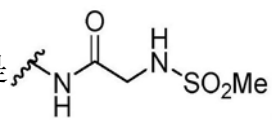
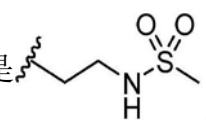
某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式

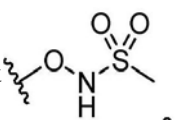
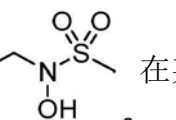
中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是

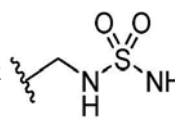
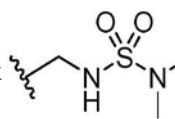
 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是

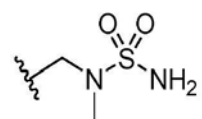
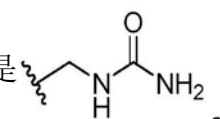
 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 

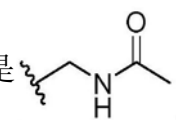
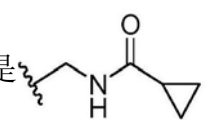
[0121] 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 

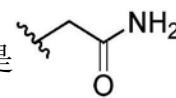
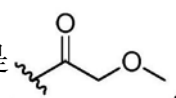
在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某

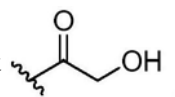
些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中,

R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是

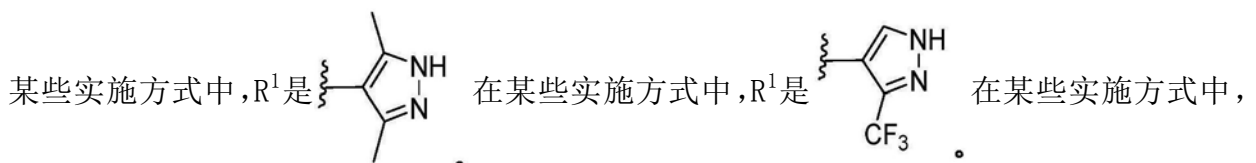
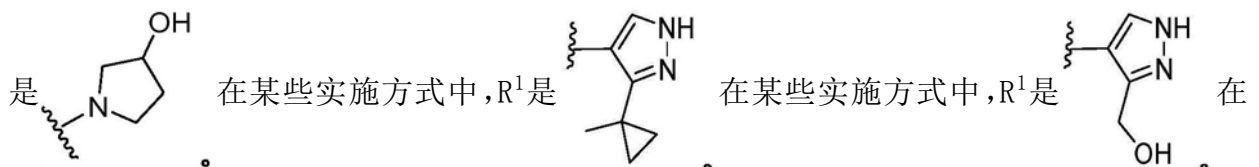
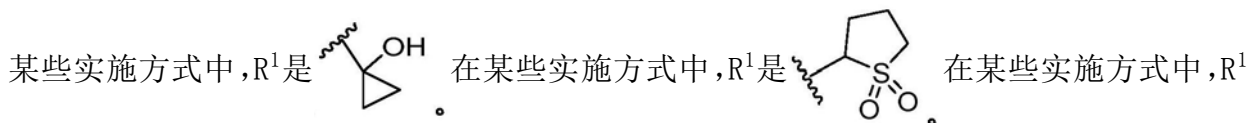
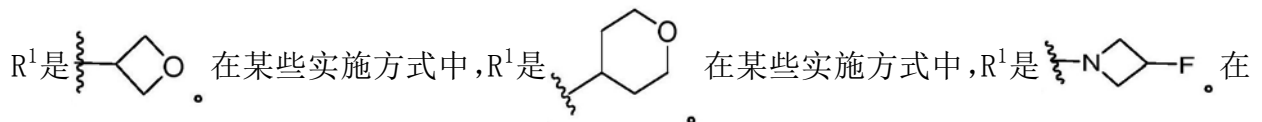
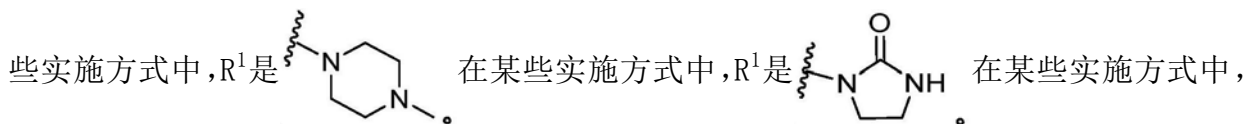
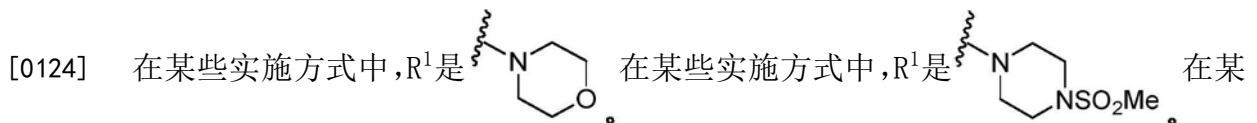
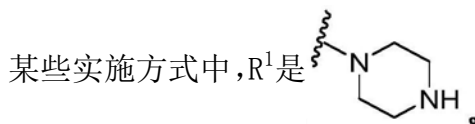
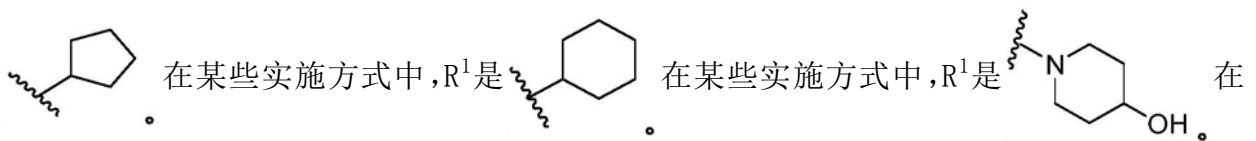
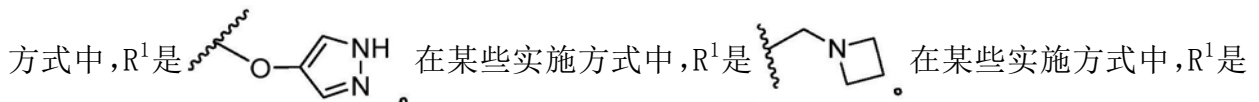
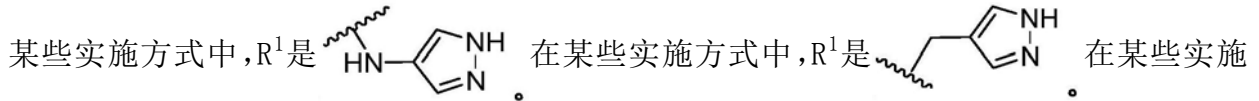
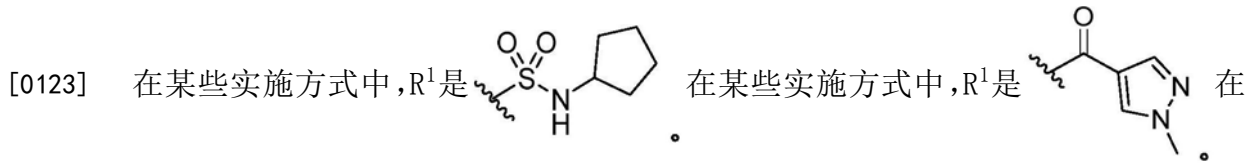
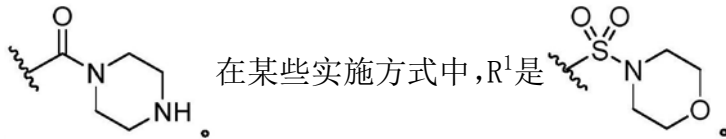
 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 

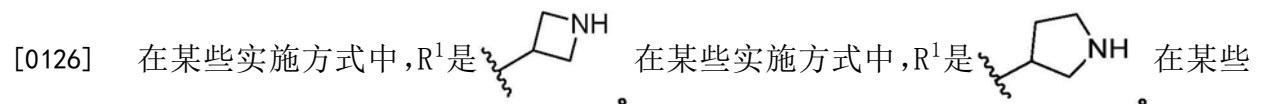
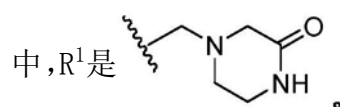
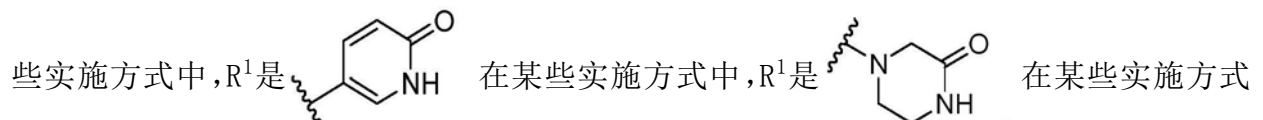
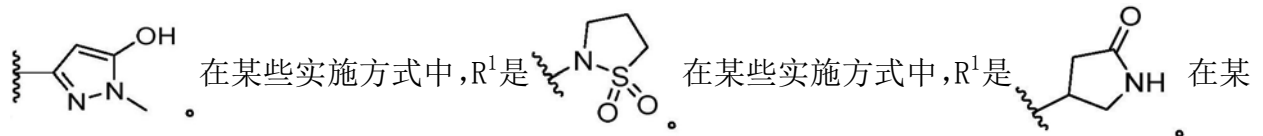
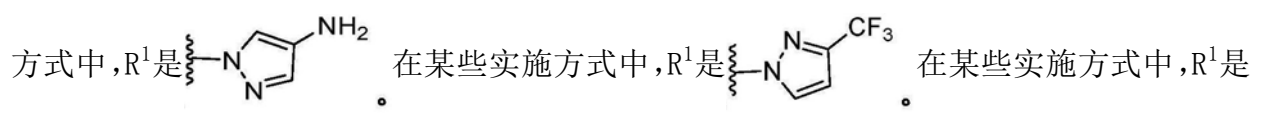
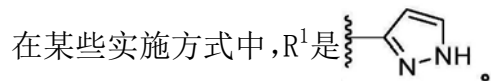
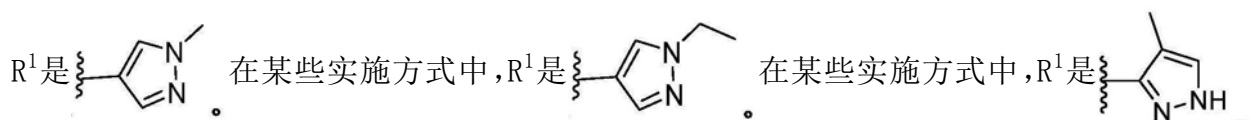
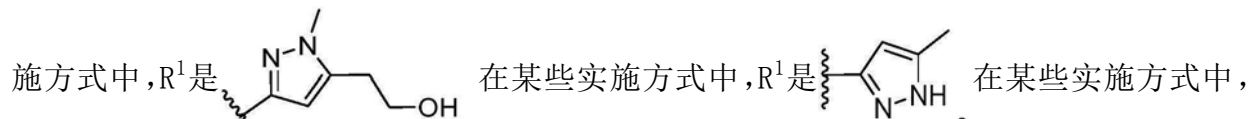
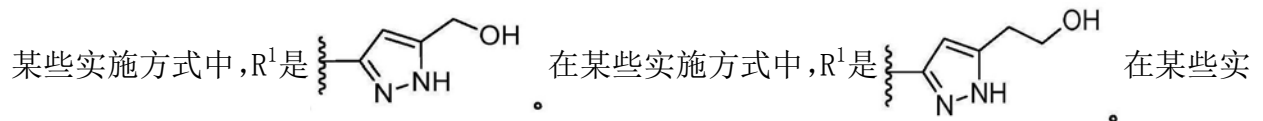
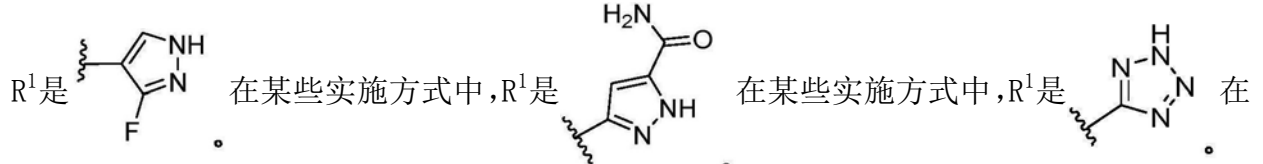
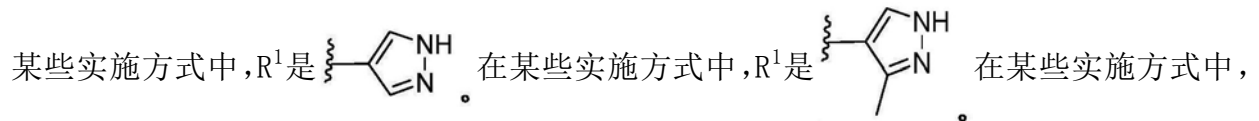
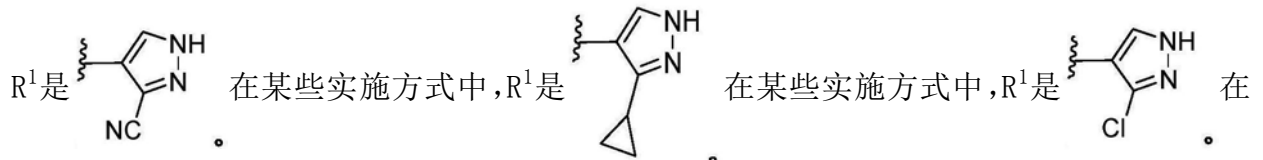
[0122] 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某

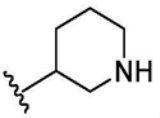
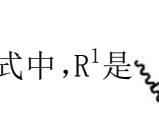
些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中,

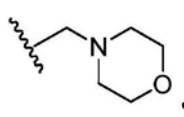
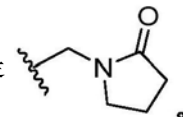
R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是

 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是

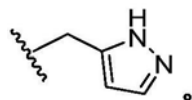
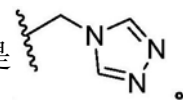


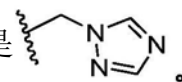
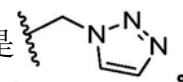


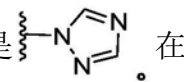
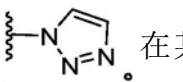
实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是

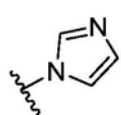
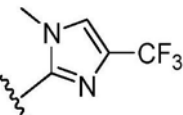
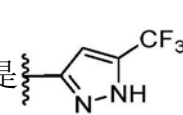
 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是

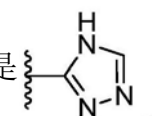
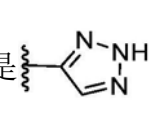
 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是

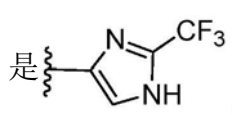
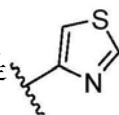
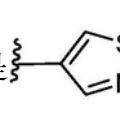
 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 

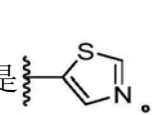
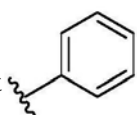
[0127] 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些

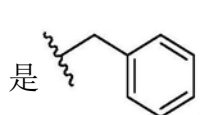
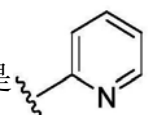
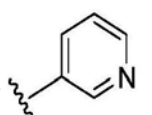
实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是

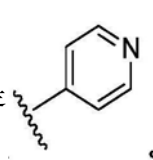
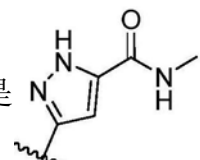
 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在

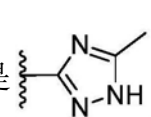
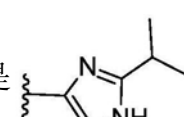
某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是

是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在

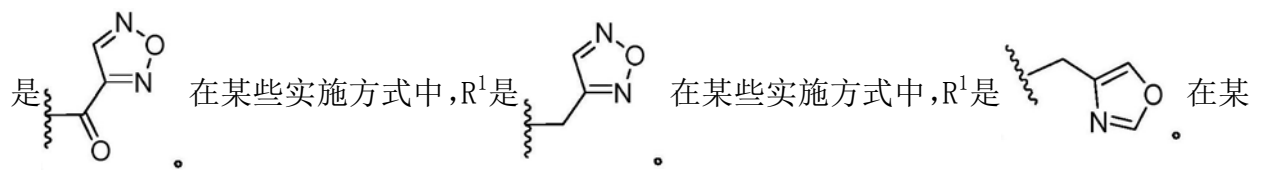
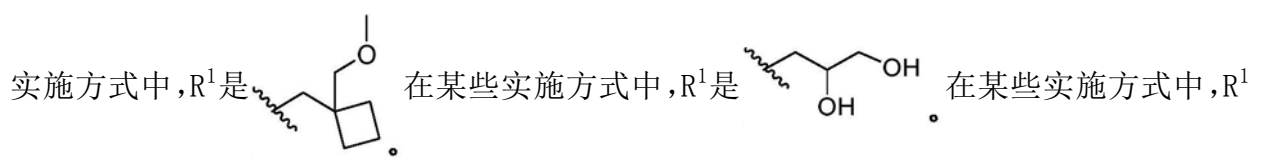
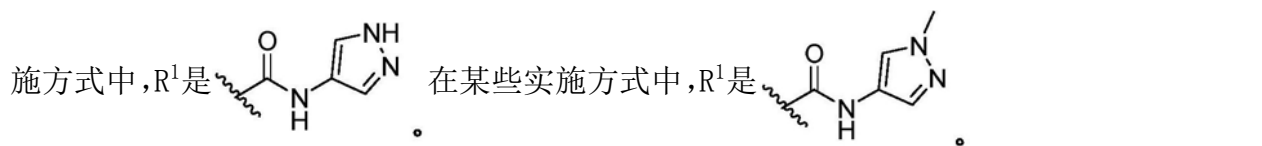
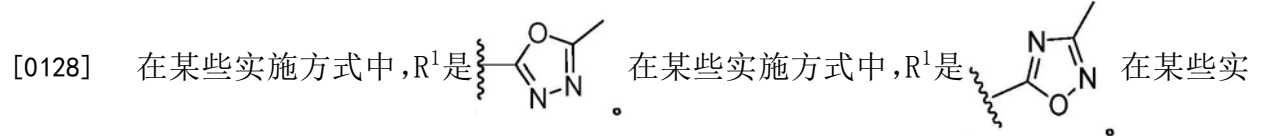
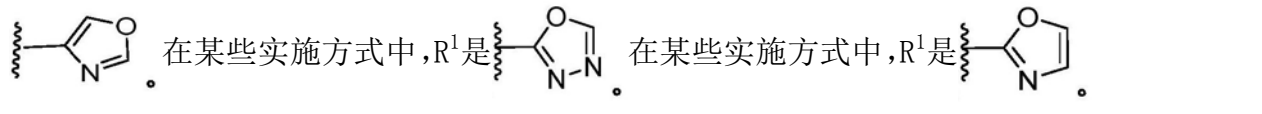
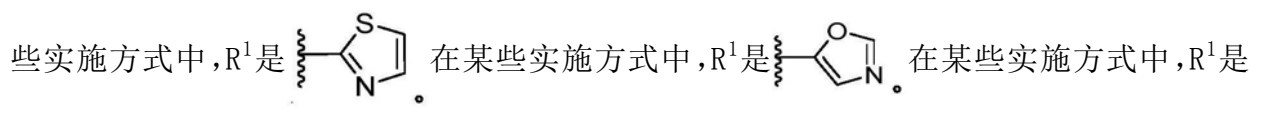
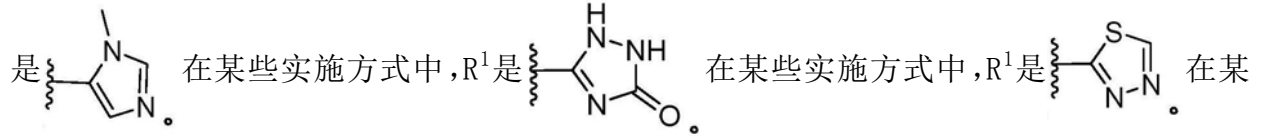
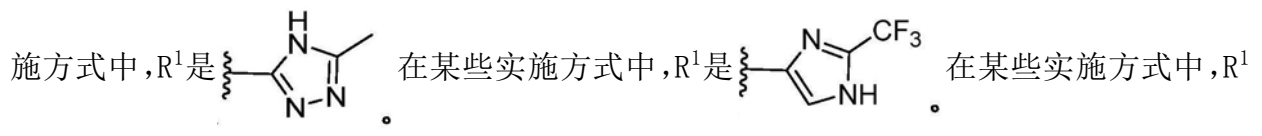
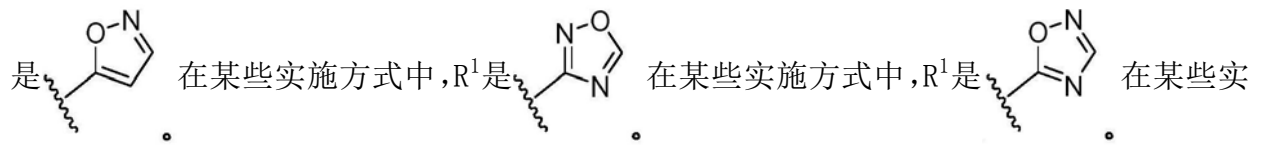
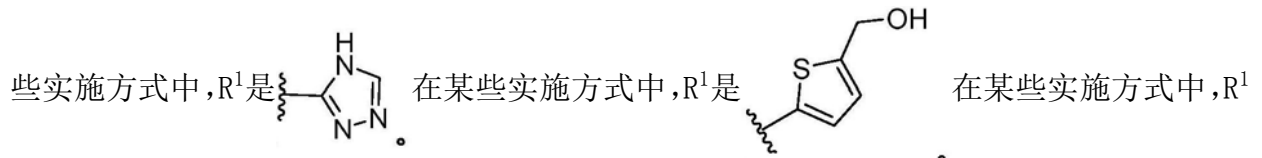
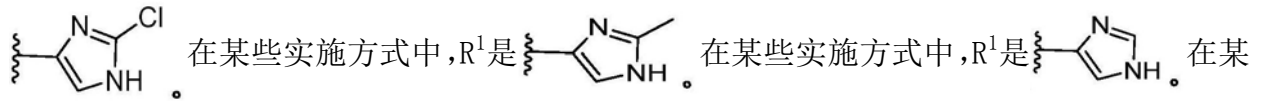
某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是

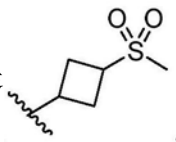
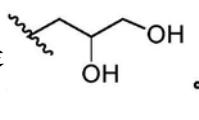
是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在

某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式

中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是



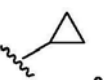



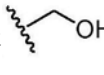
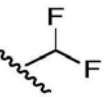
些实施方式中, R<sup>1</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>1</sup>是 .

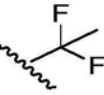
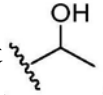
[0130] 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>选自下表1描述的那些。

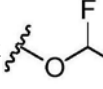
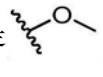
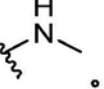
[0131] 如前文所定义和本文所描述, 各R<sup>2</sup>独立地是氢, 卤素, -CN, -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -OR', -N(R')<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R, -S(O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -O-苯基, 或任选经取代的基团, 所述基团选自C<sub>1-3</sub>脂族, 苯基, 具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环, 或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和单环杂环。

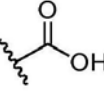
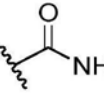
[0132] 在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是氢。在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是卤素。在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是-CN。在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是-C(O)N(R')<sub>2</sub>。在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是-OR'。在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是-N(R')<sub>2</sub>。在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是-S(O)<sub>2</sub>R。在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是-S(O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>。在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是-O-苯基。在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是任选经取代的C<sub>1-3</sub>脂族基团。在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是任选经取代的苯基。在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是任选经取代的具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳族环。在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是任选经取代的具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和单环杂环。

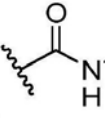
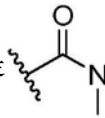
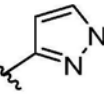
[0133] 在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是氟。在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是氯。在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是溴。在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是甲基。在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是乙基。在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是-CF<sub>3</sub>。在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是  在某些实施方式中,



R<sup>2</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是 .

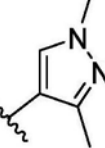
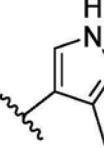
[0134] 在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是  在某些实施方式中,

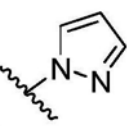
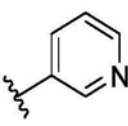
R<sup>2</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是  在某些

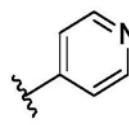
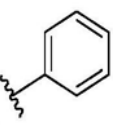
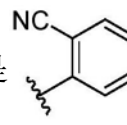
些实施方式中, R<sup>2</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是

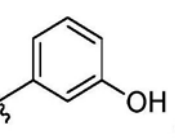
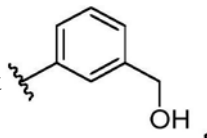
 在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是  在某些

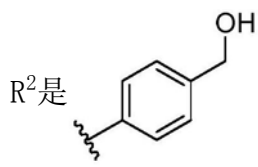
实施方式中, R<sup>2</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是 .

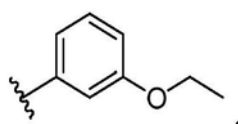
[0135] 在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是  在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是  在某些实

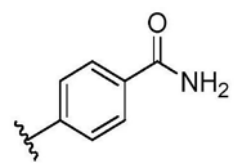
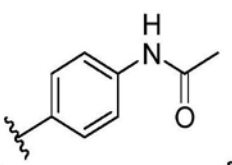
实施方式中,  $R^2$  是  在某些实施方式中,  $R^2$  是  在某些实施方式中,  $R^2$  是

 在某些实施方式中,  $R^2$  是  在某些实施方式中,  $R^2$  是  在某些实

实施方式中,  $R^2$  是  在某些实施方式中,  $R^2$  是  在某些实施方式中,

$R^2$  是 

[0136] 在某些实施方式中,  $R^2$  是  在某些实施方式中,  $R^2$  是

 在某些实施方式中,  $R^2$  是 

[0137] 在某些实施方式中,  $R^2$  选自下表1描述的那些。

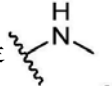
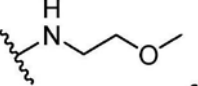
[0138] 如前文所定义和本文所描述,  $R^3$  是氢, 卤素,  $-CN$ ,  $-OR'$ ,  $-N(R')$ , 或任选经取代的基团, 所述基团选自  $C_{1-3}$  脂族, 苯基, 或具有 1-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元单环杂芳族环。

[0139] 在某些实施方式中,  $R^3$  是氢。在某些实施方式中,  $R^3$  是卤素。在某些实施方式中,  $R^3$  是  $-CN$ 。在某些实施方式中,  $R^3$  是  $-OR'$ 。在某些实施方式中,  $R^3$  是  $-N(R')$ 。在某些实施方式中,  $R^3$  是任选经取代的  $C_{1-3}$  脂族基团。在某些实施方式中,  $R^3$  是任选经取代的苯基。在某些实施方式中,  $R^3$  是任选经取代的具有 1-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元单环杂芳族环。

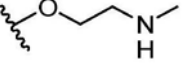

[0140] 在某些实施方式中,  $R^3$  选自下表1描述的那些。

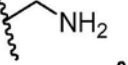

[0141] 如前文所定义和本文所描述,  $R^4$  是氢, 卤素,  $-CN$ ,  $-OR$ ,  $-N=S(O)R_2$ ,  $-N(R)_2$ , 或任选经取代的基团, 所述基团选自  $C_{1-3}$  脂族, 具有 1-2 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 4-8 元饱和或部分不饱和单环杂环, 或具有 1-2 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 7-12 元饱和或部分不饱和螺环杂环。

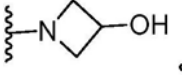
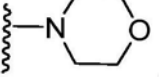
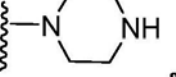
[0142] 在某些实施方式中,  $R^4$  是氢。在某些实施方式中,  $R^4$  是卤素。在某些实施方式中,  $R^4$  是  $-CN$ 。在某些实施方式中,  $R^4$  是  $-OR$ 。在某些实施方式中,  $R^4$  是  $-N=S(O)R^2$ 。在某些实施方式中,  $R^4$  是  $-N(R)_2$ 。在某些实施方式中,  $R^4$  是任选经取代的  $C_{1-3}$  脂族基团。在某些实施方式中,  $R^4$  是任选经取代的具有 1-2 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 4-8 元饱和或部分不饱和单环杂环。在某些实施方式中,  $R^4$  是任选经取代的具有 1-2 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 7-12 元饱和或部分不饱和螺环杂环。在某些实施方式中,  $R^4$  是氟。在某些实施方式中,  $R^4$  是氯。在


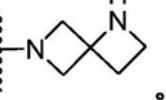
某些实施方式中,  $R^4$  是甲基。在某些实施方式中,  $R^4$  是  $-CF_3$ 。在某些实施方式中,  $R^4$  是  $-OH$ 。在某些实施方式中,  $R^4$  是  在某些实施方式中,  $R^4$  是 


在某些实施方式中,  $R^4$  是  在某些实施方式中,  $R^4$  是  在某些实施方式中,  $R^4$  是 

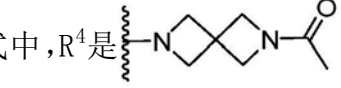

[0143] 在某些实施方式中,  $R^4$  是  在某些实施方式中,  $R^4$  是 

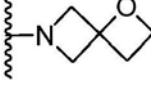
在某些实施方式中,  $R^4$  是  在某些实施方式中,  $R^4$  是  在某些实施方式中,  $R^4$  是

 在某些实施方式中,  $R^4$  是  在某些实施方式中,  $R^4$  是 

在某些实施方式中,  $R^4$  是  在某些实施方式中,  $R^4$  是  在某些实施

方式中,  $R^4$  是 

[0144] 在某些实施方式中,  $R^4$  是  在某些实施方式中,  $R^4$  是 

在某些实施方式中,  $R^4$  是 

[0145] 在某些实施方式中,  $R^4$  选自下表1描述的那些。

[0146] 如前文所定义和本文所描述,  $m$  是 0、1、2、3、4 或 5。

[0147] 在某些实施方式中,  $m$  是 0。在某些实施方式中,  $m$  是 1。在某些实施方式中,  $m$  是 2。在某些实施方式中,  $m$  是 3。在某些实施方式中,  $m$  是 4。在某些实施方式中,  $m$  是 5。

[0148] 在某些实施方式中,  $m$  是 1、2 或 3。

[0149] 在某些实施方式中,  $m$  选自下表1描述的那些。

[0150] 如前文所定义和本文所描述,  $n$  是 0、1 或 2。

[0151] 在某些实施方式中,  $n$  是 0。在某些实施方式中,  $n$  是 1。在某些实施方式中,  $n$  是 2。

[0152] 在某些实施方式中,  $n$  选自下表1描述的那些。

[0153] 如前文所定义和本文所描述,  $p$  是 0 或 1。

[0154] 在某些实施方式中,  $p$  是 0。在某些实施方式中,  $p$  是 1。

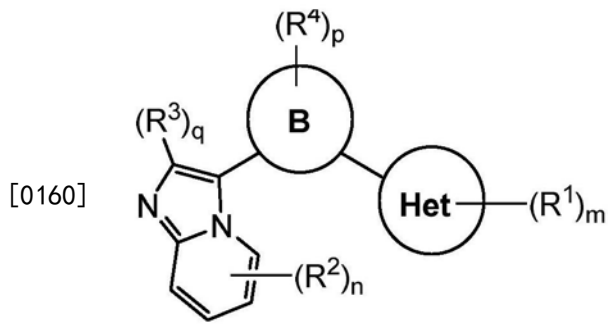
[0155] 在某些实施方式中,  $p$  选自下表1描述的那些。

[0156] 如前文所定义和本文所描述,  $q$  是 0 或 1。

[0157] 在某些实施方式中,  $q$  是 0。在某些实施方式中,  $q$  是 1。

[0158] 在某些实施方式中,  $q$  选自下表1描述的那些。

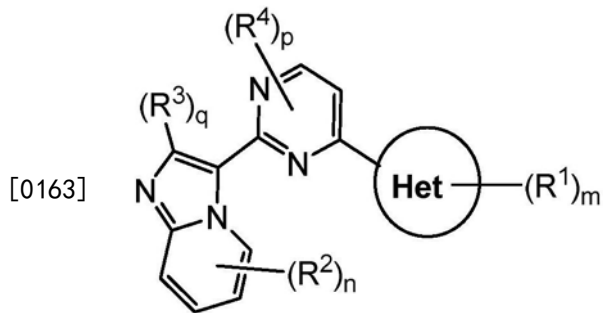
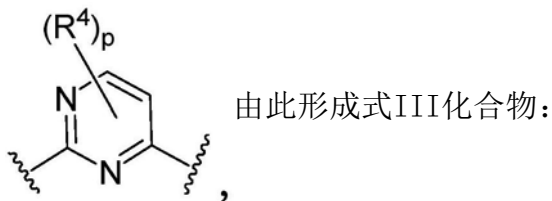
[0159] 在某些实施方式中, 本发明提供式 I 化合物, 其中环 A 是 Het, 由此形成式 II 化合物:



## II

[0161] 或其药学上可接受的盐,其中各环B, $R^1$ , $R^2$ , $R^3$ , $R^4$ , $m$ , $n$ , $p$ 和 $q$ 如前文所定义和本文实施方式所描述,单独和在组合中均如此。

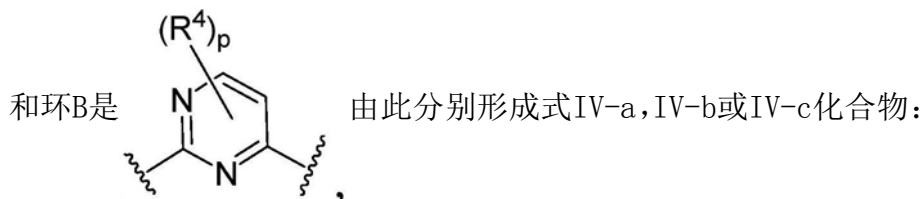
[0162] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物,其中环A是Het和环B是

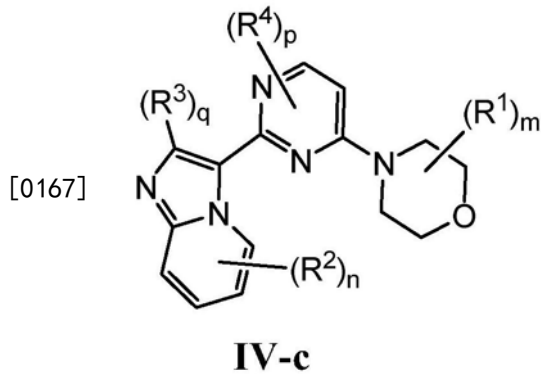
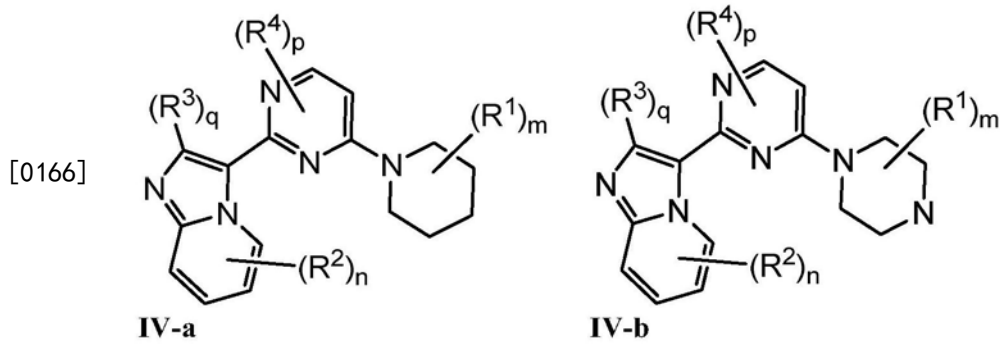


## III

[0164] 或其药学上可接受的盐,其中各Het, $R^1$ , $R^2$ , $R^3$ , $R^4$ , $m$ , $n$ , $p$ 和 $q$ 如前文所定义和本文实施方式所描述,单独和在组合中均如此。

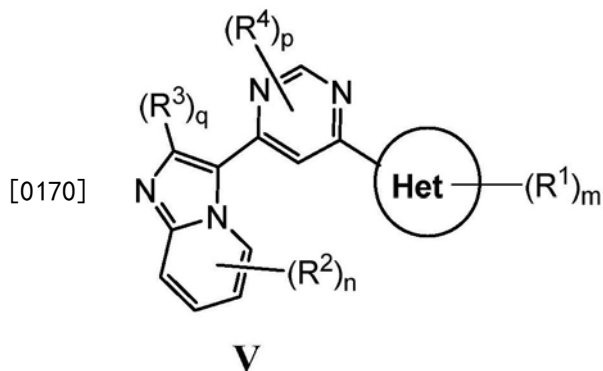
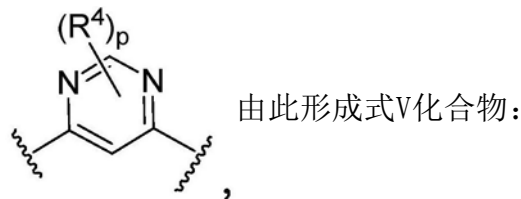
[0165] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物,其中环A是哌啶基,哌嗪基或吗啉基,





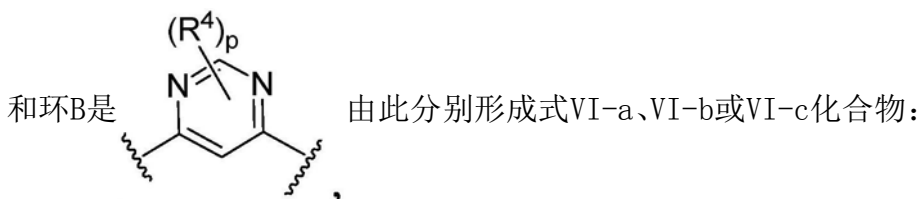
[0168] 或其药学上可接受的盐,其中各 $R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p$ 和 $q$ 如前文所定义和本文实施方式所描述,单独和在组合中均如此。

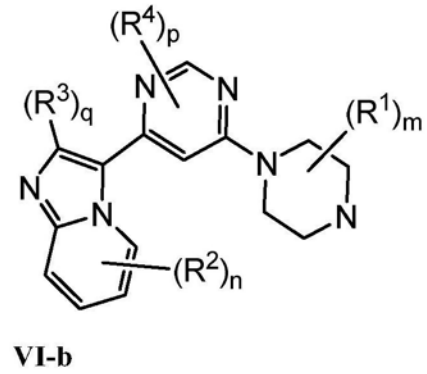
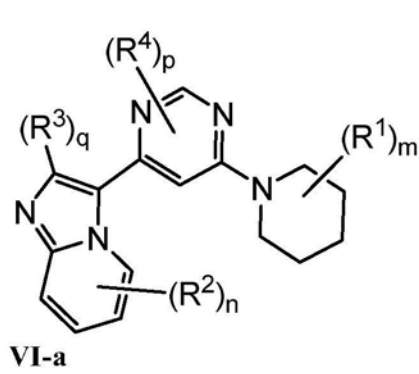
[0169] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物,其中环A是Het和环B是



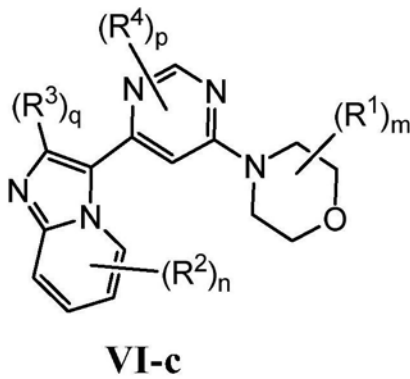
[0171] 或其药学上可接受的盐,其中各Het, $R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p$ 和 $q$ 如前文所定义和本文实施方式所描述,单独和在组合中均如此。

[0172] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物,其中环A是哌啶基,哌嗪基或吗啉基,



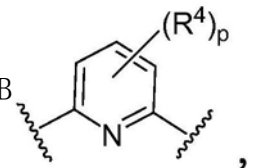


[0173]

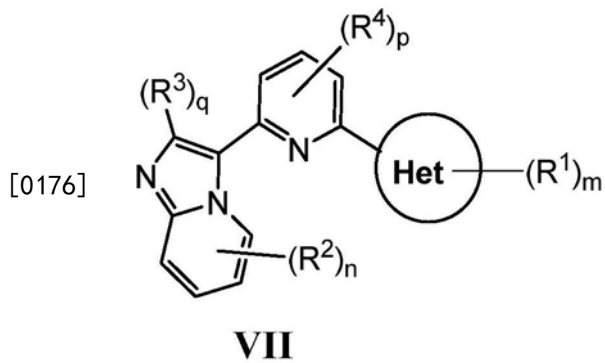


[0174] 或其药学上可接受的盐,其中各 $R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p$ 和 $q$ 如前文所定义和本文实施方式所描述,单独和在组合中均如此。

[0175] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物,其中环A是Het和环B

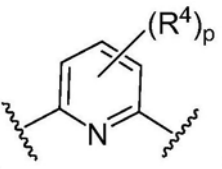


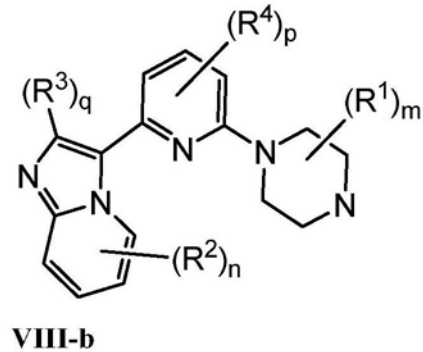
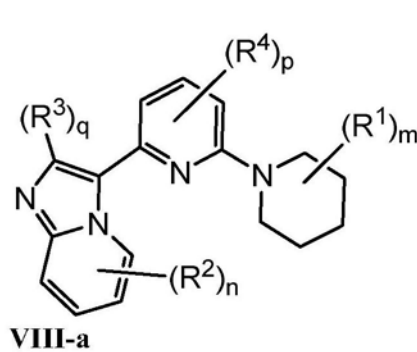
由此形成式VII化合物:



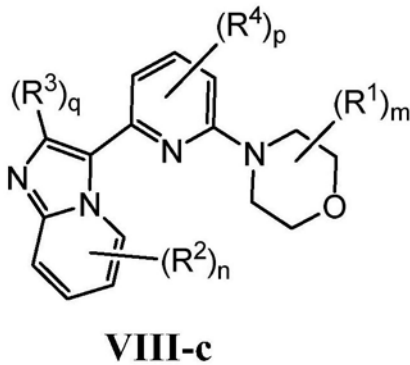
[0177] 或其药学上可接受的盐,其中各Het, $R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p$ 和 $q$ 如前文所定义和本文实施方式所描述,单独和在组合中均如此。

[0178] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物,其中环A是哌啶基,哌嗪基或吗啉基,

和环B是  , 由此分别形成式VIII-a, VIII-b或VIII-c化合物:

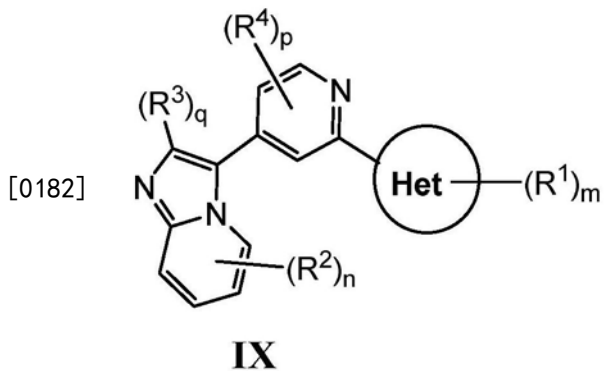
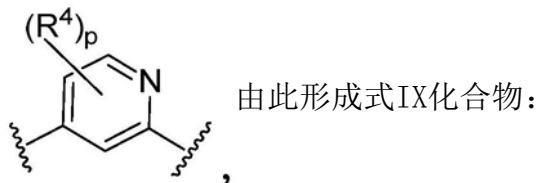


[0179]



[0180] 或其药学上可接受的盐,其中各 $R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p$ 和 $q$ 如前文所定义和本文实施方式所描述,单独和在组合中均如此。

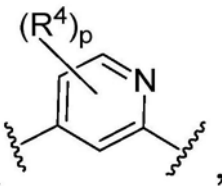
[0181] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物,其中环A是Het和环B是

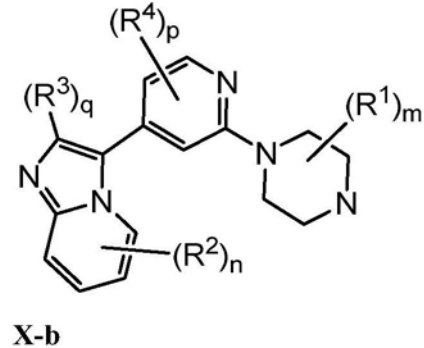
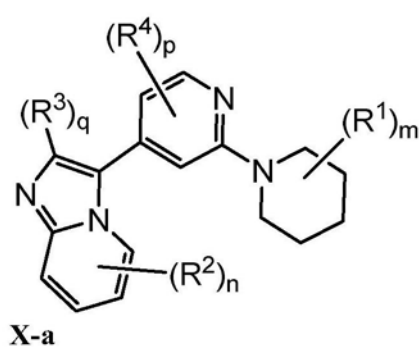


[0183] 或其药学上可接受的盐,其中各Het,  $R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p$ 和 $q$ 如前文所定义和本文实施方式所描述,单独和在组合中均如此。

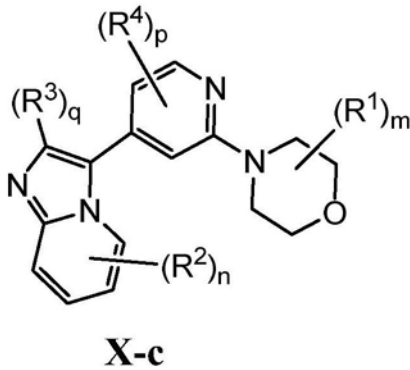
[0184] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物,其中环A是哌啶基,哌嗪基或吗啉基,



和环B是  , 由此分别形成式X-a, X-b或X-c化合物:

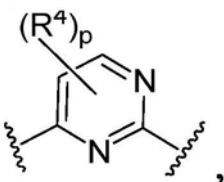


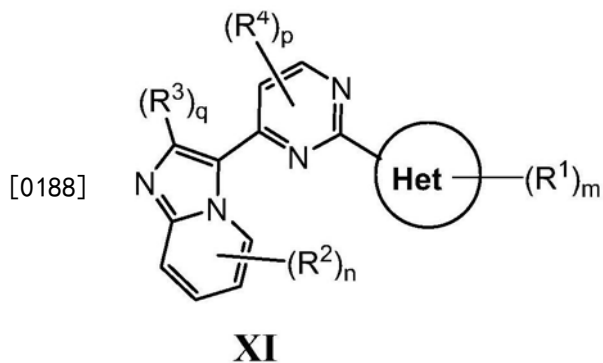
[0185]



[0186] 或其药学上可接受的盐,其中各 $R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p$ 和 $q$ 如前文所定义和本文实施方式所描述,单独和在组合中均如此。

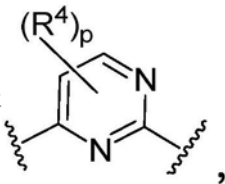
[0187] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物,其中环A是Het和环B是

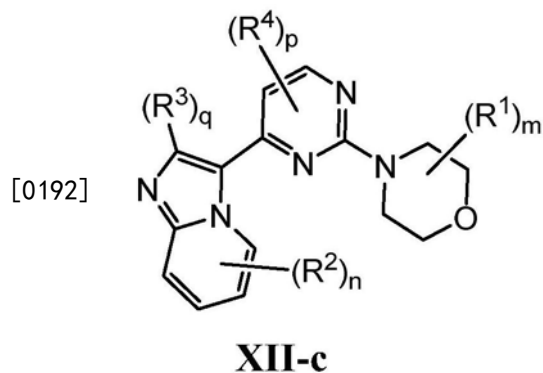
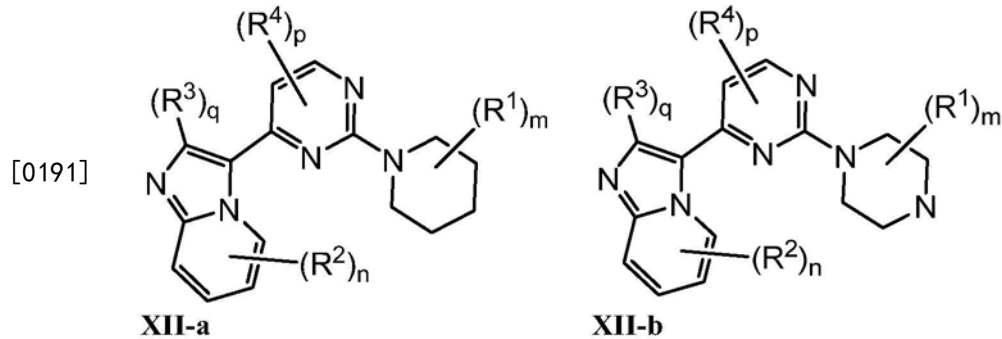
 , 由此形成式XI化合物:



[0189] 或其药学上可接受的盐,其中各Het,  $R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p$ 和 $q$ 如前文所定义和本文实施方式所描述,单独和在组合中均如此。

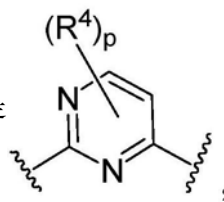
[0190] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物,其中环A是哌啶基,哌嗪基或吗啉基,

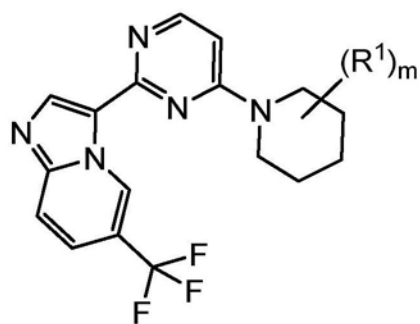
和环B是  , 由此分别形成式XII-a, XII-b或XII-c化合物:



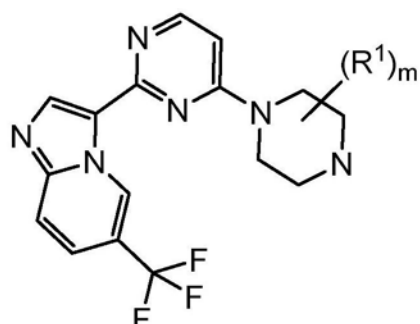
[0193] 或其药学上可接受的盐,其中各 $R^1, R^2, R^3, R^4, m, n, p$ 和 $q$ 如前文所定义和本文实施方式所描述,单独和在组合中均如此。

[0194] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物,其中 $n$ 是1, $p$ 是1, $q$ 是1, $R^2$ 是 $-CF_3$ , $R^3$ 是

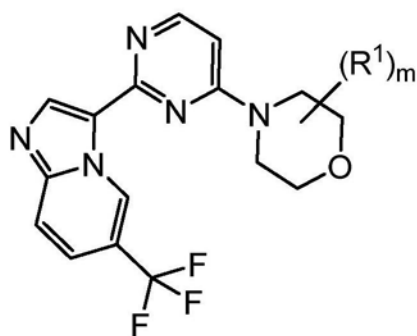
氢, $R^4$ 是氢,环A是哌啶基,哌嗪基或吗啉基,和环B是  , 由此分别形成式XIII-a, XIII-b或XIII-c化合物:



XIII-a



XIII-b

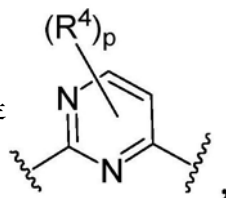


XIII-c

[0195] 或其药学上可接受的盐,其中各 $R^1$ 和 $m$ 如前文所定义和本文实施方式所描述,单独和在组合中均如此。

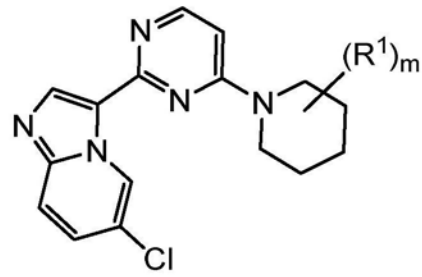
[0196] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物,其中 $n$ 是1, $p$ 是1, $q$ 是1, $R^2$ 是氯, $R^3$ 是氢,

$R^4$ 是氢,环A是哌啶基,哌嗪基或吗啉基,和环B是

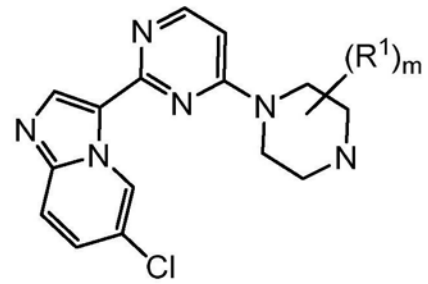


由此分别形成式XIV-a,

XIV-b或XIV-c化合物:

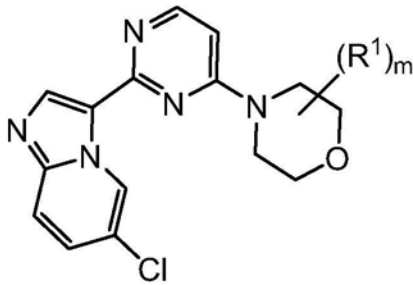


XIV-a



XIV-b

[0197]

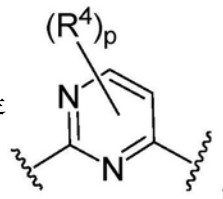


XIV-c

[0198] 或其药学上可接受的盐,其中各 $R^1$ 和 $m$ 如前文所定义和本文实施方式所描述,单独和在组合中均如此。

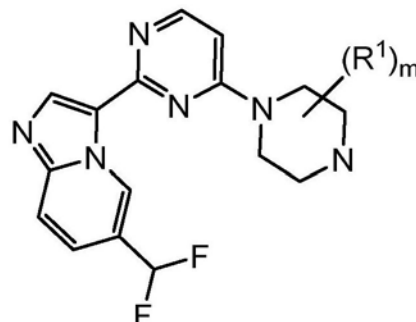
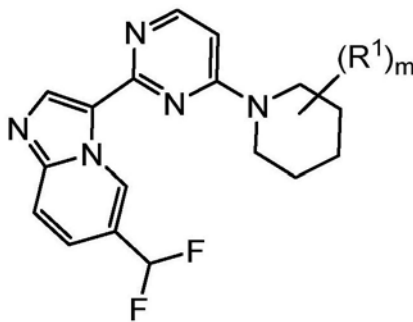
[0199] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物,其中 $n$ 是1, $p$ 是1, $q$ 是1, $R^2$ 是 $-CHF_2$ , $R^3$ 是

氢, $R^4$ 是氢,环A是哌啶基,哌嗪基或吗啉基,和环B是



由此分别形成式XV-a,

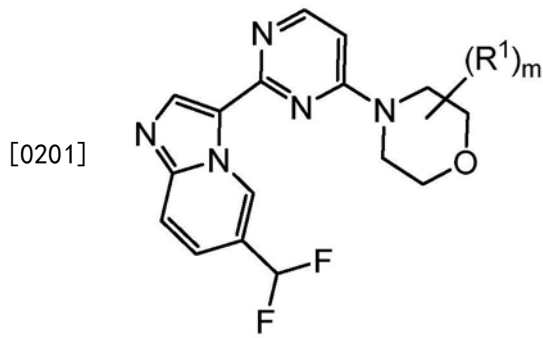
XV-b或XV-c化合物:



[0200]

XV-a

XV-b



XV-c

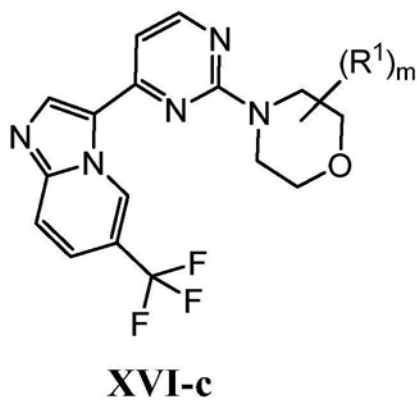
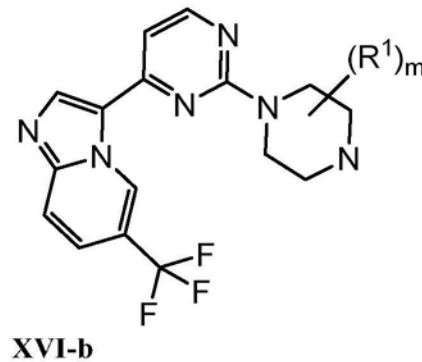
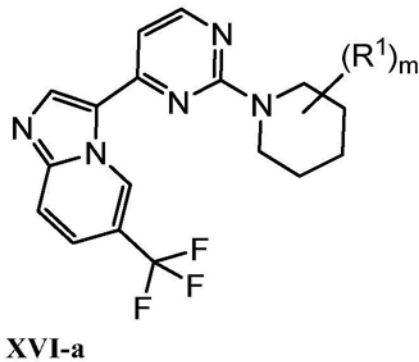
[0202] 或其药学上可接受的盐,其中各 $R^1$ 和 $m$ 如前文所定义和本文实施方式所描述,单独和在组合中均如此。

[0203] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物,其中 $n$ 是1, $p$ 是1, $q$ 是1, $R^2$ 是 $-CF_3$ , $R^3$ 是

氢, $R^4$ 是氢,环A是哌啶基,哌嗪基或吗啉基,和环B是

由此分别形成式XVI-

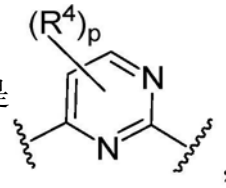
a,XVI-b或XVI-c化合物:



[0204] 或其药学上可接受的盐,其中各 $R^1$ 和 $m$ 如前文所定义和本文实施方式所描述,单独和在组合中均如此。

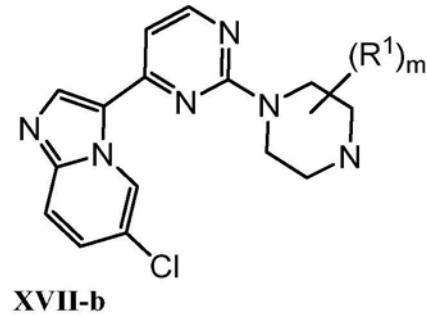
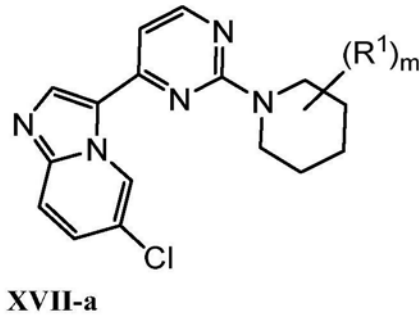
[0205] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物,其中n是1,p是1,q是1, $R^2$ 是氯, $R^3$ 是氢,

$R^4$ 是氢,环A是哌啶基,哌嗪基或吗啉基,和环B是

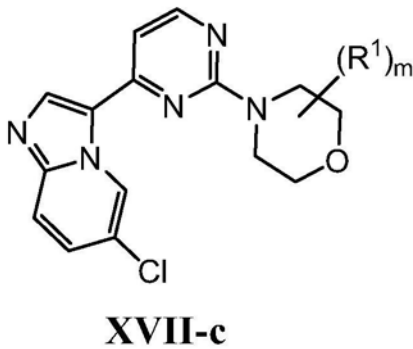


由此分别形成式XVII-a,

XVII-b或XVII-c化合物:



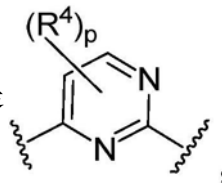
[0206]



[0207] 或其药学上可接受的盐,其中各 $R^1$ 和m如前文所定义和本文实施方式所描述,单独和在组合中均如此。

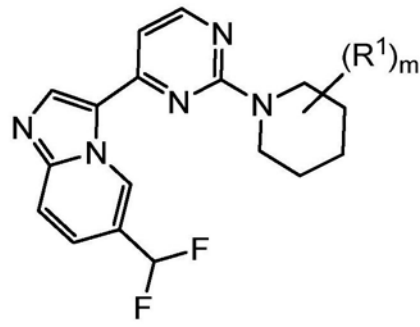
[0208] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物,其中n是1,p是1,q是1, $R^2$ 是 $-CHF_2$ , $R^3$ 是

氢, $R^4$ 是氢,环A是哌啶基,哌嗪基或吗啉基,和环B是

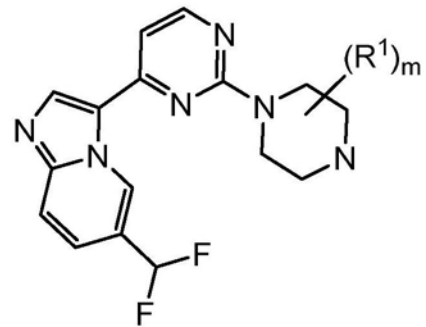


由此分别形成式

XVIII-a,XVIII-b或XVIII-c化合物:

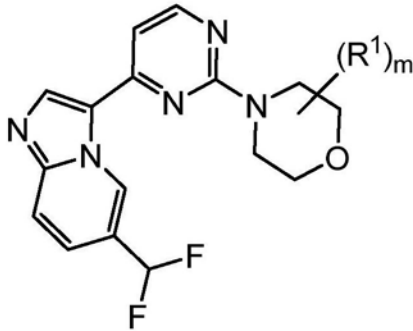


XVIII-a



XVIII-b

[0209]

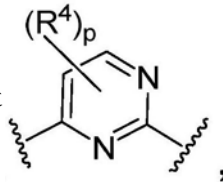


XVIII-c

[0210] 或其药学上可接受的盐,其中各 $R^1$ 和 $m$ 如前文所定义和本文实施方式所描述,单独和在组合中均如此。

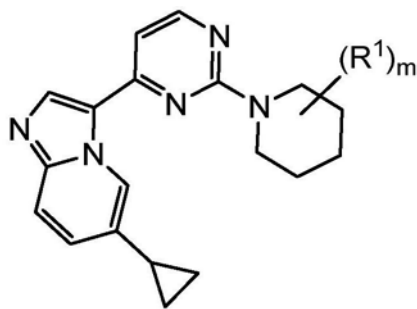
[0211] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物,其中 $n$ 是1, $p$ 是1, $q$ 是1, $R^2$ 是环丙基, $R^3$

是氢, $R^4$ 是氢,环A是哌啶基,哌嗪基或吗啉基,和环B是

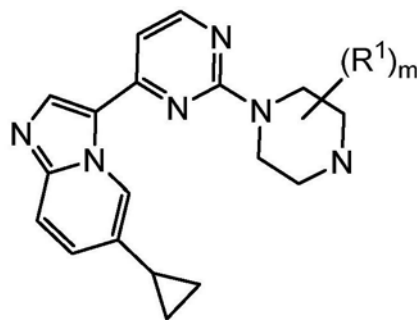


由此分别形成式

XIX-a, XIX-b或XIX-c化合物:

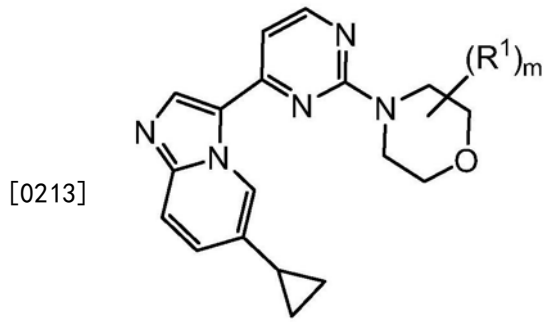


XIX-a



XIX-b

[0212]

**XIX-c**

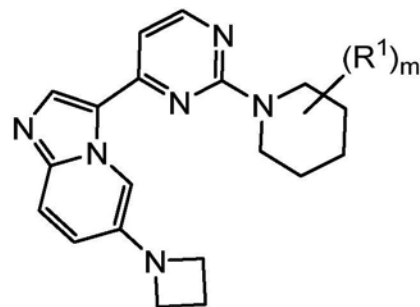
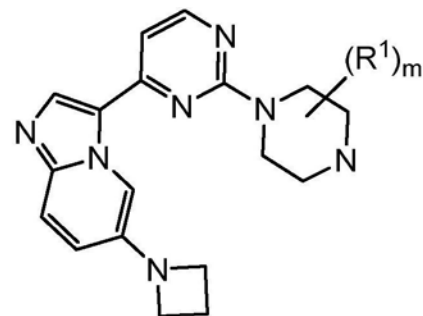
[0214] 或其药学上可接受的盐,其中各 $R^1$ 和 $m$ 如前文所定义和本文实施方式所描述,单独和在组合中均如此。

[0215] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物,其中 $n$ 是1, $p$ 是1, $q$ 是1, $R^2$ 是氮杂环丁

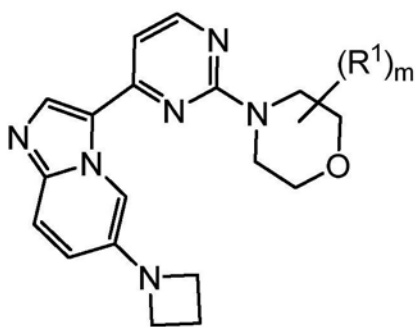
烷基, $R^3$ 是氢, $R^4$ 是氢,环A是哌啶基,哌嗪基或吗啉基,和环B是

由此分别形

成式XX-a,XX-b或XX-c化合物:

**XX-a****XX-b**

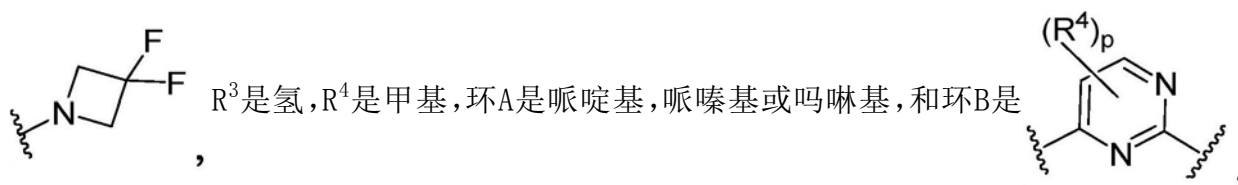
[0216]

**XX-c**

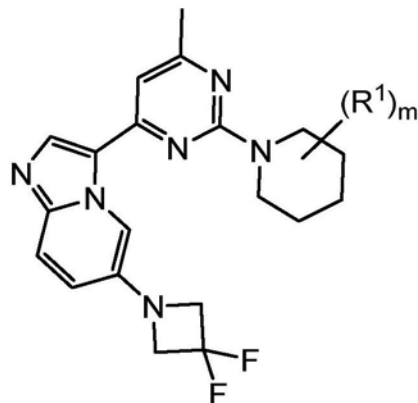
[0217] 或其药学上可接受的盐,其中各 $R^1$ 和 $m$ 如前文所定义和本文实施方式所描述,单独和在组合中均如此。

[0218] 在某些实施方式中,本发明提供式I化合物,其中 $n$ 是1, $p$ 是1, $q$ 是1, $R^2$ 是

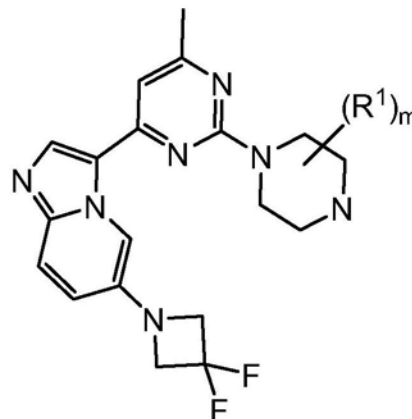




由此分别形成式XXI-a, XXI-b或XXI-c化合物:

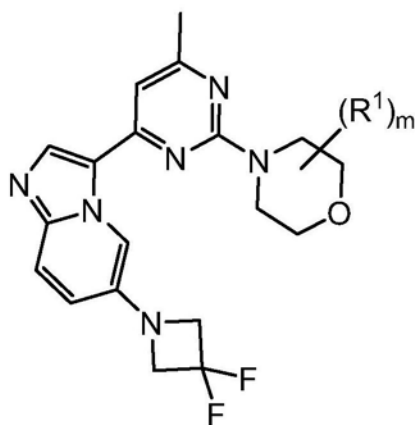


XXI-a



XXI-b

[0219]

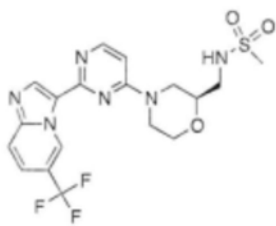


XXI-c

[0220] 或其药学上可接受的盐, 其中各 $R^1$ 和 $m$ 如前文所定义和本文实施方式所描述, 单独和在组合中均如此。

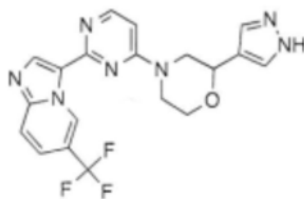
[0221] 本发明的示范性化合物描述于下表1。

[0222] 表1. 示范性式I化合物



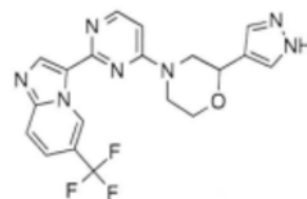
I-1

单一立体异构体

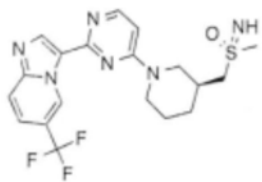


I-2

单一立体异构体

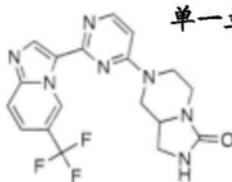


I-3



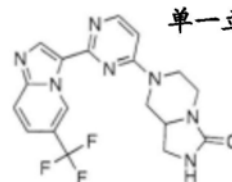
I-4

单一立体异构体



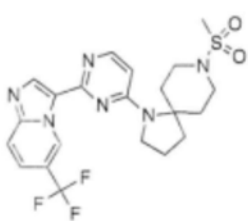
I-5

单一立体异构体



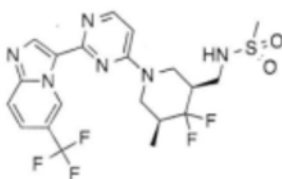
I-6

[0223]

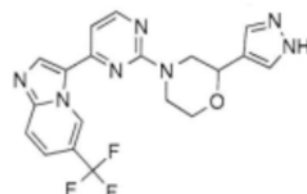


I-7

单一立体异构体

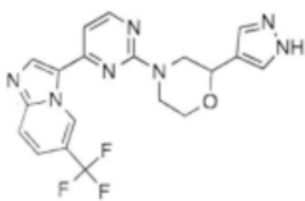


I-8

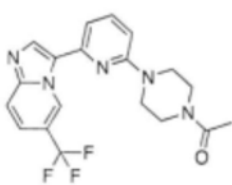


I-9

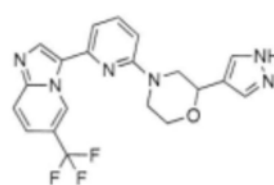
单一立体异构体



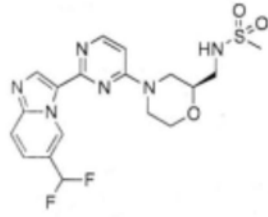
I-10



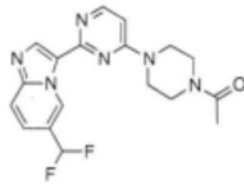
I-11



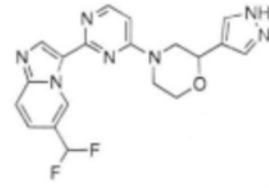
I-12



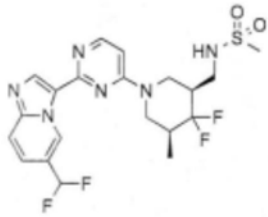
I-13



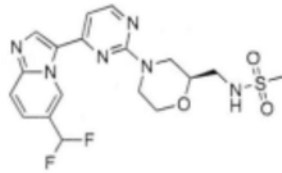
I-14



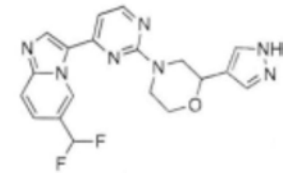
I-15



I-16

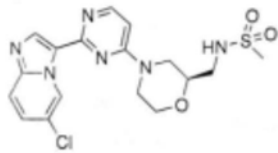


I-17

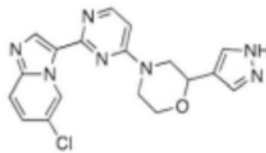


I-18

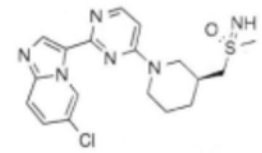
[0224]



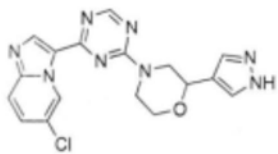
I-19



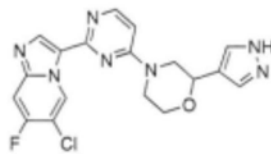
I-20



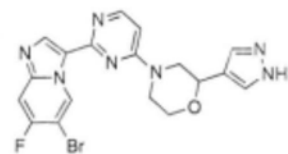
I-21



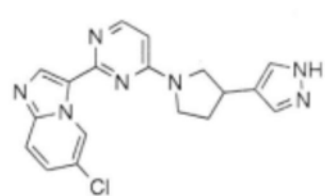
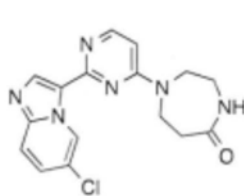
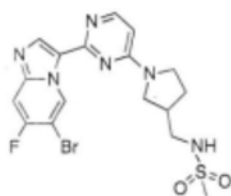
I-22



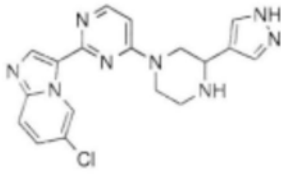
I-23



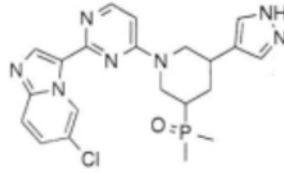
I-24



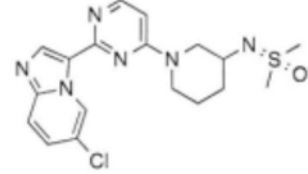
I-25



I-26

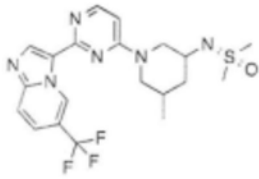


I-27



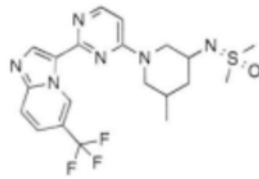
I-28

单一立体异构体



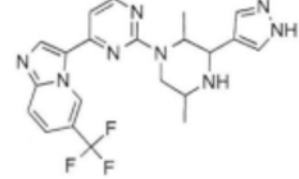
I-29

单一立体异构体



I-30

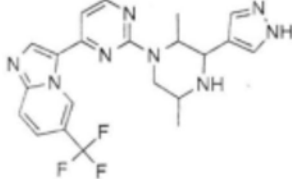
单一立体异构体



[0225]

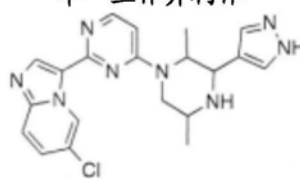
I-31

单一立体异构体



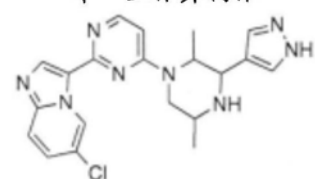
I-32

单一立体异构体



I-33

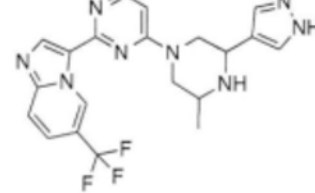
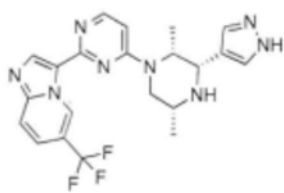
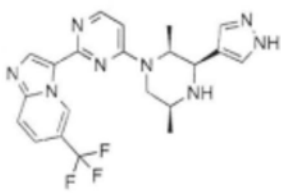
单一立体异构体



I-34

I-35

I-36



I-37

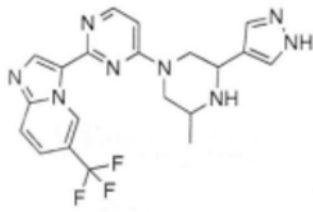
I-38

I-39

单一立体异构体

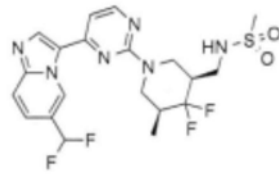


单一立体异构体

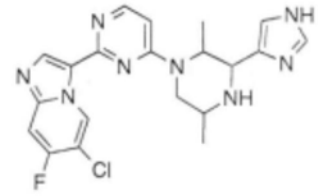


I-40

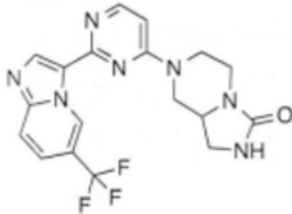
单一立体异构体  
(对映异构体对)



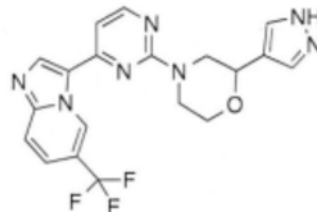
I-41



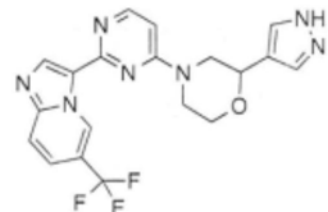
I-42



I-43



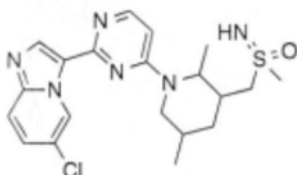
I-44



I-45

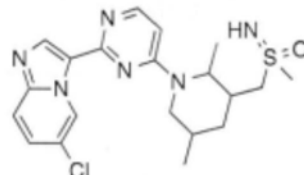
[0226]

单一非对映异构体  
(对映异构体对)

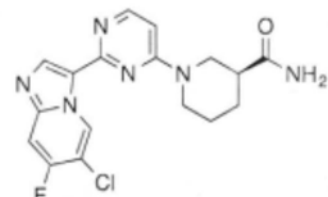


I-46

单一非对映异构体  
(对映异构体对)

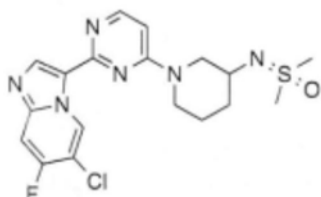


I-47



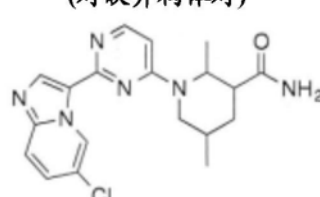
I-48

单一非对映异构体  
(对映异构体对)

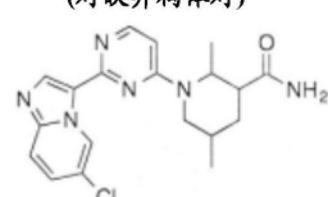


I-49

单一非对映异构体  
(对映异构体对)

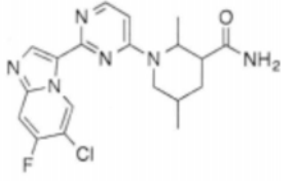


I-50



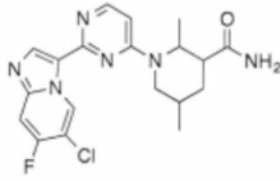
I-51

单一非对映异构体  
(对映异构体对)



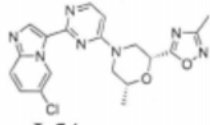
I-52

单一非对映异构体  
(对映异构体对)



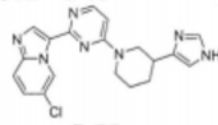
I-53

单一非对映异构体, 对映异构体对



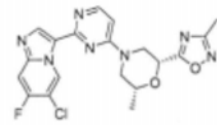
I-54

外消旋混合物



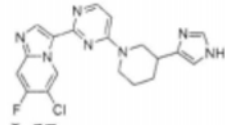
I-55

单一非对映异构体, 对映异构体对



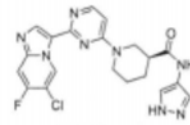
I-56

外消旋混合物



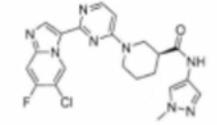
I-57

单一对映异构体



I-58

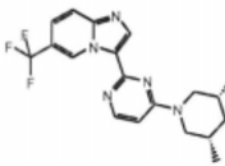
单一对映异构体



I-59

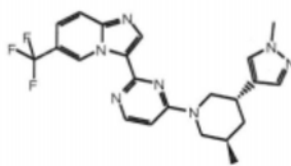
[0227]

单一非对映异构体, 对映异构体对



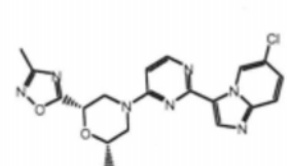
I-60

单一非对映异构体, 对映异构体对



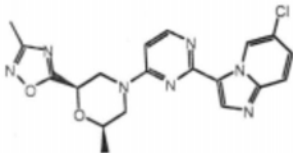
I-61

单一对映异构体

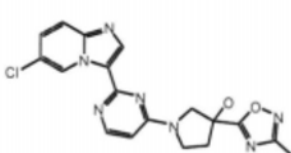


I-62

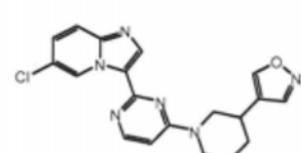
单一对映异构体



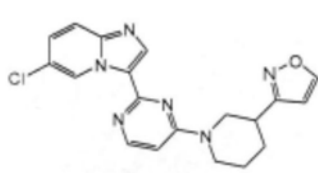
I-63



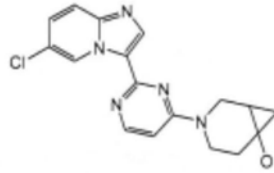
I-64



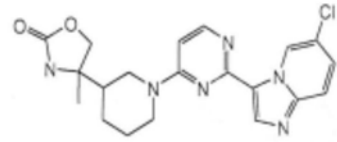
I-65



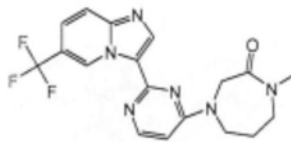
I-66



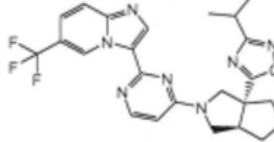
I-67



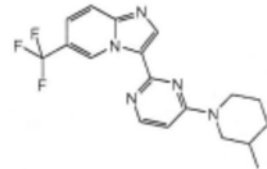
I-68



I-69

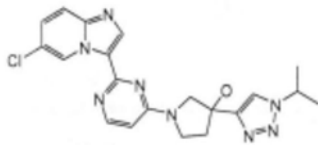


I-70

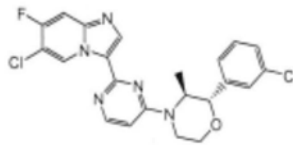


I-71

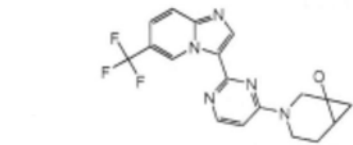
[0228]



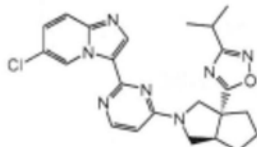
I-72



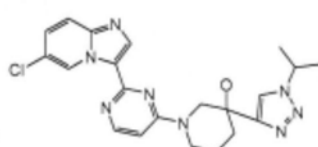
I-73



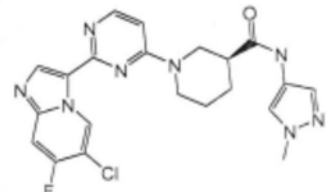
I-74



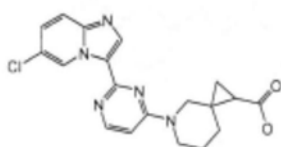
I-75



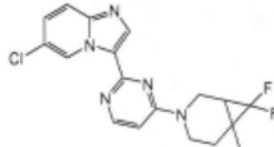
I-76



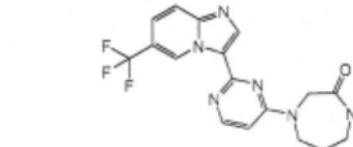
I-77



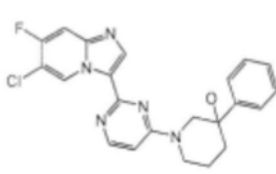
I-78



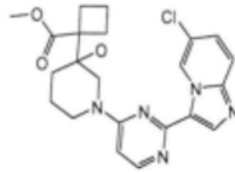
I-79



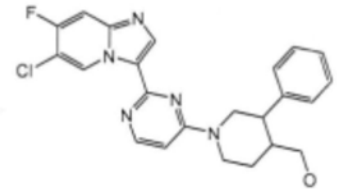
I-80



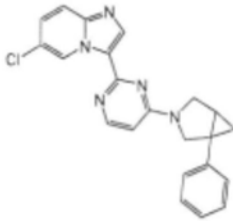
I-81



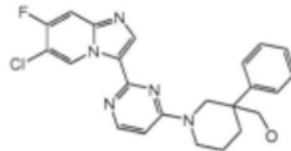
I-82



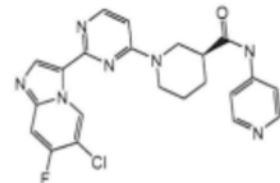
I-83



I-84



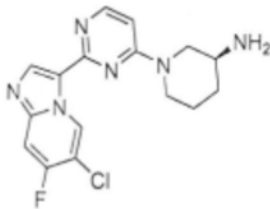
I-85



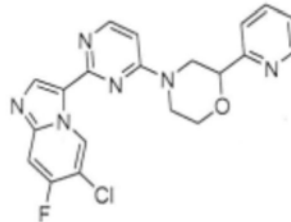
I-86

[0229]

单一对映异构体

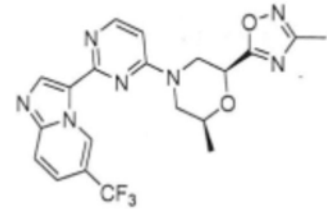


I-87



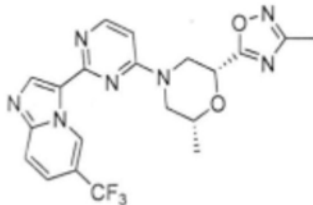
I-88

单一对映异构体



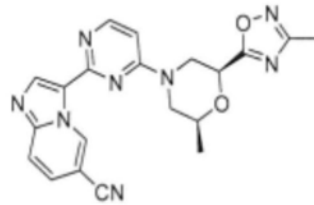
I-89

单一对映异构体



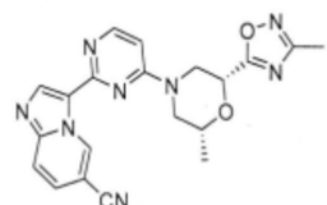
单一对映异构体

单一对映异构体



I-91

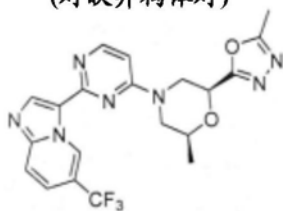
单一对映异构体



I-92

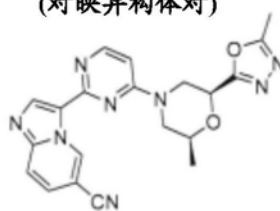


单一非对映异构体  
(对映异构体对)



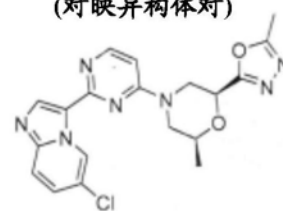
I-93

单一非对映异构体  
(对映异构体对)

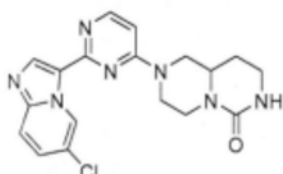


I-94

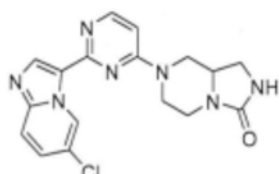
单一非对映异构体  
(对映异构体对)



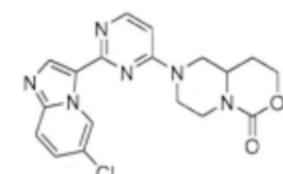
I-95



I-96

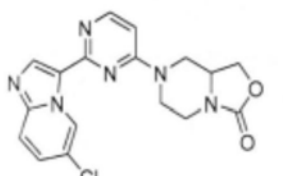


I-97

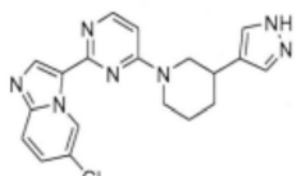


I-98

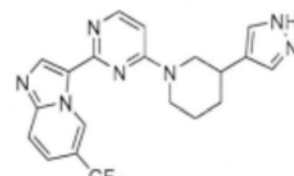
[0230]



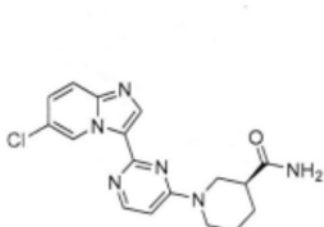
I-99



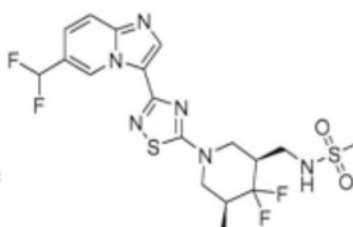
I-100



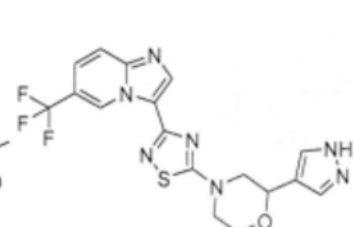
I-101



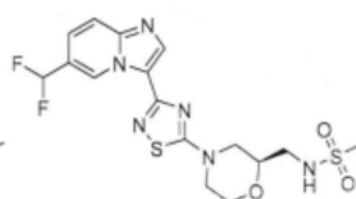
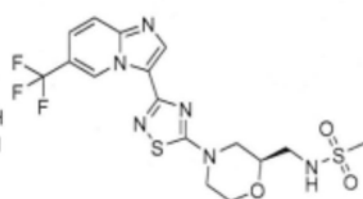
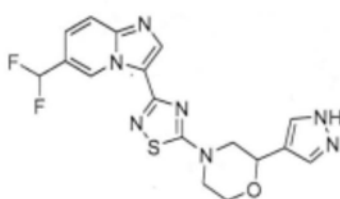
I-102



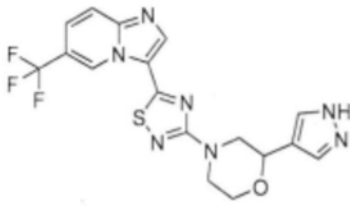
I-103



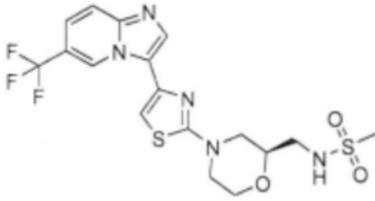
I-104



I-105

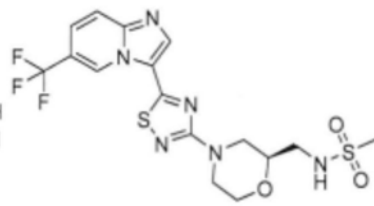


I-108

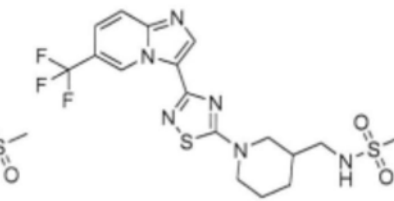


I-111

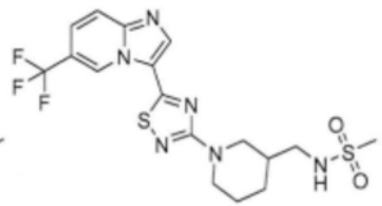
I-106



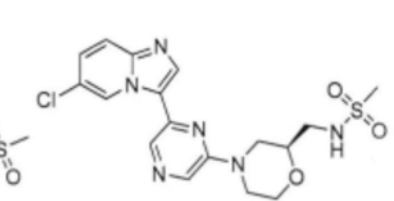
I-109



I-112



I-110



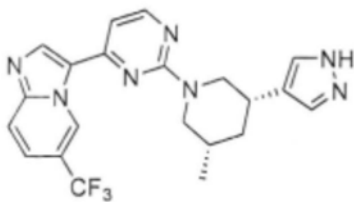
I-113

[0231]

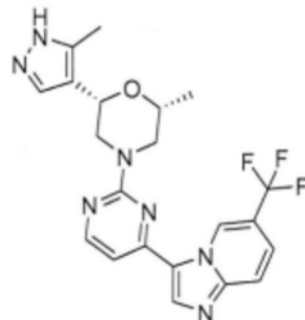
外消旋混合物

单一非对映异构体

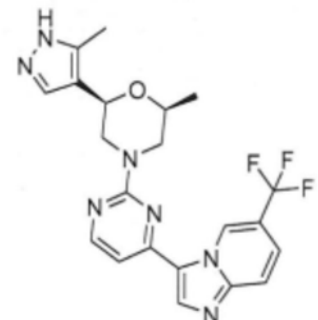
外消旋混合物



I-114



I-115

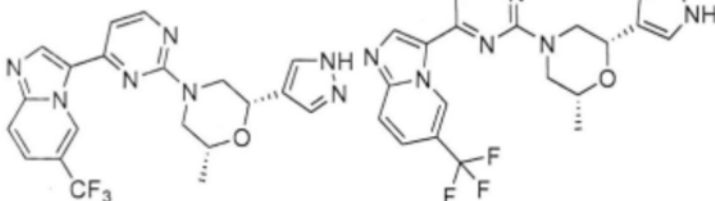


I-116

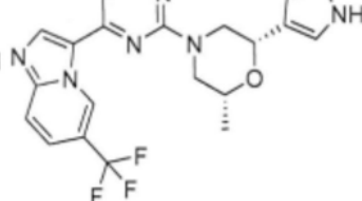
单一非对映异构体

外消旋混合物

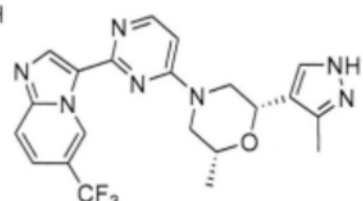
外消旋混合物



I-117

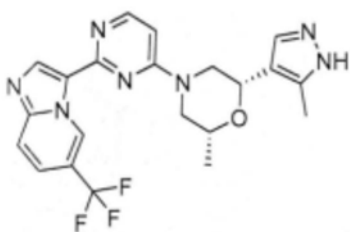


I-118

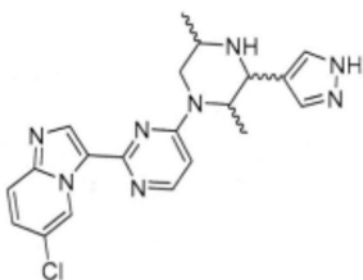


I-119

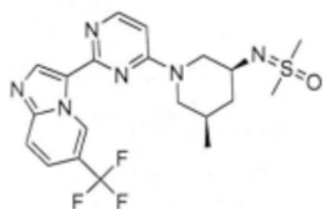
## 单一非对映异构体



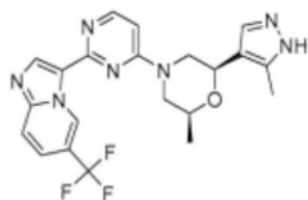
I-120



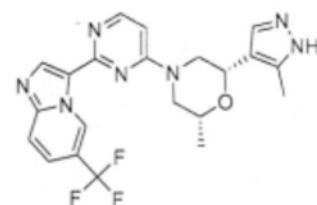
I-122



I-123

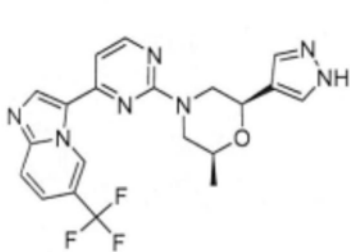


I-124

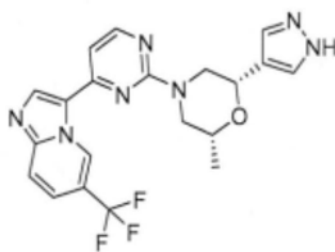


I-125

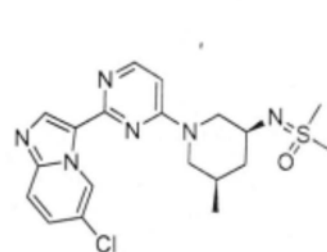
[0232]



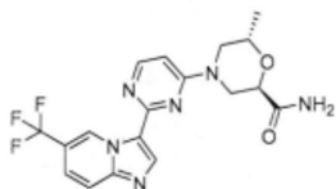
I-126



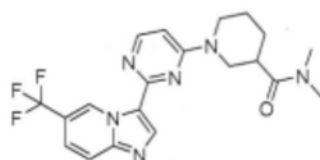
I-127



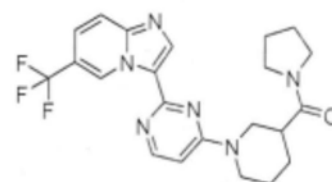
I-128



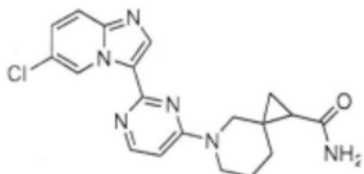
I-129



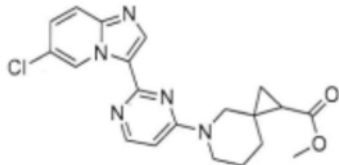
I-130



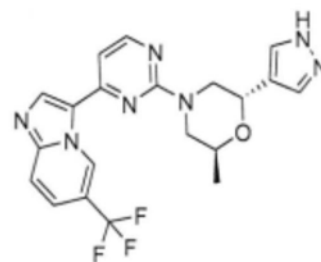
I-131



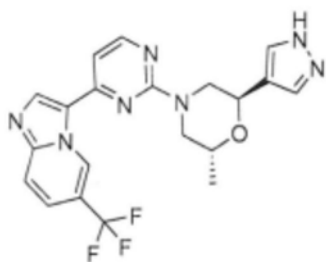
I-132



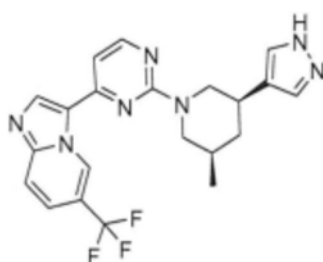
I-133



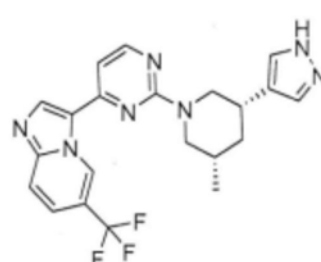
I-134



I-135

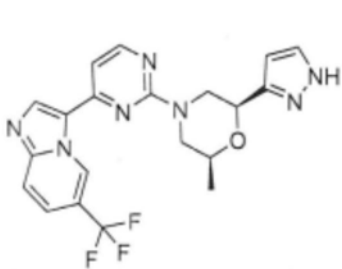


I-136

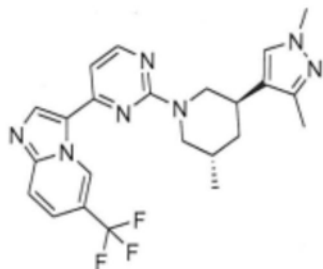


I-137

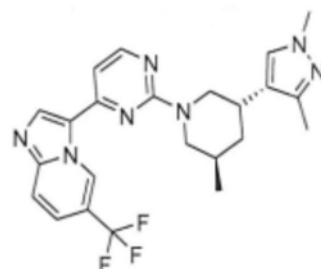
[0233]



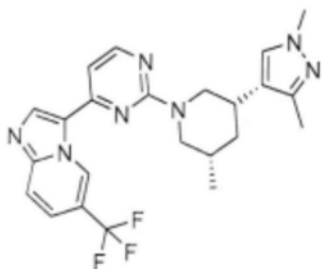
I-138



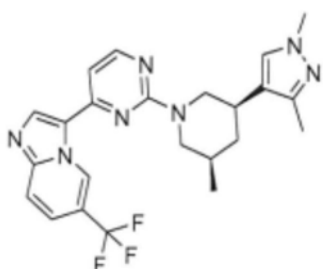
I-139



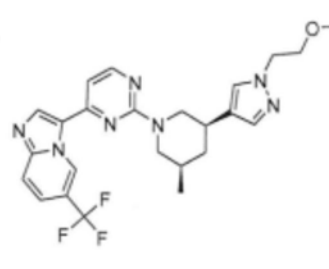
I-140



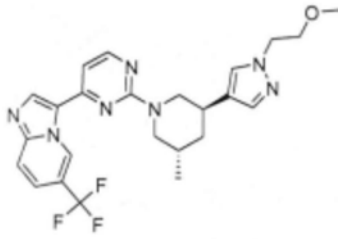
I-141



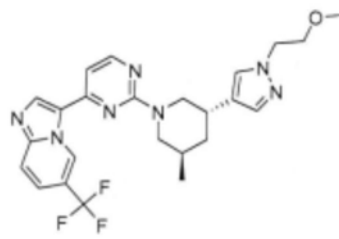
I-142



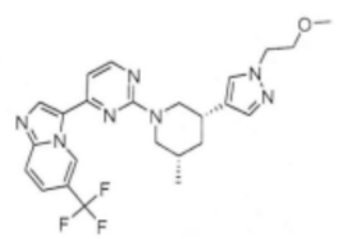
I-143



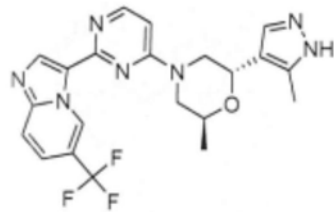
I-144



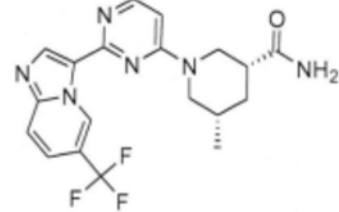
I-145



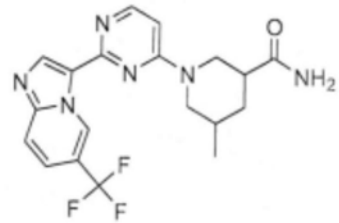
I-146



I-147

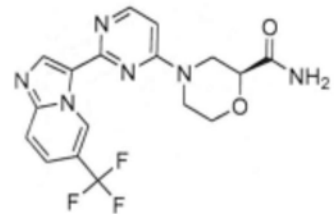


I-148

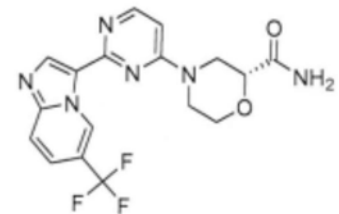


I-149

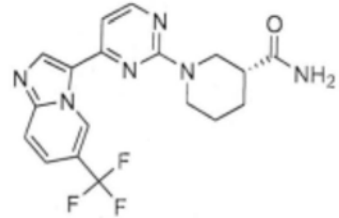
[0234]



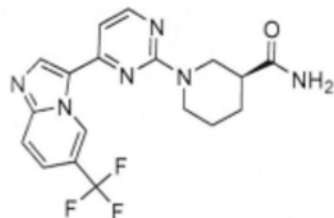
I-150



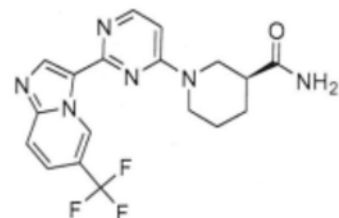
I-151



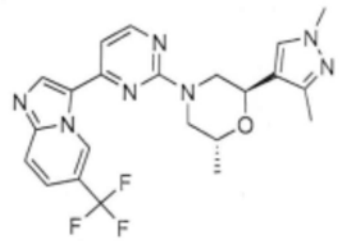
I-152



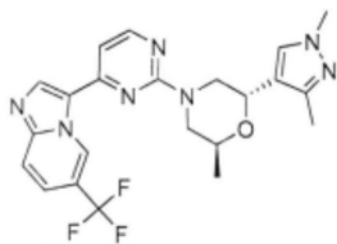
I-153



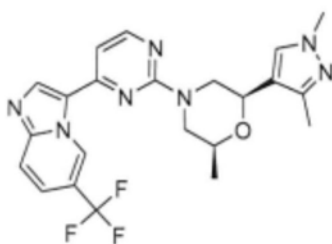
I-154



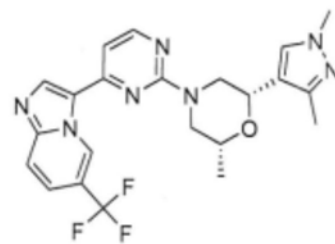
I-155



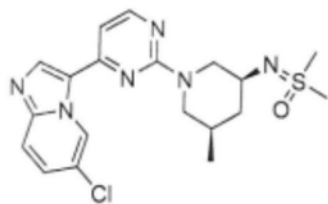
I-156



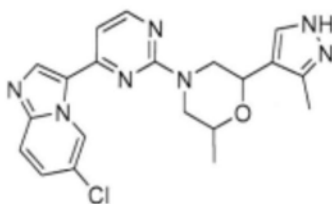
I-157



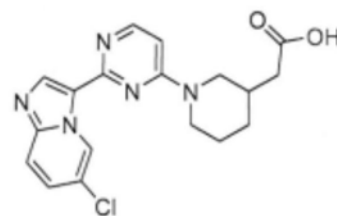
I-158



I-159

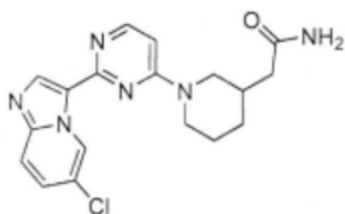


I-160

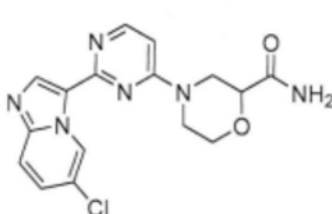


I-161

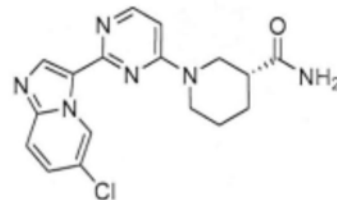
[0235]



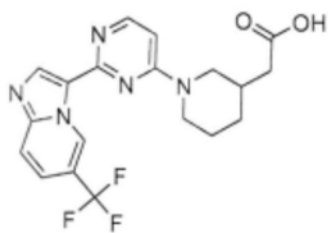
I-162



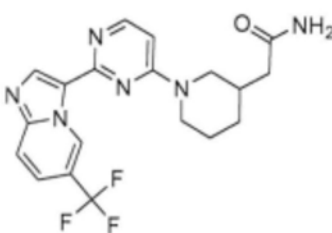
I-163



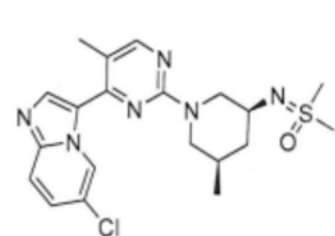
I-164



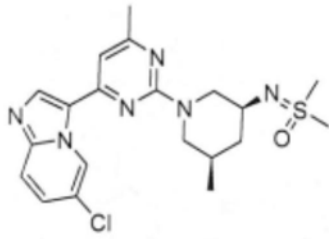
I-165



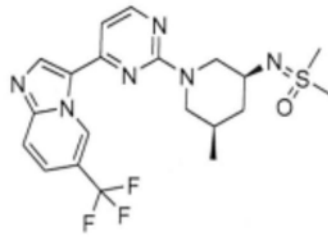
I-166



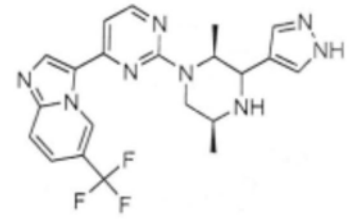
I-167



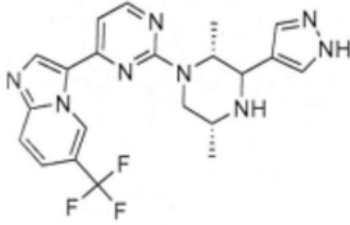
I-168



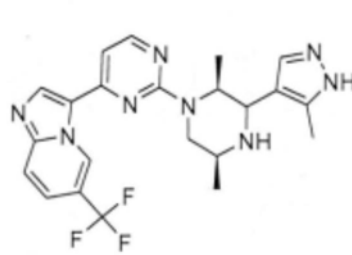
I-169



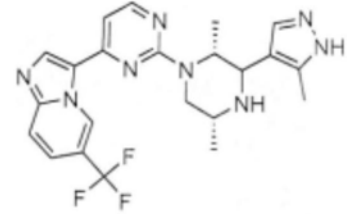
I-170



I-171

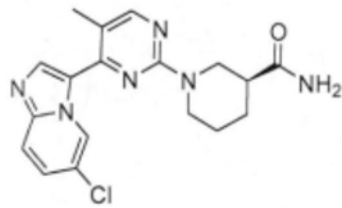


I-172

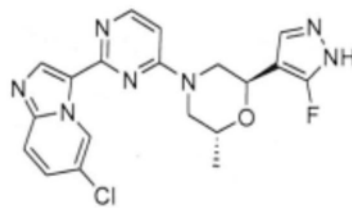


I-173

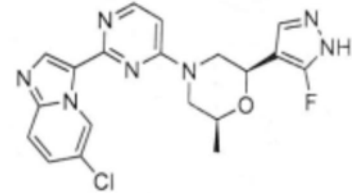
[0236]



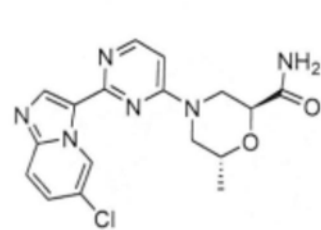
I-174



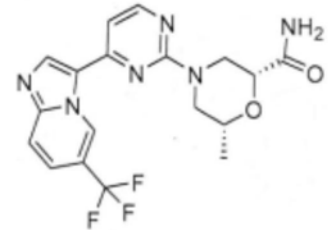
I-175



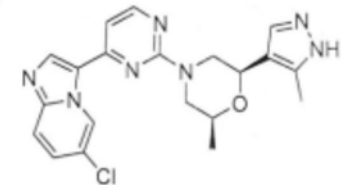
I-176



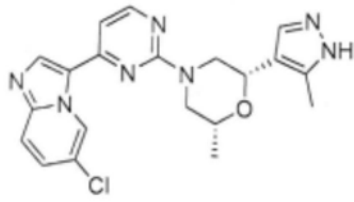
I-177



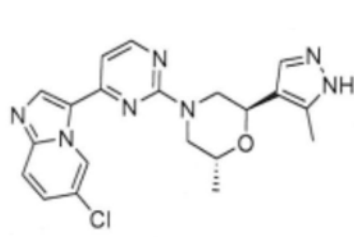
I-178



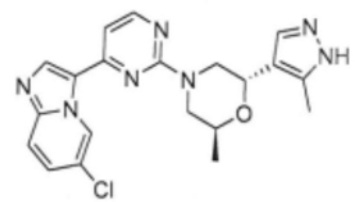
I-179



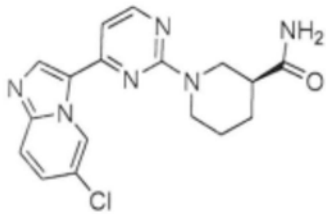
I-180



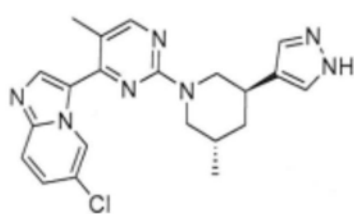
I-181



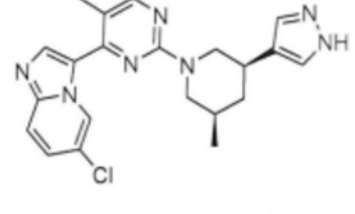
I-182



I-183

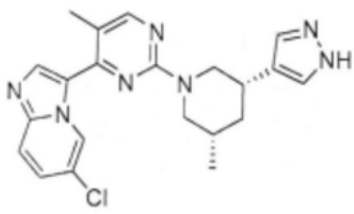


I-184

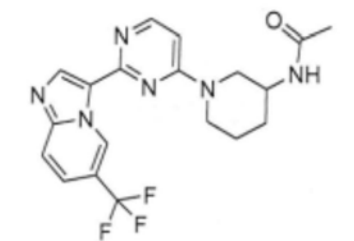


I-185

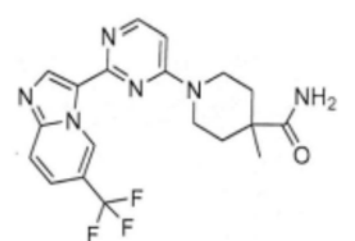
[0237]



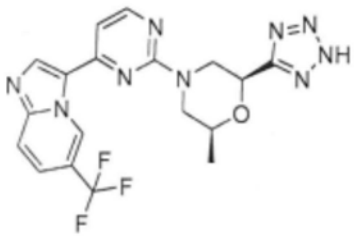
I-186



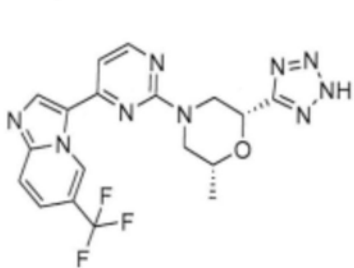
I-187



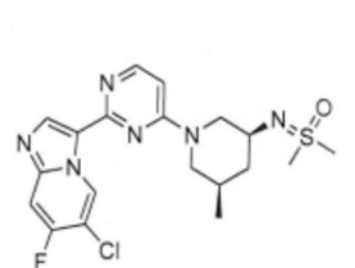
I-188



I-189

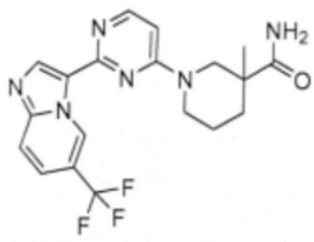


I-190

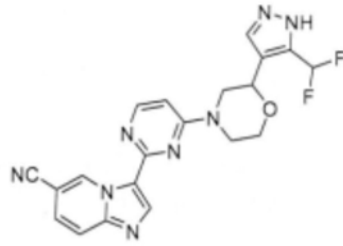


I-191

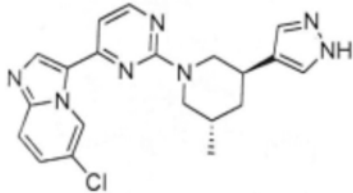




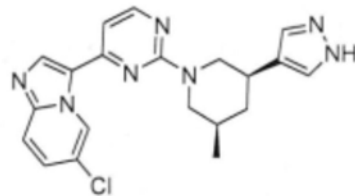
I-192



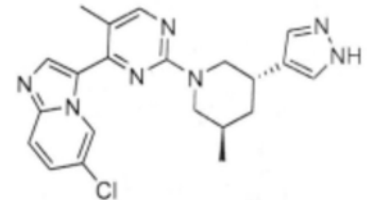
I-193



I-195

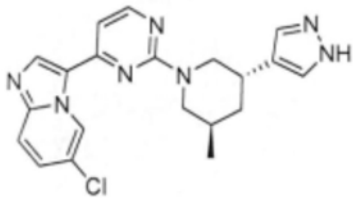


I-196

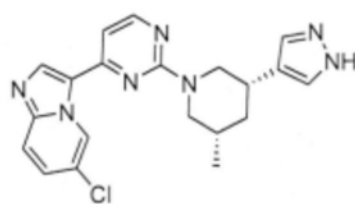


I-197

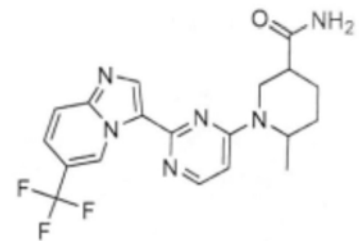
[0238]



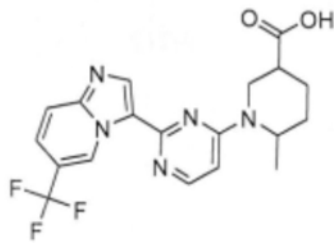
I-198



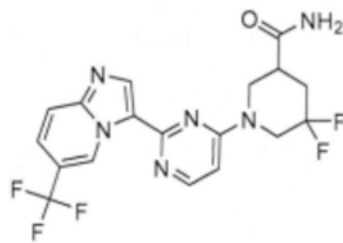
I-199



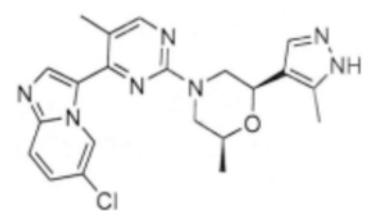
I-200



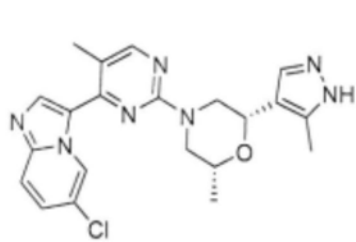
I-201



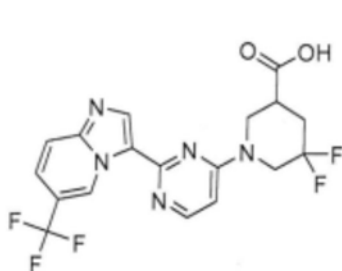
I-202



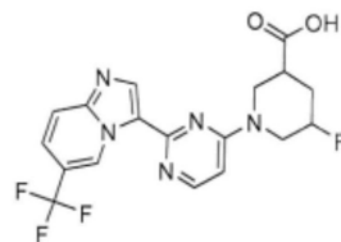
I-203



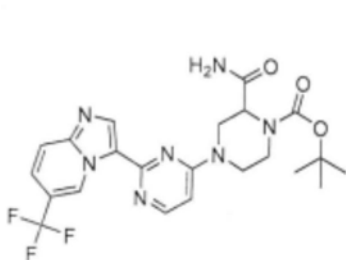
I-204



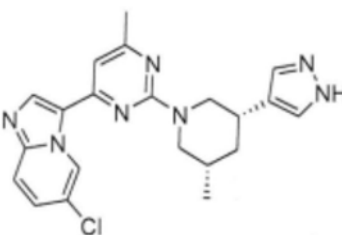
I-205



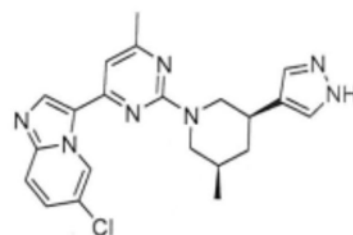
I-206



I-207

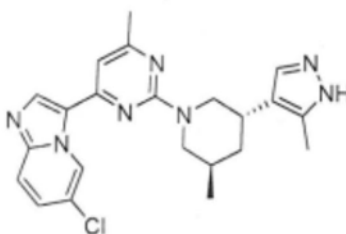


I-208

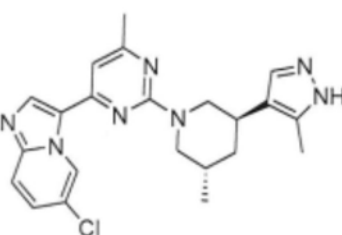


I-209

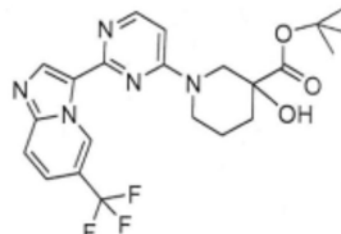
[0239]



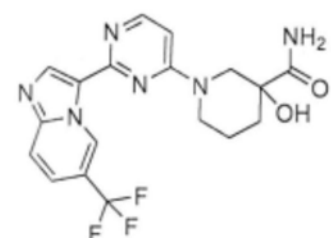
I-210



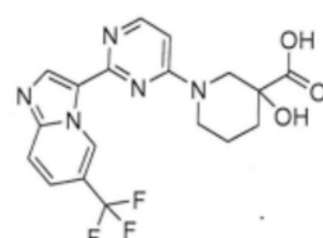
I-211



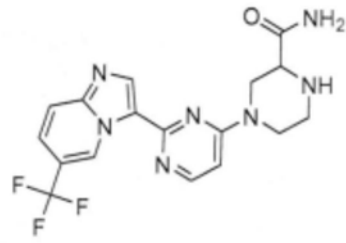
I-212



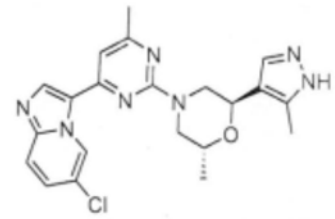
I-213



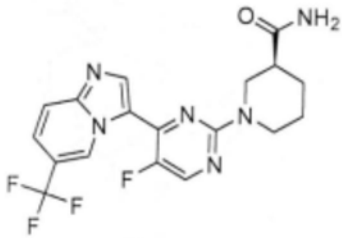
I-214



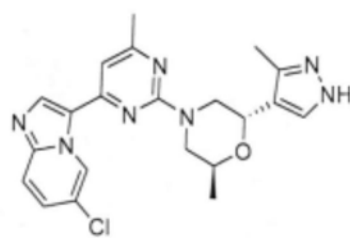
I-217



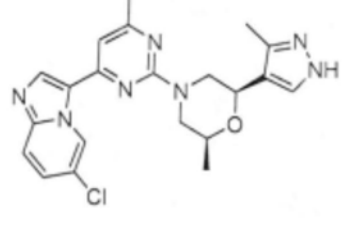
I-218



I-219

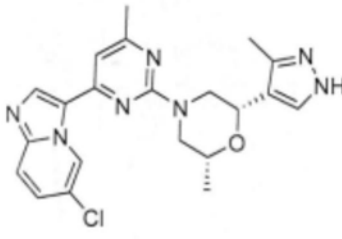


I-220

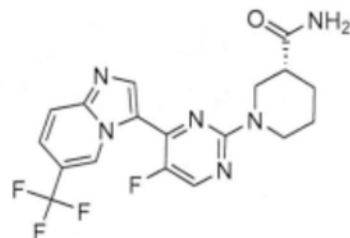


I-221

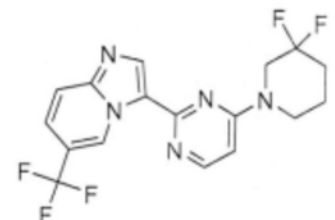
[0240]



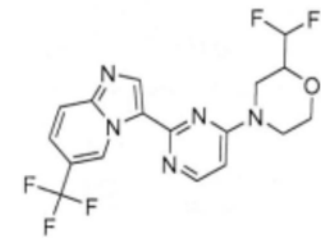
I-222



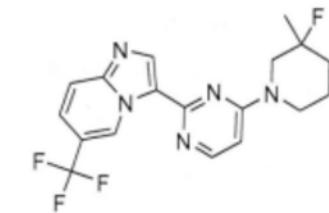
I-223



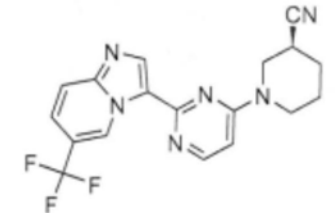
I-224



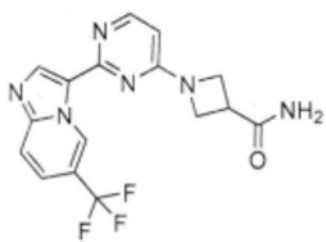
I-225



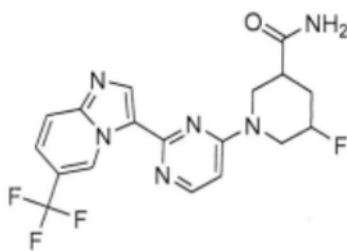
I-226



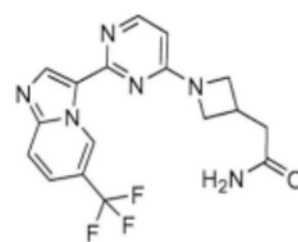
I-227



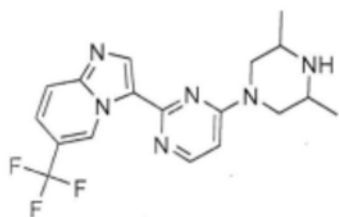
I-228



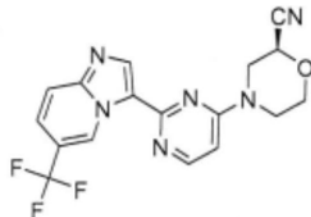
I-229



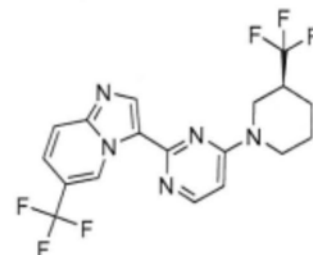
I-230



I-231

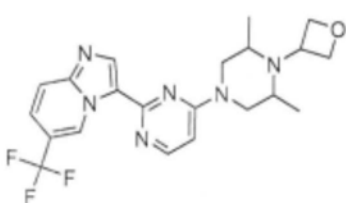


I-232

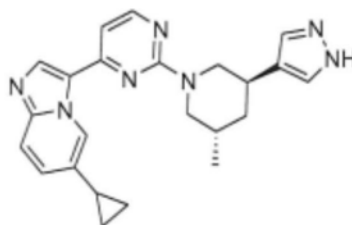


I-233

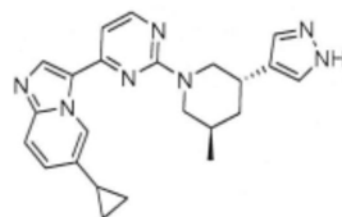
[0241]



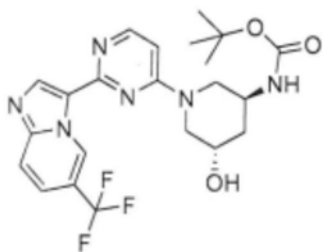
I-234



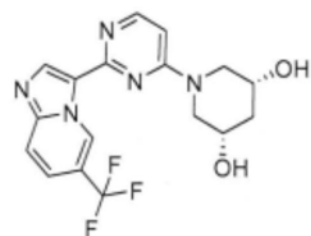
I-235



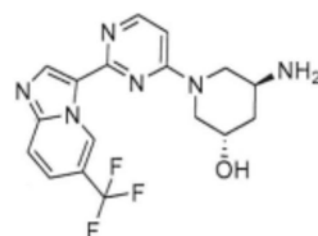
I-236



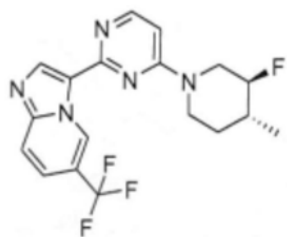
I-237



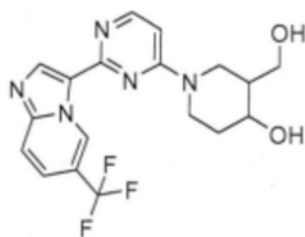
I-238



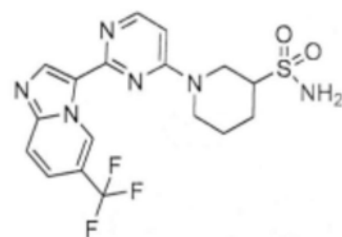
I-239



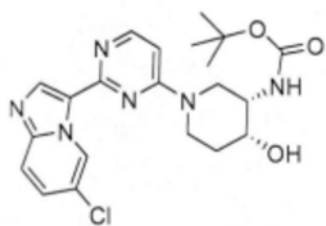
I-240



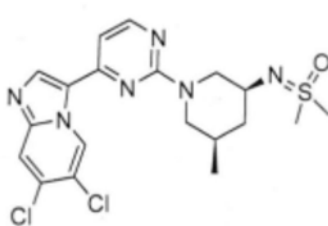
I-241



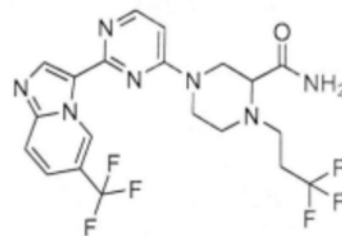
I-242



I-243

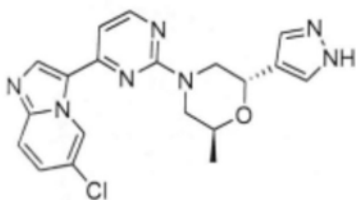


I-244

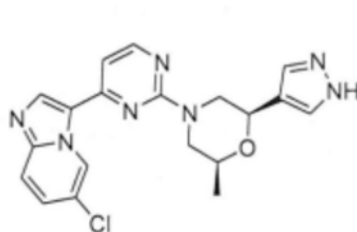


I-245

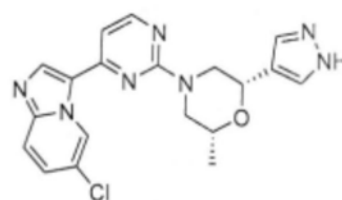
[0242]



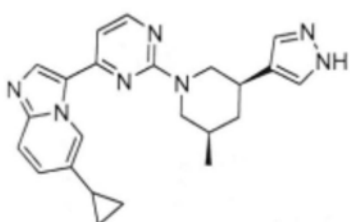
I-246



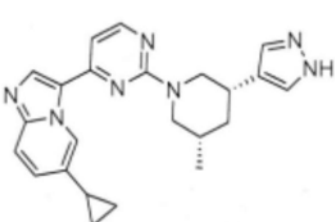
I-247



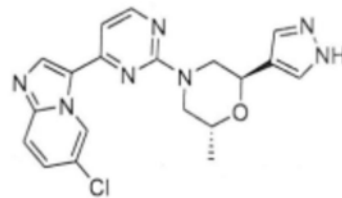
I-248



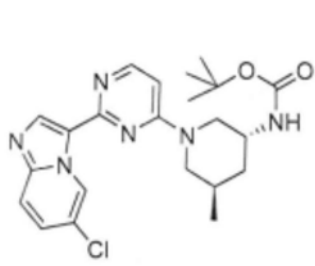
I-249



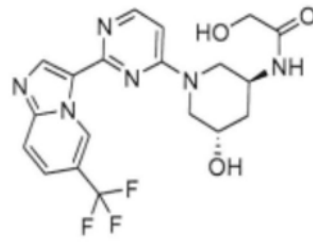
I-250



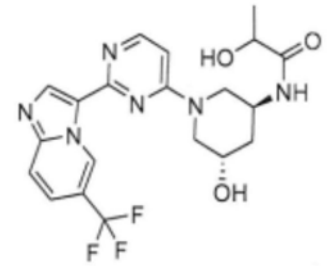
I-251



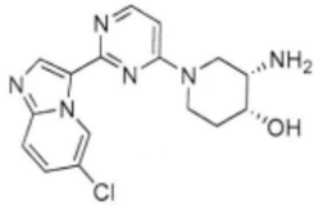
I-252



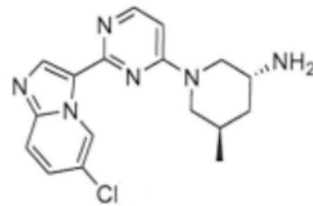
I-253



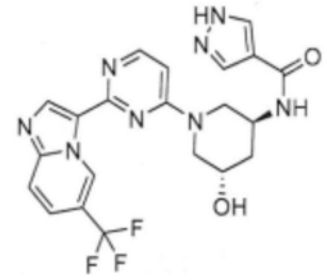
I-254



I-255

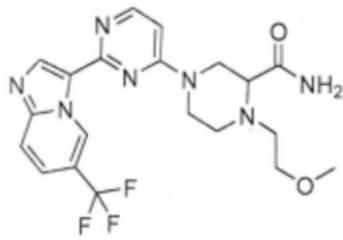


I-256

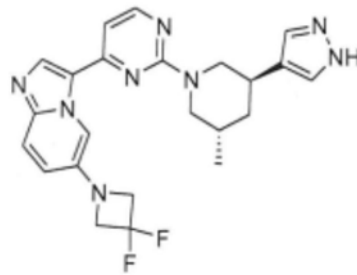


I-257

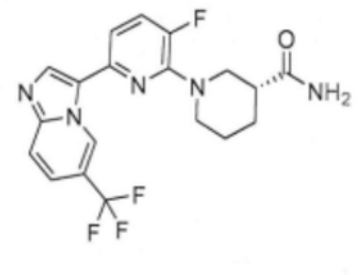
[0243]



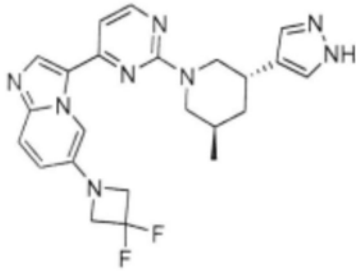
I-258



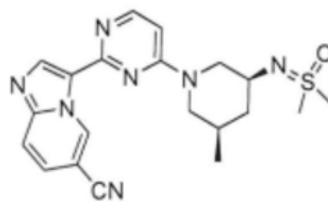
I-259



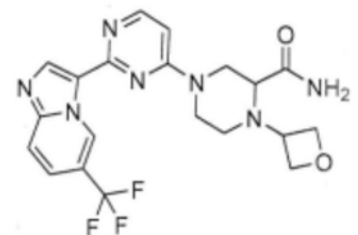
I-260



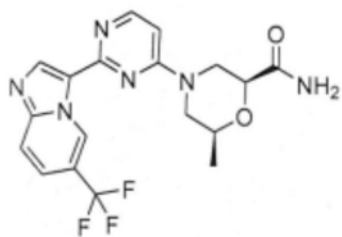
I-261



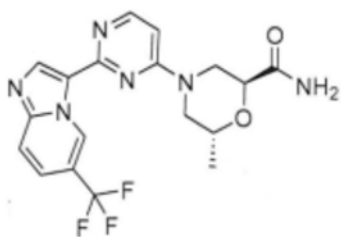
I-262



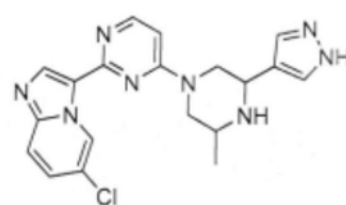
I-263



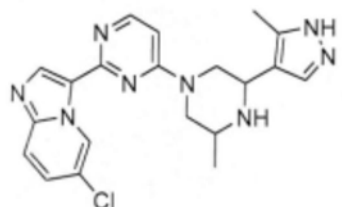
I-264



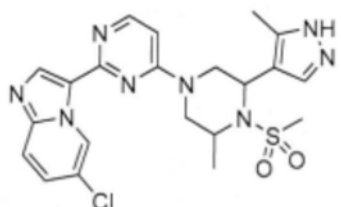
I-265



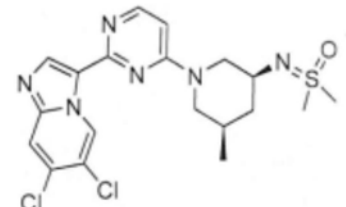
I-266



I-267

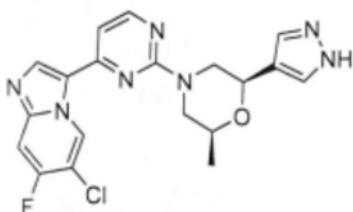


I-268

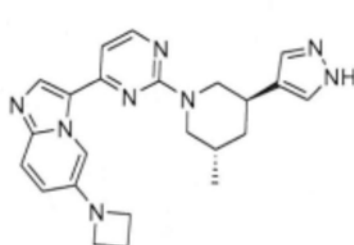


I-269

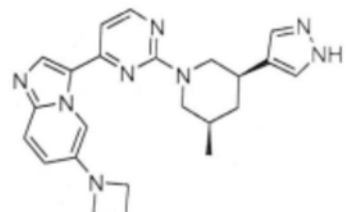
[0244]



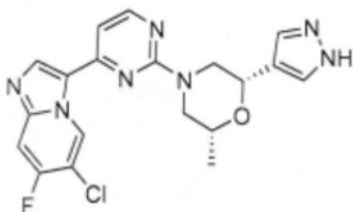
I-270



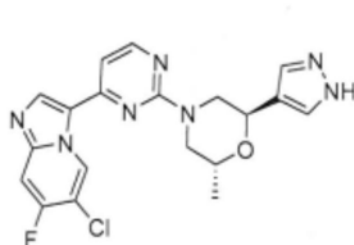
I-271



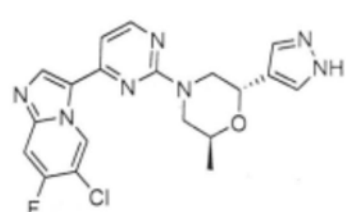
I-272



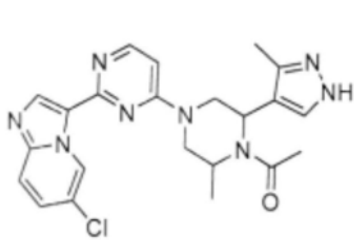
I-273



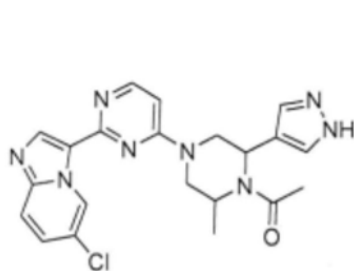
I-274



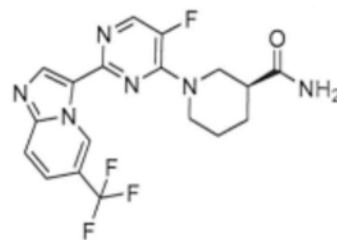
I-275



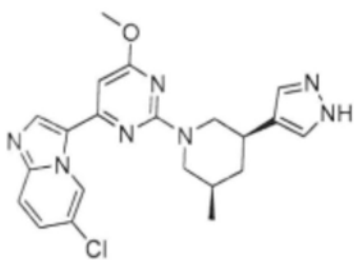
I-276



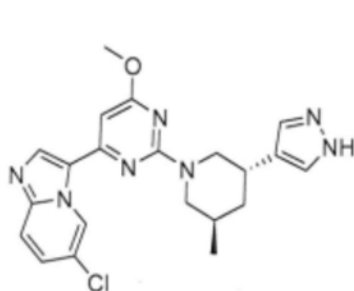
I-277



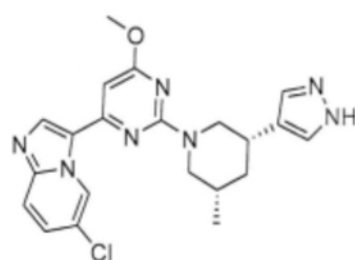
I-278



I-279

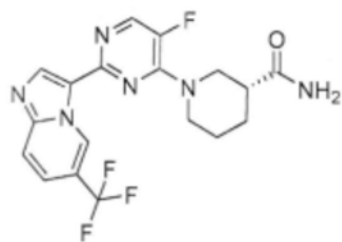


I-280

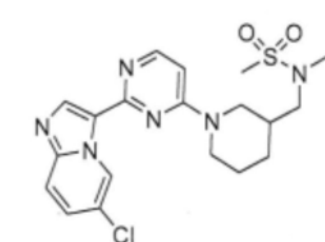


I-281

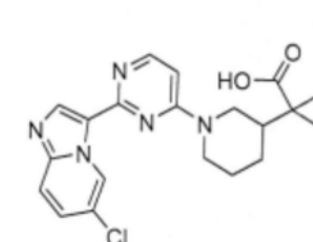
[0245]



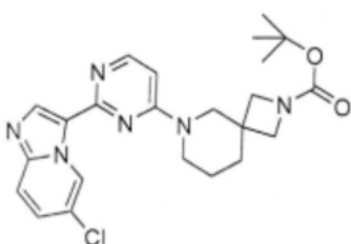
I-282



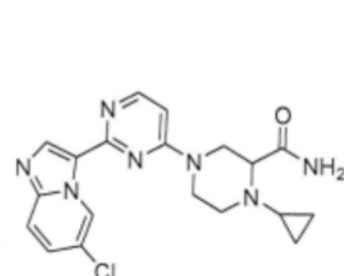
I-283



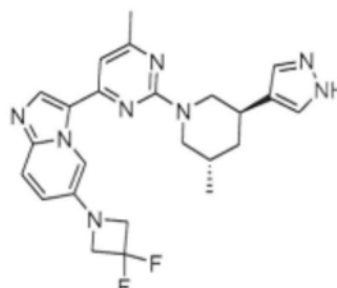
I-284



I-285

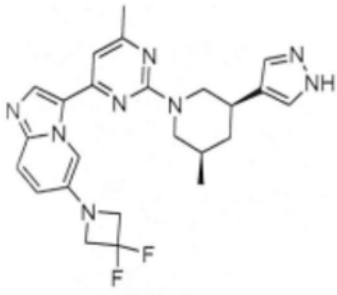


I-286

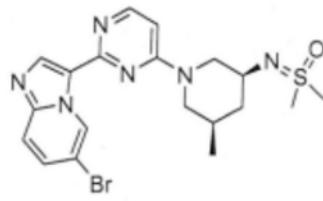


I-287

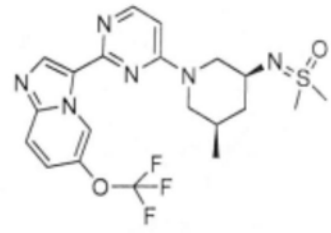




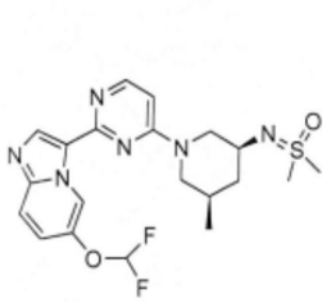
I-288



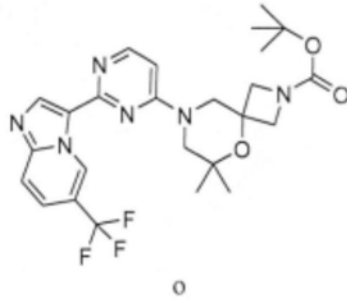
I-289



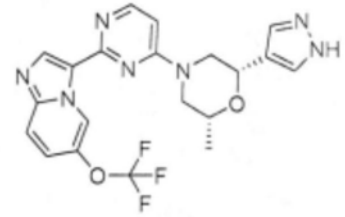
I-290



I-291

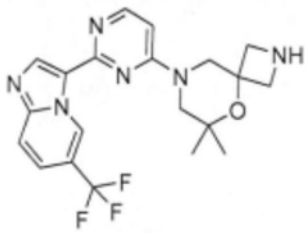


I-292

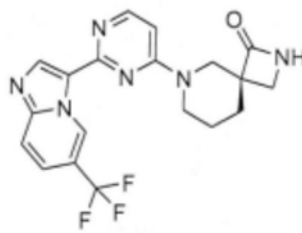


I-293

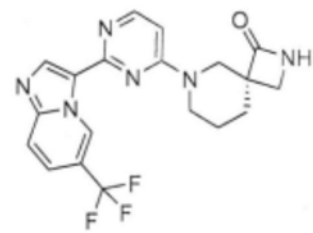
[0246]



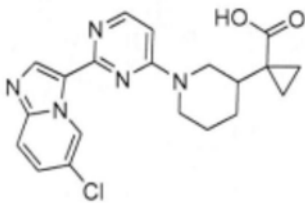
I-294



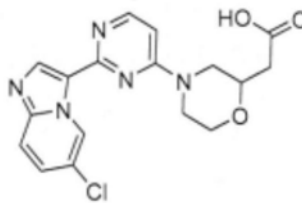
I-295



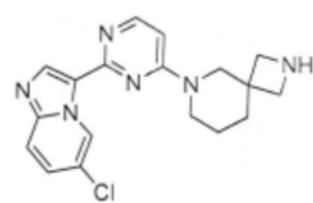
I-296



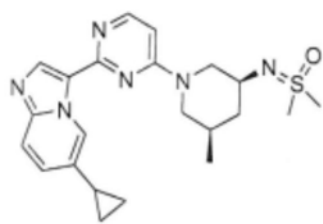
I-297



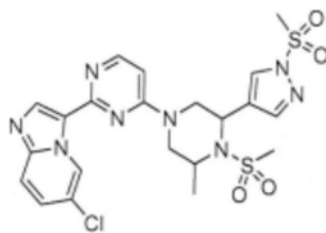
I-298



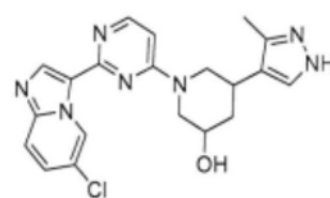
I-299



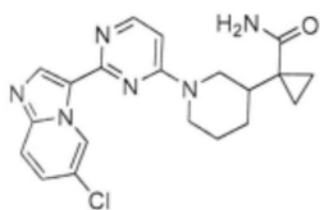
I-300



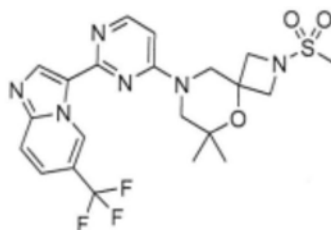
I-301



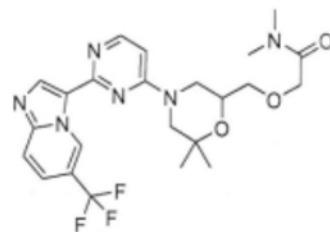
I-302



I-303

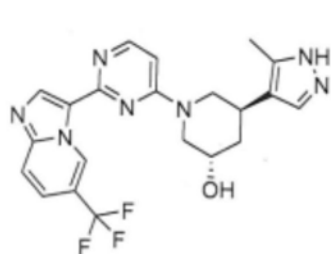


I-304

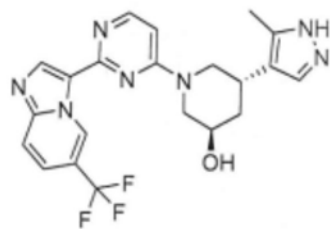


I-305

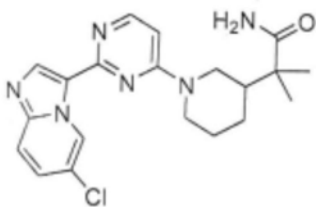
[0247]



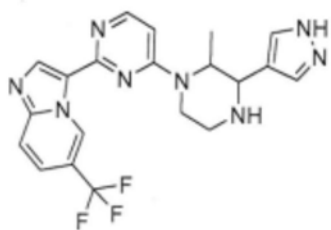
I-307



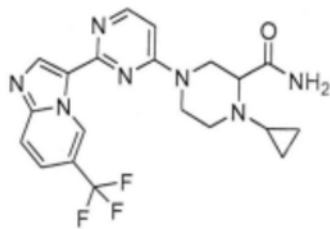
I-308



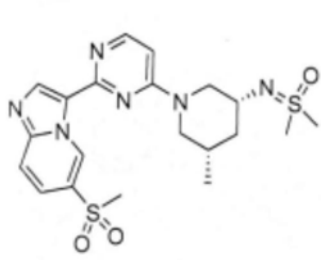
I-309



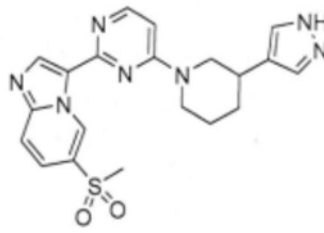
I-310



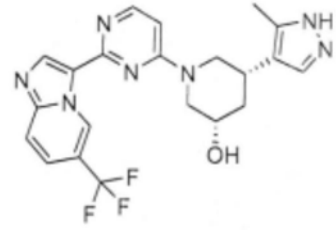
I-311



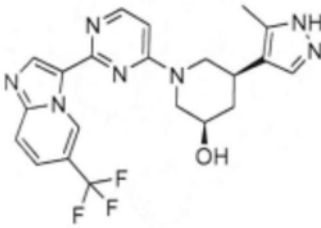
I-312



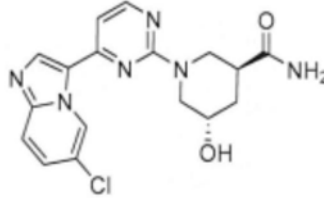
I-313



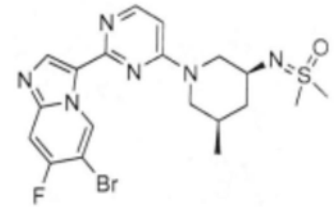
I-314



I-315

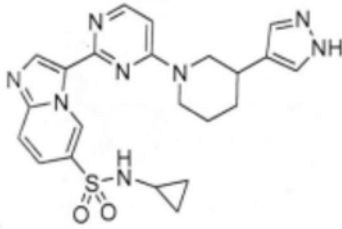


I-316

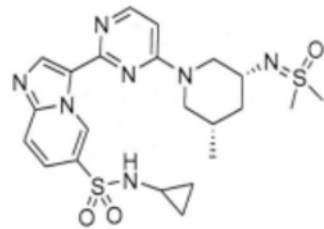


I-317

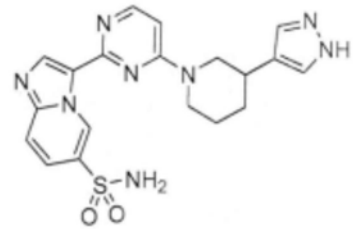
[0248]



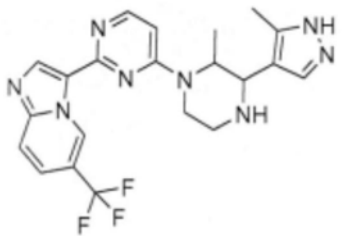
I-318



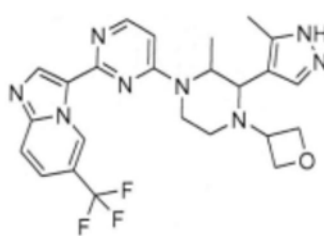
I-319



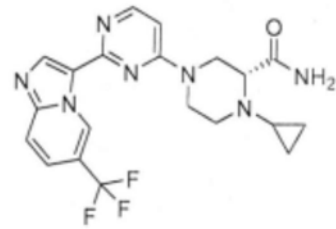
I-320



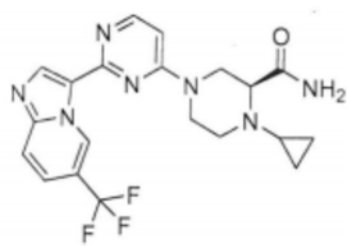
I-321



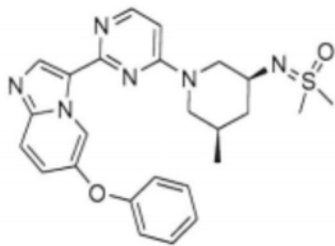
I-322



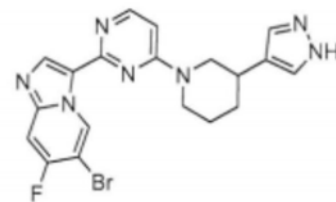
I-323



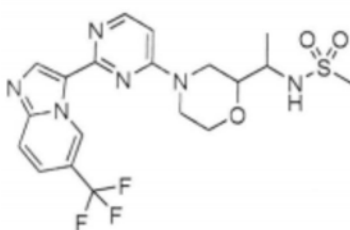
I-324



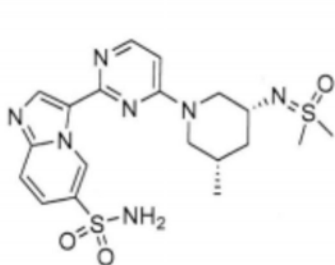
I-325



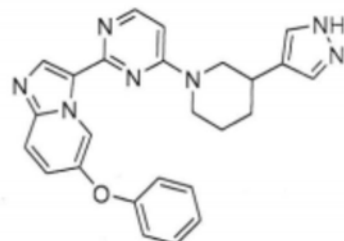
I-326



I-327

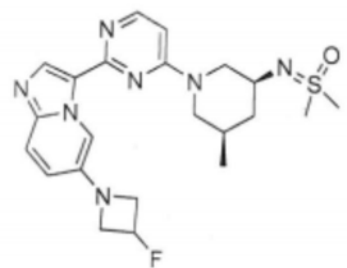


I-328

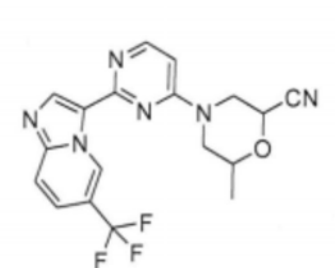


I-329

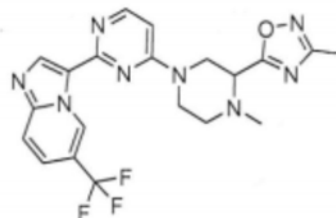
[0249]



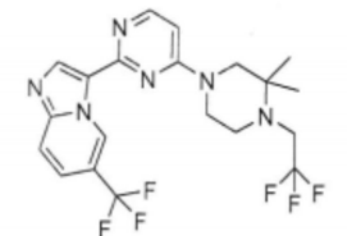
I-330



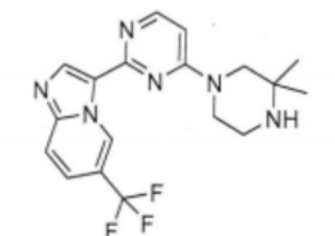
I-331



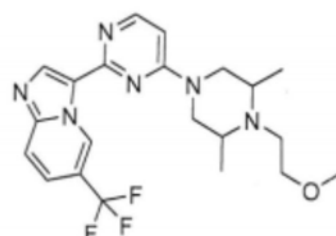
I-332



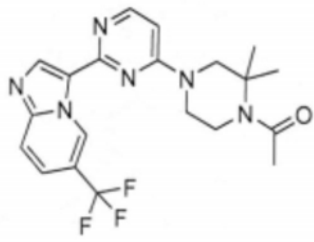
I-333



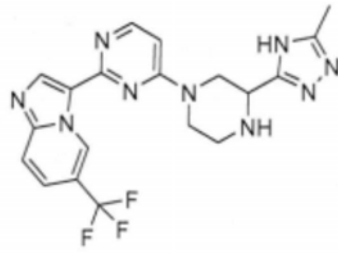
I-334



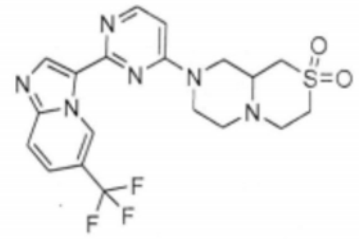
I-335



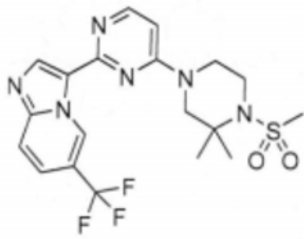
I-336



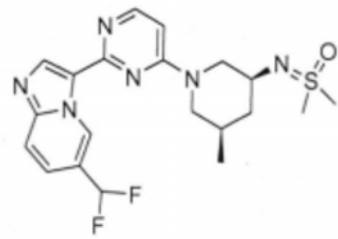
I-337



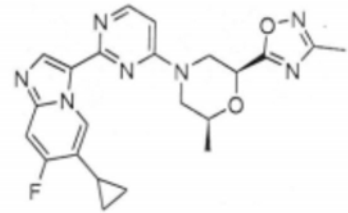
I-338



I-339

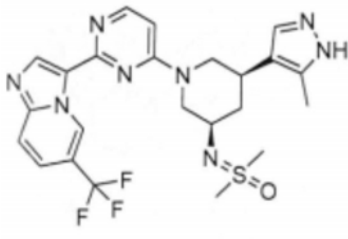


I-340

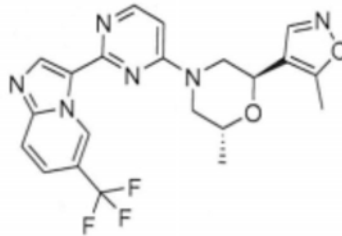


I-341

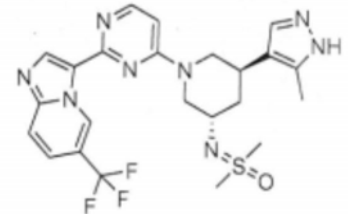
[0250]



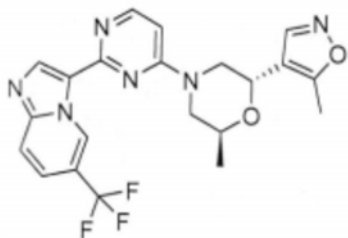
I-342



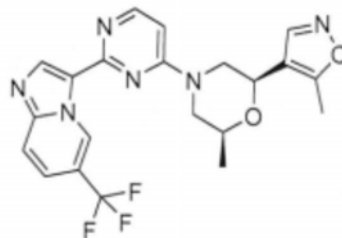
I-343



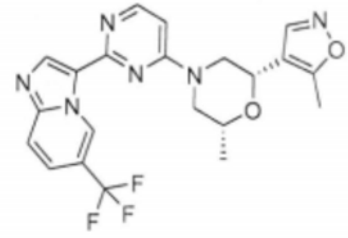
I-344



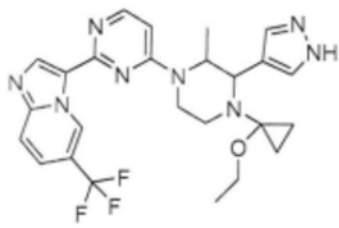
I-345



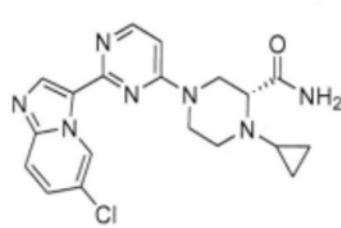
I-346



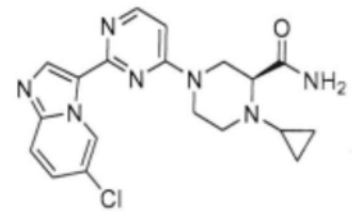
I-347



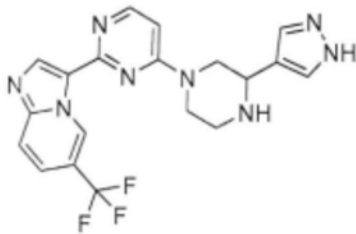
I-348



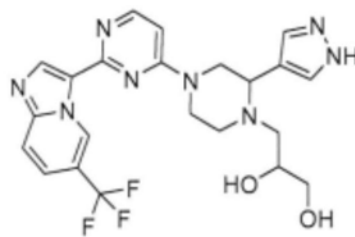
I-349



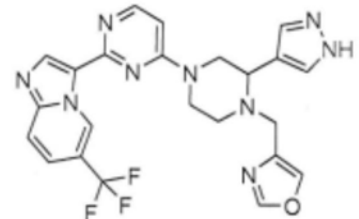
I-350



I-351

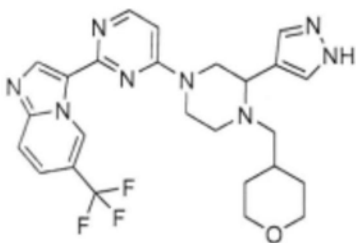


I-352

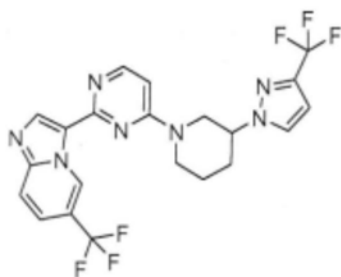


I-353

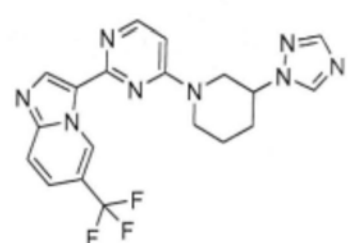
[0251]



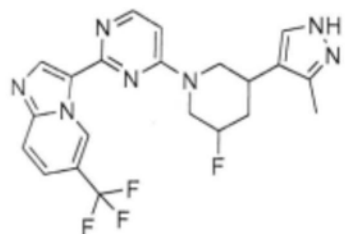
I-354



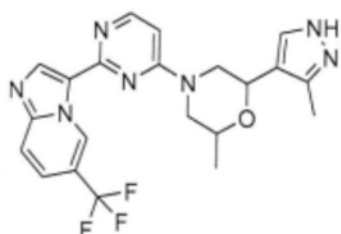
I-355



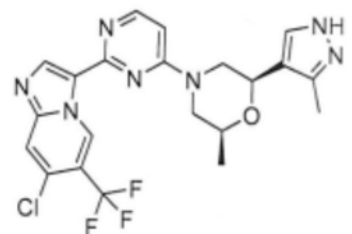
I-356



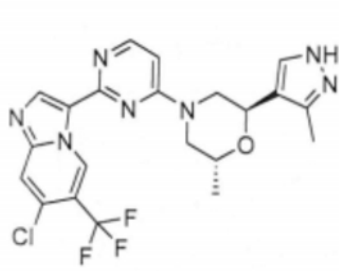
I-357



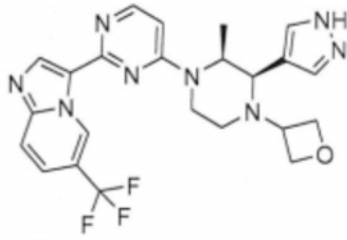
I-358



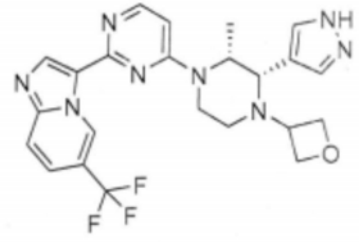
I-359



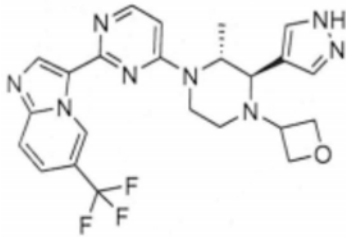
I-360



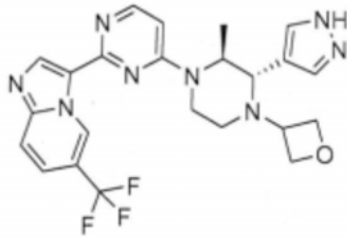
I-361



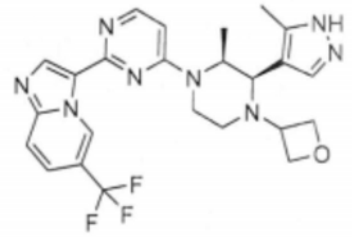
I-362



I-363

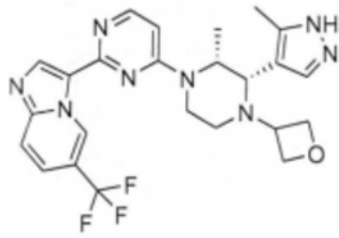


I-364

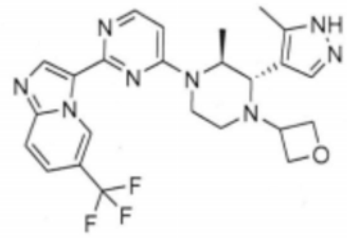


I-365

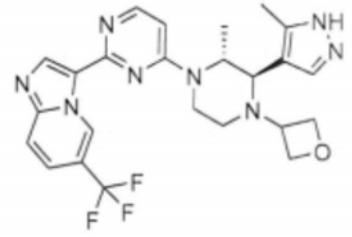
[0252]



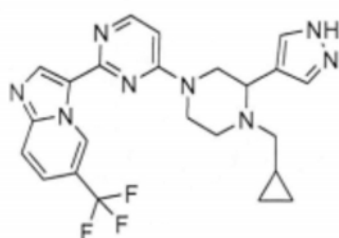
I-366



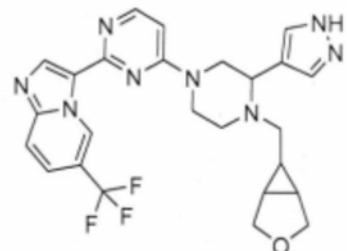
I-367



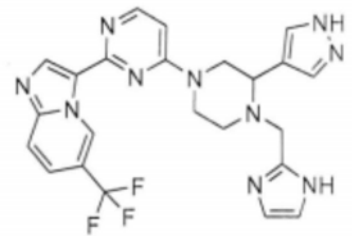
I-368



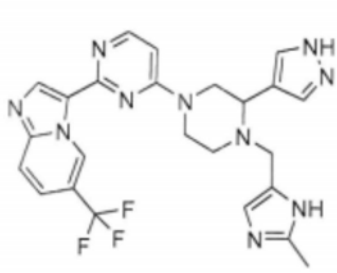
I-369



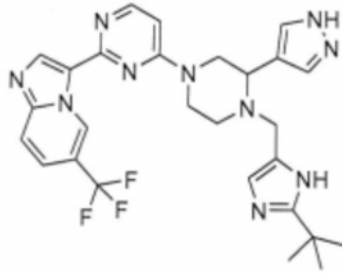
I-370



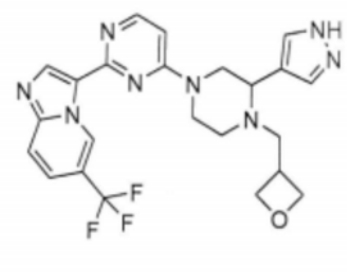
I-371



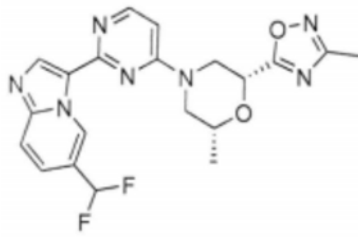
I-372



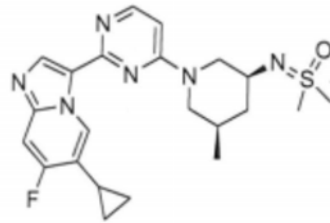
I-373



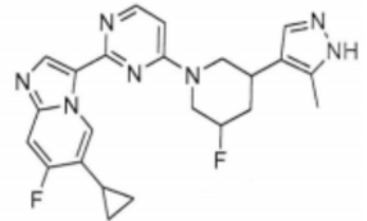
I-374



I-375

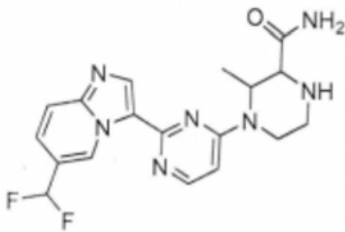


I-376

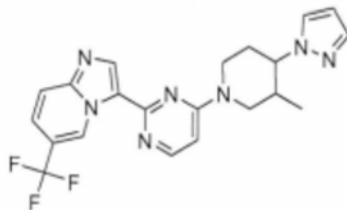


I-377

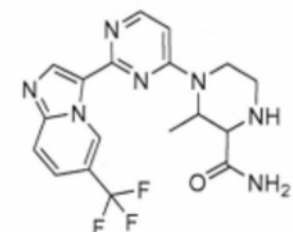
[0253]



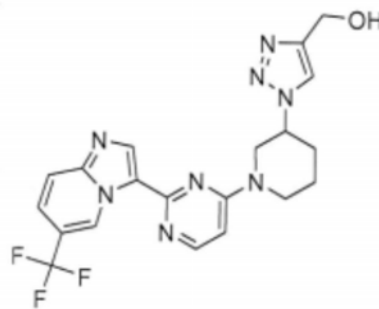
I-378



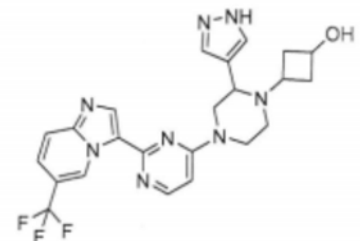
I-379



I-380

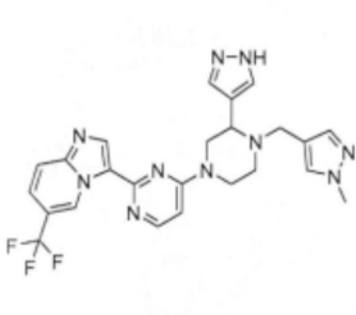


I-382

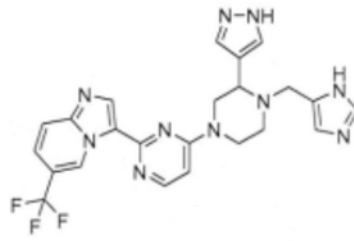


I-383

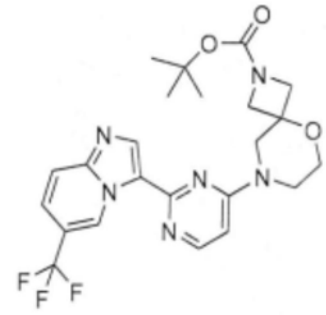




I-384

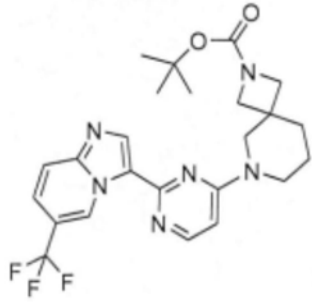


I-385

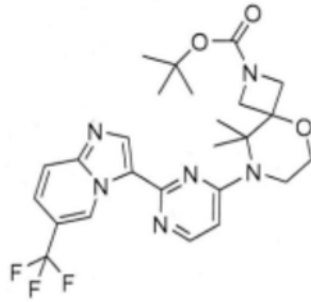


I-386

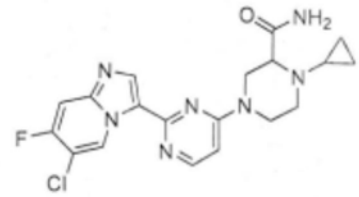
[0254]



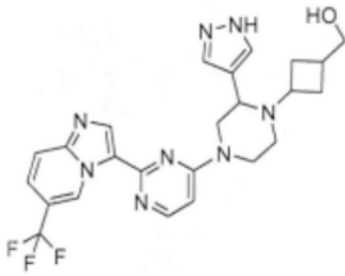
I-387



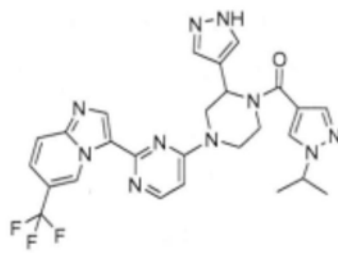
I-388



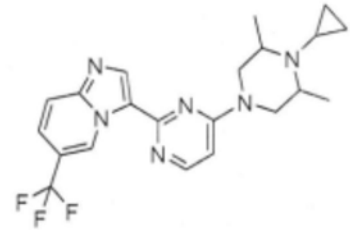
I-389



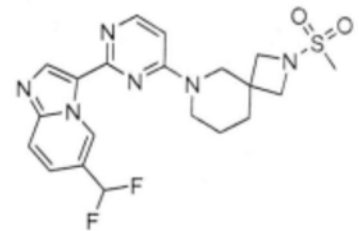
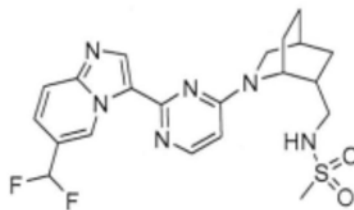
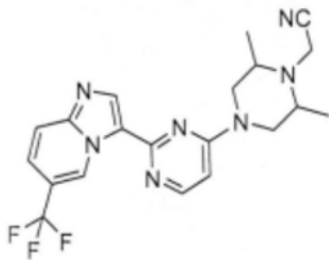
I-390



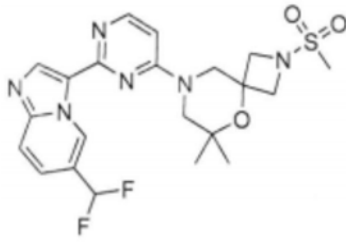
I-391



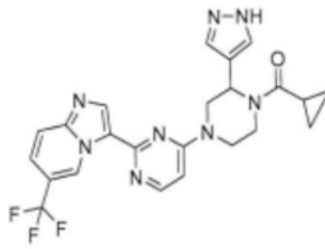
I-392



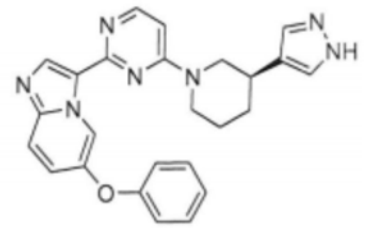
I-393



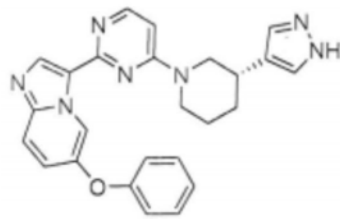
I-394



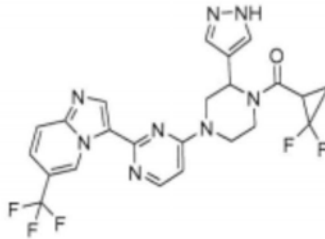
I-395



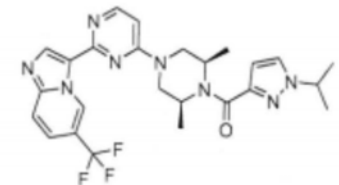
I-396



I-397

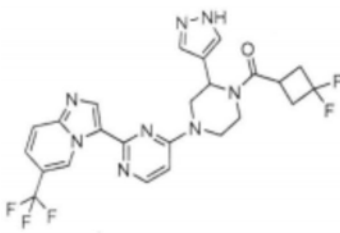


I-398

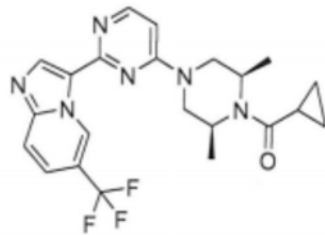


[0255]

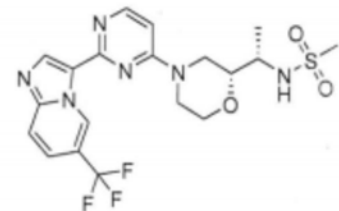
I-399



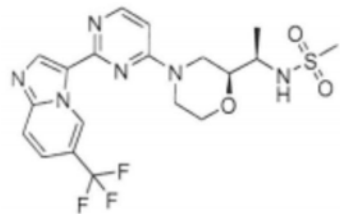
I-400



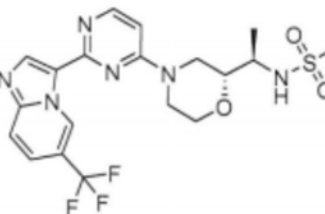
I-401



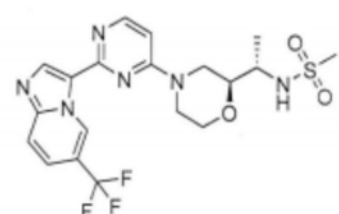
I-402



I-403



I-404



I-405

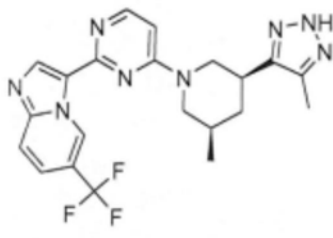


I-406

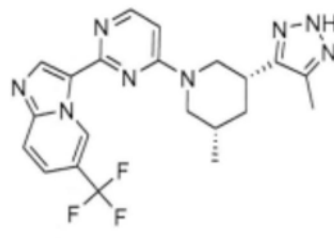


I-407

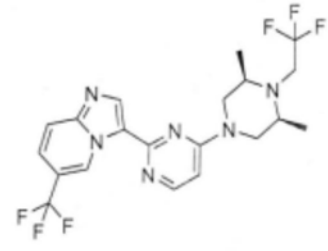




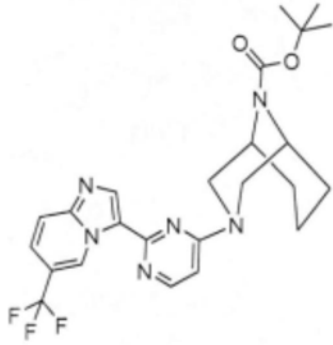
I-408



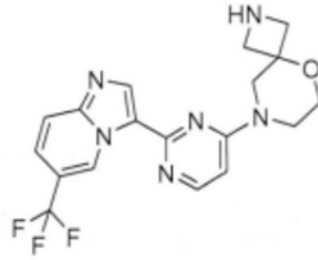
I-409



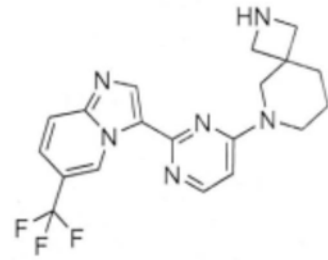
I-410



I-411

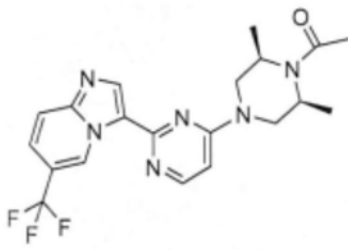


I-412

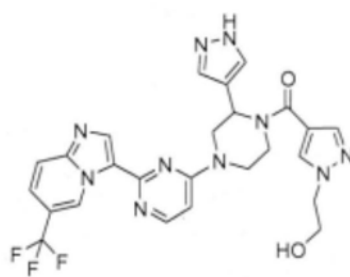


I-413

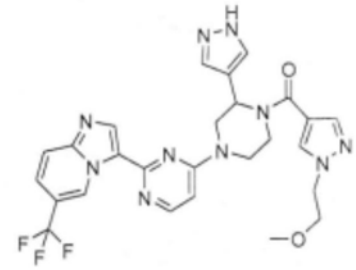
[0256]



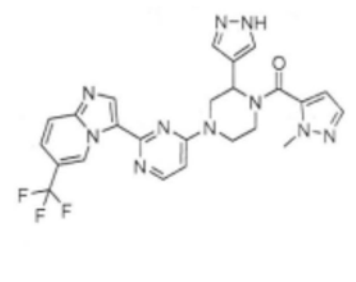
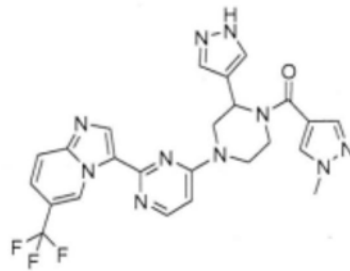
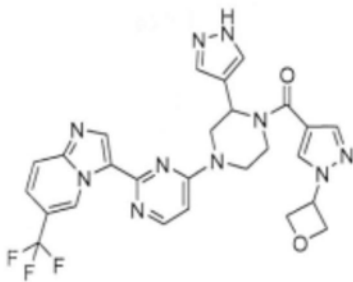
I-414



I-415

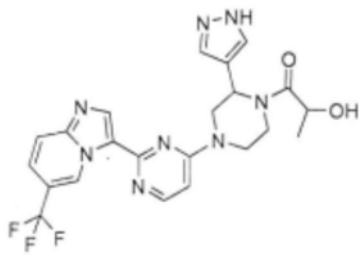


I-416

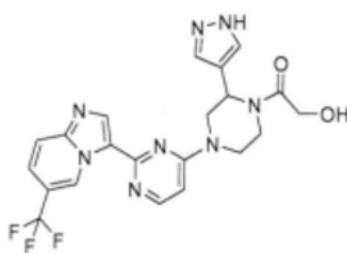


[0257]

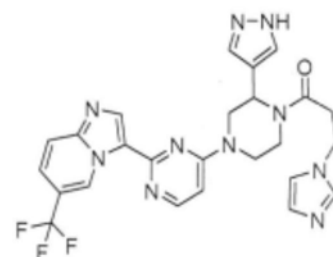
I-417



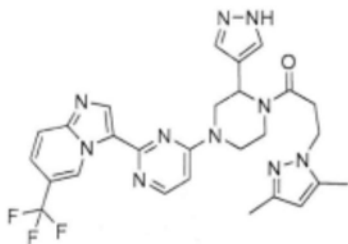
I-418



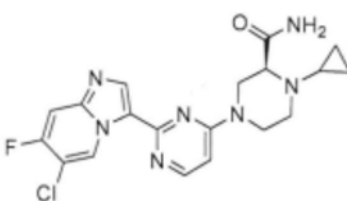
I-419



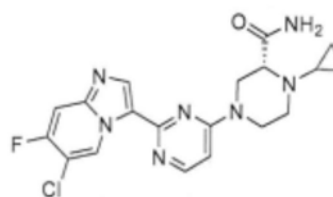
I-420



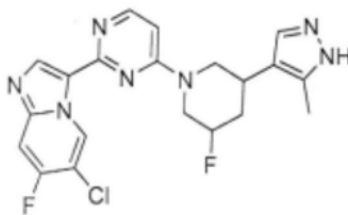
I-421



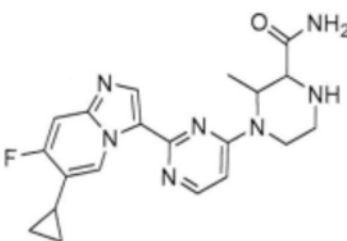
I-422



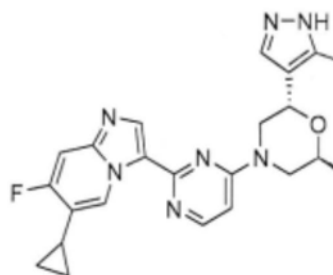
I-423



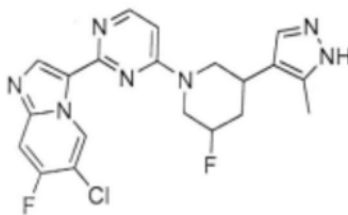
I-424



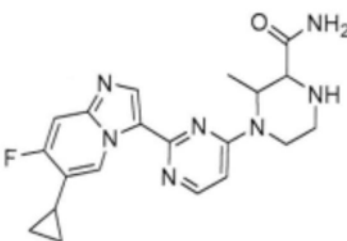
I-425



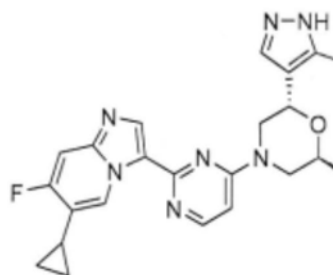
I-426

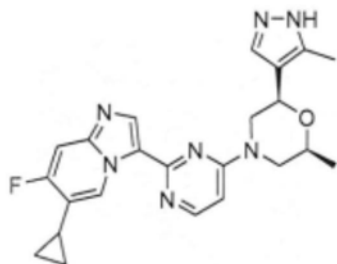


I-427

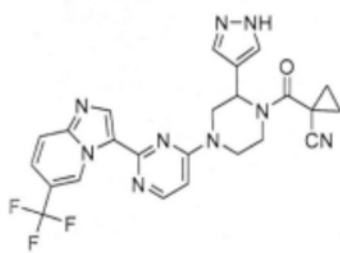


I-428

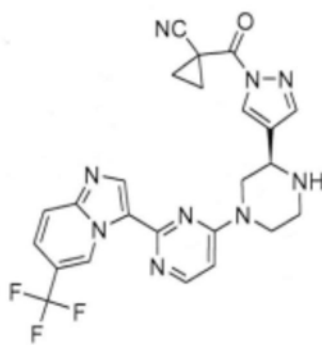




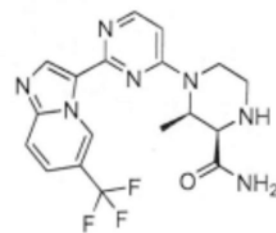
I-429



I-432

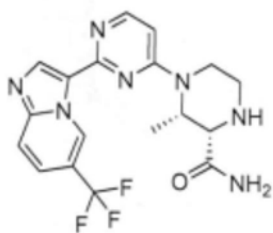


I-433

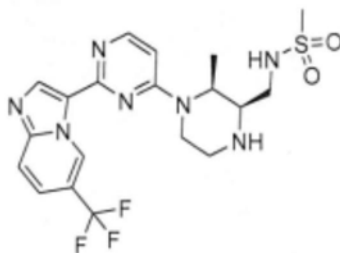


I-434

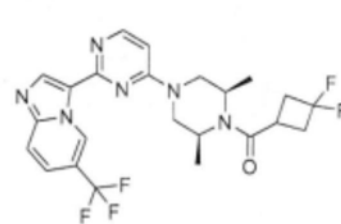
[0258]



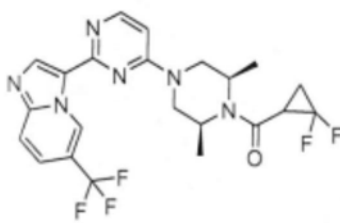
I-435



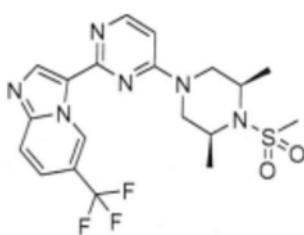
I-436



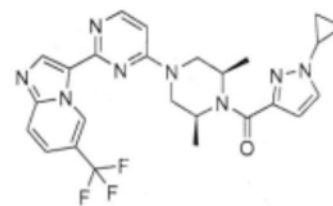
I-437



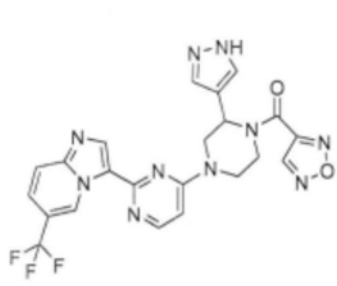
I-438



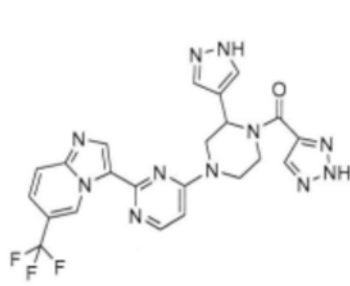
I-439



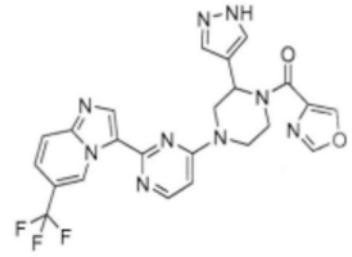
I-440



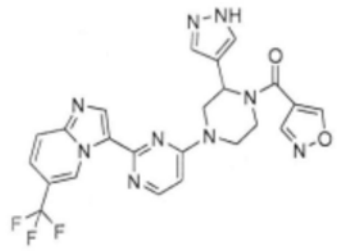
I-441



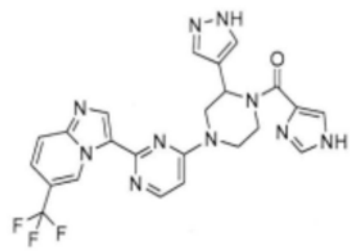
I-442



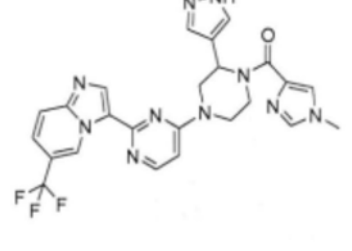
I-443



I-444

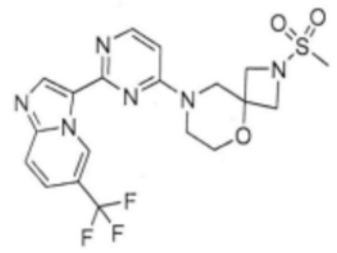


I-445

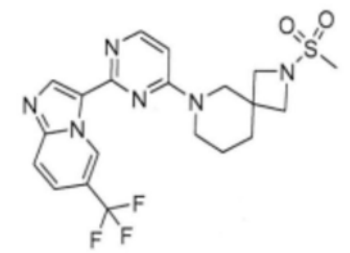


I-446

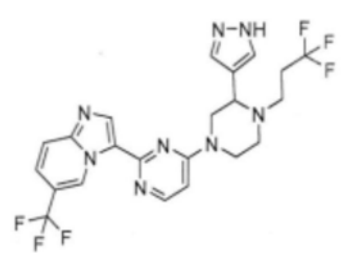
[0259]



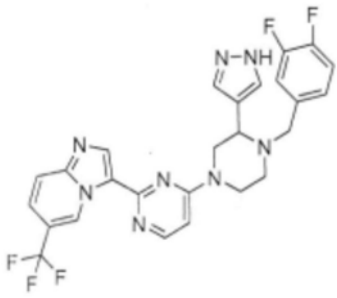
I-447



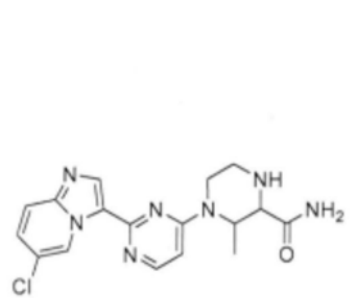
I-448



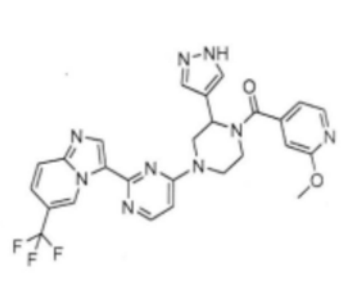
I-449



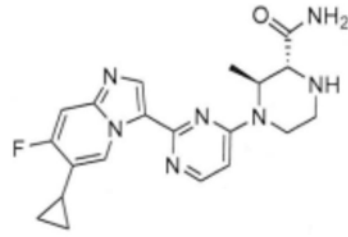
I-450



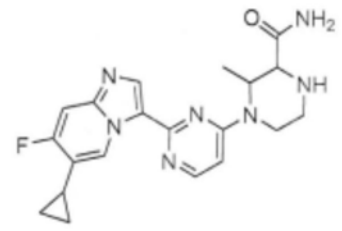
I-451



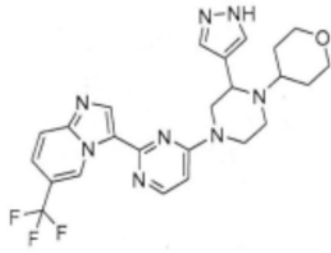
I-452



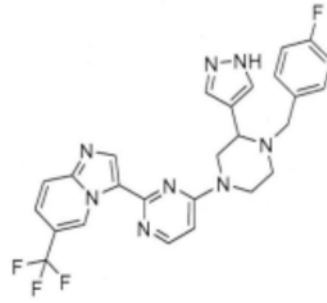
I-454



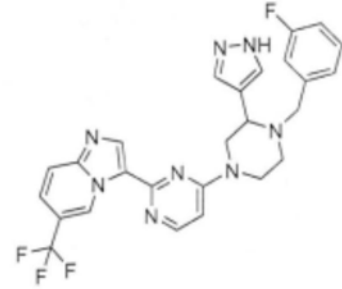
I-455



I-456

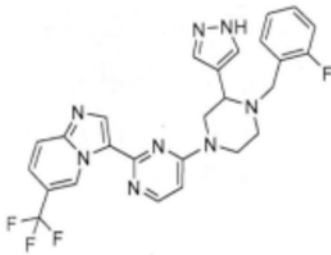


I-457

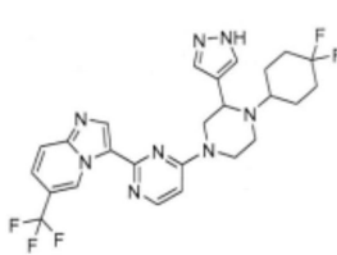


I-458

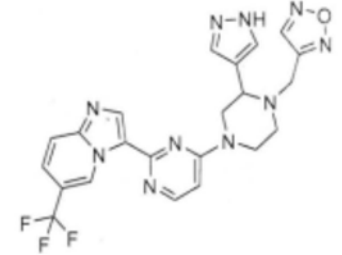
[0260]



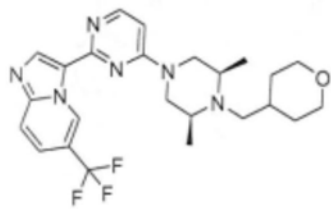
I-459



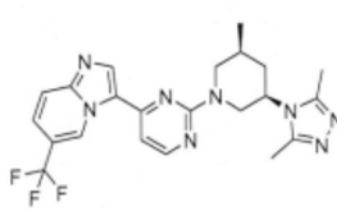
I-460



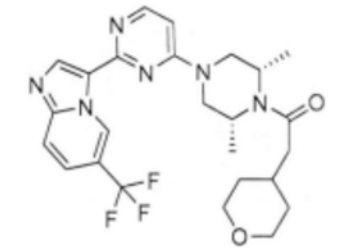
I-461



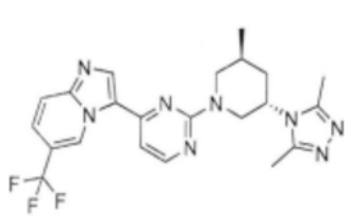
I-462



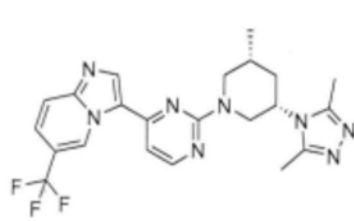
I-463



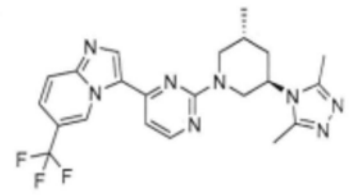
I-464



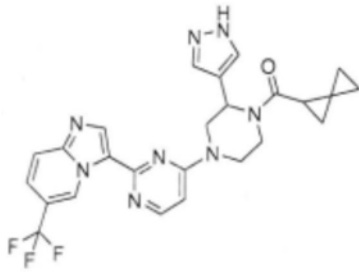
I-465



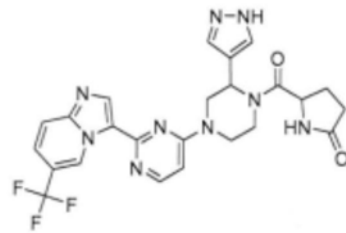
I-466



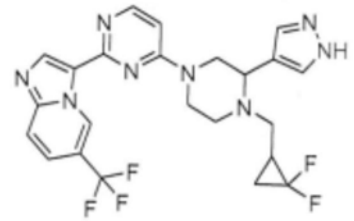
I-467



I-468

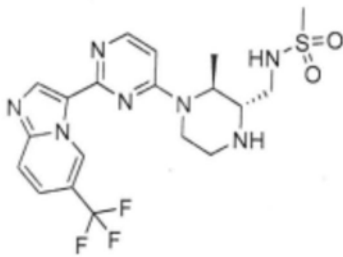


I-469

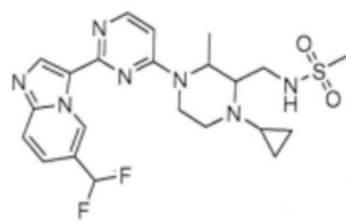


I-470

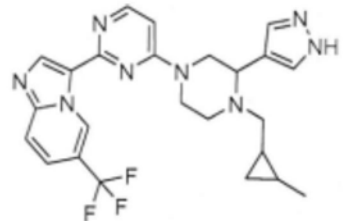
[0261]



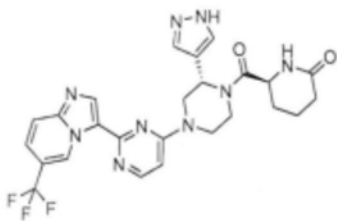
I-471



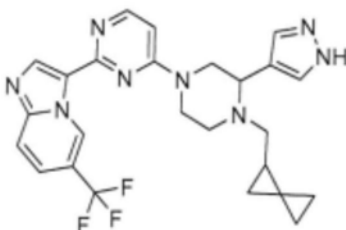
I-472



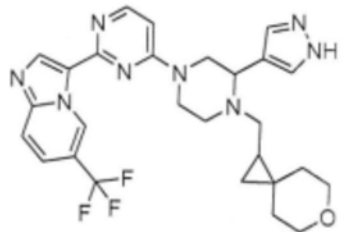
I-473



I-474

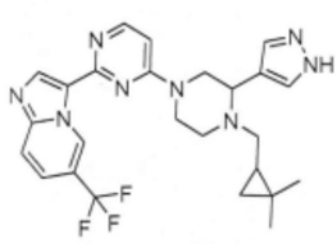


I-475

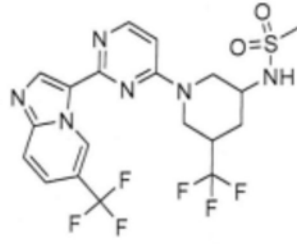


I-476

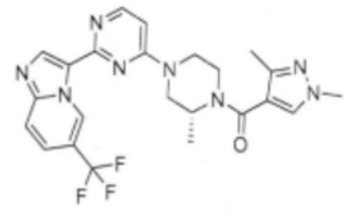




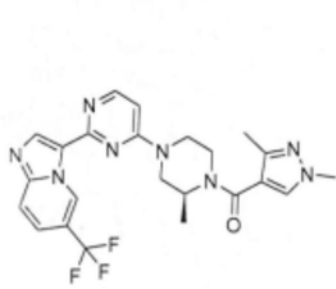
I-477



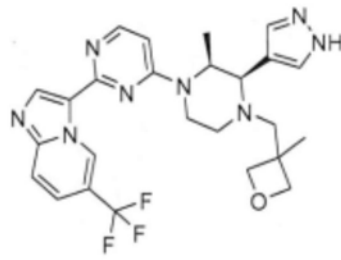
I-478



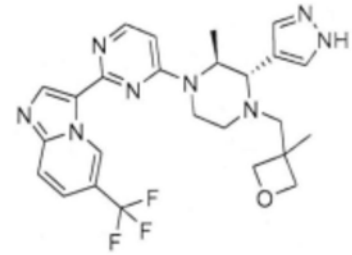
I-479



I-480

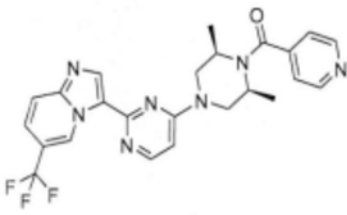


I-481

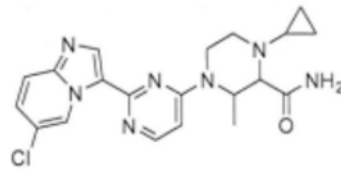


I-482

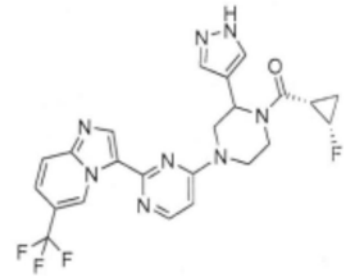
[0262]



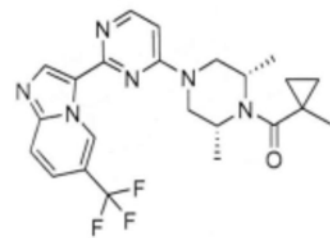
I-483



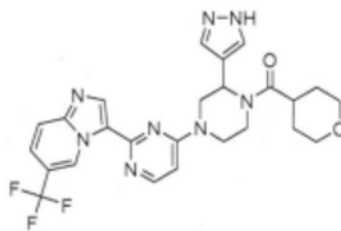
I-484



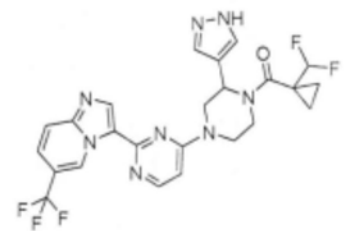
I-485



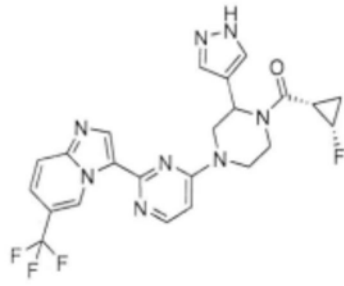
I-486



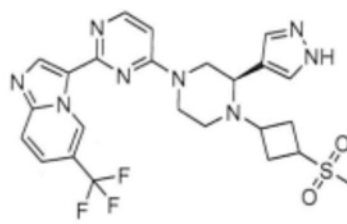
I-487



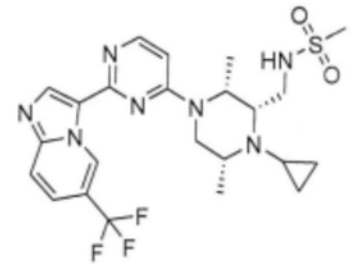
I-488



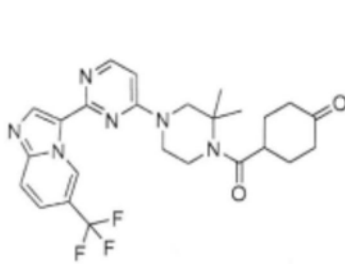
I-489



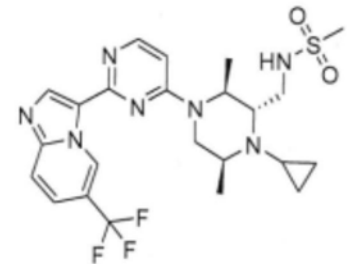
I-490



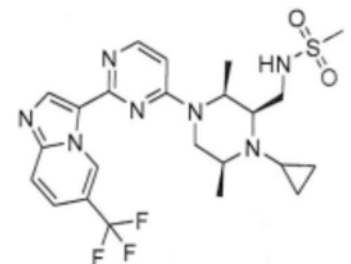
I-491



I-492

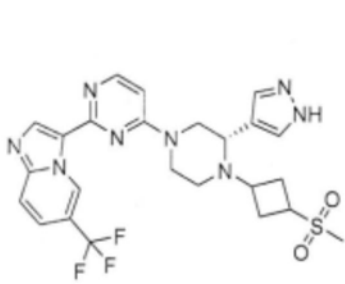


I-493

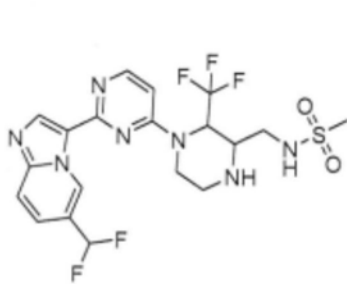


I-494

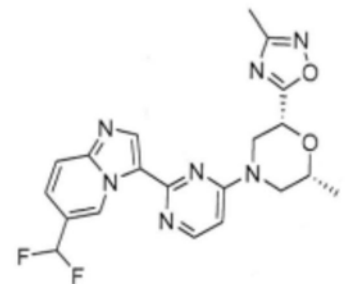
[0263]



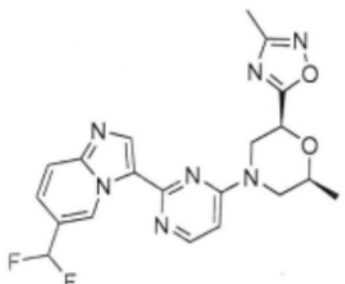
I-495



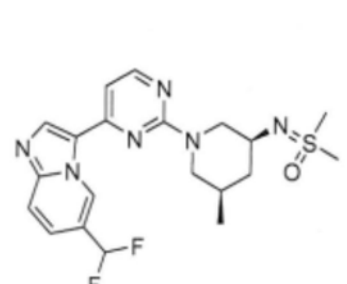
I-496



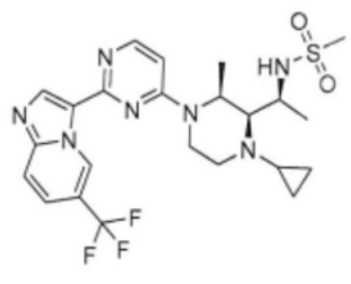
I-497



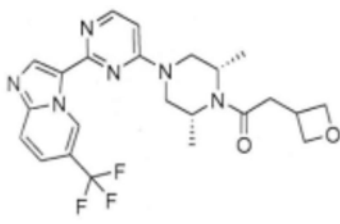
I-498



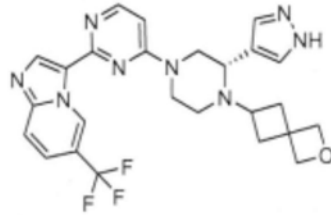
I-499



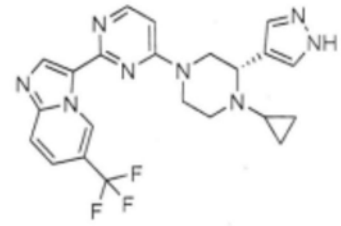
I-500



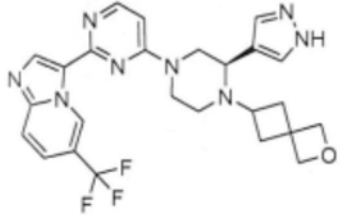
I-501



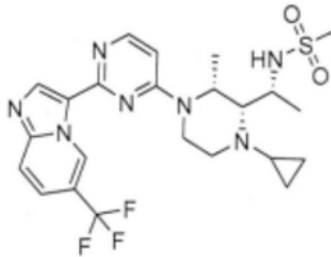
I-502



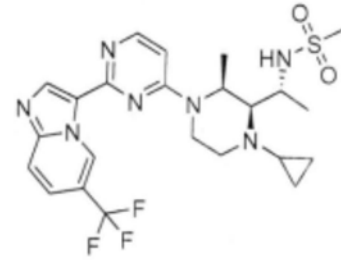
I-503



I-504

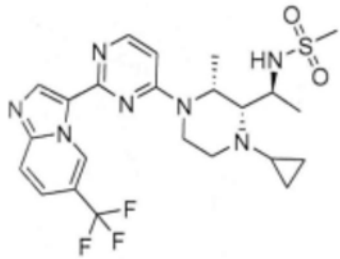


I-505

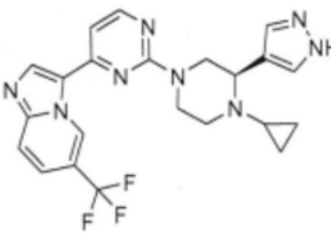


I-506

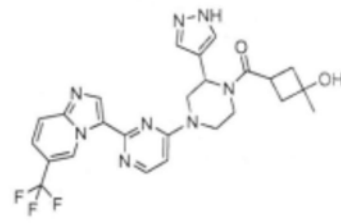
[0264]



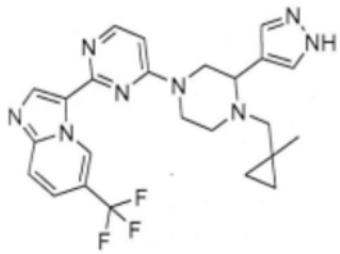
I-507



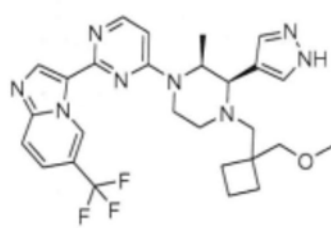
I-508



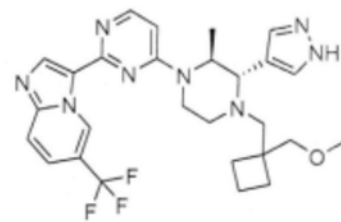
I-509



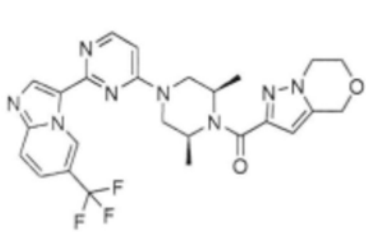
I-510



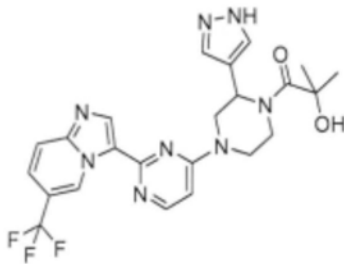
I-511



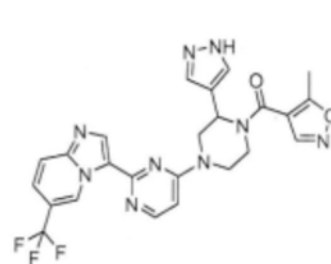
I-512



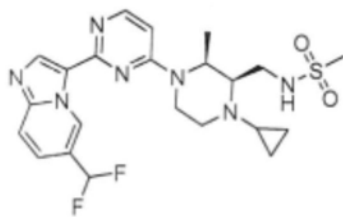
I-513



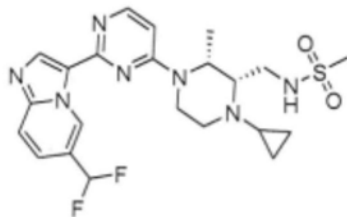
I-514



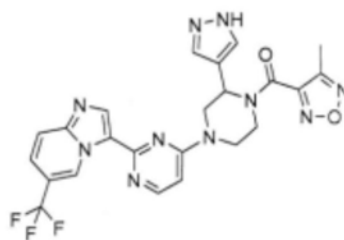
I-515



I-516

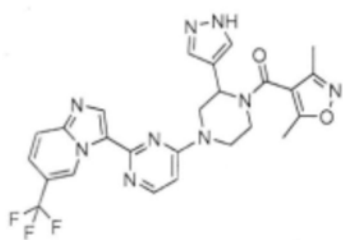


I-517

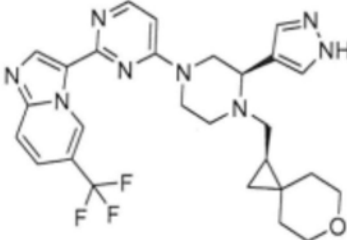


I-518

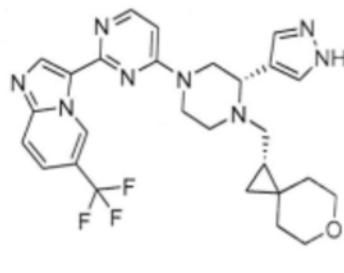
[0265]



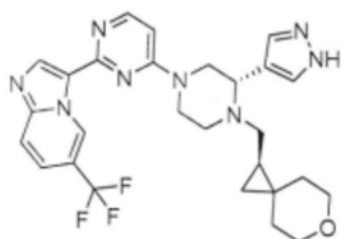
I-519



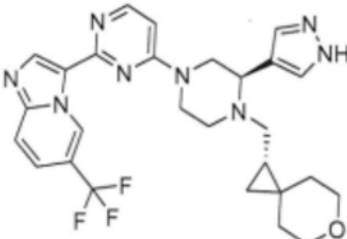
I-520



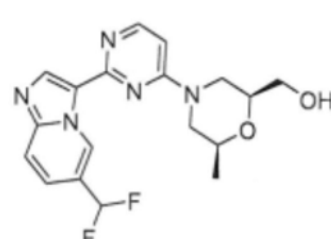
I-521



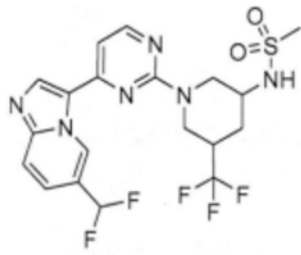
I-522



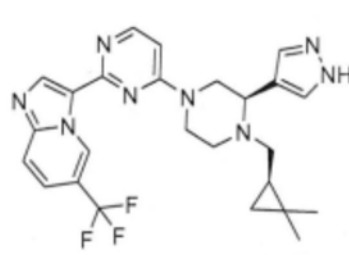
I-523



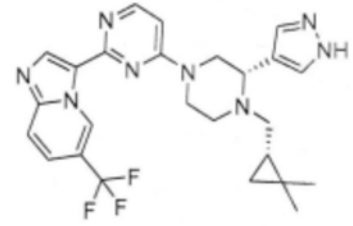
I-524



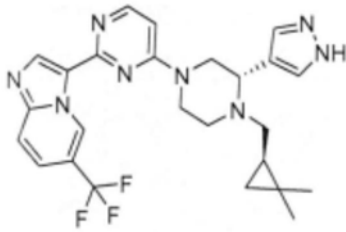
I-525



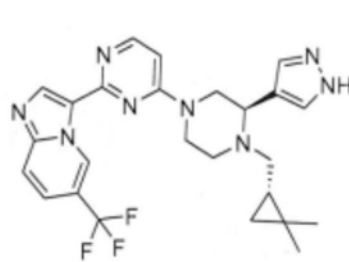
I-526



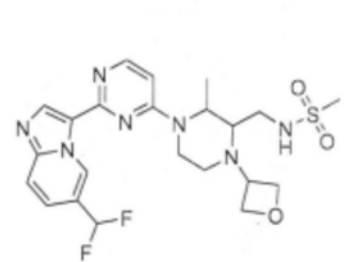
I-527



I-528

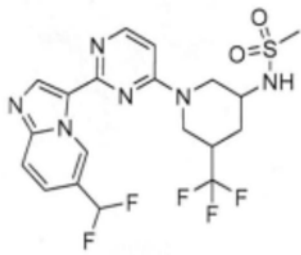


I-529

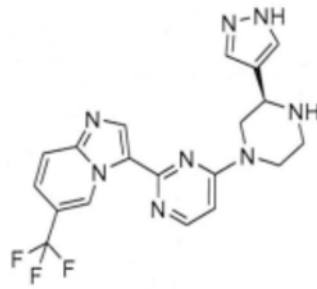


I-530

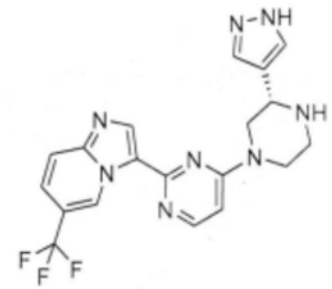
[0266]



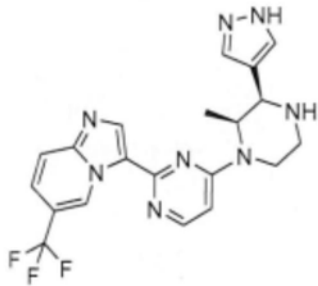
I-531



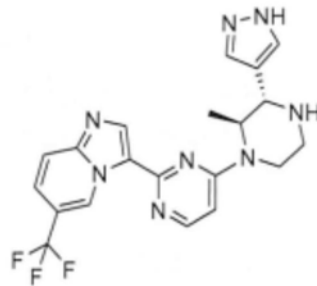
I-532



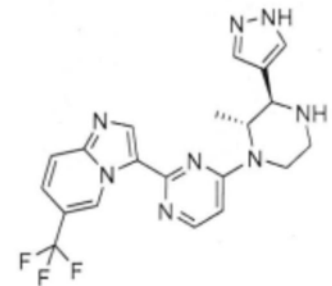
I-533



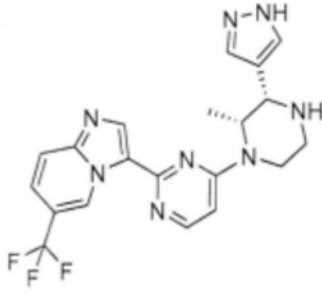
I-534



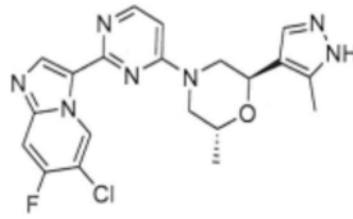
I-535



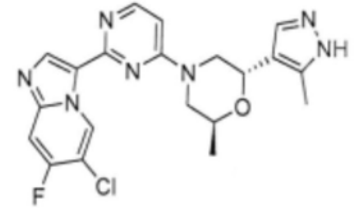
I-536



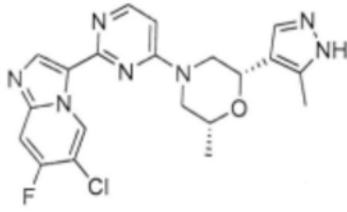
I-537



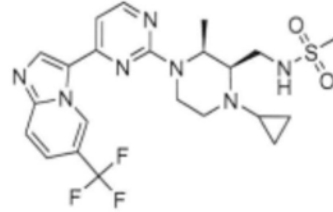
I-538



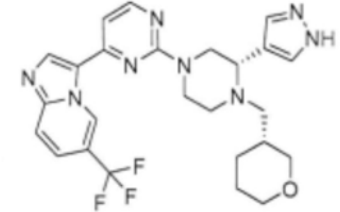
I-539



I-540

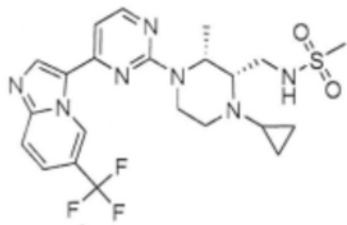


I-541

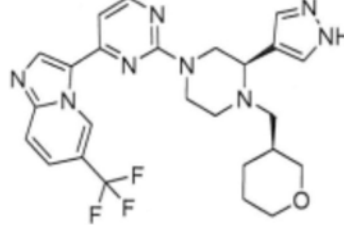


I-542

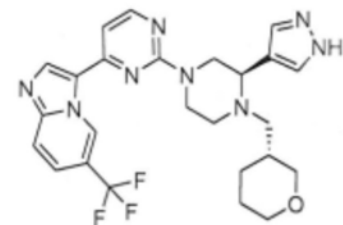
[0267]



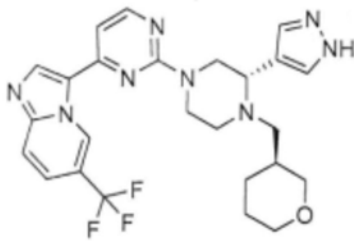
I-543



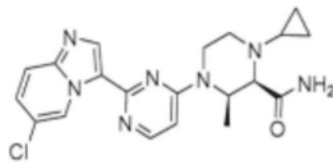
I-544



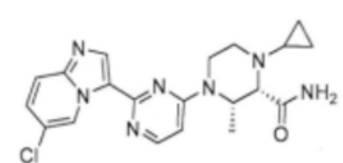
I-545



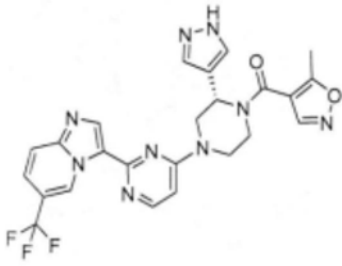
I-546



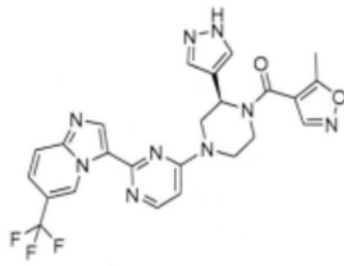
I-547



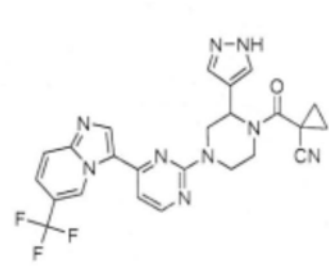
I-548



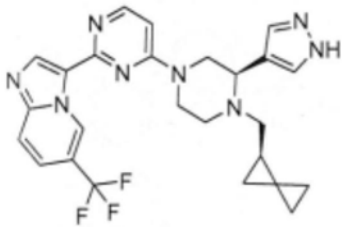
I-549



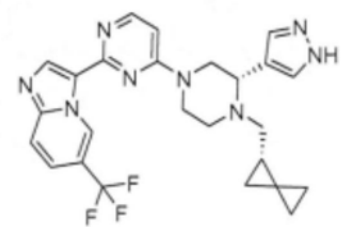
I-550



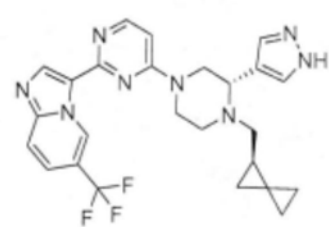
I-551



I-552

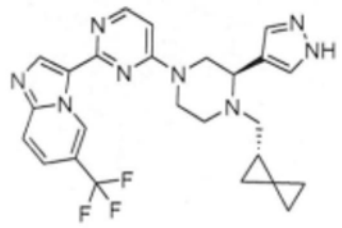


I-553

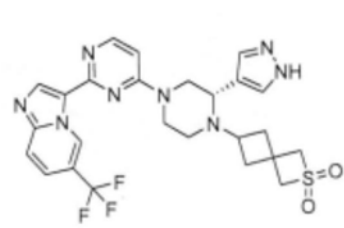


I-554

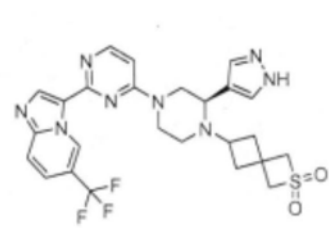
[0268]



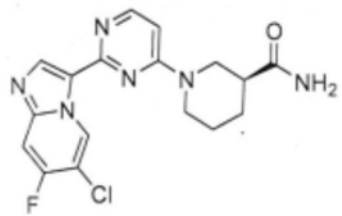
I-555



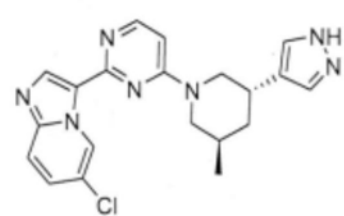
I-556



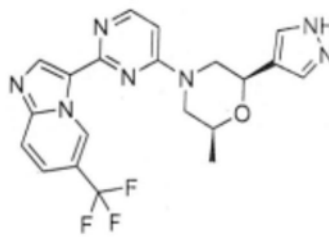
I-557



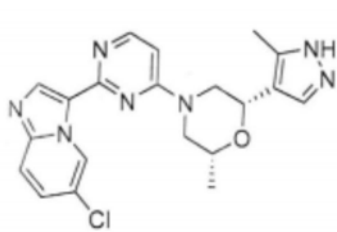
I-558



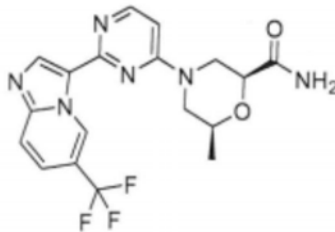
I-559



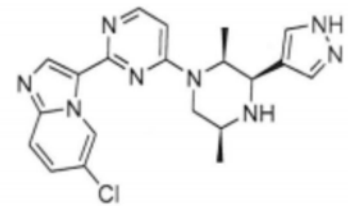
I-560



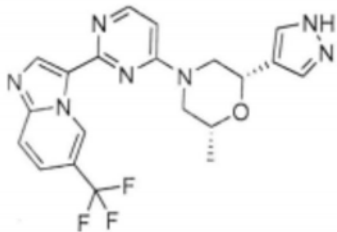
I-561



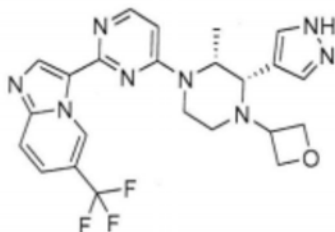
I-562



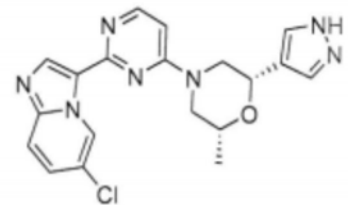
I-563



I-564

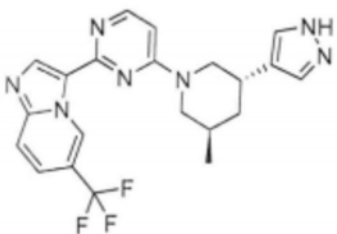


I-565

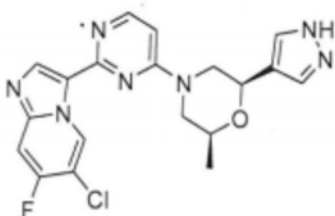


I-566

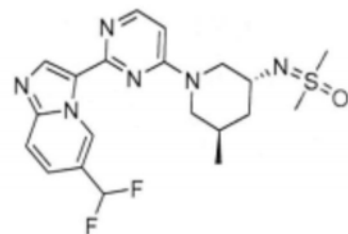
[0269]



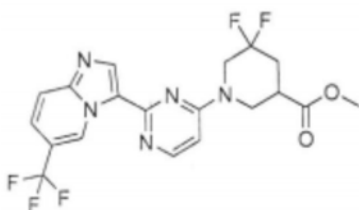
I-567



I-568



I-569



I-570

[0270] 在某些实施方式中,本发明提供上表1描述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0271] 在某些实施方式中,本发明提供包含GCN2和抑制剂的复合物。

[0272] 4. 提供本发明化合物的一般方法

[0273] 本发明化合物可以通常通过本领域技术人员已知用于类似化合物的合成和/或半合成方法和通过本文实施例中详细描述的方法来制备或分离。

[0274] 在下述方案中,在描述特定保护基团("PG")、离去基团("LG")或转化条件的情况下,本领域普通技术人员将理解其它保护基团、离去基团和转化条件也是适宜的并且也是预期的。所述基团和转化详细描述于March's Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms, and Structure, M.B.Smith and J.March, 5<sup>th</sup> Edition, John Wiley&Sons, 2001, Comprehensive Organic Transformations, R.C.Larock, 2<sup>nd</sup> Edition, John Wiley& Sons, 1999, 和 Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene and P.G.M.Wuts,



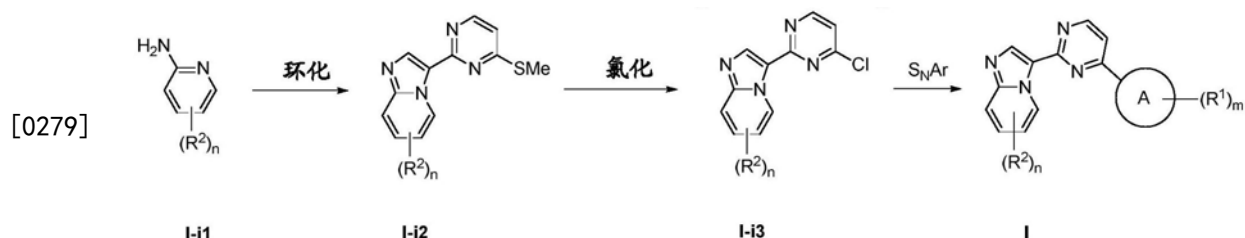
3<sup>rd</sup> edition, John Wiley&Sons, 1999, 其各自的全部内容通过援引并入本文。

[0275] 如本文所用, 短语“离去基团”(LG) 包括但不限于, 卤素(例如氟化物, 氯化物, 溴化物, 碘化物), 磺酸酯(例如甲磺酸酯, 甲苯磺酸酯, 苯磺酸酯, 对溴苯磺酸酯, 间硝基苯磺酸酯, 三氟甲磺酸酯), 重氮等。

[0276] 如本文所用, 短语“氧保护基团”包括例如羰基保护基团, 羟基保护基团等。羟基保护基团是本领域熟知的和包括Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene and P.G.M.Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley&Sons, 1999中详细描述的那些, 其全部内容通过援引并入本文。适宜的羟基保护基团的实例包括但不限于酯, 烯丙基醚, 醚, 甲硅烷基醚, 烷基醚, 芳基烷基醚, 和烷氧基烷基醚。所述酯的实例包括甲酸酯, 乙酸酯, 碳酸酯和磺酸酯。特定的实例包括甲酸酯, 苯甲酰基甲酸酯, 氯乙酸酯, 三氟乙酸酯, 甲氧基乙酸酯, 三苯基甲氧基乙酸酯, 对-氯苯氧基乙酸酯, 3-苯基丙酸酯, 4-氧代戊酸酯, 4, 4-(亚乙基二硫基) 戊酸酯, 新戊酸酯(三甲基乙酰基), 巴豆酸酯, 4-甲氧基-巴豆酸酯, 苯甲酸酯, 对-苄基苯甲酸酯, 2, 4, 6-三甲基苯甲酸酯, 碳酸酯比如甲基, 9-苄基甲基, 乙基, 2, 2, 2-三氯乙基, 2-(三甲基甲硅烷基) 乙基, 2-(苯基磺酰基) 乙基, 乙烯基, 烯丙基和对-硝基苄基的该酯。所述甲硅烷基醚的实例包括三甲基甲硅烷基, 三乙基甲硅烷基, 叔丁基二甲基甲硅烷基, 叔丁基二苯基甲硅烷基, 三异丙基甲硅烷基, 和其它三烷基甲硅烷基醚。烷基醚包括甲基, 苄基, 对-甲氧基苄基, 3, 4-二甲氧基苄基, 三苯甲基, 叔丁基, 烯丙基, 和烯丙基氧基羰基醚或衍生物。烷氧基烷基醚包括缩醛比如甲氧基甲基, 甲硫基甲基, (2-甲氧基乙氧基) 甲基, 苄氧基甲基,  $\beta$ -(三甲基甲硅烷基) 乙氧基甲基, 和四氢吡喃基醚。芳基烷基醚的实例包括苄基, 对-甲氧基苄基(MPM), 3, 4-二甲氧基苄基, 0-硝基苄基, 对-硝基苄基, 对-卤代苄基, 2, 6-二氯苄基, 对-氰基苄基, 和2-和4-皮考啉基。

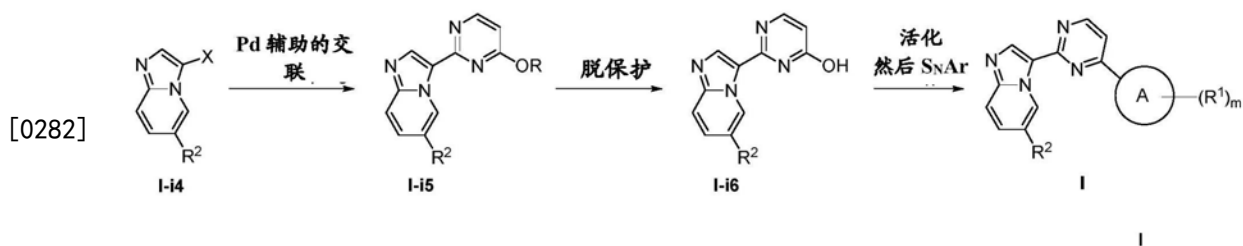
[0277] 氨基保护基团是本领域熟知的和包括Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene and P.G.M.Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley&Sons, 1999中详细描述的那些, 其全部内容通过援引并入本文。适宜的氨基保护基团包括但不限于芳烷基胺, 氨基甲酸酯, 环状酰亚胺, 烯丙基胺, 酰胺等。所述基团的实例包括叔丁基氧基羰基(BOC), 乙基氧基羰基, 甲基氧基羰基, 三氯乙基氧基羰基, 烯丙基氧基羰基(Alloc), 苄基氧代羰基(CBZ), 烯丙基, 邻苯二甲酰亚胺, 苄基(Bn), 苄基甲基羰基(Fmoc), 甲酰基, 乙酰基, 氯乙酰基, 二氯乙酰基, 三氯乙酰基, 苯基乙酰基, 三氟乙酰基, 苯甲酰基等。

[0278] 方案1: 制备式I化合物的一般方案, 其中环B是从2位连接至二环核心的嘧啶,  $R^3$ 是氢,  $R^4$ 是氢, p是1, 和q是1。



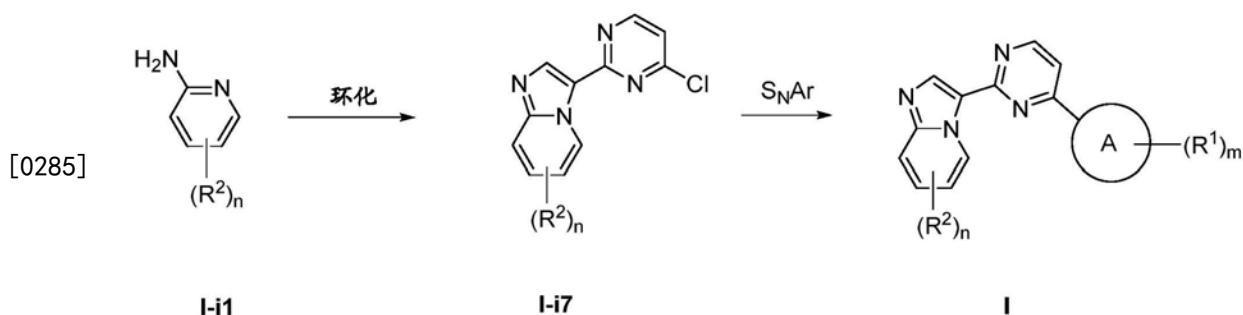
[0280] 在上述方案1中, 各环A,  $R^1$ ,  $R^2$ , m和n如上下文所定义和如本文的类别和子类中所描述。

[0281] 方案2: 制备式I化合物的一般方案, 其中环B是从2位连接至二环核心的嘧啶,  $R^3$ 是氢,  $R^4$ 是氢, n是1, p是1, 和q是1。



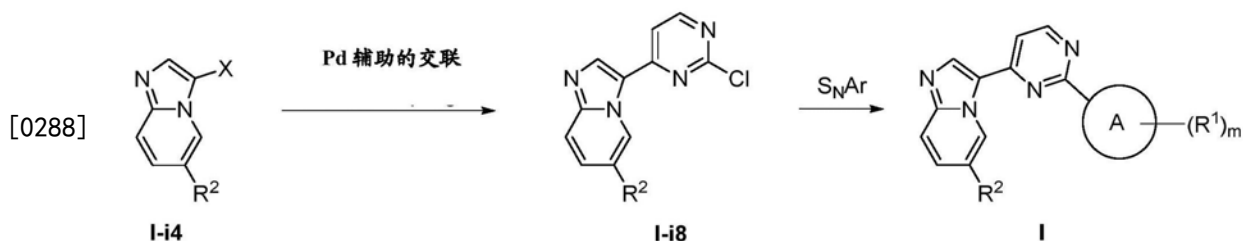
[0283] 在上述方案2中,各环A, $R^1$ , $R^2$ 和m如上下文所定义和如本文的类别和子类中所描述。

[0284] 方案3:制备式I化合物的一般方案,其中环B是从2位连接至二环核心的嘧啶, $R^3$ 是氢, $R^4$ 是氢,p是1,和q是1。



[0286] 在上述方案3中,各环A, $R^1$ , $R^2$ ,m和n如上下文所定义和如本文的类别和子类中所描述。

[0287] 方案4:制备式I化合物的一般方案,其中环B是从4位连接至二环核心的嘧啶, $R^3$ 是氢, $R^4$ 是氢,n是1,p是1,和q是1。



[0289] 在上述方案4中,各环A, $R^1$ , $R^2$ 和m如上下文所定义和如本文的类别和子类中所描述。

[0290] 本领域技术人员将理解式I化合物可以含有一个或多个立构中心,和可以作为外消旋或非对映体的混合物存在。本领域技术人员还将理解本领域已知分离异构体以获得那些化合物的立体富集或立体纯的异构体的许多方法,包括但不限于HPLC,手性HPLC,非对映体盐分步结晶,动力学酶拆分(例如借助真菌、细菌或动物衍生的脂酶或酯酶),和用对映富集试剂形成共价的非对映体衍生物。

[0291] 本领域技术人员将理解本发明化合物中的各种官能团比如脂族基团、醇、羧酸、酯、酰胺、醛、卤素和腈能够通过本领域熟知的技术相互转化,包括但不限于还原、氧化、酯化、水解、部分氧化、部分还原、卤化、脱水、部分水化和水化。“March's Advanced Organic Chemistry”, 5<sup>th</sup> Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, 将其全部内容通过援引并入本文。所述相互转化可以需要一种或多种前述技术,并且合成本发明化合物的某些方法在下文实施例(举例说明)部分描述。

[0292] 5.应用、配制和给药

[0293] a.药学上可接受的组合物

[0294] 根据又一实施方式,本发明提供组合物,其包含本发明化合物或其药学上可接受的衍生物和药学上可接受的载体、助剂或媒介物。化合物在本发明组合物中的量有效地可测量地抑制在生物学样品中或在患者中的GCN2蛋白质激酶或其突变型。在某些实施方式中,化合物在本发明组合物中的量有效地可测量地抑制在生物学样品中或在患者中的GCN2蛋白质激酶或其突变型。在某些实施方式中,本发明组合物配制用于向需要所述组合物的患者给药。在某些实施方式中,本发明组合物配制用于向患者口服给药。

[0295] 术语“患者”如本文所用意指动物,优选哺乳动物,和最优选人类。

[0296] 术语“药学上可接受的载体、助剂或媒介物”是指无毒的载体、助剂或媒介物,其不破坏与之一起配制的化合物的药理学活性。本发明组合物中可以使用的药学上可接受的载体、助剂或媒介物包括但不限于离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白比如人血清白蛋白,缓冲剂物质比如磷酸盐,甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物,水,盐或电解质比如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢二钾,氯化钠,锌盐,胶体二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,纤维素基物质,聚乙二醇,羧甲基纤维素钠,聚丙烯酸类,蜡,聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物,聚乙二醇和羊毛脂。

[0297] “药学上可接受的衍生物”意指本发明化合物的任何无毒的盐、酯、酯的盐或其它衍生物,其在向接受者给药时能够直接或间接提供本发明化合物或抑制性活性代谢物或其残余物。

[0298] 如本文所用,术语“抑制性活性代谢物或其残余物”意指代谢物或其残余物也是GCN2蛋白质激酶或其突变型的抑制剂。

[0299] 本发明组合物可以口服,经肠胃外,吸入喷雾,局部,直肠,鼻部,颊部,阴道或经由植入储库给予。术语“肠胃外”如本文所用包括皮下,静脉内,肌内,关节内,滑膜内,胸骨内,鞘内,肝内,病灶内和颅内注射或输注技术。优选,组合物口服,经腹膜内或经静脉内给予。本发明组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性悬浮液。这些悬浮液可以根据本领域已知的技术用适宜分散或润湿剂和助悬剂配制。无菌可注射制剂还可以是在无毒的经肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射的溶液或悬浮液,例如1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂尤其是水,林格溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌非挥发油常规用作溶剂或悬浮介质。

[0300] 出于该意图,可以使用任何温和非挥发油包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸比如油酸及其甘油酯衍生物用于制备可注射剂,还可以使用天然药学上可接受的油比如橄榄油或蓖麻油,特别是其聚氧基乙基化的形式。这些油溶液或悬浮液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂比如羧甲基纤维素或配制药学上可接受的剂型包括乳液和悬浮液所一般使用的相似分散剂。一般使用的其它表面活性剂比如Tweens,Spans和制备药学上可接受的固体、液体或其它剂型所一般使用的其它乳化剂或生物利用度增强剂还可以用于配制目的。

[0301] 本发明药学上可接受的组合物可以以任何口服可接受的剂型包括但不限于胶囊、片剂、悬浮液或水溶液口服给予。在片剂用于口服用途的情况下,一般使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。一般还加入润滑剂比如硬脂酸镁。为了以胶囊形式口服给药,有用的稀释剂包

括乳糖和干燥玉米淀粉。在水性悬浮液需要用于口服用途时,将活性成分与乳化剂和助悬剂组合。如果希望,还可以加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0302] 另选地,本发明药学上可接受的组合物可以以直肠给药栓剂形式给予。这些能够通过将试剂与适宜的无刺激性赋形剂混合而制备,所述赋形剂在室温下是固体但是在直肠温度是液体并因此在直肠中熔化以释放药物。所述物质包括可可油,蜂蜡和聚乙二醇。

[0303] 本发明药学上可接受的组合物还可以局部给予,特别是在治疗靶标包括局部施用所容易接触的区域或器官的情况下,包括眼、皮肤或小肠道疾病。适宜的局部配制剂容易地制备用于各自这些区域或器官。

[0304] 小肠道局部施用能够在直肠栓剂配制剂(参见上文)或在适宜的灌肠剂配制剂中进行。还可以使用局部透皮贴剂。

[0305] 为了局部施用,所提供的药学上可接受的组合物可以配制为适宜的软膏剂,其含有悬浮或溶于一种或多种载体的活性组分。本发明化合物的局部给药载体包括但不限于矿物油,液体凡士林,白色凡士林,丙二醇,聚氧乙烯,聚氧丙烯化合物,乳化蜡和水。另选地,所提供的药学上可接受的组合物能够配制为适宜的洗剂或霜剂,其含有悬浮或溶于一种或多种药学上可接受的载体的活性组分。适宜的载体包括但不限于矿物油,脱水山梨糖醇单硬脂酸酯,聚山梨酸酯60,鲸蜡基酯蜡,鲸蜡硬脂醇,2-辛基十二烷醇,苾醇和水。

[0306] 为了眼部应用,所提供的药学上可接受的组合物可以配制为等渗pH调节无菌盐水中的微粒化的悬浮液,或优选等渗pH调节无菌盐水中的溶液,加或不加防腐剂比如氯化苾烷铵。另选地,为了眼部应用,药学上可接受的组合物可以配制为软膏剂比如凡士林。

[0307] 本发明药学上可接受的组合物还可以通过鼻气雾剂或吸入给予。所述组合物根据药物配制剂领域熟知的技术制备和可以制备为盐水中的溶液,使用苾醇或其它适宜防腐剂,增强生物利用度的吸收促进剂,碳氟化合物,和/或其它常规溶剂或分散剂。

[0308] 最优选,本发明药学上可接受的组合物配制用于口服给药。所述配制剂可以与或不与食物一起给予。在某些实施方式中,本发明药学上可接受的组合物不与食物一起给予。在其它实施方式中,本发明药学上可接受的组合物与食物一起给予。

[0309] 可以与载体物质组合产生单剂量形式组合物的本发明化合物的量将取决于治疗的主体、特定给药模式而变化。优选,应配制所提供的组合物使得能够向接受这些组合物的患者给予0.01-100mg/kg体重/天的抑制剂的剂量。

[0310] 还应理解任何特定患者的特定剂量和治疗方案将取决于各种因素,包括所用具体化合物的活性,年龄,体重,一般健康,性别,膳食,给药时间,分泌速率,药物组成,和治疗医师的判断和所治疗的特定疾病的严重性。本发明化合物在组合物中的量还取决于组合物中的具体化合物。

[0311] b. 化合物和药学上可接受的组合物的应用

[0312] 本文描述的化合物和组合物一般用于抑制GCN2激酶活性。

[0313] 本发明用作GCN2或其突变型的抑制剂的化合物活性可以在体外、在体内或在细胞系中测试。体外测试包括活化的GCN2或其突变型的磷酸化活性和/或后续功能结果或ATP酶活性的抑制确定测试。另选的体外测试定量抑制剂结合至GCN2的能力。抑制剂结合可以测量如下:在结合之前放射性标记抑制剂,分离抑制剂/GCN2复合物和确定所结合的放射性标记的量。另选地,抑制剂结合可以通过进行竞争实验确定,其中将新抑制剂与结合至已知放

射性配体的GCN2温育。在本发明中用作GCN2或其突变型抑制剂的化合物的详细测试条件描述于下文实施例中。

[0314] 如本文所用,术语“治疗”、“处理”和“疗法”是指逆转、减轻如本文描述的疾病或障碍或其一种或多种症状、延缓其发作,或抑制其进程。在某些实施方式中,治疗可以在一种或多种症状已发生之后给予。在其它实施方式中,治疗可以在不存在症状的情况下给予。例如,治疗可以在症状发作之前给予易感性个体(例如考虑症状病史和/或考虑遗传或其它易感性因素)。治疗还可以在症状消除之后继续,例如目的是预防或延缓其复发。

[0315] 所提供的化合物是一种或多种GCN2的抑制剂并且因此可用于治疗一种或多种与GCN2活性有关的障碍。从而,在某些实施方式中,本发明提供治疗GCN2-介导的障碍的方法,包括向需要本发明化合物或其药学上可接受的组合物患者给药的步骤。

[0316] 如本文所用,术语“GCN2-介导的”障碍、疾病和/或病况如本文所用意指其中GCN2或其突变型已知具有影响的任何疾病或其它有害病况。相应地,本发明的又一实施方式涉及治疗其中GCN2或其突变型已知具有影响的一种或多种疾病或降低其严重性。

[0317] 在某些实施方式中,本发明提供治疗一种或多种障碍、疾病和/或病况的方法,其中所述障碍、疾病或病况选自炎性病况,免疫学病况,自身免疫病况,变应性病况,风湿性病况,血栓形成病况,癌症,感染,神经变性疾病,变性疾病,神经炎性疾病,心血管疾病,和代谢性病况。

[0318] 在某些实施方式中,待治疗的癌症是实体肿瘤或血液和免疫系统的肿瘤。

[0319] 在某些实施方式中,癌症是实体肿瘤,其中所述实体肿瘤源自下组:上皮、膀胱、胃、肾、头颈、食管、宫颈、甲状腺、肠、肝、脑、前列腺、泌尿生殖道、淋巴系统、胃、喉、骨(包括软骨肉瘤和Ewing肉瘤),生殖细胞(包括胚胎组织肿瘤)、和/或肺的肿瘤,源自下组:单核细胞白血病,肺腺癌,小细胞肺癌,胰腺癌,胶质母细胞瘤,神经纤维瘤,血管肉瘤,乳腺癌和/或恶性黑色素瘤。

[0320] 在某些实施方式中,自身免疫病况是类风湿性关节炎,全身性红斑狼疮,多发性硬化,牛皮癣,**Sjögrens**综合征或移植器官排异反应。

[0321] 在某些实施方式中,代谢性病况是糖尿病。

[0322] 在某些实施方式中,变性疾病是骨关节炎。

[0323] 在某些实施方式中,炎性病况是哮喘,炎性肠病或巨细胞动脉炎。

[0324] 在某些实施方式中,心血管疾病是缺血性损伤。

[0325] 在某些实施方式中,神经变性疾病是阿尔茨海默氏病,Down氏综合征,遗传性脑出血伴淀粉样变性-荷兰型,大脑淀粉样蛋白血管病,克罗伊茨费尔特-雅各布病,额颞性痴呆,亨廷顿舞蹈病,或帕金森病。

[0326] 在某些实施方式中,感染由下述引起:利什曼原虫属,分枝杆菌(包括麻风分枝杆菌、结核分枝杆菌和/或鸟分枝杆菌),疟原虫,人类免疫缺陷病毒,Epstein Barr病毒,单纯性疱疹病毒,或丙肝病毒。

[0327] 另外,本发明提供根据本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂化物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗炎性病况,免疫学病况,自身免疫病况,变应性病况,风湿性病况,血栓形成病况,癌症,感染,神经变性疾病,变性疾病,神经炎性疾病,心血管疾病,或代谢性病况。

[0328] c. 联合疗法

[0329] 取决于待治疗的具体病况或疾病可以将通常给予以治疗该病况的额外治疗剂与本发明化合物和组合物组合给予。如本文所用,通常给予以治疗特定疾病或病况的额外治疗剂已知为“适用于所治疗的疾病或病况”。

[0330] 在某些实施方式中,本发明提供治疗所公开的疾病或病况的方法,包括向有需要的患者给予有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐并同时或依次共同给予有效量的一种或多种额外治疗剂,比如本文描述的那些。在某些实施方式中,该方法包括共同给予一种额外治疗剂。在某些实施方式中,该方法包括共同给予两种额外治疗剂。在某些实施方式中,所公开的化合物和一种或多种额外治疗剂的组合增效地起作用。

[0331] 本发明化合物还可以与已知治疗过程例如给予激素或辐射一起组合使用。在某些实施方式中,所提供的化合物用作辐射敏化剂,特别是用于治疗展示放疗劣敏感性的肿瘤。

[0332] 本发明化合物能够单独或与一种或多种其它治疗化合物组合给予,可能的联合疗法为固定组合形式,或者本发明化合物和一种或多种其它治疗化合物错开或彼此独立地给予,或者固定组合和一种或多种其它治疗化合物组合给药。额外或此外地,特别是对于肿瘤治疗,本发明化合物能够与化学疗法、放射疗法、免疫治疗、光照疗法、外科干预或它们的组合组合给予。长期治疗同样可能充当其它治疗策略期间的辅助治疗,如上文描述。其它可能治疗是在肿瘤消退之后保持患者状态的疗法,或甚至是例如在风险患者中的化学预防治疗。

[0333] 在某些实施方式中,所提供的组合或其组合物与又一治疗剂组合给予。

[0334] 本发明组合还可以与之组合的试剂实例包括但不限于:治疗阿尔茨海默氏病的试剂比如 **Aricept®** 和 **Exelon®**; 治疗 HIV 的试剂比如利托那韦; 治疗帕金森病的试剂比如左旋多巴/卡比多巴, 恩他卡朋, 罗毗尼洛, 普拉克索, 溴隐亭, 培高利特, trihexephendyl, 和金刚烷胺; 治疗多发性硬化 (MS) 的试剂比如  $\beta$  干扰素 (例如 **Avonex®** 和 **Rebif®**), **Copaxone®**, 和米托蒽醌; 治疗哮喘的试剂比如沙丁胺醇和 **Singulair®**; 治疗精神分裂症的试剂比如再普乐, 维思通, 思瑞康, 和氟哌啶醇; 抗炎试剂比如皮质类固醇, TNF 阻断剂, IL-1RA, 硫唑嘌呤, 环磷酰胺, 和柳氮磺吡啶; 免疫调节和免疫抑制剂比如环孢素, 他克莫司, 雷帕霉素, 麦考酚酸莫酯, 干扰素, 皮质类固醇, 环磷酰胺, 硫唑嘌呤, 和柳氮磺吡啶; 神经营养因子比如乙酰胆碱酯酶抑制剂, MAO 抑制剂, 干扰素, 抗惊厥剂, 离子通道阻断剂, 利鲁唑, 和抗帕金森病试剂; 治疗心血管疾病的试剂比如  $\beta$ -阻断剂, ACE 抑制剂, 利尿剂, 硝酸盐/酯, 钙通道阻断剂, 和抑制素; 治疗肝病的试剂比如皮质类固醇, 考来烯胺, 干扰素, 和抗病毒剂; 治疗血液障碍的试剂比如皮质类固醇, 抗白血病试剂, 和生长因子类; 延长或改善药代动力学的试剂比如细胞色素 P450 抑制剂 (也即代谢性分解抑制剂) 和 CYP3A4 抑制剂 (例如 ketokenazole 和利托那韦), 和治疗免疫缺陷性障碍的试剂比如  $\gamma$  球蛋白。

[0335] 在某些实施方式中,本发明的联合疗法或其药学上可接受的组合物与单克隆抗体或 siRNA 治疗剂组合给予。

[0336] 那些额外试剂可以与所提供的联合疗法分开作为多次给药方案的一部分给予。另选地,那些试剂可以是单一剂型的一部分,与本发明化合物一起在单一组合物中混合。如果

作为多次给药方案的一部分给予,则两种活性剂可以同时、依次或在彼此间隔的时间段内(通常在彼此5小时内)给药。

[0337] 如本文所用,术语“组合”、“组合的”和有关术语是指按照本发明的治疗剂的同时或依次给药。例如,本发明的组合可以与又一治疗剂在分离的单元剂型中同时或依次给予或者在单个单元剂型中一起给予。

[0338] 本发明组合物中存在的一种或多种其它治疗剂的量可以不超过在包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合物中通常会给予的量。优选,一种或多种其它治疗剂在本公开组合物中的量的范围是约50%至100%的包含该试剂作为唯一治疗活性剂的组合物中通常存在的量。在某些实施方式中,一种或多种其它治疗剂以该试剂的通常给予量的约50%,约55%,约60%,约65%,约70%,约75%,约80%,约85%,约90%,或约95%的剂量给予。如本文所用,短语“通常给予”意指FDA所批准的治疗剂按照FDA标签附页给予的批准量。

[0339] 在一种实施方式中,本发明提供包含式I化合物和一种或多种额外治疗剂的组合物。治疗剂可以与式I化合物一起给予,或者可以在给予式I化合物之前或之后给予。适宜的治疗剂在下文进一步详细描述。在某些实施方式中,式I化合物可以在治疗剂之前多至5分钟,10分钟,15分钟,30分钟,1小时,2小时,3小时,4小时,5,小时,6小时,7小时,8小时,9小时,10小时,11小时,12小时,13小时,14小时,15小时,16小时,17小时,或18小时给予。在其它实施方式中,式I化合物可以在治疗剂之后多至5分钟,10分钟,15分钟,30分钟,1小时,2小时,3小时,4小时,5,小时,6小时,7小时,8小时,9小时,10小时,11小时,12小时,13小时,14小时,15小时,16小时,17小时,或18小时给予。

[0340] 在又一实施方式中,本发明提供通过向有需要的患者给予式I化合物和一种或多种额外治疗剂来治疗炎症疾病、障碍或病况的方法。所述额外治疗剂可以是小分子或重组生物学试剂和包括例如对乙酰氨基酚,非甾族抗炎药物(NSAIDS)比如阿司匹林,布洛芬,萘普生,依托度酸(Lodine®)和塞来考昔,秋水仙碱(Colcrys®),皮质类固醇比如泼尼松,泼尼松龙,甲泼尼龙,氢化可的松等,丙磺舒,别嘌醇,非布司他(Uloric®),柳氮磺吡啶(Azulfidine®),抗疟剂比如羟氯喹(Plaquenil®)和氯喹(Aralen®),甲氨蝶呤(Rheumatrex®),金盐比如硫代葡萄糖金(Solganal®),硫代苹果酸金(Myochrysin®)和金诺芬(Ridaura®),D-青霉胺(Depen®或Cuprimine®),硫唑嘌呤(Imuran®),环磷酰胺(Cytoxan®),苯丁酸氮芥(Leukeran®),环胞素(Sandimmune®),来氟米特(Arava®)和“抗-TNF”试剂比如依那西普(Enbrel®),英利昔单抗(Remicade®),戈利木单抗(Simponi®),培舍珠单抗(Cimzia®)和阿达木单抗(Humira®),“抗-IL-1”试剂比如阿那白滞素(Kineret®)和利钠西普(Arcalyst®),卡那奴单抗(Ilaris®),抗-Jak抑制剂比如tofacitinib,抗体比如利妥昔单抗(Rituxan®),“抗-T-细胞”试剂比如阿巴西普(Orencia®),“抗-IL-6”试剂比如托珠单抗(Actemra®),双氯芬酸,可的松,透明质酸(Synvisc®或Hyalgan®),单克隆抗体比如他尼珠单抗,抗凝剂比如肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)和华法林(Coumadin®),止泻剂比如地芬诺酯(Lomotil®)和洛哌丁胺(Imodium®),胆汁酸结合剂比如考来烯胺,阿洛司琼(Lotronex®),芦比前列酮(Amitiza®),缓泻剂比如氧化镁乳剂,聚乙二醇(MiraLax®), Dulcolax®, Correctol®和 Senokot®,抗胆碱能剂或抗痉挛剂比如双环维林(Bentyl®), Singulair®, $\beta$ -2激动剂比如沙丁胺醇(Ventolin®HFA, Proventil®HFA),左旋沙丁胺醇(Xopenex®),奥西那林(Alupent®),乙酸吡布特罗(Maxair®),硫酸特布他林(Brethaire®),

昔萘酸沙美特罗(Serevent®)和福莫特罗(Foradil®),抗胆碱能剂比如异丙托溴铵(Atrovent®)和噻托溴铵(Spiriva®),吸入用皮质类固醇比如二丙酸倍氯米松(Beclovent®, Qvar®和Vanceril®),曲安奈德(Azacort®),莫米松(Asthmanex®),布地奈德(Pulmocort®),和氟尼缩松(Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, Dulera®,色甘酸二钠(Intal®),甲基黄嘌呤比如茶碱(Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®)和氨茶碱,IgE抗体比如奥马珠单抗(Xolair®),核苷逆转录酶抑制剂比如齐多夫定(Retrovir®),阿巴卡韦(Ziagen®),阿巴卡韦/拉米夫定(Epizicom®),阿巴卡韦/拉米夫定/齐多夫定(Trizivir®),去羟肌苷(Videx®),恩曲他滨(Emtriva®),拉米夫定(Epivir®),拉米夫定/齐多夫定(Combivir®),司他夫定(Zerit®),和扎西他滨(Hivid®),非核苷逆转录酶抑制剂比如地拉韦啉(Rescriptor®),依法韦仑(Sustiva®), nevirapine(Viramune®)和依曲韦林(Intelence®),核苷酸逆转录酶抑制剂比如替诺福韦(Viread®),蛋白酶抑制剂比如氨普那韦(Agenerase®),阿扎那韦(Reyataz®),达芦那韦(Prezista®),呋山那韦(Lexiva®),茛地那韦(Crixivan®),洛匹那韦和利托那韦(Kaletra®),奈非那韦(Viracept®),利托那韦(Norvir®),沙奎那韦(Fortovase®或Invirase®),和替拉那韦(Aptivus®),进入抑制剂比如恩夫韦肽(Fuzeon®)和马拉韦罗(Selzentry®),整合酶抑制剂比如雷特格韦(Isentress®),多柔比星(Hydrodaunorubicin®),长春新碱(Oncovin®),硼替佐米(Velcade®),和地塞米松(Decadron®)和与之组合的来那度胺(Revlimid®),或其任何组合。

[0341] 在又一实施方式中,本发明提供治疗痛风的方法,包括向有需要的患者给予式I化合物和一种或多种额外治疗剂,所述治疗剂选自非甾族抗炎药物(NSAIDS)比如阿司匹林,布洛芬,萘普生,依托度酸(Lodine®)和塞来考昔,秋水仙碱(Colcrys®),皮质类固醇比如泼尼松,泼尼松龙,甲泼尼龙,氢化可的松等,丙磺舒,别嘌醇和非布司他(Uloric®)。

[0342] 在又一实施方式中,本发明提供治疗类风湿性关节炎的方法,包括向有需要的患者给予式I化合物和一种或多种额外治疗剂,所述治疗剂选自非甾族抗炎药物(NSAIDS)比如阿司匹林,布洛芬,萘普生,依托度酸(Lodine®)和塞来考昔,皮质类固醇比如泼尼松,泼尼松龙,甲泼尼龙,氢化可的松等,柳氮磺吡啶(Azulfidine®),抗疟剂比如羟氯喹(Plaquenil®)和氯喹(Aralen®),甲氨蝶呤(Rheumatrex®),金盐比如硫代葡萄糖金(Solganal®),硫代苹果酸金(Myochrysine®)和金诺芬(Ridaura®),D-青霉胺(Depen®或Cuprimine®),硫唑嘌呤(Imuran®),环磷酰胺(Cytoxan®),苯丁酸氮芥(Leukeran®),环孢素(Sandimmune®),来氟米特(Arava®)和“抗-TNF”试剂比如依那西普(Enbrel®),英利昔单抗(Remicade®),戈利木单抗(Simponi®),培舍珠单抗(Cimzia®)和阿达木单抗(Humira®),“抗-IL-1”试剂比如阿那白滞素(Kineret®)和利钠西普(Arcalyst®),抗体比如利妥昔单抗(Rituxan®),“抗-T-细胞”试剂比如阿巴西普(Orencia®)和“抗-IL-6”试剂比如托珠单抗(Actemra®)。

[0343] 在某些实施方式中,本发明提供治疗骨关节炎的方法,包括向有需要的患者给予式I化合物和一种或多种额外治疗剂,所述治疗剂选自对乙酰氨基酚,非甾族抗炎药物(NSAIDS)比如阿司匹林,布洛芬,萘普生,依托度酸(Lodine®)和塞来考昔,双氯芬酸,可的松,透明质酸(Synvisc®或Hyalgan®)和单克隆抗体比如他尼珠单抗。

[0344] 在某些实施方式中,本发明提供治疗狼疮的方法,包括向有需要的患者给予式I化合物和一种或多种额外治疗剂,所述治疗剂选自对乙酰氨基酚,非甾族抗炎药物(NSAIDS)比如阿司匹林,布洛芬,萘普生,依托度酸(Lodine®)和塞来考昔,皮质类固醇比如泼尼松,泼



尼松龙,甲泼尼龙,氢化可的松等,抗疟剂比如羟氯喹(Plaquenil®)和氯喹(Aralen®),环磷酰胺(Cytoxan®),甲氨蝶呤(Rheumatrex®),硫唑嘌呤(Imuran®)和抗凝剂比如肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)和华法林(Coumadin®)。

[0345] 在某些实施方式中,本发明提供治疗炎症性肠病的方法,包括向有需要的患者给予式I化合物和一种或多种额外治疗剂,所述治疗剂选自美沙拉秦(Asacol®)柳氮磺吡啶(Azulfidine®),止泻剂比如地芬诺酯(Lomotil®)和洛哌丁胺(Imodium®),胆汁酸结合剂比如考来烯胺,阿洛司琼(Lotronex®),芦比前列酮(Amitiza®),缓泻剂比如氧化镁乳剂,聚乙二醇(MiraLax®),Dulcolax®, Correctol®和Senokot®以及抗胆碱能剂或抗痉挛剂比如双环维林(Bentyl®),抗-TNF疗法、类固醇和抗生素比如Flagyl或环丙沙星。

[0346] 在某些实施方式中,本发明提供治疗哮喘的方法,包括向有需要的患者给予式I化合物和一种或多种额外治疗剂,所述治疗剂选自Singulair®, $\beta$ -2激动剂比如沙丁胺醇(Ventolin®HFA, Proventil®HFA),左旋沙丁胺醇(Xopenex®),奥西那林(Alupent®),乙酸吡布特罗(Maxair®),硫酸特布他林(Brethaire®),昔萘酸沙美特罗(Serevent®)和福莫特罗(Foradil®),抗胆碱能剂比如异丙托溴铵(Atrovent®)和噻托溴铵(Spiriva®),吸入用皮质类固醇比如泼尼松,泼尼松龙,二丙酸倍氯米松(Beclovent®, Qvar®,和 Vanceril®),曲安奈德(Azmacort®),莫米松(Asthmanex®),布地奈德(Pulmocort®),氟尼缩松(Aerobid®),Afviar®, Symbicort®,和Dulera®,色甘酸二钠(Intal®),甲基黄嘌呤比如茶碱(Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®)和氨茶碱,和IgE抗体比如奥马珠单抗(Xolair®)。

[0347] 在某些实施方式中,本发明提供治疗COPD的方法,包括向有需要的患者给予式I化合物和一种或多种额外治疗剂,所述治疗剂选自 $\beta$ -2激动剂比如沙丁胺醇(Ventolin®HFA, Proventil®HFA),左旋沙丁胺醇(Xopenex®),奥西那林(Alupent®),乙酸吡布特罗(Maxair®),硫酸特布他林(Brethaire®),昔萘酸沙美特罗(Serevent®)和福莫特罗(Foradil®),抗胆碱能剂比如异丙托溴铵(Atrovent®)和噻托溴铵(Spiriva®),甲基黄嘌呤比如茶碱(Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®)和氨茶碱,吸入用皮质类固醇比如泼尼松,泼尼松龙,二丙酸倍氯米松(Beclovent®, Qvar®,和 Vanceril®),曲安奈德(Azmacort®),莫米松(Asthmanex®),布地奈德(Pulmocort®),氟尼缩松(Aerobid®),Afviar®, Symbicort®,和Dulera®,

[0348] 在某些实施方式中,本发明提供治疗HIV的方法,包括向有需要的患者给予式I化合物和一种或多种额外治疗剂,所述治疗剂选自核苷逆转录酶抑制剂比如齐多夫定(Retrovir®),阿巴卡韦(Ziagen®),阿巴卡韦/拉米夫定(Epzicom®),阿巴卡韦/拉米夫定/齐多夫定(Trizivir®),去羟肌苷(Videx®),恩曲他滨(Emtriva®),拉米夫定(Epivir®),拉米夫定/齐多夫定(Combivir®),司他夫定(Zerit®),和扎西他滨(Hivid®),非核苷逆转录酶抑制剂比如地拉韦啉(Rescriptor®),依法韦仑(Sustiva®),nevirapine(Viramune®)和依曲韦林(Intelence®),核苷酸逆转录酶抑制剂比如替诺福韦(Viread®),蛋白酶抑制剂比如氨普那韦(Agenerase®),阿扎那韦(Reyataz®),达芦那韦(Prezista®),呋山那韦(Lexiva®),茚地那韦(Crixivan®),洛匹那韦和利托那韦(Kaletra®),奈非那韦(Viracept®),利托那韦(Norvir®),沙奎那韦(Fortovase®或 Invirase®)

)，和替拉那韦(**Aptivus®**)，进入抑制剂比如恩夫韦肽(**Fuzeon®**)和马拉韦罗(**Selzentry®**)，整合酶抑制剂比如雷特格韦(**Isentress®**)，及其组合。

[0349] 在又一实施方式中，本发明提供治疗血液学恶性的方法，包括向有需要的患者给予式I化合物和一种或多种额外治疗剂，所述治疗剂选自利妥昔单抗(**Rituxan®**)，环磷酰胺(**Cytoxan®**)，多柔比星(**Hydrodaunorubicin®**)，长春新碱(**Oncovin®**)，泼尼松，hedgehog信号转导抑制剂，BTK抑制剂，JAK/泛JAK抑制剂，TYK2抑制剂，PI3K抑制剂，SYK抑制剂，及其组合。

[0350] 在又一实施方式中，本发明提供治疗实体肿瘤的方法，包括向有需要的患者给予式I化合物和一种或多种额外治疗剂，所述治疗剂选自利妥昔单抗(**Rituxan®**)，环磷酰胺(**Cytoxan®**)，多柔比星(**Hydrodaunorubicin®**)，长春新碱(**Oncovin®**)，泼尼松，hedgehog信号转导抑制剂，BTK抑制剂，JAK/泛JAK抑制剂，TYK2抑制剂，PI3K抑制剂，SYK抑制剂，及其组合。

[0351] 在又一实施方式中，本发明提供治疗血液学恶性的方法，包括向有需要的患者给予式I化合物和Hedgehog (Hh) 信号转导途径抑制剂。在某些实施方式中，血液学恶性是DLBCL (Ramirez et al "Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma" Leuk. Res. (2012), 7月17日在线公开，并且通过援引将其整体并入本文)。

[0352] 在又一实施方式中，本发明提供治疗弥漫性大B-细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的方法，包括向有需要的患者给予式I化合物和一种或多种额外治疗剂，所述治疗剂选自利妥昔单抗(**Rituxan®**)，环磷酰胺(**Cytoxan®**)，多柔比星(**Hydrodaunorubicin®**)，长春新碱(**Oncovin®**)，泼尼松，hedgehog信号转导抑制剂，及其组合。

[0353] 在又一实施方式中，本发明提供治疗多发性骨髓瘤的方法，包括向有需要的患者给予式I化合物和一种或多种额外治疗剂，所述治疗剂选自硼替佐米(**Velcade®**)，和地塞米松(**Decadron®**)，hedgehog信号转导抑制剂，BTK抑制剂，JAK/泛JAK抑制剂，TYK2抑制剂，PI3K抑制剂，SYK抑制剂和与之组合的来那度胺(**Revlimid®**)。

[0354] 在又一实施方式中，本发明提供治疗 **Waldenström** 巨球蛋白血症的方法，包括向有需要的患者给予式I化合物和一种或多种额外治疗剂，所述治疗剂选自苯丁酸氮芥(**Leukeran®**)，环磷酰胺(**Cytoxan®**)，**Neosar®**)，氟达拉滨(**Fludara®**)，克拉立滨(**Leustatin®**)，利妥昔单抗(**Rituxan®**)，hedgehog信号转导抑制剂，BTK抑制剂，JAK/泛JAK抑制剂，TYK2抑制剂，PI3K抑制剂，和SYK抑制剂。

[0355] 在某些实施方式中，本发明提供治疗阿尔茨海默氏病的方法，包括向有需要的患者给予式I化合物和一种或多种额外治疗剂，所述治疗剂选自多奈哌齐(**Aricept®**)，利凡斯的明(**Exelon®**)，加兰他敏(**Razadyne®**)，他克林(**Cognex®**)，和美金刚(**Namenda®**)。

[0356] 在又一实施方式中，本发明提供治疗器官移植排斥或移植物抗宿主病的方法，包括向有需要的患者给予式I化合物和一种或多种额外治疗剂，所述治疗剂选自类固醇，环孢素，FK506，雷帕霉素，hedgehog信号转导抑制剂，BTK抑制剂，JAK/泛JAK抑制剂，TYK2抑制剂，PI3K抑制剂，和SYK抑制剂。

[0357] 在又一实施方式中，本发明提供治疗疾病或降低其严重性的方法，包括向有需要的患者给予式I化合物和BTK抑制剂，其中所述疾病选自炎性肠病，关节炎，系统性红斑狼疮 (SLE)，脉管炎，特发性血小板减少性紫癜 (ITP)，类风湿性关节炎，牛皮癣性关节炎，骨关节

炎,斯蒂尔病,幼年型关节炎,糖尿病,重症肌无力,乔本氏甲状腺炎,Ord氏甲状腺炎,格雷夫斯病,自身免疫性甲状腺炎,斯耶格伦氏综合征,多发性硬化,系统性硬化症,Lyme神经螺旋体病,格-巴二氏综合征,急性播散性脑脊髓炎,艾迪生病,眼阵挛-肌阵挛综合征,强直性椎关节强硬,抗磷脂抗体综合征,再生障碍性贫血,自身免疫性肝炎,自身免疫性胃炎,恶性贫血,乳糜泻,肺出血肾炎综合征,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,赖特综合征,高安动脉炎,颞动脉炎,温热型自体免疫性溶血性贫血,韦格纳肉芽肿病,牛皮癣,全身脱毛,Behcet病,慢性疲劳,家族性自主神经机能异常,膜质肾小球肾病,子宫内膜异位症,间质膀胱炎,寻常性天疱疮,大疱性类天疱疮,神经性肌强直,硬皮病,外阴痛,过增殖疾病,移植器官或组织的排异反应,获得性免疫缺乏综合征(AIDS,也称为HIV),I型糖尿病,移植物抗宿主病,移植,输注,过敏反应,变态反应(例如对植物花粉,胶乳,药物,食品,昆虫毒物,动物毛发,动物皮屑,尘螨或蟑螂壳的变态反应),I型超敏感性,变应性结膜炎,变应性鼻炎,和特应性皮炎,哮喘,阑尾炎,特应性皮炎,哮喘,变态反应,眼睑炎,毛细支气管炎,支气管炎,滑囊炎,宫颈炎,胆管炎,胆囊炎,慢性移植排异反应,结肠炎,结膜炎,克罗恩病,膀胱炎,泪腺炎,皮炎,皮肤肌炎,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,纤维织炎,胃炎,胃肠炎,Henoch-Schonlein紫癜,肝炎,化脓性汗腺炎,免疫球蛋白A肾病,间质性肺病,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,肺炎,肺炎,多肌炎,直肠炎,前列腺炎,肾盂肾炎,鼻炎,输卵管炎,鼻窦炎,口炎,滑膜炎,腱炎,扁挑体炎,溃疡性结肠炎,葡萄膜炎,阴道炎,脉管炎,或外阴炎,B-细胞增殖障碍,例如弥漫性大B细胞淋巴瘤,滤泡淋巴瘤,慢性淋巴细胞淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病,急性淋巴细胞白血病,B-细胞前淋巴细胞白血病,淋巴浆细胞性淋巴瘤/Waldenstrom巨球蛋白血症,脾脏边缘区淋巴瘤,多发性骨髓瘤(也称为浆细胞骨髓瘤),非霍奇金淋巴瘤,霍奇金淋巴瘤,浆细胞瘤,结节外边缘区B细胞淋巴瘤,结节边缘区B细胞淋巴瘤,外套细胞淋巴瘤,纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤,血管内大B细胞淋巴瘤,原发积液淋巴瘤,伯基特淋巴瘤/白血病,或淋巴瘤样肉芽肿病,乳腺癌,前列腺癌,或肥大细胞癌(例如肥大细胞瘤,肥大细胞白血病,肥大细胞肉瘤,全身性肥大细胞增多),骨癌,结直肠癌,胰腺癌,骨骼和关节的疾病,包括但不限于类风湿性关节炎,血清反应阴性脊椎关节病(包括强直性脊柱炎,牛皮癣性关节炎和赖特疾病),Behcet病,斯耶格伦氏综合征,系统性硬化症,骨质疏松症,骨癌,骨转移,血栓栓塞障碍(例如心肌梗死,心绞痛,血管成形术后再阻塞,血管成形术后再狭窄,主动脉冠状动脉分流术后再阻塞,主动脉冠状动脉分流术后再狭窄,卒中,一过性缺血,外周动脉闭塞障碍,肺栓塞,深部静脉血栓形成),炎性盆腔疾病,尿道炎,皮肤晒斑,鼻窦炎,肺炎,脑炎,脑膜炎,心肌炎,肾炎,骨髓炎,肌炎,肝炎,胃炎,肠炎,皮炎,龋齿,阑尾炎,胰腺炎,胆囊炎,无丙球蛋白血症,牛皮癣,变态反应,克罗恩病,肠易激综合征,溃疡性结肠炎,斯耶格伦氏疾病,组织移植排异反应,移植器官的超急性排异反应,哮喘,变应性鼻炎,慢性阻塞性肺疾病(COPD),自身免疫多腺病(也称为自身免疫多腺综合征),自身免疫脱发,恶性贫血,肾小球肾炎,皮肤肌炎,多发性硬化,硬皮病,脉管炎,自身免疫性溶血和血小板减少状态,肺出血肾炎综合征,动脉粥样硬化,艾迪生病,帕金森病,阿尔茨海默氏病,糖尿病,脓毒性休克,系统性红斑狼疮(SLE),类风湿性关节炎,牛皮癣性关节炎,幼年型关节炎,骨关节炎,慢性特发性血小板减少性紫癜,Waldenstrom巨球蛋白血症,重症肌无力,乔本氏甲状

腺炎,特应性皮炎,变性关节病,白斑,自身免疫垂体功能减退症,格-巴二氏综合征,Behcet病,硬皮病,蕈样真菌病,急性炎症反应(比如急性呼吸窘迫综合征和缺血/再灌注损伤),和格雷夫斯病。

[0358] 在又一实施方式中,本发明提供治疗疾病或降低其严重性的方法,包括向有需要的患者给予式I化合物和PI3K抑制剂,其中所述疾病选自癌症,神经变性障碍,血管生成障碍,病毒病,自身免疫性疾病,炎症障碍,激素相关性疾病,与器官移植有关的病况,免疫缺陷性障碍,破坏性骨障碍,增殖障碍,传染病,与细胞死亡有关的病况,凝血酶诱导的血小板聚集,慢性髓性白血病(CML),慢性淋巴细胞白血病(CLL),肝病,牵涉T细胞活化的病理免疫病况,心血管障碍,和CNS障碍。

[0359] 在又一实施方式中,本发明提供治疗疾病或降低其严重性的方法,包括向有需要的患者给予式I化合物和PI3K抑制剂,其中所述疾病选自脑、肾(例如肾细胞癌(RCC))、肝、肾上腺、膀胱、乳腺、胃(胃肿瘤)、卵巢、结肠、直肠、前列腺、胰、肺、阴道、子宫内膜、宫颈、睾丸、泌尿生殖道、食管、喉、皮肤、骨或甲状腺的良性或恶性肿瘤、癌症或实体肿瘤,肉瘤,胶质母细胞瘤,成神经细胞瘤,多发性骨髓瘤或胃肠道癌,特别是结肠癌或结直肠腺瘤或者头和颈肿瘤,表皮过度增殖,牛皮癣,前列腺增生,瘤形成,上皮特征的瘤形成,腺瘤,腺癌,角化棘皮瘤,表皮样癌,大细胞癌,非小细胞肺癌,淋巴瘤(包括例如非霍奇金淋巴瘤(NHL)和霍奇金淋巴瘤(也称为霍奇金氏或霍奇金病)),乳房癌,滤泡癌,未分化癌,乳头状癌,精原细胞瘤,黑色素瘤或白血病,包括Cowden综合征、Lhermitte-Dudos病和Bannayan-Zonana综合征的疾病,或PI3K/PKB途径异常活化的疾病,任何类型或起源的哮喘,包括内部(非变应性)哮喘和外部(变应性)哮喘,轻微哮喘,中度哮喘,严重哮喘,支气管哮喘,运动诱发性哮喘,职业性哮喘和细菌感染后诱导的哮喘,急性肺损伤(ALI),成人/急性呼吸窘迫综合征(ARDS),慢性梗阻性肺、呼吸道或肺病(COPD、COAD或COLD),包括慢性支气管炎或与其关联的呼吸困难,气肿,以及其它药物治疗尤其是其它吸入性药物治疗导致的呼吸道高反应性恶化,任何类型或起源的支气管炎,包括但不限于急性、花生酸、卡他性、格鲁布性、慢性或癆病样支气管炎,任何类型或起源的尘肺(肺部的炎性(一般职业性)疾病,其频繁伴随呼吸道梗阻,是慢性或急性的,并且由反复吸入粉尘引起),包括例如矽肺,炭末沉着病,石棉沉着病,石末沉着病,睫毛脱落,铁尘肺,矽肺,烟草中毒和棉尘肺,Loffler氏综合征,嗜酸性、肺炎、寄生物(尤其是后生动物)侵袭(包括热带嗜酸性细胞增多症),支气管肺曲霉病,结节性多动脉炎(包括丘斯综合征),由药物反应引起的影响呼吸道的嗜酸性肉芽肿和嗜酸性粒细胞相关性障碍,牛皮癣,接触性皮炎,特应性皮炎,斑秃,多形红斑,疱疹样皮炎,硬皮病,白斑,超敏反应脉管炎,荨麻疹,大疱性类天疱疮,红斑狼疮,天疱疮,后天性大疱性表皮松解,结膜炎,干燥性角结膜炎,和春季结膜炎,影响鼻部的疾病包括变应性鼻炎,和牵涉自身免疫反应或具有自身免疫组成或病原学的炎性疾病,包括自身免疫血液学障碍(例如溶血性贫血,再生障碍性贫血,纯红细胞贫血和特发血小板减少症),系统性红斑狼疮,类风湿性关节炎,多软骨炎,硬皮病,Wegener肉芽肿病,皮肤肌炎,慢性活动型肝炎,重症肌无力,Steven-Johnson综合征,特发口炎性腹泻,自身免疫炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩病),内分泌性眼病,格雷夫斯氏病,结节病,牙槽炎/肺泡炎,慢性超敏感性肺炎,多发性硬化,原发性胆汁性肝硬化,葡萄膜炎(前葡萄膜炎和后葡萄膜炎),干燥性角结膜炎和春季角结膜炎,间质肺纤维化,牛皮癣性关节炎和肾小球肾炎(伴或不伴肾病综合征,例如包括特

发肾病综合征或微小病变肾病,再狭窄,心脏肥大,动脉粥样硬化,心肌梗死,缺血性发作和充血性心力衰竭,阿尔茨海默病,帕金森病,肌萎缩性侧索硬化,亨廷顿病,和大脑缺血,和由跌打损伤引起的神经变性疾病,谷氨酸神经毒性和缺氧。

[0360] 根据本发明方法,化合物和组合物可以用有效治疗癌症,自身免疫障碍,增殖障碍,炎性障碍,神经变性或神经障碍,精神分裂症,骨骼相关性障碍,肝病或心脏障碍或降低其严重性的任何量和任何给药途径给予。所需精确量随受试者变化,取决于受试者的种类、年龄和一般状况,感染的严重性,具体试剂及其给药模式等。为了便于给药和剂量均匀性,本发明化合物优选配制为剂量单元形式。措辞“剂量单元形式”如本文所用是指适用于待治疗患者的物理上离散的试剂单元。然而,应理解每日总共使用的本发明化合物和组合物将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。用于任何特定患者或有机体的具体有效剂量水平将取决于各种因素,包括待治疗的障碍和障碍的严重性;所用特定化合物的活性;所用的特定组合物;患者的年龄、体重、一般健康、性别和膳食;给药时间,给药途径,和所用特定化合物的分泌速率;治疗持续时间;与所述特定化合物组合或同时使用的药物,和医学领域熟知的类似因素。术语“患者”如本文所用意指动物,优选哺乳动物,和最优选人类。

[0361] 本发明药学上可接受的组合物能够口服,直肠,经肠胃外,池内,阴道内,经腹膜内,局部(粉剂、软膏剂或滴剂),颊,作为口服或鼻用喷雾等给予人类和其它动物,取决于待治疗感染的严重性。在某些实施方式中,为了获得所希望的治疗效果,本发明化合物可以以约0.01mg/kg至约50mg/kg和优选约1mg/kg至约25mg/kg受试者体重每天的剂量水平口服或经肠胃外每天一次或多次给予。

[0362] 口服给药的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂,微乳剂,溶液,悬浮液,糖浆剂和酏剂。除了活性化合物之外,液体剂型还可以含有本领域一般使用的惰性稀释剂比如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂比如乙醇,异丙醇,碳酸乙酯,乙酸乙酯,苄醇,苯甲酸苄酯,丙二醇,1,3-丁二醇,二甲基甲酰胺,油(尤其是棉籽,花生,玉米,胚芽,橄榄,蓖麻和芝麻油),甘油,四氢糠醇,聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯,及其混合物。除惰性稀释剂之外,口服组合物还能够包括助剂比如润湿剂,乳化剂和助悬剂,甜味剂,调味剂,和芳香剂。

[0363] 可注射的制剂例如无菌可注射的水性或油性悬浮液可以根据已知技术用适宜的分散或润湿剂和助悬剂来配制。无菌可注射的制剂还可以是在无毒的经肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射的溶液、悬浮液或乳液,例如1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂尤其是水,林格溶液,U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外,无菌非挥发油常规用作溶剂或悬浮介质。出于该意图能够使用任何温和非挥发油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸比如油酸也用于制备可注射剂。

[0364] 可注射的配制剂能够例如通过过滤通过细菌截留过滤器或通过掺入灭菌剂灭菌,所述灭菌剂呈无菌固体组合物形式,其能够在使用前溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0365] 为了延长本发明化合物的效果,常常希望延缓皮下或肌肉注射的化合物的吸收。这可以通过使用劣水溶解度的结晶或无定形物质的液体悬浮液实现。化合物吸收速率则取决于其溶解速率,后者又可以取决于晶体大小和晶型。另选地,经肠胃外给予的化合物形式的延缓吸收通过将该化合物溶解或悬浮在油媒介物中实现。可注射的贮库剂型制备如下:

在生物可降解的聚合物比如聚丙交酯-聚乙醇酸交酯中形成化合物的微胶囊基质。取决于化合物与聚合物的比率和所用特定聚合物的性质,能够控制化合物的释放速率。其它生物可降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。可注射的贮库配制剂也制备如下:将化合物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中。

[0366] 直肠或阴道给药的组合物优选是能够制备如下的栓剂:将本发明化合物与适宜的无刺激性赋形剂或载体比如可可油、聚乙二醇或栓剂蜡混合,其在环境温度是固体但在体温是液体并因此在直肠或阴道腔中熔化并释放活性化合物。

[0367] 口服给药的固体剂型包括胶囊,片剂,丸剂,粉剂和颗粒剂。在所述固体剂型中,活性化合物与下述混合:至少一种惰性、药学上可接受的赋形剂或载体比如枸橼酸钠或磷酸氢钙和/或a) 填料或增量剂比如淀粉,乳糖,蔗糖,葡萄糖,甘露醇和硅胶,b) 粘结剂比如羧甲基纤维素,藻酸盐,明胶,聚乙烯吡咯烷酮,蔗糖和阿拉伯胶,c) 保湿剂比如甘油,d) 崩解剂比如琼脂,碳酸钙,马铃薯或木薯淀粉,藻酸,某些硅酸盐和碳酸钠,e) 溶解延缓剂比如石蜡,f) 吸收加速剂比如季铵化合物,g) 润湿剂比如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,h) 吸收剂比如高岭土和斑脱粘土,和i) 润滑剂比如滑石,硬脂酸钙,硬脂酸镁,固体聚乙二醇,月桂基硫酸钠,及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,所述剂型还可以包含缓冲剂。

[0368] 相似类型的固体组合物还可以用作软和硬填充明胶胶囊中的填料,其使用赋形剂比如乳糖或乳糖以及高分子量聚乙二醇等。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂固体剂型能够用包衣和壳层比如肠衣和药物制剂领域熟知的其它包衣制备。它们可以任选含有遮光剂和还能够具有这样的组成,其使得它们仅或优先在肠道的某些部分任选以延缓方式释放活性成分。能够使用的包埋组合物的实例包括聚物质和蜡。相似类型的固体组合物还可以用作软和硬填充明胶胶囊中的填料,其使用赋形剂比如乳糖或乳糖以及高分子量聚乙二醇等。

[0369] 活性化合物还能够呈具有上述一种或多种赋形剂的微囊形式。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂固体剂型能够用包衣和壳层比如肠衣、控释包衣和药物制剂领域熟知的其它包衣制备。在所述固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂比如蔗糖、乳糖或淀粉混合。作为普通实践,所述剂型还可以包含除惰性稀释剂以外的额外物质例如压片润滑剂和其它压片助剂比如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂情况下,所述剂型还可以包含缓冲剂。它们可以任选含有遮光剂和还能够具有这样的组成,其使得它们仅或优先在肠道的某些部分任选以延缓方式释放活性成分。能够使用的包埋组合物的实例包括聚物质和蜡。

[0370] 局部或经皮给予本发明化合物的剂型包括软膏剂,糊剂,霜剂,洗剂,凝胶,粉剂,溶液,喷雾剂,吸入剂或贴剂。将活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和视需要与任何需要的防腐剂或缓冲液混合。本发明范围内也预期眼用配制剂、滴耳剂和滴眼剂。额外地,本发明预期使用透皮贴剂,其具有提供化合物向身体受控递送的叠加优势。所述剂型能够通过将化合物溶解或分配在合适介质中来制备。吸收增强剂还能够用来增加化合物跨皮肤的通量。通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中能够控制速率。

[0371] 根据一种实施方式,本发明涉及在生物学样品中抑制蛋白质激酶活性的方法,包括使所述生物学样品接触本发明化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。

[0372] 根据又一实施方式,本发明涉及在生物学样品中抑制GCN2或其突变型活性的方法,包括使所述生物学样品接触本发明化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。

[0373] 术语“生物学样品”如本文所用包括但不限于细胞培养物或其提取物;得自哺乳动物的活检物或其提取物;和血液,唾液,尿,粪便,精液,泪液或其它体液或其提取物。

[0374] 在生物学样品中抑制蛋白质激酶或GCN2蛋白质激酶或其突变型活性可用于本领域技术人员已知的各种意图。所述意图的实例包括但不限于输血,器官-移植,生物学样本贮藏和生物学测试。

[0375] 本发明的又一实施方式涉及在患者中抑制蛋白质激酶活性的方法,包括向所述患者给予本发明化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。

[0376] 根据又一实施方式,本发明涉及在患者中抑制GCN2或其突变型活性的方法,包括向所述患者给予本发明化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。在其它实施方式中,本发明提供在有需要的患者中治疗由GCN2或其突变型介导障碍的方法,包括向所述患者给予根据本发明化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。所述障碍在本文中有详细描述。

[0377] 取决于待治疗的具体病况或疾病,本发明组合物中还可以存在通常给予以治疗该病况的额外治疗剂。如本文所用,通常给予以治疗特定疾病或病况的额外治疗剂已知为“适用于所治疗的疾病或病况”。

[0378] 本发明化合物还可以用来与其它抗增殖化合物优势组合。所述抗增殖化合物包括但不限于芳香酶抑制剂;抗雌激素剂;拓扑异构酶I抑制剂;拓扑异构酶II抑制剂;微管活性化合物;烷基化化合物;组蛋白脱乙酰基酶抑制剂;诱导细胞分化过程的化合物;环加氧酶抑制剂;MMP抑制剂;mTOR抑制剂;抗肿瘤的抗代谢物;铂化合物;靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性的化合物和其它抗血管生成化合物;靶向、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物;戈那瑞林激动剂;抗雄激素;甲硫氨酸氨基肽酶抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;双磷酸盐类;生物学应答调节剂;抗增殖抗体;类肝素酶抑制剂;Ras致瘤同种型抑制剂;端粒末端转移酶抑制剂;蛋白酶体抑制剂;治疗血液学恶性所用的化合物;靶向、降低或抑制Flt-3活性的化合物;Hsp90抑制剂比如17-AAG (17-烯丙基氨基格尔德霉素,NSC330507), 17-DMAG (17-二甲基氨基乙基氨基-17-脱甲氧基-格尔德霉素,NSC707545), IPI-504,来自Conforma Therapeutics的CNF1010、CNF2024、CNF1010;替莫唑胺(**Temodal®**);驱动蛋白纺锤体蛋白质抑制剂,比如来自GlaxoSmithKline的SB715992或SB743921,或来自CombinatoRx的喷他脒/氯丙嗪;MEK抑制剂比如来自Array BioPharma的ARRY142886,来自AstraZeneca的AZD6244,来自Pfizer的PD181461,和亚叶酸。术语“芳香酶抑制剂”如本文所用涉及抑制雌激素产生例如底物雄甾烯二酮和睾酮分别转化为雌酮和雌二醇的化合物。该术语包括但不限于类固醇特别是阿他美坦、依西美坦和福美坦,和尤其是非类固醇特别是氨鲁米特,roglethimide,吡鲁米特,曲洛司坦,睾内酯,ketokonazole,伏氯唑,法倔唑,阿那罗唑和来曲唑。依西美坦以商品名Aromasin™上市。福美坦以商品名Lentaron™上市。法倔唑以商品名Afema™上市。阿那罗唑以商品名Arimidex™上市。来曲唑以商品名Femara™或Femar™上市。氨鲁米特以商品名Orimeten™上市。包含作为芳香酶抑制剂的化疗剂的本发明组合特别有用地治疗激素受体阳性肿瘤比如乳腺肿瘤。

[0379] 术语“抗雌激素剂”如本文所用涉及在雌激素受体水平拮抗雌激素效果的化合物。该术语包括但不限于他莫昔芬,氟维司群,雷洛昔芬和雷洛昔芬盐酸盐。他莫昔芬以商品名

Nolvadex™上市。雷洛昔芬盐酸盐以商品名Evista™上市。氟维司群能够以商品名Faslodex™给予。包含作为抗雌激素剂的化疗剂的本发明组合特别有用地治疗雌激素受体阳性肿瘤比如乳腺肿瘤。

[0380] 术语“抗雄激素”如本文所用涉及能够抑制促雄性激素类生物学效果的任何物质和包括但不限于比卡鲁胺(Casodex™)。术语“戈那瑞林激动剂”如本文所用包括但不限于阿巴瑞克,戈舍瑞林和乙酸戈舍瑞林。戈舍瑞林能够以商品名Zoladex™给予。

[0381] 在某些实施方式中,一种或多种其它治疗剂是雄激素受体抑制剂。用于本发明的已批准的雄激素受体抑制剂包括enzalutamide (**Xtandi®**,Astellas/Medivation);已批准的雄激素合成抑制剂包括阿比特龙 (**Zytiga®**,Centocor/Ortho);已批准的促性腺激素-释放激素(GnRH)受体拮抗剂(degaralix, **Firmagon®**,Ferring Pharmaceuticals)。

[0382] 在某些实施方式中,一种或多种其它治疗剂是选择性的雌激素受体调节剂(SERM),其干扰雌激素的合成或活性。用于本发明的已批准的SERM包括雷洛昔芬(**Evista®**,Eli Lilly)。

[0383] 术语“拓扑异构酶I抑制剂”如本文所用包括但不限于托泊替康,吉马替康,伊立替康,喜树碱及其类似物,9-硝基喜树碱和大分子喜树碱缀合物PNU-166148。伊立替康能够例如以其上市形式例如商标Camptosar™给予。托泊替康以商品名Hycamptin™上市。

[0384] 术语“拓扑异构酶II抑制剂”如本文所用包括但不限于蒽环类抗生素比如多柔比星(包括脂质体制剂比如Caelyx™),柔红霉素,表柔比星,伊达比星和奈柔比星,蒽醌、米托蒽醌和洛索蒽醌,以及鬼臼毒素、依托泊昔和替尼泊昔。依托泊昔以商品名Etopophos™上市。替尼泊昔以商品名VM 26-Bristol上市,多柔比星以商品名Acriblastin™或Adriamycin™上市。表柔比星以商品名Farmorubicin™上市。伊达比星以商品名Zavedos™上市。米托蒽醌以商品名Novantron上市。

[0385] 术语“微管活性剂”涉及微管稳定化、微管不稳定化化合物和微管蛋白聚合抑制剂,包括但不限于紫杉类药物,比如紫杉醇和多西他赛;长春花生物碱类,比如长春碱或硫酸长春碱,长春新碱或硫酸长春新碱,和长春瑞滨;discodermolides;秋水仙碱和埃坡霉素及其衍生物。紫杉醇以商品名Taxol™上市。多西他赛以商品名Taxotere™上市。硫酸长春碱以商品名Vinblastin R.P™上市。硫酸长春新碱以商品名Farmistin™上市。

[0386] 术语“烷基化剂”如本文所用包括但不限于环磷酰胺,异环磷酰胺,美法仑或亚硝基脒(BCNU或Gliadel)。环磷酰胺以商品名Cyclostin™上市。异环磷酰胺以商品名Holoxan™上市。

[0387] 术语“组蛋白脱乙酰基酶抑制剂”或“HDAC抑制剂”涉及抑制组蛋白脱乙酰基酶和具有抗增殖活性的化合物。其包括但不限于辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)。

[0388] 术语“抗肿瘤的抗代谢物”包括但不限于5-氟尿嘧啶或5-FU,卡培他滨,吉西他滨,DNA去甲基化化合物比如5-氮杂胞苷和地西他滨,甲氨蝶呤和依达曲沙,和叶酸拮抗剂比如培美曲塞。卡培他滨以商品名Xeloda™上市。吉西他滨以商品名Gemzar™上市。

[0389] 术语“铂化合物”如本文所用包括但不限于卡铂,顺铂,顺式铂和奥沙利铂。卡铂能够例如以其上市形式例如商标Carboplat™给予。奥沙利铂能够例如以其上市形式例如商标Eloxatin™给予。

[0390] 术语“靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性;或蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物;



或其它抗血管生成化合物”如本文所用包括但不限于蛋白质酪氨酸激酶和/或丝氨酸和/或苏氨酸激酶抑制剂或脂质激酶抑制剂,比如a) 靶向、降低或抑制血小板-衍生的生长因子-受体(PDGFR)活性的化合物,比如靶向、降低或抑制PDGFR活性的化合物,特别是抑制PDGF受体的化合物,比如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,比如伊马替尼、SU101、SU6668和GFB-111;b) 靶向、降低或抑制成纤维细胞生长因子-受体(FGFR)活性的化合物;c) 靶向、降低或抑制胰岛素样生长因子受体I(IGF-IR)活性的化合物,比如靶向、降低或抑制IGF-IR活性的化合物,特别是抑制IGF-I受体激酶活性的化合物,或靶向IGF-I受体或其生长因子类细胞外区域的抗体;d) 靶向、降低或抑制Trk受体酪氨酸激酶家族活性的化合物,或肝配蛋白B4抑制剂;e) 靶向、降低或抑制AxI受体酪氨酸激酶家族活性的化合物;f) 靶向、降低或抑制Ret受体酪氨酸激酶活性的化合物;g) 靶向、降低或抑制Kit/SCFR受体酪氨酸激酶活性的化合物,比如伊马替尼;h) 靶向、降低或抑制C-kit受体酪氨酸激酶类(PDGFR家族的一部分)活性的化合物,比如靶向、降低或抑制c-Kit受体酪氨酸激酶家族活性的化合物,特别是抑制c-Kit受体的化合物,比如伊马替尼;i) 靶向、降低或抑制c-Ab1家族成员、其基因-融合产物(例如BCR-Abl激酶)和突变型活性的化合物,比如靶向、降低或抑制c-Ab1家族成员及其基因融合产物活性的化合物,比如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,比如伊马替尼或尼洛替尼(AMN107);来自ParkeDavis的PD180970;AG957;NSC 680410;PD173955;或达沙替尼(BMS-354825);j) 靶向、降低或抑制丝氨酸/苏氨酸激酶类的蛋白质激酶C(PKC)和Raf家族成员,MEK、SRC、JAK/泛JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、TYK2、BTK和TEC家族成员,和/或细胞周期蛋白依赖性激酶家族(CDK)成员活性的化合物,包括星孢素衍生物,比如米多滔林;其它化合物的实例包括UCN-01,沙芬戈,BAY 43-9006,苔藓抑素1,哌立福新;ilmofosine;RO 318220和RO 320432;GO 6976;Ispis 3521;LY333531/LY379196;异喹啉化合物;FTIs;PD184352或QAN697(P13K抑制剂)或AT7519(CDK抑制剂);k) 靶向、降低或抑制蛋白质-酪氨酸激酶抑制剂活性的化合物,比如靶向、降低或抑制蛋白质-酪氨酸激酶抑制剂活性的化合物,包括甲磺酸伊马替尼(Gleevec™)或酪氨酸磷酸化抑制剂比如酪氨酸磷酸化抑制剂A23/RG-50810;AG 99;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 213;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 1748;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 490;酪氨酸磷酸化抑制剂B44;酪氨酸磷酸化抑制剂B44(+)对映体;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 555;AG 494;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 556,AG957和adaphostin(4-{[(2,5-二羟基苯基)甲基]氨基}-苯甲酸金刚烷基酯;NSC 680410,adaphostin);l) 靶向、降低或抑制受体酪氨酸激酶类(EGFR1 ErbB2,ErbB3,ErbB4作为均二聚体或异二聚体)及其突变型表皮生长因子家族活性的化合物,比如靶向、降低或抑制表皮生长因子受体家族活性的化合物,特别是抑制EGF受体酪氨酸激酶家族比如EGF受体,ErbB2,ErbB3和ErbB4成员或结合至EGF或EGF有关配体的化合物、蛋白质或抗体,CP 358774,ZD 1839,ZM 105180;曲妥珠单抗(Herceptin™),西妥昔单抗(Erbitux™),Iressa,Tarceva,OSI-774,C1-1033,EKB-569,GW-2016,E1.1,E2.4,E2.5,E6.2,E6.4,E2.11,E6.3或E7.6.3,和7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物;m) 靶向、降低或抑制c-Met受体活性的化合物,比如靶向、降低或抑制c-Met活性的化合物,特别是抑制c-Met受体激酶活性的化合物,或靶向c-Met细胞外区域或结合至HGF的抗体,n) 靶向、降低或抑制一种或多种JAK家族成员(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2和/或泛JAK)激酶活性的化合物,包括但不限于PRT-062070,SB-1578,baricitinib,帕瑞替尼,momelotinib,VX-509,AZD-1480,TG-101348,tofacitinib,和芦可替尼;o) 靶向、降低或抑制PI3激酶(PI3K)激酶活性的化合

物,包括但不限于ATU-027,SF-1126,DS-7423,PBI-05204,GSK-2126458,ZSTK-474,buparlisib,pictrelisib,PF-4691502,BYL-719,dactolisib,XL-147,XL-765,和idelalisib;和;和q) 靶向、降低或抑制hedgehog蛋白质(Hh)或平滑受体(SMO)途径信号传导效果的化合物,包括但不限于环杷明,维莫德吉,伊曲康唑,erismodegib,和IPI-926(saridegib)。

[0391] 术语“PI3K抑制剂”如本文所用包括但不限于对磷脂酰肌醇-3-激酶家族的一种或多种酶包括但不限于PI3K $\alpha$ ,PI3K $\gamma$ ,PI3K $\delta$ ,PI3K $\beta$ ,PI3K-C2 $\alpha$ ,PI3K-C2 $\beta$ ,PI3K-C2 $\gamma$ ,Vps34,p110- $\alpha$ ,p110- $\beta$ ,p110- $\gamma$ ,p110- $\delta$ ,p85- $\alpha$ ,p85- $\beta$ ,p55- $\gamma$ ,p150,p101和p87具有抑制活性的化合物。用于本发明的PI3K抑制剂的实例包括但不限于ATU-027,SF-1126,DS-7423,PBI-05204,GSK-2126458,ZSTK-474,buparlisib,pictrelisib,PF-4691502,BYL-719,dactolisib,XL-147,XL-765,和idelalisib。

[0392] 术语“BTK抑制剂”如本文所用包括但不限于对Bruton酪氨酸激酶(BTK)具有抑制性活性的化合物,包括但不限于AVL-292和依罗替尼。

[0393] 术语“SYK抑制剂”如本文所用包括但不限于对脾酪氨酸激酶(SYK)具有抑制活性的化合物,包括但不限于PRT-062070,R-343,R-333,Excellair,PRT-062607,和福他替尼。

[0394] BTK抑制性化合物的其它实例和可用所述化合物与本发明化合物组合治疗的病况能够参见W02008039218和W02011090760,将其全部内容通过援引并入本文。

[0395] SYK抑制性化合物的其它实例和可用所述化合物与本发明化合物组合治疗的病况能够参见W02003063794,W02005007623和W02006078846,将其全部内容通过援引并入本文。

[0396] PI3K抑制性化合物的其它实例和可用所述化合物与本发明化合物组合治疗的病况能够参见W02004019973,W02004089925,W02007016176,US8138347,W02002088112,W02007084786,W02007129161,W02006122806,W02005113554和W02007044729,将其全部内容通过援引并入本文。

[0397] JAK抑制性化合物的其它实例和可用所述化合物与本发明化合物组合治疗的病况能够参见W02009114512,W02008109943,W02007053452,W02000142246和W02007070514,将其全部内容通过援引并入本文。

[0398] 其它抗血管生成化合物包括具有其它活性机理(例如与蛋白质或脂质激酶抑制无关)的化合物,例如沙利度胺(Thalomid<sup>TM</sup>)和TNP-470。

[0399] 与本发明化合物组合使用的蛋白酶体抑制剂的实例包括但不限于硼替佐米,双硫仑,表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG),salinosporamide A,卡非佐米,ONX-0912,CEP-18770,和MLN9708。

[0400] 靶向、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物是例如磷酸酶1,磷酸酶2A或CDC25抑制剂,比如冈田酸及其衍生物。

[0401] 诱导细胞分化过程的化合物包括但不限于视黄酸, $\alpha$ - $\gamma$ -或 $\delta$ -生育酚或 $\alpha$ - $\gamma$ -或 $\delta$ -生育三烯酚。

[0402] 术语环加氧酶抑制剂如本文所用包括但不限于Cox-2抑制剂,5-烷基取代的2-芳基氨基苯乙酸和衍生物,比如塞来考昔(Celebrex<sup>TM</sup>),罗非考昔(Vioxx<sup>TM</sup>),依托考昔,伐地考昔或5-烷基-2-芳基氨基苯乙酸,比如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸,芦米考昔。

[0403] 术语“双磷酸盐类”如本文所用包括但不限于依替膦酸, 氯屈膦酸, 替鲁膦酸, 帕米膦酸, 阿仑膦酸, 伊班膦酸, 利塞膦酸和唑来膦酸。依替膦酸以商品名Didrone1™上市。氯屈膦酸以商品名Bonfos™上市。替鲁膦酸以商品名Skelid™上市。帕米膦酸以商品名Aredia™上市。阿仑膦酸以商品名Fosamax™上市。伊班膦酸以商品名Bondranat™上市。利塞膦酸以商品名Actonel™上市。唑来膦酸以商品名Zometa™上市。术语“mTOR抑制剂”涉及抑制哺乳动物雷帕霉素靶标 (mTOR) 并且其具有抗增殖活性的化合物比如西罗莫司(**Rapamune®**), 依维莫司 (Certican™), CCI-779和ABT578。

[0404] 术语“类肝素酶抑制剂”如本文所用是指靶向、降低或抑制肝素硫酸酯降解的化合物。该术语包括但不限于PI-88。术语“生物学应答调节剂”如本文所用是指淋巴因子或干扰素。

[0405] 术语“Ras致瘤同种型抑制剂”比如H-Ras、K-Ras或N-Ras如本文所用是指靶向、降低或抑制Ras致瘤活性的化合物; 例如“法呢基转移酶抑制剂”比如L-744832, DK8G557或R115777 (Zarnestra™)。术语“端粒末端转移酶抑制剂”如本文所用是指靶向、降低或抑制端粒末端转移酶活性的化合物。靶向、降低或抑制端粒末端转移酶活性的化合物特别是抑制端粒末端转移酶受体的化合物比如telomestatin。

[0406] 术语“甲硫氨酸氨基肽酶抑制剂”如本文所用是指靶向、降低或抑制甲硫氨酸氨基肽酶活性的化合物。靶向、降低或抑制甲硫氨酸氨基肽酶活性的化合物包括但不限于bengamide及其衍生物。

[0407] 术语“蛋白酶体抑制剂”如本文所用是指靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物。靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物包括但不限于硼替佐米 (Velcade™) 和MLN 341。

[0408] 术语“基质金属蛋白酶抑制剂”或 (“MMP”抑制剂) 如本文所用包括但不限于胶原肽模拟物和非肽模拟物抑制剂, 四环素衍生物, 例如异羟肟酸肽模拟物抑制剂巴马司他及其口服生物可获得的类似物马立马司他 (BB-2516), 普琳司他 (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B或AAJ996。

[0409] 术语“治疗血液学恶性所用的化合物”如本文所用包括但不限于FMS样酪氨酸激酶抑制剂, 其是靶向、降低或抑制FMS样酪氨酸激酶受体 (F1t-3R) 活性的化合物; 干扰素, 1-β-D-呋喃阿拉伯糖基胞嘧啶 (ara-c) 和bisulfan; 和ALK抑制剂, 其是靶向、降低或抑制间变性淋巴瘤激酶的化合物。

[0410] 靶向、降低或抑制FMS样酪氨酸激酶受体 (F1t-3R) 活性的化合物特别是抑制F1t-3R受体激酶家族成员的化合物、蛋白质或抗体, 比如PKC412, 米多滔林, 星孢素衍生物, SU11248和MLN518。

[0411] 术语“HSP90抑制剂”如本文所用包括但不限于靶向、降低或抑制HSP90固有ATP酶活性; 经由泛素蛋白体途径降解、靶向、降低或抑制HSP90客户蛋白的化合物。靶向、降低或抑制HSP90固有ATP酶活性的化合物特别是抑制HSP90的ATP酶活性的化合物、蛋白质或抗体, 比如17-烯丙基氨基, 17-脱甲氧基格尔德霉素 (17AAG), 格尔德霉素衍生物; 其它格尔德霉素有关的化合物; 根赤壳菌素和HDAC抑制剂。

[0412] 术语“抗增殖抗体”如本文所用包括但不限于曲妥珠单抗 (Herceptin™), 曲妥珠单抗-DM1, 艾比特思, 贝伐珠单抗 (Avastin™), 利妥昔单抗(**Rituxan®**), PR064553 (抗-

CD40)和2C4抗体。抗体意指完整的单克隆抗体,多克隆抗体,从至少2个完整抗体形成的多特异性抗体,和展示希望生物学活性的抗体片段。

[0413] 为了治疗急性髓性白血病(AML),本发明化合物能够与标准白血病疗法组合使用,特别是与治疗AML的疗法组合使用。尤其是,本发明化合物能够与例如法呢基转移酶抑制剂和/或用于治疗AML的其它药物比如柔红霉素、阿霉素、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊达比星、卡铂和PKC412组合给予。

[0414] 其它抗白血病化合物包括例如Ara-C(嘧啶类似物),其是脱氧胞苷的2'- $\alpha$ -羟基核糖(阿拉伯糖苷)衍生物。还包括次黄嘌呤的嘌呤类似物,6-巯嘌呤(6-MP)和磷酸氟达拉滨。靶向、降低或抑制组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)活性的化合物比如丁酸钠和辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)抑制称为组蛋白脱乙酰基酶的酶的活性。具体HDAC抑制剂包括MS275,SAHA,FK228(原名FR901228),曲古抑菌素A和公开于US 6,552,065的化合物包括但不限于N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其药学上可接受的盐和N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其药学上可接受的盐,特别是乳酸盐。生长抑素受体拮抗剂如本文所用是指靶向、治疗或抑制生长抑素受体的化合物比如奥曲肽和SOM230。肿瘤细胞损伤途径是指途径比如离子化辐射。上下文提及的术语“离子化辐射”意指作为电磁射线(比如X射线和 $\gamma$ 射线)或粒子(比如 $\alpha$ 和 $\beta$ 粒子)的离子化辐射。放疗中(但不限于)提供离子化辐射且是本领域已知。参见Hellman,Principles of Radiation Therapy,Cancer,in Principles and Practice of Oncology,Devita et al.,Eds.,4<sup>th</sup> Edition,Vol.1,pp.248-275(1993)。

[0415] 还包括EDG结合剂和核苷酸还原酶抑制剂。术语“EDG结合剂”如本文所用是指调节淋巴细胞再循环的一类免疫抑制剂,比如FTY720。术语“核苷酸还原酶抑制剂”是指嘧啶或嘌呤核苷类似物包括但不限于氟达拉滨和/或阿糖胞苷(ara-C),6-硫鸟嘌呤,5-氟尿嘧啶,克拉立滨,6-巯嘌呤(特别是与ara-C组合对抗ALL)和/或喷司他丁。核苷酸还原酶抑制剂特别是羟基脲或2-羟基-1H-异吡啶-1,3-二酮衍生物。

[0416] 尤其是还包括那些化合物、蛋白质或VEGF的单克隆抗体比如1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其药学上可接受的盐,1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪琥珀酸盐;Angiostatin<sup>TM</sup>;Endostatin<sup>TM</sup>;邻氨基苯甲酰胺;ZD4190;ZD6474;SU5416;SU6668;贝伐珠单抗;或抗-VEGF抗体或抗-VEGF受体抗体,比如rhMAb和RHUFab,VEGF适体比如Macugon;FLT-4抑制剂,FLT-3抑制剂,VEGFR-2IgGI抗体,Angiozyme(RPI 4610)和贝伐珠单抗(Avastin<sup>TM</sup>)。

[0417] 光动力疗法如本文所用是指使用称为光敏化化合物的某些化学品来治疗或预防癌。光动力疗法的实例包括用化合物比如Visudyne<sup>TM</sup>和卟吩姆钠来治疗。

[0418] 血管生成抑制性类固醇如本文所用是指阻断或抑制血管生成的化合物例如阿奈可他,曲安西龙,氢化可的松,11- $\alpha$ -表氢皮质醇,cortexolone,17 $\alpha$ -羟孕酮,皮质酮,去氧皮质酮,睾酮,雌酮和地塞米松。

[0419] 含有皮质类固醇的植入物是指化合物比如氟轻松和地塞米松。

[0420] 其它化疗化合物包括但不限于植物生物碱类,激素化合物和拮抗剂;生物学应答调节剂,优选淋巴因子或干扰素;反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物;shRNA或siRNA;或各种化合物或具有其它或未知作用机理的化合物。

[0421] 本发明化合物也用作联合治疗化合物与其它药物物质比如抗炎、支气管扩张或抗组胺药物物质组合使用,特别用于治疗梗阻性或炎性呼吸道病比如前文提及的那些,例如用作所述药物的治疗活性增效剂或用作降低所述药物所需剂量或可能副作用的手段。本发明化合物可以在固定的药物组合中与其它药物物质混合或者其可以在其它药物物质之前、同时或之后分开给予。相应地,本发明包括前文描述的本发明化合物与抗炎、支气管扩张、抗组胺或止咳药物物质的组合,所述本发明化合物和所述药物物质在相同或不同的药物组合物中。

[0422] 适宜的抗炎药物包括类固醇,尤其是糖皮质类固醇类比如布地奈德,丙酸倍氯米松,丙醋氟替卡松,环索奈德或糠酸莫米松;非甾族糖皮质激素受体激动剂;LTB<sub>4</sub>拮抗剂比如LY293111,CGS025019C,CP-195543,SC-53228,BIIL 284,ONO 4057,SB 209247;LTD<sub>4</sub>拮抗剂比如孟鲁司特和扎鲁司特;PDE4抑制剂比如西洛司特 (**Ariflo®**GlaxoSmithKline),罗氟司特 (Byk Gulden),V-11294A (Napp),BAY19-8004 (Bayer),SCH-351591 (Schering-Plough),阿罗茶碱 (Almirall Prodesfarma),PD189659/PD168787 (Parke-Davis),AWD-12-281 (Asta Medica),CDC-801 (Celgene),SeICID (TM) CC-10004 (Celgene),VM554/UM565 (Vernalis),T-440 (Tanabe),KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo);A<sub>2a</sub>激动剂;A<sub>2b</sub>拮抗剂;和β-2肾上腺素受体激动剂比如沙丁胺醇(沙丁胺醇),奥西那林,特布他林,沙美特罗非诺特罗,丙卡特罗,和特别是福莫特罗及其药学上可接受的盐。适宜的支气管扩张药物包括抗胆碱能或抗毒蕈碱化合物,尤其是异丙托溴铵,氧托溴铵,噻托溴铵盐和CHF 4226 (Chiesi),和格隆溴铵。

[0423] 适宜的抗组胺药物物质包括盐酸西替利嗪,对乙酰氨基酚,富马酸氯马斯汀,异丙嗪,氯雷他定,地氯雷他定,苯海拉明和盐酸非索非那定,activastine,阿司咪唑,氮草斯汀,依巴斯汀,依匹斯汀,咪唑斯汀和tefenadine。

[0424] 本发明化合物与抗炎药物的其它有用组合是与趋化因子受体拮抗剂组合的那些,例如CCR-1,CCR-2,CCR-3,CCR-4,CCR-5,CCR-6,CCR-7,CCR-8,CCR-9和CCR10,CXCR1,CXCR2,CXCR3,CXCR4,CXCR5,特别是CCR-5拮抗剂比如Schering-Plough拮抗剂SC-351125,SCH-55700和SCH-D,和Takeda拮抗剂比如N-[[4-[[[6,7-二氢-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并-环庚烯-8-基]羰基]氨基]苯基]-甲基]四氢-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-氯化铵 (TAK-770)。

[0425] 在某些实施方式中,一种或多种其它治疗剂是聚ADP核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂。在某些实施方式中,PARP抑制剂选自奥拉帕利 (**Lynparza®**,AstraZeneca);芦卡帕利 (**Rubraca®**,Clovis肿瘤学);niraparib (**Zejula®**,Tesarro);talazoparib (MDV3800/BMN673/LT00673,Medivation/Pfizer/Biomarin);维立帕利 (ABT-888,AbbVie);和BGB-290 (BeiGene,Inc.)。

[0426] 术语“Bcl-2抑制剂”如本文所用包括但不限于对B-细胞淋巴瘤2蛋白 (Bcl-2) 具有抑制活性的化合物包括但不限于ABT-199,ABT-731,ABT-737,apogossypol,Ascenta的泛Bcl-2抑制剂,姜黄色素 (及其类似物),双重Bcl-2/Bcl-xL抑制剂 (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals),Genasense (G3139),HA14-1 (及其类似物;参见W02008118802),那维克拉 (及其类似物,参见US7390799),NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University),奥巴克拉 (及其类似物,参见W02004106328),S-001 (Gloria Pharmaceuticals),TW系列化合物 (Univ.of Michigan),和venetoclax。在某些实施方式

中,Bcl-2抑制剂是小分子治疗剂。在某些实施方式中,Bcl-2抑制剂是肽模拟物。

[0427] 在某些实施方式中,一种或多种其它治疗剂是抗细胞凋亡蛋白的抑制剂,比如BCL-2。本发明可以使用的已批准的抗细胞凋亡剂包括venetoclax (**Venclexta®**,AbbVie/Genentech);和兰妥莫单抗 (**Blinicyto®**,Amgen)。已经过临床测试和本发明可以使用的靶向凋亡蛋白的其它治疗剂包括那维克拉(ABT-263,Abbott),BCL-2抑制剂(NCT02079740)。

[0428] 通过编码、通用名或商品名鉴定的活性化合物的结构可以取自真实版的标准概要“The Merck Index”或来自数据库例如Patent International(例如IMS World Publications)。

[0429] 本发明化合物还可以与已知治疗过程例如给予激素或辐射一起组合使用。在某些实施方式中,所提供的化合物用作辐射敏化剂,特别是用于治疗展示放疗劣敏感性的肿瘤。

[0430] 本发明化合物能够单独或与一种或多种其它治疗化合物组合给予,可能的联合疗法为固定组合形式,或者本发明化合物和一种或多种其它治疗化合物错开或彼此独立地给予,或者固定组合和一种或多种其它治疗化合物组合给药。额外或此外地,特别是对于肿瘤治疗,本发明化合物能够与化学疗法、放射疗法、免疫治疗、光照疗法、外科干预或它们的组合组合给予。长期治疗同样可能充当其它治疗策略期间的辅助治疗,如上文描述。其它可能治疗是在肿瘤消退之后保持患者状态的疗法,或甚至是例如在风险患者中的化学预防治疗。

[0431] 那些额外试剂可以与本发明含化合物的组合物分开作为多次给药方案的一部分给予。另选地,那些试剂可以是单一剂型的一部分,与本发明化合物一起在单一组合物中混合。如果作为多次给药方案的一部分给予,则两种活性剂可以同时、依次或在彼此间隔的时间段内(通常在彼此5小时内)给药。

[0432] 如本文所用,术语“组合”、“组合的”和有关术语是指按照本发明的治疗剂的同时或依次给药。例如,本发明化合物可以与又一治疗剂同时或依次在分开的单元剂型中给予或者一起在单一单元剂型中给予。相应地,本发明提供单一单元剂型,包含本发明化合物、额外治疗剂和药学上可接受的载体、助剂或媒介物。

[0433] 可以与载体物质组合产生单一剂型的本发明化合物和额外治疗剂(在包含如上文描述的额外治疗剂的那些组合物中)两者的量将取决于治疗的主体和特定给药模式而变化。优选,应配制本发明组合物以使得能够给予0.01-100mg/kg体重/天的本发明化合物剂量。

[0434] 在包含额外治疗剂的那些组合物中,所述额外治疗剂和本发明化合物可以增效地起作用。因此,额外治疗剂在所述组合物中的量小于在仅使用该治疗剂的单一疗法中所需的量。在所述组合物中,能够给予0.01-1,000µg/kg体重/天的额外治疗剂的剂量。

[0435] 本发明组合物中存在的额外治疗剂的量不超过在包含该治疗剂作为唯一活性剂的组合物中会通常给予的量。优选,额外治疗剂在本公开组合物中的量的范围是约50%至100%的包含该试剂作为唯一治疗活性剂的组合物中通常存在的量。

[0436] 本发明化合物或其药物组合物还可以掺入组合物中用来包衣可植入的医学装置比如假体、人工阀、血管移植物、支架和导管。例如血管支架已被用来克服再狭窄(在受伤之后血管壁再次变窄)。然而,使用支架或其它可植入装置的患者有凝块形成或血小板活化风险。这些不希望效果可以通过为装置预先包衣含激酶抑制剂的药学上可接受的组合物来预

防或缓和。用本发明化合物包衣的可植入装置是本发明的又一实施方式。

[0437] 示范性免疫-肿瘤学试剂

[0438] 在某些实施方式中,一种或多种其它治疗剂是免疫-肿瘤学试剂。如本文所用,术语“免疫-肿瘤学试剂”是指有效增强、刺激和/或上调受试者免疫应答的试剂。在某些实施方式中,给予免疫-肿瘤学试剂和本发明化合物具有治疗癌症的增效效果。

[0439] 免疫-肿瘤学试剂能够是例如小分子药物,抗体,或者生物分子或小分子。生物学免疫-肿瘤学试剂的实例包括但不限于癌症疫苗,抗体,和细胞因子。在某些实施方式中,抗体是单克隆抗体。在某些实施方式中,单克隆抗体是人源化的或来自人类。

[0440] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是(i)刺激性(包括共刺激性)受体的激动剂或(ii)T细胞抑制性(包括共抑制性)信号的拮抗剂,两者均引起抗原特异性T细胞应答放大。

[0441] 刺激性和抑制性分子中的某些是免疫球蛋白超家族(IgSF)的成员。结合至共刺激或共抑制性受体的膜-结合配体的一个重要家族是B7家族,其包括B7-1,B7-2,B7-H1(PD-L1),B7-DC(PD-L2),B7-H2(ICOS-L),B7-H3,B7-H4,B7-H5(VISTA)和B7-H6。结合至共刺激或共抑制性受体的膜结合配体的又一家族是结合至同源TNF受体家族成员的TNF家族分子,其包括CD40和CD40L,OX-40,OX-40L,CD70,CD27L,CD30,CD30L,4-1BBL,CD137(4-1BB),TRAIL/Apo2-L,TRAILR1/DR4,TRAILR2/DR5,TRAILR3,TRAILR4,OPG,RANK,RANKL,TWEAKR/Fn14,TWEAK,BAFFR,EDAR,XEDAR,TACI,APRIL,BCMA,LT $\beta$ R,LIGHT,DcR3,HVEM,VEGI/TL1A,TRAMP/DR3,EDAR,EDA1,XEDAR,EDA2,TNFR1,淋巴毒素 $\alpha$ /TNF $\beta$ ,TNFR2,TNF $\alpha$ ,LT $\beta$ R,淋巴毒素 $\alpha$ 1 $\beta$ 2,FAS,FASL,RELT,DR6,TROY,NGFR。

[0442] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是抑制T细胞活化的细胞因子(例如IL-6,IL-10,TGF- $\beta$ ,VEGF和其它免疫抑制性细胞因子)或刺激T细胞活化以刺激免疫应答的细胞因子。

[0443] 在某些实施方式中,本发明化合物和免疫-肿瘤学试剂的组合能够刺激T细胞应答。在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是:(i)抑制T细胞活化的蛋白质(例如免疫检查点抑制剂)的拮抗剂比如CTLA-4,PD-1,PD-L1,PD-L2,LAG-3,TIM-3,Galectin 9,CEACAM-1,BTLA,CD69,Galectin-1,TIGIT,CD113,GPR56,VISTA,2B4,CD48,GARP,PD1H,LAIR1,TIM-1和TIM-4;或(ii)刺激T细胞活化的蛋白质的激动剂比如B7-1,B7-2,CD28,4-1BB(CD137),4-1BBL,ICOS,ICOS-L,OX40,OX40L,GITR,GITRL,CD70,CD27,CD40,DR3和CD28H。

[0444] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是NK细胞抑制性受体的拮抗剂或NK细胞活化受体的激动剂。在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是KIR的拮抗剂比如lirilumab。

[0445] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是抑制或消耗巨噬细胞或单核细胞的试剂,包括但不限于CSF-1R拮抗剂比如CSF-1R拮抗剂抗体,包括RG7155(W011/70024,W011/107553,W011/131407,W013/87699,W013/119716,W013/132044)或FPA-008(W011/140249;W013169264;W014/036357)。

[0446] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂选自连接阳性共刺激性受体的激动剂,减弱信号转导通过抑制性受体的阻断剂,拮抗剂,和在全身增加抗肿瘤T细胞出现频率的一种或多种试剂,在肿瘤微环境中克服不同免疫抑制途径(例如阻断抑制性受体连接(例如PD-L1/PD-1相互作用)、消耗或抑制Tregs(例如用抗-CD25单克隆抗体(例如达克珠单抗)或用离体

抗-CD25珠消耗)、抑制代谢性酶比如IDO、或者逆转/预防T细胞能量或耗尽)的试剂和触发先天免疫活化和/或肿瘤位点炎症的试剂。

[0447] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是CTLA-4拮抗剂。在某些实施方式中,CTLA-4拮抗剂是拮抗CTLA-4抗体。在某些实施方式中,拮抗CTLA-4抗体是YERVOY(伊匹木单抗)或曲美木单抗。

[0448] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是PD-1拮抗剂。在某些实施方式中,PD-1拮抗剂通过输注给予。在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是抗体或其抗原-结合部分,其特异性结合程序性死亡-1(PD-1)受体并抑制PD-1活性。在某些实施方式中,PD-1拮抗剂是拮抗PD-1抗体。在某些实施方式中,拮抗PD-1抗体是OPDIVO(nivolumab),KEYTRUDA(pembrolizumab),或MEDI-0680(AMP-514;W02012/145493)。在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂可以是pidilizumab(CT-011)。在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是由与IgG1的Fc部分融合的PD-L2(B7-DC)细胞外区域构成的重组蛋白,称为AMP-224。

[0449] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是PD-L1拮抗剂。在某些实施方式中,PD-L1拮抗剂是拮抗PD-L1抗体。在某些实施方式中,PD-L1抗体是MPDL3280A(RG7446;W02010/077634),durvalumab(MEDI4736),BMS-936559(W02007/005874),和MSB0010718C(W02013/79174)。

[0450] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是LAG-3拮抗剂。在某些实施方式中,LAG-3拮抗剂是拮抗LAG-3抗体。在某些实施方式中,LAG3抗体是BMS-986016(W010/19570,W014/08218),或IMP-731或IMP-321(W008/132601,W0009/44273)。

[0451] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是CD137(4-1BB)激动剂。在某些实施方式中,CD137(4-1BB)激动剂是激动CD137抗体。在某些实施方式中,CD137抗体是乌瑞芦单抗或PF-05082566(W012/32433)。

[0452] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是GITR激动剂。在某些实施方式中,GITR激动剂是激动GITR抗体。在某些实施方式中,GITR抗体是BMS-986153,BMS-986156,TRX-518(W0006/105021,W0009/009116),或MK-4166(W011/028683)。

[0453] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是吡啶胺(2,3)-加双氧酶(IDO)拮抗剂。在某些实施方式中,IDO拮抗剂选自epacadostat(INCB024360,Incyte);indoximod(NLG-8189,NewLink Genetics Corporation);capmanitib(INC280,Novartis);GDC-0919(Genentech/Roche);PF-06840003(Pfizer);BMS:F001287(Bristol-Myers Squibb);Phy906/KD108(Phytoceutica);分解犬尿氨酸的酶(Kynase,Kyn Therapeutics);和NLG-919(W009/73620,W0009/1156652,W011/56652,W012/142237)。

[0454] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是OX40激动剂。在某些实施方式中,OX40激动剂是激动OX40抗体。在某些实施方式中,OX40抗体是MEDI-6383或MEDI-6469。

[0455] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是OX40L拮抗剂。在某些实施方式中,OX40L拮抗剂是拮抗OX40抗体。在某些实施方式中,OX40L拮抗剂是RG-7888(W006/029879)。

[0456] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是CD40激动剂。在某些实施方式中,CD40激动剂是激动CD40抗体。在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是CD40拮抗剂。在某些实施方式中,CD40拮抗剂是拮抗CD40抗体。在某些实施方式中,CD40抗体是卢卡木单抗或达西珠单抗。



[0457] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是CD27激动剂。在某些实施方式中,CD27激动剂是激动CD27抗体。在某些实施方式中,CD27抗体是varlilumab。

[0458] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是MGA271 (to B7H3) (W011/109400)。

[0459] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是阿巴伏单抗,阿德木单抗,afutuzumab,阿仑珠单抗,马安莫单抗,阿泊珠单抗,atezolimab,avelumab,兰妥莫单抗,BMS-936559,卡妥索单抗,durvalumab,epacadostat,依帕珠单抗,indoximod,伊珠单抗奥加米星,intelumumab,伊匹木单抗,isatuximab,lambrolizumab,MED14736,MPDL3280A,nivolumab,obinutuzumab,ocaratumab,奥法木单抗,olatatumab,pembrolizumab,pidilizumab,利妥昔单抗,替西木单抗,沙马珠单抗,或曲美木单抗。

[0460] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是免疫刺激剂。例如,阻断PD-1和PD-L1抑制轴的抗体能够释放活化的肿瘤-反应性T细胞并且已在临床试验中显示在增加数量的肿瘤组织学(包括常规并不视为免疫治疗敏感的某些肿瘤类型)中诱导持久的抗肿瘤应答。参见例如Okazaki, T. et al. (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218; Zou et al. (2016) Sci. Transl. Med. 8. 抗-PD-1抗体nivolumab (**Opdivo®**, Bristol-Myers Squibb, 也称为ONO-4538, MDX1106和BMS-936558) 已显示改善在先前抗血管生成治疗期间或之后经历疾病进展的RCC患者的总体生存的潜力。

[0461] 在某些实施方式中,免疫调节治疗剂特异性诱导肿瘤细胞的细胞凋亡。本发明可以使用的已批准的免疫调节治疗剂包括泊马度胺 (**Pomalyst®**, Celgene); 来那度胺 (**Revlimid®**, Celgene); 英吉丁酯 (**Picato®**, LEO Pharma)。

[0462] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是癌症疫苗。在某些实施方式中,癌症疫苗选自sipuleucel-T (**Provenge®**, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), 其已批准用于治疗无症状或最低症状的转移的对阉割有抗性的(激素-顽固性的)前列腺癌; 和拉他莫基 (**Imlygic®**, BioVex/Amgen, 原先称为T-VEC), 其是转基因溶瘤细胞病毒疗法, 已批准用于治疗黑色素瘤的无法切除的皮肤、皮下和结节损伤。在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂选自溶瘤细胞病毒疗法比如pexastimogene devacirepvec (PexaVec/JX-594, SillaJen/原先 Jennerex Biotherapeutics), 即工程改造以表达GM-CSF的胸苷激酶-(TK-) 缺乏性牛痘病毒, 用于肝细胞癌 (NCT02562755) 和黑色素瘤 (NCT00429312); pelareorep (**Reolysin®**, Oncolytics Biotech), 不在非RAS-活化的细胞中复制的呼吸系统肠孤儿病毒(呼肠病毒)的变种, 用于许多癌症, 包括结直肠癌 (NCT01622543); 前列腺癌 (NCT01619813); 头颈鳞状细胞癌 (NCT01166542); 胰腺癌 (NCT00998322); 和非小细胞肺癌 (NSCLC) (NCT 00861627); enadenotucirev (NG-348, PsiOxus, 原先称为ColoAd1), 工程改造以表达完整长度CD80和T-细胞受体CD3蛋白特异性抗体片段的腺病毒, 用于卵巢癌 (NCT02028117); 转移或晚期上皮肿瘤比如结直肠癌, 膀胱癌, 头颈鳞状细胞癌和唾液腺癌中的那些 (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/原先Oncos), 工程改造以表达GM-CSF的腺病毒, 用于黑色素瘤 (NCT03003676); 和腹膜病, 结直肠癌或卵巢癌 (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), 工程改造以分别表达 $\beta$ -半乳糖苷酶( $\beta$ -gal)/ $\beta$ -葡糖苷酸激酶或 $\beta$ -gal/人碘化钠共输送体(hNIS)的牛痘病毒, 研究用于腹膜癌扩散 (NCT01443260); 输卵管癌, 卵巢癌 (NCT 02759588); 或CG0070 (Cold Genesys), 工程改造以表达GM-CSF的腺病毒, 用于膀胱癌

(NCT02365818)。

[0463] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂选自JX-929 (SillaJen/原先Jennerex Biotherapeutics),工程改造以表达胞嘧啶脱氨基酶的TK-和牛痘生长因子-缺乏型牛痘病毒,其能够将前药5-氟胞嘧啶转化为细胞毒性的药物5-氟尿嘧啶;TG01和TG02 (Targovax/原先Oncos),靶向难治疗的RAS突变的肽基免疫治疗剂;和TILT-123 (TILT Biotherapeutics),工程改造的腺病毒,名为:Ad5/3-E2F-delta24-hTNF $\alpha$ -IRES-hIL20;和VSV-GP (ViraTherapeutics),工程改造以表达淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒 (LCMV) 糖蛋白 (GP) 的水泡性口膜炎病毒 (VSV),其能够进一步工程改造以表达设计用来提高抗原特异性CD8+T细胞应答的抗原。

[0464] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是工程改造以表达嵌合抗原受体的T-细胞或CAR。工程改造以表达所述嵌合抗原受体的T-细胞称为CAR-T细胞。

[0465] 已构建的CAR由下述组成:可以衍生自天然配体的结合域,衍生自细胞表面抗原特异性单克隆抗体的单链可变片段 (scFv),和与之融合的T-细胞受体 (TCR) 功能端内域,比如TCR的CD3-zeta信号转导区域,其能够在T淋巴细胞中产生活化信号。在抗原结合的情况下,所述CAR连接效应细胞中的内源信号转导途径并且产生与TCR复合物引发的那些类似的活化信号。

[0466] 例如,在某些实施方式中CAR-T细胞是U.S. 专利8,906,682中描述的那些之一(6月;通过援引将其全部并入本文),其公开了CAR-T细胞,其经工程改造以包含具有抗原结合区域(比如结合至CD19的区域)的细胞外区域,其融合至T细胞抗原受体复合物zeta链(比如CD3 zeta)的细胞内信号转导区域。在T细胞中表达时,CAR能够基于抗原结合特异性重定向抗原识别。在CD19的情况下,抗原在恶性B细胞上表达。目前正在进行超过200个临床试验,其在广泛的适应症中使用CAR-T。[<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>]。

[0467] 在某些实施方式中,免疫刺激剂是视黄酸受体-相关性孤儿受体 $\gamma$  (ROR $\gamma$ t)的活化剂。ROR $\gamma$ t是具有下述关键作用的转录因子:CD4+ (Th17) 和CD8+ (Tc17) T细胞的17型效应物亚型的分化和维持,以及表达先天免疫细胞亚群的IL-17比如NK细胞的分化。在某些实施方式中,ROR $\gamma$ t的活化剂是LYC-55716 (Lycera),其目前在临床试验中评价用于治疗实体肿瘤(NCT02929862)。

[0468] 在某些实施方式中,免疫刺激剂是toll样受体 (TLR) 激动剂或活化剂。TLR的适宜活化剂包括TLR9的激动剂或活化剂比如SD-101 (Dynavax)。SD-101是免疫刺激CpG,其正在研究中用于B-细胞,滤泡和其它淋巴瘤(NCT02254772)。本发明可以使用的TLR8激动剂或活化剂包括motolimod (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals),其正在研究中用于头颈鳞状细胞癌(NCT02124850) 和卵巢癌(NCT02431559)。

[0469] 本发明可以使用的其它免疫-肿瘤学试剂包括乌瑞芦单抗 (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb),抗-CD137单克隆抗体;varlilumab (CDX-1127, Celldex Therapeutics),抗-CD27单克隆抗体;BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb),抗-OX40单克隆抗体;lirilumab (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb),抗-KIR单克隆抗体;monalizumab (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca) 抗-NKG2A单克隆抗体;andecaliximab (GS-5745, Gilead Sciences),抗-MMP9抗体;MK-4166 (Merck&Co.),抗-GITR

单克隆抗体。

[0470] 在某些实施方式中,免疫刺激剂选自依妥珠单抗,米法莫肽,toll样受体的激动剂或活化剂,和ROR  $\gamma$  t的活化剂。

[0471] 在某些实施方式中,免疫刺激治疗剂是重组人白细胞介素15(rhIL-15)。rhIL-15已在临床中测试用作黑色素瘤和肾细胞癌(NCT01021059和NCT01369888)和白血病(NCT02689453)的疗法。在某些实施方式中,免疫刺激剂是重组人白细胞介素12(rhIL-12)。在某些实施方式中,IL-15基免疫治疗剂是异二聚体IL-15(hetIL-15,Novartis/Admune),合成形式的内源IL-15与可溶性IL-15结合蛋白IL-15受体 $\alpha$ 链复合构成的融合复合物(IL15:sIL-15RA),其已在1期临床试验中测试用于黑色素瘤,肾细胞癌,非小细胞肺癌和头颈鳞状细胞癌(NCT02452268)。在某些实施方式中,重组人白细胞介素12(rhIL-12)是NM-IL-12(Neumedicines,Inc.),NCT02544724,或NCT02542124。

[0472] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂选自描述于Jerry L.Adams et al.,“Big opportunities for small molecules in immuno-oncology”,Cancer Therapy 2015, Vol.14,第603-622页的那些,通过援引将其全部内容并入本文。在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂选自描述于Jerry L.Adams等人表1的实例。在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是靶向免疫-肿瘤学靶标的小分子,选自列于Jerry L.Adams等人表2的那些。在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是小分子试剂,选自列于Jerry L.Adams等人表2的那些。

[0473] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂选自描述于Peter L.Toogood,“Small molecule immuno-oncology therapeutic agents”,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 2018,Vol.28,第319-329页的小分子免疫-肿瘤学试剂,通过援引将其全部内容并入本文。在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是靶向描述于Peter L.Toogood的途径的试剂。

[0474] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂选自描述于Sandra L.Ross et al.,“Bispecific T cell engager(**BiTE**<sup>®</sup>) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing”,PLoS ONE 12(8):e0183390的那些,通过援引将其全部内容并入本文。在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是双特异性T细胞衔接体(**BiTE**<sup>®</sup>)抗体结构。在某些实施方式中,双特异性T细胞衔接体(**BiTE**<sup>®</sup>)抗体结构是CD19/CD3双特异性抗体结构。在某些实施方式中,双特异性T细胞衔接体(**BiTE**<sup>®</sup>)抗体结构是EGFR/CD3双特异性抗体结构。在某些实施方式中,双特异性T细胞衔接体(**BiTE**<sup>®</sup>)抗体结构活化T细胞。在某些实施方式中,双特异性T细胞衔接体(**BiTE**<sup>®</sup>)抗体结构活化T细胞,其释放诱导胞间粘附分子1(ICAM-1)和旁观者细胞上的FAS上调的细胞因子。在某些实施方式中,双特异性T细胞衔接体(**BiTE**<sup>®</sup>)抗体结构活化T细胞,其引起诱导性的旁观者细胞裂解。在某些实施方式中,旁观者细胞在实体肿瘤中。在某些实施方式中,裂解的旁观者细胞在**BiTE**<sup>®</sup>-激活的T细胞附近。在某些实施方式中,旁观者细胞包含肿瘤相关抗原(TAA)阴性癌细胞。在某些实施方式中,旁观者细胞包含EGFR-阴性癌细胞。在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是阻断PD-L1/PD1轴和/或CTLA4的抗体。在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是离体扩展的肿瘤-浸润T细胞。在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是双特异性抗体结构或嵌合的抗原受体(CARs),其将T细胞与肿瘤相关性表面抗原(TAAs)直接连接。

[0475] 示范性免疫检查点抑制剂

[0476] 在某些实施方式中,免疫-肿瘤学试剂是如本文描述的免疫检查点抑制剂。

[0477] 术语“检查点抑制剂”如本文所用涉及用于阻止癌细胞避开患者免疫系统的试剂。抗肿瘤免疫瓦解的主要机理之一称为“T-细胞耗竭”,其是由于对抗原的慢性暴露导致抑制性受体上调所致。这些抑制性受体充当免疫检查点以阻止不受控的免疫反应。

[0478] PD-1和共抑制性受体比如细胞毒性T-淋巴细胞抗原4 (CTLA-4, B和T淋巴细胞衰减基因 (BTLA; CD272), T细胞免疫球蛋白和粘蛋白区域-3 (Tim-3), 淋巴细胞活化基因-3 (Lag-3; CD223), 和其它常被称为检查点调节剂。它们充当分子“守门员”, 其允许细胞外信息命令细胞循环进展和其它细胞内信号转导过程是否应进行。

[0479] 在某些实施方式中,免疫检查点抑制剂是对PD-1的抗体。PD-1结合至程序性细胞死亡1受体 (PD-1) 以阻止受体结合至抑制性配体PDL-1, 从而无视肿瘤抑制宿主抗肿瘤免疫应答的能力。

[0480] 在一方面,检查点抑制剂是生物学治疗剂或小分子。在又一方面,检查点抑制剂是单克隆抗体,人源化抗体,完全人抗体,融合蛋白或其组合。在又一方面,检查点抑制剂抑制选自CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7家族配体或其组合的检查点蛋白质。在额外方面,检查点抑制剂与选自CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7家族配体或其组合检查点蛋白的配体相互作用。在一方面,检查点抑制剂是免疫刺激剂, T细胞生长因子, 白细胞介素, 抗体, 疫苗或其组合。在又一方面,白细胞介素是IL-7或IL-15。在特定方面,白细胞介素是糖基化的IL-7。在额外方面,疫苗是树突状细胞 (DC) 疫苗。

[0481] 检查点抑制剂包括以统计学上显著的方式阻断或抑制免疫系统的抑制性途径的任何试剂。所述抑制剂可以包括小分子抑制剂或可以包括结合至和阻断或抑制免疫检查点受体的抗体或其抗原结合片段, 或者结合至和阻断或抑制免疫检查点受体配体的抗体。为了阻断或抑制而可以靶向的示例性检查点分子包括但不限于CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (属于CD2分子家族并且在全部NK、 $\gamma\delta$ 和记忆CD8+ ( $\alpha\beta$ ) T细胞上表达), CD160 (也称为BY55), CGEN-15049, CHK 1和CHK2激酶类, A2aR和各种B-7家族配体。B7家族配体包括但不限于B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6和B7-H7。检查点抑制剂包括抗体或其抗原结合片段, 其它结合蛋白质、生物学治疗剂或小分子, 其结合至CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160和CGEN-15049中一种或多种并且阻断或抑制其活性。示例性免疫检查点抑制剂包括曲美木单抗 (CTLA-4阻断抗体), 抗-OX40, PD-L1单克隆抗体 (抗-B7-H1; MEDI4736), MK-3475 (PD-1阻断剂), Nivolumab (抗-PD1抗体), CT-011 (抗-PD1抗体), BY55单克隆抗体, AMP224 (抗-PDL1抗体), BMS-936559 (抗-PDL1抗体), MPLDL3280A (抗-PDL1抗体), MSB0010718C (抗-PDL1抗体), 和伊匹木单抗 (抗-CTLA-4检查点抑制剂)。检查点蛋白质配体包括但不限于PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86和TIM-3。

[0482] 在某些实施方式中,免疫检查点抑制剂选自PD-1拮抗剂, PD-L1拮抗剂, 和CTLA-4拮抗剂。在某些实施方式中,检查点抑制剂选自nivolumab (**Opdivo®**), 伊匹木单抗 (**Yervoy®**), 和pembrolizumab (**Keytruda®**)。在某些实施方式中,检查点抑制剂选自

nivolumab (抗-PD-1抗体, **Opdivo®**, Bristol-Myers Squibb); pembrolizumab (抗-PD-1抗体, **Keytruda®**, Merck); 伊匹木单抗 (抗-CTLA-4抗体, **Yervoy®**, Bristol-Myers Squibb); durvalumab (抗-PD-L1抗体, **Imfinzi®**, AstraZeneca); 和阿特殊单抗 (抗-PD-L1抗体, **Tecentriq®**, Genentech)。

[0483] 在某些实施方式中, 检查点抑制剂选自 lambrolizumab (MK-3475), nivolumab (BMS-936558), pidilizumab (CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, 伊匹木单抗, lirlumab, IPH2101, pembrolizumab (**Keytruda®**), 和曲美木单抗。

[0484] 在某些实施方式中, 免疫检查点抑制剂是 REGN2810 (Regeneron), 即抗-PD-1抗体, 其在基底细胞癌 (NCT03132636); NSCLC (NCT03088540); 皮肤鳞状细胞癌 (NCT02760498); 淋巴瘤 (NCT02651662); 和黑色素瘤 (NCT03002376) 患者中测试; pidilizumab (CureTech), 也称为CT-011, 即结合至PD-1的抗体, 在临床试验中用于弥漫性大B-细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤; avelumab (**Bavencio®**, Pfizer/Merck KGaA), 也称为MSB0010718C, 即完全人IgG1抗-PD-L1抗体, 在临床试验中用于非小细胞肺癌, 梅克尔细胞癌, 间皮瘤, 实体肿瘤, 肾癌, 卵巢癌, 膀胱癌, 头颈癌和胃癌; 或PDR001 (Novartis), 即结合至PD-1的抑制性抗体, 在临床试验中用于非小细胞肺癌, 黑色素瘤, 三阴性乳腺癌和晚期或转移的实体肿瘤。曲美木单抗 (CP-675, 206; Astrazeneca) 是对CTLA-4的完全人单克隆抗体, 其已在临床试验中研究用于许多适应症, 包括: 间皮瘤, 结直肠癌, 肾癌, 乳腺癌, 肺癌和非小细胞肺癌, 胰导管腺癌, 胰腺癌, 生殖细胞癌, 头颈鳞状细胞癌, 肝细胞癌, 前列腺癌, 子宫内膜癌, 肝中的转移癌, 肝癌, 大B-细胞淋巴瘤, 卵巢癌, 宫颈癌, 转移的间变性甲状腺癌, 泌尿道上皮癌, 输卵管癌, 多发性骨髓瘤, 膀胱癌, 软组织肉瘤, 和黑色素瘤。AGEN-1884 (Agenus) 是抗-CTLA4抗体, 其在1期临床试验中研究用于晚期实体肿瘤 (NCT02694822)。

[0485] 在某些实施方式中, 检查点抑制剂是含T-细胞免疫球蛋白粘蛋白的蛋白质-3 (TIM-3) 的抑制剂。本发明可以使用的TIM-3抑制剂包括TSR-022, LY3321367和MBG453。TSR-022 (Tesarco) 是抗-TIM-3抗体, 其正研究用于实体肿瘤 (NCT02817633)。LY3321367 (Eli Lilly) 是抗-TIM-3抗体, 其正研究用于实体肿瘤 (NCT03099109)。MBG453 (Novartis) 是抗-TIM-3抗体, 其正研究用于晚期恶性 (NCT02608268)。

[0486] 在某些实施方式中, 检查点抑制剂是具Ig和ITIM域的T细胞免疫受体或者某些T细胞和NK细胞上的免疫受体TIGIT的抑制剂。本发明可以使用的TIGIT抑制剂包括BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), 抗-TIGIT单克隆抗体 (NCT02913313); OMP-313M32 (Oncomed); 和抗-TIGIT单克隆抗体 (NCT03119428)。

[0487] 在某些实施方式中, 检查点抑制剂是淋巴细胞活化基因-3 (LAG-3) 的抑制剂。本发明可以使用的LAG-3抑制剂包括BMS-986016和REGN3767和IMP321。BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), 即抗-LAG-3抗体, 正研究用于成胶质细胞瘤和神经胶质肉瘤 (NCT02658981)。REGN3767 (Regeneron) 也是抗-LAG-3抗体且正研究用于恶性 (NCT03005782)。IMP321 (Immutep S.A.) 是LAG-3-Ig融合蛋白, 正研究用于黑色素瘤 (NCT02676869); 腺癌 (NCT02614833); 和转移的乳腺癌 (NCT00349934)。

[0488] 本发明可以使用的检查点抑制剂包括OX40激动剂。正在临床试验中研究的OX40激动剂包括PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), 即激动抗-OX40抗体, 用于转移的肾癌

(NCT03092856) 和晚期癌和瘤 (NCT02554812; NCT05082566); GSK3174998 (Merck), 即激动抗-OX40抗体, 在1期癌症试验 (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), 即激动抗-OX40抗体, 用于晚期实体肿瘤 (NCT02318394和NCT02705482); MEDI6469, 即激动抗-OX40抗体 (Medimmune/AstraZeneca), 用于结直肠癌 (NCT02559024), 乳腺癌 (NCT01862900), 头颈癌 (NCT02274155) 和转移的前列腺癌 (NCT01303705) 患者; 和BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), 即激动抗-OX40抗体, 用于晚期癌症 (NCT02737475)。

[0489] 本发明可以使用的检查点抑制剂包括CD137 (也称为4-1BB) 激动剂。在临床试验中研究的CD137激动剂包括utomilumab (PF-05082566, Pfizer), 即激动抗-CD137抗体, 用于弥漫性大B-细胞淋巴瘤 (NCT02951156) 和晚期癌和瘤 (NCT02554812和NCT05082566); 乌瑞芦单抗 (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), 即激动抗-CD137抗体, 用于黑色素瘤和皮肤癌 (NCT02652455) 和成胶质细胞瘤和神经胶质肉瘤 (NCT02658981)。

[0490] 本发明可以使用的检查点抑制剂包括CD27激动剂。在临床试验中研究的CD27激动剂包括varlilumab (CDX-1127, Celldex Therapeutics), 即激动抗-CD27抗体, 用于鳞状细胞头颈癌, 卵巢癌, 结直肠癌, 肾细胞癌, 和成胶质细胞瘤 (NCT02335918); 淋巴瘤 (NCT01460134); 和神经胶质瘤和星形细胞瘤 (NCT02924038)。

[0491] 本发明可以使用的检查点抑制剂包括糖皮质激素-诱导的肿瘤坏死因子受体 (GITR) 激动剂。在临床试验中研究的GITR激动剂包括TRX518 (Leap Therapeutics), 即激动抗-GITR抗体, 用于恶性黑色素瘤和其它恶性实体肿瘤 (NCT01239134和NCT02628574); GWN323 (Novartis), 即激动抗-GITR抗体, 用于实体肿瘤和淋巴瘤 (NCT02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), 即激动抗-GITR抗体, 用于晚期癌 (NCT02697591和NCT03126110); MK-4166 (Merck), 即激动抗-GITR抗体, 用于实体肿瘤 (NCT02132754) 和 MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca), 即激动具人IgG1 Fc域的六聚体GITR-配体分子, 用于晚期实体肿瘤 (NCT02583165)。

[0492] 本发明可以使用的检查点抑制剂包括可诱导的T-细胞共刺激物 (ICOS, 也称为CD278) 激动剂。在临床试验中研究的ICOS激动剂包括MEDI-570 (Medimmune), 即激动抗-ICOS抗体, 用于淋巴瘤 (NCT02520791); GSK3359609 (Merck), 即激动抗-ICOS抗体, 用于1期 (NCT02723955); JTX-2011 (Jounce Therapeutics), 即激动抗-ICOS抗体, 用于1期 (NCT02904226)。

[0493] 本发明可以使用的检查点抑制剂包括杀伤细胞IgG样受体 (KIR) 抑制剂。在临床试验中研究的KIR抑制剂包括lirilumab (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), 即抗-KIR抗体, 用于白血病 (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), 多发性骨髓瘤 (NCT02252263), 和淋巴瘤 (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma), 用于骨髓瘤 (NCT01222286和NCT01217203); 和IPH4102 (Innate Pharma), 即抗-KIR抗体, 其结合至长细胞质尾的三个域 (KIR3DL2), 用于淋巴瘤 (NCT02593045)。

[0494] 本发明可以使用的检查点抑制剂包括CD47与信号调节蛋白质 $\alpha$  (SIRP $\alpha$ ) 相互作用的CD47抑制剂。在临床试验中研究的CD47/SIRP $\alpha$ 抑制剂包括ALX-148 (Alexo Therapeutics), 即结合至CD47和阻止CD47/SIRP $\alpha$ -介导的信号转导的 (SIRP $\alpha$ ) 的拮抗变种, 用于1期 (NCT03013218); TTI-621 (SIRP $\alpha$ -Fc, Trillium Therapeutics), 即通过连接SIRP $\alpha$ 的N-末端CD47-结合域与人IgG1的Fc域构成的可溶重组融合蛋白, 其通过结合人CD47并且

阻止其向巨噬细胞递送“不进食”信号而起作用,用于1期临床试验(NCT02890368和NCT02663518);CC-90002(Celgene),即抗-CD47抗体,用于白血病(NCT02641002);和Hu5F9-G4(Forty Seven, Inc.),用于结直肠癌和实体肿瘤(NCT02953782),急性髓性白血病(NCT02678338)和淋巴瘤(NCT02953509)。

[0495] 本发明可以使用的检查点抑制剂包括CD73抑制剂。在临床试验中研究的CD73抑制剂包括MEDI9447(Medimmune),即抗-CD73抗体,用于实体肿瘤(NCT02503774);和BMS-986179(Bristol-Myers Squibb),即抗-CD73抗体,用于实体肿瘤(NCT02754141)。

[0496] 本发明可以使用的检查点抑制剂包括干扰素基因蛋白质(STING,也称为跨膜蛋白质173,或TMEM173)的刺激物的激动剂。在临床试验中研究的STING激动剂包括MK-1454(Merck),即激动合成环状二核苷酸,用于淋巴瘤(NCT03010176);和ADU-S100(MIW815, Aduro Biotech/Novartis),即激动合成环状二核苷酸,用于1期(NCT02675439和NCT03172936)。

[0497] 本发明可以使用的检查点抑制剂包括CSF1R抑制剂。在临床试验中研究的CSF1R抑制剂包括pexidartinib(PLX3397, Plexikon),即CSF1R小分子抑制剂,用于结直肠癌,胰腺癌,转移和晚期的癌(NCT02777710)和黑色素瘤,非小细胞肺癌,鳞状细胞头颈癌,胃肠道间质瘤(GIST)和卵巢癌(NCT02452424);和IMC-CS4(LY3022855, Lilly),即抗-CSF-1R抗体,用于胰腺癌(NCT03153410),黑色素瘤(NCT03101254),和实体肿瘤(NCT02718911);和BLZ945(4-[2((1R,2R)-2-羟基环己基氨基)-苯并噻唑-6-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基酰胺, Novartis),即CSF1R的口服可获得的抑制剂,用于晚期实体肿瘤(NCT02829723)。

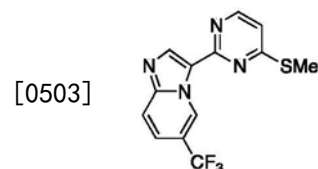
[0498] 本发明可以使用的检查点抑制剂包括NKG2A受体抑制剂。在临床试验中研究的NKG2A受体抑制剂包括monalizumab(IPH2201, Innate Pharma),即抗-NKG2A抗体,用于头颈癌(NCT02643550)和慢性淋巴细胞白血病(NCT02557516)。

[0499] 在某些实施方式中,免疫检查点抑制剂选自nivolumab, pembrolizumab, 伊匹木单抗, avelumab, durvalumab, 阿特殊单抗, 或pidilizumab。

[0500] 实施例(举例说明)

[0501] 如下文实施例描述,在某些示范性实施方式中,化合物根据下述一般程序制备。应认识到的是,尽管一般方法描述本发明某些化合物的合成,下述一般方法和本领域普通技术人员已知的其它方法能够应用于如所本文描述的全部化合物和每一个这些化合物的子类和种类。

[0502] 制备1:3-(4-甲硫基嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶



[0504] 将NBS(165.2mg, 0.928mmol)加入2-[ (E)-2-乙氧基乙烯基]-4-甲硫基-嘧啶(181.4mg, 0.924mmol)的1,4-二噁烷(5.5mL)和水(2mL)溶液和在环境温度搅拌反应混合物15分钟。加入5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(150mg, 0.925mmol),反应混合物在65-75°C加热7小时。混合物冷却至环境温度和用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液稀释和用DCM萃取。经合并的有机萃取物进行干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤和减压浓缩。残余物通过柱色谱法(二氧化硅, EtOAc/石油醚梯度)

纯化,提供3-(4-甲硫基嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(165mg,58%);ESV-MS m/z 311.1(M+H)。

[0505] 下述化合物用类似制备1描述的方法制备:

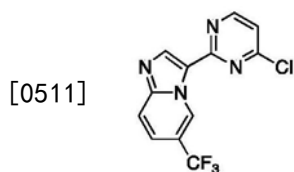
[0506] 6-氯-3-(4-甲硫基嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶,用5-氯吡啶-2-胺;

[0507] 6-氯-7-氟-3-(4-甲硫基嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶,用5-氯-4-氟-吡啶-2-胺;

[0508] 6-溴-7-氟-3-(4-甲硫基嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶,用5-溴-4-氟-吡啶-2-胺;

[0509] 6-氯-7-氟-3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶,用5-氯-4-氟吡啶-2-胺。

[0510] 制备2:3-(4-氯嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶



[0512] 将磺酰氯(174.9 $\mu$ L,2.160mmol)加入3-(4-甲硫基嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(165mg,0.532mmol)和浓HCl(47.1 $\mu$ L,37%w/w,0.860mmol)的MeCN(13mL)溶液,反应混合物搅拌5分钟。滴加冷却的饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和混合物搅拌10分钟。过滤分离所得沉淀,用水洗涤和干燥,提供3-(4-氯嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(125mg,79%)。

[0513] 下述化合物用类似制备2描述的方法制备:

[0514] 6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶,用6-氯-3-(4-甲硫基嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶;

[0515] 6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶,用6-氯-7-氟-3-(4-甲硫基嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶;

[0516] 6-溴-3-(4-氯嘧啶-2-基)-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶,用6-溴-7-氟-3-(4-甲硫基嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶;

[0517] 6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶,用6-氯-7-氟-3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶。

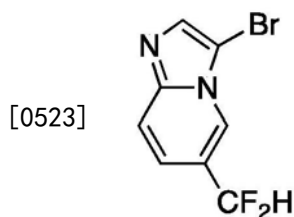
[0518] 4-氯-2-{6-苯氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶

[0519] 4-氯-2-{6-甲磺酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶

[0520] 3-(4-氯嘧啶-2-基)-N-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

[0521] 3-(4-氯嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

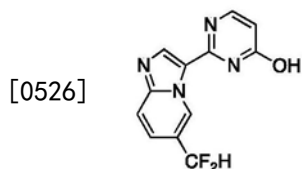
[0522] 制备3:3-溴-6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶





[0524] 在0℃将(二乙基氨基)硫三氟化物(528.5μL,4.00mmol)滴加至3-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲醛(450mg,2.00mmol)/DCM(4.5mL)。在2.5小时之后,加入额外的(二乙基氨基)硫三氟化物(150μL,1.135mmol),反应在室温下搅拌16小时。粗制混合物用甲醇稀释和通过离子交换SCX-2柱纯化,提供3-溴-6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(310mg,63%);ESV-MS m/z 247.0 (M+H)。

[0525] 制备4:2-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-醇



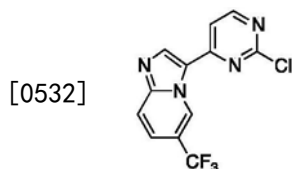
[0527] 步骤1:6-(二氟甲基)-3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶

[0528] 将3-溴-6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(120mg,0.486mmol),三丁基-(4-甲氧基嘧啶-2-基)锡烷(200μL,0.583mmol)和PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(102.3mg,0.146mmol)在DMF(4mL)中合并,用氮脱气和在120℃加热16小时。让混合物冷却,过滤然后通过反相色谱法纯化(C18; MeCN/水/0.05%TFA作为洗脱液),提供6-(二氟甲基)-3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶的三氟乙酸盐(97mg,72%);ESV-MS m/z 277.1 (M+H)。

[0529] 步骤2:2-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-醇

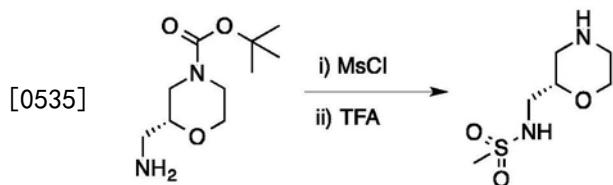
[0530] 将三甲基氯硅烷(267μL,2.107mmol)加入6-(二氟甲基)-3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶(97mg,0.351mmol)和NaI(315.8mg,2.107mmol)的MeCN(4mL)溶液,混合物在80℃加热16小时。反应混合物冷却至室温和减压除去溶剂。残余物悬浮于水和用饱和硫代硫酸钠水溶液洗涤。过滤固体,用水洗涤,和减压干燥,提供2-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-醇(75mg,81%);ESV-MS m/z 263.1 (M+H)。该物质不加进一步纯化地使用。

[0531] 制备5:3-(2-氯嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶



[0533] 将NBS(241mg,1.354mmol)加入2-氯-4-(2-乙氧基乙烯基)嘧啶(250mg,1.354mmol)的1,4-二噁烷(8mL)/水(3mL)溶液和搅拌反应混合物15分钟。加入5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(220mg,1.357mmol)和反应混合物在80℃加热3小时。混合物冷却至室温和用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液稀释和用DCM萃取。经合并的有机萃取物进行干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤和减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(二氧化硅,EtOAc/石油醚梯度,然后MeOH/DCM梯度)纯化,提供3-(2-氯嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(234.5mg,58%),是米白色固体;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ10.26(s,1H),8.95(s,1H),8.78(d,1H),8.19(d,1H),8.05(d,1H),7.84(dd,1H);<sup>19</sup>F NMR(471MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ-60.86;ESV-MS m/z 299.1 (M+H)。

[0534] 制备6:N-[[ (2S)-吗啉-2-基]甲基]甲烷磺酰胺



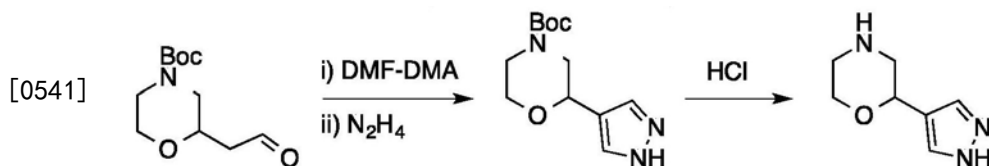
[0536] 步骤1: (S)-2-(甲基磺酰氨基甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯

[0537] 向圆底烧瓶加入 (2R)-2-(氨基甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (5g, 23mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (16.1mL, 115mmol) 随后 THF (100mL)。加入 DCM (50mL), 将混合物冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。滴加甲烷磺酰氯 (2.4mL, 30.5mmol) 和混合物搅拌 0.5 小时然后在  $\text{N}_2$  气氛下在环境温度放置 16 小时。反应应用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (100mL) 淬灭, 减压除去多数挥发物。水层用乙酸乙酯 (3x 50mL) 萃取。经合并的有机物在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤和减压浓缩。残余物通过色谱法 (二氧化硅; 70-100%  $\text{EtOAc}$ /石油醚梯度洗脱) 纯化。合并产品级分和减压浓缩。残余物减压干燥过夜, 提供 (S)-2-(甲基磺酰氨基甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (3.61g, 53%), 是白色固体;  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  4.71-4.59 (m, 1H), 3.98-3.82 (m, 2H), 3.63-3.49 (m, 2H), 3.38-3.24 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 4H), 2.73 (s, 1H), 1.49 (s, 9H)。

[0538] 步骤2: N-[[ (2S)-吗啉-2-基]甲基]甲烷磺酰胺

[0539] 将 TFA (9mL, 115mmol) 加入搅拌的 (2S)-2-(甲烷磺酰氨基甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (3.6g, 12mmol) 的 DCM (60mL) 溶液和反应在环境温度搅拌 6 小时。减压除去溶剂和残余物与 DCM (x 2) 和二乙醚 (x 2) 共沸。残余物分散于甲醇和通过离子-交换柱, 用甲醇 (弃去) 然后 2M 氨的甲醇溶液洗脱。减压浓缩滤液, 提供 N-[[ (2S)-吗啉-2-基]甲基]甲烷磺酰胺 (2.3g, 97%);  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  4.73 (s, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.09 (dd, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 3H), 2.66 (dd, 1H); MS  $m/z$ : 195 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[0540] 制备 7: 2-(1H-吡唑-4-基)吗啉



[0542] 步骤1: 2-(1H-吡唑-4-基)吗啉-4-羧酸叔丁酯

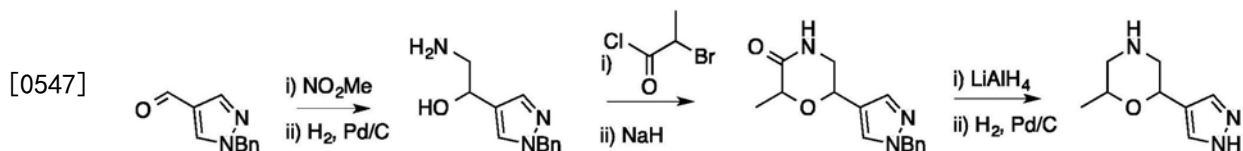
[0543] 将 2-(2-氧代乙基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (5.77g, 25mmol) 和 DMF-DMA (6.7mL, 50mmol) 在 DMF (50mL) 中的混合物在  $80^\circ\text{C}$  搅拌 17 小时。反应混合物冷却至环境温度和减压除去溶剂。残余物分散于 EtOH (100mL) 和在环境温度搅拌加入水合肼 (1.3mL, 26.5mmol)。在 3 小时之后, 减压除去溶剂和残余物通过色谱法纯化 (二氧化硅, PE/ $\text{EtOAc}$  梯度洗脱), 提供 2-(1H-吡唑-4-基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (2.35g, 37%), 是黄色固体。  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.63 (s, 2H), 4.52 (dd, 1H), 4.12 (br s, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.68 (td, 1H), 3.05 (d, 2H), 1.51 (s, 9H); MS  $m/z$ : 254.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[0544] 步骤2: 2-(1H-吡唑-4-基)吗啉

[0545] 将 3M HCl/甲醇 (45mL, 3M, 135mmol) 加入搅拌的 2-(1H-吡唑-4-基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (2.35g, 9.3mmol) 的 DCM (75mL) 溶液和反应在回流下加热 5 小时。反应冷却至环境温度和减压除去溶剂。残余物溶于最少量的 DCM/MeOH 和加载至离子交换柱。柱用 MeOH/DCM 混合

物洗涤,将其弃去。通过用2M NH<sub>3</sub>的MeOH/DCM溶液洗涤洗脱产品。减压除去溶剂,提供2-(1H-吡唑-4-基)吗啉(1.27g,89%),是橙色固体,其用于后续反应而不进一步纯化;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.60(s,2H),4.56(dd,1H),3.98(ddd,1H),3.77(td,1H),3.11(dd,1H),3.00(td,1H),2x.93-2.88(m,2H);MS m/z:154.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0546] 制备8:2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)吗啉。



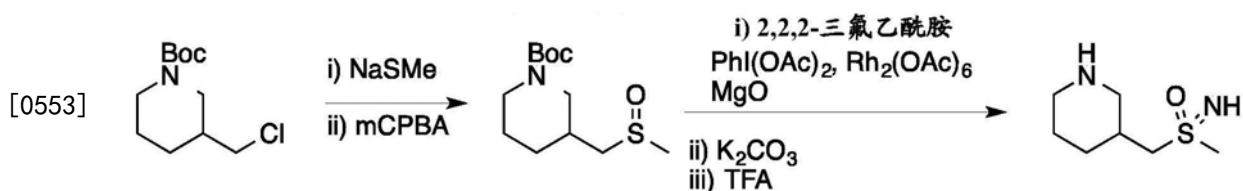
[0548] 向冰浴冷却的1-苄基吡唑-4-甲醛(2g,10.7mmol)和硝基甲烷(7mL,129mmol)的溶液加入Et<sub>3</sub>N(150μL,1.1mmol)。冷却搅拌混合物15分钟,然后在环境温度进行18小时。减压浓缩反应混合物和残余物通过色谱法纯化(二氧化硅,EtOAc/石油醚梯度洗脱)。合并有关级分和减压浓缩,提供无色油状物(1g,37%);MS m/z:248(M+H)<sup>+</sup>。该物质直接用于后续反应。

[0549] 将1-(1-苄基吡唑-4-基)-2-硝基-乙醇(100mg,0.4mmol),湿Pd/C(Degussa,20mg,0.2mmol)在甲醇(4mL)中的混合物在环境温度在H<sub>2</sub>下于1个大气压搅拌18小时。过滤反应混合物和减压浓缩滤液,提供无色胶状物(90mg);MS m/z:218(M+H)<sup>+</sup>。该物质直接用于后续反应。

[0550] 在N<sub>2</sub>下将2-溴丙酰溴(114mg,0.5mmol)加入冰冷的2-氨基-1-(1-苄基吡唑-4-基)乙醇(100mg,0.5mmol)和Et<sub>3</sub>N(83μL,0.6mmol)的DCM(4mL)溶液。在环境温度搅拌反应混合物1小时。反应混合物用DCM稀释,用2M HCl水溶液,饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤。有机相在硫酸钠上干燥,过滤和减压浓缩,提供无色油状物。该物质分散于THF(3mL),溶液在冰浴中冷却。加入氢化钠(37mg的60%矿物油分散液,0.9mmol),所得悬浮液在环境温度搅拌2小时。反应用甲醇淬灭然后用EtOAc稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。在MgSO<sub>4</sub>上干燥有机相,过滤和减压浓缩,提供淡黄色胶状物(100mg),MS m/z:272(M+H)<sup>+</sup>,将其直接用于后续反应而不加纯化。

[0551] 将6-(1-苄基吡唑-4-基)-2-甲基-吗啉-3-酮(100mg,0.4mmol)和LiAlH<sub>4</sub>(184μL,2M,0.4mmol)在THF(3mL)中的混合物在60℃搅拌1小时。所得悬浮液用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O丸淬灭和搅拌30分钟,然后过滤。减压浓缩滤液,残余物分散于甲醇(2mL)。将3滴浓HCl和湿Pd/C(Degussa,20mg,0.02mmol)加至溶液。在环境温度在H<sub>2</sub>下于1个大气压搅拌反应混合物18小时。反应混合物倾倒入离子-交换柱和用甲醇(弃去滤液),然后2M NH<sub>3</sub>甲醇溶液洗脱。减压浓缩滤液,提供2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)吗啉(23mg),MS m/z:168(M+H)<sup>+</sup>。该物质直接用于后续反应。

[0552] 制备9:亚氨基(甲基)(哌啶-3-基甲基)-λ<sup>6</sup>-硫烷酮



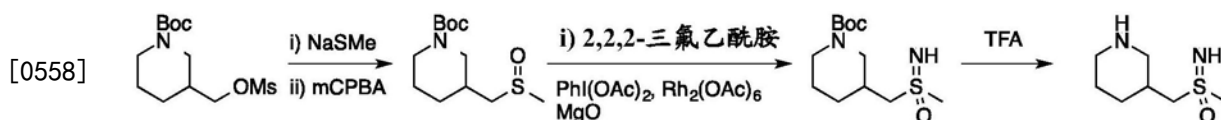
[0554] 将3-(氯甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(500mg,2.14mmol),NaSMe(3mL,20%w/v),

8.56mmol), KI (355mg, 2.14mmol) 在乙醇 (10mL) 中的混合物在80℃搅拌22小时。反应混合物冷却至环境温度然后减压浓缩。残余物在EtOAc与饱和碳酸氢钠水溶液间分配。有机相用盐水洗涤,干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤和减压浓缩, 提供产品, 是淡褐色油状物 (460mg 88%), 其用于后续步骤而不加进一步纯化或表征。

[0555] 在N<sub>2</sub>下将间-CPBA (324mg, 1.88mmol) 加入冰冷的3-(甲硫基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (460mg, 1.88mmol) 的DCM (7mL) 溶液。搅拌反应混合物20小时, 温度上升至环境温度。反应混合物用DCM稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机相在MgSO<sub>4</sub>上干燥, 过滤和减压浓缩, 提供淡褐色油状物 (460mg); MS m/z: 262 (M+H)<sup>+</sup>, 其用于后续步骤而不加进一步纯化或表征。在N<sub>2</sub>下将3-(甲基亚磺酰基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (5.5g, 21.0mmol), 2,2,2-三氟乙酰胺 (5.2g, 46.3mmol), 二乙酰氧基碘苯 (10.2g, 31.6mmol) 和MgO (3.39g, 84.2mmol) 在DCM (250mL) 中合并。加入Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>6</sub> (0.9g, 2.0mmol), 反应混合物在室温下搅拌16小时。混合物过滤通过C盐, 用甲醇和DCM洗涤。减压浓缩滤液和残余物分散于甲醇 (5mL) 和MeCN/水 (3:1) (5mL)。加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17.4g, 126.0mmol), 混合物在90℃搅拌2小时。混合物用EtOAc稀释和用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。干燥有机相 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤和减压浓缩, 提供3-[(甲基亚氨代磺酰)甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (5.96g, 定量收率), 是琥珀色油状物; MS m/z: 277 (M+H)<sup>+</sup>, 其直接用于后续反应。

[0556] 3-[(甲基亚氨代磺酰)甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (600mg, 2.17mmol) /DCM (3mL) 用TFA (1.7mL, 21.7mmol) 处理。混合物在室温下搅拌16小时。减压浓缩反应混合物。残余物分散于甲醇和加载至离子-交换柱。柱用MeOH/DCM (弃去滤液) 然后用氨的甲醇溶液洗脱。减压浓缩滤液, 提供亚氨基(甲基)(哌啶-3-基甲基)-λ<sup>6</sup>-硫烷酮 (250mg, 65%); <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 3.34-3.24 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 2H), 3.10-3.07 (m, 3H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.60 (ddd, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.08 (ddtd, 1H), 1.75 (dq, 1H), 1.61 (dtq, 1H), 1.37 (dtd, 1H)。

[0557] 制备10: 亚氨基(甲基)(哌啶-3-基甲基)-λ<sup>6</sup>-硫烷酮



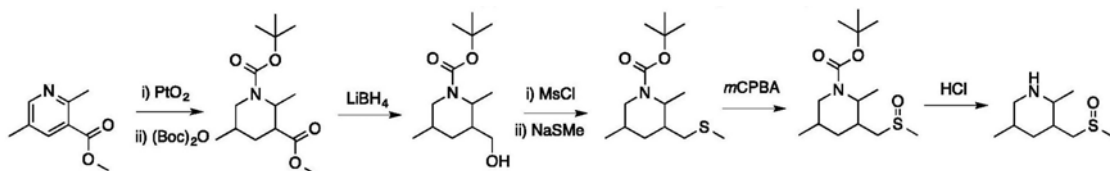
[0559] 将甲硫醇钠 (4.06g, 58mmol) 加入3-(甲磺酰基氧基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (8.5g, 29mmol) 的乙醇 (170mL) 溶液。在环境温度搅拌混合物6小时然后减压浓缩。残余物在DCM与饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液间分配。干燥有机相和减压浓缩。残余物通过色谱法 (二氧化硅, MeOH/DCM梯度洗脱) 纯化, 提供淡黄色油状物 (6.9g)。该物质溶于DCM (100mL) 和溶液在冰浴中冷却。将间-CPBA (6.93g, 70% 纯w/w, 28mmol) 分批加入。在加入完成之后搅拌反应混合物10分钟然后在DCM, 饱和碳酸氢钠水溶液与饱和硫代硫酸钠水溶液之间分配。干燥有机相和减压浓缩。残余物通过色谱法 (二氧化硅, DCM/MeOH梯度洗脱) 纯化, 提供产品, 是无色油状物。

[0560] 将3-((甲基亚磺酰基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (5.5g, 21.0mmol), 2,2,2-三氟乙酰胺 (5.23g, 46.3mmol), (二乙酰氧基碘) 苯 (10.17g, 31.6mmol) 和氧化镁 (3.39g, 84.2mmol) 溶于DCM (250mL) 和加入二乙酰氧基(二乙酰氧基铈) 铈 (0.9g, 2.04mmol)。混合物在环境温度下搅拌过夜随后过滤通过C盐和减压浓缩。残余物溶于甲醇 (50mL) 和水 (10mL)

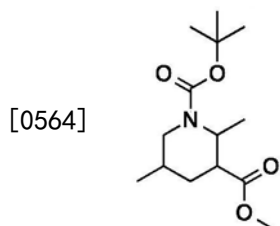
和加入 $K_2CO_3$  (17.44g, 126.2mmol)。混合物在环境温度搅拌3小时随后在 $50^\circ C$ 加热3天。混合物减压浓缩, 残余物溶于甲醇 (5mL) 和乙腈/水 (3:1混合物, 5mL)。在 $90^\circ C$ 进行1.5小时之后冷却混合物, 在EtOAc中稀释和用盐水和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤。干燥有机层 ( $Na_2SO_4$ ) 和减压浓缩, 提供3-((S-甲基亚磺酰基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (5.96g), 是琥珀色油状物, 其不加进一步纯化地使用。

[0561] 将3-[(甲基亚磺酰基)甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (600mg, 2.17mmol) 和TFA (1.67mL, 21.71mmol) 的DCM (3mL) 溶液在环境温度搅拌16小时随后减压浓缩和残余物通过SCX-2柱。产品用氨/甲醇洗脱, 提供亚氨基(甲基)(哌啶-3-基甲基)- $\lambda^6$ -硫烷酮 (250mg, 65%);  $^1H$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  3.34-3.24 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 2H), 3.10-3.07 (m, 3H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.60 (ddd,  $J=12.4, 11.5, 3.1$ Hz, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.08 (ddtd,  $J=30.1, 10.9, 3.8, 1.8$ Hz, 1H), 1.75 (dq,  $J=13.8, 3.3$ Hz, 1H), 1.61 (dtq,  $J=13.6, 11.5, 3.8$ Hz, 1H), 1.37 (dtd,  $J=12.8, 11.3, 3.9$ Hz, 1H)。

[0562] 制备 1:1:2, 5-二甲基-3-((甲基亚磺酰基)甲基)哌啶

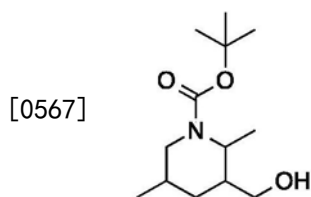


[0563] 步骤1:1-(叔丁基)3-甲基2,5-二甲基哌啶-1,3-二羧酸酯



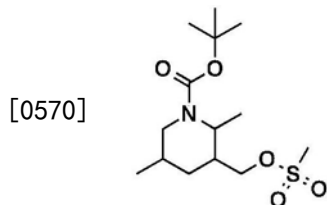
[0565] 将2,5-二甲基吡啶-3-羧酸甲酯 (2.6g, 15.74mmol) 和 $PtO_2$  (713mg, 3.14mmol) 在HCl (57mL, 3M MeOH溶液, 171.1mmol) 中的混合物在 $H_2$ 气球下搅拌。在环境温度搅拌反应混合物16小时, 随后过滤通过C盐和减压浓缩滤液。残余物溶于THF (27mL) 和依次加入三乙胺 (6.6mL, 47.3mmol), DMAP (96mg, 0.79mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (17.4mL, 1M THF溶液, 17.4mmol)。搅拌反应混合物16小时, 然后在EtOAc与水之间分配。分离有机层和用 $NH_4Cl$ 溶液, 水 (1x), 盐水 (1x) 洗涤, 然后干燥 ( $MgSO_4$ ), 过滤和减压浓缩。残余物通过色谱法 (二氧化硅, 0-10% EtOAc/石油醚梯度洗脱) 纯化, 提供1-(叔丁基)3-甲基2,5-二甲基哌啶-1,3-二羧酸酯 (1.4g, 33%), 是无色油状物, 含有非对映体的混合物;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  4.80-4.62 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 1H), 3.71 (d, 3H), 2.71 (dq, 1H), 2.46 (dt, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.48 (q, 10H), 1.10-0.92 (m, 7H)。

[0566] 步骤2:3-(羟基甲基)-2,5-二甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯



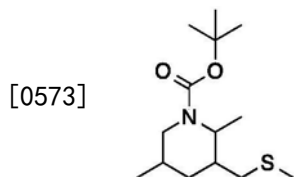
[0568] 将01-叔丁基03-甲基2,5-二甲基哌啶-1,3-二羧酸酯(1.40g,5.16mmol)溶于THF(42mL)和冷却至0℃。加入硼氢化锂(10.3mL,2M THF溶液,20.6mmol),让反应温热至环境温度。在30分钟之后反应混合物温热至50℃和搅拌16小时。反应冷却至环境温度然后用水淬灭。混合物用EtOAc(x 3)萃取。干燥经合并的有机物和减压浓缩,提供3-(羟基甲基)-2,5-二甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.25g,100%),是无色油状物,其直接用于后续反应而不进一步纯化;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ4.42-4.27(m,1H),3.82-3.68(m,1H),3.34-3.23(m,2H),2.33(dt,1H),1.91(s,1H),1.82-1.68(m,1H),1.54-1.37(m,2H),1.35(s,9H),0.95-0.87(m,3H),0.86-0.76(m,4H)。

[0569] 步骤3:2,5-二甲基-3-(((甲磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



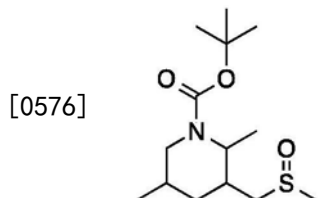
[0571] 将甲烷磺酰氯(2.77mL,35.7mmol)加入在0℃搅拌的3-(羟基甲基)-2,5-二甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.80g,23.8mmol)和三乙胺(6.64mL,47.7mmol)的DCM(116mL)溶液。在30分钟之后,反应用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液淬灭,搅拌5分钟然后用相分离器柱分层。减压蒸发有机相,提供2,5-二甲基-3-(((甲磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(7.6g),其直接用于后续步骤而不加进一步纯化。

[0572] 步骤4:2,5-二甲基-3-((甲硫基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



[0574] 将甲硫醇钠(9.94g,141.8mmol)加入在0℃搅拌的2,5-二甲基-3-(((甲磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(7.6g,23.6mmol)的EtOH(100mL)溶液。在加入之后,除去冷却和反应于60℃加热16小时。反应冷却至环境温度,减压浓缩和通过柱色谱法纯化(二氧化硅,用0-12.5%MeOH/DCM梯度洗脱),提供2,5-二甲基-3-((甲硫基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.4g,66%),是无色油状物;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ4.53-4.43(m,1H),3.86(td,J=13.3,4.4Hz,1H),2.53-2.31(m,3H),2.10(s,3H),1.91-1.81(m,1H),1.74-1.63(m,1H),1.61-1.50(m,1H),1.48(s,9H),1.10-0.99(m,4H),0.93(t,J=6.4Hz,3H)。

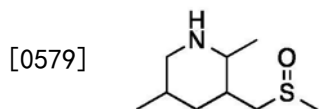
[0575] 步骤5:2,5-二甲基-3-((甲基亚磺酰基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



[0577] 将2,5-二甲基-3-((甲硫基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2g,7.31mmol)溶于DCM(73mL),将溶液冷却至0℃。在5分钟内分批加入间-CPBA(1.80g,7.31mmol),反应再搅拌5分钟随后加入饱和硫代硫酸钠水溶液(40mL)猝灭和搅拌5分钟随后用DCM(3x 50mL)萃取。经

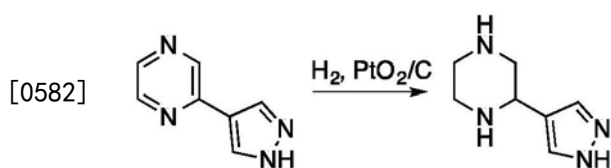
合并的有机物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2x 40mL)洗涤,过滤通过分相器柱和减压浓缩,提供2,5-二甲基-3-((甲基亚磺酰基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.1g,100%),是无色油状物,其不加进一步纯化地使用。

[0578] 步骤6:2,5-二甲基-3-((甲基亚磺酰基)甲基)哌啶



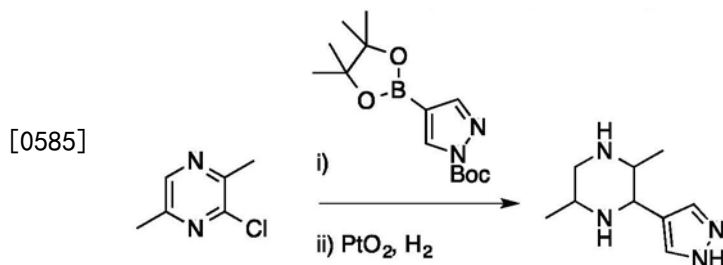
[0580] 将2,5-二甲基-3-((甲基亚磺酰基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.1g,7.26mmol)溶于甲醇(36mL)和加入4M HCl/二噁烷(9.1mL,36.3mmol)。反应在环境温度搅拌16小时随后减压浓缩,提供2,5-二甲基-3-((甲基亚磺酰基)甲基)哌啶(1.85g,97%),是白色固体;MS m/z:190.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0581] 制备12:2-(1H-吡唑-4-基)哌嗪



[0583] 将2-(1H-吡唑-4-基)吡嗪(400mg,2.7mmol),PtO<sub>2</sub>(100mg,0.4mmol)在甲醇(15mL)中的混合物在环境温度在60psi H<sub>2</sub>压下振摇18小时。过滤反应混合物和减压浓缩滤液,提供2-(1H-吡唑-4-基)哌嗪,是无色油状物,其直接用于后续反应而不纯化;MS m/z:153 (M+H)<sup>+</sup>。

[0584] 制备13:2,5-二甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪



[0586] 向配有回流冷凝器和温度计的3-颈烧瓶加入3-氯-2,5-二甲基-吡嗪(5mL,40mmol),4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑-1-羧酸叔丁酯(10g,34mmol)/1,4-二噁烷(100mL)。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(2g,2mmol),和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(60mL,2M,100mmol),溶液排空和反填充N<sub>2</sub>(x 2)。溶液在100℃加热和搅拌过夜。反应混合物冷却至环境温度和过滤,用二乙醚洗涤。减压浓缩滤液和残余物通过色谱法纯化(二氧化硅,0-100% [EtOAc+2% 2M氨的甲醇溶液]-石油醚梯度洗脱)。合并产品级分和减压浓缩,提供2,5-二甲基-3-(1H-吡唑-4-基)吡嗪,是白色固体(4.5g,64%);MS m/z:175 (M+H)<sup>+</sup>。

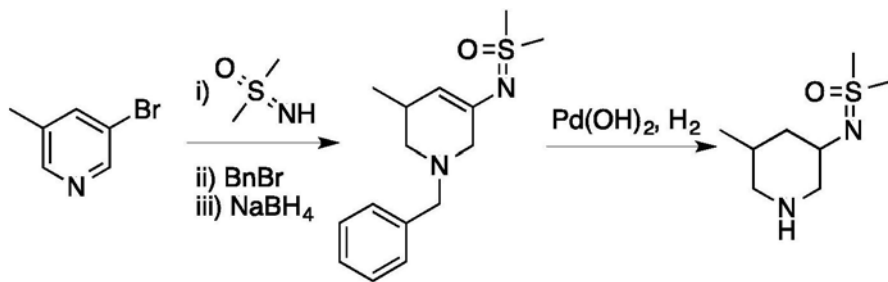
[0587] 将2,5-二甲基-3-(1H-吡唑-4-基)吡嗪(4.5g,26mmol),PtO<sub>2</sub>(1g,4mmol)和HCl(60mL,3M MeOH溶液,200mmol)中的混合物在Parr氢化器中在60psi H<sub>2</sub>压下振摇24小时。过滤反应混合物和减压浓缩滤液,提供产品2,5-二甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪,是米白色固体(4.0g,61%);MS m/z:181 (M+H)<sup>+</sup>。该物质用于后续反应,假定分离二盐酸盐。

[0588] 下述化合物用类似制备213描述的方法制备:

[0589] 2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)哌嗪;

[0590] 3-(1H-咪唑-4-基)-2,5-二甲基哌嗪。

[0591] 制备14: 二甲基((5-甲基哌啶-3-基)亚氨基)- $\lambda^6$ -硫烷酮



[0592] 步骤1: 二甲基((5-甲基-吡啶-3-基)亚氨基)- $\lambda^6$ -硫烷酮

[0593] 将3-溴-5-甲基-吡啶(250g, 1.439mol), 亚氨基二甲基- $\lambda^6$ -硫烷(142.6g, 1.454mol), Xantphos(24.976g, 43.16mmol),  $K_2CO_3$ (218.8g, 1.583mol)和三(亚苄基丙酮)二钯(0)(19.76g, 21.58mmol)悬浮于1,4-二噁烷(2.4L)。反应混合物脱气(真空/氮3次循环)和在回流下在125℃搅拌16小时。让反应混合物冷却至环境温度然后过滤通过C盐用EtOAc洗涤。油状物用一些MTBE(仅足够观察到沉淀的量; ~150ml)稀释,用数粒真实样品晶体接种和在环境温度搅拌2小时。过滤固体和用最少的MTBE洗涤,提供浅粉色固体,其在炉中在30℃减压干燥,提供所希望的产品(105.9g, 40%)。减压浓缩母液,提供247.4g深褐色油状物。247.4g粗制混合物在柱色谱法上纯化(3kg二氧化硅柱;产品吸附至350g二氧化硅垫;0至10%MeOH/EtOAc)。合并含产品的级分和减压浓缩,在与二乙醚研磨之后提供产品(106.4g 40%)。总收率212.3g(80%);  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.97(d, J=2.4Hz, 1H), 7.92(dd, J=1.9, 0.9Hz, 1H), 7.13(dq, J=2.8, 0.9Hz, 1H), 3.25(s, 6H), 2.22(d, J=0.8Hz, 3H); ESV-MS m/z 185.0(M+1) $^+$ 。

[0594] 步骤2: 1-苄基-3-((二甲基(氧代)- $\lambda^6$ -硫亚基)氨基)-5-甲基吡啶-1-鎓溴化物

[0595] 向二甲基((5-甲基-吡啶-3-基)亚氨基)- $\lambda^6$ -硫烷酮(105.9g, 574.73mmol)的MeCN(900mL)溶液加入BnBr(69mL, 580mmol)。混合物在100℃搅拌4小时。让反应混合物冷却至环境温度和过滤收集所得沉淀,用冷MeCN洗涤。获得产品,是米白色固体(158.8g, 78%);  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.55(s, 1H), 8.48(t, J=1.8Hz, 1H), 7.87(t, J=1.5Hz, 1H), 7.58-7.49(m, 2H), 7.49-7.37(m, 3H), 5.67(s, 2H), 3.44(s, 6H), 2.41(s, 3H)。ESV-MS m/z 275.1(M+1) $^+$ 。

[0596] 步骤3: ((1-苄基-, 5-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)亚氨基)二甲基- $\lambda^6$ -硫烷酮

[0597] 在0℃在 $N_2$ 下在2小时内经由注射器泵将 $NaBH_4$ (43g, 1.137mol)的氢氧化钠(1.6L, 0.01M 16.00mmol)溶液滴加至1-苄基-3-((二甲基(氧代)- $\lambda^6$ -硫亚基)氨基)-5-甲基吡啶-1-鎓溴化物(200g, 562.9mmol)的乙醇(600mL)/水(600mL)溶液。混合物用MTBE(3x 1.6L)萃取,合并有机物和用盐水洗涤(1x 600mL),干燥( $MgSO_4$ ),过滤和减压浓缩,提供所希望的产品(142g, 91%);  $^1H$  NMR(400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$ 7.40-7.17(m, 5H), 5.18-5.10(m, 1H), 3.58(s, 2H), 3.08(d, J=1.9Hz, 6H), 3.04-2.93(m, 1H), 2.86-2.68(m, 3H), 2.55-2.40(m, 1H), 1.92(dd, J=11.0, 8.2Hz, 1H), 0.95(d, J=6.9Hz, 3H)。ESV-MS m/z 279.1(M+1) $^+$ 。

[0598] 步骤4: 二甲基((5-甲基哌啶-3-基)亚氨基)- $\lambda^6$ -硫烷酮

[0599] 将 $Pd(OH)_2$ (59g, 20%w/w, Degussa, 84.03mmol)转移至充氮的瓶中和容器排空和再填充氮。然后加入((1-苄基-, 5-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)亚氨基)二甲基- $\lambda^6$ -硫烷

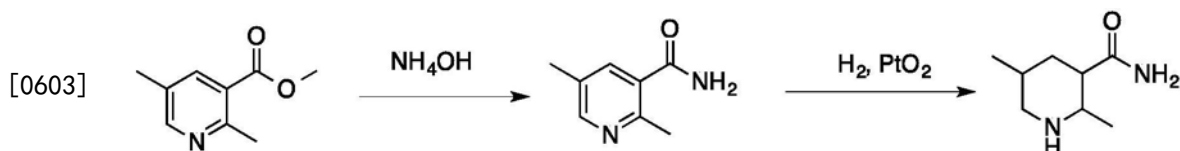


酮(117g, 420.2mmol)的甲醇(700mL)溶液和所得溶液通过真空/氮循环(x 3)脱气。通过真空/氢循环交换气氛,反应混合物在Parr氢化器上振摇16小时。反应混合物冷却至环境温度然后过滤通过C盐和减压浓缩,余留橙色油状物,对其分析且显示不完全反应。将产品再溶于甲醇(700mL)和加入含有二羟基钼(59g, 20%w/w, 84.03mmol)的Parr瓶。混合物然后在50℃和30psi分子氢下振摇过夜。反应混合物冷却至环境温度然后过滤通过C盐和减压浓缩滤液,余留橙色油状物,通过UPLC-MS对其分析-显示不完全反应。将混合物再次溶于甲醇(700mL)和加入含有二羟基钼(59g, 20%w/w, 84.03mmol)的Parr瓶。混合物在50℃和在30psi分子氢气氛下在Parr氢化器上振摇过夜。混合物冷却至环境温度然后过滤通过C盐随后减压浓缩,提供二甲基((5-甲基哌啶-3-基)亚氨基)- $\lambda^6$ -硫烷酮(56.7g, 71%);  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.54(掩蔽的信号, 1H), 3.09(tt,  $J=10.8, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 2.95(s, 6H), 2.89-2.74(m, 2H), 2.11(dd,  $J=12.0, 10.3\text{Hz}$ , 1H), 1.92(dd,  $J=12.1, 11.0\text{Hz}$ , 1H), 1.84-1.73(m, 1H), 1.58-1.44(m, 1H), 0.89(d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 0.77(d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H)。

[0600] 下述化合物用类似制备214描述那些的方法制备:

[0601] 二甲基((哌啶-3-基)亚氨基)- $\lambda^6$ -硫烷酮。

[0602] 制备15:2,5-二甲基哌啶-3-甲酰胺



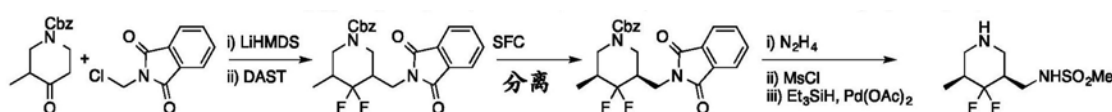
[0604] 步骤1:2,5-二甲基烟酰胺

[0605] 将2,5-二甲基吡啶-3-羧酸甲酯(100mg, 0.61mmol)溶于氢氧化铵(480 $\mu\text{L}$ , 12.3mmol),混合物在密封管中加热至70℃。在16小时之后反应稀释于水和混合物减压浓缩,提供2,5-二甲基吡啶-3-甲酰胺(91mg, 100%),是白色固体;MS  $m/z$ : 151.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[0606] 步骤2:2,5-二甲基哌啶-3-甲酰胺

[0607] 将2,5-二甲基烟酰胺(99mg, 0.66mmol)和 $\text{PtO}_2$ (30.4mg, 0.13mmol)溶于甲醇(3mL)和3M  $\text{HCl}$ (1.1mL, 3.30mmol)。混合物脱气和在 $\text{H}_2$ 气球下搅拌90分钟随后通过C盐和减压浓缩滤液,提供2,5-二甲基哌啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(150mg, 99%);MS  $m/z$ : 157.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[0608] 制备16:N-(((3S, 5S)-4,4-二氟-5-甲基哌啶-3-基)甲基)甲烷磺酰胺



[0609] 步骤1:3-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)-5-甲基-4-氧代哌啶-1-羧酸苄酯

[0610] 在 $\text{N}_2$ 下将3-甲基-4-氧代-哌啶-1-羧酸苄酯(20g, 0.08mol)溶于THF(300mL)。将溶液冷却至-78℃和在20分钟内滴加 $\text{LiHMDS}$ (1M, 在THF中, 101.1mL, 0.1mol),保持温度低于-70℃。在-78℃搅拌90分钟之后,在25分钟内滴加2-(氯甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(23.7g, 0.12mol)的THF(200mL)溶液,保持温度低于-70℃。反应在-78℃搅拌1小时然后在-78℃加入饱和氯化铵水溶液(65mL)猝灭,让混合物温热至环境温度。重复反应,合并获得的两份混合物和用 $\text{EtOAc}$ (300mL)萃取。有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)和盐水(300mL)洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤和减压浓缩。残余物通过色谱法(二氧化硅,  $\text{EtOAc}$ /石油醚洗脱)纯化。合并产品级分和减压浓缩和从 $\text{EtOAc}$ 重结晶残余物,提供产品,是白色固体(7.56g, 23%)。

[0611] 步骤2: (3R,5S)-3-[(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基]-4,4-二氟-5-甲基-哌啶-1-羧酸苄酯

[0612] 向烧瓶加入3-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)-5-甲基-4-氧代哌啶-1-羧酸苄酯(60g,0.15mol)和在冰/水浴中冷却。一批加入DAST(325mL,2.5mol)和混合物在环境温度搅拌3天。所得黄色溶液用DCM(1L)稀释和在高架搅拌下缓慢加至冰/水和固体碳酸氢钠混合物。温度保持低于0°C和加入额外的碳酸氢钠保持pH为7-8。混合物温热至环境温度和分层。水相用DCM(2L)萃取。经合并的有机物用盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤和减压浓缩。残余物通过色谱法(二氧化硅,EtOAc/石油醚洗脱)纯化。合并产品级分和减压浓缩。获得产品3-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)-4,4-二氟-5-甲基哌啶-1-羧酸苄酯,是玻璃状物(32.5g,51%); $^1\text{H}$  NMR(400MHz,氯仿-d) $\delta$ 7.89-7.64(4H,m),7.42-7.11(5H,m),5.15-5.03(2H,m),4.39-4.07(3H,m),3.83-3.66(1H,m),2.97-2.60(2H,m),2.56-2.31(1H,m),2.08-1.89(1H,m),1.05(3H,d),是异构体的混合物。

[0613] 用制备型手性超临界流体色谱法(条件:**Chiralpak®IC** 5 $\mu\text{m}$ , $\text{CO}_2$ /iPrOH 90/10,230nm)来分离单个对映体(3R,5S)-3-[(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基]-4,4-二氟-5-甲基-哌啶-1-羧酸苄酯,(98.7%ee)。

[0614] 步骤3: (3R,5S)-3-(氨基甲基)-4,4-二氟-5-甲基-哌啶-1-羧酸苄酯

[0615] 向(3R,5S)-3-[(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基]-4,4-二氟-5-甲基-哌啶-1-羧酸苄酯(9.6g,22.4mmol)的乙醇(144mL)悬浮液加入水合肼(8.5mL,112mmol)。反应混合物加热至回流持续5小时然后让其冷却至环境温度过夜。过滤所得悬浮液和沉淀用EtOH(x 2)洗涤。滤液加载于离子交换柱(50g x 10)。柱用MeOH/DCM混合物(弃去滤液),然后用2M氨的甲醇溶液洗涤。合并滤液和减压浓缩。残余物分散于甲醇和减压浓缩(x 2),然后用庚烷处理和减压浓缩。所得黄色油状物减压干燥过夜,提供产品,是固体(6.77g),其直接用于后续反应; $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.48-7.17(m,5H),5.11(s,2H),4.41(ddt,1H),4.02(d,1H),2.98(dd,1H),2.64(s,2H),2.41(dd,1H),2.15-1.78(m,2H),1.50(s,2H),0.93(d,3H);MS  $m/z$ :299(M+H) $^+$ 。

[0616] 步骤4: (3S,5S)-4,4-二氟-3-(甲烷磺酰氨基甲基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸苄酯

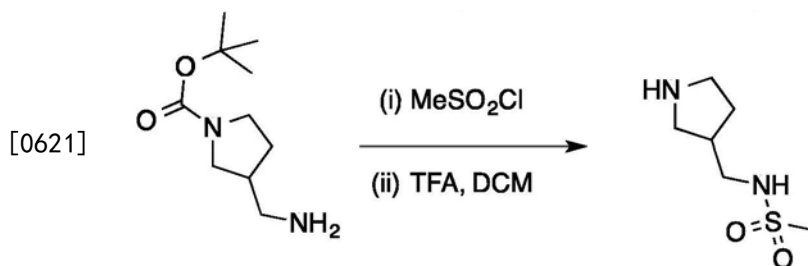
[0617] 将(3R,5S)-3-(氨基甲基)-4,4-二氟-5-甲基-哌啶-1-羧酸苄酯(6.6g,22mmol)溶于DCM(66mL)和在冰浴中冷却。内部温度达到3°C。搅拌加入 $\text{Et}_3\text{N}$ (3.4mL,24mmol)。在5分钟内加入甲烷磺酰氯(1.88mL,24mmol),其速率保持内部温度低于10°C。在30分钟之后,除去冰浴。溶液温热至环境温度和用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(66mL)淬灭。分层和水相用DCM(33mL)萃取。经合并的有机物在 $\text{MgSO}_4$ 上干燥,过滤和减压浓缩。残余物通过色谱法纯化(二氧化硅;0至100%EtOAc/石油醚梯度洗脱)。合并产品级分和减压浓缩。残余物减压干燥过夜,提供白色固体(7.92g;95%); $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.45-7.31(m,5H),7.31-7.19(m,1H),5.12(s,2H),4.37(d,1H),4.18-3.94(m,1H),3.38(ddd,1H),3.00-2.80(m,4H),2.68(s,2H),2.15(s,2H),0.95(d,3H);MS  $m/z$ :377(M+H) $^+$ 。

[0618] 步骤5:N-(((3S,5S)-4,4-二氟-5-甲基哌啶-3-基)甲基)甲烷磺酰胺

[0619] 向(3S,5S)-4,4-二氟-3-(甲烷磺酰氨基甲基)-5-甲基-哌啶-1-羧酸苄酯(7.54g,20mmol)的DCM(113mL)溶液加入 $\text{Et}_3\text{N}$ (8.38mL,60mmol),随后 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.799g,8mmol)。在5分钟内加入 $\text{Et}_3\text{SiH}$ (19.20mL,120mmol)。溶液在环境温度搅拌1小时然后分为6个相等部分

并加载于离子交换柱(50g)。柱用DCM, 1:1MeOH:DCM和甲醇洗涤。弃去滤液。柱用2M氨的甲醇溶液洗涤。合并滤液和减压浓缩。残余物与DCM共沸然后分散于甲醇(45mL)和用SPM32(3-巯基丙基乙基硫化物二氧化硅)在环境温度搅拌2小时,然后在50℃进行1小时。冷却混合物和过滤通过C盐和减压浓缩滤液。残余物分散于DCM和减压浓缩。残余物减压干燥过夜,提供N-(((3S,5S)-4,4-二氟-5-甲基哌啶-3-基)甲基)甲烷磺酰胺,是白色固体(4.40g,91%);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.10(t,1H),3.43-3.33(m,1H),3.26-3.10(m,1H),2.93-2.88(m,4H),2.79(dtd,1H),2.38-2.20(m,2H),2.13-1.78(m,2H),0.89(d,3H);MS m/z:243.0(M+H)<sup>+</sup>。

[0620] 制备17:N-(吡咯烷-3-基甲基)甲烷磺酰胺



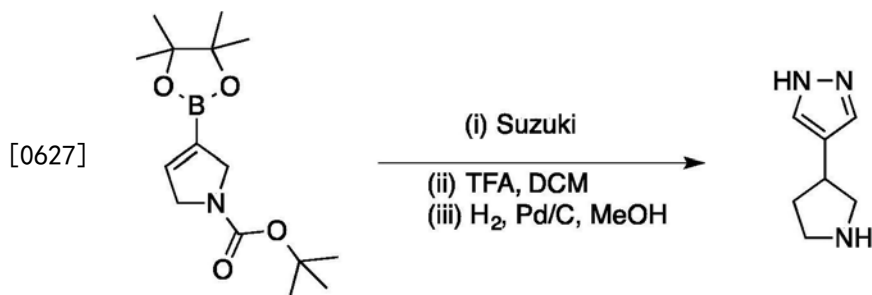
[0622] 步骤1:3-(甲烷磺酰氨基甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0623] 在氮气氛下将甲烷磺酰氯(222mg,150μL,1.938mmol)加入搅拌的3-(氨基甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(300mg,1.498mmol)和三乙胺(232.3mg,320μL,2.296mmol)的THF(10mL)溶液,反应在环境温度搅拌1.5小时。反应用DCM和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液稀释和搅拌混合物10分钟。分层和水层用DCM(x 2)萃取。干燥经合并的有机萃取物(MgSO<sub>4</sub>),过滤和减压浓缩,提供3-(甲烷磺酰氨基甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯,是淡黄色油状物,假定100%收率和纯度将其脱保护;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.11(t,J=6.2Hz,1H),3.40-3.35(m,1H),3.32-3.28(m,1H),3.23-3.15(m,1H),2.95-2.93(m,3H),2.89(s,3H),2.31-2.26(m,1H),1.93-1.88(m,1H),1.65-1.52(m,1H),1.40(s,9H);ESV-MS m/z计算278.13004,实测223.1(M+1)<sup>+</sup>。

[0624] 步骤2:N-(吡咯烷-3-基甲基)甲烷磺酰胺

[0625] 将TFA(2.960g,2mL,25.96mmol)加入搅拌的3-(甲烷磺酰氨基甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(417mg,1.498mmol)的DCM(20mL)溶液和在环境温度搅拌反应混合物15小时。减压除去溶剂和残余物与DCM(x2)和二乙醚(x 2)共沸。残余物通过10g SCX-2柱和用MeOH/DCM混合物洗涤。用2M NH<sub>3</sub>的MeOH/DCM混合物溶液洗涤柱洗脱产品。减压除去溶剂,提供N-(吡咯烷-3-基甲基)甲烷磺酰胺(227.4mg,85%),是淡黄色固体;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,氯仿-d) δ3.16(qd,J=12.3,6.5Hz,2H),3.09-3.03(m,2H),2.98(s,3H),2.94-2.89(m,1H),2.75(dd,J=10.7,5.0Hz,1H),2.40-2.32(m,1H),2.04-1.96(m,1H),1.55-1.48(m,1H)。;ESV-MS m/z 179.2(M+1)<sup>+</sup>。

[0626] 制备18:4-吡咯烷-3-基-1H-吡唑



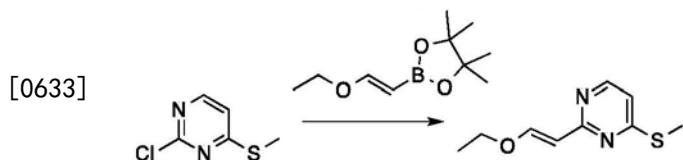
[0628] 步骤1: 3-(1H-吡啶-4-基)-2,5-二氢吡咯-1-羧酸叔丁酯

[0629] 将4-溴吡啶-1-羧酸叔丁酯 (230mg, 0.931mmol), 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,5-二氢吡咯-1-羧酸叔丁酯 (250mg, 0.847mmol) 和碳酸钾 (1.3mL, 2M, 2.60mmol) 在二噁烷 (3mL) 中合并, 混合物脱气 (x 2 真空循环)。加入 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (70mg, 0.086mmol), 混合物脱气 (x 2 真空循环) 然后在 90°C 加热过夜。反应混合物在 EtOAc 与水之间分配。干燥有机相 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤和减压浓缩。残余物通过色谱法 (二氧化硅, 0-100% EtOAc/石油醚梯度洗脱) 纯化。合并产品级分和浓缩, 提供产品, 是淡黄色膜 (65mg, 33%), 其用于后续反应。ESV-MS m/z 236.0 (M+1)<sup>+</sup>。

[0630] 步骤2和3: 4-吡咯烷-3-基-1H-吡啶

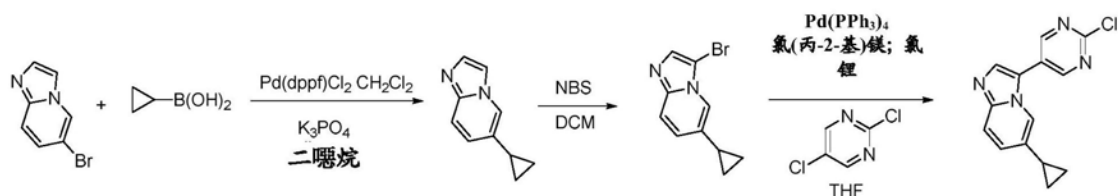
[0631] 将3-(1H-吡啶-4-基)-2,5-二氢吡咯-1-羧酸叔丁酯 (550mg, 2.338mmol) 溶于 DCM (10mL) 和加入 TFA。在 1 小时之后减压浓缩反应混合物和残余物与 DCM (x 2) 共沸。残余物分散于甲醇 (10mL), 溶液脱气 (x3 真空-N<sub>2</sub> 循环)。加入湿 Pd/C (Degussa, 200mg, 10% w/w, 0.188mmol), 混合物脱气 (x 3 循环)。N<sub>2</sub> 气氛用氢替换 (x 3 循环) 和混合物在环境温度搅拌。在 90 分钟之后在 C 盐上过滤反应混合物, 用甲醇洗涤。减压浓缩滤液 (冷水浴), 提供粗制 4-吡咯烷-3-基-1H-吡啶 (三氟乙酸盐) (600mg, 定量收率); ESV-MS m/z 136.0 (M+1)<sup>+</sup>。

[0632] 制备 19: (E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4-(甲硫基) 嘧啶



[0634] 向 2-氯-4-(甲硫基) 嘧啶 (56.1g, 349.3mmol) 和 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (524mL, 1.05mol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (730mL) 悬浮液加入 2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (76.1g, 384mmol)。加入 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20.2g, 17.5mmol), 混合物脱气。反应置于氮气气氛下和在回流下加热 4 小时。混合物冷却至环境温度和 EtOAc (1.1L) 和水 (560mL) 间分配。有机层用水 (2x 560mL) 洗涤, 经合并的有机层用 EtOAc (280mL) 再萃取且经合并的有机相用盐水 (x 1) 洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤和减压浓缩。残余物通过柱色谱法纯化 (二氧化硅, 用 0 至 25% EtOAc/石油醚洗脱), 提供 (E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4-(甲硫基) 嘧啶, 是淡黄色结晶固体 (62.4g, 91%); <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.18 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.95 (d, J=12.6Hz, 1H), 6.85 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.91 (d, J=12.6Hz, 1H), 4.02 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.40 (t, J=7.0Hz, 3H); ES<sup>+</sup>[M+H] = 197.1。

[0635] 制备 20: 2-氯-4-{6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基} 嘧啶



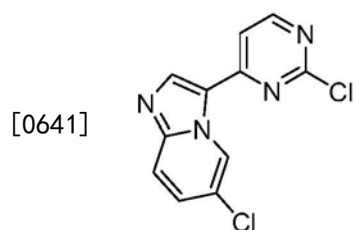
[0636] 步骤1:6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶。向150-mL圆底烧瓶置入6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶 (5g, 22.84mmol, 1当量, 90%), 环丙基取代硼酸 (3.1g, 34.26mmol, 1.50当量, 95%), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0g, 2.33mmol, 0.10当量, 95%), 二噁烷 (20mL, 224.28mmol, 9.82当量, 95%), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (10.2g, 45.68mmol, 2.00当量, 95%)。所得溶液于100℃在油浴中搅拌过夜。浓缩所得混合物。残余物用乙酸乙酯/石油醚 (1/5) 施加至硅胶柱上。这获得3.6g (89.67%) 的6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶, 是白色固体。

[0637] 步骤2:3-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶。向150-mL圆底烧瓶置入6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (3.6g, 20.48mmol, 1当量, 90%), NBS (3.8g, 20.28mmol, 0.99当量, 95%), DCM (20mL, 298.87mmol, 14.59当量, 95%)。所得溶液于25℃搅拌3小时。浓缩所得混合物。残余物用乙酸乙酯/石油醚 (1/5) 施加至硅胶柱上。这获得4.3g (79.70%) 的3-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶, 是白色固体。

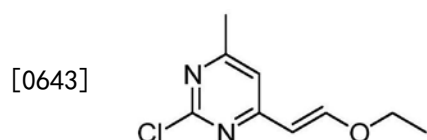
[0638] 步骤3:2-氯-4-[6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶。在-10摄氏度在氮气氛下向搅拌的3-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (1.5g, 5.694mmol, 1当量, 90%) 的THF (10mL, 117.259mmol, 21.0当量, 95%) 溶液逐滴加入iPrMgCl·LiCl (1.74g, 11.388mmol, 2当量, 95%)。所得混合物于0摄氏度在氮气氛下搅拌2小时。在室温下将上述混合物加入搅拌的2,4-二氯嘧啶 (1.07g, 6.824mmol, 1.20当量, 95%) 和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.35g, 0.285mmol, 0.05当量, 95%) 在THF (10mL, 117.259mmol, 21.0当量, 95%) 中的混合物。所得混合物于70摄氏度搅拌额外4小时。浓缩所得混合物。残余物用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 施加至硅胶柱上。这获得1g (58.39%) 的2-氯-4-[6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶, 是白色固体。

[0639] 下述化合物用类似制备20描述的方法制备:

[0640] 2-氯-4-[6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶



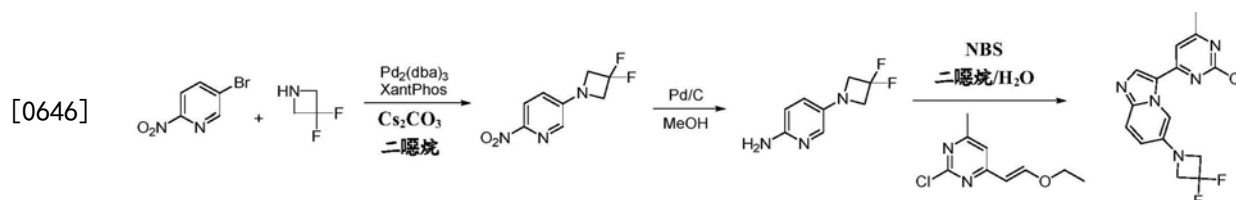
[0642] 制备21:2-氯-4-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-6-甲基嘧啶



[0644] 在室温下在氮气氛下向搅拌的2,4-二氯-6-甲基嘧啶 (246.88mg, 1.439mmol, 1.20当量, 95%), 2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (250mg, 1.199mmol, 1当量, 95%) 和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (535.84mg, 2.398mmol, 2.00当量, 95%) 的MeCN (12.45mL, 303.230mmol, 187.63当量, 95%) 和H<sub>2</sub>O (4mL, 210.932mmol, 364.96当量, 95%) 溶

液加入SPhos (36.27mg, 0.084mmol, 0.07当量, 95%) 和Pd (AcO) 2 (8.50mg, 0.036mmol, 0.03当量, 95%)。所得混合物在室温下在氮气氛下搅拌过夜。浓缩所得混合物至小体积。所得混合物用盐水 (20mL) 稀释。所得混合物用EtOAc (3x 50mL) 萃取。经合并的有机层用盐水洗涤 (2x20 mL), 在无水MgSO4上干燥。在过滤之后, 减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc (5:1) 洗脱, 提供2-氯-4-[ (E)-2-乙氧基乙烯基]-6-甲基嘧啶 (100mg, 37.78%), 是浅黄色油状物。

[0645] 制备22: 2-氯-4-[6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-甲基嘧啶



[0647] 步骤1: 5-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-硝基吡啶。在室温下在氮气氛下向搅拌的5-溴-2-硝基吡啶 (500mg, 2.340mmol, 1当量, 95%), 3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐 (350.95mg, 2.574mmol, 1.1当量, 95%) 和Cs2CO3 (4012.66mg, 11.700mmol, 5.00当量, 95%) 的二噁烷 (37.50mL, 425.622mmol, 179.71当量, 95%) 溶液加入Pd2 (dba) 3 (112.78mg, 0.117mmol, 0.05当量, 95%) 和XantPhos (142.52mg, 0.234mmol, 0.10当量, 95%)。所得混合物于100°C在氮气氛下搅拌3小时。减压浓缩所得混合物。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用PE/EtOAc (1:1) 洗脱, 提供5-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-硝基吡啶 (200mg, 27.81%), 是浅黄色固体。

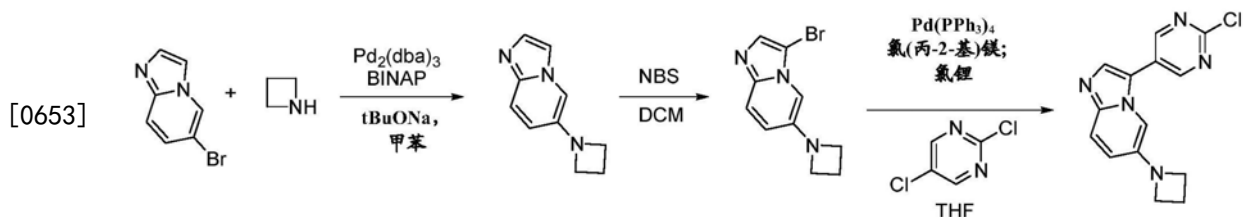
[0648] 步骤2: 5-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-胺。在室温下在氮气氛下向搅拌的5-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-硝基吡啶 (175mg, 0.569mmol, 1当量, 70%) 的MeOH (56.00mL, 1747.713mmol, 2307.89当量, 95%) 溶液分批加入Pd/C (318.89mg, 2.847mmol, 5当量, 95%)。所得混合物在室温下在氢气氛下搅拌过夜。过滤所得混合物, 滤饼用MeOH (3x30 mL) 洗涤。减压浓缩滤液。粗制产品/所得混合物直接用于后续步骤而不加进一步纯化。

[0649] 步骤3: 2-氯-4-[6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-甲基嘧啶。在室温下向搅拌的2-氯-4-[ (E)-2-乙氧基乙烯基]-6-甲基嘧啶 (550mg, 2.630mmol, 1当量, 95%) 的H2O (18mL, 999.151mmol, 379.87当量, 9%) 和H2O (18mL, 999.151mmol, 379.87当量, 9%) 溶液加入NBS (492.78mg, 2.630mmol, 1当量, 95%)。所得混合物在室温下搅拌1小时。向上述混合物加入5-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-2-胺 (666.51mg, 3.419mmol, 1.3当量, 95%)。所得混合物于85°C搅拌额外2.5小时。所得混合物用EtOAc (20mL) 稀释。混合物用饱和Na2CO3水溶液中和至pH 7。所得混合物用EtOAc (3x 30mL) 萃取。经合并的有机层用盐水洗涤 (2x50 mL), 在无水MgSO4上干燥。在过滤之后, 减压浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用CH2Cl2/MeOH (20:1) 洗脱。这获得2-氯-4-[6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-6-甲基嘧啶 (290mg, 31.85%), 是浅黄色固体。

[0650] 下述化合物用类似制备22描述的方法制备:

[0651] 2-氯-4-[6-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶

[0652] 制备23:5-[6-(氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-氯嘧啶



[0654] 步骤1:1-[咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氮杂环丁烷。在室温下向500mL圆底烧瓶加入6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(3.5g,15.99mmol,1当量,90%),氮杂环丁烷(1441.3mg,23.98mmol,1.50当量,95%),甲苯(300mL,2678.69mmol,167.55当量,95%),BINAP(1047.9mg,1.60mmol,0.10当量,95%) and t-BuONa(3234.5mg,31.97mmol,2.00当量,95%)。所得混合物于100℃在氮气氛下搅拌过夜。减压浓缩所得混合物。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(5:1)洗脱,提供1-[咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氮杂环丁烷(2.5g,78.72%),是绿色固体。

[0655] 步骤2:1-[3-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氮杂环丁烷。在室温下向25mL圆底烧瓶加入1-[咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氮杂环丁烷(1g,5.03mmol,1当量,87.2%),NBS(896.0mg,4.78mmol,0.95当量,95%) and DCM(60mL,896.61mmol,178.11当量,95%)。所得混合物在室温下在氮气氛下搅拌过夜。减压浓缩所得混合物。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(5:1)洗脱,提供1-[3-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氮杂环丁烷(1.1g,56.25%),是绿色固体。

[0656] 步骤3:5-[6-(氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-氯嘧啶。在-10℃在N<sub>2</sub>气氛下向搅拌的1-[3-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]氮杂环丁烷(200mg,0.777mmol,1当量,98%)的THF(20mL,234.517mmol,301.66当量,95%)溶液滴加。加入氯(丙-2-基)镁氯锂(1mL,1.084mmol,1.39当量,17.5%)。所得混合物于0℃在N<sub>2</sub>气氛下搅拌2小时。在室温下将上述混合物加入搅拌的2,4-二氯嘧啶(182.86mg,1.166mmol,1.50当量,95%)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(47.28mg,0.039mmol,0.05当量,95%)在THF中的混合物。所得混合物于80℃搅拌额外4小时。反应在室温下用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭。水层用EtOAc(3x20 mL)萃取。减压浓缩所得混合物。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用EA:PE(1:1)洗脱,提供4-[6-(氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-氯嘧啶(120mg,19.61%),是绿色固体。

[0657] 制备24:5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-3-醇



[0659] 步骤1:5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-醇。将5-溴吡啶-3-醇(10g,54.599mmol,1当量,95%),Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.35g,2.730mmol,0.05当量,95%),K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(11.91g,81.898mmol,1.50当量,95%) and 3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(14.35g,65.518mmol,1.2当量,95%)在二噁烷(150.01mL,1682.194mmol,30.81当量,95%) and H<sub>2</sub>O(29.99mL,1664.971mmol,28.97当量,95%)中的混合物于100℃在氮气氛下搅拌过夜。减压浓缩所得混合物。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(10:1)洗脱,提供5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-醇(6.5g,61.16%),是

褐色固体。

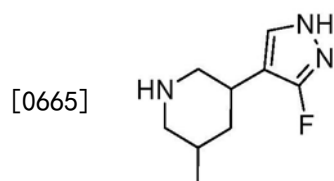
[0660] 步骤2:1-苄基-3-羟基-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-1-鎓溴化物。将5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-醇(6.2g,31.851mmol,1当量,90%) 和BnBr(6.88g,0.038mmol,1.2当量,95%) 在MeCN(300.00mL,6942.365mmol,170.23当量,95%) 中的混合物于60°C在氢气氛下搅拌过夜。减压浓缩所得混合物。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(85:15)洗脱,提供1-苄基-3-羟基-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-1-鎓溴化物(9g,73.45%),是褐色固体。

[0661] 步骤3:1-苄基-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-3-醇。将1-苄基-3-羟基-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-1-鎓溴化物(6.5g,16.896mmol,1当量,90%) 和NaBH<sub>4</sub>(2.68g,67.296mmol,3.98当量,95%) 在EtOH(260.00mL,5643.864mmol,251.64当量,95%) 中的混合物在室温下在氮气氛下搅拌过夜。反应在室温下用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭。减压浓缩所得混合物。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(10:1)洗脱,提供1-苄基-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-3-醇(5g,98.88%),是黄色油状物。

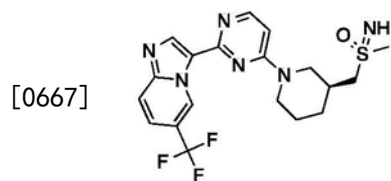
[0662] 步骤4:5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-3-醇。将1-苄基-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-3-醇(3.2g,10.692mmol,1当量,90%) 和Pd/C(1137.89mg,1.069mmol,0.10当量,10%) 在MeOH(200.00mL,5929.777mmol,438.89当量,95%) 中的混合物在室温下在氢气氛下搅拌4小时。过滤所得混合物,滤饼用MeOH(3x5 mL)洗涤。减压浓缩滤液,提供5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-3-醇(2g,92.88%),是无色半固体。

[0663] 下述化合物用类似制备24描述的方法制备:

[0664] 3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)-5-甲基哌啶



[0666] 实施例1:3-(4-(3-((S-甲基亚氨代磺酰)甲基)哌啶-1-基)咪唑-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶,I-4



[0668] 将3-(4-氯咪唑-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(13.2mg,0.05mmol),3-((S-甲基亚氨代磺酰)甲基)哌啶(8mg,0.045mmol),二异丙基乙胺(8μL,0.045mmol)/DMF在80°C加热。在20分钟之后将反应冷却至室温和过滤混合物,通过反相色谱法纯化(C18; MeCN/水/0.05%TFA作为洗脱液),提供3-(4-(3-((S-甲基亚氨代磺酰)甲基)哌啶-1-基)咪唑-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶的三氟乙酸盐(12.7mg,40%)。

[0669] 下述化合物用与实施例1描述的那些类似的方法制备:

[0670] 8-甲磺酰基-1-[2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]咪唑-4-基]-1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷,I-7

[0671] N-[[4,4-二氟-5-甲基-1-[2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]咪唑-4-



基]-3-哌啶基]甲基]甲烷磺酰胺, I-8

[0672] N-[[ (2S)-4-[2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基] 吗啉-2-基] 甲基] 甲烷磺酰胺, I-19 (用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶)

[0673] 4-[2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基]-2-(1H-吡啶-4-基) 吗啉, I-20 (用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶)

[0674] 6-氯-3-(4-(3-((甲基亚氨代磺酰) 甲基) 哌啶-1-基) 嘧啶-2-基) 咪唑并[1,2-a] 吡啶, I-21 (用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶)

[0675] 4-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基]-2-(1H-吡啶-4-基) 吗啉, I-23 (用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶)

[0676] 4-[2-(6-溴-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基]-2-(1H-吡啶-4-基) 吗啉, I-24 (用6-溴-7-氟-3-(4-甲硫基嘧啶-2-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶)

[0677] N-[[1-[2-(6-溴-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基] 吡咯烷-3-基] 甲基] 甲烷磺酰胺 I-25 (用6-溴-7-氟-3-(4-甲硫基嘧啶-2-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶)

[0678] 1-[2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮 I-26 (用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶);

[0679] 6-氯-3-[4-[3-(1H-吡啶-4-基) 吡咯烷-1-基] 嘧啶-2-基] 咪唑并[1,2-a] 吡啶 I-27 (用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶)

[0680] 6-氯-3-[4-[3-(1H-吡啶-4-基) 哌嗪-1-基] 嘧啶-2-基] 咪唑并[1,2-a] 吡啶 I-28 (用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶)

[0681] 6-氯-3-[4-[3-二甲基磷酰基-5-(1H-吡啶-4-基)-1-哌啶基] 嘧啶-2-基] 咪唑并[1,2-a] 吡啶 I-29 (用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶)

[0682] ((1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 亚氨基) 二甲基- $\lambda^6$ -硫烷酮 I-30 (用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶)

[0683] N-[[1-[4-[6-(二氟甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基] 嘧啶-2-基]-4,4-二氟-5-甲基-3-哌啶基] 甲基] 甲烷磺酰胺, I-41 (用3-(2-氯嘧啶-4-基)-6-(二氟甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶);

[0684] 6-氯-7-氟-3-[4-[3-(1H-咪唑-4-基)-2,5-二甲基-哌嗪-1-基] 嘧啶-2-基] 咪唑并[1,2-a] 吡啶 I-42 (用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶)

[0685] 7-[2-[6-(三氟甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基] 嘧啶-4-基]-1,2,5,6,8,8a-六氢咪唑并[1,5-a] 吡嗪-3-酮 I-43 (用3-(4-氯嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶)

[0686] 2-(1H-吡啶-4-基)-4-[4-[6-(三氟甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基] 嘧啶-2-基] 吗啉 I-44 (用3-(2-氯嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶)

[0687] (3S)-1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基] 哌啶-3-甲酰胺 I-48 (用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶)

[0688] ((1-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 亚氨基) 二甲基- $\lambda^6$ -硫烷酮 I-49 (用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基)-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶)

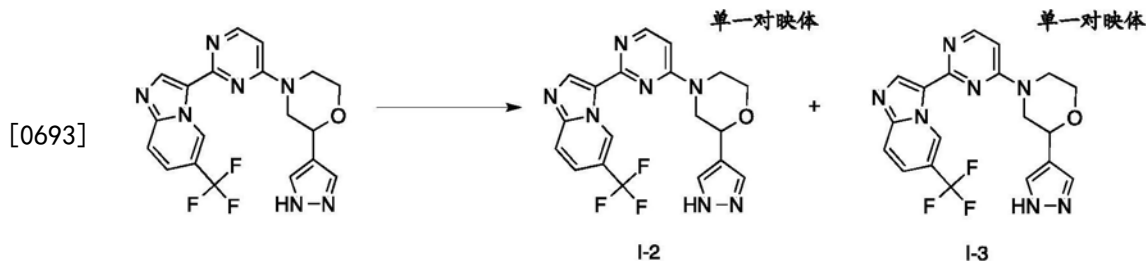
[0689] 1-[2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基]-2,5-二甲基-哌啶-3-甲酰胺 I-50 (用6-氯-3-(4-氯嘧啶-2-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶);

[0690] 1-[2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 嘧啶-4-基]-2,5-二甲基-哌啶-3-甲酰胺

I-51 (用6-氯-3-(4-氯咪唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶)

[0691] 1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪唑-4-基]-2,5-二甲基-哌啶-3-甲酰胺I-52和1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪唑-4-基]-2,5-二甲基-哌啶-3-甲酰胺I-53

[0692] 实施例2:1H-吡唑-4-基-4-[2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]咪唑-4-基]吗啉和1H-吡唑-4-基-4-[2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]咪唑-4-基]吗啉,I-2和I-3



[0694] 2-(1H-吡唑-4-基)-4-[2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]咪唑-4-基]吗啉的外消旋混合物(用类似实施例107描述那些的方法制备)通过手性超临界流体色谱法分离(条件:0D-H,45%MeOH,20mM NH<sub>3</sub>,290nm)。待洗脱的第一种类是化合物I-2(99.3% ee);ESV-MS m/z 416.8(M+H)。待洗脱的第二种类是化合物I-3(98.2% ee);ESV-MS m/z 416.4(M+H)。

[0695] 下述化合物用类似实施例2描述那些的方法制备:

[0696] 7-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪唑-4-基)六氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3(2H)-酮I-5

[0697] 7-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪唑-4-基)六氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3(2H)-酮,I-6

[0698] 2-(1H-吡唑-4-基)-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪唑-2-基)吗啉,I-9

[0699] 2-(1H-吡唑-4-基)-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪唑-2-基)吗啉,I-10

[0700] 二甲基((5-甲基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪唑-4-基)哌啶-3-基)亚氨基)-λ<sup>6</sup>-硫烷酮I-31和二甲基((5-甲基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪唑-4-基)哌啶-3-基)亚氨基)-λ<sup>6</sup>-硫烷酮I-32

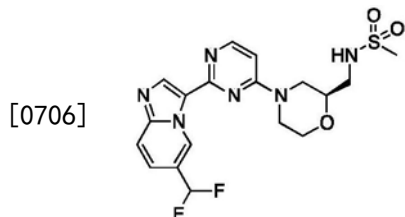
[0701] 3-[2-[2,5-二甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]咪唑-4-基]-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶I-33和3-[2-[2,5-二甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]咪唑-4-基]-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶I-34

[0702] 6-氯-3-[4-[2,5-二甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]咪唑-2-基]咪唑并[1,2-a]吡啶I-35和6-氯-3-[4-[2,5-二甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]咪唑-2-基]咪唑并[1,2-a]吡啶I-36

[0703] 3-[4-[2,5-二甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]咪唑-2-基]-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶I-37和3-[4-[2,5-二甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]咪唑-2-基]-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶I-38

[0704] 3-[4-[3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]嘧啶-2-基]-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶I-39和3-[4-[3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]嘧啶-2-基]-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶I-40

[0705] 实施例3:N-[[ (2S)-4-[2-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]吗啉-2-基]甲基]甲烷磺酰胺,I-13



[0707] 将DBU (79.8 $\mu$ L, 0.534mmol) 和PyBroP (124.5mg, 0.267mmol) 加入2-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-醇 (35mg, 0.134mmol) 的MeCN (700 $\mu$ L) 溶液。在5分钟之后加入N-[[ (2S)-吗啉-2-基]甲基]甲烷磺酰胺 (31.1mg, 0.160mmol), 混合物在40 $^{\circ}$ C加热。在2小时之后反应冷却至室温, 混合物过滤和通过反相色谱法纯化 (C18; MeCN/水/0.05% TFA作为洗脱液), 提供N-[[ (2S)-4-[2-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]吗啉-2-基]甲基]甲烷磺酰胺的三氟乙酸盐 (28.2mg, 45%)。

[0708] 下述化合物用与实施例3描述的那些类似的方法制备:

[0709] N-[[ (2S)-4-[2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]吗啉-2-基]甲基]甲烷磺酰胺, I-1 (用2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-1H-嘧啶-6-酮)

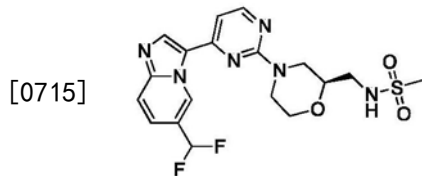
[0710] 1-[4-[2-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]乙酮, I-14

[0711] 4-[2-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基]-2-(1H-吡唑-4-基)吗啉, I-15

[0712] N-(((3S,5S)-1-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-4,4-二氟-5-甲基哌啶-3-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-16

[0713] 2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉, I-45

[0714] 实施例4:N-[[ (2S)-4-[4-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基]吗啉-2-基]甲基]甲烷磺酰胺, I-17



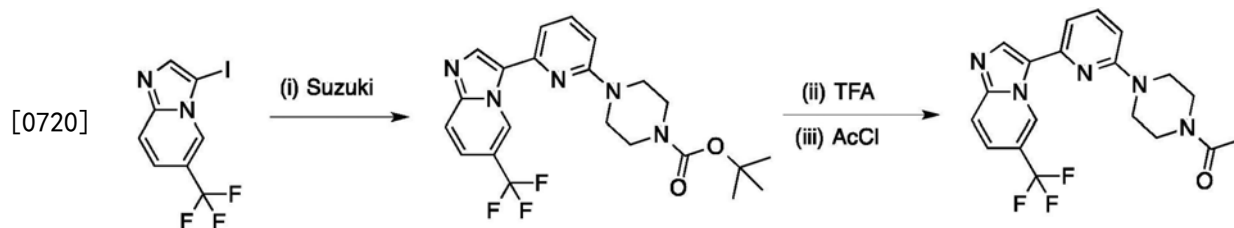
[0716] 将3-溴-6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (70mg, 0.283mmol), 三丁基-(2-氯嘧啶-4-基)锡烷 (137.3mg, 0.340mmol) 和PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (59.7mg, 0.085mmol) 在DMF (2.1mL) 中合并和用氮脱气随后在120 $^{\circ}$ C加热。向混合物加入N-[[ (2S)-吗啉-2-基]甲基]甲烷磺酰胺 (27.7mg, 0.143mmol) 和二异丙基乙胺 (49.6 $\mu$ L, 0.285mmol) 和反应在150 $^{\circ}$ C加热。在16小时之后反应冷却至室温, 混合物过滤和通过反相色谱法纯化 (C18; MeCN/水/0.05% TFA作为洗脱液), 提供N-[[ (2S)-4-[4-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基]吗啉-2-

基]甲基]甲烷磺酰胺的三氟乙酸盐 (6.5mg, 5%)。

[0717] 下述化合物用类似实施例4描述那些的方法制备:

[0718] 4-[4-[6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基]-2-(1H-吡啶-4-基)吗啉, I-18

[0719] 实施例5: 1-[4-[6-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙酮, I-11

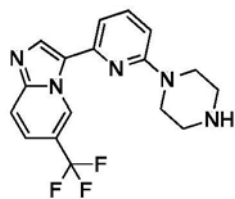


[0721] 步骤1: 4-[6-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯



[0723] 将3-碘-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (50mg, 0.160mmol), 4-[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-吡啶基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (62.4mg, 0.160mmol), dppf (8.8mg, 0.016mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.8mg, 0.008mmol), CuCl (15.9mg, 0.160mmol) 和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (156.6mg, 0.481mmol) 在 DMF (1mL) 中的混合物用氮脱气和加热至 90°C 持续 16 小时。反应冷却至环境温度, 过滤通过硅胶垫和减压浓缩, 提供 4-[6-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯; ESV-MS m/z 448.2 (M+H)。该物质不加进一步纯化地使用。

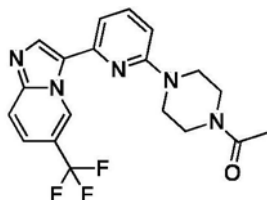
[0724] 步骤2: 3-(6-哌嗪-1-基-2-吡啶基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶



[0725] 将 4-[6-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯溶于 DCM (2mL) 和加入 TFA (1mL, 12.98mmol)。混合物搅拌 1 小时然后减压浓缩。残余物溶于甲醇和通过离子交换 SCX-2 柱纯化, 提供 3-(6-哌嗪-1-基-2-吡啶基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶; ESV-MS m/z 348.1 (M+H)。

[0726] 步骤3: 1-[4-[6-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙酮

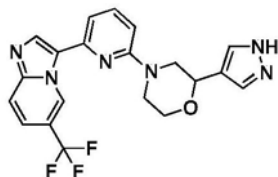
[0727]



[0728] 将乙酰氯 (15 $\mu$ L, 0.208mmol) 和三乙胺 (67 $\mu$ L, 0.481mmol) 加入 3-(6-哌嗪-1-基-2-吡啶基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1mL) 溶液和搅拌 20 分钟。浓缩混合物, 通过反相色谱法纯化 (C18; MeCN/水/0.05% TFA 作为洗脱液), 提供 1-[4-[6-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-吡啶基]哌嗪-1-基]乙酮的三氟乙酸盐 (5.5mg, 5%)。

[0729] 实施例 6: 2-(1H-吡唑-4-基)-4-[6-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-吡啶基]吗啉, I-12

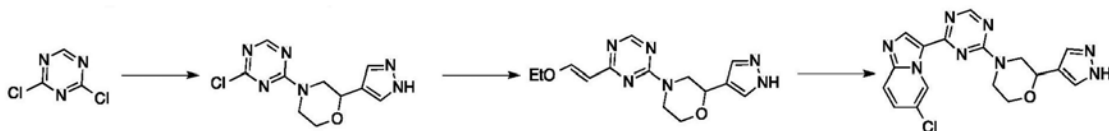
[0730]



[0731] 将 3-溴-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (100mg, 0.377mmol), 2-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (84.2mg, 0.377mmol), dppf (20.6mg, 0.038mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (4.2mg, 0.0189mmol),  $\text{CuCl}$  (37.4mg, 0.377mmol) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (368.8mg, 1.132mmol) / DMF (2mL) 用氮脱气和加热至 90 $^\circ\text{C}$  持续 16 小时。反应冷却至环境温度和过滤通过硅胶垫。将二异丙基乙胺 (48.8mg, 66 $\mu$ L, 0.377mmol) 和 2-(1H-吡唑-4-基)吗啉 (57.8mg, 0.377mmol) 直接加入滤液和混合物在 120 $^\circ\text{C}$  加热 16 小时。反应混合物冷却至环境温度, 过滤和通过反相色谱法纯化 (C18; MeCN/水/0.05% TFA 作为洗脱液), 提供 2-(1H-吡唑-4-基)-4-[6-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-吡啶基]吗啉的三氟乙酸盐 (3.1mg, 2%)。

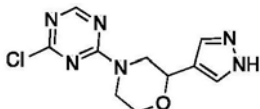
[0732] 实施例 7: 4-[4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基]-2-(1H-吡唑-4-基)吗啉, I-22

[0733]



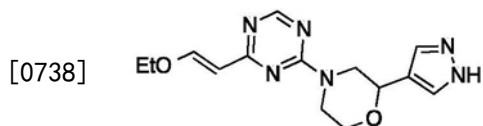
[0734] 步骤 1: 4-(4-氯-1,3,5-三嗪-2-基)-2-(1H-吡唑-4-基)吗啉

[0735]



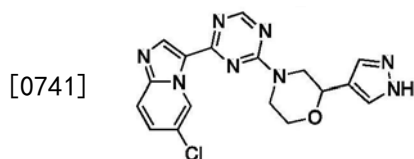
[0736] 向 2,4-二氯-1,3,5-三嗪 (50mg, 0.333mmol) 和二异丙基乙胺 (128 $\mu$ L, 0.734mmol) 的 1,4-二噁烷 (500 $\mu$ L) 溶液加入 2-(1H-吡唑-4-基)吗啉 (51.1mg, 0.333mmol)。搅拌反应混合物 90 分钟然后在 DCM 与水之间分配, 萃取有机物, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤和浓缩, 提供 4-(4-氯-1,3,5-三嗪-2-基)-2-(1H-吡唑-4-基)吗啉; ESI-MS  $m/z$  267.1 (M+H)。该物质不加进一步纯化地使用。

[0737] 步骤 2: 4-[4-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-1,3,5-三嗪-2-基]-2-(1H-吡唑-4-基)吗啉



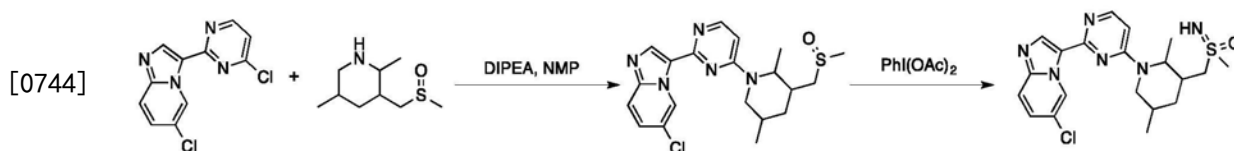
[0739] 将4-(4-氯-1,3,5-三嗪-2-基)-2-(1H-吡唑-4-基)吗啉溶于DME (750 $\mu$ L) 和加入2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (99mg, 0.5mmol) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 $\mu$ L, 2M, 1mmol)。混合物经由真空/氮循环 (x 3) 脱气, 然后加入Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (38.5mg, 0.033mmol), 混合物再次经由真空/氮循环 (x 3) 脱气。混合物在40 $^{\circ}$ C加热2小时。反应通过柱色谱法 (二氧化硅, EtOAc/石油醚梯度) 纯化, 提供4-[4-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-1,3,5-三嗪-2-基]-2-(1H-吡唑-4-基)吗啉; ESV-MS m/z 303.2 (M+H)。

[0740] 步骤3: 4-[4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基]-2-(1H-吡唑-4-基)吗啉

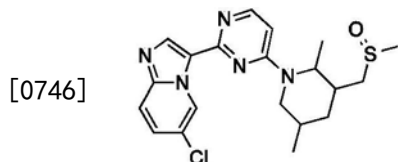


[0742] 将NBS (5.9mg, 0.033mmol) 加入4-[4-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-1,3,5-三嗪-2-基]-2-(1H-吡唑-4-基)吗啉 (10mg, 0.033mmol) 的1,4-二噁烷 (300 $\mu$ L) / 水 (100 $\mu$ L) 溶液和反应混合物搅拌15分钟。然后加入5-氯吡啶-2-胺 (5.1mg, 0.040mmol), 反应混合物在65 $^{\circ}$ C加热。在16小时之后反应混合物冷却至环境温度, 过滤和通过反相色谱法纯化 (C18; MeCN/水/0.05% TFA作为洗脱液), 提供4-[4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基]-2-(1H-吡唑-4-基)吗啉的三氟乙酸盐 (4.9mg, 26%)。

[0743] 实施例8: ((1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪唑-4-基)-2,5-二甲基哌啶-3-基)甲基)(亚氨基)(甲基)- $\lambda^6$ -硫烷酮(反式非对映体), I-46

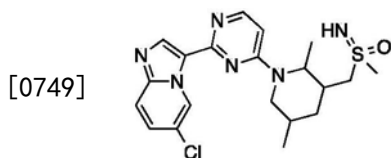


[0745] 步骤1: 6-氯-3-[4-[2,5-二甲基-3-(甲基亚磺酰基甲基)-1-哌啶基]咪唑-2-基]咪唑并[1,2-a]吡啶(反式非对映体)



[0747] 向微波瓶加入6-氯-3-(4-氯咪唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (30mg, 0.113mmol), 2,5-二甲基-3-(甲基亚磺酰基甲基)哌啶(二盐酸盐) (42mg, 0.160mmol), DIPEA (60 $\mu$ L, 0.345mmol) 和NMP (900 $\mu$ L) 随后密封并在100 $^{\circ}$ C加热16小时。让反应冷却随后通过反相色谱法纯化 (C18; MeCN/水-0.1% 氢氧化铵作为洗脱液), 提供6-氯-3-[4-[2,5-二甲基-3-(甲基亚磺酰基甲基)-1-哌啶基]咪唑-2-基]咪唑并[1,2-a]吡啶 (11mg, 45%)。

[0748] 步骤2: ((1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪唑-4-基)-2,5-二甲基哌啶-3-基)甲基)(亚氨基)(甲基)- $\lambda^6$ -硫烷酮(反式非对映体)

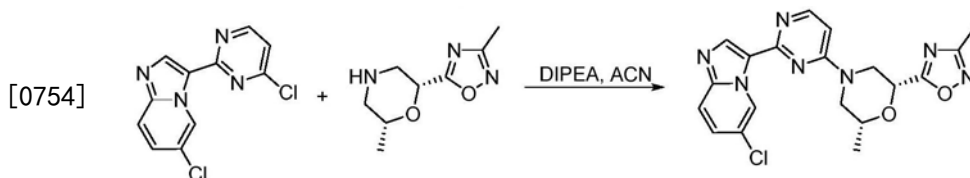


[0750] 将甲醇(375 $\mu$ L)加入6-氯-3-[4-[2,5-二甲基-3-(甲基亚磺酰基甲基)-1-哌啶基]咪唑并[1,2-a]吡啶(11.2mg,0.144mmol)和(二乙酰氧基碘)苯(34.7mg,0.108mmol)的混合物随后是DCM(375 $\mu$ L)。反应在环境温度搅拌3小时。过滤粗制反应混合物然后通过反相色谱法纯化(C18;MeCN/水-0.1%氢氧化铵作为洗脱液),提供((1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪唑-4-基)-2,5-二甲基哌啶-3-基)甲基)(亚氨基)(甲基)- $\lambda^6$ -硫烷酮(3mg,19%,反式非对映体)I-46。

[0751] 下述化合物用类似实施例8描述那些的方法制备:

[0752] ((1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪唑-4-基)-2,5-二甲基哌啶-3-基)甲基)(亚氨基)(甲基)- $\lambda^6$ -硫烷酮(顺式非对映体),I-47

[0753] 实施例9:6-氯-3-{4-顺式-2-甲基-6-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吗啉-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶,I-54



[0755] 向含有6-氯-3-(4-氯-咪唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(50.00mg;0.19mmol;1.00当量)和rac-(2r,6r)-2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉盐酸盐(41.43mg;0.19mmol;1.00当量)的微波瓶加入DIPEA(0.11ml;0.66mmol;3.50当量)和乙腈(2.00ml)。反应在85 $^{\circ}$ C搅拌2h随后混合物稀释于5mL DMSO(部分溶解),过滤和用碱性pre-HPLC纯化(C18,10-90%ACN/H<sub>2</sub>O/0.1%NH<sub>4</sub>OH作为洗脱液),提供6-氯-3-{4-顺式-2-甲基-6-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吗啉-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶(5.0mg,6.4%)

[0756] 下述化合物用与实施例9描述的那些类似的方法制备:

[0757] 6-氯-3-{4-[3-(1H-咪唑-4-基)-哌啶-1-基]-咪唑-2-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶,I-55

[0758] 3-(2-((3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)咪唑-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶,I-136(在手性分离之后)

[0759] 3-(2-((3S,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)咪唑-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶,I-137(在手性分离之后)

[0760] 5-甲基-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-咪唑-4-基]-哌啶-3-羧酸酰胺,I-149

[0761] (S)-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-咪唑-4-基]-哌啶-3-羧酸酰胺,I-154

[0762] 5,5-二氟-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-咪唑-4-基]-哌啶-3-羧酸甲酯,I-570

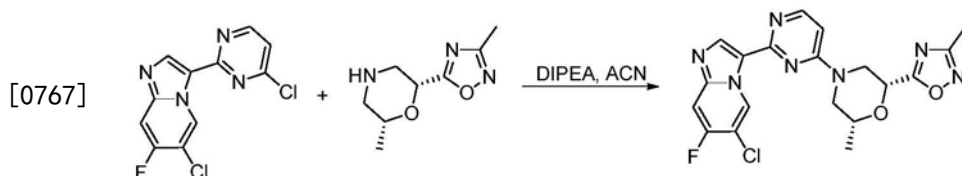
[0763] 2-[(3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基]-4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,

2-a]吡啶-3-基]嘧啶I-136和3-(2-((3S,5S)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶,I-137通过制备型手性-HPLC如下纯化:

[0764] (2-[ (3R,5R) -3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基]-4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶 (200mg,0.42mmol,1当量,90%)通过制备型手性-HPLC纯化,使用下述条件(柱:Chiralpak IA,2\*25cm,5um;流动相A:Hex (8mmol/L NH<sub>3</sub>.MeOH)--HPLC,流动相B:IPA--HPLC;流速:20mL/min;梯度:25分钟内20B至20B;254/220nm;RT1:11.829)。这获得116.2mg (63.86%)的2-[ (3R,5R) -3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基]-4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶I-136,是白色固体。

[0765] 2-[ (3S,5S) -3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基]-4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶200mg,0.42mmol,1当量,90%)通过制备型手性-HPLC纯化,使用下述条件(柱:Chiralpak IA,2\*25cm,5um;流动相A:Hex (8mmol/L NH<sub>3</sub>.MeOH)--HPLC,流动相B:IPA--HPLC;流速:20mL/min;梯度:在25分钟内20B至20B;254/220nm;RT2:19.149)。这获得117.8mg的2-[ (3S,5S) -3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基]-4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶I-137,是白色固体

[0766] 实施例10:6-氯-7-氟-3-{4-[顺式-2-甲基-6-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吗啉-4-基]-嘧啶-2-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶,I-56



[0768] 向含有6-氯-3-(4-氯-嘧啶-2-基)-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶 (50.00mg; 0.18mmol;1.00当量)和rac-(2r,6r)-2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉盐酸盐 (38.80mg;0.18mmol;1.00当量)的微波瓶加入DIPEA (0.10ml;0.62mmol;3.50当量)和乙腈 (2.00ml)。反应在85℃搅拌2h。过滤白色沉淀,用H<sub>2</sub>O (2mL X 2)洗涤,干燥,提供6-氯-7-氟-3-{4-[顺式-2-甲基-6-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吗啉-4-基]-嘧啶-2-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶 (75.9mg,79.2%)。

[0769] 下述化合物用与实施例10描述的那些类似的方法制备:

[0770] 6-氯-7-氟-3-{4-[3-(1H-咪唑-4-基)-哌啶-1-基]-嘧啶-2-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶,I-57

[0771] 3-{4-[ (3S,5S) -3-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基]-嘧啶-2-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶 (外消旋混合物),I-60

[0772] 3-{4-[ (3R,5S) -3-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基]-嘧啶-2-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶 (外消旋混合物),I-61

[0773] 1-[2-(6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡咯烷-3-醇,I-64

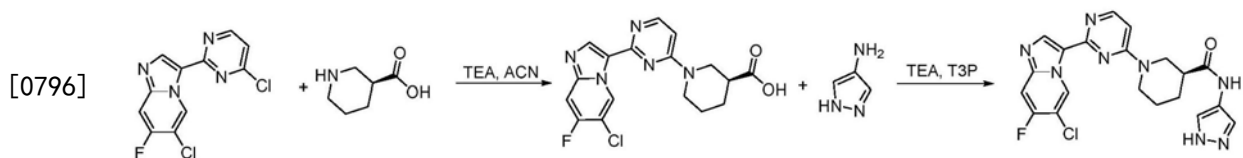
[0774] 6-氯-3-[4-(3-异噁唑-4-基)哌啶-1-基]-嘧啶-2-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶,I-65

[0775] 6-氯-3-[4-(3-异噁唑-3-基)哌啶-1-基]-嘧啶-2-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶,I-66

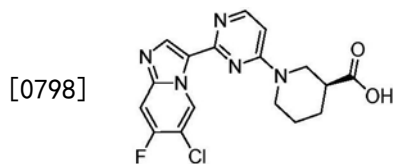
[0776] 3-[2-(6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-3-氮杂-二环[4.1.0]庚烷-6-醇,I-67



- [0777] 4-{1-[2-(6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-基}-4-甲基-噁唑烷-2-酮, I-68
- [0778] 1-甲基-4-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[1,4]二氮杂环庚烷-2-酮, I-69
- [0779] 3-{4-[ (3aR,6aR) -3a-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氢-环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-嘧啶-2-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶, I-70
- [0780] 3-[4-(3-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶-2-基]-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶, I-71
- [0781] 1-[2-(6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-3-(1-异丙基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡咯烷-3-醇, I-72
- [0782] 6-氯-3-{4-[ (2S,3S) -2-(3-氯-苯基)-3-甲基-吗啉-4-基]-嘧啶-2-基}-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶(外消旋混合物), I-73
- [0783] 3-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-3-氮杂-二环[4.1.0]庚烷-1-醇, I-74
- [0784] 6-氯-3-{4-[ (3aR,6aR) -3a-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-六氢-环戊二烯并[c]吡咯-2-基]-嘧啶-2-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶(外消旋混合物), I-75
- [0785] 1-[2-(6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-3-(1-异丙基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-哌啶-3-醇, I-76
- [0786] (S)-1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-羧酸(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-酰胺, I-77
- [0787] 5-[2-(6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-5-氮杂-螺[2.5]辛烷-1-羧酸, I-78
- [0788] 6-氯-3-[4-(7,7-二氟-6-甲基-3-氮杂-二环[4.1.0]庚-3-基)-嘧啶-2-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶, I-79
- [0789] 4-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[1,4]二氮杂环庚烷-2-酮, I-80
- [0790] 1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-3-苯基-哌啶-3-醇, I-81
- [0791] 1-{1-[2-(6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-3-羟基-哌啶-3-基}-环丁烷羧酸甲酯, I-82
- [0792] {1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-3-苯基-哌啶-4-基}-甲醇, I-83
- [0793] 6-氯-3-[4-(1-苯基-3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基)-嘧啶-2-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶, I-84
- [0794] {1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-3-苯基-哌啶-3-基}-甲醇, I-85
- [0795] 实施例11: (S)-1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-羧酸, I-58

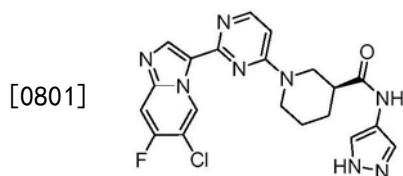


[0797] 步骤1: (S)-1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-吡啶-4-基]-哌啶-3-羧酸



[0799] 向6-氯-3-(4-氯-嘧啶-2-基)-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶(120.00mg;0.42mmol;1.00当量)和(R)-(-)-六氢烟酸(54.75mg;0.42mmol;1.00当量)的乙腈(2.00ml)溶液加入TEA(0.15ml;1.06mmol;2.50当量)和在85℃搅拌3h。干燥白色沉淀并用于后续步骤。

[0800] 步骤2: (S)-1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-吡啶-4-基]-哌啶-3-羧酸(1H-吡唑-4-基)-酰胺



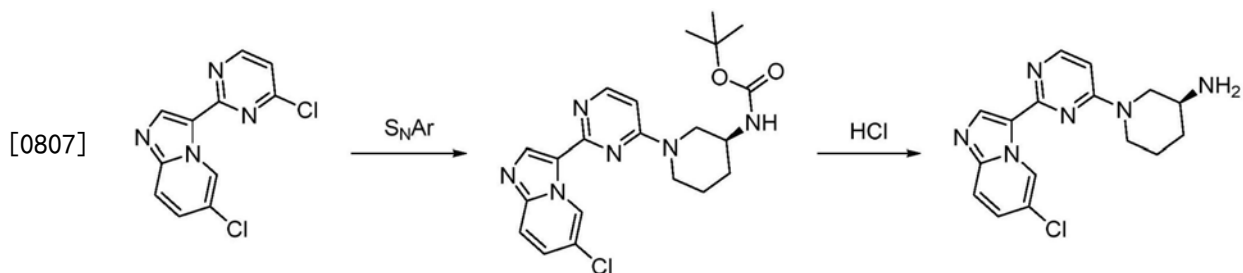
[0802] 向含有(S)-1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-吡啶-4-基]-哌啶-3-羧酸(50.00mg;0.10mmol;1.00当量)和1H-吡唑-4-基胺(8.27mg;0.10mmol;1.00当量)/DCM(2.00ml)的圆底烧瓶加入TEA(0.03ml;0.22mmol;2.20当量)。在室温搅拌2分钟之后,分两批加入1-丙烷膦酸酐(63.37mg;0.20mmol;2.00当量)。反应在室温搅拌15分钟随后浓缩,用2mL MeOH/1mL DMSO稀释,过滤和用碱性pre-HPLC纯化(10-90% I/H<sub>2</sub>O/0.1% NH<sub>4</sub>OH作为洗脱液),提供(S)-1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-吡啶-4-基]-哌啶-3-羧酸(1H-吡唑-4-基)-酰胺(43.9mg,15.6%)。

[0803] 下述化合物用与实施例11描述的那些类似的方法制备:

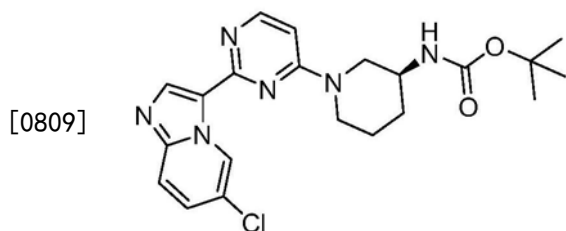
[0804] (S)-1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-吡啶-4-基]-哌啶-3-羧酸(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-酰胺, I-59

[0805] (S)-1-[2-(6-氯-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-吡啶-4-基]-哌啶-3-羧酸吡啶-4-基酰胺, I-86

[0806] 实施例12: (3S)-1-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}吡啶-4-基)哌啶-3-胺, I-87

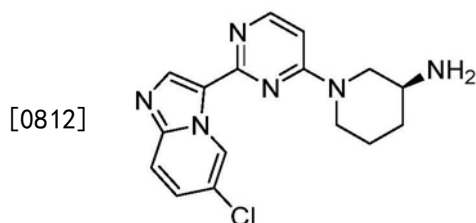


[0808] 步骤1: N-[ (3S) -1-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基} 嘧啶-4-基) 哌啶-3-基] 氨基甲酸叔丁酯



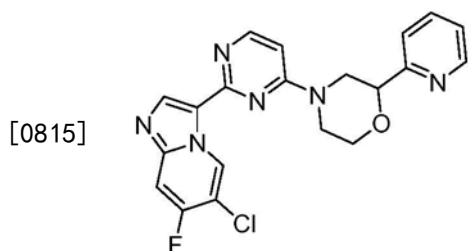
[0810] 向N-[ (3S) -哌啶-3-基] 氨基甲酸叔丁酯 (195.3mg, 0.98mmol) 和6-氯-3-(4-氯-嘧啶-2-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶 (198.8mg, 0.75mmol) 在DCM (3.75mL) 中的混合物加入三乙胺 (0.21mL, 1.50mmol)。在室温下搅拌过夜之后反应用水 (3mL) 淬灭和用DCM (2x 5mL) 萃取。经合并的有机层在无水硫酸钠上干燥, 过滤和减压除去溶剂, 提供N-[ (3S) -1-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基} 嘧啶-4-基) 哌啶-3-基] 氨基甲酸叔丁酯; ESI-MS  $m/z$  429.2 (M+H)。该物质不加进一步纯化地使用。

[0811] 步骤2: (3S) -1-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基} 嘧啶-4-基) 哌啶-3-胺



[0813] 将N-[ (3S) -1-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基} 嘧啶-4-基) 哌啶-3-基] 氨基甲酸叔丁酯溶于1,4-二噁烷 (3mL) 和加入4H HCl/1,4-二噁烷 (3mL, 35.2mmol)。混合物在40°C 搅拌1小时然后减压浓缩。残余物溶于DMSO和通过反相色谱法纯化 (C18; MeCN/水/0.01% NH<sub>4</sub>OH作为洗脱液), 提供 (3S) -1-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基} 嘧啶-4-基) 哌啶-3-胺 (72.7mg, 29%)。

[0814] 实施例13: 6-氯-7-氟-3-[4-(2-吡啶-2-基-吗啉-4-基)-嘧啶-2-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶, I-88



[0816] 将6-氯-4-(4-氯-嘧啶-2-基)-7-氟-咪唑并[1,2-a]吡啶 (50.0mg, 0.18mmol), 2-(吡啶-2-基) 吗啉 (35.0mg, 0.21mmol), 三乙胺 (20μL, 0.18mmol) /DMF (1.0mL) 在80°C 加热。在14小时之后反应冷却至室温, 混合物过滤和通过反相色谱法纯化 (C18; MeCN/水/0.01% NH<sub>4</sub>OH作为洗脱液), 提供6-氯-7-氟-3-[4-(2-吡啶-2-基-吗啉-4-基)-嘧啶-2-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶 (11.1mg, 16%)。

[0817] 下述化合物用与实施例13描述的那些类似的方法制备:

[0818] 顺式-2-甲基-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-{2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,

2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基}吗啉, I-93 (用3-(4-氯嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶)

[0819] 3-{4-[顺式-2-甲基-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吗啉-4-基]嘧啶-2-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-腈, I-94 (用3-(4-氯嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-腈)

[0820] 顺式-4-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吗啉, I-95 (用4-氯-2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶)

[0821] 2-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)-八氢-1H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-6-酮, I-96 (用4-氯-2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶)

[0822] 7-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)-八氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-酮, I-97 (用4-氯-2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶)

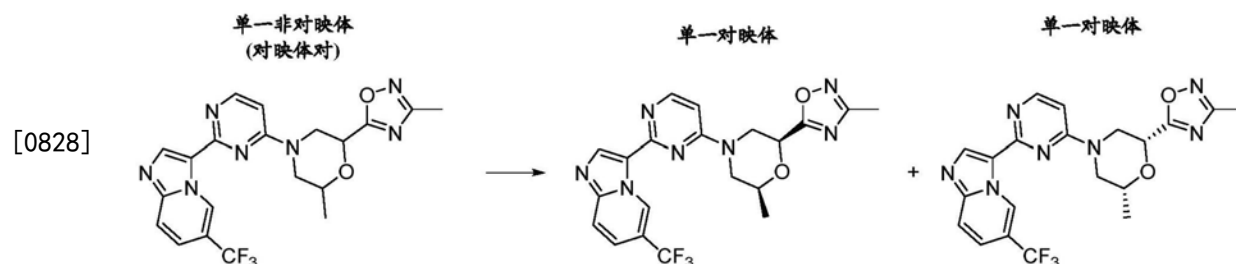
[0823] 2-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)-八氢吡嗪并[1,2-c][1,3]噁嗪-6-酮, I-98 (用4-氯-2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶)

[0824] 7-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)-六氢-1H-[1,3]噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮, I-99 (用4-氯-2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶)

[0825] 2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-4-[3-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基]嘧啶, I-100 (用4-氯-2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶)

[0826] 4-[3-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶, I-101 (用3-(4-氯嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶)

[0827] 实施例14:2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-{2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基}吗啉, I-89和I-90



[0829] 顺式-(2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-{2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基}吗啉)的外消旋混合物(用类似实施例1描述那些的方法制备)通过手性超临界流体色谱法分离(条件:IA-H, MeOH+0.5%DMEA, 2mL/min, 220nm)。待洗脱的第一种类是化合物I-89(98% ee); ESI-MS  $m/z$  446.2 (M+H)。待洗脱的第二种类是化合物I-90(98% ee); ESI-MS  $m/z$  446.2 (M+H)。

[0830] 下述化合物用类似实施例14描述那些的方法制备:

[0831] 3-{4-[(2S,6S)-2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉-4-基]嘧啶-2-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-腈, I-91和3-{4-[(2R,6R)-2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉-4-基]嘧啶-2-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6-腈, I-92

[0832] 实施例15:示范性化合物I-102至I-113。

[0833] 额外的化合物用类似上文实施例1-14描述那些的方法制备:

[0834] (S)-1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺, I-102

[0835] N-(((3S,5S)-1-(3-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-

基)-4,4-二氟-5-甲基哌啶-3-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-103

[0836] 2-(1H-吡唑-4-基)-4-(3-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)吗啉, I-104

[0837] 4-(3-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-(1H-吡唑-4-基)吗啉, I-105

[0838] (S)-N-((4-(3-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)吗啉-2-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-106

[0839] (S)-N-((4-(3-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)吗啉-2-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-107

[0840] 2-(1H-吡唑-4-基)-4-(5-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-3-基)吗啉, I-108

[0841] (S)-N-((4-(5-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-3-基)吗啉-2-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-109

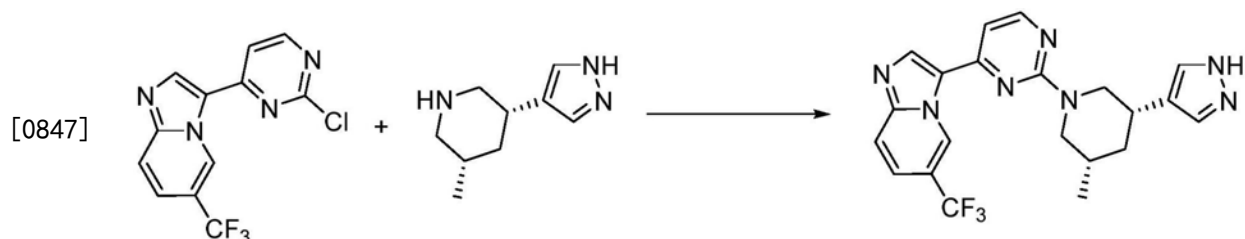
[0842] N-((1-(5-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-3-基)哌啶-3-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-110

[0843] (S)-N-((4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)噻唑-2-基)吗啉-2-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-111

[0844] N-((1-(3-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)哌啶-3-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-112

[0845] (S)-N-((4-(6-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡嗪-2-基)吗啉-2-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-113

[0846] 实施例16:6-氯-3-{4-顺式-2-甲基-6-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-吗啉-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶, I-114



[0848] 向25-mL密封管置入2-氯-4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]咪唑(200.000mg, 0.60mmol, 1.00当量, 90%), 3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶(110.658mg, 0.60mmol, 1.00当量, 90%), DIEA(163.993mg, 1.21mmol, 2.00当量, 95%), 异丙醇(10.000mL, 124.30mmol, 206.24当量, 95%)。所得溶液在100℃搅拌过夜。减压浓缩所得混合物。粗制产品(300mg)通过制备型HPLC纯化, 使用下述条件(制备型HPLC-015): 柱, XBridge Shield RP18 OBD柱, 30\*150mm, 5um; 流动相, 水(10MMOL/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0.1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O)和ACN(43.0%ACN多至47.0%, 9分钟内); 检测器, uv 254nm。这获得23.9mg(9%)的2-[3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基]-4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]咪唑I-114, 是白色固体。

[0849] 下述化合物用与实施例16描述的那些类似的方法制备:

[0850] 顺式-2-甲基-6-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-{4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡

啶-3-基]嘧啶-2-基}吗啉,I-115

[0851] 顺式-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-4-{4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基}吗啉,I-117

[0852] 3-{4-[顺式-2-甲基-6-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-吗啉-4-基]-嘧啶-2-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶,I-119

[0853] 表2:式I化合物的分析数据

[0854] 本发明化合物的纯度和保留时间通过HPLC测量。

[0855] HPLC方法:分析型反相UPLC-MS进行如下:Waters Acquity UPLC-MS系统,配有Waters BEH 1.7mm C-18反相柱(2.1mm x 50mm,1.7 $\mu$ m)。流动相是乙腈和水/乙腈(95:5,含10mM甲酸铵,pH 9)。运行时间5分钟

[0856]

Cmpd No.	LCMS (ES+)	LCMS (rt, min)	<sup>1</sup> H NMR
I-1	457.2	2.46	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 10.40 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.58 - 4.34 (m, 1H), 4.13 (ddd, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 2.99 (s, 3H)
I-2	416.8	2.37	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.33 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.69 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.23 (dd, 2H)
I-3	416.4	2.37	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.33 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.69 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 13.1, 10.6 Hz, 2H)
I-4	439.2	2.41	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.43 - 10.36 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.97 (dt, 1H), 7.72 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.90 - 3.66 (m, 2H), 3.62 (d, 3H), 3.37 - 3.08 (m, 2H), 2.36 (d, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.68 - 1.47 (m, 2H)
I-5	404.5	2.24	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 10.38 - 10.32 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 4.65 - 4.47 (m, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.65 (dd, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 3H), 3.12 (ddd, 1H)
I-6	404.4	2.24	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 10.38 - 10.32 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 4.65 - 4.47 (m, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.65 (dd, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 3H), 3.12 (ddd, 1H)
I-7	481.2	3.13	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.47 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 2.88 (dd, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.96 (p, 2H), 1.51 (d, 2H)
I-8	398.1	1.47	(400 MHz, d <sub>4</sub> -MeOH) $\delta$ 8.81 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.76 (dt, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.35 (ddd, 1H), 2.68 (tt, 1H), 2.05 (dt, 1H), 1.88 - 1.58 (m, 3H)
I-9	416.1	2.39	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 10.50 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.73 (br s, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.74 - 4.70 (m, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.13 (ddd, 1H), 3.87 (td, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 2H)
I-10	416.3	2.38	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 10.50 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.74 (br s, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.74 - 4.70 (m, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.13 (ddd, 1H), 3.87 (td, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 2H)
I-11	390.1	2.65	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 10.66 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.84 - 3.68 (m, 8H), 2.20 (s, 3H)

Cmpd No.	LCMS (ES+)	LCMS (rt, min)	<sup>1</sup> H NMR
I-12	415.2	2.6	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.35 (dt, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.89 (dt, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.63 (dd, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 2H), 3.78 (td, 1H), 3.10 (td, 1H), 3.05 (dd, 1H)
I-13	439.1	2.18	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 10.18 (tt, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.12 (ddd, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H)
I-14	373.1	2.12	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.17 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 4H), 2.08 (s, 3H)
I-15	398.1	2.16	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.18 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 3H), 7.24 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.72 (td, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H)
I-16	487.2	2.71	----
I-17	439.1	2.25	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 10.38 (dd, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.11 - 7.99 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.15 (td, 1H), 4.60 (ddd, 1H), 4.50 (dt, 1H), 4.10 (ddd, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 3.05 (dd, 1H), 2.99 (s, 3H)
I-18	398.1	2.2	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 10.38 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.13 - 7.98 (m, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.71 (dt, 2H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 4.14 (ddd, 1H), 3.86 (td, 1H), 3.43 - 3.32 (m, -2H)
I-19	423.1	2.3	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 10.13 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.34 (d, 3H), 3.13 (dd, 1H), 2.99 (s, 3H)
I-20	382.1	2.24	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.02 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.63 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.71 (td, 1H), 3.22 (td, 2H)
I-21	405.1	2.26	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.03 (dd, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 3.94 - 3.68 (m, 2H), 3.64 (d, 3H), 3.23 (dd, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.02 (d, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.45 (m, 2H)
I-22	383.1	2.23	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.92 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 4.80 - 4.65 (m, 1H), 4.65 - 4.48 (m, 2H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 3.68 (d, 1H)
I-23	400.1	2.36	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.81 (s, 1H), 10.14 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.70 (s, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.59 (dd, 1H), 4.56 - 4.15 (m, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.71 (td, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 2H)
I-24	446	2.35	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.20 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.70 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.59 (dd, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.28 - 3.12 (m, 2H)

[0857]



Cmpd No.	LCMS (ES+)	LCMS (rt, min)	<sup>1</sup> H NMR
I-25	469.1	2.5	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.35 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.81 - 3.42 (m, 5H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.17 (s, 1H), 1.84 (s, 1H)
I-26	343.1	2.0	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.04 - 9.98 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H).
I-27	366.1	2.42	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.68 (s, 1H), 10.13 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.5, 0.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 30.4 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 35.1 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 2.05 (s, 1H), 0.99 - 0.90 (m, 1H).
I-28	381.1	2.0	----
I-29	456.1	1.89	----
I-30	405.1	2.25	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.04 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.5, 0.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.05 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.02 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.97 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 2H), 1.91 (dd, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.50 (t, J = 9.4 Hz, 2H).
I-31	453.1	2.55	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 10.33 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.40 (br s, 2H), 3.22 (掩蔽的, 1H), 3.04 (d, 6H), 2.98 (s, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.27 (d, 1H), 1.18 (qd, 1H), 0.93 (d, 3H).
I-32	453.1	2.55	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 10.33 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.40 (br s, 2H), 3.22 (掩蔽的, 1H), 3.04 (d, 6H), 2.98 (s, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.27 (d, 1H), 1.18 (qd, 1H), 0.93 (d, 3H).
I-33	443.1	2.37	----
I-34	443.1	2.37	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 10.60 - 10.22 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.68 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 1.38 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.32 - 0.97 (m, 3H).
I-35	409.1	2.29	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.59 (s, 1H), 10.05 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.03-4.60 (m, 1H), 4.23-3.83 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.19 (m, 3H), 0.99 (m, 3H).
I-36	409.3	2.48	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.59 (s, 1H), 10.05 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.03-4.60 (m, 1H), 4.23-3.83 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.19 (m, 3H), 0.99 (m, 3H).

[0858]

[0859]

Cmpd No.	LCMS (ES+)	LCMS (rt, min)	<sup>1</sup> H NMR
I-37	443.4	2.45	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.41 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.66-7.61 (m, 3H), 6.85 (m, 1H), 5.92-5.45 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.18 (m, 3H), 0.98 (m, 3H).
I-38	443.4	2.45	----
I-39	429.4	2.35	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 10.37 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.07-2.97 (m, 2H), 1.26 (d, 3H).
I-40	429.4	2.35	----
I-41	487.3	2.79	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.11 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 55.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.12 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.01-2.84 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
I-42	427.8	2.2	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 10.39 - 10.32 (m, 1H), 8.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.53 - 8.38 (m, 2H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.59 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 18.3, 6.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.09 (dq, J = 6.7, 3.8 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 14.8, 3.4 Hz, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.29 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 6.7, 2.1 Hz, 3H), 1.31 (dd, J = 12.3, 7.0 Hz, 3H).
I-43	404.1	2.24	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 10.38 - 10.32 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 4.65 - 4.47 (m, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.65 (dd, J = 9.5, 8.4 Hz, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 3H), 3.12 (ddd, J = 13.3, 12.0, 3.4 Hz, 1H).
I-44	416.1	2.37	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.34 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 2H), 4.46 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.72 (td, J = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.8 Hz, 1H).
I-45	416.2	2.33	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 10.29 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (dt, J = 9.5, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 10.6, 2.7 Hz, 1H), 4.19 (ddd, J = 11.8, 3.8, 1.6 Hz, 1H), 3.88 (td, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.59 - 3.41 (m, 2H).
I-46	433.3	2.53	----
I-47	433.2	2.53	----
I-48	377.1	2.19	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 10.01 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.76 (dd, J = 13.5, 9.4 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.71 (tt, J = 9.4, 4.1 Hz, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 1H).

[0860]

Cmpd No.	LCMS (ES+)	LCMS (rt, min)	<sup>1</sup> H NMR
I-49	423.0	2.29	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> )δ10.12 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 7.0, 0.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.89 (tt, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.61 - 3.59 (m, 7H), 3.55 (dd, J = 13.2, 8.6 Hz, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.05 (ddq, J = 13.4, 6.9, 3.9, 3.4 Hz, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 2H).
I-50	385.1	2.32	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> )δ10.05 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.5, 0.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.59 (dd, J = 13.9, 3.2 Hz, 1H), 3.04 (dt, J = 12.7, 4.5 Hz, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
I-51	385.1	2.38	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> )δ10.04 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 9.7, 0.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.80 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.77 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.17 (s, 3H).
I-52	403.1	2.41	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> )δ10.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.62 (dd, J = 13.7, 3.3 Hz, 1H), 3.04 (dt, J = 12.8, 4.7 Hz, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
I-53	403.1	2.47	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> )δ10.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8, 0.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.77 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).
I-54	412	1.92	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.02 (s, 1H), 8.61 - 8.37 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.08 (dd, 1H), 3.92 (t, 2H), 2.86 (t, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.44 (s, 1H), 1.28 (d, 3H).
I-55	380	0.89	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.76 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.43 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.55 (m, 3H).
I-56	430	2.22	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.48 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.07 (dd, 1H), 4.01 - 3.70 (m, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.28 (d, 3H).
I-57	398	0.98	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.90 (s, 1H), 10.12 (d, 1H), 8.50 - 8.16 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.96 - 6.59 (m, 2H), 3.11 (dd, 2H), 2.77 (dq, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.67 (m, 2H), 1.60 (dd, 1H).
I-58	441	1.27	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ12.53 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.52 - 8.11 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.68 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.07 (t, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 1.99 (d, 1H), 1.92 - 1.65 (m, 2H), 1.50 (d, 1H).

[0861]

Cmpd No.	LCMS (ES+)	LCMS (rt, min)	<sup>1</sup> H NMR
I-59	455	1.40	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.14 (d, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.97 - 7.72 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.22 (dd, 1H), 3.08 (t, 1H), 1.98 (d, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.51 (t, 1H).
I-60	442	1.84	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.40 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 39.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 2H), 6.82 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.47 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 2H), 1.72 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H).
I-61	442	1.91	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.37 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.54 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.87 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.79 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.68 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.31 (q, J = 11.9 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
I-62	412		
I-63	412		
I-64	398	1.65	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.10 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.27 - 3.56 (m, 5H), 2.56 (s, 1H), 2.39 (s, 3H).
I-65	381	1.59	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.00 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 16.5, 6.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.00 (q, J = 16.5, 14.9 Hz, 1H), 2.94 - 2.76 (m, 1H), 1.82 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.68 - 1.42 (m, 2H).
I-66	381	1.65	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.98 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.5, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.22 (ddd, J = 13.6, 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.03 (tt, J = 10.4, 3.9 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.84 (dtd, J = 13.9, 10.3, 9.3, 4.2 Hz, 2H), 1.63 (q, J = 12.9 Hz, 1H).
I-67	342	1.22	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.13 - 9.94 (m, 1H), 8.41 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.68 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.13 (s, 1H), 1.68 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.21 (s, 1H), 0.75 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 0.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H).

Cmpd No.	LCMS (ES+)	LCMS (rt, min)	<sup>1</sup> H NMR
I-68	413	1.38	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 1H), 6.77 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 21.9, 11.6 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.39 (dt, J = 23.5, 14.1 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 11.8 Hz, 3H).
I-69	390	1.57	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.41 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.94 (dd, J = 47.0, 23.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.85 (s, 2H).
I-70	484	2.65	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.50 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 6.1, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.19 (s, 1H), 3.12 - 2.94 (m, 1H), 2.30 (dt, J = 14.3, 7.7 Hz, 1H), 2.12 (dq, J = 16.2, 8.8, 7.9 Hz, 2H), 1.92 (ddp, J = 34.3, 13.4, 7.0, 6.5 Hz, 2H), 1.72 (dt, J = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 1.26 (s, 6H).
I-71	362	2.43	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.40 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 6.4, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.02 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 33.2, 13.3 Hz, 2H), 1.70 - 1.41 (m, 2H), 1.41 - 1.17 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
I-72	425	1.6	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.14 (d, J = 19.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 16.7, 6.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.46 (dd, J = 19.6, 6.0 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 20.5 Hz, 1H), 4.84 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.89 (dt, J = 45.7, 12.7 Hz, 3H), 3.66 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 7H).
I-73	459	2.8	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 - 7.25 (m, 3H), 6.84 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.21 - 3.97 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 3.55 (td, J = 11.5, 3.7 Hz, 1H), 3.42 (td, J = 12.6, 4.3 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
I-74	376	1.44	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.42 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.68 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.22 - 2.04 (m, 1H), 1.76 - 1.50 (m, 1H), 1.22 (s, 1H), 0.76 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 0.36 (t, J = 5.1 Hz, 1H).

[0862]

[0863]

Cmpd No.	LCMS (ES+)	LCMS (rt, min)	<sup>1</sup> H NMR
I-75	450	2.29	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.03 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.31 (m, 1H), 6.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 35.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.04 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.30 (dt, J = 14.7, 7.7 Hz, 1H), 2.12 (dp, J = 16.1, 8.0, 7.5 Hz, 2H), 2.04 - 1.76 (m, 2H), 1.72 (dt, J = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 1.36 - 1.13 (m, 6H).
I-76	439	1.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.0 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.46 (m, 6H).
I-77	455	1.4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.97 - 7.72 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 13.2, 10.9 Hz, 1H), 3.08 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.51 (t, J = 12.9 Hz, 1H).
I-78	384	1.39	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.03 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.8, 5.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.84 - 6.47 (m, 1H), 1.93 - 1.46 (m, 5H), 1.22 - 0.98 (m, 1H), 0.91 (dt, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H)。数个峰与溶剂峰重叠。
I-79	376	2.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.02 (s, 1H), 8.51 - 8.16 (m, 2H), 7.78 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.36 (m, 1H), 6.67 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.40 - 4.06 (m, 1H), 3.80 - 3.54 (m, 2H), 2.01 - 1.64 (m, 3H), 1.26 (s, 3H).
I-80	377	1.46	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.19 - 3.63 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.6 Hz, 2H).
I-81	424	1.79	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.46 - 8.16 (m, 2H), 7.90 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (dt, J = 40.4, 7.4 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.44 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.16 (td, J = 12.6, 4.1 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 12.9 Hz, 1H).
I-82	442	1.9	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 2.96 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.43 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.36 - 2.15 (m, 2H), 1.87 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.72 (dt, J = 24.0, 11.6 Hz, 3H), 1.55 (q, J = 13.0, 12.2 Hz, 2H).

[0864]

Cmpd No.	LCMS (ES+)	LCMS (rt, min)	<sup>1</sup> H NMR
I-83	438	1.7	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.06 (s, 1H), 8.44 - 8.21 (m, 2H), 7.87 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.13 (m, 5H), 6.79 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.75 (s, 2H).
I-84	388	2.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.16 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.0 (m, 1H)。数个峰与溶剂峰重叠。
I-85	438	1.95	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.78 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.07 (s, 2H), 1.70 (s, 1H)。
I-86	452	1.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.40 (s, 1H), 10.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.48 - 8.22 (m, 4H), 7.89 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.44 (m, 2H), 6.85 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.12 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.84 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 12.4 Hz, 1H)。
I-87	329.1	0.80	(500 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> )δ10.17 - 10.04 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.18 (t, 1H), 3.04 - 2.92 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.64 (q, 1H), 1.59 - 1.40 (m, 1H)。
I-88	411.1	1.49	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.11 (d, 1H), 8.66 - 8.55 (m, 1H), 8.46 - 8.33 (m, 2H), 7.95 - 7.80 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 1H), 3.81 (td, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 1H)。
I-89	446.2	1.46	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.37 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
I-90	446.2	1.46	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.37 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。
I-91	403.2	1.24	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.3, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.92 (ddd, J = 10.9, 6.3, 2.7 Hz, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

[0865]

Cmpd No.	LCMS (ES+)	LCMS (rt, min)	<sup>1</sup> H NMR
I-92	403.2	1.26	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.3, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.92 (ddd, J = 10.9, 6.3, 2.7 Hz, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
I-93	446.3	1.28	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.36 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 103.5 Hz, 2H), 4.07 - 3.83 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 13.2, 10.8 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
I-94	403.2	1.07	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.42 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 106.3 Hz, 2H), 3.98 - 3.83 (m, 1H), 2.94 - 2.76 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
I-95	412.2	1.11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.00 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.44 - 8.37 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 4.99 (dd, J = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.90 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 23.2 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 5.9 Hz, 3H).
I-96	384.1	1.29	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 1H), 6.79 (dd, J = 6.5, 2.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 40.8 Hz, 2H), 4.33 - 4.07 (m, 4H), 3.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.10 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.92 (dt, J = 37.3, 12.3 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.82 (q, J = 11.5 Hz, 1H).
I-97	370.1	0.82	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.04 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.43 - 8.31 (m, 1H), 7.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.55 (d, J = 55.4 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.15 - 2.79 (m, 4H).
I-98	385.1	1.35	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.00 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 6.3, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.34 - 6.97 (m, 2H), 6.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.46 (d, J = 44.9 Hz, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.22 - 2.90 (m, 4H), 2.77 (dt, J = 23.4, 12.1 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 11.9 Hz, 1H).
I-99	371.1	0.91	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.04 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.48 - 8.37 (m, 1H), 7.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.48 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.05 (dt, J = 40.0, 12.6 Hz, 3H).



[0866]

Cmpd No.	LCMS (ES+)	LCMS (rt, min)	<sup>1</sup> H NMR
I-100	380.2	0.97	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.65 (s, 1H), 10.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 6.3, 1.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.7, 1.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.39 (m, 3H), 6.84 (dd, J = 6.4, 1.9 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.18 - 2.98 (m, 2H), 2.76 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.77 - 1.50 (m, 2H).
I-101	414.2	1.05	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.36 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 6.4, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 6.84 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.09 (q, J = 11.9 Hz, 3H), 2.85 - 2.60 (m, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 1H), 1.81 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.65 (tq, J = 24.5, 12.3, 11.5 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H).
I-102	357.1	1.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.02 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.09 (dt, J = 32.0, 12.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 1H), 1.93 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.74 (dt, J = 24.2, 13.3 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 13.1 Hz, 1H).
I-114	441	1.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.39 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.73 (d, J = 50.4 Hz, 4H), 2.16 (d, J = 31.7 Hz, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.43 (s, 1H), 1.26 (s, 1H), 1.02 (d, J = 6.3 Hz, 3H).
I-115	443	1.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.49 (d, J = 28.6 Hz, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.16 (m, 2H), 4.55 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.09 (t, 1H), 2.78 (t, 1H), 2.37 - 2.05 (m, 3H), 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 3H). 1.2 分钟, 443).
I-116	443	1.2	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.49 (d, J = 28.6 Hz, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.16 (m, 2H), 4.55 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.09 (t, 1H), 2.78 (t, 1H), 2.37 - 2.05 (m, 3H), 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 3H). 1.2 分钟, 443).
I-117	429	1.4	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.84 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 25.6, 12.1 Hz, 3H), 3.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
I-118	429	1.4	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.84 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 25.6, 12.1 Hz, 3H), 3.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

Cmpd No.	LCMS (ES+)	LCMS (rt, min)	<sup>1</sup> H NMR
I-119	443	1.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.52(s,1H), 10.38(s,1H), 8.56(s,1H), 8.38(d, J = 6.2Hz,1H), 7.96(d, J = 9.4Hz,1H), 7.76-7.49(m,2H), 6.89(d, J = 6.3Hz,1H), 4.63-4.22(m,3H), 3.79(s,1H), 3.10(t, J = 12.0Hz,1H), 2.84-2.69(m,1H), 2.25(s,3H), 1.25(d, J = 6.2Hz,3H).
I-120	443	1.1	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.52 (s,1H), 10.38(s,1H), 8.56(s,1H), 8.38(d, J = 6.2Hz,1H), 7.96(d, J = 9.4Hz,1H), 7.76-7.49(m,2H), 6.89(d, J = 6.3Hz,1H), 4.63-4.22(m,3H), 3.79(s,1H), 3.10(t, J = 12.0Hz,1H), 2.84-2.69(m,1H), 2.25(s,3H), 1.25(d, J = 6.2Hz,3H).
I-123	452.90	1.825	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.41 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 6.75 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 11.1 Hz, 6H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 2H), 1.28 - 1.08 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
I-126	430.1	1.47	(300MHz,DMSO, ppm): 12.84 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 25.6, 12.1 Hz, 3H), 3.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
I-127	430.1	1.47	(300MHz,DMSO, ppm): 12.84 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 25.6, 12.1 Hz, 3H), 3.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
I-136	407.1	1.59	(300MHz,DMSO, ppm): 12.65 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.67 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.15 - 1.90 (m, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.31 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
I-137	407.1	1.46	(300MHz,DMSO, ppm): 12.64 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.31 (q, J = 11.9 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
I-149	405.2	1.38	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.39 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (ddd, J = 15.4, 6.3, 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.84 - 7.54 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.03 - 6.73 (m, 2H), 3.78-3.50 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.45 - 2.0 (m, 2H), 1.58-1.35 (m, 2H), 1.02 - 0.74 (m, 3H).

[0867]

Cmpd No.	LCMS (ES+)	LCMS (rt, min)	<sup>1</sup> H NMR
I-154	391.2	1.31	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.40 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00 - 6.74 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.11 (dt, J = 35.7, 12.4 Hz, 2H), 2.42 - 2.25 (m, 2H), 1.94 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.76 (dd, J = 24.5, 13.2 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 12.7 Hz, 1H).
I-202	427.1	1.76	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.36 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.01 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 3H).
I-214	444.1	1.67	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ12.48 (d, J = 37.9 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.87 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 4.49-4.19 (m, 2H), 3.85 - 3.67 (m, 1H), 3.09 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
I-247	396.0	1.11	(300 MHz, DMSO, ppm): 12.84 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.73 - 8.54 (m, 1H), 8.40 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.70 (m, 2H), 7.53 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 32.9 Hz, 3H), 3.80 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.17 - 2.63 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
I-248	396.0	1.10	(300 MHz, DMSO, ppm): 12.84 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.63 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 3.81 (s, 1H), 3.23 - 2.68 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
I-249	400.1	1.71	(300 MHz, DMSO, ppm): 12.64 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.36 (m, 3H), 7.14 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.80 (dd, J = 37.2, 11.9 Hz, 2H), 3.45 (qd, J = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 2.89 - 2.66 (m, 2H), 2.03 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.26 (dd, J = 20.9, 8.9 Hz, 1H), 1.09 - 0.85 (m, 5H), 0.64 (s, 2H).
I-259	451.1	2.11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , ppm) 12.66 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.80 - 4.77 (m, 2H), 4.14 - 3.71 (m, 4H), 2.87 - 2.83 (m, 1H), 2.78 - 2.73 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.00 - 1.98 (m, 1H), 1.72 - 1.70 (m, 1H), 1.34 - 1.30 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
I-261	451.2	1.19	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , ppm) 12.53 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 4.32 - 4.08 (m, 4H), 4.02 - 3.90 (m, 3H), 3.59 - 3.56 (m, 1H), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 1.94 - 1.90 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0868]

[0869]

Cmpd No.	LCMS (ES+)	LCMS (rt, min)	<sup>1</sup> H NMR
I-271	415.0	1.15	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , ppm) 12.62 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.5 Hz, 3H), 7.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.56 (br s, 4H), 2.76 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.12 (s, 2H), 1.95 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.26 (q, J = 11.7 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
I-287	465.1	1.24	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , ppm) 12.55 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.68 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 4.14 (s, 4H), 4.02 (s, 1H), 3.98 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.89 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.67 (s, 1H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
I-288	465.1	1.23	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , ppm) 12.67 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 4H), 2.77 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.98 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.28 (q, J = 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
I-272	415.0	1.16	(300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , ppm) 12.62 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.33 (m, 3H), 7.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 4.85 - 4.72 (m, 2H), 3.72 - 3.35 (m, 4H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.57 - 2.43 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.63 (m, 1H), 1.32 - 1.09 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
I-310	429	1.392	12.70 (1H), 10.06 (1H), 8.46 (1H), 8.31 (1H), 7.80 (2H), 7.57 (1H), 7.46 (1H), 6.84 (1H), 3.82 (1H), 2.83 (2H), 2.58 (2H), 2.42 (1H), 1.13 (3H)
I-312	463.1	1.08	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d 10.50 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 9.4, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.14 - 3.91 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.22 (td, J = 10.4, 9.8, 5.1 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.02 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.55 (s, 1H), 1.93 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.76 - 1.58 (m, 1H), 1.17 (q, J = 11.9 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
I-313	424.2	1.19	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d 12.61 (s, 1H), 10.54 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 9.4, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.87 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 54.0 Hz, 4H), 3.11 (d, J = 23.8 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 24.5 Hz, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.79 - 1.55 (m, 2H).
I-314	444.0	0.93	(300MHz, DMSO, ppm) 12.34 (d, J = 35.0 Hz, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.79 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 26.7 Hz, 3H), 2.16 (s, 4H), 1.60 (s, 1H).

Cmpd No.	LCMS (ES+)	LCMS (rt, min)	<sup>1</sup> H NMR
I-315	444.0	0.93	(300MHz, DMSO, ppm) 12.33 (d, J = 36.2 Hz, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.25 (m, 2H), 6.79 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.82 - 4.01 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.87 - 2.54 (m, 3H), 2.17 (m, 4H), 1.59 (s, 1H).
I-318	465.5	1.29	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.61 (s, 1H), 10.50 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 9.4, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.86 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 66.6 Hz, 2H), 3.20 - 3.04 (m, 2H), 2.75 (dd, J = 9.7, 5.1 Hz, 1H), 2.21 (dt, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 11.2, 3.5 Hz, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 0.60 - 0.45 (m, 2H), 0.41 (qd, J = 5.4, 2.4 Hz, 2H).
I-319	504.2	1.23	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.46 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 9.5, 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.94 - 4.07 (m, 3H), 3.23 (s, 1H), 3.05 (dd, J = 13.6, 0.9 Hz, 6H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.26 (dt, J = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.75 - 1.57 (m, 1H), 1.17 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.60 - 0.46 (m, 2H), 0.47 - 0.34 (m, 2H).
I-320	425.1	1.09	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.62 (s, 1H), 10.49 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.4, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.41 (m, 4H), 6.86 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 59.9 Hz, 2H), 3.11 (tt, J = 10.6, 4.5 Hz, 2H), 2.73 (dd, J = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.83 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.70 (ddd, J = 22.7, 11.5, 2.9 Hz, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H).
I-322	485	2.037	12.70 (1H), 10.06 (1H), 8.46 (1H), 8.31 (1H), 7.80 (2H), 7.57 (1H), 7.46 (1H), 6.84 (1H), 4.72 (1H), 4.47 (4H), 3.82 (1H), 2.83 (2H), 2.58 (2H), 2.42 (1H), 1.13 (3H)
I-325	477.25	1.392	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.41 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.29 (dq, J = 10.5, 5.3, 4.4 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 13.3 Hz, 7H), 2.73 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.47 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.31 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
I-328	464.2	1.00	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.45 (dd, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.4, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 2H), 6.73 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 3H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 3.06 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.03 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 1.93 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.76 - 1.59 (m, 1H), 1.17 (q, J = 11.9 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0870]

[0871]

Cmpd No.	LCMS (ES+)	LCMS (rt, min)	<sup>1</sup> H NMR
I-329	437.90	1.857	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.88 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.7, 0.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.40 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.20 - 2.93 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.60 - 1.40 (m, 2H)。谱图
I-330	458.2	1.16	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.11 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 57.5 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.03 (ddd, J = 34.5, 23.2, 9.1 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 6.1 Hz, 7H), 2.65 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.13 (q, J = 11.9 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。
I-340	434.90	1.546	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.22 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.33 (tt, J = 10.9, 4.4 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.07 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.76 (t, J = 13.0, 10.7 Hz, 1H), 2.53 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.09 (ddt, J = 12.7, 4.0, 2.1 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.42 - 1.28 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。
I-352	489	0.979	12.7 (1H), 10.36 (1H), 8.56 (1H), 8.36 (1H), 7.90 (2H), 7.42 (1H), 6.84 (1H), 4.42 (1H), 4.25 (1H), 3.52 (1H), 3.43 (1H), 3.11 (1H), 2.32 (1H), 1.83 (1H)
I-353	496	1.255	12.84 (1H), 10.36 (1H), 8.56 (1H), 8.36 (1H), 8.27 (1H), 7.90 (2H), 7.71 (1H), 7.63 (1H), 7.01 (1H), 6.84 (1H), 4.27 (2H), 3.72 (2H), 3.43 (2H), 2.98 (2H), 2.30 (1H)
I-362	485	1.671	12.70 (1H), 10.06 (1H), 8.46 (1H), 8.31 (1H), 7.80 (2H), 7.57 (1H), 7.46 (1H), 6.84 (1H), 4.72 (1H), 4.47 (4H), 3.82 (1H), 2.83 (2H), 2.58 (2H), 2.42 (1H), 1.13 (3H)
I-369	469	1.059	12.70 (1H), 10.06 (1H), 8.46 (1H), 8.31 (1H), 7.80 (2H), 7.57 (1H), 7.46 (1H), 6.84 (1H), 4.32 (2H), 3.39 (2H), 3.22 (2H), 2.39 (2H), 1.95 (1H), 0.85 (1H), 0.45 (2H), 0.04 (2H)
I-380	406.1	1.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.42 (d, J = 38.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 15.5, 6.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 43.5 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.88 - 2.62 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。
I-398	437.95	1.398	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.87 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 38.3 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (q, J = 9.0, 7.5 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.43 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.28 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.20 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.65 (d, J = 12.4 Hz, 1H)。谱图

Cmpd No.	LCMS (ES+)	LCMS (rt, min)	<sup>1</sup> H NMR
I-399	437.95	1.419	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.77 - 9.66 (m, 1H), 8.42 (d, J = 21.7 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 12.9, 6.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.82 - 6.65 (m, 1H), 4.35 (d, J = 73.8 Hz, 2H), 3.01 (dt, J = 32.7, 12.0 Hz, 2H), 2.83 - 2.61 (m, 1H), 2.05 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 1.72 (q, J = 11.7 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 12.4 Hz, 1H)。谱图
I-461	497	2.101	12.84 (1H), 10.36 (1H), 8.56 (1H), 8.36 (1H), 8.27 (1H), 7.90 (2H), 7.71 (1H), 7.63 (1H), 6.84 (1H), 4.27 (2H), 3.72 (2H), 3.43 (2H), 2.98 (2H), 2.30 (1H)
I-476	538.85	1.469	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.40 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 6.2, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.46 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 6.3, 1.7 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.79 (ddd, J = 20.2, 10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.60 (tq, J = 21.0, 11.1, 9.7 Hz, 1H), 2.76 - 2.37 (m, 2H), 2.17 (d, J = 54.3 Hz, 1H), 1.84 - 1.53 (m, 1H), 1.22 - 0.96 (m, 2H), 0.78 (s, 1H), 0.62 (s, 1H)。
I-481	512.80	1.832	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.40 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 22.7 Hz, 3H), 3.66 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)。
I-484	411.9	1.38	由于受限量而未获得 NMR。
I-490	547.2	0.085	(300 MHz, DMSO) 12.74 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.44 (br, 1H), 6.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.94 (br, 2H), 3.81 - 3.44 (m, 5H), 2.81 (s, 3H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.38-2.16 (m, 3H), 2.05-1.93(m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H)。
I-495	547.2	1.65	(300 MHz, DMSO) 12.74 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.46 (br, 1H), 6.80 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.93 (br, 2H), 3.71 (br, 2H), 3.63-3.51(m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.38-2.16 (m, 3H), 2.05-1.93(m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H)。
I-499	434.90	1.847	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 10.28 - 10.15 (m, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 2H), 7.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 3.37 (tt, J = 10.9, 4.5 Hz, 1H), 3.18 - 2.99 (m, 6H), 2.78 (dd, J = 12.8, 10.7 Hz, 1H), 2.50 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.80 (dq, J = 10.6, 6.9 Hz, 1H), 1.34 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。
I-508	455.1	0.98	(300 MHz, 氯仿-d, ppm) 10.36 (s, 1H), 8.41 - 8.29 (m, 2H), 7.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.45 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.22 - 4.01 (m, 2H), 4.01 - 3.74 (m, 3H), 3.02 (br, 1H), 2.67 (br, 1H), 1.56 (br, 1H), 0.52 - 0.18 (m, 4H)。

[0872]

Cmpd No.	LCMS (ES+)	LCMS (rt, min)	<sup>1</sup> H NMR
I-511	540.90	1.849	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ12.34 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.65 (d, J = 48.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 23.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 51.1, 38.0 Hz, 2H), 7.81 - 7.49 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.03 - 3.11 (m, 5H), 3.03 (s, 1H), 1.97 (s, 7H), 1.27 (s, 4H), 0.88 (d, J = 20.3 Hz, 2H), 0.10 (s, 3H).
I-537	429	1.416	12.70 (1H), 10.06 (1H), 8.46 (1H), 8.31 (1H), 7.80 (2H), 7.57 (1H), 7.46 (1H), 6.84 (1H), 3.82 (1H), 2.83 (2H), 2.58 (2H), 2.42 (1H), 1.13 (3H)
I-543	510.2	1.67	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 10.39 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (br, 1H), 5.00 (br, 1H), 4.36 (br, 1H), 3.71 (br, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.39 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 1.62 (br, 1H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.70 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 0.50 (p, J = 4.6, 4.2 Hz, 2H), 0.42-0.31 (m, 1H).

[0874] 实施例17:GCN2酶抑制测试

[0875] 用检测ADP水平的 **Transcreener**<sup>®</sup>ADP<sup>2</sup>荧光极化测试 (BellBrook Labs, WI) 来筛选化合物抑制GCN2激酶活性的能力。测试在由25mM Tris-HCl (pH 7.5), 50mM NaCl, 10mM MgCl<sub>2</sub>和1mM DTT组成的缓冲剂中进行。最终的底物浓度是280μM ATP和200μM非肽底物 (H-Gly-Arg-Ser-Arg-Ser-Arg-Ser-Arg-Ser-Arg-Ser-Arg-Ser-Arg-Ser-Arg-OH [ (RS)<sub>7</sub> ], Bachem, 瑞士)。在25°C在 (典型) 最终浓度4nM GCN2激酶存在下进行测试。

[0876] 制备含有GCN2激酶和 (RS)<sub>7</sub> 的测试缓冲剂。将4.7μL该储备溶液置于黑色低体积384-孔微滴定板 (例如目录号3676, Corning Inc., NY) 的每个孔中。向其加入0.65μM的DMSO, 其含有系列稀释的试验化合物 (试验化合物的典型最终浓度是0至8μM)。在25°C将板温育10分钟随后加入4.7μL ATP储备缓冲剂引发酶反应。让反应在25°C进行1小时, 随后加入10μL检测缓冲剂 (在BellBrook Labs供应的1x停止和检测缓冲剂中由适当浓度的ADP<sup>2</sup>抗体和ADP Alexa633示踪剂组成)。让反应在25°C温育1小时, 随后用PHERAstar FS读数器 (BMG Labtech, 德国) 测量各孔中的荧光极化信号 (mP)。

[0877] 将荧光极化值标准化为板中标准曲线, 其由测试缓冲剂中各种比率的ATP:ADP对最终总浓度280μM组成。将9.4μL各ATP:ADP比率的缓冲剂与0.65μL DMSO一起加至板, 随后加入检测缓冲剂, 从而模拟测试体积和条件。标准曲线用来将得自试验孔的mP值转换成转化为ADP的百分比ATP。然后在各化合物剂量计算酶活性的百分比抑制。用非线性、紧密结合算法从百分比抑制数据计算IC<sub>50</sub>和K<sub>i (app)</sub> (用已知测试和动力学参数) 值。全部数据分析用 **Screener**<sup>®</sup>软件包 (Genedata, 瑞士) 处理。

[0878] 表3: 式I化合物的酶活性

[0879] +++代表K<sub>i</sub><10nM; ++代表K<sub>i</sub>为10nM-100nM范围; 和+代表K<sub>i</sub>为100nM-1μM。



[0880]

化合物	GCN2 (Ki)
I-1	++
I-2	+++
I-3	+++
I-4	++
I-5	++
I-6	++
I-7	+
I-8	++
I-9	+++
I-10	+++
I-11	++
I-12	+++
I-13	+++
I-14	++
I-15	+++
I-16	+++
I-17	+++
I-18	+++
I-19	++
I-20	+++
I-21	++
I-22	+++
I-23	+++
I-24	+++
I-25	+++
I-26	+
I-27	+++
I-28	+++

[0881]

I-29	+++
I-30	+
I-31	++
I-32	++
I-33	++
I-34	+++
I-35	++
I-36	+++
I-37	+++
I-38	++
I-39	+++
I-40	+++
I-41	+++
I-42	+++
I-43	+++
I-44	+++
I-45	+++
I-46	++
I-47	+++
I-48	+++
I-49	++
I-50	+++
I-51	+++
I-52	+++
I-53	+++
I-54	++
I-55	++
I-56	++
I-57	++
I-58	++
I-59	+
I-62	++
I-63	+++
I-65	++
I-66	++
I-76	+
I-77	+
I-81	++
I-83	++
I-84	+
I-85	+
I-86	++
I-87	+
I-88	+
I-89	++
I-90	+++
I-91	++
I-92	+++
I-93	++
I-94	+
I-95	++
I-96	+++
I-97	++

[0882]

<b>I-98</b>	++
<b>I-99</b>	++
<b>I-100</b>	+++
<b>I-101</b>	+++
<b>I-102</b>	+++
<b>I-103</b>	+++
<b>I-104</b>	++
<b>I-105</b>	++
<b>I-106</b>	++
<b>I-107</b>	+++
<b>I-108</b>	+++
<b>I-109</b>	++
<b>I-110</b>	+++
<b>I-111</b>	++
<b>I-112</b>	+++
<b>I-113</b>	+++
<b>I-114</b>	+++
<b>I-115</b>	+++
<b>I-116</b>	+++
<b>I-117</b>	+++
<b>I-118</b>	+++
<b>I-119</b>	+++
<b>I-120</b>	+++
<b>I-137</b>	+++
<b>I-154</b>	+++
<b>I-137</b>	+++
<b>I-149</b>	+++
<b>I-202</b>	+++
<b>I-380</b>	+++
<b>I-484</b>	+++

[0883] 表4: 式I化合物的酶活性

[0884] +++代表 $IC_{50} < 10nM$ ; ++代表 $IC_{50}$ 为10nM-100nM范围; +代表 $IC_{50}$ 为100nM-1 $\mu$ M。

[0885]

化合物	GCN2 ( $IC_{50}$ )
<b>I-122</b>	+++
<b>I-123</b>	++
<b>I-124</b>	+++
<b>I-125</b>	+++
<b>I-126</b>	+++
<b>I-127</b>	+++
<b>I-128</b>	++
<b>I-129</b>	++
<b>I-130</b>	++
<b>I-131</b>	+
<b>I-132</b>	++
<b>I-133</b>	+
<b>I-134</b>	++
<b>I-135</b>	+++
<b>I-136</b>	+++

[0886]

I-137	+++
I-138	++
I-139	+
I-140	+
I-141	+
I-142	+
I-143	++
I-144	+
I-145	+
I-146	+
I-147	++
I-148	+++
I-149	+++
I-150	++
I-151	+
I-152	++
I-153	+++
I-154	+++
I-155	+
I-156	+
I-157	+
I-158	++
I-159	++
I-160	+++
I-161	++
I-162	++
I-163	++
I-164	++
I-165	++
I-166	++
I-167	+
I-168	++
I-169	++
I-170	++
I-171	++
I-172	++
I-173	+
I-174	++
I-175	+++
I-176	+++
I-177	++
I-178	+
I-179	+++
I-180	+++
I-181	++
I-182	++
I-183	++
I-184	++
I-185	++
I-186	+++
I-187	++
I-188	++
I-189	++

[0887]

I-190	+
I-191	++
I-192	++
I-193	+++
I-195	++
I-196	+++
I-197	++
I-198	+++
I-199	+++
I-200	+++
I-201	++
I-202	+++
I-203	++
I-204	++
I-205	++
I-206	++
I-207	+
I-208	++
I-209	++
I-210	+
I-211	+
I-212	+
I-213	++
I-214	+
I-217	++
I-218	++
I-219	++
I-220	++
I-221	+++
I-222	++
I-223	+++
I-224	+
I-225	+
I-226	+
I-227	++
I-228	+
I-229	+++
I-230	++
I-231	+
I-232	+
I-233	+
I-234	++
I-235	++
I-236	++
I-238	++
I-239	+
I-240	+
I-241	++
I-242	++
I-243	+
I-244	++
I-245	++
I-246	++

[0888]

I-247	+++
I-248	+++
I-249	+++
I-250	++
I-251	++
I-252	+
I-253	+
I-254	+
I-255	+
I-256	+
I-257	+
I-258	++
I-259	+++
I-260	+++
I-261	+++
I-262	++
I-263	++
I-264	+++
I-265	++
I-266	+++
I-267	++
I-268	+++
I-269	++
I-270	+++
I-271	++
I-272	+++
I-273	+++
I-274	++
I-275	+++
I-276	+
I-277	++
I-278	+++
I-279	++
I-280	++
I-281	++
I-282	+
I-283	++
I-284	++
I-285	+
I-286	+++
I-287	++
I-288	+++
I-289	++
I-290	++
I-291	++
I-292	+
I-293	+++
I-294	+
I-295	++
I-296	+
I-297	++
I-298	+
I-299	+

[0889]

I-300	++
I-301	+
I-302	+++
I-303	++
I-304	++
I-305	+
I-307	++
I-308	++
I-309	+
I-310	+++
I-311	++
I-312	+
I-313	++
I-314	+++
I-315	+++
I-316	+++
I-317	++
I-318	+
I-319	+
I-320	++
I-321	++
I-322	++
I-323	+++
I-324	+
I-325	+
I-326	+++
I-327	++
I-328	+
I-329	++
I-330	+
I-331	+
I-332	+
I-333	+
I-334	+
I-335	+
I-336	++
I-337	+
I-338	+
I-339	++
I-340	+++
I-341	+
I-342	++
I-343	+
I-344	+
I-345	+
I-346	++
I-347	+
I-348	++
I-349	++
I-350	+
I-351	+++
I-352	+++
I-353	+++

[0890]

I-354	+++
I-355	+
I-356	++
I-357	++
I-358	+++
I-359	+++
I-360	+++
I-361	++
I-362	+++
I-363	+
I-364	+
I-365	+
I-366	+++
I-367	+
I-368	+
I-369	+++
I-370	+++
I-371	+++
I-372	+++
I-373	+++
I-374	+++
I-375	++
I-376	++
I-377	++
I-378	++
I-379	++
I-380	+++
I-382	+
I-383	+++
I-384	+++
I-385	+++
I-386	+
I-387	+
I-388	+
I-389	++
I-390	+++
I-391	+
I-392	+
I-393	+
I-394	+
I-395	+
I-396	++
I-397	++
I-398	+
I-399	++
I-400	++
I-401	+
I-402	+
I-403	+
I-404	++
I-405	++
I-406	++
I-407	++



[0891]

I-408	++
I-409	++
I-410	+
I-411	+
I-412	+
I-413	+
I-414	++
I-415	+
I-416	++
I-417	+
I-418	++
I-419	++
I-420	++
I-421	++
I-422	++
I-423	+
I-424	++
I-425	+
I-426	++
I-427	++
I-428	++
I-429	+++
I-432	++
I-433	++
I-434	+
I-435	+++
I-436	++
I-437	+
I-438	++
I-439	+
I-440	+
I-441	++
I-442	++
I-443	++
I-444	++
I-445	++
I-446	++
I-447	++
I-448	++
I-449	+++
I-450	++
I-451	++
I-452	+
I-454	++
I-455	++
I-456	++
I-457	++
I-458	++
I-459	+++
I-460	++
I-461	+++
I-462	+
I-463	++

[0892]

I-464	+
I-465	+
I-466	++
I-467	++
I-468	+
I-469	++
I-470	+++
I-471	+
I-472	++
I-473	+++
I-474	+
I-475	++
I-476	+++
I-477	++
I-478	++
I-479	+
I-480	+
I-481	+++
I-482	++
I-483	+
I-484	+++
I-485	++
I-486	+
I-487	+
I-488	++
I-489	++
I-490	+++
I-491	++
I-492	++
I-493	++
I-494	+
I-495	+++
I-496	+
I-497	+
I-498	++
I-499	+++
I-500	+
I-501	+
I-502	++
I-503	++
I-504	+++
I-505	+
I-506	++
I-507	+
I-508	+++
I-509	+
I-510	+++
I-511	+++
I-512	+
I-513	+
I-514	+
I-515	+
I-516	+++

[0893]

I-517	+
I-518	++
I-519	+
I-520	++
I-521	+++
I-522	+++
I-523	++
I-524	++
I-525	++
I-526	++
I-527	++
I-528	++
I-529	+++
I-530	++
I-531	++
I-532	++
I-533	+++
I-534	+
I-535	+
I-536	+
I-537	+++
I-538	++
I-539	++
I-540	+++
I-541	+
I-542	+++
I-543	+++
I-544	+++
I-545	+++
I-546	+++
I-547	+++
I-548	++
I-549	+
I-550	+
I-551	++

[0894] 实施例18:GCN2细胞抑制测试

[0895] 用AlphaScreen测试 (Perkin Elmer) 能够筛选化合物抑制细胞内GCN2的能力, 所述测试检测在疏螺体素处理的细胞中GCN2底物eIF2 $\alpha$ 的磷酸化。在384孔白色聚苯乙烯板 (Corning 3570) 中, 在补充10%胎牛血清 (SAFC 12103C)、青霉素/链霉素1:100稀释溶液 (Sigma P0781) 和2mM L-谷氨酰胺 (Sigma G7513) 的McCoy氏5A培养基 (GIBC026600-023) 中将U2OS细胞以5,000细胞每孔铺板, 于37°C在5%CO<sub>2</sub>让其贴壁过夜。然后从最终浓度40 $\mu$ M以4倍系列稀释将化合物加至细胞培养基。立即将疏螺体素 (FluoroChem M01440) 以最终浓度10 $\mu$ M加至孔中, 于37°C在5%CO<sub>2</sub>温育细胞1h。在用疏螺体素处理1h之后, 除去培养基, 在环境温度用裂解缓冲剂 (TGR BioScience TGRLB) 裂解细胞。

[0896] 用AlphaScreen SureFire P-eIF2 $\alpha$  (Ser51) 测试试剂盒 (Perkin Elmer TGREIF2S) 来测量丝氨酸51上磷酸化的eIF2 $\alpha$ 的水平。将抗-磷酸化的eIF2 $\alpha$ Ser51抗体-连接的受体珠 (TGR BioScience 6760617) 加至细胞匀化物 (在临使用前制备的活化 (TGR BioScience TGRAB) 和反应缓冲剂 (TGR BioScience TGREIF2S) 的混合物中1:250稀释)。然后在环境温度避光将板温育2h。然后加入抗-eIF2 $\alpha$ 抗体-连接的供体珠 (TGR BioScience 6760617) (在临使用前制备的稀释缓冲剂 (TGR BioScience TGRDB) 中1:100稀释)。然后在

环境温度避光将板温育过夜。

[0897] 在Alpha Technology-兼容的PHERAstar FS读板器 (BMG Labtech版本1.14) 分析板从而定量磷酸化的eIF2 $\alpha$ Ser51水平。通过与用单独疏螺体素刺激的对照孔比较来计算磷酸化的eIF2 $\alpha$ 的百分比抑制。将这些数据对化合物浓度作图,用Genedata分析仪 (Genedata AG版本12.0.3) 确定IC<sub>50</sub>。

[0898] 表5:式I化合物的细胞活性(生物标记测试)

[0899] +++代表IC<sub>50</sub><0.5 $\mu$ M; ++代表IC<sub>50</sub>为0.5 $\mu$ M-5 $\mu$ M范围;和+代表IC<sub>50</sub>>5 $\mu$ M。

[0900]

化合物	GCN2 生物标记 (IC <sub>50</sub> )
I-1	++
I-2	+++
I-3	+++
I-4	++
I-5	++
I-6	++
I-8	++
I-9	+++
I-10	+++
I-11	+
I-12	+++
I-13	++
I-14	++
I-15	+++
I-16	++

[0901]

I-17	+++
I-18	+++
I-19	++
I-20	+++
I-21	++
I-22	+++
I-23	+++
I-24	+++
I-25	++
I-27	+++
I-28	++
I-29	+
I-31	++
I-32	++
I-33	+
I-34	+++
I-35	++
I-36	+++
I-37	+++
I-39	+++
I-41	++
I-42	++
I-43	++
I-44	+++
I-45	+++
I-46	++
I-47	++
I-48	+++
I-49	+
I-50	++
I-54	++
I-55	++
I-56	++
I-57	++
I-58	++
I-59	+
I-62	++
I-63	+++
I-65	++
I-66	++
I-76	+
I-77	+
I-81	++
I-83	++
I-84	+
I-85	+
I-86	++
I-88	+++
I-90	+++
I-92	++
I-102	+++
I-103	+++
I-104	++

[0902]

<b>I-105</b>	+
<b>I-106</b>	+
<b>I-107</b>	+++
<b>I-108</b>	+++
<b>I-109</b>	++
<b>I-110</b>	++
<b>I-111</b>	++
<b>I-112</b>	++
<b>I-113</b>	++
<b>I-114</b>	+++
<b>I-115</b>	+++
<b>I-116</b>	++
<b>I-117</b>	+++
<b>I-118</b>	+++
<b>I-120</b>	+++
<b>I-123</b>	+++
<b>I-124</b>	+++
<b>I-125</b>	+++
<b>I-126</b>	+++
<b>I-127</b>	+++
<b>I-128</b>	+++
<b>I-130</b>	++
<b>I-134</b>	+++
<b>I-135</b>	+++
<b>I-136</b>	+++
<b>I-137</b>	+++
<b>I-138</b>	+++
<b>I-143</b>	+++
<b>I-144</b>	+++
<b>I-145</b>	+++
<b>I-146</b>	++
<b>I-147</b>	+++
<b>I-148</b>	+++
<b>I-149</b>	+++
<b>I-150</b>	+++
<b>I-153</b>	+++
<b>I-154</b>	+++
<b>I-157</b>	+++
<b>I-159</b>	+++
<b>I-169</b>	++
<b>I-170</b>	+++
<b>I-171</b>	+++
<b>I-172</b>	+++
<b>I-175</b>	+++
<b>I-176</b>	+++
<b>I-177</b>	+++
<b>I-179</b>	+++
<b>I-180</b>	+++
<b>I-181</b>	++
<b>I-182</b>	+++
<b>I-183</b>	+++
<b>I-184</b>	+++
<b>I-185</b>	+++

[0903]

I-186	+++
I-191	+++
I-193	+++
I-196	+++
I-197	+++
I-198	++
I-199	+++
I-200	+++
I-201	++
I-202	+++
I-203	++
I-204	++
I-208	+++
I-209	+++
I-213	++
I-217	++
I-218	++
I-219	++
I-220	++
I-221	+++
I-222	+++
I-223	+++
I-224	+++
I-225	++
I-226	++
I-227	++
I-232	++
I-233	++
I-235	+++
I-236	+++
I-238	++
I-240	++
I-241	++
I-242	+
I-244	++
I-245	++
I-246	++
I-247	+++
I-248	+++
I-249	+++
I-250	+++
I-251	++
I-252	++
I-259	+++
I-260	+++
I-261	+++
I-262	+
I-263	++
I-266	+++
I-267	++
I-268	++
I-269	++
I-270	+++

[0904]

I-271	+++
I-272	+++
I-273	+++
I-274	++
I-275	++
I-277	++
I-278	+++
I-279	++
I-280	+++
I-281	+++
I-283	++
I-284	+
I-285	++
I-286	++
I-287	+++
I-288	+++
I-289	++
I-290	++
I-291	++
I-293	+++
I-294	+
I-295	++
I-297	++
I-298	+
I-300	++
I-301	++
I-302	+++
I-303	++
I-304	++
I-307	++
I-308	++
I-310	+++
I-311	++
I-313	++
I-314	+++
I-315	+++
I-316	+++
I-317	++
I-318	+
I-320	++
I-321	++
I-322	+++
I-323	++
I-324	+
I-325	++
I-326	+++
I-327	++
I-329	+++
I-339	++
I-340	+++
I-342	+++
I-343	++
I-344	++



[0905]

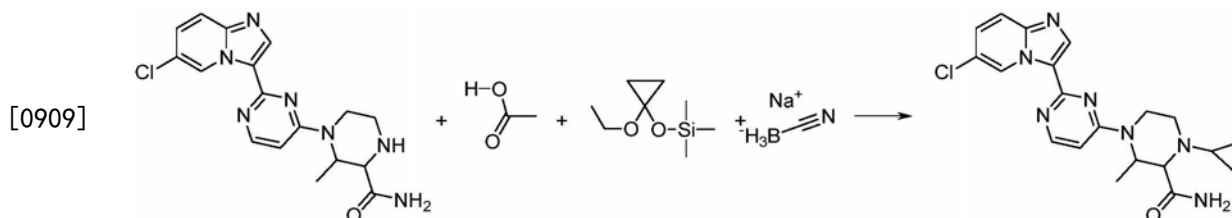
I-345	++
I-346	+++
I-347	++
I-348	+++
I-349	++
I-351	+++
I-352	++
I-353	+++
I-354	+++
I-355	++
I-356	++
I-357	+++
I-358	+++
I-359	+++
I-360	+++
I-361	++
I-362	+++
I-363	++
I-363	++
I-364	+
I-365	++
I-366	+++
I-368	++
I-369	+++
I-370	+++
I-371	++
I-372	++
I-373	+++
I-383	++
I-384	+++
I-385	++
I-386	++
I-387	++
I-388	+
I-389	++
I-390	+++
I-391	++
I-392	++
I-393	++
I-395	++
I-396	+
I-397	++
I-398	++
I-399	++
I-400	++
I-401	++
I-402	++
I-403	++
I-404	++
I-405	++
I-406	++
I-407	++
I-408	++

[0906]

I-409	+++
I-413	+
I-414	++
I-416	++
I-417	+
I-418	++
I-419	++
I-420	++
I-421	+
I-422	+
I-423	+
I-424	++
I-426	++
I-440	+
I-441	+
I-442	++
I-443	++
I-444	++
I-445	++
I-446	++
I-447	++
I-448	++
I-449	+++
I-450	+++
I-461	+++
I-464	++
I-470	+++
I-472	+++
I-473	+++
I-476	+++
I-477	+++
I-478	+++
I-481	+++
I-490	+++
I-491	+++
I-492	++
I-493	+++
I-494	++
I-495	+++
I-499	+++
I-500	++
I-501	++
I-502	+++
I-503	+++
I-504	+++
I-505	+
I-506	++
I-507	++
I-508	+++
I-510	+++
I-511	+++
I-512	++
I-516	+++

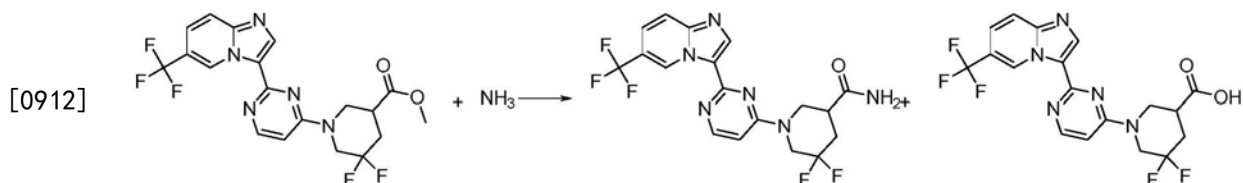
	I-517	++
	I-520	+++
	I-521	+++
	I-522	+++
	I-523	+++
	I-524	++
	I-525	++
	I-526	+++
	I-527	++
	I-528	+++
	I-529	+++
	I-530	++
	I-531	+++
[0907]	I-532	++
	I-533	+++
	I-536	++
	I-537	+++
	I-538	++
	I-540	+++
	I-541	++
	I-543	+++
	I-544	+++
	I-545	+++
	I-546	+++
	I-552	+++
	I-553	+++
	I-554	+++
	I-556	++

[0908] 实施例19: 4-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}咪啉-4-基)-3-甲基哌嗪-2-甲酰胺, I-484



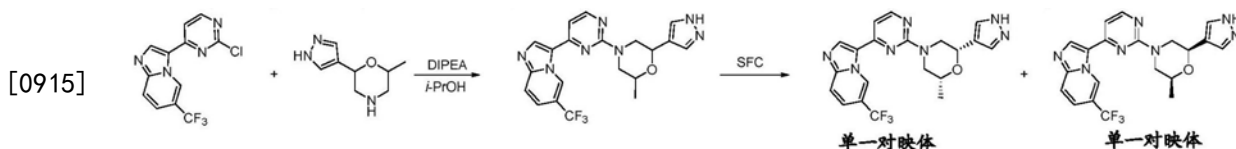
[0910] 向4-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}咪啉-4-基)-3-甲基哌嗪-2-甲酰胺I-451 (49.00mg; 0.13mmol; 1.00当量) 和1-乙氧基环丙氧基) 三甲基硅烷 (0.13ml; 0.66mmol; 5.00当量) 的甲醇 (2.50ml; 61.72mmol; 468.32当量) 溶液加入乙酸 (0.06ml; 1.05mmol; 8.00当量) 然后氰基硼氢化钠 (66.25mg; 1.05mmol; 8.00当量)。让反应在70℃搅拌过夜和用pre-HPLC (10-90% ACN/NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O, 在12分钟内) 纯化, 提供4-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}咪啉-4-基)-3-甲基哌嗪-2-甲酰胺 (17.6mg, 31%), 是白色固体。

[0911] 实施例20: 5,5-二氟-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-咪啉-4-基]-哌嗪-3-羧酸酰胺, I-202



[0913] 在含有5,5-二氟-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-羧酸甲酯(118.23mg;0.27mmol;1.00当量)的微波瓶中加入7N氨/MeOH(2.00ml)。反应在100℃搅拌72h随后用pre-HPLC(10-90%ACN/0.1%NH<sub>4</sub>OH-H<sub>2</sub>O,在12分钟内)纯化,提供5,5-二氟-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-羧酸酰胺(2.2mg,1.9%),是白色固体。

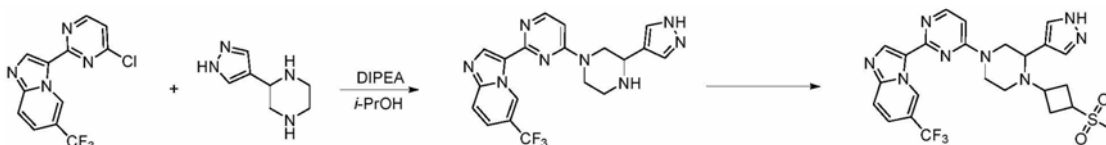
[0914] 实施例21:3-{2-[(2R,6S)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-吗啉-4-基]-嘧啶-4-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶I-127和(2S,6R)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-4-{4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基}吗啉I-126



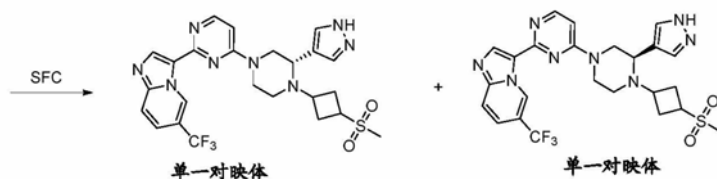
[0916] 步骤1:2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-4-{4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基}吗啉。将2-氯-4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(200mg,0.60mmol,1当量,90%),2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)吗啉(112.0mg,0.60mmol,1当量,90%)和DIPEA(155.8mg,1.21mmol,2当量,95%)的异-PrOH(10mL,124.30mmol,206.24当量,95%)溶液于100摄氏度在氮气气氛下搅拌16小时。减压浓缩所得混合物。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用己烷/EtOAc(1:1)洗脱,提供2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-4-[4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基]吗啉(100mg,34.77%),是白色固体。

[0917] 步骤2:3-{2-[(2R,6S)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-吗啉-4-基]-嘧啶-4-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶和(2S,6R)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-4-{4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基}吗啉。2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-4-[4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基]吗啉的外消旋混合物通过手性制备型HPLC纯化,使用下述条件(制备型HPLC-032):柱,Chiralpak IA,2\*25cm,20um;流动相,Hex(8mmol/L NH<sub>3</sub>.MeOH)--HPLC和IPA--HPLC(保持15%IPA--HPLC,在29分钟内);检测器,UV 254/220nm。获得两种纯化合物:峰1 3-{2-[(2R,6S)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-吗啉-4-基]-嘧啶-4-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶I-127,保留时间=18.029分钟,10.6mg(22%),白色固体;峰2(2S,6R)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-4-{4-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-2-基}吗啉I-126,保留时间=25.76分钟,12.3mg(25%),白色固体。

[0918] 实施例22:3-{4-[(S)-4-(3-甲磺酰基-环丁基)-3-(1H-吡唑-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶I-495和3-{4-[(R)-4-(3-甲磺酰基-环丁基)-3-(1H-吡唑-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶I-490



[0919]



[0920] 步骤1:4-[3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶。在室温下在氮气氛下向搅拌的4-氯-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(600.00mg,1.808mmol,1.00当量,90%) 和2-(1H-吡唑-4-基)哌嗪(458.67mg,2.712mmol,1.50当量,90%) 在异-PrOH(15.00mL,245.293mmol,271.32当量,95%) 中的混合物逐滴加入DIEA(491.98mg,3.616mmol,2.00当量,95%)。所得混合物在100℃在氮气氛下搅拌3小时。希望产品能通过LCMS检测。减压浓缩所得混合物。残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(8:1)洗脱,提供4-[3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(510mg,61.26%),是浅黄色油状物。

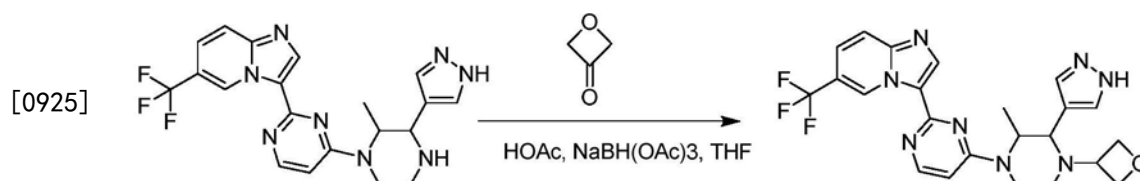
[0921] 步骤2:4-[4-(3-甲磺酰基环丁基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶。在室温下在氮气氛下向搅拌的4-[3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(100.00mg,0.217mmol,1.00当量,90%) 和3-甲磺酰基环丁烷-1-酮(169.38mg,1.086mmol,5.00当量,95%) 在MeOH(2.50mL,74.121mmol,270.09当量,95%) 中的混合物分批加入CH<sub>3</sub>COOH(109.83mg,1.737mmol,8.00当量,95%) 和NaBH<sub>3</sub>CN(57.47mg,0.869mmol,4.00当量,95%)。所得混合物在70℃在氮气氛下搅拌3小时。希望产品能通过LCMS检测。粗制产品(110mg)通过制备型HPLC纯化,使用下述条件(2#SHIMADZU(HPLC-01)):柱,XBridge Shield RP180BD柱,30\*150mm,5um;流动相,水(10MMOL/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0.1%NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O) 和ACN(30%相B多至35%,在8分钟内);检测器,UV 254nm。获得80mg外消旋产品。外消旋产品(80)mg通过手性制备型HPLC拆分,使用下述条件(制备型HPLC-032):柱,CHIRAL ART Cellulose-SB,2\*25cm,5um;流动相,Hex(8mmol/L NH<sub>3</sub>.MeOH)-和EtOH-(保持50%EtOH-,在17分钟内);检测器,UV 254nm。这获得峰1:4-[ (3S)-4-(3-甲磺酰基环丁基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(11.0mg 9.08%),是白色固体,保留时间=4.501min,ee:99;峰2:4-[ (3R)-4-(3-甲磺酰基环丁基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(12.1mg,9.17%),是白色固体,保留时间=5.529min,ee:98。

[0922] 实施例23:4-[4-({6-氧杂螺[2.5]辛烷-1-基}甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶I-476

[0923] 向含有4-[3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(50.00mg;0.12mmol;1.00当量) 和6-氧杂螺[2.5]辛烷-1-甲醛(84.57mg;0.60mmol;5.00当量) 的甲醇(2.50ml;61.72mmol;640.56当量) 溶液的微波瓶加入乙酸(0.01ml;0.24mmol;2.00当量) 然后氰基硼氢化钠(30.33mg;0.48mmol;4.00当量)。让反应

于70℃搅拌过夜。LCMS-3显示完全转化的希望产品物质。让反应冷却,然后用DCM稀释。反应然后滴加至饱和NaHCO<sub>3</sub>和用NaHCO<sub>3</sub> 3次和用盐水2次洗涤。有机层用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,和减压浓缩。粗制物溶于DMSO然后纯化(PuriFlash PF-C18HP 15uL 10-90%MeCN/水(0.1%甲酸)14分钟梯度,然后90%进行3分钟)。合并纯级分和冻干,提供产品:4-[4-({6-氧杂螺[2.5]辛烷-1-基}甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(46.60mg;0.09mmol)

[0924] 实施例24:4-[2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶, I-322



[0926] 将4-[2-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶(150.00mg;0.35mmol;1.00当量),氧杂环丁烷-3-酮(30.28mg;0.42mmol;1.20当量)和乙酸(210.26mg;3.50mmol;10.00当量)的THF(3ml)溶液用三乙酰氧基硼氢化钠(742.07mg;3.50mmol;10.00当量)处理,混合物在室温下搅拌过夜。LCMS-3显示观察到希望产品。粗制产品加载于反相HPLC和纯化(20%ACN/水(含有0.1%NH<sub>4</sub>OH)至100%ACN,在10分钟内,流速60mL/分),提供产品4-[2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶,16%收率。M/z (M+H):485;H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):12.70(1H),10.06(1H),8.46(1H),8.31(1H),7.80(2H),7.57(1H),7.46(1H),6.84(1H),3.82(1H),2.83(2H),2.58(2H),2.42(1H),1.13(3H)

[0927] 实施例25:示范性化合物I-122至I-563。

[0928] 额外化合物用类似上文实施例描述那些的方法制备:

[0929] 6-氯-3-(4-(2,5-二甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-122

[0930] 二甲基(((3R,5S)-5-甲基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)亚氨基)-λ<sup>6</sup>-硫烷酮, I-123

[0931] 3-{4-[ (2S,6R)-2-甲基-6-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-吗啉-4-基]-嘧啶-2-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶, I-124

[0932] (2R,6S)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉, I-125

[0933] (((3R,5S)-1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亚氨基)二甲基-λ<sup>6</sup>-硫烷酮, I-128

[0934] (2R,6S)-6-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉-2-甲酰胺, I-129

[0935] N,N-二甲基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺, I-130

[0936] 吡咯烷-1-基(1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)甲酮, I-131

- [0937] 5-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷-1-甲酰胺, I-132
- [0938] 5-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷-1-羧酸甲酯, I-133
- [0939] (2S,6S)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-2-基)吗啉, I-134
- [0940] (2R,6R)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-2-基)吗啉, I-135
- [0941] 3-(2-((3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-136 (在手性分离之后)。
- [0942] 3-(2-((3S,5S)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-137 (在手性分离之后)。
- [0943] (2S,6R)-2-甲基-6-(1H-吡啶-3-基)-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-2-基)吗啉, I-138
- [0944] 3-(2-((3R,5S)-3-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-139
- [0945] 3-(2-((3S,5R)-3-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-140
- [0946] 3-(2-((3S,5S)-3-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-141
- [0947] 3-(2-((3R,5R)-3-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-142
- [0948] 3-(2-((3R,5R)-3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-143
- [0949] 3-(2-((3R,5S)-3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-144
- [0950] 3-(2-((3S,5R)-3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-145
- [0951] 3-(2-((3S,5S)-3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-146
- [0952] (2S,6S)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)吗啉, I-147
- [0953] (3R,5S)-5-甲基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)哌啶-3-甲酰胺, I-148
- [0954] 5-甲基-1-[2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-咪啉-4-基]-哌啶-3-羧酸酰胺, I-149
- [0955] (S)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)吗啉-2-甲酰胺, I-150
- [0956] (R)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)吗啉-2-甲酰胺,

I-151

[0957] (R)-1-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-3-甲酰胺,

I-152

[0958] (S)-1-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-3-甲酰胺,

I-153

[0959] (S)-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-羧酸酰胺, I-154

[0960] (2R,6R)-2-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-6-甲基-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)吗啉, I-155

[0961] (2S,6S)-2-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-6-甲基-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)吗啉, I-156

[0962] (2R,6S)-2-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-6-甲基-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)吗啉, I-157

[0963] (2S,6R)-2-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-6-甲基-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)吗啉, I-158

[0964] (((3R,5S)-1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)亚氨基)二甲基- $\lambda$ 6-硫烷酮, I-159

[0965] 4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)吗啉, I-160

[0966] 2-(1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸, I-161

[0967] 2-(1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酰胺, I-162

[0968] 4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉-2-甲酰胺, I-163

[0969] (R)-1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺, I-164

[0970] 2-(1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酸, I-165

[0971] 2-(1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酰胺, I-166

[0972] (((3S,5R)-1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)亚氨基)二甲基- $\lambda$ 6-硫烷酮, I-167

[0973] (((3S,5R)-1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-6-甲基嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)亚氨基)二甲基- $\lambda$ 6-硫烷酮, I-168

[0974] 二甲基(((3S,5R)-5-甲基-1-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-3-基)亚氨基)- $\lambda$ 6-硫烷酮, I-169

[0975] 3-(2-((2S,5S)-2,5-二甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-170

[0976] 3-(2-((2R,5R)-2,5-二甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-171

[0977] 3-(2-((2S,5S)-2,5-二甲基-3-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-172



- [0978] 3-(2-((2R,5R)-2,5-二甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶,I-173
- [0979] (S)-1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基)哌啶-3-甲酰胺,I-174
- [0980] (2S,6S)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-6-甲基吗啉,I-175
- [0981] (2R,6S)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-(5-氟-1H-吡唑-4-基)-6-甲基吗啉,I-176
- [0982] (2S,6R)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-6-甲基吗啉-2-甲酰胺,I-177
- [0983] (2R,6R)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-6-甲基吗啉-2-甲酰胺,I-178
- [0984] (2S,6R)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吗啉,I-179
- [0985] (2R,6S)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吗啉,I-180
- [0986] (2S,6S)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吗啉,I-181
- [0987] (2R,6R)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吗啉,I-182
- [0988] (S)-1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-3-甲酰胺,I-183
- [0989] 6-氯-3-(5-甲基-2-((3R,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶,I-184
- [0990] 6-氯-3-(5-甲基-2-((3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶,I-185
- [0991] 6-氯-3-(5-甲基-2-((3S,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶,I-186
- [0992] N-(1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酰胺,I-187
- [0993] 4-甲基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺,I-188
- [0994] (2S,6S)-2-甲基-6-(2H-四唑-5-基)-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)吗啉,I-189
- [0995] (2R,6R)-2-甲基-6-(2H-四唑-5-基)-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)吗啉,I-190
- [0996] (((3S,5R)-1-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亚氨基)二甲基- $\lambda$ 6-硫烷酮,I-191
- [0997] 3-甲基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺,I-192

- [0998] 3-(4-(2-(5-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吗啉代)咪唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-腈, I-193
- [0999] 6-氯-3-(2-((3R,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)咪唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-195
- [1000] 6-氯-3-(2-((3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)咪唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-196
- [1001] 6-氯-3-(5-甲基-2-((3S,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)咪唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-197
- [1002] 6-氯-3-(2-((3S,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)咪唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-198
- [1003] 6-氯-3-(2-((3S,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)咪唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-199
- [1004] 6-甲基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪唑-4-基)哌啶-3-甲酰胺, I-200
- [1005] 6-甲基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪唑-4-基)哌啶-3-羧酸, I-201
- [1006] (2S,6R)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-甲基咪唑-2-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吗啉, I-203
- [1007] (2R,6S)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-甲基咪唑-2-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吗啉, I-204
- [1008] 5,5-二氟-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-咪唑-4-基]-哌啶-3-羧酸, I-205
- [1009] 5-氟-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-咪唑-4-基]-哌啶-3-羧酸, I-206
- [1010] 2-氨基甲酰基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪唑-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯, I-207
- [1011] 6-氯-3-(6-甲基-2-((3S,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)咪唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-208
- [1012] 6-氯-3-(6-甲基-2-((3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)咪唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-209
- [1013] 6-氯-3-(6-甲基-2-((3S,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)咪唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-210
- [1014] 6-氯-3-(6-甲基-2-((3R,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)咪唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-211
- [1015] 3-羟基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪唑-4-基)哌啶-3-羧酸叔丁酯, I-212
- [1016] 3-羟基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪唑-4-基)哌啶-3-甲酰胺, I-213
- [1017] 3-羟基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪唑-4-基)哌啶-3-羧

酸, I-214

[1018] 4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-甲酰胺, I-217

[1019] (2R,6R)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-6-甲基嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吗啉, I-218

[1020] (S)-1-(5-氟-4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-3-甲酰胺, I-219

[1021] (2S,6S)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-6-甲基嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吗啉, I-220

[1022] (2S,6R)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-6-甲基嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吗啉, I-221

[1023] (2R,6S)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-6-甲基嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吗啉, I-222

[1024] (R)-1-(5-氟-4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-3-甲酰胺, I-223

[1025] 3-(4-(3,3-二氟哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-224

[1026] 2-(二氟甲基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉, I-225

[1027] 3-(4-(3-氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-226

[1028] (S)-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-脒, I-227

[1029] 1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺, I-228

[1030] 5-氟-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺, I-229

[1031] 2-(1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酰胺, I-230

[1032] 3-(4-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-231

[1033] (S)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉-2-脒, I-232

[1034] (S)-6-(三氟甲基)-3-(4-(3-(三氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-233

[1035] 3-(4-(3,5-二甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-234

[1036] 6-环丙基-3-(2-((3S,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-235

- [1037] 6-环丙基-3-(2-((3R,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-236
- [1038] ((3S,5S)-5-羟基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯, I-237
- [1039] (3R,5S)-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3,5-二醇, I-238
- [1040] (3S,5S)-5-氨基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-醇, I-239
- [1041] 3-(4-((3R,4R)-3-氟-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-240
- [1042] 3-(羟基甲基)-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-4-醇, I-241
- [1043] 1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-磺酰胺, I-242
- [1044] ((3R,4R)-1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-4-羟基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯, I-243
- [1045] (((3S,5R)-1-(4-(6,7-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)亚氨基)二甲基- $\lambda$ 6-硫烷酮, I-244
- [1046] 4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-2-甲酰胺, I-245
- [1047] (2S,6S)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)吗啉, I-246
- [1048] 6-氯-3-{2-[(2S,6R)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-吗啉-4-基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶, I-247
- [1049] 6-氯-3-{2-[(2R,6S)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-吗啉-4-基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶, I-248
- [1050] 6-环丙基-3-{2-[(3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶, I-249
- [1051] 6-环丙基-3-{2-[(3S,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶, I-250
- [1052] (2R,6R)-4-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)吗啉, I-251
- [1053] ((3R,5R)-1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯, I-252
- [1054] 2-羟基-N-((3S,5S)-5-羟基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酰胺, I-253
- [1055] 2-羟基-N-((3S,5S)-5-羟基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)丙酰胺, I-254
- [1056] (3R,4R)-3-氨基-1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-4-醇,

I-255

[1057] (3R,5R)-1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-胺, I-256

[1058] N-((3S,5S)-5-羟基-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺, I-257

[1059] 1-(2-甲氧基乙基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-甲酰胺, I-258

[1060] 6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-(2-((3S,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-259

[1061] (R)-1-(3-氟-6-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)哌啶-3-甲酰胺, I-260

[1062] 6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-(2-((3R,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-261

[1063] 3-(4-((3S,5R)-3-((二甲基(氧代)- $\lambda$ 6-硫烷亚基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-腈, I-262

[1064] 1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-甲酰胺, I-263

[1065] (2S,6S)-6-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉-2-甲酰胺, I-264

[1066] (2S,6R)-6-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉-2-甲酰胺, I-265

[1067] 6-氯-3-(4-(3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-266

[1068] 6-氯-3-(4-(3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-267

[1069] 6-氯-3-(4-(3-甲基-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-268

[1070] (((3S,5R)-1-(2-(6,7-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亚氨基)二甲基- $\lambda$ 6-硫烷酮, I-269

[1071] (2S,6R)-4-(4-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)吗啉, I-270

[1072] 6-(氮杂环丁烷-1-基)-3-(2-((3S,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-271

[1073] 6-(氮杂环丁烷-1-基)-3-(2-((3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-272

[1074] (2R,6S)-4-(4-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)吗啉, I-273

[1075] (2R,6R)-4-(4-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)吗啉, I-274

- [1076] (2S,6S)-4-(4-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-2-基)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)吗啉, I-275
- [1077] 1-(4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)-2-甲基-6-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮, I-276
- [1078] 1-(4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮, I-277
- [1079] (S)-1-(5-氟-2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)哌啶-3-甲酰胺, I-278
- [1080] 6-氯-3-(6-甲氧基-2-((3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-279
- [1081] 6-氯-3-(6-甲氧基-2-((3R,5S)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-280
- [1082] 6-氯-3-(6-甲氧基-2-((3S,5S)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-281
- [1083] (S)-1-(5-氟-2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)哌啶-3-甲酰胺, I-282
- [1084] N-((1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)哌啶-3-基)甲基)-N-甲基甲烷磺酰胺, I-283
- [1085] 2-(1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)哌啶-3-基)-2-甲基丙酸, I-284
- [1086] 6-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯, I-285
- [1087] 4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)-1-环丙基哌嗪-2-甲酰胺, I-286
- [1088] 6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-(6-甲基-2-((3S,5R)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-287
- [1089] 6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-(6-甲基-2-((3R,5R)-3-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-288
- [1090] (((3S,5R)-1-(2-(6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亚氨基)二甲基- $\lambda$ 6-硫烷酮, I-289
- [1091] 二甲基(((3S,5R)-5-甲基-1-(2-(6-(三氟甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)哌啶-3-基)亚氨基)- $\lambda$ 6-硫烷酮, I-290
- [1092] 二甲基(((3S,5R)-5-甲基-1-(2-(6-(二氟甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)哌啶-3-基)亚氨基)- $\lambda$ 6-硫烷酮, I-291
- [1093] 6,6-二甲基-8-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)-5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯, I-292
- [1094] (2R,6S)-2-甲基-6-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)吗啉, I-293
- [1095] 6,6-二甲基-8-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)-5-氧

杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷, I-294

[1096] (R)-6-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮, I-295

[1097] (S)-6-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-1-酮, I-296

[1098] 1-(1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)环丙烷-1-羧酸, I-297

[1099] 2-(4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉-2-基)乙酸, I-298

[1100] 6-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷, I-299

[1101] (((3S,5R)-1-(2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亚氨基)二甲基- $\lambda$ 6-硫烷酮, I-300

[1102] 6-氯-3-(4-(3-甲基-4-(甲磺酰基)-5-(1-(甲磺酰基)-1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-301

[1103] 1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-3-醇, I-302

[1104] 1-(1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)环丙烷-1-甲酰胺, I-303

[1105] 6,6-二甲基-2-(甲磺酰基)-8-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷, I-304

[1106] 2-((6,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉-2-基)甲氧基)-N,N-二甲基乙酰胺, I-305

[1107] (3S,5R)-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-醇, I-307

[1108] (3R,5S)-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-醇, I-308

[1109] 2-(1-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-2-甲基丙酰胺, I-309

[1110] 3-(4-((3R)-2-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-310

[1111] 1-环丙基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-甲酰胺, I-311

[1112] 二甲基(((3R,5S)-5-甲基-1-(2-(6-(甲磺酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)亚氨基)- $\lambda$ 6-硫烷酮, I-312

[1113] 3-(4-(3-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(甲磺酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-313

[1114] (3S,5S)-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-醇, I-314。

[1115] (3R,5R)-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-[2-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-

基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-醇I-315

[1116] (3S,5S)-1-(4-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-5-羟基哌啶-3-甲酰胺,I-316

[1117] (((3S,5R)-1-(2-(6-溴-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亚氨基)二甲基- $\lambda$ 6-硫烷酮,I-317

[1118] 3-(4-(3-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-N-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺,I-318

[1119] N-环丙基-3-(4-((3R,5S)-3-((二甲基(氧代)- $\lambda$ 6-硫烷亚基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺,I-319,

[1120] 3-(4-(3-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺,I-320

[1121] 3-(4-(2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶,I-321

[1122] (R)-1-环丙基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-2-甲酰胺,I-323

[1123] (S)-1-环丙基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-2-甲酰胺,I-324

[1124] 二甲基({[(3S,5R)-5-甲基-1-(2-{6-苯氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)哌啶-3-基]亚氨基})- $\lambda$ 6-硫烷酮I-325

[1125] 3-(4-(3-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-溴-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶,I-326

[1126] N-(1-(4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉-2-基)乙基)甲烷磺酰胺,I-327

[1127] 3-(4-((3R,5S)-3-((二甲基(氧代)- $\lambda$ 6-硫烷亚基)氨基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺,I-328

[1128] 2-{6-苯氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-4-[3-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基]嘧啶I-329

[1129] (((3S,5R)-1-(2-(6-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亚氨基)二甲基- $\lambda$ 6-硫烷酮,I-330

[1130] 6-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉-2-腈,I-331

[1131] 3-甲基-5-(1-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-2-基)-1,2,4-噁二唑,I-332

[1132] 3-(4-(3,3-二甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶,I-333

[1133] 3-(4-(3,3-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶,I-334

[1134] 3-(4-(4-(2-甲氧基乙基)-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶,I-335



- [1135] 1-(2,2-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮, I-336
- [1136] 3-(4-(3-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-337
- [1137] 8-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噻嗪2,2-二氧化物, I-338
- [1138] 3-(4-(3,3-二甲基-4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-339
- [1139] (((3S,5R)-1-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亚氨基)二甲基- $\lambda$ 6-硫烷酮, I-340
- [1140] (2S,6S)-4-(2-(6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉, I-341
- [1141] 二甲基(((3R,5R)-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)亚氨基)- $\lambda$ 6-硫烷酮, I-342
- [1142] (2R,6R)-2-甲基-6-(5-甲基异噁唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉, I-343
- [1143] 二甲基(((3S,5R)-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)亚氨基)- $\lambda$ 6-硫烷酮, I-344
- [1144] (2S,6S)-2-甲基-6-(5-甲基异噁唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉, I-345
- [1145] (2S,6R)-2-甲基-6-(5-甲基异噁唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉, I-346
- [1146] (2R,6S)-2-甲基-6-(5-甲基异噁唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉, I-347
- [1147] 3-(4-(4-(1-乙氧基环丙基)-2-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-348
- [1148] (R)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-1-环丙基哌嗪-2-甲酰胺, I-349
- [1149] (s)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-1-环丙基哌嗪-2-甲酰胺, I-350
- [1150] 3-(4-(3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-351
- [1151] 3-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1,2-二醇, I-352
- [1152] 4-((2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)噁唑, I-353
- [1153] 3-(4-(3-(1H-吡唑-4-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-354
- [1154] 6-(三氟甲基)-3-(4-(3-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)

咪唑并[1,2-a]吡啶, I-355

[1155] 3-(4-(3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-356

[1156] 3-(4-(3-氟-5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-357

[1157] 2-甲基-6-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉, I-358

[1158] (2S,6R)-4-(2-(7-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)吗啉, I-359

[1159] (2R,6R)-4-(2-(7-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)吗啉, I-360

[1160] 3-(4-((2S,3R)-2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-361

[1161] 4-[(2R,3S)-2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶, I-362

[1162] 3-(4-((2R,3R)-2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-363

[1163] 3-(4-((2S,3S)-2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-364

[1164] 3-(4-(2S,3R)-2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-365

[1165] 3-(4-(2R,3S)-2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-366

[1166] 3-(4-(2S,3S)-2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-367

[1167] 3-(4-(2R,3R)-2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-368

[1168] 4-[4-(环丙基甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶, I-369

[1169] 3-(4-(4-((3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-370

[1170] 3-(4-(4-((1H-咪唑-2-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-371

[1171] 3-(4-(4-((2-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-372

[1172] 3-(4-(4-((2-(叔丁基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-373

[1173] 3-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-374

- [1174] (2R,6R)-4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉, I-375
- [1175] (((3S,5R)-1-(2-(6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亚氨基)二甲基- $\lambda$ 6-硫烷酮, I-376
- [1176] 6-环丙基-7-氟-3-(4-(3-氟-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-377
- [1177] 4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-2-甲酰胺, I-378
- [1178] 3-(4-(3-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-379
- [1179] 3-甲基-4-{2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-基}哌嗪-2-甲酰胺, I-380
- [1180] (1-(1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇, I-382
- [1181] 3-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)环丁烷-1-醇, I-383
- [1182] 3-(4-(4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-384
- [1183] 3-(4-(4-((1H-咪唑-5-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-385
- [1184] 8-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯, I-386
- [1185] 6-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯, I-387
- [1186] 9,9-二甲基-8-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯, I-388
- [1187] 4-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-1-环丙基哌嗪-2-甲酰胺, I-389
- [1188] (3-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)环丁基)甲醇, I-390
- [1189] (2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲酮, I-391
- [1190] 3-(4-(4-环丙基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-392
- [1191] 2-(2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙腈, I-393
- [1192] N-(((1R,4S)-2-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷-6-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-394
- [1193] 6-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-(甲磺酰基)-2,6-

二氮杂螺[3.5]壬烷, I-395

[1194] 8-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-6,6-二甲基-2-(甲磺酰基)-5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷, I-396

[1195] (2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(环丙基)甲酮, I-397

[1196] 2-{6-苯氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-4-[(3R)-3-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基]嘧啶 I-398

[1197] 2-{6-苯氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-4-[(3S)-3-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基]嘧啶 I-399

[1198] (2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(2,2-二氟环丙基)甲酮, I-400

[1199] (顺式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-异丙基-1H-吡唑-3-基)甲酮, I-401

[1200] (2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(3,3-二氟环丁基)甲酮, I-402

[1201] 环丙基(顺式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮, I-403

[1202] N-(R)-1-((S)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉-2-基)乙基)甲烷磺酰胺, I-404

[1203] N-((S)-1-((R)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉-2-基)乙基)甲烷磺酰胺, I-405

[1204] N-((R)-1-((R)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉-2-基)乙基)甲烷磺酰胺, I-406

[1205] N-((S)-1-((S)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)吗啉-2-基)乙基)甲烷磺酰胺, I-407

[1206] 3-(4-((3R,5S)-3-甲基-5-(5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-408

[1207] 3-(4-((3S,5R)-3-甲基-5-(5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-409

[1208] 3-(4-(顺式-3,5-二甲基-4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-410

[1209] 3-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3,9-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-羧酸叔丁酯, I-411

[1210] 8-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷, I-412

[1211] 6-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷, I-413

[1212] 1-(顺式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮, I-414

- [1213] (2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)甲酮, I-415
- [1214] (2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)甲酮, I-416
- [1215] (2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲酮, I-417
- [1216] (2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲酮, I-418
- [1217] (2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲酮, I-419
- [1218] 1-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮, I-420
- [1219] 1-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基乙-1-酮, I-421
- [1220] 1-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(1H-咪唑-1-基)丙-1-酮, I-422
- [1221] 1-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙-1-酮, I-423
- [1222] (S)-4-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-1-环丙基哌嗪-2-甲酰胺, I-424
- [1223] (R)-4-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-1-环丙基哌嗪-2-甲酰胺, I-425
- [1224] 6-氯-7-氟-3-(4-(3-氟-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-426
- [1225] 4-(2-(6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-2-甲酰胺, I-427
- [1226] (2S,6S)-4-(2-(6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吗啉, I-428
- [1227] (2S,6R)-4-(2-(6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吗啉, I-429
- [1228] 1-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羰基)环丙烷-1-腈, I-432
- [1229] (R)-1-(4-(4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)-1H-吡唑-1-羰基)环丙烷-1-腈, I-433
- [1230] (2R,3R)-3-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-甲酰胺, I-434
- [1231] (2S,3S)-3-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-甲酰胺, I-435
- [1232] N-(((2R,3S)-3-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-

- 基)哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-436
- [1233] (3,3-二氟环丁基)(顺式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮, I-437
- [1234] (2,2-二氟环丙基)(顺式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮, I-438
- [1235] 3-(4-(顺式-3,5-二甲基-4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-439
- [1236] (1-环丙基-1H-吡啶-3-基)(顺式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮, I-440
- [1237] (2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1,2,5-噁二唑-3-基)甲酮, I-441
- [1238] (2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(2H-1,2,3-三唑-4-基)甲酮, I-442
- [1239] (2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(噁唑-4-基)甲酮, I-443
- [1240] (2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(异噁唑-4-基)甲酮, I-444
- [1241] (2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1H-咪唑-4-基)甲酮, I-445
- [1242] (2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲酮, I-446
- [1243] 2-(甲磺酰基)-8-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷, I-447
- [1244] 2-(甲磺酰基)-6-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷, I-448
- [1245] 3-(4-(3-(1H-吡啶-4-基)-4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-449
- [1246] 3-(4-(4-(3,4-二氟苄基)-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-450
- [1247] 4-(2-{6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-2-甲酰胺, I-451
- [1248] (2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(2-甲氧基吡啶-4-基)甲酮, I-452
- [1249] (2R,3S)-4-(2-(6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-2-甲酰胺, I-454
- [1250] 4-(2-(6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-2-甲酰胺, I-455
- [1251] 3-(4-(3-(1H-吡啶-4-基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-456
- [1252] 3-(4-(4-(4-氟苄基)-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)

咪唑并[1,2-a]吡啶, I-457

[1253] 3-(4-(4-(3-氟苄基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)

咪唑并[1,2-a]吡啶, I-458

[1254] 3-(4-(4-(2-氟苄基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)

咪唑并[1,2-a]吡啶, I-459

[1255] 3-(4-(4-(4,4-二氟环己基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-460

[1256] 4-{4-[(1,2,5-噁二唑-3-基)甲基]-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基}-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶, I-461

[1257] 3-(4-(顺式-3,5-二甲基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-462

[1258] 3-(2-((3R,5S)-3-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-463

[1259] 1-(顺式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙-1-酮, I-464

[1260] 3-(2-((3S,5S)-3-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-465

[1261] 3-(2-((3S,5R)-3-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-466

[1262] 3-(2-((3R,5R)-3-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-467

[1263] (2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(螺[2.2]戊烷-1-基)甲酮, I-468

[1264] 5-(2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羰基)吡咯烷-2-酮, I-469

[1265] 3-(4-(4-((2,2-二氟环丙基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-470

[1266] N-(((2S,3S)-3-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-471

[1267] N-((1-环丙基-4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-472

[1268] 3-(4-(4-((2-甲基环丙基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-473

[1269] (S)-6-((S)-2-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羰基)哌啶-2-酮, I-474

[1270] 3-(4-(3-(1H-吡唑-4-基)-4-(螺[2.2]戊烷-1-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-475

[1271] 3-(4-(4-((2,2-二甲基环丙基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-477

- [1272] N-(5-(三氟甲基)-1-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)甲烷磺酰胺, I-478
- [1273] (R)-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)(2-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮, I-479
- [1274] (S)-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)(2-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮, I-480
- [1275] 3-(4-((2S,3R)-2-甲基-4-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-481
- [1276] 3-(4-((2S,3S)-2-甲基-4-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-482
- [1277] (顺式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(吡啶-4-基)甲酮, I-483
- [1278] (2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)((1R,2R)-2-氟环丙基)甲酮, I-485
- [1279] (顺式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-甲基环丙基)甲酮, I-486
- [1280] (2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮, I-487
- [1281] (2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(1-(二氟甲基)环丙基)甲酮, I-488
- [1282] (2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)((1R,2R)-2-氟环丙基)甲酮, I-489
- [1283] N-(((2R,3S,6S)-1-环丙基-3,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-491
- [1284] 4-(2,2-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羰基)环己烷-1-酮, I-492
- [1285] N-(((2R,3R,6R)-1-环丙基-3,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-493
- [1286] N-(((2S,3R,6R)-1-环丙基-3,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-494
- [1287] N-((4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-496
- [1288] (2R,6R)-4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉, I-497
- [1289] (2S,6S)-4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吗啉, I-498
- [1290] (((3S,5R)-1-(4-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)亚氨基)二甲基- $\lambda$ 6-硫烷酮, I-499
- [1291] N-((S)-1-((2S,3S)-1-环丙基-3-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡



- 啉-3-基) 嘧啶-4-基) 哌嗪-2-基) 乙基) 甲烷磺酰胺, I-500
- [1292] 1-(顺式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)乙-1-酮, I-501
- [1293] (S)-3-(4-(3-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-502
- [1294] (R)-3-(4-(4-环丙基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-503
- [1295] (R)-3-(4-(3-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-504
- [1296] N-((R)-1-((2R,3R)-1-环丙基-3-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙基)甲烷磺酰胺, I-505
- [1297] N-((R)-1-((2S,3S)-1-环丙基-3-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙基)甲烷磺酰胺, I-506
- [1298] N-((S)-1-((2R,3R)-1-环丙基-3-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)乙基)甲烷磺酰胺, I-507
- [1299] 3-{2-[(R)-4-环丙基-3-(1H-吡啶-4-基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-4-基}-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶, I-508,
- [1300] (2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(3-羟基-3-甲基环丁基)甲酮, I-509
- [1301] 3-(4-(4-((1-甲基环丙基)甲基)-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-510
- [1302] 4-[(2R,3S)-4-{{1-(甲氧基甲基)环丁基}甲基}-2-甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶, I-511
- [1303] 4-[(2S,3S)-4-{{1-(甲氧基甲基)环丁基}甲基}-2-甲基-3-(1H-吡啶-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶, I-512
- [1304] (6,7-二氢-4H-吡啶并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)(顺式-2,6-二甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)甲酮, I-513
- [1305] 1-(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮, I-514
- [1306] (2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(5-甲基异噁唑-4-基)甲酮, I-515
- [1307] N-(((2R,3S)-1-环丙基-4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-516
- [1308] N-(((2S,3R)-1-环丙基-4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-517
- [1309] (2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲酮, I-518
- [1310] (2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲酮, I-519

- [1311] 3-(4-((R)-4-((R)-6-氧杂螺[2.5]辛烷-1-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-520
- [1312] 3-(4-((S)-4-((S)-6-氧杂螺[2.5]辛烷-1-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-521
- [1313] 3-(4-((S)-4-((R)-6-氧杂螺[2.5]辛烷-1-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-522
- [1314] 3-(4-((R)-4-((S)-6-氧杂螺[2.5]辛烷-1-基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-523
- [1315] ((2S,6S)-4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-6-甲基吗啉-2-基)甲醇, I-524
- [1316] N-(1-(4-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲烷磺酰胺, I-525
- [1317] 3-(4-((R)-4-((R)-2,2-二甲基环丙基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-526
- [1318] 3-(4-((S)-4-((S)-2,2-二甲基环丙基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-527
- [1319] 3-(4-((S)-4-((R)-2,2-二甲基环丙基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-528
- [1320] 3-(4-((R)-4-((S)-2,2-二甲基环丙基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-529
- [1321] N-((4-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-530
- [1322] N-(1-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-(三氟甲基)哌啶-3-基)甲烷磺酰胺, I-531
- [1323] (R)-3-(4-(3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-532
- [1324] (S)-3-(4-(3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-533
- [1325] 3-(4-((2S,3R)-2-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-534
- [1326] 3-(4-((2S,3S)-2-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-535
- [1327] 3-(4-((2R,3R)-2-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-536
- [1328] 4-[(2R,3S)-2-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌嗪-1-基]-2-[6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶, I-537
- [1329] (2R,6R)-4-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吗啉, I-538
- [1330] (2S,6S)-4-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(5-

甲基-1H-吡啶-4-基)吗啉, I-539

[1331] (2R, 6S)-4-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)吗啉, I-540

[1332] N-(((2R, 3S)-1-环丙基-3-甲基-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-2-基)甲基)甲烷磺酰胺, I-541

[1333] 3-(2-((S)-3-(1H-吡啶-4-基)-4-(((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-542

[1334] N-((2S, 3R)-1-环丙基-3-甲基-4-[4-(6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-2-基]-哌嗪-2-基甲基)-甲烷磺酰胺, I-543

[1335] 3-(2-((R)-3-(1H-吡啶-4-基)-4-(((S)-四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-544

[1336] 3-(2-((R)-3-(1H-吡啶-4-基)-4-(((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-545

[1337] 3-(2-((S)-3-(1H-吡啶-4-基)-4-(((S)-四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-546

[1338] (2R, 3R)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-1-环丙基-3-甲基哌嗪-2-甲酰胺, I-547

[1339] (2S, 3S)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-1-环丙基-3-甲基哌嗪-2-甲酰胺, I-548

[1340] (S)-2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基(5-甲基异噁唑-4-基)甲酮, I-549

[1341] (R)-2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基(5-甲基异噁唑-4-基)甲酮, I-550

[1342] 1-(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(4-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)环丙烷-1-腈, I-551

[1343] 3-(4-((R)-3-(1H-吡啶-4-基)-4-(((R)-螺[2.2]戊烷-1-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-552

[1344] 3-(4-((S)-3-(1H-吡啶-4-基)-4-(((S)-螺[2.2]戊烷-1-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-553

[1345] 3-(4-((S)-3-(1H-吡啶-4-基)-4-(((R)-螺[2.2]戊烷-1-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-554

[1346] 3-(4-((R)-3-(1H-吡啶-4-基)-4-(((S)-螺[2.2]戊烷-1-基)甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-555

[1347] (S)-6-(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-硫杂螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物, I-556

[1348] (R)-6-(2-(1H-吡啶-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-硫杂螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物, I-557

[1349] (S)-1-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺, I-558

- [1350] 6-氯-3-(4-((3R,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)咪啉-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-559
- [1351] (2S,6R)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)吗啉, I-560
- [1352] (2R,6S)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)-2-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吗啉, I-561
- [1353] (2S,6S)-6-甲基-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)吗啉-2-甲酰胺, I-562
- [1354] 6-氯-3-(4-((2S,3R,5S)-2,5-二甲基-3-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)咪啉-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-563
- [1355] (2R,6S)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)-4-(2-(6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)吗啉, I-564
- [1356] 3-(4-((2R,3S)-2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)-3-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)咪啉-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-565
- [1357] (2R,6S)-4-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)吗啉, I-566
- [1358] 3-(4-((3R,5S)-3-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基)咪啉-2-基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶, I-567
- [1359] (2S,6R)-4-(2-(6-氯-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)-2-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)吗啉, I-568
- [1360] ((3R,5R)-1-(2-(6-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)咪啉-4-基)-5-甲基哌啶-3-基)亚氨基)二甲基- $\lambda$ 6-硫烷酮, I-569
- [1361] 实施例26:GCN2抑制的人类IL-2测试
- [1362] 肿瘤微环境是极度免疫抑制性的。这可以是由于氨基酸(如精氨酸和色氨酸)的消耗触发免疫细胞包括T细胞和骨髓细胞中的GCN2活化。在T细胞中,GCN2活化导致CD8<sup>+</sup>T细胞效应物功能的降低和免疫抑制性T-reg的诱导和/或维持。抑制GCN2抑制剂的免疫抑制性应答使得借助活化效应物T-细胞的抗癌免疫应答成为可能。本文描述用人类T-细胞建立的体外系统,所述细胞在低氨基酸条件下刺激以便进行GCN2生物学。所描述的方法牵涉调节人类T细胞应答本文公开的GCN2抑制剂而分泌的IL-2水平。
- [1363] 用标准RPMI中存在的全部氨基酸(除了一种氨基酸例如精氨酸、色氨酸),10%活性炭处理的胎牛血清,100单元/mL青霉素和0.1mg/mL链霉素来重构不含氨基酸的RPMI。用人Pan T细胞分离试剂盒(MACS Miltenyi biotech Cat#订单号130-096-535)从血浆分离置换锥分离原代人类pan T-细胞,且 $5 \times 10^4$  pan T-细胞每孔。纯化的T细胞在Nunc<sup>TM</sup>96孔聚苯乙烯圆底微孔板中接种(在温育器中在15ml falcon管中在No TRP培养基中静息细胞30-45分钟,并滴定色氨酸和GCN2抑制剂化合物)。开发了板基质来滴定GCN2抑制剂和有关氨基酸,条件范围是“无氨基酸”条件直至常规RPMI培养基中存在的浓度(20 $\mu$ M TRP和950 $\mu$ M精氨酸)。细胞在37 $^{\circ}$ C与GCN2抑制剂温育30分钟然后用 $5 \times 10^4$ 抗-CD3/CD28 **dynabeads<sup>®</sup>**每孔进行刺激。在温育96小时之后,用ELISA(R&D系统Cat#DY202(人IL-2DuoSet ELISA)测量上清液的IL-2水平。在GraphPad Prism软件中为数据作图和计算EC<sub>50</sub>。

[1364] 表6. 基于T细胞IL-2分泌的EC<sub>50</sub>值

[1365] +++代表EC<sub>50</sub><100nM; ++代表EC<sub>50</sub>为100-500nM范围; +代表EC<sub>50</sub>>500nM; 和“-”代表无活性

[1366]

化合物 I#	IL2/T- 细胞 EC <sub>50</sub> (nM)
I-102	++
I-116	+++
I-123	+, -
I-124	++, +++
I-125	+++, ++, +
I-126	++
I-127	+++
I-128	+
I-134	+
I-135	++

<b>I-136</b>	+++ , ++
<b>I-137</b>	++
<b>I-148</b>	++
<b>I-154</b>	+++
<b>I-160</b>	++
<b>I-170</b>	++
<b>I-176</b>	+++
<b>I-179</b>	++
<b>I-185</b>	-
<b>I-191</b>	-
<b>I-200</b>	++
<b>I-209</b>	++
<b>I-223</b>	++
<b>I-247</b>	+++
<b>I-248</b>	++
<b>I-249</b>	++
<b>I-250</b>	-
<b>I-259</b>	+++
<b>I-293</b>	+++
<b>I-314</b>	-
<b>I-315</b>	++
<b>I-323</b>	+
<b>I-354</b>	++
<b>I-359</b>	++
<b>I-366</b>	+++
<b>I-409</b>	+
<b>I-473</b>	++
<b>I-481</b>	+++
<b>I-482</b>	+
<b>I-495</b>	+
<b>I-499</b>	+
<b>I-504</b>	++
<b>I-547</b>	++
<b>I-558</b>	++
<b>I-559</b>	+++
<b>I-560</b>	+++
<b>I-561</b>	++
<b>I-562</b>	++
<b>I-563</b>	++
<b>I-564</b>	+++
<b>I-565</b>	+++
<b>I-566</b>	+++
<b>I-567</b>	+++
<b>I-568</b>	++
<b>I-569</b>	++
<b>I-562</b>	++

[1367]

[1368] 虽然已描述本发明的许多实施方式,但明显可以改变基本实施例以提供使用本发明化合物和方法的其它实施方式。因此,应认识到的是本发明范围由所附权利要求定义而非以示例方式展示的特定实施方式。