



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110225914 A

(43)申请公布日 2019.09.10

(21)申请号 201780054098.0

(22)申请日 2017.07.05

(30)优先权数据

62/358,524 2016.07.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.03.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/040722 2017.07.05

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/009544 EN 2018.01.11

(71)申请人 布罗德研究所股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

申请人 达纳-法伯癌症研究所股份有限公司

通用医疗公司

(72)发明人 N.S.格雷 Y.梁 H.G.蔡

T.桑德伯格 A.夏姆吉 R.泽维尔

D.E.费希尔 N.穆贾希德

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 曹立莉

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 7/00(2006.01)

A61P 19/00(2006.01)

A61P 21/00(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 37/00(2006.01)

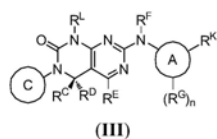
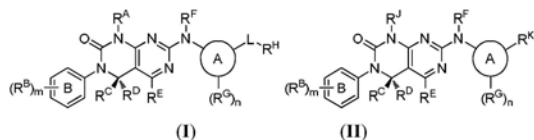
权利要求书23页 说明书161页

(54)发明名称

双环脲激酶抑制剂及其用途

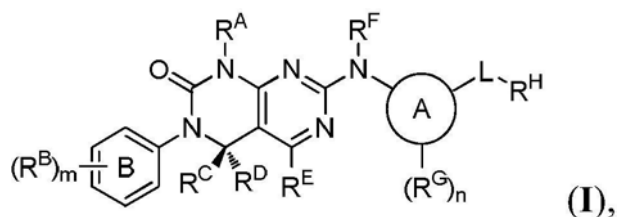
(57)摘要

本发明提供式(I)、(II)和(III)的化合物。提供的化合物能够结合蛋白激酶(例如,SIK)且可用于在受试者或细胞中调节(例如,抑制)蛋白激酶(例如,SIK,(例如,SIK1、SIK2或SIK3))的活性。提供的化合物可用于在需要的受试者中治疗或预防疾病(例如,增殖性疾病、肌肉骨骼病、遗传性疾病、血液疾病、神经性疾病、疼痛病症、精神性疾病、或代谢疾病)。还提供包含或涉及本文所述的化合物的药物组合物、试剂盒、方法和用



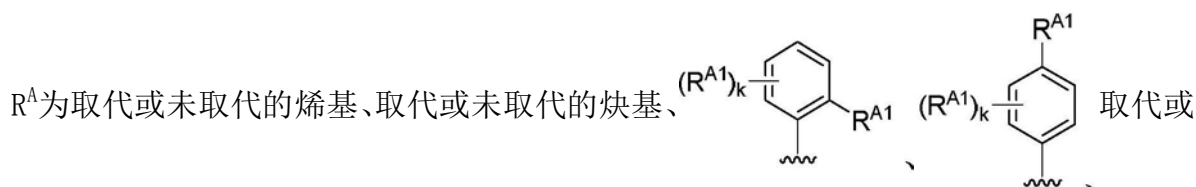
途。

1. 式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐,

其中:



未取代的杂芳基或取代或未取代的杂环基, 条件是所述取代或未取代的杂环基不为取代或未取代的3-吡咯烷基;

R^{A1} 在每种情况下独立地为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^b)_2$;

R^a 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基或连接至硫原子时的硫保护基;

R^b 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基, 或任选两个 R^b 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂芳基环;

k 为0、1、2、3或4;

R^B 在每种情况下独立地为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^b)_2$;

m 为0、1、2、3、4或5;

R^C 为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

R^D 为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

R^E 为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

R^F 为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基;

环A为取代或未取代的苯基; 取代或未取代的多环芳基; 取代或未取代的5-或6-元单环杂芳基; 或取代或未取代的多环杂芳基;

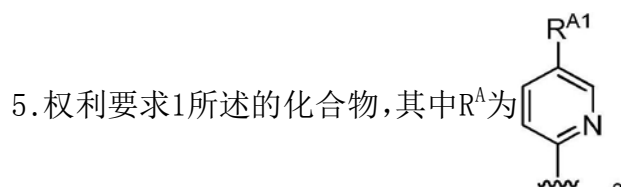
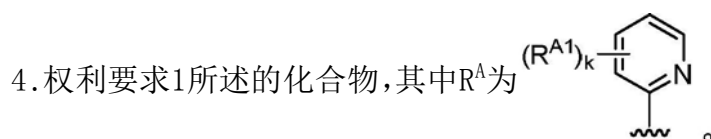
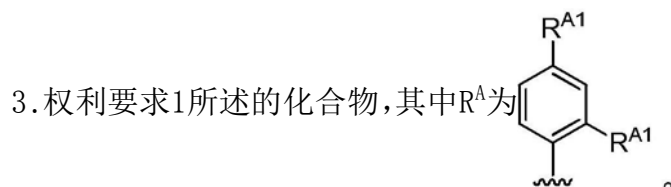
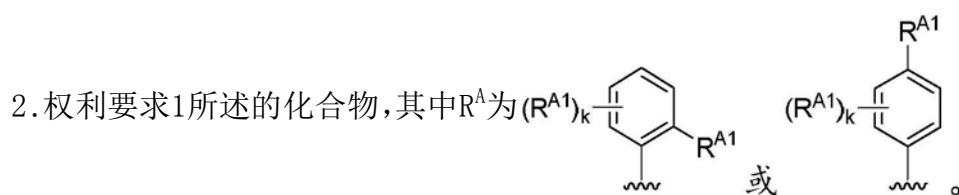
R^G 在每种情况下独立地为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未

取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^b)_2$;

n 为0、1、2、3或4,条件是化合价允许;

L 为键或取代或未取代的 C_{1-6} 烃链,任选其中烃链的一个或多个链原子独立地被以下代替: $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^b-$ 、 $-N=$,或 $=N-$;且

R^H 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的杂环基、 $-OH$ 或 $-N(R^c)_2$,其中 R^c 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基,或任选两个 R^c 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂芳基环。



6. 权利要求1所述的化合物,其中 R^A 为取代或未取代的杂环基,条件是所述取代或未取代的杂环基不为取代或未取代的3-吡咯烷基。

7. 权利要求1所述的化合物,其中 R^A 为取代或未取代的四氢吡喃基。

8. 权利要求1-7任一项的化合物,其中 R^B 为卤素或甲基。

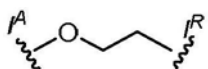
9. 权利要求1-8任一项的化合物,其中环A为苯基。

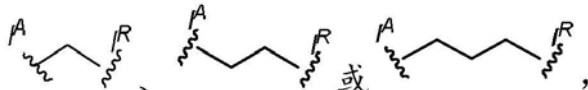
10. 权利要求1-8任一项的化合物,其中环A为吡啶或吡啶基。

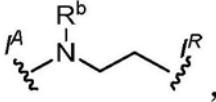
11. 权利要求1-10任一项的化合物,其中 L 为键。

12. 权利要求1-10任一项的化合物,其中 L 为未取代的 C_{1-3} 烃链,任选其中烃链的一个或多个链原子独立地被以下代替: $-O-$ 或 $-NR^b-$ 。

13. 权利要求12所述的化合物,其中烃链的一个链原子独立地被以下代替: $-O-$ 。

14. 权利要求13所述的化合物,其中 L 为式: , 其中 1^A 指示与环A的连接点, 且 1^R 指示与 R^H 的连接点。

15. 权利要求12所述的化合物, 其中L为式: , 其中 1^A 指示与环A的连接点, 且 1^R 指示与 R^H 的连接点。

16. 权利要求12所述的化合物, 其中L为式: , 其中 1^A 指示与环A的连接点, 且 1^R 指示与 R^H 的连接点。

17. 权利要求1-16任一项的化合物, 其中 R^H 为甲基或乙基。

18. 权利要求1-16任一项的化合物, 其中 R^H 为取代或未取代的杂环基。

19. 权利要求18所述的化合物, 其中 R^H 为取代或未取代的四氢吡喃基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的吗啉基、或取代或未取代的哌嗪基。

20. 权利要求1-16任一项的化合物, 其中 R^H 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

21. 权利要求1-16任一项的化合物, 其中 R^H 为-OH。

22. 权利要求1-16任一项的化合物, 其中 R^H 为-N(R^C)₂。

23. 权利要求22所述的化合物, 其中 R^C 在每种情况下为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

24. 权利要求22所述的化合物, 其中 R^C 在每种情况下为甲基。

25. 权利要求1-24任一项的化合物, 其中 R^C 为氢。

26. 权利要求1-25任一项的化合物, 其中 R^D 为氢。

27. 权利要求1-26任一项的化合物, 其中 R^E 为氢。

28. 权利要求1-27任一项的化合物, 其中 R^F 为氢。

29. 权利要求1-24任一项的化合物, 其中 R^C 、 R^D 、 R^E 和 R^F 各自为氢。

30. 权利要求1-29任一项的化合物, 其中 R^G 的至少一种情况为取代或未取代的 C_{1-3} 烷基。

31. 权利要求1-30任一项的化合物, 其中 R^G 的至少一种情况为卤素。

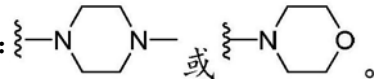
32. 权利要求31所述的化合物, 其中 R^G 的至少一种情况为Br、Cl、或F。

33. 权利要求30所述的化合物, 其中 R^G 的至少一种情况为甲基、乙基或- CF_3 。

34. 权利要求1-33任一项的化合物, 其中 R^G 的至少一种情况为- OR^a , 其中 R^a 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

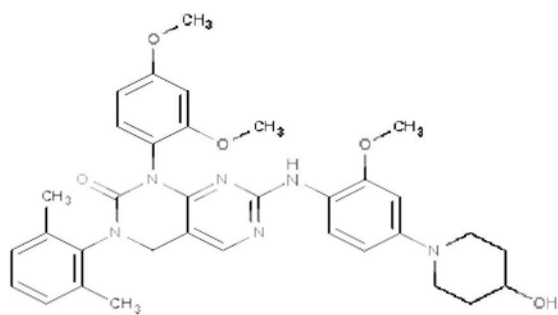
35. 权利要求34所述的化合物, 其中 R^G 的至少一种情况为-OMe、-OEt或-O(iPr)。

36. 权利要求1-35任一项的化合物, 其中 R^G 的至少一种情况为取代或未取代的吗啉基、或取代或未取代的哌嗪基。

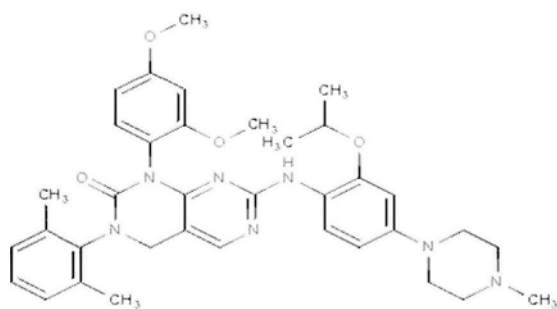
37. 权利要求36所述的化合物, 其中 R^G 的至少一种情况为式: .

38. 权利要求1-37任一项的化合物, 其中n为0、1或2。

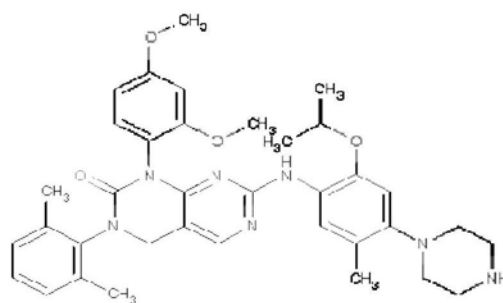
39. 权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物为下式:



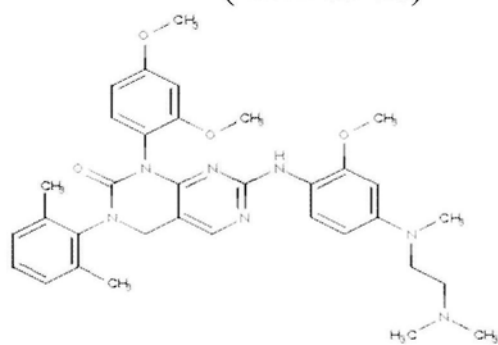
(YKL-05-57)



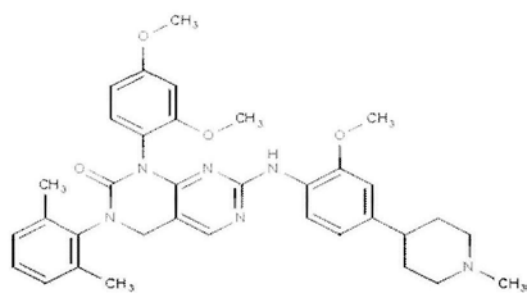
(YKL-05-58)



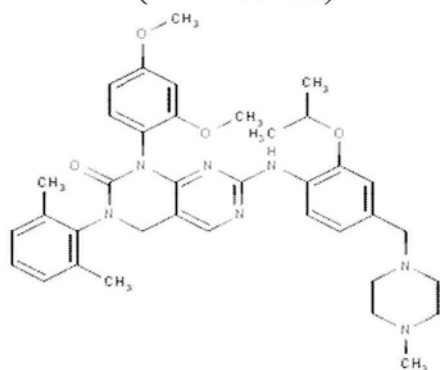
(YKL-05-59)



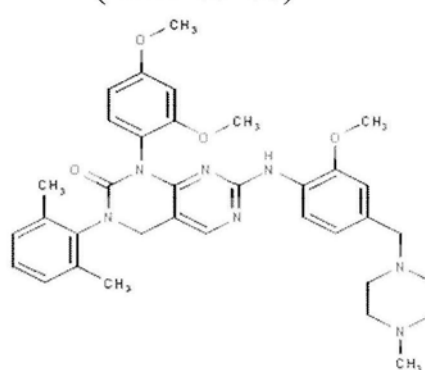
(YKL-05-60)



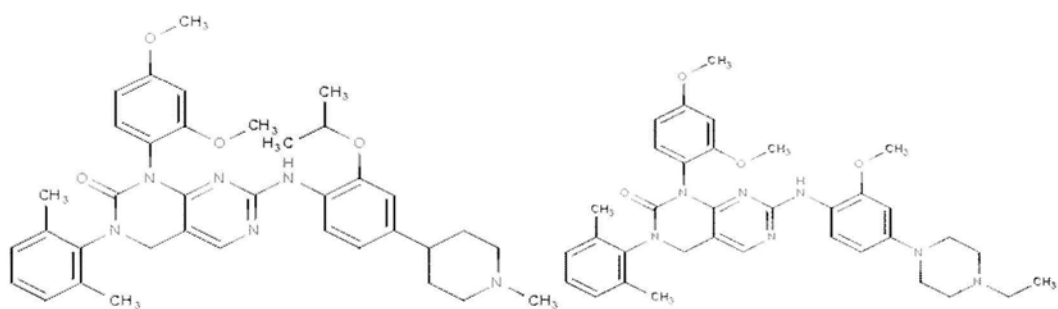
(YKL-05-68)



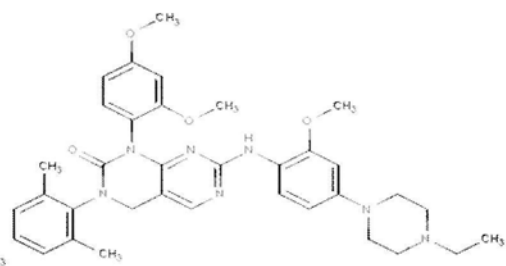
(YKL-05-69)



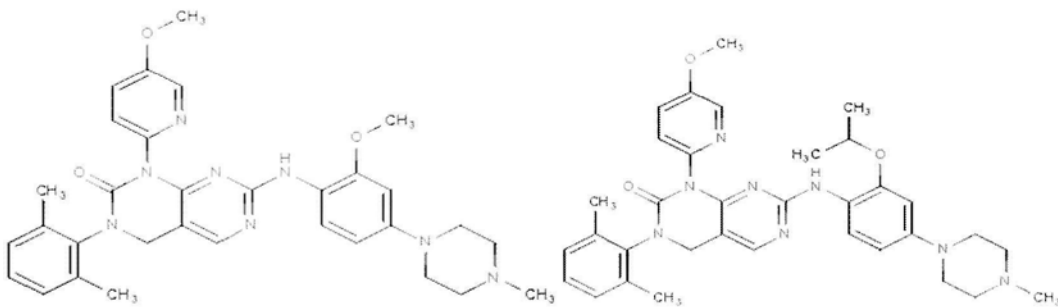
(YKL-05-70)



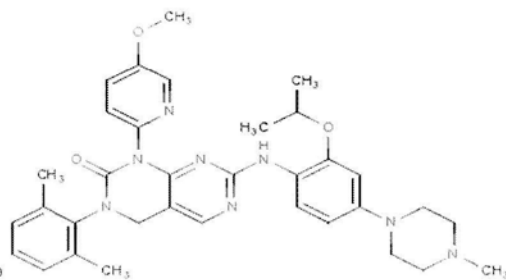
(YKL-05-74)



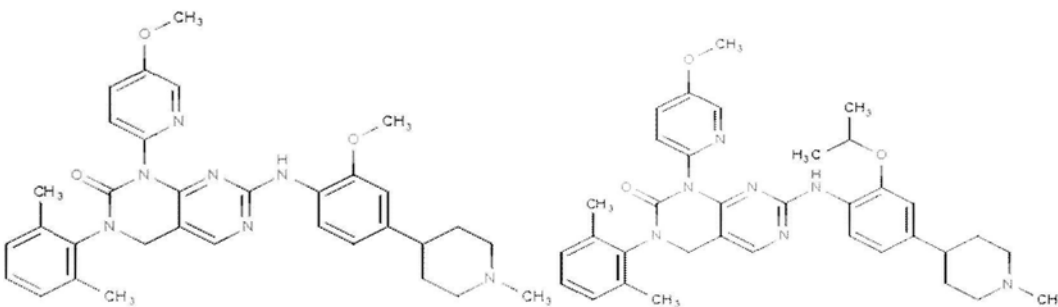
(YKL-05-76)



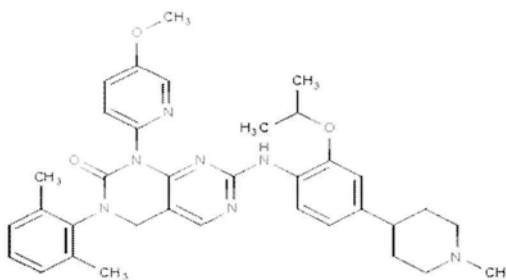
(YKL-05-77)



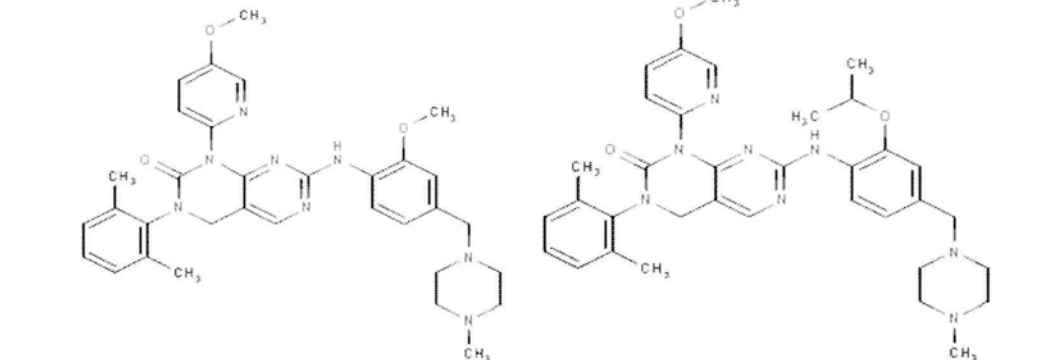
(YKL-05-88)



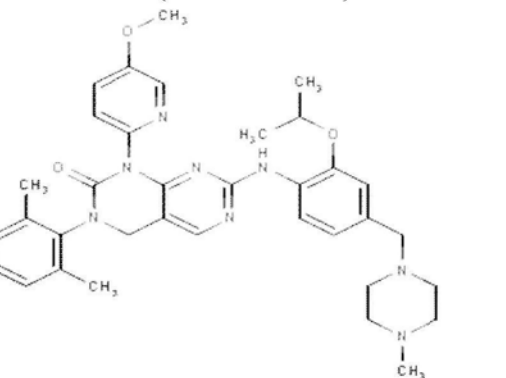
(YKL-05-89)



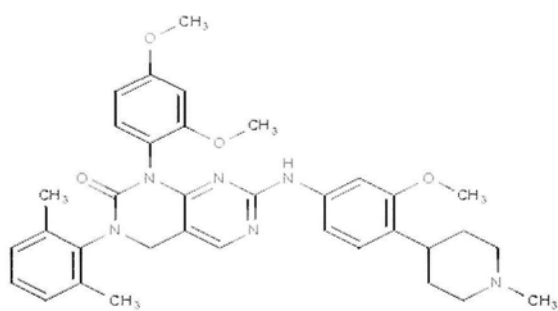
(YKL-05-90)



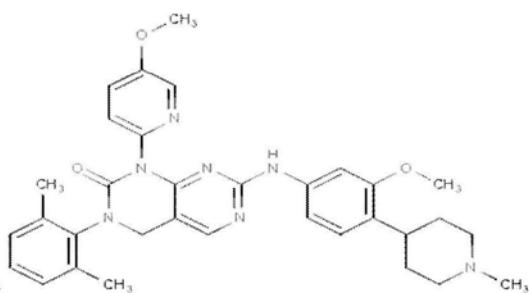
(YKL-05-91)



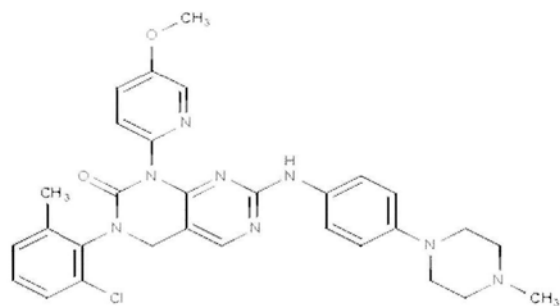
(YKL-05-92)



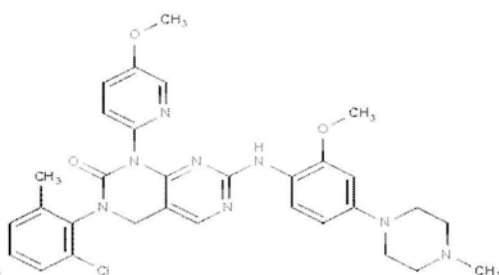
(YKL-05-93)



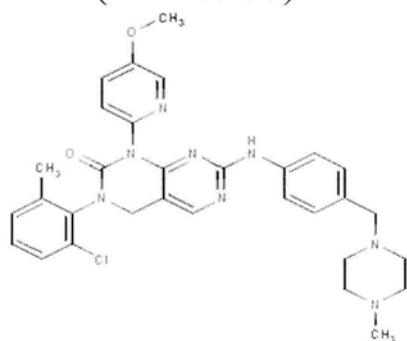
(YKL-05-94)



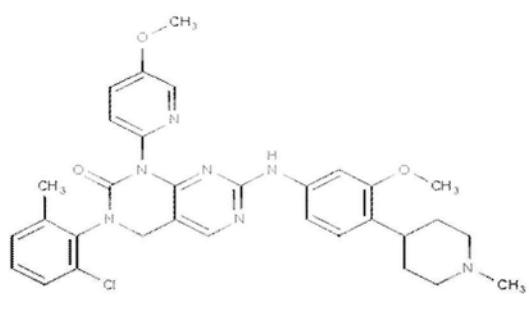
(YKL-05-95)



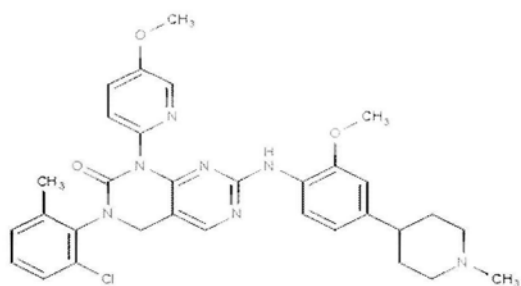
(YKL-05-96)



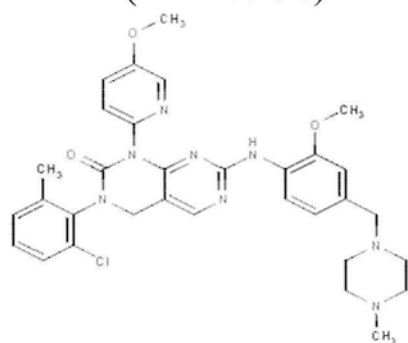
(YKL-05-97)



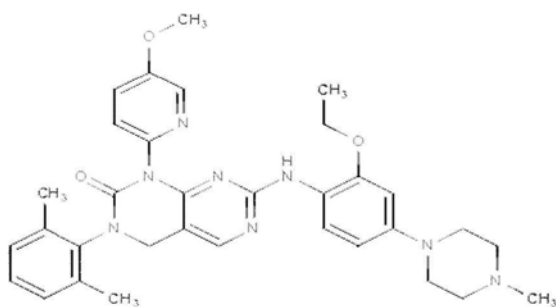
(YKL-05-98)



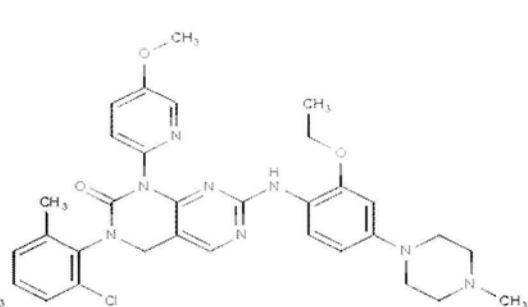
(YKL-05-99)



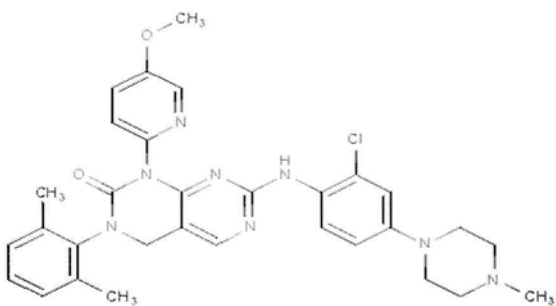
(YKL-05-100)



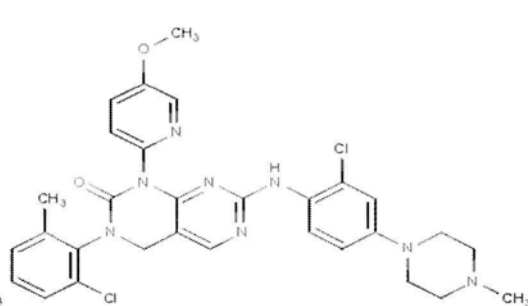
(YKL-05-151)



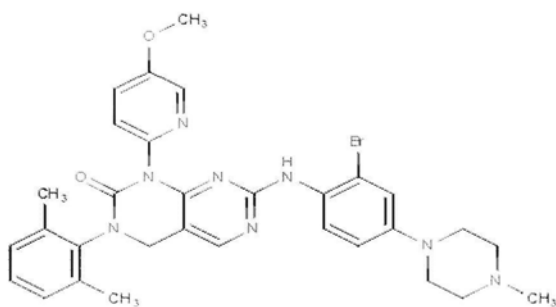
(YKL-05-152)



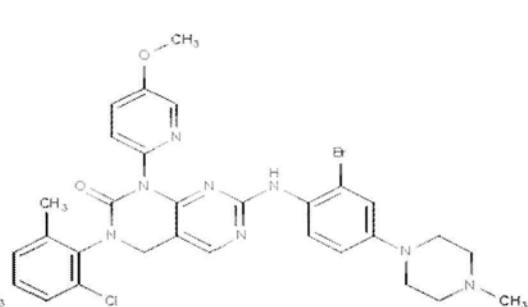
(YKL-05-153)



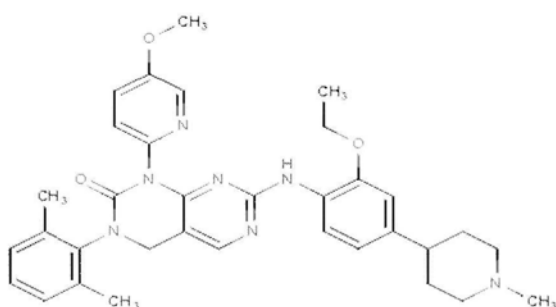
(YKL-05-154)



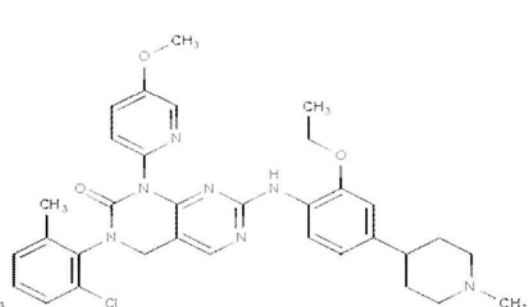
(YKL-05-155)



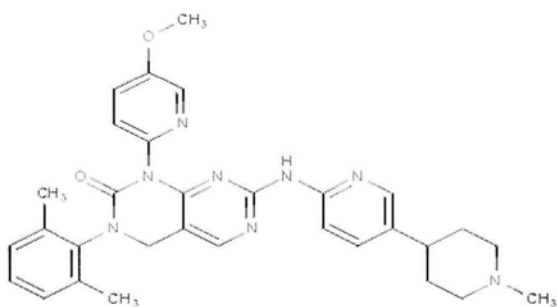
(YKL-05-156)



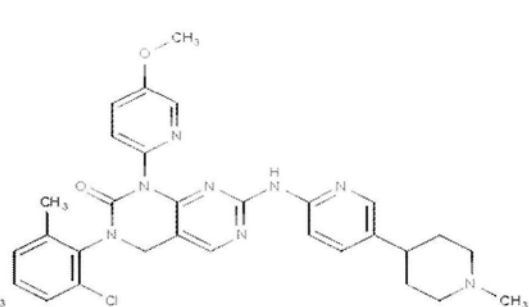
(YKL-05-163)



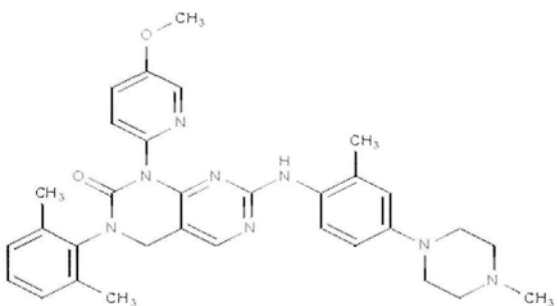
(YKL-05-164)



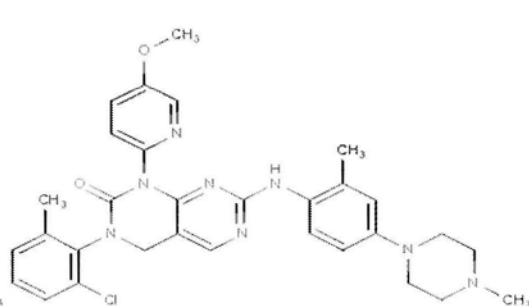
(YKL-05-165)



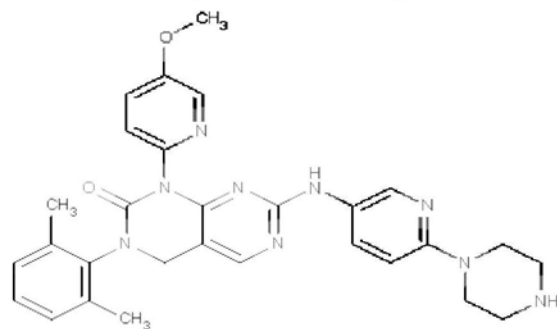
(YKL-05-166)



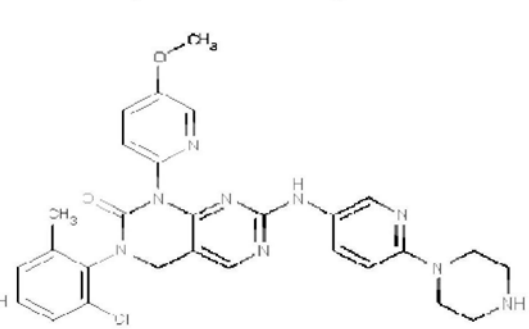
(YKL-05-178)



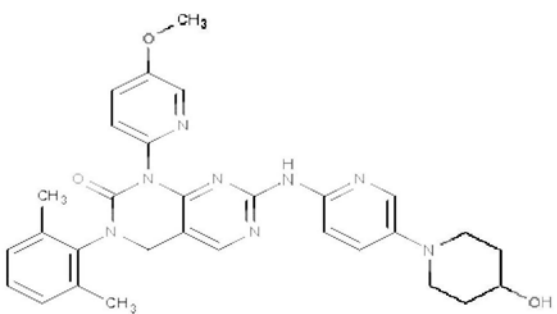
(YKL-05-179)



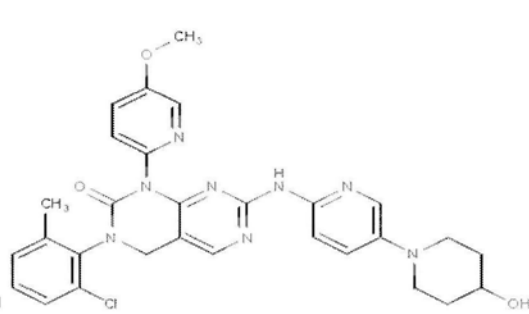
(YKL-05-180)



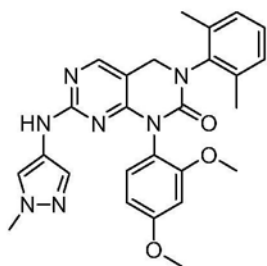
(YKL-05-181)



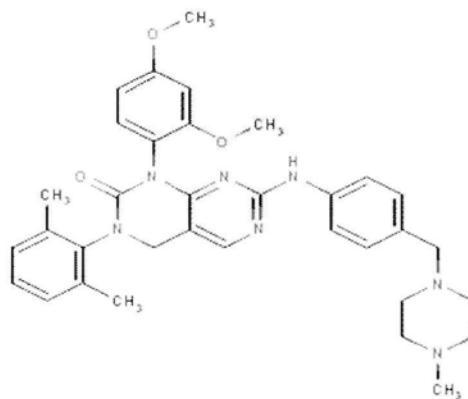
(YKL-05-182)



(YKL-05-183)

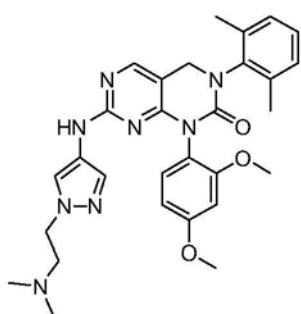


(实施例 2)



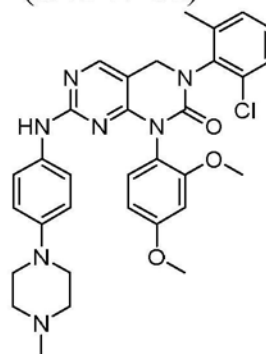
(YKL-04-136-1)

(SB1-D-01)



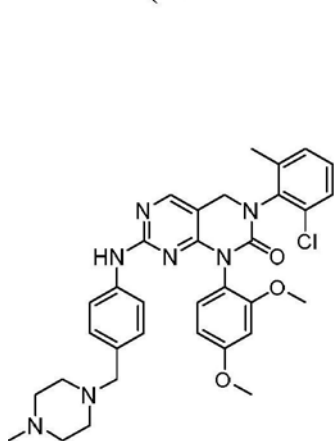
(SB1-D-02)

(YKL-04-136-2)



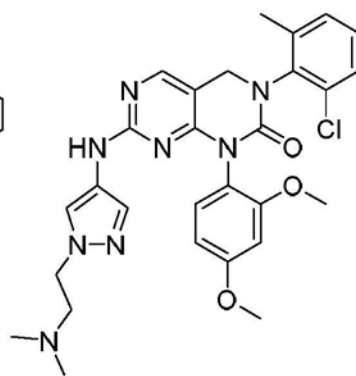
(SB1-D-03)

(YKL-04-136-3)



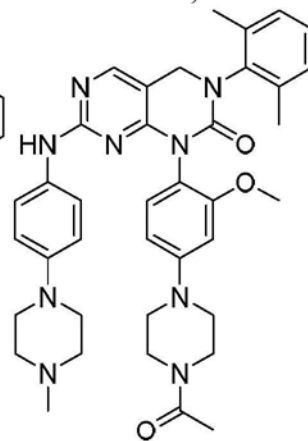
(SB1-D-04)

(YKL-04-136-9)



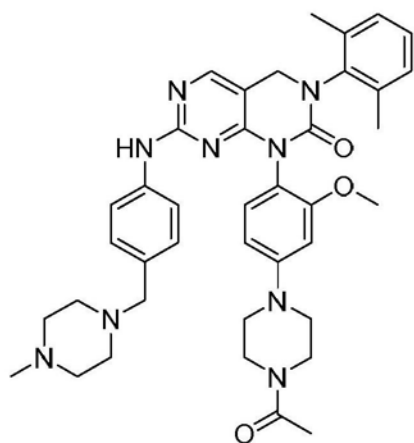
(SB1-D-05)

(YKL-04-136-4)



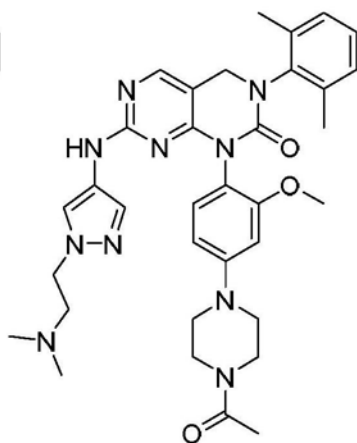
(SB1-D-06)

(YKL-04-136-5)



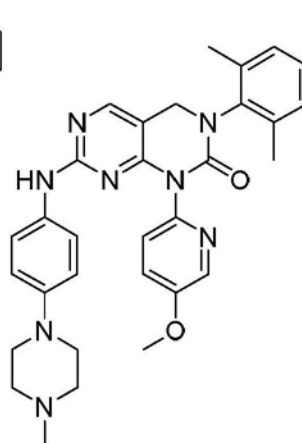
(SB1-D-07)

(YKL-04-136-11)



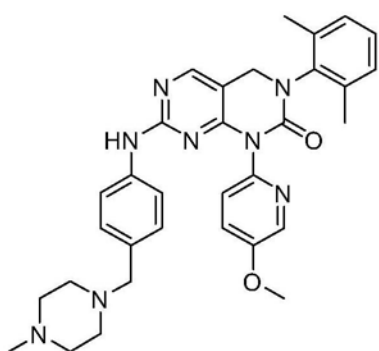
(SB1-D-08)

(YKL-04-136-7)



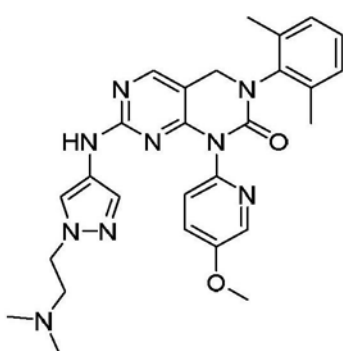
(SB1-D-09)

(YKL-04-136-6)



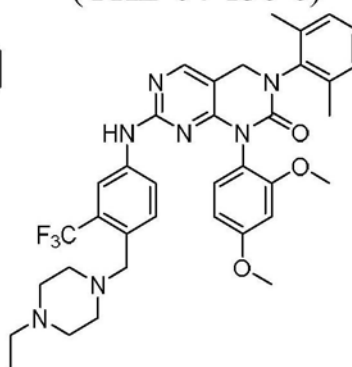
(SB1-D-10)

(YKL-04-136-10)

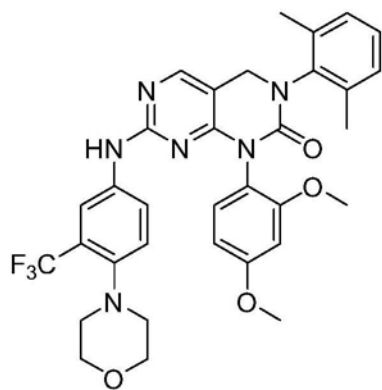


(SB1-D-11)

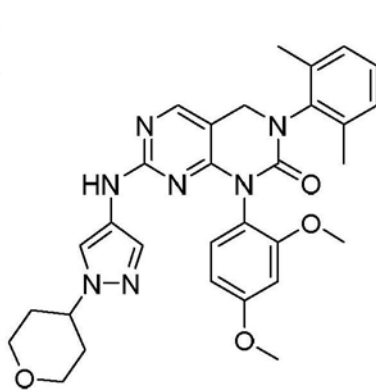
(YKL-04-136-8)



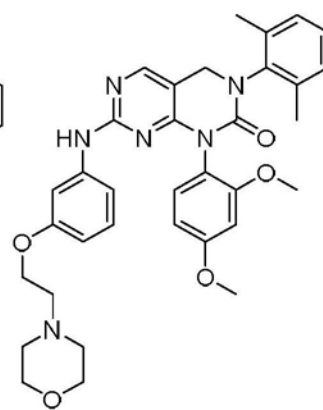
(YKL-04-103)



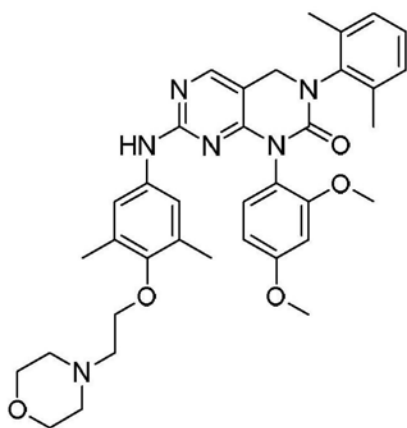
(YKL-04-104)



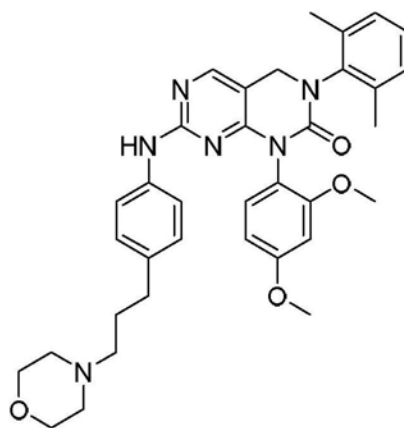
(YKL-04-105)



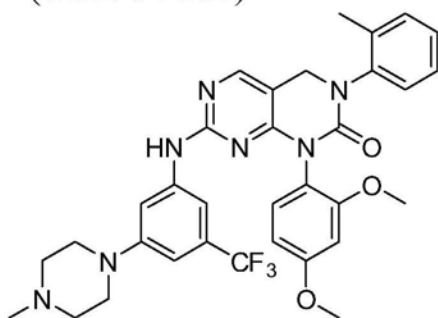
(YKL-04-106)



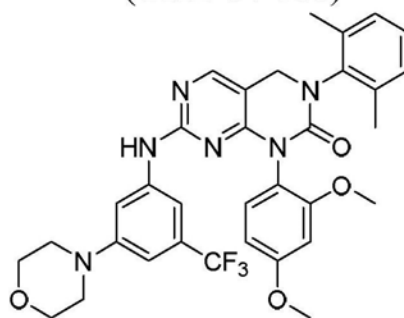
(YKL-04-107)



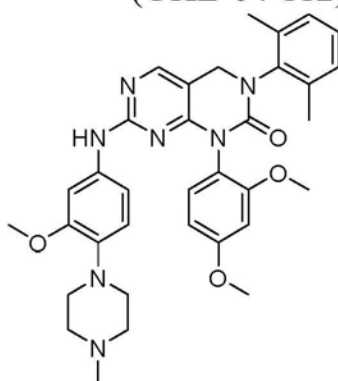
(YKL-04-108)



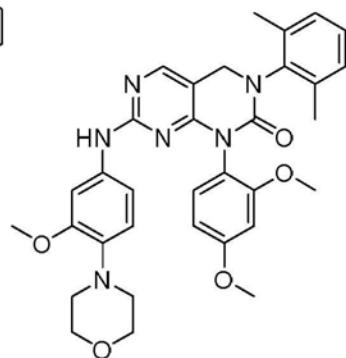
(YKL-04-112)



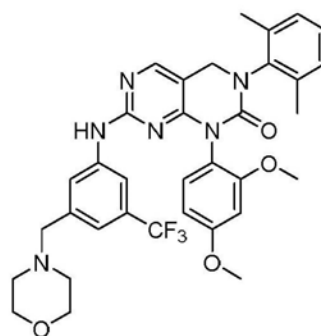
(YKL-04-113)



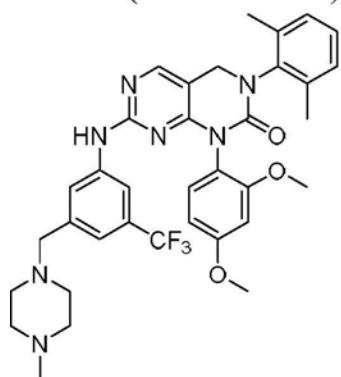
(YKL-04-114)



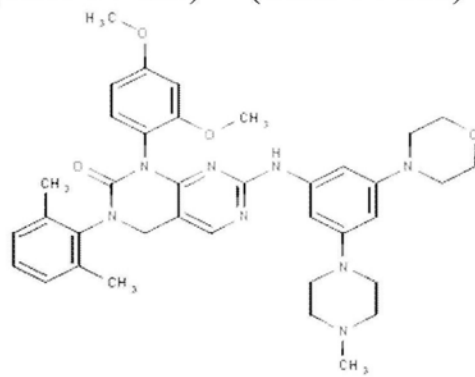
(YKL-04-115)



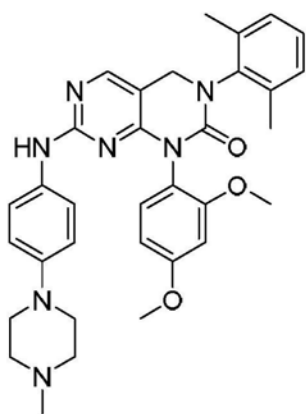
(YKL-04-118)



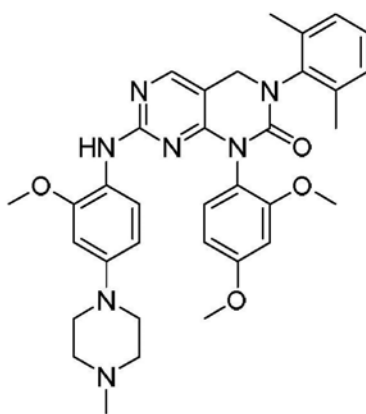
(YKL-04-125)



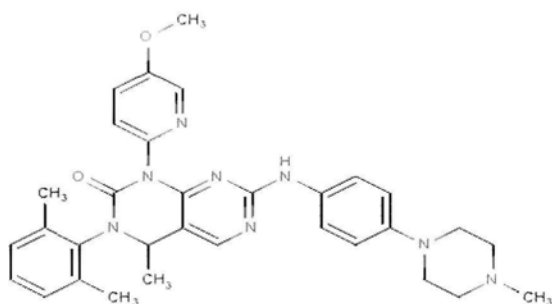
(HG-11-143-01)



(HG-11-136-01)

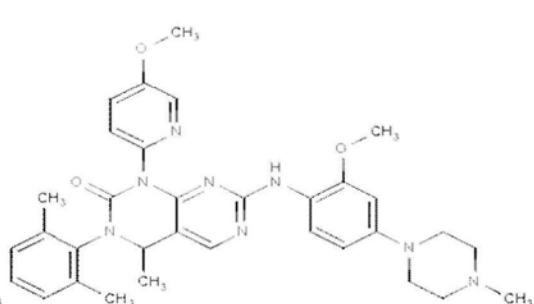


(HG-11-139-01)



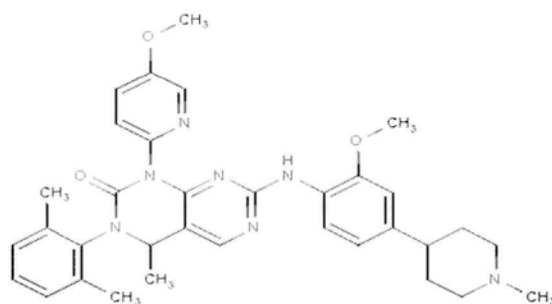
(YKL-06-038)

(SB1-D-40)

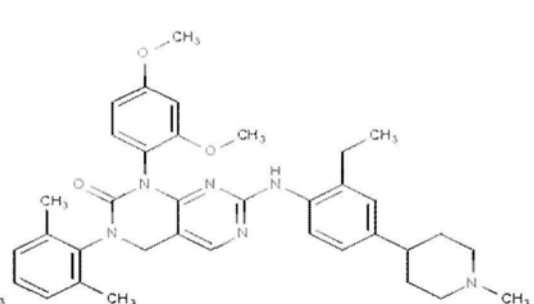


(YKL-06-039)

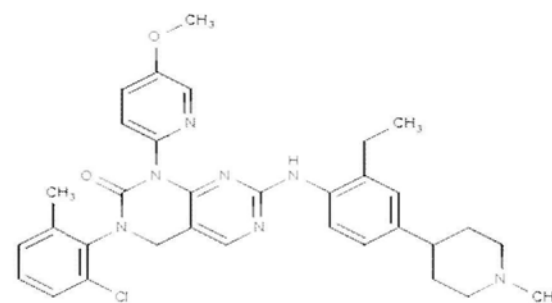
(SB1-D-42)



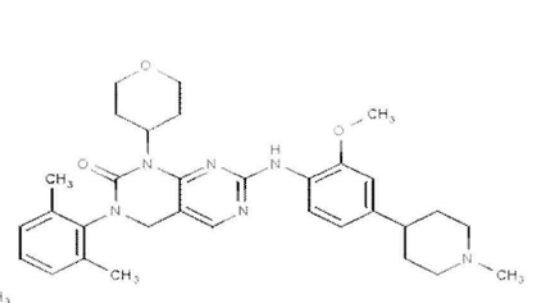
(YKL-06-040)



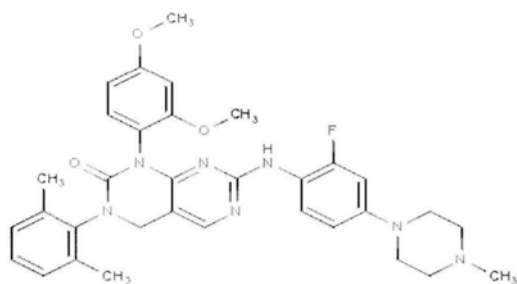
(YKL-06-044)



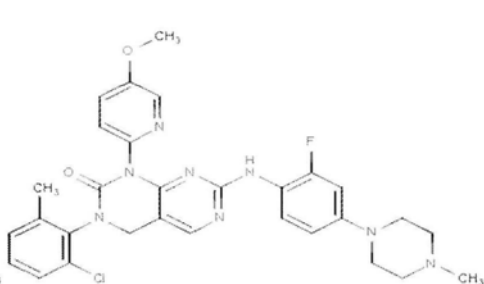
(YKL-06-045)



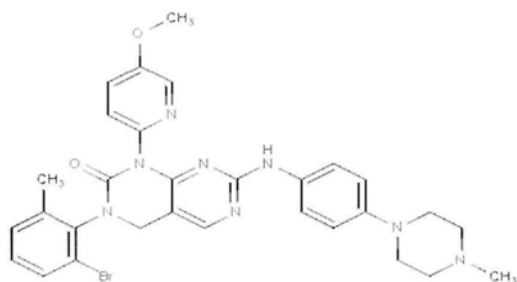
(YKL-06-051)



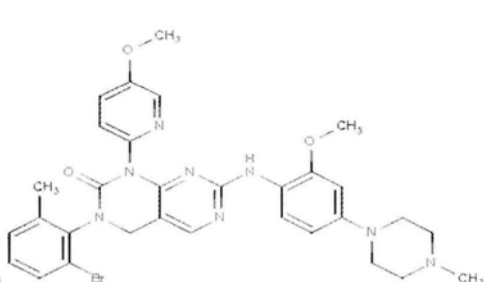
(YKL-06-054)



(YKL-06-055)

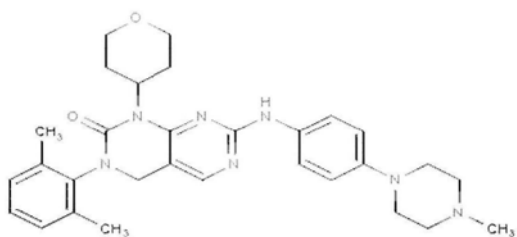


(YKL-06-056)



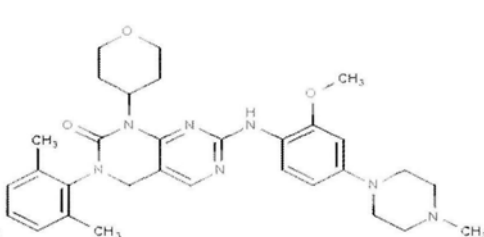
(YKL-06-057)

(SB1-D-43)



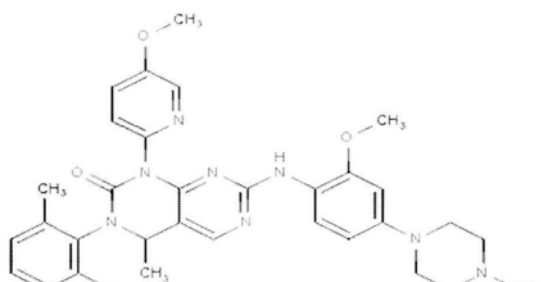
(YKL-06-077)

(SB1-D-57)



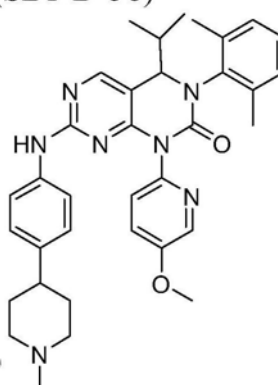
(YKL-06-078)

(SB1-D-58)



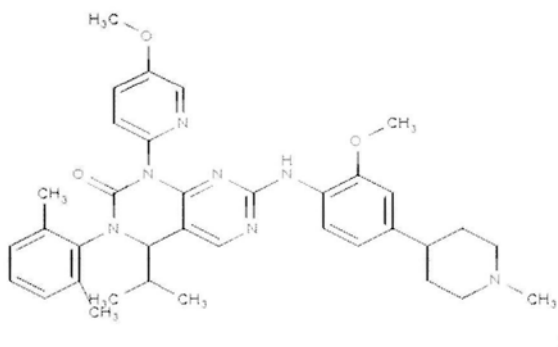
(YKL-06-080-1)

(SB1-D-60)



(YKL-06-081-1)

(SB1-D-61)

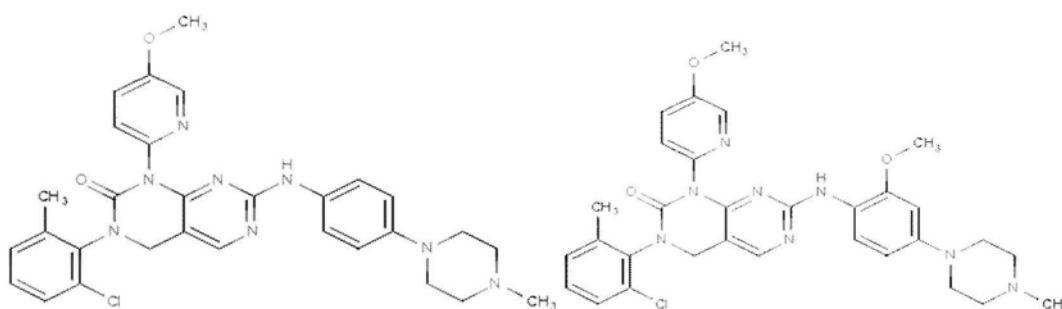


(YKL-06-082)

(SB1-D-62)

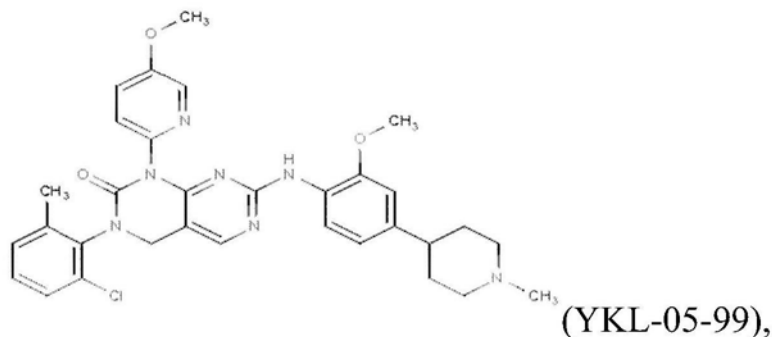
或其药学上可接受的盐。

40. 权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)的化合物不为下式:



(YKL-05-95)

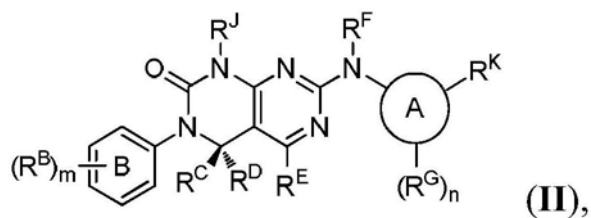
(YKL-05-96)



(YKL-05-99),

或其药学上可接受的盐。

41. 式(II)的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

R^J 为取代或未取代的碳环基;

R^B 在每种情况下独立地为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代

或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^b)_2$;

R^a 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基或连接至硫原子时的硫保护基;

R^b 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基,或任选两个 R^b 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂芳基环;

m 为0、1、2、3、4或5;

R^c 为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

R^d 为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

R^e 为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

R^f 为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基;

环A为取代或未取代的苯基;取代或未取代的多环芳基;取代或未取代的5-或6-元单环杂芳基;或取代或未取代的多环杂芳基;

R^g 在每种情况下独立地为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^b)_2$;

n 为0、1、2、3或4,条件是化合价允许;且

R^k 为未取代的甲基、取代或未取代的杂环基、 $-OR^a$ 或 $-N(R^c)_2$,其中 R^c 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基,或任选两个 R^c 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂芳基环。

42. 权利要求41所述的化合物,其中 R^j 为取代或未取代的4-至6-元碳环基。

43. 权利要求41所述的化合物,其中 R^j 为取代或未取代的环丁基、取代或未取代的环戊基、或取代或未取代的环己基。

44. 权利要求41-43任一项的化合物,其中 R^k 为取代或未取代的杂环基。

45. 权利要求44所述的化合物,其中 R^k 为取代或未取代的四氢吡喃基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的吗啉基、或取代或未取代的哌嗪基。

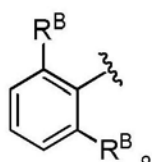
46. 权利要求41-43任一项的化合物,其中 R^k 为 $-N(R^c)_2$ 。

47. 权利要求46所述的化合物,其中 R^c 在每种情况下为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

48. 权利要求41-47任一项的化合物,其中 R^g 的至少一种情况为 $-OR^a$,其中 R^a 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

49. 权利要求48所述的化合物,其中 R^g 的至少一种情况为 $-OMe$ 。

50. 权利要求41-49任一项的化合物,其中 m 为2。

51. 权利要求50所述的化合物, 其中环B为式: 

52. 权利要求41-51任一项的化合物, 其中 R^B 的至少一种情况为卤素或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

53. 权利要求41-49任一项的化合物, 其中 m 为0。

54. 权利要求41-53任一项的化合物, 其中 R^C 为氢。

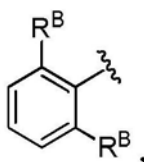
55. 权利要求41-54任一项的化合物, 其中 R^D 为氢。

56. 权利要求41-55任一项的化合物, 其中 R^E 为氢。

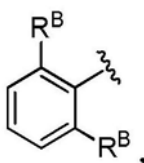
57. 权利要求41-56任一项的化合物, 其中 R^F 为氢。

58. 权利要求41-53任一项的化合物, 其中 R^C 、 R^D 、 R^E 和 R^F 各自为氢。

59. 权利要求41-47和50-58任一项的化合物, 其中 n 为0。

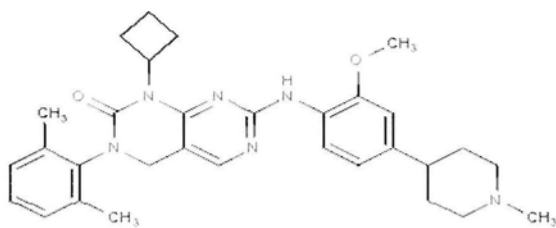
60. 权利要求41所述的化合物, 其中环B为式:  R^C 、 R^D 、 R^E 和 R^F 各自为氢, R^G 为-

OR^a , R^J 为取代或未取代的4-至6-元碳环基, 且 R^K 为取代或未取代的哌啶基、或取代或未取代的哌嗪基。

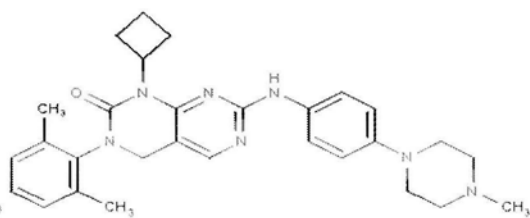
61. 权利要求41所述的化合物, 其中环B为式:  R^C 、 R^D 、 R^E 和 R^F 各自为氢, n 为0, R^J

为取代或未取代的4-至6-元碳环基, 且 R^K 为取代或未取代的哌啶基、或取代或未取代的哌嗪基。

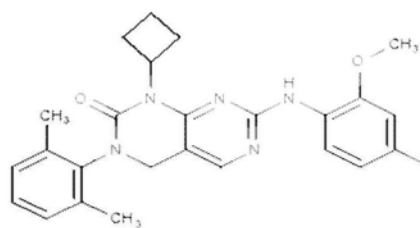
62. 权利要求41所述的化合物, 其中所述化合物为下式:



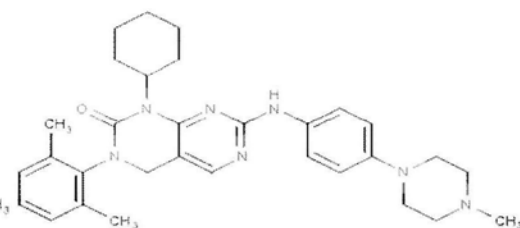
(YKL-06-050)



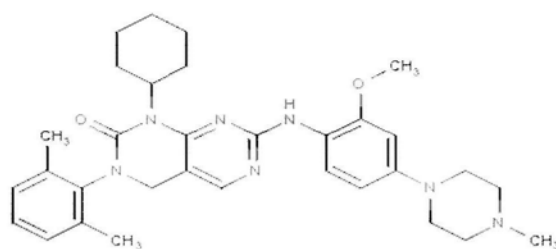
(YKL-06-060)



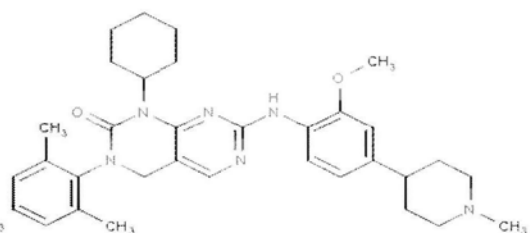
(YKL-06-061)



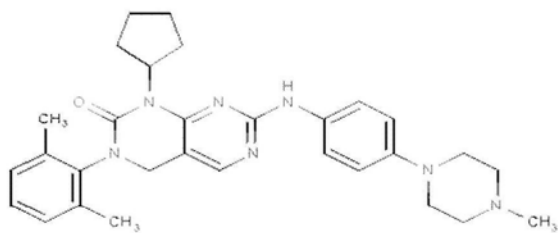
(YKL-06-062)



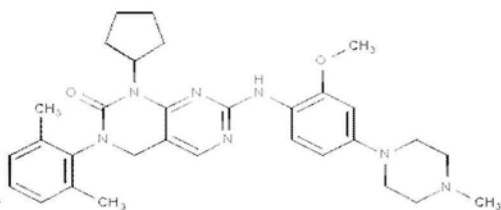
(YKL-06-063)



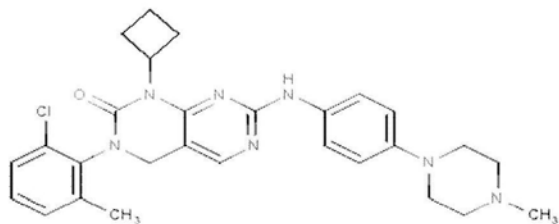
(YKL-06-064)



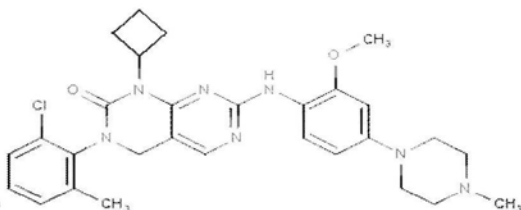
(YKL-06-075)



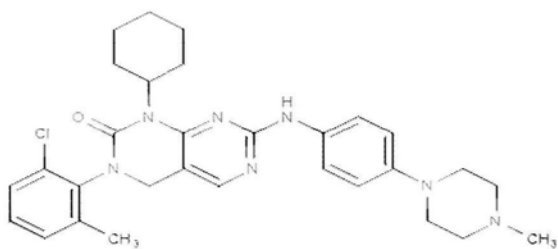
(YKL-06-076)



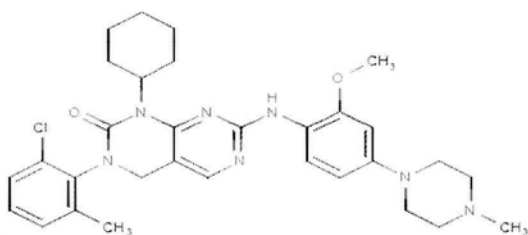
(YKL-06-088)



(YKL-06-089)



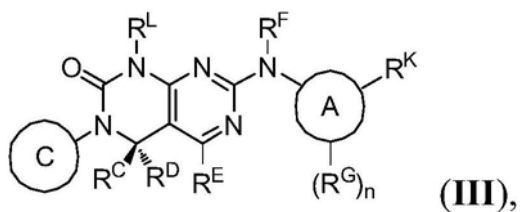
(YKL-06-090)



(YKL-06-091)

或其药学上可接受的盐。

63. 式 (III) 的化合物:



(III),

或其药学上可接受的盐,

其中:

R^L 为取代或未取代的烷基;

环C为未取代的苯基或为下式: 或

R^{B1} 在每种情况下独立地为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^d)R^a$ 、 $-C(=NR^d)OR^a$ 、 $-C(=NR^d)N(R^d)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^d)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^dC(=O)R^a$ 、 $-NR^dC(=O)OR^a$ 、 $-NR^dC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^d)_2$;

R^a 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基或连接至硫原子时的硫保护基;

R^d 在每种情况下独立地为氢、 $-C(=O)R^a$ 、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基,或任选两个 R^d 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂芳基环;

R^C 为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

R^D 为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

R^E 为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

R^F 为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基;

环A为取代或未取代的苯基;取代或未取代的多环芳基;取代或未取代的5-或6-元单环杂芳基;或取代或未取代的多环杂芳基;

R^G 在每种情况下独立地为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^b)_2$;

R^b 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基,或任选两个 R^b 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂芳基环;

n 为0、1、2、3或4,条件是化合价允许;

R^K 为未取代的甲基、取代或未取代的杂环基、 $-OR^a$ 或 $-N(R^c)_2$,其中 R^c 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基,或任选两个 R^c 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂芳基环;且

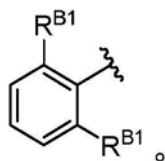
R^Y 为取代的苯基。

64. 权利要求63所述的化合物,其中 R^L 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

65. 权利要求63所述的化合物,其中 R^L 为Me、Et、iPr或Pr。

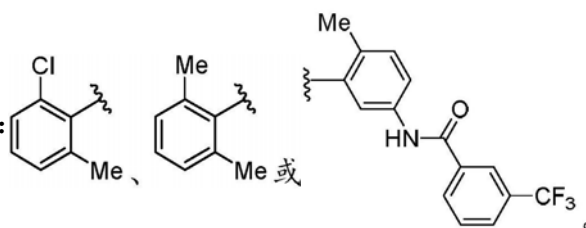
66. 权利要求63-65任一项的化合物,其中环C为未取代的苯基。

67. 权利要求63-65任一项的化合物,其中环C为式:



68. 权利要求63-67任一项的化合物,其中 R^{B1} 的至少一种情况为卤素或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或 $-N(R^d)_2$,其中 R^d 在每种情况下为氢或 $-C(=O)R^a$ 。

69. 权利要求67所述的化合物,其中环C为下式:



70. 权利要求63-69任一项的化合物,其中 R^k 为取代或未取代的杂环基。

71. 权利要求70所述的化合物,其中 R^k 为取代或未取代的四氢吡喃基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的吗啉基、或取代或未取代的哌嗪基。

72. 权利要求63-69任一项的化合物,其中 R^k 为 $-N(R^c)_2$ 。

73. 权利要求72所述的化合物,其中 R^c 在每种情况下为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

74. 权利要求63-73任一项的化合物,其中 R^G 的至少一种情况为 $-OR^a$,其中 R^a 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

75. 权利要求63-74任一项的化合物,其中 R^C 和 R^D 每一个为氢。

76. 权利要求63-74任一项的化合物,其中 R^C 和 R^D 中一个为氢,且 R^C 和 R^D 中另一个为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

77. 权利要求63-76任一项的化合物,其中 R^E 为氢。

78. 权利要求63-77任一项的化合物,其中 R^F 为氢。

79. 权利要求63-78任一项的化合物,其中环A为取代或未取代的苯基。

80. 权利要求63-78任一项的化合物,其中环A为取代或未取代的5-或6-元单环杂芳基。

81. 权利要求80所述的化合物,其中环A为取代或未取代的吡啶基或取代或未取代的吡嗪基。

82. 权利要求63-81任一项的化合物,其中n为1。

83. 权利要求63-81任一项的化合物,其中n为2。

84. 权利要求63-83任一项的化合物,其中 R^G 的至少一种情况为卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的杂环基或 $-OR^a$ 。

85. 权利要求63-73和75-81任一项的化合物,其中n为0。

86. 权利要求63-74和77-85任一项的化合物,其中 R^C 为氢。

87. 权利要求63-74和77-86任一项的化合物,其中 R^D 为氢。

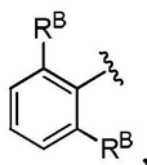
88. 权利要求63-76和78-87任一项的化合物,其中 R^E 为氢。

89. 权利要求63-77和79-88任一项的化合物,其中 R^F 为氢。

90. 权利要求63-74和79-85任一项的化合物,其中 R^C 、 R^D 、 R^E 和 R^F 各自为氢。

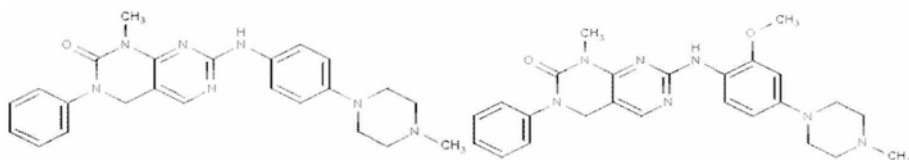
91. 权利要求63所述的化合物,其中环C为未取代的苯基, R^C 、 R^D 、 R^E 和 R^F 各自为氢,n为0, R^L 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基,且 R^K 为取代或未取代的哌啶基或取代或未取代的哌嗪基。

92. 权利要求63所述的化合物,其中环C为式:



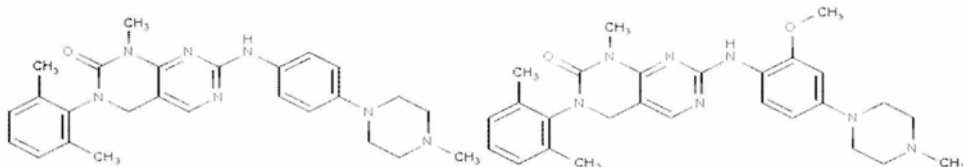
R^C 、 R^D 、 R^E 和 R^F 各自为氢, R^G 为 $-OR^a$ 、甲基或乙基, R^L 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基,且 R^K 为取代或未取代的哌啶基、或取代或未取代的哌嗪基。

93. 权利要求63所述的化合物,其中所述化合物为下式:



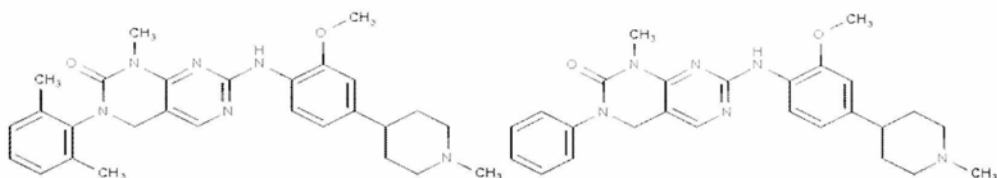
(HG-11-137-01)

(HG-11-139-02)



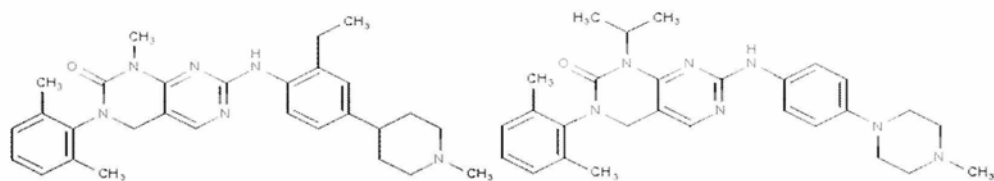
(YKL-06-029)

(YKL-06-030)



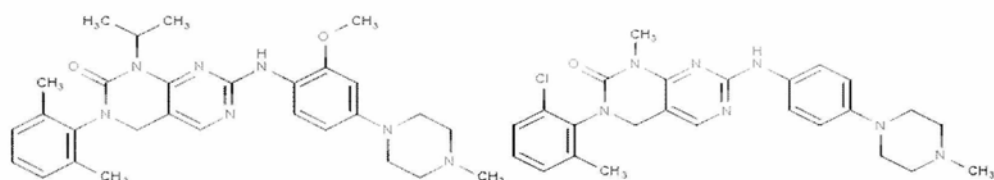
(YKL-06-031)

(YKL-06-033)



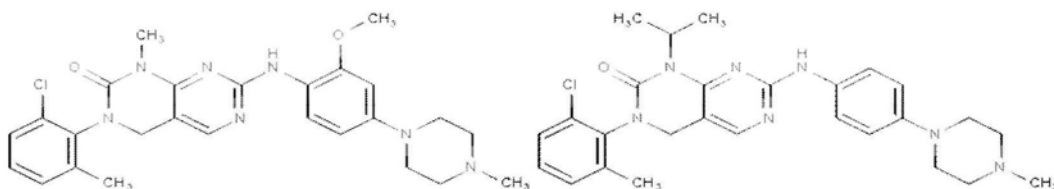
(YKL-06-046)

(YKL-06-058)



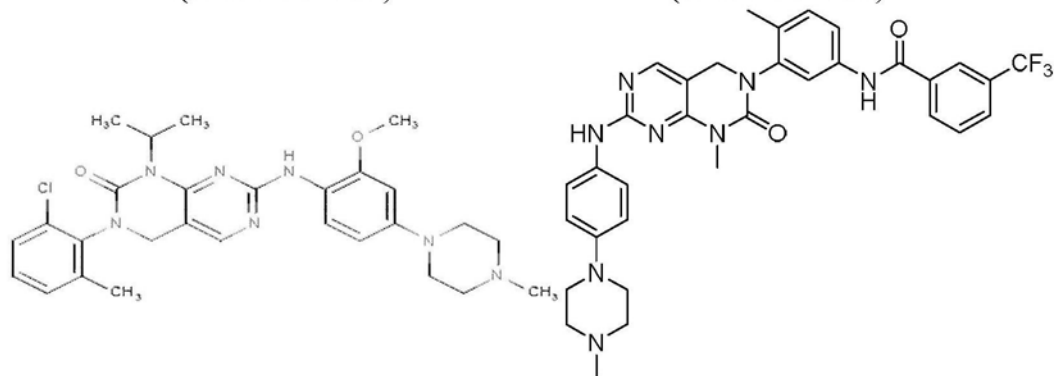
(YKL-06-059)

(YKL-06-084)



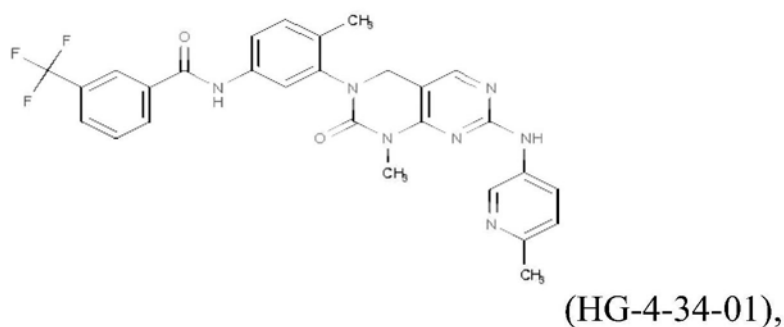
(YKL-06-085)

(YKL-06-086)



(YKL-06-087)

(HG-11-23-01)



(HG-4-34-01),

或其药学上可接受的盐。

94. 药物组合物, 其包含权利要求1-93任一项的化合物, 和任选的药学上可接受的赋形剂。

95. 权利要求94所述的药物组合物, 还包含另外的药剂。

96. 权利要求95所述的药物组合物, 其中所述另外的药剂为激酶抑制剂。

97. 权利要求96所述的药物组合物, 其中所述另外的药剂为盐可诱导激酶 (SIK) 抑制剂。

98. 权利要求96所述的药物组合物, 其中所述另外的药剂为盐可诱导激酶2 (SIK2) 抑制剂。

99. 在需要的受试者中治疗疾病的方法, 该方法包括向该受试者给药治疗有效量的权利要求1-93任一项的化合物或权利要求94-98任一项的药物组合物, 其中所述疾病与蛋白激酶的异常活性相关。

100. 权利要求99所述的方法, 其中所述蛋白激酶为盐可诱导激酶 (SIK)。

101. 权利要求99所述的方法, 其中所述蛋白激酶为盐可诱导激酶2 (SIK2)。

102. 权利要求99、100和101任一项所述的方法, 其中所述疾病为遗传性疾病。

103. 权利要求99、100和101任一项所述的方法,其中所述疾病为增殖性疾病。
104. 权利要求99、100和101任一项所述的方法,其中所述疾病为癌症。
105. 权利要求99、100和101任一项所述的方法,其中所述疾病为良性赘生物。
106. 权利要求99、100和101任一项所述的方法,其中所述疾病为病理性血管发生。
107. 权利要求99、100和101任一项所述的方法,其中所述疾病为炎症性疾病。
108. 权利要求99、100和101任一项所述的方法,其中所述疾病为肌肉骨骼病。
109. 权利要求99、100和101任一项所述的方法,其中所述疾病为自身免疫性疾病。
110. 权利要求99、100和101任一项所述的方法,其中所述疾病为血液疾病。
111. 权利要求99、100和101任一项所述的方法,其中所述疾病为神经性疾病。
112. 权利要求99、100和101任一项所述的方法,其中所述疾病为疼痛病症。
113. 权利要求99、100和101任一项所述的方法,其中所述疾病为精神性疾病。
114. 权利要求99、100和101任一项所述的方法,其中所述疾病为代谢疾病。
115. 权利要求99-114任一项所述的方法,其中所述受试者为人。
116. 试剂盒,其包含:
权利要求1-93任一项的化合物或权利要求94-98任一项的药物组合物;和
使用该化合物或药物组合物的说明书。

双环脲激酶抑制剂及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本发明根据35U.S.C.§119(e)要求2016年7月5日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.62/358,524的优先权,将其在此引入作为参考。

背景技术

[0003] 蛋白激酶抑制剂是阻断蛋白激酶作用的酶抑制剂。蛋白激酶是一种将磷酸基团添加到蛋白质或其他有机分子中的酶。磷酸化涉及广泛的疾病,例如与蛋白激酶(例如,盐可诱导激酶(SIK),例如SIK1、SIK2或SIK3)的异常活性(例如,活性增加)相关的疾病。SIK(例如,SIK1、SIK2或SIK3)是腺苷一磷酸激活的蛋白激酶(AMPK)家族中的丝氨酸/苏氨酸激酶。(见1-4)。

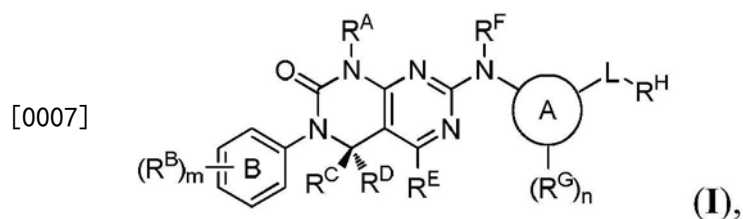
[0004] 示例性蛋白激酶相关的疾病包括,但不限于,增殖性疾病(例如,癌症,良性赘生物,病理性血管发生,炎性疾病和自身免疫性疾病)和肌肉骨骼病。已显示抑制蛋白激酶,从而抑制底物蛋白的磷酸化,可用于治疗这些疾病。例如,阿法替尼,一种ErbB抑制剂,可用于治疗非小细胞肺癌;阿西替尼,一种VEGFR、PDGFR和c-KIT抑制剂,可用于治疗肾细胞癌;博舒替尼,一种Bcr-Abl抑制剂,可用于治疗慢性髓细胞性白血病;卡博替尼,一种c-Met和VEGFR2抑制剂,可用于治疗甲状腺癌;克唑替尼,一种ALK、HGFR和c-MET抑制剂,可用于治疗非小细胞肺癌;达沙替尼,一种Bcr-Abl、Src和c-KIT抑制剂,可用于治疗慢性髓细胞性白血病;埃罗替尼,一种EGFR抑制剂,可用于治疗非小细胞肺癌和胰腺癌;吉非替尼,一种EGFR抑制剂,可用于治疗非小细胞肺癌;伊马替尼,一种Bcr-Abl抑制剂,可用于治疗慢性髓细胞性白血病;拉帕替尼,一种HER2抑制剂,可用于治疗乳腺癌;尼洛替尼,一种Bcr-Abl抑制剂,可用于治疗慢性髓细胞性白血病;帕唑帕尼,一种VEGFR、PDGFR和c-KIT抑制剂,可用于治疗肾细胞癌和软组织肉瘤;帕纳替尼,一种Bcr-Abl、BEGFR、PDGFR、FGFR、EPH、SRC、c-KIT、RET、TIE2和FLT3抑制剂,可用于治疗慢性髓细胞性白血病和急性成淋巴细胞性白血病;瑞戈非尼,一种RET、VEGFR和PDGFR抑制剂,可用于治疗结肠直肠癌和胃肠道间质瘤;卢索替尼,一种JAK抑制剂,可用于治疗骨髓纤维化;索拉非尼,一种VEGFR、PDGFR、BRAF和c-KIT抑制剂,可用于治疗肾细胞癌和肝细胞癌;舒尼替尼,一种VEGFR和PDGFR抑制剂,可用于治疗肾细胞癌、胃肠道间质瘤和胰腺神经内分泌肿瘤;托法替尼,一种JAK抑制剂,可用于治疗类风湿性关节炎;凡德他尼,一种VEGFR、EGFR、RET和BRK抑制剂,可用于治疗甲状腺癌;且威罗菲尼,一种BRAF抑制剂,可用于治疗恶性黑色素瘤。仍然需要蛋白激酶抑制剂,包括SIK抑制剂(例如,SIK1、SIK2或SIK3的抑制剂),用于改善与蛋白激酶活性相关的疾病(例如,癌症、良性赘生物、病理性血管发生、炎性疾病和自身免疫性疾病)和肌肉骨骼病的治疗。

发明内容

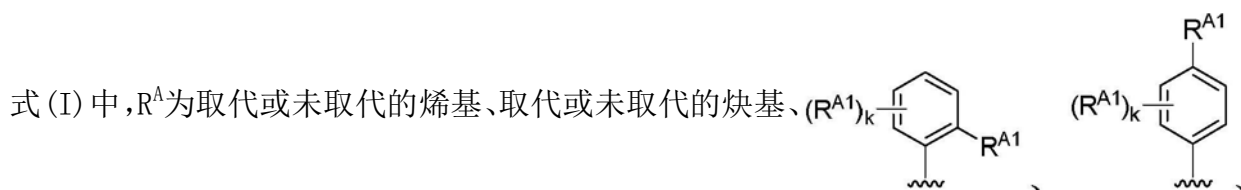
[0005] 本文描述了式(I)、(II)和(III)的双环化合物。本文所述的化合物结合蛋白激酶,因此可用于在受试者或细胞中调节(例如,抑制)蛋白激酶(例如,盐可诱导激酶(SIK))的活性。该化合物可用于治疗和/或预防与激酶活性相关的疾病或病症,例如,在需要的受试者

中治疗和/或预防增殖性疾病(例如,癌症、良性赘生物、病理性血管发生、炎症疾病和自身免疫性疾病)、肌肉骨骼病、遗传性疾病、血液疾病、神经性疾病、疼痛病症、精神性疾病、或代谢疾病。还提供包含本文所述的化合物的药物组合物和试剂盒。

[0006] 在一方面,本发明提供式(I)的化合物:

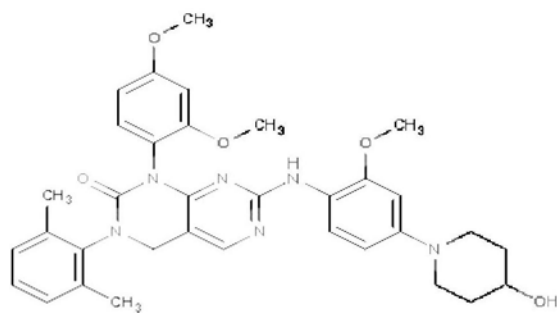


[0008] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药,其中 R^A 、 R^B 、 R^C 、 R^D 、 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、环A、环B、m、n和L如本文定义。在



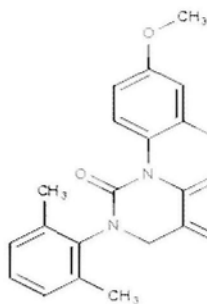
取代或未取代的杂芳基、或取代或未取代的杂环基,条件是所述取代或未取代的杂环基不为取代或未取代的3-吡咯烷基。在式(I)中,L为键或取代或未取代的C₁₋₆烃链,任选其中烃链的一个或多个链原子独立地被以下代替:-C(=O)-、-O-、-S-、-NR^b-、-N=或=N-。在式(I)中,R^H为取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的杂环基、-OH或-N(R^c)₂,其中R^c在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的C₁₋₆烷基、或氮保护基,或任选两个R^c与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂芳基环。

[0009] 示例性式(I)的化合物包括,但不限于:

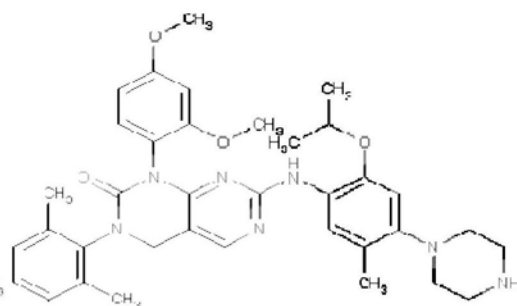


(YKL-05-57)

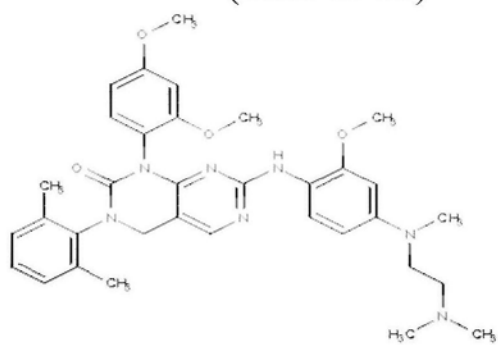
[0010]



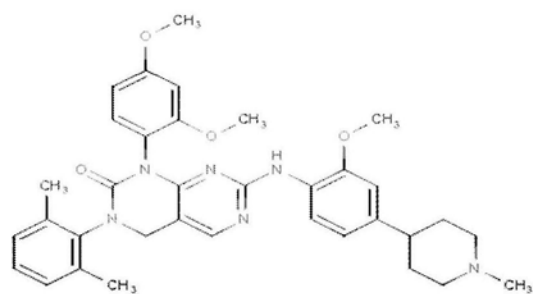
(YKL-05-58)



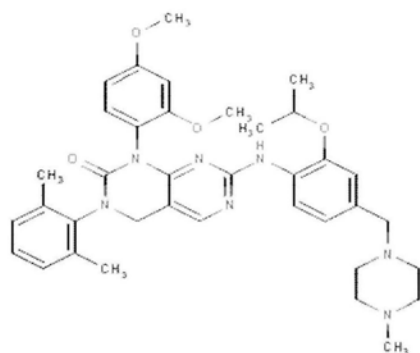
(YKL-05-59)



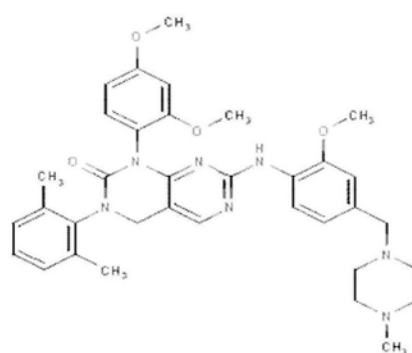
(YKL-05-60)



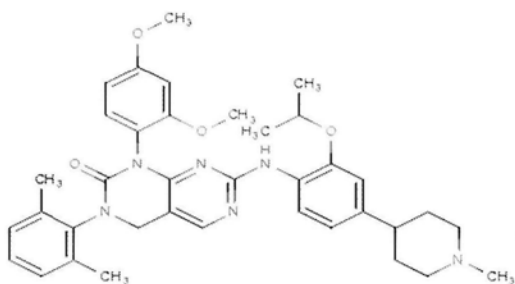
(YKL-05-68)



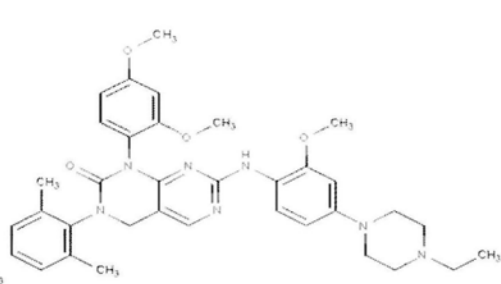
(YKL-05-69)



(YKL-05-70)

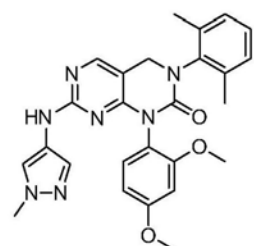


(YKL-05-74)

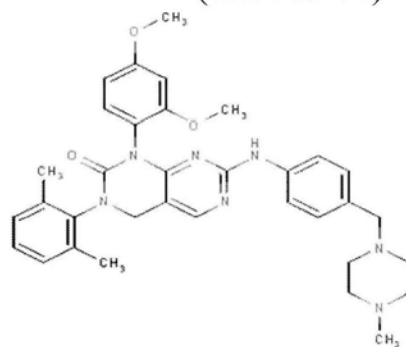


(YKL-05-76)

[0011]

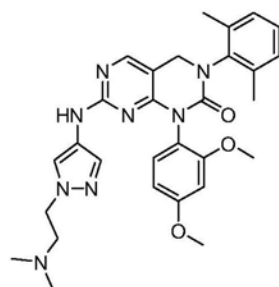


(实施例 2)



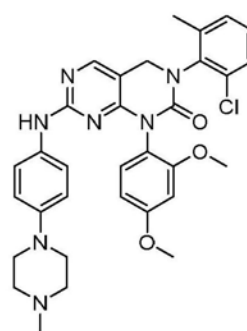
(YKL-04-136-1)

(SB1-D-01)



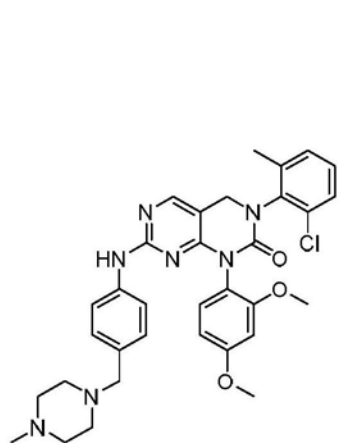
(SB1-D-02)

(YKL-04-136-2)



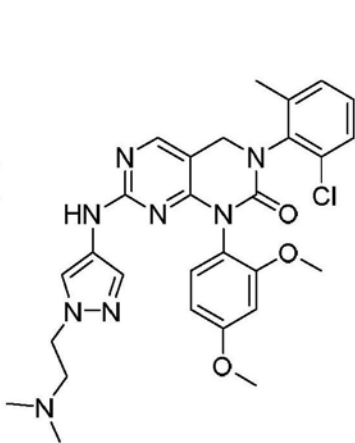
(SB1-D-03)

(YKL-04-136-3)



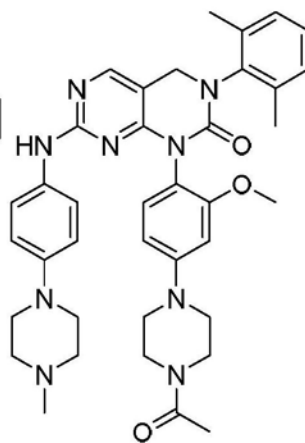
(SB1-D-04)

(YKL-04-136-9)



(SB1-D-05)

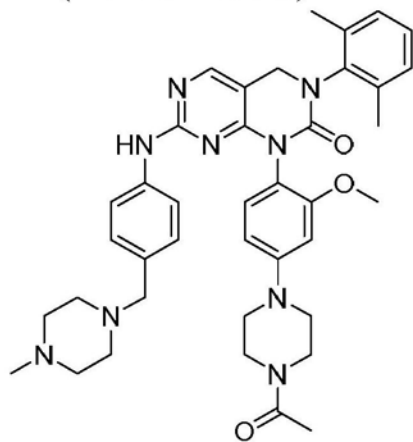
(YKL-04-136-4)



(SB1-D-06)

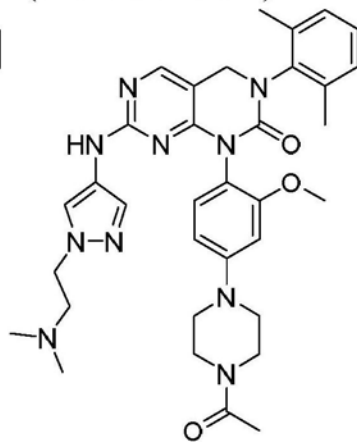
(YKL-04-136-5)

[0012]



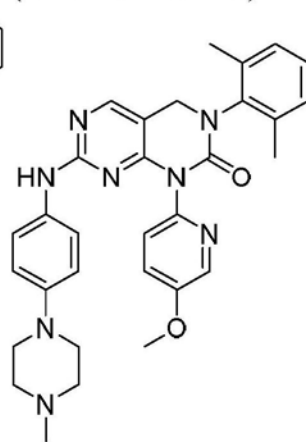
(SB1-D-07)

(YKL-04-136-11)



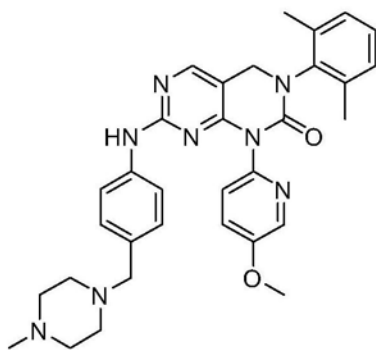
(SB1-D-08)

(YKL-04-136-7)



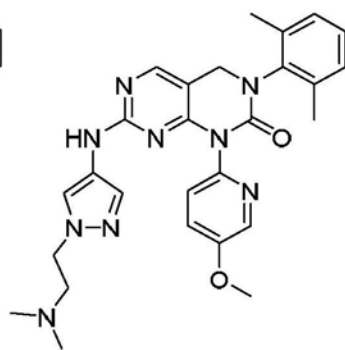
(SB1-D-09)

(YKL-04-136-6)



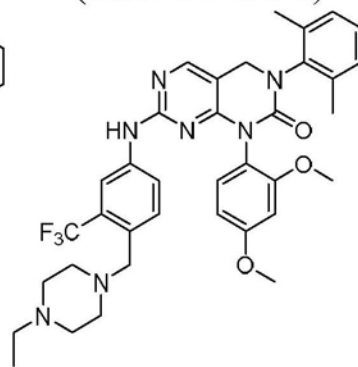
(SB1-D-10)

(YKL-04-136-10)

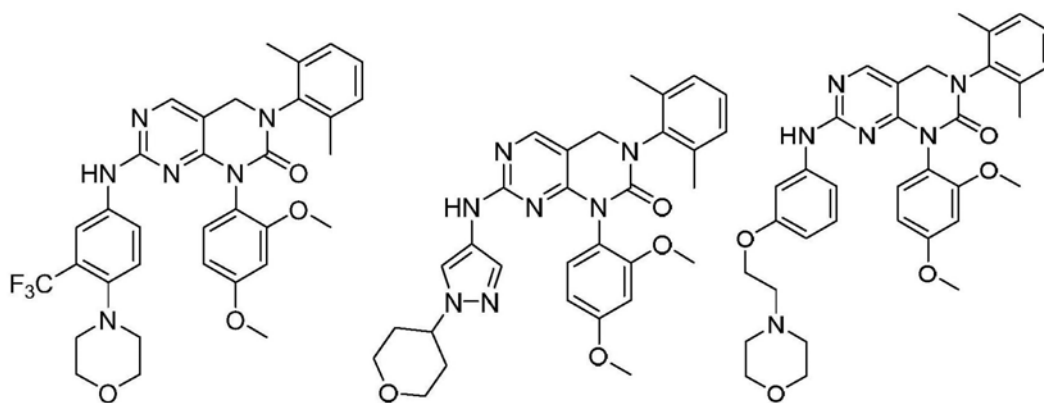


(SB1-D-11)

(YKL-04-136-8)



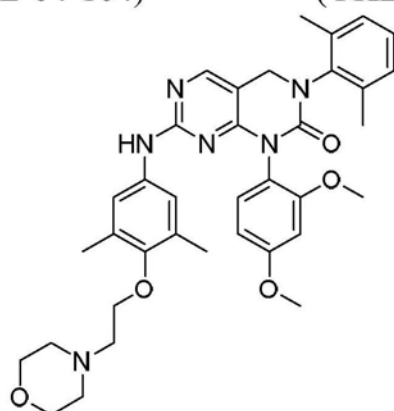
(YKL-04-103)



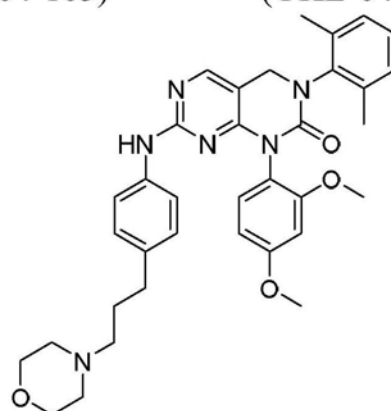
(YKL-04-104)

(YKL-04-105)

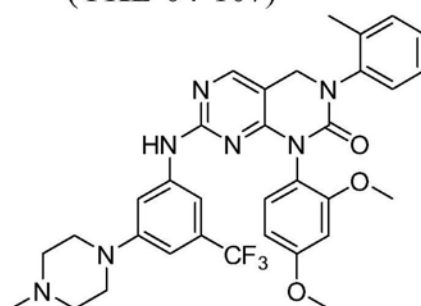
(YKL-04-106)



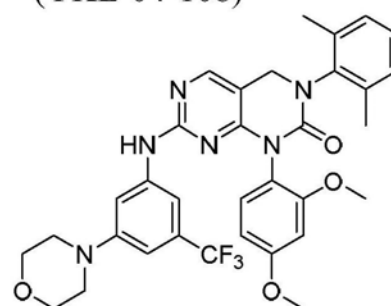
(YKL-04-107)



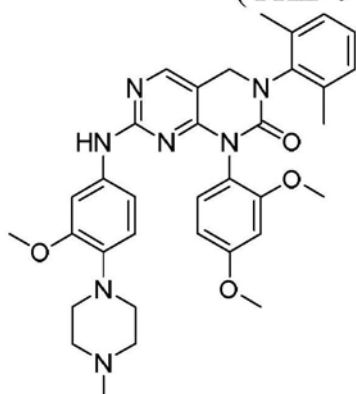
(YKL-04-108)



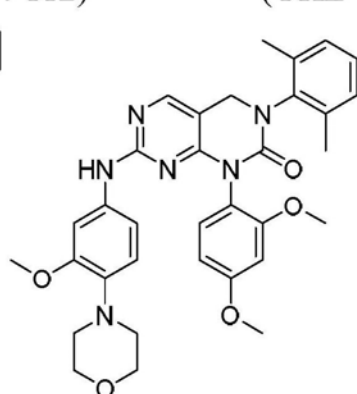
(YKL-04-112)



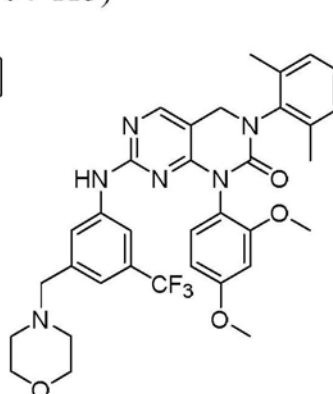
(YKL-04-113)



(YKL-04-114)

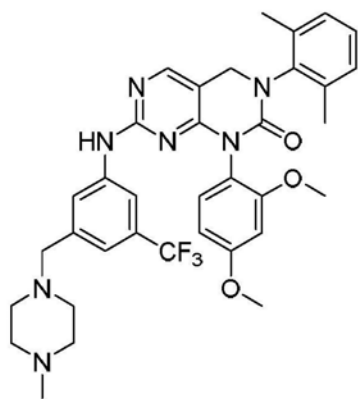


(YKL-04-115)

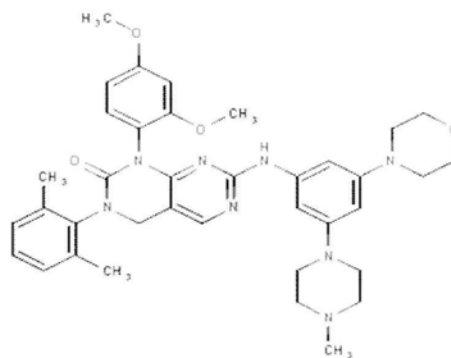


(YKL-04-118)

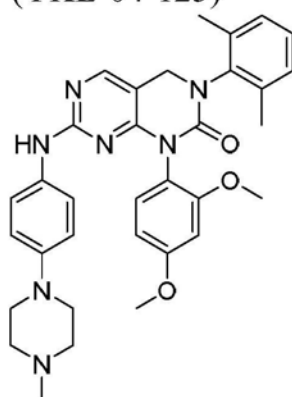
[0013]



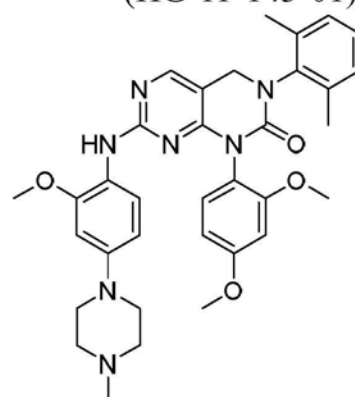
(YKL-04-125)



(HG-11-143-01)

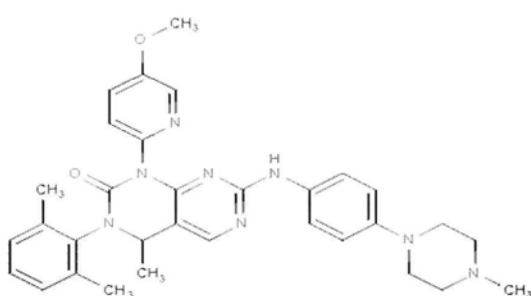


(HG-11-136-01)



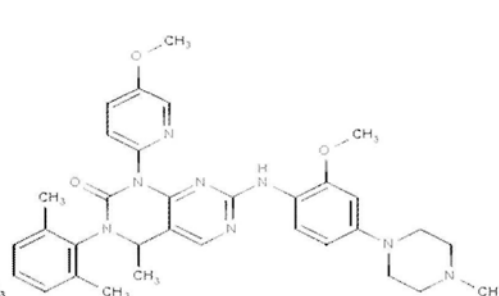
(HG-11-139-01)

[0014]



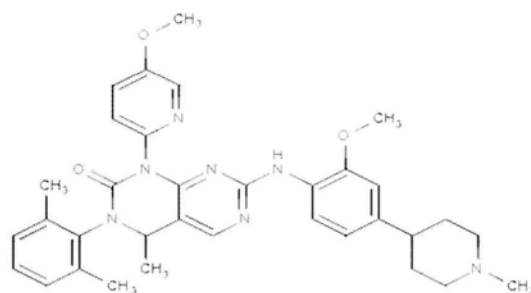
(YKL-06-038)

(SB1-D-40)

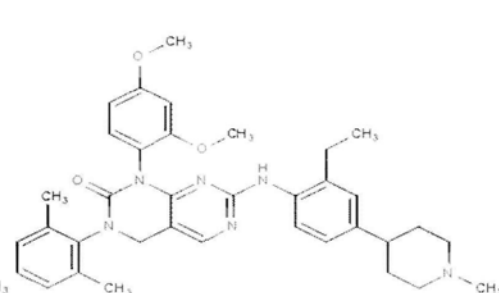


(YKL-06-039)

(SB1-D-42)

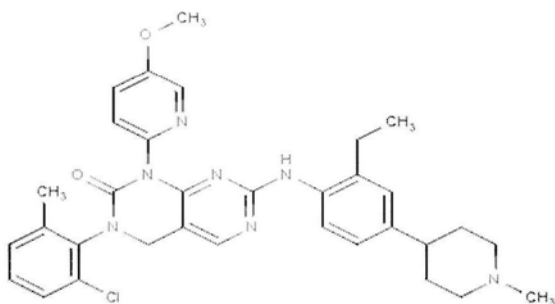


(YKL-06-040)

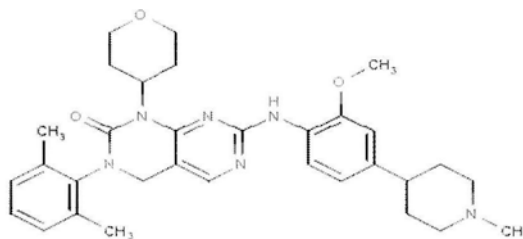


(YKL-06-044)

[0015]



(YKL-06-045)

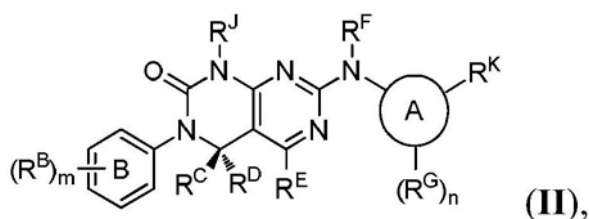


(YKL-06-051)

[0016] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。

[0017] 在一些实施方案中,本发明提供式(II)的化合物:

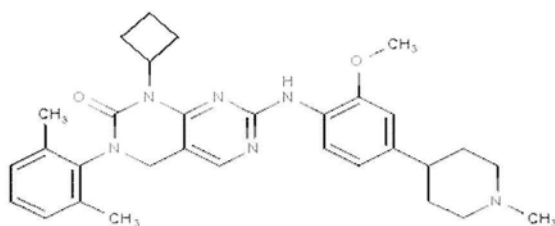
[0018]



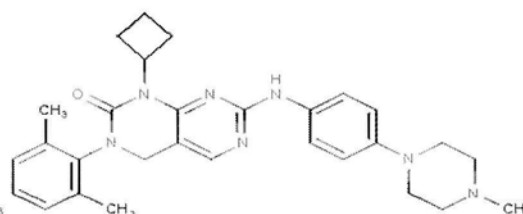
[0019] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药,其中 R^B 、 R^C 、 R^D 、 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^J 、 R^K 、环A、环B、m和n如本文定义。在式(II)中, R^J 为取代或未取代的碳环基。在以下式(II)和式(III)中, R^K 为未取代的甲基、取代或未取代的杂环基、 $-OR^a$ 或 $-N(R^c)_2$,其中 R^c 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基,或任选两个 R^c 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂芳基环。

[0020] 示例性式(II)的化合物包括,但不限于:

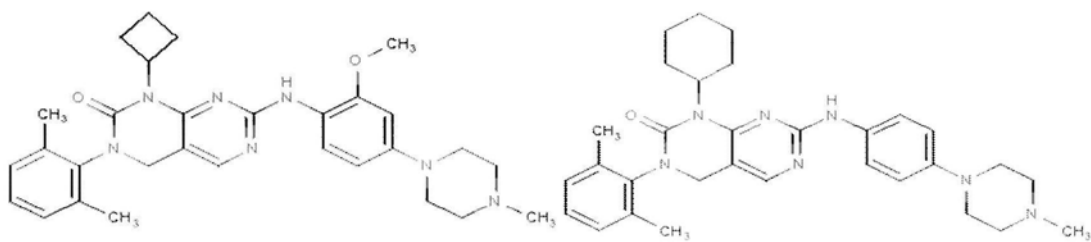
[0021]



(YKL-06-050)

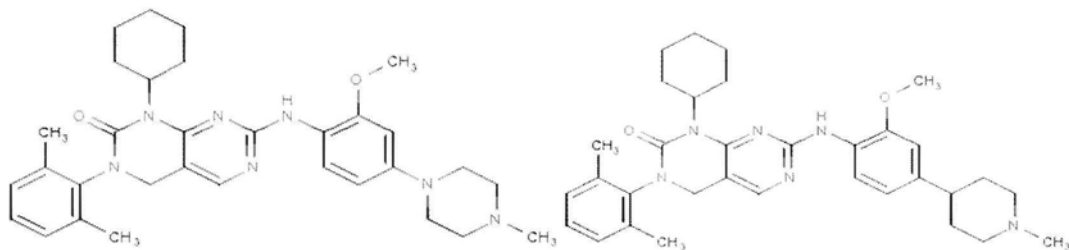


(YKL-06-060)



(YKL-06-061)

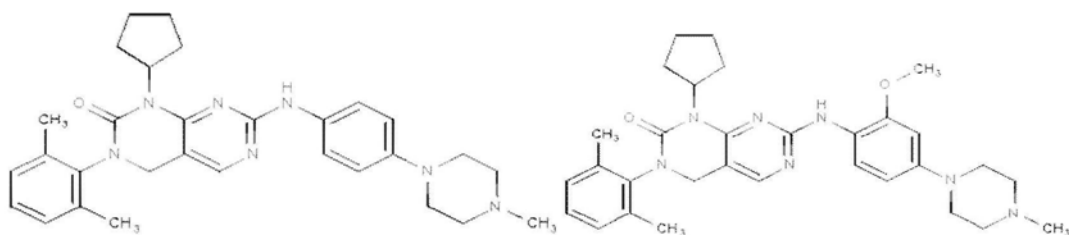
(YKL-06-062)



(YKL-06-063)

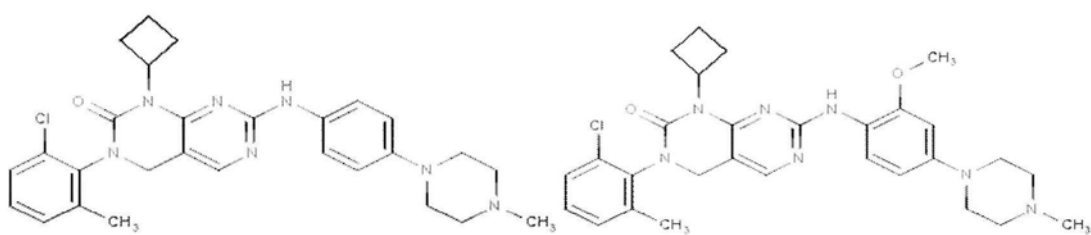
(YKL-06-064)

[0022]



(YKL-06-075)

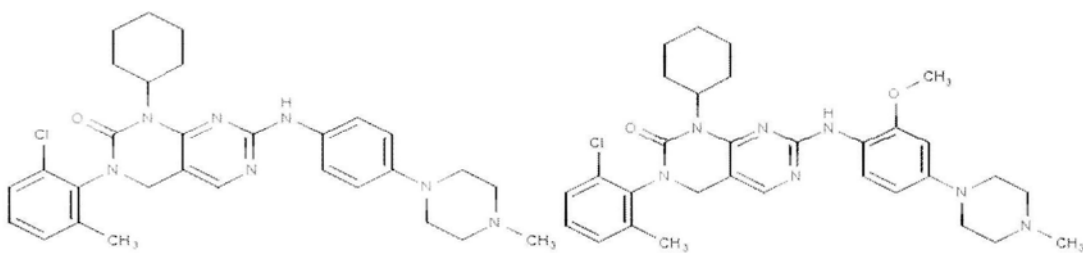
(YKL-06-076)



(YKL-06-088)

(YKL-06-089)

[0023]



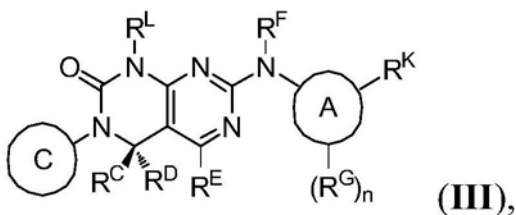
(YKL-06-090)

(YKL-06-091)

[0024] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。

[0025] 在一些实施方案中,本发明提供式(III)的化合物:

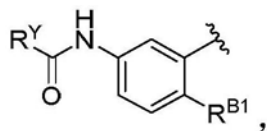
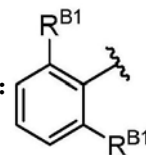
[0026]



(III),

[0027] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药,其中 R^C 、 R^D 、 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^K 、 R^L 、环A、环C和 n 如本文定义。在式(III)

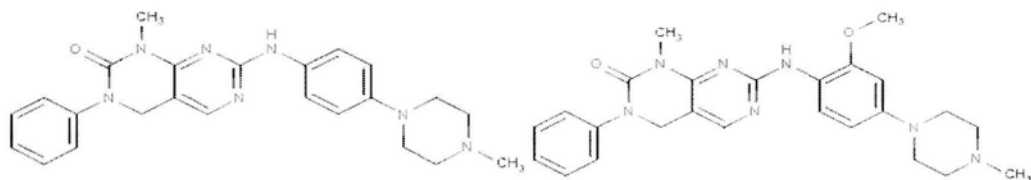
中, R^L 为 R^L 为取代或未取代的烷基。在式(III)中,环C为未取代的苯基或为下式:



其中 R^{B1} 如本文定义,且 R^Y 为取代的苯基。在以上式(II)和式(III)中, R^K

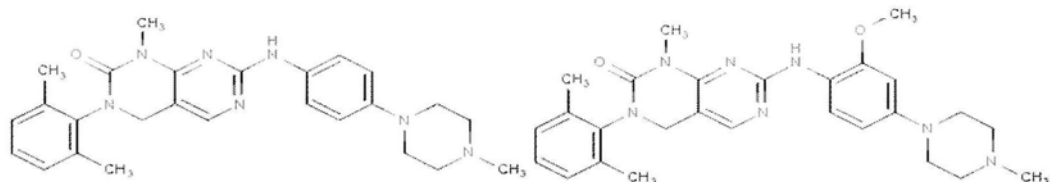
为未取代的甲基、取代或未取代的杂环基、 $-OR^a$ 或 $-N(R^c)_2$,其中 R^c 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基,或任选两个 R^c 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂芳基环。

[0028] 示例性式(III)的化合物包括,但不限于:



(HG-11-137-01)

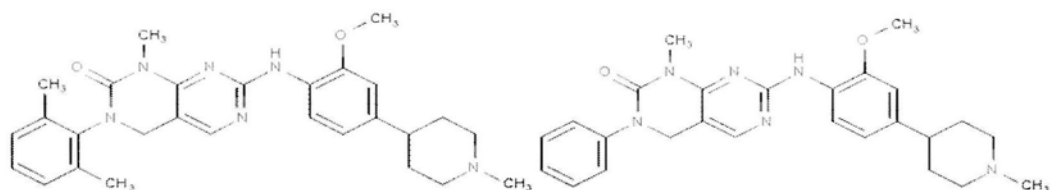
(HG-11-139-02)



(YKL-06-029)

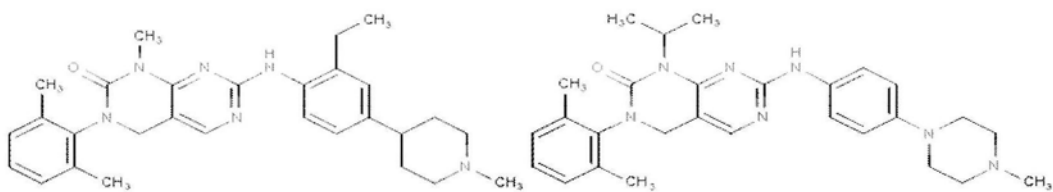
(YKL-06-030)

[0029]



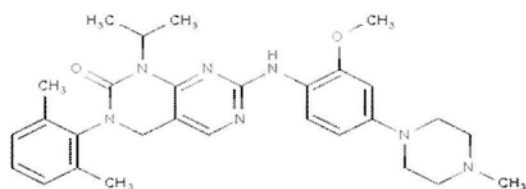
(YKL-06-031)

(YKL-06-033)

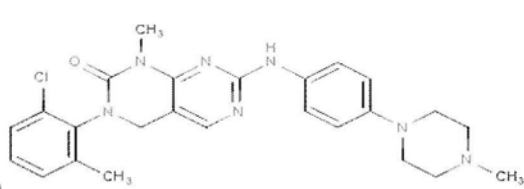


(YKL-06-046)

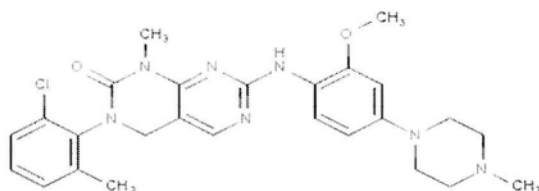
(YKL-06-058)



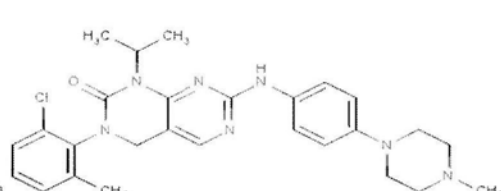
(YKL-06-059)



(YKL-06-084)

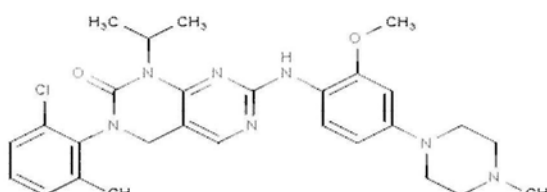


(YKL-06-085)

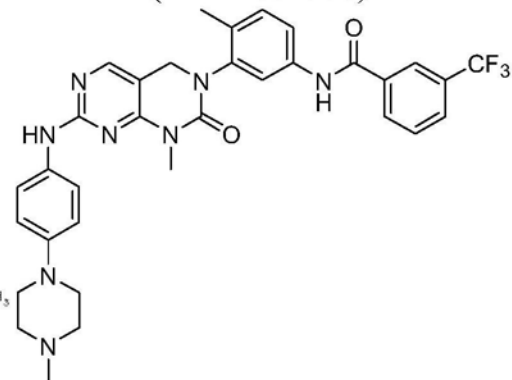


(YKL-06-086)

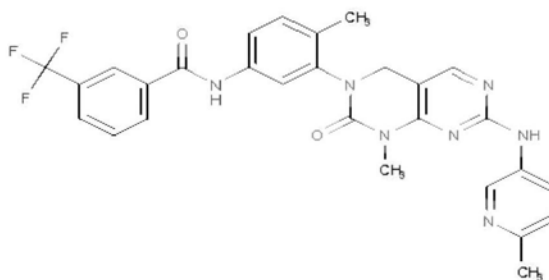
[0030]



(YKL-06-087)



(HG-11-23-01)



(HG-4-34-01),

[0031] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。

[0032] 在另一方面,本文描述了药物组合物,其包含本文所述的化合物,和任选药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含治疗或预防性有效量的本文所述的化合物。该药物组合物可用于在受试者或细胞中调节(例如,抑制)蛋白激酶的活性,在需要的受试者中治疗疾病(例如,增殖性疾病或肌肉骨骼病),或在需要的受试者中预

防疾病。在一些实施方案中,施用或使用的化合物选择性抑制盐诱导蛋白激酶(SIK)的活性。在一些实施方案中,该化合物选择性抑制SIK1。在一些实施方案中,该化合物选择性抑制SIK2。在一些实施方案中,该化合物选择性抑制SIK3。

[0033] 在一些实施方案中,被施用本文所述的化合物或药物组合物的受试者为人。在一些实施方案中,被施用本文所述的化合物或药物组合物的受试者为非人动物。在一些实施方案中,所述蛋白激酶活性在体外细胞中调节。在一些实施方案中,蛋白激酶活性在体内细胞中调节。

[0034] 在一些实施方案中,所述疾病与异常(例如,增加的)激酶活性相关。在一些实施方案中,所述疾病为增殖性疾病(例如,癌症、良性赘生物、病理性血管发生、炎症性疾病、或自身免疫性疾病)、肌肉骨骼病、遗传性疾病、血液疾病、神经性疾病、疼痛病症、精神性疾病、或代谢疾病。

[0035] 在另一方面,本文描述了试剂盒,其包含装有本文所述的化合物或药物组合物的容器。本文所述的试剂盒可包含单剂量或多剂量的化合物或药物组合物。所述试剂盒可用于在受试者或细胞中抑制蛋白激酶(SIK激酶,例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶)的活性,在需要的受试者中治疗与异常激酶活性(SIK的激酶活性,例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶活性)相关的疾病或病症,在需要的受试者中预防与异常激酶活性(SIK的激酶活性,例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶活性)相关的疾病或病症,在需要的受试者中治疗疾病(例如,增殖性疾病、肌肉骨骼病、遗传性疾病、血液疾病、神经性疾病、疼痛病症、精神性疾病、或代谢疾病),和/或在需要的受试者中预防疾病(例如,增殖性疾病、肌肉骨骼病、遗传性疾病、血液疾病、神经性疾病、疼痛病症、精神性疾病、或代谢疾病)。在一些实施方案中,本文所述试剂盒进一步包含使用该试剂盒的说明书。

[0036] 在另一方面,本发明提供在受试者或细胞中调节(例如,抑制)蛋白激酶的活性的方法。在一些实施方案中,蛋白激酶的活性为蛋白激酶的异常或不希望的活性(例如,增加的活性)。在一些实施方案中,给药或使用的化合物选择性抑制具体蛋白激酶的活性。在一些实施方案中,给药或使用的化合物选择性抑制SIK(例如,SIK1、SIK2或SIK3)的活性。

[0037] 本发明另一方面涉及在需要的受试者中治疗和/或预防疾病的方法。

[0038] 本发明的方法包括向受试者给药有效量的本文所述的化合物或药物组合物或将细胞与有效量的本文所述的化合物或药物组合物接触。在一些实施方案中,所述有效量为治疗有效量。在一些实施方案中,所述有效量为预防有效量。

[0039] 在另一方面,本发明提供本文所述的化合物和药物组合物,其用于本公开的方法(例如,抑制蛋白激酶(例如,SIK)的方法,治疗疾病(例如,增殖性疾病或肌肉骨骼病)的方法,或预防疾病(例如,增殖性疾病或肌肉骨骼病)的方法。

[0040] 本公开另一方面涉及筛选化合物库以鉴定可用于本公开的方法(例如,抑制SIK)的化合物的方法。

[0041] 本申请涉及各种授权专利、公布的专利申请、期刊文章和其他出版物,其全部引入本文作为参考。本发明的一个或多个实施方案的细节在本文中阐述。本发明的其他特征、目的和优势将通过发明详述、实施例和权利要求变得明显。

[0042] 定义

[0043] 具体官能团和化学术语的定义在下文中进行更详细地描述。所述化学元素根据元

素周期表,CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,第75版,内封面确定,且具体官能团通常按本文所述进行定义。此外,有机化学的一般原理以及具体官能部分和反应性描述于Organic Chemistry,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito,1999;Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;和Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987。

[0044] 本文所述化合物可包含一个或多个不对称中心,并因此可以各种立体异构体形式存在,例如,对映异构体和/或非对映异构体。例如,本文所述化合物可为单一对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或可为立体异构体的混合物的形式,包括外消旋混合物和富集一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法(包括手性高压液相色谱(HPLC)和形成并结晶手性盐)从混合物中分离;或优选的异构体可通过不对称合成制备。参见,例如,Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions (Wiley Interscience,New York,1981);Wilén等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,E.L.Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill,NY,1962);和Wilén,S.H.Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.L.Eliel,编辑,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。本发明还包括作为基本上不含其他异构体的单一异构体的化合物,且或者,作为各种异构体的混合物的本发明化合物。

[0045] 在式中,—为不存在或为单键,且==或≡为单键或双键。

[0046] 术语“杂原子”是指不为氢或碳的原子。在一些实施方案中,杂原子为氮。在一些实施方案中,杂原子为氧。在一些实施方案中,杂原子为硫。

[0047] 当列出数值范围时,旨在涵盖该范围内的各数值和子范围。例如“C₁₋₆烷基”旨在涵盖C₁烷基、C₂烷基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基、C₆烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₅烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₃烷基、C₁₋₂烷基、C₂₋₆烷基、C₂₋₅烷基、C₂₋₄烷基、C₂₋₃烷基、C₃₋₆烷基、C₃₋₅烷基、C₃₋₄烷基、C₄₋₆烷基、C₄₋₅烷基和C₅₋₆烷基。

[0048] 术语“脂族”是指烷基、烯基、炔基和碳环基。同样,术语“杂脂族基团”是指杂烷基、杂烯基、杂炔基和杂环基。

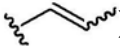
[0049] 术语“烷基”是指具有1至10个碳原子的直链或支链的饱和烃基(“C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至9个碳原子(“C₁₋₉烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至8个碳原子(“C₁₋₈烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至7个碳原子(“C₁₋₇烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至6个碳原子(“C₁₋₆烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至5个碳原子(“C₁₋₅烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至4个碳原子(“C₁₋₄烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至3个碳原子(“C₁₋₃烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至2个碳原子(“C₁₋₂烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1个碳原子(“C₁烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基的实例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)和正己基(C₆)。烷基的其他实例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)等。除非另有所述,烷基在每种情况下独立地为未取代的(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烷基”)。在一些实施方案中,烷基为未取代的

C₁₋₁₀烷基(例如, -CH₃)。在一些实施方案中,烷基为取代的C₁₋₁₀烷基。

[0050] 术语“卤代烷基”为取代的烷基,其中一个或多个氢原子独立地被卤素,例如,氟、溴、氯、或碘代替。在一些实施方案中,所述卤代烷基部分具有1至8碳原子(“C₁₋₈卤代烷基”)。在一些实施方案中,所述卤代烷基部分具有1至6碳原子(“C₁₋₆卤代烷基”)。在一些实施方案中,所述卤代烷基部分具有1至4个碳原子(“C₁₋₄卤代烷基”)。在一些实施方案中,所述卤代烷基部分具有1至3碳原子(“C₁₋₃卤代烷基”)。在一些实施方案中,所述卤代烷基部分具有1至2碳原子(“C₁₋₂卤代烷基”)。卤代烷基的实例包括-CHF₂、-CH₂F、-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-CF₂CF₂CF₃、-CCl₃、-CFC1₂、-CF₂Cl,等。

[0051] 术语“杂烷基”指一种烷基基团,其进一步包含在主链内(即插入主链的相邻碳原子间)和/或置于主链的1个或多个末端位置处的至少一个选自下列的杂原子(例如1、2、3或4个杂原子):氧、氮、或硫。在具体实施方案中,杂烷基基团指在主链内具有1至10个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“C₁₋₁₀杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团指在主链内具有1至9个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“C₁₋₉杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团指在主链内具有1至8个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“C₁₋₈杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团指在主链内具有1至7个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“C₁₋₇杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团指在主链内具有1至6个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“C₁₋₆杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团指在主链内具有1至5个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“C₁₋₅杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团指在主链内具有1至4个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“C₁₋₄杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团是在主链内具有1至3个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“C₁₋₃杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团是在主链内具有1至2个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“C₁₋₂杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团是具有1个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“C₁杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基基团是在主链内具有2至6个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“C₂₋₆杂烷基”)。除非另有规定,杂烷基基团的每个独立是未取代的(“未取代的杂烷基”)或用一个或多个取代基取代的(“经取代的杂烷基”)。在具体实施方案中,杂烷基基团是未取代的C₁₋₁₀杂烷基。在具体实施方案中,杂烷基基团是经取代的C₁₋₁₀杂烷基。

[0052] 术语“烯基”指具有2至10个碳原子和1个或多个碳-碳双键(例如1、2、3或4个双键)的直链或支链烃基基团。在一些实施方案中,烯基基团具有2至9个碳原子(“C₂₋₉烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至8个碳原子(“C₂₋₈烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至7个碳原子(“C₂₋₇烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至5个碳原子(“C₂₋₅烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至4个碳原子(“C₂₋₄烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2至3个碳原子(“C₂₋₃烯基”)。在一些实施方案中,烯基基团具有2个碳原子(“C₂烯基”)。一个或多个碳-碳双键可以是内部的(诸如在2-丁烯基中)或末端的(诸如在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基基团的例子包括乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)等。C₂₋₆烯基基团的例子包括前述C₂₋₄烯基基团及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)等。烯基的其它例子包括庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(C₈)等。除非另有规定,烯基基团的每个独立是未取代的(“未取代的烯基”)或用一种或多种取代基取代(“经取代的烯基”)。在具体实施方案中,烯基基团是未取代的C₂₋₁₀烯基。在具体实施方案中,烯基基团

是经取代的C₂₋₁₀烯基。在烯基基团中,未规定立体化学的C=C双键(例如-CH=CHCH₃或)可以是(E)-或(Z)-双键。

[0053] 术语“杂烯基”指一种烯基基团,其进一步包含在主链内(即插入主链的相邻碳原子间)和/或置于主链的一个或多个末端位置处的至少一个选自下列的杂原子(例如1、2、3或4个杂原子):氧、氮、或硫。在具体实施方案中,杂烯基基团指在主链内具有2至10个碳原子、至少一个双键、和1或多个杂原子的基团(“C₂₋₁₀杂烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团在主链内具有2至9个碳原子、至少一个双键、和1或多个杂原子(“C₂₋₉杂烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团在主链内具有2至8个碳原子、至少一个双键、和1或多个杂原子(“C₂₋₈杂烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团在主链内具有2至7个碳原子、至少一个双键、和1或多个杂原子(“C₂₋₇杂烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团在主链内具有2至6个碳原子、至少一个双键、和1或多个杂原子(“C₂₋₆杂烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团在主链内具有2至5个碳原子、至少一个双键、和1或2个杂原子(“C₂₋₅杂烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团在主链内具有2至4个碳原子、至少一个双键、和1或2个杂原子(“C₂₋₄杂烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团在主链内具有2至3个碳原子、至少一个双键、和1个杂原子(“C₂₋₃杂烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基基团在主链内具有2至6个碳原子、至少一个双键和1或2个杂原子(“C₂₋₆杂烯基”)。除非另有规定,杂烯基基团的每个独立是未取代的(“未取代的杂烯基”)或用一个或多个取代基取代的(“经取代的杂烯基”)。在具体实施方案中,杂烯基基团是未取代的C₂₋₁₀杂烯基。在具体实施方案中,杂烯基基团是经取代的C₂₋₁₀杂烯基。

[0054] 术语“炔基”指具有2至10个碳原子和一个或多个碳-碳叁键(例如1、2、3或4个叁键)的直链或支链烃基的基团(“C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至9个碳原子(“C₂₋₉炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至8个碳原子(“C₂₋₈炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至7个碳原子(“C₂₋₇炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至6个碳原子(“C₂₋₆炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至5个碳原子(“C₂₋₅炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至4个碳原子(“C₂₋₄炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2至3个碳原子(“C₂₋₃炔基”)。在一些实施方案中,炔基基团具有2个碳原子(“C₂炔基”)。一个或多个碳-碳叁键可以是内部的(诸如在2-丁炔基(butyne-1)中)或末端的(诸如在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基基团的例子包括但不限于乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)等。C₂₋₆炔基基团的例子包括前述C₂₋₄炔基基团及戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)等。炔基的其它例子包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)等。除非另有规定,炔基基团的每个独立是未取代的(“未取代的炔基”)或用一个或多个取代基取代的(“经取代的炔基”)。在具体实施方案中,炔基基团是未取代的C₂₋₁₀炔基。在具体实施方案中,炔基基团是经取代的C₂₋₁₀炔基。

[0055] 术语“杂炔基”指一种炔基基团,其进一步包含在主链内(即插入主链的相邻碳原子间)和/或置于主链的一个或多个末端位置处的至少一个选自下列的杂原子(例如1、2、3或4个杂原子):氧、氮、或硫。在具体实施方案中,杂炔基基团指在主链内具有2至10个碳原子、至少一个叁键、和1或多个杂原子的基团(“C₂₋₁₀杂炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团在主链内具有2至9个碳原子、至少一个叁键和1或多个杂原子(“C₂₋₉杂炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团在主链内具有2至8个碳原子、至少一个叁键和1或多个杂原子(“C₂₋₈

杂炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团在主链内具有2至7个碳原子、至少一个叁键和1或多个杂原子(“C₂₋₇杂炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团在主链内具有2至6个碳原子、至少一个叁键和1或多个杂原子(“C₂₋₆杂炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团在主链内具有2至5个碳原子、至少一个叁键和1或2个杂原子(“C₂₋₅杂炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团在主链内具有2至4个碳原子、至少一个叁键和1或2个杂原子(“C₂₋₄杂炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团在主链内具有2至3个碳原子、至少一个叁键和1个杂原子(“C₂₋₃杂炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基基团在主链内具有2至6个碳原子、至少一个叁键和1或2个杂原子(“C₂₋₆杂炔基”)。除非另有规定,杂炔基基团的每个独立是未取代的(“未取代的杂炔基”)或用一个或多个取代基取代的(“经取代的杂炔基”)。在具体实施方案中,杂炔基基团是未取代的C₂₋₁₀杂炔基。在具体实施方案中,杂炔基基团是经取代的C₂₋₁₀杂炔基。

[0056] 术语“碳环基”或“碳环”指在非芳香环系统中具有3至14个环碳原子和0个杂原子的非芳香环状烃基的基团(“C₃₋₁₄碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基基团具有3至10个环碳原子(“C₃₋₁₀碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基基团具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基基团具有3至7个环碳原子(“C₃₋₇碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基基团具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基基团具有4至6个环碳原子(“C₄₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基基团具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基基团具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。例示性的C₃₋₆碳环基基团包括但不限于环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。例示性的C₃₋₈碳环基基团包括但不限于前述C₃₋₆碳环基基团及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚烷基(C₇)、二环[2.2.2]辛烷基(C₈)等。例示性的C₃₋₁₀碳环基基团包括但不限于前述C₃₋₈碳环基基团及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茚基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸烷基(C₁₀)等。如前述例子例示,在具体实施方案中,碳环基基团是单环(“单环碳环基”)或多环(例如含有稠和的、桥接的或螺环系统,诸如二环系统(“二环碳环基”)或三环系统(“三环碳环基”)),并且可以是饱和的或可以含有一个或多个碳-碳双键或叁键。“碳环基”还包括环系统,其中如上文定义的碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基基团稠合,其中连接点在碳环基环上,并且在此类情况中,碳的数目继续代表碳环状环系统中的碳数目。除非另有规定,碳环基基团的每个独立是未取代的(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代(“经取代的碳环基”)。在具体实施方案中,碳环基基团是未取代的C₃₋₁₄碳环基。在具体实施方案中,碳环基基团是经取代的C₃₋₁₄碳环基。

[0057] 在一些实施方案中,“碳环基”是具有3至14个环碳原子的单环饱和的碳环基基团(“C₃₋₁₄环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有3至10个环碳原子(“C₃₋₁₀环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有4至6个环碳原子(“C₄₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基基团具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀环烷基”)。C₅₋₆环烷基基团的例子包括环戊基(C₅)和环己基(C₆)。C₃₋₆环烷基基团的例子包括前述C₅₋₆环烷基基团及

环丙基(C₃)和环丁基(C₄)。C₃₋₈环烷基基团的例子包括前述C₃₋₆环烷基基团及环庚基(C₇)和环辛基(C₈)。除非另有规定,环烷基基团的每个独立是未取代的(“未取代的环烷基”)或用一或多个取代基取代的(“经取代的环烷基”)。在具体实施方案中,环烷基基团是未取代的C₃₋₁₄环烷基。在具体实施方案中,环烷基基团是经取代的C₃₋₁₄环烷基。在一些实施方案中,所述碳环基在碳环的环体系中包含0、1或2个C=C双键,条件是化合价允许。

[0058] 术语“杂环基”或“杂环”指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至14元非芳香环系统的基团,其中每个杂原子独立选自:氮、氧和硫(“3-14元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基基团中,在化合价允许时,连接点可以是碳或氮原子。杂环基基团可以是单环(“单环杂环基”)或多环(例如稠和的、桥接的或螺环系统,诸如二环系统(“二环杂环基”)或三环系统(“三环杂环基”),并且可以是饱和的或可以含有一个或多个碳-碳双键或叁键。杂环基多环状环系统可以包含一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂环基”还包括如下的环系统,其中如上文定义的杂环基环与一个或多个碳环基基团稠合,其中连接点在碳环基或杂环基环上,或其中如上文定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基基团稠合,其中连接点在杂环基上的环系统上,并且在此类情况中,环成员的数目继续代表杂环基环系统中的环成员的数目。除非另有规定,杂环基在每种情况下独立是未取代的(“未取代的杂环基”)或用一种或多种取代基取代(“经取代的碳环基”)。在具体实施方案中,杂环基基团是未取代的3-14元杂环基。在具体实施方案中,杂环基基团是取代的3-14元杂环基。在一些实施方案中,杂环基为取代或未取代的3-至7-元、单环杂环基,其中杂环体系中1、2或3原子独立地为氧、氮或硫,条件是化合价允许。

[0059] 在一些实施方案中,杂环基基团是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳香环系统,其中每个杂原子独立选自氮、氧和硫(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基基团是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳香环系统,其中每个杂原子独立选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基基团是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳香环系统,其中每个杂原子独立选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0060] 例示性的含有1个杂原子的3元杂环基基团包括但不限于氮杂环丙基、氧杂环丙基、和硫杂环丙基。例示性的含有1个杂原子的4元杂环基基团包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、和硫杂环丁基。例示性的含有1个杂原子的5元杂环基基团包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。例示性的含有2个杂原子的5元杂环基基团包括但不限于二氧杂环戊烷基、氧杂硫杂环戊烷基、和二硫杂环戊烷基。例示性的含有3个杂原子的5元杂环基基团包括但不限于三唑啉基、二唑啉基、和噻二唑啉基。例示性的含有1个杂原子的6-元杂环基基团包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基、和硫杂环己基(thianyl)。例示性的含有2个杂原子的6-元杂环基基团包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己基(dithianyl)和二烷基。例示性的含有3个杂原子的6元杂环基基团包括但不限于三嗪烷基(triazinanyl)。例示性的含有1个杂原子的7元杂环基基团包括但不限于氮杂环庚基、氧杂环庚基、和硫杂环庚烷基。例示性的含有1个杂原子的8元杂环基基团包括但不限于氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基、和硫杂

环辛烷基(thiocanyl)。例示性的二环杂环基包括但不限于,二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、四氢苯并噻吩基、四氢苯并呋喃基、四氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、八氢色烯基、八氢异色烯基、十氢萘啶基、十氢-1,8-萘啶基、八氢吡咯并[3,2-b]吡咯、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基、色满基、色烯基,等。

[0061] 术语“芳基”指具有芳香环系统中提供的6-14个环碳原子和0个杂原子的单环或多环(例如二环或三环) $4n+2$ 芳香环系统(例如具有环状排列中共享的6、10或14个 π 电子)的基团(“ C_{6-14} 芳基”)。在一些实施方案中,芳基基团具有6个环碳原子(“ C_6 芳基”;例如苯基)。在一些实施方案中,芳基基团具有10个环碳原子(“ C_{10} 芳基”;例如萘基诸如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基基团具有14个环碳原子(“ C_{14} 芳基”;例如蒽基)。“芳基”还包括如下的环系统,其中如上文定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基基团稠合,其中连接的基团或点在芳基环上,并且在此类情况中,碳原子的数目继续代表芳基环系统中的碳原子的数目。除非另有规定,芳基基团的每个独立是未取代的(“未取代的芳基”)或用一个或多个取代基取代(“经取代的芳基”)。在具体实施方案中,芳基基团是未取代的 C_{6-14} 芳基基团。在具体实施方案中,芳基基团是经取代的 C_{6-14} 芳基基团。

[0062] “芳烷基”是“烷基”的子集,并且指被芳基基团取代的烷基基团,其中连接点在烷基部分上。

[0063] 术语“杂芳基”指具有芳香环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-14元单环或多环(例如双环,三环) $4n+2$ 芳香环系统(例如具有环状排列中共享的6、10或14个 π 电子)的基团,其中每个杂原子独立选自氮、氧和硫(“5-14元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基基团中,连接点可以是碳或氮原子(条件是化合价允许)。杂芳基多环状环系统可以包含一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂芳基”包含如下的环系统,其中如上文定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基基团稠合,其中连接点在杂芳基环上,并且在此类情况中,环成员的数目继续代表杂芳基环系统中的环成员的数目。“杂芳基”还包括如下的环系统,其中如上文定义的杂芳基环与一个或多个芳基基团稠合,其中连接点在芳基或杂芳基环上,并且在此类情况中,环成员的数目代表稠合多环(芳基/杂芳基)环系统中的环成员的数目。其中一个环不含杂原子的多环杂芳基基团(例如吡啶基、喹啉基、咪唑基等),其连接点可以在任一环上,即可以在携带杂原子的环(例如2-吡啶基)或不含杂原子的环上(例如5-吡啶基)。在一些实施方案中,杂芳基为取代或未取代的5-或6-元单环杂芳基,其中杂芳基环体系中的1、2、3或4个原子独立地为氧、氮或硫。在一些实施方案中,杂芳基为取代或未取代的9-或10-元双环杂芳基,其中杂芳基环体系中的1、2、3或4个原子独立地为氧、氮或硫。

[0064] 在一些实施方案中,杂芳基基团是具有芳香环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳香环系统,其中每个杂原子独立选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基基团是具有芳香环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳香环系统,其中每个杂原子独立选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基基团是具有芳香环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳香环系统,其中每个杂原子独立选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫

的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。除非另有规定,杂芳基基团在每种情况下独立是未取代的(“未取代的杂芳基”)或用一个或多个取代基取代(“经取代的杂芳基”)。在具体实施方案中,杂芳基基团是未取代的5-14元杂芳基。在具体实施方案中,杂芳基基团是经取代的5-14元杂芳基。

[0065] 例示性的含有1个杂原子的5元杂芳基基团包括但不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基。例示性的含有2个杂原子的5-元杂芳基基团包括但不限于咪唑基、吡唑基、唑基、唑基、噻唑基和异噻唑基。例示性的含有3个杂原子的5元杂芳基基团包括但不限于三唑基、二唑基、和噻二唑基。例示性的含有4个杂原子的5元杂芳基基团包括但不限于四唑基。例示性的含有1个杂原子的6元杂芳基基团包括但不限于吡啶基。例示性的含有2个杂原子的6元杂芳基基团包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。例示性的含有3或4个杂原子的6-元杂芳基基团分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。例示性的含有1个杂原子的7元杂芳基基团包括但不限于氮杂基、氧杂基、和硫杂基。例示性的5,6-双环杂芳基基团包括但不限于吲哚基、异吲哚基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并唑基、苯并异唑基、苯并二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基、和嘌呤基。例示性的6,6-二环杂芳基基团包括但不限于萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。例示性的三环杂芳基基团包括但不限于菲啶基、二苯并呋喃基、咪唑基、吡啶基、吩噻嗪基、吩嗪基和吩嗪基。

[0066] “杂芳烷基”是“烷基”的子集,并且指被杂芳基基团取代的的烷基基团,其中连接点在烷基部分上。

[0067] 术语“不饱和键”指双键或叁键。

[0068] 术语“不饱和的”或“部分不饱和的”指包含至少一个双键或叁键的部分。

[0069] 术语“饱和的”指不含双键或叁键的基团,即该部分仅含有单键。

[0070] 对基团附加“亚”指示基团是二价基团,例如亚烷基是烷基的二价基团,亚烯基是烯基的二价基团,亚炔基是炔基的二价基团,亚杂烷基是杂烷基的二价基团,亚杂烯基是杂烯基的二价基团,亚杂炔基是杂炔基的二价基团,亚碳环基是碳环基的二价基团,亚杂环基是杂环基的二价基团,亚芳基是芳基的二价基团,并且亚杂芳基是杂芳基的二价基团。

[0071] 基团是任选取代的,除非另有明确说明。在具体实施方案中,烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基基团是任选取代的。“任选取代的”指可以是经取代或未取代的基团(例如“经取代的”或“未取代的”烷基,“经取代的”或“未取代的”烯基,“经取代的”或“未取代的”炔基,“经取代的”或“未取代的”杂烷基,“经取代的”或“未取代的”杂烯基,“经取代的”或“未取代的”杂炔基,“经取代的”或“未取代的”碳环基,“经取代的”或“未取代的”杂环基,“经取代的”或“未取代的”芳基或“经取代的”或“未取代的”杂芳基基团)。一般地,术语“经取代的”意指存在于基团上的至少一个氢被可允许的取代基替换,例如在取代后产生稳定化合物的取代基,例如不自发经历转化(如通过重排、环化、消除或其它反应)的化合物。除非另有指示,“经取代的”基团在基团的一个或多个可取代位置处具有取代基,并且在任何给定结构中的超过一个位置被取代时,取代基在每个位置处是相同或不同的。术语“经取代的”意在包括用有机化合物的所有可允许的取代基的取

代,并且包括导致稳定化合物形成的本文中描述的任何取代基。本发明涵盖任何和所有此类组合以达到稳定化合物。出于本发明的目的,杂原子诸如氮可以具有氢取代基和/或如本文中描述的任何合适的取代基,其满足杂原子的化合价并且导致稳定部分的形成。

[0072] 示例性碳原子取代基包括,但不限于,卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-OP(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-P(R^{cc})₂、-P(OR^{cc})₂、-P(R^{cc})₃⁺X⁻、-P(OR^{cc})₃⁺X⁻、-P(R^{cc})₄、-P(OR^{cc})₄、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃⁺X⁻、-OP(OR^{cc})₂、-OP(OR^{cc})₃⁺X⁻、-OP(R^{cc})₄、-OP(OR^{cc})₄、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地取代有0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团;其中X⁻为抗衡离子;

[0073] 或碳原子上的两个季位氢被以下基团替代: =O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}、或=NOR^{cc};

[0074] R^{aa}在每种情况下独立选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{aa}基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地取代有0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团;

[0075] R^{bb}在每种情况下独立选自氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(N(R^{cc})₂)₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{bb}基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地取代有0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团;其中X⁻为抗衡离子;

[0076] R^{cc}在每种情况下独立选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{cc}基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地取代有0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团;

[0077] R^{dd}在每种情况下独立选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C

(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)(OR^{ee})₂、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、杂C₁₋₆烷基、杂C₂₋₆烯基、杂C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地取代有0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团,或两个孪位R^{dd}取代基可结合以形成=O或=S;其中X⁻为抗衡离子;

[0078] R^{ee}在每种情况下独立选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、杂C₁₋₆烷基、杂C₂₋₆烯基、杂C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基和5-10元杂芳基,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地取代有0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团;

[0079] R^{ff}在每种情况下独立选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、杂C₁₋₆烷基、杂C₂₋₆烯基、杂C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基,或两个R^{ff}基团连接以形成3-10元杂环基或5-10元杂芳基环,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地取代有0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团;且

[0080] R^{gg}在每种情况下独立为卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆烷基、-ON(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₃⁺X⁻、-NH(C₁₋₆烷基)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁₋₆烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-N(OH)(C₁₋₆烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆烷基、-SS(C₁₋₆烷基)、-C(=O)(C₁₋₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆烷基)、-OCO₂(C₁₋₆烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)(C₁₋₆烷基)、-NHCOC₂(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C₁₋₆烷基)、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂C₁₋₆烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si(C₁₋₆烷基)₃、-OSi(C₁₋₆烷基)₃、-C(=S)N(C₁₋₆烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆烷基)、-C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、杂C₁₋₆烷基、杂C₂₋₆烯基、杂C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基;或两个孪位R^{gg}取代基可结合以形成=O或=S;其中X⁻为抗衡离子。

[0081] 示例性碳原子取代基包括,但不限于,卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、或-OS(=O)R^{aa}。在一些实施方案中,所述碳原子取代基独立地为卤素、取代的(例如,取代有一个或多个卤素)或未取代的C₁₋₆烷基、-OR^{aa}、-SR^{aa}、-N(R^{bb})₂、-CN、-SCN、-NO₂、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)R^{aa}、-

$\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ，或 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 。在一些实施方案中，所述碳原子取代基独立地为卤素、取代的（例如，取代有一个或多个卤素）或未取代的 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ ，或 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ ，其中 R^{aa} 为氢、取代的（例如，取代有一个或多个卤素）或未取代的 C_{1-6} 烷基、连接至氧原子的氧保护基（例如，甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、*t*-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、特戊酰基、或苯甲酰基）、或连接至硫原子的硫保护基（例如，乙酰氨基甲基、*t*-Bu、3-硝基-2-吡啶亚磺酰基、2-吡啶-亚磺酰基、或三苯基甲基）；且各个 R^{bb} 独立地为氢、取代的（例如，取代有一个或多个卤素）或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基（例如，Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基、或Ts）。在一些实施方案中，所述碳原子取代基独立地为卤素、取代的（例如，取代有一个或多个卤素）或未取代的 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SCN}$ 或 $-\text{NO}_2$ 。在一些实施方案中，所述碳原子取代基独立地为卤素、取代的（例如，取代有一个或多个卤素部分）或未取代的 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SCN}$ 或 $-\text{NO}_2$ ，其中 R^{aa} 为氢、取代的（例如，取代有一个或多个卤素）或未取代的 C_{1-6} 烷基、连接至氧原子的氧保护基（例如，甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、*t*-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、特戊酰基、或苯甲酰基）、或连接至硫原子的硫保护基（例如，乙酰氨基甲基、*t*-Bu、3-硝基-2-吡啶亚磺酰基、2-吡啶-亚磺酰基、或三苯基甲基）；且各个 R^{bb} 独立地为氢、取代的（例如，取代有一个或多个卤素）或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基（例如，Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基、或Ts）。

[0082] 术语“卤”或“卤素”是指氟（氟、-F）、氯（氯、-Cl）、溴（溴、-Br）、或碘（碘、-I）。

[0083] 术语“羟基”或“氢氧基”指基团-OH。术语“经取代的羟基”或“经取代的氢氧基”通过外延是指羟基基团，其中与母体分子直接连接的氧原子用除氢以外的基团取代，并且包括选自下列的基团： $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3\text{X}^-$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_3\text{X}^-$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 和 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}}))_2$ ，其中 X^- 、 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义。

[0084] 术语“巯基”或“巯基(thio)”指基团-SH。术语“经取代的巯基”或“经取代的巯基”通过外延指巯基基团，其中与母体分子直接连接的硫原子用除氢以外的基团取代，并且包括选自下列的基团： $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}=\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 和 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ ，其中 R^{aa} 和 R^{cc} 如本文中定义。

[0085] 术语“氨基”指基团-NH₂。术语“经取代的氨基”通过外延是指经单取代的氨基、经双取代的氨基、或经三取代的氨基。在具体实施方案中，“经取代的氨基”是经单取代的氨基或经双取代的氨基基团。

[0086] 术语“经单取代的氨基”指氨基基团，其中与母体分子直接连接的氮原子用1个氢和1个除氢外的基团取代，并且包括选自下列的基团： $-\text{NH}(\text{R}^{\text{bb}})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NHP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 和 $-\text{NHP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}}))_2$ ，其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文中定义，且其中基团-NH(R^{bb})的 R^{bb} 不是氢。

[0087] 术语“经双取代的氨基”指氨基基团，其中与母体分子直接连接的氮原子用两个除氢以外的基团取代，并且包括选自下列的基团： $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}$

(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂和-NR^{bb}P(=O)N(R^{bb})₂,其中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文中定义,条件是与母体分子直接连接的氮原子不用氢取代。

[0088] 术语“经三取代的氨基”指氨基基团,其中与母体分子直接连接的氮原子用三个基团取代,并且包括选自下列的基团:-N(R^{bb})₃和-N(R^{bb})₃⁺X⁻,其中R^{bb}和X⁻如本文中定义。

[0089] 术语“磺酰基”指选自下列的基团:-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}和-SO₂OR^{aa},其中R^{aa}和R^{bb}如本文中定义。

[0090] 术语“亚磺酰基”指基团-S(=O)R^{aa},其中R^{aa}如本文中定义。

[0091] 术语“羰基”指下述基团,其中与母体分子直接连接的碳是sp²杂化的,并且用氧、氮或硫原子取代,例如选自下列的基团:酮(-C(=O)R^{aa})、羧酸(-CO₂H)、醛(-CHO)、酯(-CO₂R^{aa}、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa})、酰胺(-C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-C(=S)N(R^{bb})₂)和亚胺(-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂),其中R^{aa}和R^{bb}如本文中定义。

[0092] 术语“甲硅烷基”是指基团-Si(R^{aa})₃,其中R^{aa}如本文定义。

[0093] 术语“氧代”是指基团=O,且术语“硫代”是指基团=S。

[0094] 氮原子可以是取代或未取代的(在化合价允许的情况下),并且包括伯、仲、叔和季氮原子。例示性的氮原子取代基包括但不限于氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)N(R^{cc})₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₁₋₁₀杂烷基、C₂₋₁₀杂烯基、C₂₋₁₀杂炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基、和5-14元杂芳基、或与N原子连接的两个R^{cc}基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基、和杂芳基独立用0、1、2、3、4、或5个R^{dd}基团取代,且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如上文定义。

[0095] 在具体实施方案中,氮原子上存在的取代基是氮保护基(在本文中又称为“氨基保护基”)。氮保护基包括但不限于-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、C₁₋₁₀烷基(例如芳烷基、杂芳烷基)、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₁₋₁₀杂烷基、C₂₋₁₀杂烯基、C₂₋₁₀杂炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基、和5-14元杂芳基基团,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基、和杂芳基独立用0、1、2、3、4、或5个R^{dd}基团取代,且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如本文中定义。氮保护基是本领域中公知的,并且包括那些详细记载于Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999的,其通过提及并入本文。

[0096] 例如,氮保护基诸如酰胺基团(例如-C(=O)R^{aa})包括但不限于甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺(picolinamide)、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰基乙酰胺、(N'-二硫代苄氧基酰基氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-

(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺和邻(苯酰氧基甲基)苯甲酰胺。

[0097] 氮保护基如氨基甲酸酯基(例如, $-C(=O)OR^{aa}$), 包括, 但不限于, 氨基甲酸甲基酯、氨基甲酸乙基酯、氨基甲酸9-苄基甲基酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺基)苄基甲基酯、氨基甲酸9-(2,7-二溴)苄基甲基酯、氨基甲酸2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲基酯(DBD-Tmoc)、氨基甲酸4-甲氧基苯甲酰甲基酯(Phenoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙基酯(Troc)、氨基甲酸2-三甲基甲硅烷基乙基酯(Teoc)、氨基甲酸2-苯基乙基酯(hZ)、氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基酯(Adpoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤代乙基酯、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙基酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基酯(TCBOC)、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙基酯(Bpoc)、氨基甲酸1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙基酯(t-Bumeoc)、氨基甲酸2-(2'-和4'-吡啶基)乙基酯(Pyoc)、氨基甲酸2-(N,N-二环己基甲酰胺基)乙基酯、氨基甲酸叔丁基酯(BOC或Boc)、氨基甲酸1-金刚烷基酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯基酯(Voc)、氨基甲酸烯丙基酯(Alloc)、氨基甲酸1-异丙基烯丙基酯(Ipaoc)、氨基甲酸肉桂基酯(Coc)、氨基甲酸4-硝基肉桂基酯(Noc)、氨基甲酸8-喹啉基酯、氨基甲酸N-羟基吡啶基酯、氨基甲酸烷基二硫基酯、氨基甲酸苄基酯(Cbz)、氨基甲酸对甲氧基苄基酯(Moz)、氨基甲酸对硝基苄基酯、氨基甲酸对溴苄基酯、氨基甲酸对氯苄基酯、氨基甲酸2,4-二氯苄基酯、氨基甲酸4-甲基亚磺酰基苄基酯(Msz)、氨基甲酸9-蒎基甲基酯、氨基甲酸二苯基甲基酯、氨基甲酸2-甲基硫基乙基酯、氨基甲酸2-甲基磺酰基乙基酯、氨基甲酸2-(对甲苯磺酰基)乙基酯、氨基甲酸[2-(1,3-二硫杂环己基)]甲基酯(Dmoc)、氨基甲酸4-甲基噻吩基酯(Mtpc)、氨基甲酸2,4-二甲基噻吩基酯(Bmpc)、氨基甲酸2-磷~~鎓~~基乙基酯(Peoc)、氨基甲酸2-三苯基磷~~鎓~~基异丙基酯(Ppoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-氰基乙基酯、氨基甲酸间氯-对酰基氧基苄基酯、氨基甲酸对(二羟基硼基)苄基酯、氨基甲酸5-苯并异~~噁~~唑基甲基酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基酯(Tcroc)、氨基甲酸间硝基苯基酯、氨基甲酸3,5-二甲氧基苄基酯、氨基甲酸邻硝基苄基酯、氨基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苄基酯、氨基甲酸苯基(邻硝基苯基)甲基酯、氨基甲酸叔戊基酯、氨基硫代甲酸S-苄基酯、氨基甲酸对氰基苄基酯、氨基甲酸环丁基酯、氨基甲酸环己基酯、氨基甲酸环戊基酯、氨基甲酸环丙基甲基酯、氨基甲酸对癸基氧基苄基酯、氨基甲酸2,2-二甲氧基酰基乙烯基酯、氨基甲酸邻(N,N-二甲基甲酰胺基)苄基酯、氨基甲酸1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰胺基)丙基酯、氨基甲酸1,1-二甲基丙炔基酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲基酯、氨基甲酸2-呋喃基甲基酯、氨基甲酸2-碘乙基酯、氨基甲酸异冰片基酯、氨基甲酸异丁基酯、氨基甲酸异烟酰基酯、氨基甲酸对-(对'-甲氧基苯偶氮基)苄基酯、氨基甲酸1-甲基环丁基酯、氨基甲酸1-甲基环己基酯、氨基甲酸1-甲基-1-环丙基甲基酯、氨基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基酯、氨基甲酸1-甲基-1-(对苯偶氮基苯基)乙基酯、氨基甲酸1-甲基-1-苯基乙基酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基酯、氨基甲酸苯基酯、氨基甲酸对(苯偶氮基)苄基酯、氨基甲酸2,4,6-三-叔丁基苯基酯、氨基甲酸4-(三甲基铵)苄基酯和氨基甲酸2,4,6-三甲基苄基酯。

[0098] 氮保护基如磺酰胺基团(例如, $-S(=O)_2R^{aa}$), 包括, 但不限于, 对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-

二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺 (Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺 (Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺 (Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺 (Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺 (iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺 (Pmc)、甲烷磺酰胺 (Ms)、 β -三甲基甲硅烷基乙烷磺酰胺 (SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基) 苯磺酰胺 (DNMBS)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0099] 其它氮保护基包括,但不限于,吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、N'-苄基氨基硫代酰基衍生物、N-苯甲酰基苄基丙氨酰基衍生物、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、4,5-二苄基-3-咪唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫代琥珀酰亚胺 (Dts)、N-2,3-二苄基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物 (STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲基胺、N-烯丙基胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基胺 (SEM)、N-3-乙酰氧基丙基胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯烷-3-基) 胺、季铵盐、N-苄基胺、N-二(4-甲氧基苄基) 甲基胺、N-5-二苄并环庚基胺、N-三苄基甲基胺 (Tr)、N-[(4-甲氧基苄基) 二苄基甲基] 胺 (MMTr)、N-9-苄基苄基胺 (PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲基氨基 (Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫基亚甲基胺、N-亚苄基胺、N-对甲氧基亚苄基胺、N-二苄基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基) 苄基] 亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基) 胺、N,N'-亚异丙基二胺、N-对硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苄基) 苄基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基) 胺、N-硼烷衍生物、N-二苄基硼酸衍生物、N-[苄基(五酰基铬-或钨) 酰基] 胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝胺、胺N-氧化物、二苄基膦酰胺 (Dpp)、二甲基硫代膦酰胺 (Mpt)、二苄基硫代膦酰胺 (Ppt)、二烷基氨基磷酸酯、二苄基氨基磷酸酯、二苄基氨基磷酸酯、苄亚磺酰胺、邻硝基苄亚磺酰胺 (Nps)、2,4-二硝基苄亚磺酰胺、五氯苄亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苄亚磺酰胺、三苄基甲基亚磺酰胺和3-硝基吡啶亚磺酰胺 (Npys)。在一些实施方案中,所述氮原子取代基独立地为取代的(例如,取代有一个或多个卤素)或未取代的C₁₋₆烷基、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂或氮保护基。在一些实施方案中,所述氮原子取代基独立地为取代的(例如,取代有一个或多个卤素)或未取代的C₁₋₆烷基、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂或氮保护基,其中R^{aa}为氢、取代的(例如,取代有一个或多个卤素)或未取代的C₁₋₆烷基、或连接至氧原子时的氧保护基;且各个R^{bb}独立地为氢、取代的(例如,取代有一个或多个卤素)或未取代的C₁₋₆烷基、或氮保护基。在一些实施方案中,所述氮原子取代基独立地为取代的(例如,取代有一个或多个卤素)或未取代的C₁₋₆烷基或氮保护基。在一些实施方案中,氮保护基为Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苄基甲基、乙酰基、或Ts。

[0100] 在一些实施方案中,氧原子上存在的取代基为氧保护基(在此也称为“羟基保护基”)。氧保护基包括,但不限于,-R^{aa}、-N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-S(=O)R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃X⁻、-P(OR^{cc})₂、-P(OR^{cc})₃X⁻、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂和-P(=O)(N(R^{bb})₂)₂,其中X⁻、R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义。氧保护基是本领域众所周知的且包括以下详述的那些:Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,3rd edition,John Wiley&Sons,1999,其通过提及并入本文。

[0101] 示例性氧保护基包括,但不限于,甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫基甲基(MTM)、叔丁基硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄基氧基甲基(BOM)、对甲氧基苄基氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基(POM)、甲硅烷基氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、二(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴代四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-甲桥苯并呋喃(methanobenzofuran)-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苄基、对甲氧基苄基、2,4-二硝基苄基、苄基(Bn)、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧化物、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苄基二苯基甲基、二(对甲氧基苄基)苯基甲基、三(对甲氧基苄基)甲基、4-(4'-溴代苯甲酰甲基氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰基氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)二(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-二(4-甲氧基苯基)-1'-萘基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒽基、1,3-苯并二硫杂环戊烷-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧化物、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苄基甲硅烷基(TBMPs)、甲酸酯、苄甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-戊酮酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫基)戊酸酯(乙酰丙酰基二硫代缩醛)、特戊酸酯、金刚酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(米酮酸酯)、甲基碳酸酯、9-芴基甲基碳酸酯(Fmoc)、乙基碳酸酯、2,2,2-三氯乙基碳酸酯(Troc)、2-(三甲基甲硅烷基)乙基碳酸酯(TMSEC)、2-(苯基磺酰基)乙基碳酸酯(Psec)、2-(三苯基磷鎓基)乙基碳酸酯(Peoc)、异丁基碳酸酯、乙烯基碳酸酯、烯丙基碳酸酯、叔丁基碳酸酯(BOC或Boc)、对硝基苯基碳酸酯、苄基碳酸酯、对甲氧基苄基碳酸酯、3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、邻硝基苄基碳酸酯、对硝基苄基碳酸酯、S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、甲基二硫代碳酸酯、2-碘代苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲基硫基甲氧基)乙基、4-(甲基硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-二(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻(甲氧基酰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基N,N,N',N'-四甲基磷

酰二胺酯(phosphorodiamidate)、烷基N-苯基氨基甲酸酯、硼酸酯、二甲基膦基亚硫酰基、烷基2,4-二硝基苯基次磺酸酯、硫酸酯、甲烷磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。在一些实施方案中,所述氧原子取代基独立地为取代的(例如,取代有一个或多个卤素)或未取代的C₁₋₆烷基、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、或氧保护基。在一些实施方案中,所述氧原子取代基独立地为取代的(例如,取代有一个或多个卤素)或未取代的C₁₋₆烷基、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、或氧保护基,其中R^{aa}为氢、取代的(例如,取代有一个或多个卤素)或未取代的C₁₋₆烷基,或连接至氧原子时的氧保护基;且各个R^{bb}独立地为氢、取代的(例如,取代有一个或多个卤素)或未取代的C₁₋₆烷基、或氮保护基。在一些实施方案中,所述氧原子取代基独立地为取代的(例如,取代有一个或多个卤素)或未取代的C₁₋₆烷基或氧保护基。在一些实施方案中,氧保护基为甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、特戊酰基、或苯甲酰基。

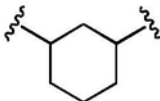
[0102] 在一些实施方案中,所述硫原子取代基独立地为取代的(例如,取代有一个或多个卤素)或未取代的C₁₋₆烷基、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、或硫保护基。在一些实施方案中,所述硫原子取代基独立地为取代的(例如,取代有一个或多个卤素)或未取代的C₁₋₆烷基、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、或硫保护基,其中R^{aa}为氢、取代的(例如,取代有一个或多个卤素)或未取代的C₁₋₆烷基、或连接至氧原子时的氧保护基;且各个R^{bb}独立地为氢、取代的(例如,取代有一个或多个卤素)或未取代的C₁₋₆烷基、或氮保护基。在一些实施方案中,所述硫原子取代基独立地为取代的(例如,取代有一个或多个卤素)或未取代的C₁₋₆烷基或硫保护基。在一些实施方案中,硫原子上存在的取代基为硫保护基(也称为“巯基保护基”)。硫保护基包括,但不限于,-R^{aa}、-N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-S(=O)R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃⁺X⁻、-P(OR^{cc})₂、-P(OR^{cc})₃⁺X⁻、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂和-P(=O)(N(R^{bb})₂)₂,其中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义;其中X⁻为抗衡离子。硫保护基是本领域众所周知的且包括以下详述的那些:Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, 其在此引入作为参考。

[0103] 在一些实施方案中,取代基的分子量低于250, 低于200, 低于150, 低于100, 或低于50g/mol。在一些实施方案中,取代基由碳、氢、氟、氯、溴、碘、氧、硫、氮、和/或硅原子组成。在一些实施方案中,取代基由碳、氢、氟、氯、溴、碘、氧、硫、和/或氮原子组成。在一些实施方案中,取代基由碳、氢、氟、和/或氯原子组成。在一些实施方案中,取代基包含0、1、2或3个氢键供体。在一些实施方案中,取代基包含0、1、2或3个氢键受体。

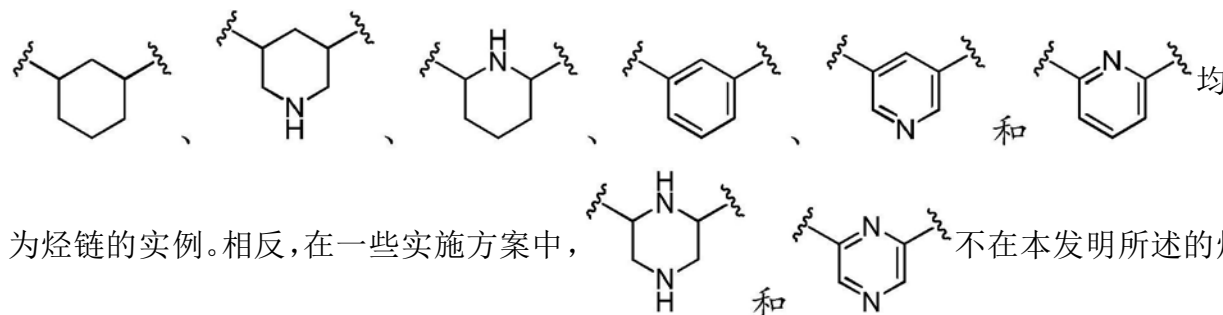
[0104] “抗衡离子”或“阴离子抗衡离子”是与带正电荷的基团缔合的带负电荷的基团,以保持电中性。阴离子抗衡离子可为一价的(即,包括一个形式负电荷)。阴离子抗衡离子也可多价的(即,包括一个以上的形式负电荷),例如二价或三价。示例性的抗衡离子包括卤离子(例如,F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻)、NO₃⁻、ClO₄⁻、OH⁻、H₂PO₄⁻、HCO₃⁻、HSO₄⁻、磺酸根离子(例如,甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根等)、羧酸根离子(例如,乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、羧乙酸根、葡萄糖酸根等)、BF₄⁻、PF₄⁻、PF₆⁻、AsF₆⁻、SbF₆⁻、B[3,5-(CF₃)₂C₆H₃]₄⁻、B(C₆F₅)₄⁻、BPh₄⁻、Al(OC(CF₃)₃)₄⁻和卡硼烷阴离子(例如,CB₁₁H₁₂⁻或(HCB₁₁Me₅Br₆)⁻)。可为多价

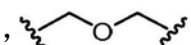
的示例性的抗衡离子包括 CO_3^{2-} 、 HPO_4^{2-} 、 PO_4^{3-} 、 $\text{B}_4\text{O}_7^{2-}$ 、 SO_4^{2-} 、 $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ 、羧酸根阴离子(例如,酒石酸根、柠檬酸根、富马酸根、马来酸根、苹果酸根、丙二酸根、葡糖酸根、琥珀酸根、戊二酸根、己二酸根、庚二酸根、辛二酸根、壬二酸根、癸二酸根、水杨酸根、邻苯二甲酸根、天冬氨酸根、谷氨酸根等)和卡硼烷。

[0105] “烃链”是指取代或未取代的二价烷基、烯基或炔基。烃链包括(1)一个或多个就在烃链的两个基团之间的碳原子链;(2)任选在碳原子链上的一个或多个氢原子;和(3)任选在碳原子链上的一个或多个取代基(“非链取代基”,其不为氢)。碳原子链由连续连接的碳原子(“链原子”)组成且不包括氢原子或杂原子。然而,烃链的非链取代基可包含任何原子,包括氢原子、碳原子和杂原子。例如,烃链- $\text{C}^{\text{A}}\text{H}(\text{C}^{\text{B}}\text{H}_2\text{C}^{\text{C}}\text{H}_3)$ -包含一个链原子 C^{A} 、一个在 C^{A} 上的氢原子、和非链取代基- $(\text{C}^{\text{B}}\text{H}_2\text{C}^{\text{C}}\text{H}_3)$ 。术语“ C_x 烃链”,其中 x 为正整数,是指在烃链的两个基团之间包含 x 个链原子的烃链。如果 x 有多于个可能的值, x 的最小可能的值用于烃链的定义。

例如,- $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ -为 C_1 烃链,且为 C_3 烃链。当使用一个范围的值时,该范围的含义

如本文所述。例如, C_{3-10} 烃链是指紧接在烃链的两个基团之间的碳原子的最短链的链原子个数为3、4、5、6、7、8、9、或10的烃链。烃链可为饱和的(例如,- $(\text{CH}_2)_4$ -)。烃链也可不饱和的且在烃链的任何位置包含一个或多个 $\text{C}=\text{C}$ 和/或 $\text{C}\equiv\text{C}$ 键。例如,- $\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2$ -、- $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ -和- $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}$ -都为未取代和不饱和烃链的实例。在一些实施方案中,所述烃链为未取代的(例如,- $\text{C}\equiv\text{C}$ -或- $(\text{CH}_2)_4$ -)。在一些实施方案中,所述烃链为取代的(例如,- $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ -和- CF_2 -)。烃链上任何两个取代基可连接以形成任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基,或任选取代的杂芳基环。例如,



当 C_x 烃链的链原子被杂原子代替时,所得基团被称为其中链原子被杂原子代替的 C_x 烃链,而不是 C_{x-1} 烃链。例如,为其中一个链原子被氧原子代替的 C_3 烃链。

[0106] 如本文所述,“离去基团”(LG)是本领域理解的术语,指在异链键裂解中带一对电子分离的分子片段,其中分子片段是阴离子或中性分子。如本文所用,离去基团可以是能够被亲核物质取代的原子或基团。参见,例如,Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502)。示例性离去基团包括,但不限于,卤素(例如,氯,溴,碘)和活化的取代的羟基(例如,- $\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、- $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、- $\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、- $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、- $\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、- $\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、- $\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、- $\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、- $\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、- $\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、- $\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、- $\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、- $\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、- $\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、- $\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 和- $\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$,其中 R^{aa} , R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义)。

[0107] 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与人和

低等动物的组织接触而没有过分毒性、刺激性、过敏反应等且与合理的利益/风险比相称。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如, Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中详细描述的药上可接受的盐, 将其引入本文作为参考。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自适当的无机和有机酸和无机和有机碱的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐或使用本领域已知的其他方法(例如离子交换)形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、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。衍生自适当的碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4^-$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。其他药学上可接受的盐包括, 当合适时, 使用抗衡离子形成的无毒铵、季铵和胺阳离子的盐, 所述抗衡离子例如卤化物、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。

[0108] 术语“溶剂合物”是指通常由溶剂分解反应形成的与溶剂缔合的化合物或其盐的形式。这种物理缔合可包括氢键键合。常规溶剂包括包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可制备成, 例如, 结晶形式, 且可被溶剂化。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物且进一步包括化学计量的溶剂合物和非化学计量的溶剂合物。在一些情况下, 所述溶剂合物将能够分离, 例如, 当一或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液状态的溶剂合物和可分离的溶剂合物。代表性的溶剂合物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

[0109] 术语“水合物”是指与水地结合的化合物。通常, 包含在化合物的水合物中的水分子数与该水合物中该化合物分子数的比率是确定的。因此, 化合物的水合物可用例如通式 $R \cdot x H_2O$ 代表, 其中R是该化合物, 和x是大于0的数。给定化合物可形成超过一种水合物类型, 包括, 例如, 单水合物(x为1)、低级水合物(x是大于0且小于1的数, 例如, 半水合物($R \cdot 0.5H_2O$))和多水合物(x为大于1的数, 例如, 二水合物($R \cdot 2H_2O$)和六水合物($R \cdot 6H_2O$))。

[0110] 术语“互变异构体”或“互变异构的”是指由至少一种氢原子的形式迁移和至少一种化合价变化(例如, 单键到双键, 叁键到单键, 或反之亦然)引起的两种或多种可互相转化的化合物。互变异构体的确切比率取决于多种因素, 包括温度、溶剂和pH。互变异构作用(即, 提供互变异构对的反应)可用酸或碱催化。示例性的互变异构作用包括酮-烯醇、酰胺-酰亚胺、内酰胺-内酰亚胺、烯胺-亚胺和烯胺-(不同烯胺)的互变异构作用。

[0111] 还理解, 具有相同分子式但性质或它们原子的键合顺序或它们的原子的空间排列不同的化合物被称为“异构体”。原子的空间排列不同的异构体被称为“立体异构体”。

[0112] 彼此间不是镜像关系的立体异构体被称为“非对映异构体”而彼此间是非重叠镜像关系的那些被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时, 例如, 当它与四个不同的

基团键合时,可能有一对对映异构体。对映异构体可通过其不对称中心的绝对构型表征且可用Cahn和Prelog的R-和S-次序规则进行描述,或通过以下方式进行描述,其中该分子在偏振光平面旋转并指定为右旋或左旋(即,分别为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以单一对映异构体或其混合物存在。含有等比对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0113] 术语“多晶型物”是指化合物的(或其盐、水合物或溶剂合物)结晶形式。所有的多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、贮存温度和其他因素可导致一种结晶形式占优。化合物的各种多晶型物可在不同的条件下通过结晶制备。

[0114] 术语“前药”是指化合物,其具有可断裂基团且通过溶剂分解或在生理条件下成为本文所述化合物,其在体内是药学上活性的。这种实例包括,但不限于,胆碱酯衍生物等、N-烷基吗啉酯等。本发明化合物的其他衍生物在其酸或酸衍生物形式下均具有活性,但在酸敏感形式下通常在溶解度、组织相容性或哺乳动物生物体延迟释放方面提供优势(参见, Bundgard, H., Design of Prodrugs, 第7-9, 21-24页, Elsevier, Amsterdam 1985)。前药包括本领域从业者熟知的酸衍生物,例如,通过母体酸与合适的醇的反应制备的酯,或通过母体酸化合物与取代或未取代的胺的反应制备的酰胺,或酸酐,或混合酐类。衍生自本发明化合物上的酸性基团的简单的脂肪族或芳族酯、酰胺和酐是具体的前药。在一些情况下,需要制备双酯型前药,例如(酰氧基)烷基酯或((烷氧基羰基)氧基)烷基酯。本文所述化合物的C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、C₇-C₁₂取代的芳基和C₇-C₁₂芳基烷基酯可为优选的。

[0115] 一价部分-R的“分子量”通过从化合物R-H的分子量减去1来计算。二价部分-L的“分子量”通过从化合物化合物H-L-H减去2来计算。

[0116] 术语“组合物”和“制剂”可互换使用。

[0117] 接受给药的“受试者”预期包括(但不限于)人类(即,任何年龄组的男性或女性,例如小儿个体(例如婴儿、儿童、青年)或成人个体(例如年轻人、中年人或老年人))和/或其它非人类动物,例如哺乳动物(例如灵长类动物(例如食蟹猴、恒河猴(rhesus monkey));商业相关的哺乳动物,如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和/或狗)和禽类(例如商业相关的禽类,如鸡、鸭、鹅和/或火鸡)。在某些实施例中,动物为哺乳动物。动物可为处于发育的任何阶段的雄性或雌性。动物可为转基因动物或基因工程改造动物。在某些实施例中,个体为非人动物。在某些实施例中,动物为鱼类或爬行动物。“患者”是指需要疾病治疗的人类受试者。

[0118] 术语“施用”、“给予”或“给药”是指植入、吸收、摄入、注射、吸入、或以其他方式向受试者引入本申请所述的化合物,或其组合物。

[0119] 术语“治疗”和“处理”是指逆转、减轻、延迟发作或抑制本文所述疾病的进展。在一些实施方案中,治疗可在该疾病已出现或已观察到一或多种迹象或症状后施用。在其他实施方案中,治疗可在没有该疾病的迹象或症状的情况下施用。例如,治疗可在症状发作前施用至易感受试者(例如,根据症状史和/或根据对病原体的暴露)。治疗也可在症状消失后继续,例如,以延迟和/或预防复发。

[0120] 术语“预防”是指对没有和未曾患有疾病但具有患病风险,或曾患有疾病且目前没有疾病,但有疾病复发风险的受试者的预防性处理。在一些实施方案中,与群体的平均健康成员相比,受试者发生疾病的风险更高或疾病复发的风险更高。

[0121] 术语“病症”、“疾病”和“障碍”可互换使用。

[0122] 本文所述化合物的“有效量”是指足以引起所需生物学响应的量。本文所述化合物的有效量可根据以下因素而变化：预期生物学终点、化合物的药代动力学、所治疗的病症、给药方式和受试者的年龄和健康状况。在一些实施方案中，有效量是治疗有效量。在一些实施方案中，有效量是预防量。在一些实施方案中，有效量是在单次剂量中本发明化合物的量。在一些实施方案中，有效量是在多剂量中本发明化合物的组合物。

[0123] 本文所述化合物的“治疗有效量”是足以提供在治疗病症中的治疗益处或延迟或最小化与该病症有关的一种或多种症状的量。化合物的治疗有效量是指单独或与其他疗法组合来提供治疗该病症的治疗益处的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可包括改善整个治疗、减轻或消除该病症的症状、迹象或病因、和/或提高另一治疗剂的疗效的量。

[0124] 本文所述化合物的“预防有效量”是足以预防病症或与该病症相关的一种或多种症状，或预防其复发的量。化合物的预防有效量是指单独或与其他药物组合来提供在预防该病症的预防性益处的治疗剂的量。术语“预防有效量”可包括提高整体预防或提高另一预防剂的预防效果的量。

[0125] “激酶”是一种酶，其将磷酸基团从高能供体分子（例如ATP）转移至特定底物，称为磷酸化。激酶是更大的磷酸转移酶家族的一部分。最大的激酶组之一是蛋白激酶，其作用于并改变特定蛋白质的活性。激酶广泛用于传输信号和控制细胞中的复杂过程。各种其他激酶作用于小分子，例如脂质、碳水化合物、氨基酸和核苷酸，用于信号传导或引发它们用于代谢途径。激酶通常以其底物命名。已经在人类中鉴定了超过500种不同的蛋白激酶。盐诱导型激酶（SIK）是一种示例性人蛋白激酶（例如，SIK1、SIK2或SIK3）。示例性人蛋白激酶包括，但不限于，AAK1、ABL、ACK、ACTR2、ACTR2B、AKT1、AKT2、AKT3、ALK、ALK1、ALK2、ALK4、ALK7、AMPKa1、AMPKa2、ANKRD3、ANPa、ANPb、ARAF、ARAFps、ARG、AurA、AurAps1、AurAps2、AurB、AurBps1、AurC、AXL、BARK1、BARK2、BIKE、BLK、BMPR1A、BMPR1Aps1、BMPR1Aps2、BMPR1B、BMPR2、BMX、BRAF、BRAFps、BRK、BRSK1、BRSK2、BTK、BUB1、BUBR1、CaMK1a、CaMK1b、CaMK1d、CaMK1g、CaMK2a、CaMK2b、CaMK2d、CaMK2g、CaMK4、CaMKK1、CaMKK2、caMLCK、CASK、CCK4、CCRK、CDC2、CDC7、CDK10、CDK11、CDK2、CDK3、CDK4、CDK4ps、CDK5、CDK5ps、CDK6、CDK7、CDK7ps、CDK8、CDK8ps、CDK9、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CDKL4、CDKL5、CGDps、CHED、CHK1、CHK2、CHK2ps1、CHK2ps2、CK1a、CK1a2、CK1aps1、CK1aps2、CK1aps3、CK1d、CK1e、CK1g1、CK1g2、CK1g2ps、CK1g3、CK2a1、CK2a1-rs、CK2a2、CLIK1、CLIK1L、CLK1、CLK2、CLK2ps、CLK3、CLK3ps、CLK4、COT、CRIK、CRK7、CSK、CTK、CYGD、CYGF、DAPK1、DAPK2、DAPK3、DCAMKL1、DCAMKL2、DCAMKL3、DDR1、DDR2、DLK、DMPK1、DMPK2、DRAK1、DRAK2、DYRK1A、DYRK1B、DYRK2、DYRK3、DYRK4、EGFR、EphA1、EphA10、EphA2、EphA3、EphA4、EphA5、EphA6、EphA7、EphA8、EphB1、EphB2、EphB3、EphB4、EphB6、Erk1、Erk2、Erk3、Erk3ps1、Erk3ps2、Erk3ps3、Erk3ps4、Erk4、Erk5、Erk7、FAK、FER、FERps、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGR、FLT1、FLT1ps、FLT3、FLT4、FMS、FRK、Fused、FYN、GAK、GCK、GCN2、GCN22、GPRK4、GPRK5、GPRK6、GPRK6ps、GPRK7、GSK3A、GSK3B、Haspin、HCK、HER2/Erbb2、HER3/Erbb3、HER4/Erbb4、HH498、HIPK1、HIPK2、HIPK3、HIPK4、HPK1、HRI、HRIps、HSER、HUNK、ICK、IGF1R、IKKa、IKKb、IKKe、ILK、INSR、IRAK1、IRAK2、IRAK3、IRAK4、IRE1、IRE2、IRR、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、JNK1、JNK2、JNK3、KDR、KHS1、KHS2、KIS、KIT、KSGCps、KSR1、KSR2、LATS1、LATS2、LCK、LIMK1、LIMK2、LIMK2ps、LKB1、LMR1、LMR2、LMR3、LOK、

LRRK1、LRRK2、LTK、LYN、LZK、MAK、MAP2K1、MAP2K1ps、MAP2K2、MAP2K2ps、MAP2K3、MAP2K4、MAP2K5、MAP2K6、MAP2K7、MAP3K1、MAP3K2、MAP3K3、MAP3K4、MAP3K5、MAP3K6、MAP3K7、MAP3K8、MAPKAPK2、MAPKAPK3、MAPKAPK5、MAPKAPKps1、MARK1、MARK2、MARK3、MARK4、MARKps01、MARKps02、MARKps03、MARKps04、MARKps05、MARKps07、MARKps08、MARKps09、MARKps10、MARKps11、MARKps12、MARKps13、MARKps15、MARKps16、MARKps17、MARKps18、MARKps19、MARKps20、MARKps21、MARKps22、MARKps23、MARKps24、MARKps25、MARKps26、MARKps27、MARKps28、MARKps29、MARKps30、MAST1、MAST2、MAST3、MAST4、MASTL、MELK、MER、MET、MISR2、MLK1、MLK2、MLK3、MLK4、MLKL、MNK1、MNK1ps、MNK2、MOK、MOS、MPSK1、MPSK1ps、MRCKa、MRCKb、MRCKps、MSK1、MSK12、MSK2、MSK22、MSSK1、MST1、MST2、MST3、MST3ps、MST4、MUSK、MYO3A、MYO3B、MYT1、NDR1、NDR2、NEK1、NEK10、NEK11、NEK2、NEK2ps1、NEK2ps2、NEK2ps3、NEK3、NEK4、NEK4ps、NEK5、NEK6、NEK7、NEK8、NEK9、NIK、NIM1、NLK、NRBP1、NRBP2、NuaK1、NuaK2、Obscn、Obscn2、OSR1、p38a、p38b、p38d、p38g、p70S6K、p70S6Kb、p70S6Kps1、p70S6Kps2、PAK1、PAK2、PAK2ps、PAK3、PAK4、PAK5、PAK6、PASK、PBK、PCTAIRE1、PCTAIRE2、PCTAIRE3、PDGFRa、PDGFRb、PDK1、PEK、PFTAIRE1、PFTAIRE2、PHKg1、PHKg1ps1、PHKg1ps2、PHKg1ps3、PHKg2、PIK3R4、PIM1、PIM2、PIM3、PINK1、PITSLRE、PKACa、PKACb、PKACg、PKCa、PKCb、PKCd、PKCe、PKCg、PKCh、PKCi、PKCips、PKCt、PKCz、PKD1、PKD2、PKD3、PKG1、PKG2、PKN1、PKN2、PKN3、PKR、PLK1、PLK1ps1、PLK1ps2、PLK2、PLK3、PLK4、PRKX、PRKXps、PRKY、PRP4、PRP4ps、PRPK、PSKH1、PSKH1ps、PSKH2、PYK2、QIK、QSK、RAF1、RAF1ps、RET、RHOK、RIPK1、RIPK2、RIPK3、RNAseL、ROCK1、ROCK2、RON、ROR1、ROR2、ROS、RSK1、RSK12、RSK2、RSK22、RSK3、RSK32、RSK4、RSK42、RSKL1、RSKL2、RYK、RYKps、SAKps、SBK、SCYL1、SCYL2、SCYL2ps、SCYL3、SGK、SgK050ps、SgK069、SgK071、SgK085、SgK110、SgK196、SGK2、SgK223、SgK269、SgK288、SGK3、SgK307、SgK384ps、SgK396、SgK424、SgK493、SgK494、SgK495、SgK496、skMLCK、SLK、Slob、smMLCK、SNRK、SPEG、SPEG2、SRC、SRM、SRPK1、SRPK2、SRPK2ps、SSTK、STK33、STK33ps、STLK3、STLK5、STLK6、STLK6ps1、STLK6-rs、SuRTK106、SYK、TAK1、TAO1、TAO2、TAO3、TBCK、TBK1、TEC、TESK1、TESK2、TGFbR1、TGFbR2、TIE1、TIE2、TLK1、TLK1ps、TLK2、TLK2ps1、TLK2ps2、TNK1、Trad、Trb1、Trb2、Trb3、Trio、TRKA、TRKB、TRKC、TSSK1、TSSK2、TSSK3、TSSK4、TSSKps1、TSSKps2、TTBK1、TTBK2、TTK、TTN、TXK、TYK2、TYK22、TYR03、TYR03ps、ULK1、ULK2、ULK3、ULK4、VACAMKL、VRK1、VRK2、VRK3、VRK3ps、Wee1、Wee1B、Wee1Bps、Wee1ps1、Wee1ps2、Wnk1、Wnk2、Wnk3、Wnk4、YANK1、YANK2、YANK3、YES、YESps、YSK1、ZAK、ZAP70、ZC1/HGK、ZC2/TNIK、ZC3/MINK和ZC4/NRK。

[0126] 术语“盐可诱导激酶”或“SIK”是指丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的亚家族，包括SIK1、SIK2和SIK3，其属于AMP-活化的蛋白激酶家族。在一些实施方案中，所述SIK为SIK1。在一些实施方案中，所述SIK为SIK2。在一些实施方案中，所述SIK为SIK3。

[0127] 术语“抑制”或“抑制剂”是指相对于媒介物，化合物减少、减缓、停止或阻止细胞中特定生物过程的活性（例如，SIK激酶活性）的能力。

[0128] 当化合物、药物组合物、方法、用途或试剂盒称为“选择性”或“特异性”调节（例如，增加或抑制）第一蛋白激酶的活性，该化合物、药物组合物、方法、用途或试剂盒，相比于不同于第一蛋白激酶的第二蛋白激酶的活性，调节第一蛋白激酶（例如，SIK）的活性达到更大程度（例如，不小于约2倍、不小于约5倍、不小于约10倍、不小于约30倍、不小于约100倍、不

小于约1,000倍、或不小于约10,000倍)。

[0129] “增殖性疾病”是指由于细胞增生造成的异常生长或扩张而造成的疾病(Walker, Cambridge Dictionary of Biology;Cambridge University Press:Cambridge,UK, 1990)。增殖性疾病可与以下有关:1) 正常静止期细胞的病理增生;2) 细胞从它们的正常位置的病理迁移(例如,肿瘤细胞的转移);3) 蛋白水解酶(例如基质金属蛋白酶(例如,胶原酶、明胶酶和弹性蛋白酶))的病理表达;或4) 在增殖性视网膜病和肿瘤转移中的病理性血管发生。示例性的增殖性疾病包括癌症(即,“恶性肿瘤”)、良性肿瘤、血管发生、炎症疾病和自身免疫性疾病。

[0130] 术语“血管发生(angiogenesis)”是指从早已存在的血管形成新的血管的生理过程。血管发生不同于血管新生(vasculogenesis),其是从中胚层细胞前体从头形成内皮细胞。在通过血管新生形成发育胚胎的第一血管之后,血管发生在正常或异常发育过程中主要负责绝大多数的血管生长。血管发生在生长和发育,以及伤口愈合和肉芽组织的形成中是重要过程。但是,血管发生也是肿瘤从良性状态转变到恶性状态的基础步骤,从而导致在治疗癌症过程中使用血管发生抑制剂。血管发生可通过血管发生蛋白(例如生长因子(例如,VEGF))进行化学刺激。“病理性的血管发生”是指异常的(例如,过度或不足的)血管发生,其发展成疾病和/或与疾病有关。

[0131] 术语“赘生物(neoplasm)”和“肿瘤(tumor)”可互换使用并指的是组织的异常肿块,其中该肿块的生长超过正常组织的生长且与正常组织的生长不协调。赘生物或肿瘤可为“良性的”或“恶性的”,其取决于以下特征:细胞分化程度(包括形态和功能)、生长速度、局部侵害和转移。“良性肿瘤”通常是充分分化的、比恶性肿瘤具有显著慢的生长、并仍局限于起源位置。此外,良性肿瘤不具有渗透、侵入或转移到远距离位置的能力。示例性的良性肿瘤包括,但不限于,脂肪瘤、软骨瘤、腺瘤、软垂疣、老年性血管瘤、脂溢性角化病、雀斑痣和皮脂腺增生。在一些情况下,一些“良性”肿瘤可能在以后引起恶性肿瘤,其可能是由于该肿瘤的肿瘤细胞亚群额外的基因变化所导致的,且这些肿瘤被称为“癌前肿瘤(pre-malignant neoplasm)”。示例性的癌前肿瘤是畸胎瘤。相反,“恶性肿瘤”通常为低分化的(间变(anaplasia))并具有显著地快速生长,伴有进行性渗透、侵入和破坏周围组织。此外,恶性肿瘤通常具有转移到远距离位置的能力。术语“转移”、“转移的”或“迁移”是指癌细胞从原发性或原始肿瘤扩散或转移至另一器官或组织且其通常通过以下进行确定:在继发性(转移性)肿瘤所在的器官或组织中,存在原发性或原始肿瘤的组织类型并且不是所在器官或组织的组织类型的“继发性肿瘤”或“继发性细胞肿块”。例如,已经转移到骨的前列腺癌被称为转移性前列腺癌并包括在骨组织中生长的癌性前列腺癌细胞。

[0132] 术语“癌症”是指一类疾病,其特征在于异常细胞的发育,其不受控制地增殖并且具有渗透和破坏正常身体组织的能力。参见,例如Stedman's Medical Dictionary,第25版;Hensyl编辑;Williams&Wilkins:Philadelphia,1990。示例性的癌症包括,但不限于,听神经瘤;腺癌;肾上腺癌;肛门癌;血管肉瘤(angiosarcoma)(例如,淋巴血管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管肉瘤(hemangiosarcoma));阑尾癌;良性单克隆丙球蛋白病;胆道癌(例如,胆管上皮癌);膀胱癌;乳腺癌(例如,乳腺腺癌、乳腺乳头状癌、乳癌、乳腺髓样癌);脑癌(例如,脑膜瘤、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤(例如,星形细胞瘤、少突神经胶质瘤)、髓母细胞瘤);支气管癌症;类癌瘤;宫颈癌(例如,宫颈腺癌);绒毛膜癌;脊索瘤;颅咽管瘤;结肠直肠

癌(例如,结肠癌、直肠癌、结肠直肠腺癌);结缔组织癌;上皮癌;室管膜瘤;内皮肉瘤(例如,卡波西肉瘤、多发性特发性出血性肉瘤);子宫内膜癌(例如,子宫癌、子宫肉瘤);食道癌(例如,食道腺癌、巴雷特腺癌);尤因肉瘤;眼癌(例如,眼内黑素瘤、视网膜母细胞瘤);家族性嗜伊红细胞增多症;胆囊癌;胃癌(例如,胃腺癌);胃肠道间质瘤(GIST);生殖细胞癌;头和颈癌(例如,头和颈鳞状细胞癌、口腔癌(例如,口腔鳞状细胞癌)、喉癌(例如,喉头癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌));造血癌症(例如,白血病,例如急性淋巴细胞性白血病(ALL)(例如,B细胞ALL、T细胞ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)(例如,B细胞AML、T细胞AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)(例如,B细胞CML、T细胞CML)和慢性淋巴细胞性白血病(CLL)(例如,B细胞CLL、T细胞CLL));淋巴瘤,例如霍奇金淋巴瘤(HL)(例如,B细胞HL、T细胞HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如,B细胞NHL,例如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤)、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(CLL/SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区B细胞淋巴瘤(例如,黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤)、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤(即,瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症)、毛细胞性白血病(HCL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞性淋巴瘤和原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤;和T细胞NHL,例如前体T淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)(例如,皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)(例如,蕈样肉芽肿病、塞扎里综合征)、血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤、结节外天然杀伤T细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤);一种或多种上述白血病/淋巴瘤的混合状态;和多发性骨髓瘤(MM)、重链病(例如, α 链病、 γ 链病、 μ 链病);血管母细胞瘤;下咽癌;炎性肌纤维母细胞肿瘤;免疫细胞淀粉样变性;肾癌(例如,肾母细胞瘤,也称为维尔姆斯肿瘤、肾细胞癌);肝癌(例如,肝细胞癌(HCC)、恶性肝细胞瘤);肺癌(例如,支气管原癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌);平滑肌肉瘤(LMS);肥大细胞增多症(例如,系统性肥大细胞增多症);肌癌;骨髓增生异常综合征(MDS);间皮瘤;骨髓增生性障碍(MPD)(例如,真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、原因不明性髓样化生(AMM),也称为骨髓纤维化(MF)、慢性特发性骨髓纤维化、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性中性粒细胞性白血病(CNL)、嗜酸细胞增多综合征(HES));神经母细胞瘤;神经纤维瘤(例如,神经纤维瘤病(NF)1型或2型、施万瘤病(schwannomatosis));神经内分泌肿瘤(例如,胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)、类癌瘤);骨肉瘤(例如,骨癌);卵巢癌(例如,囊腺癌、卵巢胚胎癌、卵巢腺癌);乳头状腺癌;胰腺癌(例如,胰腺腺癌(pancreatic adenocarcinoma)、导管内乳头状黏液性肿瘤(IPMN)、胰岛细胞癌);阴茎癌(例如,阴茎和阴囊的佩吉特病);松果体瘤;原始性神经外胚层肿瘤(PNT);浆细胞瘤;副肿瘤综合征(paraneoplastic syndromes);上皮内肿瘤;前列腺癌(例如,前列腺腺癌);直肠癌;横纹肌肉瘤;涎腺癌;皮肤癌(例如,鳞状细胞癌(SCC)、角化棘皮瘤(KA)、黑色素瘤、基底细胞癌(BCC));小肠癌(例如,阑尾癌);软组织肉瘤(例如,恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、脂肪肉瘤、恶性外周神经鞘瘤(MPNST)、软骨肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤);皮脂腺癌;小肠癌;汗腺癌;滑膜瘤;睾丸癌(例如,精原细胞瘤、睾丸胚胎性癌);甲状腺癌(例如,甲状腺的乳头状癌、乳头状甲状腺癌(PTC)、髓样甲状腺癌);尿道癌;阴道癌;和外阴癌(例如,外阴的佩吉特病)。

[0133] 术语“炎性疾病”是指由炎症导致、引起或造成炎症的疾病。术语“炎性疾病”也可

指失调的炎症反应,其导致由巨噬细胞、粒细胞和/或T-淋巴细胞引起的夸大反应,造成异常组织损伤和/或细胞死亡。炎症性疾病可为急性或慢性炎症病症且可由感染或非感染性原因导致。炎症性疾病包括,但不限于,动脉粥样硬化、动脉硬化、自身免疫障碍、多发性硬化、系统性红斑狼疮、风湿性多肌痛(PMR)、克罗恩病、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、溃疡性结肠炎、痛风性关节炎、退行性关节炎、肌腱炎、滑囊炎、银屑病、囊性纤维化、骨关节炎、炎性关节炎、舍格伦综合征、巨细胞动脉炎、进行性系统性硬化(硬皮病)、强直性脊柱炎、多肌炎、皮炎、天疱疮、类天疱疮、糖尿病(例如,I型)、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、格雷夫斯病、古德帕斯彻病、混合结缔组织病、硬化性胆管炎、恶性贫血、炎症性皮肤病、常见间质性肺炎(UIP)、石棉沉滞症、矽肺、支气管扩张症、铍中毒、滑石病、肺尘症、类肉状瘤病、脱屑性间质性肺炎、淋巴样间质性肺炎、巨细胞间质性肺炎、细胞间质性肺炎、外源性过敏性肺泡炎、韦格纳肉芽肿病和脉管炎的相关形式(颞动脉炎和结节性多发性动脉炎)、炎症性皮肤病、肝炎、迟发型超敏反应(例如,毒葛皮炎)、肺炎、呼吸道炎症、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、脑炎、速发型超敏反应、哮喘、花粉症、过敏、急性过敏反应、风湿热、肾小球肾炎、肾盂肾炎、蜂窝织炎、膀胱炎、慢性胆囊炎、缺血(缺血性损伤)、再灌注损伤、同种异体移植排斥、阑尾炎、动脉炎、眼睑炎、细支气管炎、支气管炎、宫颈炎、胆管炎、绒毛膜羊膜炎、结膜炎、泪腺炎、皮炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、牙龈炎、回肠炎、虹膜炎、喉炎、脊髓炎、心肌炎、肾炎、脐炎、卵巢炎、睾丸炎(orchitis)、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、睾丸炎(testitis)、扁桃腺炎、尿道炎、膀胱炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎、外阴炎、外阴阴道炎、脉管炎、慢性支气管炎、骨髓炎、视神经炎、颞动脉炎、横贯性脊髓炎、坏死性筋膜炎和坏死性小肠结肠炎。眼炎性疾病包括,但不限于,手术后的炎症。

[0134] 术语“肌肉骨骼疾病”或“MSD”是指个体的关节、韧带、肌肉、神经、肌腱和支撑肢体、颈部和背部的结构中的损伤和/或疼痛。在一些实施方案中,MSD为退化疾病。在一些实施方案中,MSD包括发炎性病症。可与MSD相关的个体的身体部位包括上背和下背、颈部、肩部和四肢(手臂、腿部、足部和手部)。在一些实施方案中,MSD为骨病,如软骨发育不全、肢端肥大症、骨瘤、骨去矿化、骨折、骨髓疾病、骨髓肿瘤、先天性角化不良、白血病(例如毛细胞白血病、淋巴细胞性白血病、骨髓白血病、费城染色体阳性白血病、浆细胞白血病、干细胞白血病)、全身性肥大细胞增多症、骨髓发育不良综合症、阵发性夜行性血红蛋白尿、髓系肉瘤、骨髓增生性病症、多发性骨髓瘤、真性红细胞增多症、皮尔逊骨髓-胰脏综合症(pearsonmarrow-pancreas syndrome)、骨肿瘤、骨髓肿瘤、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)、骨软骨瘤、破骨细胞瘤、骨肉瘤、短指症、卡-恩二氏综合症(Camurati-Engelmann syndrome)、颅缝早闭、颅面骨发育不全(Crouzon craniofacial dysostosis)、侏儒症、软骨发育不全、布卢姆综合症(bloom syndrome)、科凯恩氏综合症、埃利伟氏综合症、塞克尔氏综合症(Seckel syndrome)、脊椎骨骺发育不良、先天性脊椎骨骺发育不良、沃尔纳综合症(Werner syndrome)、骨肥厚、骨赘、静脉畸形骨肥大综合症(Klippel-Trenaunay-Weber syndrome)、马方综合症、马科恩-奥尔布赖特综合症(McCune-Albright syndrome)、骨炎、骨关节炎、骨软骨炎、骨软骨发育不良、卡新-贝克病(Kashin-Beck disease)、莱里-维尔软骨骨生成障碍(Leri-Weill dyschondrosteosis)、骨软骨病、骨营养不良、成骨不全症、骨

质溶解、大块骨溶解病 (Gorham-Stout syndrome)、骨质软化、骨髓炎、骨坏死、骨质减少、骨质石化病、骨质疏松、骨硬化、otospondylomegaepiphyseal发育不良、厚皮性骨膜病、佩吉特氏骨病 (Paget disease of bone)、多指(趾)症、梅克尔综合症 (Meckel syndrome)、佝偻病、罗特蒙德-汤姆森综合症 (Rothmund-Thomson syndrome)、索托氏综合症 (Sotos syndrome)、脊椎骨骺发育不良、先天性脊椎骨骺发育不良、并指(趾)、阿帕特综合症 (Apert syndrome)、II型并指(趾)或沃尔纳综合症。在一些实施方案中,MSD为软骨疾病,如软骨肿瘤、骨软骨炎、骨软骨发育不良、卡新-贝克病或莱里-维尔软骨骨生成障碍。在一些实施方案中,MSD为疝气,如椎间盘疝气。在一些实施方案中,MSD为关节疾病,如关节痛、关节炎(例如痛风(例如凯莱-希格米勒综合症 (Kelley-Seegmiller syndrome)、雷-纳二氏综合症 (Lesch-Nyhan syndrome))、莱姆病 (Lyme disease)、骨关节炎、牛皮癣性关节炎、反应性关节炎、风湿性发热、类风湿性关节炎、费尔蒂综合症 (Felty syndrome)、滑膜炎、布劳综合症 (Blau syndrome)、甲髌综合症、脊椎关节病、反应性关节炎、斯蒂克勒综合症、滑膜疾病、滑膜炎或布劳综合症。在一些实施方案中,MSD为兰格-吉迪翁综合症 (Langer-Giedion syndrome)。在一些实施方案中,MSD为肌肉疾病,如巴特综合症 (Barth syndrome)、线粒体脑肌病、MELAS综合症、MERRF综合症、MNGIE综合症、粒线体肌病、卡恩斯-塞尔综合症、肌痛、纤维肌痛、风湿性多肌痛、肌瘤、肌炎、皮肌炎、神经肌肉疾病、卡恩斯-塞尔综合症、肌肉萎缩症、肌无力、先天性肌无力综合症、兰伯特-伊顿肌无力综合症、重症肌无力、肌强直、先天性肌强直、脊髓性肌萎缩、痉挛、眼肌麻痹或横纹肌溶解症。在一些实施方案中,MSD为普罗透斯综合症 (Proteus syndrome)。在一些实施方案中,MSD为风湿性疾病,如关节炎(例如痛风(例如凯莱-希格米勒综合症、雷-纳二氏莱姆病 (Lesch-Nyhan lyme disease)))、骨关节炎、牛皮癣性关节炎、反应性关节炎、风湿性发热、类风湿性关节炎、费尔蒂综合症、滑膜炎、布劳综合症、痛风(例如凯莱-希格米勒综合症、雷-纳二氏综合症)、风湿性多肌痛、风湿性发热、风湿性心脏病或舍格伦综合症。在一些实施方案中,MSD为施瓦兹-詹佩尔综合症 (Schwartz-Jampel syndrome)。在一些实施方案中,MSD为骨骼疾病,如莱里-维尔软骨骨生成障碍、骨骼畸形、,梅尔尼克-尼德尔斯综合症 (Melnick-Needles syndrome)、厚皮性骨膜病、里格尔综合症 (Rieger syndrome)、脊柱疾病、椎间盘疝、脊柱侧凸、脊柱裂、脊椎炎、强直性脊柱炎、脊椎关节病、反应性关节炎、脊椎骨骺发育不良、先天性脊椎骨骺发育不良或椎关节强硬。在一些实施方案中,MSD为类风湿性关节炎。

[0135] “自身免疫性疾病”是指由于受试者机体对通常存在于所述机体中的物质和组织的不恰当的免疫应答所造成的疾病。换句话说,免疫系统错把该机体的一部分当做病原体并攻击其自身的细胞。这可以被限制为特定的器官(例如,在自身免疫性甲状腺炎中)或涉及不同位置的特定组织(例如,古德帕斯彻病,其可能影响肺和肾的基底膜)。自身免疫性疾病的治疗通常是用免疫抑制,例如,降低免疫应答的药物。示例性的自身免疫性疾病包括,但不限于,类风湿性关节炎、肾小球肾炎、古德帕斯彻综合征、坏死性血管炎、淋巴结炎、结节性动脉周围炎、系统性红斑狼疮、牛皮癣关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病、系统性硬化症、皮肌炎/多肌炎、抗磷脂抗体综合征、硬皮病、寻常型天疱疮、ANCA相关的血管炎(例如,韦格纳肉芽肿病、显微镜下多血管炎 (microscopic polyangiitis))、葡萄膜炎、舍格伦综合征、赖特综合征、强直性脊柱炎、莱姆病、格林-巴利综合征、桥本甲状腺炎和心肌病。在一些实施方案中,所述自身免疫性疾病为类风湿性关节炎。

[0136] 术语“遗传性疾病”是指由个体的基因组中的一或多种异常引起的疾病,如从个体出生起存在的疾病。遗传病可为可遗传的且可从父母的基因向下传递。遗传病也可由个体的DNA和/或RNA的突变或变化引起。在此类状况下,如果遗传病出现于生殖系中,那么其将为可遗传的。示例性遗传病包括(但不限于)奥斯科格-斯科特综合症(Aarskog-Scott syndrome)、阿瑟综合症(Aase syndrome)、软骨发育不全、肢端发育不全、成癯、肾上腺脑白质营养不良、白化病、先天性眼睑缺损-大口畸形综合症、阿拉吉欧综合症(alagille syndrome)、黑尿症、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症、奥尔波特综合症(Alport syndrome)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、哮喘、自身免疫多腺综合症、雄激素不敏感性综合症、安格尔曼综合症(Angelman syndrome)、共济失调、共济失调毛细血管扩张症、动脉粥样硬化、注意缺陷伴多动障碍(ADHD)、自闭症、脱发、贝敦氏症(Batten disease)、贝克威思-威德曼综合症(Beckwith-Wiedemann syndrome)、贝斯特氏症(Best disease)、双相型障碍、短指、乳癌、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、慢性骨髓白血病、夏-马-图三氏病(Charcot-Marie-Tooth disease)、唇裂、科凯恩氏综合症(Cockayne syndrome)、科-勒二氏综合症(Coffin Lowry syndrome)、结肠癌、先天性肾上腺增生、狄兰吉氏综合症(Cornelia de Lange syndrome)、克斯提洛氏综合症(Costello syndrome)、考登综合症(Cowden syndrome)、颅腭鼻发育异常(craniofrontonasal dysplasia)、克里格勒-纳贾尔综合症(Crigler-Najjar syndrome)、克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、囊肿性纤维化、失聪、抑郁症、糖尿病、弯曲变形性发育不良、迪乔治综合症(DiGeorge syndrome)、唐氏综合症(Down's syndrome)、诵读困难、杜氏肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy)、多博维茨综合症(Dubowitz syndrome)、外胚层发育不良、埃利伟氏综合症(Ellis-van Creveld syndrome)、埃-当综合症(Ehlers-Danlos)、大疱性表皮松懈、癫痫、特发性震颤、家族性高胆固醇血症、家族性地中海热、脆性X综合症、弗里德希氏共济失调(Friedreich's ataxia)、戈谢病(Gaucher disease)、青光眼、葡萄糖半乳糖吸收障碍、戊二酸血症、回旋状萎缩、戈德伯格斯普林岑综合症(Goldberg Shprintzen syndrome)(腭心面综合症)、高林综合症(Gorlin syndrome)、家族性良性慢性天疱疮(Hailey-Hailey disease)、偏侧肥大、血色沉着病、血友病、遗传性运动和感觉神经性疾病(HMSN)、遗传性非息肉性结肠直肠癌(HNPCC)、亨廷顿病(Huntington's disease)、具有高IgM的免疫缺陷、幼发型糖尿病、克氏综合症(Klinefelter's syndrome)、歌舞伎综合症(Kabuki syndrome)、莱氏症(Leigh's disease)、长QT综合症、肺癌、恶性黑色素瘤、躁狂抑郁症、马方综合症(Marfan syndrome)、门克斯氏综合症(Menkes syndrome)、流产、粘多糖病、多发性内分泌瘤形成、多发性硬化症、肌肉萎缩症、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、强直性肌萎缩、神经纤维瘤、尼曼-皮克氏病(Niemann-Pick disease)、努南综合症(Noonan syndrome)、肥胖、卵巢癌、胰脏癌、帕金森氏病(Parkinson's disease)、阵发性夜行性血红蛋白尿、彭德莱综合症(Pendred syndrome)、腓骨肌肉萎缩、苯丙酮尿症(PKU)、多囊性肾病、普拉德-威利综合症(Prader-Willi syndrome)、原发性胆汁性肝硬化、前列腺癌、REAR综合症、雷夫苏姆氏病(Refsum disease)、色素性视网膜炎、成视网膜细胞瘤、瑞特氏综合症(Rett syndrome)、沙费利波综合症(Sanfilippo syndrome)、精神分裂症、重症综合性免疫缺陷、镰状细胞贫血、脊柱裂、脊髓性肌萎缩、脊髓小脑萎缩症、突发性成人死亡综合症、丹吉尔氏病(Tangier disease)、泰伊-萨克斯二氏病(Tay-Sachs disease)、血小板减少无桡骨综合症、汤斯-布罗克综合症

(Townes-Brocks syndrome)、结节性硬化症、特纳综合症(Turner syndrome)、尤塞氏综合症(Usher syndrome)、希-林二氏综合症(von Hippel-Lindau syndrome)、瓦登伯革氏综合症(Waardenburg syndrome)、韦弗综合症(Weaver syndrome)、沃尔纳综合症(Werner syndrome)、威廉姆斯综合症(Williams syndrome)、威尔森氏综合症(Wilson's disease)、着色性干皮病和齐薇格综合症(Zellweger syndrome)。

[0137] “血液病”包括影响造血细胞或组织的疾病。血液病包括与异常血液含量和/或功能相关的疾病。血液病的实例包括产生于用于癌症的骨髓照射或化疗治疗的疾病,如以下的疾病:恶性贫血、出血性贫血、溶血性贫血、再生障碍性贫血、镰状细胞贫血、铁粒幼细胞贫血、与如疟疾、锥虫病、HTV、肝炎病毒或其它病毒的慢性感染相关的贫血,由骨髓缺乏引起的骨髓病性贫血、产生于贫血的肾衰竭、贫血、红细胞增多症、感染性单核细胞增多症(EVI)、急性非淋巴细胞性白血病(ANLL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性前髓细胞性白血病(APL)、急性骨髓单核细胞性白血病(AMMoL)、真性红细胞增多、淋巴瘤、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病、韦母氏瘤(Wilm's Tumor)、尤文氏肉瘤、成视网膜细胞瘤、血友病、与增加的血栓形成风险相关的病症、疱疹、地中海贫血、抗体介导病症,如输血反应和成红细胞增多症,对红血球的机械损伤,如微血管性溶血性贫血、血栓性血小板减少性紫癜和播散性血管内凝血、通过如疟原虫的寄生虫的感染、来自例如铅中毒的化学损伤和高脾功能症。

[0138] 术语“神经性疾病”是指神经系统的任何疾病,包括涉及中枢神经系统(脑、脑干和小脑)、周围神经系统(包括颅神经)和自主神经系统(其部分位于中枢和周围神经系统)的疾病。神经变性疾病是指以神经细胞损失为特征的一种神经性疾病,包括,但不限于,阿尔茨海默氏病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化、Tau病变(包括额颞痴呆)和亨廷顿舞蹈病。神经性疾病的实例包括,但不限于,头痛、麻木和昏迷、痴呆、癫痫、睡眠障碍、创伤、感染、肿瘤、神经性眼底病、运动障碍、脱髓鞘疾病、脊髓疾病和外周神经、肌肉和神经肌肉接头的疾病。成瘾和精神疾病,包括,但不限于,双相性精神障碍和精神分裂症,也包括在神经性疾病的定义中。神经性疾病的其他实例包括获得型癫痫样失语症;急性播散性脑脊髓炎;肾上腺脑白质营养不良;胼胝体发育不全;失认症;艾卡迪综合征(Aicardi syndrome);亚历山大病(Alexander disease);阿尔珀斯病(Alpers' disease);交叉性肢体瘫痪;阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease);肌萎缩侧索硬化;无脑畸形;安格尔曼综合征(Angelmansyndrome);血管瘤病;缺氧症;失语症;运动不能;蛛网膜囊肿;蛛网膜炎;阿-希畸形(Arnold-Chiari malformation);动静脉畸形;阿斯佩格综合征(Asperger syndrome);运动失调性毛细血管扩张症;注意力缺陷伴多动障碍;自闭症;自主功能障碍;背痛;巴滕病(Batten disease);贝赫切特病(Behcet's disease);贝尔麻痹(Bell's palsy);良性自发性睑痉挛;良性病灶;肌肉萎缩;良性颅内高压;宾斯旺格病(Binswanger disease);眼睑痉挛;步-苏综合征(Bloch-Sulzberger syndrome);臂丛神经损伤;脑脓肿;脑损伤;脑肿瘤(包括多形性成胶质细胞瘤);脊髓肿瘤;布朗-塞卡尔综合征(Brown-Sequard syndrome);卡纳万病;腕管综合征(CTS);灼性神经痛;中枢性疼痛;中心性脑桥髓鞘溶解;头部障碍;脑动脉瘤;脑动脉硬化;脑萎缩;脑性巨人症;脑性麻痹;夏-马-图三氏病;化学疗法诱导的神经性疾病和神经性疼痛;希阿里畸形(Chiari malformation);舞蹈症;慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经性疾病(CIDP);慢性疼痛;慢性区域性疼痛综合征;科-

勒二氏综合征 (Coffin Lowry syndrome); 昏迷, 包括持续性植物人状态; 先天性面瘫; 皮质基底节变性 (corticobasal degeneration); 颅动脉炎; 颅缝早闭; 克雅氏病 (Creutzfeldt-Jakob disease); 累积创伤障碍; 库欣综合征 (Cushing's syndrome); 嗜酸性巨细胞包涵体疾病 (CIBD); 巨细胞病毒感染; 舞眼舞脚综合征 (dancing eyes-dancing feet syndrome); 丹-沃二氏综合征 (Dandy-Walker syndrome); 道森病 (Dawson disease); 德摩西埃综合征 (De Morsier's syndrome); 德热里纳-克隆普克瘫痪 (Dejerine-Klumpke palsy); 痴呆; 皮炎; 糖尿病性神经疾病; 弥漫性硬化; 自主神经机能异常; 书写困难; 诵读困难; 张力失调; 早期幼儿癫痫性脑病; 空蝶鞍综合征; 脑炎; 脑疝; 脑三叉神经血管瘤病; 癫痫; 欧勃瘫痪 (Erb's palsy); 特发性震颤; 法布里病 (Fabry's disease); 法尔氏综合征 (Fahr's syndrome); 昏厥; 家族性痉挛性瘫痪; 发热性惊厥; 菲希尔综合征 (Fisher syndrome); 弗里德赖希共济失调 (Friedreich's ataxia); 额颞痴呆和其他“Tau病变”; 戈谢病 (Gaucher's disease); 格斯特曼综合征 (Gerstmann's syndrome); 巨细胞动脉炎; 巨细胞包涵体病; 球样细胞脑白质营养不良; 格-巴二氏综合征 (Guillain-Barre syndrome); HTLV-1相关性脊髓病; 哈-斯二氏病 (Hallervorden-Spatz disease); 头部损伤; 头痛; 半面痉挛; 遗传性痉挛性截瘫; 遗传病性多神经炎样共济失调 (heredopathia atactica polyneuritiformi); 耳部带状疱疹; 带状疱疹; 平山综合征 (Hirayama综合征); HIV-相关性痴呆和神经性疾病 (也参见AIDS的神经性表现); 前脑无裂畸形; 亨廷顿舞蹈病和其他多聚谷氨酰胺重复病; 积水性无脑畸形; 脑积水; 皮质醇增多症; 缺氧; 免疫介导的脑脊髓炎; 包涵体肌炎; 色素失调症; 婴儿植酸贮积病; 婴儿雷弗苏姆病; 婴儿痉挛症; 炎症性肌病; 颅内囊肿; 颅内高压; 朱伯综合征 (Joubert syndrome); 卡-塞综合征 (Kearns-Sayre syndrome); 肯尼迪病 (Kennedy disease); 舞蹈眼综合征 (Kinsbourne syndrome); 克-费二氏综合征 (Klippel Feil syndrome); 克拉伯病 (Krabbe disease); 库-韦病 (Kugelberg-Welander disease); 库鲁病 (kuru); 拉福拉病 (Lafora disease); 朗-爱二氏肌无力综合征 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome); Landau-Kleffner综合征; 外侧髓质 (瓦伦贝里 (Wallenberg)) 综合征; 学习障碍; 利氏病 (Leigh's disease); 伦-加综合征 (Lennox-Gastaut syndrome); 莱-蔡二氏综合征 (Lesch-Nyhan syndrome); 脑白质营养不良症; 路易体痴呆; 无脑回畸形 (lissencephaly); 闭锁综合症; Lou Gehrig病 (也称为运动神经元疾病或肌萎缩侧索硬化); 椎间盘病变; 莱姆病-神经系统后遗症; 马-约病 (Machado-Joseph disease); 脑肥大; 巨脑畸形; 迈-罗二氏综合征 (Melkersson-Rosenthal syndrome); 梅尼埃病 (Menieres disease); 脑膜炎; 门克斯病 (Menkes disease); 异染性脑白质营养不良症; 小头畸形; 偏头痛; 米勒菲希尔综合征 (Miller Fisher syndrome); 小中风; 线粒体肌病 (mitochondrial myopathie); 墨比乌斯综合征 (Möbius syndrome); 单肢肌肉萎缩; 运动神经元疾病; 烟雾病; 粘多糖病; 多发梗塞性痴呆; 多灶性运动神经性疾病; 多发性硬化和其他脱髓鞘疾病; 多系统萎缩伴体位性低血压; 肌营养不良; 重症肌无力; 脱髓鞘弥漫性硬化 (myelinoclastic diffuse sclerosis); 婴儿肌阵挛性脑病; 肌阵挛; 肌病; 先天性肌强直; 发作性睡病; 神经纤维瘤病; 神经抑制性恶性综合征; 艾滋病的神经性表现; 狼疮的神经后遗症; 神经性肌强直; 神经元蜡样脂褐质沉积症; 神经元移行障碍; 尼曼-皮克二氏病 (Niemann-Pick disease); O'Sullivan-McLeod综合征; 枕神经痛; 隐性脊柱神经管闭合不全序列征; 大田原综合征 (Ohtahara syndrome); 橄榄体脑桥小脑萎缩; 斜视性眼阵挛-肌阵挛; 视神经炎

(optic neuriti);体位性低血压;过度使用综合征;感觉异常;帕金森病;先天性副肌强直;副肿瘤病;阵发性发作;帕-罗二氏综合征(Parry Romberg syndrome);佩-梅二氏病(Pelizaeus-Merzbacher disease);周期性瘫痪;周围神经性疾病;疼痛性神经性疾病和神经性疼痛;持续性植物人状态;综合性精神发育障碍;感光性喷嚏反射;植烷酸贮积病;皮克病;神经挟捏;垂体瘤;多肌炎;脑穿通畸形;小儿麻痹症后综合征;带状疱疹后神经痛(PHN);感染后脑脊髓炎;体位性低血压;帕-魏二氏综合征(Prader-Willi syndrome);原发性侧索硬化;朊病毒病;进行性单侧面萎缩;进行性多灶性脑白质病;进行性硬化性灰质萎缩;进行性核上麻痹;假脑瘤;拉姆齐·亨特综合征(Ramsay-Hunt syndrome)(I型和II型);拉斯穆森脑炎(Rasmussen Encephalitis);反射性交感神经营养不良综合征;雷夫叙姆病(Refsum disease);重复性运动障碍;重复性应激损伤;不宁腿综合征;逆转录病毒相关性脊髓病;雷特综合征(Rett syndrome);雷氏综合征(Reye's syndrome);舞蹈病(Saint Vitus Dance);桑德霍夫病(Sandhoff disease);谢尔德病(Schilder's disease);脑裂畸形;透明隔-视神经发育不良(septo-optic dysplasia);婴儿摇荡综合征(shaken baby syndrome);带状疱疹;夏伊-德雷格综合征(Shy-Drager syndrome);舍格伦综合征(Sjogren's syndrome);睡眠呼吸暂停;索托综合征(Soto's syndrome);痉挛状态;脊柱裂;脊髓损伤;脊髓肿瘤;脊髓性肌萎缩;僵人综合征;中风;斯-韦二氏综合征(Sturge-Weber syndrome);亚急性硬化性全脑炎;蛛网膜下腔出血;皮层下动脉硬化性脑病;西德纳姆舞蹈病(sydenham chorea);晕厥(syncope);脊髓空洞症;迟发性运动障碍;泰-萨克斯病(Tay-Sachs disease);颞动脉炎;脊髓栓系综合征;汤姆森病(Thomsen disease);胸廓出口综合征;三叉神经痛;托德瘫痪(Todd paralysis);图雷特综合征(Tourette syndrome);短暂性脑缺血发作;传染性海绵状脑病;横贯性脊髓炎(transverse myeliti);创伤性脑损伤;震颤;热带痉挛性轻瘫;脊髓栓系综合征;结节性硬化;血管性痴呆(多梗塞性痴呆);血管炎,包括颞动脉炎;希-林二氏病(Von Hippel-Lindau Disease,VHL);瓦伦贝格综合征(Wallenberg's syndrome);韦-霍病(Werdnig-Hoffman disease);韦斯特综合征(West syndrome);急性颈部扭伤;威廉斯综合征(Williams syndrome);威尔逊病(Wilson's disease);和泽尔韦格综合征(Zellweger syndrome)。

[0139] “疼痛病况”包括(但不限于)神经性疼痛(例如周围神经性疼痛)、中枢性疼痛、传入阻滞性疼痛、慢性疼痛(例如慢性伤害感受性疼痛,和其它形式的慢性疼痛,如手术后疼痛,例如在髌、膝盖或其它置换手术之后产生的疼痛)手术前疼痛、伤害感受性受体的刺激(伤害感受性疼痛)、急性疼痛(例如幻觉和短暂性急性疼痛)、非炎性疼痛、发炎性疼痛、与癌症相关的疼痛、伤口疼痛、烧伤疼痛、手术后疼痛、与医疗程序相关的疼痛、产生于瘙痒的疼痛、膀胱疼痛综合症、与经前焦虑性障碍和/或经前综合症相关的疼痛、与慢性疲劳综合症相关的疼痛、与早产相关的疼痛、与来自药物成瘾的断瘾症状相关的疼痛、关节疼痛、关节炎疼痛(例如与结晶性关节炎、骨关节炎、牛皮癣性关节炎、痛风性关节炎、反应性关节炎或莱特尔氏关节炎相关的疼痛)、腰骶疼痛、肌肉骨骼痛、头痛、偏头痛、肌痛、腰痛、颈痛、牙痛、牙科/颌面部疼痛、内脏疼痛等。本文中涵盖的疼痛病况中的一或多种可包含上文和本文中提供的不同类型的疼痛(例如伤害感受性疼痛、发炎性疼痛、神经性疼痛等)的混合物。在一些实施例中,特定疼痛可占主导。在其它实施例中,疼痛病况包含两种或多于两种类型的疼痛,没有一种占主导。熟练的临床医师可基于疼痛病况确定针对特定个体达到治疗有

效量的剂量。

[0140] 术语“精神病症”是指心理疾病且包括在精神障碍诊断与统计手册-第四版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition; DSM-IV), 美国精神病学学会(American Psychiatric Association)出版, 华盛顿特区(Washington D.C.) (1994) 中列出的疾病和病症。精神病症包括(但不限于)焦虑症(例如急性应激障碍、广场恐惧症、广泛性焦虑症、强迫症、恐慌症、创伤后应激障碍、离别焦虑障碍、社交恐惧症和特异恐怖症)、儿童障碍(例如注意力缺陷/多动症、行为障碍和对立违抗性障碍)、进食障碍(例如神经性厌食症和神经性贪食症)、情绪障碍(例如抑郁症、双相型障碍、循环情感性精神障碍、心境恶劣障碍和重度抑郁症)、人格障碍(例如反社会人格障碍、回避型人格障碍、边缘型人格障碍、依赖型人格障碍、表演型人格障碍、自恋型人格障碍、强迫型人格障碍、偏执型人格障碍、精神分裂样人格障碍和分裂型人格障碍)、精神障碍(例如短暂性精神障碍、妄想症、分裂情感性精神障碍、类精神分裂症精神障碍、精神分裂症和共有型精神障碍)、物质相关障碍(例如酒精依赖性、安非他明(amphetamine)依赖性、大麻依赖性、可卡因依赖性、迷幻剂依赖性、吸入剂依赖性、尼古丁依赖、阿片依赖性、苯环利定依赖性和镇静剂依赖性)、适应障碍、自闭症、谵妄、痴呆、多发梗塞性痴呆、学习和记忆障碍(例如健忘症和与年龄相关的记忆丧失)和图雷特病。

[0141] 术语“代谢病”是指涉及碳水化合物、脂质、蛋白、核酸或其组合的正常代谢的改变的任何病症。代谢病与代谢途径中的缺乏或过量有关, 导致核酸、蛋白、脂质和/或碳水化合物的代谢失衡。影响代谢的因素包括和不限于, 内分泌(激素)控制系统(例如, 胰岛素途径、肠内分泌激素, 包括GLP-1、PYY等)、神经控制系统(例如, 脑中的GLP-1)等。代谢病的实例包括, 但不限于, 糖尿病(例如, I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病)、高血糖症、超高胰岛素血症、胰岛素抗性和肥胖症。

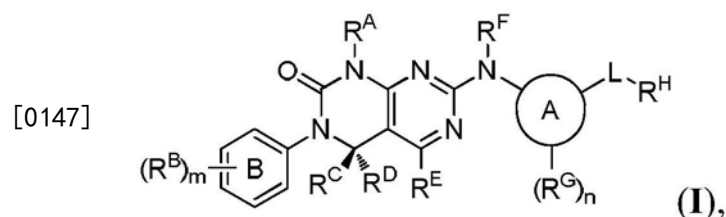
[0142] 本发明的一些实施方案的详述

[0143] 本文描述了双环化合物式(I)、(II)和(III), 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。某些本文所述的化合物结合蛋白激酶且可用于在受试者或细胞中调节(例如, 抑制)蛋白激酶(例如, SIK激酶)的活性, 在需要的受试者中治疗或预防疾病(例如, 增殖性疾病、肌肉骨骼病、遗传性疾病、血液疾病、神经性疾病、疼痛病症、精神性疾病或代谢疾病), 和/或在需要的受试者中治疗或预防与激酶活性相关的疾病或病症。还提供包含本文所述的化合物的药物组合物和试剂盒。

[0144] 化合物

[0145] 式(I)的化合物

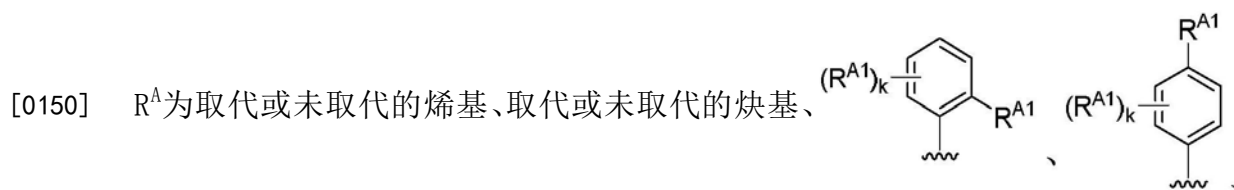
[0146] 在一方面, 本发明提供式(I)的化合物:



[0148] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体

异构体、同位素标记的衍生物和前药，

[0149] 其中：



取代或未取代的杂芳基、或取代或未取代的杂环基，条件是所述取代或未取代的杂环基不为取代或未取代的3-吡咯烷基；

[0151] R^{A1} 在每种情况下独立地为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^b)_2$ ；

[0152] R^a 在每种情况下独立为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基或连接至硫原子时的硫保护基，或两个 R^a 连接以形成取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂芳基环；

[0153] R^b 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基，或任选两个 R^b 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂芳基环；

[0154] k 为0、1、2、3或4；

[0155] R^B 在每种情况下独立地为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^b)_2$ ；

[0156] m 为0、1、2、3、4或5；

[0157] R^C 为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0158] R^D 为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0159] R^E 为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0160] R^F 为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基；

[0161] 环A为取代或未取代的苯基；取代或未取代的多环芳基；取代或未取代的5-或6-元单环杂芳基；或取代或未取代的多环杂芳基；

[0162] R^G 在每种情况下独立地为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^b)_2$ ；

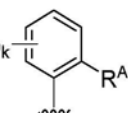
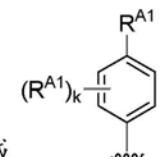
[0163] n 为0、1、2、3或4，条件是化合价允许；

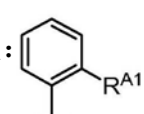
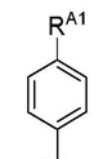
[0164] L 为键或取代或未取代的 C_{1-6} 烃链，任选其中烃链的一个或多个链原子独立地被以

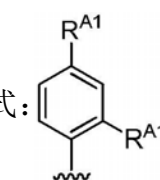
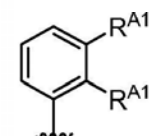
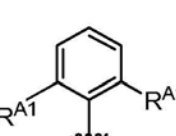
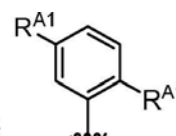
下代替： $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^b-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ ，或 $=\text{N}-$ ；且

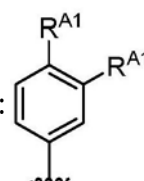
[0165] R^H 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的杂环基、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^c)_2$ ，其中 R^c 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基，或任选两个 R^c 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂芳基环。

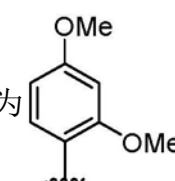
[0166] 式(I)包括取代基 R^A 。在一些实施方案中， R^A 为取代的烯基。在一些实施方案中， R^A 为未取代的烯基。在一些实施方案中， R^A 为取代的炔基。在一些实施方案中， R^A 为未取代的炔基。在一

些实施方案中， R^A 为取代的苯基。在一些实施方案中， R^A 为下式： $(\text{R}^{A1})_k$  或  在

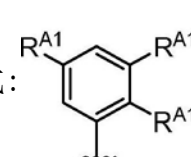
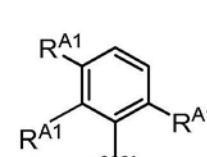
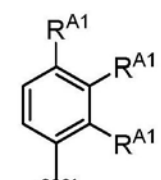
一些实施方案中， k 为0。在一些实施方案中， R^A 为下式： 或  在一些实施方案中， k

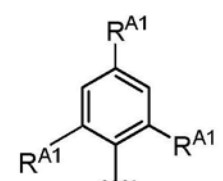
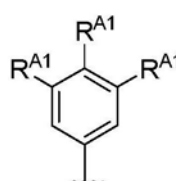
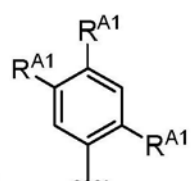
为1。在一些实施方案中， R^A 为下式： ,  ,  , 或  。

在一些实施方案中， R^A 为下式： 。

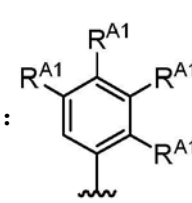
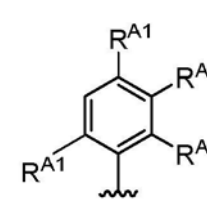
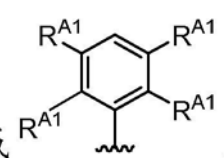
在一些实施方案中， R^A 为  。

在一些实

施方案中， k 为2。在一些实施方案中， R^A 为下式： ,  ,  ,

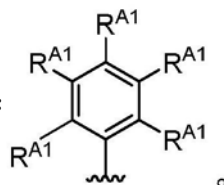
 ,  , 或  。

在一些实施方案中， k 为3。在一些实施

方案中， R^A 为下式： ,  , 或  。

在一些实施方案

中, k 为 4。在一些实施方案中, R^A 为下式:

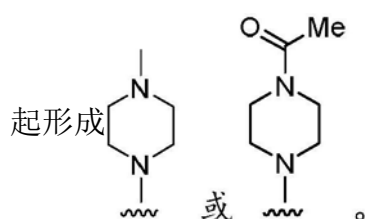


[0167] 在一些实施方案中, 当 R^A 为取代的苯基, R^A 包含一个或多个 R^{A1} 取代基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一种情况为卤素 (例如, F、Cl、Br 或 I)。在一些实施方案中, 至少一个 R^{A1} 为取代或未取代的烷基 (例如, 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一种情况为取代或未取代的甲基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一种情况为取代或未取代的乙基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一种情况为取代或未取代的丙基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一种情况为取代或未取代的烯基 (例如, 取代或未取代的 C_{2-6} 烯基)。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一种情况为取代或未取代的炔基 (例如, 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基)。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一种情况为取代或未取代的碳环基 (例如, 在碳环环体系中包含 0、1 或 2 个双键的取代或未取代的 3-至 7-元单环碳环基)。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一种情况为取代或未取代的杂环基 (例如, 取代或未取代的 5-至 10-元单环或双环杂环, 其中杂环中的 1 或 2 个原子独立地为氮、氧或硫)。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一种情况为取代或未取代的芳基 (例如, 取代或未取代的 6-至 10-元芳基)。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一种情况为苄基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一种情况为取代或未取代的苯基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一种情况为取代或未取代的杂芳基 (例如, 取代或未取代的 5-至 6-元单环杂芳基, 其中杂芳基环体系中的 1、2、3 或 4 个原子独立地为氮、氧或硫; 或取代或未取代的 9-至 10-元双环杂芳基, 其中杂芳基环体系中的 1、2、3 或 4 个原子独立地为氮、氧或硫)。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一种情况为 $-OR^a$ (例如, $-OH$ 或 $-OMe$)。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一种情况为 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^b)_2$ 。

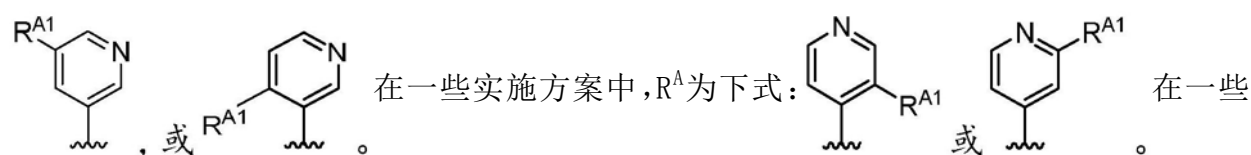
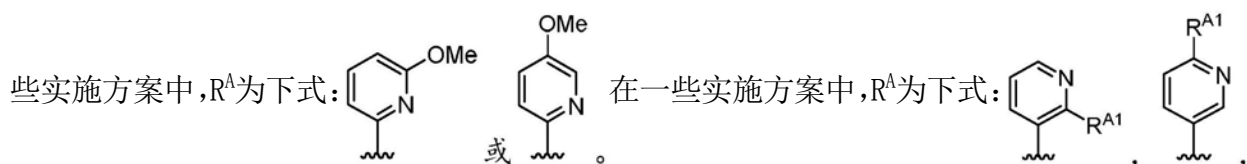
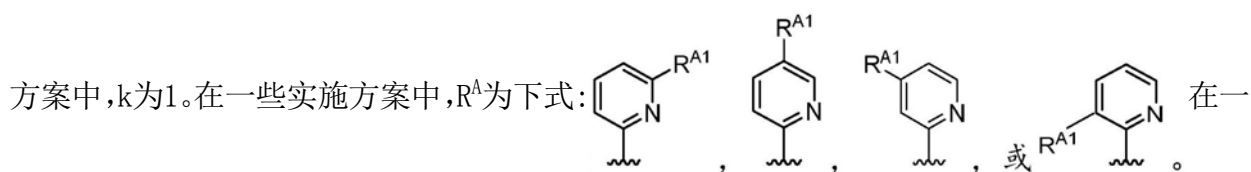
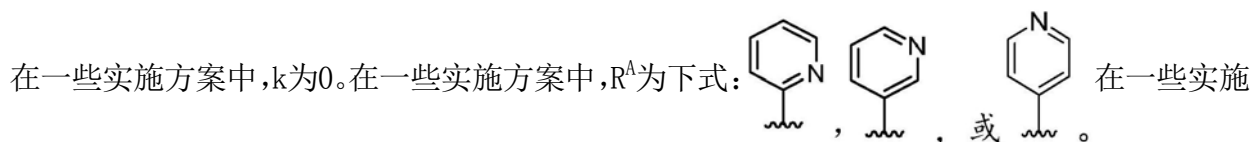
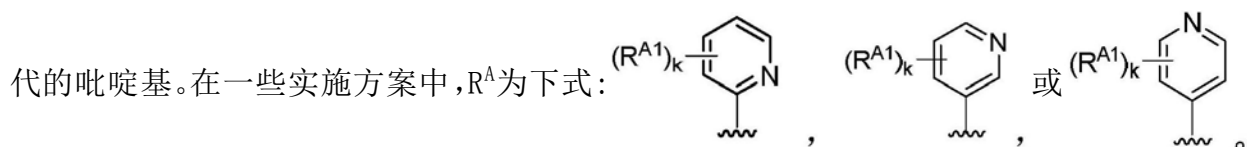
[0168] 在一些实施方案中, R^a 的至少一种情况为氢。在一些实施方案中, R^a 的至少一种情况为卤素 (例如, F、Cl、Br 或 I)。在一些实施方案中, R^a 的至少一种情况为取代或未取代的烷基 (例如, 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中, R^a 的至少一种情况为取代或未取代的甲基。在一些实施方案中, R^a 的至少一种情况为取代或未取代的乙基。在一些实施方案中, R^a 的至少一种情况为取代或未取代的丙基。在一些实施方案中, R^a 的至少一种情况为取代或未取代的烯基 (例如, 取代或未取代的 C_{2-6} 烯基)。在一些实施方案中, R^a 的至少一种情况为取代或未取代的炔基 (例如, 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基)。在一些实施方案中, R^a 的至少一种情况为取代或未取代的碳环基 (例如, 在碳环环体系中包含 0、1 或 2 个双键的取代或未取代的 3-至 7-元单环碳环基)。在一些实施方案中, R^a 的至少一种情况为取代或未取代的杂环基 (例如, 取代或未取代的 5-至 10-元单环或双环杂环, 其中杂环中的 1 或 2 个原子独立地为氮、氧或硫)。在一些实施方案中, R^a 的至少一种情况为取代或未取代的芳基 (例如, 取代或未取代的 6-至 10-元芳基)。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一种情况为苄基。在一些实施方案中, R^a 的至少一种情况为取代或未取代的苯基。在一些实施方案中, R^a 的至少一种情况为取代或未取代的杂芳基 (例如, 取代或未取代的 5-至 6-元单环杂芳基, 其中杂芳基环体系中的 1、2、3 或 4 个原子独立地为氮、氧或硫; 或取代或未取代的 9-至 10-元双环杂芳基, 其中杂

芳基环体系中的1、2、3或4个原子独立地为氮、氧或硫)。在一些实施方案中, R^a 的至少一种情况为连接至氧原子时的氧保护基。在一些实施方案中, R^a 的至少一种情况为连接至硫原子时的硫保护基。

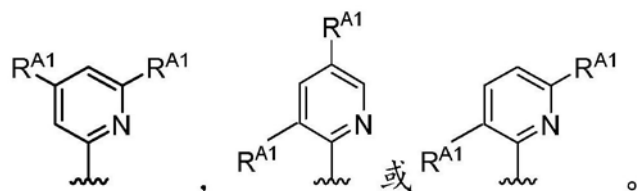
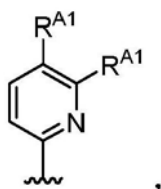
[0169] 在一些实施方案中, R^b 的至少一种情况为氢。在一些实施方案中, R^b 的至少一种情况为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如, 取代或未取代的甲基、乙基或丙基)。在一些实施方案中, R^b 的至少一种情况为氮保护基(例如, 苄基(Bn)、碳酸叔丁酯(BOC或Boc)、氨基甲酸苄基酯(Cbz)、碳酸9-苄基甲基酯(Fmoc)、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基、或对甲苯磺酰胺(Ts))。在一些实施方案中, 两个 R^b 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂芳基环(例如, 取代或未取代的5-至10-元单环或双环杂环, 其中杂环中的1或2个原子独立地为氮、氧或硫; 或取代或未取代的5-至6-元单环杂芳基, 其中杂芳基环体系中的1、2、3或4个原子独立地为氮、氧或硫)。在一些实施方案中, 两个 R^b 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的哌嗪基。在一些实施方案中, 两个 R^b 与介于它们之间原子一



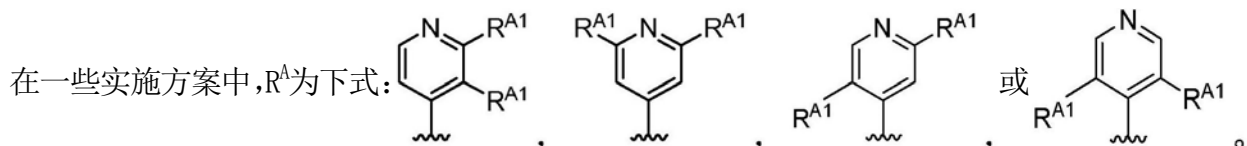
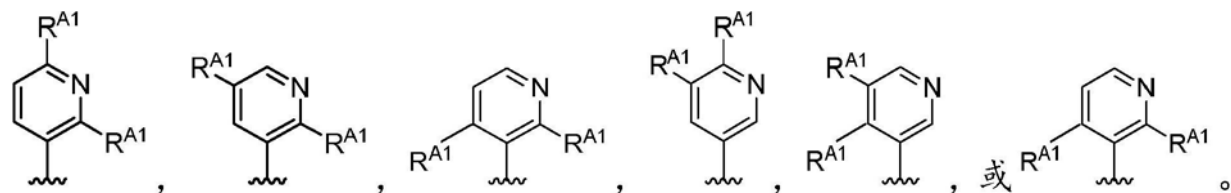
[0170] 在一些实施方案中, R^A 为取代或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^A 为取代或未取代的5-至6-元单环杂芳基, 其中杂芳基环体系中的1、2、3或4个原子独立地为氮、氧或硫(例如, 呋喃基、噻吩基、吡啶基、或嘧啶基, 等) 在一些实施方案中, R^A 为取代或未取代的呋喃基。在一些实施方案中, R^A 为取代或未取代的噻吩基。在一些实施方案中, R^A 为取代或未取



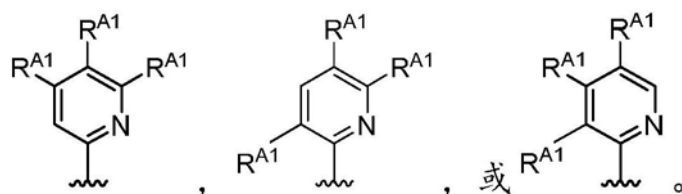
实施方案中,k为2。在一些实施方案中, R^A 为下式:



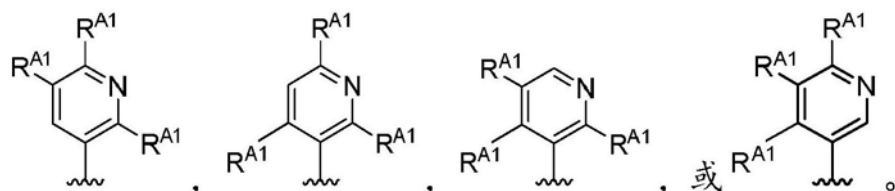
在一些实施方案中, R^A 为下式:



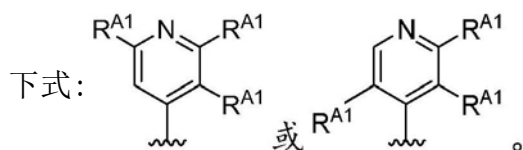
在一些实施方案中,k为3。在一些实施方案中, R^A 为下式:



在一些实施方案中, R^A 为下式:

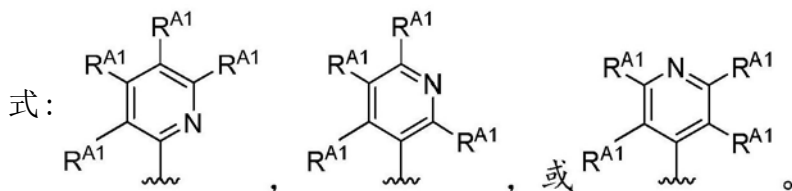


在一些实施方案中, R^A 为



下式:

在一些实施方案中,k为4。在一些实施方案中, R^A 为下



式:

在一些实施方案中, R^A 不为取代

或未取代的吡啶基。在一些实施方案中, R^A 不为取代或未取代的2-吡啶基。在一些实施方案中, R^A 不为取代的2-吡啶基。在一些实施方案中, R^A 为取代或未取代的嘧啶基。在一些实施方案中, R^A 为取代或未取代的吡嗪基。在一些实施方案中, R^A 为取代或未取代的三嗪基。在一些实施方案中, R^A 为取代或未取代的9-至10-元双环杂芳基,其中杂芳基环体系中的1、2、3或4个原子独立地为氮、氧或硫。在一些实施方案中, R^A 为取代或未取代的杂环基(例如,取代或

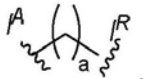
未取代的5-至10-元单环或双环杂环,其中杂环中的1或2个原子独立地为氮、氧或硫),条件是所述取代或未取代的杂环基不为取代或未取代的3-吡咯烷基。在一些实施方案中, R^A 为取代或未取代的四氢吡喃基。在一些实施方案中, R^A 为未取代的四氢吡喃基。在一些实施方案中, R^A 为哌啶基。在一些实施方案中, R^A 为取代或未取代的吗啉基。在一些实施方案中, R^A 为取代或未取代的哌嗪基。

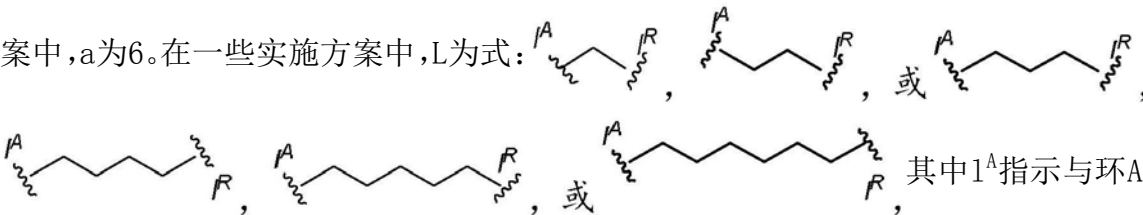
[0171] 式(I)包括环B。环B在以下针对式(II)的发明详述中描述。

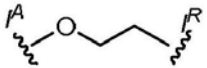
[0172] 式(I)包括取代基 R^C 、 R^D 、 R^E 和 R^F 。取代基 R^C 、 R^D 、 R^E 和 R^F 在以下针对式(III)的发明详述中描述。

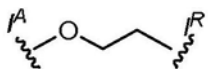
[0173] 式(I)包括环A和取代基 R^G 的一种或多种情况。环A和取代基 R^G 在以下针对式(III)的发明详述中描述。

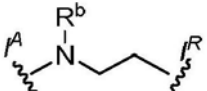
[0174] 式(I)包括将环A与取代基 R^H 连接的连接基L。在一些实施方案中,L为取代或未取代的 C_{1-6} 烃链。在一些实施方案中,烃链L的一个或多个链原子独立地被以下代替:-C(=O)-、-O-、-S-、-NR^b-、-N=或=N-。在一些实施方案中,L为未取代的 C_{1-3} 烃链。

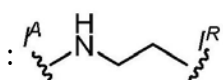
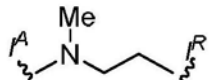
[0175] 在一些实施方案中,L为式:, 其中a为0、1、2、3、4、5或6。在一些实施方案中,a为0。在一些实施方案中,L为键。在一些实施方案中,a为1。在一些实施方案中,a为2。在一些实施方案中,a为3。在一些实施方案中,a为4。在一些实施方案中,a为5。在一些实施方案中,a为6。在一些实施方案中,L为式:

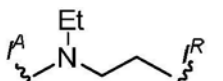
, 其中 1^A 指示与环A的连接点,且 1^R 指示与 R^H 的连接点。

[0176] 在一些实施方案中,L为未取代的 C_{1-3} 烃链,其中烃链的一个或多个链原子独立地被以下代替:-O-或-NR^b-。在一些实施方案中,L为未取代的 C_{1-3} 烃链,其中烃链的一个链原子被-O-代替。在一些实施方案中,L为式:, 其中 1^A 指示与环A的连接点,且 1^R

指示与 R^A 的连接点。在一些实施方案中,L为式:。在一些实施方案中,L为取代的 C_{1-6} 烃链,其中烃链的一个链原子被-N-代替。在一些实施方案中,L为式:

, 其中 1^A 指示与环A的连接点,且 1^R 指示与 R^H 的连接点。在一些实施方案中,L

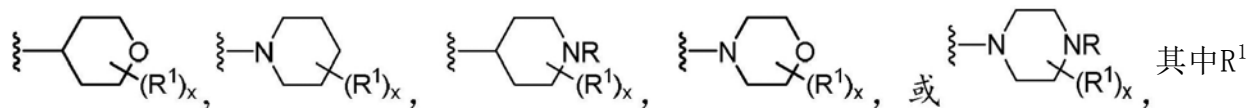
为式:。在一些实施方案中,L为式:。在一些实施方案中,L为

式:。在一些实施方案中,L为未取代的 C_{1-3} 烃链,其中烃链的一个链原子被-C

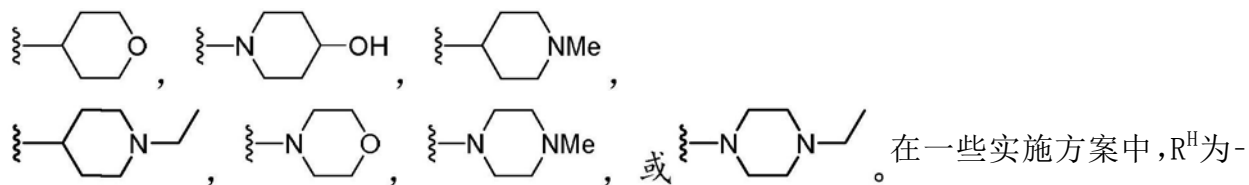
(=O)-代替。在一些实施方案中,L为未取代的 C_{1-3} 烃链,其中烃链的一个链原子被-S-代替。

在一些实施方案中,L为未取代的C₁₋₃烃链,其中烃链的一个链原子被-NR^b-代替。在一些实施方案中,L为未取代的C₁₋₃烃链,其中烃链的一个链原子被-N=代替。在一些实施方案中,L为未取代的C₁₋₃烃链,其中烃链的一个链原子被=N-代替。

[0177] 式(I)包括取代基R^H。在一些实施方案中,R^H为取代或未取代的C₁₋₆烷基(例如,甲基、乙基或丙基)。在一些实施方案中,R^H为甲基。在一些实施方案中,R^H为乙基。在一些实施方案中,R^H为丙基。在一些实施方案中,R^H为取代或未取代的杂环基(例如,取代或未取代的5-至10-元单环或双环杂环,其中杂环中的1或2个原子独立地为氮、氧或硫)。在一些实施方案中,R^H为取代或未取代的四氢吡喃基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的吗啉基、或取代或未取代的哌嗪基。在一些实施方案中,R^H为式:



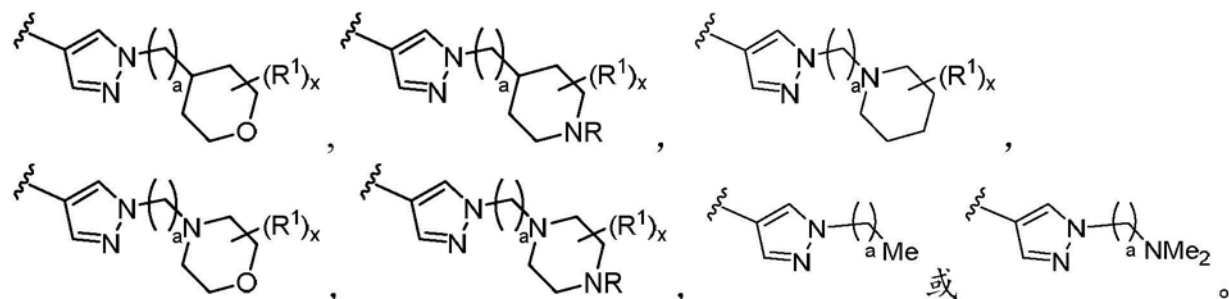
为取代或未取代的C₁₋₆烷基或-OR^{x1},其中R为氢、取代或未取代的C₁₋₆烷基或氮保护基;R^{x1}为氢或取代或未取代的C₁₋₆烷基;且x为0、1、2或3。在一些实施方案中,R^H为式:



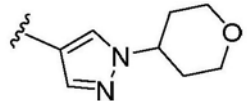
OH。在一些实施方案中， R^H 为 $-N(R^C)_2$ 。如本文大体描述， R^H 可包括取代基 R^C 。在一些实施方案中， R^C 为氢。在一些实施方案中， R^C 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中， R^C 为取代或未取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中， R^C 为取代或未取代的甲基。在一些实施方案中， R^C 为甲基。在一些实施方案中， R^C 为取代或未取代的乙基。在一些实施方案中， R^C 为取代或未取代的甲基。在一些实施方案中， R^C 为氮保护基。在一些实施方案中， R^H 为 $-NMe_2$ 。在一些实施方案中，两个 R^C 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环(例如，取代或未取代的5-至10-元单环或双环杂环，其中杂环中的1或2个原子独立地为氮、氧或硫)。在一些实施方案中，两个 R^C 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂芳基环(例如，取代或未取代的5-至6-元单环杂芳基，其中杂芳基环体系中的1、2、3或4个原子独立地为氮、氧或硫；或取代或未取代的9-至10-元双环杂芳基，其中杂芳基环体系中的1、2、3或4个原子独立地为氮、氧或硫)。

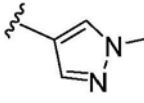
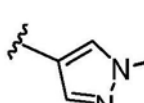
[0178] 在一些实施方案中,具有连接基L和取代基R^H的环A为下式:

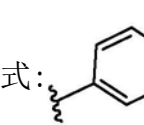
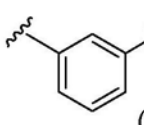
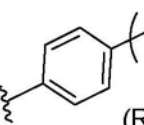
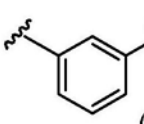
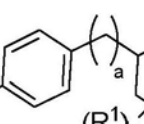
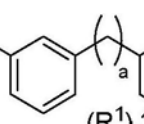
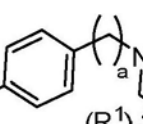
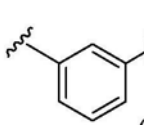
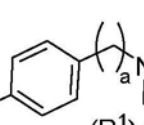
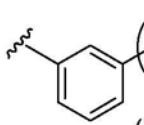
[0179]

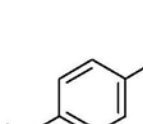
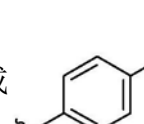


[0180] 在一些实施方案中,具有连接基L和取代基R^H的环A为式:

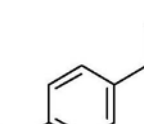
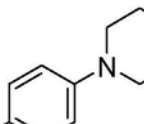
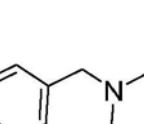
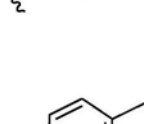
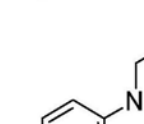
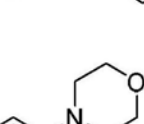
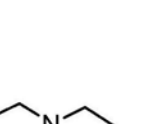
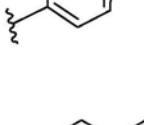
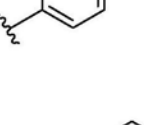
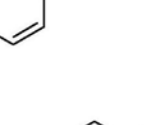


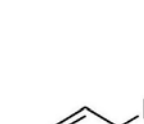
式:  或  在一些实施方案中,具有连接基L和取代基R^H的环A为

式:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 或  在一些实施方案中,

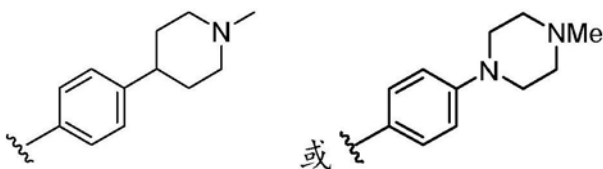
具有连接基L和取代基R^H的环A不为下式:  或  在

一些实施方案中,具有连接基L和取代基R^H的环A为式:

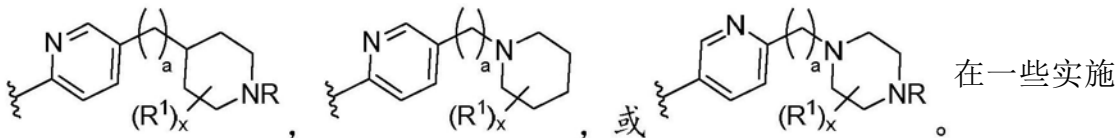
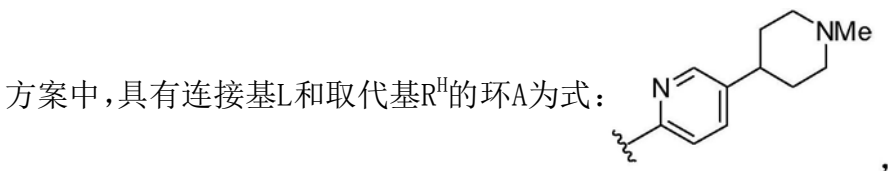
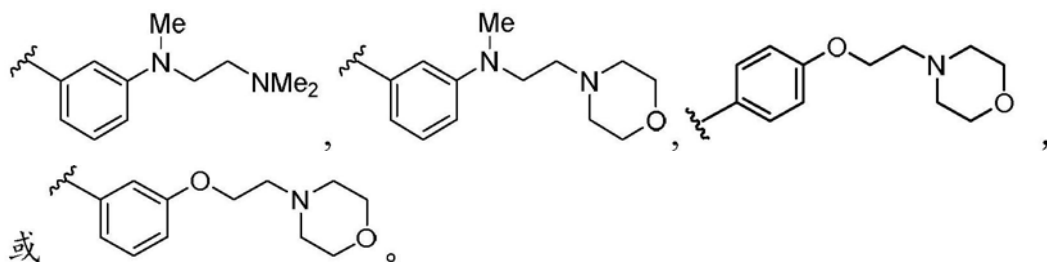
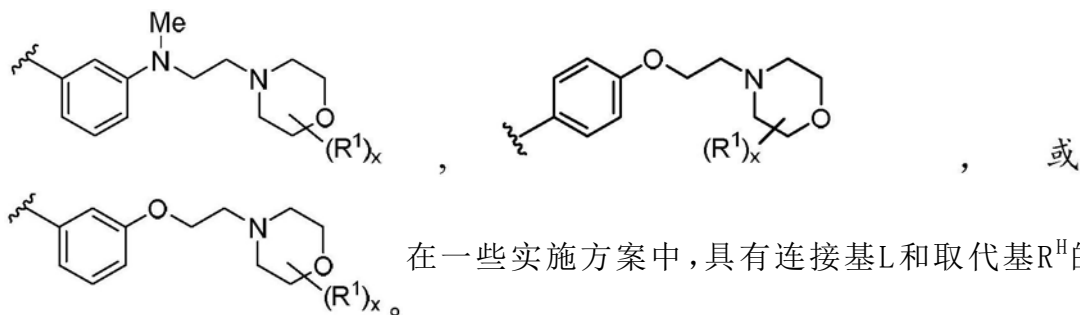
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 或

 在一些实施方案中,具有连接基L和取代基R^H的环A不为下式:

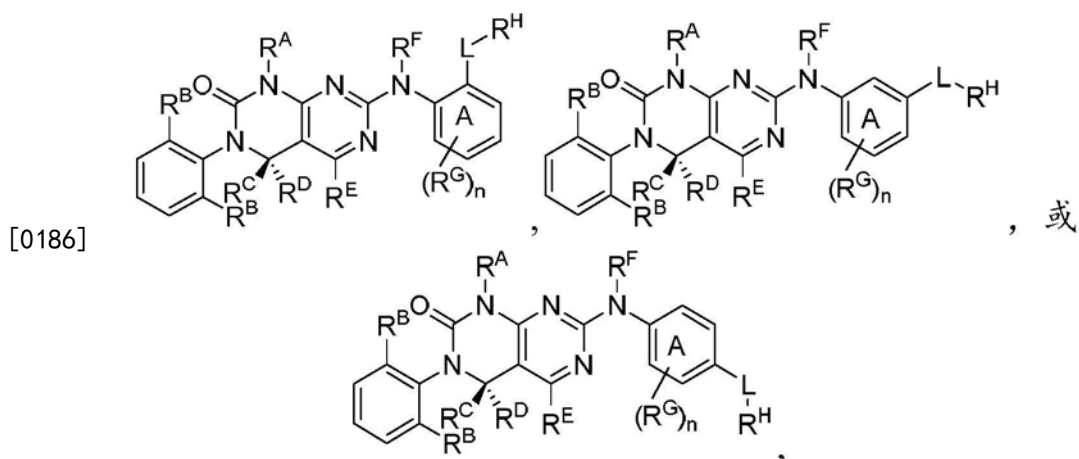
[0181]

[0182] 在一些实施方案中,具有连接基L和取代基R^H的环A为式:

[0183]

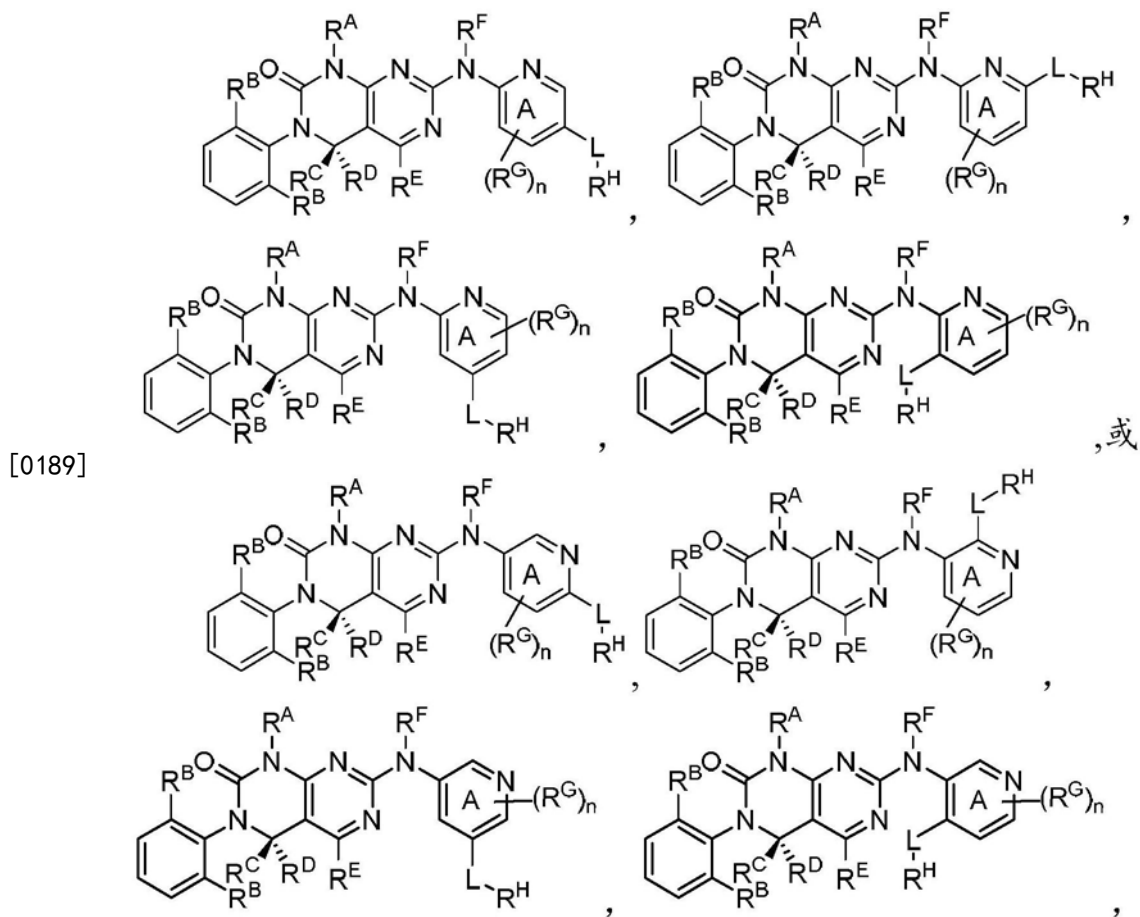
方案中,具有连接基L和取代基R^H的环A为式:[0184] 在一些实施方案中,具有连接基L和取代基R^H的环A为式:

[0185] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为下式:



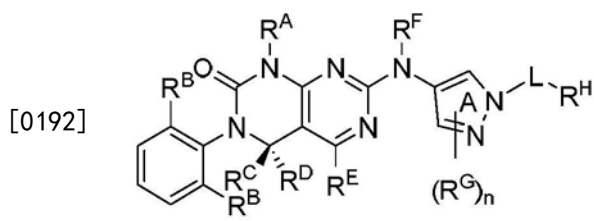
[0187] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0188] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为下式:



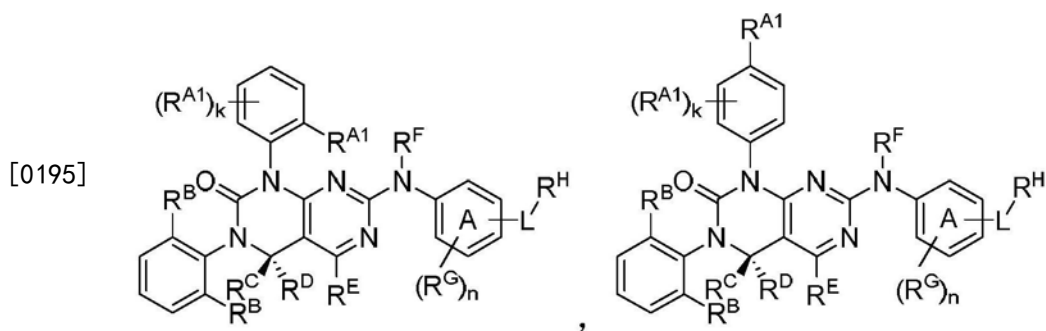
[0190] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0191] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为下式:



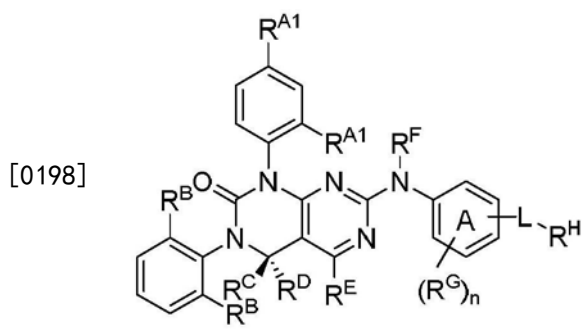
[0193] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0194] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为下式:



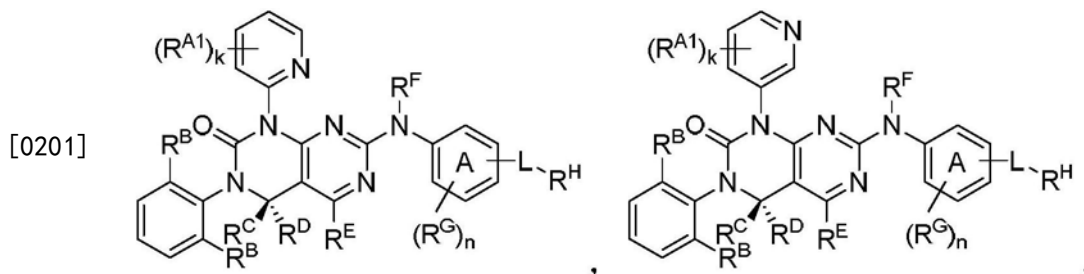
[0196] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0197] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为下式:

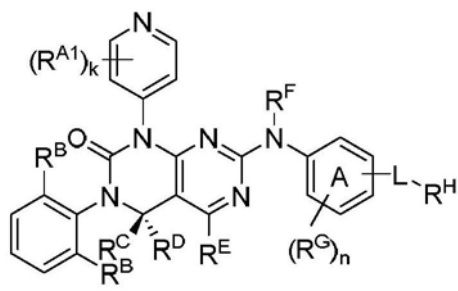


[0199] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0200] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为下式:



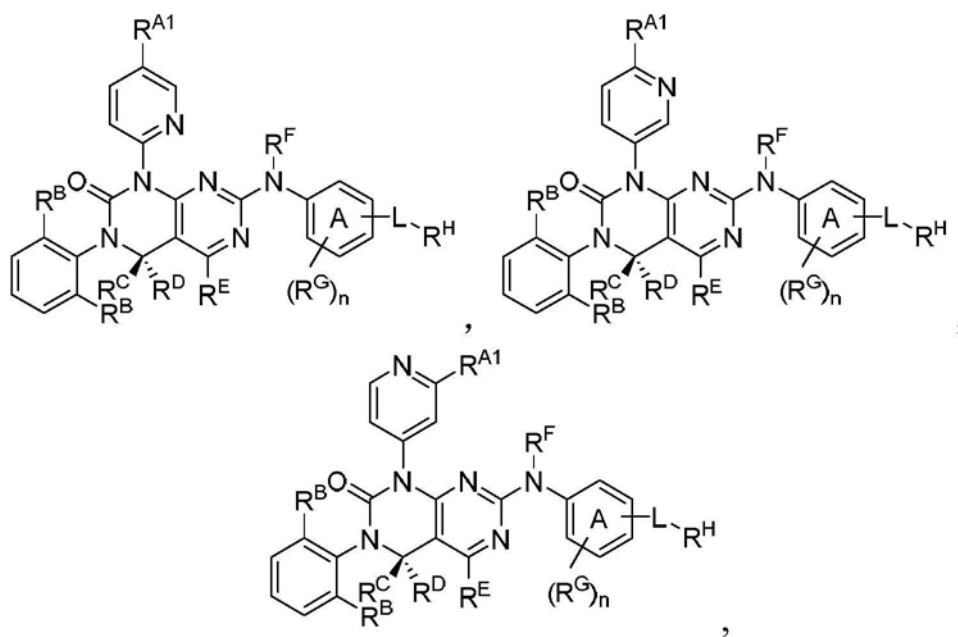
[0202]



[0203] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0204] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为下式:

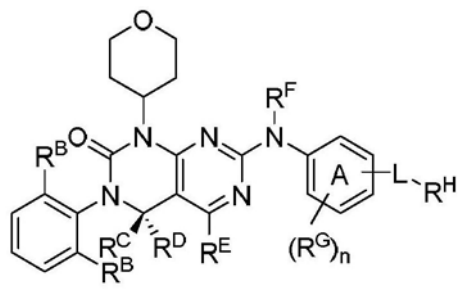
[0205]



[0206] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0207] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为下式:

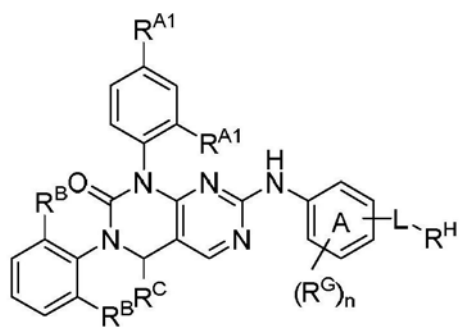
[0208]



[0209] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0210] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为下式:

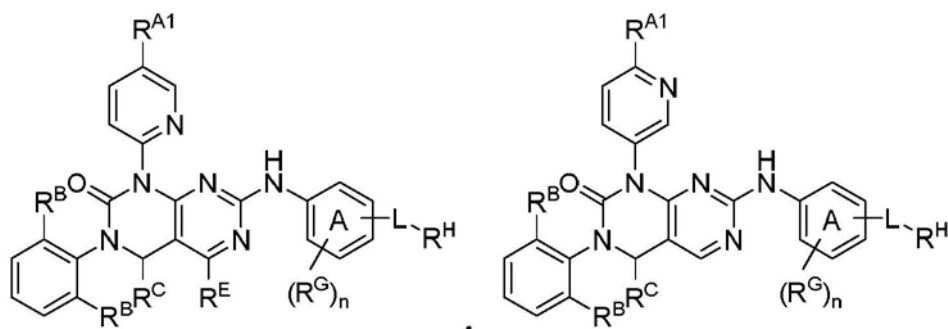
[0211]



[0212] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

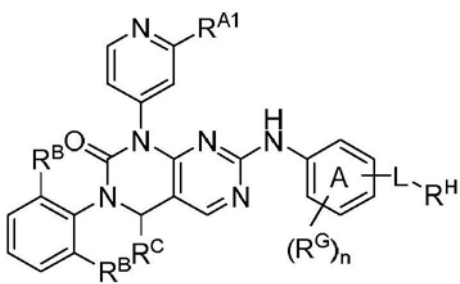
[0213] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为下式:

[0214]



[0215] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。在一些实施方案中,式(I)的化合物为下式:

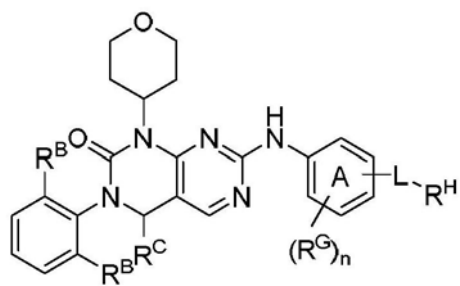
[0216]



[0217] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

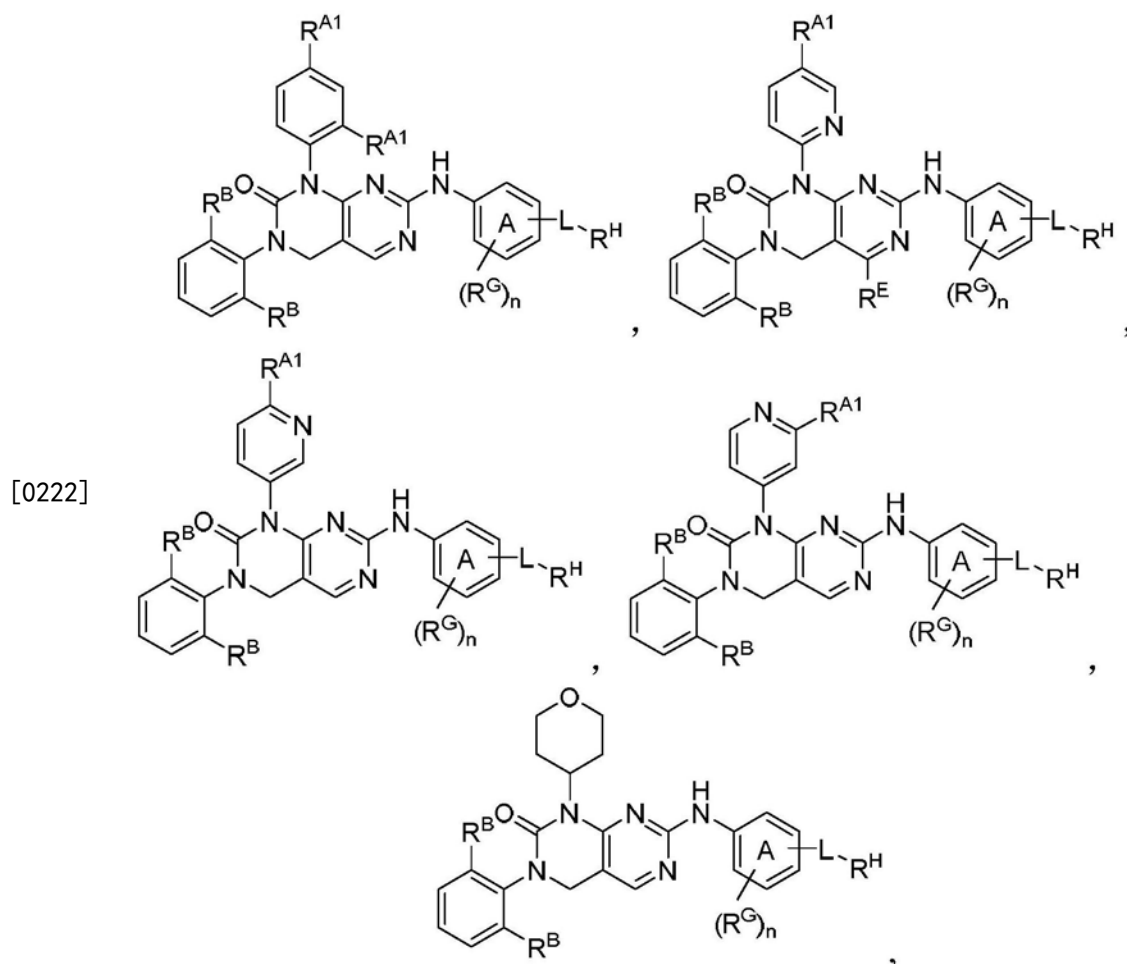
[0218] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为下式:

[0219]



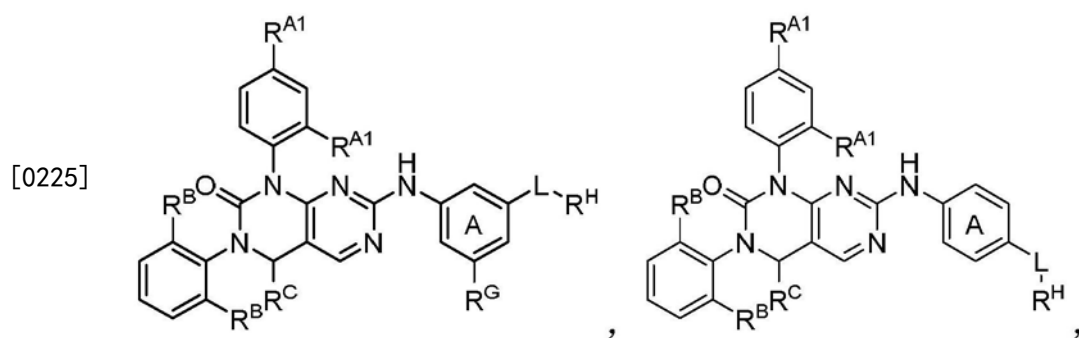
[0220] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0221] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为下式:

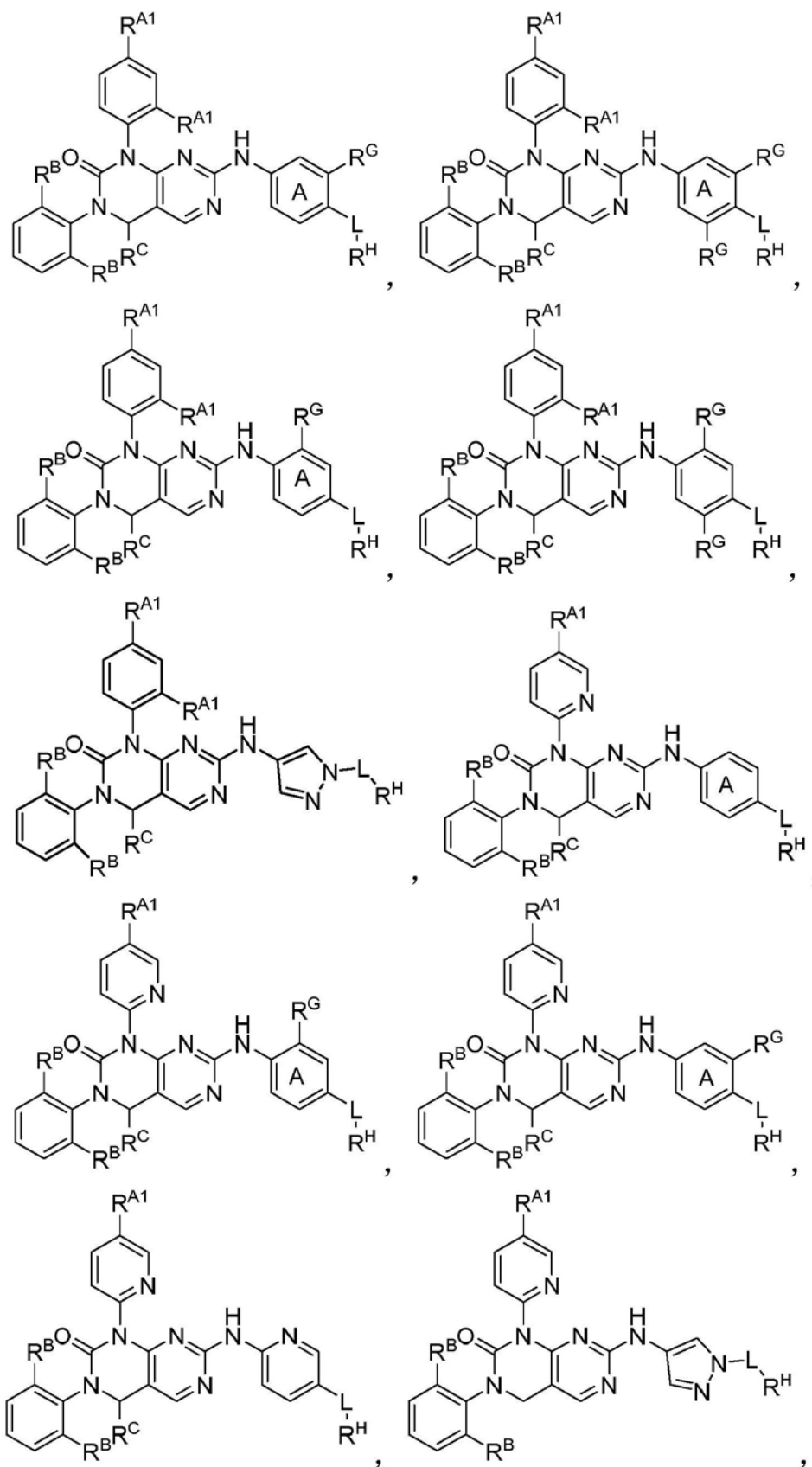


[0223] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

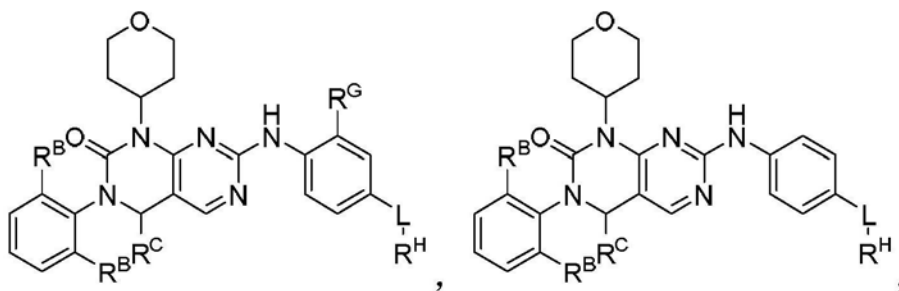
[0224] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为下式:



[0226]

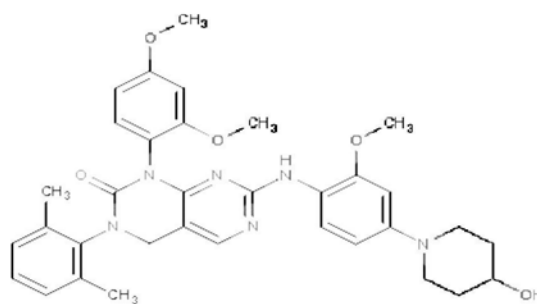


[0227]



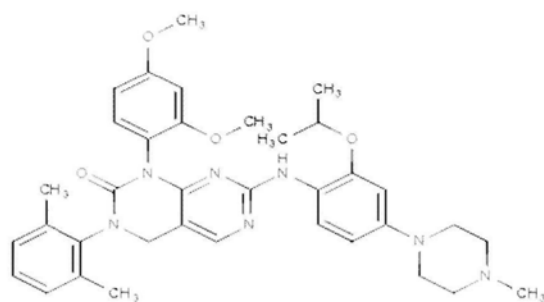
[0228] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0229] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为下式:

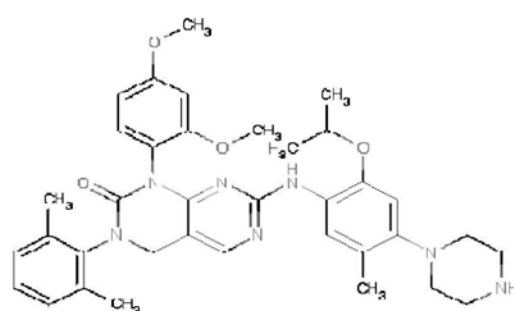


(YKL-05-57)

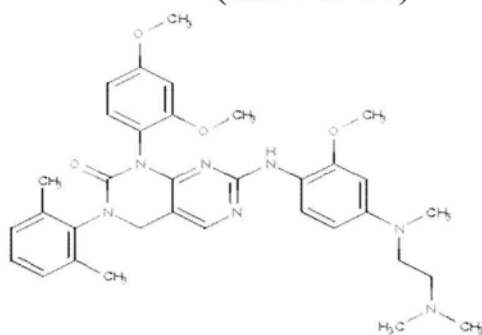
[0230]



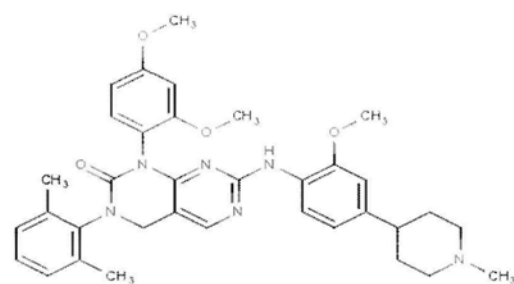
(YKL-05-58)



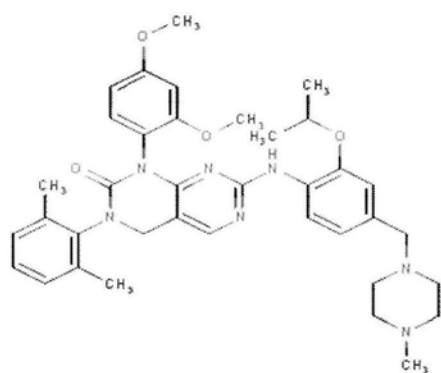
(YKL-05-59)



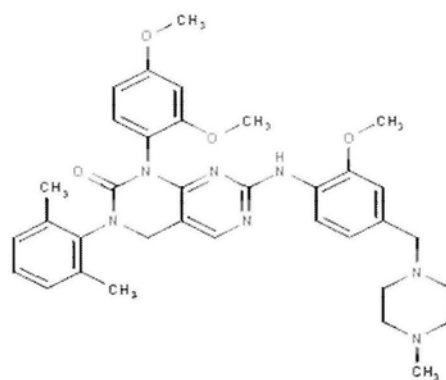
(YKL-05-60)



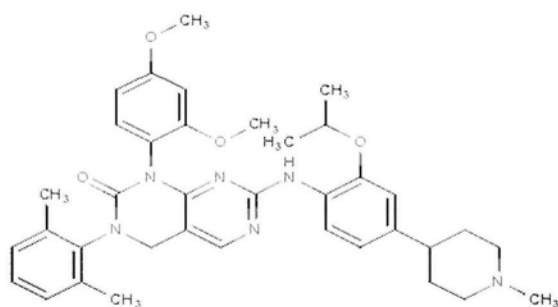
(YKL-05-68)



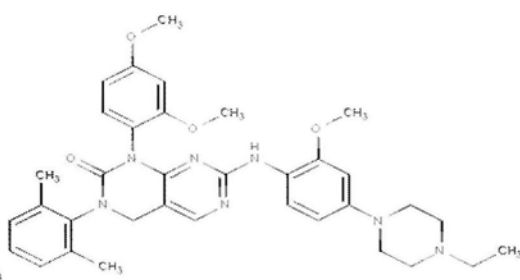
(YKL-05-69)



(YKL-05-70)

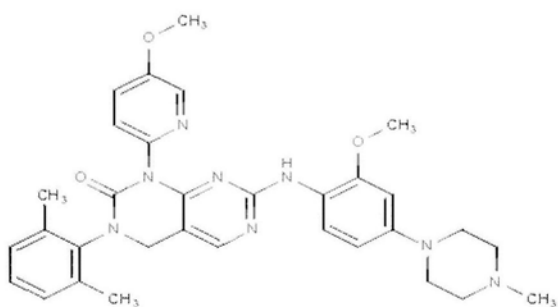


(YKL-05-74)

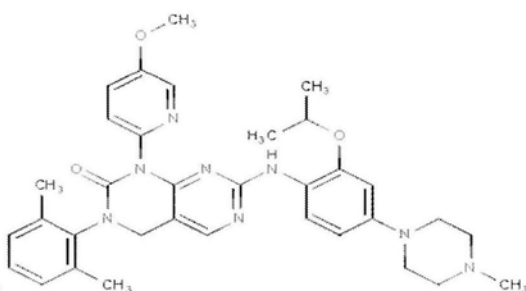


(YKL-05-76)

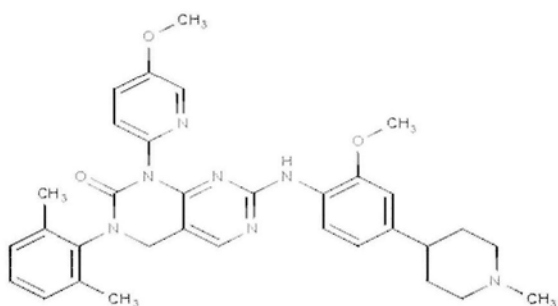
[0231]



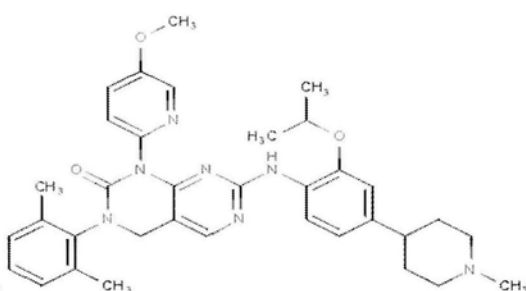
(YKL-05-77)



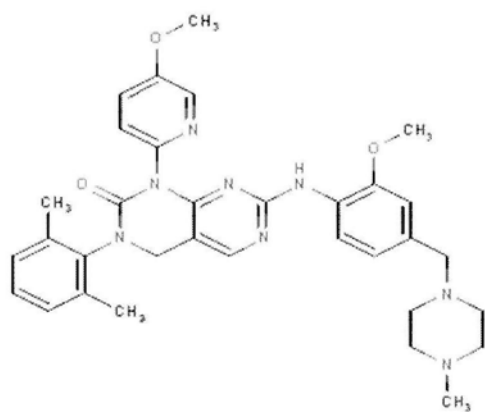
(YKL-05-88)



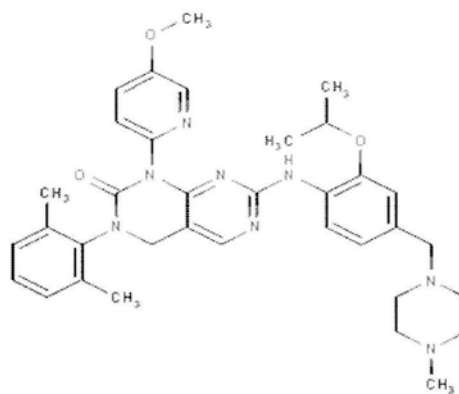
(YKL-05-89)



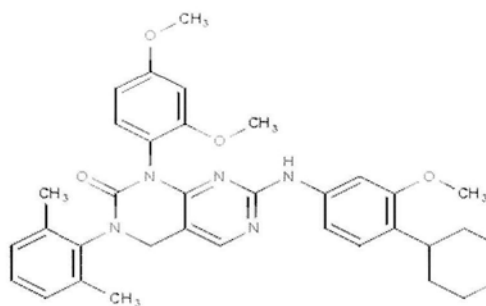
(YKL-05-90)



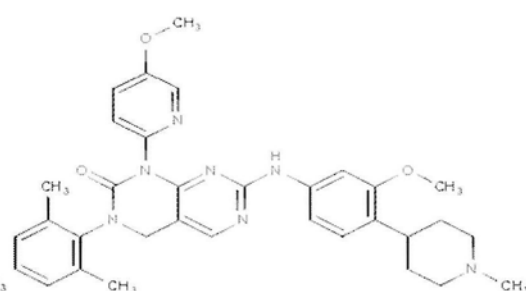
(YKL-05-91)



(YKL-05-92)

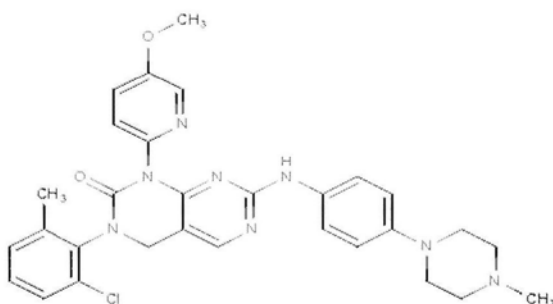


(YKL-05-93)

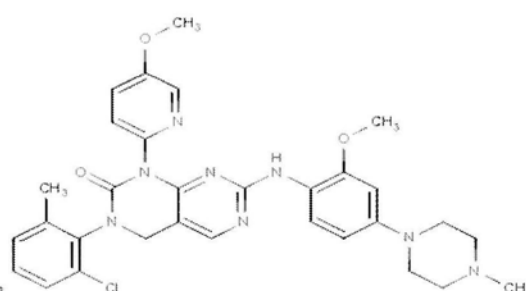


(YKL-05-94)

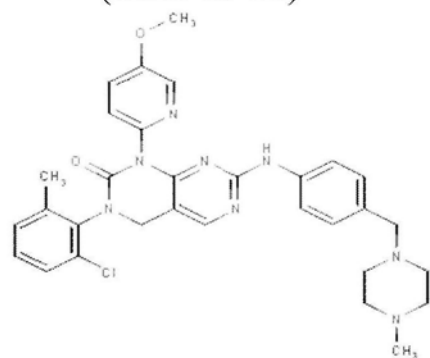
[0232]



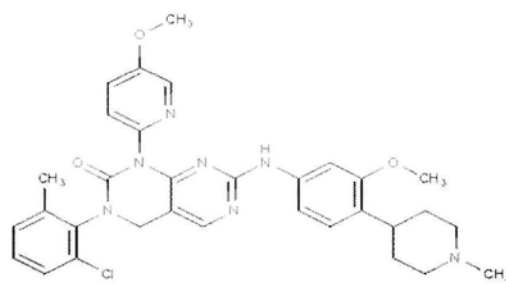
(YKL-05-95)



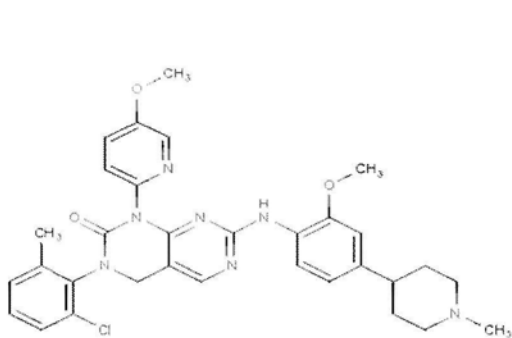
(YKL-05-96)



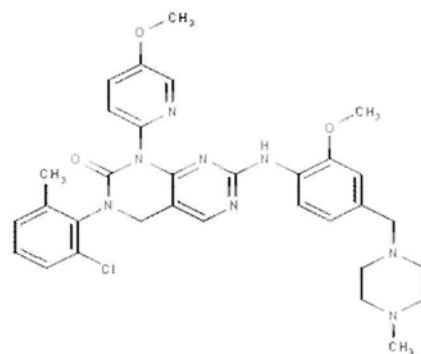
(YKL-05-97)



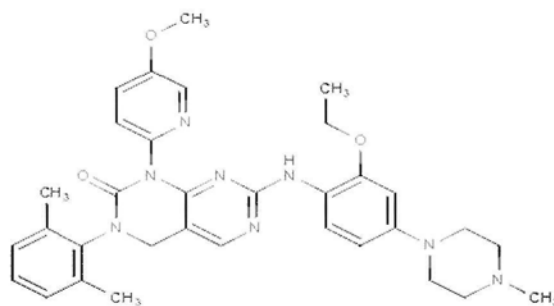
(YKL-05-98)



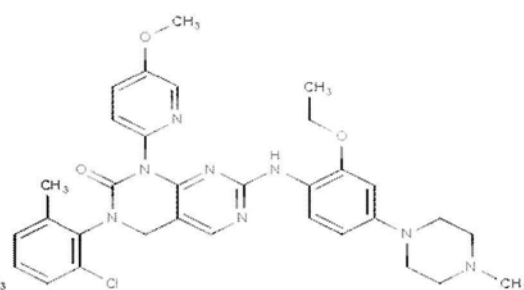
(YKL-05-99)



(YKL-05-100)

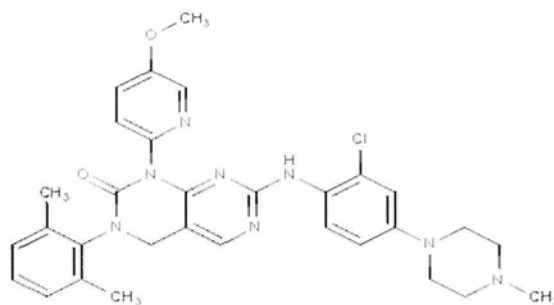


(YKL-05-151)

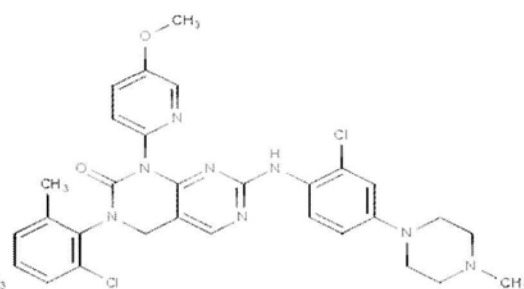


(YKL-05-152)

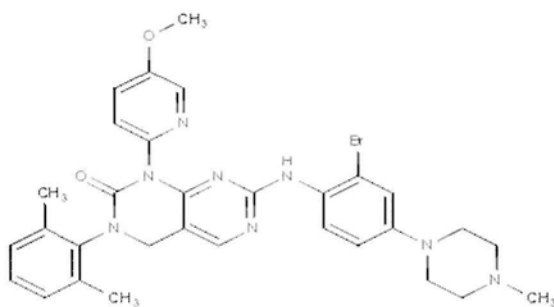
[0233]



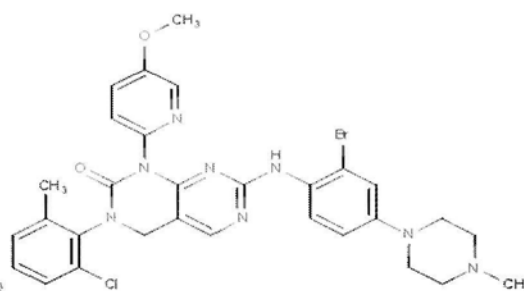
(YKL-05-153)



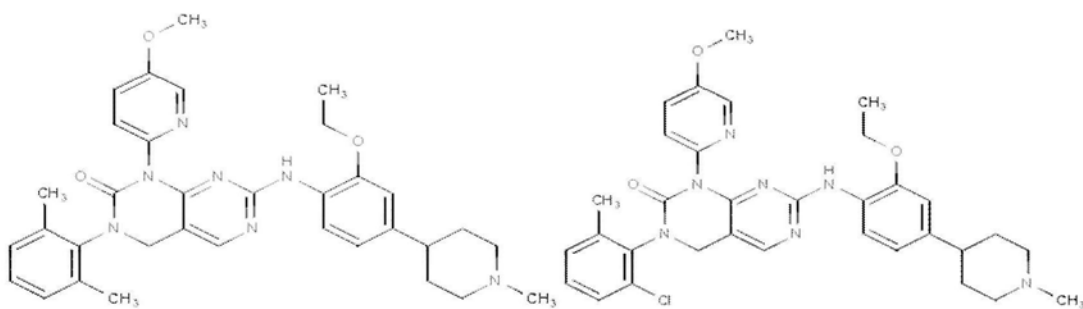
(YKL-05-154)



(YKL-05-155)

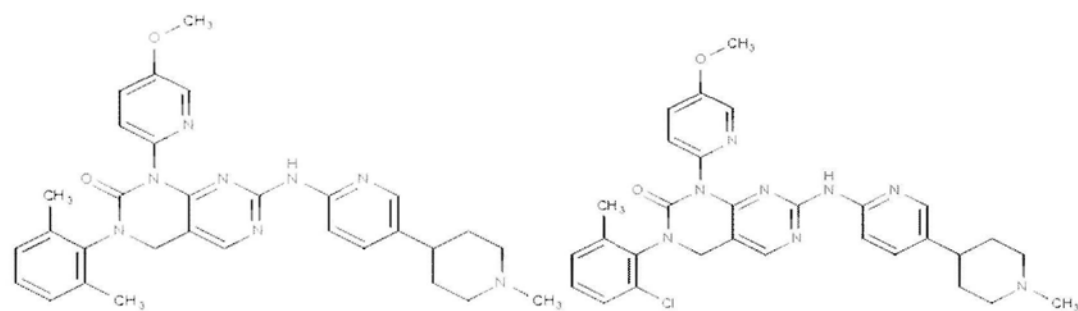


(YKL-05-156)



(YKL-05-163)

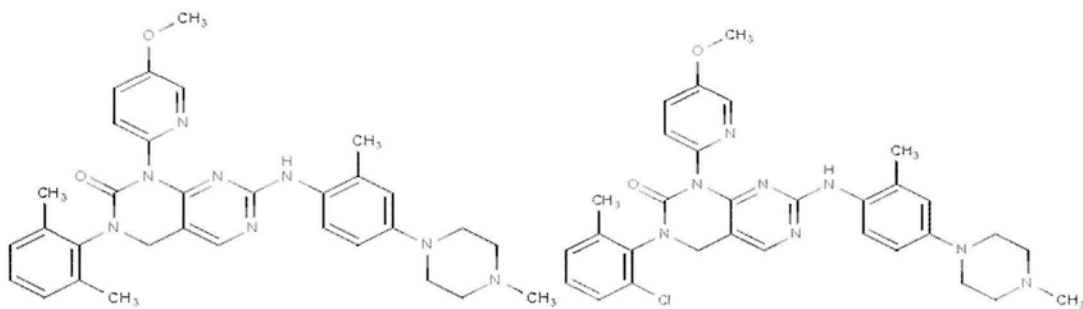
(YKL-05-164)



(YKL-05-165)

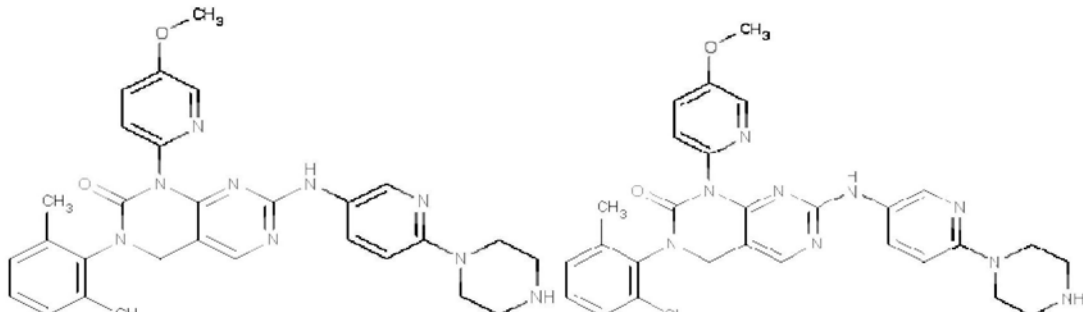
(YKL-05-166)

[0234]



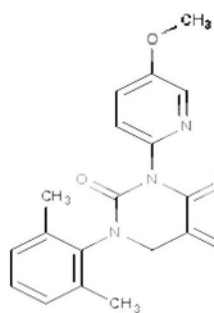
(YKL-05-178)

(YKL-05-179)

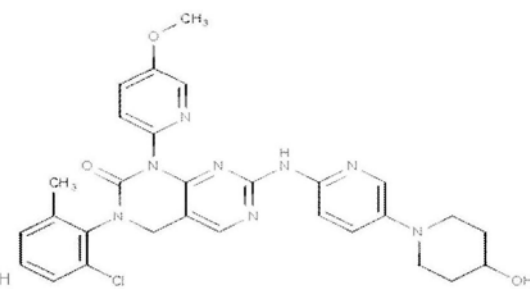


(YKL-05-180)

(YKL-05-181)

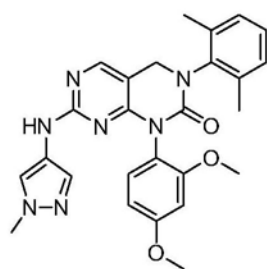


(YKL-05-182)

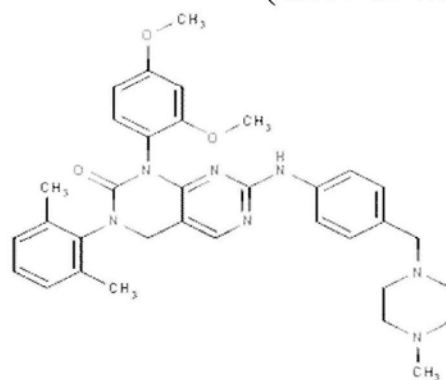


(YKL-05-183)

[0235]

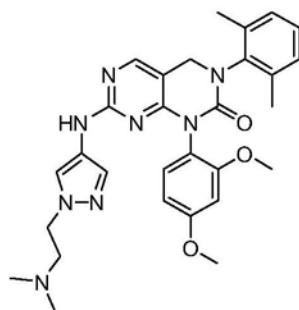


(实施例 2)



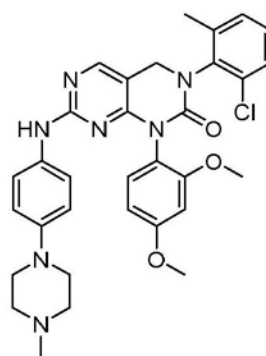
(YKL-04-136-1)

(SB1-D-01)



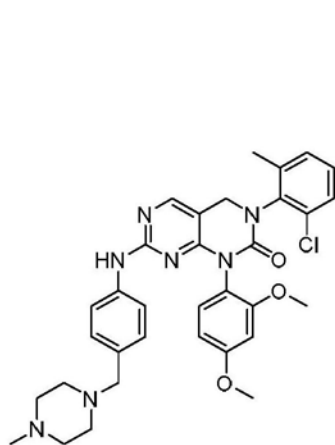
(SB1-D-02)

(YKL-04-136-2)



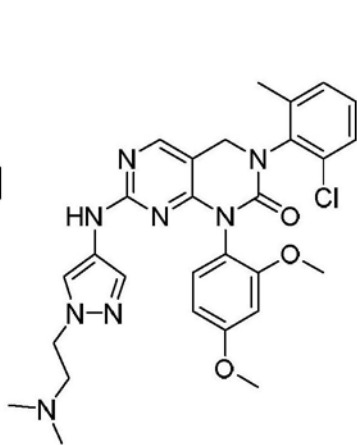
(SB1-D-03)

(YKL-04-136-3)



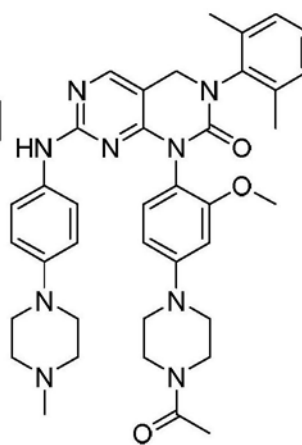
(SB1-D-04)

(YKL-04-136-9)



(SB1-D-05)

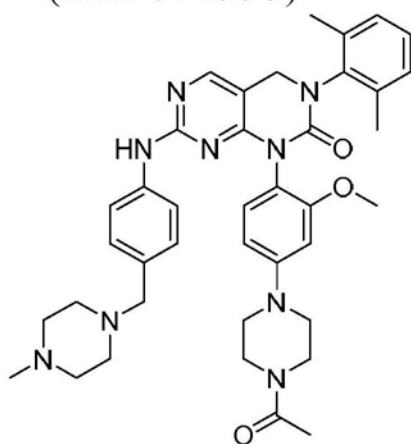
(YKL-04-136-4)



(SB1-D-06)

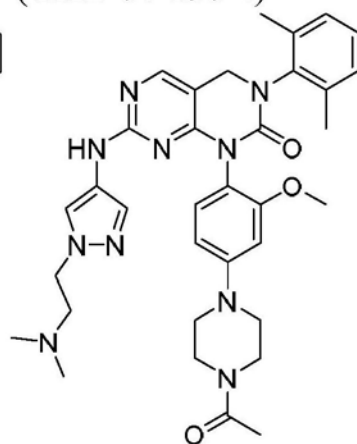
(YKL-04-136-5)

[0236]



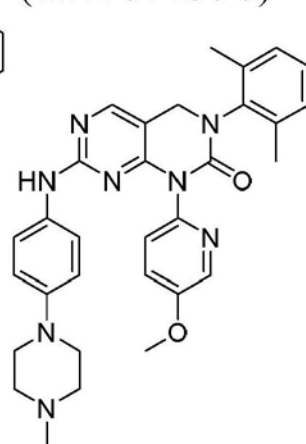
(SB1-D-07)

(YKL-04-136-11)



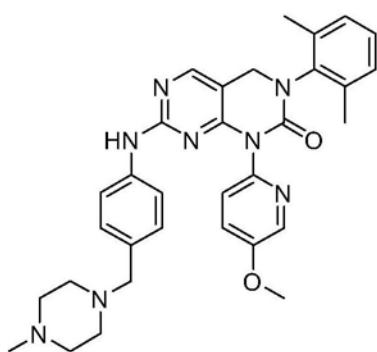
(SB1-D-08)

(YKL-04-136-7)



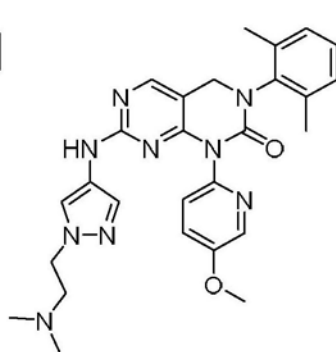
(SB1-D-09)

(YKL-04-136-6)



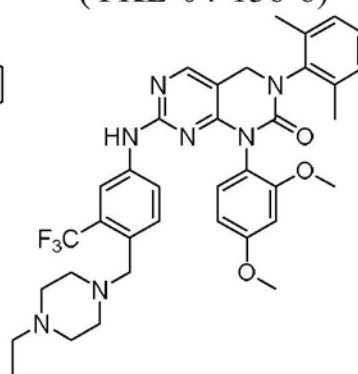
(SB1-D-10)

(YKL-04-136-10)

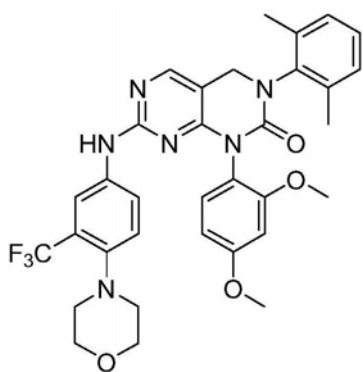


(SB1-D-11)

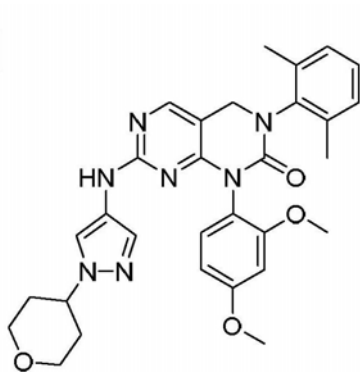
(YKL-04-136-8)



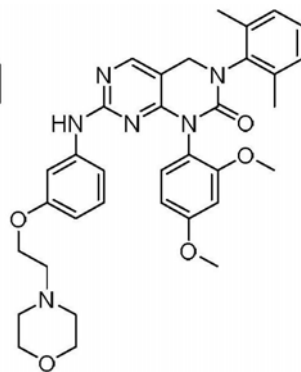
(YKL-04-103)



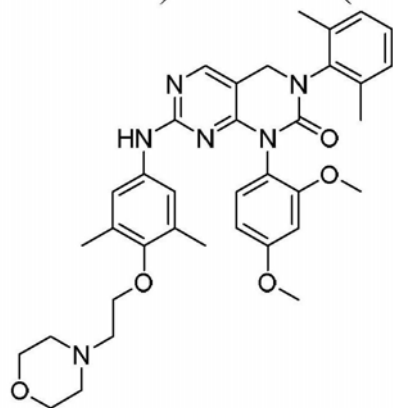
(YKL-04-104)



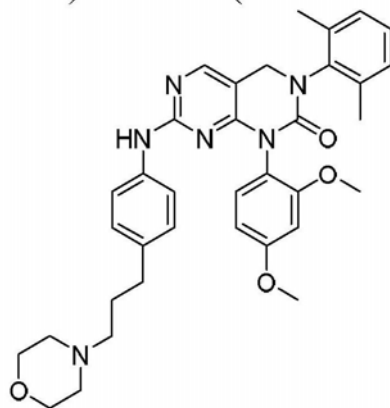
(YKL-04-105)



(YKL-04-106)

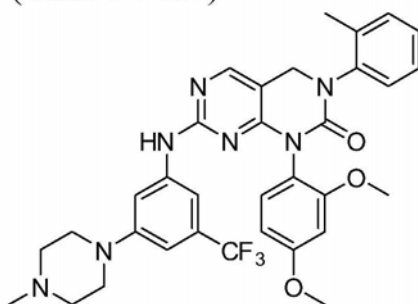


(YKL-04-107)

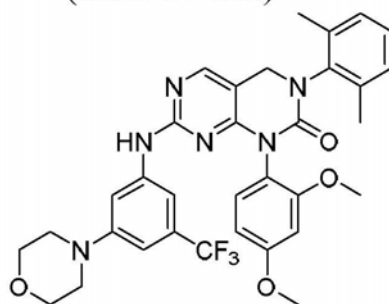


(YKL-04-108)

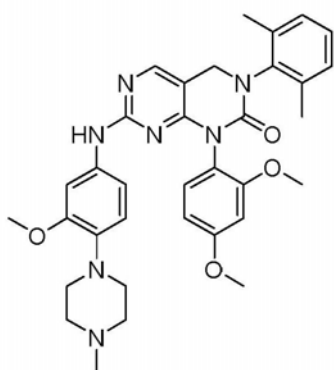
[0237]



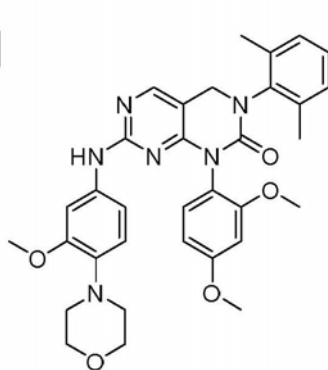
(YKL-04-112)



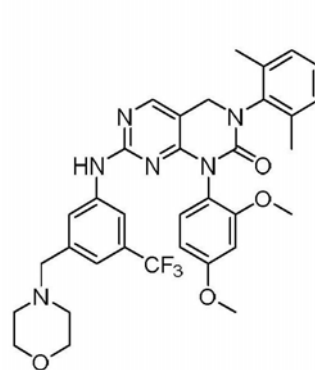
(YKL-04-113)



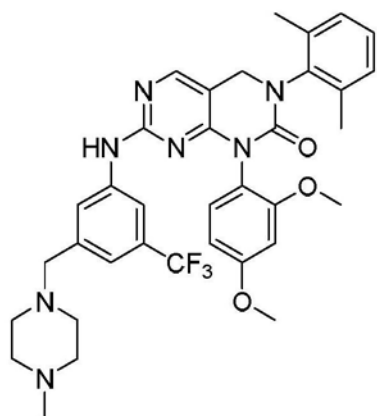
(YKL-04-114)



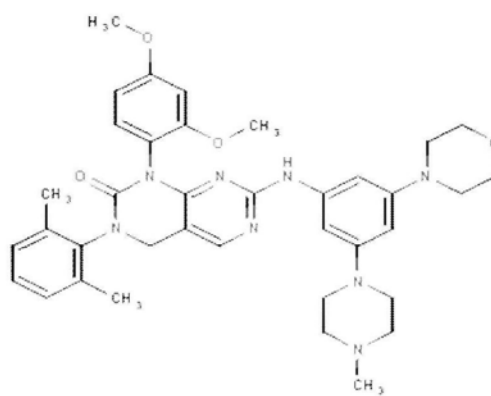
(YKL-04-115)



(YKL-04-118)

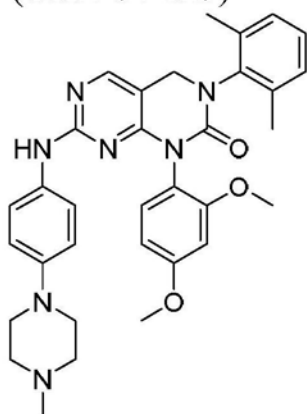


(YKL-04-125)

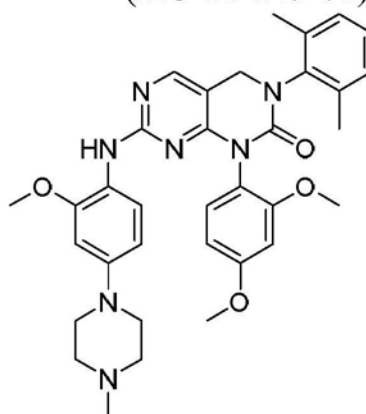


(HG-11-143-01)

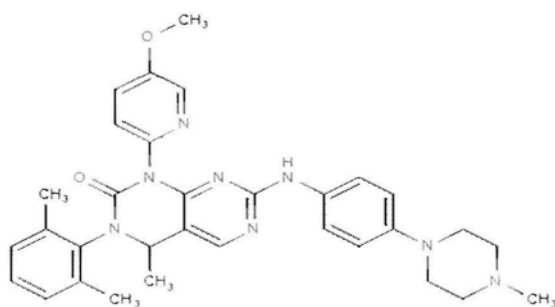
[0238]



(HG-11-136-01)

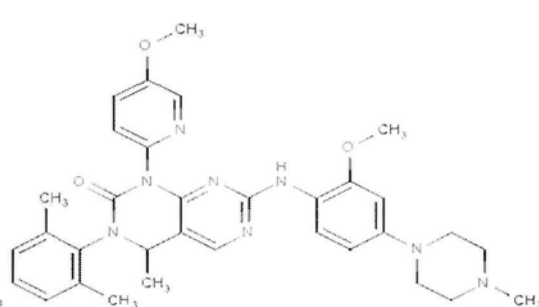


(HG-11-139-01)



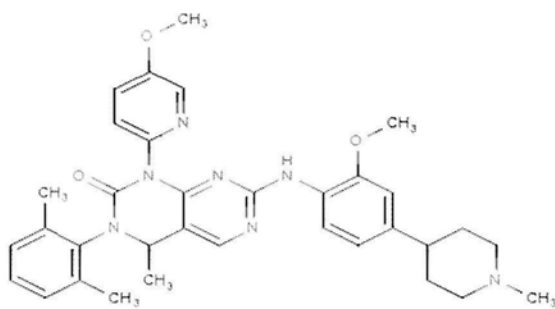
(YKL-06-038)

(SB1-D-40)

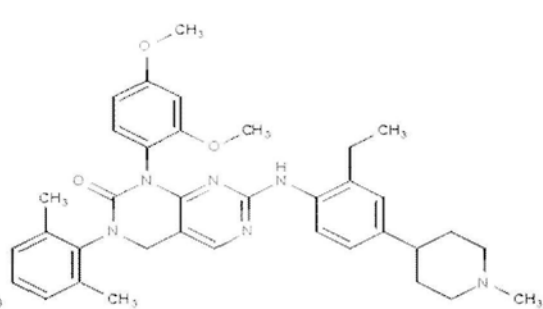


(YKL-06-039)

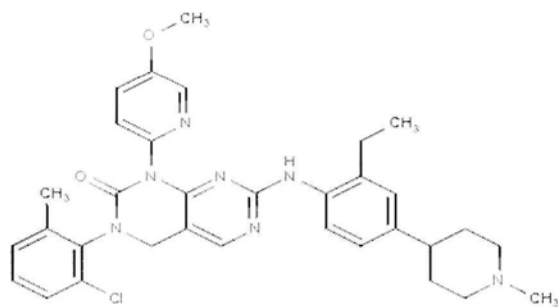
(SB1-D-42)



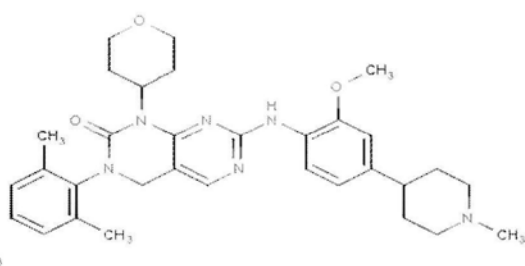
(YKL-06-040)



(YKL-06-044)

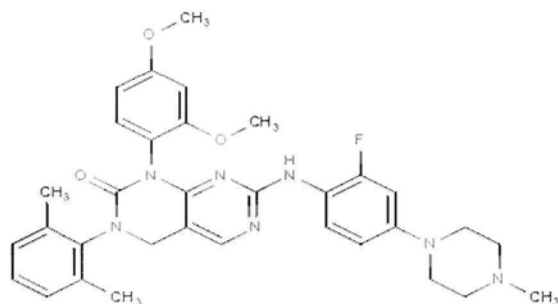


(YKL-06-045)

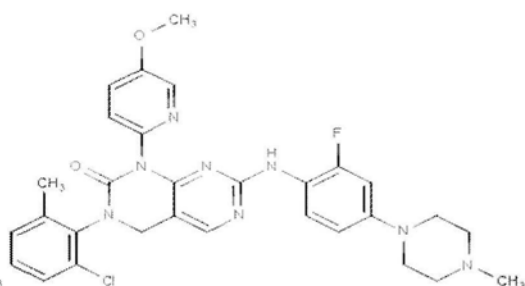


(YKL-06-051)

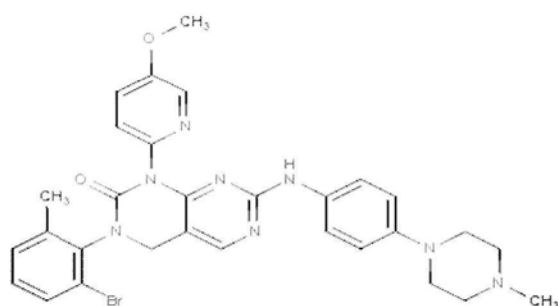
[0239]



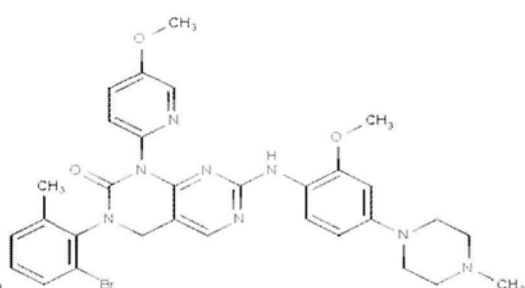
(YKL-06-054)



(YKL-06-055)

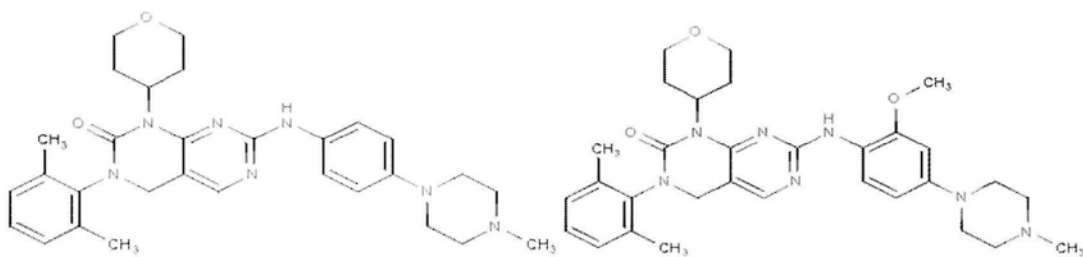


(YKL-06-056)



(YKL-06-057)

(SB1-D-43)



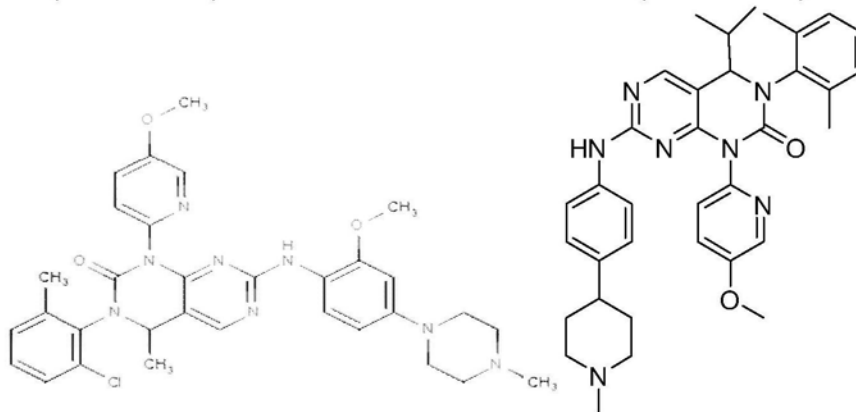
(YKL-06-077)

(YKL-06-078)

(SB1-D-57)

(SB1-D-58)

[0240]

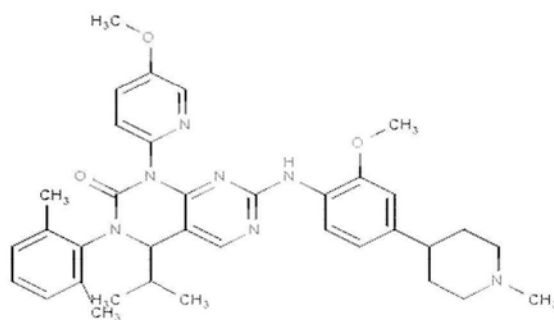


(YKL-06-080-1)

(YKL-06-081-1)

(SB1-D-60)

(SB1-D-61)

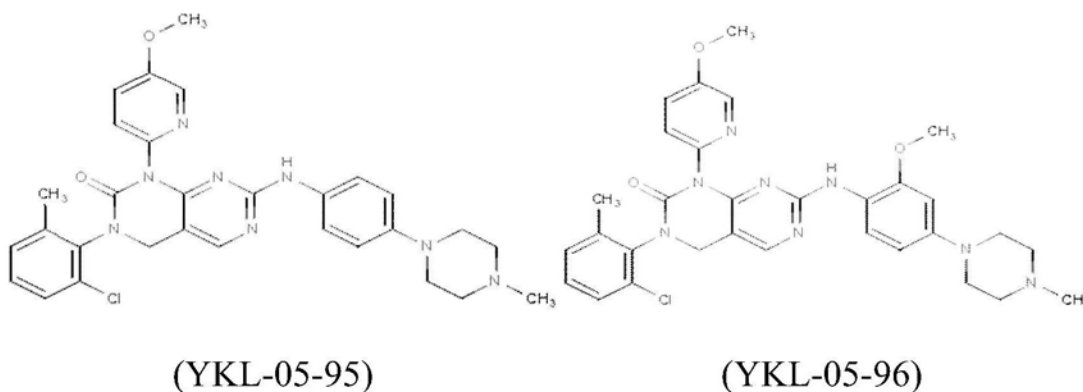


(YKL-06-082)

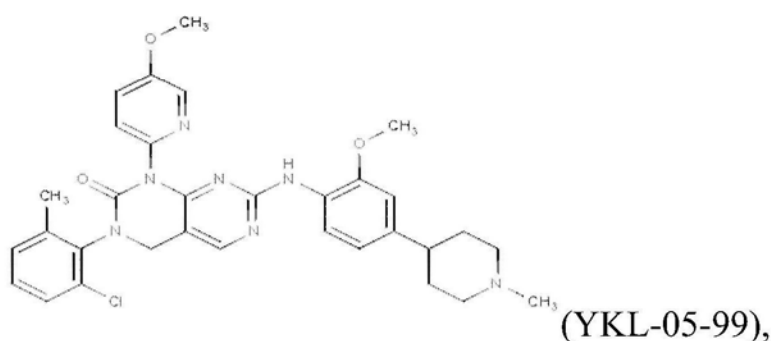
(SB1-D-62)

[0241] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0242] 在一些实施方案中,式(I)的化合物不为下式:



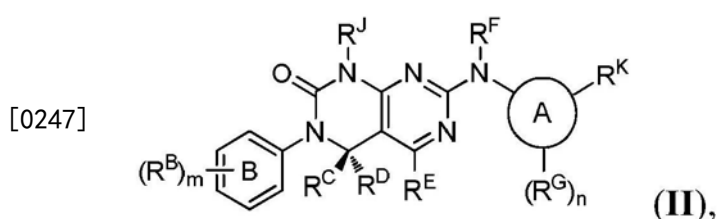
[0243]



[0244] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0245] 式 (II) 的化合物

[0246] 在一方面,本发明提供式 (II) 的化合物:



[0248] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药,

[0249] 其中:

[0250] R^J 为取代或未取代的碳环基;

[0251] R^B 在每种情况下独立地为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^b)_2$;

[0252] R^a 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基或连接至硫原子时的硫保护基;

[0253] R^b 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基,或任选两个 R^b 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂芳基环;

[0254] m 为0、1、2、3、4或5;

[0255] R^c 为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0256] R^d 为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0257] R^e 为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0258] R^f 为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基;

[0259] 环A为取代或未取代的苯基;取代或未取代的多环芳基;取代或未取代的5-或6-元单环杂芳基;或取代或未取代的多环杂芳基;

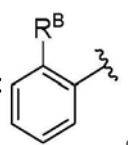
[0260] R^g 在每种情况下独立地为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^b)_2$;

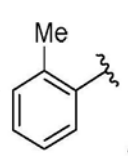
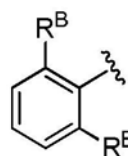
[0261] n 为0、1、2、3或4,条件是化合价允许;

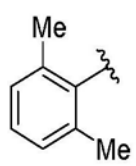
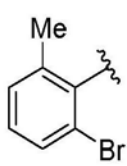
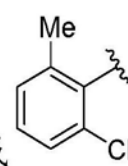
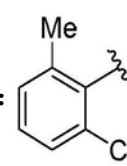
[0262] R^k 为未取代的甲基、取代或未取代的杂环基、 $-OR^a$ 或 $-N(R^c)_2$,其中 R^c 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基,或任选两个 R^c 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂芳基环。

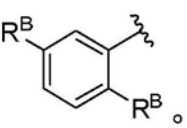
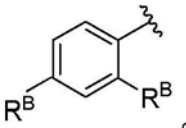
[0263] 式(II)包括取代基 R^j 。在一些实施方案中, R^j 为取代或未取代的碳环基(例如,在碳环环体系中包含0、1或2个双键的取代或未取代的3-至7-元单环碳环基)。在一些实施方案中, R^j 为取代或未取代的 C_{3-6} 碳环基。在一些实施方案中, R^j 为取代或未取代的环丙基。在一些实施方案中, R^j 为取代或未取代的环丁基。在一些实施方案中, R^j 为环丁基。在一些实施方案中, R^j 为取代或未取代的环戊基。在一些实施方案中, R^j 为环戊基。在一些实施方案中, R^j 为取代或未取代的环己基。在一些实施方案中, R^j 为环己基。

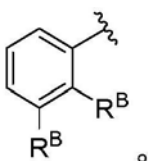
[0264] 如本文一般定义,如针对式(I)和(II)所述,环B为未取代的苯基环(例如,当 m 为0时)或取代有一个或多个取代基 R^b 的苯基环(例如,当 m 为1、2、3、4或5时)。在一些实施方案中,至少两个 R^b 不同。在一些实施方案中,所有 R^b 相同。在一些实施方案中, m 为0。在一些实施方案中, m 为1。在一些实施方案中, m 为2。在一些实施方案中, m 为3。在一些实施方案中, m 为

4。在一些实施方案中, m 为5。在一些实施方案中,环B为式:  在一些实施方案中,环B

为式:  在一些实施方案中,环B为式:  在一些实施方案中,环B为式:

 ,  Br, 或  Cl。 在一些实施方案中,环B不为下式:  在一些

实施方案中,环B为式:  在一些实施方案中,环B为式:  在一些实

施方案中,环B为式: 。

[0265] 在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为F。在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为Cl。在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为Br。在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为I。在一些实施方案中,至少一个 R^B 为取代或未取代的烷基(例如,取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为取代或未取代的甲基。在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为甲基。在一些实施方案中, m 为2,且两个 R^B 都为甲基。在一些实施方案中, m 为2,且一个 R^B 为卤素,且另一个 R^B 为甲基。在一些实施方案中, m 为2,且一个 R^B 为Cl,且另一个 R^B 为甲基。在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为取代或未取代的乙基。在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为取代或未取代的丙基。在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为取代或未取代的烯基(例如,取代或未取代的 C_{2-6} 烯基)。在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为取代或未取代的炔基(例如,取代或未取代的 C_{2-6} 炔基)。在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为取代或未取代的碳环基(例如,在碳环环体系中包含0、1或2个双键的取代或未取代的3-至7-元单环碳环基)。在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为取代或未取代的杂环基(例如,取代或未取代的5-至10-元单环或双环杂环,其中杂环中的1或2个原子独立地为氮、氧或硫)。在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为取代或未取代的芳基(例如,取代或未取代的6-至10-元芳基)。在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为苄基。在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为取代或未取代的苯基。在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为取代或未取代的杂芳基(例如,取代或未取代的5-至6-元单环杂芳基,其中杂芳基环体系中的1、2、3或4个原子独立地为氮、氧或硫;或取代或未取代的9-至10-元双环杂芳基,其中杂芳基环体系中的1、2、3或4个原子独立地为氮、氧或硫)。在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为 $-OR^a$ (例如, $-OH$ 或 $-OMe$)。在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^b)_2$ 。

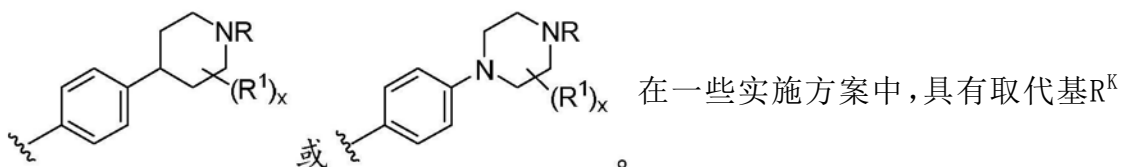
[0266] 式(II)包括取代基 R^C 、 R^D 、 R^E 和 R^F 。取代基 R^C 、 R^D 、 R^E 和 R^F 描述于以下式(III)的详述中。

[0267] 式(II)包括环A和一个或多个取代基 R^G 。环A和取代基 R^G 描述于以下式(III)的详述中。

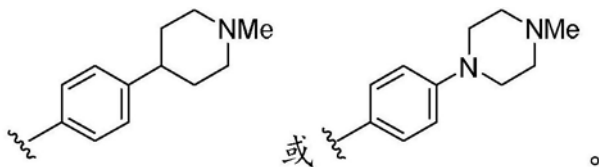
[0268] 如本文一般定义,式(II)包括连接至环A的取代基 R^K 。取代基 R^K 描述于以下式(III)的详述中。

[0269] 在一些实施方案中,具有取代基 R^K 的环A为下式:

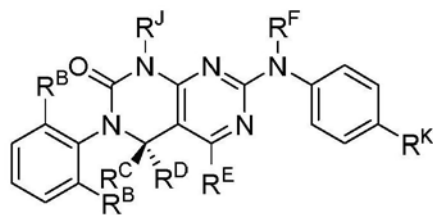
[0270]



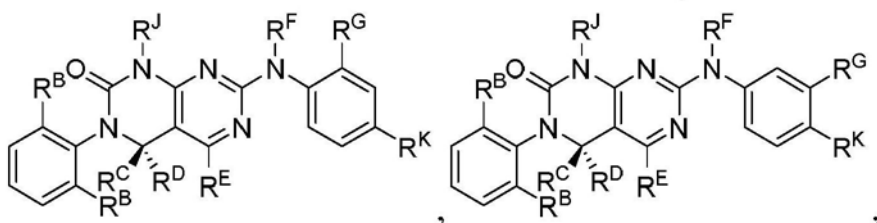
的环A为式:



[0271] 在一些实施方案中,式(II)的化合物为下式:

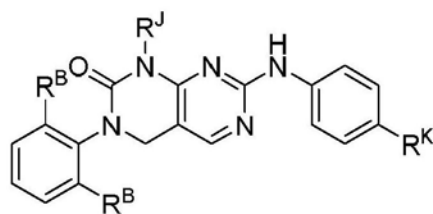


[0272]

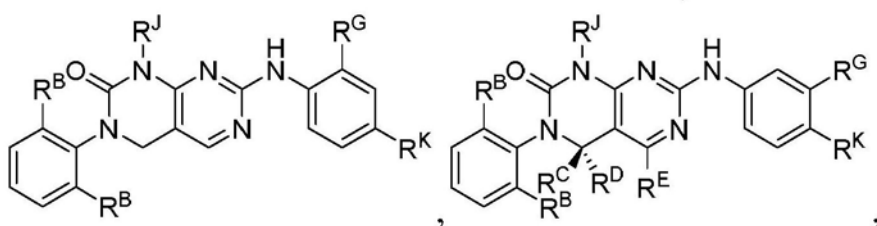


[0273] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0274] 在一些实施方案中,式(II)的化合物为下式:



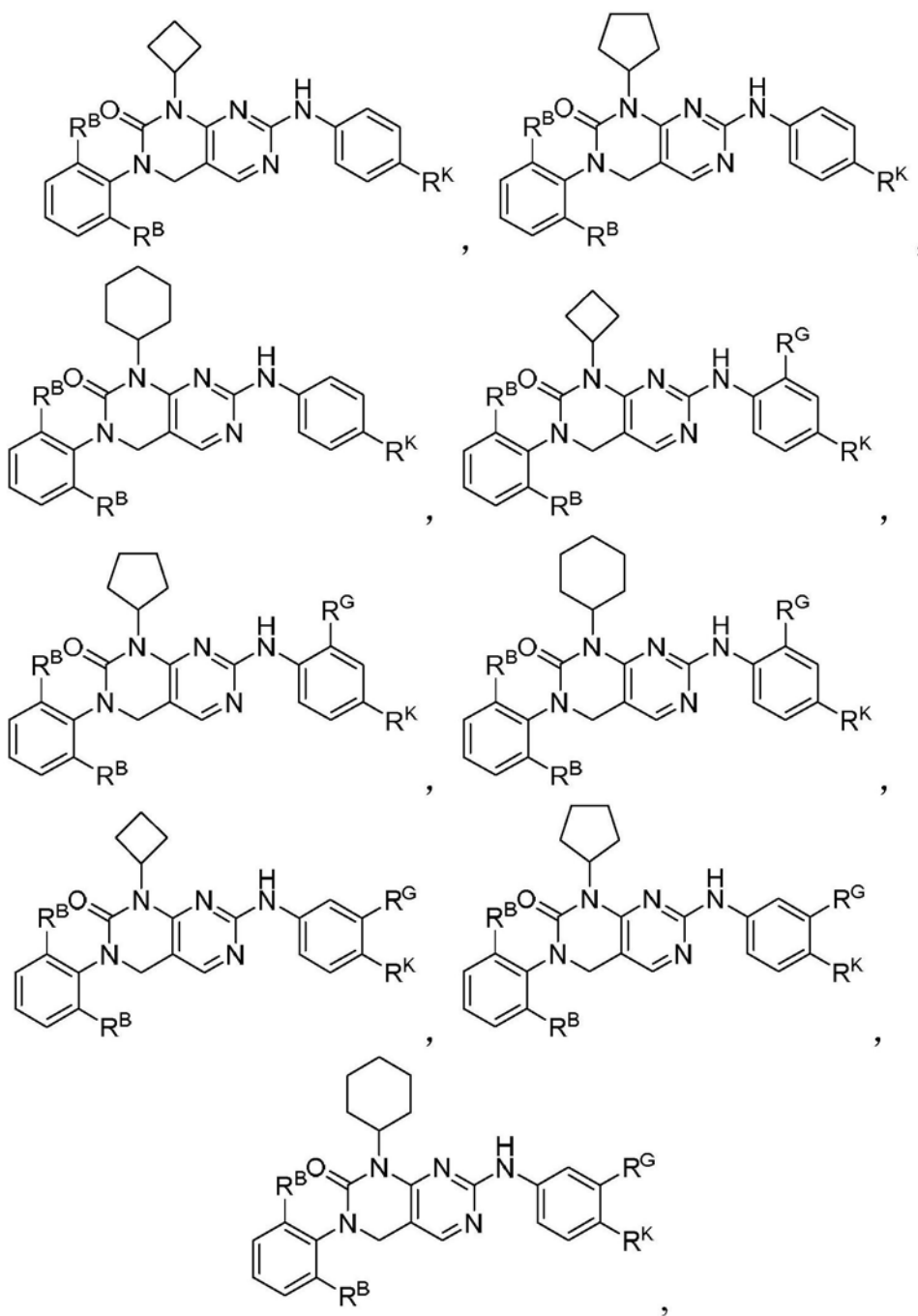
[0275]



[0276] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0277] 在一些实施方案中,式(II)的化合物为下式:

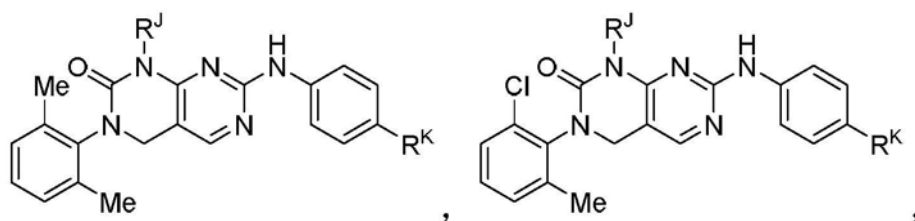
[0278]

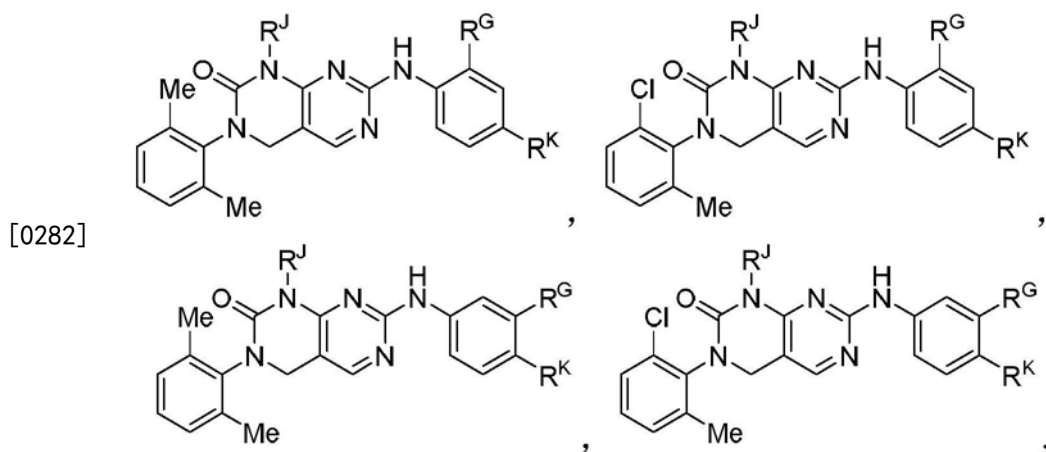


[0279] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0280] 在一些实施方案中,式 (II) 的化合物为下式:

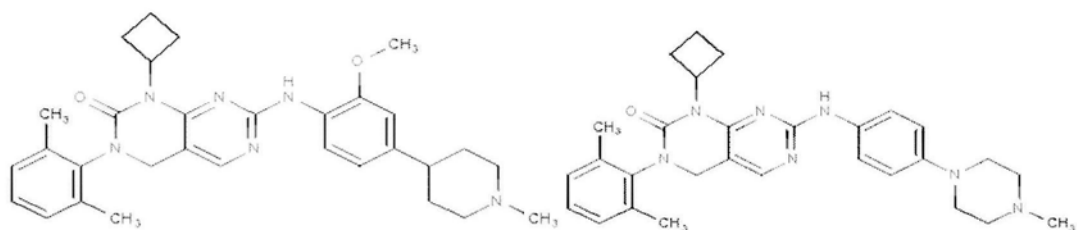
[0281]





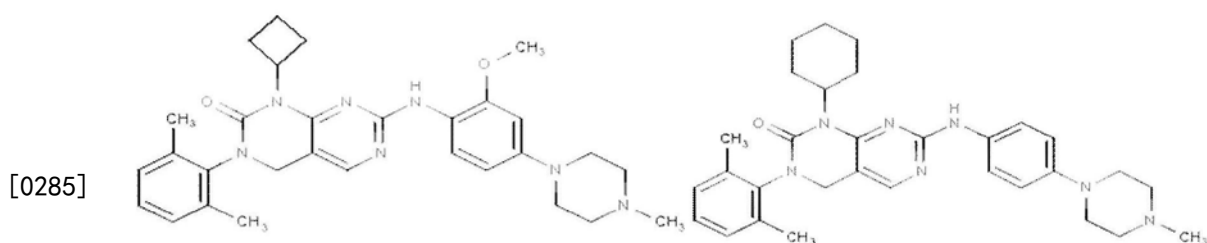
[0283] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0284] 在一些实施方案中,式(II)的化合物为下式:



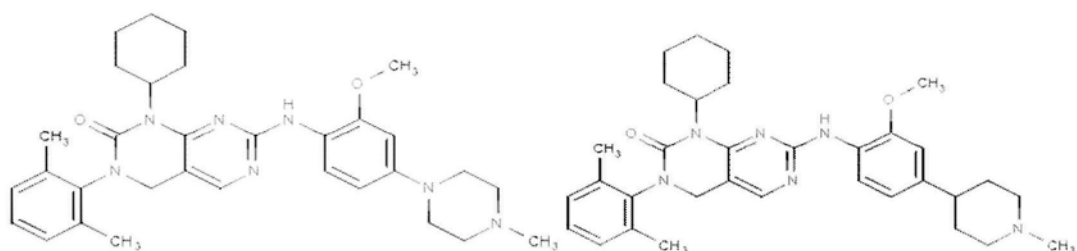
(YKL-06-050)

(YKL-06-060)



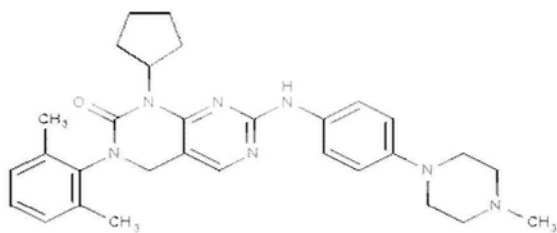
(YKL-06-061)

(YKL-06-062)

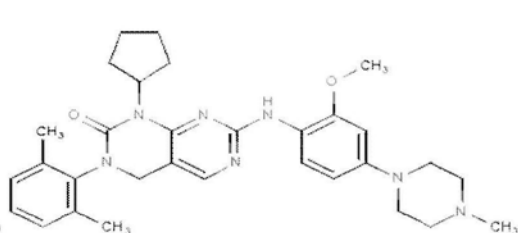


(YKL-06-063)

(YKL-06-064)

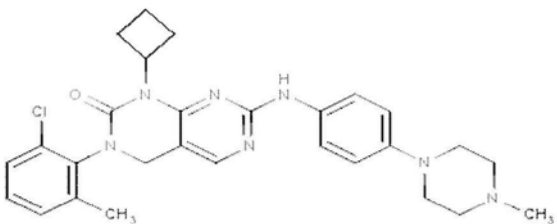


(YKL-06-075)

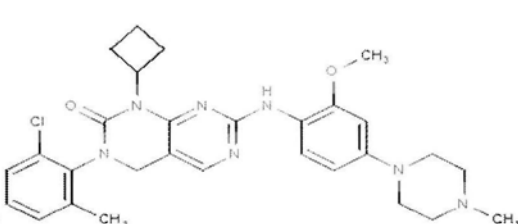


(YKL-06-076)

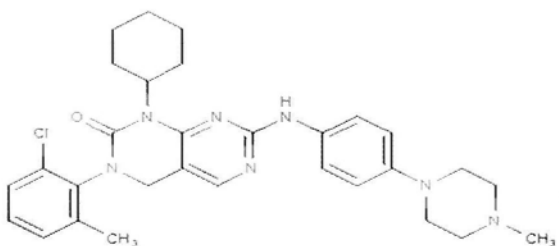
[0286]



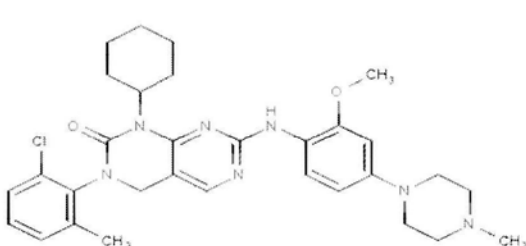
(YKL-06-088)



(YKL-06-089)



(YKL-06-090)



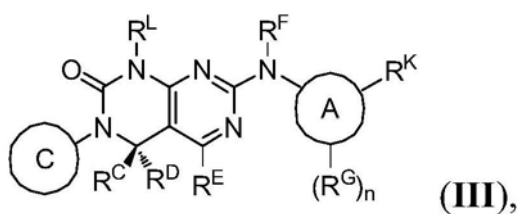
(YKL-06-091)

[0287] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0288] 式(III)的化合物

[0289] 在一些实施方案中,该化合物为式(III):

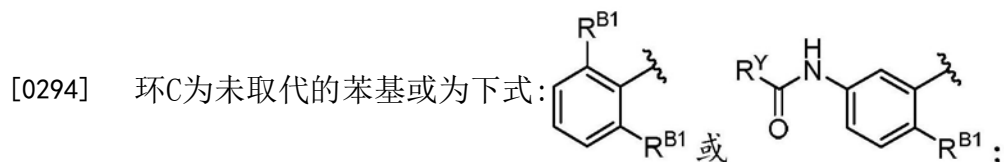
[0290]



[0291] 或其药学上可接受的盐,

[0292] 其中:

[0293] R^L 为取代或未取代的烷基;



[0295] R^{B1} 在每种情况下独立地为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^d)R^a$ 、 $-C(=NR^d)OR^a$ 、 $-C(=NR^d)N(R^d)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^d)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^dC(=O)R^a$ 、 $-NR^dC(=O)OR^a$ 、 $-NR^dC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^d)_2$;

[0296] R^a 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氧原子时的氧保护基或连接至硫原子时的硫保护基;

[0297] R^d 在每种情况下独立地为氢、 $-C(=O)R^a$ 、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基,或任选两个 R^d 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂芳基环;

[0298] R^c 为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0299] R^D 为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0300] R^E 为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0301] R^F 为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基;

[0302] 环A为取代或未取代的苯基;取代或未取代的多环芳基;取代或未取代的5-或6-元单环杂芳基;或取代或未取代的多环杂芳基;

[0303] R^G 在每种情况下独立地为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^b)_2$;

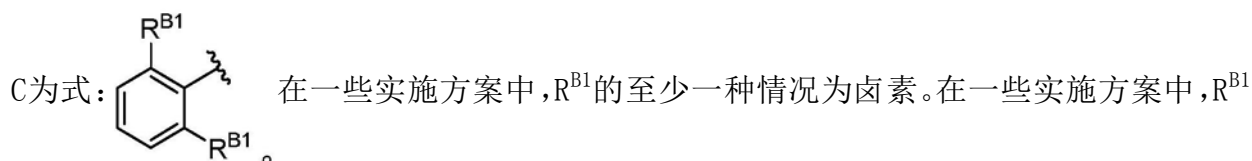
[0304] R^b 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基,或任选两个 R^b 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂芳基环;

[0305] n 为0、1、2、3或4,条件是化合价允许;

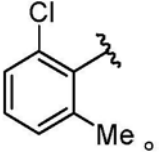
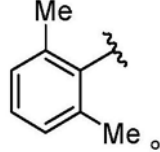
[0306] R^K 为未取代的甲基、取代或未取代的杂环基、 $-OR^a$ 或 $-N(R^c)_2$,其中 R^c 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基,或任选两个 R^c 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环或取代或未取代的杂芳基环;且

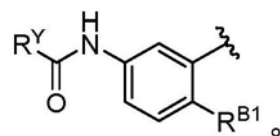
[0307] R^Y 为取代的苯基。

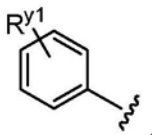
[0308] 式(III)包括环C。在一些实施方案中,环C为未取代的苯基。在一些实施方案中,环



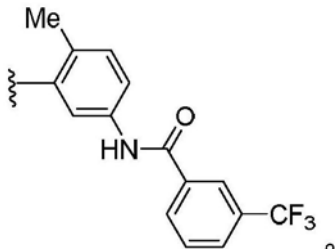
的至少一种情况为卤素。在一些实施方案中, R^{B1} 的至少一种情况为 F。在一些实施方案中, R^{B1} 的至少一种情况为 Cl。在一些实施方案中, R^{B1} 的至少一种情况为 Br。在一些实施方案中, R^{B1} 的至少一种情况为 I (碘)。在一些实施方案中, R^{B1} 的至少一种情况为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基、乙基或丙基)。在一些实施方案中, R^{B1} 的至少一种情况为取代或未取代的甲基。在一些实施方案中, R^{B1} 的至少一种情况为甲基。在一些实施方案中, R^{B1} 的至少一种情况为 $-N(R^d)_2$, 其中 R^d 在每种情况下为氢或 $-C(=O)R^a$ 。在一些实施方案中, R^{B1} 的至少一种情况为 $-NH(C(=O)R^a)$ 。在一些实施方案中, R^{B1} 的至少一种情况为 $-OR^a$ (例如, $-OH$ 或 $-OMe$)。在一些实施方案中, R^{B1} 的至少一种情况为 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^d)R^a$ 、 $-C(=NR^d)OR^a$ 、 $-C(=NR^d)N(R^d)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^d)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^dC(=O)R^a$ 、 $-NR^dC(=O)OR^a$ 、 $-NR^dC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^d)_2$ 。在一些实施方案中, 环 C 为

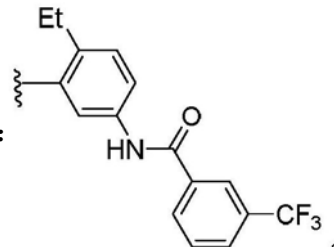
式:  在一些实施方案中, 环 C 为式:  在一些实施方案中, 环 C 为式:

 在一些实施方案中, R^Y 为取代的苯基。在一些实施方案中, R^Y 为取代的

苯基。在一些实施方案中, R^Y 为式: , 其中 R^{Y1} 为卤素或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。在

一些实施方案中, R^{Y1} 为卤素 (例如, Br, Cl, F)。在一些实施方案中, R^{Y1} 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, 取代或未取代的甲基、乙基或丙基)。在一些实施方案中, R^{Y1} 为取代或未取代的甲基。在一些实施方案中, R^{Y1} 为取代的甲基。在一些实施方案中, R^{Y1} 为甲基。在一些实施方

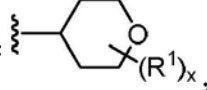
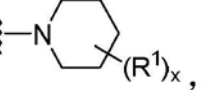
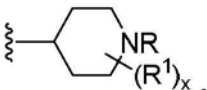
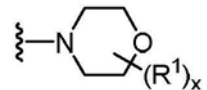
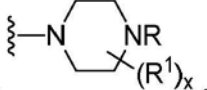
案中, R^{Y1} 为 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, 环 C 为式:  在一些实施方案中,

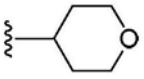
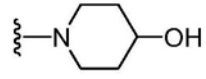
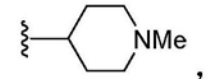
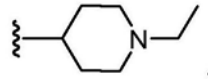
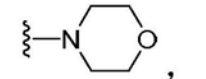
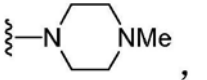
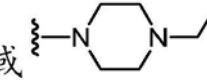
环 C 为式: 

[0309] 式 (III) 包括取代基 R^L 。在一些实施方案中, R^L 为取代或未取代的烷基 (例如, 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中, R^L 为取代或未取代的甲基。在一些实施方案中, R^L 为甲基。在一些实施方案中, R^L 为取代或未取代的乙基。在一些实施方案中, R^L 为乙基。在一些实施方案中, R^L 为取代或未取代的丙基。在一些实施方案中, R^L 为丙基。在一些实施方案

中, R^L 为异丙基。在一些实施方案中, R^L 为取代或未取代的丁基。

[0310] 如本文一般定义, 式 (II) 和 (III) 包含连接至环 A 的取代基 R^K 。在一些实施方案中, R^K 为未取代的甲基。在一些实施方案中, R^K 为取代或未取代的杂环基 (例如, 取代或未取代的 5-至 10-元单环或双环杂环, 其中杂环中的 1 或 2 个原子独立地为氮、氧或硫)。在一些实施方案中, R^K 为取代或未取代的四氢吡喃基。在一些实施方案中, R^K 为取代或未取代的哌啶基。在一些实施方案中, R^K 为取代或未取代的吗啉基。在一些实施方案中, R^K 为取代或未取代的哌嗪基。

在一些实施方案中, R^K 为式: , , , , 或 , 其中 R^1 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或 OR^{x1} , 其中 R 为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, 或氮保护基; R^{x1} 为氢或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 且 x 为 0、1、2 或 3。在一些实施方案中, R^K 为式:

, , , , , , 或 。在一些实施方案中, R^K 为 $-OR^a$ (例如, $-OH$ 或 $-OMe$)。在一些

实施方案中, R^K 为 $-N(R^c)_2$ 。在一些实施方案中, 两个 R^c 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂环 (例如, 取代或未取代的 5-至 10-元单环或双环杂环, 其中杂环中的 1 或 2 个原子独立地为氮、氧或硫)。在一些实施方案中, 两个 R^c 与介于它们之间原子一起形成取代或未取代的杂芳基环 (例如, 取代或未取代的 5-至 6-元单环杂芳基, 其中杂芳基环体系中的 1、2、3 或 4 个原子独立地为氮、氧或硫; 或取代或未取代的 9-至 10-元双环杂芳基, 其中杂芳基环体系中的 1、2、3 或 4 个原子独立地为氮、氧或硫)。在一些实施方案中, R^K 为 $-NMe_2$ 。在一些实施方案中, R^K 为 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^b)_2$ 。

[0311] 如本文一般定义, 式 (I)、(II) 和 (III) 包括取代基 R^C 。在一些实施方案中, R^C 为氢。在一些实施方案中, R^C 为卤素 (例如, F、Cl、Br 或 I)。在一些实施方案中, R^C 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基、乙基或丙基)。在一些实施方案中, R^C 为取代或未取代的甲基。在一些实施方案中, R^C 为甲基。在一些实施方案中, R^C 为取代或未取代的乙基。在一些实施方案中, R^C 为乙基。在一些实施方案中, R^C 为取代或未取代的丙基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的异丙基。

[0312] 如本文一般定义, 式 (I)、(II) 和 (III) 包括取代基 R^D 。在一些实施方案中, R^D 为氢。在一些实施方案中, R^D 为卤素 (例如, F、Cl、Br 或 I)。在一些实施方案中, R^D 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基、乙基或丙基)。在一些实施方案中, R^D 为取代或未取代的甲基。在一些实施方案中, R^D 为甲基。在一些实施方案中, R^D 为取代或未取代的乙基。在一些实施方案中, R^D 为乙基。在一些实施方案中, R^D 为取代或未取代的丙基。在一些实施方案中, R^D 为异丙基。

[0313] 如本文一般定义, 式 (I)、(II) 和 (III) 包括取代基 R^E 。在一些实施方案中, R^E 为氢。在一些实施方案中, R^E 为卤素 (例如, F、Cl、Br 或 I)。在一些实施方案中, R^E 为取代或未取代的

C₁₋₆烷基(例如,甲基、乙基或丙基)。在一些实施方案中,R^E为取代或未取代的甲基。在一些实施方案中,R^E为甲基。在一些实施方案中,R^E为取代或未取代的乙基。在一些实施方案中,R^E为乙基。在一些实施方案中,R^E为取代或未取代的丙基。在一些实施方案中,R^E为异丙基。

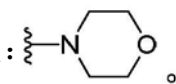
[0314] 如本文一般定义,式(I)、(II)和(III)包括取代基R^F。在一些实施方案中,R^F为氢。在一些实施方案中,R^F为取代或未取代的C₁₋₆烷基(例如,甲基、乙基或丙基)。在一些实施方案中,R^F为取代或未取代的甲基。在一些实施方案中,R^F为甲基。在一些实施方案中,R^F为取代或未取代的乙基。在一些实施方案中,R^F为乙基。在一些实施方案中,R^F为取代或未取代的丙基。在一些实施方案中,R^F为异丙基。在一些实施方案中,R^F为氮保护基(例如,氮保护基(例如,苄基(Bn)、碳酸叔丁酯(BOC或Boc)、氨基甲酸苄基酯(Cbz)、碳酸9-苄基甲基酯(Fmoc)、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基、或对甲苯磺酰胺(Ts))。

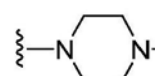
[0315] 在一些实施方案中,R^C、R^D、R^E和R^F各自为氢。在一些实施方案中,至少一个选自R^C、R^D、R^E和R^F的取代基为取代或未取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R^C为取代或未取代的C₁₋₆烷基;且R^D、R^E和R^F各自为氢。在一些实施方案中,R^C为未取代的甲基;且R^D、R^E和R^F各自为氢。在一些实施方案中,R^C为未取代的异丙基;且R^D、R^E和R^F各自为氢。在一些实施方案中,R^D为取代或未取代的C₁₋₆烷基;且R^C、R^E和R^F各自为氢。在一些实施方案中,R^E为取代或未取代的C₁₋₆烷基;且R^C、R^D和R^F各自为氢。在一些实施方案中,R^F为取代或未取代的C₁₋₆烷基;且R^C、R^D和R^E各自为氢。

[0316] 如本文一般定义,式(I)、(II)和(III)包括环A。在一些实施方案中,环A为取代或未取代的苯基。在一些实施方案中,环A不为取代或未取代的苯基。在一些实施方案中,环A不为取代的苯基。在一些实施方案中,环A不为未取代的苯基。在一些实施方案中,环A为未取代的苯基。在一些实施方案中,环A为苯基,且包含一个或多个R^G取代基。在一些实施方案中,环A包含一个R^G取代基。在一些实施方案中,环A包含两个R^G取代基。在一些实施方案中,环A为取代或未取代的多环芳基(例如,萘或蒽)。在一些实施方案中,环A为取代或未取代的5-或6-元单环杂芳基(例如,取代或未取代的5-至6-元单环杂芳基,其中杂芳基环体系中的1、2、3或4个原子独立地为氮、氧或硫)。在一些实施方案中,环A为取代或未取代的呋喃。在一些实施方案中,环A为取代或未取代的噻吩。在一些实施方案中,环A为取代或未取代的吡咯。在一些实施方案中,环A为取代或未取代的吡啶。在一些实施方案中,环A为吡啶。在一些实施方案中,环A为取代或未取代的吡啶基。在一些实施方案中,环A为吡啶基。在一些实施方案中,环A为取代或未取代的多环杂芳基(例如,取代或未取代的9-至10-元双环杂芳基,其中杂芳基环体系中的1、2、3或4个原子独立地为氮、氧或硫)。

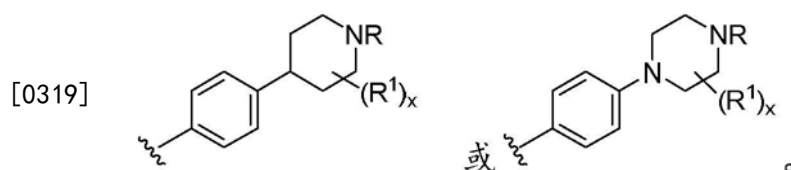
[0317] 如本文一般定义,式(I)、(II)和(III)包括一个或多个取代基R^G。在一些实施方案中,n为0。在一些实施方案中,n为1。在一些实施方案中,n为2。在一些实施方案中,n为3。在一些实施方案中,n为4。在一些实施方案中,R^G的至少一种情况为卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在一些实施方案中,R^G的至少一种情况为F。在一些实施方案中,R^G的至少一种情况为Cl。在一些实施方案中,R^G的至少一种情况为Br。在一些实施方案中,R^G的至少一种情况为I。在一些实施方案中,至少一个R^G为取代或未取代的烷基(例如,取代或未取代的C₁₋₆烷基)。在一些实施方案中,R^G的至少一种情况为取代或未取代的C₁₋₃烷基。在一些实施方案中,R^G的至少一种情况为取代或未取代的甲基。在一些实施方案中,R^G的至少一种情况为未取代的甲基。在一些实施方案中,R^G的至少一种情况为取代的甲基。在一些实施方案中,R^G的至少一种情

况为 $-\text{CF}_3$ 。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为取代或未取代的乙基。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为取代的乙基。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为未取代的乙基。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为取代或未取代的丙基。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为取代或未取代的烯基(例如,取代或未取代的 C_{2-6} 烯基)。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为取代或未取代的炔基(例如,取代或未取代的 C_{2-6} 炔基)。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为取代或未取代的碳环基(例如,在碳环环体系中包含0、1或2个双键的取代或未取代的3-至7-元单环碳环基)。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为取代或未取代的杂环基(例如,取代或未取代的5-至10-元单环或双环杂环,其中杂环中的1或2个原子独立地为氮、氧或硫)。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为取代或未取代的

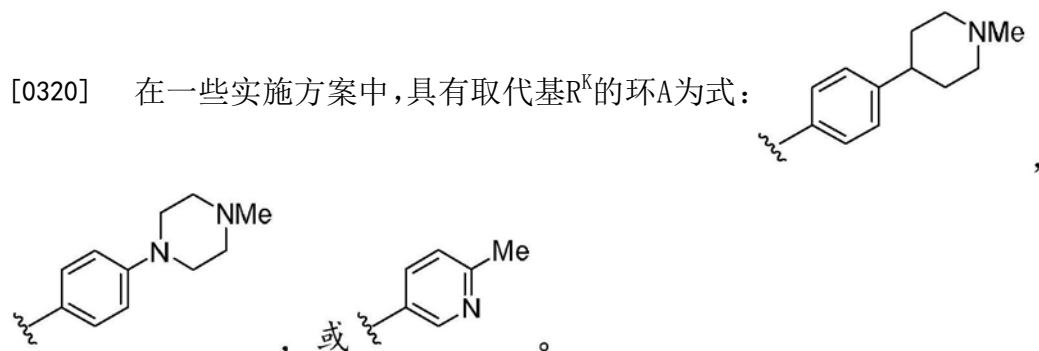
吗啉基。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为式:。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为取代或未取代的哌嗪基。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为式:

。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为取代或未取代的芳基(例如,取代或未取代的6-至10-元芳基)。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为苄基。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为取代或未取代的苯基。在一些实施方案中, R^B 的至少一种情况为取代或未取代的杂芳基(例如,取代或未取代的5-至6-元单环杂芳基,其中杂芳基环体系中的1、2、3或4个原子独立地为氮、氧或硫;或取代或未取代的9-至10-元双环杂芳基,其中杂芳基环体系中的1、2、3或4个原子独立地为氮、氧或硫)。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为 $-\text{OR}^a$,其中 R^a 为氢或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如, $-\text{OH}$ 或 $-\text{OMe}$)。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为 $-\text{OMe}$ 。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为 $-\text{OEt}$ 。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为 $-\text{O}(\text{Pr})$ 。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为 $-\text{O}(\text{iPr})$ 。在一些实施方案中, R^G 的至少一种情况为 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^b)\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^b)\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^b)\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^a$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$ 。

[0318] 在一些实施方案中,具有取代基 R^K 的环A为式:

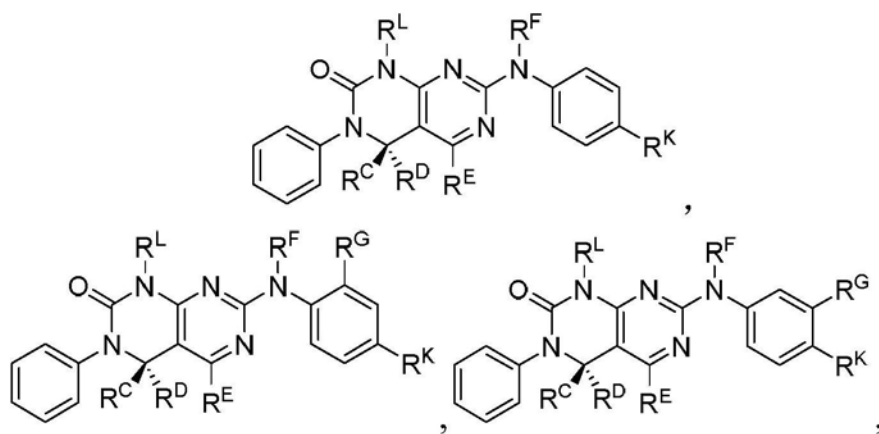


[0320] 在一些实施方案中,具有取代基 R^K 的环A为式:



[0321] 在一些实施方案中,式(III)的化合物为下式:

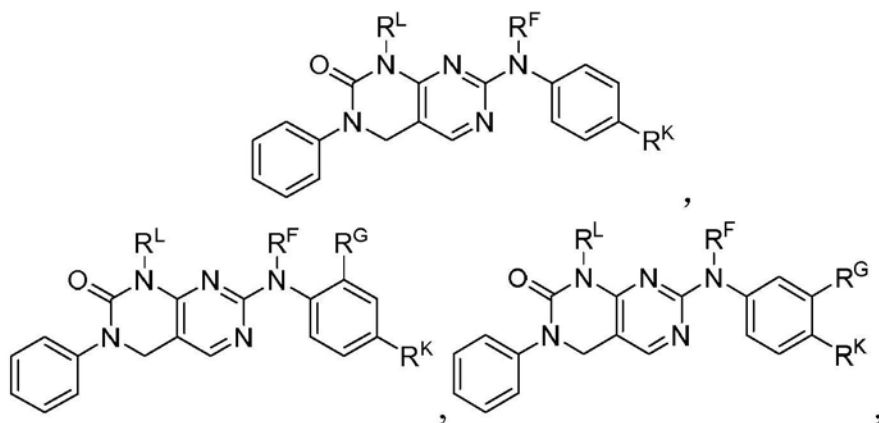
[0322]



[0323] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0324] 在一些实施方案中,式(III)的化合物为下式:

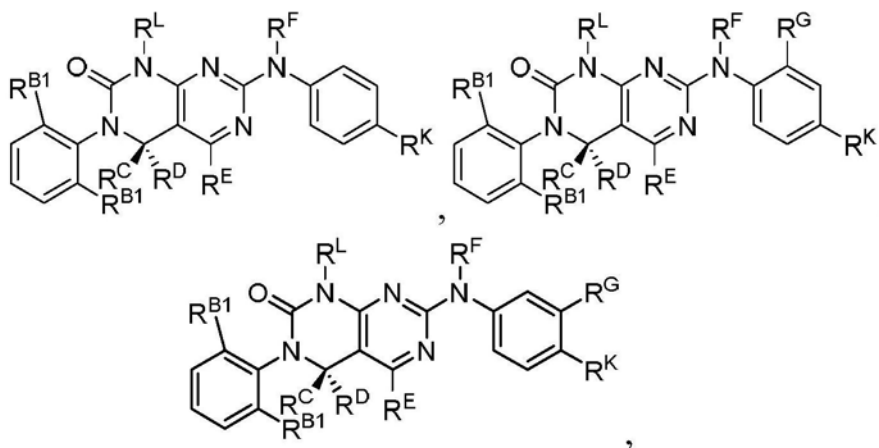
[0325]



[0326] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

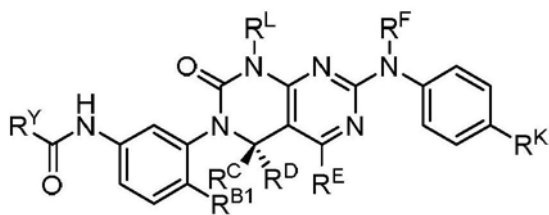
[0327] 在一些实施方案中,式(III)的化合物为下式:

[0328]



[0329] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。在一些实施方案中,式(III)的化合物为下式:

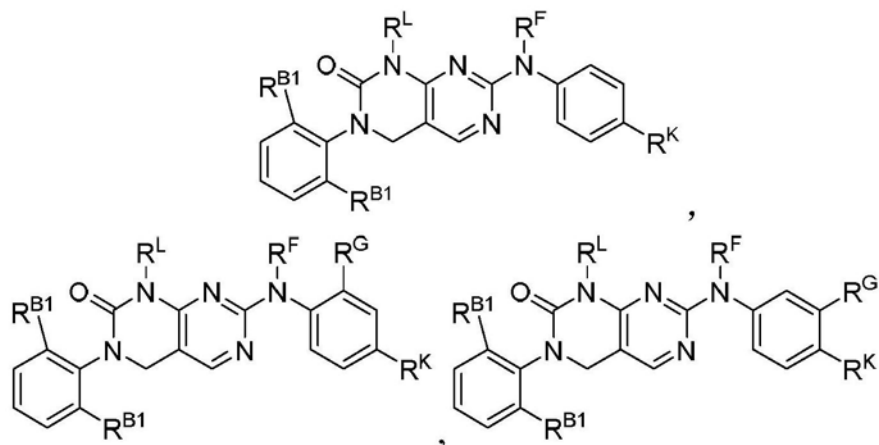
[0330]



[0331] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0332] 在一些实施方案中,式(III)的化合物为下式:

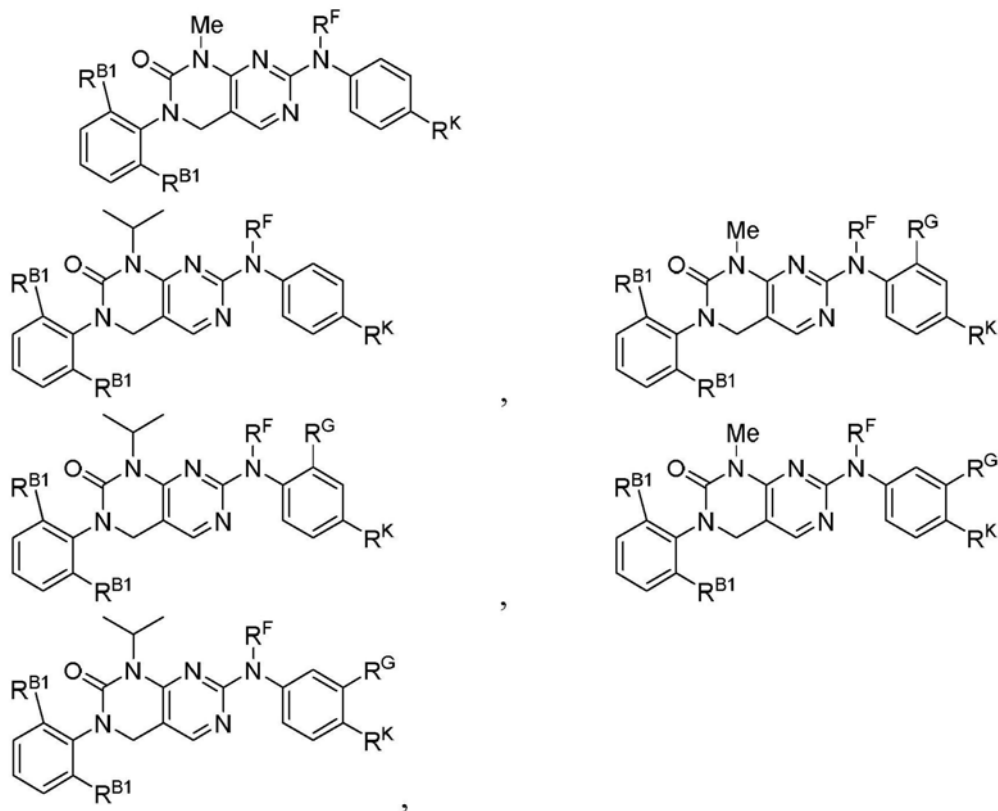
[0333]



[0334] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0335] 在一些实施方案中,式(III)的化合物为下式:

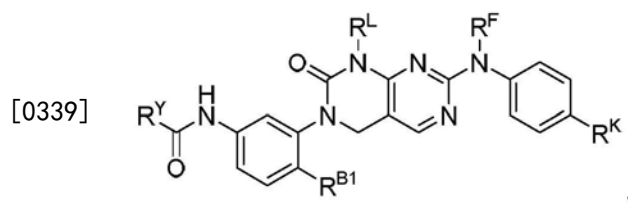
[0336]



[0337] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体

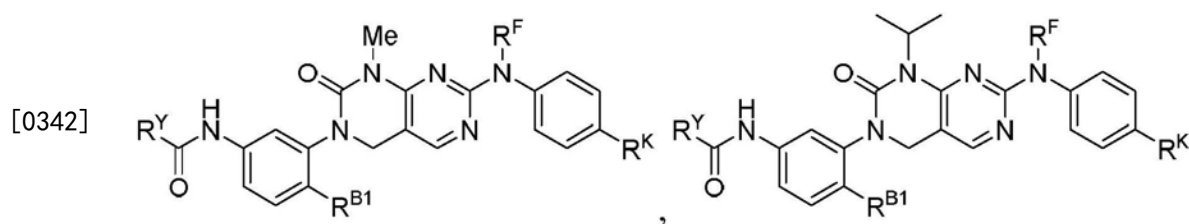
异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0338] 在一些实施方案中,式(III)的化合物为下式:



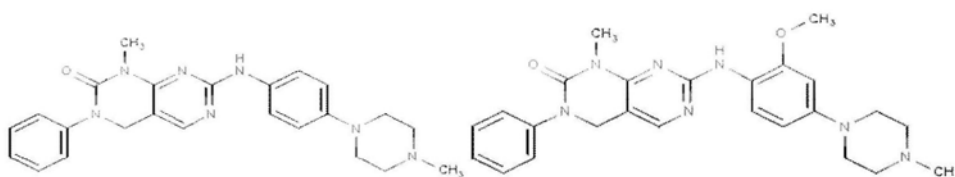
[0340] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0341] 在一些实施方案中,式(III)的化合物为下式:



[0343] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

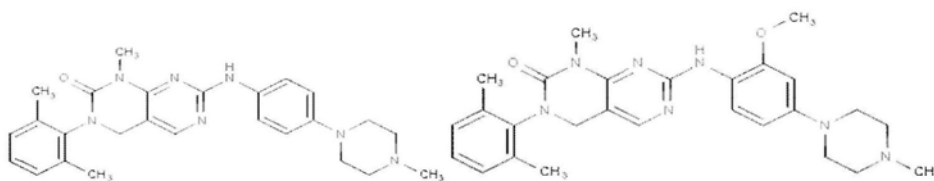
[0344] 在一些实施方案中,式(III)的化合物为下式:



(HG-11-137-01)

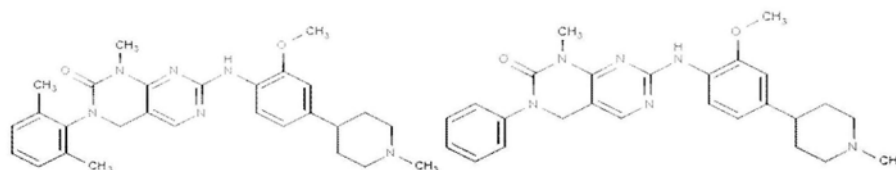
(HG-11-139-02)

[0345]



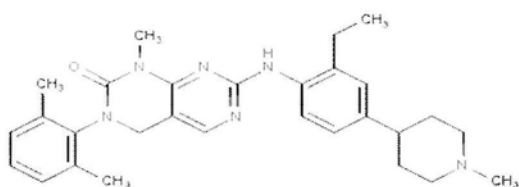
(YKL-06-029)

(YKL-06-030)

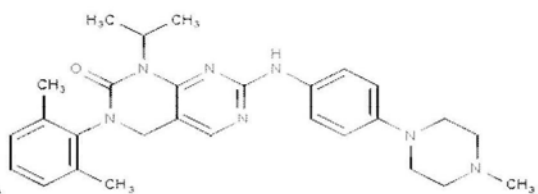


(YKL-06-031)

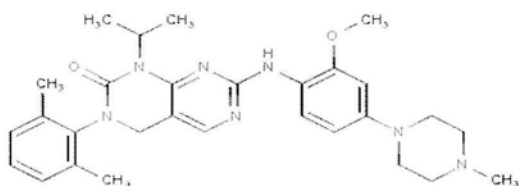
(YKL-06-033)



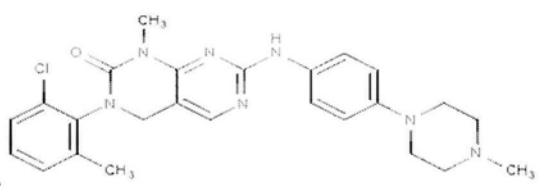
(YKL-06-046)



(YKL-06-058)

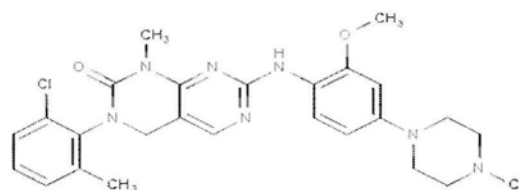


(YKL-06-059)

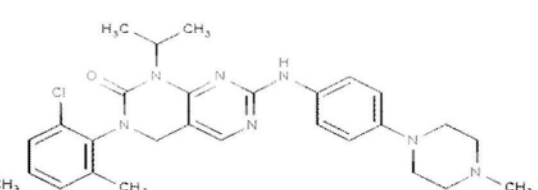


(YKL-06-084)

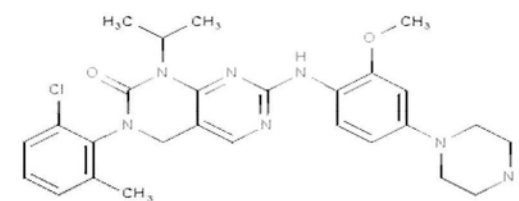
[0346]



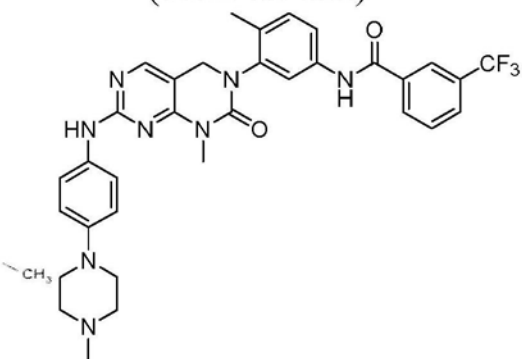
(YKL-06-085)



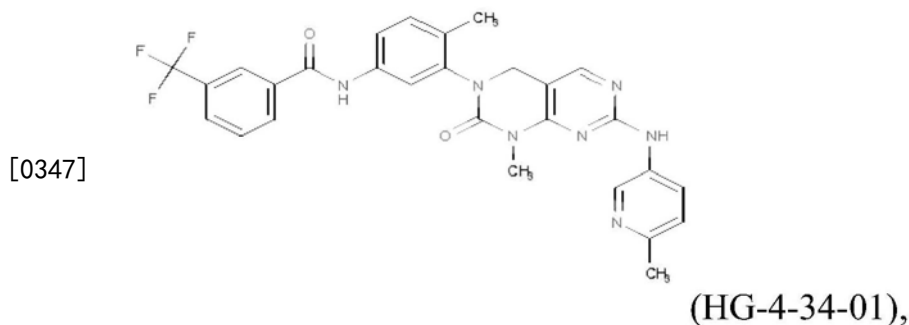
(YKL-06-086)



(YKL-06-087)



(HG-11-23-01)



[0348] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0349] 在一些实施方案中,本文所述的化合物为式(I)、(II)、(III)的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。在一些实施方案中,本文所述的化合物为式(I)、(II)、(III)的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0350] 某些本文所述的化合物结合和/或抑制蛋白激酶。在一些实施方案中,所述蛋白激酶为SIK。在一些实施方案中,所述蛋白激酶为SIK1。在一些实施方案中,所述蛋白激酶为SIK2。在一些实施方案中,所述蛋白激酶为SIK3。在一些实施方案中,本文所述的化合物非共价结合至蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3激酶))。在一些实施方案中,本文所述的化合物可逆结合至蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3激酶))。在一些实施方案中,本文所述的化合物不可逆结合至蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3激酶))。在一些实施方案中,本文所述的化合物调节蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3激酶))的活性。在一些实施方案中,本文所述的化合物抑制蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3激酶))的活性。

[0351] 本文所述的化合物与蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的结合亲和力可使用本领域已知的方法(例如,等温滴定量热法(ITC))通过化合物和蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的加合物的解离常数(K_d)值测量。在一些实施方案中,所述加合物包含该化合物和蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶)),它们彼此结合(例如,非共价)。在一些实施方案中,所述加合物的 K_d 值不超过约100 μ M、不超过约10 μ M、不超过约1 μ M、不超过约100nM、不超过约10nM、或不超过约1nM。

[0352] 在一些实施方案中,蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的活性被本文所述的化合物抑制。蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的活性被本文所述的化合物的抑制可通过化合物或其药物组合物直接或间接与蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))接触时化合物的最大半抑制浓度(IC_{50})值测量。 IC_{50} 值可使用本领域已知的方法(例如,通过竞争结合测试)得到。在一些实施方案中,本文所述的化合物的 IC_{50} 值不超过约1mM,不超过约100 μ M,不超过约10 μ M,不超过约1 μ M,不超过约100nM,不超过约10nM,或不超过约1nM。

[0353] 本文所述的化合物可选择性调节蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的活性。在一些实施方案中,该化合物选择性抑制蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的活性。在一些实施方案中,该化合物选择性增加蛋白激酶

酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的活性。在一些实施方案中,该化合物抑制两种或更多种蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的活性达到相同程度。在一些实施方案中,该化合物增加两种或更多种蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的活性达到相同程度。

[0354] 本文所述的化合物相对第二蛋白激酶抑制第一蛋白激酶(例如,SIK)的活性的选择性可通过该化合物抑制第二蛋白激酶(例如,SIK)的活性的 IC_{50} 值除以该化合物抑制第一蛋白激酶(例如,SIK)的活性的 IC_{50} 值的商测量。本文所述的化合物相对第二蛋白激酶调节第一蛋白激酶(例如,SIK)的活性的选择性也可通过该化合物和第二蛋白激酶的加合物的 K_d 值除以该化合物和第一蛋白激酶(例如,SIK)的加合物的 K_d 值的商测量。在一些实施方案中,所述选择性为至少约1倍、至少约3倍、至少约10倍、至少约30倍、至少约100倍、至少约300倍、至少约1,000倍、至少约3,000倍、至少约10,000倍、至少约30,000倍、或至少约100,000倍。

[0355] 预期本文所述的化合物可用于治疗和/或预防与蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的异常活性(例如,增加的活性)相关的疾病。本领域已知蛋白激酶涉及宽的疾病范围,如增殖性疾病、肌肉骨骼病、遗传性疾病、血液疾病、神经性疾病、疼痛病症、精神性疾病和代谢疾病。因此,本文所述的化合物预期可用于治疗和/或预防增殖性疾病、肌肉骨骼病、遗传性疾病、血液疾病、神经性疾病、疼痛病症、精神性疾病和代谢疾病。

[0356] 药物组合物、试剂盒和给药

[0357] 本发明提供药物组合物,其包含式(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药,和任选药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含式(I)、(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

[0358] 在一些实施方案中,所述本文所述的化合物在药物组合物中以有效量提供。在一些实施方案中,所述有效量为治疗有效量。在一些实施方案中,所述有效量为预防性有效量。在一些实施方案中,所述有效量为在需要的受试者中有效治疗增殖性疾病的量。在一些实施方案中,所述有效量为在需要的受试者中有效治疗肌肉骨骼病的量。在一些实施方案中,所述有效量为在需要的受试者中有效预防增殖性疾病的量。在一些实施方案中,所述有效量为在需要的受试者中有效预防肌肉骨骼病的量。在一些实施方案中,所述有效量为在需要的受试者中有效治疗血液疾病的量。在一些实施方案中,所述有效量为在需要的受试者中有效预防血液疾病的量。在一些实施方案中,所述有效量为在需要的受试者中有效治疗神经性疾病的量。在一些实施方案中,所述有效量为在需要的受试者中有效预防神经性疾病的量。在一些实施方案中,所述有效量为在需要的受试者中有效治疗疼痛病症的量。在一些实施方案中,所述有效量为在需要的受试者中有效预防疼痛病症的量。在一些实施方案中,所述有效量为在需要的受试者中有效治疗精神性疾病的量。在一些实施方案中,所述有效量为在需要的受试者中有效预防精神性疾病的量。在一些实施方案中,所述有效量为在需要的受试者中有效治疗代谢疾病的量。在一些实施方案中,所述有效量为在需要的受试者中有效预防代谢疾病的量。在一些实施方案中,所述有效量为在受试者或细胞中有效抑制蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3激酶))的活性(例如,异常活性,增

加的活性)的量。

[0359] 在一些实施方案中,被给予本文所述化合物或组合物的受试者为动物。动物可以是任何性别的,也可以处于任何发育阶段。在一些实施方案中,所述受试者为人。在一些实施方案中,所述受试者为非人动物。在一些实施方案中,所述受试者为哺乳动物。在一些实施方案中,所述受试者为非人哺乳动物。在一些实施方案中,所述受试者为家养动物,如狗、猫、牛、猪、马、羊、或山羊。在一些实施方案中,所述受试者为伴侣动物如狗或猫。在一些实施方案中,所述受试者为家畜动物如牛、猪、马、羊、或山羊。在一些实施方案中,所述受试者为动物园动物。在另一实施方案中,所述受试者为研究动物如啮齿类(例如,小鼠、大鼠)、狗、猪、或非人灵长类。在一些实施方案中,所述动物为遗传工程动物。在一些实施方案中,所述动物为转基因动物(例如,转基因小鼠和转基因猪)。在一些实施方案中,所述受试者为鱼或爬行动物。

[0360] 在一些实施方案中,与本文所述的化合物或组合物接触的细胞在体外存在。在一些实施方案中,与本文所述的化合物或组合物接触的细胞存在于体内。

[0361] 本文所述的化合物的有效量的可在以下范围内变化:约0.001mg/kg至约1000mg/kg,每天或每若干天给药一次或多次剂量(根据给药方式),其中mg/kg为每千克(kg)重量的受试者给予毫克(mg)化合物。在一些实施方案中,每剂的有效量的变化范围是约0.001mg/kg至约1000mg/kg、约0.01mg/kg至约750mg/kg、约0.1mg/kg至约500mg/kg、约1.0mg/kg至约250mg/kg,和约10.0mg/kg至约150mg/kg。

[0362] 在一些实施方案中,所述有效量为有效抑制蛋白激酶的活性达至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、或至少约98%的量。在一些实施方案中,所述有效量为有效抑制蛋白激酶的活性达不超过10%,不超过20%,不超过30%,不超过40%,不超过50%,不超过60%,不超过70%,不超过80%,不超过90%,不超过95%,或不超过98%的量。在一些实施方案中,所述有效量为有效抑制蛋白激酶的活性达以下范围的量,该范围在该段描述的一个百分比至该段描述的另一个百分比之间,包括端点。

[0363] 本文所述药物组合物可通过药理学领域任何已知的方法制备。通常,这种制备方法包括:将本文所述化合物(即,所述“活性成分”)与载体或赋形剂,和/或一种或多种其他助剂组合,然后,如果必须和/或需要,将该产物成型和/或包装成所需的单-或多剂量单位。

[0364] 药物组合物可以以散装、单一单位剂量和/或多个单一单位剂量进行制备、包装和/或散装出售。“单位剂量”是包含预定量活性成分的药物组合物的离散量。所述活性成分的量通常等于将给药至受试者的活性成分的剂量和/或该剂量的简单分数,例如,该剂量的二分之一或三分之一。

[0365] 在本发明药物组合物中的活性成分、药学上可接受的赋形剂和/或任意额外的成分的相对量将根据所治疗的受试者的特性、尺寸和/或病症而变化且进一步地根据该组合物的给药途径而变化。该组合物可包含0.1%至100% (w/w)的活性成分。

[0366] 在制备所提供的药物组合物中所用的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散剂和/或造粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、结合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。赋形剂(例如可可脂和栓剂蜡)、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂也可存在于该组合物中。

[0367] 示例性的稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠、乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉及其混合物。

[0368] 示例性的造粒剂和/或分散剂包括土豆淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、淀粉羟乙酸钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑橘浆、琼脂、膨润土、纤维素和木制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚(乙烯基-吡咯烷酮)(交联维酮)、羧甲基淀粉钠(淀粉羟乙酸钠)、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲基纤维素)、甲基纤维素、预胶化淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)、月桂基硫酸钠、季铵化合物及其混合物。

[0369] 示例性的表面活性剂和/或乳化剂包括天然乳化剂(例如,阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄蓍胶、chondrux、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡和卵磷脂)、皂土(例如,膨润土(硅酸铝)和Veegum(硅酸镁铝))、长链氨基酸衍生物、高分子量醇(例如,硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、三醋精单硬脂酸酯、乙二醇二硬脂酸酯、单硬脂酸甘油酯和丙二醇单硬脂酸酯、聚乙烯醇)、卡波姆(例如,羧基聚亚甲基(carboxy polymethylene)、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物和羧基乙烯基聚合物)、角叉菜胶、纤维素衍生物(例如,羧甲基纤维素钠、粉状纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如,聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯(Tween[®] 20)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇(Tween[®] 60)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(Tween[®] 80)、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯(Span[®] 40)、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(Span[®] 60)、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯(Span[®] 65)、单油酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯(Span[®] 80)、聚氧乙烯酯(例如,聚氧乙烯单硬脂酸酯(Myrl[®] 45)、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚氧亚甲基硬脂酸酯和Solutol[®])、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如,Cremophor[®])、聚氧乙烯醚(例如,聚氧乙烯月桂基醚(Brij[®] 30))、聚(乙烯基-吡咯烷酮)、二乙二醇单月桂酸、三乙醇胺油酸酯、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯,月桂基硫酸钠、Pluronic[®] F-68、泊洛沙姆P-188、西曲溴铵、西吡氯铵、苯扎氯铵、多库酯钠和/或其混合物。

[0370] 示例性的粘合剂包括淀粉(例如,玉米淀粉和淀粉糊)、明胶、糖(例如,蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露糖醇等)、天然和合成树胶(例如,阿拉伯胶、海藻酸钠、爱尔兰藓提取物、Panwar胶、印度胶(ghatti gum)、芒麻胶(mucilage of isapol husks)、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、聚(乙烯基-吡咯烷酮)、硅酸镁铝(Veegum[®])和落叶松阿拉伯半乳聚糖(larch arabogalactan))、海藻酸盐、聚氧化乙烯、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、乙醇和/或其混合物。

[0371] 示例性的防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、抗原生动物防腐剂、乙醇防腐剂、酸性防腐剂和其他防腐剂。在一些实施方案中,所述防腐剂是抗氧化剂。在其他实施方案中,所述防腐剂是螯合剂。

[0372] 示例性的抗氧化剂包括 α 生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟苯甲醚、丁羟

甲苯、硫代甘油、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠和亚硫酸钠。

[0373] 示例性的螯合剂包括乙二胺四乙酸 (EDTA) 及其盐和水合物 (例如, 乙二胺四乙酸钠、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸三钠、乙二胺四乙酸二钠钙、乙二胺四乙酸二钾等)、柠檬酸及其盐和水合物 (例如, 柠檬酸单水合物)、富马酸及其盐和水合物、苹果酸及其盐和水合物、磷酸及其盐和水合物、和酒石酸及其盐和水合物。示例性的抗微生物防腐剂包括苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、溴硝丙二醇、西曲溴铵、西吡氯铵、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇和硫柳汞。

[0374] 示例性的抗真菌防腐剂包括对羟苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠和山梨酸。

[0375] 示例性的醇防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚化合物、双酚、氯丁醇、羟基苯甲酸酯和苯基乙醇。

[0376] 示例性的酸性防腐剂包括维生素A、维生素C、维生素E、β胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸和植酸。

[0377] 其他防腐剂包括生育酚、生育酚乙酸酯、甲磺酸去铁胺、西曲溴铵、丁羟茴香醚 (BHA)、丁羟甲苯 (BHT)、乙二胺、月桂基硫酸钠 (SLS)、月桂基醚硫酸钠 (SLES)、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钾、Glydant[®] Plus、Phenonip[®]、对羟苯甲酸甲酯、Germall[®] 115、Germaben[®] II、Neolone[®]、Kathon[®]和 Euxyl[®]。

[0378] 示例性的缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡糖酸钙、D-葡糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、戊酮酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸钙、磷酸氢氧化钙、乙酸钠、氯化钾、葡糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液、乙醇及其混合物。

[0379] 示例性的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石、麦芽、甘油山萘酸酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠及其混合物。

[0380] 示例性的天然油包括杏仁 (almond)、苦杏仁 (apricot kernel)、鳄梨、巴西棕榈树 (babassu)、佛手柑、黑加仑种子、琉璃苣、杜松、甘菊、芸苔、香菜、腊棕榈、蓖麻、肉桂、可可脂、椰子、鱼肝油、咖啡、玉米、棉籽、鹌鹑、桉树、月见草、鱼、亚麻子、香叶醇、葫芦、葡萄籽、榛子、牛膝草、肉豆蔻酸异丙酯、荷荷巴油、夏威夷核油 (kukui nut)、杂交薰衣草 (lavandin)、薰衣草 (lavender)、柠檬、草澄茄、夏威夷果 (macademia nut)、锦葵、芒果核、白芒花籽 (meadowfoam seed)、貂、肉豆蔻、橄榄、橙、罗非鱼 (orange roughy)、棕榈、棕榈仁、桃仁、花生、罂粟子、南瓜子、油菜籽、米糠、迷迭香、红花、檀香、山茶花 (sasquana)、香薄荷、沙棘、芝麻、牛油树脂、有机硅、大豆、向日葵、茶树、蓟、椿 (tsubaki)、岩石草、胡桃和麦芽油。示例性的合成油包括, 但不限于, 硬脂酸丁酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油三酯、环甲基

硅油、癸二酸二乙酯、二甲硅油360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二烷醇、油醇、硅油及其混合物。

[0381] 用于口服和胃肠外给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬液、糖浆剂和酏剂。除了活性成分，所述液体剂型可包含本领域常用的惰性稀释剂，例如，水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂（例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油（例如，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯及其混合物）。除了惰性稀释剂，该口服组合物可包含佐剂，例如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。在胃肠外给药的一些实施方案中，将本发明的缀合物与增溶剂混合，所述增溶剂例如 **Cremophor[®]**、醇、油、改性油、二醇、聚山梨醇酯、环糊精、聚合物及其混合物。

[0382] 可注射制剂，例如，无菌注射水性或油性混悬液可根据本领域已知的方法，使用适当的分散剂或湿润剂和悬浮剂进行配制。所述无菌注射制剂可为在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液、混悬液或乳液，例如，在1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受载剂和溶剂是水、U.S.P. 林格氏溶液、和等渗氯化钠溶液。此外，无菌不挥发油通常用作溶剂或悬浮介质。为了这一目的，任意刺激性小的不挥发油均可被采用，包括合成的单-或二-甘油酯。此外，脂肪油（例如油酸）可用于制备注射剂。

[0383] 所述可注射制剂可通过以下进行灭菌，例如，通过细菌截留过滤器 (bacterial-retaining filter) 过滤或通过加入无菌固体组合物形式的灭菌剂，其在使用前可被溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中。

[0384] 为了延长药物疗效，通常期望减慢皮下或肌内注射药物的吸收。这可通过使用水溶性差的结晶或无定形物的液体悬浮液来实现。该药物的吸收速率取决于其溶解速率，这又可能取决于晶体大小和结晶形式。或者，胃肠外施用的药物形式的延迟吸收可通过将该药物溶解或悬浮于油性载剂中而实现。

[0385] 直肠或阴道给药的组合物通常为栓剂，其可通过将本发明的缀合物与合适的无刺激性的赋形剂或载体（例如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡，其在常温为固体，但在体温为液体，并因此在直肠或阴道腔中融化并释放活性成分）混合进行制备。

[0386] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在该固体剂型中，将该活性成分与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体（例如柠檬酸钠或磷酸二钙）和/或 (a) 填充剂或增充剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸，(b) 粘合剂，例如，羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶，(c) 湿润剂，例如甘油，(d) 崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、特定硅酸盐和碳酸钠，(e) 溶液阻滞剂，例如石蜡，(f) 吸收促进剂，例如季铵化合物，(g) 湿润剂，例如，鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯，(h) 吸收剂，例如高岭土和膨润土，和 (i) 润滑剂，例如滑石、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进行混合。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，该剂型可包含缓冲剂。

[0387] 相似类型的固体组合物可用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂，使用例如乳糖或奶糖以及高分子量的聚乙二醇等的赋形剂。为片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可用包衣和壳（例如肠溶衣和药理学领域熟知的其他包衣）进行制备。它们可任选地包含遮光剂且可为这样的组合物，其任选地以延迟的方式，仅在或优选地在肠道的特定部分释放

活性成分。可使用的包封组合物的实例包括聚合物物质和蜡。相似类型的固体组合物可用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂,使用例如乳糖或奶糖以及高分子量的聚乙二醇等的赋形剂。

[0388] 所述活性成分可与一种或多种上述赋形剂形成微胶囊形式。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的所述固体剂型可用包衣和壳(例如肠溶包衣、控释包衣和在药物制剂领域熟知的其他包衣)进行制备。在该固体剂型中,可将所述活性成分与至少一种惰性稀释剂(例如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。这种剂型可如一般实践重所述那样包含除惰性稀释剂之外的其他物质,例如,压片润滑剂和其他压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,该剂型可包含缓冲剂。它们可任选地包含遮光剂且可为这样的组合物,其任选地以延迟的方式,仅在或优选地在肠道的特定部分释放活性成分。可使用的包胶剂的实例包括聚合物物质和蜡。

[0389] 用于局部和/或透皮施用本发明化合物的剂型可包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂和/或贴剂。通常,将该活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体或赋形剂和/或任意所需防腐剂和/或需要的缓冲剂混合。此外,本发明可以使用透皮贴剂,其通常具有将活性成分可控地递送至机体的附加优势。这种剂型可例如通过将活性成分溶解和/或分散于适当的介质中进行制备。或者或此外,所述速率可通过提供速率控制膜和/或将活性成分分散于聚合物基质和/或凝胶中进行控制。

[0390] 用于递送本文所述皮内药物组合物的合适的装置包括短针装置。皮内组合物可用限制针进入皮肤的有效穿透长度的装置进行给药。或者或此外,常规注射器可用于皮内给药的经典曼托法。通过液体喷射注射器和/或通过刺穿角质层并产生到达真皮的射流的针将液体制剂递送至真皮的快速注射装置是合适的。使用压缩气体以加速粉末形式的化合物穿过皮肤外层进行真皮的弹道粉末/颗粒递送装置是合适的。

[0391] 适用于局部给药的制剂包括,但不限于,液体和/或半液体制剂,例如搽剂、洗剂、水包油和/或油包水乳剂,例如乳膏剂、软膏剂和/或糊剂,和/或溶液和/或混悬液。局部给药的制剂可,例如,包含约1%至约10% (w/w) 的活性成分,但该活性成分的浓度可高达该活性成分在该溶剂中的溶解度极限。用于局部给药的制剂还可包含一种或多种本文所述的额外的成分。

[0392] 可将本发明药物组合物以适用于通过口腔进行肺部给药的制剂进行制备、包装和和/或出售。这种制剂可包括干颗粒,其包含活性成分且其具有约0.5至约7纳米或约1至约6纳米范围的直径。这种组合物以干粉剂的形式方便地进行给药,其使用包括干粉贮存器的装置,将推进剂流引导至所述干粉贮存器中以分散该粉末,和/或使用自推进溶剂/粉末分配容器,例如包含在密闭容器中溶于和/或悬浮于低沸点推进剂中的活性成分的装置。这种粉剂包括颗粒,其中按重量计至少98%的颗粒具有大于0.5纳米的直径且按数量计至少95%的颗粒具有小于7纳米的直径。或者,按重量计至少95%的颗粒具有大于1纳米的直径和按数量计至少90%的颗粒具有小于6纳米的直径。干粉组合物可包括固体细粉稀释剂(例如糖)且以单位剂量形式方便地提供。

[0393] 低沸点推进剂通常包括在大气压下具有低于65°F沸点的液体推进剂。通常,该推进剂可构成50–99.9% (w/w) 的所述组合物,且所述活性成分可构成0.1至20% (w/w) 的所述组合物。该推进剂可进一步包含额外的成分,例如液体非离子型和/或固体阴离子型表面活

性剂和/或固体稀释剂(其可与包含活性成分的颗粒具有同量级的颗粒大小)。

[0394] 用于肺部递送的本发明药物组合物可提供溶液和/或混悬液液滴形式的活性成分。这种制剂可作为水性和/或稀醇溶液和/或混悬液进行制备、包装和/或出售,任选地无菌,其包含活性成分,且可使用任意喷雾和/或雾化装置方便地进行施用。这种制剂还可包含一种或多种额外的成分,包括,但不限于,调味剂,例如糖精钠、挥发油、缓冲剂、表面活性剂和/或防腐剂,例如羟基苯甲酸甲酯。通过这一给药途径提供的液滴可具有约0.1至约200纳米范围的平均直径。

[0395] 将本文所述用于肺部递送的制剂用于鼻内递送本发明药物组合物。另一适用于鼻内给药的制剂是粗粉,其包含活性成分并具有约0.2至500微米的平均粒径。这种制剂是通过从保持在鼻孔附近的粉末容器中快速吸入鼻道内进行给药的。

[0396] 经鼻给药的制剂可,例如,包含约至少0.1% (w/w) 至至多100% (w/w) 的活性成分,并可包含一种或多种本文所述的额外的成分。本发明药物组合物可以口腔给药制剂进行制备、包装和/或出售。这种制剂可,例如,为使用常规方法制备的片剂和/或锭剂形式,且可包含,例如,0.1至20% (w/w) 的活性成分、包含口服溶解和/或降解的组合物的余量和任选地一种或多种本文所述的额外的成分。或者,口腔给药的制剂可包括含有活性成分的粉末和/或气溶胶化和/或雾化溶液和/或混悬液。当这种粉末状、气溶胶化和/或气溶胶化制剂分散时,其可具有约0.1至约200纳米范围的平均颗粒和/或液滴尺寸,且可进一步包含一种或多种本文所述的额外的成分。

[0397] 本发明药物组合物可以眼部给药制剂进行制备、包装和/或出售。这种制剂可,例如,为滴眼剂的形式,其包含,例如,0.1-1.0% (w/w) 活性成分在水性或油性液体载体或赋形剂中的溶液和/或混悬液。这种滴剂还可包含缓冲剂、盐和/或一种或多种本文所述的其他额外的成分。其他有用的眼部施用制剂包括包含微晶形式和/或脂质体制剂形式的活性成分的那些。滴耳剂和/或滴眼剂也旨在涵盖在本发明的范围内。

[0398] 尽管对本文所提供的药物组合物的描述主要涉及适用于给药至人的药物组合物,但本领域技术人员将理解,这种组合物通常适用于给药至各种动物。修改适用于给药至人的药物组合物以使得该组合物适用于给药至各种动物是熟知的,且本领域普通兽医可设计和/或用普通的试验实施这种修改。

[0399] 本文提供的化合物通常配制成为易于给药且剂量均一的剂量单位形式。但是,将理解,本发明组合物的总的每日剂量将由医生在合理的医学判断范围内来决定。对任意具体受试者或生物体而言的具体治疗有效量水平将取决于各种因素,包括所治疗的疾病和该疾病的严重性;所采用的具体活性成分的活性;所采用的具体组合物;该受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药时间、给药途径和所采用的具体活性成分的排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体活性成分组合使用或同时使用的药物;和医学领域中熟知的类似的因素。

[0400] 本文提供的化合物和组合物可通过任意途径进行给药,包括肠内(例如,口服)、胃肠外、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、皮下、心室内、透皮、皮内、直肠、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏剂、乳膏剂和/或滴剂)、经粘膜、经鼻、口腔、舌下;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;和/或作为口腔喷雾、鼻喷雾和/或气雾剂。特别考虑的途径是口服给药、静脉内给药(例如,全身性静脉内注射)、通过血液和/或淋巴供给的区域性给药、和/或

直接给药至受影响部位。通常,最合适的给药途径将取决于各种因素,包括药剂的性质(例如,在胃肠道环境中的稳定性),和/或受试者的病症(例如,所述受试者是否能忍受口服给药)。在一些实施方案中,所述本发明化合物或药物组合物适合局部给药至受试者的眼睛。

[0401] 需要达到有效量的化合物的确切量因受试者而异,取决于,例如,受试者的物种、年龄和一般状况、副作用或障碍的严重性、具体化合物的特性、给药方式等。有效量可以包括在单剂量(例如,单一口服剂量)或多剂量(例如,多个口服剂量)中。在具体实施方案中,当给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞时,所述多剂量的任意两个剂量包括不同量或实质相同量的本发明化合物。在具体实施方案中,当给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞时,给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞的频率为一天三剂、一天两剂、一天一剂、隔天一剂、每三天一剂、每周一剂、每两周一剂、每三周一剂或每四周周一剂。在具体实施方案中,给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞的频率为一天一剂。在具体实施方案中,给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞的频率为一天两剂。在具体实施方案中,给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞的频率为一天三剂。在具体实施方案中,当给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞时,多剂量的第一剂和最后一剂之间的时间跨度为一天、两天、四天、一周、两周、三周、一个月、两个月、三个月、四个月、六个月、九个月、一年、两年、三年、四年、五年、七年、十年、十五年、二十年或受试者、组织或细胞的终身。在具体实施方案中,多剂量的第一剂和最后一剂之间的时间跨度为三月、六个月或一年。在具体实施方案中,多剂量的第一剂和最后一剂之间的时间跨度为受试者、组织或细胞的终身。在具体实施方案中,本发明所述的剂量(例如,单剂量或多剂量的任意剂量)独立地包括0.1 μ g至1 μ g之间、0.001mg至0.01mg之间、0.01mg至0.1mg之间、0.1mg至1mg之间、1mg至3mg之间、3mg至10mg之间、10mg至30mg之间、30mg至100mg之间、100mg至300mg之间、300mg至1,000mg之间或1g至10g之间的本发明化合物,均包含本数。在具体实施方案中,本发明所述的剂量独立地包括1mg和3mg之间的本发明化合物,包含本数。在具体实施方案中,本发明所述的剂量独立地包括3mg和10mg之间的本发明化合物,包含本数。在具体实施方案中,本发明所述的剂量独立地包括10mg至30mg之间的本发明化合物,包含本数。在具体实施方案中,本发明所述的剂量独立地包括30mg至100mg之间的本发明化合物,包含本数。

[0402] 本文所述的剂量范围为将所提供的药物组合物给药至成人提供指导。给药至例如儿童或青少年的量可由医生或本领域技术人员确定且可比施用至成人的量稍低或相同。在一些实施方案中,本文所述的剂量为体重70kg的成人的剂量。

[0403] 本发明化合物或组合物可以与一种或多种其他药物(例如,治疗和/或预防性活性药物)组合给药。所述化合物或组合物可以与另外的药剂组合施用,所述药剂改善其活性(例如,治疗有需要的受试者的疾病的活性(例如,效力和/或功效),预防有需要的受试者的疾病,和/或抑制受试者或细胞中蛋白激酶(例如,SIK)的活性,在受试者或细胞中改善生物利用度,改善安全性,降低耐药性,减少和/或改变代谢,抑制排泄和/或改变分布。还应当理解,应用的治疗可以对相同病症取得所需效果,和/或可以取得不同的效果。在具体实施方案中,与包含本发明化合物或其他药物而非二者的药物组合物相比,包含本发明化合物和其他药物的本发明药物组合物显示协同作用。

[0404] 可将化合物或组合物与一种或多种另外的药剂(与所述化合物或组合物不同)同

时给药、在所述一种或多种另外的药剂之前或之后给药,且可用作,例如,组合疗法。药剂包括治疗活性剂。药剂还包括预防活性剂。药剂包括小的有机分子,例如药物化合物(例如,由美国食品与药物管理局批准,提供在美国联邦法规汇编(CFR)中的人或兽用化合物)、肽类、蛋白、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白、连接蛋白的小分子、糖蛋白、甾类、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。在一些实施方案中,所述另外的药剂是用于治疗 and/或预防疾病(例如,增殖性疾病、肌肉骨骼病、遗传性疾病、血液疾病、神经性疾病、疼痛病症、精神性疾病、或代谢疾病)的药剂。各另外的药剂可以该药剂确定的剂量和/或时间表进行给药。所述另外的药剂也可彼此一起和/或与本文所述化合物或组合物一起,以单一剂量进行给药或以不同剂量分别进行给药。在该方案中所采用的具体组合将考虑本发明化合物与另外的药剂的相容性和/或将实现的所需的治疗和/或预防效果。通常,所述另外的药剂在组合使用时所采用的水平是以不超过它们单独使用时的水平。在一些实施方案中,组合使用的水平将低于它们单独使用时的水平。

[0405] 另外的药剂包括,但不限于,抗增殖剂、抗肌肉骨骼病药剂、抗癌剂、细胞毒素剂、抗血管发生剂、抗炎剂、免疫抑制剂、抗细菌剂、抗病毒剂、心血管药剂、降低胆固醇药剂、抗糖尿病药剂、抗过敏剂、避孕剂和缓解疼痛的药剂。在一些实施方案中,所述另外的药剂为抗增殖剂。在一些实施方案中,所述另外的药剂为抗肌肉骨骼病药剂。在一些实施方案中,所述另外的药剂为抗癌剂。在一些实施方案中,所述另外的药剂为抗病毒剂。在一些实施方案中,所述另外的药剂为蛋白激酶结合剂或抑制剂。在一些实施方案中,所述另外的药剂选自表观遗传或转录调节剂(例如,DNA甲基转移酶抑制剂、组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(HDAC抑制剂)、赖氨酸甲基转移酶抑制剂)、抗有丝分裂药物(例如,紫杉烷和长春花生物碱)、激素受体调节剂(例如,雌激素受体调节剂和雄激素受体调节剂)、细胞信号传递途径抑制剂(例如,酪氨酸蛋白激酶抑制剂)、蛋白质稳定性调节剂(例如,蛋白酶体抑制剂)、Hsp90抑制剂、糖皮质激素、全反式视黄酸、和促进分化的其它药剂。在一些实施方案中,本文所述的化合物或药物组合物可与抗癌治疗包括,但不限于,外科手术、放射治疗、移植(例如,干细胞移植、骨髓移植)、免疫治疗和化疗组合施用。

[0406] 本发明还包括试剂盒(例如,药物包装)。提供的试剂盒可包括本发明药物组合物或化合物,以及容器(例如,小瓶、安瓿瓶、瓶、注射器和/或分配包装,或其他合适的容器)。在一些实施方案中,提供的试剂盒还可任选包括第二容器,其包括用于稀释或悬浮本发明药物组合物或化合物的药物赋形剂。在一些实施方案中,本发明药物组合物或化合物提供在第一容器中,且组合第二容器以形成单位剂型。

[0407] 因此,在一方面,提供试剂盒,其包括包含本文所述化合物或药物组合物的第一容器。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在需要的受试者中治疗疾病(例如,增殖性疾病、肌肉骨骼病、遗传性疾病、血液疾病、神经性疾病、疼痛病症、精神性疾病、或代谢疾病)。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在需要的受试者中预防疾病(例如,增殖性疾病、肌肉骨骼病、遗传性疾病、血液疾病、神经性疾病、疼痛病症、精神性疾病、或代谢疾病)。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在受试者或细胞中抑制蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的活性(例如,异常活性,如增加的活性)。

[0408] 在一些实施方案中,文本所述的试剂盒进一步包含在试剂盒中包括的使用该化合

物或药物组合物的说明书。在一些实施方案中,所述试剂盒包含本文所述的化合物,或其药学上可接受的盐或本文所述的药物组合物;和使用化合物、药学上可接受的盐或药物组合物的说明书。本发明所述的试剂盒还可包括管理机构(例如美国食品和药品管理局(FDA))所要求的信息。在一些实施方案中,包括在试剂盒中的所述信息为处方信息。在一些实施方案中,所述试剂盒和说明书在需要的受试者中提供治疗疾病(例如,增殖性疾病、肌肉骨骼病、遗传性疾病、血液疾病、神经性疾病、疼痛病症、精神性疾病、或代谢疾病)。在一些实施方案中,所述试剂盒和说明书在需要的受试者中提供预防疾病(例如,增殖性疾病、肌肉骨骼病、遗传性疾病、血液疾病、神经性疾病、疼痛病症、精神性疾病、或代谢疾病)。在一些实施方案中,所述试剂盒和说明书在受试者或细胞中提供治调节(例如,抑制)蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的活性(例如,异常活性,如增加的活性)。本文描述的试剂盒可包括一种或多种本文所述的另外的药剂作为单独的组合物。

[0409] 治疗方法和用途

[0410] 本发明提供调节(例如,抑制或增加)蛋白激酶(例如,SIK)的活性(例如,异常活性,如增加或减少的活性)的方法。本发明提供方调节(例如,抑制或增加)受试者或细胞中SIK(例如,SIK1、SIK2或SIK3)的活性(例如,异常活性,如增加或减少的活性)的方法。本发明还提供在需要的受试者中治疗宽范围疾病的方法,如与蛋白激酶的异常活性(例如,增加的活性)相关的疾病,例如,增殖性疾病、肌肉骨骼病、遗传性疾病、血液疾病、神经性疾病、疼痛病症、精神性疾病和代谢疾病。

[0411] 在另一方面,本发明提供在受试者或细胞中调节蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的活性的方法。在一些实施方案中,提供了在受试者中抑制蛋白激酶的活性的方法。在一些实施方案中,提供了在细胞中抑制蛋白激酶的活性的方法。在一些实施方案中,提供了在受试者中增加蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的活性的方法。在一些实施方案中,提供了在细胞中增加蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的活性的方法。在一些实施方案中,受试者或细胞中蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的活性被本文所述方法抑制至少约1%、至少约3%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、或至少约90%。在一些实施方案中,受试者或细胞中蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的活性被本文所述方法增加至少约1%、至少约3%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、或至少约90%。在一些实施方案中,受试者或细胞中蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的活性被所述方法选择性抑制。在一些实施方案中,受试者或细胞中蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的活性被所述方法选择性增加。

[0412] 本发明另一方面涉及在需要的受试者中治疗疾病的方法。在一些实施方案中,所述疾病与蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))相关。在一些实施方案中,所述疾病与蛋白激酶的活性相关。在一些实施方案中,所述疾病与蛋白激酶的异常活性(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))相关。在一些实施方案中,所述疾病与蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))增加的活性相关。

[0413] 在一些实施方案中,所述疾病为增殖性疾病。在一些实施方案中,所述疾病为癌

症。在一些实施方案中,所述疾病为良性赘生物。在一些实施方案中,所述疾病为病理性血管发生或与其相关。在一些实施方案中,所述疾病为炎症性疾病。在一些实施方案中,所述疾病为自身免疫性疾病。在一些实施方案中,所述疾病为肌肉骨骼病。在一些实施方案中,所述疾病为遗传性疾病。在一些实施方案中,所述疾病为血液疾病。在一些实施方案中,所述疾病为神经性疾病。在一些实施方案中,所述疾病为疼痛病症。在一些实施方案中,所述疾病为精神性疾病。在一些实施方案中,所述疾病为代谢疾病。

[0414] 在另一方面,本发明提供在需要的受试者中预防本文所述的疾病的方法。

[0415] 在一些实施方案中,本公开的方法包括向需要的受试者给药有效量的本文所述的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,所述在需要的受试者中治疗疾病的方法包括向该受试者给药治疗有效量的本文所述的化合物,或其药学上可接受的盐,或本文所述的药物组合物,其中所述疾病与蛋白激酶的异常活性相关。在一些实施方案中,施用本文所述的化合物或药物组合物的受试者为人。在一些实施方案中,施用本文所述的化合物或药物组合物的受试者为非人动物。在一些实施方案中,所述有效量为有效抑制蛋白激酶的活性达至少约10%,至少约20%,至少约30%,至少约40%,至少约50%,至少约60%,至少约70%,至少约80%,至少约90%,至少约95%,或至少约98%的量。在一些实施方案中,所述有效量为有效抑制蛋白激酶的活性达不超过10%,不超过20%,不超过30%,不超过40%,不超过50%,不超过60%,不超过70%,不超过80%,不超过90%,不超过95%,或不超过98%的量。在一些实施方案中,所述有效量为有效抑制蛋白激酶的活性达以下范围的量,该范围在该段描述的一个百分比至该段描述的另一个百分比之间,包括端点。

[0416] 在一些实施方案中,本公开的方法包括向需要的受试者给药治疗有效量的本文所述的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,本公开的方法包括向需要的受试者给药预防有效量的本文所述的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,本公开的方法包括将细胞与有效量的本文所述的化合物或药物组合物接触。

[0417] 在另一方面,本发明提供本文所述的化合物,其用于本文所述方法(例如,抑制蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶)的方法),治疗疾病(例如,增殖性疾病,肌肉骨骼病)的方法,预防疾病(例如,增殖性疾病,肌肉骨骼病)的方法,或筛选化合物库的方法)。

[0418] 在另一方面,本发明提供本文所述的药物组合物,其用于本文所述方法(例如,抑制蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶)的方法),治疗疾病(例如,增殖性疾病或肌肉骨骼病)的方法,预防疾病(例如,增殖性疾病或肌肉骨骼病)的方法,或筛选化合物库的方法)。

[0419] 筛选化合物库的方法

[0420] 本发明的其他方面涉及筛选化合物及其药学上可接受的盐的库的方法,以鉴定可用于本发明方法的化合物或其药学上可接受的盐。在具体实施方案中,所述筛选库的方法包括获得至少两个不同的本发明化合物;并使用所述不同的本发明化合物进行至少一个测试。在具体实施方案中,至少一个测试可用于鉴定可用于本发明方法的化合物。

[0421] 通常,所述筛选化合物库的方法包括至少一个测试。在具体实施方案中,进行所述测试以检测与治疗 and/或预防本文所述疾病或与蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))活性的调节(例如,抑制)相关的一种或多种特征。该特征可以是期望

的特征(例如,与疾病的治疗相关的特征,与疾病的预防相关的特征,或与蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的抑制相关的特征)。该特征可能是不期望的特征(例如,与未治疗的疾病相关的特征,与未被预防的疾病相关的特征,或与蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的活性的非调节相关的特征。该测定可以是酶活性测定、免疫测定、例如夹心型测定、竞争性结合测定、一步直接测试、两步测试或印迹测定。可以机械地或手动地进行进行至少一种测定的步骤。在一些实施方案中,测定包括(a)使化合物库与蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))接触;和(b)检测化合物库与蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的结合。在一些实施方案中,测定包括检测化合物库与蛋白激酶(例如,SIK激酶,(例如,SIK1、SIK2或SIK3的激酶))的特异性结合。在一些实施方案中,检测到的化合物库与蛋白激酶(例如,SIK的激酶,(例如,SIK1,SIK2或SIK3的激酶))的结合可用于鉴定可用于本文所述方法的化合物。在一些实施方案中,检测结合的步骤包括使用差示扫描荧光测定法(DSF),等温滴定量热法(ITC)和/或扩增的发光邻近均相测定法(ALPHA)。进行至少一种测定的步骤可以在细胞中在体外或体内进行。

实施例

[0422] 为了可以更全面地理解本公开,阐述了以下实施例。提供本申请中描述的实施例以说明本文提供的化合物、药物组合物、用途和方法,并且不应以任何方式解释为限制其范围。

[0423] 实验步骤

[0424] 实施例I.所选化合物和生物活性

[0425] SIK2蛋白质制备和纯化

[0426] 编码人SIK2可读框(克隆TRCN0000491575)的慢病毒表达构建体获自Broad Institute Genetic Perturbation Platform。通过PCR扩增人SIK2并将其克隆至杆状病毒表达载体pCoofy29,如前所述(Scholz,等人,BMC Biotechnol.,13,12(2013)),产生用于草地贪夜蛾(Sf9)昆虫细胞表达的His6-MBP标记的SIK2构建体。使用Bac-to-Bac杆状病毒表达系统(Invitrogen)获得高滴度重组杆状病毒。用感染复数为5的P1病毒感染细胞密度为 3×10^6 个细胞/mL的Sf9细胞。感染后48小时,在27℃下离心收集细胞。通过在含有5mM Tris 7.5、250mM NaCl、5%甘油、0.5mM TCEP和1片无EDTA蛋白酶抑制剂(Roche)的裂解缓冲液中通过匀浆裂解细胞沉淀。通过与Ni-NTA超流动树脂(Qiagen)在4℃下孵育2小时,从细胞裂解物中分离出His6-MBP标记的SIK2蛋白。在大量洗涤后,通过缓冲的咪唑洗脱结合的蛋白质。使用superdex 200凝胶过滤柱(GE Healthcare),用含有50mM Tris 7.5、150mM NaCl、0.5mM TCEP和2%甘油的缓冲液,通过FPLC进一步纯化洗脱的蛋白质。收集单体物质并通过考马斯蓝染色的SDS-PAGE凝胶分析,表明样品纯度大于80%。该制剂用于卡尺测定和化合物IC₅₀测量。

[0427] SIK2激酶活性测试

[0428] 通过基于Caliper的迁移率变动分析(PerkinElmer)测量下表5中所选化合物的IC₅₀。对于这些实验,将全长His6-MBP标记的hSIK2(4nM)与HG-9-91-01衍生物一起在室温下在含有100mM HEPES 7.5、10mM MgCl₂、2.5mM DTT、0.004% Tween20、0.003% Brij-35、30μM

ATP和1.5 μ M ProfilerPro FL-肽10 (5-FAMKKKVSRSGLYRSPSPENLNRPR-COOH, PerkinElmer, Catalog No.760354) 的缓冲液5中孵育。1小时后,通过加入20mM EDTA (pH8) 淬灭反应,并通过LabChip EZ Reader II (PerkinElmer) 测量底物转化百分比。使用Genedata Screener软件套件 (Genedata) 中的SmartFit非线性回归计算SIK2抑制的IC₅₀。所选化合物的IC₅₀列于下表5中。

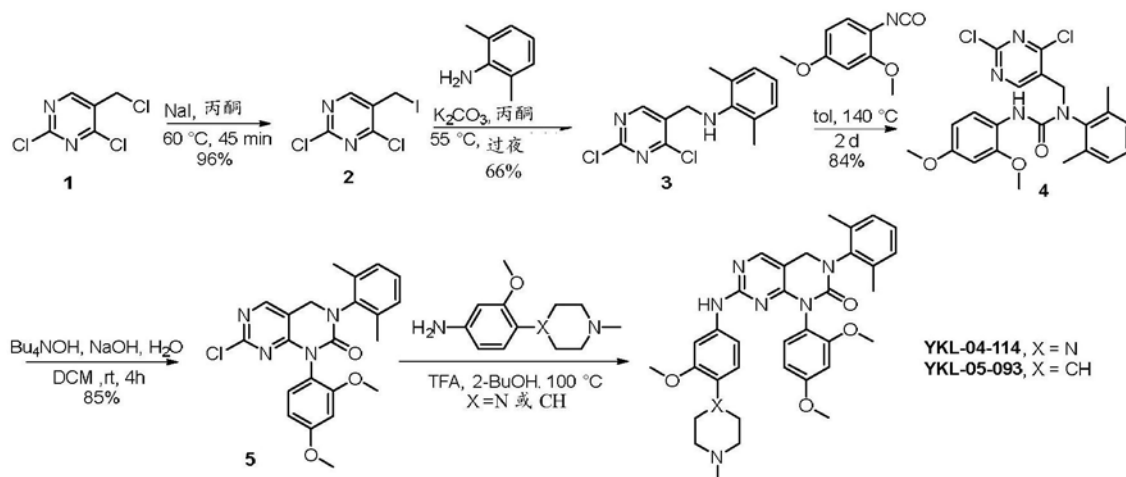
[0429] 化合物表征

[0430] 使用Biotage[®] Initiator⁺微波合成器进行脲形成。所有反应均通过薄层色谱 (TLC) 监测,使用0.25mm E.Merck预涂硅胶板 (60F₂₅₄) 和Waters LCMS系统 (Waters 2489 UV/Visible Detector, Waters 3100 Mass, Waters 515 HPLC泵, Waters 2545 Binary Gradient Module, Waters Reagent Manager, Waters 2767样品管理器)。使用SunFire[™] C18柱 (4.6 $\times$ 50mm, 5 μ m粒径): 溶剂梯度=0分钟时97%A, 5分钟时0%A; 溶剂A=0.035%TFA水溶液; 溶剂B=0.035%TFA的乙腈溶液; 流速: 2.5mL/min。通过快速色谱法使用CombiFlash[®]Rf与Teledyne IscoRediSep[®]Rf高性能金或Silicycle SiliaSep[™]高性能柱 (4g, 12g, 24g, 40g, 80g或120g) 进行反应产物的纯化。所有化合物的纯度均超过95%,并用Waters LCMS系统分析。使用Varian Inova-600 (¹H为600MHz, ¹³C为125MHz) 光谱仪获得¹H NMR和¹³C NMR光谱。对于¹H NMR, 化学位移相对氯仿 (δ =7.24) 报告, 或对于¹H NMR相对二甲基亚砜 (δ =2.50), 且对于¹³C NMR相对二甲基亚砜 (δ =39.51)。数据报告为(br=宽, s=单峰, d=双峰, t=三重峰, q=四重峰, m=多重峰)。

[0431] 实施例II. YKL-04-114和YKL-05-093的制备

[0432] 除非另有说明, 否则使用从商业供应商处收到的试剂和溶剂。质子核磁共振谱 (¹H NMR) 在Bruker AVANCE光谱仪上以400MHz (对于质子) 获得。光谱以ppm (δ) 给出, 偶合常数J以赫兹报告。溶剂峰用作质子光谱的参考峰。在Agilent 1100HPLC LC-MS离子阱电喷雾电离 (ESI) 质谱仪上获得LC-MS谱。

[0433]



[0434] 2,4-二氯-5-(碘甲基)嘧啶 (2)

[0435] 将2,4-二氯-5-(氯甲基)嘧啶 (15.0g, 76.0mmol)、NaI (13.7g, 91.4mmol) 在丙酮中的混合物在60 $^{\circ}$ C搅拌45分钟。所得沉淀 (NaCl) 通过过滤去除且用丙酮洗涤。合并的将滤液浓缩以得到淡黄色固体, 其通过柱色谱在硅胶上纯化 (用DCM洗脱) 以得到2,4-二氯-5-(碘

甲基) 嘧啶2, 其为淡黄色固体 (30.8g, 产率96%)。LCMS (m/z): 289.3 [M+H]⁺。

[0436] N-((2,4-二氯嘧啶-5-基) 甲基)-2,6-二甲基苯胺 (3)

[0437] 将2,4-二氯-5-(碘甲基) 嘧啶2 (7.0g, 24.2mmol)、2,6-二甲基苯胺 (3.8g, 31.4mmol)、K₂CO₃ (5.0g, 36.2mmol) 在丙酮 (60mL) 中的混合物在55℃搅拌过夜。去除溶剂且残余物用EtOAc (150mL×3) 萃取。合并的有机相用盐水 (80mL×3) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过柱色谱在硅胶上纯化 (石油醚/EtOAc=8/1, 4/1, 1/1) 以得到N-((2,4-二氯嘧啶-5-基) 甲基)-2,6-二甲基苯胺3, 其为浅棕色固体 (4.5g, 产率66%)。LCMS (m/z): 282.3 [M+H]⁺。

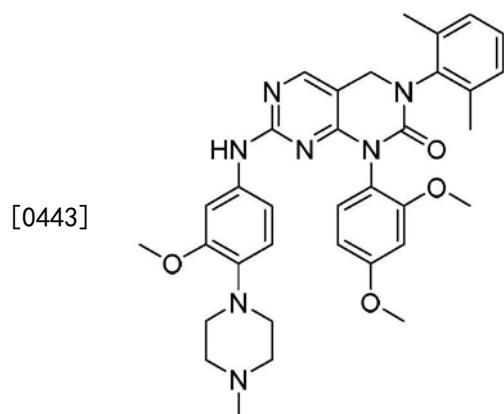
[0438] 1-((2,4-二氯嘧啶-5-基) 甲基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基苯基) 脲 (4)

[0439] 向具有Dean-Stark装置的圆底烧瓶添加N-((2,4-二氯嘧啶-5-基) 甲基)-2,6-二甲基苯胺3 (3.0g, 10.6mmol)、1-异氰酸基-2,4-二甲氧基苯 (2.5g, 14.0mmol)、甲苯 (3mL)。将混合物在130℃搅拌2d, 冷却至室温, 且浓缩。残余物通过柱色谱在硅胶上纯化 (石油醚/EtOAc=4/1, 2/1, 1/1, EA) 以得到1-((2,4-二氯嘧啶-5-基) 甲基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基苯基) 脲4, 其为浅棕色固体 (4.1g, 产率84%)。LCMS (m/z): 461.4 [M+H]⁺。

[0440] 7-氯-1-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(2,6-二甲基苯基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮 (5)

[0441] 向1-((2,4-二氯嘧啶-5-基) 甲基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基苯基) 脲4 (3.1g, 6.7mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中添加Bu₄NOH (174mg, 0.67mmol)、NaOH (474mg, 在2mL H₂O中, 11.8mmol)。将混合物在室温搅拌4h。最终混合物用H₂O (20mL) 稀释, 用DCM (80mL×3) 萃取。合并的有机相用盐水 (50mL×2) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过柱色谱在硅胶上纯化 (用DCM/MeOH=20/1洗脱) 以得到7-氯-1-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(2,6-二甲基苯基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮5, 其为灰白色固体 (2.4g, 产率85%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 8.37 (s, 1H), 7.16-7.19 (m, 4H), 6.68 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.58 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 4.74 (dd, J=5.5, 1.6Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); LCMS (m/z): 425.4 [M+H]⁺。

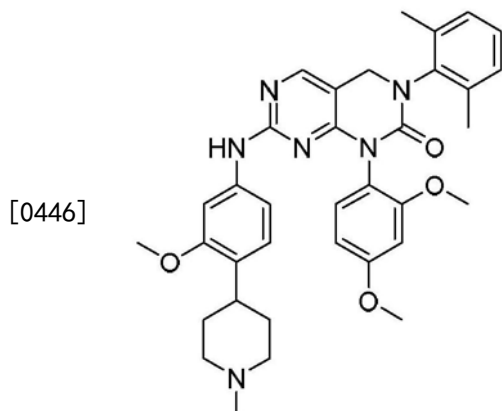
[0442] YKL-04-114



[0444] 将7-氯-1-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(2,6-二甲基苯基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮5 (10mg, 0.024mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯胺 (7.8mg, 0.035mmol) 和TFA (5.5mg, 0.048mmol) 在2-BuOH (0.5mL) 中的混合物在100℃搅拌过夜。将反

应冷却且浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化 (MeOH/H₂O 5:95-100:0), 然后在硅胶上进行柱色谱层析 (DCM中的0-10%MeOH) 以得到YKL-04-114, 其为白色固体 (8.0mg, 56%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 4H), 7.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.77 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.68 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 6.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.73 (d, J=14.4Hz, 1H), 4.59 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.94 (m, 4H), 2.58 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); LCMS (m/z): 610.7 [M+H]⁺.

[0445] YKL-05-093

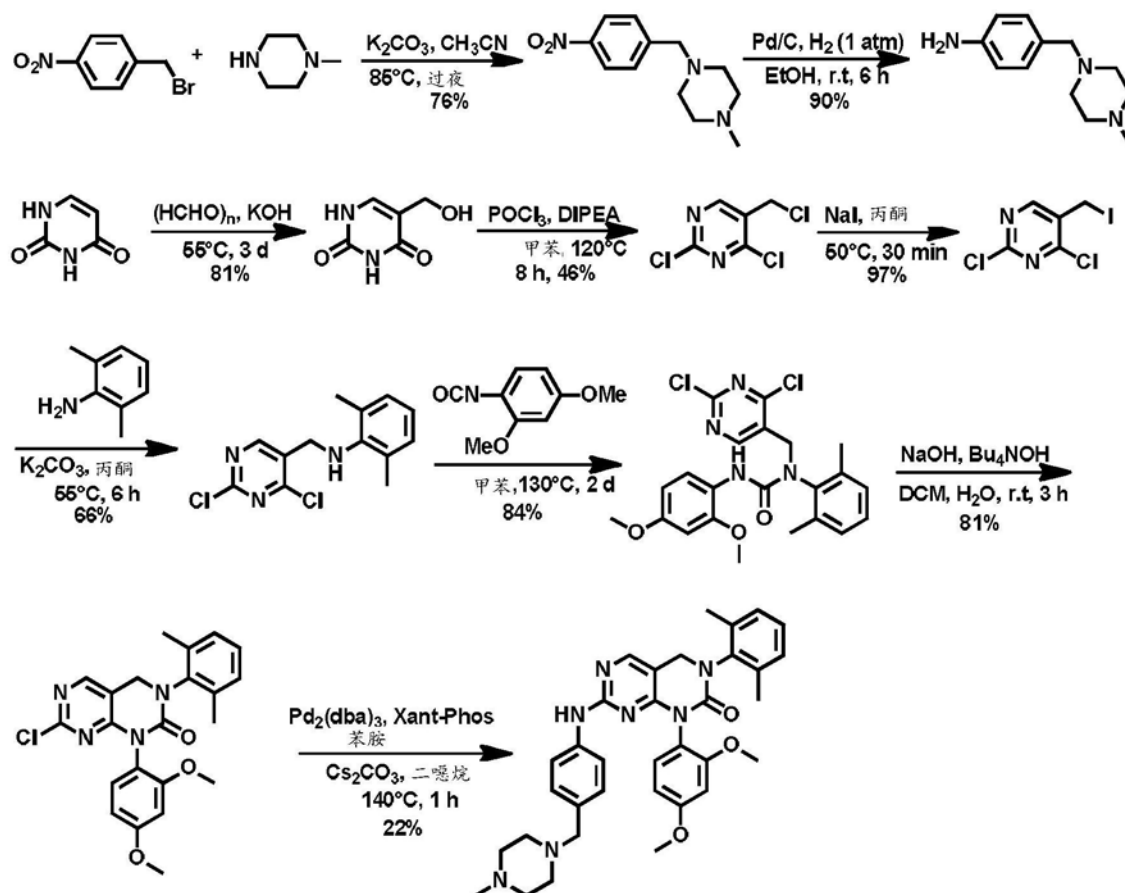


[0447] 将7-氯-1-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(2,6-二甲基苯基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮5 (100mg, 0.24mmol)、3-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺 (78mg, 0.35mmol) 和TFA (55mg, 0.48mmol) 在2-BuOH (5mL) 中的混合物在100℃搅拌过夜。将反应冷却且浓缩。残余物通过prep-HPLC纯化 (MeOH/H₂O 5:95-100:0), 然后进行硅胶柱色谱 (DCM中的0-10%MeOH) 以得到YKL-05-093, 其为白色固体 (127mg, 89%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.12-7.09 (m, 4H), 6.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.65-6.62 (m, 2H), 6.55 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 4.60 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.47 (d, J=14.8Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 4H); LCMS (m/z): 609.7 [M+H]⁺.

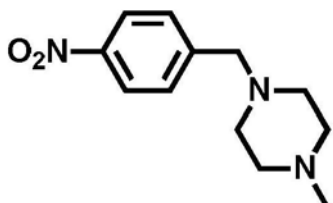
[0448] 二环脲

[0449] 合成方案1.YKL-04-136-1的合成

[0450]



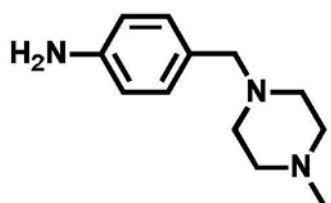
[0451] 1-甲基-4-(4-硝基苄基)哌嗪



[0452]

[0453] 向1-(溴甲基)-4-硝基苯(4.0g, 18.5mmol)和1-甲基哌嗪(1.7g, 17.0mmol)在 CH_3CN 中的溶液中添加 K_2CO_3 (3.8g, 27.5mmol),将混合物在 $85^\circ C$ 搅拌过夜。完成后,去除溶剂,用乙酸乙酯(150mL $\times$ 3)萃取,用水(80mL $\times$ 2)、盐水(80mL $\times$ 2)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,通过硅胶纯化($DCM/MeOH=50/1, 30/1$),得到浅棕色固体1-甲基-4-(4-硝基苄基)哌嗪(3.3g),产率76%。LC/MS (ESI) $m/z=236 (M+H)^+$ 。

[0454] 4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺

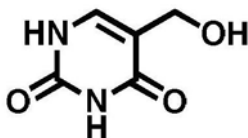


[0455]

[0456] 将1-甲基-4-(4-硝基苄基)哌嗪(1.0g, 4.25mmol)、 Pd/C (200mg)在 $EtOH$ (20mL)中的悬浮液在室温在 H_2 (1atm)下搅拌6h,然后过滤,去除溶剂以得到4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺,其为浅棕色固体(785mg),产率90%。LC/MS (ESI) $m/z=206 (M+H)^+$ 。

[0457] 5-(羟基甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

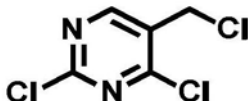
[0458]



[0459] 向尿嘧啶 (37.0g, 330mmol) 和多聚甲醛 (12.3g, 410mmol) 的悬浮液添加KOH (10.5g, 187mmol) 在水 (290mL) 中的溶液, 将混合物在55℃搅拌3d, 在60℃在真空浓缩至体积为100mL后, 残余物用丙酮 (200mL) 稀释, 所得沉淀通过过滤收集, 用丙酮洗涤且干燥以得到5-(羟基甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮, 其为白色固体 (38g), 产率81%。

[0460] 2,4-二氯-5-(氯甲基)嘧啶

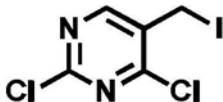
[0461]



[0462] 向5-(羟基甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (35.0g, 246.3mmol) 在甲苯 (100mL) 中的悬浮液中添加POCl₃ (105mL, 1147mmol), 然后缓慢添加DIPEA (120mL, 689mmol), 将混合物在110-120℃滴定8h。然后将反应混合物倒至水 (100mL) 和乙酸乙酯 (200mL) 的混合物, 用乙酸乙酯 (1L×2) 萃取, 用盐水 (200mL×3) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥。硅胶 (DCM) 纯化以得到2,4-二氯-5-(氯甲基)嘧啶, 其为淡黄色固体 (22g), 产率46%。LC/MS (ESI) m/z=197 (M+H)⁺。

[0463] 2,4-二氯-5-(碘甲基)嘧啶

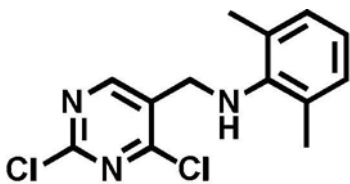
[0464]



[0465] 向2,4-二氯-5-(氯甲基)嘧啶 (22.0g, 111.4mmol) 在丙酮 (120mL) 中的溶液中添加NaI (20.1g, 134.1mmol), 将混合物在50℃搅拌30分钟, 然后过滤, 将滤液去除溶剂, 硅胶 (DCM) 纯化以得到2,4-二氯-5-(碘甲基)嘧啶, 其为浅棕色固体 (31g), 产率97%。LC/MS (ESI) m/z=289 (M+H)⁺。

[0466] N-((2,4-二氯嘧啶-5-基)甲基)-2,6-二甲基苯胺

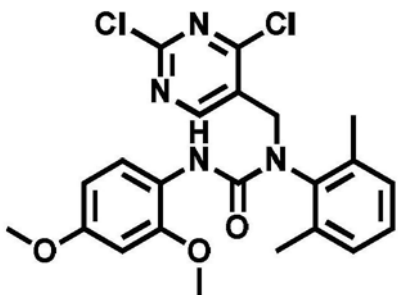
[0467]



[0468] 向2,6-二甲基苯胺 (3.8g, 31.4mmol) 和2,4-二氯-5-(碘甲基)嘧啶 (7.0g, 24.2mmol) 在丙酮中的溶液中添加K₂CO₃ (5.0g, 36.2mmol), 将混合物在50℃搅拌6h。然后去除丙酮, 用乙酸乙酯 (150mL×3) 萃取, 用水 (80mL×2)、盐水 (80mL×2) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥。通过硅胶纯化 (PE/DCM=2/1, 1/1, DCM) 以得到N-((2,4-二氯嘧啶-5-基)甲基)-2,6-二甲基苯胺, 其为淡黄色固体 (4.5g), 产率66%。LC/MS (ESI) m/z=282 (M+H)⁺。

[0469] 1-((2,4-二氯嘧啶-5-基)甲基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基苯基)脲

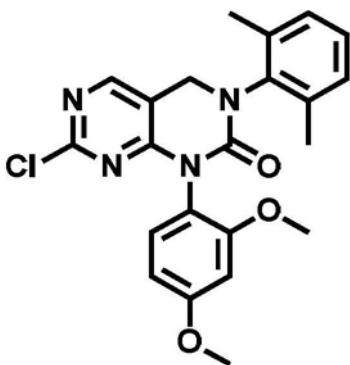
[0470]



[0471] 向圆底烧瓶添加N-((2,4-二氯嘧啶-5-基)甲基)-2,6-二甲基苯胺(3.0g, 10.6mmol)、1-异氰酸基-2,4-二甲氧基苯(2.5g, 14.0mmol)和甲苯(3mL),将混合物在130℃搅拌2天。然后通过硅胶纯化(PE/乙酸乙酯=4/1,2/1,1/1,乙酸乙酯)以得到1-((2,4-二氯嘧啶-5-基)甲基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基苯基)脲,其为浅棕色固体(4.1g),产率84%。LC/MS (ESI) $m/z=461$ (M+H)⁺。

[0472] 7-氯-1-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(2,6-二甲基苯基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0473]

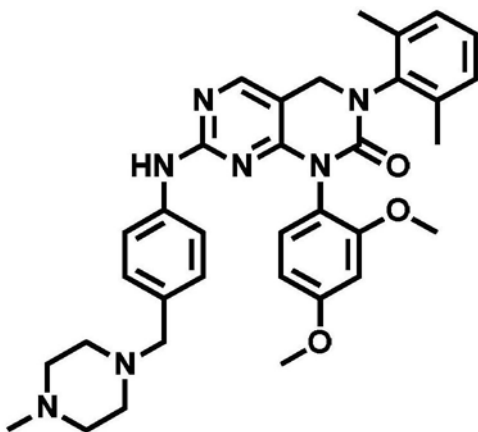


[0474] 向1-((2,4-二氯嘧啶-5-基)甲基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(2,6-二甲基苯基)脲(2.0g, 4.34mmol)在DCM(30mL)中的溶液中添加NaOH(260mg, 6.5mmol)和Bu₄NOH(338mg, 1.30mmol),将混合物室温搅拌3h。然后用DCM(80mL×3)萃取,用水(50mL×2)、盐水(50mL×2)洗涤,用Na₂SO₄干燥。通过硅胶纯化(PE/乙酸乙酯=3/1,1/1)以得到7-氯-1-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(2,6-二甲基苯基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮,其为灰白色固体(1.5g),产率81%。LC/MS (ESI) $m/z=425$ (M+H)⁺。

[0475] 1-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(2,6-二甲基苯基)-7-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基氨基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0476] (YKL-04-136-1)

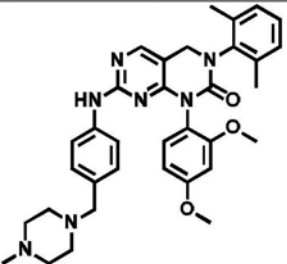
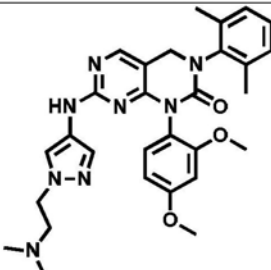
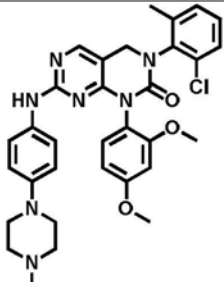
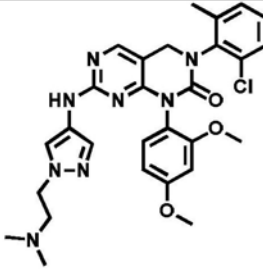
[0477]



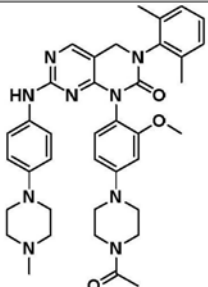
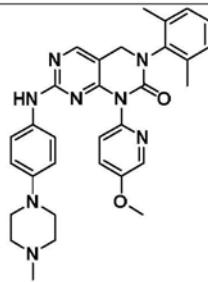
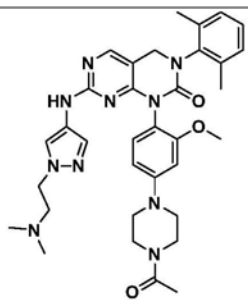
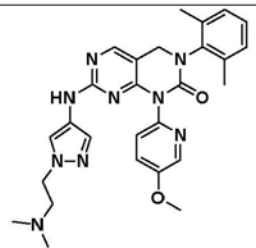
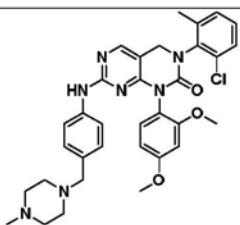
[0478] 向密封管添加7-氯-1-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(2,6-二甲基苯基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮(100mg,0.235mmol)、4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺(72mg,0.351mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22mg,0.0240mmol)、Xant-Phos(28mg,0.0484mmol)、 Cs_2CO_3 (200mg,0.614mmol)和二噁烷(2mL),将混合物在150℃在微波条件搅拌1h。然后过滤,去除溶剂,通过prep-HPLC纯化以得到1-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(2,6-二甲基苯基)-7-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基氨基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮,其为白色固体(30mg),产率22%。 $R_t=2.07\text{min}$; $^1\text{H NMR}$ 600MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.42 (s,1H),8.16 (s,1H),7.26-7.16 (m,6H),6.90 (d,2H),6.74 (d,1H),6.65 (dd,1H),4.70 (d,1H),4.56 (d,1H),3.87 (s,3H),3.66 (s,3H),3.32 (s,2H),2.30 (m,8H),2.26 (s,3H),2.23 (s,3H),2.14 (s,3H); LC/MS (ESI) $m/z=594.80$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0479] 表1.以下化合物通过使用相应的起始化合物根据类似于YKL-04-136-1所述的方法制备:

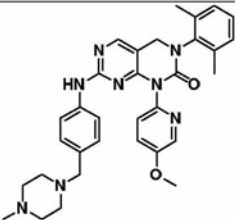
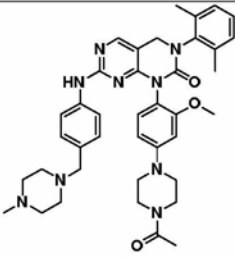
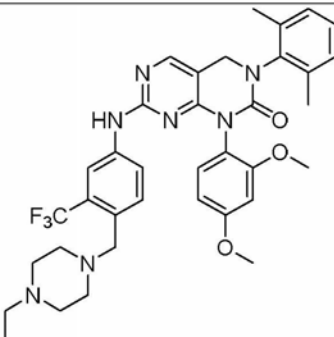
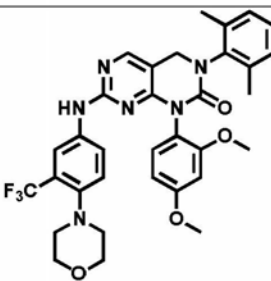
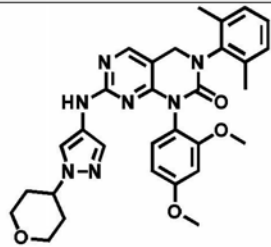
[0480]

YKL-04-136-1	 化学式: $C_{34}H_{39}N_7O_3$ 精确质量: 593.31	^1H NMR 600 MHz (DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.26-7.16 (m, 6H), 6.90 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.30 (m, 8H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); MS m/z: 594.4 [M+1].
YKL-04-136-2	 化学式: $C_{29}H_{34}N_6O_3$ 精确质量: 542.28	^1H NMR 600 MHz (DMSO- d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.24-7.11 (m, 5H), 6.78 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 6H); MS m/z: 543.3 [M+1].
YKL-04-136-3	 化学式: $C_{32}H_{34}ClN_7O_3$ 精确质量: 599.24	^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.23 (s,1H), 8.13 (s,1H), 7.45 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 3H), 6.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.64 (td, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.55-4.78 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.98 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.44 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.30 (d, $J = 10.8$ Hz, 3H), 2.22 (s, 3H) ppm. MS m/z: 600.3 [M+1].
YKL-04-136-4	 化学式: $C_{28}H_{31}ClN_8O_3$ 精确质量: 562.22	^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9.48 (s,1H), 8.12 (s,1H), 7.43 (dd, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 7.28-7.34 (m,2H), 7.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.10 (s,1 H), 6.75 (s,2H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.53-4.77 (m,2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.66 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 2.51 (s, 2H), 2.28 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.11 (s, 6H) ppm. MS m/z: 563.3 [M+1].

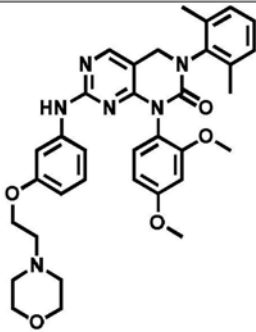
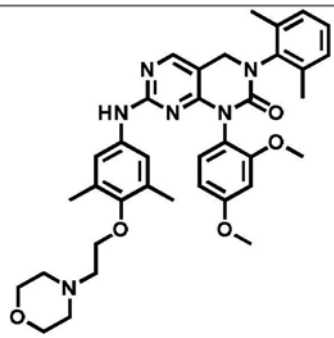
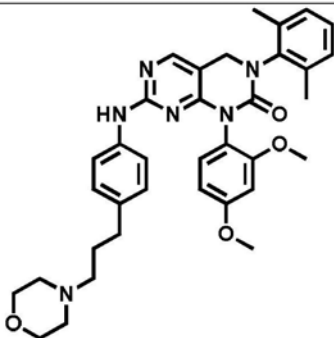
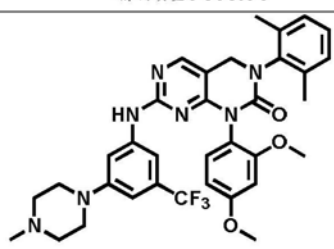
[0481]

YKL-04-136-5	 化学式: $C_{38}H_{46}N_9O_3$ 精确质量: 675.36	^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.99 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.08-7.19 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.62 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.53-4.66 (m, 2H), 3.80 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.21-3.27 (m, 4H), 3.10 (t, $J = 4.2$ Hz, 4H), 2.57 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H) ppm. MS m/z : 676.4 [M+1].
YKL-04-136-6	 化学式: $C_{31}H_{34}N_8O_2$ 精确质量: 550.28	^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz): δ 9.26 (bs, 1H), 8.31 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 3.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.12-7.21 (m, 3H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.97 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.51 (m, 2H), 2.43 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.25 (s, 6H), 2.20 (s, 3H) ppm. MS m/z : 551.3 [M+1].
YKL-04-136-7	 化学式: $C_{34}H_{42}N_{10}O_3$ 精确质量: 638.34	^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz): δ 9.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.06-7.20 (m, 5H), 6.83 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.46-4.68 (m, 2H), 3.81 (bs, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.17-3.31 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 2.05 (s, 3H) ppm. MS m/z : 639.4 [M+1].
YKL-04-136-8	 化学式: $C_{27}H_{31}N_9O_2$ 精确质量: 513.26	^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz): δ 9.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12-7.22 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.11 (s, 6H) ppm. MS m/z : 514.3 [M+1].
YKL-04-136-9	 化学式: $C_{33}H_{38}ClN_7O_3$ 精确质量: 613.26	^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.04 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.18-7.20 (m, 4H), 7.00-7.05 (m, 3H), 6.59-6.62 (m, 2H), 4.48-4.91 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.25-2.62 (bs, 8H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H) ppm. MS m/z : 614.3 [M+1].

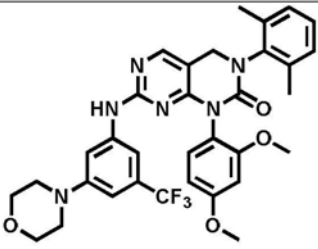
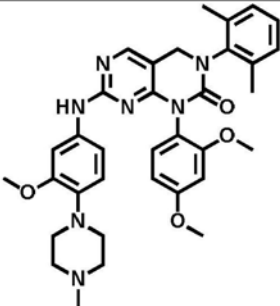
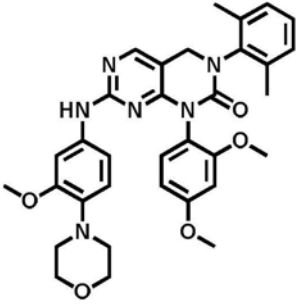
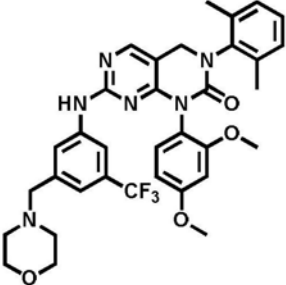
[0482]

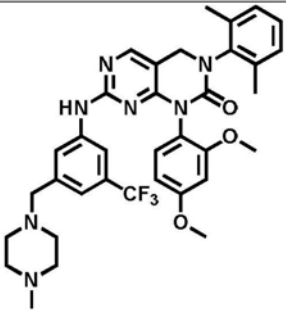
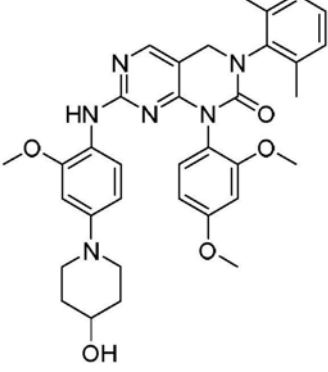
YKL-04-136-10	 化学式: $C_{32}H_{38}N_6O_2$ 精确质量: 564.30	^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.11-7.18 (m, 5H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.21-2.67 (bs, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.55-1.74 (bs, 4H) ppm. MS m/z: 565.3 [M+1].
YKL-04-136-11	 化学式: $C_{39}H_{47}N_9O_3$ 精确质量: 689.38	^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.02 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 3H), 7.11-7.14 (m, 3H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.61 (td, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 2H), 4.55-4.68 (m, 2H), 3.83 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.24-3.29 (m, 4H), 2.30-2.60 (bs, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H) ppm. MS m/z: 690.4 [M+1].
YKL-04-103	 化学式: $C_{36}H_{40}F_3N_7O_3$ 精确质量: 675.31	^1H NMR 600 MHz ($DMSO-d_6$) δ 9.67 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 3H), 6.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.45-2.25 (m, 8H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS m/z: 676.3 [M+1].
YKL-04-104	 化学式: $C_{33}H_{33}F_3N_6O_4$ 精确质量: 634.25	^1H NMR 400 MHz ($DMSO-d_6$) δ 9.61 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 3H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.68-3.64 (m, 7H), 2.75-2.71 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS m/z: 635.3 [M+1].
YKL-04-105	 化学式: $C_{30}H_{33}N_7O_4$ 精确质量: 555.26	^1H NMR 600 MHz ($DMSO-d_6$) δ 9.39 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.41 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 2H); MS m/z: 556.3 [M+1].

[0483]

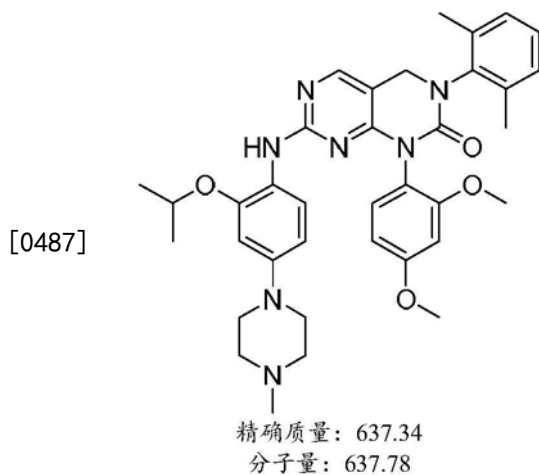
YKL-04-106	 化学式: $C_{34}H_{38}N_6O_5$ 精确质量: 610.29	^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.51-3.45 (m, 4H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); MS m/z : 611.3 [M+1].
YKL-04-107	 化学式: $C_{36}H_{42}N_6O_5$ 精确质量: 638.32	^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 3H), 6.96-6.94 (m, 2H), 6.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.70-3.52 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); MS m/z : 639.3 [M+1].
YKL-04-108	 化学式: $C_{35}H_{40}N_6O_4$ 精确质量: 608.31	^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23-7.21 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.66-3.62 (m, 4H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.44-2.36 (m, 4H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.71 (quit, J = 7.6 Hz, 2H); MS m/z : 609.3 [M+1].
YKL-04-112	 化学式: $C_{34}H_{36}F_3N_7O_3$ 精确质量: 647.28	^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.92 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); MS m/z : 648.3 [M+1].

[0484]

YKL-04-113	 化学式: $C_{33}H_{33}F_3N_6O_4$ 精确质量: 634.25	^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17-7.12 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72-3.67 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.06-3.01 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); MS m/z : 635.3 [M+1].
YKL-04-114	 化学式: $C_{34}H_{39}N_7O_4$ 精确质量: 609.31	^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23-7.21 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.97-2.90 (m, 4H), 2.63-2.55 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); MS m/z : 610.3 [M+1].
YKL-04-115	 化学式: $C_{33}H_{36}N_6O_5$ 精确质量: 596.27	^1H NMR 600 MHz (DMSO- d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.17-7.13 (m, 4H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 6.70 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.82 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS m/z : 597.3 [M+1].
YKL-04-118	 化学式: $C_{34}H_{35}F_3N_6O_4$ 精确质量: 648.27	^1H NMR 600 MHz (DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 3H), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.17-4.04 (m, 2H), 3.98-3.84 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 4H), 3.06-2.92 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); MS m/z : 649.3 [M+1].

YKL-04-125	 化学式: C₃₅H₃₈F₃N₇O₃ 精确质量: 661.30	¹ H NMR 600 MHz (DMSO-d ₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.20 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.15-7.13 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 6.68 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=9.0, 3.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J=15.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 4H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); MS m/z: 662.3 [M+1].
[0485] YKL-05-57	 精确质量: 610.29 分子量: 610.72	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 4H), 6.70 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.71-4.59 (m, 2H), 4.50 (dd, J=14.2, 0.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.58 (td, J=8.9, 4.4 Hz, 1H), 3.44-3.34 (m, 2H), 2.73 (ddd, J=12.6, 10.3, 2.9 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.80 (ddt, J=11.3, 6.0, 3.0 Hz, 2H), 1.47 (dtd, J=12.9, 9.7, 3.8 Hz, 2H); MS m/z: 611.3 [M+1].

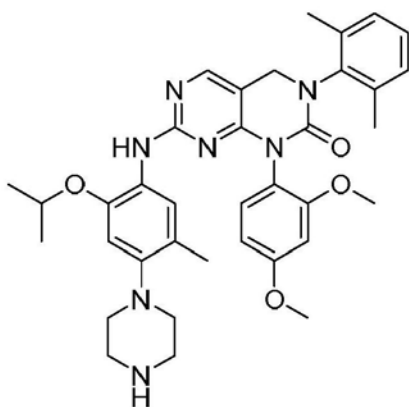
[0486] YKL-05-58



[0488] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.62 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.55 (d, J=2.6Hz, 1H), 5.99 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.60 (p, J=6.1Hz, 1H), 4.51 (d, J=14.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.99 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.43 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H). MS m/z: 638.4 [M+1].

[0489] YKL-05-59

[0490]



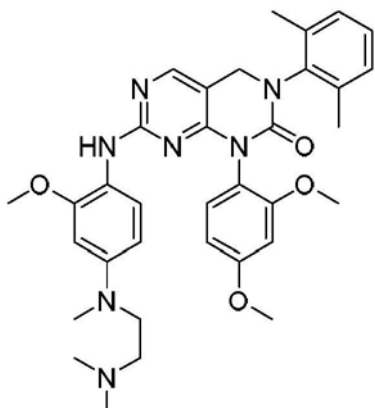
精确质量: 637.34

分子量: 637.78

[0491] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.11 (m, 3H), 6.72-6.67 (m, 2H), 6.61 (dd, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 4.67 (dd, $J=14.3, 0.9\text{Hz}$, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.09 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 2.71 (td, $J=11.9, 3.1\text{Hz}$, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 3H), 1.62-1.48 (m, 4H), 1.28-1.20 (m, 7H). MS m/z : 638.4 [M+1].

[0492] YKL-05-60

[0493]



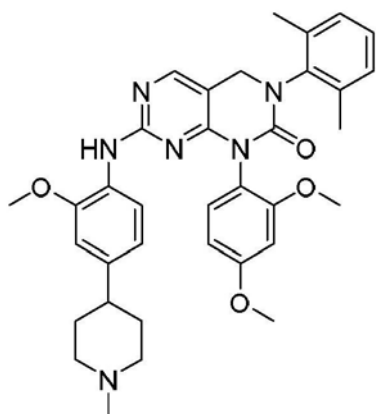
精确质量: 611.32

分子量: 611.75

[0494] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.10 (m, 4H), 6.68 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.63 (dd, $J=14.2, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 6H). MS m/z : 612.4 [M+1].

[0495] YKL-05-68

[0496]



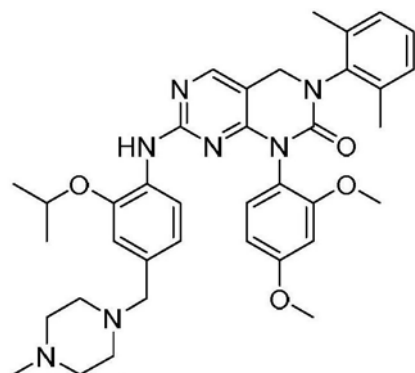
精确质量: 608.31

分子量: 608.74

[0497] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.11 (m, 4H), 6.78 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.62 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.41-6.34 (m, 1H), 4.67 (dd, $J=14.4, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.53 (dd, $J=14.4, 0.9\text{Hz}$, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.87 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (t, $J=11.4\text{Hz}$, 2H), 1.68 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.60 (qd, $J=12.2, 3.7\text{Hz}$, 2H). MS m/z : 609.3 [M+1].

[0498] YKL-05-69

[0499]



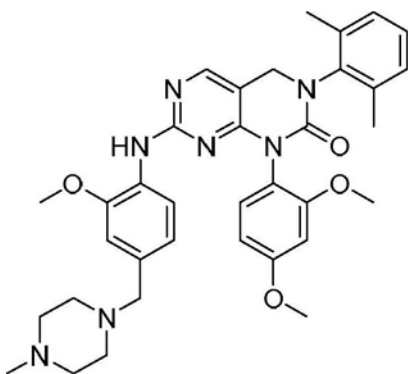
精确质量: 651.35

分子量: 651.81

[0500] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.83 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.63 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.38 (dd, $J=8.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.69 (dd, $J=14.4, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.63-4.49 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). MS m/z : 652.4 [M+1].

[0501] YKL-05-70

[0502]



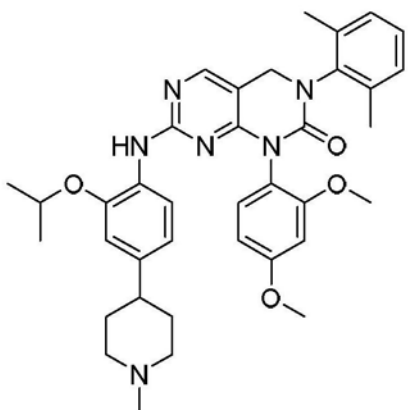
精确质量: 623.32

分子量: 623.76

[0503] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.14 (s, 3H), 6.82 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.62 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.44 (dd, $J=8.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.68 (dd, $J=14.4, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.57-4.47 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). MS m/z : 624.3 [M+1].

[0504] YKL-05-74

[0505]



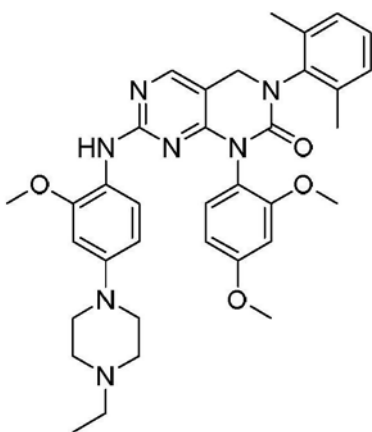
精确质量: 636.34

分子量: 636.80

[0506] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.88 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.72 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.40 (dd, $J=8.4, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.77 (dd, $J=14.4, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.70 (p, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.58-3.46 (m, 1H), 2.98 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.78 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 2H), 1.68 (qd, $J=12.3, 3.7\text{Hz}$, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.31 (s, 2H), 1.11 (dd, $J=6.1, 1.4\text{Hz}$, 3H). MS m/z : 637.4 [M+1].

[0507] YKL-05-76

[0508]



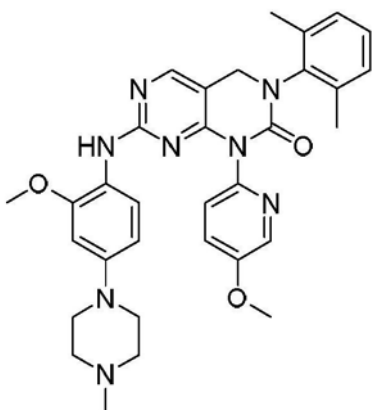
精确质量: 623.32

分子量: 623.76

[0509] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.26 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H), 6.65 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.56 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.47 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 5.99 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.60 (dd, $J=14.3, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.97 (dd, $J=6.3, 3.7\text{Hz}$, 4H), 2.30 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.17 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 6H), 0.97 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). MS m/z : 624.3 [M+1].

[0510] YKL-05-77

[0511]



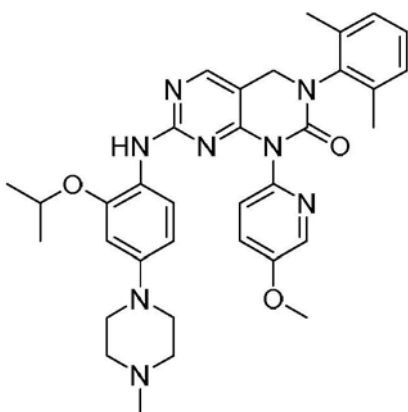
精确质量: 580.29

[0512] 分子量: 580.69

[0513] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 8.29 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}, J_2=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.18 (m, 4H), 6.53 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.04 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.45 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.25 (s, 6H), 2.22 (s, 3H) ppm. MS m/z : 581.3 [M+1].

[0514] YKL-05-88

[0515]



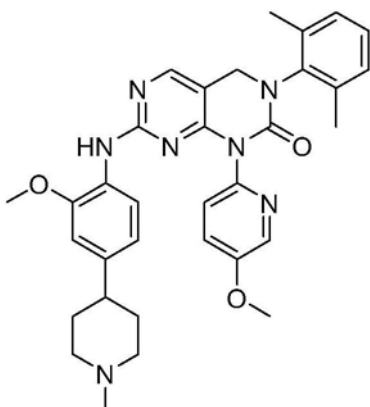
精确质量: 608.32

分子量: 608.75

[0516] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (dd, $J=3.2, 0.5\text{Hz}$, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.53 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (dd, $J=8.6, 0.5\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.01 (m, 4H), 6.49 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 5.92 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.62-4.48 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.01-2.89 (m, 4H), 2.41-2.35 (m, 4H), 2.19 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H). MS m/z : 609.3 [$M+1$].

[0517] YKL-05-89

[0518]



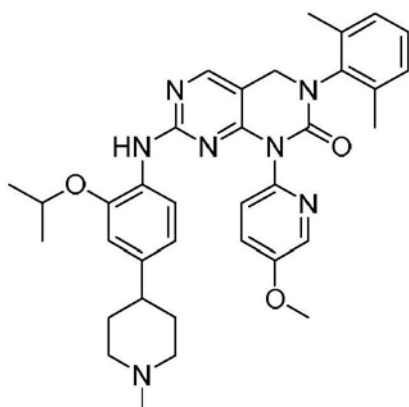
精确质量: 579.30

分子量: 579.70

[0519] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (dd, $J=3.2, 0.5\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.35 (dd, $J=8.7, 0.5\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 6.74 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.36-6.24 (m, 1H), 4.58 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.84 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 2H), 2.30 (tt, $J=11.5, 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.56 (qd, $J=12.2, 3.7\text{Hz}$, 2H). MS m/z : 580.3 [$M+1$].

[0520] YKL-05-90

[0521]



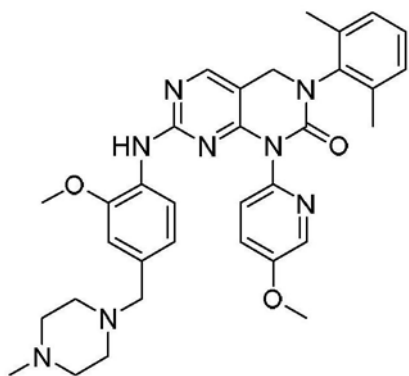
精确质量: 607.33

分子量: 607.76

[0522] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (dd, $J=3.1, 0.6\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.18 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 6.74 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.23 (dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.62-4.50 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.81 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 2.27 (tt, $J=11.6, 3.8\text{Hz}$, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 1.93 (t, $J=11.4\text{Hz}$, 2H), 1.63 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 1.52 (qd, $J=12.3, 3.7\text{Hz}$, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). MS m/z : 608.3 [M+1].

[0523] YKL-05-91

[0524]



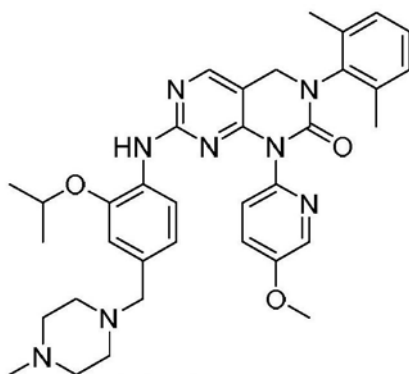
精确质量: 594.31

分子量: 594.72

[0525] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.06 (m, 3H), 6.77 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 6.37 (dd, $J=8.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.62-4.54 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.09 (s, 3H). MS m/z : 595.3 [M+1].

[0526] YKL-05-92

[0527]



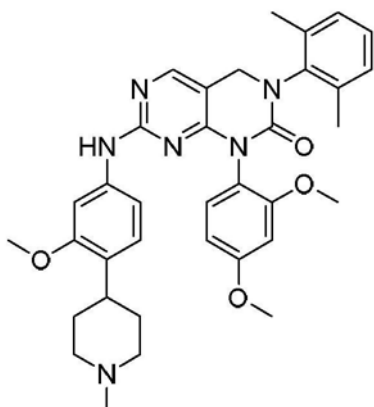
精确质量: 622.34

分子量: 622.77

[0528] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 6.79 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 6.30 (dd, $J=8.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.52 (p, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H). MS m/z : 623.4 [M+1].

[0529] YKL-05-93

[0530]



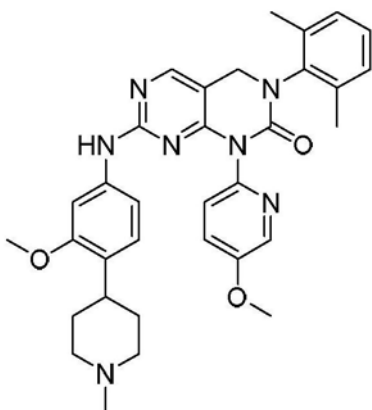
精确质量: 608.31

分子量: 608.74

[0531] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.14-7.06 (m, 4H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.68-6.60 (m, 2H), 6.55 (dd, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 4.60 (dd, $J=14.3, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.61 (tt, $J=11.5, 4.1\text{Hz}$, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.92 (td, $J=11.4, 3.0\text{Hz}$, 2H), 1.59-1.41 (m, 4H). MS m/z : 609.3 [M+1].

[0532] YKL-05-94

[0533]



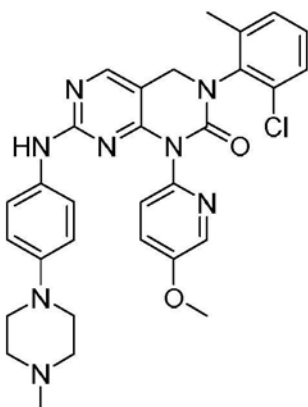
精确质量: 579.30

分子量: 579.70

[0534] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.23 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.51 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 6.89-6.76 (m, 2H), 6.62 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.89-2.73 (m, 2H), 2.61 (tt, $J=11.7, 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 1.91 (td, $J=11.4, 3.0\text{Hz}$, 2H), 1.60-1.38 (m, 4H). MS m/z : 580.3 [M+1].

[0535] YKL-05-95

[0536]



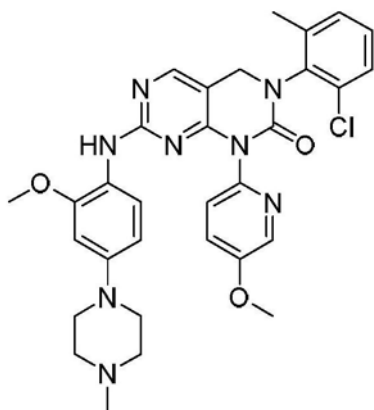
精确质量: 570.23

分子量: 571.08

[0537] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 9.29 (s, 1H), 8.32 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61 (dd, $J_1=7.5\text{Hz}$, $J_2=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J_1=7.0\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.06 (s, 2H), 6.56 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 4.64-4.71 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.98 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.44 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H) ppm. MS m/z : 571.3 [M+1].

[0538] YKL-05-96

[0539]



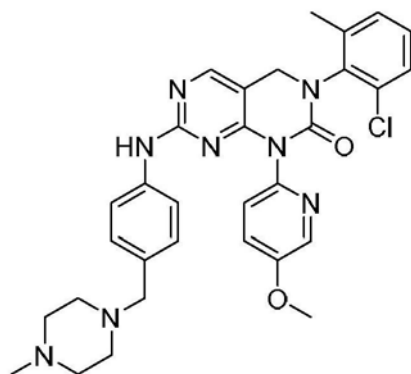
精确质量: 600.24

分子量: 601.11

[0540] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz): δ 8.29 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J_1=7.5\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.12 (bs, 1H), 6.54 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.04 (bs, 1H), 4.64-4.71 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.05 (s, 4H), 2.48 (s, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H) ppm. MS m/z : 601.3 $[M+1]$.

[0541] YKL-05-97

[0542]



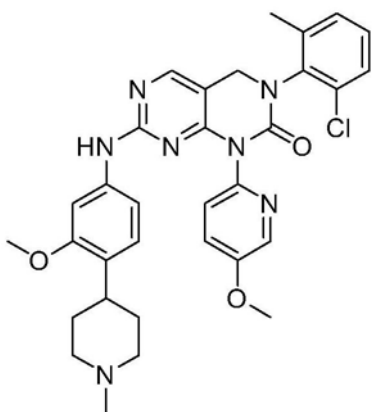
精确质量: 584.24

分子量: 585.11

[0543] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz): δ 9.52 (s, 1H), 8.33 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.61 (dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J_1=7.0\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.15 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 6.88 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.67-4.74 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.34 (s, 4H), 2.25-2.46 (bs, 8H), 2.18 (s, 4H) ppm. MS m/z : 585.3 $[M+1]$.

[0544] YKL-05-98

[0545]



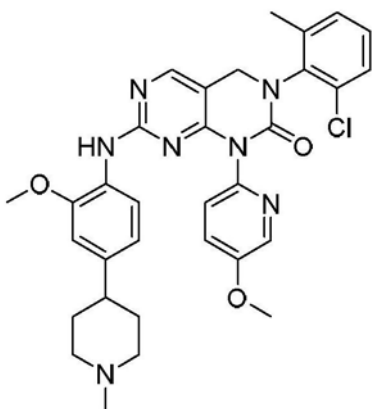
精确质量: 599.24

分子量: 600.12

[0546] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.37 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=7.1, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.04-6.89 (m, 2H), 6.76-6.66 (m, 1H), 4.83-4.70 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.24 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 2H), 2.95-2.81 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.86-1.65 (m, 4H)。MS m/z : 600.3 [M+1] .

[0547] YKL-05-99

[0548]



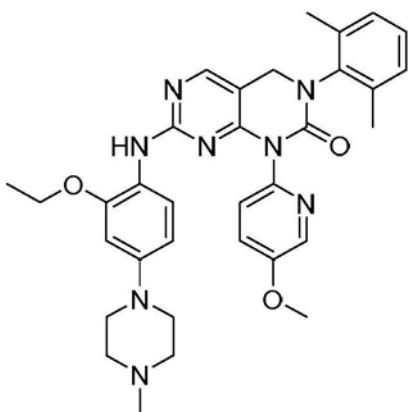
精确质量: 599.24

分子量: 600.12

[0549] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J=7.1, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.19 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.30 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.69-4.57 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.87 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.57 (qd, $J=12.3, 3.7\text{Hz}$, 2H)。MS m/z : 600.3 [M+1] .

[0550] YKL-05-151

[0551]



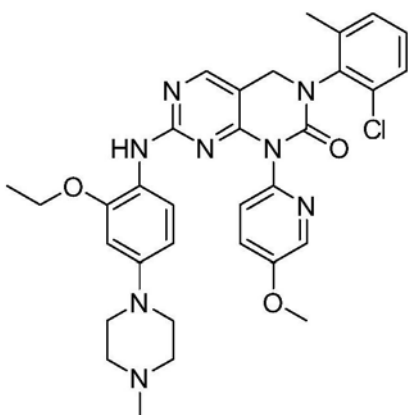
精确质量: 594.31

分子量: 594.72

[0552] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.34 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 4H), 6.51 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 5.96 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.98 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.16-3.00 (m, 4H), 2.93-2.75 (m, 4H), 2.55-2.45 (m, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.25 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). MS m/z : 595.3 [M+1].

[0553] YKL-05-152

[0554]



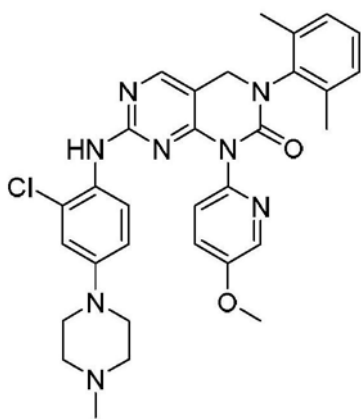
精确质量: 614.25

分子量: 615.13

[0555] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.39 (dd, $J=6.7, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.06 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 5.95 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 4.71-4.54 (m, 2H), 3.97 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.10-2.94 (m, 4H), 2.67-2.49 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.25 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). MS m/z : 615.3 [M+1].

[0556] YKL-05-153

[0557]



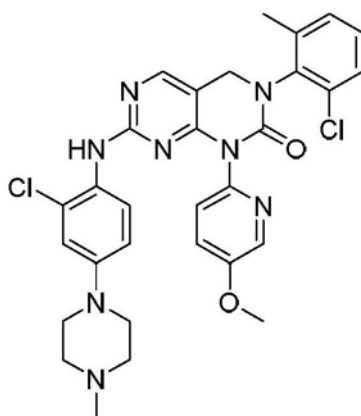
精确质量: 584.24

分子量: 585.11

[0558] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.22 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.12 (m, 3H), 6.89 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 4.59 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.21-3.03 (m, 4H), 2.71-2.54 (m, 4H), 2.43-2.27 (m, 3H), 2.23 (s, 6H). MS m/z : 585.3 [M+1].

[0559] YKL-05-154

[0560]



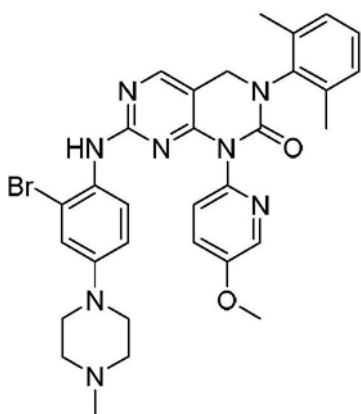
精确质量: 604.19

分子量: 605.52

[0561] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.49 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.12 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.60 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.71-4.58 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.20-3.03 (m, 4H), 2.70-2.51 (m, 4H), 2.37-2.30 (m, 4H), 2.29 (s, 3H). MS m/z : 605.2 [M+1].

[0562] YKL-05-155

[0563]



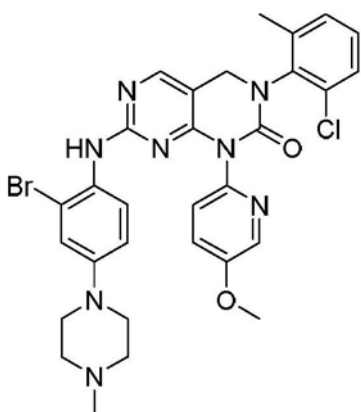
精确质量: 628.19

分子量: 629.56

[0564] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.10 (m, 4H), 7.04 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.59 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.19-3.01 (m, 4H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.42-2.30 (m, 3H), 2.22 (s, 6H). MS m/z : 629.2 [M+1].

[0565] YKL-05-156

[0566]



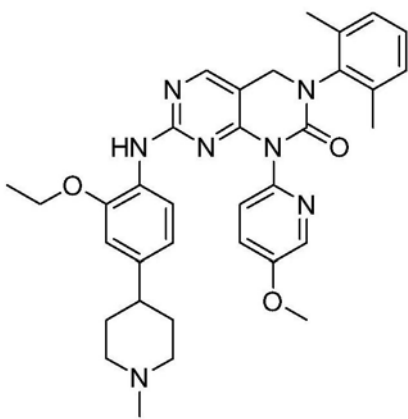
精确质量: 648.14

分子量: 649.98

[0567] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.22 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.10 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.73-4.58 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.17-3.00 (m, 4H), 2.57-2.49 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.28-2.23 (m, 3H). MS m/z : 649.2 [M+1].

[0568] YKL-05-163

[0569]



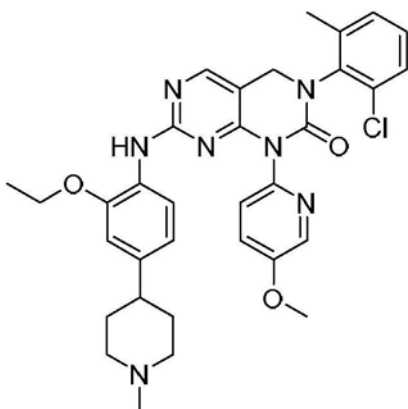
精确质量: 593.31

分子量: 593.73

[0570] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.29-8.23 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=8.6, 0.5\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.07 (m, 3H), 6.73 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.25 (dd, $J=8.2, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.59 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 2H), 4.00 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 4H), 2.78-2.46 (m, 5H), 2.19 (s, 6H), 1.81 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 2H), 1.74-1.57 (m, 2H), 1.28 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H). MS m/z : 594.3 [M+1].

[0571] YKL-05-164

[0572]



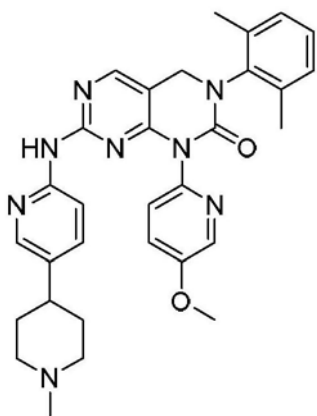
精确质量: 613.26

分子量: 614.15

[0573] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.34-8.27 (m, 1H), 8.21 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.21 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.34-6.26 (m, 1H), 4.75-4.62 (m, 2H), 4.04 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.86 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 2H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.58 (qd, $J=12.4, 3.8\text{Hz}$, 2H), 1.32 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H). MS m/z : 614.3 [M+1].

[0574] YKL-05-165

[0575]

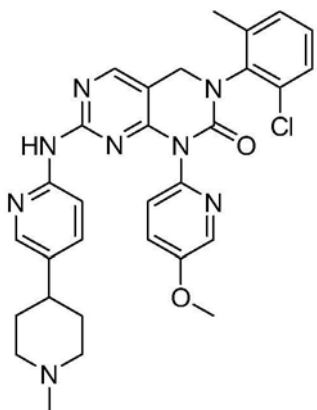


精确质量: 550.28
分子量: 550.67

[0576] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.33 (dd, $J=3.1, 0.6\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.08-8.00 (m, 1H), 7.61 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J=8.7, 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.12 (m, 4H), 7.07 (dd, $J=8.7, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.66 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.15-1.95 (m, 2H), 1.70 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H). MS m/z : 551.3 [M+1].

[0577] YKL-05-166

[0578]

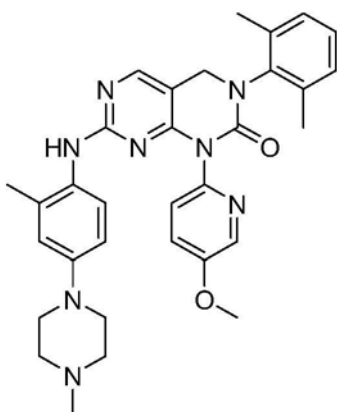


精确质量: 570.23
分子量: 571.08

[0579] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.34 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J=8.7, 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.42 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J=8.7, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.79-4.64 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.00-2.82 (m, 2H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 2H), 1.69 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 3H), 1.64-1.53 (m, 2H). MS m/z : 571.3 [M+1].

[0580] YKL-05-178

[0581]



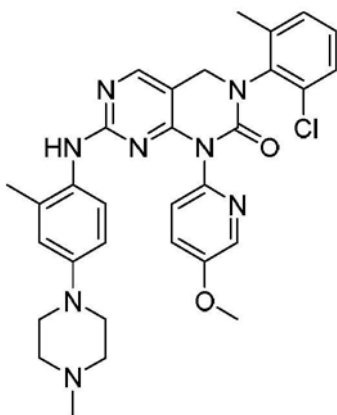
精确质量: 564.30

分子量: 564.69

[0582] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=8.7, 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.10 (m, 3H), 6.93 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.49-6.39 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.09-2.96 (m, 4H), 2.29-2.23 (m, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.04 (s, 3H). MS m/z : 565.3 [M+1].

[0583] YKL-05-179

[0584]



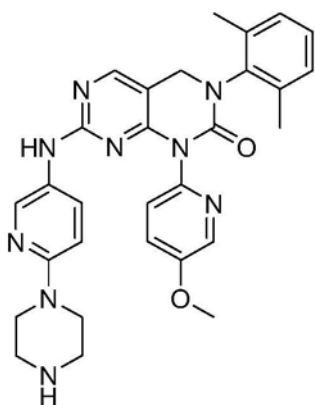
精确质量: 584.24

分子量: 585.11

[0585] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.20 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J=7.4, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 6.92 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.48-6.40 (m, 1H), 4.70-4.54 (m, 2H), 3.85 (s, 4H), 3.08-2.96 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.27-2.22 (m, 4H), 2.04 (s, 3H). MS m/z : 585.3 [M+1].

[0586] YKL-05-180

[0587]



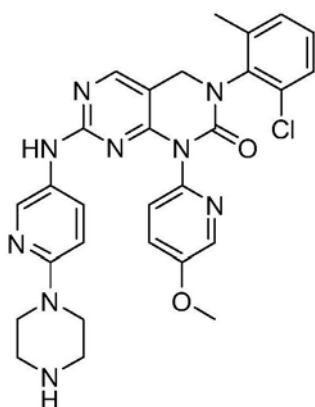
精确质量: 537.26

分子量: 537.63

[0588] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.27 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.12 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.22-3.13 (m, 4H), 2.24 (s, 6H). MS m/z : 538.3 [M+1].

[0589] YKL-05-181

[0590]



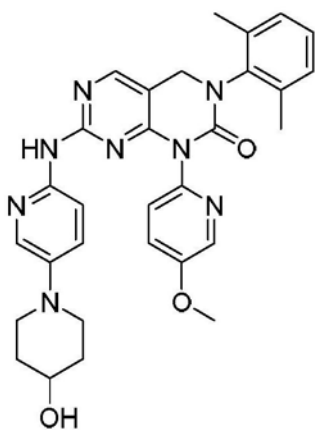
精确质量: 557.21

分子量: 558.04

[0591] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.28 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (dd, $J=7.4, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.72-4.62 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.18 (s, 4H), 2.30 (s, 3H). MS m/z : 558.2 [M+1].

[0592] YKL-05-182

[0593]



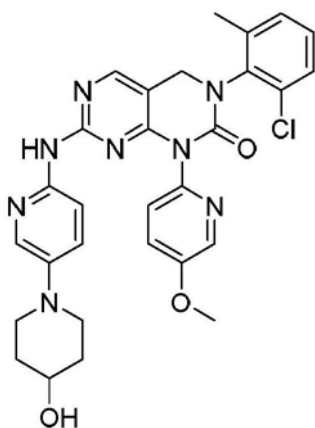
精确质量: 552.26

分子量: 552.64

[0594] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.32 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.12 (m, 3H), 7.07 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 6.81 (dd, $J=9.3, 3.1\text{Hz}$, 1H), 4.66 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (tq, $J=8.4, 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.37 (dt, $J=12.5, 4.4\text{Hz}$, 2H), 2.75 (ddd, $J=12.8, 10.0, 3.0\text{Hz}$, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.46 (dtd, $J=12.9, 9.4, 3.8\text{Hz}$, 2H). MS m/z : 553.3 [M+1].

[0595] YKL-05-183

[0596]



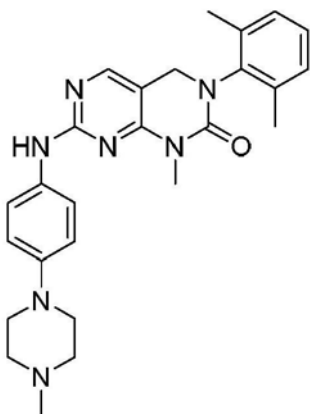
精确质量: 572.21

分子量: 573.05

[0597] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.33 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=7.4, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.06 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.75-4.62 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (tt, $J=8.9, 4.2\text{Hz}$, 1H), 3.37 (dt, $J=12.6, 4.6\text{Hz}$, 2H), 2.76 (ddd, $J=12.8, 10.1, 3.0\text{Hz}$, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.46 (dtd, $J=12.9, 9.3, 3.8\text{Hz}$, 2H). MS m/z : 573.2 [M+1].

[0598] YKL-06-029

[0599]



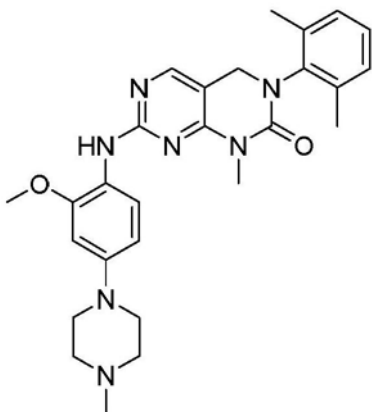
精确质量: 457.26

分子量: 457.58

[0600] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.08 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.08 (m, 3H), 6.89 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 4.55-4.40 (m, 2H), 3.14-2.96 (m, 4H), 2.49-2.41 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 6H). MS m/z : 458.3 [M+1].

[0601] YKL-06-030

[0602]



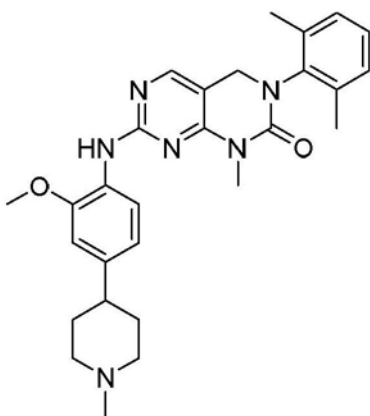
精确质量: 487.27

分子量: 487.61

[0603] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.10 (m, 3H), 6.64 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.50 (dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 4.53-4.41 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.18-3.06 (m, 4H), 2.49-2.42 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (s, 6H). MS m/z : 488.3 [M+1].

[0604] YKL-06-031

[0605]



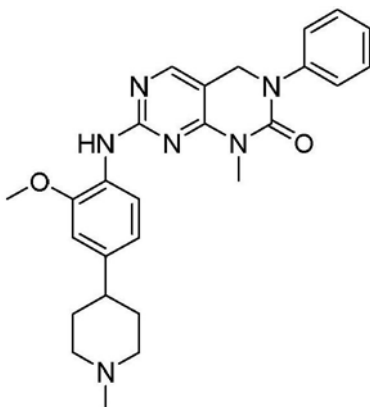
精确质量: 486.27

分子量: 486.62

[0606] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.26-7.11 (m, 3H), 6.93 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.82 (dd, $J=8.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.88 (dt, $J=11.8, 3.2\text{Hz}$, 2H), 2.51 (p, $J=1.9\text{Hz}$, 6H), 2.44 (tt, $J=11.6, 4.1\text{Hz}$, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.98 (td, $J=11.6, 2.8\text{Hz}$, 2H), 1.81-1.62 (m, 4H). MS m/z : 487.3 [M+1].

[0607] YKL-06-033

[0608]



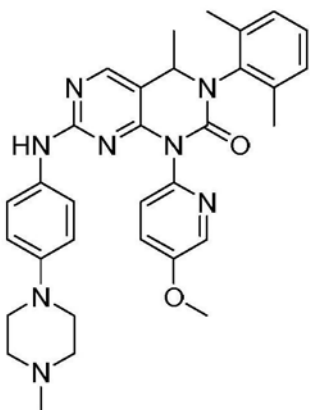
精确质量: 458.24

分子量: 458.57

[0609] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.47-7.34 (m, 4H), 7.27 (td, $J=7.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.82 (dd, $J=8.3, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.89 (dt, $J=12.0, 3.1\text{Hz}$, 2H), 2.44 (ddt, $J=11.7, 8.1, 4.1\text{Hz}$, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (t, $J=11.4\text{Hz}$, 2H), 1.82-1.63 (m, 4H). MS m/z : 459.3 [M+1].

[0610] YKL-06-038

[0611]



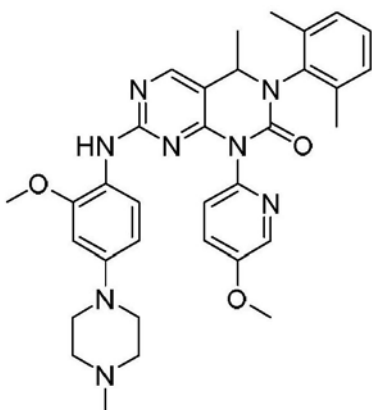
精确质量: 564.30

分子量: 564.69

[0612] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.36 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.32–7.38 (m, 2H), 7.08–7.15 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 6.70 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.73 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.12 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.58 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.51 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H) ppm. MS m/z : 565.3 [M+1].

[0613] YKL-06-039

[0614]



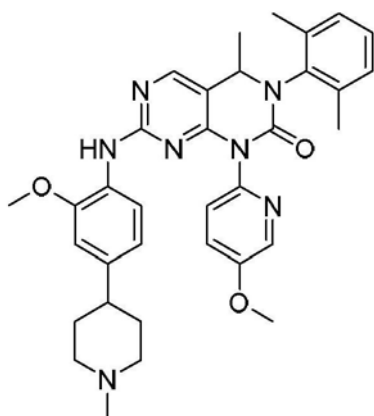
精确质量: 594.31

分子量: 594.72

[0615] ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.37 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.34–7.43 (m, 4H), 7.10–7.16 (m, 3H), 6.45 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.13 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.71–4.76 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.22 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.82 (s, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.51 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H). MS m/z : 595.3 [M+1].

[0616] YKL-06-040

[0617]



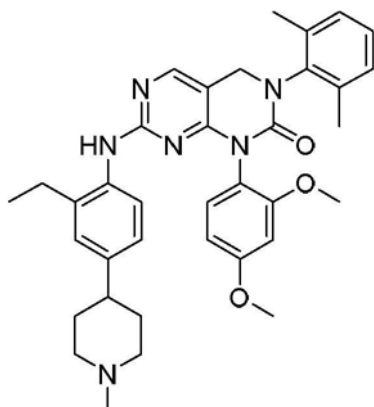
精确质量: 593.31

分子量: 593.73

[0618] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.14 (m, 3H), 6.81 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.38 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.86 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.65 (qd, $J=12.5, 3.7\text{Hz}$, 2H), 1.41 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H). MS m/z : 594.3 [M+1].

[0619] YKL-06-044

[0620]



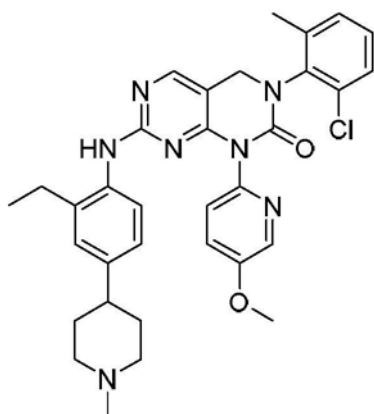
精确质量: 606.33

分子量: 606.77

[0621] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.10-7.02 (m, 5H), 6.87 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.71 (dd, $J=8.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.46 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 4.55 (d, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 4.43 (d, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.35-2.26 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 0.98 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H). MS m/z : 607.4 [M+1].

[0622] YKL-06-045

[0623]



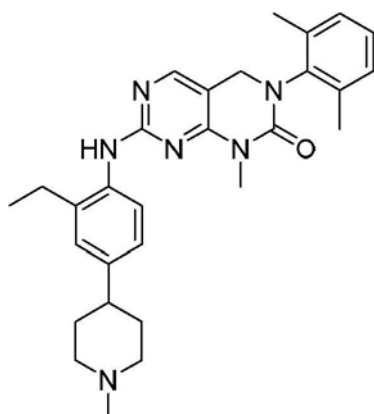
精确质量: 597.26

分子量: 598.15

[0624] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 8.16 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41 (dd, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J=7.2, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.21 (m, 4H), 6.97 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.64-4.51 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.86 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.63 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 1.55 (qd, $J=12.4, 3.7\text{Hz}$, 2H), 0.97 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。MS m/z : 598.3 [M+1]。

[0625] YKL-06-046

[0626]



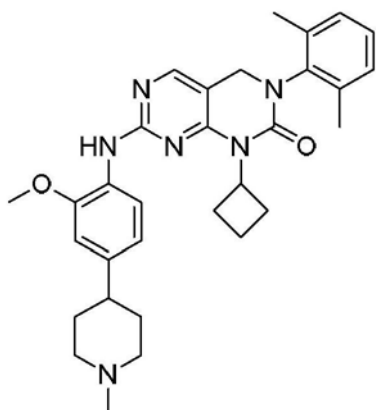
精确质量: 484.30

分子量: 484.65

[0627] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.05 (m, 3H), 7.02 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.96 (dd, $J=8.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.43-4.32 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.85 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 2.54 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.60 (qd, $J=12.3, 3.8\text{Hz}$, 2H), 1.05 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。MS m/z : 485.3 [M+1]。

[0628] YKL-06-050

[0629]



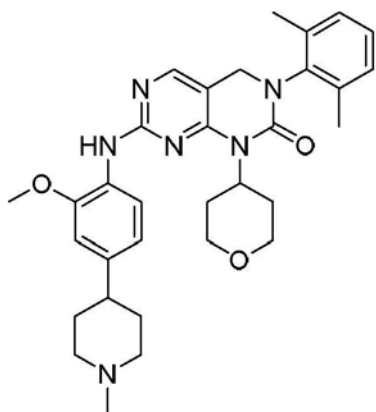
精确质量: 526.31

分子量: 526.69

[0630] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.02 (m, 3H), 6.85 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.76 (dd, $J=8.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.10-2.92 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.39-2.16 (m, 5H), 2.07 (s, 6H), 1.77 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 2H), 1.68 (qd, $J=12.5, 3.3\text{Hz}$, 2H), 1.59 (tt, $J=10.0, 4.3\text{Hz}$, 2H). MS m/z : 527.3 [M+1].

[0631] YKL-06-051

[0632]



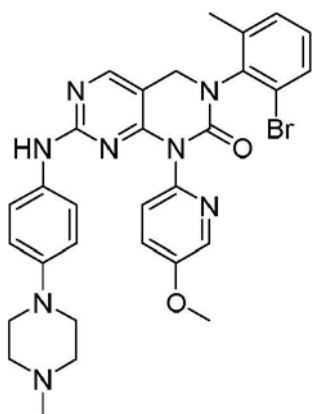
精确质量: 556.32

[0633] 分子量: 556.71

[0634] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.01 (m, 3H), 6.86 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.75 (dd, $J=8.3, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.69 (tt, $J=12.0, 3.9\text{Hz}$, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.87 (dd, $J=11.2, 4.4\text{Hz}$, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.01-2.84 (m, 2H), 2.56 (qd, $J=12.3, 4.6\text{Hz}$, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.79-1.61 (m, 4H), 1.57-1.45 (m, 2H). MS m/z : 557.3 [M+1].

[0635] YKL-06-056

[0636]



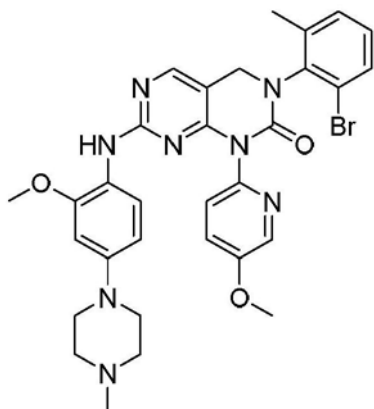
精确质量: 614.18

分子量: 615.54

[0637] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.35 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.33–7.38 (m, 2H), 7.24 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.07–7.14 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.69 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.79 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.57 (d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.11 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.58 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.80 (s, 3H). MS m/z : 615.2 [M+1].

[0638] YKL-06-057

[0639]



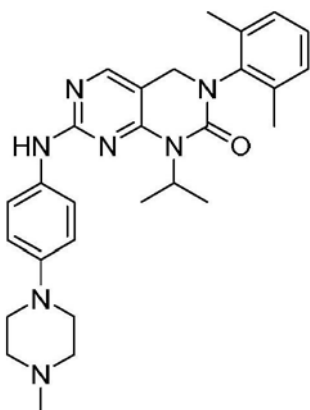
精确质量: 644.19

分子量: 645.56

[0640] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.37 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.35–7.40 (m, 2H), 7.23 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.13 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 6.46 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.13 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 4.79 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.12 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.59 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). MS m/z : 645.2 [M+1].

[0641] YKL-06-058

[0642]



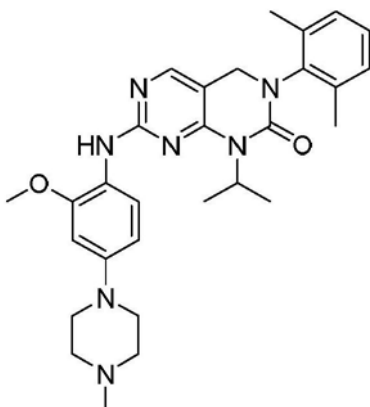
精确质量: 485.29

分子量: 485.64

[0643] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.44–7.48 (m, 2H), 7.08–7.15 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.92–6.96 (m, 2H), 5.02–5.13 (m, 1H), 4.37 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 2H), 3.19 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.60 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). MS m/z : 486.3 $[\text{M}+1]$.

[0644] YKL-06-059

[0645]



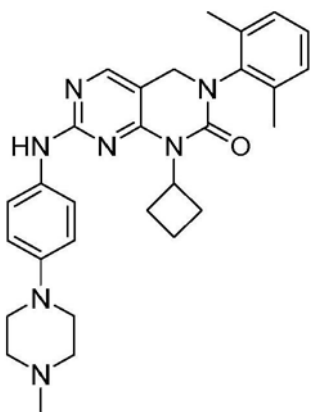
精确质量: 515.30

分子量: 515.66

[0646] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.22 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.09–7.15 (m, 3H), 6.55–6.58 (m, 2H), 5.06–5.17 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.20 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.62 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.56 (s, 3H). MS m/z : 516.3 $[\text{M}+1]$.

[0647] YKL-06-060

[0648]



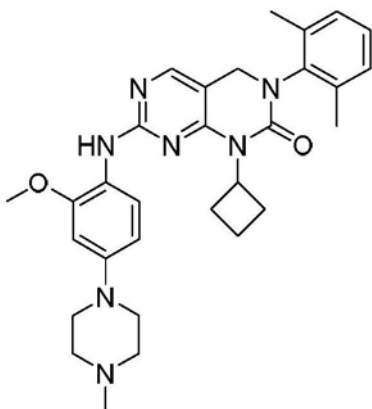
精确质量: 497.29

分子量: 497.65

[0649] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.44–7.48 (m, 2H), 7.09–7.16 (m, 3H), 6.93–6.97 (m, 3H), 4.84–4.93 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.19 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.55–2.65 (m, 6H), 2.42–2.50 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.71–1.85 (m, 2H)。MS m/z : 498.3 [M+1]。

[0650] YKL-06-061

[0651]



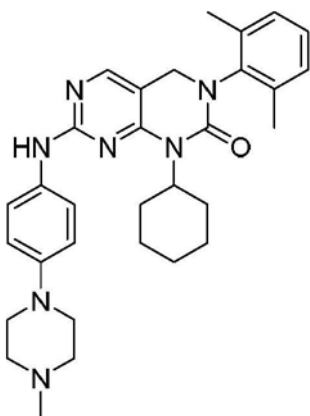
精确质量: 527.30

分子量: 527.67

[0652] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.22 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.09–7.15 (m, 3H), 6.56–6.60 (m, 2H), 4.90–4.98 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.20 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.57–2.67 (m, 6H), 2.46–2.53 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.74–1.88 (m, 2H)。MS m/z : 528.3 [M+1]。

[0653] YKL-06-062

[0654]



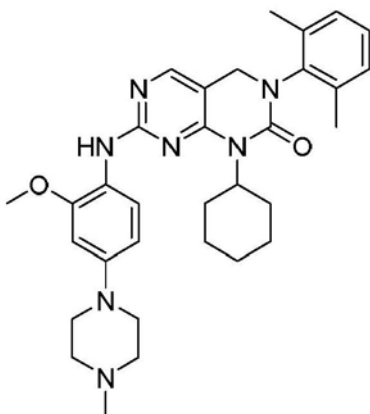
精确质量: 525.32

分子量: 525.70

[0655] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.46–7.50 (m, 2H), 7.08–7.15 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.92–6.96 (m, 2H), 4.61–4.69 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.18 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.60 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.43–2.53 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.76–1.85 (m, 4H), 1.65 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 1.31–1.43 (m, 2H), 1.13–1.23 (m, 1H)。MS m/z : 526.3 $[\text{M}+1]$ 。

[0656] YKL-06-063

[0657]



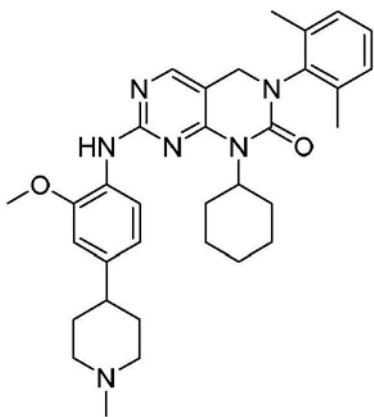
精确质量: 555.33

分子量: 555.73

[0658] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.24 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.08–7.15 (m, 3H), 7.54–7.57 (m, 2H), 4.65–4.73 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.90 (m, 3H), 3.19 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.61 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.45–2.54 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.80–1.88 (m, 4H), 1.69 (d, 1H), 1.35–1.45 (m, 2H), 1.17–1.27 (m, 1H)。MS m/z : 556.3 $[\text{M}+1]$ 。

[0659] YKL-06-064

[0660]



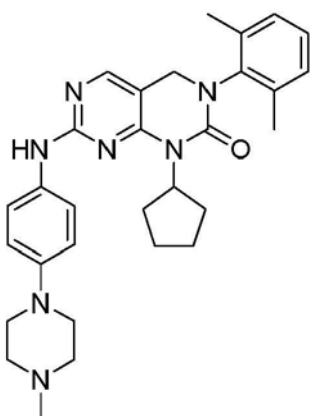
精确质量: 554.34

分子量: 554.74

[0661] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.10 (m, 3H), 6.93 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.81 (dd, $J=8.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.48 (tt, $J=11.9, 3.5\text{Hz}$, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.91 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.32 (qd, $J=12.6, 3.7\text{Hz}$, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 6H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.58 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 1.25 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 4H), 1.07-0.95 (m, 2H). MS m/z : 555.3 [M+1].

[0662] YKL-06-075

[0663]



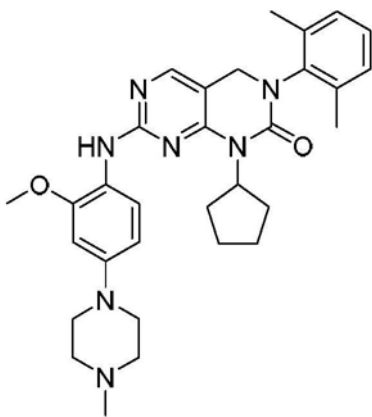
精确质量: 511.31

分子量: 511.67

[0664] ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 3H), 6.99 (m, 3H), 6.91-6.95 (m, 2H), 5.17-5.26 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.19 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.60 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.17-2.21 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 4H), 1.52-1.57 (m, 2H). MS m/z : 512.3 [M+1].

[0665] YKL-06-076

[0666]



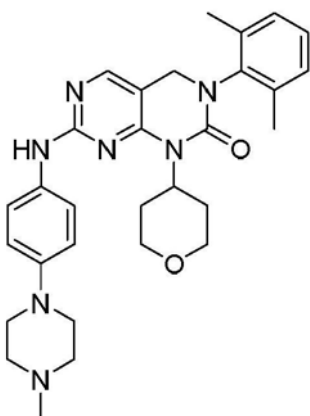
精确质量: 541.32

分子量: 541.70

[0667] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.20 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08–7.15 (m, 3H), 6.56 (t, 2H), 5.22–5.31 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.19 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.60 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.19–2.27 (m, 2H), 1.92–2.00 (m, 4H), 1.74–1.88 (m, 2H). MS m/z : 542.3 [M+1].

[0668] YKL-06-077

[0669]



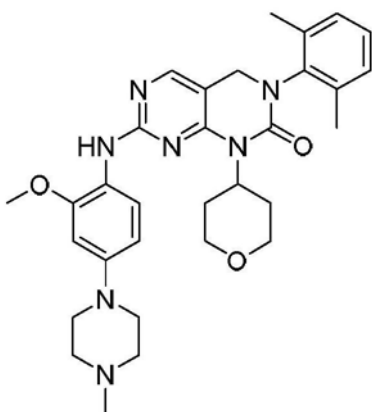
精确质量: 527.30

分子量: 527.67

[0670] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.95 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.10–7.16 (m, 4H), 6.95 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.87–4.95 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.07–4.11 (q, 2H), 3.50 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 3.19 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.90–3.00 (m, 2H), 2.60 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.67 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 2H). MS m/z : 528.3 [M+1].

[0671] YKL-06-078

[0672]



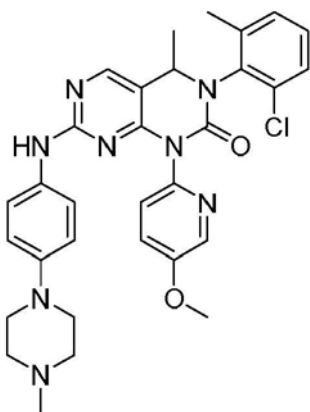
精确质量: 557.31

分子量: 557.70

[0673] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.23 (t, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.09–7.16 (m, 3H), 6.58 (t, 2H), 4.90–4.98 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.11 (dd, $J=4.0\text{Hz}$, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.53 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 3.19 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.90–3.01 (m, 2H), 2.61 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.68–1.72 (m, 2H). MS m/z : 558.3 $[\text{M}+1]$.

[0674] YKL-06-79

[0675]



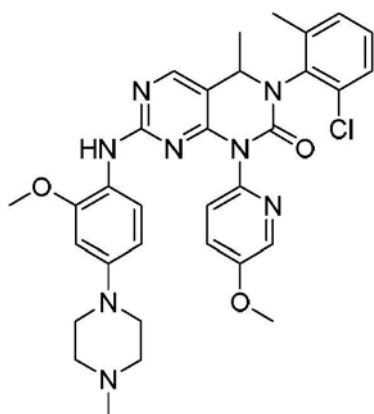
精确质量: 584.24

分子量: 585.11

[0676] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.35 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.32–7.38 (m, 3H), 7.19–7.21 (m, 2H), 7.09 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.69 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.97–5.02 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 0.73H), 4.76–4.81 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 0.27H), 3.93 (s, 3H), 3.12 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.60 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.35 (t, 6H), 1.56 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.50 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H). MS m/z : 585.3 $[\text{M}+1]$.

[0677] YKL-06-080

[0678]



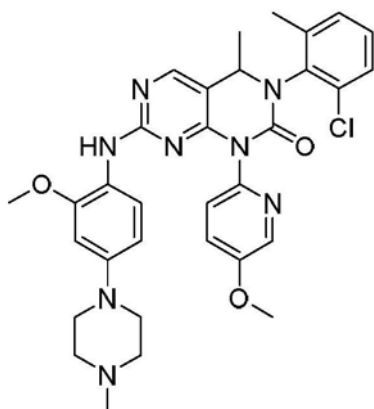
精确质量: 614.25

分子量: 615.13

[0679] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.37 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.19-7.22 (m, 2H), 6.46 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.13 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.98-5.03 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.11 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.59 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.51 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H). MS m/z : 615.3 [M+1].

[0680] YKL-06-080-1

[0681]



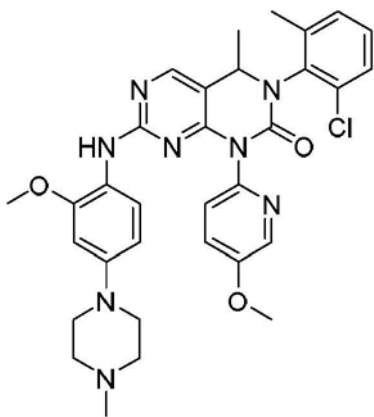
精确质量: 614.25

分子量: 615.13

[0682] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.37 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.19-7.22 (m, 2H), 6.46 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.13 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.80 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.11 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.59 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.57 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H). MS m/z : 615.3 [M+1].

[0683] YKL-06-080-2

[0684]



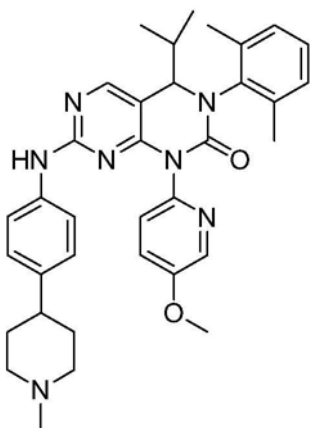
精确质量: 614.25

分子量: 615.13

[0685] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.38 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H), 7.20 (t, 2H), 6.46 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.13 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.98-5.03 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.12 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.59 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.51 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H). MS m/z : 615.3 $[\text{M}+1]$.

[0686] YKL-06-081

[0687]



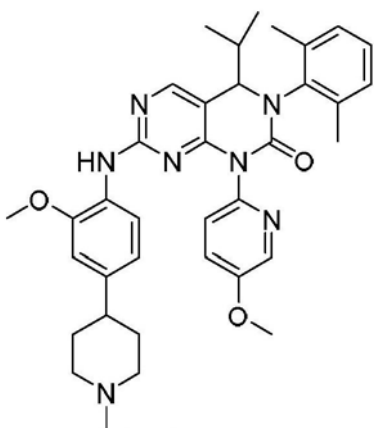
精确质量: 591.33

分子量: 591.76

[0688] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.36 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 6.71 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.28 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.11 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.57 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.16-2.20 (m, 1H), 1.17 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.90 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). MS m/z : 592.4 $[\text{M}+1]$.

[0689] YKL-06-082

[0690]



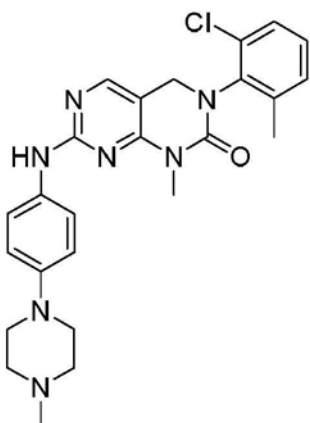
精确质量: 621.34

分子量: 621.79

[0691] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.38 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.30-7.41 (m, 4H), 7.11-7.17 (m, 3H), 6.46 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.28 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.11 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.59 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.14-2.22 (m, 1H), 1.17 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). MS m/z : 622.4 $[\text{M}+1]$.

[0692] YKL-06-084

[0693]



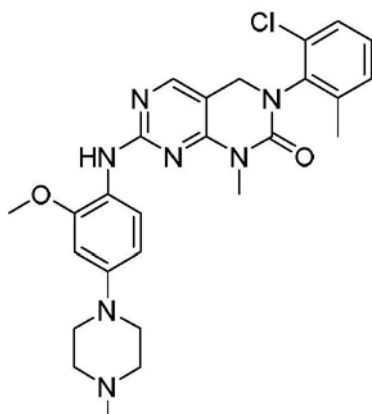
精确质量: 477.20

分子量: 478.00

[0694] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.94 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.19 (t, 3H), 6.95 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.69 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.35 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.19 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.60 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS m/z : 478.2 $[\text{M}+1]$.

[0695] YKL-06-085

[0696]



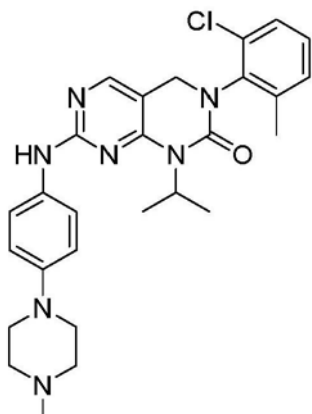
精确质量: 507.21

分子量: 508.02

[0697] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.26 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31–7.35 (m, 1H), 7.20 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 6.58 (t, 2H), 4.70 (d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 4.36 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.19 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.61 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS m/z : 508.2 $[\text{M}+1]$.

[0698] YKL-06-086

[0699]



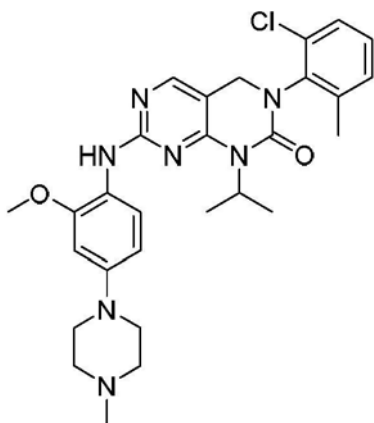
精确质量: 505.24

分子量: 506.05

[0700] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.94 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.30–7.33 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.95 (t, 3H), 5.04–5.150 (m, 1H), 4.62 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.27 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.19 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.60 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.53–1.56 (m, 6H). MS m/z : 506.2 $[\text{M}+1]$.

[0701] YKL-06-087

[0702]



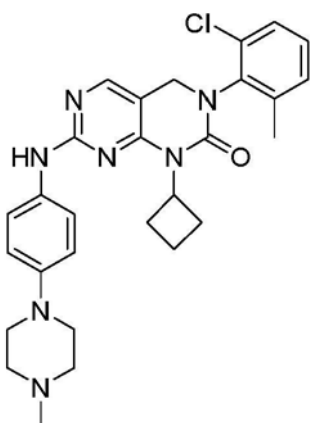
精确质量: 535.25

分子量: 536.08

[0703] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.21 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30–7.33 (q, 1H), 7.18 (t, 2H), 6.57 (t, 2H), 5.09–5.19 (m, 1H), 4.62 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.27 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.90 (m, 3H), 3.19 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.61 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.56–1.59 (m, 6H). MS m/z : 536.3 $[\text{M}+1]$.

[0704] YKL-06-088

[0705]



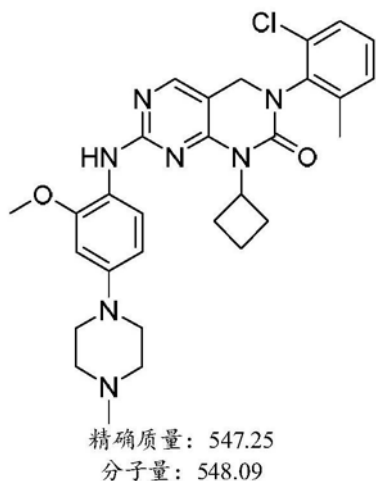
精确质量: 517.24

分子量: 518.06

[0706] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.95 (s, 1H), 7.46 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.30–7.34 (m, 1H), 7.18 (q, 2H), 6.96 (t, 3H), 4.86–4.95 (m, 1H), 4.61 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.25 (d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 3.19 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.55–2.68 (m, 6H), 2.42–2.48 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.68–1.85 (m, 2H). MS m/z : 518.3 $[\text{M}+1]$.

[0707] YKL-06-089

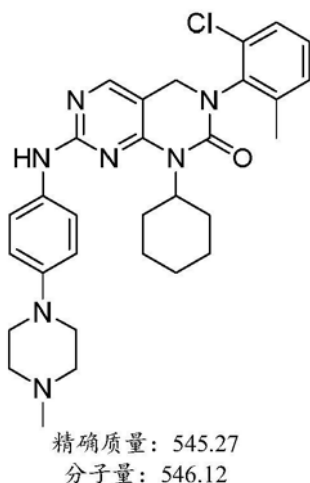
[0708]



[0709] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.21 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30–7.34 (m, 1H), 7.17 (q, 2H), 6.59 (t, 2H), 4.91–5.00 (m, 1H), 4.62 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.25 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.20 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.60–2.71 (m, 6H), 2.46–2.53 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.72–1.86 (m, 2H). MS m/z : 548.3 $[\text{M}+1]$.

[0710] YKL-06-090

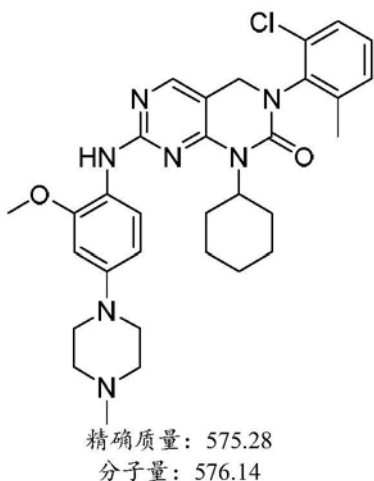
[0711]



[0712] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.48 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.30–7.33 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 4.60–4.71 (m, 2H), 4.27 (d, $J=14\text{Hz}$, 1H), 3.19 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.61 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.40–2.53 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.77–1.85 (m, 4H), 1.65 (d, 1H), 1.30–1.42 (m, 2H), 1.13–1.23 (m, 1H). MS m/z : 546.3 $[\text{M}+1]$.

[0713] YKL-06-091

[0714]



[0715] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.22 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30–7.33 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 6.56 (d, 2H), 4.68–4.75 (m, 1H), 4.62 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.27 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.19 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.61 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.42–2.56 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.80–1.88 (m, 4H), 1.68 (d, 1H), 1.34–1.46 (m, 2H), 1.18–1.27 (m, 1H)。MS m/z : 576.3 $[\text{M}+1]$ 。

[0716] 表2. 所选化合物对SIK1、SIK2和SIK3的活性百分比 (所有化合物在 $1\mu\text{M}$ 测试; 所有测试在ATP的近似 K_m 进行)

化合物	SIK1		SIK2	
	%活性	S.D.	%活性	S.D.
HG-11-143-01	7.9	7.9	4.3	4.3
HG-11-23-01	12.5	10.5	7.0	1.5
HG-11-139-02	36.0	5.5	32.8	3.0
HG-11-139-01	15.3	13.0	2.1	0.6
HG-11-137-01	12.9	10.1	1.4	0.7
HG-11-136-01	19.1	18.2	2.8	1.4
GNF-7	12.0	9.7	27.4	0.7

SIK3		
化合物	%活性	S.D.
HG-11-143-01	9.3	0.2
HG-11-139-01	7.5	1.1
HG-11-137-01	8.6	1.8
HG-11-136-01	9	0.5

[0718] 表3. 所选化合物对不同种类激酶的选择性

[0719]

KINOMEscan 基因符号	HG-11-136-01 GRAY779
化合物浓度 (uM)	1 uM
AAK1	13
ABL1(E255K)-磷酸化	0.4
ABL1(F317I)-非磷酸化	0
ABL1(F317I)-磷酸化	1.3
ABL1(F317L)-非磷酸化	0
ABL1(F317L)-磷酸化	1.8
ABL1(H396P)-非磷酸化	0
ABL1(H396P)-磷酸化	0
ABL1(M351T)-磷酸化	0.55
ABL1(Q252H)-非磷酸化	0
ABL1(Q252H)-磷酸化	0.25
ABL1(T315I)-非磷酸化	0
ABL1(T315I)-磷酸化	1.2
ABL1(Y253F)-磷酸化	0.15
ABL1-非磷酸化	0
ABL1-磷酸化	0
ABL2	0.35
ACVR1	2.8
ACVR1B	9.6
ACVR2A	5
ACVR2B	3.2
ACVRL1	16
ADCK3	38
ADCK4	44
AKT1	100
AKT2	100
AKT3	100
ALK	1.6
ALK(C1156Y)	12
ALK(L1196M)	8.2
AMPK- α 1	33
AMPK- α 2	30
ANKK1	68
ARK5	8.2
ASK1	100
ASK2	46
AURKA	0
AURKB	26
AURKC	33

[0720]

KINOMEScan 基因符号	HG-11-136-01 GRAY779
AXL	25
BIKE	8.8
BLK	0.1
BMPRI1A	4.6
BMPRI1B	0
BMPRI2	77
BMX	3
BRAF	26
BRAF(V600E)	13
BRK	0.45
BRSK1	100
BRSK2	91
BTK	0.05
BUB1	100
CAMK1	82
CAMK1D	68
CAMK1G	95
CAMK2A	93
CAMK2B	90
CAMK2D	100
CAMK2G	100
CAMK4	100
CAMKK1	94
CAMKK2	100
CASK	54
CDC2L1	79
CDC2L2	83
CDC2L5	65
CDK11	89
CDK2	97
CDK3	100
CDK4-细胞周期蛋白 D1	9
CDK4-细胞周期蛋白 D3	26
CDK5	100
CDK7	60
CDK8	100
CDK9	91
CDKL1	84
CDKL2	14
CDKL3	58
CDKL5	98

[0721]

KINOMEscan 基因符号	HG-11-136-01 GRAY779
CHEK1	82
CHEK2	46
CIT	58
CLK1	19
CLK2	35
CLK3	78
CLK4	33
CSF1R	0.35
CSF1R-自动抑制	1
CSK	0.3
CSNK1A1	100
CSNK1A1L	97
CSNK1D	100
CSNK1E	59
CSNK1G1	92
CSNK1G2	100
CSNK1G3	84
CSNK2A1	1.9
CSNK2A2	0.05
CTK	33
DAPK1	63
DAPK2	88
DAPK3	63
DCAMKL1	51
DCAMKL2	88
DCAMKL3	77
DDR1	0.3
DDR2	1.6
DLK	6.6
DMPK	88
DMPK2	1.6
DRAK1	96
DRAK2	100
DYRK1A	30
DYRK1B	60
DYRK2	5
EGFR	0.7
EGFR(E746-A750del)	1.8
EGFR(G719C)	0.1
EGFR(G719S)	0.2
EGFR(L747-E749del, A750P)	0.35

[0722]

KINOMEScan 基因符号	HG-11-136-01 GRAY779
EGFR(L747-S752del, P753S)	0.95
EGFR(L747-T751del,Sins)	0.3
EGFR(L858R)	0.1
EGFR(L858R,T790M)	1.7
EGFR(L861Q)	0
EGFR(S752-I759del)	4.2
EGFR(T790M)	0.7
EIF2AK1	93
EPHA1	0
EPHA2	0.6
EPHA3	0.8
EPHA4	0
EPHA5	0.6
EPHA6	0.2
EPHA7	72
EPHA8	0.9
EPHB1	0.3
EPHB2	0
EPHB3	0
EPHB4	0
EPHB6	0.7
ERBB2	0
ERBB3	0
ERBB4	0.2
ERK1	100
ERK2	96
ERK3	81
ERK4	95
ERK5	84
ERK8	88
ERN1	13
FAK	24
FER	0.1
FES	0
FGFR1	0.15
FGFR2	0.8
FGFR3	0.95
FGFR3(G697C)	1.4
FGFR4	2
FGR	0
FLT1	5.2

[0723]

KINOMEScan 基因符号	HG-11-136-01 GRAY779
FLT3	34
FLT3(D835H)	16
FLT3(D835Y)	14
FLT3(ITD)	57
FLT3(K663Q)	31
FLT3(N841I)	11
FLT3(R834Q)	48
FLT3-自动抑制	66
FLT4	6.6
FRK	0.05
FYN	0.35
GAK	6.8
GCN2(Kin.Dom.2,S808G)	0.75
GRK1	77
GRK4	26
GRK7	96
α K3A	100
GSK3B	100
HASPIN	92
HCK	0.05
HIPK1	3.8
HIPK2	0.95
HIPK3	2.6
HIPK4	51
HPK1	0.95
HUNK	28
ICK	61
IGF1R	100
IKK- α	99
IKK- β	80
IKK- ϵ	47
INSR	48
INSRR	100
IRAK1	4.4
IRAK3	38
IRAK4	49
ITK	66
JAK1(JH1 结构域-催化)	57
JAK1(JH2 结构域-假激酶)	8.1
JAK2(JH1 结构域-催化)	0.75
JAK3(JH1 结构域-催化)	0

[0724]

KINOMEScan 基因符号	HG-11-136-01 GRAY779
JNK1	23
JNK2	20
JNK3	32
KIT	0
KIT(A829P)	3.6
KIT(D816H)	6
KIT(D816V)	0.2
KIT(L576P)	0
KIT(V559D)	0
KIT(V559D,T670I)	55
KIT(V559D,V654A)	2.2
KIT-自动抑制	0.35
LATS1	100
LATS2	60
LCK	0.05
LIMK1	0.05
LIMK2	0
LKB1	69
LOK	0
LRRK2	21
LRRK2(G2019S)	6.6
LTK	18
LYN	0
LZK	4
MAK	100
MAP3K1	73
MAP3K15	40
MAP3K2	0.05
MAP3K3	0.1
MAP3K4	16
MAP4K2	0.3
MAP4K3	1.8
MAP4K4	17
MAP4K5	0.3
MAPKAPK2	100
MAPKAPK5	96
MARK1	5.1
MARK2	3.7
MARK3	1.6
MARK4	32
MAST1	62

[0725]

KINOMEScan 基因符号	HG-11-136-01 GRAY779
MEK1	0.55
MEK2	0.2
MEK3	6.4
MEK4	48
MEK5	0.1
MEK6	30
MELK	36
MERTK	5.6
MET	66
MET(M1250T)	46
MET(Y1235D)	61
MINK	2.8
MKK7	80
MKNK1	85
MKNK2	99
MLCK	100
MLK1	6
MLK2	11
MLK3	28
MRCKA	99
MRCKB	38
MST1	2.1
MST1R	100
MST2	0.75
MST3	4.6
MST4	2.8
MTOR	83
MUSK	86
MYLK	86
MYLK2	81
MYLK4	60
MYO3A	40
MYO3B	29
NDR1	46
NDR2	28
NEK1	88
NEK10	9.6
NEK11	21
NEK2	75
NEK3	39
NEK4	100

[0726]

KINOMEScan 基因符号	HG-11-136-01 GRAY779
NEK5	98
NEK6	100
NEK7	100
NEK9	81
NIK	36
NIM1	42
NLK	7.6
OSR1	49
p38- α	1
p38- β	3.1
p38- δ	100
p38- γ	91
PAK1	3.7
PAK2	61
PAK3	11
PAK4	34
PAK6	37
PAK7	1.3
PCTK1	73
PCTK2	91
PCTK3	100
PDGFRA	0.5
PDGFRB	0
PDPK1	100
PFCDPK1(恶性疟原虫)	0.1
PFPK5(恶性疟原虫)	96
PFTAIRE2	78
PFTK1	100
PHKG1	100
PHKG2	93
PIK3C2B	0.55
PIK3C2G	87
PIK3CA	100
PIK3CA(C420R)	69
PIK3CA(E542K)	88
PIK3CA(E545A)	69
PIK3CA(E545K)	98
PIK3CA(H1047L)	96
PIK3CA(H1047Y)	63
PIK3CA(I800L)	94
PIK3CA(M1043I)	64

[0727]

KINOMEScan 基因符号	HG-11-136-01 GRAY779
PIK3CA(Q546K)	94
PIK3CB	92
PIK3CD	72
PIK3CG	77
PIK4CB	63
PIM1	100
PIM2	100
PIM3	90
PIP5K1A	14
PIP5K1C	70
PIP5K2B	27
PIP5K2C	100
PKAC- α	85
PKAC- β	66
PKMYT1	42
PKN1	95
PKN2	94
PKNB(结核分支杆菌)	6.6
PLK1	60
PLK2	21
PLK3	31
PLK4	18
PRKCD	94
PRKCE	61
PRKCH	100
PRKCI	63
PRKCQ	80
PRKD1	3.6
PRKD2	3.6
PRKD3	5.4
PRKG1	100
PRKG2	92
PRKR	73
PRKX	100
PRP4	100
PYK2	15
QSK	0.25
RAF1	93
RET	0
RET(M918T)	0.05
RET(V804L)	24

[0728]

KINOMEScan 基因符号	HG-11-136-01 GRAY779
RET(V804M)	7.6
RIOK1	9.2
RIOK2	87
RIOK3	25
RIPK1	35
RIPK2	0.1
RIPK4	55
RIPK5	2.8
ROCK1	81
ROCK2	89
ROS1	63
RPS6KA4(Kin.Dom.1-N-末端)	79
RPS6KA4(Kin.Dom.2-C-末端)	90
RPS6KA5(Kin.Dom.1-N-末端)	100
RPS6KA5(Kin.Dom.2-C-末端)	80
RSK1(Kin.Dom.1-N-末端)	48
RSK1(Kin.Dom.2-C-末端)	9.7
RSK2(Kin.Dom.1-N-末端)	12
RSK2(Kin.Dom.2-C-末端)	51
RSK3(Kin.Dom.1-N-末端)	40
RSK3(Kin.Dom.2-C-末端)	67
RSK4(Kin.Dom.1-N-末端)	39
RSK4(Kin.Dom.2-C-末端)	4
S6K1	72
SBK1	6.6
SGK	63
SgK110	8.6
SGK2	76
SGK3	77
SIK	0.9
SIK2	6.1
SLK	0.1
SNARK	0.4
SNRK	91
SRC	0.15
SRMS	0
SRPK1	16
SRPK2	93
SRPK3	70
STK16	5.6
STK33	24

[0729]

KINOMEScan 基因符号	HG-11-136-01 GRAY779
STK35	49
STK36	0
STK39	28
SYK	1.2
TAK1	11
TAOK1	1
TAOK2	0
TAOK3	1.8
TBK1	37
TEC	2.6
TESK1	0
TGFBR1	33
TGFBR2	38
TIE1	30
TIE2	0.75
TLK1	76
TLK2	92
TNIK	2.8
TNK1	0.9
TNK2	0.15
TNNI3K	3.6
TRKA	41
TRKB	63
TRKC	71
TRPM6	69
TSSK1B	50
TTK	47
TXK	0.25
TYK2(JH1 结构域-催化)	5.6
TYK2(JH2 结构域-假激酶)	1.2
TYRO3	1.6
ULK1	3.2
ULK2	2.2
ULK3	2
VEGFR2	1.8
VRK2	86
WEE1	69
WEE2	82
WNK1	89
WNK3	50
YANK1	0.2

[0730]

KINOMEScan 基因符号	HG-11-136-01 GRAY779
YANK2	1.8
YANK3	32
YES	0.05
YSK1	19
YSK4	0.4
ZAK	1.2
ZAP70	25

[0731] 表4. 所选化合物和生物测试数据

[0732]

化合物	数据模式	qAC 50 模式	qAC50 (M)	活力丧失数据模式	活力丧失AC 50 模式	活力丧失AC40 (M)	酶(μ M)			1 μ M (%) 的酶活性		
							SIK1	SIK2	SIK3	SIK1	SIK2	SIK3
HG-11-23-01	减少 (强效)	<	5.00E-08	减少	=	1.06E-07				12.5	7	
HG-11-136-01	减少	=	1.71E-07	减少	=	9.70E-08				19.1	2.8	9
HG-11-137-01	增加	=	4.66E-07	减少	=	6.96E-06				12.9	1.4	8.6
HG-11-139-01	增加 (强效)	<	5.00E-08	减少	=	8.91E-06				15.3	2.1	7.5
HG-11-139-02	增加 (弱有效)	>	2.60E-05	无效	>	1.00E-05						
HG-11-143-01	减少	=	4.69E-07	未定义	-	-				7.9	4.3	9.3

[0733] 表5. 本文所述的示例性化合物在SIK2抑制测试中的IC₅₀值

[0734]

化合物	SIK2 IC ₅₀ (nM)
YKL-05-95	6 $\pm$ 3
YKL-05-96	34 $\pm$ 14
YKL-05-99	40 $\pm$ 25

[0735] 参考文献

[0736] 1. Altarejos, J.Y., and Montminy, M. (2011) CREB and the CRTC co-activators: sensors for hormonal and metabolic signals. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 12, 141-151.

[0737] 2. Patel, K., Foretz, M., Marion, A., Campbell, D.G., Gurlay, R., Boudaba, N., Tournier, E., Titchenell, P., Pegg, M., Deak, M., Wan, M., Kaestner, K.H., Goransson, O., Viollet, B., Gray, N.S., Birnbaum, M.J., Sutherland, C., and Sakamoto, K. (2014) The LKB1-salt-inducible kinase pathway functions as a key gluconeogenic suppressor in the liver, *Nat. Commun.*, 5.

[0738] 3. Park, J., Yoon, Y.S., Han, H.S., Kim, Y.H., Ogawa, Y., Park, K.G., Lee, C.H., Kim, S.T., and Koo, S.H. (2014) SIK2 Is Critical in the Regulation of Lipid

Homeostasis and Adipogenesis In Vivo. *Diabetes*, 63, 3659–3673.

[0739] 4. Henriksson, E., Sall, J., Gormand, A., Wasserstrom, S., Morrice, N. A., Fritzen, A. M., Foretz, M., Campbell, D. G., Sakamoto, K., Ekelund, M., Degerman, E., Stenkula, K. G., and Goransson, O. (2015) SIK2 regulates CRTCs, HDAC4 and glucose uptake in adipocytes. *J. Cell Sci.*, 128, 472–486.

[0740] 等价物和范围

[0741] 在权利要求书中,冠词“一个”、“一种”、和“该/所述”可以意指一个/种或超过一个/种,除非相反指示或者在其它情况中从上下文看明显。如果一个/种、超过一个/种、或所有组成员在给定产品或方法中存在、在给定产品或方法中采用、或在其它情况中与给定产品或方法相关,那么认为满足在组的一个/种或多个/种成员之间包括“或”的权利要求或描述,除非相反指示或者在其它情况中从上下文看明显。本发明包括组的刚好一个/种成员在给定产品或方法中存在、在给定产品或方法中采用、或在其它情况中与给定产品或方法相关的实施方案。本发明包括超过一个/种或所有组成员在给定产品或方法中存在、在给定产品或方法中采用、或在其它情况中与给定产品或方法相关的实施方案。

[0742] 此外,本发明涵盖所有变型、组合、和排列,其中来自一个或多个所列权利要求的一个或多个限定、要素、字句和描述性术语引入另一项权利要求。例如,从属于另一项权利要求的任何权利要求可以修饰为包含从属于同一基础权利要求的任何其它权利要求中找到的一个或多个限定。在要素以列表呈现的情况中,例如在马库斯组形式中,还公开了要素的每个亚组,并且可以从该组除去任何要素。应当理解,一般地,在发明或发明的方面称为包含特定要素和/或特征的情况中,本发明的一些实施方案或本发明的范围由此类元素和/或特征组成或基本上由此类元素和/或特征组成。为了简洁的目的,那些实施方案在本文中尚未用同样的文字明确列出。还应当注意,术语“包含”和“含有”意图是开放式的,并且容许包含别的要素或步骤。在给出范围的情况中,包括端点。此外,除非另外指出或者另有从上下文和本领域普通技术人员的理解看明显,表示为范围的数值在本发明的不同实施方案中可以假设任何具体的数值或所述范围内的子范围(到范围下限单位的十分之一),除非尚显文另有明确叙述。

[0743] 本申请提及多个授权的专利、公布的专利申请、期刊文章、和其它出版物,它们全部通过提及并入本文。若任何并入的参考文献与本说明书之间有矛盾,则应当以说明书为准。另外,落入现有技术之本发明的任何具体的实施方案可以明确从任何一个或多个权利要求排除。由于认为此类实施方案上本领域普通技术人员已知的,可以将它们排除,即使在本文中并没有明确列出排除。出于任何原因,可以从任何权利要求排除本发明的任何具体的实施方案,无论涉及现有技术是否存在与否。

[0744] 本领域技术人员应当认可或能够仅使用常规实验确定与本文中描述的具体实施方案的许多等同方案。本文中描述的本实施方案的范围并不意图限于上述描述,而是如所附权利要求书中列出。本领域普通技术人员会领会可以在不背离如所附权利要求书中限定的本发明的精神或范围的前提下进行对本描述的各种变化和修改。