



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112189012 B

(45) 授权公告日 2024. 02. 13

(21) 申请号 201980032054.7
(22) 申请日 2019.04.09
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112189012 A
(43) 申请公布日 2021.01.05
(30) 优先权数据
62/655,741 2018.04.10 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.11.12
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/026634 2019.04.09
(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/199864 EN 2019.10.17
(73) 专利权人 神经孔疗法股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州
(72) 发明人 E·M·斯托金 W·J·赖斯德罗
(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100
专利代理师 张静 余颖
(51) Int.Cl.
C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 239/34 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 265/36 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
C07D 295/12 (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101389622 A, 2009.03.18
JP 2009527464 A, 2009.07.30
JP 2011522865 A, 2011.08.04
JP 2012508223 A, 2012.04.05
JP 2014511395 A, 2014.05.15
JP 2017513888 A, 2017.06.01
JP 2017538730 A, 2017.12.28
WO 2007084786 A1, 2007.07.26
WO 2009066084 A1, 2009.05.28

审查员 郝鹏

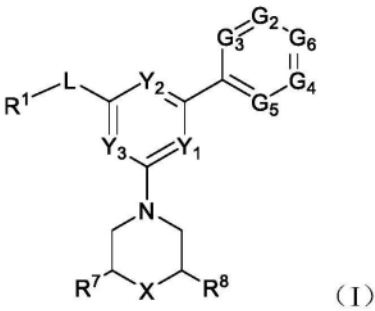
权利要求书10页 说明书114页

(54) 发明名称

作为PI3激酶和自噬途径的调节剂的三取代芳基和杂芳基衍生物

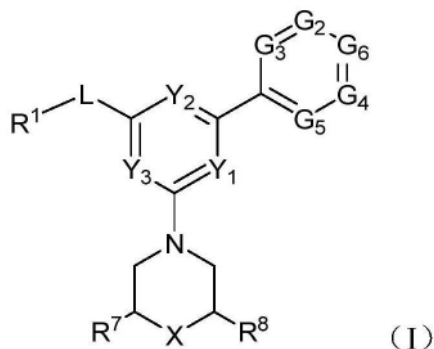
(57) 摘要

本公开涉及三取代芳基和杂芳基衍生物、含有所述衍生物的药物组合物和所述药物组合物的使用方法,包含用于调整自噬或防止、逆转、减缓或抑制PI3K-AKT-MTOR途径的方法和治疗与自噬或PI3K-AKT-MTOR途径相关的疾病的方法。



(I)

1. 一种式 (I) 化合物,



其中

R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基、 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基、 $-(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基或 $-(CR^gR^h)_p$ -环烷基;

m 、 n 、 o 和 p 各自独立地是 0 或 1;

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 各自独立地是 H;

存在于 R^1 中的每个芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代;

其中每个 R^x 取代基独立地是卤基、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NR^iR^j$ 、或 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基;

其中 R^i 和 R^j 各自独立地是 H、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-OH 或 $-C_{1-4}$ 烷基-O- C_{1-4} 烷基;

L 是 $-S(O)_2-$;

X 是 O;

Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自是 CH, 或 Y_1 、 Y_2 和 Y_3 中的一个为 N, 其余两个各自是 CH;

G_2 是 N 或 CR^2 ;

G_3 是 CR^3 ;

G_4 是 N 或 CR^{4a} ;

G_5 是 CR^5 ; 并且

G_6 是 CR^6 ;

其中 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^6 各自独立地是氢、卤素、-OH、-烷基、-O-烷基、-卤代烷基、-O-卤代烷基或 $-NR^uR^v$;

R^u 是 H 或 C_{1-4} 烷基;

R^v 是 H、 C_{1-4} 烷基、单环环烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基或 $-C(O)NR^wR^y$;

其中存在于 R^v 中的每个烷基未被取代或被 -OH、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 或 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 取代,

R^w 和 R^y 各自独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基;



R^7 和 R^8 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;

其中, 各芳基独立地具有 6 至 18 个碳原子, 各杂芳基独立地具有 5 至 12 个环原子, 其中至多四个环原子是独立地选自氮、氧和硫的杂原子, 各杂环烷基独立地具有 3 至 20 个环原子,

其中1至10个环原子是独立地选自氮、氧和硫的杂原子,各环烷基独立地具有3至10个碳原子,并且各烷基独立地具有1至12个碳原子;

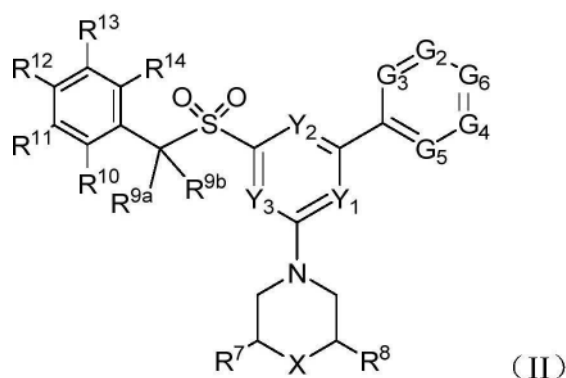
或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 $(CR^cR^d)_n$ -杂芳基。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 $(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基或 $(CR^gR^h)_p$ -环烷基。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(II)



其中

X是0;

Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自是CH,或 Y_1 、 Y_2 和 Y_3 中的一个为N,其余两个各自是CH;

G_2 是N或 CR^2 ;

G_3 是 CR^3 ;

G_4 是N或 CR^{4a} ;

G_5 是 CR^5 ;并且

G_6 是 CR^6 ;

其中 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^6 各自独立地是氢、卤素、-OH、-烷基、-O-烷基、-卤代烷基、-O-卤代烷基或 $-NR^uR^v$;

R^u 是H或 C_{1-4} 烷基;

R^v 是H、 C_{1-4} 烷基、单环环烷基、-C(O) C_{1-4} 烷基或-C(O) NR^wR^y ;

其中存在于 R^v 中的每个烷基未被取代或被-OH、-NH₂、-NH(C_{1-4} 烷基)或-N(C_{1-4} 烷基)₂取代,并且

R^w 和 R^y 各自独立地是H或 C_{1-4} 烷基;

其中 不是未经取代的苯基;

R^7 和 R^8 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;

R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地是氢;

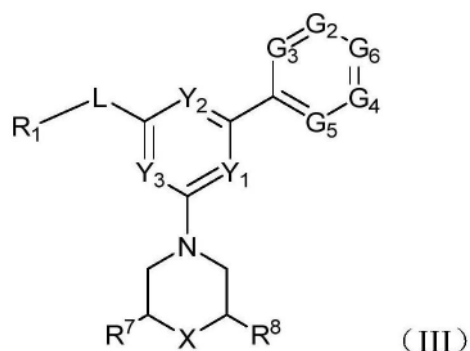
R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地是氢、卤素、-CN、- C_{1-4} 烷基或- C_{1-2} 卤代烷基;

或 R^{9a} 与 R^{10} 和所插入原子一起形成杂环烷基;

或 R^{11} 与 R^{12} 和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环烷基;

或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (III)



其中

R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基、 $(CR^cR^d)_n$ -杂芳基、 $(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基或 $(CR^gR^h)_p$ -环烷基, 其中存在于 R^1 中的所述杂芳基和所述杂环烷基各自是单环的;

m 是 0;

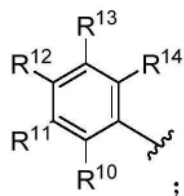
n 、 o 和 p 各自独立地是 0 或 1;

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 各自独立地是 H;

存在于 R^1 中的每个芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代;

其中每个 R^x 取代基独立地是卤基、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NR^iR^j$ 、或 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基;

其中 R^i 和 R^j 各自独立地是 H、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-OH 或 $-C_{1-4}$ 烷基-O- C_{1-4} 烷基, 或 R^1 是



其中

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地是氢、卤素、-CN、 $-C_{1-4}$ 烷基、或 $-C_{1-2}$ 卤代烷基;

或 R^{10} 与 R^{11} 和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环烷基;

或 R^{11} 与 R^{12} 和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环烷基;

L 是 $-S(O)_2-$;

X 是 0;

Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自是 CH, 或 Y_1 、 Y_2 和 Y_3 中的一个为 N, 其余两个各自是 CH;

G_2 是 N 或 CR^2 ;

G_3 是 CR^3 ;

G_4 是 N 或 CR^{4a} ;

G_5 是 CR^5 ; 并且

G_6 是 CR^6 ;

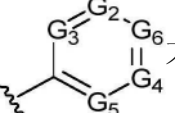
其中 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^6 各自独立地是氢、卤素、-OH、-烷基、-O-烷基、-卤代烷基、-O-卤代烷基或 $-NR^uR^v$;

R^u 是H或 C_{1-4} 烷基；

R^v 是H、 C_{1-4} 烷基、单环环烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基或 $-C(O)NR^wR^y$ ；

其中存在于 R^v 中的每个烷基未被取代或被 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)或 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 取代，

R^w 和 R^y 独立地是H或 C_{1-4} 烷基；

其中  不是未经取代的苯基；并且

R^7 和 R^8 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基；

或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求1到6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自是CH。

8. 根据权利要求1到6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 Y_1 是N，并且 Y_2 和 Y_3 各自是CH。

9. 根据权利要求1到6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 Y_2 是N，并且 Y_1 和 Y_3 各自是CH。

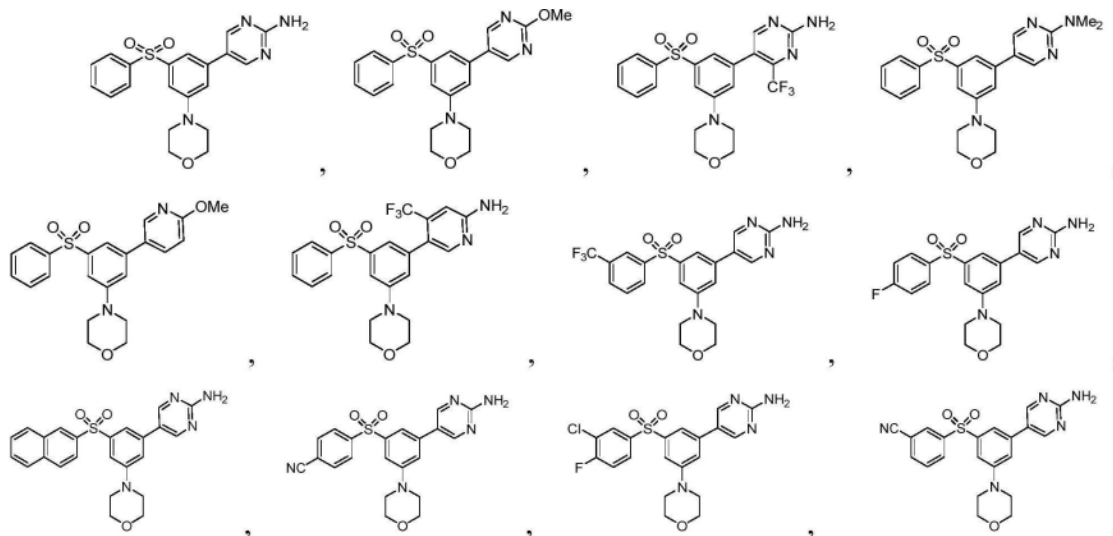
10. 根据权利要求1到6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 Y_3 是N，并且 Y_1 和 Y_2 各自是CH。

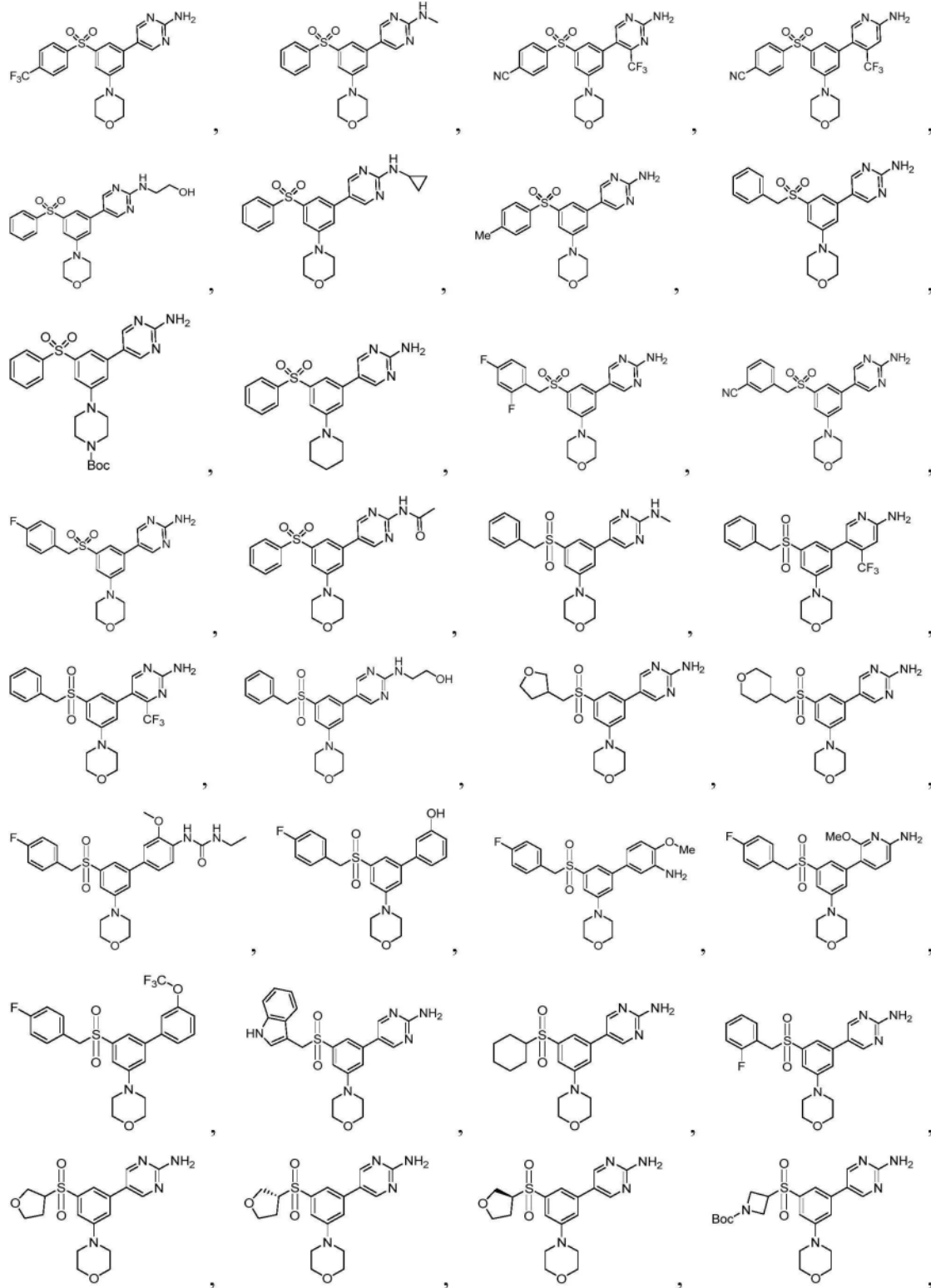
11. 根据权利要求1到10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 G_2 和 G_4 各自是N。

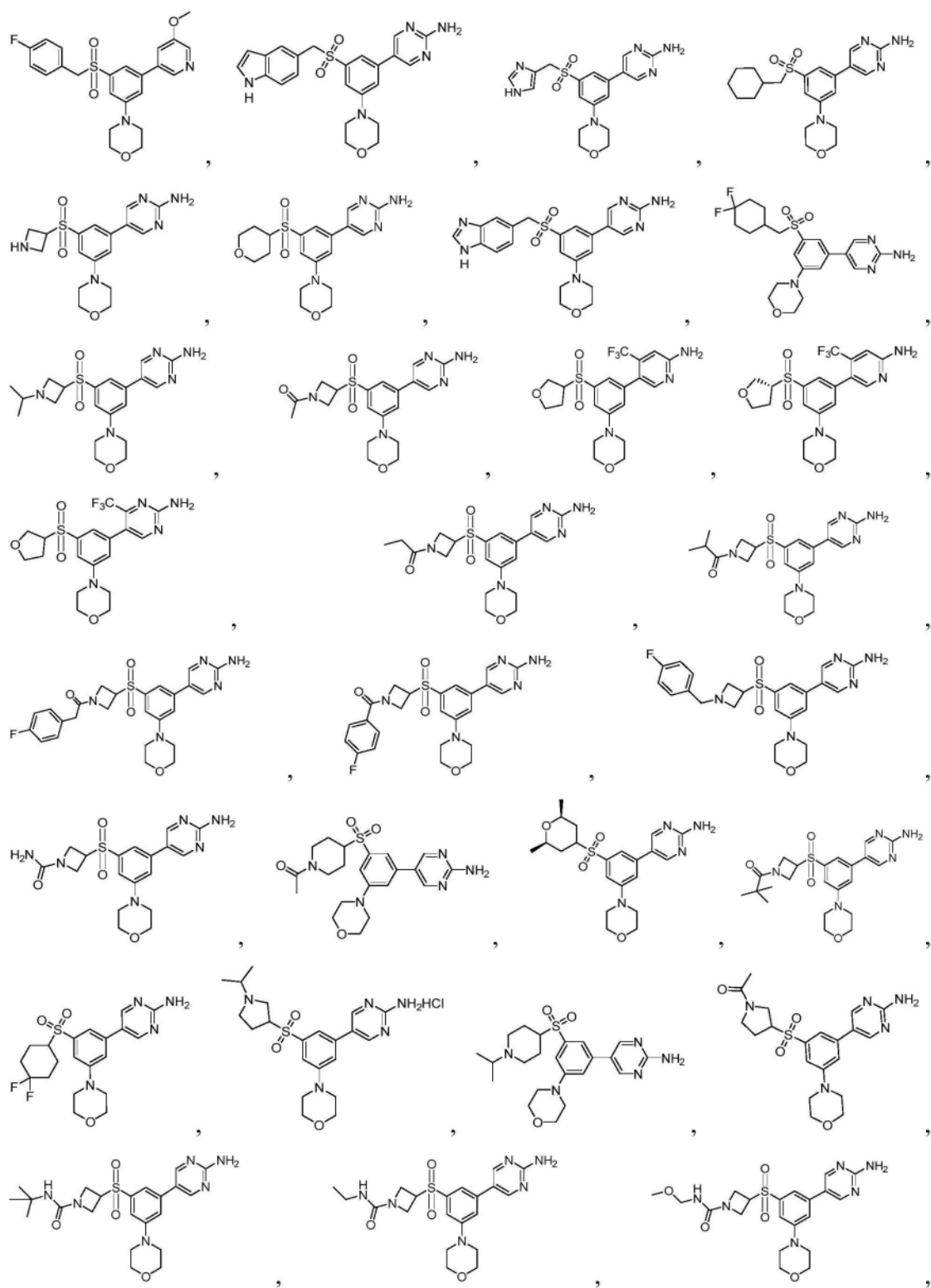
12. 根据权利要求1到10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 G_2 和 G_4 之一是N。

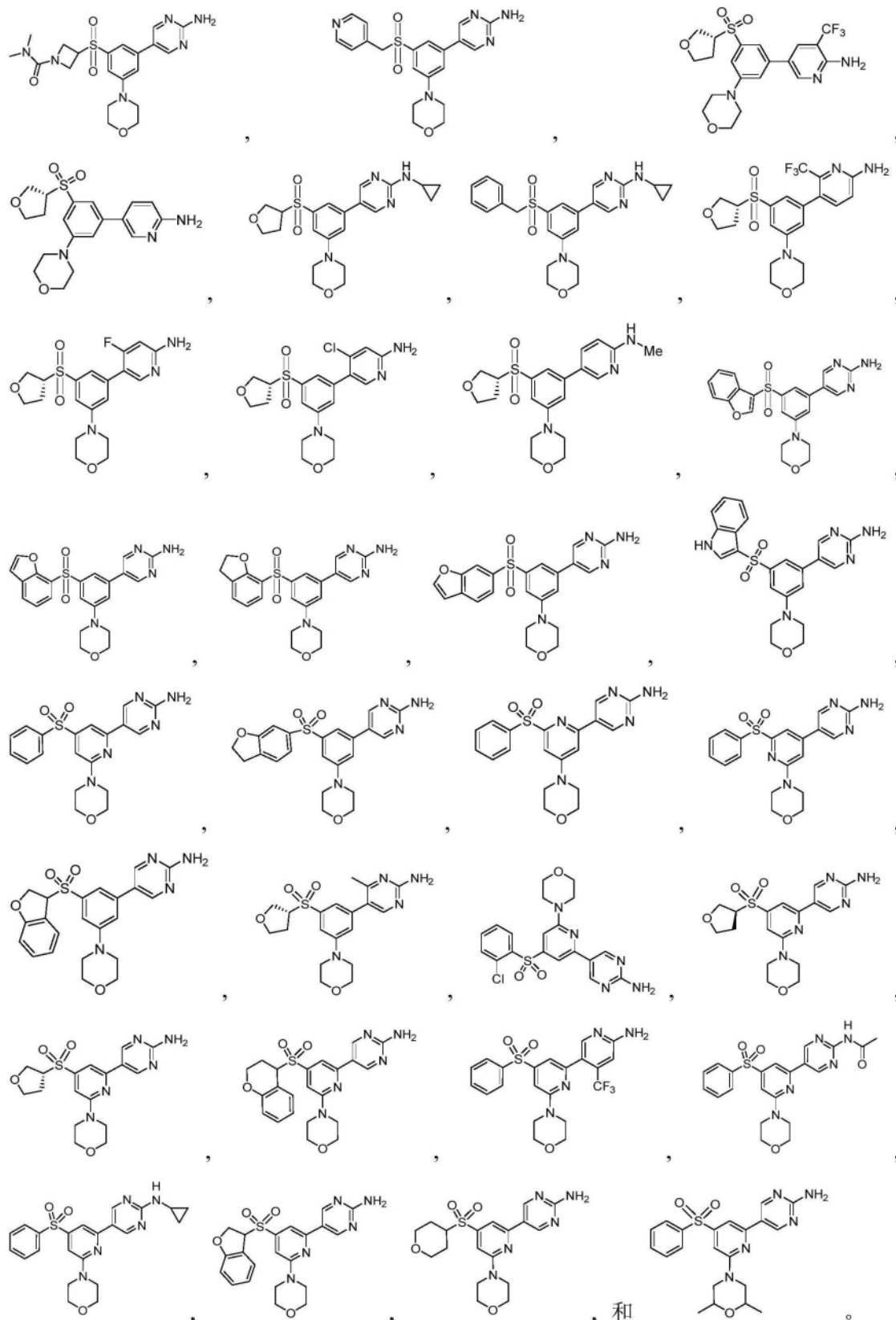
13. 根据权利要求1到11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^6 是 $-NR^uR^v$ 。

14. 一种选自下组的化合物或其药学上可接受的盐：









15. 一种药物组合物,其包括 (a) 至少一种根据权利要求1到14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及 (b) 药学上可接受的赋形剂。

16. 一种至少一种根据权利要求1到14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求15所述的药物组合物在制造用于治疗与自噬或PI3K-AKT-MTOR途径相关的

疾病或医学病状的药物中的用途。

17. 根据权利要求16所述的用途,其中所述疾病或医学病状是阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、额颞叶痴呆、路易体痴呆、PD痴呆、多系统萎缩症、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化症、癌症、感染、克罗恩氏病、心脏病、佩吉特氏病、夏柯-马利-杜斯氏病、黄斑变性、心肌病或衰老。

18. 根据权利要求16所述的用途,其中所述疾病或医学病状是酒渣鼻、痤疮、牛皮癣或特应性皮炎。

19. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^1 是 $-(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基;

X是O;

Y_1 、 Y_2 和 Y_3 中的一个为N,其余两个各自为CH;

G_2 是N;

G_3 是 CR^3 ;

G_4 是N;

G_5 是 CR^5 ;以及

G_6 是 CR^6 ;

其中 R^3 、 R^5 和 R^6 各自独立地为氢、卤素、-OH、-烷基、-O-烷基、-卤代烷基、-O-卤代烷基、或 $-NR^uR^v$;

R^u 是H或 C_{1-4} 烷基;

R^v 是H、 C_{1-4} 烷基、单环环烷基、-C(O) C_{1-4} 烷基或-C(O) NR^wR^y ;

其中, R^v 中存在的各烷基是未取代的,或被-OH、-NH₂、-NH(C_{1-4} 烷基)或-N(C_{1-4} 烷基)₂取代,以及

R^w 和 R^y 各自独立地为H或 C_{1-4} 烷基。

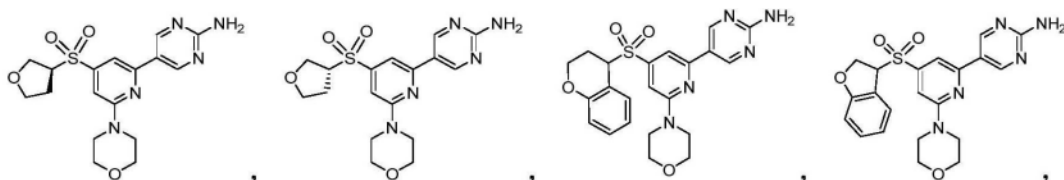
20. 根据权利要求19所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,o是0。

21. 根据权利要求19或20所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^1 中存在的各杂环烷基都是未取代的。

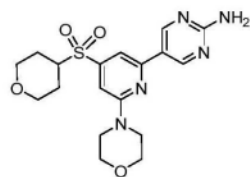
22. 根据权利要求19到21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^6 是 $-NR^uR^v$ 。

23. 根据权利要求19到22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^7 和 R^8 各自为氢。

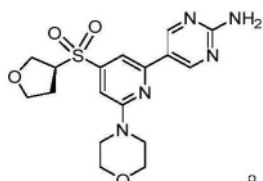
24. 根据权利要求19所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物是



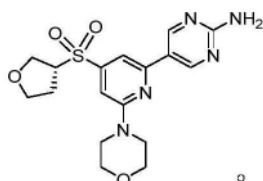
或



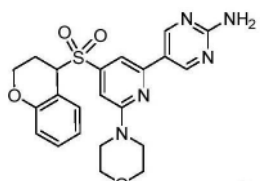
25. 根据权利要求19所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物是



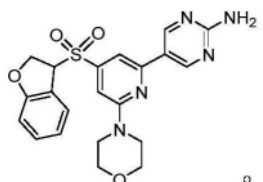
26. 根据权利要求19所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物是



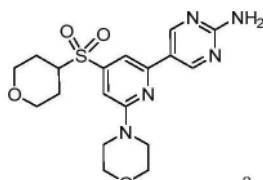
27. 根据权利要求19所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物是



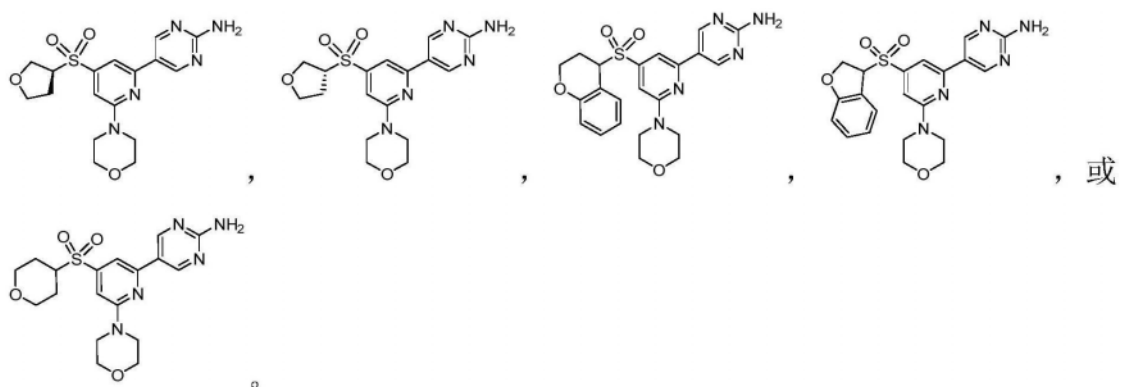
28. 根据权利要求19所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物是



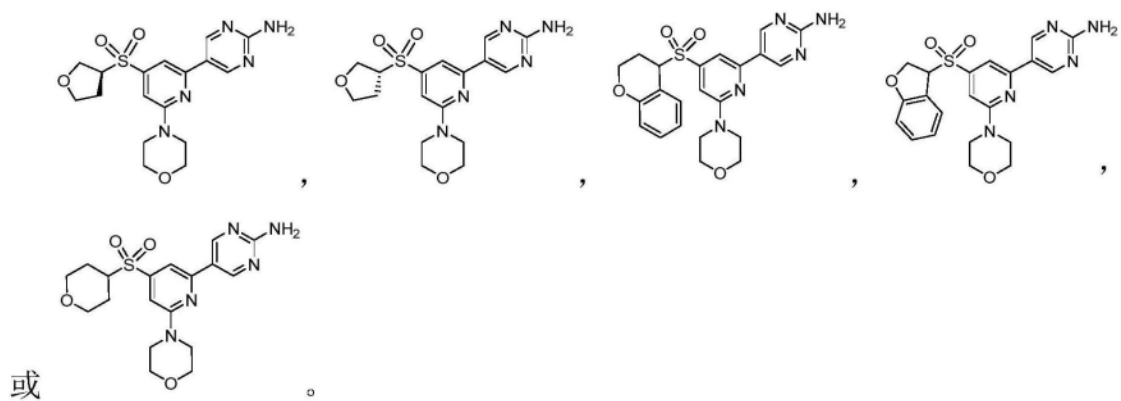
29. 根据权利要求19所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物是



30. 根据权利要求15所述的药物组合物,其中,至少一种化合物是



31. 根据权利要求16所述的用途, 其中, 至少一种化合物是



作为PI3激酶和自噬途径的调节剂的三取代芳基和杂芳基衍生物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年4月10日提交的题为“作为PI3激酶和自噬途径的调节剂的三取代芳基和杂芳基衍生物 (TRI-SUBSTITUTED ARYL AND HETEROARYL DERIVATIVES AS MODULATORS OF PI3-KINASE AND AUTOPHAGY PATHWAYS)”的美国临时申请第62/655,741号的优先权,所述美国临时申请的内容据此出于所有目的通过引用整体并入。

技术领域

[0003] 本公开涉及三取代芳基和杂芳基化合物、含有所述化合物的药物组合物和所述化合物的使用方法,包含用于调整PI3K-AKT-MTOR途径的方法,用于通过防止、逆转、减缓或抑制PI3K-AKT-MTOR途径来活化、增加或刺激自噬的方法和用于治疗与PI3K-AKT-MTOR途径的错误调节相关的疾病的方法。

背景技术

[0004] 自噬——用于清除细胞成分的主要机理,在发育、细胞分化、内稳态和细胞存活中起重要作用。自噬的错误调节与包含以下的许多不同神经退行性病症有关:肌萎缩性侧索硬化症、阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease) (AD)、帕金森氏病 (Parkinson's disease) (PD) 和亨廷顿氏病 (Huntington's disease) (HD)。激活自噬的治疗剂可能对这些神经退行性病症的治疗有益 (Martinez-Vicente等人,《自然神经科学 (Nat.Neurosci.)》2010,13(5),567-576)。

[0005] PI3K-AKT-mTOR (PI3激酶/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶标) 途径调节细胞存活基因的表达和细胞能量。此途径也是自噬的关键负调节因子 (Codogno和Meijer,《细胞死亡和分化 (Cell Death Differ.)》2005,12(S2),1509-1518,Bhaskar等人,《分子神经退行性疾病 (Molecular Neurodegeneration)》2009,4,14;Cherra和Chu,《未来神经病学 (Future Neurol.)》2008,3(3),309-323)。因此,抑制PI3K-AKT-mTOR途径可能是上调自噬、促进细胞存活以及治疗外周退行性病症和神经退行性病症的理想方法。

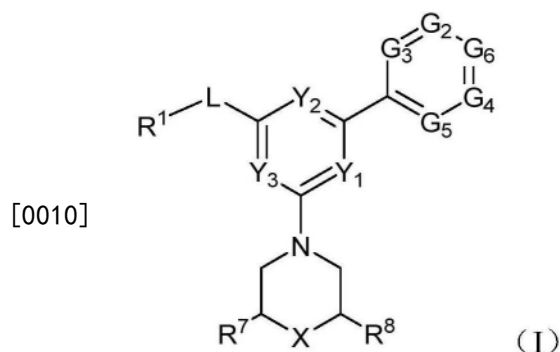
[0006] 调节活性氧和活性氮物种 (ROS/RNS) 形成以及ROS/RNS转化的细胞内系统对于维持细胞氧化还原内稳态而言至关重要。异常的未经调节的ROS/RNS形成导致酶功能异常、蛋白质错误折叠增加和致病细胞进程活化,这是多种神经退行性病症的基础。通过调整氧化氮合酶 (NOS) 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶 (NOX) 信号传导途径,PI3K在ROS/RNS形成的调节中起重要作用。实际上,PI3K抑制降低了ROS和氧化应激信号传导。抑制PI3K的治疗剂可能对展现出致病的氧化应激机理的神经退行性疾病的治疗有益,所述神经退行性疾病包含缺氧-缺血、外伤性脑损伤、共核蛋白病、AD、HD、脊髓损伤和癫痫。

[0007] 另外,PI3K/AKT途径最近已经成为炎症性疾病 (包含皮肤病学病症) 的临床相关靶标。PI3K/AKT途径的调节剂可以用于治疗皮肤病学病症,如特应性皮炎、酒渣鼻、痤疮和牛皮癣。

[0008] 仍然需要具有期望药物性质的影响自噬的化合物。本公开提供了已经被发现抑制PI3K-AKT-MTOR途径的某些三取代芳基和杂芳基化合物。这些化合物抑制AKT和mTOR的磷酸化。因此,这些化合物还增加了自噬的标记物并且增加了有毒蛋白质聚集体的细胞清除率。因此,这些化合物可以用于治疗神经退行性病症和与PI3K-AKT-mTOR信号传导途径相关的其它病症,如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、额颞叶痴呆、路易体痴呆(dementia with Lewy Bodies)、PD痴呆、多系统萎缩症、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化症、癌症、感染、皮肤病学病症、克罗恩氏病(Crohn's disease)、心脏病、佩吉特氏病(Paget's disease)、夏柯-马利-杜斯氏病(Charcot-Marie-Tooth Disease)、黄斑变性、心肌病和衰老。

发明内容

[0009] 一方面,本公开提供了一种式(I)化合物:



其中

[0011] R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基、 $-\text{CH}=\text{CH}$ -芳基、 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基、 $-(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基或 $-(CR^gR^h)_p$ -环烷基;其中

[0012] m 、 n 、 o 和 p 各自独立地是0、1或2;

[0013] R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 各自独立地是H、卤基或 C_{1-4} 烷基,

[0014] 或 R^a 和 R^b 与其所连接的碳一起形成环烷基环,

[0015] 或 R^a 和 R^b 一起形成 $=\text{CH}_2$ 或 $=\text{O}$;

[0016] 存在于 R^1 中的每个芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代;

[0017] 其中每个 R^x 取代基独立地是卤基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-C_{1-2}$ 卤代烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{O}-C_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、 $-\text{C}(\text{O})C_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^j$ 、 $-\text{SO}_2C_{1-4}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{NR}^k\text{R}^l$ 、 $-\text{NR}^q\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ -环烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳基(任选地被甲基或卤基取代)、 $-\text{CO}_2C_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ -芳基(任选地被甲基或卤基取代)、 $-\text{CH}_2$ -芳基(任选地被甲基或卤基取代)或单环杂环烷基(任选地被甲基、 $-\text{C}(\text{O})C_{1-4}$ 烷基或 $-\text{CO}_2C_{1-4}$ 烷基取代);

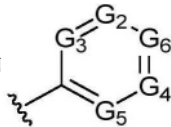
[0018] 其中 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^l 各自独立地是H、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- OH 或 $-C_{1-4}$ 烷基- $\text{O}-C_{1-4}$ 烷基,

[0019] 其中 R^q 和 R^r 各自独立地是H、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- OH 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $\text{O}-C_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})C_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2C_{1-4}$ 烷基或 $-\text{SO}_2C_{1-4}$ 烷基;

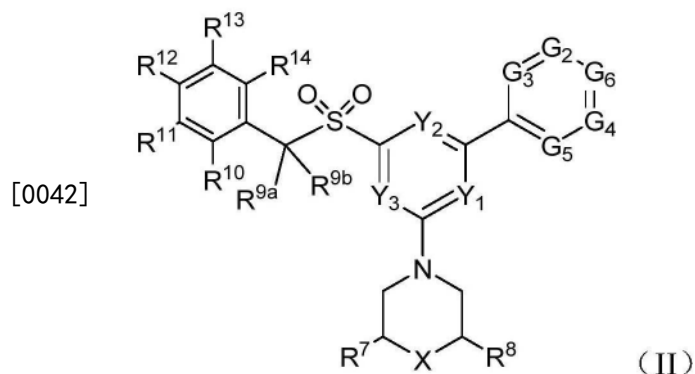
[0020] L 不存在、是 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{CR}^s\text{R}^t-$;其中 R^s 和 R^t 独立地是H或烷基,或 R^s 和 R^t 与其所连接的碳原子一起形成环烷基环;

[0021] X 是O、S、NH、 $\text{N}(\text{CO}_2C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{环烷基})$ 或 CH_2 ;

- [0022] Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自独立地是CH或N；其中当L不是-S(O)₂-时， Y_2 和 Y_3 各自是CH；
- [0023] G_2 是N或CR²；
- [0024] G_3 是N或CR³；
- [0025] G_4 是N、NR^{4b}或CR^{4a}；
- [0026] G_5 是N或CR⁵；并且
- [0027] G_6 是N或CR⁶；
- [0028] 其中R²、R³、R^{4a}、R⁵和R⁶各自独立地是氢、卤素、-OH、-烷基、-O烷基、-卤代烷基、-O-卤代烷基或-NR^uR^v；
- [0029] 或R^{4b}与R⁶和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环；其中包括R^{4b}和R⁶的所述杂芳基环包括不超过一个N并且任选地被烷基取代，并且包括R^{4b}和R⁶的所述杂环任选地被氧代基(oxo)取代，
- [0030] R^u是H或C₁₋₄烷基；
- [0031] R^v是H、C₁₋₄烷基、单环环烷基、-C(O)C₁₋₄烷基或-C(O)NR^wR^y；
- [0032] 其中存在于R^v中的每个烷基未被取代或被-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)或-N(C₁₋₄烷基)₂取代，
- [0033] R^w和R^y各自独立地是H或C₁₋₄烷基；

- [0034] 其中  不是未经取代的苯基；并且

- [0035] R⁷和R⁸各自独立地是氢或C₁₋₄烷基，
- [0036] 或R⁷和R⁸一起形成-CH₂CH₂-；
- [0037] 或其药学上可接受的盐。
- [0038] 在某些实施例中，所述式(I)化合物是选自描述于或例示于本文的详细描述中的那些物种的化合物。
- [0039] 在式(I)或其任何变型的一些实施例中，R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基。在一些实施例中，R¹是(CR^cR^d)_n-杂芳基。在一些实施例中，R¹是(CR^eR^f)_o-杂环烷基或(CR^gR^h)_p-环烷基。
- [0040] 在式(I)或其任何变型的一些实施例中，L是-S(O)₂-。在一些实施例中，L是-C(O)-、-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂-、C(=CH₂)-或-CR^sR^t-。在其它实施例中，L是-C(O)-、-O-、-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂-、C(=CH₂)-或-CR^sR^t-。在一些实施例中，L不存在。
- [0041] 在其它方面提供了式(II)化合物：



- [0043] 其中

[0044] X是O、S、NH、N(CO₂C₁₋₄烷基)、N(SO₂C₁₋₄烷基)、N(SO₂环烷基)或CH₂;

[0045] Y₁、Y₂和Y₃各自独立地是CH或N;

[0046] G₂是N或CR²;

[0047] G₃是N或CR³;

[0048] G₄是N、NR^{4b}或CR^{4a};

[0049] G₅是N或CR⁵;并且

[0050] G₆是N或CR⁶;

[0051] 其中R²、R³、R^{4a}、R⁵和R⁶各自独立地是氢、卤素、-OH、-烷基、-O烷基、-卤代烷基、-O-卤代烷基或-NR^uR^v;

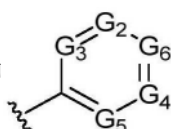
[0052] 或R^{4b}与R⁶和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环;其中包括R^{4b}和R⁶的所述杂芳基环包括不超过一个N并且任选地被烷基取代,并且包括R^{4b}和R⁶的所述杂环任选地被氧代基取代,

[0053] R^u是H或C₁₋₄烷基;

[0054] R^v是H、C₁₋₄烷基、单环环烷基、-C(O)C₁₋₄烷基或-C(O)NR^wR^y;

[0055] 其中存在于R^v中的每个烷基未被取代或被-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)或-N(C₁₋₄烷基)₂取代,并且

[0056] R^w和R^y各自独立地是H或C₁₋₄烷基;

[0057] 其中  不是未经取代的苯基;

[0058] R⁷和R⁸各自独立地是氢或C₁₋₄烷基,

[0059] 或R⁷和R⁸一起形成-CH₂CH₂-;

[0060] R^{9a}和R^{9b}各自独立地是氢或卤素;

[0061] R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴各自独立地是氢、卤素、-OH、-CN、-烷基、-O烷基、-卤代烷基、杂环烷基、-O-卤代烷基、-SO₂C₁₋₄烷基或-NR^{aa}R^{bb};

[0062] R^{aa}是氢、C₁₋₄烷基或-C₁₋₄烷基-OH;

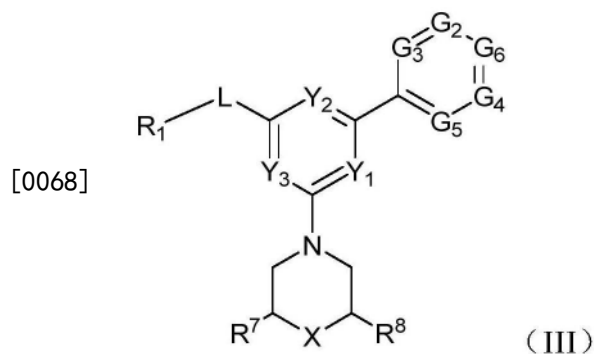
[0063] R^{bb}是氢或C₁₋₄烷基;

[0064] 或R^{9a}与R¹⁰和所插入原子一起形成杂芳基环或杂环;

[0065] 或R¹¹与R¹²和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环;

[0066] 或其药学上可接受的盐。

[0067] 在其它方面提供了式(III)化合物:



[0069] 其中

[0070] R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基、 $-\text{CH}=\text{CH}$ -芳基、 $(CR^cR^d)_n$ -杂芳基、 $(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基或 $(CR^gR^h)_p$ -环烷基, 其中当L是 SO_2 时, 存在于 R^1 中的所述杂芳基和所述杂环烷基各自是单环的;

[0071] m 是0或2;

[0072] n 、 o 和 p 各自独立地是0、1或2;

[0073] R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 各自独立地是H、卤基或 C_{1-4} 烷基,

[0074] 或 R^a 和 R^b 与其所连接的碳一起形成环烷基环,

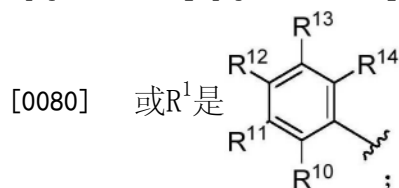
[0075] 或 R^a 和 R^b 一起形成 $=\text{CH}_2$ 或 $=\text{O}$;

[0076] 存在于 R^1 中的每个芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代;

[0077] 其中每个 R^x 取代基独立地是卤基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-\text{C}_{1-2}$ 卤代烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^j$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{NR}^k\text{R}^l$ 、 $-\text{NR}^q\text{R}^r$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ -环烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳基(任选地被甲基或卤基取代)、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ -芳基(任选地被甲基或卤基取代)、 $-\text{CH}_2$ -芳基(任选地被甲基或卤基取代)或单环杂环烷基(任选地被甲基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基取代);

[0078] 其中 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^l 各自独立地是H、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- OH 或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基,

[0079] 其中 R^q 和 R^r 各自独立地是H、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- OH 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基;



[0081] 其中

[0082] R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地是氢、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、-烷基、-O烷基、-卤代烷基、杂环烷基、-O-卤代烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{NR}^{aa}\text{R}^{bb}$;

[0083] R^{aa} 是氢、 C_{1-4} 烷基或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- OH ;

[0084] R^{bb} 是氢或 C_{1-4} 烷基;

[0085] 或 R^{10} 与 R^{11} 和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环;

[0086] 或 R^{11} 与 R^{12} 和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环;

[0087] L不存在、是 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{CR}^s\text{R}^t-$; 其中 R^s 和 R^t 独立地是H或烷基, 或 R^s 和 R^t 与其所连接的碳原子一起形成环烷基环;

[0088] X是O、S、NH、 $\text{N}(\text{CO}_2\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{环烷基})$ 或 CH_2 ;

[0089] Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自独立地是CH或N; 其中当L不是 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 时, Y_2 和 Y_3 各自是CH;

[0090] G_2 是N或 CR^2 ;

[0091] G_3 是N或 CR^3 ;

[0092] G_4 是N、 NR^{4b} 或 CR^{4a} ;

[0093] G_5 是N或 CR^5 ; 并且

[0094] G_6 是N或 CR^6 ;

[0095] 其中 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^6 各自独立地是氢、卤素、-OH、-烷基、-O烷基、-卤代烷基、-O-卤代烷基或- NR^uR^v ；

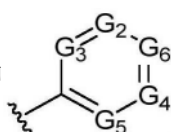
[0096] 或 R^{4b} 与 R^6 和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环；其中包括 R^{4b} 和 R^6 的所述杂芳基环包括不超过一个N并且任选地被烷基取代，并且包括 R^{4b} 和 R^6 的所述杂环任选地被氧代基取代，

[0097] R^u 是H或 C_{1-4} 烷基；

[0098] R^v 是H、 C_{1-4} 烷基、单环环烷基、-C(O) C_{1-4} 烷基或-C(O) NR^wR^v ；

[0099] 其中存在于 R^v 中的每个烷基未被取代或被-OH、- NH_2 、-NH(C_{1-4} 烷基)或-N(C_{1-4} 烷基)₂取代，

[0100] R^w 和 R^v 独立地是H或 C_{1-4} 烷基；

[0101] 其中  不是未经取代的苯基；并且

[0102] R^7 和 R^8 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基，

[0103] 或 R^7 和 R^8 一起形成- CH_2CH_2 -；

[0104] 或其药学上可接受的盐。

[0105] 在所述式(I)、(II)或(III)化合物中的任何化合物的一些实施例中， Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自是CH。在一些实施例中， Y_1 是N，并且 Y_2 和 Y_3 各自是CH。在一些实施例中， Y_2 是N，并且 Y_1 和 Y_3 各自是CH。在一些实施例中， Y_3 是N，并且 Y_1 和 Y_2 各自是CH。

[0106] 在所述式(I)、(II)或(III)化合物中的任何化合物的一些实施例中，X是O。在一些实施例中，X是NH、N(CO_2C_{1-4} 烷基)、N(SO_2C_{1-4} 烷基)或N(SO_2 环烷基)。

[0107] 在所述式(I)、(II)或(III)化合物中的任何化合物的一些实施例中， G_2 和 G_4 各自是N，并且 G_6 是 CR^6 。在所述式(I)、(II)或(III)化合物中的任何化合物的一些实施例中， G_3 是 CR^3 ，并且 G_5 是 CR^5 。在所述式(I)、(II)或(III)化合物中的任何化合物的一些实施例中， G_2 和 G_4 之一是N。

[0108] 在所述式(I)、(II)或(III)化合物中的任何化合物的一些实施例中， R^6 是- NR^uR^v 。在所述式(I)、(II)或(III)化合物中的任何化合物的一些实施例中， R^{4b} 与 R^6 和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环。

[0109] 在另外一个方面中，本公开提供了一种药物组合物，所述药物组合物包括至少一种式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐。根据实施例的药物组合物可以进一步包括药学上可接受的赋形剂。在一些实施例中提供了一种药物组合物，所述药物组合物含有(a)至少一种式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐，以及(b)药学上可接受的赋形剂。

[0110] 本公开还提供了一种用作药物的式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐。在一些方面中，所述式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐或含有式(I)、(II)或(III)化合物的药物组合物用于治疗与自噬或PI3K-AKT-MTOR途径相关的疾病或医学病状。在一些实施例中，所述疾病或医学病状是神经退行性病症。在其它实施例中，所述疾病或医学病状是外周退行性病症。在一些实施例中，所述疾病或医学病状是阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、额颞叶痴呆、路易体痴呆、PD痴呆、多系统萎缩症、亨廷顿氏病、肌萎缩性

侧索硬化症、癌症、感染、克罗恩氏病、心脏病、佩吉特氏病、夏柯-马利-杜斯氏病、黄斑变性、心肌病和老化。在一些实施例中,所述疾病或医学病状是皮肤病学病症。在一些实施例中,所述皮肤病学病症选自酒渣鼻、痤疮、牛皮癣和特应性皮炎。

[0111] 另一方面,本公开提供了一种治疗与自噬或PI3K-AKT-mTOR途径相关的疾病或医学病状的方法,所述方法包括向需要这种治疗的受试者施用有效量的至少一种式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,所述疾病或医学病状是神经退行性疾病或病状。在其它实施例中,所述疾病或医学病状是外周退行性病症。在一些实施例中,所述疾病或医学病状是阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、额颞叶痴呆、路易体痴呆、PD痴呆、多系统萎缩症、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化症、癌症、感染、克罗恩氏病、心脏病、佩吉特氏病、夏柯-马利-杜斯氏病、黄斑变性、心肌病和老化。在一些实施例中,所述疾病或医学病状是皮肤病学病症。在一些实施例中,所述皮肤病学病症选自酒渣鼻、痤疮、牛皮癣和特应性皮炎。

[0112] 本公开提供了一种式(I)、(II)或(III)化合物在制备用于治疗此类疾病或医学病状的药物中的用途和用于治疗此类疾病和医学病状的此类化合物和盐的用途。在一些实施例中,提供了至少一种式(I)、(II)或(III)化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物式(I)、(II)或(III)化合物在制造用于治疗与自噬或PI3K-AKT-MTOR途径相关的疾病或医学病状的药物中的用途。在一些实施例中,所述疾病或医学病状是神经退行性病症。在其它实施例中,所述疾病或医学病状是外周退行性病症。在一些实施例中,所述疾病或医学病状是阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、额颞叶痴呆、路易体痴呆、PD痴呆、多系统萎缩症、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化症、癌症、感染、克罗恩氏病、心脏病、佩吉特氏病、夏柯-马利-杜斯氏病、黄斑变性、心肌病或衰老。在一些实施例中,所述疾病或医学病状是皮肤病学病症。在一些实施例中,所述皮肤病学病症选自酒渣鼻、痤疮、牛皮癣和特应性皮炎。

[0113] 又另一方面,本公开提供了一种干扰细胞的自噬过程,调整、激活、增加或刺激细胞中的自噬或防止、逆转、减缓或抑制PI3K-AKT-mTOR途径的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的至少一种式(I)、(II)或(III)化合物或其盐和/或实施例的至少一种药物组合物接触,其中所述接触在体外发生、离体发生或在体内发生。

[0114] 根据以下详细描述并且通过本公开的实践,本公开的另外的实施例、特征和优点将是显而易见的。

具体实施方式

[0115] 本公开涉及芳基和杂芳基化合物、含有所述化合物的药物组合物和所述化合物的使用方法,包含用于通过防止、逆转、减缓或抑制PI3K-AKT-MTOR途径来调整、活化、增加或刺激自噬的方法和与治疗与调节自噬相关的疾病的方法。

[0116] 应理解,本公开不限于所描述的特定实施例,因为所述实施例当然可以变化。还应理解,本文所使用的术语仅出于描述特定实施例的目的,而不旨在是限制性的。

[0117] 如本文和所附权利要求中所使用的,单数形式“一个或一种(A或AN)”和“所述(THE)”包含复数指代物,除非上下文另外明确规定。应进一步注意,权利要求可以被撰写为排除任何任选要素。因此,此陈述旨在充当结合权利要求要素的叙述使用如“单独(SOLELY)”、“仅(ONLY)”等排他性术语或使用“否定型(NEGATIVE)”限制的前置基础。

[0118] 如本文所使用的,术语“包含 (INCLUDING)”、“含有 (CONTAINING)”和“包括 (COMPRISING)”以其开放的非限制性的意义使用。

[0119] 为了提供更简洁的描述,本文给出的定量表达中的一些定量表达未用术语“约”限定。应理解,无论是否明确使用术语“约”,本文给出的每个数量意在是指实际给定值,并且还意在是指基于本领域的普通技术人员将合理地推断出的这种给定值的近似值,其包含由于这种给定值的实验和/或测量条件而引起的等效值和近似值。每当以百分比给出产率时,这种产率是指实体的质量相对于可以在特定化学计量条件下获得的同一实体的最大量给出的产率。除非有不同指示,否则以百分比给出的浓度是指质量比。

[0120] 除非另外定义,否则本文所使用的所有技术术语和科学术语均具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。但是与本文所描述的方法和材料类似或等效的任何方法和材料也可以用于实践或测试本公开。本文所提及的所有出版物均通过引用并入本文中以公开和描述引用出版物时结合的方法和/或材料。

[0121] 除非另外说明,否则通常根据本领域熟知的常规方法以及如在本说明书通篇引用和讨论的各个一般和更具体的参考文献中所描述的方法进行本发明实施例的方法和技术。参见例如,LOUDON,《有机化学 (ORGANIC CHEMISTRY)》,第4版,纽约:牛津大学出版社 (OXFORD UNIVERSITY PRESS),2002,第360-361页,第1084-1085页;SMITH和MARCH,《玛奇高等有机化学:反应、机理和结构 (MARCH'S ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY: REACTIONS, MECHANISMS, AND STRUCTURE)》,第5版,威利国际科学出版公司 (WILEY-INTERSCIENCE),2001。

[0122] 本文所使用的用于命名主题化合物的命名法在本文实例中进行说明。此命名法通常使用可商购的CHEMBIODRAW ULTRA软件 (版本13.0.2.3021) 进行衍生。

[0123] 应理解,为清楚起见,在单独的实施例的上下文中描述的本公开的某些特征也可以在单个实施例中组合提供。相反,为简洁起见,在单个实施例的上下文中描述的本公开的各种特征也可以单独提供或以任何适合的子组合的方式提供。与由变量表示的化学基团有关的实施例的所有组合被本公开具体地涵盖并且公开于本文中,正如每个组合单独且明确地公开一样,在某种程度上,此类组合涵盖作为稳定化合物的化合物 (即,可以被分离、表征和测试生物活性的化合物)。另外,描述此类变量的实施例中列出的化学基团的所有子组合也被本公开具体地涵盖并且公开于本文中,正如化学基团的每个这种子组合单独且明确地公开于本文中。

[0124] 术语

[0125] 除非另外指示,否则以下术语具有以下含义。任何未定义的术语具有其领域认可的含义。

[0126] 术语“烷基”是指链中具有1到12个碳原子的饱和直链或支链烃基。烷基的实例包含甲基 (ME)、乙基 (ET)、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基 (TBU)、戊基、异戊基、叔戊基、己基、异己基以及从本领域普通技术人员观点出发的基团,并且本文所提供的教导将被认为等效于前述实例中的任一个实例。在一些实例中,烷基是C₁₋₄烷基。

[0127] “卤代烷基”是指如上文所描述的烷基,其中烷基上的一个或多个氢原子已经被卤代基团取代。此类基团的实例包含但不限于氟烷基,如氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基等。

[0128] 术语“氧代基”表示羰基氧。例如,被氧代基取代的环戊基是环戊酮。

[0129] “芳基”或“AR”是指具有单环(如存在于苯基中)的6到18个环状碳原子的一价芳香族碳环基团或具有多个稠环(此类芳香族环系统的实例包含萘基、蒽基和茚满基)的环系统,其中所述稠环可以是或可以不是芳香族的,条件是连接点通过芳香族环的原子。举例来说,此术语包含苯基和萘基。

[0130] “环烷基”是指具有单个或多个环状环(包含稠合、桥接和螺环系统)的3到10个碳原子的环状烃基。适合的环烷基的实例包含例如金刚烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环辛基等。举例来说,此类环烷基包含单环结构(如环丙基、环丁基、环戊基、环辛基等)或多环结构(如金刚烷基等)。在一些实例中,环烷基是单环。在一些实例中,环烷基是3到6元环。

[0131] 术语“杂芳基”是指每个杂环具有5到12个环原子的单环、稠合双环或稠合多环芳香族杂环(具有选自碳原子的环原子和选自氮、氧和硫的至多四个杂原子的环结构)。此类杂芳基包括环系统内的至少一个环,条件是连接点通过芳香族环的原子。在某些实施例中,杂芳基的一个或多个氮和/或硫环原子被任选地氧化以提供N-氧化物($N \rightarrow O$)、亚磺酰基或磺酰基部分。在一些实例中,杂芳基是5、6、8、9或10元环系统。

[0132] 杂芳基的实例包含但不限于吡咯、呋喃、苯硫基、咪唑、吡唑、噻唑、噁唑、异噁唑、异噻唑、三唑、噁二唑、噻二唑、四唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡啶、苯并呋喃、苯并噻吩、吡唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑、吡嗪、异吡啶、嘌呤、异噻啉、噻啉、酞嗪、萘吡啶、喹啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、咪唑、咪啉、菲啶、吡啶、菲咯啉、异噻唑、吩嗪、吩噻唑、吩噻啉、苯邻二甲酰亚胺等。

[0133] “杂环烷基”是指具有单环或多个稠环(包含稠合、桥接或螺环系统)并且具有3到20个环原子(包含1到10个杂原子)的饱和或部分不饱和基团。这些环原子选自由以下组成的组:碳、氮、硫或氧,其中,在稠环系统中,所述环中的一个或多个环可以是环烷基、芳基或杂芳基,条件是连接点通过非芳香族环。在某些实施例中,杂环基团的一个或多个氮和/或硫原子被任选地氧化以提供N-氧化物、-S(O)-或-SO₂-部分。杂环烷基的实例包含但不限于氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、吡咯烷、哌嗪、哌啶、吗啉、硫代吗啉、1,1-二氧化硫代吗啉基、二氢吡啶、吡唑、噻唑、咪唑烷、咪唑啉、吡啶、1,2,3,4-四氢异噻啉、噻唑烷等。在一些实例中,杂环烷基是4、5或6元环。在一些实例中,杂环烷基包括稠合苯环。

[0134] “氰基”是指基团-CN。

[0135] “卤基”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0136] “羟基(HYDROXY)”或“氢氧基(HYDROXYL)”是指基团-OH。

[0137] 除本文的公开内容以外,当用于修饰指定基团或自由基时,术语“经取代的”还可以意指所指定基团或自由基的一个或多个氢原子各自彼此独立地被如下定义的不同或相同的取代基替代。取代基包含但不限于烷氧基、酰基、酰氧基、羰基烷氧基、酰胺基、氨基、氨酰基、氨基羰基、氨基羰氧基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、芳氧基、氰基、叠氮基、卤基、羟基、硝基、羧基、硫醇基、硫代烷基、环烷基、环烯基、烷基、烯基、炔基、杂环基、芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代基、羰基亚烷基烷氧基等。术语“未经取代的”意指指定基团不带有取代基。术语“任选地被取代”意指指定基团未被取代或被一个或多个取代基取代。在使用术语“经取代的”来描述结构系统的情况下,取代意指在系统上的任何化合价允许的位置处发生。当基团或部分带有多于一个取代基时,应理解,取代基可以彼此相同或不

同。在一些实施例中,经取代的基团或部分带有一到五个取代基。在一些实施例中,经取代的基团或部分带有一个取代基。在一些实施例中,经取代的基团或部分带有两个取代基。在一些实施例中,经取代的基团或部分带有三个取代基。在一些实施例中,经取代的基团或部分带有四个取代基。在一些实施例中,经取代的基团或部分带有五个取代基。

[0138] 本文所描绘的任何式旨在表示具有所述结构式以及某些变型或形式的化合物。例如,本文给出的式旨在包含外消旋体或一种或多种对映异构体、非对映异构体或几何异构体或其混合物。另外,本文给出的任何式旨在还指这种化合物的水合物、溶剂化物或多晶型物或其混合物。

[0139] 本文给出的任何式还旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有本文给出的式所描绘的结构,不同之处在于一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的原子替代。可以并入到本公开的化合物中的同位素的实例包含氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,分别如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究(优选地用 ^{14}C)、反应动力学研究(用例如 ^2H 或 ^3H)、包含药物或底物组织分布测定的检测或成像技术[如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT)]或患者的放射性治疗。具体地, ^{18}F 或 ^{11}C 标记的化合物对于PET或SPECT研究而言可以是特别优选的。PET和SPECT研究可以通过如例如以下所描述的执行: BROOKS, D. J., “中枢神经系统药物开发中的正电子发射断层扫描和单光子发射计算机断层扫描 (POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY AND SINGLE-PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM DRUG DEVELOPMENT)”, 《NEURORX》2005, 2(2), 226-236和其中引用的参考文献。进一步地,用较重同位素(如氘,即 ^2H)取代可以提供由于更大的代谢稳定性而产生的某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求。本公开的同位素标记的化合物和其前药通常可以通过用可容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂进行公开于下文所描述的方案中或实例和制备中的程序来制备。

[0140] 当在本文中应用于一类取代基时,命名“ C_{i-j} ”(其中 $j>i$)意在是指对于本公开的实施例而言,从 i 到 j (包含 i 和 j)的多个碳成员中的每一个碳成员均独立地实现。举例来说,术语 C_{1-3} 独立地是指具有一个碳成员(C_1)的实施例、具有两个碳成员(C_2)的实施例以及具有三个碳成员(C_3)的实施例。

[0141] 当允许此类可能性之一时,本文所提及的任何二取代基意指涵盖各种连接可能性。例如,对二取代基-A-B-(其中 $A\neq B$)的提及在本文是指A连接到第一经取代成员并且B连接到第二经取代成员的这种取代基,并且其还指A连接到第二经取代成员并且B连接到第一经取代成员的这种二取代基。

[0142] 关于本文所公开的含有一个或多个取代基的基团中的任何基团,应理解,此类基团当然不包含任何在空间上不切实际和/或在合成上不可行的取代或取代模式。另外,主题化合物包含由这些化合物的取代产生的所有立体化学异构体。

[0143] 本公开还包含由式(I)表示的化合物的药学上可接受的盐(优选地上文所描述的化合物的药学上可接受的盐)和本文所例示的具体化合物的药学上可接受的盐和包括此类盐的药物组合物以及使用此类盐的方法。

[0144] “药学上可接受的盐”旨在意指本文所表示的化合物的游离酸或碱的盐,其无毒、生物学上可耐受或以其它方式生物学上适合于施用于受试者。通常参见, S. M. BERGE等人,

“药用盐 (PHARMACEUTICAL SALTS)”,《药物科学期刊 (J. PHARM. SCI.)》, 1977, 66, 1-19。优选的药学上可接受的盐是在药理学上有效并且适合于与受试者的组织接触而没有过度的毒性、刺激或过敏反应的盐。本文所描述的化合物可以具有足够酸性的基团、足够碱性的基团、这两种类型的官能团或每种类型的多于一种基团, 并且因此与多种无机或有机碱以及无机和有机酸反应以形成药学上可接受的盐。

[0145] 药学上可接受的盐的实例包含硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、重亚硫酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、甲基磺酸盐、丙基磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、乙二磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 Γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐和扁桃酸盐。其它适合的药学上可接受的盐的列表见于以下:《雷明顿药物科学 (REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES)》, 第17版, 宾夕法尼亚州伊斯顿市的马克出版公司 (MACK PUBLISHING COMPANY, EASTON, PA.), 1985。

[0146] 对于含有碱性氮的式 (I) 化合物, 药学上可接受的盐可以通过本领域可用的任何适合的方法制备, 例如, 用以下酸处理游离碱: 无机酸, 如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、硼酸、磷酸等; 或有机酸, 如乙酸、苯乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、羧乙基磺酸、琥珀酸、戊酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、油酸、棕榈酸、月桂酸; 吡喃糖苷酸, 如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸; α -羟基酸, 如扁桃酸、柠檬酸或酒石酸; 氨基酸, 如天冬氨酸或谷氨酸; 芳香族酸, 如苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸; 磺酸, 如月桂基磺酸、*p*-甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、乙二磺酸; 或任何相容的酸混合物, 如本文作为实例给出的酸; 以及根据本发明技术的普通技术水平被视为等效物或可接受的取代物的任何其它酸和其混合物。

[0147] “溶剂化物”是指由溶剂分子与溶质的分子或离子组合形成的复合物。溶剂可以是有机化合物、无机化合物或两者的混合物。溶剂的一些实例包含但不限于甲醇、*N,N*-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲基亚砷和水。当溶剂是水时, 所形成的溶剂化物是水合物。

[0148] “立体异构体”是指具有相同原子连通性但在空间中原子排列不同的化合物。立体异构体包含顺式-反式异构体、*E*和*Z*异构体、对映异构体和非对映异构体。

[0149] “互变异构体”是指仅在原子的电子键合中和/或质子的位置中不同的分子的替代形式, 如烯醇-酮和亚胺-烯胺互变异构体或含有 $-N=C(H)-NH-$ 环原子排列的杂芳基的互变异构形式, 如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑和四唑。本领域普通技术人员将认识到其它互变异构环原子排列是可能的。

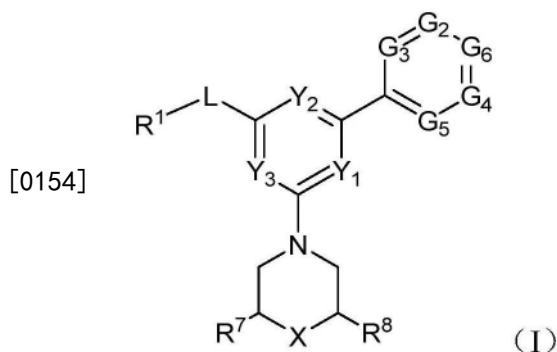
[0150] 将理解, 术语“或其盐或溶剂化物或立体异构体”旨在包含盐、溶剂化物和立体异构体的所有置换, 如主题化合物的立体异构体的药学上可接受的盐的溶剂化物。

[0151] 化合物

[0152] 化合物和其盐 (如药学上可接受的盐) 在本文中详细说明, 其包含在发明内容和所附权利要求中。还提供了本文所描述的化合物中的所有化合物的用途, 其包含本文所描述

的化合物的盐和溶剂化物以及制备此类化合物的方法。本文所描述的任何化合物也可以被称为药物。

[0153] 一方面,提供了式(I)化合物:



[0155] 其中

[0156] R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基、 $-CH=CH$ -芳基、 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基、 $-(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基或 $-(CR^gR^h)_p$ -环烷基;其中

[0157] m 、 n 、 o 和 p 各自独立地是0、1或2;

[0158] R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 各自独立地是H、卤基或 C_{1-4} 烷基,

[0159] 或 R^a 和 R^b 与其所连接的碳一起形成环烷基环,

[0160] 或 R^a 和 R^b 一起形成 $=CH_2$ 或 $=O$;

[0161] 存在于 R^1 中的每个芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代;

[0162] 其中每个 R^x 取代基独立地是卤基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-C_{1-2}$ 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NR^iR^j$ 、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2NR^kR^l$ 、 $-NR^qR^r$ 、 $-C(O)$ -环烷基、 $-C(O)$ -芳基(任选地被甲基或卤基取代)、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2$ 芳基、 $-C(O)CH_2$ -芳基(任选地被甲基或卤基取代)、 $-CH_2$ -芳基(任选地被甲基或卤基取代)或单环杂环烷基(任选地被甲基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基或 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基取代);

[0163] 其中 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^l 各自独立地是H、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-OH或 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基,

[0164] 其中 R^q 和 R^r 各自独立地是H、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-OH、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基或 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基;

[0165] L 不存在、是 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-CR^sR^t-$;其中 R^s 和 R^t 独立地是H或烷基,或 R^s 和 R^t 与其所连接的碳原子一起形成环烷基环;

[0166] X 是O、S、NH、 $N(CO_2C_{1-4}烷基)$ 、 $N(SO_2C_{1-4}烷基)$ 、 $N(SO_2环烷基)$ 或 CH_2 ;

[0167] Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自独立地是CH或N;其中当 L 不是 $-S(O)_2-$ 时, Y_2 和 Y_3 各自是CH;

[0168] G_2 是N或 CR^2 ;

[0169] G_3 是N或 CR^3 ;

[0170] G_4 是N、 NR^{4b} 或 CR^{4a} ;

[0171] G_5 是N或 CR^5 ;并且

[0172] G_6 是N或 CR^6 ;

[0173] 其中 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^6 各自独立地是氢、卤素、 $-OH$ 、 $-烷基$ 、 $-O烷基$ 、 $-卤代烷基$ 、 $-O-$ 卤代烷基或 $-NR^uR^v$;

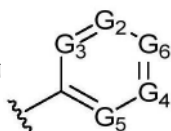
[0174] 或 R^{4b} 与 R^6 和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环;其中包括 R^{4b} 和 R^6 的所述杂芳基环包括不超过一个N并且任选地被烷基取代,并且包括 R^{4b} 和 R^6 的所述杂环任选地被氧代基取代,

[0175] R^u 是H或 C_{1-4} 烷基;

[0176] R^v 是H、 C_{1-4} 烷基、单环环烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基或 $-C(O)NR^wR^v$;

[0177] 其中存在于 R^v 中的每个烷基未被取代或被 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)或 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 取代,

[0178] R^w 和 R^v 各自独立地是H或 C_{1-4} 烷基;

[0179] 其中  不是未经取代的苯基;并且

[0180] R^7 和 R^8 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基,

[0181] 或 R^7 和 R^8 一起形成 $-CH_2CH_2-$;

[0182] 或其药学上可接受的盐。

[0183] 在式(I)的一些实施例中, R^1 是各自未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基、 $-CH=CH$ -芳基或 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基。在一些实施例中, R^1 是各自未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的 $-(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基或 $-(CR^gR^h)_p$ -环烷基。在一些实施例中, R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基,其中 R^a 和 R^b 各自独立地是H、卤基或 C_{1-4} 烷基,并且M是0、1或2,并且其中存在于 R^1 中的芳基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在一些实施例中, R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基,其中 R^a 和 R^b 与其所连接的碳一起形成环烷基,或 R^a 和 R^b 一起形成 $=CH_2$ 或 $=O$,并且存在于 R^1 中的芳基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在一些实施例中, R^1 是未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的芳基。在一些实施例中, R^1 是未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的 $-CH_2$ -芳基。在一些实施例中, R^1 是未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的 $-CH_2CH_2$ -芳基。在一些实施例中, R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基,其中所述芳基是各自未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的苯基或萘基。在一些实施例中, R^1 是苯基。在其它实施例中, R^1 是萘基。在一些实施例中, R^1 是各自未被取代或被独立地选自由以下组成的组的一个或两个 R^x 取代基取代的芳基、 $-CH_2$ -芳基、 $-CH_2CH_2$ -芳基、 $-CH=CH$ -芳基:卤基、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-2}$ 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、 $-NR^qR^r$ 和单环杂环烷基(任选地被甲基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基或 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基取代),其中 R^q 和 R^r 各自独立地是H、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基或 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基。在一些实施例中, R^1 是苯基、 $-CH_2$ -苯基、 $-CH_2CH_2$ -苯基、 $-CH=CH$ -苯基、萘基、 $-CH_2$ -萘基、 $-CH_2CH_2$ -萘基或 $-CH=CH$ -萘基。在一些实施例中, R^1 是各自被独立地选自由以下组成的组的一个或两个 R^x 取代基取代的苯基、 $-CH_2$ -苯基、 $-CH_2CH_2$ -苯基、 $-CH=CH$ -苯基、萘基、 $-CH_2$ -萘基、 $-CH_2CH_2$ -萘基或 $-CH=CH$ -萘基:F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、氰基、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHCH_2C(CH_3)_2OH$ 、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基和 $-NHS(O)_2CH_3$ 。

[0184] 在一些实施例中, R^1 是 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基,其中 R^c 和 R^d 各自独立地是H、卤基或 C_{1-4} 烷基,并且N是0、1或2,其中存在于 R^1 中的杂芳基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在一些实施例中, R^1 是未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的杂芳基。在一些实施例中, R^1 是未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的 $-CH_2$ -杂芳基。在一些实施例中, R^1 是未被取代或

被一个或两个 R^x 取代基取代的 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 杂芳基。在一些实施例中, R^1 是 $-(\text{CR}^c\text{R}^d)_n-$ 杂芳基,其中所述杂芳基是单环杂芳基。在一些实施例中, R^1 是 $-(\text{CR}^c\text{R}^d)_n-$ 杂芳基,其中所述杂芳基是双环杂芳基。在一些实施例中,杂芳基包含一个或两个氮环成员。在一些实施例中, R^1 是 $-(\text{CR}^c\text{R}^d)_n-$ 杂芳基,其中所述杂芳基是各自未被取代或被一个或多个 R^x 取代基取代的吡咯、呋喃、苯硫基、咪唑、吡唑、噻唑、噁唑、异噁唑、异噻唑、三唑、噁二唑、噻二唑、四唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、𪔐唑、异𪔐唑、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并噻唑或苯并噁唑。在一些实施例中, R^1 是各自未被取代或被独立地选自由以下组成的组的一个或两个 R^x 取代基取代的 $-\text{CH}_2-$ 杂芳基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 杂芳基:卤基、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}_{1-2}$ 卤代烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、 $-\text{NR}^q\text{R}^r$ 和单环杂环烷基(任选地被甲基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基取代),其中 R^q 和 R^r 各自独立地是 H 、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- OH 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基。在一些实施例中, R^1 是吡咯、呋喃、苯硫基、咪唑、吡唑、噻唑、噁唑、异噁唑、异噻唑、三唑、噁二唑、噻二唑、四唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、𪔐唑、异𪔐唑、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并噻唑或苯并噁唑。在一些实施例中, R^1 是各自被独立地选自由以下组成的组的一个或两个 R^x 取代基取代的吡咯、呋喃、苯硫基、咪唑、吡唑、噻唑、噁唑、异噁唑、异噻唑、三唑、噁二唑、噻二唑、四唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、𪔐唑、异𪔐唑、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并噻唑或苯并噁唑: F 、 Cl 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、氰基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基和 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 。

[0185] 在一些实施例中, R^1 是 $-(\text{CR}^e\text{R}^f)_o-$ 杂环烷基,其中 R^e 和 R^f 各自独立地是 H 、卤基或 C_{1-4} 烷基, o 是0、1或2,其中存在于 R^1 中的杂环烷基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在一些实施例中, R^1 是未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的杂环烷基。在一些实施例中, R^1 是未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的 $-\text{CH}_2-$ 杂环烷基。在一些实施例中, R^1 是未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 杂环烷基。在一些实施例中, R^1 是 $-(\text{CR}^e\text{R}^f)_o-$ 杂环烷基,其中所述杂环烷基是单环的,并且在一些实施例中,所述杂环烷基是4到6元环。在一些实施例中, R^1 是 $-(\text{CR}^e\text{R}^f)_o-$ 杂环烷基,其中所述杂环烷基是氮杂环丁烷、四氢呋喃、吡咯烷、四氢吡喃、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、1,1-二氧化硫代吗啉、氮杂卓或二氮杂卓。在一些实施例中,所述杂环烷基通过碳原子(C -连接的杂环烷基)连接到结构的其余部分。在一些实施例中, R^1 是各自未被取代或被独立地选自由以下组成的组的一个或两个 R^x 取代基取代的 $-\text{CH}_2-$ 杂环烷基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 杂环烷基:卤基、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}_{1-2}$ 卤代烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、 $-\text{NR}^q\text{R}^r$ 和单环杂环烷基(任选地被甲基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基取代),其中 R^q 和 R^r 各自独立地是 H 、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- OH 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基。在一些实施例中, R^1 是氮杂环丁烷、四氢呋喃、吡咯烷、四氢吡喃、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、1,1-二氧化硫代吗啉、氮杂卓或二氮杂卓。在一些实施例中, R^1 是各自被独立地选自由以下组成的组的一个或两个 R^x 取代基取代的氮杂环丁烷、四氢呋喃、吡咯烷、四氢吡喃、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、1,1-二氧化硫代吗啉、氮杂卓或二氮杂卓: F 、 Cl 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、氰基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基和 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 。

[0186] 在一些实施例中, R^1 是 $-(\text{CR}^g\text{R}^h)_p-$ 环烷基,其中 R^g 和 R^h 各自独立地是 H 、卤基或 C_{1-4} 烷基,并且 p 是0、1或2,并且其中存在于 R^1 中的环烷基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在一些实施例中, R^1 是未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的环烷基。在一些实施例中,

R^1 是未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的 $-\text{CH}_2$ -环烷基。在一些实施例中, R^1 是未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -环烷基。在一些实施例中, R^1 是 $-(\text{CR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}})_p$ -环烷基,其中所述环烷基是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施例中, R^1 是各自未被取代或被独立地选自以下组成的组的一个或两个 R^x 取代基取代的环烷基、 $-\text{CH}_2$ -环烷基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -环烷基:卤基、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}_{1-2}$ 卤代烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{q}}\text{R}^{\text{r}}$ 和单环杂环烷基(任选地被甲基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基取代),其中 R^{g} 和 R^{r} 各自独立地是 H 、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- OH 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基。在一些实施例中, R^1 是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施例中, R^1 是各自被独立地选自以下组成的组的一个或两个 R^x 取代基取代的环丙基、环丁基、环戊基或环己基: F 、 Cl 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、氰基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基和 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 。

[0187] 在一些实施例中, R^1 是各自未被取代或被一个或多个 R^x 取代基取代的苯基、萘基、二氢苯并呋喃、苯并呋喃、苄基、吡啶基甲基、苯乙基、1,1-二氟(苯基)甲基、咪唑基甲基、苯并咪唑基甲基、吡啶基甲基、环己基、环己基甲基、氮杂环丁烷、四氢呋喃、四氢呋喃基甲基、吡咯烷、四氢吡喃、四氢吡喃基甲基或哌啶。

[0188] 在每个实例中, R^1 未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在一些实施例中,存在一个 R^x 取代基,并且在其它实施例中,存在两个 R^x 取代基。

[0189] 在一些实施例中,每个 R^x 独立地是卤基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-\text{C}_{1-2}$ 卤代烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{i}}\text{R}^{\text{j}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{k}}\text{R}^{\text{l}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{q}}\text{R}^{\text{r}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ -环烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳基(任选地被甲基或卤基取代)、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ -芳基(任选地被甲基或卤基取代)、 $-\text{CH}_2$ -芳基(任选地被甲基或卤基取代)或单环杂环烷基(任选地被甲基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基取代)。在一些实施例中,每个 R^x 独立地是卤基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-\text{C}_{1-2}$ 卤代烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{i}}\text{R}^{\text{j}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{k}}\text{R}^{\text{l}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{q}}\text{R}^{\text{r}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ -环烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ -芳基(任选地被甲基或卤基取代)、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ -芳基(任选地被甲基或卤基取代)、 $-\text{CH}_2$ -芳基(任选地被甲基或卤基取代)或单环杂环烷基(任选地被甲基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基取代)。在一些实施例中,每个 R^x 独立地是卤基(如氟、氯、溴)、甲基、乙基、丙基、异丙基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NME}_2$ 、乙酰基、 $-\text{C}(\text{O})$ 乙基、 $-\text{C}(\text{O})$ -异丙基、 $-\text{C}(\text{O})$ -叔丁基、 $-\text{C}(\text{O})$ -环丙基、 $-\text{CO}_2$ -叔丁基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ -苯基、 $-\text{C}(\text{O})$ 苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-2}$ 烷基- OCH_3 、 BOC -哌啶基、异丙基、四氢吡喃基、氰基、吗啉基、氟、氯、 $-\text{CF}_3$ 、甲氧基、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、2-羟基-2-甲基-1-氨基丙基、 $-\text{NH}$ -乙酰基或 $-\text{OCF}_3$ 。在一些实施例中,每个 R^x 独立地是四氢呋喃基、四氢吡喃基或吡啶基,其各自任选地被取代。在每个实例中,芳基和杂环烷基如上文所描述的被任选地取代。

[0190] 在一些实施例中, R^{i} 和 R^{j} 各自独立地是 H 、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- OH 或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基。在一些实施例中, R^{i} 和 R^{j} 各自独立地是 H 、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、羟甲基、羟乙基、2-羟基-2-甲基丙基、甲氧基甲基或甲氧基乙基。

[0191] 在一些实施例中, R^{k} 和 R^{l} 各自独立地是 H 、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- OH 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基。在一些实施例中, R^{k} 和 R^{l} 各自独立地是 H 、甲基、乙基、丙基、异丙基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- OH 、乙酰基或 $-\text{CO}_2$ -叔丁基。

[0192] 在式(I)的一些实施例中, X 是 O 。在一些实施例中, X 是 S 。在一些实施例中, X 是 NH 、 N

(CO₂C₁₋₄烷基)、N(SO₂C₁₋₄烷基)或N(SO₂环烷基)。在一些实施例中,X是CH₂。

[0193] 在式(I)的一些实施例中,Y₁、Y₂和Y₃各自是CH。在一些实施例中,Y₁、Y₂和Y₃各自是N。在一些实施例中,Y₁是N,并且Y₂和Y₃各自是CH。在一些实施例中,Y₂是N,并且Y₁和Y₃各自是CH。在一些实施例中,Y₃是N,并且Y₁和Y₂各自是CH。在一些实施例中,Y₁和Y₂各自是N,并且Y₃是CH。在一些实施例中,Y₁和Y₃各自是N,并且Y₂是CH。在一些实施例中,Y₂和Y₃各自是N,并且Y₁是CH。

[0194] 在式(I)或其任何变型的一些实施例中,L不存在、是-S(O)₂-、-C(O)-、-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂-、C(=CH₂)-或-CR^sR^t-;其中R^s和R^t独立地是H或烷基,或R^s和R^t与其所连接的碳原子一起形成环烷基环;并且R¹、R²、R³、R^{4a}、R^{4b}、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、X、Y₁、Y₂、Y₃、G₂、G₃、G₄、G₅、G₆、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、Rⁱ、R^j、R^k、R^l、R^q、R^r、R^u、R^v、R^w、R^x、R^y、M、N、O和P如针对式(I)或其任何变型或实施例所定义。

[0195] 在式(I)的一些实施例中,L是-S(O)₂-。在一些实施例中,L不存在。在一些实施例中,L是-C(O)-、-O-、-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂-、C(=CH₂)-或-CR^sR^t-。在一些实施例中,L是-C(O)-、-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂-、C(=CH₂)-或-CR^sR^t-。在一些实施例中,L不存在、是-C(O)-、-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂-、C(=CH₂)-或-CR^sR^t-;并且Y₂和Y₃各自是CH。

[0196] 在式(I)的一些实施例中,G₂是CR²,G₃是CR³,G₄是CR^{4a},G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。在一些实施例中,G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的多于一个是N。在一些实施例中,G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两个是N。在一些实施例中,G₂是N,G₃是CR³,G₄是CR^{4a},G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。在一些实施例中,G₂是CR²,G₃是CR³,G₄是CR^{4a},G₅是N,并且G₆是CR⁶。在一些实施例中,G₂和G₄各自是N,G₃是CR³,G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。在一些实施例中,G₄和G₅各自是N,G₂是CR²,G₃是CR³,并且G₆是CR⁶。

[0197] 在一些实施例中,其中G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N,G₄不是N或NR^{4b},并且R²、R³、R^{4a}、R⁵和R⁶中的至少一个不是氢。在一些实施例中,G₄是NR^{4b}。在一些实施例中,R^{4b}与R⁶和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环。在一些实施例中,包括R^{4b}和R⁶的所述杂芳基环包括不超过一个N。在一些实施例中,包括R^{4b}和R⁶的所述杂芳基环任选地被烷基取代,并且所述杂环任选地被氧代基取代。在一些实施例中,G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N,G₄不是N或NR^{4b},并且R²、R³、R^{4a}、R⁵和R⁶中的至少一个是卤素、-OH、-烷基、-O烷基、-卤代烷基、-O-卤代烷基或-NR^uR^v。

[0198] 在式(I)的一些实施例中,R⁷和R⁸各自是氢。在一些实施例中,R⁷和R⁸中的一个氢,并且另一个是C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R⁷和R⁸两者均是C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R⁷和R⁸一起形成-CH₂CH₂-。

[0199] 在式(I)的一些实施例中,L是-S(O)₂-,并且R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基,其中R^a和R^b各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且M是0、1或2,并且其中芳基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,并且R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,其中R^c和R^d各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且N是0、1或2,并且其中杂芳基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,并且R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,其中R^e和R^f各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且O是0、1或2,并且其中杂环烷基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在其它实施例中,L是-S(O)₂-,并且R¹是-(CR^gR^h)_p-环烷基;其中R^g和R^h各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且P是0、1或2,并且其中环烷基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在又其它实施例中,L是-S(O)₂-,并且R¹是-CH=CH-芳基。

[0200] 在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,并且X是O。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,并且X是O。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,并且X是O。在其它实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^gR^h)_p-环烷基,并且X是O。

[0201] 在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两个是N。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,G₂和G₄各自是N,G₃是CR³,G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。

[0202] 在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两个是N。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,G₂和G₄各自是N,G₃是CR³,G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两个是N。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,G₂和G₄各自是N,G₃是CR³,G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。

[0203] 在式(I)的一些实施例中,L是-C(O)-,并且R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基,其中R^a和R^b各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且M是0、1或2,并且其中芳基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在一些实施例中,L是-C(O)-,并且R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,其中R^c和R^d各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且N是0、1或2,并且其中杂芳基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在一些实施例中,L是-C(O)-,并且R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,其中R^e和R^f各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且O是0、1或2,并且其中杂环烷基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在其它实施例中,L是-C(O)-,并且R¹是-(CR^gR^h)_p-环烷基;其中R^g和R^h各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且P是0、1或2,并且其中环烷基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在其它实施例中,L是-C(O)-,并且R¹是-CH=CH-芳基。

[0204] 在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,并且X是O。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,并且X是O。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,并且X是O。在其它实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^gR^h)_p-环烷基,并且X是O。

[0205] 在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两个是N。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,G₂和G₄各自是N,G₃是CR³,G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。

[0206] 在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两

个是N。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,G₂和G₄各自是N,G₃是CR³,G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两个是N。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,G₂和G₄各自是N,G₃是CR³,G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。

[0207] 在式(I)的一些实施例中,L是-O-。在一些实施例中,L是-O-,并且R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,其中R^c和R^d各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且N是0、1或2,并且其中杂芳基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在一些实施例中,L是-O-,并且R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,其中R^e和R^f各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且0是0、1或2,并且其中杂环烷基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在其它实施例中,L是-O-,并且R¹是-(CR^gR^h)_p-环烷基;其中R^g和R^h各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且P是0、1或2,并且其中环烷基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在又其它实施例中,L是-O-,并且R¹是-CH=CH-芳基。

[0208] 在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,并且X是O。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,并且X是O。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,并且X是O。在其它实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^gR^h)_p-环烷基,并且X是O。

[0209] 在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两个是N。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,G₂和G₄各自是N,G₃是CR³,G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。

[0210] 在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两个是N。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,G₂和G₄各自是N,G₃是CR³,G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两个是N。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,G₂和G₄各自是N,G₃是CR³,G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。

[0211] 在式(I)的一些实施例中,L是-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂-、C(=CH₂)-或-CR^sR^t-,并且R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基,其中R^a和R^b各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且M是0、1或2,并且其中芳基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在一些实施例中,L是-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂-、C(=CH₂)-或-CR^sR^t-,并且R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,其中R^c和R^d各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且N是0、1或2,并且其中杂芳基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在一些实施例中,L是-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂-、C(=CH₂)-或-CR^sR^t-,并且R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,其中R^e和R^f各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且0是0、1或2,并且其中杂环烷基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在其它实施例中,L是-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂-、C(=CH₂)-或-CR^sR^t-,并且R¹是-(CR^gR^h)_p-环烷基;其中R^g和R^h各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且P是0、1或2,并

且其中环烷基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在又其它实施例中,L是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{CR}^s\text{R}^t-$,并且 R^1 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 芳基。

[0212] 在一些实施例中,L是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{CR}^s\text{R}^t-$, R^1 是 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-$ 芳基或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 芳基,并且X是O。在一些实施例中,L是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{CR}^s\text{R}^t-$, R^1 是 $-(\text{CR}^c\text{R}^d)_n-$ 杂芳基,并且X是O。在一些实施例中,L是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{CR}^s\text{R}^t-$, R^1 是 $-(\text{CR}^e\text{R}^f)_o-$ 杂环烷基,并且X是O。在其它实施例中,L是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{CR}^s\text{R}^t-$, R^1 是 $-(\text{CR}^g\text{R}^h)_p-$ 环烷基,并且X是O。

[0213] 在一些实施例中,L是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{CR}^s\text{R}^t-$, R^1 是 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-$ 芳基或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 芳基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 均不是N。在一些实施例中,L是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{CR}^s\text{R}^t-$, R^1 是 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-$ 芳基或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 芳基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 之一是N。在一些实施例中,L是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{CR}^s\text{R}^t-$, R^1 是 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-$ 芳基或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 芳基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 中的两个是N。在一些实施例中,L是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{CR}^s\text{R}^t-$, R^1 是 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-$ 芳基或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 芳基,X是O, G_2 和 G_4 各自是N, G_3 是 CR^3 , G_5 是 CR^5 ,并且 G_6 是 CR^6 。

[0214] 在一些实施例中,L是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{CR}^s\text{R}^t-$, R^1 是 $-(\text{CR}^c\text{R}^d)_n-$ 杂芳基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 均不是N。在一些实施例中,L是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{CR}^s\text{R}^t-$, R^1 是 $-(\text{CR}^c\text{R}^d)_n-$ 杂芳基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 之一是N。在一些实施例中,L是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{CR}^s\text{R}^t-$, R^1 是 $-(\text{CR}^c\text{R}^d)_n-$ 杂芳基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 中的两个是N。在一些实施例中,L是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{CR}^s\text{R}^t-$, R^1 是 $-(\text{CR}^c\text{R}^d)_n-$ 杂芳基,X是O, G_2 和 G_4 各自是N, G_3 是 CR^3 , G_5 是 CR^5 ,并且 G_6 是 CR^6 。在一些实施例中,L是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{CR}^s\text{R}^t-$, R^1 是 $-(\text{CR}^e\text{R}^f)_o-$ 杂环烷基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 均不是N。在一些实施例中,L是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{CR}^s\text{R}^t-$, R^1 是 $-(\text{CR}^e\text{R}^f)_o-$ 杂环烷基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 之一是N。在一些实施例中,L是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{CR}^s\text{R}^t-$, R^1 是 $-(\text{CR}^e\text{R}^f)_o-$ 杂环烷基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 中的两个是N。在一些实施例中,L是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 或 $-\text{CR}^s\text{R}^t-$, R^1 是 $-(\text{CR}^e\text{R}^f)_o-$ 杂环烷基,X是O, G_2 和 G_4 各自是N, G_3 是 CR^3 , G_5 是 CR^5 ,并且 G_6 是 CR^6 。

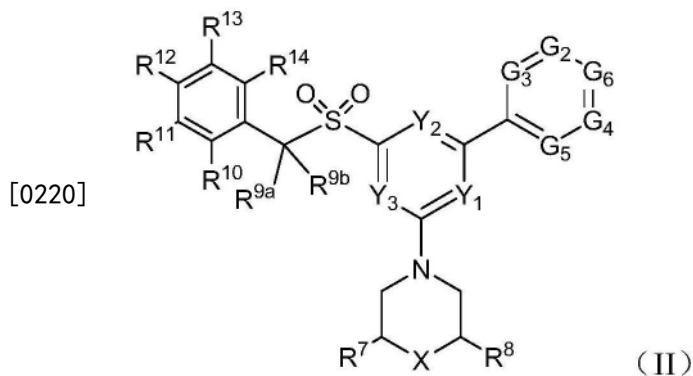
[0215] 在式(I)的一些实施例中,L不存在,并且 R^1 是 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-$ 芳基,其中 R^a 和 R^b 各自独立地是H、卤基或 C_{1-4} 烷基,并且M是0、1或2,并且其中芳基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在一些实施例中,L不存在,并且 R^1 是 $-(\text{CR}^c\text{R}^d)_n-$ 杂芳基,其中 R^c 和 R^d 各自独立地是H、卤基或 C_{1-4} 烷基,并且N是0、1或2,并且其中杂芳基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在一些实施例中,L不存在,并且 R^1 是 $-(\text{CR}^e\text{R}^f)_o-$ 杂环烷基,其中 R^e 和 R^f 各自独立地是H、卤基或 C_{1-4} 烷基,并且O是0、1或2,并且其中杂环烷基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在其它实施例中,L不存在,并且 R^1 是 $-(\text{CR}^g\text{R}^h)_p-$ 环烷基;其中 R^g 和 R^h 各自独立地是H、卤基或 C_{1-4} 烷基,并且P是0、1或2,并且其中环烷基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在又其它实施例中,L不存在,并且 R^1 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 芳基。

[0216] 在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_m-$ 芳基或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 芳基,并且X是O。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(\text{CR}^c\text{R}^d)_n-$ 杂芳基,并且X是O。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(\text{CR}^e\text{R}^f)_o-$ 杂环烷基,并且X是O。在其它实施例中,L不存在, R^1 是 $-(\text{CR}^g\text{R}^h)_p-$ 环烷基,并且X是O。

[0217] 在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基或 $-\text{CH}=\text{CH}$ -芳基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 均不是N。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基或 $-\text{CH}=\text{CH}$ -芳基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 之一是N。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基或 $-\text{CH}=\text{CH}$ -芳基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 中的两个是N。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基或 $-\text{CH}=\text{CH}$ -芳基,X是O, G_2 和 G_4 各自是N, G_3 是 CR^3 , G_5 是 CR^5 ,并且 G_6 是 CR^6 。

[0218] 在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(\text{CR}^cR^d)_n$ -杂芳基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 均不是N。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(\text{CR}^cR^d)_n$ -杂芳基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 之一是N。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(\text{CR}^cR^d)_n$ -杂芳基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 中的两个是N。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(\text{CR}^cR^d)_n$ -杂芳基,X是O, G_2 和 G_4 各自是N, G_3 是 CR^3 , G_5 是 CR^5 ,并且 G_6 是 CR^6 。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(\text{CR}^eR^f)_o$ -杂环烷基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 均不是N。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(\text{CR}^eR^f)_o$ -杂环烷基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 之一是N。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(\text{CR}^eR^f)_o$ -杂环烷基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 中的两个是N。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(\text{CR}^eR^f)_o$ -杂环烷基,X是O, G_2 和 G_4 各自是N, G_3 是 CR^3 , G_5 是 CR^5 ,并且 G_6 是 CR^6 。

[0219] 另一方面,提供了式(II)化合物:



[0221] 其中

[0222] X是O、S、NH、N(CO₂C₁₋₄烷基)、N(SO₂C₁₋₄烷基)、N(SO₂环烷基)或CH₂;

[0223] Y₁、Y₂和Y₃各自独立地是CH或N;

[0224] G₂是N或CR²;

[0225] G₃是N或CR³;

[0226] G₄是N、NR^{4b}或CR^{4a};

[0227] G₅是N或CR⁵;并且

[0228] G₆是N或CR⁶;

[0229] 其中R²、R³、R^{4a}、R⁵和R⁶各自独立地是氢、卤素、-OH、-烷基、-O烷基、-卤代烷基、-O-卤代烷基或-NR^uR^v;

[0230] 或R^{4b}与R⁶和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环;其中包括R^{4b}和R⁶的所述杂芳基环包括不超过一个N并且任选地被烷基取代,并且包括R^{4b}和R⁶的所述杂环任选地被氧代基取代,

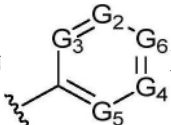
[0231] R^u是H或C₁₋₄烷基;

[0232] R^v是H、C₁₋₄烷基、单环环烷基、-C(O)C₁₋₄烷基或-C(O)NR^wR^v;

[0233] 其中存在于R^v中的每个烷基未被取代或被-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)或-N(C₁₋₄烷

基)₂取代,并且

[0234] R^w 和 R^v 各自独立地是H或C₁₋₄烷基;

[0235] 其中  不是未经取代的苯基;

[0236] R^7 和 R^8 各自独立地是氢或C₁₋₄烷基,

[0237] 或 R^7 和 R^8 一起形成-CH₂CH₂-;

[0238] R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地是氢或卤素;

[0239] R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地是氢、卤素、-OH、-CN、-烷基、-O烷基、-卤代烷基、杂环烷基、-O-卤代烷基、-SO₂C₁₋₄烷基或-NR^{aa}R^{bb};

[0240] R^{aa} 是氢、C₁₋₄烷基或-C₁₋₄烷基-OH;

[0241] R^{bb} 是氢或C₁₋₄烷基;

[0242] 或 R^{9a} 与 R^{10} 和所插入原子一起形成杂芳基环或杂环;

[0243] 或 R^{11} 与 R^{12} 和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环;

[0244] 或其药学上可接受的盐。

[0245] 在式(II)的一些实施例中, Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自是CH。在一些实施例中, Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自是N。在一些实施例中, Y_1 是N,并且 Y_2 和 Y_3 各自是CH。在一些实施例中, Y_2 是N,并且 Y_1 和 Y_3 各自是CH。在一些实施例中, Y_3 是N,并且 Y_1 和 Y_2 各自是CH。在一些实施例中, Y_1 和 Y_2 各自是N,并且 Y_3 是CH。在一些实施例中, Y_1 和 Y_3 各自是N,并且 Y_2 是CH。在一些实施例中, Y_2 和 Y_3 各自是N,并且 Y_1 是CH。

[0246] 在式(II)的一些实施例中,X是O。在一些实施例中,X是S。在一些实施例中,NH、N(CO₂C₁₋₄烷基)、N(SO₂C₁₋₄烷基)或N(SO₂环烷基)。在一些实施例中,X是CH₂。

[0247] 在式(II)的一些实施例中, G_2 是CR², G_3 是CR³, G_4 是CR^{4a}, G_5 是CR⁵,并且 G_6 是CR⁶。在一些实施例中, G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 之一是N。在一些实施例中, G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 中的多于一个是N。在一些实施例中, G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 中的两个是N。在一些实施例中, G_2 是N, G_3 是CR³, G_4 是CR^{4a}, G_5 是CR⁵,并且 G_6 是CR⁶。在一些实施例中, G_2 是CR², G_3 是CR³, G_4 是CR^{4a}, G_5 是N,并且 G_6 是CR⁶。在一些实施例中, G_2 和 G_4 各自是N, G_3 是CR³, G_5 是CR⁵,并且 G_6 是CR⁶。在一些实施例中, G_4 和 G_5 各自是N, G_2 是CR², G_3 是CR³,并且 G_6 是CR⁶。

[0248] 在一些实施例中,其中 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 均不是N, G_4 不是N或NR^{4b}, R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 和 R^6 中的至少一个不是氢。在一些实施例中, G_4 是NR^{4b}。在一些实施例中, R^{4b} 与 R^6 和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环。在一些实施例中,包括 R^{4b} 和 R^6 的所述杂芳基环包括不超过一个N。在一些实施例中,包括 R^{4b} 和 R^6 的所述杂芳基环任选地被烷基取代,并且所述杂环任选地被氧代基取代。

[0249] 在式(II)的一些实施例中, R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自是氢。在一些实施例中, R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 中的至少一个不是氢。在一些实施例中, R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 中的至少一个选自自由以下组成的组:卤素、-OH、-CN、-烷基、-O烷基、-卤代烷基、杂环烷基、-O-卤代烷基、-SO₂C₁₋₄烷基或-NR^{aa}R^{bb}。在一些实施例中, R^{10} 选自自由以下组成的组:卤素、-OH、-CN、-烷基、-O烷基、-卤代烷基、杂环烷基、-O-卤代烷基、-SO₂C₁₋₄烷基或-NR^{aa}R^{bb}。在一些实施例中, R^{12} 是卤基,并且 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自是氢。在一些实施例中, R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 中的至少一个是

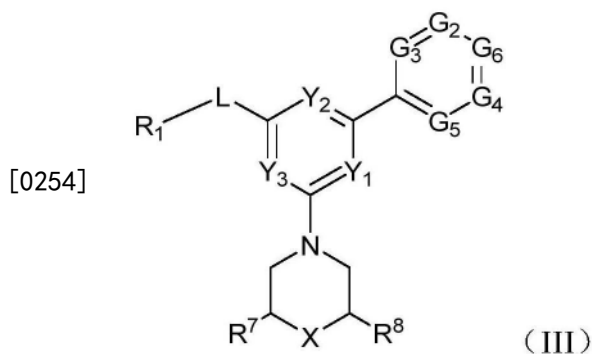
杂环烷基。在一些实施例中, R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 中的至少一个是选择由以下组成的组的杂环烷基: 氮丙啶基、吡咯烷基、吡咯烷代、哌啶基、哌啶代、哌嗪基、哌嗪代、吗啉基、吗啉代、硫代吗啉基、硫代吗啉代、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、四氢吡喃基和吡喃基, 其各自任选地被取代。在一些实施例中, R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 中的至少一个是选择由以下组成的组的杂环烷基: 吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基和吡啶基, 其各自任选地被取代。

[0250] 在式(II)的一些实施例中, R^{9a} 与 R^{10} 和所插入原子一起形成杂芳基环或杂环。在一些实施例中, R^{11} 与 R^{12} 和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环。

[0251] 在式(II)的一些实施例中, R^7 和 R^8 各自是氢。在一些实施例中, R^7 和 R^8 中的一个氢, 并且另一个是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^7 和 R^8 两者均是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^7 和 R^8 一起形成 $-CH_2CH_2-$ 。

[0252] 在式(II)的一些实施例中, Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自是CH, R^{9a} 和 R^{9b} 各自是氢, X是O, 并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 均不是N。在一些实施例中, Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自是CH, R^{9a} 和 R^{9b} 各自是氢, X是O, 并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 之一是N。在一些实施例中, Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自是CH, R^{9a} 和 R^{9b} 各自是氢, X是O, 并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 中的两个是N。在一些实施例中, Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自是CH, R^{9a} 和 R^{9b} 两者均是氢, X是O, 并且 R^{4b} 与 R^6 和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环。

[0253] 另一方面, 提供了式(III)化合物:



[0255] 其中

[0256] R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基、 $-CH=CH$ -芳基、 $(CR^cR^d)_n$ -杂芳基、 $(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基或 $(CR^gR^h)_p$ -环烷基, 其中当L是 SO_2 时, 存在于 R^1 中的所述杂芳基和所述杂环烷基各自是单环的;

[0257] m是0或2;

[0258] n、o和p各自独立地是0、1或2;

[0259] R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 和 R^h 各自独立地是H、卤基或 C_{1-4} 烷基,

[0260] 或 R^a 和 R^b 与其所连接的碳一起形成环烷基环,

[0261] 或 R^a 和 R^b 一起形成 $=CH_2$ 或 $=O$;

[0262] 存在于 R^1 中的每个芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代;

[0263] 其中每个 R^x 取代基独立地是卤基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-C_{1-2}$ 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NR^iR^j$ 、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2NR^kR^l$ 、 $-NR^qR^r$ 、 $-C(O)$ -环烷基、 $-C(O)$ -芳基(任选地被甲基或卤基取代)、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2$ 芳基、 $-C(O)CH_2$ -芳基(任选地被甲基或卤基取代)、 $-CH_2$ -芳基(任选地被甲基或卤基取代)或单环杂环烷基(任

选地被甲基、-C(O)C₁₋₄烷基或-CO₂C₁₋₄烷基取代)；

[0264] 其中Rⁱ、R^j、R^k和R^l各自独立地是H、C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-OH或-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基，

[0265] 其中R^q和R^r各自独立地是H、C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-OH、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、-C(O)C₁₋₄烷基、-CO₂C₁₋₄烷基或-SO₂C₁₋₄烷基；



[0267] 其中

[0268] R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴各自独立地是氢、卤素、-OH、-CN、-烷基、-O烷基、-卤代烷基、杂环烷基、-O-卤代烷基、-SO₂C₁₋₄烷基或-NR^{aa}R^{bb}；

[0269] R^{aa}是氢、C₁₋₄烷基或-C₁₋₄烷基-OH；

[0270] R^{bb}是氢或C₁₋₄烷基；

[0271] 或R¹⁰与R¹¹和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环；

[0272] 或R¹¹与R¹²和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环；

[0273] L不存在、是-S(O)₂-、-C(O)-、-O-、-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂-、-C(=CH₂)-或-CR^sR^t-；其中R^s和R^t独立地是H或烷基，或R^s和R^t与其所连接的碳原子一起形成环烷基环；

[0274] X是O、S、NH、N(CO₂C₁₋₄烷基)、N(SO₂C₁₋₄烷基)、N(SO₂环烷基)或CH₂；

[0275] Y₁、Y₂和Y₃各自独立地是CH或N；其中当L不是-S(O)₂-时，Y₂和Y₃各自是CH；

[0276] G₂是N或CR²；

[0277] G₃是N或CR³；

[0278] G₄是N、NR^{4b}或CR^{4a}；

[0279] G₅是N或CR⁵；并且

[0280] G₆是N或CR⁶；

[0281] 其中R²、R³、R^{4a}、R⁵和R⁶各自独立地是氢、卤素、-OH、-烷基、-O烷基、-卤代烷基、-O-卤代烷基或-NR^uR^v；

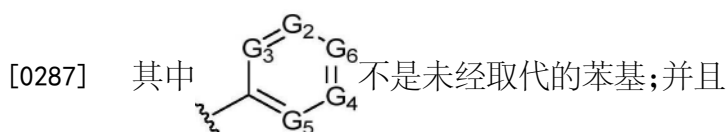
[0282] 或R^{4b}与R⁶和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环；其中包括R^{4b}和R⁶的所述杂芳基环包括不超过一个N并且任选地被烷基取代，并且包括R^{4b}和R⁶的所述杂环任选地被氧代基取代，

[0283] R^u是H或C₁₋₄烷基；

[0284] R^v是H、C₁₋₄烷基、单环环烷基、-C(O)C₁₋₄烷基或-C(O)NR^wR^v；

[0285] 其中存在于R^v中的每个烷基未被取代或被-OH、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)或-N(C₁₋₄烷基)₂取代，

[0286] R^w和R^v独立地是H或C₁₋₄烷基；



[0288] R⁷和R⁸各自独立地是氢或C₁₋₄烷基，

[0289] 或R⁷和R⁸一起形成-CH₂CH₂-；

[0290] 或其药学上可接受的盐。

[0291] 在式(I)的一些实施例中, R^1 是各自未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基、 $-CH=CH$ -芳基或 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基。在一些实施例中, R^1 是各自未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的 $-(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基或 $-(CR^gR^h)_p$ -环烷基。在一些实施例中, R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基,其中 R^a 和 R^b 各自独立地是H、卤基或 C_{1-4} 烷基,并且M是0或2,其中芳基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在一些实施例中, R^1 是 $-(CR^aR^b)_2$ -芳基,其中 R^a 和 R^b 与其所连接的碳一起形成环烷基环,或 R^a 和 R^b 一起形成 $=CH_2$ 或 $=O$,并且存在于 R^1 中的芳基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在一些实施例中, R^1 是未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的芳基。在一些实施例中, R^1 是未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的 $-CH_2CH_2$ -芳基。在一些实施例中, R^1 是各自未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的苯基、萘基、 $-(CR^aR^b)_2$ -苯基或 $-(CR^aR^b)_2$ -萘基。在一些实施例中, R^1 是苯基。在其它实施例中, R^1 是萘基。在一些实施例中, R^1 是各自未被取代或被独立地选自以下组成的组的一个或两个 R^x 取代基取代的芳基、 $-CH_2CH_2$ -芳基或 $-CH=CH$ -芳基:卤基、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-2}$ 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、 $-NR^qR^r$ 和单环杂环烷基(任选地被甲基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基或 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基取代),其中 R^q 和 R^r 各自独立地是H、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基或 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基。在一些实施例中, R^1 是苯基、 $-CH_2CH_2$ -苯基、 $-CH=CH$ -苯基、萘基、 $-CH_2CH_2$ -萘基或 $-CH=CH$ -萘基。在一些实施例中, R^1 是各自被独立地选自以下组成的组的一个或两个 R^x 取代基取代的苯基、 $-CH_2CH_2$ -苯基、 $-CH=CH$ -苯基、萘基、 $-CH_2CH_2$ -萘基或 $-CH=CH$ -萘基:F、Cl、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、氰基、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHCH_2C(CH_3)_2OH$ 、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基和 $-NHS(O)_2CH_3$ 。

[0292] 在一些实施例中, R^1 是 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基,其中 R^c 和 R^d 各自独立地是H、卤基或 C_{1-4} 烷基,并且N是0、1或2,其中杂芳基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在一些实施例中, R^1 是未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的杂芳基。在一些实施例中, R^1 是未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的 $-CH_2$ -杂芳基。在一些实施例中, R^1 是未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代的 $-CH_2CH_2$ -杂芳基。在一些实施例中, R^1 是 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基,其中所述杂芳基是单环杂芳基。在一些实施例中, R^1 是 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基,其中所述杂芳基是双环杂芳基。在一些实施例中,杂芳基包含一个或两个氮环成员。在一些实施例中, R^1 是 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基,其中所述杂芳基是各自未被取代或被一个或多个 R^x 取代基取代的吡咯、呋喃、苯硫基、咪唑、吡唑、噁唑、噁唑、异噁唑、异噁唑、三唑、噁二唑、噁二唑、四唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡啶、异吡啶、苯并呋喃、苯并噁吩、苯并咪唑、苯并噁唑或苯并噁唑。在一些实施例中, R^1 是各自未被取代或被独立地选自以下组成的组的一个或两个 R^x 取代基取代的 $-CH_2$ -杂芳基或 $-CH_2CH_2$ -杂芳基:卤基、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-2}$ 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、 $-NR^qR^r$ 和单环杂环烷基(任选地被甲基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基或 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基取代),其中 R^q 和 R^r 各自独立地是H、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基或 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基。在一些实施例中, R^1 是吡咯、呋喃、苯硫基、咪唑、吡唑、噁唑、噁唑、异噁唑、异噁唑、三唑、噁二唑、噁二唑、四唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡啶、异吡啶、苯并呋喃、苯并噁吩、苯并咪唑、苯并噁唑或苯并噁唑。在一些实施例中, R^1 是各自被独立地选自以下组成的组的一个或两个 R^x 取代基取代的吡咯、呋喃、苯硫基、咪唑、吡唑、噁唑、噁唑、异噁唑、异噁唑、三唑、噁二唑、噁二唑、四唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡啶、异吡啶、苯并呋喃、苯并噁吩、苯

并咪唑、苯并噻唑或苯并噁唑：F、Cl、-CF₃、-OCF₃、氰基、-CH₃、-OCH₃、-NHC(O)CH₃、-NHCH₂C(CH₃)₂OH、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基和-NHS(O)₂CH₃。

[0293] 在一些实施例中，R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基，其中R^e和R^f各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基，o是0、1或2，其中杂环烷基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在一些实施例中，R¹是未被取代或被一个或两个R^x取代基取代的杂环烷基。在一些实施例中，R¹是未被取代或被一个或两个R^x取代基取代的-CH₂-杂环烷基。在一些实施例中，R¹是未被取代或被一个或两个R^x取代基取代的-CH₂CH₂-杂环烷基。在一些实施例中，R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基，其中所述杂环烷基是单环的，并且在一些实施例中，所述杂环烷基是4到6元环。在一些实施例中，R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基，其中所述杂环烷基是氮杂环丁烷、四氢呋喃、吡咯烷、四氢吡喃、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、1,1-二氧化硫代吗啉、氮杂卓或二氮杂卓。在一些实施例中，所述杂环烷基通过碳原子(C-连接的杂环烷基)连接到结构的其余部分。在一些实施例中，R¹是各自未被取代或被独立地选自以下组成的组的一个或两个R^x取代基取代的-CH₂-杂环烷基或-CH₂CH₂-杂环烷基：卤基、C₁₋₄烷基、-C₁₋₂卤代烷基、-OH、-OC₁₋₄烷基、-O-C₁₋₂卤代烷基、氰基、-NR^qR^r和单环杂环烷基(任选地被甲基、-C(O)C₁₋₄烷基或-CO₂C₁₋₄烷基取代)，其中R^q和R^r各自独立地是H、C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-OH、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、-C(O)C₁₋₄烷基、-CO₂C₁₋₄烷基或-SO₂C₁₋₄烷基。在一些实施例中，R¹是氮杂环丁烷、四氢呋喃、吡咯烷、四氢吡喃、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、1,1-二氧化硫代吗啉、氮杂卓或二氮杂卓。在一些实施例中，R¹是各自被独立地选自以下组成的组的一个或两个R^x取代基取代的氮杂环丁烷、四氢呋喃、吡咯烷、四氢吡喃、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、1,1-二氧化硫代吗啉、氮杂卓或二氮杂卓：F、Cl、-CF₃、-OCF₃、氰基、-CH₃、-OCH₃、-NHC(O)CH₃、-NHCH₂C(CH₃)₂OH、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基和-NHS(O)₂CH₃。

[0294] 在一些实施例中，R¹是-(CR^gR^h)_p-环烷基，其中R^g和R^h各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基，并且p是0、1或2，并且其中环烷基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在一些实施例中，R¹是未被取代或被一个或两个R^x取代基取代的环烷基。在一些实施例中，R¹是未被取代或被一个或两个R^x取代基取代的-CH₂-环烷基。在一些实施例中，R¹是未被取代或被一个或两个R^x取代基取代的-CH₂CH₂-环烷基。在一些实施例中，R¹是-(CR^gR^h)_p-环烷基，其中所述环烷基是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施例中，R¹是各自未被取代或被独立地选自以下组成的组的一个或两个R^x取代基取代的环烷基、-CH₂-环烷基或-CH₂CH₂-环烷基：卤基、C₁₋₄烷基、-C₁₋₂卤代烷基、-OH、-OC₁₋₄烷基、-O-C₁₋₂卤代烷基、氰基、-NR^qR^r和单环杂环烷基(任选地被甲基、-C(O)C₁₋₄烷基或-CO₂C₁₋₄烷基取代)，其中R^q和R^r各自独立地是H、C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷基-OH、-C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基、-C(O)C₁₋₄烷基、-CO₂C₁₋₄烷基或-SO₂C₁₋₄烷基。在一些实施例中，R¹是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施例中，R¹是各自被独立地选自以下组成的组的一个或两个R^x取代基取代的环丙基、环丁基、环戊基或环己基：F、Cl、-CF₃、-OCF₃、氰基、-CH₃、-OCH₃、-NHC(O)CH₃、-NHCH₂C(CH₃)₂OH、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基和-NHS(O)₂CH₃。

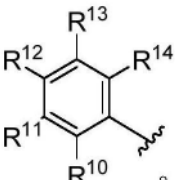
[0295] 在一些实施例中，R¹是各自未被取代或被一个或多个R^x取代基取代的苯基、萘基、二氢苯并呋喃、苯并呋喃、苕基、吲哚基甲基、苄基、1,1-二氟(苯基)甲基、咪唑基甲基、苯并咪唑基甲基、吡啶基甲基、环己基、环己基甲基、氮杂环丁烷、四氢呋喃、四氢呋喃基甲基、吡咯烷、四氢吡喃、四氢吡喃基甲基或哌啶。

[0296] 在每个实例中, R^1 未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在一些实施例中, 存在一个 R^x 取代基, 并且在其它实施例中, 存在两个 R^x 取代基。

[0297] 在一些实施例中, 每个 R^x 独立地是卤基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-C_{1-2}$ 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NR^iR^j$ 、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2NR^kR^l$ 、 $-NR^qR^r$ 、 $-C(O)$ -环烷基、 $-C(O)$ -芳基 (任选地被甲基或卤基取代)、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)CH_2$ -芳基 (任选地被甲基或卤基取代)、 $-CH_2$ -芳基 (任选地被甲基或卤基取代) 或单环杂环烷基 (任选地被甲基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基或 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基取代)。在一些实施例中, 每个 R^x 独立地是卤基、 C_{1-4} 烷基、环烷基、 $-C_{1-2}$ 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-2}$ 卤代烷基、氰基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NR^iR^j$ 、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2NR^kR^l$ 、 $-NR^qR^r$ 、 $-C(O)$ -环烷基、 $-C(O)$ -芳基 (任选地被甲基或卤基取代)、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2$ 芳基、 $-C(O)CH_2$ -芳基 (任选地被甲基或卤基取代)、 $-CH_2$ -芳基 (任选地被甲基或卤基取代) 或单环杂环烷基 (任选地被甲基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基或 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基取代)。在一些实施例中, 每个 R^x 独立地是卤基 (如氟、氯、溴)、甲基、乙基、丙基、异丙基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NME_2$ 、乙酰基、 $-C(O)$ 乙基、 $-C(O)$ -异丙基、 $-C(O)$ -叔丁基、 $-C(O)$ -环丙基、 $-CO_2$ -叔丁基、 $-C(O)CH_2$ -苯基、 $-C(O)$ 苯基、 $-C(O)NHC_{1-2}$ 烷基、 $-OCH_3$ 、 BOC -哌啶基、异丙基、四氢吡喃基、氰基、吗啉基、氟、氯、 $-CF_3$ 、甲氧基、 $-NHSO_2CH_3$ 、2-羟基-2-甲基-1-氨基丙基、 $-NH$ -乙酰基或 $-OCF_3$ 。在一些实施例中, 每个 R^x 独立地是四氢呋喃基、四氢吡喃基或吡啶基, 其各自任选地被取代。在每个实例中, 芳基和杂环烷基如上文所描述的被任选地取代。

[0298] 在一些实施例中, R^i 和 R^j 各自独立地是 H 、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施例中, R^i 和 R^j 各自独立地是 H 、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、羟甲基、羟乙基、2-羟基-2-甲基丙基、甲氧基甲基或甲氧基乙基。

[0299] 在一些实施例中, R^k 和 R^l 各自独立地是 H 、 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基或 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基。在一些实施例中, R^k 和 R^l 各自独立地是 H 、甲基、乙基、丙基、异丙基、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-OH$ 、乙酰基或 $-CO_2$ -叔丁基。

[0300] 在式 (III) 的一些实施例中, R^1 是  在一些实施例中, R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地是氢、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-$ 烷基、 $-O$ 烷基、 $-$ 卤代烷基、杂环烷基、 $-O$ -卤代烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基或 $-NR^{aa}R^{bb}$ 。在一些实施例中, R^{10} 与 R^{11} 和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环。在一些实施例中, R^{11} 与 R^{12} 和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环。在一些实施例中, R^{10} 与 R^{11} 一起形成5或6元杂芳基环或杂环。在一些实施例中, R^{10} 与 R^{11} 一起形成呋喃基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、四氢噻吩基、氧硫杂环戊烷基、环丁砜基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、二噁烷基、噻烷基、二噻烷基、三噻烷基、吗啉基或硫代吗啉基环。在一些实施例中, R^{10} 与 R^{11} 一起形成呋喃基环。在一些实施例中, R^{10} 与 R^{11} 一起形成四氢呋喃基环。

[0301] 在一些实施例中, R^{11} 与 R^{12} 一起形成5或6元杂芳基环或杂环。在一些实施例中, R^{11} 与 R^{12} 一起形成呋喃基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、四氢噻吩基、氧硫杂环戊烷基、环丁砜基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、二噁烷基、噻烷基、二噻烷基、三噻烷基、吗啉基或硫代吗啉基环。在一些实施例中, R^{11} 与

R^{12} 一起形成呋喃基环。在一些实施例中, R^{11} 与 R^{12} 一起形成四氢呋喃基环。

[0302] 在式(III)的一些实施例中,X是O。在一些实施例中,X是S。在一些实施例中,X是NH、N(CO₂C₁₋₄烷基)、N(SO₂C₁₋₄烷基)或N(SO₂环烷基)。在一些实施例中,X是CH₂。

[0303] 在式(III)的一些实施例中, Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自是CH。在一些实施例中, Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自是N。在一些实施例中, Y_1 是N,并且 Y_2 和 Y_3 各自是CH。在一些实施例中, Y_2 是N,并且 Y_1 和 Y_3 各自是CH。在一些实施例中, Y_3 是N,并且 Y_1 和 Y_2 各自是CH。在一些实施例中, Y_1 和 Y_2 各自是N,并且 Y_3 是CH。在一些实施例中, Y_1 和 Y_3 各自是N,并且 Y_2 是CH。在一些实施例中, Y_2 和 Y_3 各自是N,并且 Y_1 是CH。

[0304] 在式(III)或其任何变型的一些实施例中,L不存在、是-S(O)₂-、-C(O)-、-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂-、C(=CH₂)-或-CR^sR^t-;其中R^s和R^t独立地是H或烷基,或R^s和R^t与其所连接的碳原子一起形成环烷基环;并且R¹、R²、R³、R^{4a}、R^{4b}、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、X、Y₁、Y₂、Y₃、G₂、G₃、G₄、G₅、G₆、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、Rⁱ、R^j、R^k、R^l、R^q、R^r、R^u、R^v、R^w、R^x、R^y、M、N、O和P如针对式(III)或其任何变型或实施例所定义。

[0305] 在式(III)的一些实施例中,L是-S(O)₂-。在一些实施例中,L不存在。在一些实施例中,L是-C(O)-、-O-、-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂-、C(=CH₂)-或-CR^sR^t-。在一些实施例中,L是-C(O)-、-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂-、C(=CH₂)-或-CR^sR^t-。在一些实施例中,L不存在、是-C(O)-、-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂-、C(=CH₂)-或-CR^sR^t-;并且Y₂和Y₃各自是CH。

[0306] 在式(II)的一些实施例中,G₂是CR²,G₃是CR³,G₄是CR^{4a},G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。在一些实施例中,G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两个是N。在一些实施例中,G₂是N,G₃是CR³,G₄是CR^{4a},G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。在一些实施例中,G₂是CR²,G₃是CR³,G₄是CR^{4a},G₅是N,并且G₆是CR⁶。在一些实施例中,G₂和G₄各自是N,G₃是CR³,G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。在一些实施例中,G₄和G₅各自是N,G₂是CR²,G₃是CR³,并且G₆是CR⁶。

[0307] 在一些实施例中,其中G₂、G₃、G₅和G⁶均不是N,G₄不是N或NR^{4b},R²、R³、R^{4a}、R⁵和R⁶中的至少一个不是氢。在一些实施例中,G₄是NR^{4b}。在一些实施例中,R^{4b}与R⁶和其所连接的原子一起形成杂芳基环或杂环。在一些实施例中,包括R^{4b}和R⁶的所述杂芳基环包括不超过一个N。在一些实施例中,包括R^{4b}和R⁶的所述杂芳基环任选地被烷基取代,并且所述杂环任选地被氧代基取代。

[0308] 在式(III)的一些实施例中,R⁷和R⁸各自是氢。在一些实施例中,R⁷和R⁸中的一个氢,并且另一个是C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R⁷和R⁸两者均是C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R⁷和R⁸一起形成-CH₂CH₂-。

[0309] 在式(III)的一些实施例中,L是-S(O)₂-,并且R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基,其中R^a和R^b各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且M是0、1或2,并且其中芳基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,并且R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,其中R^c和R^d各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且N是0、1或2,并且其中杂芳基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,并且R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,其中R^e和R^f各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且O是0、1或2,并且其中杂环烷基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在其它实施例中,L是-S(O)₂-,并且R¹是-(CR^gR^h)_p-环烷基;其中R^g和R^h各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且P是0、1或2,并且其中环烷基未被取代或被一个或两个R^x取

代基取代。在又其它实施例中,L是-S(O)₂-,并且R¹是-CH=CH-芳基。

[0310] 在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,并且X是O。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,并且X是O。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,并且X是O。在其它实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^gR^h)_p-环烷基,并且X是O。

[0311] 在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两个是N。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,G₂和G₄各自是N,G₃是CR³,G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。

[0312] 在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两个是N。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,G₂和G₄各自是N,G₃是CR³,G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两个是N。在一些实施例中,L是-S(O)₂-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,G₂和G₄各自是N,G₃是CR³,G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。

[0313] 在式(I)的一些实施例中,L是-C(O)-,并且R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基,其中R^a和R^b各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且M是0、1或2,并且其中芳基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在一些实施例中,L是-C(O)-,并且R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,其中R^c和R^d各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且N是0、1或2,并且其中杂芳基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在一些实施例中,L是-C(O)-,并且R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,其中R^e和R^f各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且O是0、1或2,并且其中杂环烷基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在其它实施例中,L是-C(O)-,并且R¹是-(CR^gR^h)_p-环烷基;其中R^g和R^h各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且P是0、1或2,并且其中环烷基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在又其它实施例中,L是-C(O)-,并且R¹是-CH=CH-芳基。

[0314] 在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,并且X是O。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,并且X是O。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,并且X是O。在其它实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^gR^h)_p-环烷基,并且X是O。

[0315] 在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两个是N。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,G₂和G₄各自是N,G₃是CR³,G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。

[0316] 在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一

是N。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两个是N。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,G₂和G₄各自是N,G₃是CR³,G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两个是N。在一些实施例中,L是-C(O)-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,G₂和G₄各自是N,G₃是CR³,G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。

[0317] 在式(III)的一些实施例中,L是-O-,并且R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基,其中R^a和R^b各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且M是0、1或2,并且其中芳基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在一些实施例中,L是-O-,并且R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,其中R^c和R^d各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且N是0、1或2,并且其中杂芳基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在一些实施例中,L是-O-,并且R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,其中R^e和R^f各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且O是0、1或2,并且其中杂环烷基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在其它实施例中,L是-O-,并且R¹是-(CR^gR^h)_p-环烷基;其中R^g和R^h各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且P是0、1或2,并且其中环烷基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在又其它实施例中,L是-O-,并且R¹是-CH=CH-芳基。

[0318] 在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,并且X是O。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,并且X是O。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,并且X是O。在其它实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^gR^h)_p-环烷基,并且X是O。

[0319] 在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两个是N。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基或-CH=CH-芳基,X是O,G₂和G₄各自是N,G₃是CR³,G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。

[0320] 在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两个是N。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,X是O,G₂和G₄各自是N,G³是CR³,G⁵是CR⁵,并且G⁶是CR⁶。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆均不是N。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆之一是N。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆中的两个是N。在一些实施例中,L是-O-,R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,X是O,G₂和G₄各自是N,G₃是CR³,G₅是CR⁵,并且G₆是CR⁶。

[0321] 在式(III)的一些实施例中,L是-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂-、C(=CH₂)-或-CR^sR^t-,并且R¹是-(CR^aR^b)_m-芳基,其中R^a和R^b各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且M是0、1或2,并且其中芳基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在一些实施例中,L是-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂-、C(=CH₂)-或-CR^sR^t-,并且R¹是-(CR^cR^d)_n-杂芳基,其中R^c和R^d各自独立地是H、卤基或C₁₋₄烷基,并且N是0、1或2,并且其中杂芳基未被取代或被一个或两个R^x取代基取代。在一些实施例中,L是-CH₂-、-CF₂-、C(CH₃)₂-、C(=CH₂)-或-CR^sR^t-,并且R¹是-(CR^eR^f)_o-杂环烷基,其中R^e

和 R^f 各自独立地是H、卤基或 C_{1-4} 烷基,并且0是0、1或2,并且其中杂环烷基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在其它实施例中,L是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-CR^sR^t-$,并且 R^1 是 $-(CR^sR^b)_p$ -环烷基;其中 R^s 和 R^h 各自独立地是H、卤基或 C_{1-4} 烷基,并且P是0、1或2,并且其中环烷基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在又其它实施例中,L是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-CR^sR^t-$,并且 R^1 是 $-CH=CH-$ 芳基。

[0322] 在一些实施例中,L是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-CR^sR^t-$, R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基或 $-CH=CH-$ 芳基,并且X是0。在一些实施例中,L是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-CR^sR^t-$, R^1 是 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基,并且X是0。在一些实施例中,L是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-CR^sR^t-$, R^1 是 $-(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基,并且X是0。在其它实施例中,L是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-CR^sR^t-$, R^1 是 $-(CR^sR^h)_p$ -环烷基,并且X是0。

[0323] 在一些实施例中,L是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-CR^sR^t-$, R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基或 $-CH=CH-$ 芳基,X是0,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 均不是N。在一些实施例中,L是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-CR^sR^t-$, R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基或 $-CH=CH-$ 芳基,X是0,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 之一是N。在一些实施例中,L是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-CR^sR^t-$, R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基或 $-CH=CH-$ 芳基,X是0,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 中的两个是N。在一些实施例中,L是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-CR^sR^t-$, R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基或 $-CH=CH-$ 芳基,X是0, G_2 和 G_4 各自是N, G_3 是 CR^3 , G_5 是 CR^5 ,并且 G_6 是 CR^6 。

[0324] 在一些实施例中,L是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-CR^sR^t-$, R^1 是 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基,X是0,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 均不是N。在一些实施例中,L是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-CR^sR^t-$, R^1 是 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基,X是0,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 之一是N。在一些实施例中,L是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-CR^sR^t-$, R^1 是 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基,X是0,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 中的两个是N。在一些实施例中,L是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-CR^sR^t-$, R^1 是 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基,X是0, G_2 和 G_4 各自是N, G_3 是 CR^3 , G_5 是 CR^5 ,并且 G_6 是 CR^6 。在一些实施例中,L是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-CR^sR^t-$, R^1 是 $-(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基,X是0,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 均不是N。在一些实施例中,L是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-CR^sR^t-$, R^1 是 $-(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基,X是0,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 之一是N。在一些实施例中,L是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-CR^sR^t-$, R^1 是 $-(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基,X是0,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 中的两个是N。在一些实施例中,L是 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 或 $-CR^sR^t-$, R^1 是 $-(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基,X是0, G_2 和 G_4 各自是N, G_3 是 CR^3 , G_5 是 CR^5 ,并且 G_6 是 CR^6 。

[0325] 在式(III)的一些实施例中,L不存在,并且 R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基,其中 R^a 和 R^b 各自独立地是H、卤基或 C_{1-4} 烷基,并且M是0、1或2,并且其中芳基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在一些实施例中,L不存在,并且 R^1 是 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基,其中 R^c 和 R^d 各自独立地是H、卤基或 C_{1-4} 烷基,并且N是0、1或2,并且其中杂芳基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在一些实施例中,L不存在,并且 R^1 是 $-(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基,其中 R^e 和 R^f 各自独立地是H、卤基或 C_{1-4} 烷基,并且0是0、1或2,并且其中杂环烷基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在其它实施例中,L不存在,并且 R^1 是 $-(CR^sR^h)_p$ -环烷基;其中 R^s 和 R^h 各自独立地是H、卤基或 C_{1-4} 烷基,并且P是0、1或2,并且其中环烷基未被取代或被一个或两个 R^x 取代基取代。在又其它实施例中,L不存在,并且 R^1 是 $-CH=CH-$ 芳基。

[0326] 在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基或 $-CH=CH-$ 芳基,并且X是0。在一

些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^eR^d)_n$ -杂芳基,并且X是O。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基,并且X是O。在其它实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^gR^h)_p$ -环烷基,并且X是O。

[0327] 在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基或 $-CH=CH-$ 芳基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 均不是N。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基或 $-CH=CH-$ 芳基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 之一是N。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基或 $-CH=CH-$ 芳基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 中的两个是N。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^aR^b)_m$ -芳基或 $-CH=CH-$ 芳基,X是O, G_2 和 G_4 各自是N, G_3 是 CR^3 , G_5 是 CR^5 ,并且 G_6 是 CR^6 。

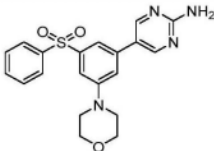
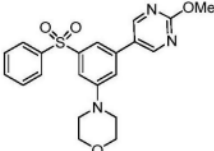
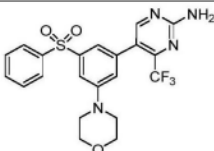
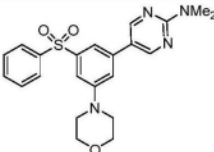
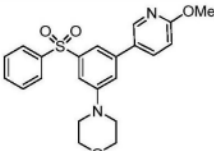
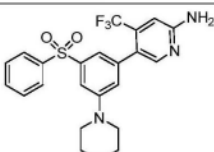
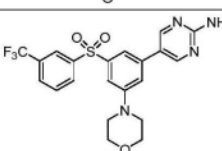
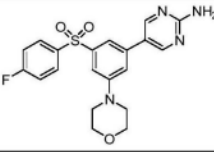
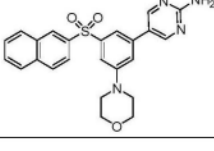
[0328] 在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 均不是N。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 之一是N。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 中的两个是N。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^cR^d)_n$ -杂芳基,X是O, G_2 和 G_4 各自是N, G_3 是 CR^3 , G_5 是 CR^5 ,并且 G_6 是 CR^6 。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 均不是N。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 之一是N。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基,X是O,并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 中的两个是N。在一些实施例中,L不存在, R^1 是 $-(CR^eR^f)_o$ -杂环烷基,X是O, G_2 和 G_4 各自是N, G_3 是 CR^3 , G_5 是 CR^5 ,并且 G_6 是 CR^6 。

[0329] 可以将本文所提供的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、L、X、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 、 G_6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 、 R^l 、 R^q 、 R^r 、 R^s 、 R^t 、 R^u 、 R^v 、 R^w 、 R^x 、 R^y 、M、N、O和P的任何变型或实施例与 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、L、X、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 、 G_6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 、 R^j 、 R^k 、 R^l 、 R^q 、 R^r 、 R^s 、 R^t 、 R^u 、 R^v 、 R^w 、 R^x 、 R^y 、M、N、O和P的每个其它变型或实施例组合,如同每种组合已经被单独且具体地描述一样。

[0330] 应理解,除非另外说明,否则本文所描述的实施例中的任何实施例如关于式(I)、式(II)和式(III)所描述的实施例还旨在应用于本文所描述的包含式(I)、式(II)和式(III)在内的任何其它式。

[0331] 在一些实施例中,本文提供了表1中所描述的化合物和其盐。

[0332] 表1:

化合物编号	结构	化学名称
1		5-(3-吗啉代-5-(苯磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺
2		4-(3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-5-(苯磺酰基)苯基)吗啉
3		5-(3-吗啉代-5-(苯磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺
4		N,N-二甲基-5-(3-吗啉代-5-(苯磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺
5		4-(3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-(苯磺酰基)苯基)吗啉
6		5-(3-吗啉代-5-(苯磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺
7		5-(3-吗啉代-5-((3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺
8		5-(3-((4-氟苯基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
9		5-(3-吗啉代-5-(萘-2-基磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺

化合物编号	结构	化学名称
10		4-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)苯甲腈
11		5-(3-((3-氯-4-氟苯基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
12		4-(3-(3-甲基吡啶-4-基)-5-(苯磺酰基)苯基)吗啉
13		3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)苯甲腈
14		5-(3-吗啉代-5-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺
15		5-(3-吗啉代-5-((4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺
16		N-甲基-5-(3-吗啉代-5-(苯磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺
17		4-((3-(2-氨基-4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)苯甲腈
18		4-((3-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)苯甲腈
19		2-((5-(3-吗啉代-5-(苯磺酰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)乙-1-醇

[0333]

[0334]

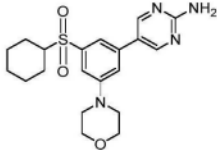
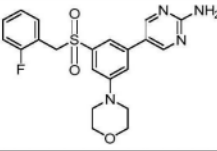
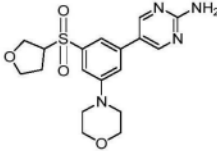
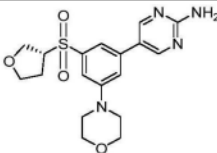
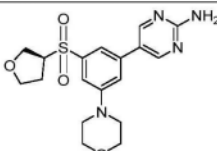
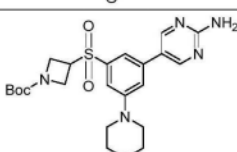
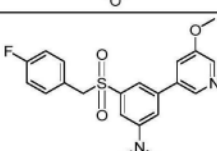
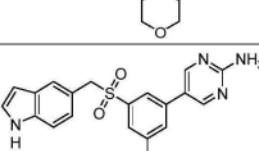
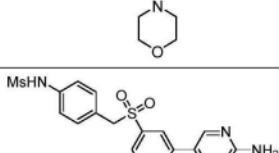
化合物编号	结构	化学名称
20		N-环丙基-5-(3-吗啉代-5-(苯磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺
21		5-(3-吗啉代-5-甲苯磺酰基苯基)嘧啶-2-胺
22		N-(4-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)苯基)乙酰胺
23		5-(3-(苄基磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
24		叔丁基 4-(3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-(苯磺酰基)苯基)哌嗪-1-甲酸盐
25		5-(3-(苯磺酰基)-5-(哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2-胺
26		5-(3-((2,4-二氟苄基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
27		3-(((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)甲基)苯甲腈
28		5-(3-((4-甲氧基苄基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
29		5-(3-((4-氟苄基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺

化合物编号	结构	化学名称
30		N-(5-(3-吗啉代-5-(苯磺酰基)苯基)嘧啶-2-基)乙酰胺
31		5-(3-(苄基磺酰基)-5-吗啉代苯基)-N-甲基嘧啶-2-胺
32		5-(3-(苄基磺酰基)-5-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺
33		5-(3-(苄基磺酰基)-5-吗啉代苯基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺
34		4-(3-(苄基磺酰基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)苯基)吗啉
35		2-((5-(3-(苄基磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-基)氨基)乙-1-醇
36		5-(3-吗啉代-5-((4-吗啉代苯基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺
37		1-(((4-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)苯基)氨基)-2-甲基丙-2-醇
38		5-(3-吗啉代-5-(((四氢吡喃-3-基)甲基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺
39		5-(3-吗啉代-5-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺

[0335]

[0336]

化合物编号	结构	化学名称
40		1-乙基-3-(3'-((4-氟苄基)磺酰基)-3-甲氧基-5'-吗啉代-[1,1'-联苯]-4-基)脲
41		3'-((4-氟苄基)磺酰基)-5'-吗啉代-[1,1'-联苯]-3-醇
42		7-(3'-((4-氟苄基)磺酰基)-5'-吗啉代苯基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮
43		3'-((4-氟苄基)磺酰基)-4-甲氧基-5'-吗啉代-[1,1'-联苯]-3-胺
44		5-(3'-((4-氟苄基)磺酰基)-5'-吗啉代苯基)-6-甲氧基吡啶-2-胺
45		7-(3'-((4-氟苄基)磺酰基)-5'-吗啉代苯基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪
46		4-(5'-((4-氟苄基)磺酰基)-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)吗啉
47		N1-(5-(3'-((4-氟苄基)磺酰基)-5'-吗啉代苯基)嘧啶-2-基)乙-1,2-二胺
48		5-(3'-((1H-吲哚-3-基)甲基)磺酰基)-5'-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺

化合物编号	结构	化学名称
49		5-(3-(环己基磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
50		5-(3-((2-氟苄基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
51		5-(3-吗啉代-5-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺
52		(R)-5-(3-吗啉代-5-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺
53		(S)-5-(3-吗啉代-5-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺
54		叔丁基 3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸盐
55		4-(3-((4-氟苄基)磺酰基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯基)吗啉
56		5-(3-(((1H-吲哚-5-基)甲基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
57		N-(4-(((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)甲基)苯基)甲烷磺酰胺

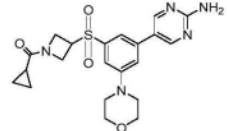
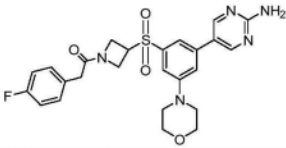
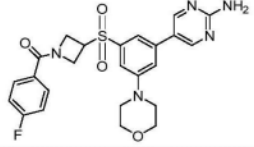
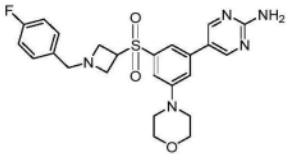
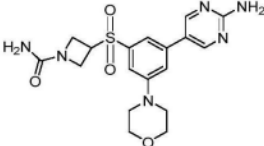
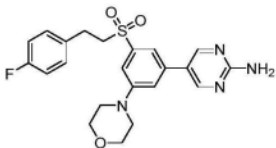
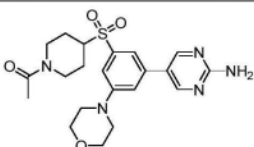
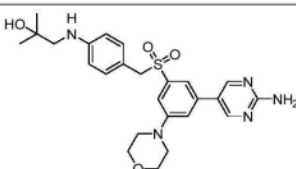
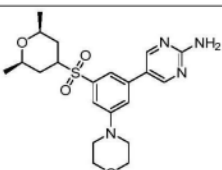
[0337]

[0338]

化合物编号	结构	化学名称
58		5-(3-吗啉代-5-((4-吗啉代苄基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺
59		5-(3-(((1H-咪唑-4-基)甲基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
60		5-(3-((环己基甲基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
61		5-(3-(氮杂环丁烷-3-基磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
62		5-(3-吗啉代-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺
63		5-(3-(((1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
64		5-(3-(((4,4-二氟环己基)甲基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺 5-C ₂₁ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₃ S 吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
65		5-(3-((1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
66		5-(3-吗啉代-5-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)氮杂环丁烷-3-基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺

化合物编号	结构	化学名称
67		叔丁基 4-(3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-1-甲酸盐
68		1-(3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮
69		叔丁基 3-((3-(5-氨基吡嗪-2-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸盐
70		5-(3-吗啉代-5-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺
71		(R)-5-(3-吗啉代-5-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺
72		5-(3-吗啉代-5-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)-4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺
73		5-(3-(苯基磺酰基)-5-吗啉代苯基)吡嗪-2-胺
74		5-(3-吗啉代-5-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)吡嗪-2-胺
75		1-(3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-酮
76		1-(3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基丙-1-酮

[0339]

化合物编号	结构	化学名称
77		(3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)(环丙基)甲酮
78		1-(3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(4-氟苯基)乙-1-酮
79		(3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)(4-氟苯基)甲酮
80		5-(3-((1-(4-氟苯基)氮杂环丁烷-3-基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
81		3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺
82		5-(3-((4-氟苯乙基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
83		1-(4-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)哌啶-1-基)乙-1-酮
84		1-((4-(((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)甲基)苯基)氨基)-2-甲基丙-2-醇
85		5-(3-(((2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺

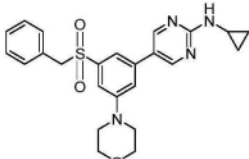
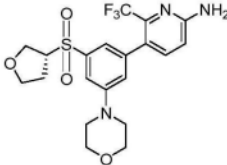
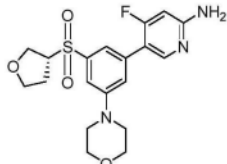
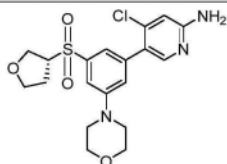
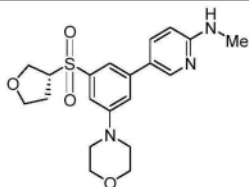
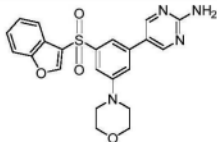
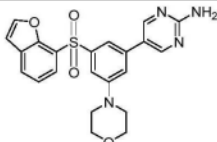
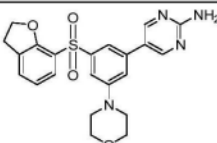
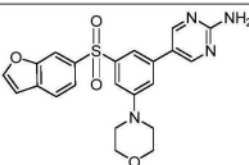
[0340]

化合物编号	结构	化学名称
86		1-(3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮
87		5-(3-((二氟(苯基)甲基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
88		5-(3-((4,4-二氟环己基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
89		5-(3-((1-异丙基吡咯烷-3-基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺盐酸盐
90		5-(3-((1-异丙基哌啶-4-基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
91		1-(3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮
92		3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)-N-(叔丁基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺
93		3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)-N-乙基氮杂环丁烷-1-甲酰胺
94		3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)-N-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺

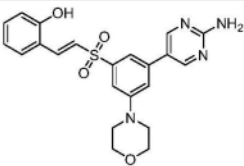
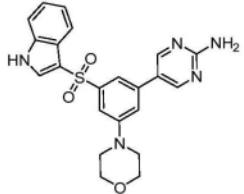
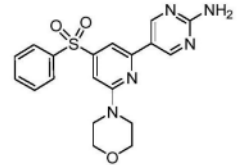
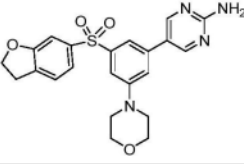
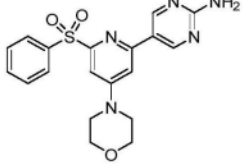
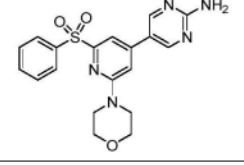
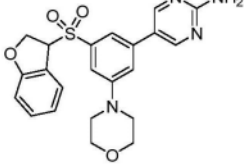
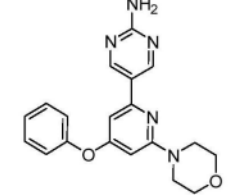
[0341]

[0342]

化合物编号	结构	化学名称
95		3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)-N,N-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酰胺
96		6-(3-((2,4-二氟苄基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)哒嗪-3-胺
97		5-(3-吗啉代-5-((吡啶-4-基甲基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺
98		-(3-((2,4-二氟苄基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)吡啶-3-胺
99		6-(3-((2,4-二氟苄基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)-5-甲基哒嗪-3-胺
100		(R)-5-(3-吗啉代-5-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺
101		(R)-5-(3-吗啉代-5-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)吡啶-2-胺
102		环丙基(3-((3-(2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)甲酮
103		N-环丙基-5-(3-吗啉代-5-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺

化合物编号	结构	化学名称
104		5-(3-(苄基磺酰基)-5-吗啉代苯基)-N-环丙基嘧啶-2-胺
105		(R)-5-(3-吗啉代-5-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺
106		(R)-4-氟-5-(3-吗啉代-5-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)吡啶-2-胺
107		(R)-4-氯-5-(3-吗啉代-5-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)吡啶-2-胺
108		(R)-N-甲基-5-(3-吗啉代-5-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)吡啶-2-胺
109		5-(3-(苯并呋喃-3-基磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
110		5-(3-(苯并呋喃-7-基磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
111		5-(3-((2,3-二氢苯并呋喃-7-基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
112		5-(3-(苯并呋喃-6-基磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺

[0343]

化合物编号	结构	化学名称
113		(E)-2-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)乙烯基)苯酚
114		5-(3-((1H-吡咯-3-基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
115		5-(6-吗啉代-4-(苯磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
116		5-(3-((2,3-二氢苯并呋喃-6-基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
117		5-(4-吗啉代-6-(苯磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
118		5-(2-吗啉代-6-(苯磺酰基)吡啶-4-基)嘧啶-2-胺
119		5-(3-((2,3-二氢苯并呋喃-3-基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺
120		5-(6-吗啉代-4-苯氧基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺

[0344]

[0345]

化合物编号	结构	化学名称
121		(R)-4-甲基-5-(3-吗啉代-5-((四氢咪喃-3-基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺
122		(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代吡啶-4-基)(苯基)甲酮
123		5-(4-(二氟(苯基)甲基)-6-吗啉代吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
124		5-(4-苄基-6-吗啉代吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
125		5-(6-吗啉代-4-(1-苯乙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
126		5-(6-吗啉代-4-(1-苯基乙烯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
127		5-(6-吗啉代-4-(1-苯基环丙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
128		5-(4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)-6-吗啉代吡啶-2-基)嘧啶-2-胺

[0346]

化合物编号	结构	化学名称
129		(3-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代吡啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)(环丙基)甲酮
130		5-(6-吗啉代-4-((四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
131		(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代吡啶-4-基)(四氢-2H-吡喃-4-基)甲酮
132		5-(4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)-6-吗啉代吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
133		5-(4-(二氟(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-6-吗啉代吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
134		5-(4-(2-氯苯氧基)-6-吗啉代吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
135		5-(4-(2-甲氧基苯氧基)-6-吗啉代吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
136		5-(6-吗啉代-4-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺

化合物编号	结构	化学名称
137		5-(6-吗啉代-4-(邻甲苯氧基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
138		(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代吡啶-4-基)(2-氯苯基)甲酮
139		5-(4-((2-氯苯基)磺酰基)-6-吗啉代吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
140		5-(4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6-吗啉代吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
141		5-(4-(色满-4-基)-6-吗啉代吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
142a		(S)-5-(6-吗啉代-4-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
142b		(R)-5-(6-吗啉代-4-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
143		5-(4-(色满-4-基磺酰基)-6-吗啉代吡啶-2-基)嘧啶-2-胺

[0347]

[0348]

化合物编号	结构	化学名称
144		6-吗啉代-4-(苯磺酰基)-4'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-6'-胺
145		N-(5-(6-吗啉代-4-(苯磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-基)乙酰胺
146		N-环丙基-5-(6-吗啉代-4-(苯磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
147		5-(4-((2,3-二氢苯并呋喃-3-基)磺酰基)-6-吗啉代吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
148		5-(6-吗啉代-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
149		(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代吡啶-4-基)(四氢呋喃-3-基)甲酮
150		5-(6-(2,6-二甲基吗啉代)-4-(苯磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺
151		5-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-(苯磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺

[0349] 和其药学上可接受的盐。

[0350] 本文给出的任何式或化合物(如式(I)、(II)或(III)或表1的化合物)旨在表示具有结构式所描绘的结构以及某些变型或形式的化合物。具体地,本文给出的任何式的化合物可以具有非对称中心并且因此以不同的对映异构体或非对映异构体形式存在。通式的化合物的所有光学异构体和立体异构体和其任何比例的混合物被认为处于所述式的范围内。因此,本文给出的任何式旨在表示外消旋体、一种或多种对映异构体形式、一种或多种非对映异构体形式、一种或多种阻转异构体形式和其任何比例的混合物。在表1的化合物被描绘为具有特定的立体化学构型的情况下,本文还提供了所述化合物的任何替代性立体化学构型以及所述化合物的立体异构体的任何比例的混合物。例如,在表1的化合物具有呈“S”立

体化学构型的立体中心的情况下,本文还提供了所述化合物的对映异构体,其中所述立体中心呈“R”立体化学构型。同样地,当表1的化合物具有呈“R”构型的立体中心时,本文还提供了所述化合物的呈“S”立体化学构型的对映异构体。还提供了具有“S”和“R”立体化学构型两者的化合物的混合物。另外,如果表1的化合物具有两个或更多个立体中心,则还提供所述化合物的任何对映异构体或非对映异构体。例如,如果表1的化合物含有分别具有“R”和“R”立体化学构型的第一立体中心和第二立体中心,则还提供所述化合物的分别具有第一立体中心和第二立体中心的立体异构体,所述第一立体中心和所述第二立体中心分别具有“S”和“S”立体化学构型、分别具有“S”和“R”立体化学构型并且分别具有“R”和“S”立体化学构型。如果表1的化合物含有分别具有“S”和“S”立体化学构型的第一立体中心和第二立体中心,则还提供所述化合物的分别具有第一立体中心和第二立体中心的立体异构体,所述第一立体中心和所述第二立体中心分别具有“R”和“R”立体化学构型、分别具有“S”和“R”立体化学构型并且分别具有“R”和“S”立体化学构型。如果表1的化合物含有分别具有“S”和“R”立体化学构型的第一立体中心和第二立体中心,则还提供所述化合物的分别具有第一立体中心和第二立体中心的立体异构体,所述第一立体中心和所述第二立体中心分别具有“R”和“S”立体化学构型、分别具有“R”和“R”立体化学构型并且分别具有“S”和“S”立体化学构型。类似地,如果表1的化合物含有分别具有“R”和“S”立体化学构型的第一立体中心和第二立体中心,则还提供所述化合物的分别具有第一立体中心和第二立体中心的立体异构体,所述第一立体中心和所述第二立体中心分别具有“S”和“R”立体化学构型、分别具有“R”和“R”立体化学构型并且分别具有“S”和“S”立体化学构型。此外,某些结构可以作为几何异构体(即,顺式和反式异构体)、作为互变异构体或作为阻转异构体存在。另外,表1的任何化合物旨在表示外消旋体、一种或多种对映异构体形式、一种或多种非对映异构体形式、一种或多种阻转异构体形式和其任何比例的混合物。此外,某些结构可以作为几何异构体(即,顺式和反式异构体)、作为互变异构体或作为阻转异构体存在。另外,本文给出的任何式(如式(I)、(II)或(III))旨在指此类化合物的水合物、溶剂化物和不定形形式和其混合物,即使未明确列出此类形式。在一些实施例中,溶剂是水并且溶剂化物是水合物。

[0351] 式(I)、(II)或(III)化合物可以被制备和/或调配为药学上可接受的盐。药学上可接受的盐是具有游离碱的期望药理活性的化合物的游离碱形式的无毒盐。在一些实施例中,药学上可接受的盐包含用以下酸形成的酸加成盐:无机酸,如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;或有机酸,如乙酸、草酸、丙酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸等。药学上可接受的盐的非限制性实例包含硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、重亚硫酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸酯、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、甲基磺酸盐、丙基磺酸盐、苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 Γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐和扁桃酸盐。在一些实施例中,当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子(例如,碱金属离子、碱土离子或铝离子)替代;或与有机碱配位时,药学上可接受的盐得以形成。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包含以下的盐:伯、仲和叔胺、经取代的胺(包含天然存在

的经取代的胺)、环胺和碱性离子交换树脂,如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙氨基乙醇、氨丁三醇(TROMETHAMINE, TRIMETHARNINE)、二环己基胺、咖啡因、普鲁卡因、海巴胺(HYDRABAMINE)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、N-乙基葡萄糖胺、N-甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂、氨基酸(如赖氨酸、精氨酸、组氨酸)等。药学上可接受的碱加成盐的实例包含衍生自无机碱的碱加成盐,如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。在一些实施例中,有机无毒碱是L-氨基酸(如L-赖氨酸和L-精氨酸)、氨丁三醇、N-乙基葡萄糖胺和N-甲基葡萄糖胺。可接受的无机碱包含氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。其它适合的药学上可接受的盐的列表见于以下:《雷明顿药物科学》,第17版,宾夕法尼亚州伊斯顿市的马克出版公司,1985。

[0352] 对于本文所描述的含有碱性氮的化合物,药学上可接受的盐可以通过本领域可用的任何适合的方法制备,例如,用以下酸处理游离碱:无机酸,如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基甲酸、硝酸、硼酸、磷酸等;或有机酸,如乙酸、苯乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗坏血酸、马来酸、羧基马来酸、羧乙基磺酸、琥珀酸、戊酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、油酸、棕榈酸、月桂酸;吡喃糖苷酸,如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸;A-羧基酸,如扁桃酸、柠檬酸或酒石酸;氨基酸,如天冬氨酸或谷氨酸;芳香族酸,如苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸;磺酸,如月桂基磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸或乙二磺酸;或任何相容的酸混合物,如本文作为实例给出的酸;以及根据本发明技术的普通技术水平被视为等效物或可接受的取代物的任何其它酸和其混合物。

[0353] 实施例还涉及本文所描述的化合物的药学上可接受的前药和采用此类药学上可接受的前药的治疗方法。术语“前药”意指指定化合物的前体,在施用于受试者后,所述前体通过化学或生理过程(如溶剂分解或酶促切割)或在生理条件下(例如,达到生理PH的前药会转化成式(I)化合物)在体内产生化合物。“药学上可接受的前药”是无毒的、生物学上可耐受的和以其它方式生物学上适合于施用于受试者的前药。用于选择和制备适合的前药衍生物的说明性程序描述于例如以下中:“前药设计(DSIGN OF PRODRUGS)”,H.BUNDGAARD编辑,爱思唯尔出版社(ELSEVIER),1985。

[0354] 实施例还涉及本文所描述的化合物的药物活性代谢物和此类代谢物在本文所提供的方法中的用途。“药学活性代谢物”意指本文所描述的化合物或其盐在体内代谢的药理学活性产物。化合物的前药和活性代谢物可以使用本领域已知或可获得的常规技术确定。参见例如,BERTOLINI等人,《医药化学杂志(J.MED.CHEM.)》1997,40,2011-2016;SHAN等人,《药物科学期刊》1997,86(7),765-767;BAGSHAW,《药物开发研究(DRUG DEV.RES.)》1995,34,220-230;BODOR,《药物研究进展(ADV.DRUG RES.)》1984,13,255-331;BUNDGAARD,《前药设计》(爱思唯尔出版社,1985);以及LARSEN,《前药的设计和开发(DSIGN AND APPLICATION OF PRODRUGS)》《药物设计和开发(DRUG DESIGN AND DEVELOPMENT)》(KROGSGAARD-LARSEN等人编辑,哈伍德学术出版社(HARWOOD ACADEMIC PUBLISHERS),1991)。

[0355] 药物组合物

[0356] 出于治疗目的,根据本公开的药物组合物包括至少一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐。药物组合物可以进一步包括一种或多种药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂是无毒的和以其它方式生物学上适合于施用于受试者的物质。此类赋形剂促进

本文所描述的化合物的施用并且与活性成分相容。药学上可接受的赋形剂的实例包含稳定剂、润滑剂、表面活性剂、稀释剂、抗氧化剂、粘合剂、着色剂、膨胀剂、乳化剂或味觉调节剂。在某些实施例中,根据实施例的药物组合物是无菌组合物。药物组合物可以使用本领域技术人员已知的或变得可获得的混合技术制备。

[0357] 实施例还设想了无菌组合物,包含与管理此类组合物的国家和地方法规相符合的组合物。

[0358] 本文所描述的药物组合物和化合物可以被调配为溶液、乳剂、悬浮液、分散剂或包合物(如适合的药物溶剂或载剂中的环糊精)或被调配为药丸、片剂、锭剂、栓剂、小药囊(SACHET)、糖衣丸、颗粒剂、粉末、用于重构的粉末或胶囊连同根据本领域已知的用于制备各种剂型的常规方法的固体载剂。实施例的药物组合物可以通过适合的递送路径(如口服、肠胃外、直肠、鼻、局部或眼部途径)或通过吸入施用。在一些实施例中,组合物被调配用于静脉内或口服施用。

[0359] 对于口服施用,实施例的化合物可以以固体形式(如片剂或胶囊)或作为溶液、乳剂或悬浮液提供。为了制备口服组合物,实施例的化合物可以被调配成产生例如约0.01到约50MG/KG每日或约0.05到约20MG/KG每日或约0.1到约10MG/KG每日的剂量。口服片剂可以包含与如稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂等相容的药学上可接受的赋形剂混合的一种或多种活性成分。适合的惰性填充剂包含碳酸钠和碳酸钙、磷酸钠和磷酸钙、乳糖、淀粉、糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、甘露醇、山梨醇等。示例性液体口服赋形剂包含乙醇、甘油、水等。淀粉、聚乙烯-吡咯烷酮(PVP)、羧基乙酸淀粉钠、微晶纤维素和海藻酸是示例性崩解剂。粘合剂可以包含淀粉和明胶。润滑剂(如果存在的话)可以是硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。如果需要的话,则可以用如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯等材料涂覆片剂以延迟胃肠道中的吸收或可以用肠溶衣涂覆。

[0360] 用于口服施用的胶囊包含硬明胶胶囊和软明胶胶囊。为了制备硬明胶胶囊,可以将一种或多种活性成分与固体、半固体或液体稀释剂混合。软明胶胶囊可以通过将活性成分与水、油(如花生油或橄榄油)、液体石蜡、短链脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯的混合物、聚乙二醇400或丙二醇混合来制备。

[0361] 用于口服施用的液体可以呈悬浮液、溶液、乳剂或糖浆剂的形式或可以冻干或作为干燥产品存在以在使用前用水或其它适合的媒剂重构。此类液体组合物可以任选地含有:药学上可接受的赋形剂,如悬浮剂(例如,山梨醇、甲基纤维素、海藻酸钠、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶等);非水性媒剂,例如,油(例如,杏仁油或分馏椰子油)、丙二醇、乙醇或水;防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸);润湿剂,如卵磷脂;以及调味剂或着色剂(如果需要的话)。

[0362] 本发明的组合物可以被调配作为用于直肠施用的栓剂。对于肠胃外使用,包含静脉内、肌内、腹膜内、鼻内或皮下途径,实施例的药剂可以在无菌水溶液或悬浮液中提供、缓冲到适当PH和等渗性或肠胃外可接受的油中。适合的水性媒剂包含林格氏溶液(RINGER'S SOLUTION)和等渗氯化钠。此类形式可以以单位剂型(如安瓿瓶或一次性注射装置)、以多剂型(如可以从中撤出适当剂量的小瓶)或以固体形式存在或可以存在于用于制备注射调配物的预浓缩液中。在数分钟到数天的时间段内,示例性输注剂量的范围为约1到1000MG/KG/分钟的与药物载剂混合的药剂。

[0363] 对于鼻、吸入或口服施用,本发明的药物组合物可以使用例如还含有适合的载剂的喷雾调配物来施用。

[0364] 对于局部涂覆,本发明实施例的化合物优选地被调配为乳膏剂或软膏剂或适用于局部施用的类似媒剂。对于局部施用,本发明的化合物可以以约0.1%到约10%药物:媒剂的浓度与药物载剂混合。施用实施例的药剂的另一种模式可以利用贴剂调配物来实现透皮递送。

[0365] 如本文所使用的,术语“治疗(TREAT或TREATMENT)”涵盖“预防性”和“治疗性”治疗。“预防性”治疗意指指示疾病发展、疾病症状或医学病状的延缓;抑制可能出现的症状;减缓疾病、病症或症状的恶化或进展;或降低疾病或症状的发展或复发风险。“治疗性”治疗包含降低现有疾病、症状或病状的严重程度或抑制其恶化。因此,治疗包含改善或预防现有疾病症状恶化;预防另外的症状发生;改善或预防症状的潜在系统性原因;抑制病症或疾病,例如,中止病症或疾病发展、缓解病症或疾病、引起病症或疾病消退、缓解疾病或病症引起的病状或停止疾病或病症的症状。

[0366] 术语“受试者”是指需要这种治疗的哺乳动物患者(如人)。

[0367] 可以是用于PI3K-AKT-MTOR途径的调节剂的治疗靶点的示例性神经退行性疾病包含阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、额颞叶痴呆、路易体痴呆、PD痴呆、多系统萎缩症、亨廷顿氏病和肌萎缩性侧索硬化症。除神经退行性疾病以外,调整PI3K-AKT-MTOR途径的化合物也可以用于治疗癌症(具体地是前列腺、结肠、胰腺和肾脏)、感染、克罗恩氏病、心脏病和衰老。

[0368] 一方面,本公开的化合物和药物组合物特异性靶向PI3K、AKT和/或MTOR。因此,这些化合物和药物组合物可以通过防止、逆转、减缓或抑制PI3K-AKT-MTOR途径来治疗与自噬的错误调节(例如,如蛋白质聚集体和/或受损细胞器的清除不充分、基因表达存活模式的活化不足和/或细胞能量缺乏)相关或由所述自噬的错误调节引起的退行性神经疾病。优选地,本公开的方法靶向与PI3K-AKT-MTOR途径相关的神经退行性疾病。在优选实施例中,治疗方法靶向帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、路易体疾病(LEWY BODY DISEASE)、多系统萎缩症或亨廷顿氏病。在其它实施例中,本公开的方法靶向与PI3K-AKT-MTOR途径相关的外周退行性疾病。在一些实施例中,治疗方法靶向佩吉特氏病、夏柯-马利-杜斯氏病、黄斑变性或心肌病。本公开的化合物、组合物和方法还用于减轻抑制自噬的有害影响,如蛋白质聚集体清除受损或细胞器受损。尽管本公开不受任何特定作用机理的限制,但是自噬失调被认为是由A突触核蛋白和/或B淀粉样蛋白引起的。

[0369] 在实施例的方法中,“有效量”的PI3K-AKT-MTOR调节剂意指足以改变PI3K-AKT-MTOR途径的成分的磷酸化、改变由此途径调节的存活基因的表达、提高细胞能量、增加自噬标记物和/或减少蛋白质聚集体的积累的量。测量PI3K-AKT-MTOR途径的调整的这些标记物中的一种或多种标记物可以通过常规分析方法(如下文所描述的方法)执行并且可用于包含体外测定的各种场景。

[0370] 在根据实施例的治疗方法中,“有效量”意指足以在需要这种治疗的受试者中总体上带来期望的治疗益处的量或剂量。实施例的化合物的有效量或剂量可以通过以下确定:常规方法,如建模、剂量递增或临床试验;考虑常规因素,例如,施用或药物递送的方式或途径、药剂的药代动力学、感染的严重程度和过程、受试者的健康状况、病状和体重和治疗医

师的判断。示例性剂量处于每天每公斤受试者体重约1 μ G到2MG的活性剂的范围内,优选地约0.05到100MG/KG/天或约1到35MG/KG/天或约0.1到10MG/KG/天。总剂量可以单个或分开的剂量单位(例如,BID、TID、QID)给予。

[0371] 一旦患者的疾病发生好转,剂量就可以被调整用于预防或维持治疗。例如,可以随症状的变化将剂量或施用频率或两者降低到维持期望的治疗或预防作用的水平。当然,如果症状已经减轻到适当水平,则治疗可以停止。然而,在症状出现任何复发时,患者可能需要长期基础上的间歇性治疗。患者也可能需要长期基础上的慢性治疗。

[0372] 药物组合

[0373] 本文所描述的本发明的化合物可以与一种或多种另外的活性成分组合用于药物组合物或方法中以治疗神经退行性病症。例如,另外的活性成分是已知或被发现可有效治疗神经退行性病症的活性成分,其包含相对于与所述疾病相关的另一种靶标具有活性的活性成分,如但不限于A) 解决蛋白质错误折叠的化合物(如降低这些蛋白质的产生,增加其清除率或改变其聚集和/或增殖的药物);B) 治疗此类病症的症状的化合物(例如,多巴胺替代疗法、胆碱酯酶抑制剂和认知前谷氨酸能药物);以及C) 通过互补机理充当神经保护剂的药物(例如,靶向自噬的药物、是抗氧化剂的药物和通过其它机理作用的药物如腺苷A2A拮抗剂)。

[0374] 例如,另外的活性成分是已知或被发现可有效治疗神经退行性病症的活性成分,其包含相对于与所述疾病相关的另一种靶标具有活性的活性成分,如但不限于A) 靶向蛋白质错误折叠(如聚集和/或增殖)的不同机理的化合物;B) 治疗此类病症的症状的化合物(例如,多巴胺替代疗法);以及C) 通过互补机理充当神经保护剂的药物(例如,靶向自噬、抗氧化剂和腺苷A2A拮抗剂的药物)。

[0375] 例如,实施例的组合物和调配物以及治疗方法可以进一步包括其它药物或药品,例如,可用于治疗或缓解与蛋白质聚集(例如,突触核蛋白、B-淀粉样蛋白和/或T蛋白聚集)相关或由所述蛋白质聚集引起的例如以下退行性神经疾病的其它活性剂:帕金森氏病、阿尔茨海默氏病(AD)、路易体疾病(LBD)和多系统萎缩症(MSA)或相关症状或病状。在这方面,本文所描述的通用和具体化合物的组合物和调配物可用于治疗阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、额颞叶痴呆、路易体痴呆、PD痴呆、多系统萎缩症、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化症、癌症、感染、克罗恩氏病、心脏病、佩吉特氏病、夏柯-马利-杜斯氏病、黄斑变性、心肌病和衰老的方法中。实施例的药物组合物可以另外包括此类活性剂中的一种或多种活性剂,并且治疗方法可以另外包括施用有效量的此类活性剂中的一种或多种活性剂。在某些实施例中,另外的活性剂可以是抗生素(例如,抗菌或抑菌肽或蛋白质),例如,对革兰氏阳性或阴性细菌、流体、细胞因子、免疫调节剂、抗炎剂、补体活化剂有效的抗生素,如包括胶原样结构域或纤维蛋白原样结构域(例如,无花果酶)、碳水化合物结合结构域等和其组合的肽或蛋白质。另外的活性剂包含可用于此类组合物的活性剂并且方法包含多巴胺疗法药物、儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、认知增强剂(如乙酰胆碱酯酶抑制剂或美金刚)、腺苷2A受体拮抗剂、B-分泌酶抑制剂或 γ -分泌酶抑制剂。在特定实施例中,本发明实施例的至少一种化合物可以与选自以下组成的的一种或多种药物组合在药物组合物或治疗方法中:他克林(TACRINE, COGNEX)、多奈哌齐(DONEPEZIL)(安理申(ARICEPT))、卡巴拉汀(RIVASTIGMINE)(艾斯能(EXELON))、加兰他敏(GALANTAMINE)(利忆

灵(REMINYL))、毒扁豆碱(PHYSOSTIGMINE)、新斯的明(NEOSTIGMINE)、艾考哌齐(ICOPEZIL)(CP-118954,5,7-二氢-3-[2-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]乙基]-6H-吡咯并-[4,5-F]-1,2-苯并异噻唑-6-酮马来酸盐)、ER-127528(4-[(5,6-二甲氧基-2-氟-1-茛达酮)-2-基]甲基-1-(3-氟苄基)哌啶盐酸盐)、扎那哌齐(ZANAPEZIL)(TAK-147;3-[1-(苯基甲基)哌啶-4-基]-1-(2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂卓-8-基)-1-丙烷富马酸盐)、美曲磷酯(METRIFONATE)(T-588;(-)-R-A-[[2-(二甲氨基)乙氧基]甲基]苯并[B]噻吩-5-甲醇盐酸盐)、FK-960(N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-对氟苯甲酰胺-水合物)、TCH-346(N-甲基-N-2-吡唑啉基二苯并[B,F]二氢二苯噻庚英-10-甲胺)、SDZ-220-581((S)-A-氨基-5-(膦酰基甲基)-[1,1'-联苯]-3-丙酸)、美金刚(MEMANTINE,NAMENDA,EXIBA)和1,3,3,5,5-五甲基环己酮-1-胺(奈拉美仙(NERAMEXANE))、氟比洛芬(TARENFLURBIL,FLURIZAN)、高牛磺酸(TRAMIPROSATE,ALZHEMED)、克清诺(CLIOQUINOL)、PBT-2(8-羟基喹诺酮衍生物)、1-(2-(2-萘基)乙基)-4-(3-三氟甲基苯硼酸)-1,2,3,6-四氢吡啶、石杉碱A、泊替瑞林(POSATIRELIN)、亮丙瑞林(LEUPROLIDE)或其衍生物、异丙克兰(ISPRONICLINE)、(3-氨丙基)(正丁基)次膦酸(SGS-742)、N-甲基-5-(3-(5-异丙氧基吡啶基))-4-戊烯-2-胺(异丙克兰)、1-癸胺、N-(2-羟基-3-磺丙基)-N-甲基-N-辛基-、内盐(ZT-1)、水杨酸盐、阿司匹林、阿莫西普林(AMOXIPRIN)、贝诺酯(BENORILATE)、胆碱水杨酸镁(CHOLINE MAGNESIUM SALICYLATE)、二氟尼柳(DIFLUNISAL)、菲斯胺(FAISLAMINE)、水杨酸甲酯(METHYL SALICYLATE)、水杨酸镁(MAGNESIUM SALICYLATE)、水杨酸水杨酸酯(SALICYL SALICYLATE)、双氯芬酸(DICLOFENAC)、乙酰氯芬酸(ACECLOFENAC)、阿西美辛(ACEMETACIN)、溴芬酸(BROMFENAC)、依托度酸(ETODOLAC)、吲哚美辛(INDOMETACIN)、纳布美通(NABUMETONE)、舒林酸(SULINDAC)、托美丁(TOLMETIN)、布洛芬(IBUPROFEN)、卡洛芬(CARPROFEN)、苯布芬(FENBUFEN)、非诺洛芬(FENOPROFEN)、氟比洛芬(FLURBIPROFEN)、酪洛芬(KETOPROFEN)、酮咯酸(KETOROLAC)、氯索洛芬(LOXOPROFEN)、萘普生(NAPROXEN)、噻洛芬酸(TIAPROFENIC ACID)、舒洛芬(SUPROFEN)、甲灭酸(MEFENAMIC ACID)、甲氯芬那酸(MECLOFENAMIC ACID)、苯基丁氮酮(PHENYLBUTAZONE)、阿扎丙宗(AZAPROPAZONE)、安乃近(METAMIZOLE)、羟布宗(OXYPHENBUTAZONE)、磺吡酮(SULFINPRAZONE)、吡罗昔康(PIROXICAM)、氯诺昔康(LORNOXICAM)、美洛昔康(MELOXICAM)、替诺昔康(TENOXICAM)、塞来昔布(CELECOXIB)、依托考昔(ETORICOXIB)、罗美昔布(LUMIRACOXIB)、帕瑞考昔(PARECOXIB)、罗非考昔(ROFECOXIB)、伐地考昔(VALDECOXIB)、尼美舒利(NIMESULIDE)、芳基烷酸(ARYLALKANOIC ACID)、2-芳基丙酸(普洛芬(PROFEN))、N-芳基邻氨基苯甲酸(芬那酸)、吡唑烷衍生物、昔康类(OXICAMS)、COX-2抑制剂、磺苯胺类(SULPHONANILIDES)、必需脂肪酸和MINOZAC(2-(4-(4-甲基-6-苯基吡嗪-3-基)哌嗪-L-基)嘧啶二盐酸化物水合物)。这种组合可以用于增加功效、改善其它疾病症状、减少一种或多种副作用或减少本发明的化合物的所需剂量。另外的活性成分可以在与实施例的化合物分开的药物组合物中施用或可以与实施例的化合物一起包含在单个药物组合物中。另外的活性成分可以与式(I)化合物同时施用、在所述化合物之前或之后施用。

[0376] 使用方法

[0377] 本文的化合物和药物组合物可以用于治疗或预防个体的疾病或病状。在一些实施例中,提供了治疗与自噬或PI3K-AKT-MTOR途径相关的疾病或病状的方法,所述方法包括向

有需要的个体施用式(I)、(II)或(III)化合物或表1的化合物或前述化合物中的任何化合物的药学上可接受的盐。在一些实施例中,提供了治疗与自噬或PI3K-AKT-MTOR途径相关的疾病或病状的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的至少一种如本文所描述的化学实体。

[0378] 在一些实施例中,提供了含有一种或多种式(I)、(II)或(III)化合物或表1的化合物或前述化合物中的任何化合物的药学上可接受的盐的组合物,所述组合物用于治疗与自噬或PI3K-AKT-MTOR途径相关的疾病或病状。在一些实施例中,提供了含有至少一种如本文所描述的化学实体的组合物,所述组合物用于治疗与自噬或PI3K-AKT-MTOR途径相关的疾病或病状。在一些实施例中,所述疾病或医学病状是神经退行性病症。在其它实施例中,所述疾病或医学病状是外周退行性病症。在一些实施例中,所述疾病或医学病状是阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、额颞叶痴呆、路易体痴呆、PD痴呆、多系统萎缩症、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化症、癌症、感染、克罗恩氏病、心脏病、佩吉特氏病、夏柯-马利-杜斯氏病、黄斑变性、心肌病或衰老。

[0379] 还提供了式(I)、(II)或(III)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗与自噬或PI3K-AKT-MTOR途径相关的疾病或病状的药物中的用途。在一些实施例中,提供了至少一种如本文所描述的化学实体在制造用于治疗与自噬或PI3K-AKT-MTOR途径相关的疾病或病状的药物中的用途。

[0380] 在一些实施例中,所述疾病或医学病状是神经退行性病症。在其它实施例中,所述疾病或医学病状是外周退行性病症。在一些实施例中,所述疾病或病状选自阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、额颞叶痴呆、路易体痴呆、PD痴呆、多系统萎缩症、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化症、癌症、感染、克罗恩氏病、心脏病、佩吉特氏病、夏柯-马利-杜斯氏病、黄斑变性、心肌病或衰老。

[0381] 还提供了用于干扰细胞中的PI3K-AKT-MTOR途径或调整、防止、减缓、逆转或抑制细胞中的PI3K-AKT-MTOR途径的方法,所述方法涉及使所述细胞与有效量的至少一种式(I)、(II)或(III)化合物或表1的化合物或其药学上可接受的盐接触。在一些实施例中,提供了用于干扰细胞中的PI3K-AKT-MTOR途径或调整、防止、减缓、逆转或抑制细胞中的PI3K-AKT-MTOR途径的方法,所述方法涉及使所述细胞与有效量的至少一种如本文所描述的化学实体接触。

[0382] 本文还提供了含有一种或多种式(I)、(II)或(III)化合物或表1的化合物或前述化合物中的任何化合物的药学上可接受的盐的组合物,所述组合物用于干扰细胞中的PI3K-AKT-MTOR途径或调整、防止、减缓、逆转或抑制细胞中的PI3K-AKT-MTOR途径。在一些实施例中,提供了含有至少一种如本文所描述的化学实体的组合物,所述组合物用于干扰细胞中的PI3K-AKT-MTOR途径或调整、防止、减缓、逆转或抑制细胞中的PI3K-AKT-MTOR途径。

[0383] 本文另外提供了至少一种如本文所描述的化学实体(如式(I)、(I)或(III)化合物或表1的化合物或前述化合物中的任何化合物的药学上可接受的盐)在制造用于干扰PI3K-AKT-MTOR途径或调整、防止、减缓、逆转或抑制PI3K-AKT-MTOR途径的药物中的用途。

[0384] 试剂盒

[0385] 还提供了含有本文所提供的化合物或药物组合物中的任何化合物或药物组合物

的制品和试剂盒。制品可以包括带有标签的容器。适合的容器包含例如瓶子、小瓶和试管。容器可以由如玻璃或塑料等各种材料形成。容器可以容纳本文所提供的药物组合物。容器上的标签可以指示药物组合物用于预防、治疗或抑制本文所描述的病状,并且还可以指示体内或体外的用法说明。

[0386] 一方面,本文提供了含有本文所描述的化合物或组合物和使用说明的试剂盒。试剂盒可以含有用于在有需要的个体中治疗与PI3K-AKT-MTOR途径相关的疾病或病状的说明。试剂盒可以另外含有可以用于施用化合物或组合物的任何材料或设备,如小瓶、注射器或IV袋。试剂盒也可以含有无菌包装。

[0387] 化学合成

[0388] 实施例还涉及可用于制备主题化合物或其盐或溶剂化物或立体异构体的工艺和中间体。

[0389] 提供了可用于合成所公开化合物的众所周知的化学合成方案和条件的许多通用参考文献是可获得(参见例如,SMITH和MARCH,《玛奇高等有机化学:反应、机理和结构(MARCH'S ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY:REACTIONS,MECHANISMS,AND STRUCTURE)》,第五版,威利国际科学出版公司,2001)。

[0390] 本文所描述的化合物可以通过本领域已知方法中的任何方法纯化,所述方法包含色谱方法,如高效液相色谱法(HPLC)、制备型薄层色谱法、快速柱色谱法和离子交换色谱法。可以使用包含正相和反相以及离子树脂在内的任何适合的固定相。最通常地,所公开化合物通过硅胶和/或氧化铝色谱法纯化。参见例如,《现代液相色谱法导论(INTRODUCTION TO MODERN LIQUID CHROMATOGRAPHY)》,第2版,L.R.SNYDER和J.J.KIRKLAND编辑,约翰·威利父子出版社(JOHN WILEY AND SONS),1979;以及《薄层色谱法(THIN LAYER CHROMATOGRAPHY)》,E.STAHL(编辑),施普林格出版社(SPRINGER-VERLAG),纽约,1969。

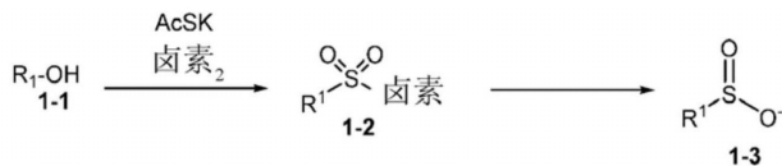
[0391] 在用于制备主题化合物的工艺中的任何工艺期间,保护有关分子中的任何分子上的敏感或反应性基团可能是必要和/或期望的。这可以借助于如以下等标准著作中所描述的常规保护基团实现:T.W.GREENE和P.G.M.WUTS,“有机合成中的保护基团(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS)”,第4版,威利出版公司(WILEY),纽约2006。可以使用根据本领域已知的方法在方便的后续阶段去除保护基团。

[0392] 现在将参考用于本文中其一般制备的说明性合成方案和以下具体实例来描述可用于实施例的方法的示例性化学实体。技术人员将认识到,为了获得本文的各种化合物,起始材料可以被适当地选择为使得将在有或没有适当保护的情况下通过反应方案携带最终期望的取代基以产生期望产物。可替代地,可能需要或期望采用适合的基团代替最终期望的取代基,所述适合的基团可以通过反应方案被携带并且适当地被期望的取代基替代。此外,本领域技术人员将认识到,以下方案中所示的转化可以以与特定侧基的官能度相容的任何顺序执行。通用方案所描绘的反应中的每个反应优选地在约0°C到所使用的有机溶剂的回流温度的温度下运行。除非另外说明,否则变量如上文参考式(I)所定义。使用适当标记的起始材料来根据下文所描述的方法制备如本文所描述的同位素标记的化合物。此类材料通常可从放射性标记化学试剂的商业供应商获得。

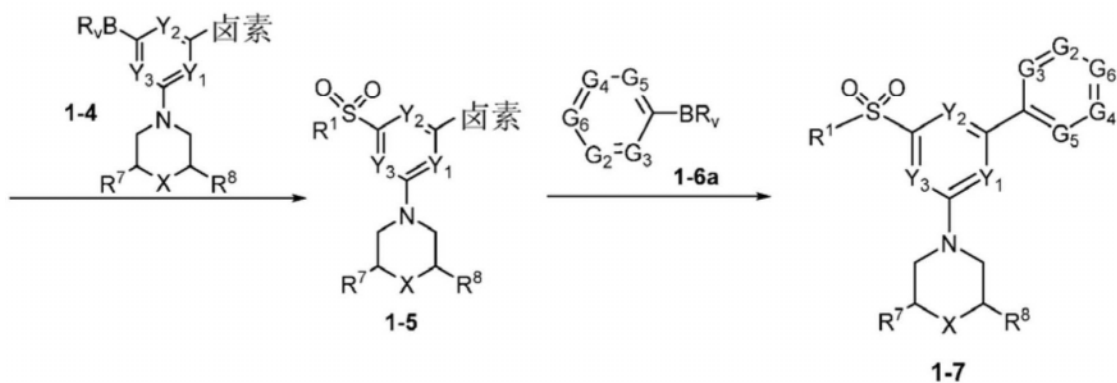
[0393] 式(I)化合物的代表性合成描述于方案1-3和A-Q以及以下特定实例中。

[0394] 在一些实施例中,本文所提供的化合物可以根据方案1合成。

[0395] 方案1



[0396]

[0397] 其中 R^1 、 R^7 、 R^8 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 、 G_6 和X如针对式(I)、(II)、(III)或本文中详细

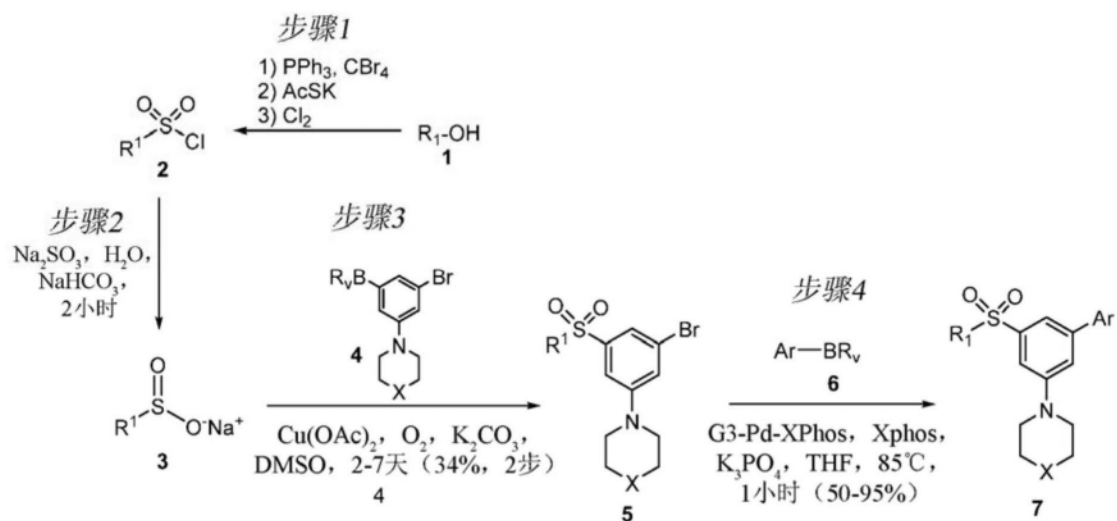
说明的其任何变型所定义,V是2或3,并且R是-OH、-O烷基或卤素,或- BR_V 是

或

[0398] 在一些实施例中,本文所提供的化合物可以根据方案A合成。

[0399] 方案A

[0400]

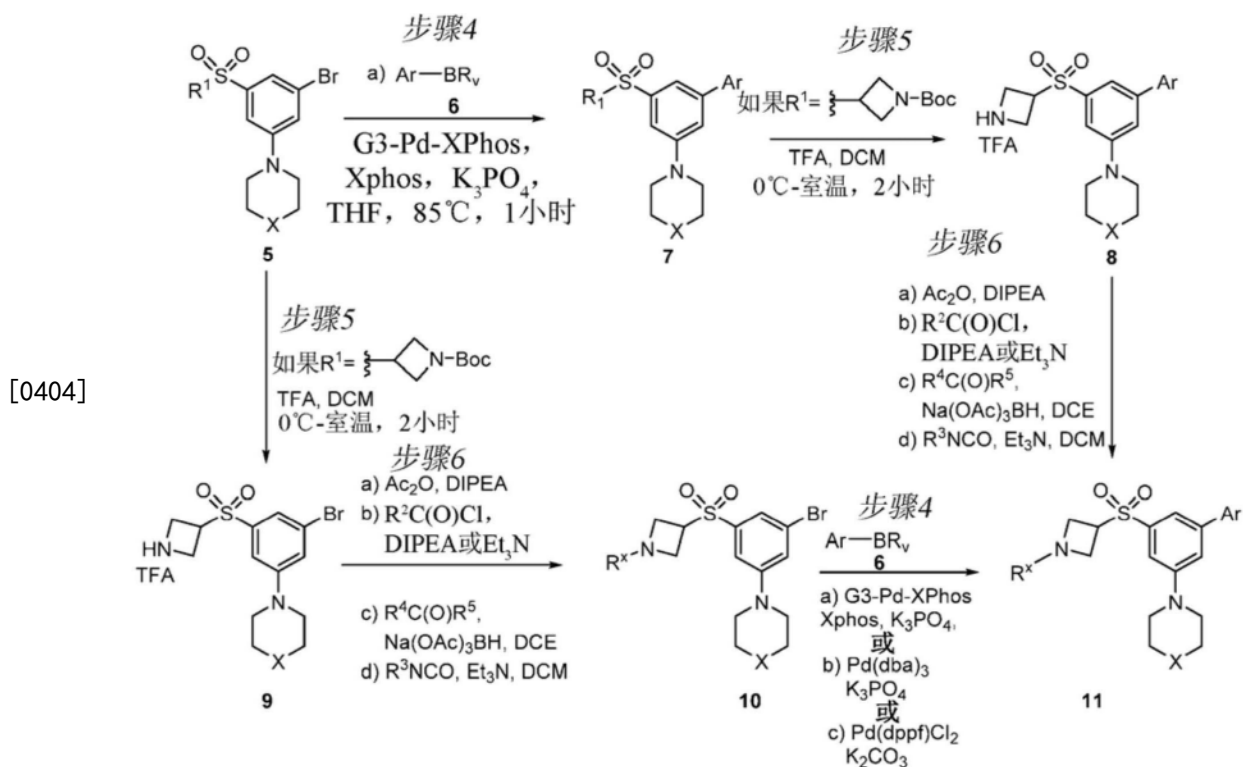
[0401] 其中AR是 并且 R^1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 、 G_6 和X如式(I)、(II)、(III)或本文中详细

说明的其任何变型所定义,V是2或3,并且R是-OH、-O烷基或卤素,或- BR_V 是

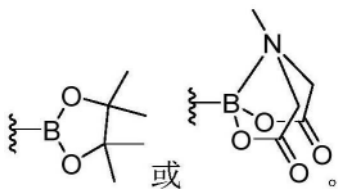
或

[0402] 在一些实施例中,本文所提供的化合物可以根据方案B合成。

[0403] 方案B.

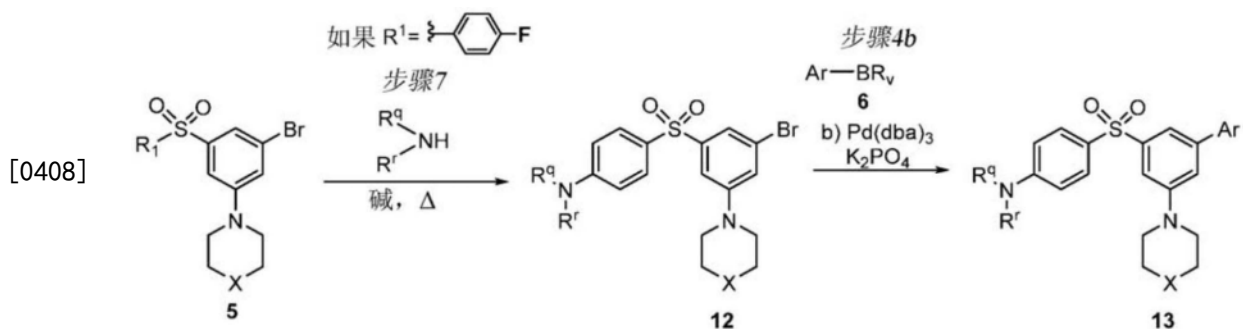


[0405] 其中Ar是 并且 R^1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 、 G_6 、X和 R^x 如针对式(I)、(II)、(III)或本文中详细描述的其任何变型所定义, v 是2或3, 并且R是-OH、-O烷基或卤素, 或 $-\text{BR}_v$ 是

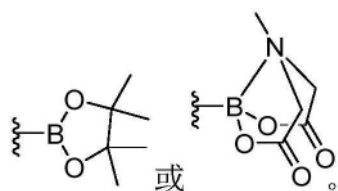


[0406] 在一些实施例中, 本文所提供的化合物可以根据方案C合成。

[0407] 方案C

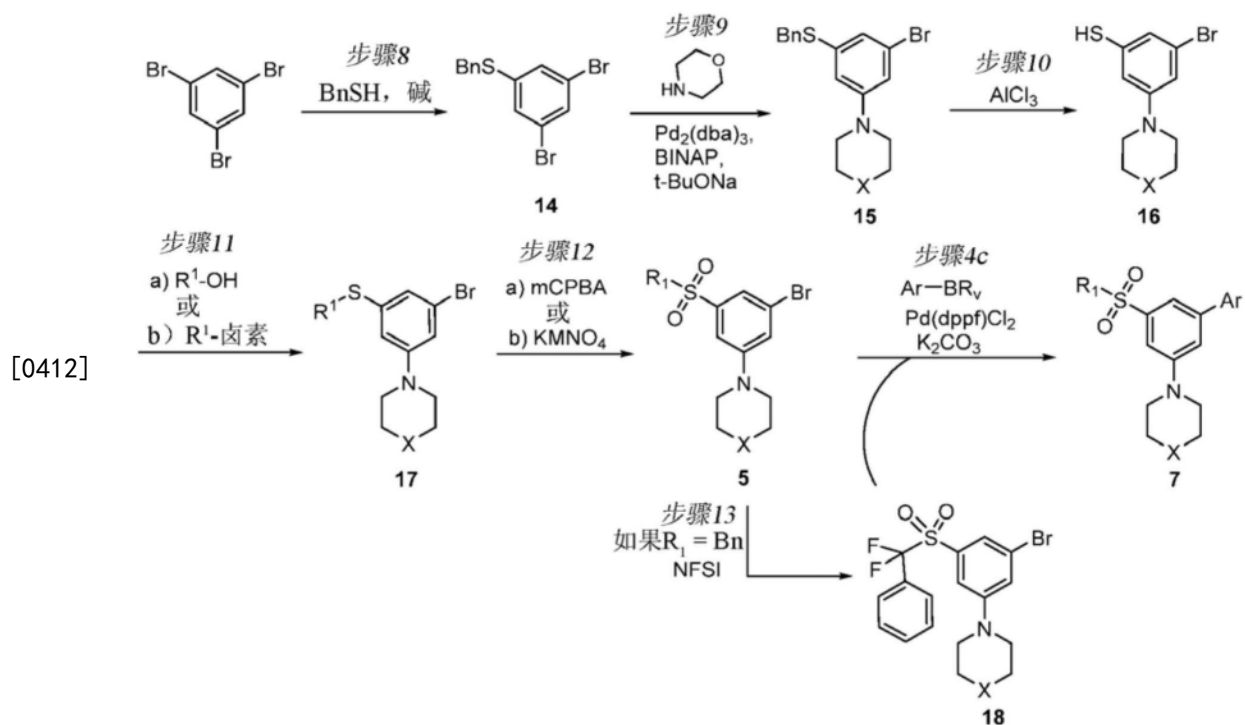


[0409] 其中Ar是 并且 R^1 、 R^q 、 R^r 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 、 G_6 和X如针对式(I)、(II)、(III)或本文中详细描述的其任何变型所定义, v 是2或3, 并且R是-OH、-O烷基或卤素, 或 $-\text{BR}_v$ 是

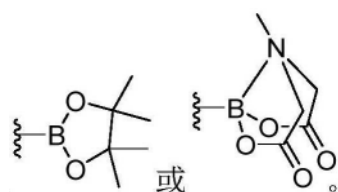


[0410] 在一些实施例中,本文所提供的化合物可以根据方案D合成。

[0411] 方案D

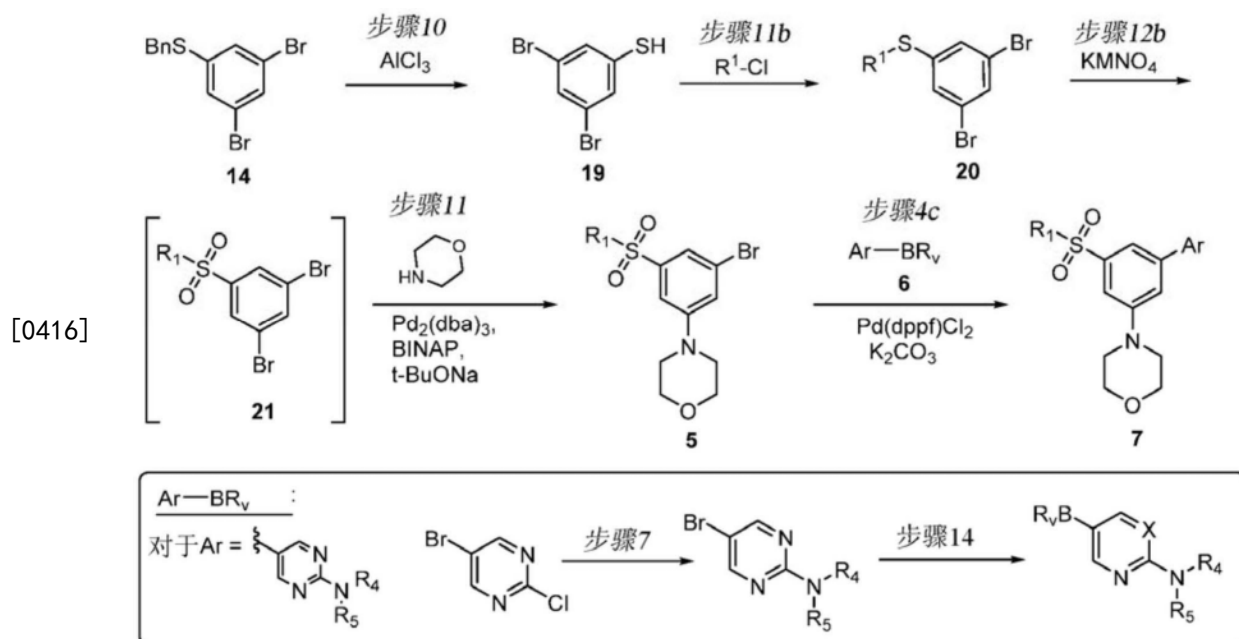


[0413] 其中AR是 并且R¹、G₂、G₃、G₄、G₅、G₆和X如针对式(I)、(II)、(III)或本文中详细描述的其任何变型所定义,V是2或3,并且R是-OH、-O烷基或卤素,或-BR_V是

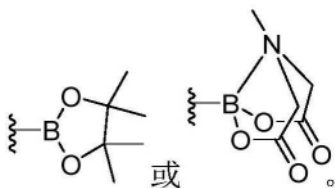


[0414] 在一些实施例中,本文所提供的化合物可以根据方案E合成。

[0415] 方案E



[0417] 其中Ar是 并且 R^1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 如针对式 (I)、(II)、(III) 或本文中详细定义的其任何变型所定义, v 是 2 或 3, 并且 R 是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ 烷基或卤素, 或 $-\text{BR}_v$ 是

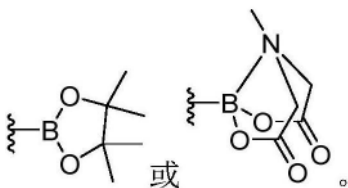


[0418] 在一些实施例中, 本文所提供的化合物可以根据方案 F 合成。

[0419] 方案 F

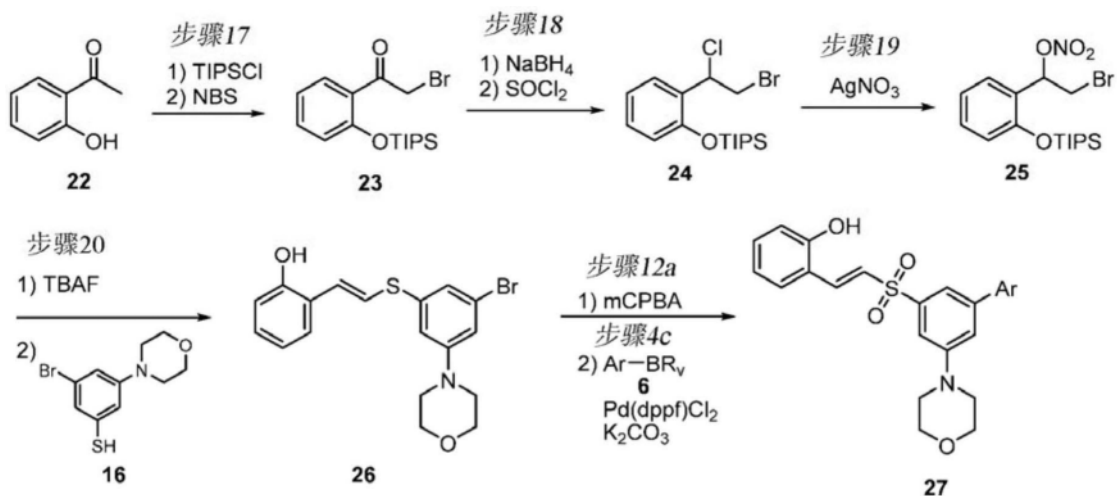


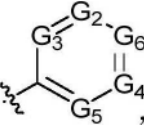
[0421] 其中Ar是 并且 R^1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 如针对式 (I)、(II)、(III) 或本文中详细定义的其任何变型所定义, v 是 2 或 3, 并且 R 是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ 烷基或卤素, 或 $-\text{BR}_v$ 是

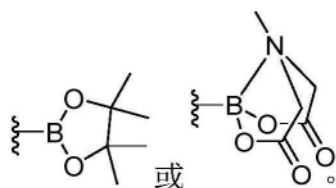


[0422] 在一些实施例中,本文所提供的化合物可以根据方案G合成。

[0423] 方案G

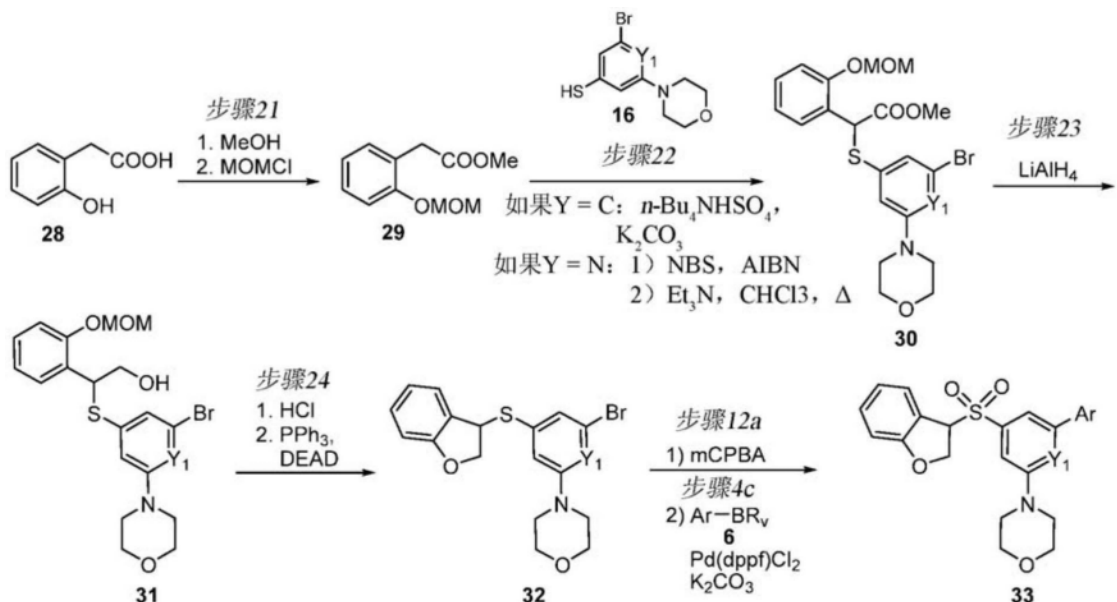


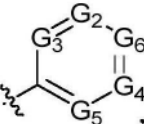
[0425] 其中Ar是  并且G₂、G₃、G₄、G₅和G₆如针对式(I)、(II)或(III)或本文中详细说明的其任何变型所定义,v是2或3,并且R是-OH、-O烷基或卤素,或-BR_v是



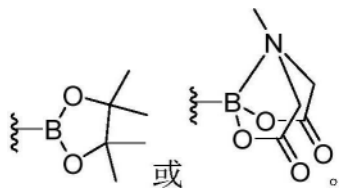
[0426] 在一些实施例中,本文所提供的化合物可以根据方案H合成。

[0427] 方案H



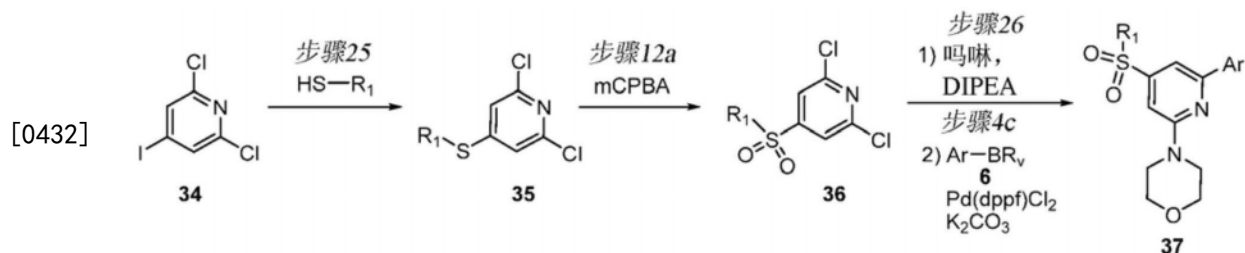
[0429] 其中Ar是  并且R¹、G₂、G₃、G₄、G₅、G₆和Y₁如针对式(I)、(II)或(III)或本

文中详细定义的其任何变型所定义, v 是 2 或 3, 并且 R 是 $-OH$ 、 $-O$ 烷基或卤素, 或 $-BR_v$ 是

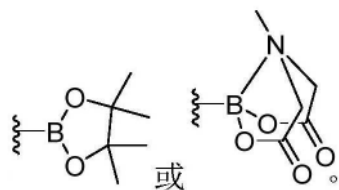


[0430] 在一些实施例中, 本文所提供的化合物可以根据方案 I 合成。

[0431] 方案 I

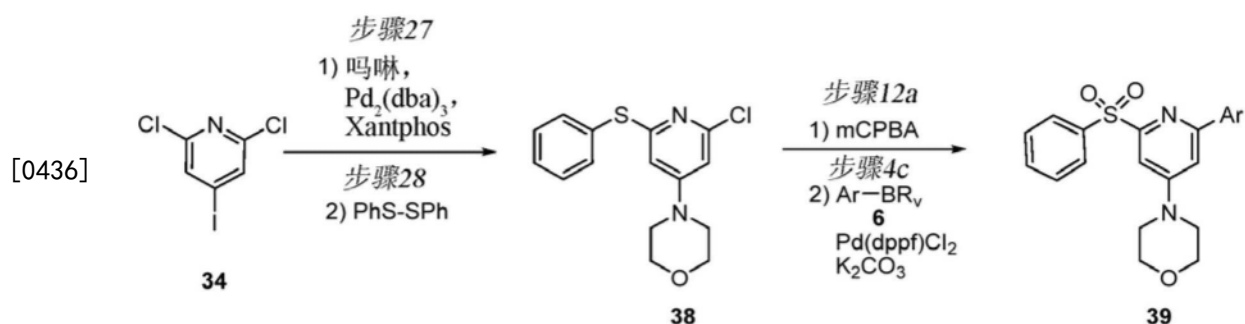


[0433] 其中 Ar 是 并且 R^1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 如针对式 (I)、(II) 或 (III) 或本文中详细定义的其任何变型所定义, v 是 2 或 3, 并且 R 是 $-OH$ 、 $-O$ 烷基或卤素, 或 $-BR_v$ 是

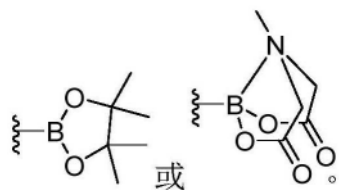


[0434] 在一些实施例中, 本文所提供的化合物可以根据方案 J 合成。

[0435] 方案 J

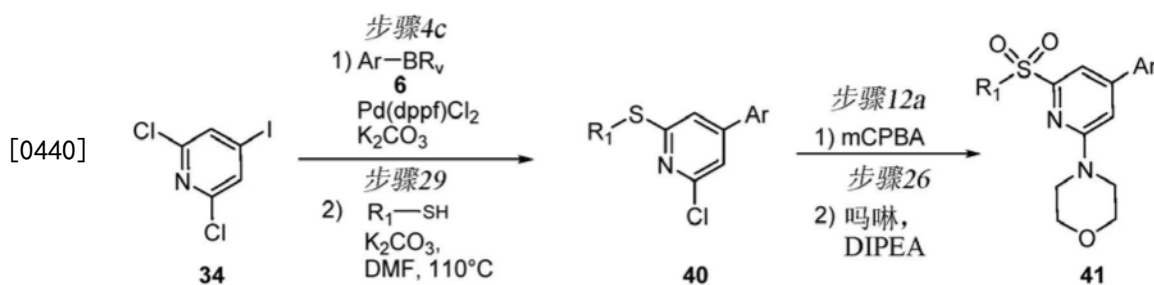


[0437] 其中 Ar 是 并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 如针对式 (I)、(II) 或 (III) 或本文中详细定义的其任何变型所定义, v 是 2 或 3, 并且 R 是 $-OH$ 、 $-O$ 烷基或卤素, 或 $-BR_v$ 是

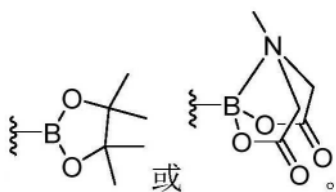


[0438] 在一些实施例中,本文所提供的化合物可以根据方案K合成。

[0439] 方案K

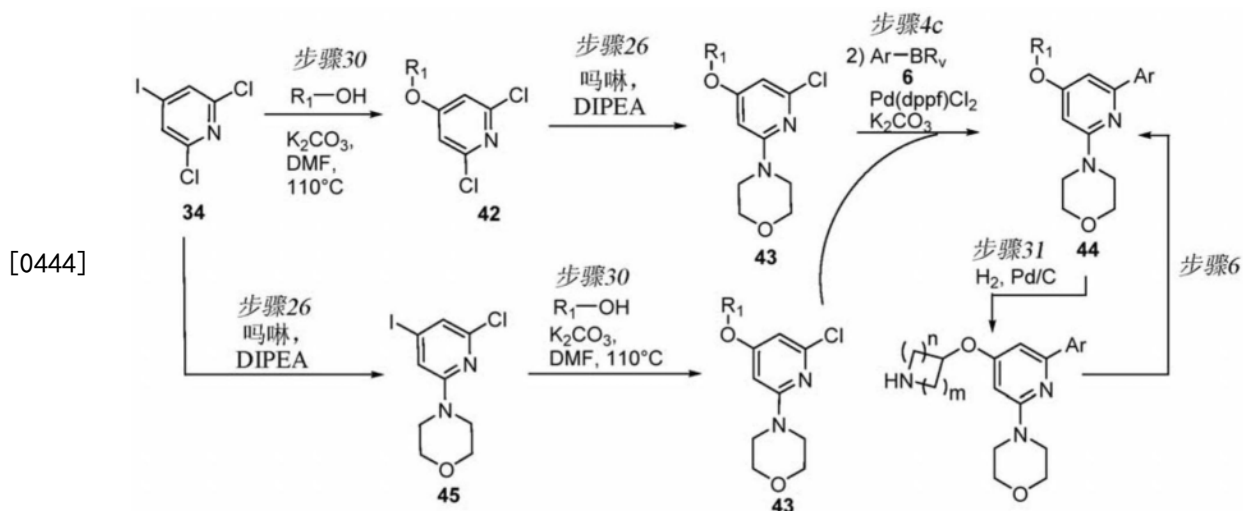


[0441] 其中AR是 并且G₂、G₃、G₄、G₅、G₆和R¹如针对式(I)、(II)或(III)或本文中详细描述的其任何变型所定义,V是2或3,并且R是-OH、-O烷基或卤素,或-BR_v是

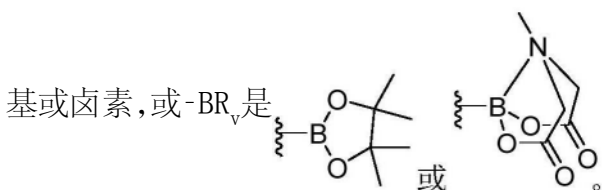


[0442] 在一些实施例中,本文所提供的化合物可以根据方案L合成。

[0443] 方案L

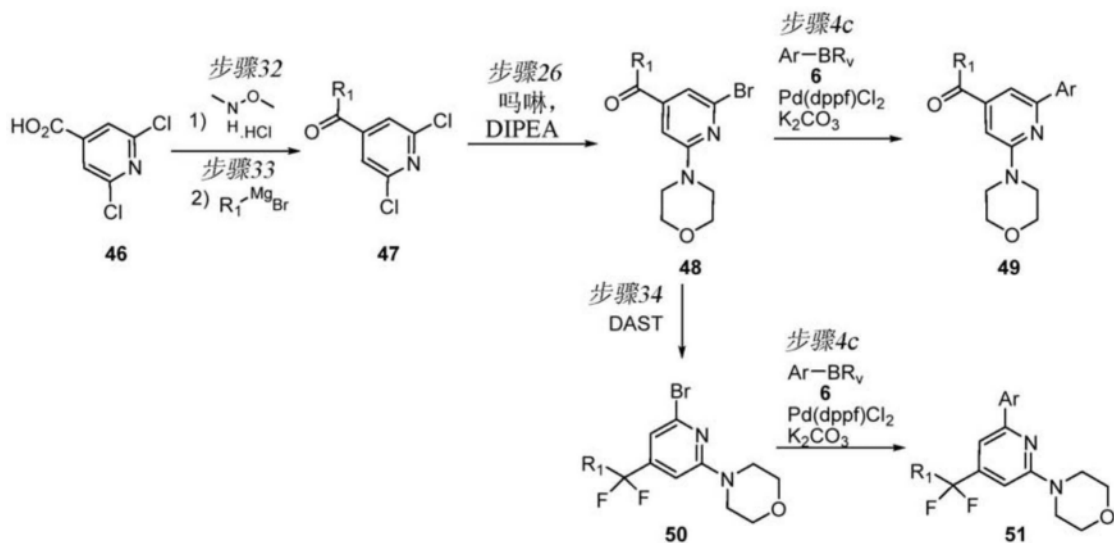


[0445] 其中Ar是 并且R¹、G₂、G₃、G₄、G₅和G₆如针对式(I)、(II)或(III)或本文中详细描述的其任何变型所定义,n和m各自独立地是0、1、2、3或4,v是2或3,并且R是-OH、-O烷基或卤素,或-BR_v是



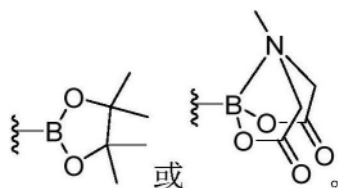
[0446] 在一些实施例中,本文所提供的化合物可以根据方案M合成。

[0447] 方案M



[0448]

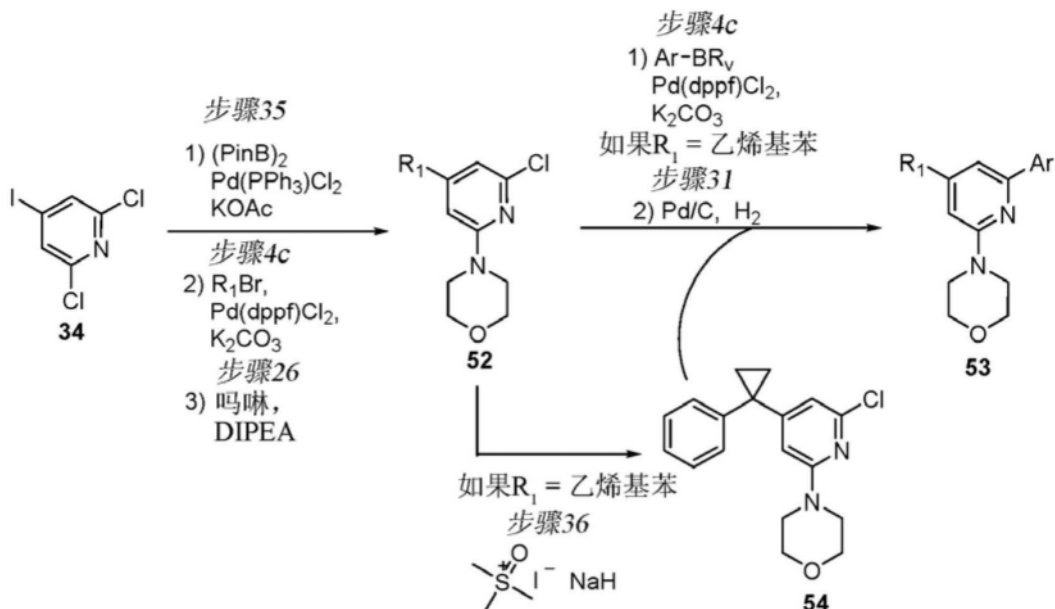
[0449] 其中Ar是 并且 R^1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 如针对式(I)、(II)或(III)或本文中详细描述的其任何变型所定义, v 是2或3, 并且 R 是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ 烷基或卤素, 或 $-\text{BR}_v$ 是



[0450] 在一些实施例中, 本文所提供的化合物可以根据方案N合成。

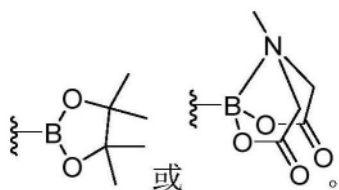
[0451] 方案N

[0452]



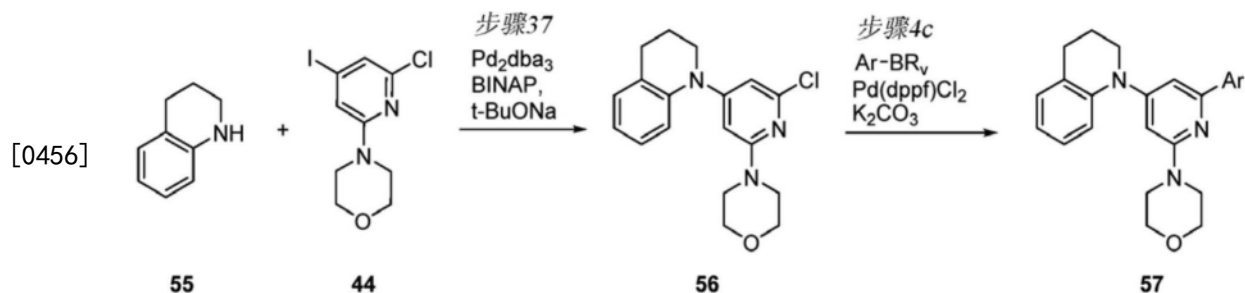
[0453] 其中Ar是 并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 如针对式(I)、(II)或(III)或本文中详

细说明的其任何变型所定义, v 是2或3, 并且R是-OH、-O烷基或卤素, 或- BR_v 是

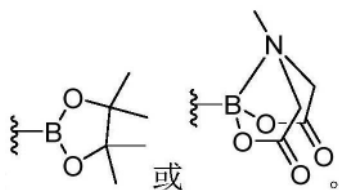


[0454] 在一些实施例中, 本文所提供的化合物可以根据方案0合成。

[0455] 方案0

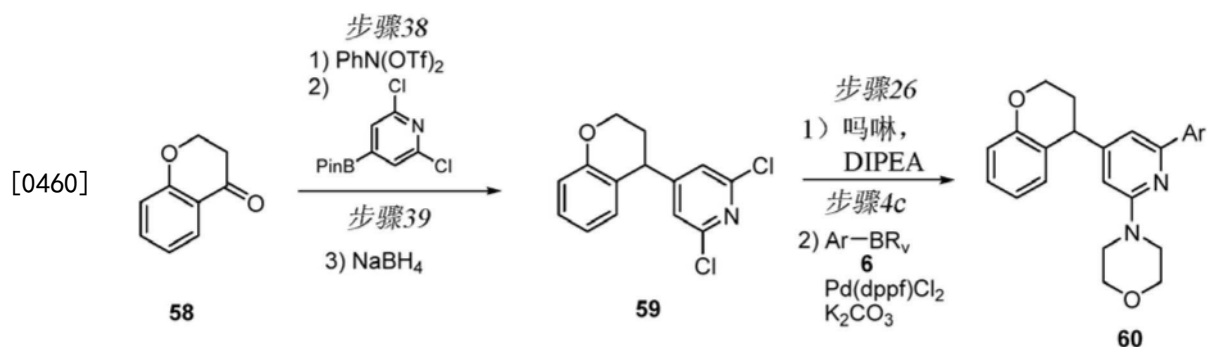


[0457] 其中AR是 并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 如针对式(I)、(II)或(III)或本文中详细说明的其任何变型所定义, v 是2或3, 并且R是-OH、-O烷基或卤素, 或- BR_v 是

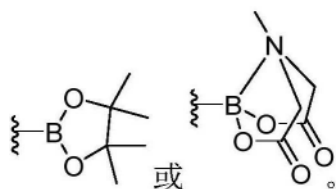


[0458] 在一些实施例中, 本文所提供的化合物可以根据方案P合成。

[0459] 方案P

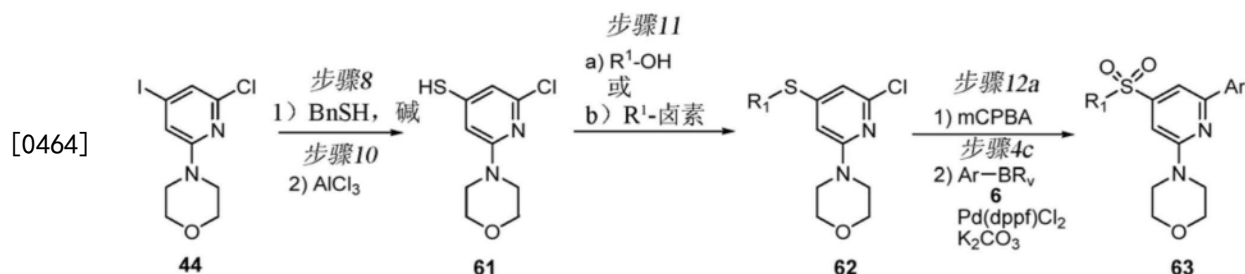


[0461] 其中AR是 并且 G_2 、 G_3 、 G_4 、 G_5 和 G_6 如针对式(I)、(II)或(III)或本文中详细说明的其任何变型所定义, v 是2或3, 并且R是-OH、-O烷基或卤素, 或- BR_v 是

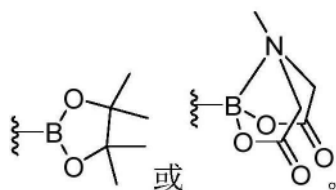


[0462] 在一些实施例中,本文所提供的化合物可以根据方案Q合成。

[0463] 方案Q



[0465] 其中Ar是 并且R¹、G₂、G₃、G₄、G₅和G₆如针对式(I)、(II)或(III)或本文中详细描述的其任何变型所定义,v是2或3,并且R是-OH、-O烷基或卤素,或-BR_v是



[0466] 在一些实施例中,描述于方案1或A-Q中的上述工艺进一步包含形成本公开化合物的盐(包含药学上可接受的盐)的步骤。可以使用本领域已知的标准盐形成程序来制备盐形式。

[0467] 实施例涉及本文所描述的其它工艺;并且涉及通过本文所描述的工艺中的任何工艺制备的产品。在下文的实例部分中提供了特定的非限制性实例。

[0468] 实例

[0469] 提供以下实例以说明而非限制本文所提供的组合物、用途和方法。使用上文所描述的一般方法制备化合物。

[0470] 贯穿实例使用以下化学缩略语:ACSK(硫代乙酸钾)、BINAP(2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘)、CDI(1,1'-羰基二咪唑)、DAST(二乙胺基三氟化硫)、DBU(1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯)、DCE(二氯乙烷)、DCM(二氯甲烷)、DEAD(偶氮二甲酸二乙酯)、DMAP(4-二甲氨基吡啶)、DMF(N,N-二甲基甲酰胺)、DMSO(二甲基亚砷)、DIPEA(N,N-二异丙基乙胺)、EA(乙酸乙酯)、EtOH(乙醇)、IPROH(丙-2-醇)、MCPBA(间氯过氧苯甲酸)、MeOH(甲醇)、MOMCL(氯甲基甲基醚)、NAHMDS(双(三甲基硅基)氨基钠)、NBS(N-溴代琥珀酰亚胺)、PTSA(对甲苯磺酸)、SNAR(芳香族亲核取代)、TEA(三甲胺)、TFA(三氟乙酸)、THF(四氢呋喃)、TIPS(三异丙基硅烷)和TIPSCL(三异丙基氯硅烷)。

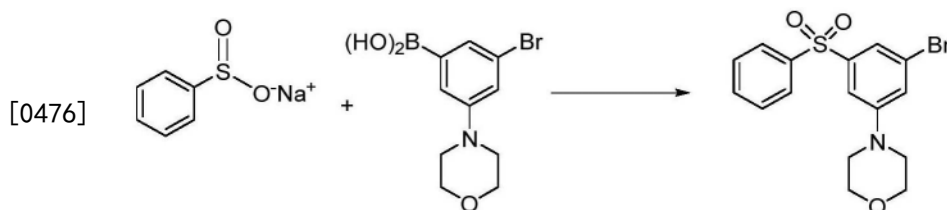
[0471] 实例1:5-(3-吗啉代-5-(苯磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺(化合物1)



[0473] 步骤1(参见方案A,步骤2):由苯磺酰氯合成苯亚磺酸钠。(改编自2012年3月08日的PCT国际申请2012031199;苯亚磺酸钠也可从商业来源获得)。

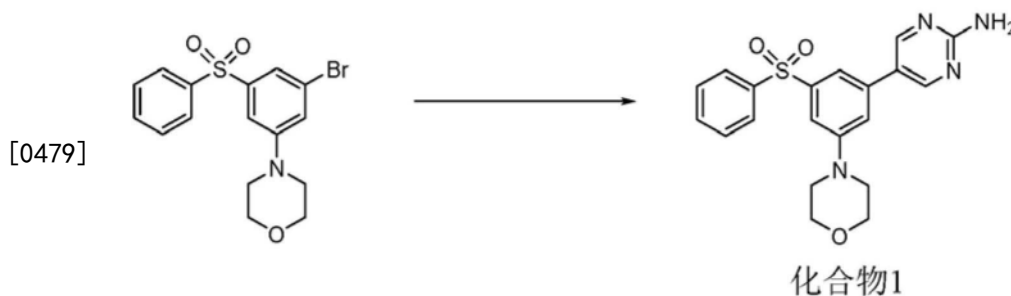
[0474] 向23ML水中添加亚硫酸钠(10.7G,85MMOL)。完全溶解后,将溶液冷却到0℃并且逐滴添加5G苯磺酰氯(28.3MMOL)。分部分添加碳酸氢钠(NaHCO₃)以保持溶液呈碱性(约5.0G)。将反应温热到室温并且搅拌2小时。通过旋转式蒸发器去除水并且将任何残留的水冻干过夜。将固体吸收在甲醇中并且过滤。将滤液在减压下浓缩。

[0475] 将所得固体吸收在甲醇中,并且过滤、蒸发并在高真空下干燥,并且直接用于下一反应。



[0477] 步骤2(参见方案A,步骤3):4-(3-溴-5-(苯磺酰基)苯基)吗啉的合成。(《四面体通讯(TETRAHEDRON LETTERS)》,2004,45(16),3233.)

[0478] 向配备有空气干燥管(填充有干燥剂(DRIERITE))的圆底烧瓶中添加3-溴-5-吗啉代苯基硼酸(3.5G,12.3MMOL,1当量)、1.1当量Cu(OAc)₂(2.5G,13.5MMOL)、2.3当量苯亚磺酸钠(28.3MMOL)、2当量K₂CO₃(7.82G,56.6MMOL)和4 Å MS(7G,200% WT/WT)。添加DMSO(50ML,0.25M)并且将混合物在室温下搅拌72小时,并且然后在用二氯甲烷洗脱的硅藻土垫上过滤。将滤液用二氯甲烷和饱和氯化铵水溶液稀释并且用DCM萃取水层。将组合的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。通过快速柱色谱法(0-5%(0.5M NH₃/MeOH)/DCM)纯化残留物以提供期望产物(1.58G,4.13MMOL,34%产率)。ESMS+:404.1,406.1(M+Na)⁺, C₁₆H₁₆BrNO₃S。¹HNMR(CDCl₃,500MHZ) Δ:7.93(DD,J=7.5,1.5HZ,2H),7.59-7.59(TD,J=7.5,2HZ,1H),7.53(TD,J=7.5,1.5HZ,2H),7.45(T,J=1.5HZ,1H),7.36(T,J=2HZ,1H),7.21(T,J=2.0HZ,1H),3.85-3.83(M,4H),3.20(DD,J=4.5,4.5HZ,4H)。



[0480] 步骤3(参见方案A,步骤4):5-(3-吗啉代-5-(苯磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺的合成(《化学科学(CHEM.SCI.)》,2013,4,916.)

[0481] 向配备有磁力搅拌棒的小瓶中装入XPHOS(59MG,0.12MMOL)、G-3XPHOS预催化剂(105MG,0.12MMOL)、4-(3-溴-5-(苯磺酰基)苯基)吗啉(1.58G,4.12MMOL)和(2-氨基嘧啶-5-基)硼酸(0.86G,6.2MMOL)。将容器用螺帽式隔膜密封,并且然后抽真空并且用氩气回填。

通过注射器添加经脱气的THF (8.24ML) 和经脱气的0.5MK₃PO₄水溶液 (16.5ML), 并且将反应在75℃下搅拌2.5小时。将反应冷却, 然后将DCM (40ML) 和水 (40ML) 添加到混合物中, 并且用DCM (3×40ML) 萃取水相。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩, 并且通过柱色谱法 (0-7% (0.5M NH₃/MEOH) /DCM) 纯化以提供期望产物 (化合物1) (1.15G, 2.9MMOL, 70% 产率)。ESMS+: 397.5 (M+H), 419.3 (M+NA), C₁₆H₁₆BRNO₃S。 ¹H NMR (DMSO, 500MHZ) Δ: 8.61 (S, 2H), 8.09-8.01 (M, 2H), 7.71-7.64 (M, 1H), 7.64-7.56 (M, 2H), 7.52 (T, J=1.5HZ, 1H), 7.38 (T, J=2.0HZ, 1H), 7.32 (T, J=2.0HZ, 1H), 6.88 (S, 2H), 3.74 (DD, J=6.1, 3.7HZ, 4H), 3.27-3.23 (M, 4H)。

[0482] 通过与针对化合物1所描述的方法类似并且如方案A中所描述的方法制备以下化合物:

[0483]

化合物编号	MS	¹ H NMR
2	412.5 (M+H), 434.3 (M+Na)	(CDCl ₃ , 500 MHz) δ: 8.66 (s, 2H), 7.99 – 7.95 (m, 2H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.46 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.90 – 3.86 (m, 4H), 3.28 (dd, J = 4.3, 2.6 Hz, 4H)。
3	465.5 (M+H), 487.4 (M+Na)	(CDCl ₃ , 500 MHz) δ: 8.33 (s, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 2H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.28 (m, 1H), 6.90 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.42 (bs, 2H), 3.88 – 3.82 (m, 4H), 3.26 – 3.19 (m, 4H)。

[0484]

4	425.5 (M+H), 447.3 (M+Na)	(CDCl ₃ , 500 MHz) δ : 8.48 (s, 2H), 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 3.89 – 3.85 (m, 4H), 3.27 – 3.21 (m, 10H)。
5	411.4 (M+H), 433.3 (M+Na), 449.4 (M+K)	(CDCl ₃ , 500 MHz) δ : 8.32 (dd, J = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 7.99 – 7.94 (m, 2H), 7.73 (ddd, J = 8.4, 5.8, 2.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 3H), 7.43 (dd, J = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.89 – 3.84 (m, 4H), 3.29 – 3.23 (m, 4H)。
6	464.5 (M+H), 486.3 (M+Na), 502.6 (M+K)	(CDCl ₃ , 500 MHz) δ : 8.01 (s, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 2H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.88 – 3.81 (m, 4H), 3.24 – 3.18 (m, 4H)。
7	465.2 (M+H), 487.3 (M+Na)	(CDCl ₃ , 500 MHz) δ : 8.48 (s, 2H), 8.33 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.92 – 3.84 (m, 4H), 3.31 – 3.24 (m, 4H)。
8	437.4 (M+Na)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.62 (s, 2H), 8.18 – 8.11 (m, 2H), 7.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.38 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 3.74 (dd, J = 6.0, 3.7 Hz, 4H), 3.27 (dd, J = 6.0, 3.8 Hz, 4H)。
9	469.4 (M+Na)	(CDCl ₃ , 500 MHz) δ : 8.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.01 – 7.97 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 2H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.49 (dt, J = 6.1, 1.6 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 3.90 – 3.84 (m, 4H), 3.29 – 3.24 (m, 4H)。
10	422.3 (M+H), 444.2 (M+Na)	(CDCl ₃ , 500 MHz) δ : 8.48 (s, 2H), 8.10 – 8.03 (m, 2H), 7.85 – 7.77 (m, 2H), 7.42 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.90 – 3.85 (m, 4H), 3.29 – 3.25 (m, 4H)。
11	449.1 (M+H), 471.8 (M+Na)	(CDCl ₃ , 500 MHz) δ : 8.65 (s, 2H), 8.36 (dd, J = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 8.12 (ddd, J = 8.8, 4.5, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.39 (dt, J = 14.9, 2.0 Hz, 2H), 6.89 (s, 2H), 3.75 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.28 (m, 4H)。
12	395.5 (M+H), 417.5 (M+Na), 433.5 (M+K)	(CDCl ₃ , 500 MHz) δ : 8.52 (d, J = 20.9 Hz, 2H), 7.99 – 7.89 (m, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 3H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.90 – 3.81 (m, 4H), 3.30 – 3.23 (m, 4H)。
13	422.1(M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.65 (s, 2H), 8.61 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (dt, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 8.15 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 3.79 – 3.68 (m, 4H), 3.29 (t, J = 4.9 Hz, 4H)。
14	465.1 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.63 (s, 2H), 8.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.28 (t, J = 4.9 Hz, 4H)。

[0485]

15	481.1 (M+H)	(DMSO-d6, 500 MHz) δ : 8.63 (s, 2H), 8.23 – 8.19 (m, 2H), 7.59 (dt, J = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 7.57 – 7.55 (m, 1H), 7.41 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 3.77 – 3.70 (m, 4H), 3.30 – 3.25 (m, 4H)。
16	411.1 (M+H)	(DMSO-d6, 500 MHz) δ : 8.65 (s, 2H), 8.08 – 8.02 (m, 2H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.32 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 5.9, 3.8 Hz, 4H), 3.26 (dd, J = 5.9, 3.9 Hz, 4H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。
17	490.1 (M+H)	(DMSO-d6, 500 MHz) δ : 8.41 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 6.0, 3.8 Hz, 4H), 3.24 (dd, J = 5.9, 3.9 Hz, 4H)。
18	489.1(M+H)	(DMSO-d6, 500 MHz) δ : 8.19 – 8.14 (m, 2H), 8.11 – 8.07 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 3.72 (dd, J = 6.1, 3.6 Hz, 4H), 3.23 (dd, J = 5.8, 3.9 Hz, 4H)。
19	441.2 (M+H)	(DMSO-d6, 500 MHz) δ : 8.64 (s, 2H), 8.07 – 8.03 (m, 2H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 4.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 5.9, 3.7 Hz, 4H), 3.53 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.28 – 3.23 (m, 4H)。
20	437.1 (M+H)	(DMSO-d6, 500 MHz) δ : 8.67 (s, 2H), 8.07 – 8.03 (m, 2H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 6.0, 3.8 Hz, 4H), 3.28 – 3.24 (m, 4H), 2.75 (tq, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 0.69 (td, J = 6.9, 4.6 Hz, 2H), 0.51 – 0.47 (m, 2H)。
21	411.1(M+H)	(DMSO-d6, 500 MHz) δ : 8.60 (s, 2H), 7.95 – 7.89 (m, 2H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 3.74 (dd, J = 6.0, 3.8 Hz, 4H), 3.29 – 3.22 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)。
22	454.2 (M+H)	(DMSO-d6, 500 MHz) δ : 10.35 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.99 – 7.93 (m, 2H), 7.82 – 7.71 (m, 2H), 7.47 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 3.74 (dd, J = 6.0, 3.8 Hz, 4H), 3.25 (dd, J = 5.9, 3.7 Hz, 4H), 2.07 (s, 3H)。
23	411.1 (M+H)	(DMSO-d6, 500 MHz) δ : 8.56 (s, 2H), 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.22 – 3.16 (m, 4H)。
24	496.2(M+H)	(DMSO-d6, 500 MHz) δ : 8.61 (s, 2H), 8.09 – 8.02 (m, 2H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 3.46 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.28 (dd, J = 6.4, 4.0 Hz, 4H), 1.42 (s, 9H)。
25	395.1 (M+H)	(DMSO-d6, 500 MHz) δ : 8.59 (s, 2H), 8.07 – 8.02 (m, 2H), 7.71 – 7.64 (m, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.43 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 3.29 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 1.61 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 4H), 1.56 (q, J = 7.3, 5.9 Hz, 2H)。

[0486]

26	447.1 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.58 (s, 2H), 7.46 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.24 (td, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.81 – 3.68 (m, 4H), 3.23 – 3.15 (m, 4H)。
27	436.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.59 (s, 2H), 7.82 (qd, J = 4.4, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 5.2, 3.5, 1.4 Hz, 3H), 7.46 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.28 – 3.00 (m, 4H)。
28	441.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.56 (s, 2H), 7.42 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 7.00 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.92 – 6.83 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 3.74 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.21 – 3.14 (m, 4H)。
29	429.1 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.58 (s, 2H), 7.43 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 7.02 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.23 – 3.16 (m, 4H)。
30	439.2(M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 10.71 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.09 – 8.04 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 4H), 3.31 – 3.28 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。
31	425.1 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.60 (s, 2H), 7.42 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 4H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 7.03 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.22 – 3.15 (m, 4H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。
32	478.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 7.86 (s, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 3H), 7.16 – 7.10 (m, 4H), 6.92 (q, J = 2.0, 1.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.72 (dd, J = 5.9, 3.8 Hz, 4H), 3.17 – 3.08 (m, 4H)。
33	479.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.33 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.34 – 7.24 (m, 4H), 7.18 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 3H), 6.97 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.72 (dd, J = 6.0, 3.7 Hz, 4H), 3.18 – 3.09 (m, 4H)。
34	449.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 9.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 3H), 7.26 – 7.19 (m, 2H), 7.11 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.79 – 3.72 (m, 4H), 3.23 (dd, J = 5.9, 3.8 Hz, 4H), 2.40 (s, 3H)。
35	455.4 (M+H), 477.4 (M+Na), 493.6 (M+K)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.59 (s, 2H), 7.42 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 4H), 7.27 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.74 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.53 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 4.8 Hz, 4H)。
39	419.4 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 8.67 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 3.77 (m, 6H), 3.36 (m, 2H), 3.28 (m, 6H), 2.09 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.34 (m, 2H)。

[0487]

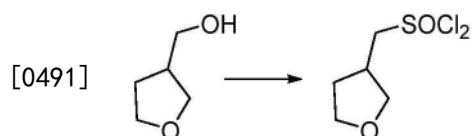
40	528.6 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.42 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 3H), 7.20 – 7.09 (m, 4H), 7.06 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (dd, J = 5.9, 3.9 Hz, 4H), 3.22 (dd, J = 5.8, 4.1 Hz, 4H), 3.11 (qd, J = 7.1, 5.1 Hz, 2H), 1.08 – 1.04 (m, 3H)。
41	428.4 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 9.56 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 4H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.10 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.1, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.80 – 3.69 (m, 4H), 3.24 – 3.16 (m, 4H)。
42	483.4(M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 10.81 (s, 1H), 7.41 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 4H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 7.06 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.78 – 3.69 (m, 4H), 3.24 – 3.16 (m, 4H)。
43	457.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 7.33 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 3H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.04 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 – 3.71 (m, 5H), 3.23 – 3.17 (m, 4H)。
44	458.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 6.99 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.14 – 6.08 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (dd, J = 6.0, 3.7 Hz, 4H), 3.16 – 3.09 (m, 4H)。
45	469.1(M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.20 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.00 – 6.96 (m, 3H), 6.66 – 6.59 (m, 1H), 6.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.14 (dd, J = 5.0, 3.7 Hz, 2H), 3.79 – 3.68 (m, 4H), 3.34 – 3.32 (m, 2H), 3.21 – 3.12 (m, 4H)。
46	496.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 7.72 (dt, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (ddt, J = 8.2, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 3H), 4.74 (s, 2H), 3.79 – 3.72 (m, 4H), 3.26 – 3.20 (m, 4H)。
49	403.2(M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.64 (s, 2H), 7.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.76 (dt, J = 8.7, 4.6 Hz, 4H), 3.31-3.27 (m, 4H), 3.18 (dd, J = 5.9, 3.8 Hz, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 1.76 (dt, J = 12.9, 3.4 Hz, 2H), 1.36 – 1.04 (m, 6H)。
50	429.2(M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.56 (s, 2H), 7.45 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.40 (tdd, J = 7.7, 5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 7.03 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.75 – 3.72 (m, 4H), 3.21 – 3.18 (m, 4H)。
51	391.1 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.66 (s, 2H), 7.46 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.31 (tt, J = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 3.86 – 3.73 (m, 6H), 3.66 (dt, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 3.32 – 3.28 (m, 4H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 2.09 (dddd, J = 13.1, 9.3, 7.1, 5.8 Hz, 1H)。

[0488]

55	443.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.46 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.19 – 7.09 (m, 3H), 4.74 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (dd, J = 5.9, 3.7 Hz, 4H), 3.25 – 3.18 (m, 4H)。
60	417.3 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ : 8.54 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.30 (br, 2H), 3.89 (m, 4H), 3.29 (m, 4H), 3.01 (d, J=5.6 Hz, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.36-1.03 (m, 6H)。
62	405.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.65 (s, 2H), 7.48 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 3.91 (ddd, J = 11.7, 4.7, 1.6 Hz, 2H), 3.79 – 3.73 (m, 4H), 3.64 (tt, J = 12.0, 3.8 Hz, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 6H), 1.73 (ddd, J = 12.6, 4.0, 1.8 Hz, 2H), 1.59 (qd, J = 12.2, 4.7 Hz, 2H)。
64	453.4 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ : 8.54 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.37 (br, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 3.05 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.07 (m, 4H), 1.77 (m, 2H), 1.46 (m, 2H)。
69	476.3 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 1H), 7.79 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.49 (tt, J = 8.2, 5.3 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 29.5 Hz, 4H), 3.77 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.33 – 3.23 (m, 4H), 1.36 (s, 9H)。
70	458.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.00 (s, 1H), 7.34 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 4.24 (tt, J = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 10.1, 4.9 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.0, 8.1 Hz, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 5H), 3.65 (dt, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 4H), 2.18 – 2.03 (m, 2H)。
72	459.1 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.46 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.36 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.24 (tt, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 10.0, 8.1 Hz, 1H), 3.75 (dt, J = 5.8, 3.9 Hz, 5H), 3.65 (dt, J = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.20 – 2.05 (m, 2H)。
73	411.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 3H), 7.21 (dd, J = 6.3, 2.7 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.75 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.18 (t, J = 4.9 Hz, 4H)。
74	391.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (bs, 2H), 4.27 (tt, J = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.80 (m, 1H), 3.78 (q, J = 5.0 Hz, 5H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 3.29 (dd, J = 5.9, 3.8 Hz, 4H), 2.24 – 1.99 (m, 2H)。
85	433.16 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ : 8.55 (br, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.31 (br, 2H), 3.91 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.23 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.23 (d, J=6.0 Hz, 6H)。

[0489]	88	438.7 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 8.66 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.29 (m, 4H), 2.11 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.61 (m, 2H)。
	94	463.1 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.66 (s, 2H), 7.49 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.58 – 4.48 (m, 1H), 4.40 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.08 – 3.98 (m, 4H), 3.76 (dd, J = 6.0, 3.6 Hz, 4H), 3.30 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 3.13 (s, 3H)。
	95	447.1 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.66 (s, 2H), 7.47 (dt, J = 6.3, 1.7 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.56 (tt, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 4.19 – 3.97 (m, 4H), 3.76 (dd, J = 6.0, 3.7 Hz, 4H), 3.30 (d, J = 6.1 Hz, 4H), 2.73 (s, 6H)。
	96	446.83 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 7.91 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.85 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.22 (m, 4H)。
	103	431.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.72 (s, 2H), 7.65 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.47 (q, J = 1.9 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.38 – 4.17 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.71 (m, 6H), 3.66 (dt, J = 8.2, 6.8 Hz, 1H), 3.34 – 3.27 (m, 4H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.24 – 2.16 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 0.72 – 0.67 (m, 2H), 0.54 – 0.46 (m, 2H)。
	104	451.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.62 (s, 2H), 7.63 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 4H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.77 – 3.73 (m, 4H), 3.23 – 3.16 (m, 4H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 0.72 – 0.66 (m, 2H), 0.53 – 0.47 (m, 2H)。

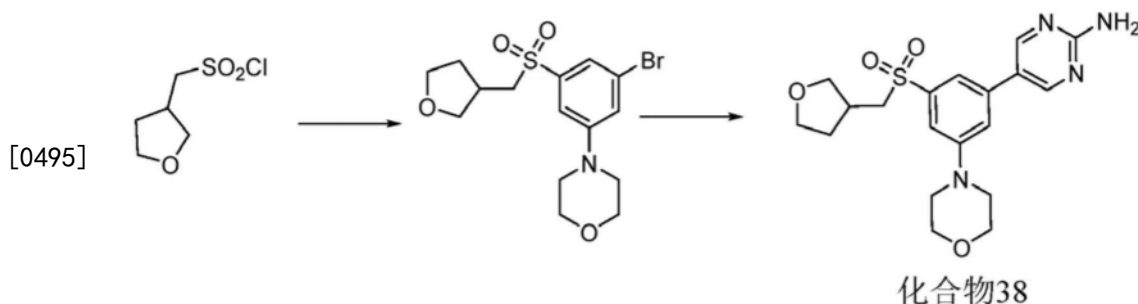
[0490] 实例2:5- (3-吗啉代-5- (((四氢呋喃-3-基) 甲基) 磺酰基) 苯基) 嘧啶-2-胺: (四氢呋喃-3-基) 甲磺酰氯(化合物38)



[0492] 步骤1: 在0℃下向(四氢呋喃-3-基) 甲醇(2G, 19.6MMOL)和四氯化碳(7.7G, 23.5MMOL)于DCM(30ML)中的溶液中添加三苯基膦(7.7G, 29.4MMOL)。将反应在室温下搅拌2小时。将混合物倒入水(50ML)中并且用二氯甲烷(50ML×3)萃取。将有机萃取物合并, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物以产生3- (溴甲基) 四氢呋喃(2.0G, 62%产率)。

[0493] 步骤2: 将3- (溴甲基) 四氢呋喃(2G, 12.2MMOL)和ACSK(2.7G, 24.4MMOL)于DMF(10ML)中的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物倒入水(50ML)中并且用二氯甲烷(50ML×3)萃取。将有机萃取物合并, 经无水硫酸钠干燥并浓缩以产生粗产物S- (四氢呋喃-3-基) 甲基乙硫酯(2.0G, 定量产率), 所述粗产物在不进行进一步纯化的情况下用于下一反应。仅用LC-MS确认化合物: 161.27(M+H)⁺, C₇H₁₂O₂S。

[0494] 步骤3: 将CL₂气体在0-5℃下鼓入S- (四氢呋喃-3-基) 甲基乙硫酯(2.0G, 12.5MMOL)于DCM/水(20ML/20ML)中的混合物中20分钟。将DCM层分离并且用DCM(20ML×2)萃取水相。将有机萃取物合并并浓缩以产生粗产物(四氢呋喃-3-基) 甲磺酰氯(1.7G, 75%产率), 所述粗产物在不进行进一步纯化的情况下用于下一反应。

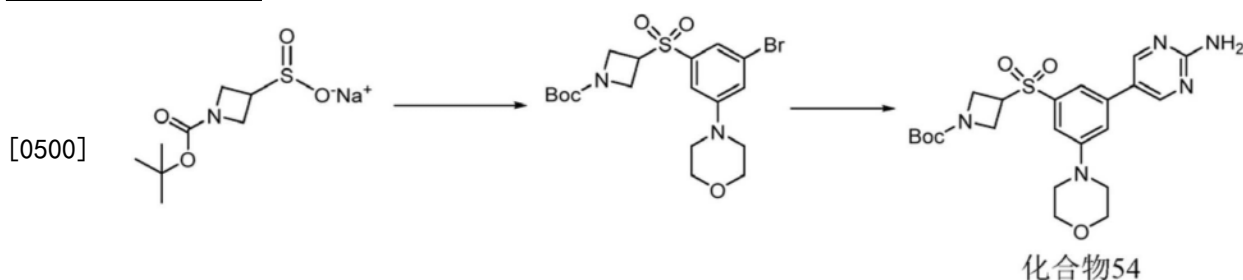


[0496] 步骤4: 5-(3-吗啉代-5-(((四氢呋喃-3-基)甲基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺的合成

[0497] 使用与实例1中所描述的方法类似的方法来由粗产物(四氢呋喃-3-基)甲磺酰氯(0.9G, 17%产率)合成4-(3-溴-5-(((四氢呋喃-3-基)甲基)磺酰基)苯基)吗啉。仅用LC-MS确认化合物: 389.90 (M+H)⁺, C₁₅H₂₀BrNO₄S。

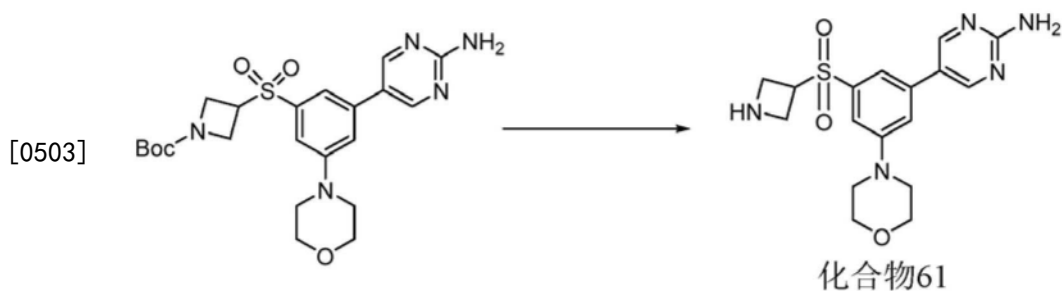
[0498] 步骤5(参见方案B, 步骤4B): 将4-(3-溴-5-(((四氢呋喃-3-基)甲基)磺酰基)苯基)吗啉(300MG, 0.77MMOL)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-胺(170MG, 0.77MMOL)和磷酸钾水溶液(20ML, 0.5M)于THF(20ML)中的溶液用氮气吹扫三次。添加PD₂(DBA)₃(100MG)并且将反应在N₂保护下在70-80℃下加热2小时。在真空中去除溶剂并且将残留物在乙酸乙酯(30ML)和水(30ML)中分配。将有机层分离并且用乙酸乙酯(20ML × 2)再萃取水相。将有机萃取物合并, 用盐水(20ML)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物以提供5-(3-吗啉代-5-(((四氢呋喃-3-基)甲基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺(72MG, 23%产率)。ESMS⁺: 404.97 (M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃, 400MHZ) Δ: 8.54 (S, 2H), 7.44 (S, 1H), 7.36 (S, 1H), 7.16 (S, 1H), 5.33 (BR, 2H), 3.96 (M, 1H), 3.88 (M, 4H), 3.85 (M, 1H), 3.76 (M, 1H), 3.54 (M, 1H), 3.31 (M, 4H), 3.22 (M, 2H), 2.77 (M, 1H), 2.22 (M, 1H), 1.73 (M, 1H)。

[0499] 实例3: 叔丁基3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸盐(化合物54)



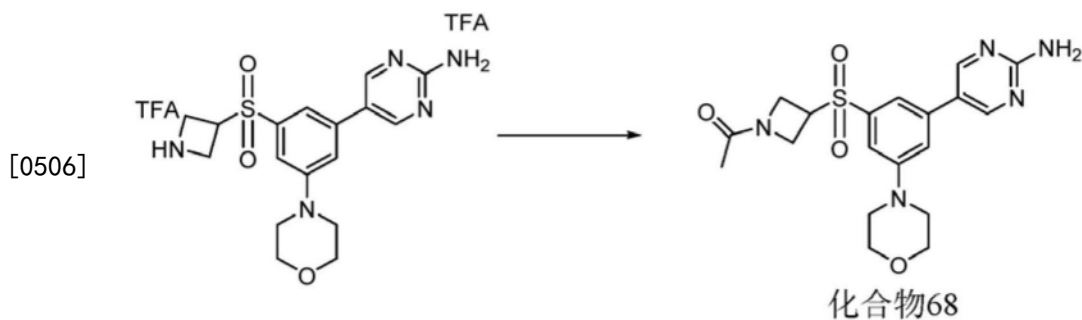
[0501] 使用与如实例1先前针对化合物1(130MG, 42%产率, 2步)所描述的方法类似的方法来完成由可商购的1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-亚磺酸钠到叔丁基3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸盐的合成。ESMS⁺: 476.3 (M+H)⁺。¹H NMR(DMSO-D₆, 500MHZ) Δ: 8.66 (S, 2H), 7.57-7.42 (M, 2H), 7.27 (T, J=1.9HZ, 1H), 6.90 (S, 2H), 4.53 (TT, J=8.2, 5.5HZ, 1H), 4.23-3.91 (M, 4H), 3.76 (DD, J=6.0, 3.8HZ, 4H), 3.32-3.29 (M, 4H), 1.36 (S, 9H)。

[0502] 实例4: 5-(3-(氮杂环丁烷-3-基磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺(化合物61)



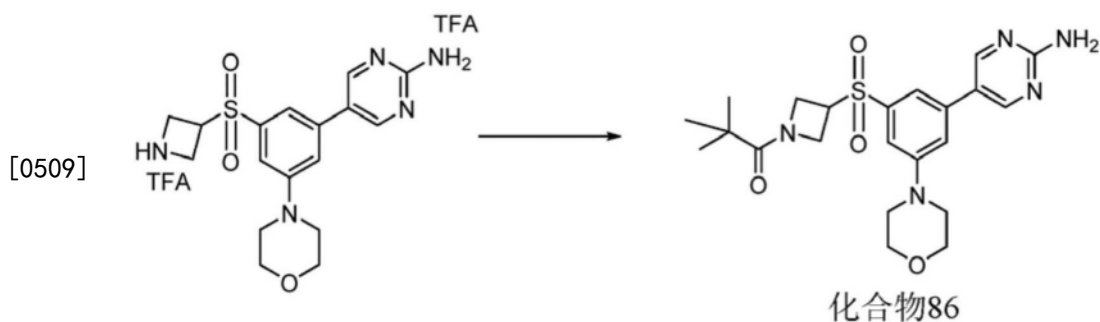
[0504] (参见方案B,步骤5):将配备有磁力搅拌棒的圆底烧瓶和于3ML DCM中的5-(3-吗啉代-5-(苯磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺(313MG,0.67MMOL)在氩气气氛下冷却到0℃。逐滴添加三氟乙酸(1ML,13.6MMOL)并且允许混合物达到室温并且搅拌直到通过TLC未看到起始材料。在真空中去除溶剂和过量三氟乙酸。将粗产物材料作为TFA盐向前带入。可替代地,可以通过柱色谱法(0-10%(0.5M NH₃/MEOH)/DCM)纯化粗产物材料以提供游离胺。ESMS+:376.3(M+H)。¹H NMR(DMSO-D₆,500MHZ) Δ:8.64(D,J=2.5HZ,2H),7.45(T,J=2.0HZ,1H),7.40(D,J=1.7HZ,1H),7.22(D,J=1.9HZ,1H),6.89(S,2H),4.66-4.57(M,1H),3.82-3.72(M,6H),3.51(T,J=8.6HZ,2H),3.30-3.26(M,4H),1.24(BS,1H)。

[0505] 实例5:1-(3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮(化合物68)



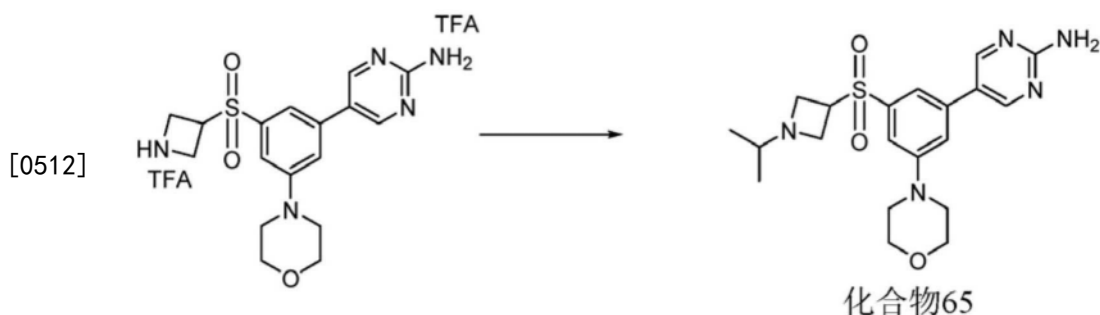
[0507] (参见方案B,步骤6A):在氩气气氛下向配备有搅拌棒的圆底烧瓶中添加5-(3-(氮杂环丁烷-3-基磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺-TFA盐(182.2MG,0.30MMOL)、DCM(3ML)和N,N-二异丙基乙胺(0.157ML,0.9MMOL)。逐滴添加乙酸酐(0.028ML,0.3MMOL)。将反应在氩气下搅拌2小时。通过TLC未看到起始材料。将化合物吸收在DCM中,添加饱和碳酸氢钠并且用DCM萃取3次。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩,并且通过柱色谱法(0-10%(0.5M NH₃/MEOH)/DCM)纯化以提供期望产物(76.7MG,0.184MMOL,61%产率)。ESMS+:418.2(M+H)。¹H NMR(DMSO-D₆,500MHZ) Δ:8.67(S,2H),7.48(P,J=1.5HZ,2H),7.28(T,J=1.8HZ,1H),6.90(S,2H),4.55(DDD,J=13.8,7.6,6.0HZ,1H),4.38-4.30(M,2H),4.05(D,J=6.9HZ,2H),3.76(T,J=4.8HZ,4H),3.30(M,4H),1.77(S,3H)。

[0508] 实例6:1-(3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(化合物86)



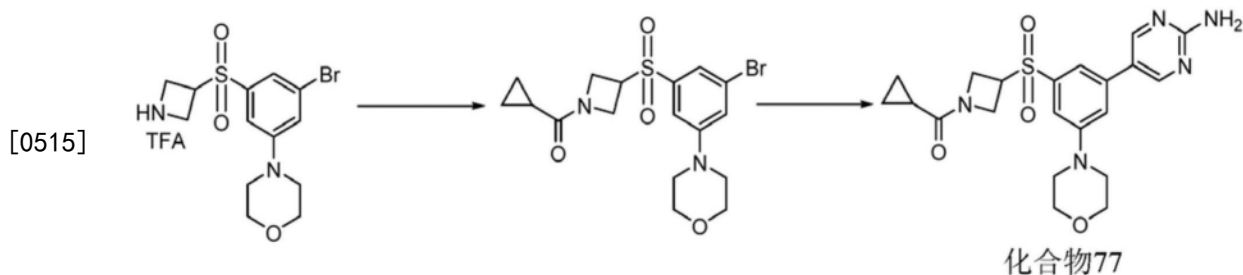
[0510] (参见方案B,步骤6B):在氩气气氛下向配备有搅拌棒的小瓶中添加5-(3-(氮杂环丁烷-3-基磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺-TFA盐(54MG,0.093MMOL)、DCM(1.2ML)和三乙胺(0.036ML,0.26MMOL)。逐滴添加特戊酰氯(0.012ML,0.1MMOL)。将反应在氩气下搅拌过夜。将化合物吸收在DCM中,添加饱和碳酸氢钠并且分离有机层。将水层用DCM再萃取2次。将合并的有机相用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,在真空中浓缩,并且通过柱色谱法(0-7%(0.5M NH_3 /MEOH)/DCM)纯化以提供期望产物(35.9MG,0.084MMOL,90%产率)。ESMS+:460.2(M+H)。 ^1H NMR(DMSO- D_6 ,500MHZ) Δ :8.66(S,2H),7.54-7.42(M,2H),7.28(T,J=2.0HZ,1H),6.90(S,2H),5.75(S,1H),4.55(P,J=7.3,6.7HZ,2H),4.02(S,2H),3.76(DD,J=5.9,3.8HZ,4H),3.31-3.26(M,4H),1.06(S,9H)。

[0511] 实例7:5-(3-((1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺(化合物65)



[0513] (参见方案B,步骤6C):在氩气气氛下向配备有搅拌棒的小瓶中添加5-(3-(氮杂环丁烷-3-基磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺-TFA盐(34MG,0.06MMOL)、三乙酰氧基硼氢化钠(22MG)、丙酮(0.076ML)和DCE(1ML)。将反应在室温下搅拌过夜。用DCM稀释反应并且添加饱和碳酸氢钠。分离有机层后,用DCM萃取水层2次。将合并的有机相用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,在真空中浓缩,并且通过柱色谱法(0-10%(0.5M NH_3 /MEOH)/DCM)纯化以提供期望产物(16.8MG,0.040MMOL,67%产率)。ESMS+:418.1(M+H)。 ^1H NMR(DMSO- D_6 ,500MHZ) Δ :8.65(S,2H),7.45(T,J=2.0HZ,1H),7.40(D,J=1.7HZ,1H),7.22(T,J=2.0HZ,1H),6.89(S,2H),4.36(P,J=7.3HZ,1H),3.76(T,J=4.9HZ,4H),3.36(T,J=7.9HZ,2H),3.30-3.25(M,6H),2.31(P,J=6.2HZ,1H),0.82(D,J=6.2HZ,6H)。

[0514] 实例8:(3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)(环丙基)甲酮(化合物77)

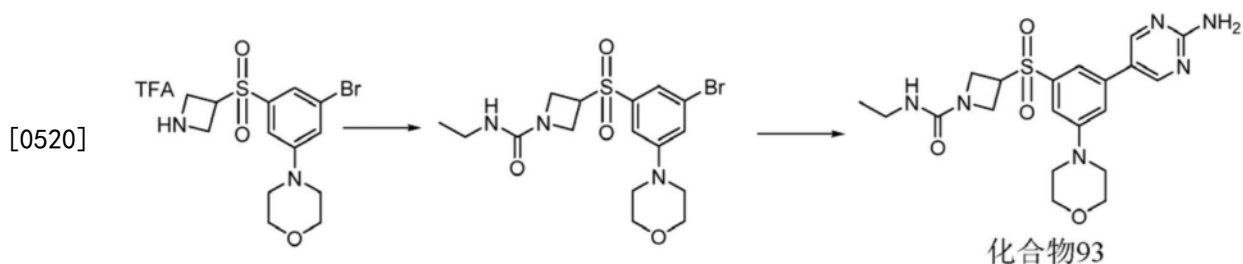


[0516] 步骤1 (参见方案B, 步骤5): 使用与如实例4中所描述的方法类似的方法来用于DCM I中的TFA对如实例3中所描述的合成的叔丁基3-((3-溴-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸盐进行脱保护。在真空下干燥过夜后, 使用粗产物TFA盐。

[0517] 步骤2 (参见方案B, 步骤6B): 在氩气气氛下向配备有搅拌棒的圆底烧瓶中添加4-(3-(氮杂环丁烷-3-基磺酰基)-5-溴苯基)吗啉-TFA盐 (376MG, 0.65MMOL)、DCM (6.5ML) 和三乙胺 (0.292ML, 2.15MMOL)。逐滴添加环丙烷甲酰氯 (0.088ML, 0.975MMOL)。将反应在氩气下搅拌过夜。将化合物吸收在DCM中, 添加饱和碳酸氢钠并且分离混合物。将水层用DCM再萃取2次。将合并的有机相用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩, 并且通过柱色谱法 (0-7% (0.5M NH_3 /MEOH)/DCM) 纯化以提供3-((3-溴-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-基(环丙基)甲酮 (267.1MG, 0.62MMOL, 96%)。ESMS+: 429.1, 431.1。

[0518] 步骤3 (参见方案B, 步骤4A): 此步骤通过使用如实例1, 步骤3中先前所描述的用于铃木偶联 (SUZUKI COUPLING) 的程序完成, 从303MG (0.705MMOL) 3-((3-溴-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-基(环丙基)甲酮开始以41%产率获得128.9MG (0.289MMOL) 3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-基(环丙基)甲酮。ESMS+: 445.3 (M+H)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHZ) Δ : 8.51 (S, 2H), 7.41 (S, 1H), 7.33 (D, J=2.0HZ, 1H), 7.17 (T, J=1.8HZ, 1H), 5.29 (S, 2H), 4.69 (DD, J=9.1, 4.6HZ, 1H), 4.47 (T, J=8.4HZ, 1H), 4.29 (DD, J=9.2, 4.3HZ, 1H), 4.20-4.04 (M, 2H), 3.89 (T, J=4.8HZ, 4H), 3.30 (DD, J=5.9, 3.8HZ, 4H), 1.36 (TT, J=8.2, 4.6HZ, 1H), 0.97 (Q, J=3.9, 3.4HZ, 2H), 0.79 (TT, J=7.7, 3.2HZ, 2H)。

[0519] 实例9: 3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)-N-乙基氮杂环丁烷-1-甲酰胺 (化合物93)



[0521] 步骤1 (参见方案B, 步骤6D): 在氩气气氛下向配备有搅拌棒的小瓶中添加4-(3-(氮杂环丁烷-3-基磺酰基)-5-溴苯基)吗啉TFA盐 (64MG, 0.11MMOL)、DCM (1.4ML) 和三乙胺 (0.031ML)。逐滴添加异氰酸乙酯 (0.0163ML, 0.206MMOL)。将反应在室温下搅拌2小时, 直到通过TLC未看到起始材料。将化合物吸收在DCM中, 添加水和饱和碳酸氢钠并且进行分离。将水层用DCM再萃取两次。将合并的有机相用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩, 并且通过柱色谱法 (0-5% (0.5M NH_3 /MEOH)/DCM) 纯化以提供3-((3-溴-5-吗啉代苯基)磺酰基)-

N-乙基氮杂环丁烷-1-甲酰胺 (32.4MG, 0.075MMOL, 68% 产率)。ESMS+: 432.1, 434.1。

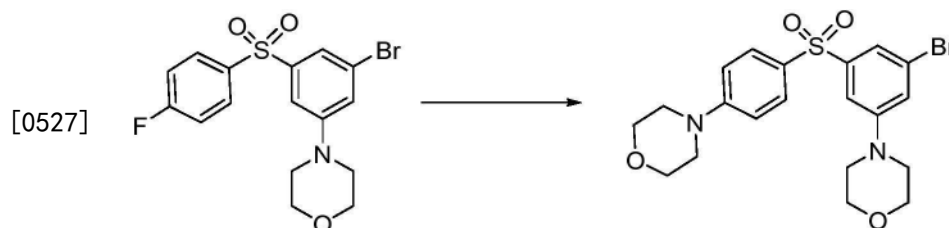
[0522] 步骤2: 此步骤通过使用如实例1, 步骤3中先前所描述的用于铃木偶联的程序完成, 从3-((3-溴-5-吗啉代苯基)磺酰基)-N-乙基氮杂环丁烷-1-甲酰胺 (32.4MG, 0.075MMOL) 开始以69% 产率获得23.3MG (0.052MMOL) 3-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)-N-乙基氮杂环丁烷-1-甲酰胺。ESMS+: 447.1, 448.1, 449.0。¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHZ) Δ: 8.66 (s, 2H), 7.48 (t, J = 1.9HZ, 1H), 7.44 (d, J = 1.5HZ, 1H), 7.25 (t, J = 1.9HZ, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.45 (d, J = 5.6HZ, 1H), 4.51 (TT, J = 8.1, 5.5HZ, 1H), 4.06-3.87 (m, 4H), 3.76 (dd, J = 6.0, 3.7HZ, 4H), 3.30 (s, 4H), 2.99 (qd, J = 7.1, 5.4HZ, 2H), 0.98 (t, J = 7.1HZ, 3H)。

[0523] 通过与针对化合物54、61、68、65、77和93所描述的方法类似并且如方案B中所描述的方法制备以下化合物:

化合物编号	MS	¹ H NMR
66	460.3 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ: 8.65 (s, 2H), 7.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.42 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 3.82 – 3.65 (m, 6H), 3.37 (m, 4H), 3.30 – 3.21 (m, 6H), 2.27 (m, 1H), 1.64 – 1.42 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)。
67	559.3 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ: 8.64 (s, 2H), 7.43 (dt, J = 6.2, 1.7 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.37 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 4H), 3.45 (dt, J = 12.8, 4.9 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 3.30 – 3.26 (m, 4H), 2.90 (s, 2H), 2.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.52 (dd, J = 10.9, 5.6 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.04 – 0.93 (m, 2H)。
75	432.2 (M+H)	(CDCl ₃ , 500 MHz) δ: 8.52 (s, 2H), 7.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.54 (dd, J = 9.3, 5.2 Hz, 1H), 4.37 – 4.25 (m, 2H), 4.16 – 4.00 (m, 2H), 3.93 – 3.83 (m, 4H), 3.30 (dd, J = 5.9, 3.9 Hz, 4H), 2.11 (dq, J = 11.1, 7.7 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。
[0524] 76	446.15 (M+H)	(CDCl ₃ , 500 MHz) δ: 8.51 (s, 2H), 7.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.58 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 4.14 – 4.00 (m, 2H), 3.93 – 3.85 (m, 4H), 3.30 (dd, J = 5.8, 3.9 Hz, 4H), 2.41 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.09 (dd, J = 12.2, 6.8 Hz, 6H)。
78	512.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ: 8.67 (s, 2H), 7.49 (dt, J = 6.6, 1.7 Hz, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 3H), 7.16 – 7.05 (m, 2H), 6.91 (s, 2H), 4.59 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.31-3.28 (m, 4H)。
79	498.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ: 8.65 (s, 2H), 7.76 – 7.61 (m, 2H), 7.49 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.36 – 7.18 (m, 3H), 6.90 (s, 2H), 4.72 – 4.59 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.75 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.29 (dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 4H)。
80	484.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ: 8.64 (s, 2H), 7.46 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 3H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 4.45 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.42 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 3.28 (t, J = 4.9 Hz, 4H)。

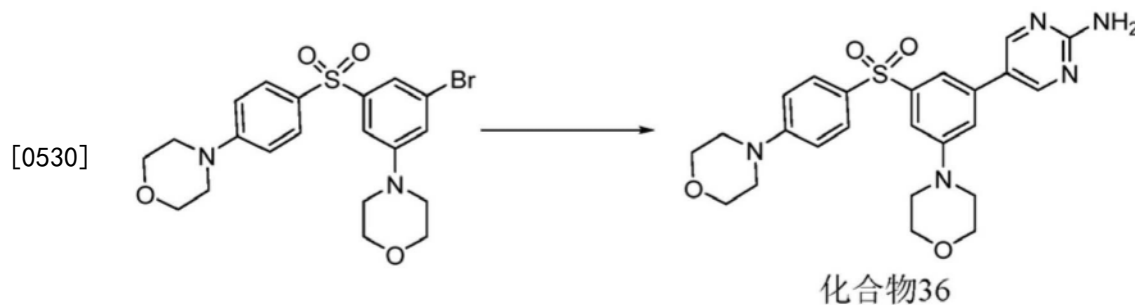
[0525]	81	419.1 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.66 (s, 2H), 7.48 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.25 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.51 (tt, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 4.02 – 3.93 (m, 4H), 3.76 (dd, J = 5.8, 3.8 Hz, 4H), 3.32 – 3.22 (m, 4H)。
	92	475.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.66 (s, 2H), 7.48 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.49 (tt, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 4.01 – 3.87 (m, 4H), 3.81 – 3.74 (m, 4H), 3.31 – 3.28 (m, 4H), 1.21 (s, 9H)。
	102	484.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ : 8.73 (s, 2H), 7.65 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.65 – 4.53 (m, 1H), 4.53 – 4.42 (m, 2H), 4.07 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 6.0, 3.8 Hz, 4H), 3.34 – 3.30 (m, 4H), 2.76 (tq, J = 7.2, 3.8 Hz, 1H), 1.60 – 1.53 (m, 1H), 0.76 – 0.60 (m, 6H), 0.53 – 0.47 (m, 2H)。

[0526] 实例10: 5-(3-吗啉代-5-((4-吗啉代苯基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺(化合物36)



[0528] 步骤1(参见方案C,步骤7): 4-(3-溴-5-(4-吗啉代苯磺酰基)苯基)吗啉的合成

[0529] 将吗啉(1.25G, 14.4MMOL)和CS₂CO₃(2.93G, 9.0MMOL)依次添加到4-(3-溴-5-(4-氟苯基)磺酰基)苯基)吗啉(1.2G, 3.0MMOL)于DMF(10ML)中的溶液中。将反应在110-120℃下加热过夜。将反应混合物倒入水(30ML)中并且用乙酸乙酯(20ML×3)萃取。将有机萃取物合并,用盐水(15ML×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩以产生粗产物4-(3-溴-5-(4-吗啉代苯磺酰基)苯基)吗啉(0.9G, 64%产率),所述粗产物在不进行进一步纯化的情况下用于下一反应。仅用LC-MS确认化合物: 467.27 (M+H)⁺, C₂₀H₂₃BrN₂O₄S。

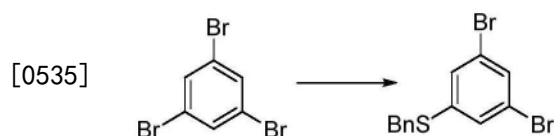


[0531] 步骤2(参见方案C,步骤4B): 如实例2中针对化合物38(45MG, 4.8%产率)所描述的合成5-(3-吗啉代-5-((4-吗啉代苯基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺。ESMS⁺: 482.5 (M+H)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHZ) Δ : 8.48 (s, 2H), 7.81 (d, J=9.2HZ, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (d, J=9.2HZ, 2H), 5.31 (BR, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.83 (m, 4H), 3.27 (m, 8H)。

[0532] 通过与针对化合物36所描述的方法类似并且如方案C中所描述的方法制备以下化合物:

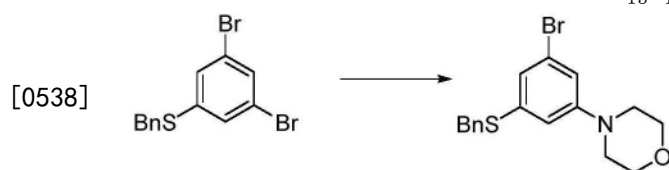
化合物编号	MS	¹ H NMR
[0533] 37	484.4 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 8.59 (s, 2H), 7.64 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.72 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.52 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), 2.99 (d, J=6.0 Hz, 2H), 1.12 (s, 6H)。

[0534] 实例11: (R)-5-(3-吗啉代-5-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺(化合物52)



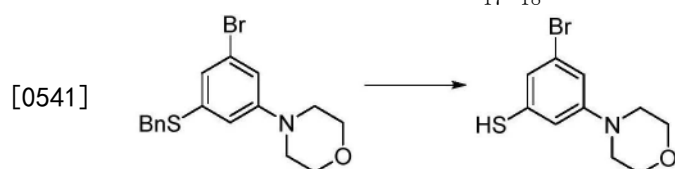
[0536] 步骤1(参见方案D,步骤8): 苄基(3,5-二溴苯基)硫烷的合成

[0537] 在0℃下向氢化钠(7.04G,0.18MOL,矿物油中60%纯度)于DMF(300ML)中的溶液中添加苯甲硫醇(19.8G,0.16MOL)。将反应在室温下搅拌15分钟并且添加1,3,5-三溴苯(50G,0.16MOL)。将反应在室温下另外搅拌2小时。将溶液倒入冰水(500ML)中并且用乙酸乙酯(300ML×3)萃取。将有机萃取物合并,用盐水(300ML×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚)纯化残留物以产生苄基(3,5-二溴苯基)硫烷(50.1G,88%产率)。仅用LC-MS确认化合物:379.10(M+NA)⁺,C₁₃H₁₀Br₂S。



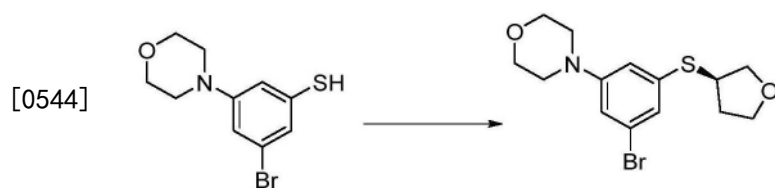
[0539] 步骤2(参见方案D,步骤9): 4-(3-(苄硫基)-5-溴苯基)吗啉的合成

[0540] 将PD₂DBA₃(5G)在氮气保护下添加到苄基(3,5-二溴苯基)硫烷(50G,0.14MMOL)、BINAP(7.9G,12.6MMOL)、T-BUONA(20.16G,0.21MOL)、DBU(19.2G,0.126MOL)和吗啉(12.2G,0.14MOL)于甲苯(400ML)的混合物中。将反应在95℃下加热2小时。将混合物冷却到室温并且倒入水(500ML)中。用乙酸乙酯(300ML×3)萃取混合物。将有机萃取物合并,用盐水(200ML×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=30:1)纯化残留物以产生呈黄色固体的4-(3-(苄硫基)-5-溴苯基)吗啉(21.3G,42%产率)。仅用LC-MS确认化合物:364.30(M+H)⁺,C₁₇H₁₈BRNOS。



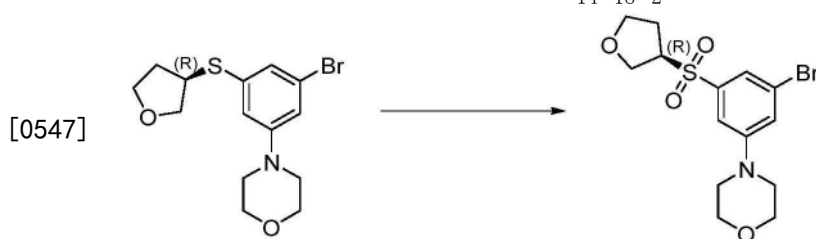
[0542] 步骤3(参见方案D,步骤10): 3-溴-5-吗啉代苯硫醇的合成

[0543] 向4-(3-(苄硫基)-5-溴苯基)吗啉(33G,0.09MOL)于甲苯(500ML)中的溶液中添加无水ALCL₃(60.7G,0.45MOL)。将反应在50℃下加热2小时。将混合物小心地用冰水(500ML)淬灭并且用乙酸乙酯(500ML×3)萃取。将有机萃取物合并,用盐水(300ML×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化残留物以产生粗产物3-溴-5-吗啉代苯硫醇(21.6G,87%产率),所述粗产物在不进行进一步纯化的情况下用于下一反应。仅用LC-MS确认化合物:276.22(M+H)⁺,C₁₀H₁₂BRNOS。



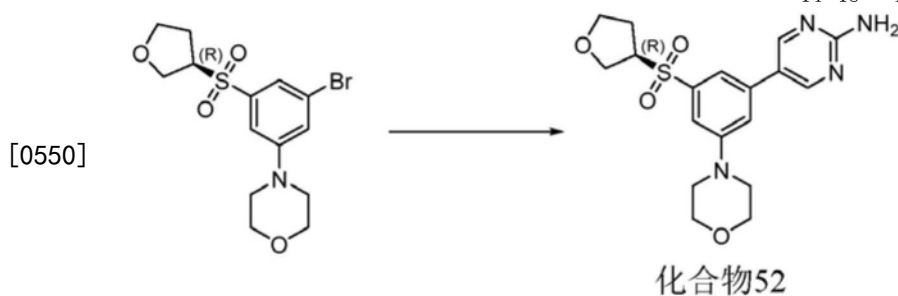
[0545] 步骤4(参见方案D,步骤11A):4-[3-溴-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基]硫烷基-苯基]吗啉的合成

[0546] 在0℃下向PPH₃(14.9G,56.7MMOL)于甲苯中(100ML)的溶液中添加DEAD(9.88G,56.7MMOL)。将溶液在0℃下搅拌0.5小时并且添加(S)-四氢呋喃-3-醇(5.0G,56.7MMOL)于甲苯(10ML)中的溶液。在0℃下另外搅拌0.5小时后,添加3-溴-5-吗啉代-苯硫醇(15.56G,56.75MMOL)于甲苯(20ML)中的溶液。将反应在室温下进一步搅拌1小时。将反应溶液倒入水(200ML)中并且用乙酸乙酯(200ML×3)萃取。将合并的有机物用盐水(200ML)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩以产生黄色固体。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化粗产物以产生呈淡黄色油的4-[3-溴-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基]硫烷基-苯基]吗啉(11.6G,59%产率)。用LC-MS确认化合物:344.35(M+H)⁺,C₁₄H₁₈O₂SBRN。



[0548] 步骤5(参见方案D,步骤12A):4-[3-溴-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基]磺酰基-苯基]吗啉的合成

[0549] 向4-[3-溴-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基]硫烷基-苯基]吗啉(11.6G,33.7MMOL)于二氯甲烷(250ML)中的溶液中分部分添加MCPBA(23.3G,0.13MOL)。将混合物在室温下搅拌2小时。添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(34.2G,0.13MOL)并且将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。将反应混合物用饱和Na₂CO₃(200ML×3)、盐水(100ML)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化粗产物以产生呈无色油的化合物4-[3-溴-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基]磺酰基-苯基]吗啉(5.0G,39%产率)。用LC-MS确认化合物:376.53(M+H)⁺,C₁₄H₁₈NO₄SBR。



[0551] 步骤6(参见方案D,步骤4C):将4-[3-溴-5-[(3R)-四氢呋喃-3-基]磺酰基-苯基]吗啉(3.0G,8.0MMOL)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-胺(3.53G,16.0MMOL)、K₂CO₃(2.20G,16.0MMOL)和PD(DPPF)CL₂(651MG,0.8MMOL)于1,4-二噁烷(15ML)和H₂O(5ML)中的混合物在N₂下在95℃下搅拌1小时。将混合物倒入水(50ML)中并且用乙酸乙酯(50ML×3)萃取。将合并的有机物用盐水(30ML)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=50:1)纯化残留物以提供呈灰白色固体的(R)-5-(3-吗啉代-5-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺(化合物52)(1.65G,53%产率)。ESMS+:391.5(M+H)⁺。¹H NMR(DMSO-D₆,400MHZ)Δ:8.67(S,2H),7.46(S,2H),7.27(S,1H),6.92(S,

2H) , 4.33 (M, 1H) , 4.04 (M, 1H) , 3.80 (M, 2H) , 3.77 (M, 4H) , 3.68 (M, 1H) , 3.31 (M, 4H) , 2.18 (M, 1H) , 2.09 (M, 1H) 。

[0552] 通过与针对化合物52所描述的方法类似并且如方案D中所描述的方法制备以下化合物：

化合物编号	MS	¹ H NMR
[0553] 48 (作为 TFA 盐)	450.3 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11.19 (br, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.41 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 4.815 (s, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.11 (m, 4H)。

[0554]

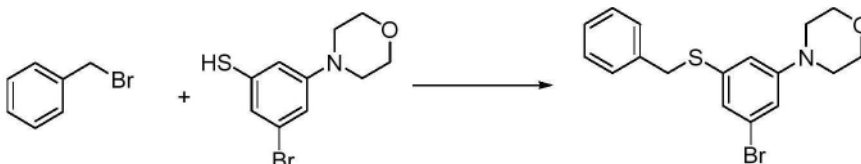
53	390.82 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 8.67 (s, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.73-3.87 (m, 6H), 3.66 (m, 1H), 3.30 (m, 4H), 2.17 (m, 1H), 2.09 (m, 1H)。
56	450.2 (M+H)	(MeOD, 400 MHz) δ : 8.35 (s, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 2.96 (m, 4H)。
57 (作为 TFA 盐)	503.6 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 9.86 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.13 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 2.98 (s, 3H)。
58	495.53 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 8.56 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.85 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.72 (m, 8H), 3.17 (m, 4H), 3.07 (m, 4H)。
59 (作为 TFA 盐)	401.3 (M+H)	(MeOD, 400 MHz) δ : 8.95 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.29 (m, 4H)。
63	450.9 (M+H)	(MeOD, 400 MHz) δ : 8.37 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.01 (m, 4H)。
71	458.2 (M+H)	(CDCl ₃ , 500 MHz) δ : 8.08 (s, 1H), 7.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.16 (dd, J = 10.1, 5.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 10.1, 7.9 Hz, 1H), 3.92 – 3.75 (m, 6H), 3.26 (dd, J = 5.9, 3.8 Hz, 4H), 2.41 (dq, J = 13.1, 6.1 Hz, 1H), 2.18 (ddd, J = 13.2, 9.3, 6.7 Hz, 1H), 1.97- 1.86 (m, 1H)。
82	442.86 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 8.66 (s, 2H), 7.43 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 6.92 (s, 2H), 3.76 (m, 4H), 3.71 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.92 (d, J=8.0 Hz, 2H)。
83	446.4 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ : 8.54 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.38 (br, 2H), 4.75 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.90 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.14 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)。
84	497.8 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ : 8.22 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.56 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.89 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.40 (s, 1H), 3.24 (m, 4H), 3.08 (s, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.32 (s, 6H)。
89	432.3 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 12.04 (br, 1H), 9.07 (br, 2H), 7.62 (br, 2H), 7.36 (m, 1H), 4.48 (br, 1H), 3.78 (m, 5H), 3.46 (m, 3H), 3.34 (m, 4H), 3.11 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 1.27 (m, 6H)。
90	446.6 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 8.66 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.36 (m, 3H), 3.30 (m, 4H), 2.93 (br, 2H), 1.73-2.21 (br, 5H), 0.82-1.39 (br, 6H)。
91	431.90 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 8.74 (s, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.01 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.79 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.37 (m, 5H), 2.32 (m, 2H), 1.92 (m, 3H)。
97	412.01 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 8.59 (s, 2H), 8.52 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.21 (m, 4H)。
98	446.5 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ : 8.54 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.38 (br, 2H), 4.75 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.90 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.14 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.65 (m, 2H)。

[0555]

99	461.6 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 7.37 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.17 (s, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 2.09 (s, 3H)。
100	458.35 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 8.62 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 6H), 3.67 (m, 1H), 3.30 (m, 4H), 2.11-2.19 (m, 2H)。
101	390.4 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 8.33 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.53 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.76 (m, 4H), 3.65 (m, 1H), 3.30 (m, 4H), 2.15 (m, 2H)。
105	458.43 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 7.50 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.66 (s, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.75 (m, 5H), 3.64 (m, 1H), 3.25 (m, 4H), 2.13 (m, 2H)。
106	408.6 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ : 8.13 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.31 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.89 (br, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.77-4.03 (m, 8H), 3.28 (m, 4H), 2.44 (m, 1H), 2.20 (m, 1H)。
107	424.37 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ : 8.00 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.80-4.00 (m, 8H), 3.29 (m, 4H), 2.44 (m, 1H), 2.20 (m, 1H)。
108	404.7 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 8.31 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.50 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.26 (br, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.77-3.98 (m, 8H), 3.29 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.19 (m, 1H)。
114	436.5 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 12.25 (br, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.87 (dd, J=6.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.23 (m, 4H)。
121	404.7 (M+H)	(CDCl ₃ , 500 MHz) δ : 8.11 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.18 (dd, J = 10.1, 5.7 Hz, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 2H), 3.90 – 3.86 (m, 4H), 3.86 – 3.78 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 5.9, 4.0 Hz, 4H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 2.33 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.20 (m, 1H)。

[0556] 实例12:5-(3-((二氟(苯基)甲基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺(化合物87)

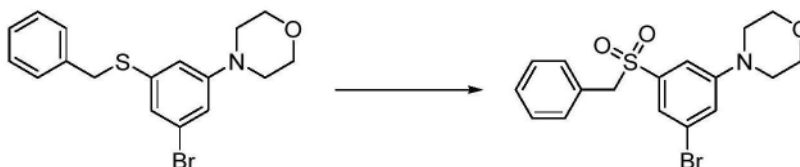
[0557]



[0558] 步骤1(参见方案D,步骤11B):4-(3-(苄硫基)-5-溴苯基)吗啉的合成

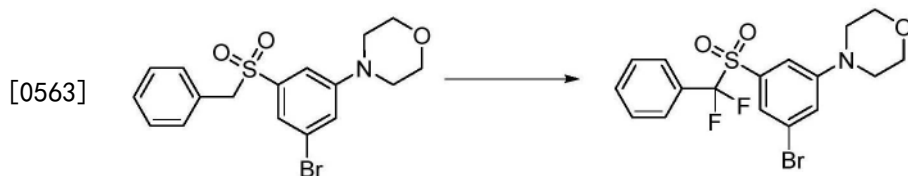
[0559] 将(溴甲基)苯(1.25G,7.33MMOL)与3-溴-5-吗啉代苯硫醇(2G,7.33MMOL)和CS₂CO₃(4.8G,14.66MMOL)在乙腈(30ML)中混合。将反应在室温下搅拌1小时。将不溶性沉淀物过滤并且用乙腈(20ML)洗涤。将滤液和洗涤液合并并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残留物以产生呈灰白色固体的4-(3-(苄硫基)-5-溴苯基)吗啉(1.2G,45%产率)。仅用LC-MS确认化合物:366.14(M+H)⁺,C₁₇H₁₈BRNOS。

[0560]



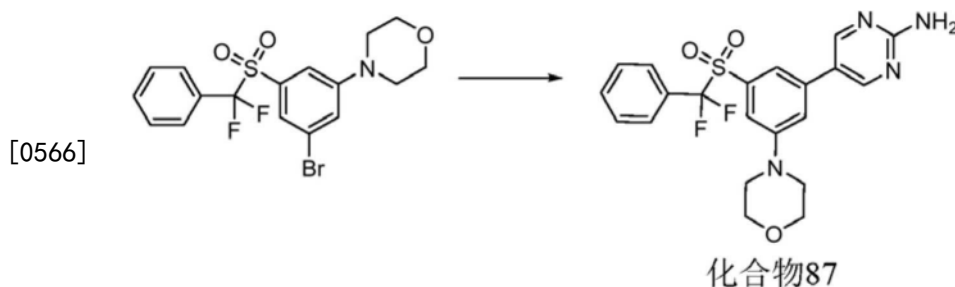
[0561] 步骤2(参见方案D,步骤12A):4-(3-(苄基磺酰基)-5-溴苯基)吗啉的合成

[0562] 如实例11中针对化合物52所描述的用MCPBA氧化4-(3-(苄基磺酰基)-5-溴苯基)吗啉(1.2G, 3.3MMOL)以产生呈白色固体的4-(3-(苄基磺酰基)-5-溴苯基)吗啉(0.6G, 46%产率)。仅用LC-MS确认化合物: $397.50 (M+H)^+$, $C_{17}H_{16}BrF_2NO_3S$ 。



[0564] 步骤3(参见方案D, 步骤13): 4-(3-溴-5-(二氟(苯基)甲基磺酰基)苯基)吗啉的合成

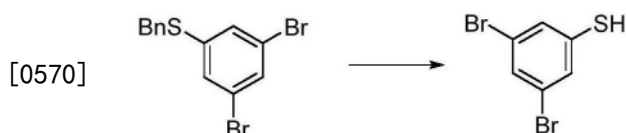
[0565] 在0℃下向4-(3-(苄基磺酰基)-5-溴苯基)吗啉(0.53G, 1.34MMOL)于THF(50ML)中的溶液中添加NAHDS(THF中2.68ML, 5.36MMOL, 2M)。将反应在0℃下搅拌1小时。添加N-氟-N-(苄基磺酰基)苯磺酰胺(1.69G, 5.36MMOL)并且将反应在0℃下另外搅拌1小时。将混合物倒入冰水(200ML)中并且用乙酸乙酯(200ML×3)萃取。将有机萃取物合并, 用饱和碳酸钠(100ML×2)洗涤。将有机层分离, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化残留物以产生呈灰白色固体的4-(3-溴-5-(二氟(苯基)甲基磺酰基)苯基)吗啉(0.22G, 38%产率)。仅用LC-MS确认化合物: $434.23 (M+H)^+$, $C_{17}H_{16}BrF_2NO_3S$ 。



[0567] 步骤4(参见方案D, 步骤4C): 5-(3-((二氟(苯基)甲基磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-基)乙-1,2-二胺的合成:

[0568] 如实例11中针对化合物52所描述的4-(3-溴-5-(二氟(苯基)甲基磺酰基)苯基)吗啉(220MG, 0.51MMOL)与5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-胺(110MG, 0.51MMOL)的铃木反应提供了呈灰白色固体的5-(3-((二氟(苯基)甲基磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-基)乙-1,2-二胺(93MG, 41%产率)。ESMS+: $447.2 (M+H)^+$ 。 ^1H NMR(DMSO- D_6 , 400MHZ) Δ : 8.59(S, 2H), 7.71(M, 1H), 7.61(M, 5H), 7.37(S, 1H), 7.17(S, 1H), 6.99(S, 2H), 3.77(M, 4H), 3.28(M, 4H)。

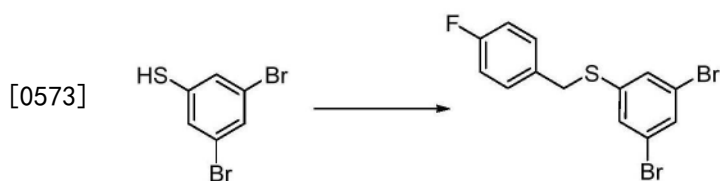
[0569] 实例13: N^1 -(5-(3-((4-氟苄基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-基)乙-1,2-二胺(化合物47)



[0571] 步骤1(参见方案E, 步骤10): 3,5-二溴苯硫醇的合成

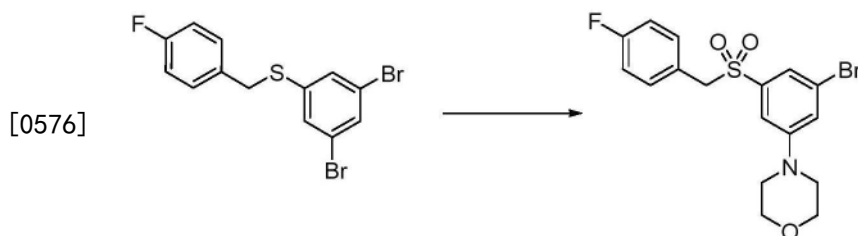
[0572] 如实例11中针对化合物52所描述的完成苄基(3,5-二溴苯基)硫烷(26G, 73.0MMOL)与无水 $AlCl_3$ (48G, 0.36MOL)的脱苄反应以产生3,5-二溴苯硫醇(10.7G, 55%产率)。

率), 其在不进行进一步纯化的情况下用于下一反应。仅用LC-MS确认化合物: 266.82 (M-H)⁻, C₆H₄Br₂S。



[0574] 步骤2 (参见方案E, 步骤11B): (3,5-二溴苯基) (4-氟苄基) 硫烷的合成

[0575] 将3,5-二溴苯硫醇 (5G, 18.8MMOL) 用4-氟苄氯 (3.0G, 20.7MMOL) 和CS₂CO₃ (12.3G, 37.6MMOL) 在乙腈 (300ML) 中处理。将反应在室温下搅拌1小时。将反应过滤并且用乙腈 (20ML) 洗涤。将滤液和洗涤液合并并浓缩以产生呈无色油的粗产物 (3,5-二溴苯基) (4-氟苄基) 硫烷 (6.9G, 98%产率), 所述粗产物在不进行进一步纯化的情况下用于下一反应。GC-MS: 376.1¹HNMR (CDCl₃, 400MHZ) Δ: 7.45 (S, 1H), 7.31 (S, 2H), 7.27 (M, 2H), 7.00 (M, 2H), 4.09 (S, 2H)。



[0577] 步骤3 (参见方案E, 步骤12B和步骤11): 4-(3-溴-5-(4-氟苄基磺酰基)苯基)吗啉的合成

[0578] 向 (3,5-二溴苯基) (4-氟苄基) 硫烷 (6G, 16.0MMOL) 于乙酸 (350ML) 中的溶液中添加KMNO₄ (3.79G, 24.0MMOL) 于水 (225ML) 中的溶液。将反应搅拌1小时。添加10% Na₂SO₃溶液 (30ML)。将所得沉淀物过滤并且用水 (50ML) 洗涤。将滤饼溶解于乙酸乙酯 (100ML) 中并且用饱和碳酸氢钠 (30ML) 洗涤。将有机层分离, 经无水硫酸钠干燥并浓缩以产生粗产物中间体 (6.5G, 定量产率)。将粗产物中间体 (6.5G, 16.0MMOL) 溶解于甲苯 (200ML) 中。在氮气保护下添加PD₂DBA₃ (0.5G)、BINAP (0.1G, 0.18MMOL)、T-BUONA (2.3G, 24.0MMOL)、DBU (2.2G, 14.4MMOL) 和吗啉 (1.4G, 16.0MMOL)。将反应在95℃下加热5小时。将混合物冷却到室温并且倒入水 (500ML) 中。用乙酸乙酯 (300ML×3) 萃取混合物。将有机萃取物合并, 用盐水 (200ML×2) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=6:1) 纯化残留物以产生呈黄色固体的4-(3-溴-5-((4-氟苄基)磺酰基)苯基)吗啉 (0.7G, 11%产率)。

[0579] 仅用LC-MS确认化合物: 415.75 (M+H)⁺, C₁₇H₁₇BRFNO₃S。

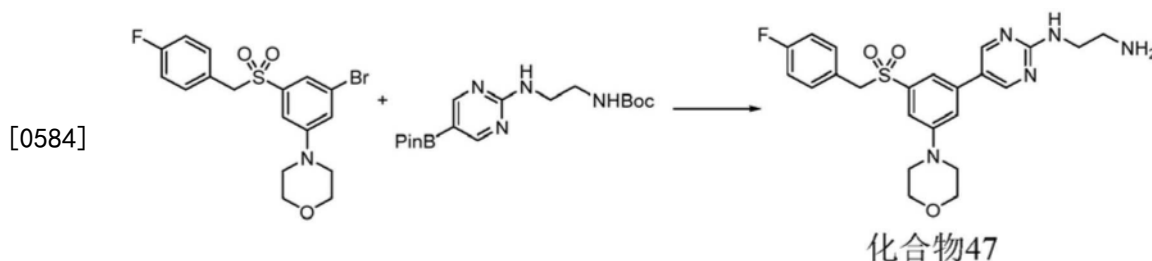


[0581] 步骤4 (参见方案E, 步骤7): 叔丁基-2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基氨基)氨基甲酸乙酯的合成

[0582] 将5-溴-2-氯嘧啶 (0.84G, 4.4MMOL)、叔丁基2-氨基氨基甲酸酯 (0.7G, 4.4MMOL) 和DIPEA (1.1G, 8.8MMOL) 于异丙醇 (30ML) 中的溶液在80℃下加热3小时。在真空中去除IPROH。将残留物悬浮在水 (30ML) 中并且用乙酸乙酯 (30ML×3) 萃取。将有机萃取物合并, 经

无水硫酸钠干燥并浓缩以产生粗产物叔丁基 (2-((5-溴嘧啶-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸酯 (0.75G, 54% 产率), 所述粗产物在不进行进一步纯化的情况下用于下一反应。仅用 LC-MS 确认叔丁基 2-((5-溴嘧啶-2-基)氨基)氨基甲酸乙酯: $317.16 (M+H)^+$, $C_{11}H_{17}BrN_4O_2$ 。

[0583] (参见方案 E, 步骤 14): 将叔丁基 (2-((5-溴嘧啶-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸酯 (0.75G, 2.4MMOL)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (0.67G, 2.6MMOL)、乙酸钾 (0.46G, 4.7MMOL) 和 PD(DPPF) Cl_2 (0.2G, 0.24MMOL) 于 1,4-二噁烷 (30ML) 中的混合物在 115℃ 下加热 3 小时。将混合物冷却到室温并且用乙酸乙酯 (50ML) 稀释。将不溶物过滤并且用乙酸乙酯 (5ML) 洗涤。将滤液和洗涤液合并, 用水 (30ML×2)、盐水 (30ML) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。用石油醚/乙酸乙酯 (40ML, 20:1) 的组合洗涤残留物以产生粗产物叔丁基-2-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基)氨基)氨基甲酸乙酯 (0.93G, 定量产率), 所述粗产物在不进行进一步纯化的情况下用于下一反应。仅用 LC-MS 确认化合物: $365.00 (M+H)^+$, $C_{17}H_{29}BN_4O_4$ 。



[0585] 步骤 5 (参见方案 E, 步骤 4C): 如实例 11 中针对化合物 52 所描述的 4-(3-溴-5-(4-氟苄基磺酰基)苯基)吗啉 (200MG, 0.48MMOL) 与叔丁基-2-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基)氨基)氨基甲酸乙酯的铃木反应提供了呈白色固体的叔丁基 (2-((5-(3-((4-氟苄基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸酯 (130MG, 47% 产率)。仅用 LC-MS 确认化合物: $572.47 (M+H)^+$, $C_{28}H_{34}FN_5O_5S$ 。

[0586] 向 (2-((5-(3-((4-氟苄基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (130MG, 0.23MMOL) 于甲醇 (15ML) 中的溶液中添加 3N HCL (气体)/EA (15ML)。将反应在室温下搅拌 1 小时。在真空中去除溶剂并且用甲醇 (1ML×3) 洗涤残留物以提供呈黄色固体的 N¹-(5-(3-((4-氟苄基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-基)乙-1,2-二胺盐酸盐 (化合物 47 盐酸盐) (79MG, 68% 产率)。ESMS⁺: $472.4 (M+H)^+$ 。 ^1H NMR (DMSO-D₆, 400MHZ) Δ : 8.76 (S, 2H), 8.07 (BR, 3H), 7.69 (BR, 1H), 7.47 (S, 1H), 7.31 (S, 1H), 7.24 (M, 2H), 7.17 (M, 2H), 7.07 (S, 1H), 4.74 (S, 2H), 3.75 (M, 4H), 3.60 (M, 2H), 3.22 (M, 4H), 3.072 (M, 2H)。

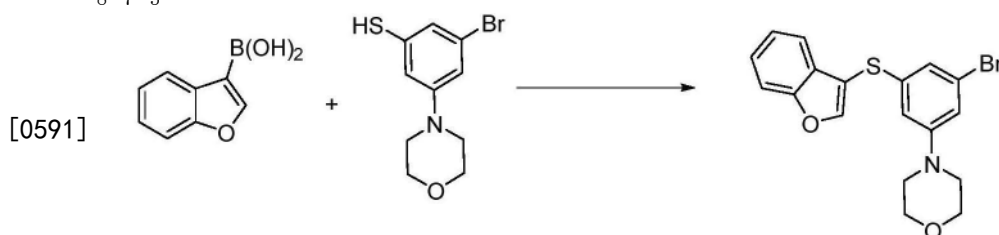
[0587] 实例 14: 5-(3-(苯并呋喃-3-基磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺 (化合物 109)



[0589] 步骤 1 (参见方案 F, 步骤 15): 苯并呋喃-3-基硼酸的合成

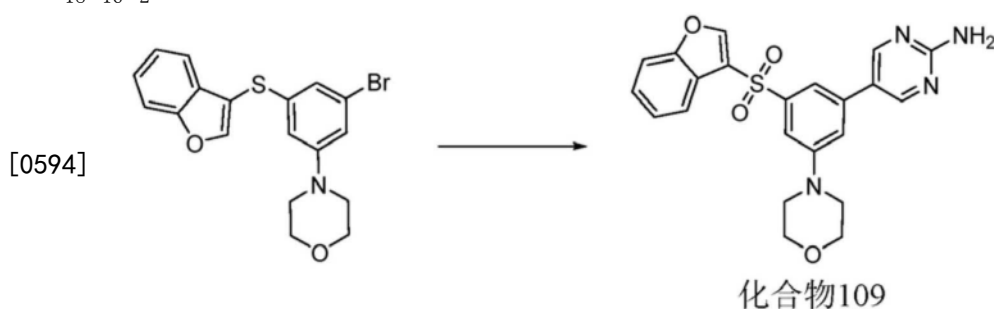
[0590] 将 N-BULI (8.12MMOL) 在 N₂ 下在 -78℃ 下逐滴添加到 3-溴苯并呋喃 (800MG, 4.06MMOL) 和硼酸三异丙酯 (2.29G, 12.2MMOL) 于 THF (15ML) 中的溶液中。将反应在 -78℃ 下搅拌 1 小时。将反应用饱和 NH₄CL 和经萃取的乙酸乙酯 (20ML×3) 淬灭。将合并的有机物用盐水 (20ML) 洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩以产生呈淡黄色固体的苯并呋喃-3-基硼酸 (657MG, 定

量产率), 其在不进行进一步纯化的情况下用于下一反应。仅用LC-MS确认化合物: 162.90 (M+H)⁺, C₈H₇O₃B。



[0592] 步骤2 (参见方案F, 步骤16): 4-[3-(苯并呋喃-3-基硫烷基)-5-溴-苯基]吗啉的合成

[0593] 将苯并呋喃-3-基硼酸 (660MG, 4.08MMOL)、3-溴-5-吗啉代-苯硫醇 (1.57G, 5.71MMOL)、CuSO₄·5H₂O (51MG, 0.20MMOL)、1,10-菲咯啉一水合物 (40MG, 0.20MMOL) 和N-BU₄NOH于EtOH (12ML) 中的溶液在O₂下在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水 (20ML) 中并且用乙酸乙酯 (20ML×3) 萃取。将合并的有机物用盐水 (20ML) 洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=10:1) 纯化粗产物以产生呈黄色油的4-[3-(苯并呋喃-3-基磺酰基)-5-溴-苯基]吗啉 (520MG, 33%产率)。仅用LC-MS确认化合物: 390.25 (M+H)⁺, C₁₈H₁₆O₂NSBR。



[0595] 步骤3 (参见方案F, 步骤12A): 4-[3-(苯并呋喃-3-基磺酰基)-5-溴-苯基]吗啉的合成

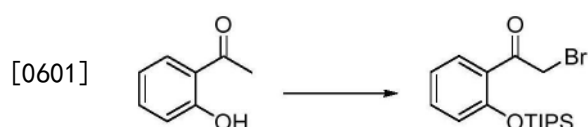
[0596] 如实例11中针对化合物52所描述的完成4-[3-(苯并呋喃-3-基磺酰基)-5-溴-苯基]吗啉 (520MG, 1.33MMOL) 的氧化以产生呈淡黄色固体的4-[3-(苯并呋喃-3-基磺酰基)-5-溴-苯基]吗啉 (500MG, 89%产率)。仅用LC-MS确认化合物: 422.34 (M+H)⁺, C₁₈H₁₆BRNO₄S。

[0597] 步骤4 (参见方案F, 步骤4C): 如实例11中针对化合物52所描述的完成4-[3-(苯并呋喃-3-基磺酰基)-5-溴-苯基]吗啉 (300MG, 0.71MMOL) 和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-胺 (157MG, 0.71MMOL) 的反应以提供呈灰白色固体的5-(3-(苯并呋喃-3-基磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺 (化合物109) (150MG, 48%产率)。ESMS+: 437.34 (M+H)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400MHZ) Δ: 8.94 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.4-7.49 (m, 4H), 6.91 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.25 (m, 4H)。

[0598] 通过与针对化合物109所描述的方法类似并且如方案F中所描述的方法制备以下化合物:

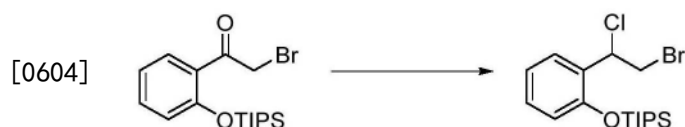
[0599]	化合物编号	MS	¹ H NMR
	110	437.44 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 8.58 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.91 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.25 (m, 4H)。
	111	439.6 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 8.57 (s, 2H), 7.65(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.68 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.76 (m, 4H), 3.25 (m, 6H)。
	112	437.6 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 8.63 (s, 2H), 8.42 – 8.38 (m, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 3.74 (dd, J = 6.0, 3.7 Hz, 4H), 3.27 (t, J = 4.9 Hz, 4H)。

[0600] 实例15: (E)-2-(2-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)乙烯基)苯酚(化合物113)



[0602] 步骤1(参见方案G,步骤17): 2-溴-1-(2-(三异丙基甲硅烷基氧基)苯基)乙酮的合成

[0603] 在0℃下向1-(2-羟苯基)乙酮(20G, 0.15MMOL)、DIPEA(32.8G, 0.32MOL)和DMAP(36.2G, 0.29MMOL)于二氯甲烷(300ML)中的溶液中添加TIPSCL(33.8G, 0.18MOL)。将反应在室温下搅拌2小时。将溶液倒入水(500ML)中并且用柠檬酸将水相的PH调整到4-5。用二氯甲烷(300ML×3)萃取混合物。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100:1)纯化粗产物以产生经TIPS保护的酮(29.1G, 67%产率)。将经TIPS保护的酮(20G, 68.5MMOL)与PTSA(1.3G, 6.9MMOL)混合。在搅拌的情况下分部分添加NBS(12.1G, 68.5MMOL)。将经混合的固体搅拌过夜。将固体悬浮在水(200ML)中并且用二氯甲烷(200ML×3)萃取。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=200:1)纯化残留物以产生呈无色油的2-溴-1-(2-(三异丙基甲硅烷基氧基)苯基)乙酮(14.2G, 55%产率)。仅用LC-MS确认化合物: 373.64 (M+H)⁺, C₁₇H₂₇BrO₂Si。



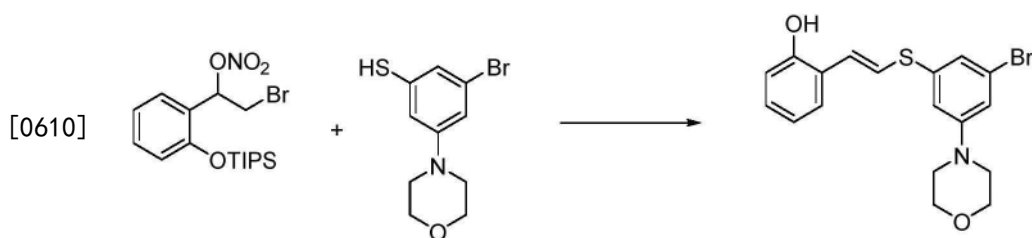
[0605] 步骤2(参见方案G,步骤18): (2-(2-溴-1-氯乙基)苯氧基)三异丙基硅烷的合成

[0606] 向硼氢化钠(1.73G, 45.5MMOL)于THF(200ML)中的溶液中添加2-溴-1-(2-(三异丙基甲硅烷基氧基)苯基)乙酮(14G, 37.8MMOL)于THF(50ML)中的溶液。将反应在50℃下搅拌2小时。将混合物冷却到室温,用水(300ML)稀释,并且然后用乙酸乙酯(300ML×3)萃取。将有机萃取物合并,用盐水(300ML)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=50:1)纯化残留物以产生呈无色油的乙醇(10G, 71%产率)。将乙醇(10G, 26.9MMOL)溶解于亚硫酸氯(50ML)中并且回流1小时。在真空中去除溶剂并且与二氯甲烷共蒸发两次以产生(2-(2-溴-1-氯乙基)苯氧基)三异丙基硅烷(10.3G, 定量产率)。



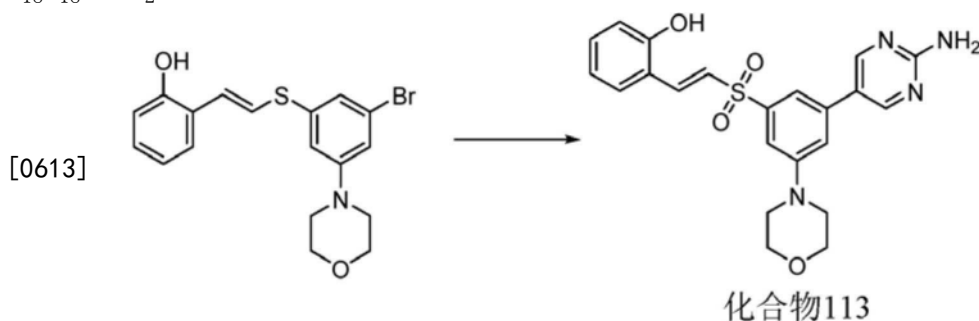
[0608] 步骤3 (参见方案G, 步骤19): 2-溴-1-(2-(三异丙基甲硅烷基氧基)苯基)硝酸乙酯的合成

[0609] 向(2-(2-溴-1-氯乙基)苯氧基)三异丙基硅烷(10G, 25.6MMOL)于乙腈(50ML)中的溶液中添加 AgNO_3 (9.57G, 56.4MMOL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在真空中去除溶剂。将残留物悬浮在水(100ML)中并且用二氯甲烷(100ML $\times$ 3)萃取。将有机萃取物合并, 经无水硫酸钠干燥并浓缩以产生粗产物2-溴-1-(2-(三异丙基甲硅烷基氧基)苯基)硝酸乙酯(9.3G, 94%产率)。



[0611] 步骤4 (参见方案G, 步骤20): (E)-2-(2-(3-溴-5-吗啉代苯硫基)乙烯基)苯酚的合成

[0612] 在 -78°C 下向溴-1-(2-(三异丙基甲硅烷基氧基)苯基)硝酸乙酯(2G, 4.8MMOL)于THF(100ML)中的溶液中依次添加3-溴-5-吗啉代-苯硫醇(0.8G, 2.9MMOL)的溶液和TBAF-THF溶液(THF中4.8ML, 1M)。将反应在室温下搅拌1小时。将反应混合物倒入水(200ML)中并且用乙酸乙酯(200ML $\times$ 3)萃取。将合并的有机物用盐水(50ML $\times$ 2)洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化粗产物以产生(E)-2-(2-(3-溴-5-吗啉代苯硫基)乙烯基)苯酚(0.47G, 25%产率)。仅通过LC-MS确认化合物: $394.87 (\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2\text{S}$ 。



[0614] 步骤5 (参见方案G, 步骤12A): (E)-2-(2-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)乙烯基)苯酚的合成

[0615] 如实例11中针对化合物52所描述的完成用MCPBA进行的氧化以产生(E)-2-(2-(3-溴-5-吗啉代苯磺酰基)乙烯基)苯酚(270MG, 55%产率)。LC-MS: $426.29 (\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4\text{S}$. ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400MHZ) Δ : 7.83 (D, J=15.2HZ, 1H), 7.53 (M, 1H), 7.39 (M, 2H), 7.29 (M, 2H), 7.14 (D, J=15.6HZ, 1H), 6.94 (M, 1H), 6.84 (M, 1H), 3.88 (M, 4H), 3.24 (M, 4H)。

[0616] 步骤6 (参见方案G, 步骤4C): 将(E)-2-(2-(3-溴-5-吗啉代苯磺酰基)乙烯基)苯酚

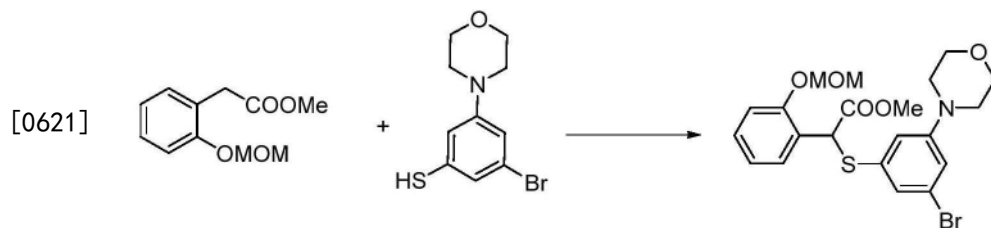
(270MG, 0.64MMOL)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-胺(282MG, 1.28MMOL)、 K_2CO_3 (176MG, 1.28MMOL) 和 $PD(DPPF)Cl_2$ (52MG, 0.06MMOL) 于1,4-二噁烷(9ML)和 H_2O (3ML) 中的混合物在 N_2 下在95℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入水(50ML)中并且用二氯甲烷(50ML×3)萃取。将合并的有机物用盐水(30ML)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=50:1)纯化粗产物以提供(E)-2-(2-((3-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-吗啉代苯基)磺酰基)乙烯基)苯酚(120MG, 43%产率)。ESMS+: 439.1 (M+H)⁺。¹H NMR (DMSO- D_6 , 400MHZ) Δ : 10.46 (S, 1H), 8.64 (S, 2H), 7.79 (D, J=15.6HZ, 1H), 7.41-7.65 (M, 4H), 7.29 (M, 2H), 6.90 (M, 3H), 6.84 (M, 1H), 3.76 (M, 4H), 3.28 (M, 4H)。

[0617] 实例16: 5-(3-((2,3-二氢苯并呋喃-3-基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺(化合物119)



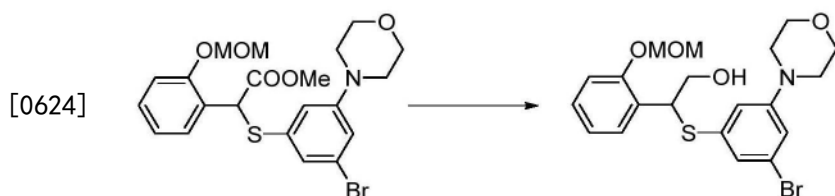
[0619] 步骤1(参见方案H,步骤21): 2-(2-(甲氧基甲氧基)苯基)乙酸甲酯的合成

[0620] 向2-(2-羟苯基)乙酸(10G, 65.8MMOL)于甲醇(132ML)中的溶液中添加浓 H_2SO_4 (1.32ML)。将反应在90℃下加热1.5小时。去除溶剂,并且将残留物倒入冰水(100ML)中。用乙酸乙酯(100ML×2)萃取所得混合物。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥并浓缩以产生粗产物甲酯(12.9G, 定量产率)。将部分粗产物酯(3.6G, 21.7MMOL)溶解于丙酮(15ML)中。添加碳酸钾(12G, 87.0MMOL),并且将混合物在室温下搅拌10分钟。然后将混合物冷却到0℃并且逐滴添加MOMCL(10ML, 0.13MOL)。将反应在室温下搅拌过夜。过滤碳酸钾并且用丙酮洗涤。在真空下将滤液和洗涤液合并并浓缩。将残留物溶解于乙酸乙酯(100ML)中并且依次用水(50ML)和盐水(50ML)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=50:1)纯化粗产物以产生2-(2-(甲氧基甲氧基)苯基)乙酸甲酯(2.8G, 62%产率)。 $C_{11}H_{14}O_4$ 。¹H NMR ($CDCl_3$, 400MHZ) Δ : 7.23 (M, 2H), 7.09 (D, J=8.0HZ, 1H), 6.97 (M, 1H), 5.19 (S, 2H), 3.68 (S, 3H), 3.63 (S, 2H), 3.45 (S, 3H)。



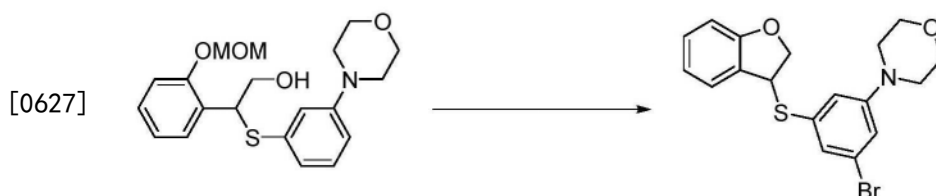
[0622] 步骤2(参见方案H,步骤22): 2-(3-溴-5-吗啉代苯硫基)-2-(2-(甲氧基甲氧基)苯基)乙酸甲酯的合成

[0623] 将2-(2-(甲氧基甲氧基)苯基)乙酸甲酯(1.73G, 8.2MMOL)、3-溴-5-吗啉代-苯硫醇(4.5G, 16.4MMOL)、碳酸钾(1.36G, 9.9MMOL)和 $N-BU_4NHSO_4$ (0.56G, 1.6MMOL) 于DMSO(30ML)中的溶液在 O_2 下在60℃下搅拌过夜。将反应混合物倒入水(100ML)中并且用乙酸乙酯(60ML×3)萃取。将合并的有机物用盐水(50ML×2)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20:1)纯化粗产物以产生2-((3-溴-5-吗啉代苯基)硫代)-2-(2-(甲氧基甲氧基)苯基)乙酸甲酯(2.6G, 66%产率)。仅用LC-MS确认化合物: 484.21 (M+H)⁺, $C_{21}H_{24}BrNO_5S$ 。



[0625] 步骤3 (参见方案H, 步骤23): 2-(3-溴-5-吗啉代苯硫基)-2-(2-(甲氧基甲氧基)苯基)乙醇的合成

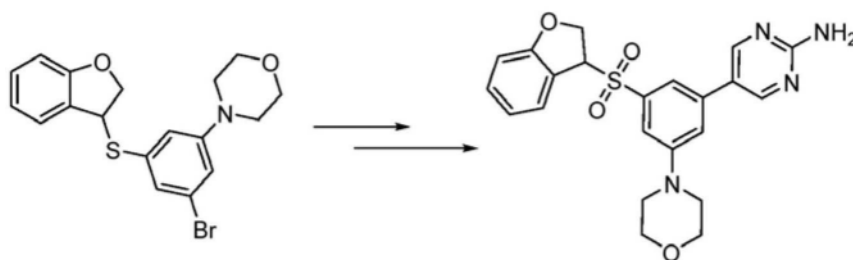
[0626] 在0℃下向产生的2-((3-溴-5-吗啉代苯基)硫代)-2-(2-(甲氧基甲氧基)苯基)乙酸甲酯(2.6G, 5.4MMOL)于THF(50ML)中的溶液中分部分添加 LiAlH_4 (410MG, 10.8MMOL)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。将混合物缓慢倒入冰水(100ML)中并且用乙酸乙酯(50ML $\times$ 3)萃取。将合并的有机物用盐水(100ML)洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化残留物以产生2-(3-溴-5-吗啉代苯硫基)-2-(2-(甲氧基甲氧基)苯基)乙醇(1.1G, 45%产率)。LC-MS: 455.77 ($\text{M}+\text{H}^+$), $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrNO}_4\text{S}$ 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHZ) Δ : 7.30 (M, 1H), 7.23 (M, 1H), 7.12 (M, 1H), 6.96 (M, 2H), 6.84 (S, 1H), 6.71 (S, 1H), 5.21 (S, 2H), 4.85 (M, 1H), 3.90 (M, 2H), 3.78 (M, 4H), 3.48 (S, 3H), 3.06 (M, 4H)。



[0628] 步骤4 (参见方案H, 步骤24): 4-(3-溴-5-(2,3-二氢苯并呋喃-3-基硫代)苯基)吗啉的合成

[0629] 向2-(3-溴-5-吗啉代苯硫基)-2-(2-(甲氧基甲氧基)苯基)乙醇(1.1G, 2.4MMOL)于二噁烷(5ML)中的溶液中添加6N HCL/二噁烷(5ML)。将反应在室温下搅拌30分钟。在真空中去除溶剂。将残留物溶解于乙酸乙酯(20ML)中并且用饱和碳酸氢钠(10ML)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥并浓缩以产生粗产物苯酚类似物(1.02G, 定量产率)。将苯酚类似物(1G, 2.4MMOL)溶解于甲苯(5ML)中并且在0℃下添加到三苯基膦(640MG, 2.4MMOL)和DEAD(425MG, 2.4MMOL)于甲苯(5ML)中的溶液中。然后将反应在室温下搅拌1小时。将混合物倒入水(20ML)中并且用乙酸乙酯(20ML $\times$ 2)萃取。将有机萃取物合并, 用盐水(10ML)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20:1)纯化残留物以产生4-(3-溴-5-(2,3-二氢苯并呋喃-3-基硫代)苯基)吗啉(630MG, 67%产率)。LC-MS: 393.98 ($\text{M}+\text{H}^+$), $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2\text{S}$ 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHZ) Δ : 7.27 (M, 1H), 7.18 (M, 1H), 6.99 (S, 1H), 6.91 (M, 2H), 6.79 (D, $J=84\text{HZ}$, 1H), 6.69 (S, 1H), 4.91 (M, 1H), 4.79 (M, 1H), 4.55 (M, 1H), 3.81 (M, 4H), 3.07 (M, 4H)。

[0630]



化合物119

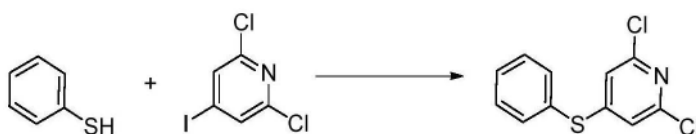
[0631] 步骤5 (参见方案H, 步骤12A): 5-(3-((2,3-二氢苯并呋喃-3-基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺的合成

[0632] 如实例11中针对化合物52所看到的, 用MCPBA对4-(3-溴-5-(2,3-二氢苯并呋喃-3-基硫代)苯基)吗啉进行氧化提供了4-(3-溴-5-(2,3-二氢苯并呋喃-3-基磺酰基)苯基)吗啉 (500MG, 46% 产率)。仅用LC-MS确认化合物: $426.37 (M+H)^+$, $C_{18}H_{18}BrNO_4S$ 。

[0633] 步骤6 (参见方案H, 步骤4C): 如实例11中针对化合物52所描述的4-(3-溴-5-(2,3-二氢苯并呋喃-3-基磺酰基)苯基)吗啉 (500MG, 1.2MMOL) 与5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-胺 (287MG, 1.3MMOL) 的铃木反应提供了呈白色固体的5-(3-((2,3-二氢苯并呋喃-3-基)磺酰基)-5-吗啉代苯基)嘧啶-2-胺 (139MG, 27% 产率)。ESMS+: $439.10 (M+H)^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400MHZ) Δ : 8.54 (S, 2H), 7.47 (S, 1H), 7.33 (M, 1H), 7.27 (M, 1H), 7.22 (S, 1H), 6.97 (M, 2H), 6.92 (S, 2H), 6.77 (D, $J=8.0$ HZ, 1H), 5.50 (M, 1H), 4.89 (M, 1H), 4.69 (M, 1H), 3.73 (M, 4H), 3.18 (M, 4H)。

[0634] 实例17: 5-(6-吗啉代-4-(苯磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (化合物115)

[0635]



[0636] 步骤1 (参见方案I, 步骤25): 2,6-二氯-4-(苯硫基)吡啶的合成

[0637] 将 $PD_2(DBA)_3$ (0.17G, 0.18MMOL) 在 N_2 下添加到2,6-二氯-4-碘吡啶 (1G, 3.66MMOL)、苯硫酚 (0.44G, 4.03MMOL)、XANTPHOS (0.21G, 0.37MMOL) 和DIPEA (0.94G, 7.32MMOL) 于二噁烷 (20ML) 中的混合物中。将反应在110°C下加热2小时。将混合物冷却到室温, 倒入水 (20ML) 中并且用乙酸乙酯 (20ML $\times$ 3) 萃取。将合并的有机物用盐水 (20ML) 洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (石油醚) 纯化残留物以产生呈灰白色固体的2,6-二氯-4-(苯硫基)吡啶 (0.78G, 83% 产率)。

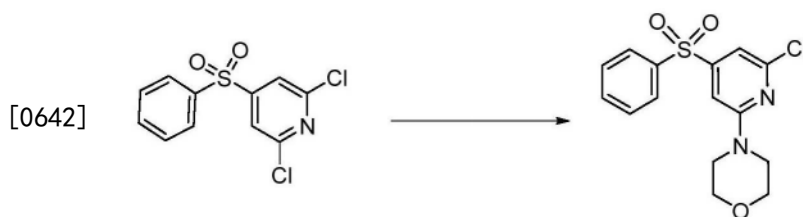
[0638] 仅用LC-MS确认化合物: $256.16 (M+H)^+$, $C_{11}H_7Cl_2NS$ 。

[0639]



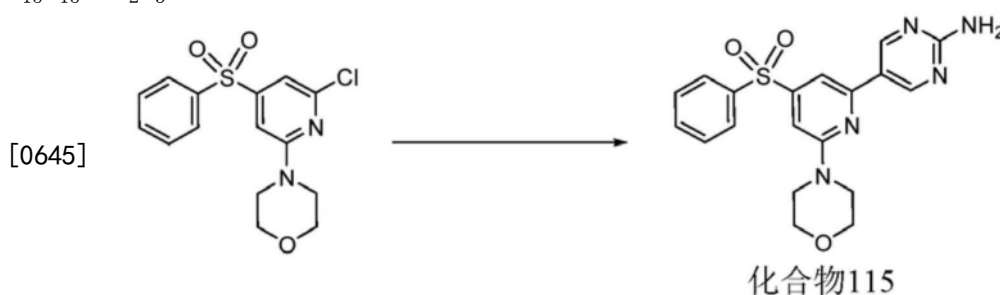
[0640] 步骤2 (参见方案I, 步骤12A): 2,6-二氯-4-(苯磺酰基)吡啶的合成

[0641] 如实例11中针对化合物52所描述的2,6-二氯-4-(苯硫基)吡啶的MCPBA介导的氧化提供了2,6-二氯-4-(苯磺酰基)吡啶 (0.69G, 90% 产率)。仅用LC-MS确认化合物: $287.98 (M+H)^+$, $C_{11}H_7Cl_2NO_2S$ 。



[0643] 步骤3(参见方案I,步骤26):4-(6-氯-4-(苯磺酰基)吡啶-2-基)吗啉的合成

[0644] 将2,6-二氯-4-(苯磺酰基)吡啶(0.69G,2.40MMOL)、吗啉(0.23G,2.64MMOL)和DIPEA(0.40G,3.13MMOL)于二噁烷(20ML)中的溶液在120℃下加热过夜。将反应冷却到室温并且倒入水(100ML)中。用乙酸乙酯(100ML×3)萃取混合物。将有机萃取物合并,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=60:1)纯化粗产物以产生4-(6-氯-4-(苯磺酰基)吡啶-2-基)吗啉(700MG,86%产率)。仅用LC-MS确认化合物:339.74(M+H)⁺, C₁₅H₁₅ClN₂O₃S。



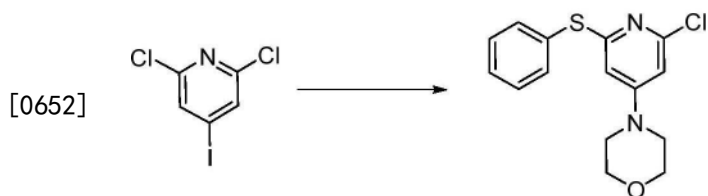
[0646] 步骤4(参见方案I,步骤4C):5-(6-吗啉代-4-(苯磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的合成

[0647] 如实例11中针对化合物52所描述的4-(6-氯-4-(苯磺酰基)吡啶-2-基)吗啉(338MG,1MMOL)与5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-胺(442MG,2MMOL)的铃木偶联提供了5-(6-吗啉代-4-(苯磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(220MG,55%产率)。ESMS+:398.27(M+H)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHZ) Δ:8.94(S,2H),8.11(D,J=8.8HZ,2H),7.73(M,1H),7.65(M,2H),7.55(S,1H),7.11(S,3H),3.70(M,4H),3.60(M,4H)。

[0648] 通过与针对化合物115所描述的方法类似并且如方案I中所描述的方法制备以下化合物:

化合物编号	MS	¹ H NMR
[0649] 150	425.9 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 8.92 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 8.11 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.50 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 4.31 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.04 (td, J = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 12.8, 3.5 Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
[0650] 151	423.9 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 8.92 (s, 2H), 8.10 (m, 2H), 7.72(m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.51 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.45 (dq, J = 4.1, 2.1 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 12.5, 2.7 Hz, 2H), 1.83 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 2H), 1.73 (q, J = 7.2, 6.4 Hz, 2H)。

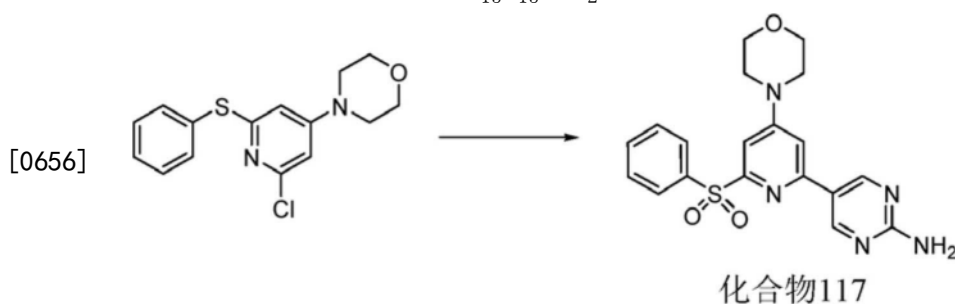
[0651] 实例18:5-(4-吗啉代-6-(苯磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物117)



[0653] 步骤1(参见方案J,步骤27):4-(2-氯-6-(苯硫基)吡啶-4-基)吗啉的合成

[0654] 将 $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ (872MG, 0.95MMOL) 在 N_2 下添加到2,6-二氯-4-碘吡啶 (2G, 7.32MMOL)、吗啉 (764MG, 8.78MMOL)、XANTPHOS (550MG, 0.95MMOL) 和 CS_2CO_3 (3.1G, 9.52MMOL) 于二噁烷 (50ML) 中的混合物中。将反应在 140°C 下加热1小时。将混合物冷却到室温, 倒入水 (100ML) 中并且用乙酸乙酯 (100ML $\times$ 3) 萃取。将合并的有机物用盐水 (100ML) 洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化残留物以产生4-(2,6-二氯吡啶-4-基)吗啉 (1.19G, 70%产率)。LC-MS: 234.81 ($\text{M}+\text{H}^+$), $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHZ) Δ : 6.60 (s, 2H), 3.82 (t, $\text{J}=5.0\text{HZ}$, 4H), 3.31 (m, $\text{J}=5.0\text{HZ}$, 4H)。

[0655] 步骤2(参见方案J,步骤28):将4-(2,6-二氯吡啶-4-基)吗啉 (1.1G, 4.74MMOL)、1,2-二苯基二硫烷 (0.62G, 2.84MMOL) 和氢氧化钠 (0.28G, 7.11MMOL) 于DMSO (10ML) 中的混合物在 120°C 下加热过夜。将混合物冷却到室温并且倒入水 (100ML) 中。然后用乙酸乙酯 (100ML $\times$ 3) 萃取混合物。将有机萃取物合并, 用盐水 (50ML $\times$ 2) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 纯化残留物以产生4-(2-氯-6-(苯硫基)吡啶-4-基)吗啉 (1.12G, 77%产率), 其在不进行进一步纯化的情况下用于下一反应。仅用LC-MS确认化合物: 306.98 ($\text{M}+\text{H}^+$), $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{OS}$ 。



[0657] 步骤3(参见方案J,步骤12A):5-(4-吗啉代-6-(苯磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺

[0658] 对如实例51中所描述的4-(2-氯-6-(苯硫基)吡啶-4-基)吗啉的氧化提供4-(2-氯-6-(苯磺酰基)吡啶-4-基)吗啉 (640MG, 58%产率)。仅通过LC-MS确认化合物: 338.91 ($\text{M}+\text{H}^+$), $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ 。

[0659] 步骤4(参见方案J,步骤4C):将4-(2-氯-6-(苯磺酰基)吡啶-4-基)吗啉 (600MG, 1.78MMOL) 和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-胺 (432MG, 1.95MMOL)、 K_2CO_3 (490MG, 3.55MMOL) 和 $\text{Pd}(\text{DPPF})\text{Cl}_2$ (145MG, 0.18MMOL) 于1,4-二噁烷 (18ML) 和 H_2O (6ML) 中的铃木偶联在 N_2 下在 95°C 下搅拌1小时。将反应混合物倒入水 (30ML) 中并且用乙酸乙酯 (30ML $\times$ 3) 萃取。将合并的有机物用盐水 (20ML) 洗涤, 经硫酸钠干燥、浓缩。通过硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇=100:1) 纯化粗产物并且用二氯甲烷/甲醇 (50:1, 10ML) 的组合洗涤以提供5-(4-吗啉代-6-(苯磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (132MG, 19%产率)。ESMS+: 397.96 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHZ) Δ : 8.81 (s, 2H), 8.03 (d, $\text{J}=7.2\text{HZ}$, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.51 (m, 4H)。

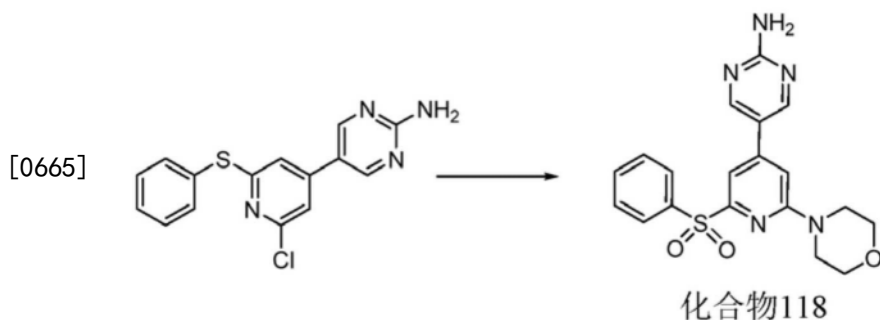
[0660] 实例19:5-(2-吗啉代-6-(苯磺酰基)吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(化合物118)



[0662] 步骤1:5-(2-氯-6-(苯硫基)吡啶-4-基)嘧啶-2-胺的合成:

[0663] 如实例11中针对化合物52所描述的完成2,6-二氯-4-碘吡啶(1G,3.66MMOL)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-胺(0.97G,4.40MMOL)的钯介导的铃木偶联以产生5-(2,6-二氯吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(700MG,80%产率)。仅用LC-MS确认化合物:240.98(M+H)⁺,C₉H₆Cl₂N₄。

[0664] 步骤2(参见方案K,步骤29):将产生的5-(2,6-二氯吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(0.7G,2.92MMOL)、苯硫酚(321MG,2.92MMOL)和碳酸钾(483MG,3.5MMOL)于DMF(20ML)中的混合物在110℃下加热过夜。将混合物冷却到室温并且倒入水(100ML)中。然后用乙酸乙酯(100ML×3)萃取混合物。将有机萃取物合并,用盐水(50ML×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=60:1)纯化残留物以产生5-(2-氯-6-(苯硫基)吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(0.75G,82%产率)。仅用LC-MS确认化合物:314.99(M+H)⁺,C₁₅H₁₁ClN₄S。



[0666] 步骤3(参见方案K,步骤12A):5-(2-吗啉代-6-(苯磺酰基)吡啶-4-基)嘧啶-2-胺

[0667] 如实例11中针对化合物52所描述的,用MCPBA对5-(2-氯-6-(苯硫基)吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(0.75G,2.39MMOL)进行氧化产生了5-(2-氯-6-(苯磺酰基)吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(0.25G,30%产率)。仅用LC-MS确认化合物:346.97(M+H)⁺,C₁₅H₁₁ClN₄O₂S。

[0668] 步骤4(参见方案K,步骤26):如针对115所描述的完成5-(2-氯-6-(苯磺酰基)吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(200MG,0.58MMOL)与吗啉(503MG,5.8MMOL)的SNAR反应以提供5-(2-吗啉代-6-(苯磺酰基)吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(37MG,16%产率)。ESMS+:398.07(M+H)⁺。¹H NMR(DMSO-D₆,400MHZ) Δ:8.78(S,2H),7.99(M,2H),7.73(M,1H),7.63(M,3H),7.55(S,1H),7.14(S,2H),3.64(M,4H),3.50(M,4H)。

[0669] 通过与针对化合物118所描述的方法类似并且如方案K中所描述的方法制备以下化合物:

[0670]

化合物编号	MS	¹ H NMR
139	432.1 (M+H)	(CDCl ₃ +MeOD, 400 MHz) δ: 8.86 (s, 2H), 8.36 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.67 (m, 4H)。
144	464.9 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 8.12 (s, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 2H), 7.79 – 7.70 (m, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 2H), 7.18 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.68 (dd, J = 5.9, 3.9 Hz, 4H), 3.55 (dd, J = 5.8, 3.9 Hz, 4H)。
145	439.9 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 10.76 (s, 1H), 9.29 (s, 2H), 8.21 – 8.08 (m, 2H), 7.79 – 7.69 (m, 2H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.24 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 5.9, 3.7 Hz, 4H), 3.64 (dd, J = 5.7, 3.8 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H)。
146	438.0 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ 9.06 – 8.91 (m, 2H), 8.13 – 8.06 (m, 2H), 7.82 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.53 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 5.9, 3.9 Hz, 4H), 3.60 (dd, J = 5.8, 3.9 Hz, 4H), 2.77 (tt, J = 7.4, 3.7 Hz, 1H), 0.69 (td, J = 7.0, 4.7 Hz, 2H), 0.53 – 0.47 (m, 2H)。

[0671] 实例20:5-(6-吗啉代-4-苯氧基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物120)

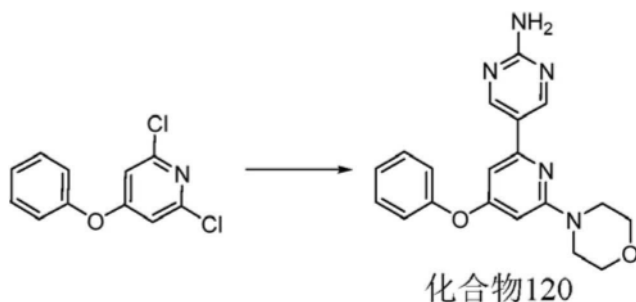
[0672]



[0673] 步骤1(参见方案L,步骤30):2,6-二氯-4-苯氧基吡啶的合成

[0674] 将2,6-二氯-4-碘吡啶(600MG,2.20MMOL)、苯酚(207MG,2.20MMOL)和碳酸钾(455MG,3.30MMOL)于DMSO(20ML)中的混合物在N₂下在100℃下搅拌3小时。将反应混合物倒入水(100ML)中并且用乙酸乙酯(100ML×3)萃取。将合并的有机物用盐水(50ML×2)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚)纯化残留物以产生2,6-二氯-4-苯氧基吡啶(210MG,40%产率)。仅用LC-MS确认化合物:239.86(M+H)⁺,C₁₁H₇Cl₂NO。

[0675]



[0676] 步骤2(参见方案L,步骤26):如实例17中针对化合物115所描述的2,6-二氯-4-苯氧基吡啶(200MG,0.84MMOL)和吗啉(218MG,2.51MMOL)的SNAR反应产生4-(6-氯-4-苯氧基吡啶-2-基)吗啉(180MG,74%产率)。仅用LC-MS确认化合物:290.75(M+H)⁺,C₁₅H₁₅CLN₂O₂。

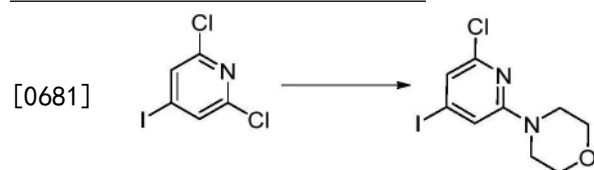
[0677] 步骤3(参见方案L,步骤4C):将4-(6-氯-4-苯氧基吡啶-2-基)吗啉(180MG,0.62MMOL)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-胺(151MG,0.68MMOL)、K₂CO₃(171MG,1.24MMOL)和PD(DPPF)CL₂(51MG,0.06MMOL)于1,4-二噁烷(6ML)和H₂O(2ML)中的混合物在N₂下在95℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入水(20ML)中并且用二氯甲烷(20ML×3)萃取。将合并的有机物用盐水(20ML)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化粗产物以提供5-(6-吗啉代-4-苯氧基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(150MG,69%产率)。ESMS+:350.2(M+H)⁺。¹H NMR(DMSO-D₆,400MHZ) Δ:8.81(S,

2H), 7.45 (M, 2H), 7.24 (M, 1H), 7.15 (M, 2H), 6.97 (S, 2H), 6.81 (S, 1H), 6.16 (S, 1H), 3.68 (M, 4H), 3.43 (M, 4H)。

[0678] 通过与针对化合物120所描述的方法类似并且如方案L中所描述的方法制备以下化合物:

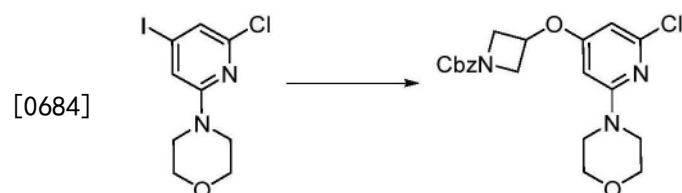
化合物编号	MS	¹ H NMR
128	451.52 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 8.86 (s, 2H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.49 (m, 4H)。
130	343.8 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ: 8.87 (s, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.23 (tt, J = 4.7, 2.0 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 10.2, 4.5 Hz, 1H), 3.84 (td, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 3.80 – 3.73 (m, 2H), 3.70 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.49 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.27 (dtd, J = 13.5, 8.3, 6.3 Hz, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H)。
132	451.52 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 8.86 (s, 2H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.49 (m, 4H)。
134	384.2 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 8.85 (s, 2H), 7.52 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.86 (br, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.52 (m, 4H)。
135	380.3 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 8.83 (s, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.07 – 6.94 (m, 2H), 6.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.82 (d, J = 4.8 Hz, 7H), 3.51 (t, J = 4.9 Hz, 4H)。
136	434.3 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 8.84 (s, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.49 (br, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.53 (m, 4H)。
137	364.3 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 8.84 (s, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.71 (br, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。
138	396.1 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 8.89 (s, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.51 (br, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.62 (m, 4H)。

[0679] 实例21: (3-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代吡啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)(环丙基)甲酮(化合物129)



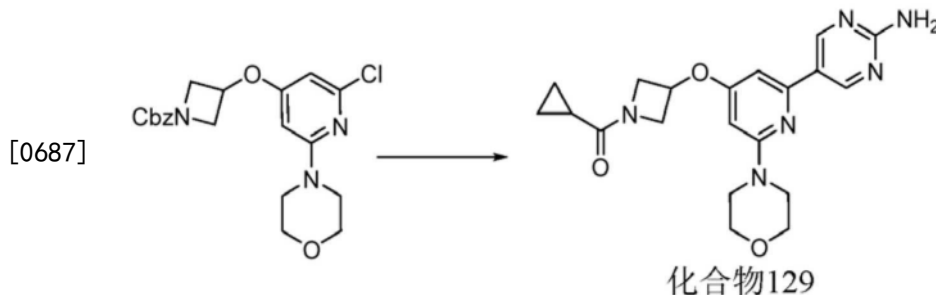
[0682] 步骤1 (参见方案L, 步骤26): 4-(6-氯-4-碘吡啶-2-基)吗啉的合成

[0683] 将2,6-二氯-4-碘吡啶 (3G, 11.0MMOL)、吗啉 (1.05G, 12.1MMOL) 和DIPEA (1.86G, 14.3MMOL) 于二噁烷 (30ML) 中的溶液回流5小时。将溶液冷却到室温并且倒入水 (100ML) 中。用乙酸乙酯 (60ML × 3) 萃取混合物。将有机萃取物合并, 用盐水 (30ML × 2) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 30:1) 纯化残留物以产生4-(6-氯-4-碘吡啶-2-基)吗啉 (2.5G, 70%产率)。仅用LC-MS确认化合物: 324.73 (M+H)⁺, C₉H₁₀ClIN₂O。



[0685] 步骤2(参见方案L,步骤30):3-(2-氯-6-吗啉代吡啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯的合成

[0686] 向3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(500MG,2.42MMOL)于DMSO(10ML)中的溶液中添加TBUOK(340MG,3.04MMOL)。将反应搅拌30分钟并且添加4-(6-氯-4-碘吡啶-2-基)吗啉(650MG,2.0MMOL)。将反应在N₂下在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水(50ML)中并且用乙酸乙酯(50ML×3)萃取。将合并的有机物用盐水(50ML×2)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20:1)纯化残留物以产生3-(2-氯-6-吗啉代吡啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(280MG,35%产率)。仅用LC-MS确认化合物:403.93(M+H)⁺,C₂₀H₂₂ClN₃O₄。



[0688] 步骤3(参见方案L,步骤4C):3-(2-(2-(叔丁氧羰基氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代吡啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯的合成

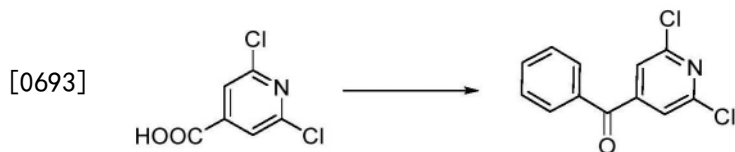
[0689] 将3-(2-氯-6-吗啉代吡啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(280MG,0.70MMOL)的混合物、叔丁基5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-基氨基甲酸酯的混合物和其DI-BOC类似物(354MG,~1.04MMOL)、K₂CO₃(194MG,1.40MMOL)和PD(DPPF)CL₂(58MG,0.07MMOL)于1,4-二噁烷(9ML)和H₂O(3ML)中的混合物在N₂下在95℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入水(20ML)中并且用二氯甲烷(20ML×3)萃取。将合并的有机物用盐水(20ML)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化粗产物以产生3-(2-(2-(叔丁氧羰基氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代吡啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸盐(50MG)和其DI-BOC类似物(210MG)。仅用LC-MS确认化合物:3-(2-(2-(叔丁氧羰基氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代吡啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸盐-562.2(M+H)⁺,C₂₉H₃₄N₆O₆;3-((2-(2-(DI-BOC-氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代吡啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯-662.2(M+H)⁺,C₃₄H₄₂N₆O₈。

[0690] 步骤4(参见方案L,步骤31):将3-((2-(2-(DI-BOC-氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代吡啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(210MG,0.32MMOL)于MeOH(20ML)中的溶液在PD/C的存在下氢化过夜。过滤出PD/C并且在真空中浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=30:1)纯化残留物以产生游离胺(30MG,18%产率)。

[0691] 步骤5(参见方案L,步骤6):将游离胺(30MG,0.06MMOL)溶解于二氯甲烷(5ML)中并且冷却到0℃。依次添加TEA(0.02ML,0.14MMOL)和环丙甲酰氯(12MG,0.11MMOL)。然后将反应在室温下搅拌1小时。将混合物倒入水(10ML)中并且用二氯甲烷(10ML×3)萃取。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过制备型TLC纯化残留物以产生环丙基(3-((2-(2-(DI-BOC-氨基)嘧啶-5-基)-6-吗啉代吡啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)甲酮(30MG,89%产率),将其溶解于二氯甲烷(3ML)并且用TFA(0.5ML)处理1小时。在真空中去除溶剂以

提供呈黄色固体的 (3-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代吡啶-4-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)(环丙基)甲酮-TFA (20MG, 78% 产率)。ESMS+: 396.95 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 400MHZ) Δ: 8.86 (S, 2H), 6.43 (S, 1H), 5.88 (S, 1H), 5.34 (S, 2H), 5.06 (M, 1H), 4.66 (M, 1H), 4.42 (M, 1H), 4.34 (M, 1H), 4.10 (M, 1H), 3.84 (M, 4H), 3.55 (M, 4H), 1.41 (M, 1H), 0.99 (M, 2H), 0.77 (M, 2H)。

[0692] 实例22: (2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代吡啶-4-基)(苯基)甲酮(化合物122)

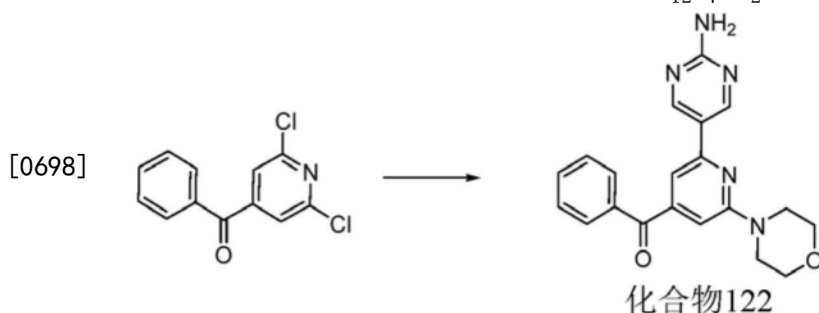


[0694] 步骤1(参见方案M, 步骤32): (2,6-二氯吡啶-4-基)(苯基)甲酮的合成

[0695] 向2,6-二氯异烟酸(3.6G, 18.8MMOL)于二氯甲烷(20ML)中的悬浮液中添加CDI(3.44G, 21.2MMOL)。将溶液在室温下搅拌2.5小时。添加N,0-二甲基羟胺HCL(2.74G, 28.2MMOL)并且将反应在室温下搅拌过夜。将反应用1N NaOH(10ML)淬灭并且用二氯甲烷(20ML×3)萃取。将有机萃取物合并,用盐水(20ML)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化残留物以产生呈白色固体的2,6-二氯-N-甲氧基-N-甲基异烟酰胺,1(3.8G, 86% 产率)。仅用LC-MS确认化合物: 235.10 (M+H)⁺, C₈H₈Cl₂N₂O₂。

[0696] 步骤3(参见方案M, 步骤33): 将苯基溴化镁(THF中24.4ML, 24.4MMOL, 1M)在氮气保护下在0℃下逐滴添加到2,6-二氯-N-甲氧基-N-甲基异烟酰胺(3.8G, 16.2MMOL)于THF(50ML)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用饱和氯化铵(100ML)淬灭并且用乙酸乙酯(60ML×3)萃取。将合并的有机物用盐水(50ML×2)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20:1)纯化粗产物以产生呈白色固体的(2,6-二氯吡啶-4-基)(苯基)甲酮(3.8G, 93% 产率)。

[0697] 仅用LC-MS确认化合物: 251.91 (M+H)⁺, C₁₂H₇Cl₂N₂O。



[0699] 步骤2(参见方案M, 步骤26): 如实例17中针对化合物115所描述的(2,6-二氯吡啶-4-基)(苯基)甲酮(3.8G, 15.1MMOL)和吗啉(5.2G, 59.8MMOL)与DIPEA(7.7G, 60.1MMOL)的SNAR反应产生呈黄色固体的(2-氯-6-吗啉代吡啶-4-基)(苯基)甲酮(4.3G, 94% 产率)。仅用LC-MS确认化合物: 303.26 (M+H)⁺, C₁₆H₁₅ClN₂O₂。

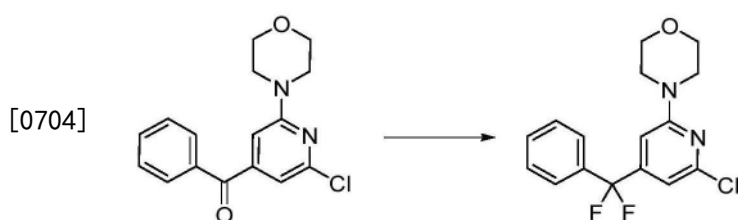
[0700] 步骤3(参见方案M, 步骤4C): 如实例11中针对化合物52所描述的(2-氯-6-吗啉代吡啶-4-基)(苯基)甲酮(500MG, 1.66MMOL)与5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-胺(360MG, 1.66MMOL)的铃木偶联提供了呈黄色固体的(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代吡啶-4-基)(苯基)甲酮(250MG, 42% 产率)。ESMS+: 362.61 (M+H)⁺。¹H NMR (DMSO-D₆, 400MHZ) Δ: 8.92 (S, 2H), 7.84 (D, J=8.0HZ, 2H), 7.72 (M, 1H), 7.58 (M, 2H), 7.30

(S, 1H), 7.01 (S, 2H), 6.85 (S, 1H), 3.72 (M, 4H), 3.57 (M, 4H)。

[0701] 通过与针对化合物122所描述的方法类似并且如方案M中所描述的方法制备以下化合物:

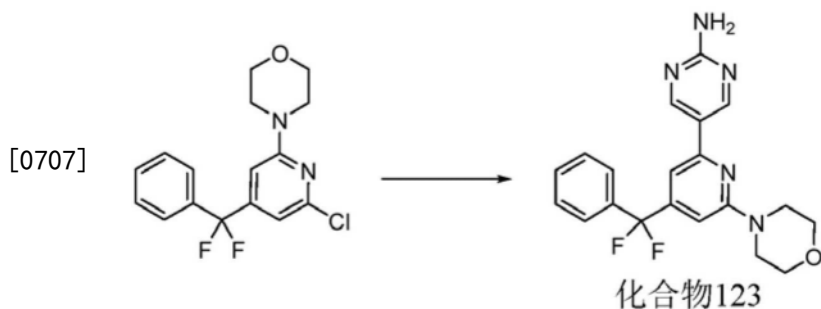
化合物编号	MS	¹ H NMR
131	370.2 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 8.94 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.41 (br, 2H), 4.07 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J=6.4 Hz, 1H), 3.86 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 1.85 (m, 4H)。
133	391.91 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 8.92 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.07 – 3.99 (m, 2H), 3.86 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.35 (td, J = 11.2, 4.7 Hz, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.00 (m, 2H)。
149	356.3 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.96 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.10 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.03 – 3.89 (m, 4H), 3.87 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.66 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.36 – 2.20 (m, 2H)。

[0702] 实例23: 5-(4-(二氟(苯基)甲基)-6-吗啉代吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物123)



[0705] 步骤1(参见方案M, 步骤34): 4-(6-氯-4-(二氟(苯基)甲基)吡啶-2-基)吗啉的合成

[0706] 在0℃下向(2-氯-6-吗啉代吡啶-4-基)(苯基)甲酮(0.5G, 1.66MMOL, 用于制备, 参见实例22中针对化合物122的程序)于二氯甲烷(10ML)中的溶液中添加DAST(1.07G, 6.64MMOL)。将反应在室温下搅拌过夜。将溶液缓慢倒入冰冷的饱和碳酸氢钠(50ML)中并且用乙酸乙酯(50ML×3)萃取。将合并的有机物用盐水(50ML)洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=50:1)纯化残留物以产生4-(6-氯-4-(二氟(苯基)甲基)吡啶-2-基)吗啉(80MG, 15%产率)。仅用LC-MS确认化合物: 324.89 (M+H)⁺, C₁₆H₁₅ClF₂N₂O。

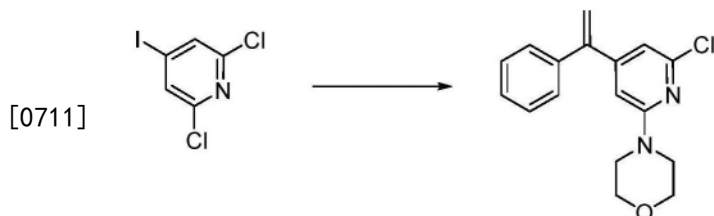


[0708] 步骤2(参见方案M, 步骤4C): 5-(4-(二氟(苯基)甲基)-6-吗啉代吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的合成

[0709] 如实例11中针对化合物52所描述的使4-(6-氯-4-(二氟(苯基)甲基)吡啶-2-基)吗啉(80MG, 0.25MMOL)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-胺(110MG, 0.49MMOL)、K₂CO₃(103MG, 0.74MMOL)和PD(DPPF)Cl₂(20MG, 0.03MMOL)于1,4-二噁烷(6ML)和H₂O(2ML)中的混合物反应并进行激发以提供5-(4-(二氟(苯基)甲基)-6-吗啉代吡

啉-2-基)嘧啶-2-胺(69MG,73%产率)。ESMS+:384.2(M+H)⁺。¹H NMR(DMSO-D₆,400MHZ) Δ: 8.92(S,2H),7.66(M,2H),7.51(M,3H),7.31(S,1H),7.03(S,2H),6.84(S,1H),3.71(M,4H),3.55(M,4H)。

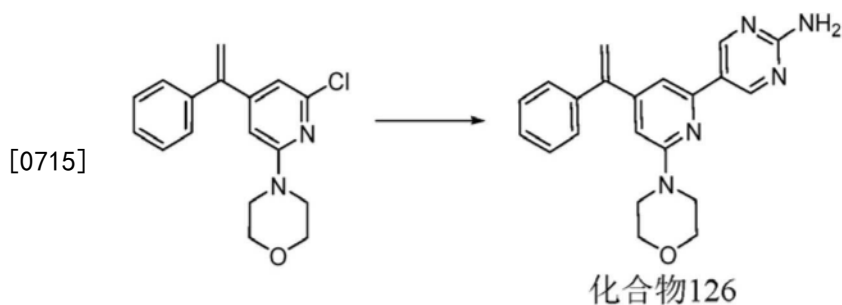
[0710] 实例24:5-(6-吗啉代-4-(1-苯基乙烯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺:2,6-二氯-4-(1-苯基乙烯基)吡啶(化合物126)



[0712] 步骤1(参见方案N,步骤35):将2,6-二氯-4-碘吡啶(5G,18.2MMOL)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(5.6G,21.9MMOL)、KOAC(3.6G,36.5MMOL)和PD(PPh₃)Cl₂(0.5G,0.73MMOL)于DMF(20ML)中的混合物在N₂下在100℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入水(100ML)中并且用乙酸乙酯(100ML×3)萃取。将合并的有机物用盐水(100ML)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=200:1)纯化残留物以产生2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(3.6G,72%产率)。

[0713] 步骤2(参见方案N,步骤4C):如实例11中针对化合物52所描述的对(1-溴乙烯基)苯(0.73MG,4.01MMOL)、2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(1.1G,4.03MMOL)、PD(DPPF)Cl₂(68MG,0.08MMOL)和碳酸钾(1.1G,8.0MMOL)于二噁烷/水(9ML/3ML)中的混合物进行处理并激发以产生2,6-二氯-4-(1-苯基乙烯基)吡啶(705MG,71%产率)。仅用LC-MS确认化合物:249.99(M+H)⁺,C₁₃H₉Cl₂N。

[0714] 步骤3(参见方案I,步骤26):如实例17中针对化合物115所描述的对2,6-二氯-4-(1-苯基乙烯基)吡啶(700MG,2.81MMOL)、吗啉(490MG,5.63MMOL)和DIPEA(471MG,3.65MMOL)于1,4-二噁烷(20ML)中的溶液进行处理并激发以产生4-(6-氯-4-(1-苯基乙烯基)吡啶-2-基)吗啉(530MG,63%产率)。仅用LC-MS确认化合物:301.22(M+H)⁺,C₁₇H₁₇ClN₂O。



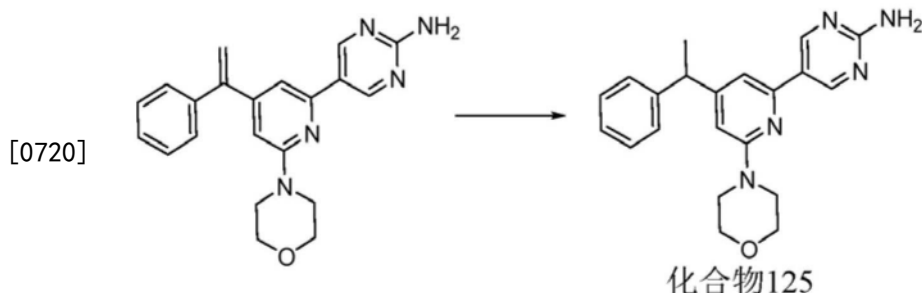
[0716] 步骤4(参见方案N,步骤4C):如实例11中针对化合物52所描述的2,6-二氯-4-(1-苯基乙烯基)吡啶(200MG,0.67MMOL)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-胺(300MG,1.36MMOL)的混合物经历铃木偶联以提供5-(6-吗啉代-4-(1-苯基乙烯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(98MG,41%产率)。ESMS+:360.2(M+H)⁺。¹H NMR(CDCl₃,400MHZ) Δ: 8.94(S,2H),7.35(M,5H),6.92(S,1H),6.57(S,1H),6.10(BR,2H),5.62(S,1H),5.57(S,1H),3.85(M,4H),3.58(M,4H)。

[0717] 通过与针对化合物126所描述的方法类似并且如方案N中所描述的方法制备以下

化合物:

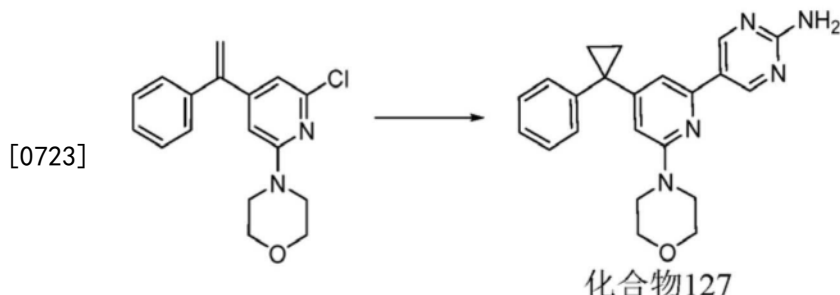
化合物编号	MS	¹ H NMR
[0718] 124	348.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 8.84 (s, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.47 (m, 4H)。

[0719] 实例25: 5-(6-吗啉代-4-(1-苯乙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物125)



[0721] (参见方案L, 步骤31): 将5-(6-吗啉代-4-(1-苯基乙烯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(25MG, 0.07MMOL)和PD/C(5MG)于甲醇(5ML)中的混合物在室温和1ATM H₂下氢化1小时。过滤出PD/C并且用甲醇(3ML)洗涤。将滤液和洗涤液合并并且在真空中浓缩以提供5-(6-吗啉代-4-(1-苯乙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(19MG, 76%产率)。ESMS+: 362.04 (M+H)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHZ) Δ: 8.96 (S, 2H), 7.32 (M, 5H), 6.87 (BR, 2H), 6.80 (S, 1H), 6.54 (S, 1H), 4.10 (Q, J=7.1HZ, 1H), 3.84 (M, 4H), 3.56 (M, 4H), 1.65 (D, J=7.2HZ, 3H)。

[0722] 实例26: 5-(6-吗啉代-4-(1-苯基环丙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物127)

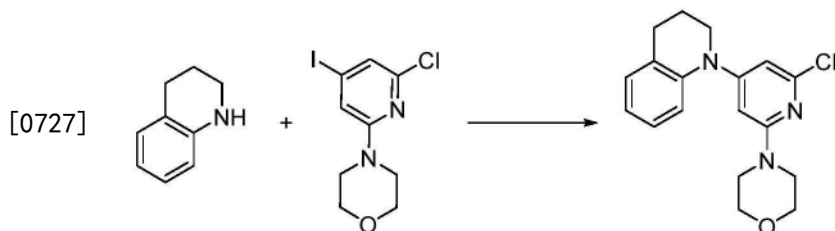


[0724] 步骤1(参见方案N, 步骤36): 在室温下向三甲基碘化亚砷(341MG, 1.55MMOL)于DMSO(10ML)中的溶液中分部分添加氢化钠(62MG, 矿物油中60%, 1.55MMOL)。将反应搅拌15分钟并且然后添加4-(6-氯-4-(1-苯基乙烯基)吡啶-2-基)吗啉(310MG, 1.03MMOL)于THF(5ML)中的溶液。将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水(50ML)中并且用乙酸乙酯(50ML×3)萃取。将有机萃取物合并, 用盐水(20ML)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=50:1)纯化残留物以产生呈白色固体的4-(6-氯-4-(1-苯基环丙基)吡啶-2-基)吗啉(184MG, 56%产率)。仅用LC-MS确认化合物: 315.04 (M+H)⁺, C₁₈H₁₉ClN₂O。

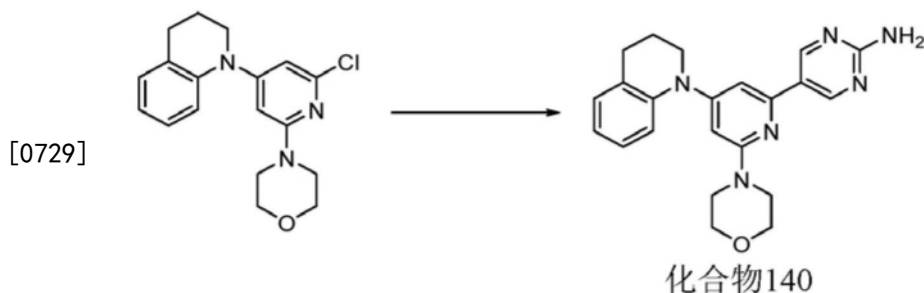
[0725] 步骤2(参见方案N, 步骤4C): 如实例11中针对化合物52所描述的4-(6-氯-4-(1-苯基环丙基)吡啶-2-基)吗啉(184MG, 0.59MMOL)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-胺(259MG, 1.17MMOL)的混合物经历铃木偶联以提供呈黄色固体的5-(6-吗啉代-4-(1-苯基环丙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(130MG, 59%产率)。ESMS+: 374.08 (M+H)。¹H NMR (DMSO-D₆, 400MHZ) Δ: 8.83 (S, 2H), 7.31 (M, 4H), 7.24 (M, 1H), 6.98 (S, 1H), 6.93 (S,

2H), 6.45 (s, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.42 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 1.25 (m, 2H)。

[0726] 实例27: 5-(4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6-吗啉代吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物140)

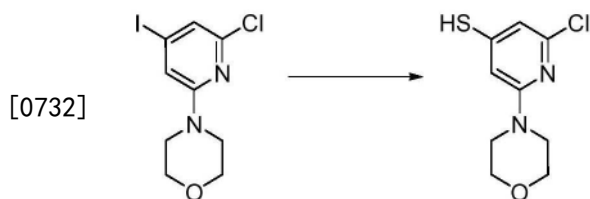


[0728] 步骤1(参见方案O,步骤37):将1,2,3,4-四氢喹啉(133MG,1MMOL)、4-(6-氯-4-碘吡啶-2-基)吗啉(324MG,1MMOL)、BINAP(62MG,0.1MMOL)、T-BUONA(192MG,2MMOL)和 PD_2DBA_3 (91.6MG,0.1MMOL)于甲苯(10ML)中的混合物回流2小时。将混合物冷却到室温,用水(30ML)稀释,并且用乙酸乙酯(30ML $\times$ 3)萃取。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过制备型TLC纯化残留物以产生4-(6-氯-4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)吡啶-2-基)吗啉(57MG,17%产率)。仅用LC-MS确认化合物: $300.28(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$ 。



[0730] 步骤2(参见方案N,步骤4C):4-(6-ARGIO-4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)吡啶-2-基)吗啉的合成将4-(6-氯-4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)吡啶-2-基)吗啉(55MG,0.17MMOL)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-胺(74MG,0.33MMOL)、 Na_2CO_3 (71MG,0.67MMOL)和 $\text{PD}(\text{DPPF})\text{Cl}_2$ (27MG,0.03MMOL)于1,4-二噁烷(6ML)和 H_2O (2ML)中的混合物在 N_2 下在95 $^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时。将反应混合物倒入水(10ML)中并且用二氯甲烷(10ML $\times$ 3)萃取。将合并的有机物用盐水(10ML)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过制备型TLC纯化粗产物以提供4-(6-ARGIO-4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)吡啶-2-基)吗啉(11MG,81%产率)。ESMS+: 389.1 (M+H) $^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHZ) Δ : 8.84 (s, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.37 (br, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.69 (m, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.02 (m, 2H)。

[0731] 实例28: 5-(6-吗啉代-4-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物142a)

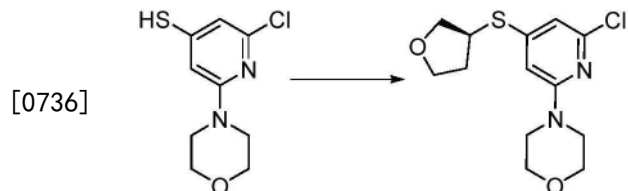


[0733] 步骤1(参见方案Q,步骤8):2-氯-6-吗啉代吡啶-4-硫醇的合成:将4-(6-氯-4-碘吡啶-2-基)吗啉(0.55G,2MMOL)、BNSH(0.25G,2MMOL)和碳酸钾(0.41G,3MMOL)于DMSO(5ML)

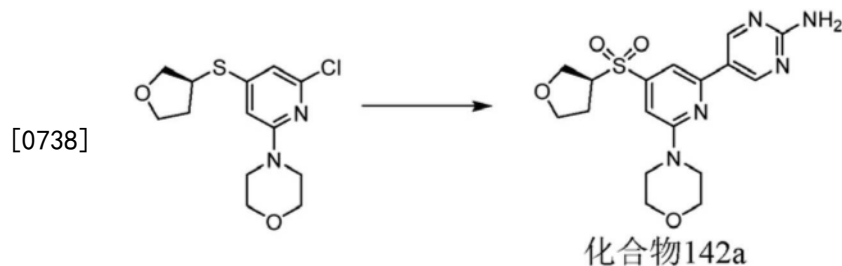
中的混合物在55℃下加热2小时。将混合物倒入水(20ML)中并且用乙酸乙酯(20ML×3)萃取。将有机萃取物合并,用盐水(10ML×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚)纯化残留物以产生4-(4-(苄硫基)-6-氯吡啶-2-基)吗啉(310MG,58%产率)。仅用LC-MS确认化合物: $321.21(M+H)^+$, $C_{16}H_{17}ClN_2OS$ 。

[0734] 步骤2(参见方案Q,步骤10):如实例11中针对化合物52所概述的完成苄基的 $AlCl_3$ 脱保护以产生呈灰白色固体的2-氯-6-吗啉代吡啶-4-硫醇(150MG,75%产率)。

[0735] 仅用LC-MS确认化合物: $179.84(M+H)^+$, $C_9H_{11}ClN_2OS$ 。



[0737] 步骤3(参见方案Q,步骤11B): (S)-4-(6-氯-4-(四氢呋喃-3-基硫代)吡啶-2-基)吗啉的合成:将2-氯-6-吗啉代吡啶-4-硫醇(195MG,0.85MMOL)、(R)-3-溴四氢呋喃(375MG,2.5MMOL)和 CSO_3 (1.1G,3.39MMOL)于乙腈(20ML)中的混合物在氮气保护下在60℃下加热过夜。过滤出固体并且浓缩滤液。通过制备型TLC纯化残留物以产生(S)-4-(6-氯-4-(四氢呋喃-3-基硫代)吡啶-2-基)吗啉(130MG,51%产率)。仅用LC-MS确认化合物: $301.23(M+H)^+$, $C_{13}H_{17}ClN_2O_2S$ 。



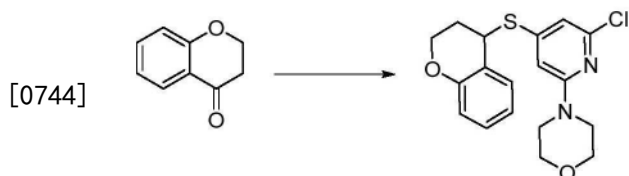
[0739] 步骤4(参见方案Q,步骤12A): (S)-5-(6-吗啉代-4-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺的合成:如实例11中针对化合物52所概述的完成用MCPBA对(S)-4-(6-氯-4-(四氢呋喃-3-基硫代)吡啶-2-基)吗啉进行的氧化以产生呈灰白色固体的(S)-4-(6-氯-4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)吡啶-2-基)吗啉(70MG,49%产率)。仅用LC-MS确认化合物: $333.18(M+H)^+$, $C_{13}H_{17}ClN_2O_4S$ 。

[0740] 步骤5(参见方案Q,步骤4C):如实例11中针对化合物52所描述的进行(S)-4-(6-氯-4-(四氢呋喃-3-基磺酰基)吡啶-2-基)吗啉(70MG,0.21MMOL)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-胺(70MG,0.32MMOL)的偶联以提供(S)-5-(6-吗啉代-4-((四氢呋喃-3-基)磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物142A)(13MG,16%产率)。ESMS+: $392.2(M+H)^+$ 。 ^1H NMR(DMSO- D_6 ,400MHZ) Δ : 8.97(S,2H), 7.52(S,1H), 7.12(BR,2H), 7.05(S,1H), 4.41(M,1H), 4.05(M,1H), 3.84(M,2H), 3.72(M,4H), 3.63(M,4H), 2.17(M,3H)。

[0741] 通过与针对化合物142A所描述的方法类似并且如方案Q中所描述的方法制备以下化合物:

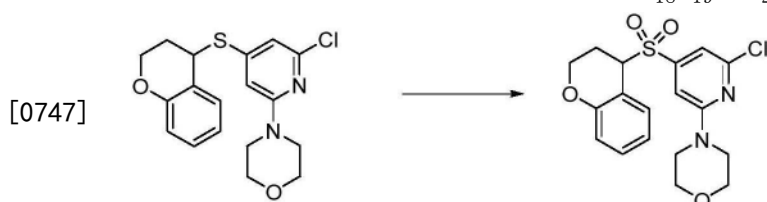
	化合物编号	MS	¹ H NMR
[0742]	142b	392.4 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 8.97 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.11 (br, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.67 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 2.17 (m, 2H)。
	148	406.2 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 8.96 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.13 (br, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 3.27 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.64 (m, 2H)。

[0743] 实例29: 5-(4-(色满-4-基磺酰基)-6-吗啉代吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物143)

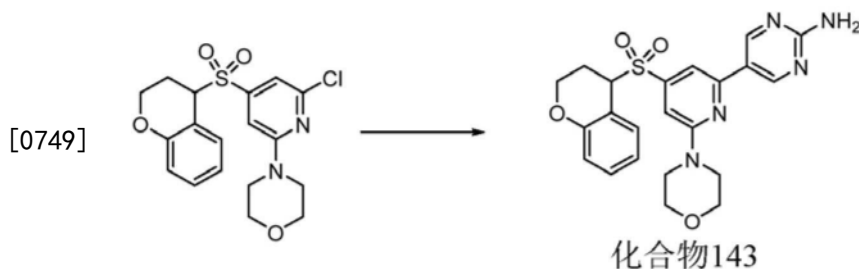


[0745] 步骤1: (6-氯-4-(色满-4-基硫代)吡啶-2-基)吗啉的合成: 在0℃下向色满-4-酮(10G, 67.5MMOL)于THF(100ML)中的溶液中逐滴添加BH₃·SME₂(50ML, 0.5MOL, 10M)。将反应在0℃下搅拌1小时。将反应用甲醇(10ML)淬灭并浓缩。将残留物与DCM(100ML×3)共蒸发以产生呈无色油的色满-4-醇(11G, 定量产率), 其在不进行进一步纯化的情况下用于下一反应。将乙醇(3G, 20.0MMOL)溶解于亚硫酸氯(10ML)中并且将反应在室温下搅拌过夜。在真空中去除溶剂并且与二氯甲烷共蒸发两次以产生4-氯色满(3.3G, 20.0MMOL), 其粗产物用于下一反应。在第二个烧瓶中, 将-氯-6-吗啉代吡啶-4-硫醇(4.6G, 20.0MMOL, 用于制备, 参见针对实例28, 化合物142A的程序)溶解于DMF(20ML)中并且在0℃下添加到NAH(1.2MG, 30.0MMOL, 矿物油中60%纯度)于DMF(5ML)中的溶液中。将反应在0℃下搅拌5分钟并且添加氯化物于DMF(3ML)中的溶液, 随后添加KI(100MG, 0.6MMOL)。将反应在室温下搅拌3小时。将溶液倒入水(50ML)中并且用乙酸乙酯(50ML×3)萃取。将有机萃取物合并, 用盐水(50ML)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=30:1到15:1)纯化残留物以产生呈灰白色固体的4-(6-氯-4-(色满-4-基硫代)吡啶-2-基)吗啉(5.33G, 74%产率)。

[0746] 仅用LC-MS确认化合物: 363.1 (M+H)⁺, C₁₈H₁₉CLN₂O₂S。



[0748] 步骤2: 4-(6-氯-4-(色满-4-基磺酰基)吡啶-2-基)吗啉的合成: 向化合物13(5.33G, 14.7MMOL)于二氯甲烷(100ML)中的溶液中添加MCPBA(11.9G, 58.8MMOL, 70%纯度)。将混合物在室温下搅拌过夜。添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(15G, 58.8MMOL)并且将混合物另外搅拌30分钟。将反应混合物用二氯甲烷(100ML)稀释, 用饱和Na₂CO₃(100ML×2)、盐水(50ML)洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20:1到5:1)纯化残留物以产生呈浅黄色固体的4-(6-氯-4-(色满-4-基磺酰基)吡啶-2-基)吗啉(4.3G, 74%产率)。仅用LC-MS确认化合物: 395.7 (M+H)⁺, C₁₈H₁₉CLN₂O₄S。



[0750] 步骤3:将4-(6-氯-4-(色满-4-基磺酰基)吡啶-2-基)吗啉(4.3G,10.9MMOL)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶-2-胺(3.6G,16.4MMOL)、 K_2CO_3 (3G,21.8MMOL)和PD(DPPF) CL_2 (0.89G,1.09MMOL)于1,4-二噁烷(30ML)和 H_2O (10ML)中的混合物在 N_2 下在95℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入水(50ML)中并且用乙酸乙酯(50ML×2)萃取。将合并的有机物用盐水(30ML)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。依次用石油醚/乙酸乙酯(30ML×2,2:1)和DCM(10ML×3)洗涤粗产物。将粗产物化合物143重新溶解于10%甲醇/二氯甲烷中并且添加1W/W当量的二氧化硅硫醇MS001(上海手性化学有限公司(SHANGHAI CHIRAL CHEMISTRY CO.,LTD)),并且将混合物在室温下搅拌30分钟。过滤出二氧化硅硫醇MS001并且用10%甲醇/二氯甲烷洗涤。将合并的滤液和洗涤液在减压下蒸发以产生呈灰白色固体的化合物143(3.7G,75%产率)。LC-MS:454.4(M+H)⁺, $C_{22}H_{23}N_5O_4S$ 。1H NMR(DMSO- D_6 ,400MHZ) Δ :8.96(S,2H),7.51(S,1H),7.36(M,1H),7.30(M,1H),7.14(S,2H),7.01(S,1H),6.94(M,1H),6.88(M,1H),5.04(M,1H),4.34(M,1H),4.19(M,1H),3.72(M,4H),3.62(M,4H),2.14(M,2H)。

[0751] 实例30:5-(4-(色满-4-基磺酰基)-6-吗啉代吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物143)的对映异构体分离

[0752] 通过手性SFC将化合物143的外消旋体分离成2个单一对映异构体。将化合物143的外消旋体(1.3G)溶解于60ML IPA/DMSO中并且以1.1ML等分试样(0.024G/注射)注射。使用40/60-IPA/ CO_2 以32ML/MIN IPA和80G/MIN CO_2 的流速在REGIS IA柱(5 μ M,250×21.1MM)上分离材料。将两个峰分离。将溶剂在减压下在40℃下去除。通过添加少量水、冷冻并冻干来去除残留DMSO。将第一洗脱馏分,对映异构体1任意绘制为(S)(534MG,旋光度[A]₂₀=+104,C=0.1,DMSO)。将第二洗脱馏分,对映异构体2任意绘制为(R)(544MG,旋光度[A]₂₀=-112,C=0.1,DMSO)。

[0753]

化合物编号	MS	¹ H NMR
(+)-143	453.9 (M+H)	(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8.95 (s, 2H), 7.49 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 5.7, 4.0 Hz, 4H), 3.61 (dd, J = 5.8, 3.9 Hz, 4H), 2.19 – 2.09 (m, 2H)。
(-)-143	453.9 (M+H)	(DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 8.95 (s, 2H), 7.49 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.7, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.34 (ddd, J = 11.1, 8.9, 5.8 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 5.8, 4.0 Hz, 4H), 3.61 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.16 (p, J = 4.5, 4.1 Hz, 2H)。

[0754] 式(I)范围内的另外的化合物可以使用与本文所描述的方法类似的方法制备。表A中示出了本文所描述的化合物的质谱法(MS)和核磁共振(NMR)表征数据。

[0755] 表A

化合物编号	MS	¹ H NMR
116	438.97 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 8.47 (s, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.21 (br, 2H), 4.63 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.25 (m, 6H)。
141	390.1 (M+H)	(CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 8.87 (s, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.82-6.91 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.48 (br, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.54 (m, 4H), 2.36 (m, 1H), 2.13 (m, 1H)。
147	440.3 (M+H)	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 8.93 (s, 2H), 7.45 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.66 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.59 (m, 4H)。

[0757] 生物学实例B-1.[0758] PI3K α 的抑制

[0759] ATP到ADP转化的定量作为PI3K A活性的量度。在存在或不存在PI3K A抑制剂的情况下,使活性PI3K A (生命技术公司 (LIFE TECHNOLOGIES)) 与PIP2:PS (生命技术公司)——针对I类PI3激酶使用而特别优化的底物和超纯ATP (普洛麦格) 反应。通过PI3K A进行的ATP到ADP的转化被测量为通过普洛麦格ADP-GLO激酶活性测定的发光信号。使用所公开的PI3KA抑制剂LY294002、PI-103、BYL719、GDC0198以及DMSO媒剂对照物来验证测定。

[0760] 根据DMSO系列中的12点1:3连续稀释以100X最终浓度制备化合物,其中DMSO对照物作为第12点。然后在添加到PI3K A之前将化合物在(25MM HEPES PH 7.5,1MM EGTA, 0.3% CHAPS)中稀释。在反应开始之前,将(50MM HEPES PH 7.5,6MM MGCL₂,1MM EGTA, 200MM NA CL,0.03% CHAPS,8MM DTT)中稀释到0.24NG/ μ L (1.1NM)的活性PI3K A用化合物温育0小时和3小时。将25 μ M PIP2:PS和60 μ M ATP从(25MM HEPES PH 7.5,1MM EGTA,0.3% CHAPS)中的储备液中稀释并且添加以引发PI3K A反应。反应时间为30分钟。ATP到ADP转化在DTX880读板仪(贝克曼库尔特公司 (BECKMAN COULTER))上的发光计数中测量。使用GRAPH PAD PRISM软件报告化合物IC₅₀。分析方法是非线性回归——具有相对于经验证的PI3KA抑制剂参考对照物的底部拟合并且不具有顶部拟合(浮动顶部)的4参数曲线拟合。表2呈现了从此测定中获得的数据。

[0761] 表2.

[0762]

化合物编号	PI3K _a IC ₅₀ (μ M)	化合物编号	PI3K _a IC ₅₀ (μ M)	化合物编号	PI3K _a IC ₅₀ (μ M)
1	0.61	53	0.11	105	1.7
2	5.0	54	0.13	106	0.10
3	2.0	55	12	107	0.067
4	11	56	0.26	108	0.69
5	12	57 (作为 TFA 盐)	0.48	109	1.2
6	3.8	58	0.41	110	0.40
7	1.8	59 (作为 TFA 盐)	0.46	111	0.38
8	1.3	60	0.81	112	2.3
9	1.5	61	0.50	113	1.1
10	0.46	62	0.33	114	2.4
11	1.40	63	0.47	115	0.066
12	9.0	64	1.1	116	2.3
13	0.91	65	0.87	117	3.3
14	7.3	66	1.3	118	0.88
15	3.5	67	0.80	119	0.11
16	1.5	68	0.047	120	0.091
17	1.9	69	0.54	121	0.84
18	3.9	70	7.6	122	0.037
19	2.9	71	9.1	123	0.046
20	2.7	72	0.46	124	0.12
21	2.1	73	1.5	125	0.21
22	2.8	74	1.0	126	0.27
23	0.10	75	0.25	127	0.056
24	21	76	0.30	128	1.22
25	30	77	0.10	129	0.034
26	0.27	78	0.18	130	0.023
27	0.38	79	0.21	131	0.023
28	0.37	80	0.66	132	1.21
29	0.37	81	0.062	133	0.012
30	3.1	82	0.29	134	0.07
31	0.66	83	0.34	135	0.079
32	0.45	84	0.60	136	0.37
33	0.98	85	1.0	137	0.075
34	13	86	0.58	138	0.014
35	1.1	87	0.21	139	0.017
36	1.1	88	0.53	140	0.12
37	2.0	89	2.5	141	0.062
38	0.74	90	7.22	142a	0.0057
39	0.79	91	0.18	142b	0.0068
40	6.5	92	0.15	143	0.0017
41	0.53	93	0.088	(+) 143	0.0045
42	4.7	94	0.11	(-) 143	0.0010
43	11	95	0.12	144	0.39
44	13	96	1.4	145	0.39
45	5.9	97	0.51	146	0.37
46	19	98	12	147	0.0070
47 (作为 HCl 盐)	1.2	99	4.3	148	0.0130
48 (作为 TFA 盐)	0.47	100	1.6	149	0.0140
49	0.49	101	0.88	150	0.45
50	0.28	102	0.54	151	0.83
51	0.12	103	0.68		
52	0.13	104	1.3		

[0763]

[0764] 生物学实例B-2.

[0765] mTor测定方案

[0766] 在碱性反应缓冲液 (20MM HEPES (PH 7.5), 10MM MGCL₂, 1MM EGTA, 0.02% BRIJ35, 0.02MG/ML BSA, 0.1MM NA₃VO₄, 2MM DTT, 1% DMSO) 中制备底物, 并且将所需的辅因子添加到底物溶液中。将MTOR激酶递送到底物溶液中, 并且将溶液轻轻混合。将测试化合物在100% DMSO中溶解到特定浓度。通过INTEGRA VIAFLO ASSIST在DMSO中进行连续稀释。通过声学技术 (ECH0550; 纳升范围) 将化合物递送到激酶反应混合物中, 并且将反应混合物在室温下温育20分钟。然后, 将33P-ATP (比活性10 μ CI/ μ L) 递送到反应混合物中以引发反应。将反应混合物在室温下温育2小时。通过过滤结合方法检测放射性。将激酶活性数据表示为相比于媒介 (二甲亚砜) 反应的测试样品中剩余激酶活性百分比。使用PRISM (GRAPHPAD软件) 获得IC₅₀值和曲线拟合。表3呈现了从此测定中获得的数据。

[0767] 生物学实例B-3.

[0768] pAKT方案

[0769] 通过使用ALPHASCREEN (珀金埃尔默公司 (PERKIN ELMER)) 定量 (SER-473) PAKT的损耗来测量PI3K-AKT-MTOR途径的抑制。将B103 (大鼠成神经细胞瘤) 细胞接种在位于96孔组织培养处理的板上的含血清的培养基 (高葡萄糖DMEM (-酚红) +10% FBS+2X谷氨酰胺+1MM丙酮酸钠+10MM HEPES+1X非必需氨基酸+1X PEN/STREP) 中, 并且生长20小时。然后在用所述途径的抑制剂 (包含参考抑制剂LY294002) 进行2小时预处理之前, 将细胞在无血清培养基 (高葡萄糖DMEM (-酚红) +1X谷氨酰胺+1MM丙酮酸钠+1X PEN/STREP) 中进行血清饥饿, 持续6小时。根据DMSO系列中的6点1:3连续稀释以200X最终浓度制备这些抑制剂, 其中DMSO作为第7点。然后将抑制剂在实验培养基 (高葡萄糖DMEM (-酚红) +1X谷氨酰胺+1MM丙酮酸钠+1X PEN/STREP+25MM HEPES+0.1% BSA) 中稀释, 并且在0.5% DMSO中以1X最终浓度与细胞组合。然后用 (2.5 μ G/ML) 胰岛素、PI3K-AKT-MTOR途径的活化剂和经证明的 (SER-473) PAKT激动剂刺激细胞20分钟。立即使用珀金埃尔默公司专有的裂解缓冲液裂解细胞并且通过ALPHASCREEN测量裂解液中含有的 (SER-473) PAKT和总AKT。在ALPHASCREEN中, 用链霉亲和素涂覆供体珠 (DONOR BEAD) 以捕获被生物素化的抗体中的一种抗体。用蛋白质A涂覆受体珠以固定另一种抗体。在靶蛋白的存在下, 两种抗体将供体和受体珠紧密结合在一起, 从而产生信号。发光量与存在于样品中的靶蛋白的量成正比。针对所测试的每种抑制剂: 将所测量的 (SER-473) PAKT/总AKT的比率在GRAPHPAD PRISM中绘制为具有限制到参考对照物底部的底部和锚定到DMSO的未限制顶部的7点、非线性回归、4参数曲线。计算并报告了 (SER-473) PAKT IC₅₀, 并且表3呈现了从此分析中获得的数据。

[0770] 表3.

[0771]

实例编号	pAKT (μM)	mTor (μM)
1	7.52	2.00
8	7.62	0.83
10	30.70	0.64
11	100.00	22.00
12	100.00	100.00
13	28.60	10.00
15	100.00	22.00
17	100.00	100.00
18	100.00	100.00
19	37.00	16.00
20	100.00	10.00
21	37.00	9.39
22	39.00	8.69
23	8.50	3.00
26	6.20	5.30
27	14.00	11.00
28	13.00	7.90
29	10.90	10.90
30	18.00	10.90
32	6.30	> 33
35	23.49	12.20
38	9.11	3.60
39	9.90	4.80
41	0.86	4.27
47 (作为 HCl 盐)	2.18	ND
48 (作为 TFA 盐)	> 50	6.39
49	31.10	ND
50	> 50	2.98
51	2.12	0.46
52	3.46	0.73
53	1.65	0.54
54	2.46	0.59
56	19.76	6.15
57 (作为 TFA 盐)	19.75	3.44

[0772]

58	41.29	3.95
59 (作为 TFA 盐)	36.09	4.60
60	31.12	ND
62	6.47	1.87
63	3.71	ND
68	4.66	1.21
70	4.02	7.61
71	11.20	ND
72	9.13	ND
75	6.40	ND
76	5.64	ND
77	3.19	ND
78	4.52	ND
79	5.02	ND
81	26.40	ND
82	10.78	ND
83	8.47	ND
87	1.00	1.44
88	6.54	2.46
91	7.33	2.58
92	2.91	ND
93	5.44	0.87
94	19.84	ND
95	5.19	ND
96	1.06	ND
97	12.37	ND
100	48.20	ND
101	8.53	ND
102	6.79	ND
103	5.81	ND
106	4.10	1.46
107	3.70	4.33
108	4.72	ND
109	15.00	ND
110	8.70	9.90
111	14.50	5.40
112	22.30	ND
113	14.30	ND
114	15.30	ND
115	0.57	0.063
116	22.90	ND
117	17.30	ND
118	13.80	ND
119	4.00	4.70
120	0.64	0.48
122	0.48	0.51
123	0.46	0.56
124	0.89	ND
125	0.81	0.27
126	0.49	ND

[0773]	127	0.38	0.13
	129	3.46	2.95
	130	0.75	1.75
	131	0.56	0.59
	133	0.40	0.44
	134	0.38	0.45
	135	1.62	0.70
	136	1.51	2.06
	137	0.45	0.37
	138	0.19	1.10
	139	0.016	ND
	140	0.31	ND

[0774] ND=未确定