(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118878520 A
(43)申请公布日 2024.11.01

(21)申请号 202410819167.4

(22)申请日 2020.05.08

(30)优先权数据
62/846,258 2019.05.10 US
62/846,251 2019.05.10 US
62/911,728 2019.10.07 US
62/911,730 2019.10.07 US

(62)分案原申请数据
202080049700.3 2020.05.08

(71)申请人 德西费拉制药有限责任公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 D·L·弗林 Y·M·安
T·卡德维尔 L·沃盖蒂

(74)专利代理机构 北京彩和律师事务所 11688
专利代理师 张红春

(51)Int.Cl.
C07D 403/12(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 487/08(2006.01)
C07D 491/08(2006.01)
C07D 471/08(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/5355(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/553(2006.01)
A61K 31/444(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

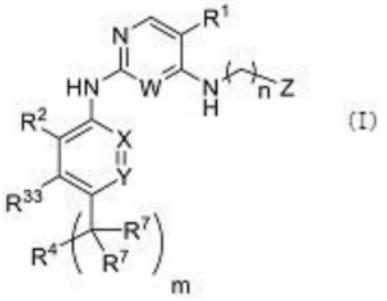
权利要求书3页 说明书147页
序列表（电子公布）

(54)发明名称

苯基氨基嘧啶酰胺自噬抑制剂及其使用方法

(57)摘要

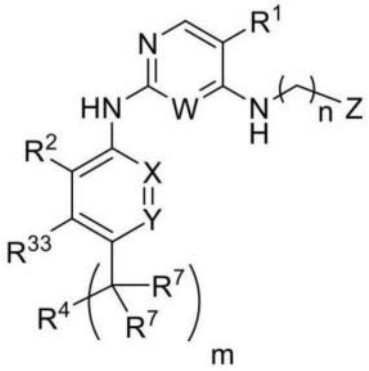
本文描述了作为自噬抑制剂的化合物及其在治疗诸如癌症的病症中的用途。



(I)

CN 118878520 A

1.一种化合物,其由以下表示:



式I

或者其药学上可接受的盐、对映体、立体异构体或者互变体,其中:

W为CH或者N;

X为CH或者N;

Y为C(R^3)或者N;

R^1选自下组:卤素、氰基、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基,其中,各C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基可任选地由一个、两个或者三个独立出现的氟取代;

R^2选自下组:H、卤素、氰基、C_1-C_5烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_5烯基、C_2-C_5炔基、C_1-C_5烷氧基及C_1-C_5烷氧基-C_2-C_5烷基,其中,各C_1-C_5烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_5烯基、C_2-C_5炔基及C_1-C_5烷氧基可任选地由一个、两个或者三个独立出现的氟或者氰基取代;

R^3及R^{33}在每次出现时独立地选自下组:H、卤素、C_1-C_6烷基及C_1-C_6烷氧基,其中,各C_1-C_6烷基及C_1-C_6烷氧基可任选地由一或多个独立出现的氟取代;

R^4选自下组:B、D、NR^6R^9、NR^6-$(C(R^{10})_2)_p$-NR^9R^9、C(O)-NR^6R^9;C(O)-B;C(O)-D及CN;

B选自具有至少一个氮且任选地具有额外环氮或者氧的N键联杂环基及杂芳基,其中,B可任选地在一或多个可用碳上由R^7取代且可任选地在可用氮上由R^9取代;

D选自具有至少一个氮且任选地具有额外环氮或者氧的C键联杂环基及杂芳基,其中,D可任选地在一或多个可用碳上由R^7取代且可任选地在可用氮上由R^9取代;

R^5在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基及杂环基,其中,各C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代;

R^7在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、氰基及$(C(R^{10})_2)_h$-NR^9R^9,其中,各C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代,或者两个R^7与其所连接的原子接合在一起以形成氧代;

R^6及R^9在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_1-C_5烷氧基-C_2-C_5烷基、C(=O)R^5、SO_2R^5及D,其中,各C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代;

R^{10}在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_3烷基及C_3-C_5环烷基,其中,各C_1-C_3烷基及C_3-C_5环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代,或者两个R^{10}与其所连接的碳接合在一起以形成C_3-C_5环烷基;

Z选自下组:经由氮原子结合的4元内酰胺环或者经由氮原子结合的6-10元内酰胺环,

其中当该内酰胺环为6-10元环时,内酰胺环原子可任选地为氧或者NR^6,且4元内酰胺环或者6-10元内酰胺上的可用碳原子任选地由R^{36}取代;

R^{36}在每次出现时独立地选自C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基,其中,各C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代,或者两个R^{36}与其所连接的碳接合在一起以形成C_3-C_6环烷基;

h为1、2或者3;

m为0、1、2或者3;

n为2、3或者4;且

p为2或者3;

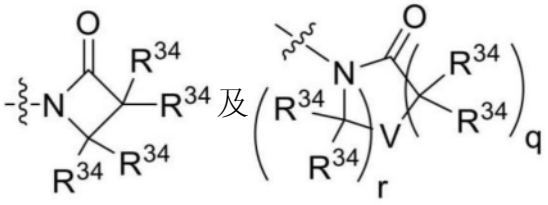
条件为X及Y不均为N。

2.如权利要求1的化合物,其中,W为N。

3.如权利要求1或者权利要求2的化合物,其中,X为CH且Y为N。

4.如权利要求1或者权利要求2的化合物,其中,X为CH且Y为$C(R^3)$。

5.如权利要求1至4中任一项的化合物,其中,Z选自:



其中,

V选自下组:氧、$C(R^{34})_2$及NR^6;

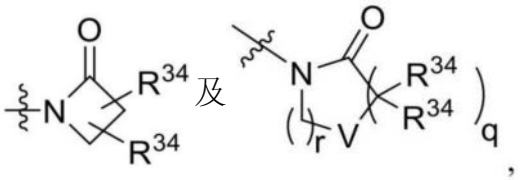
R^{34}在每次出现时独立地选自H及R^{36},其中,R^{36}在每次出现时独立地选自C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基,或者两个R^{36}与其所连接的碳接合在一起以形成C_3-C_6环烷基;

q为0、1、2或者3;且

r为2或者4;

条件为,若q为0,则r不为2。

6.如权利要求1至5中任一项的化合物,其中,Z选自:



其中,

V选自下组:氧、$C(R^{34})_2$及NR^6;

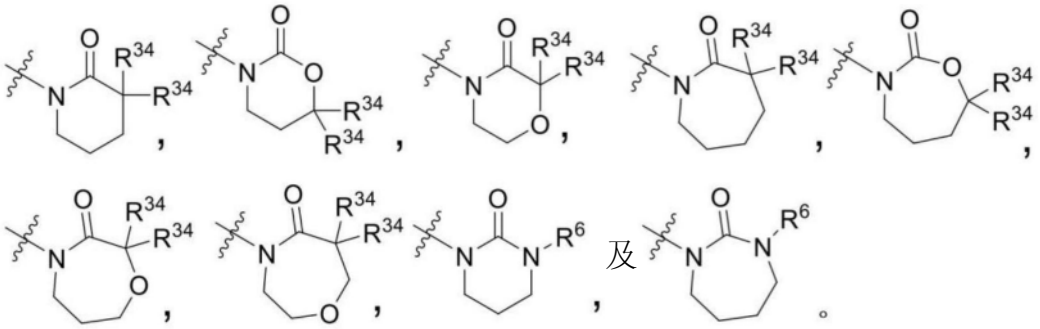
R^{34}在每次出现时独立地选自H及R^{36},其中,R^{36}在每次出现时独立地选自C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基,或者两个R^{36}与其所连接的碳接合在一起以形成C_3-C_6环烷基;

q为0、1、2或者3;且

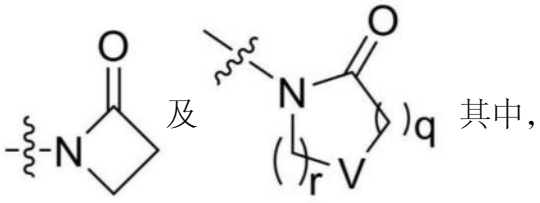
r为2或者3;

条件为若q为0,则r不为2。

7.如权利要求1至6中任一项的化合物,其中,Z选自下组:



8.如权利要求1至7中任一项的化合物,其中,Z选自:



其中,

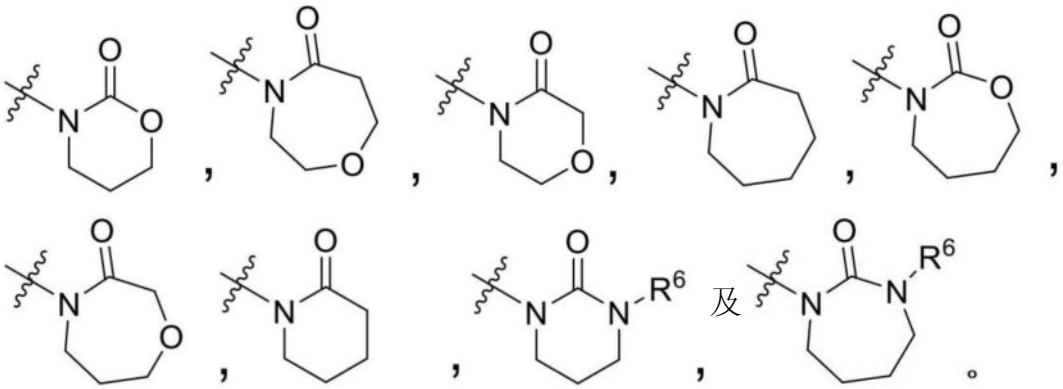
V选自下组:氧、$C(R^{34})_2$及NR^6;

q为0、1、2或者3;且

r为2或者3;

条件为,若q为0,则r不为2。

9.如权利要求1至8中任一项的化合物,其中,Z选自下组:



10.如权利要求1至9中任一项的化合物,其中,R^4为B。

苯基氨基嘧啶酰胺自噬抑制剂及其使用方法

[0001] 本申请是申请号为202080049700.3、申请日为2020年05月08日、发明名称为“苯基氨基嘧啶酰胺自噬抑制剂及其使用方法”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 对相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2019年5月10日提交的U.S.S.N.62/846,251、2019年5月10日提交的U.S.S.N.62/846,258、2019年10月7日提交的U.S.S.N.62/911,728及2019年10月7日提交的U.S.S.N.62/911,730的优先权,其各自的内容通过提及以其整体并入本文中。

[0004] 序列表

[0005] 本申请包含一个序列表,该序列表已以ASCII格式以电子方式提交,并在此通过提及以其整体并入。所述ASCII副本,创建于2020年5月5日,名为DCP-079WO_SL.txt,大小为27,196字节。

背景技术

[0006] 自噬(字面含义为“自食”)为出于在应激期下生成营养的目的使得细胞能够再循环胞器、蛋白质、储存脂质、胰高血糖素及其他物质的过程。这些细胞内容物通过在称为自噬小体的囊泡中被吞噬来再循环。随后,自噬小体与降解自噬小体内容物以将营养再循环至细胞的溶酶体合并。肿瘤细胞易于活化自噬,因为这些细胞具有高代谢需求,经历细胞应激,且通常处于具有有限血流及营养供应的缺氧环境中。此外,已显示化学疗法及靶向疗法诱发作为治疗耐药机制的自噬,且已显示自噬抑制(通过自噬基因中的基因功能丧失型突变或者通过药理学手段)与化学治疗方案的组合抑制肿瘤生长且触发肿瘤细胞凋亡至比单一药剂化学疗法更高的程度。

[0007] 突变Ras蛋白驱动约30%所有人类癌症-包括95%胰腺癌及45%结直肠癌,且这些突变Ras癌症的治疗为当前高度未满足医学需要的区域。突变Ras癌症高度增殖且视用于存活的基础自噬水平而定,表明在这些“自噬成瘾的”癌症(autophagy addicted cancer)中自噬抑制为可行治疗方法。

[0008] 当前,使用最广泛的自噬抑制剂为公知抗疟疾剂的氯喹及羟氯喹。已认为这些抗疟疾药通过在溶酶体区室中被隔离,提高这些溶酶体的pH并从而使降解且再循环营养的蛋白酶失活来阻断自噬。这些抗疟疾剂除抑制溶酶体以外还具有多个作用机制且已知为诱发患者的视网膜病变。因此,需要更多选择性地阻断自噬且不展现这些抗疟疾剂的毒性的靶向剂。ULK1激酶为自噬起始蛋白且为丝氨酸/苏氨酸激酶。ULK1激酶复合物响应于包括营养缺乏及能量消耗的细胞应激而经活化。营养缺乏经由抑制mTORC1来活化ULK激酶活性,且能量消耗经由通过经AMP活化的蛋白激酶AMPK进行的活化来活化ULK激酶活性。重要地,ULK激酶的无激酶活性突变体阻断典型自噬起始,表明ULK激酶活性的小分子抑制剂应能够阻断自噬。

[0009] 另外机制研究已显示,ULK1基因缺失抑制癌细胞中的自噬,消除FOX3A转换及促细胞凋亡蛋白PUMA上调。除典型自噬的经典活化以外,也已显示ULK1激酶活性为Bcl-2-L-13介导的粒线体自噬(受损粒线体自噬)所需。也已证实ULK1及ULK2激酶重新连接癌细胞葡萄

糖代谢。ULK抑制剂也可用于阻断这些非典型促肿瘤ULK活性。

[0010] 自噬也在癌症宿主细胞及组织中得以上调。证实胰腺组织星形细胞中的自噬支持肿瘤生长。显示胰腺星形细胞经由自噬性丙氨酸分泌来支持胰腺癌肿瘤代谢。证实宿主组织自噬抑制经由肝脏介导的精氨酸酶分泌增加来引起循环中精氨酸(肿瘤代谢及生长所需氨基酸)消耗。还显示ULK1激酶活化经由抑制性磷酸化STING来使免疫细胞中的STING途径失活,调节负反馈机制以限制干扰素介导的先天性免疫细胞反应。因此,不仅在肿瘤细胞中活化自噬(癌细胞自发性),且还在肿瘤微环境或者宿主组织中的其他细胞中活化自噬(癌细胞非自发性)以支持肿瘤存活及生长。

[0011] 突变Ras癌症对自噬上瘾。在胰腺癌中,突变Ras信号主要通过MAPKAP途径。突变Ras活化RAF激酶,转而活化MEK激酶,最后活化ERK激酶:突变Ras→RAF→MEK→ERK。尽管突变Ras信号传导通过MAPKAP途径,该途径抑制剂在临床试验中用作单一药剂时不提供或者提供极少临床益处。最近已报导,MAPKAP途径抑制诱导作为补偿性存活机制的自噬。当MEK抑制剂与自噬抑制剂羟氯喹组合时,存在引起多种突变Ras癌症或者突变BRAF癌症的消退的协同活性。类似地,当ERK抑制剂与自噬抑制剂羟氯喹或者氯喹组合时,存在引起突变Ras胰腺癌的抑制的协同活性。已证实,RAF激酶(CRAF及BRAF)的基因消耗在自噬也被基因消耗时在突变Ras癌细胞系中引起协同抗肿瘤活性。最近公开案强调,在复合物中突变Ras癌症中MAPKAP途径及自噬途径的双重抑制为用于患有突变Ras癌症的患者的有前景治疗方案。也已证实,其他靶向疗法及化学治疗剂活化作为耐药机制的肿瘤自噬;因此存在用于组合这样的靶向治疗剂或者化学治疗剂与自噬抑制剂的理论基础。

[0012] 编码LRRK2激酶的基因突变导致帕金森氏病(Parkinson's disease)。LRRK2点突变见于家族性(遗传性)帕金森氏病患者以及散发性帕金森氏病患者两者中。帕金森氏病中的最常见LRRK2突变为LRRK2 G2019S。这些LRRK2突变为导致LRRK2信号传导过度活化的功能获得型突变。持续自噬为脑神经元细胞用以维持健康及内稳态而使用的过程。自噬为使得细胞识别、定位且破坏细胞内老化的细胞器及结构元件的过程,且具体地,在已知聚集于神经元中的蛋白质的情况下,自噬消除这样的毒性蛋白聚集物以维持神经元健康。LRRK2活性抑制自噬,且LRRK2 G2019S功能获得型突变甚至更能抑制自噬且已与帕金森氏病的侵袭性形式相关。

[0013] 经提高的LRRK2激酶活性也与包括结肠炎及克罗恩氏病(Crohn's disease)以及炎性肠病的免疫炎性疾病相关。在胃肠道中,LRRK2存在于包括树突状细胞的抗原呈递细胞中。已显示LRRK2活性在模式识别受体-1介导的先天性免疫反应中至关重要,包括NFkB途径活化及经增加克罗恩氏病患者树突状细胞中TNF-α产生。

[0014] 寻求LRRK2抑制剂用于治疗包括帕金森氏病的神经退行性疾病,且还寻求LRRK2抑制剂用于治疗包括克罗恩氏病、溃疡性结肠炎及发炎性肠病的胃肠道疾病。

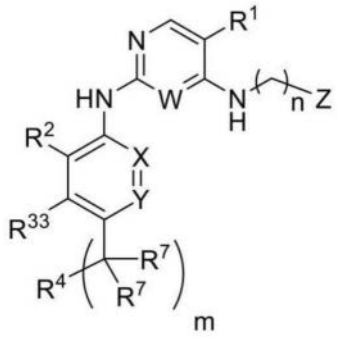
[0015] 需要抑制自噬且可与MAPKAP途径抑制剂、化学治疗剂及/或其他靶向治疗剂组合使用的新型靶向疗法。

发明内容

[0016] 本文描述为自噬抑制剂的化合物、药物组合物及其在诸如癌症的病症治疗中用作药剂的用途、其制备方法以及含有其作为活性成分的药物组合物。这样的药物组合物可包

含作为单一活性剂或者在存在药学上可接受的赋形剂的情况下与其他活性剂组合的化合物。在一实施方案中,所描述的化合物为包括ULK1及ULK2活性的ULK激酶活性的抑制剂。

[0017] 例如,本文所提供的化合物可描述为由式(I)表示

[0018] 

式I

[0019] 或者其药学上可接受的盐、对映体、立体异构体或者互变体,其中:W为CH或者N;X为CH或者N;Y为C(R^3)或者N;R^1选自下组:卤素、氰基、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基,其中,各C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基可任选地由一个、两个或者三个独立出现的氟取代;R^2选自下组:H、卤素、氰基、C_1-C_5烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_5烯基、C_2-C_5炔基、C_1-C_5烷氧基及C_1-C_5烷氧基-C_2-C_5烷基,其中,各C_1-C_5烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_5烯基、C_2-C_5炔基及C_1-C_5烷氧基可任选地由一个、两个或者三个独立出现的氟或者氰基取代;R^3及R^{33}在每次出现时独立地选自下组:H、卤素、C_1-C_6烷基及C_1-C_6烷氧基,其中,各C_1-C_6烷基及C_1-C_6烷氧基可任选地由一或多个独立出现的氟取代;R^4选自下组:B、D、NR^6R^9、NR^6-$(C(R^{10})_2)_p$-NR^9R^9、C(O)-NR^6R^9;C(O)-B;C(O)-D及CN;B选自具有至少一个氮且任选地具有额外环氮或者氧的N键联杂环基及杂芳基,其中,B可任选地在一或多个可用碳上由R^7取代且可任选地在可用氮上由R^9取代;D选自具有至少一个氮且任选地具有额外环氮或者氧的C键联杂环基及杂芳基,其中,D可任选地在一或多个可用碳上由R^7取代且可任选地在可用氮上由R^9取代;R^5在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基及杂环基,其中,各C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代;R^7在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、氰基及$(C(R^{10})_2)_h$-NR^9R^9,其中,各C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代,或者两个R^7与其所连接的原子接合在一起以形成氧代;R^6及R^9在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_1-C_5烷氧基-C_2-C_5烷基、C(=O)R^5、SO_2R^5及D,其中,各C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代;R^{10}在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_3烷基及C_3-C_5环烷基,其中,各C_1-C_3烷基及C_3-C_5环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代,或者两个R^{10}与其所连接的碳接合在一起以形成C_3-C_5环烷基;Z选自下组:经由氮原子结合的4元内酰胺环或者经由氮原子结合的6-10元内酰胺环,其中当内酰胺环为6-10元环时,内酰胺环原子可任选地为氧或者NR^6,且4元内酰胺环或者6-10元内酰胺上的可用碳原子任选地经R^{36}取代;R^{36}在每次出现时独立地选自C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基,其中,各C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代,或者两个R^{36}与其所连接的碳接合在一起以形成C_3-C_6环烷基;h为1、2或者3;m为0、1、2或者3;n为2、3或者4;且p为2或者3;条件为X及Y不均为N。

[0020] 发明概述

[0021] 本公开的特点及其他细节现将加以更明确的描述。本说明书、实施例及所附权利要求中所采用的特定术语在此处收集。这些定义应依据本公开的剩余部分来阅读且如本领域技术人员所理解。除非另外定义，否则本文所使用的所有技术及科学术语具有如本领域普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。

[0022] 定义

[0023] 如本文所使用的术语“烷基”是指饱和直链或者支链烃。例示性烷基包括但不限于在本文中分别称为C_1-C_6烷基、C_1-C_5烷基、C_1-C_4烷基、C_1-C_3烷基及C_1-C_2烷基的具有1-6、1-5、1-4、1-3或者1-2个碳原子的直链或者支链烃。例示性烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-2-丁基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基等。

[0024] 如本文所使用的术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的不饱和直链或者支链烃。例示性烯基包括但不限于在本文中分别称为C_2-C_6烯基及C_3-C_4烯基的具有2-6或者3-4个碳原子的直链或者支链基团。例示性烯基包括但不限于乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基等。

[0025] 如本文所使用的术语“烷氧基”是指连接至氧的直链或者支链烷基(烷基-O-)。例示性烷氧基包括但不限于在本文中分别称为C_1-C_6烷氧基及C_2-C_6烷氧基的具有1-6或者2-6个碳原子的烷氧基。例示性烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基等。

[0026] 如本文所使用的术语“烷氧基烷基”是指连接至氧、连接至第二直链或者支链烷基的直链或者支链烷基(烷基-O-烷基-)。例示性烷氧基烷基包括但不限于在本文中称为C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基的其中烷基中的每个独立地含有1-6个碳原子的烷氧基烷基。例示性烷氧基烷基基团包括但不限于甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基丙基、乙氧基甲基、2-异丙氧基乙基等。

[0027] 如本文所使用的术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的不饱和直链或者支链烃。例示性炔基包括但不限于在本文中分别称为C_2-C_6炔基及C_3-C_6炔基的具有2-6或者3-6个碳原子的直链或者支链基团。例示性炔基包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基等。

[0028] 如本文所使用的术语“氰基”是指基团-CN。

[0029] 如本文所使用的术语“环烷基”或者“碳环基”是指在本文中分别称为C_3-C_6环烷基或者C_4-C_6环烷基的具有例如3-6或者4-6个碳的饱和或者部分不饱和烃基团。例示性环烷基包括但不限于环己基、环戊基、环戊烯基、环丁基或者环丙基。

[0030] 如本文所使用的术语“环烷氧基”是指连接至氧的环烷基(环烷基-O-)。例示性环烷氧基包括但不限于在本文中称为C_3-C_6环烷氧基的具有3-6个碳原子的环烷氧基。例示性环烷氧基包括但不限于环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

[0031] 如本文所使用的术语“卤基”或者“卤素”是指F、Cl、Br或者I。

[0032] 如本文所使用的术语“杂芳基”是指含有一或多个诸如氮、氧及硫的杂原子，例如一至三个杂原子的单环芳族5或者6元环系统。在可能的情况下，该杂芳基环可经由碳或者氮连接至相邻基团。杂芳基环的实例包括但不限于呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、噁唑、异噻唑、异噁唑、咪唑、吡唑、三唑、吡啶或者嘧啶等。

[0033] 术语“杂环基(heterocyclyl/heterocyclic group)”为本领域公认的且是指饱和或者部分不饱和4-10元环结构,包括单环、桥联环或者稠环,且这样的环结构包括一至三个诸如氮、氧及硫的杂原子。在可能的情况下,杂环基环可经由碳或者氮连接至相邻基团。杂环基的实例包括但不限于吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、四氢呋喃或者二氢呋喃等。

[0034] 如本文所使用,术语“内酰胺”是指具有1-氮杂环烷-2-酮结构的氨基羧酸的环状酰胺或者具有不饱和或者置换环的一或多个碳原子的杂原子的类似物。“α-内酰胺”是指由3元环组成的内酰胺。“β-内酰胺”是指由4元环组成的内酰胺。“γ-内酰胺”是指由5元环组成的内酰胺。“δ-内酰胺”是指由6元环组成的内酰胺。“ε-内酰胺”是指由7元环构成的内酰胺。

[0035] 如本文所使用的术语“氧代”是指基团=O。

[0036] “组合疗法”为包括向有此需要的患者施用例如式I化合物及MAPKAP途径抑制剂的两种或者更多种治疗剂的治疗。

[0037] “疾病”、“病症”及“病况”在本文中可互换使用。

[0038] “个体(Individual)”、“患者”或者“受试者(subject)”可互换使用且包括任何动物,包括哺乳动物,优选为小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或者灵长类动物,且最优选为人类。本文所描述的化合物不仅可施用至诸如人类的哺乳动物,且亦可施用至其他哺乳动物,诸如需要兽医治疗的动物,例如家畜(例如狗、猫等)、农畜(例如母牛、绵羊、猪、马等)及实验室动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠等)。

[0039] “MAPKAP途径抑制剂”为MAP激酶信号传导途径抑制剂。此途径抑制剂包括Ras抑制剂(例如AMG-510、MRTX 849)、RAF抑制剂(例如达拉非尼(dabrafenib)、维罗非尼(vemurafenib)、LY3009120)、MEK抑制剂(例如曲美替尼(trametinib)、比美替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、考比替尼(cobimetinib))及ERK抑制剂(例如优立替尼(ulixertinib)、SCH772984、LY3214996)。术语“MAPKAP途径抑制剂”及“MAPKAP激酶抑制剂”在本文中可互换使用。

[0040] “药学上或者药理学上可接受的”包括当适当时向动物或者人类施用时不产生不利、过敏或者其他不当反应的分子实体及组合物。对于人类施用,制剂应满足如FDA生物制品标准办公室(FDA Office of Biologics standards)所要求的无菌性、发热性及一般安全及纯度标准。

[0041] 如本文所使用的术语“药学上可接受的载体”或者“药学上可接受的赋形剂”是指与药学施用兼容的任何及所有溶剂、分散介质、包衣、等张剂及吸收延迟剂等。这样的介质及药剂用于药学活性物质的用途在本领域中公知。组合物也可含有提供补充、额外或者增强治疗功能的其他活性化合物。

[0042] 如本文所使用的术语“药物组合物”是指包含与一或多种药学上可接受的载体一起配制的如本文所公开的至少一种化合物的组合物。

[0043] 如本文所使用的术语“药学上可接受的盐”是指具有可存在于组合物中所使用的化合物中的酸性或者碱性基团的盐。在自然界中为碱性的本发明组合物中所包括的化合物能够与各种无机酸及有机酸形成广泛多种的盐。可用于制备这样的碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸为形成无毒酸加成盐的酸,即含有药理学上可接受的阴离子的盐,其

包括但不限于苹果酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟碱、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、丁二酸盐、马来酸盐、黄色龙胆根素、延胡索酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐及双羟萘酸盐(亦即1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。在自然界中为酸性的本发明组合物中所包括的化合物能够与各种药理学上可接受的阳离子形成碱盐。这样的盐的实例包括碱金属盐或者碱土金属盐,尤其钙盐、镁盐、钠盐、锂盐、锌盐、钾盐及铁盐。包括碱性或者酸性部分的本发明组合物中所包括的化合物也可与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。本公开的化合物可含有酸性基团及碱性基团两者;例如一个氨基及一个羧酸基团。在此类情况下,化合物可以酸加成盐、两性离子或者碱盐存在。

[0044] 本公开的化合物可含有一或多个手性中心且因此以立体异构体的形式存在。术语"立体异构体"当在本文中使用时由所有对映体或者非对映体组成。视立体生成碳原子周围的取代基的构型而定,这些化合物可由符号"(+)"、"(-)"、"R"或者"S"指定,但本领域技术人员将认识到,结构可隐含地表示手性中心。本发明所描述的化合物涵盖这些化合物的各种立体异构体及其混合物。在命名法中,对映体或者非对映体的混合物可指定为"(±)",但本领域技术人员将认识到,结构可隐含地表示手性中心。

[0045] 在本说明书中,术语"治疗有效量"意谓研究人员、兽医、医学医生或者其他临床医师正寻求的引发组织、系统或者动物(例如哺乳动物或者人类)的生物学或者医学反应的本发明化合物的量。本文所描述的化合物以治疗有效量施用以治疗病症。

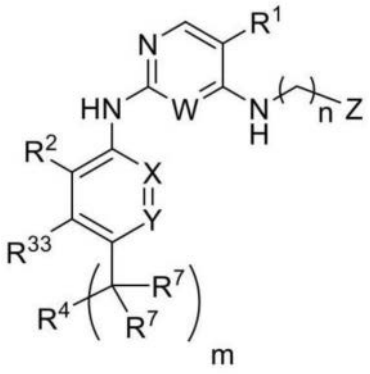
[0046] "治疗"包括引起病况、疾病、病症等的改善的任何作用,例如减轻、减少、调节或者消除。

[0047] 本公开还涵盖与本文所叙述的化合物一致的经同位素标记的化合物,不同之处在于一或多个原子经原子质量或者质量数不同于自然界中通常所见的原子质量或者质量数的原子置换。可并入本发明化合物中的同位素的实例包括分别诸如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F及^{36}Cl的氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯的同位素。例如,本公开的化合物可具有用氘置换的一或多个H原子。

[0048] 本发明化合物的单独对映体及非对映体可由含有不对称或者立体对称中心的市售起始材料以合成方式制备,或者通过制备外消旋混合物、接着通过本领域普通技术人员公知的分解方法来制备。这些分解方法通过以下例示:(1)将对映体的混合物连接至手性助剂,通过再结晶或者色谱分离非对映体的所得混合物且自助剂释放光学纯产物,(2)采用光学活性分解剂形成盐,(3)在手性液相色谱柱上直接分离光学对映体的混合物,或者(4)使用立体选择性化学或者酶试剂进行动力学分解。外消旋混合物也可通过诸如手性相液相色谱或者在手性溶剂中结晶化合物的公知方法分解成其成分对映体。作为在产生新立构中心期间或者在转化预先存在的立构中心期间单一反应物形成立体异构体的不等混合物的化学或者酶反应的立体选择性合成在本领域中是公知的。立体选择性合成涵盖对映-及非对映-立体选择性转化两者,且可涉及手性助剂的使用。例如,参见Carreira及Kvaerno,Classics in Stereoselective Synthesis,Wiley-VCH:Weinheim,2009。

[0049] 化合物

[0050] 本文描述由式I表示的化合物:

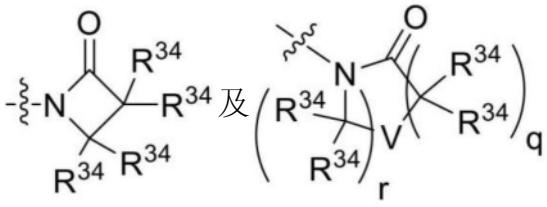
[0051] 

式I

[0052] 或者其药学上可接受的盐、对映体、立体异构体或者互变体,其中:W为CH或者N;X为CH或者N;Y为C(R^3)或者N;R^1选自下组:卤素、氰基、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基,其中,各C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基可任选地由一个、两个或者三个独立出现的氟取代;R^2选自下组:H、卤素、氰基、C_1-C_5烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_5烯基、C_2-C_5炔基、C_1-C_5烷氧基及C_1-C_5烷氧基-C_2-C_5烷基,其中,各C_1-C_5烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_5烯基、C_2-C_5炔基及C_1-C_5烷氧基可任选地由一个、两个或者三个独立出现的氟或者氰基取代;R^3及R^{33}在每次出现时独立地选自下组:H、卤素、C_1-C_6烷基及C_1-C_6烷氧基,其中,各C_1-C_6烷基及C_1-C_6烷氧基可任选地由一或多个独立出现的氟取代;R^4选自下组:B、D、NR^6R^9、NR^6-$(C(R^{10})_2)_p$-NR^9R^9、C(O)-NR^6R^9;C(O)-B;C(O)-D及CN;B选自具有至少一个氮且任选地具有额外环氮或者氧的N键联杂环基及杂芳基,其中,B可任选地在一或多个可用碳上由R^7取代且可任选地在可用氮上由R^9取代;D选自具有至少一个氮且任选地具有额外环氮或者氧的C键联杂环基及杂芳基,其中,D可任选地在一或多个可用碳上由R^7取代且可任选地在可用氮上由R^9取代;R^5在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基及杂环基,其中,各C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代;R^7在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、氰基及$(C(R^{10})_2)_h$-NR^9R^9,其中,各C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代,或者两个R^7与其所连接的原子接合在一起以形成氧代;R^6及R^9在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_1-C_5烷氧基-C_2-C_5烷基、C(=O)R^5、SO_2R^5及D,其中,各C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代;R^{10}在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_3烷基及C_3-C_5环烷基,其中,各C_1-C_3烷基及C_3-C_5环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代,或者两个R^{10}与其所连接的碳接合在一起以形成C_3-C_5环烷基;Z选自下组:经由氮原子结合的4元内酰胺环或者经由氮原子结合的6-10元内酰胺环,其中当内酰胺环为6-10元环时,内酰胺环原子可任选地为氧或者NR^6,且4元内酰胺环或者6-10元内酰胺上的可用碳原子任选地经R^{36}取代;R^{36}在每次出现时独立地选自C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基,其中,各C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代,或者两个R^{36}与其所连接的碳接合在一起以形成C_3-C_6环烷基;h为1、2或者3;m为0、1、2或者3;n为2、3或者4;且p为2或者3;条件为X及Y不均为N。

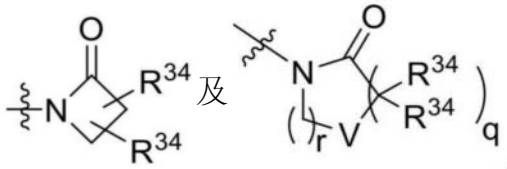
[0053] 在一些实施方案中,W为N。在一些实施方案中,X为CH且Y为N。在一些实施方案中,X为CH且Y为C(R^3)。

[0054] 在一些实施方案中,Z选自:

[0055] 

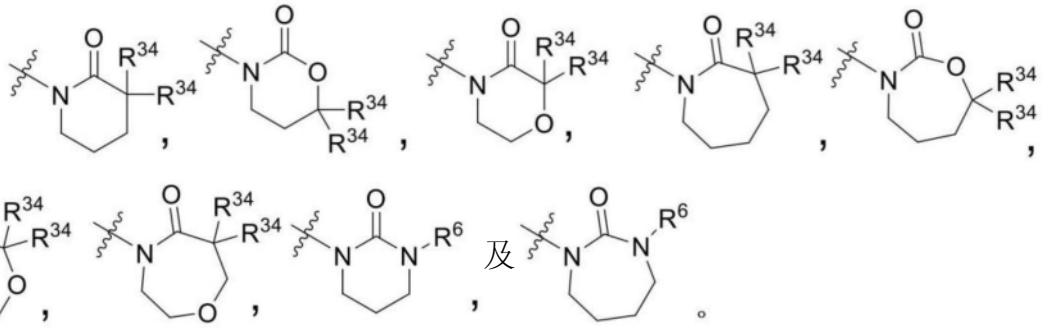
[0056] 其中,V选自下组:氧、CH_2及NR^6;R^{34}在每次出现时独立地选自H及R^{36},其中,R^{36}在每次出现时独立地选自C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基,或者两个R^{36}与其所连接的碳接合在一起以形成C_3-C_6环烷基;q为0、1、2或者3;且r为2或者4,条件为若q为0,则r不为2。

[0057] 在一些实施方案中,Z选自:

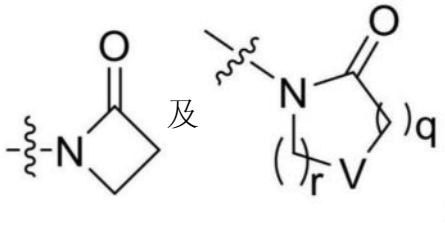
[0058] 

[0059] 其中,V选自下组:氧、$C(R^{34})_2$及NR^6;R^{34}在每次出现时独立地选自H及R^{36},其中,R^{36}在每次出现时独立地选自C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基,或者两个R^{36}与其所连接的碳接合在一起以形成C_3-C_6环烷基;q为0、1、2或者3;且r为2或者3,条件为若q为0,则r不为2。

[0060] 在一些实施方案中,Z选自下组:

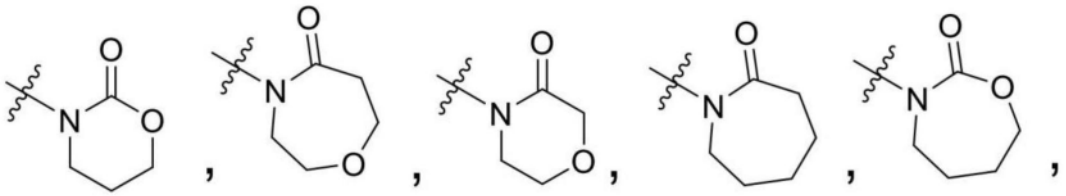
[0061] 

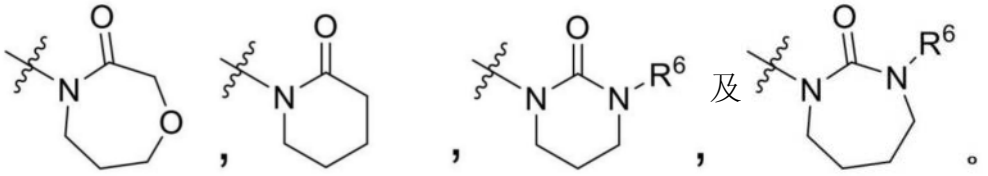
[0062] 在一些实施方案中,Z选自:

[0063] 

[0064] 其中,V选自下组:氧、CH_2及NR^6;q为0、1、2或者3;且r为2或者3,条件为若q为0,则r不为2。

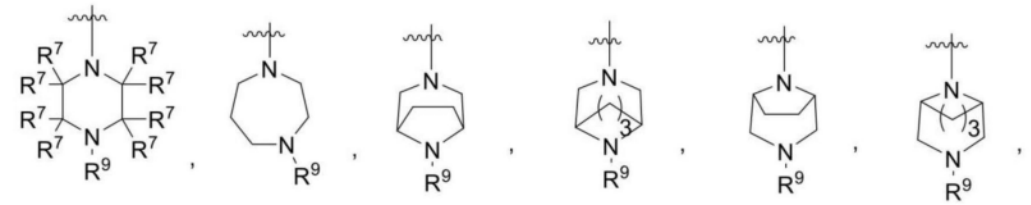
[0065] 在一些实施方案中,Z选自下组:

[0066] 

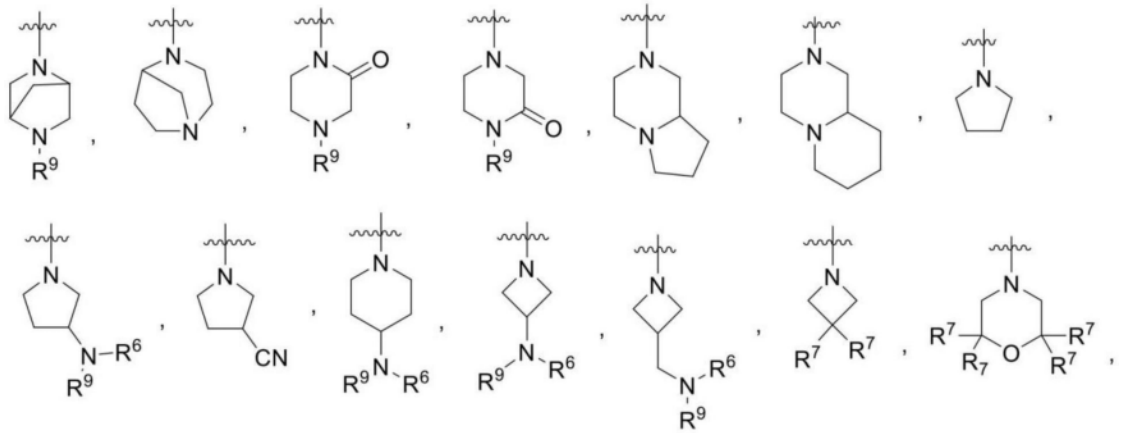


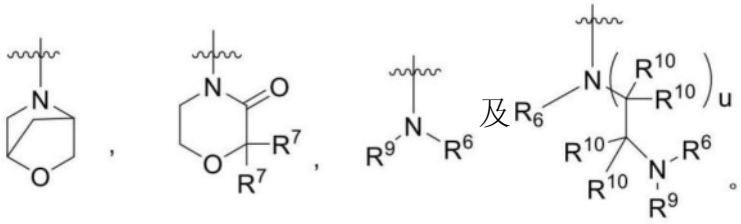
[0067] 在一些实施方案中,R^4为B。

[0068] 在一些实施方案中,R^4选自下组:



[0069]

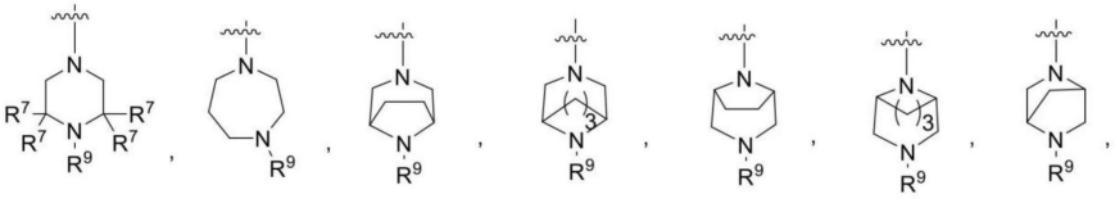


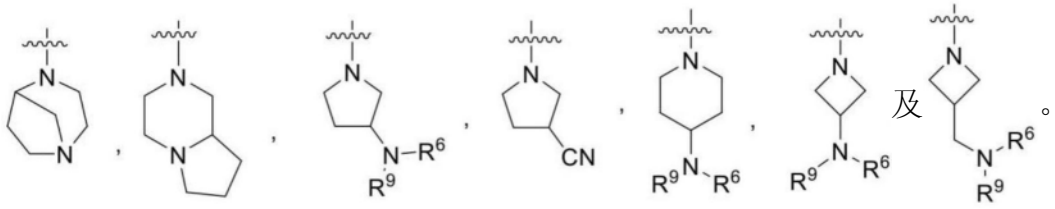


[0070] 其中u为1或者2。

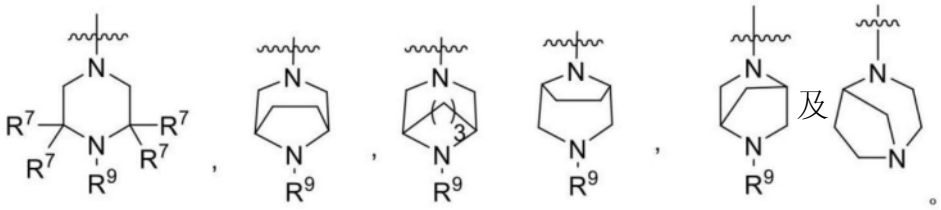
[0071] 在一些实施方案中,R^4选自下组:

[0072]

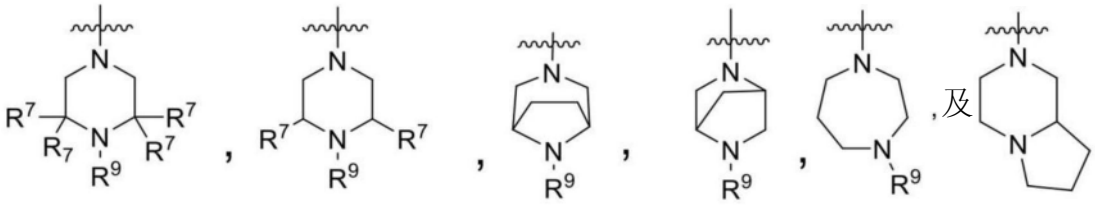




[0073] 在一些实施方案中,R^4选自下组:

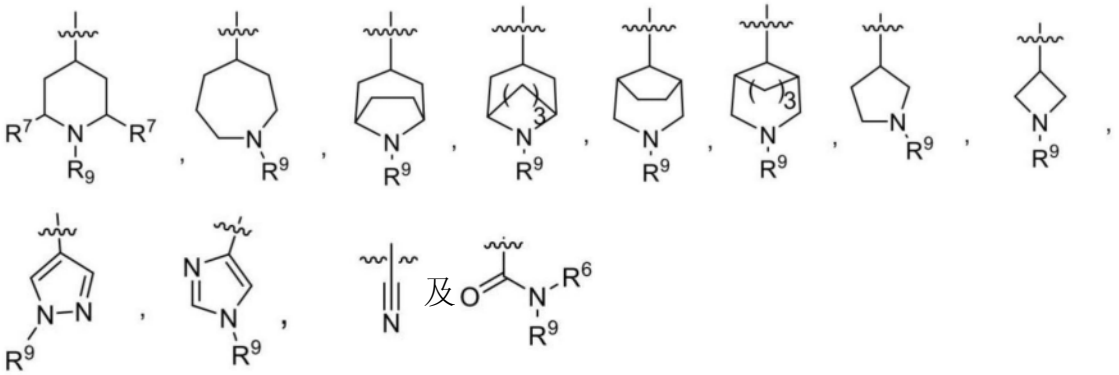
[0074] 

[0075] 在一些实施方案中,R^4选自下组:

[0076] 

[0077] 在一些实施方案中,R^4为D。

[0078] 在一些实施方案中,R^4选自下组:

[0079] 

[0080] 在一些实施方案中,m为0。在一些实施方案中,m为1。在一些实施方案中,m为2。在一些实施方案中,m为3。

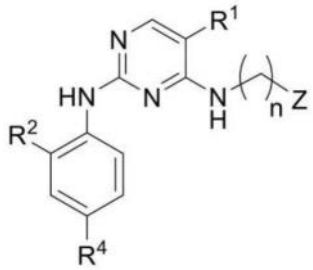
[0081] 在一些实施方案中,R^1选自下组:卤素、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基,其中,C_1-C_5烷基可任选地由一个、两个或者三个出现的氟取代。在一些实施方案中,R^1为CF_3。在一些实施方案中,R^1为CF_2H。在一些实施方案中,R^1为卤素。在一些实施方案中,R^1为溴。在一些实施方案中,R^1为环丙基。

[0082] 在一些实施方案中,R^2选自下组:H、C_3-C_5环烷基、C_1-C_5烷基、卤素、CN、C_2-C_5烯基及C_2-C_5炔基,其中,C_1-C_5烷基可任选地由一个、两个或者三个独立出现的氟取代。在一些实施方案中,R^2选自下组:C_{1-2}烷基及C_{3-4}环烷基。在一些实施方案中,R^2选自下组:氯及溴。

[0083] 在一些实施方案中,R^2选自下组:C_1-C_5烷基、H及C_3-C_4环烷基。在一些实施方案中,R^2选自下组:C_1-C_2烷基及C_3-C_4环烷基。在一些实施方案中,R^2选自下组:氯及溴。

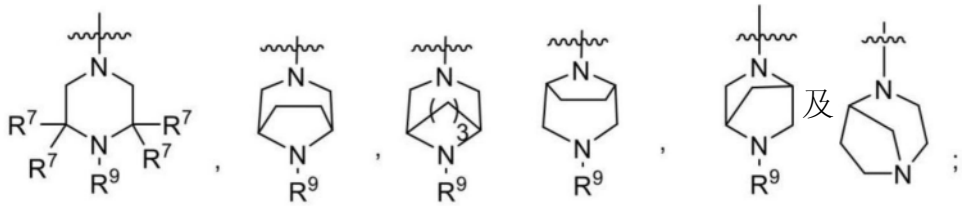
[0084] 在一些实施方案中,n为3。

[0085] 在一些实施方案中,化合物由式II表示:

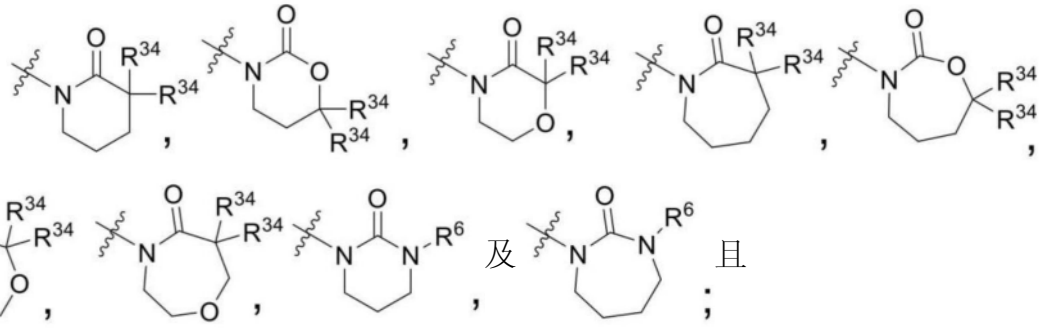
[0086] 

式 II

[0087] 或者其药学上可接受的盐,其中:n为2、3或者4;R^1选自下组:卤素、氰基、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基,其中各C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基可任选地由一个、两个或者三个独立出现的氟取代;R^2选自下组:卤素、C_1-C_2烷基及C_3-C_4环烷基;R^4选自下组:

[0088] 

[0089] R^6及R^9在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C(=O)R^5、SO_2R^5及D,其中,各C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代;R^5在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基及杂环基,其中,各C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代;R^7在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基,其中,各C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代,或者两个R^7与其所连接的原子接合在一起以形成氧代;D选自具有至少一个氮且任选地具有额外环氮或者氧的C键联杂环基及杂芳基,其中,D可任选地在一或多个可用碳上由R^7取代且可任选地在可用氮上由R^9取代;Z选自下组:

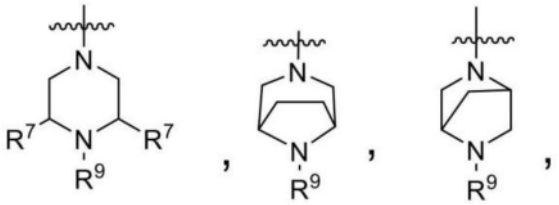
[0090] 

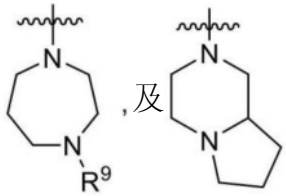
[0091] R^{34}在每次出现时独立地选自H及R^{36},其中,R^{36}在每次出现时独立地选自C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基,其中,各C_1-C_5烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代,或者两个R^{36}与其所连接的碳接合在一起以形成C_3-C_6环烷基。

[0092] 在一些实施方案中,R^1选自下组:卤素、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基,其中,C_1-C_5烷基可任选地由一个、两个或者三个出现的氟及C_3-C_5环烷基取代。在一些实施方案中,R^1为CF_3。在一些实施方案中,R^1为CF_2H。在一些实施方案中,R^1为卤素。在一些实施方案中,R^1为溴。在一些实施方案中,R^1为环丙基。

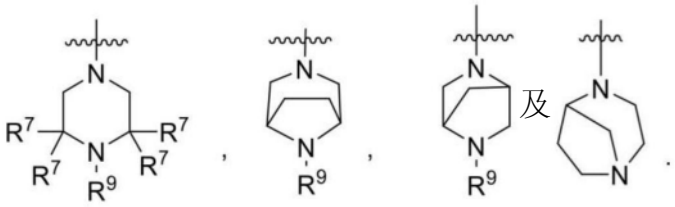
[0093] 在一些实施方案中,R^2选自下组:H、C_3-C_4环烷基、C_1-C_5烷基及卤素。在一些实施方案中,R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯。

[0094] 在一些实施方案中,R^4选自下组:

[0095] 

[0096] 

[0097] 在一些实施方案中,R^4选自下组:

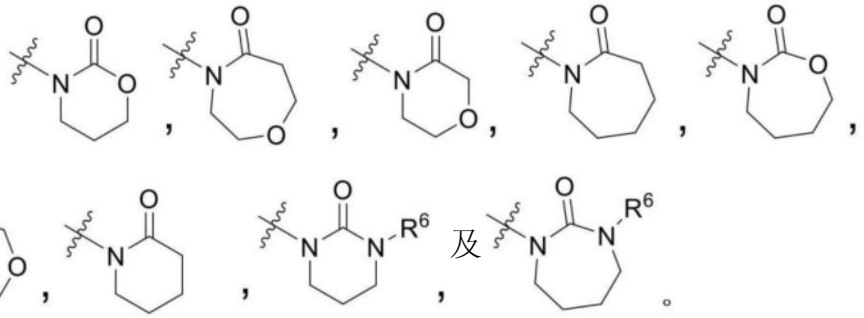
[0098] 

[0099] 在一些实施方案中,各R^6及R^9独立地选自下组:H、C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基,其中,C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基中的每个任选地由一或多个独立出现的氟取代。

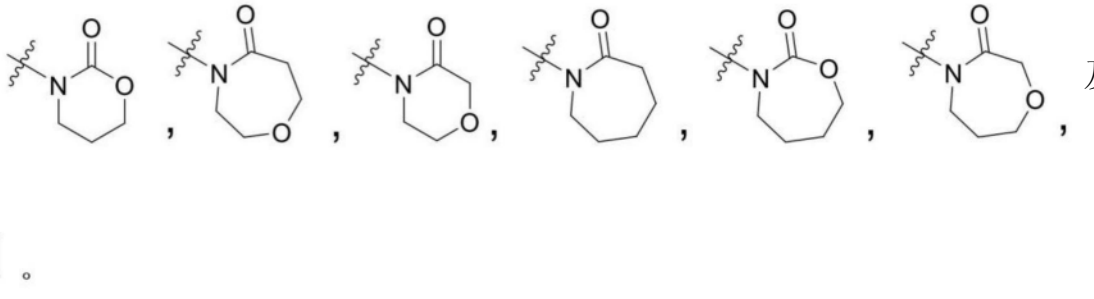
[0100] 在一些实施方案中,R^7为H。

[0101] 在一些实施方案中,R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_5烷基,其中,C_1-C_5烷基可任选地由一个、两个或者三个独立出现的氟取代。在一些实施方案中,两个R^{34}与其所连接的碳接合在一起以形成C_3-C_6环烷基。

[0102] 在一些实施方案中,Z选自下组:

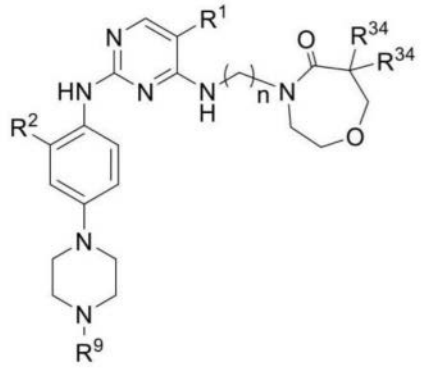
[0103] 

[0104] 在一些实施方案中,Z选自下组:

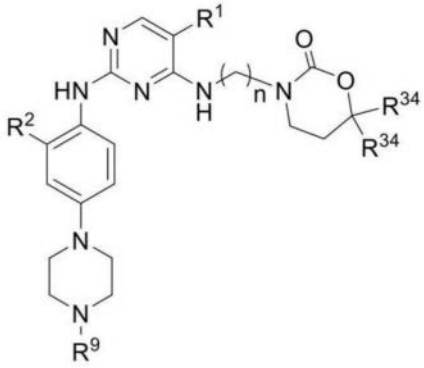
[0105] 

[0106] 在一些实施方案中,n为3。

[0107] 在一实施方案中,化合物由选自下组的式表示:

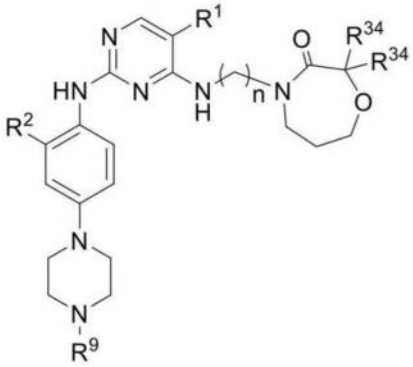


式 IIA.2 ,

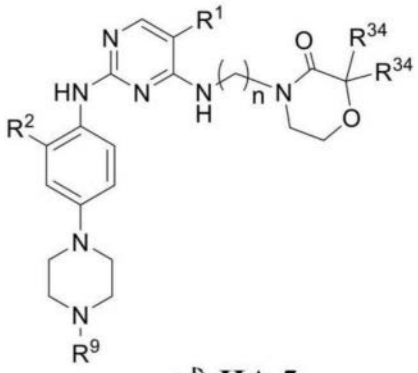


式 IIA.3 ,

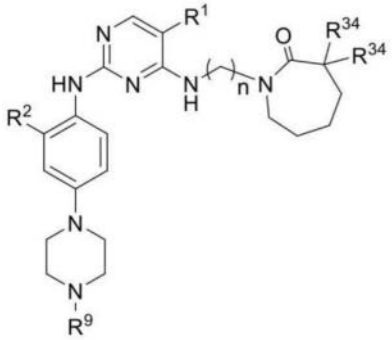
[0108]



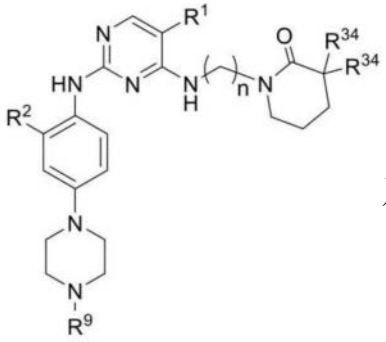
式 IIA.4 ,



式 IIA.5 ,

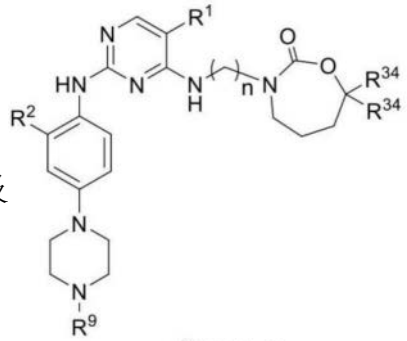


式 IIA.6 ,



式 IIA.7 ,

及



式 IIA.8

[0109] 其中,R^1在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基;R^2在每次出现时独立地选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素;R^9在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_3烷基及C_3-C_5环烷基;R^{34}在每次出现时选自下组:H、C_1-C_2烷基及C_3-C_5环烷基;且n为3。

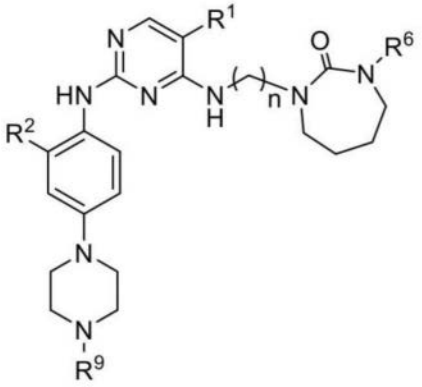
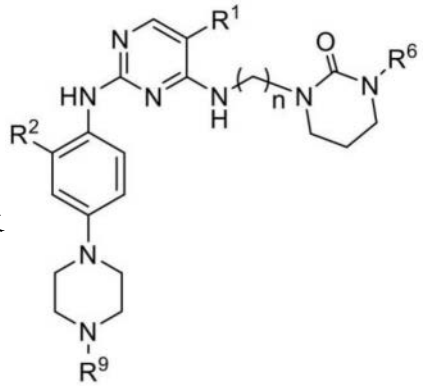
[0110] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;各R^{34}为H;且n为3。

[0111] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时

独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基;各R^{34}为H;且n为3。

[0112] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;各R^{34}为H;且n为3。

[0113] 在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:

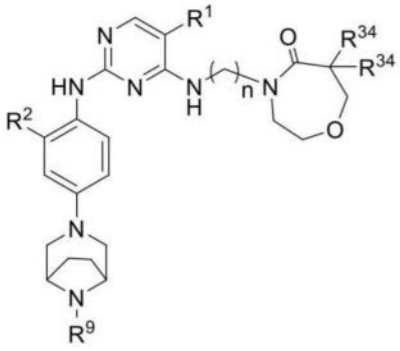
[0114]  及 

式 IIA.9 , 式 IIA.10

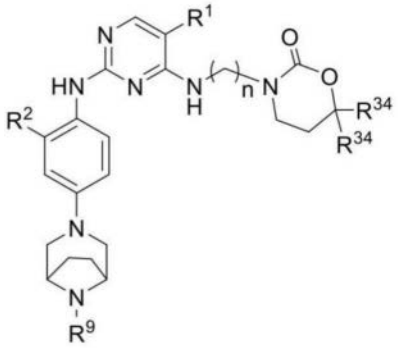
[0115] 其中,R^1在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基;R^2在每次出现时独立地选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_3烷基及C_3-C_5环烷基;且n为3。

[0116] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基;且n为3。

[0117] 在一实施方案中,化合物由选自下组的式表示:

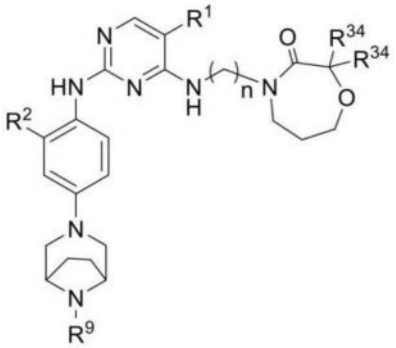


式 IIA.11 ，

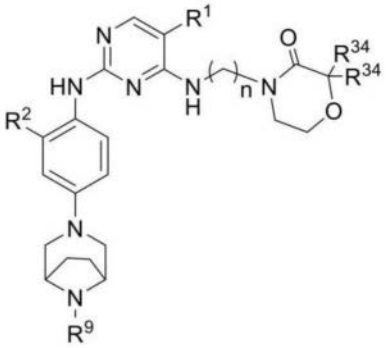


式 IIA.12 ，

[0118]

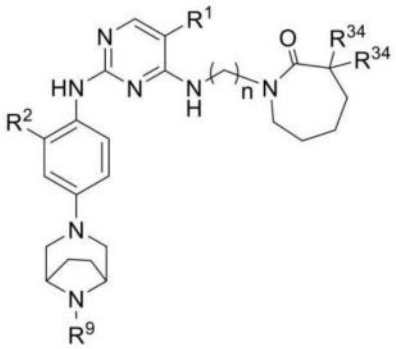


式 IIA.13 ，

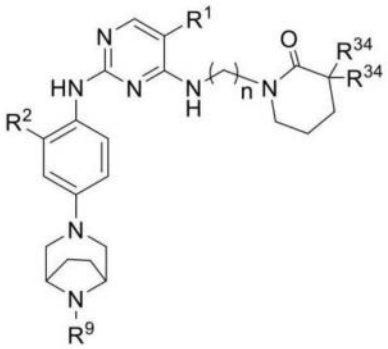


式 IIA.14 ，

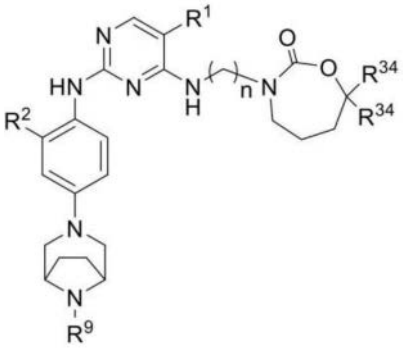
[0119]



式 IIA.15 ，



及 式 IIA.16 ，



式 IIA.17

[0120] 其中，R^1在每次出现时独立地选自下组：溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基；R^2在每次出现时独立地选自下组：C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素；R^9在每次出现时独立地选自下组：H、C_1-

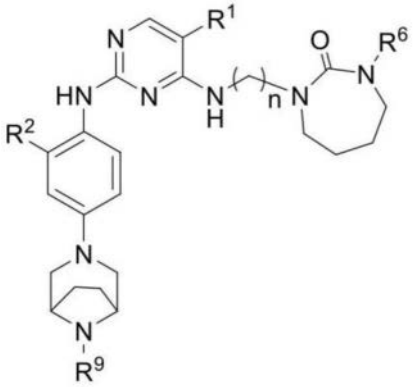
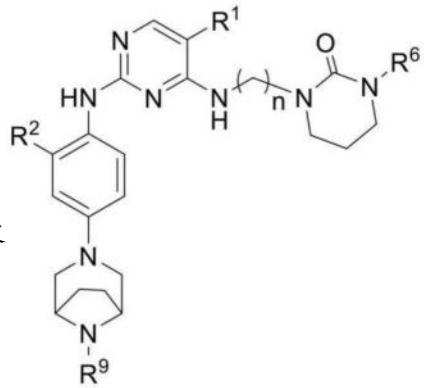
C_3烷基及C_3-C_5环烷基;R^{34}在每次出现时选自下组:H、C_1-C_2烷基及C_3-C_5环烷基;且n为3。

[0121] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;各R^{34}为H;且n为3。

[0122] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基;各R^{34}为H;且n为3。

[0123] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;各R^{34}为H;且n为3。

[0124] 在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:

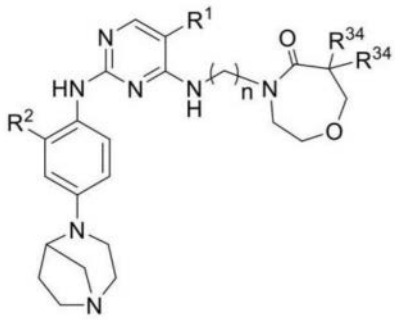
[0125]  及 

式 IIA.18 , 式 IIA.19

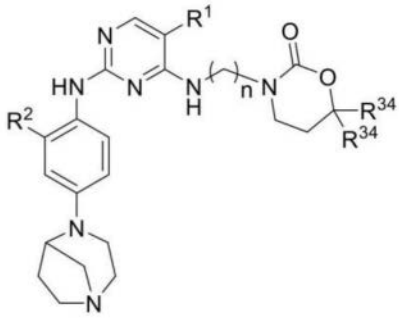
[0126] 其中,R^1在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基;R^2在每次出现时独立地选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_3烷基及C_3-C_5环烷基;且n为3。

[0127] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时独立地选自下组:C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时独立地选自下组:C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基;且n为3。

[0128] 在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:

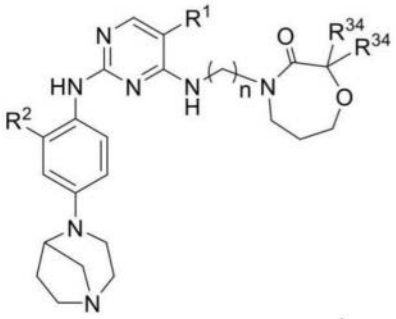


式 IIA.20 ，

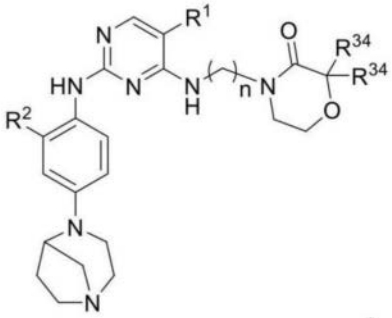


式 IIA.21 ，

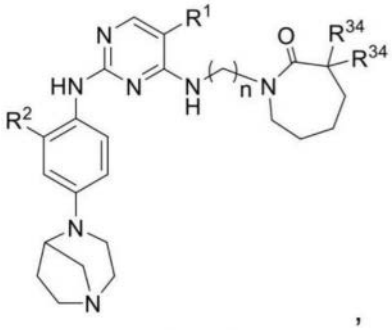
[0129]



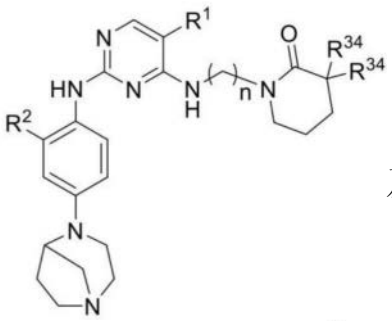
式 IIA.22 ，



式 IIA.23 ，

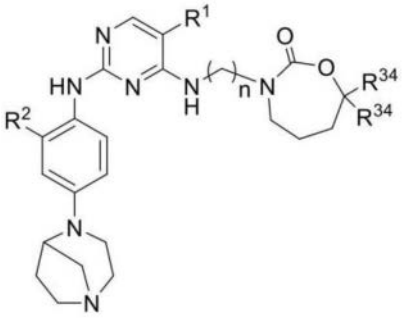


式 IIA.24 ，



及

式 IIA.25 ，



式 IIA.26

[0130] 其中，R^1在每次出现时独立地选自下组：溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基；R^2在每次出现时独立地选自下组：C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素；R^{34}在每次出现时选自下组：H、C_1-C_2烷基及C_3-C_5环烷基；且n为3。

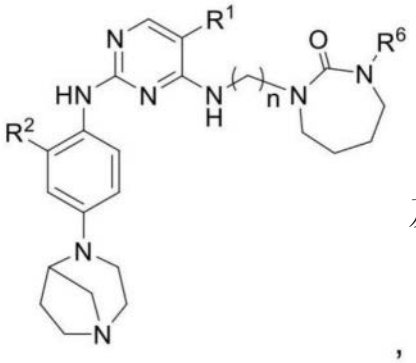
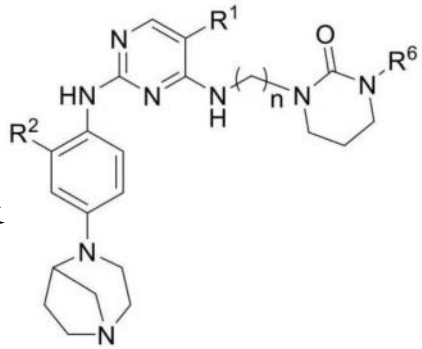
[0131] 在一些实施方案中，R^1在每次出现时为溴；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；R^{34}在每次出现时独立地选自下组：H及C_1-C_2烷基；且n为3。在一些实施

方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;各R^{34}为H;且n为3。

[0132] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;各R^{34}为H;且n为3。

[0133] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;各R^{34}为H;且n为3。

[0134] 在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:

[0135]  及 ,

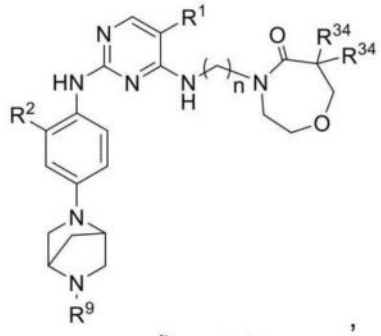
式 IIA.27 式 IIA.28

[0136] 其中,R^1在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基;R^2在每次出现时独立地选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;且n为3。

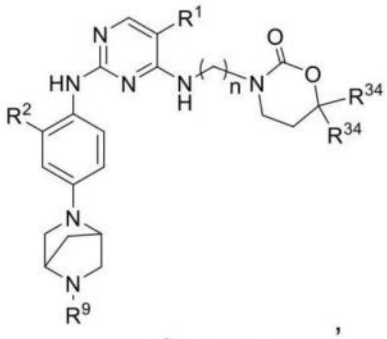
[0137] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;且n为3。

[0138] 在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:

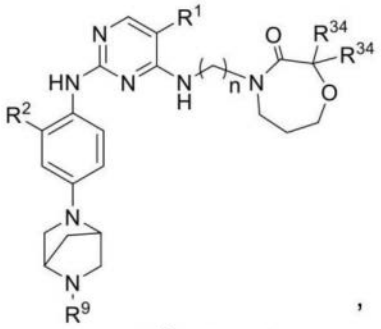
[0139]



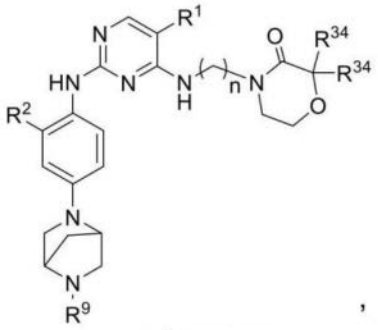
式 IIA.29，



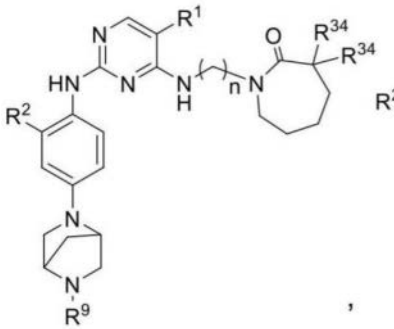
式 IIA.30，



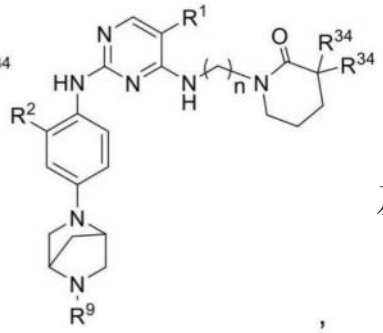
式 IIA.31，



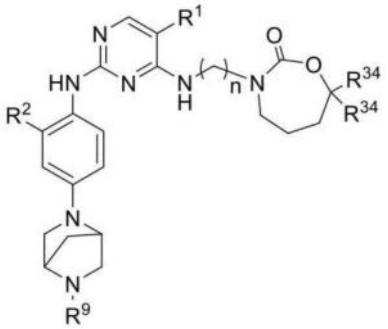
式 IIA.32，



式 IIA.33，



式 IIA.34，及



式 IIA.35

[0140] 其中，R^1在每次出现时独立地选自下组：溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基；R^2在每次出现时独立地选自下组：C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素；R^9在每次出现时独立地选自下组：H、C_1-C_3烷基及C_3-C_5环烷基；R^{34}在每次出现时选自下组：H、C_1-C_2烷基及C_3-C_5环烷基；且n为3。

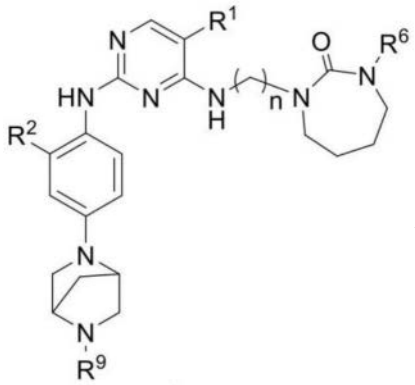
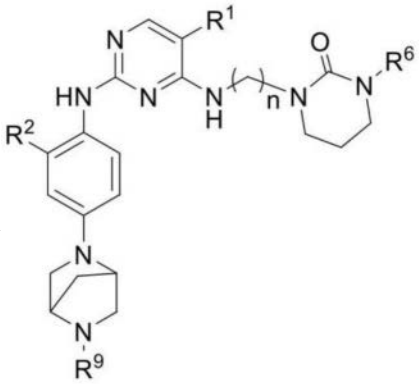
[0141] 在一些实施方案中，R^1在每次出现时为溴；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基；R^{34}在每次出现时独立地选自下

组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;各R^{34}为H;且n为3。

[0142] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基;各R^{34}为H;且n为3。

[0143] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;各R^{34}为H;且n为3。

[0144] 在一些实施方案中,化合物由选自以下的式表示:

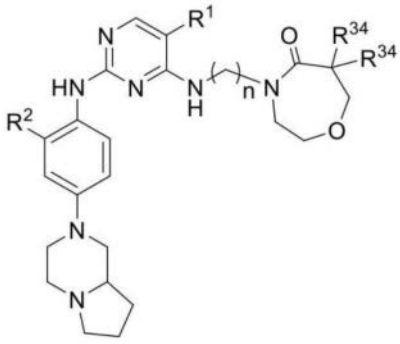
[0145]  及 

式 IIA.36 , 式 IIA.37

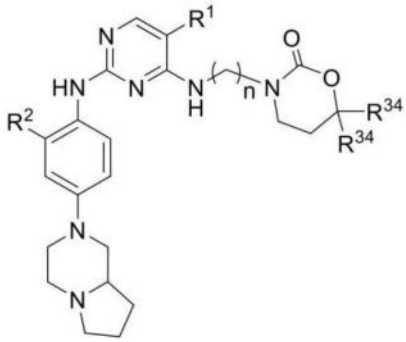
[0146] 其中,R^1在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基;R^2在每次出现时独立地选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_3烷基及C_3-C_5环烷基;且n为3。

[0147] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基;且n为3。

[0148] 在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:

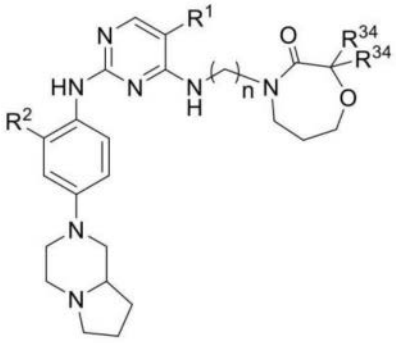


式 IIA.38 ，

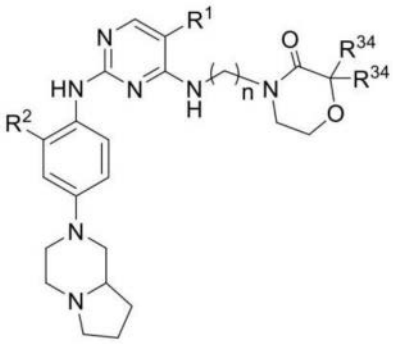


式 IIA.39 ，

[0149]

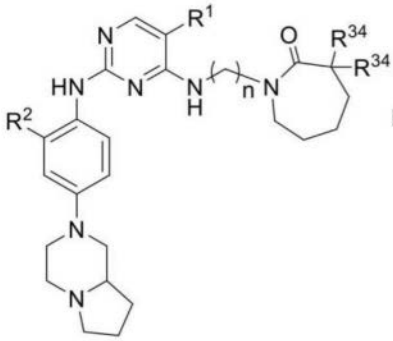


式 IIA.40 ，

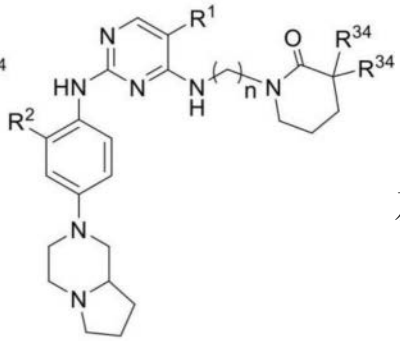


式 IIA.41 ，

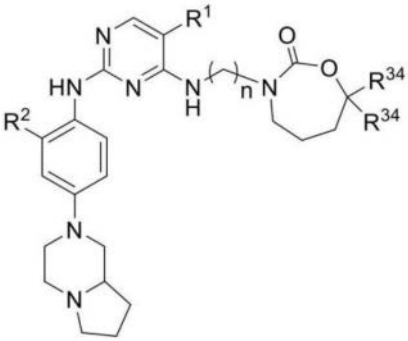
[0150]



式 IIA.42 ，



及 式 IIA.43 ，



式 IIA.44

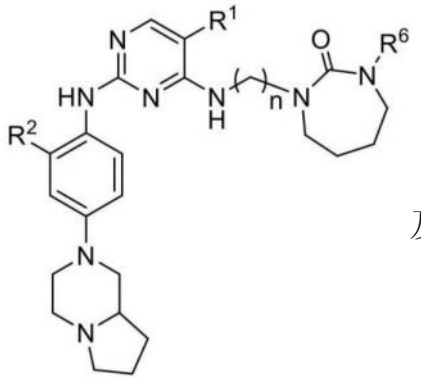
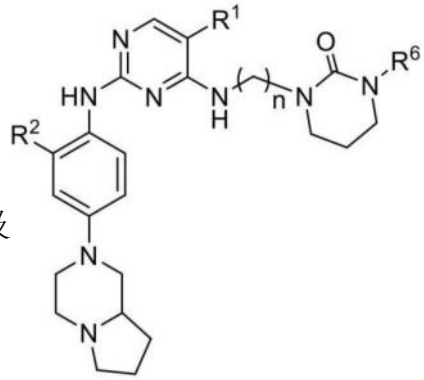
[0151] 其中，R^1在每次出现时独立地选自下组：溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基；R^2在每次出现时独立地选自下组：C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素；R^{34}在每次出现时选自下组：H、C_1-C_2烷基及C_3-C_5环烷基；且n为3。

[0152] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;各R^{34}为H;且n为3。

[0153] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;各R^{34}为H;且n为3。

[0154] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;各R^{34}为H;且n为3。

[0155] 在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:

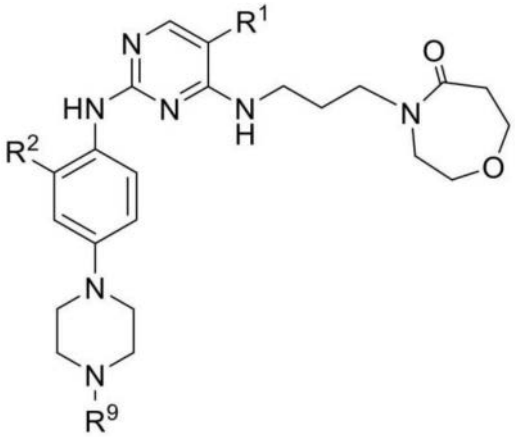
[0156]  及 

式 IIA.45 , 式 IIA.46

[0157] 其中,R^1在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基;R^2在每次出现时独立地选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;且n为3。

[0158] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;且n为3。

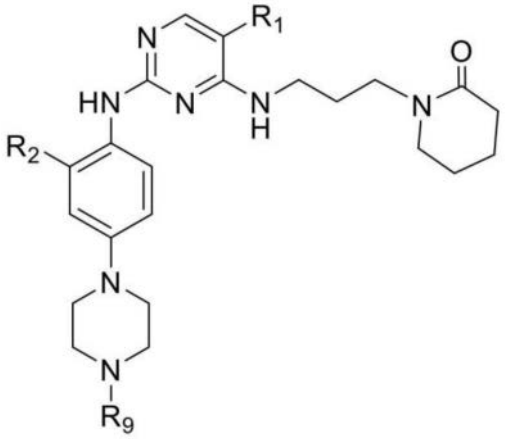
[0159] 在一些实施方案中,化合物由以下表示:

[0160] 

式 IIA.2-A

[0161] 其中,R^1选自下组:溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素;且R^9选自下组:C_1-C_3烷基、H及C_3-C_5环烷基。在一些实施方案中,R^1为CF_3;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;且R^9选自C_1-C_3烷基及H。在一些实施方案中,R^1为溴;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;且R^9选自C_1-C_3烷基及H。在一些实施方案中,R^1为CF_2H;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;且R^9选自C_1-C_3烷基及H。

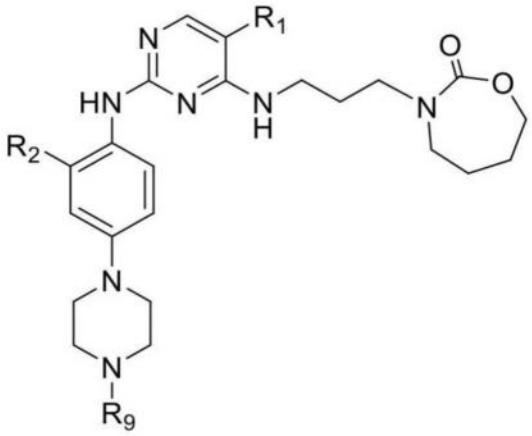
[0162] 在一些实施方案中,化合物由以下表示:

[0163] 

式 IIA.7-A

[0164] 其中,R^1选自下组:溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素;且R^9选自下组:C_1-C_3烷基、H及C_3-C_5环烷基。在一些实施方案中,R^1为CF_3;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;且R^9选自C_1-C_3烷基及H。在一些实施方案中,R^1为溴;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;且R^9选自C_1-C_3烷基及H。在一些实施方案中,R^1为CF_2H;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;且R^9选自C_1-C_3烷基及H。

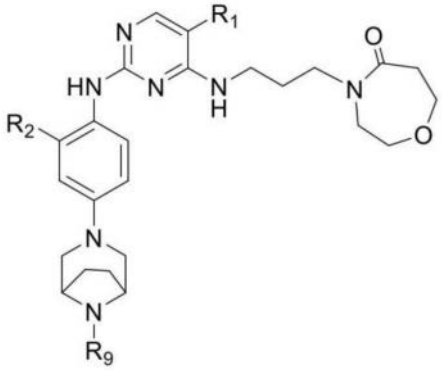
[0165] 在一些实施方案中,化合物由以下表示:

[0166] 

式 IIA.8-A

[0167] 其中,R^1选自下组:溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素;且R^9选自下组:C_1-C_3烷基、H及C_3-C_5环烷基。在一些实施方案中,R^1为CF_3;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;且R^9选自C_1-C_3烷基及H。在一些实施方案中,R^1为溴;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;且R^9选自C_1-C_3烷基及H。在一些实施方案中,R^1为CF_2H;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;且R^9选自C_1-C_3烷基及H。

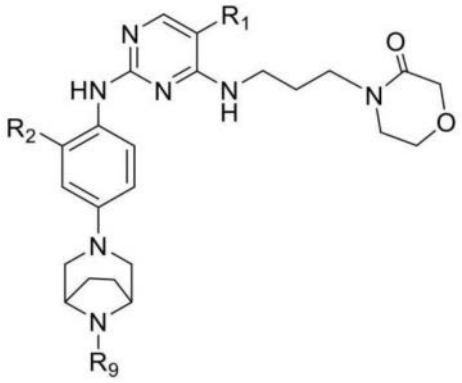
[0168] 在一些实施方案中,化合物由以下表示:

[0169] 

式 IIA.11-A

[0170] 其中,R^1选自下组:溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素;且R^9选自下组:C_1-C_3烷基、H及C_3-C_5环烷基。在一些实施方案中,R^1为CF_3;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;且R^9选自C_1-C_3烷基及H。在一些实施方案中,R^1为溴;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;且R^9选自C_1-C_3烷基及H。在一些实施方案中,R^1为CF_2H;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;且R^9选自C_1-C_3烷基及H。

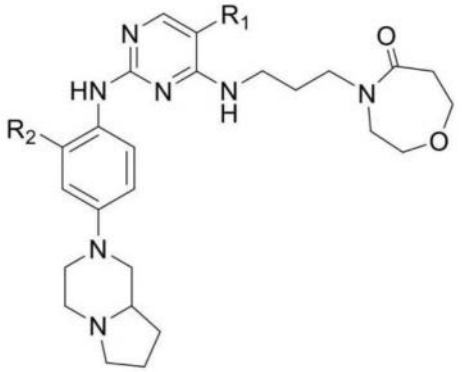
[0171] 在一些实施方案中,化合物由以下表示:

[0172] 

式 IIA.14-A

[0173] 其中,R^1选自下组:溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素;且R^9选自下组:C_1-C_3烷基、H及C_3-C_5环烷基。在一些实施方案中,R^1为CF_3;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;且R^9选自C_1-C_3烷基及H。在一些实施方案中,R^1为溴;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;且R^9选自C_1-C_3烷基及H。在一些实施方案中,R^1为CF_2H;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;且R^9选自C_1-C_3烷基及H。

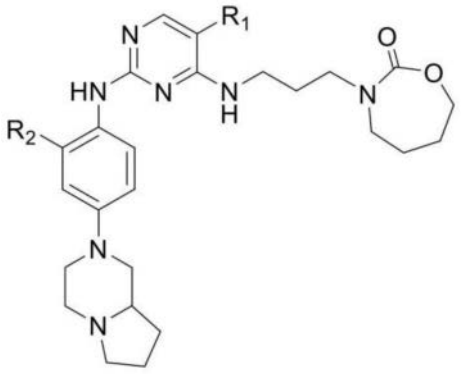
[0174] 在一些实施方案中,化合物由以下表示:

[0175] 

式 IIA.38-A

[0176] 其中,R^1选自下组:溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基;且R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素。在一些实施方案中,R^1为CF_3;且R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯。在一些实施方案中,R^1为溴;且R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯。在一些实施方案中,R^1为CF_2H;且R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯。

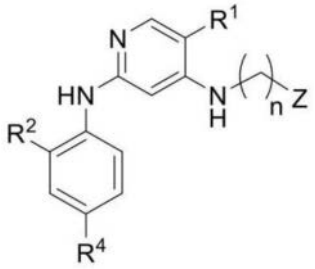
[0177] 在一些实施方案中,化合物由以下表示:

[0178] 

式 IIA.44-A

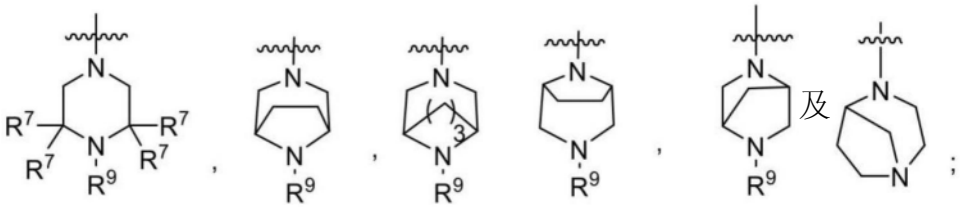
[0179] 其中,R^1选自下组:溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基;且R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素。在一些实施方案中,R^1为CF_3;且R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯。在一些实施方案中,R^1为溴;且R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯。在一些实施方案中,R^1为CF_2H;且R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯。

[0180] 在一些实施方案中,化合物由以下表示:

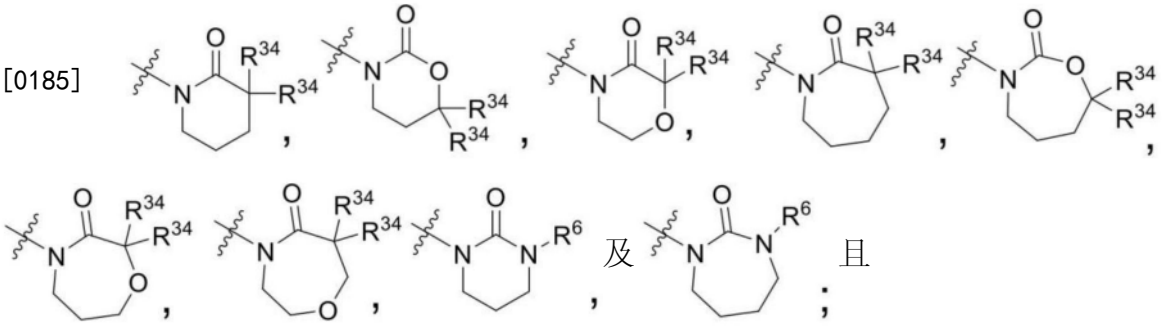
[0181] 

式 III

[0182] 或者其药学上可接受的盐,其中:n为2、3或者4;R^1选自下组:卤素、氰基、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基,其中各C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基可任选地由一个、两个或者三个独立出现的氟取代;R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素;R^4选自下组:

[0183] 

[0184] R^6及R^9在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C(=O)R^5、SO_2R^5及D,其中,各C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代;R^5在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基及杂环基,其中,各C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代;R^7在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基,其中,各C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代,或者两个R^7与其所连接的原子接合在一起以形成氧代;D选自具有至少一个氮且任选地具有额外环氮或者氧的C键联杂环基及杂芳基,其中,D可任选地在一或多个可用碳上由R^7取代且可任选地在可用氮上由R^9取代;Z选自下组:

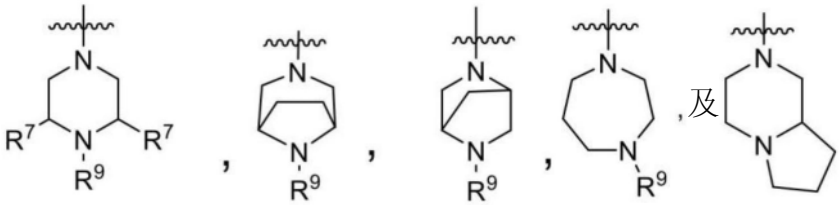
[0185] 

[0186] R^{34}在每次出现时独立地选自H及R^{36},其中,R^{36}在每次出现时独立地选自C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基,其中,各C_1-C_5烷基及C_3-C_6环烷基可任选地由一或多个独立出现的氟取代,或者两个R^{36}与其所连接的碳接合在一起以形成C_3-C_6环烷基。

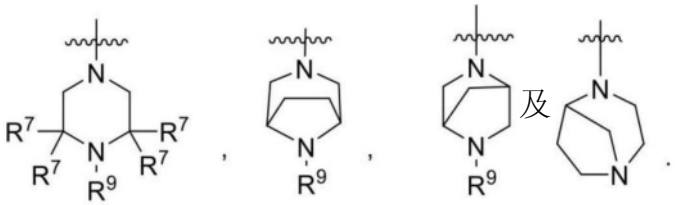
[0187] 在一些实施方案中,R^1选自下组:卤素、C_1-C_5烷基及C_3-C_5环烷基,其中,C_1-C_5烷基可任选地由一个、两个或者三个出现的氟及C_3-C_5环烷基取代。在一些实施方案中,R^1为CF_3。在一些实施方案中,R^1为CF_2H。在一些实施方案中,R^1为卤素。在一些实施方案中,R^1为溴。在一些实施方案中,R^1为环丙基。

[0188] 在一些实施方案中,R^2选自下组:H、C_3-C_4环烷基、C_1-C_5烷基及卤素。在一些实施方案中,R^2选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯。

[0189] 在一些实施方案中,R^4选自下组:

[0190] 

[0191] 在一些实施方案中,R^4选自下组:

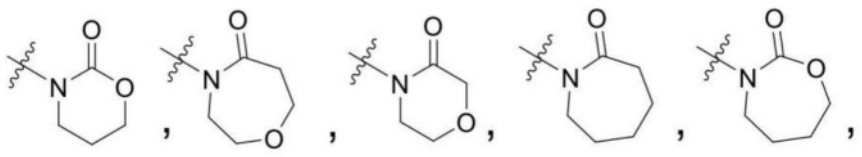
[0192] 

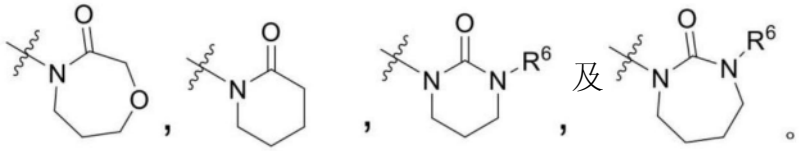
[0193] 在一些实施方案中,各R^6及R^9独立地选自下组:H、C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基,其中,C_1-C_6烷基及C_3-C_6环烷基中的每个任选地由一或多个独立出现的氟取代。

[0194] 在一些实施方案中,R^7为H。

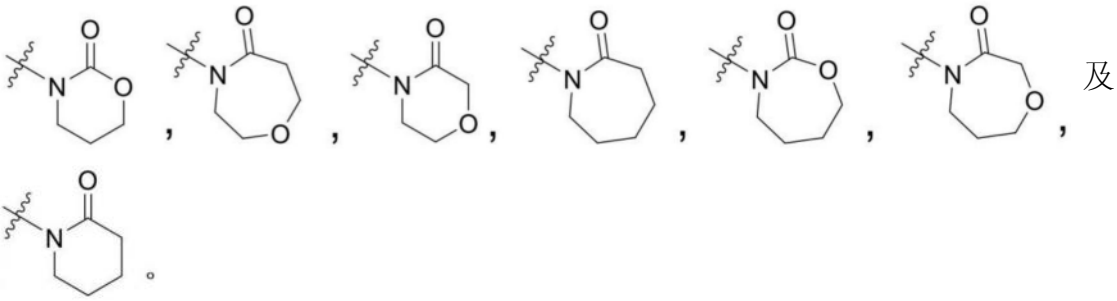
[0195] 在一些实施方案中,R^{34}选自下组:H及C_1-C_5烷基,其中,C_1-C_5烷基可任选地由一个、两个或者三个独立出现的氟取代。在一些实施方案中,两个R^{34}与其所连接的碳接合在一起以形成C_3-C_6环烷基;

[0196] 在一些实施方案中,Z选自下组:

[0197] 

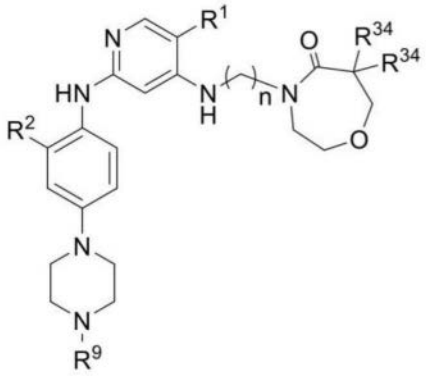


[0199] 在一些实施方案中,Z选自下组:

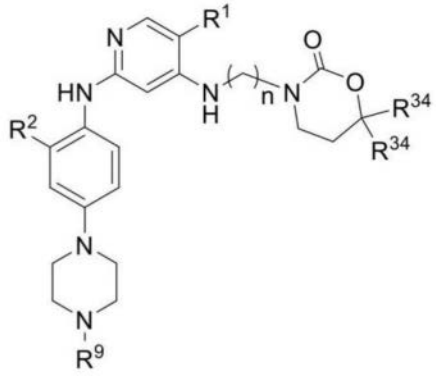
[0200] 

[0201] 在一些实施方案中,n为3。

[0202] 在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:

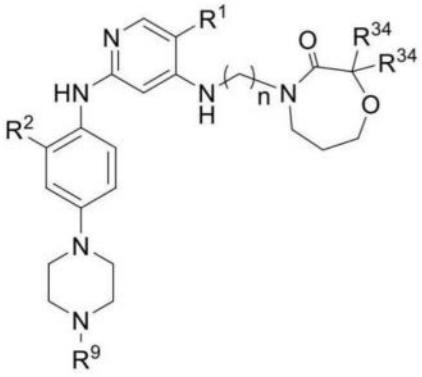


式 IIIA.2 ,

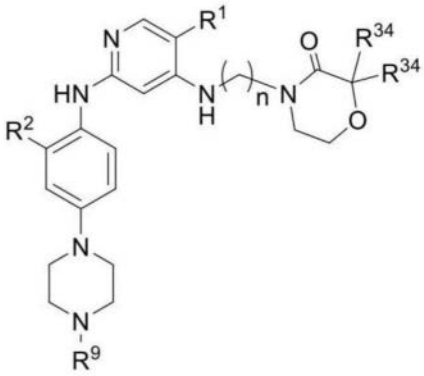


式 IIIA.3 ,

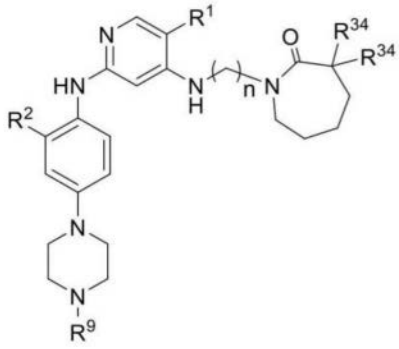
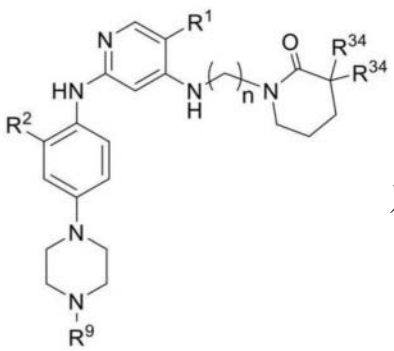
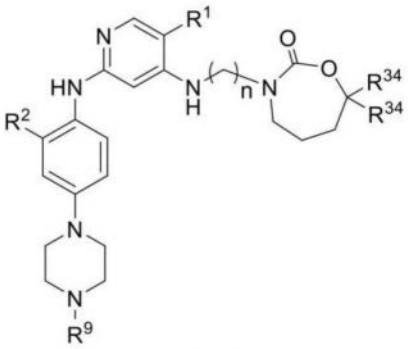
[0203]



式 IIIA.4 ,



式 IIIA.5 ,

[0204]  式 IIIA.6 ，  式 IIIA.7 ，  式 IIIA.8

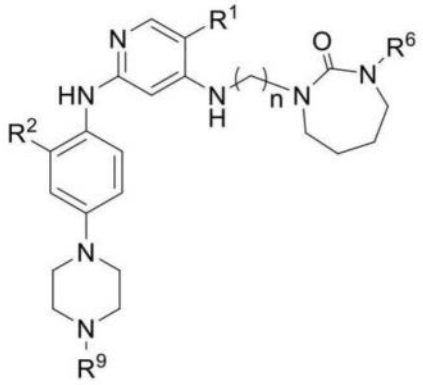
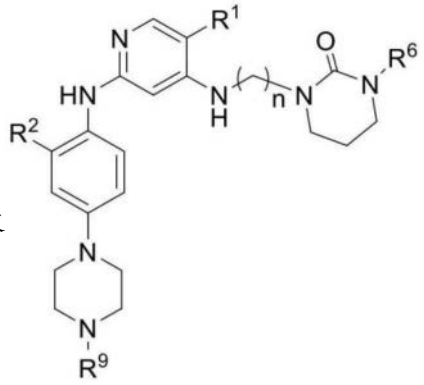
[0205] 其中，R^1在每次出现时独立地选自下组：溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基；R^2在每次出现时独立地选自下组：C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素；R^9在每次出现时独立地选自下组：H、C_1-C_3烷基及C_3-C_5环烷基；R^{34}在每次出现时选自下组：H、C_1-C_2烷基及C_3-C_5环烷基；且n为3。

[0206] 在一些实施方案中，R^1在每次出现时为溴；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基；R^{34}在每次出现时独立地选自下组：H及C_1-C_2烷基；且n为3。在一些实施方案中，R^1在每次出现时为溴；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基；各R^{34}为H；且n为3。

[0207] 在一些实施方案中，R^1在每次出现时为CF_3；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基；R^{34}在每次出现时独立地选自下组：H及C_1-C_2烷基；且n为3。在一些实施方案中，R^1在每次出现时为CF_3；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基；各R^{34}为H；且n为3。

[0208] 在一些实施方案中，R^1在每次出现时为CF_2H；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基；R^{34}在每次出现时独立地选自下组：H及C_1-C_2烷基；且n为3。在一些实施方案中，R^1在每次出现时为CF_2H；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基；各R^{34}为H；且n为3。

[0209] 在一些实施方案中，化合物由选自下组的式表示：

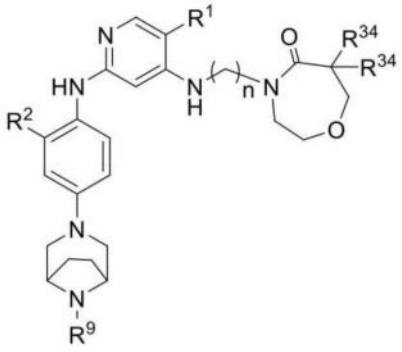
[0210]  及 

式 IIIA.9 , 式 IIIA.10

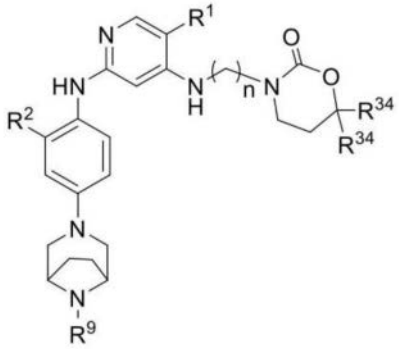
[0211] 其中,R^1在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基;R^2在每次出现时独立地选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_3烷基及C_3-C_5环烷基;且n为3。

[0212] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基;且n为3。

[0213] 在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:

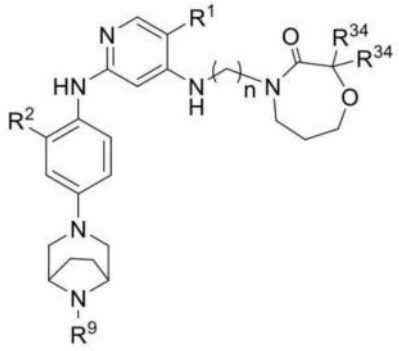


式 IIIA.11 ,

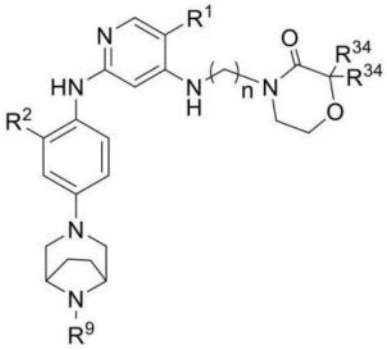


式 IIIA.12 ,

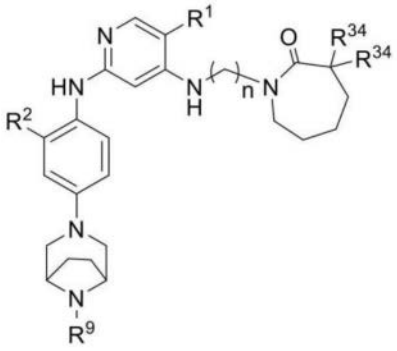
[0214]



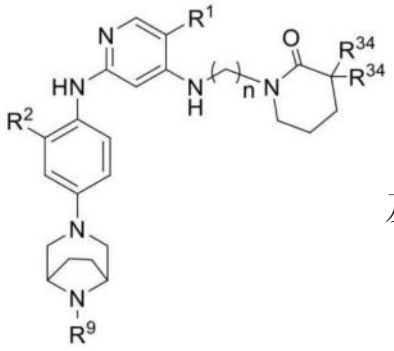
式 IIIA.13 ,



式 IIIA.14 ,

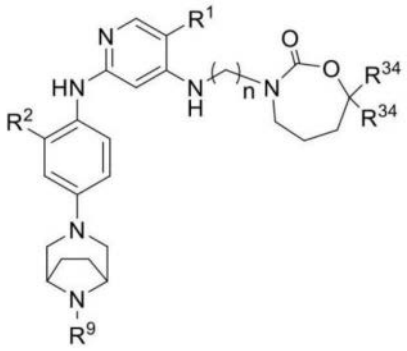


式 IIIA.15 ，



及

式 IIIA.16 ，



式 IIIA.17

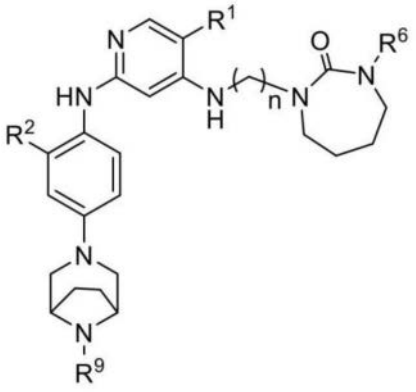
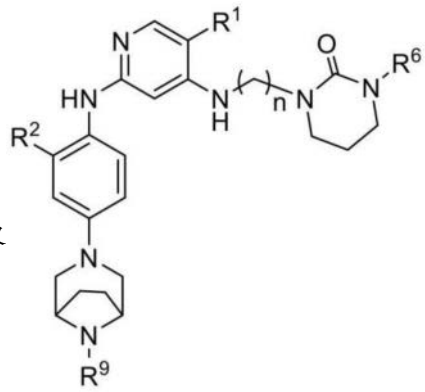
[0215] 其中，R^1在每次出现时独立地选自下组：溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基；R^2在每次出现时独立地选自下组：C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素；R^9在每次出现时独立地选自下组：H、C_1-C_3烷基及C_3-C_5环烷基；R^{34}在每次出现时选自下组：H、C_1-C_2烷基及C_3-C_5环烷基；且n为3。

[0216] 在一些实施方案中，R^1在每次出现时为溴；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基；R^{34}在每次出现时独立地选自下组：H及C_1-C_2烷基；且n为3。在一些实施方案中，R^1在每次出现时为溴；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基；各R^{34}为H；且n为3。

[0217] 在一些实施方案中，R^1在每次出现时为CF_3；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基；R^{34}在每次出现时独立地选自下组：H及C_1-C_2烷基；且n为3。在一些实施方案中，R^1在每次出现时为CF_3；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基；各R^{34}为H；且n为3。

[0218] 在一些实施方案中，R^1在每次出现时为CF_2H；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基；R^{34}在每次出现时独立地选自下组：H及C_1-C_2烷基；且n为3。在一些实施方案中，R^1在每次出现时为CF_2H；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基；各R^{34}为H；且n为3。

[0219] 在一些实施方案中，化合物由选自下组的式表示：

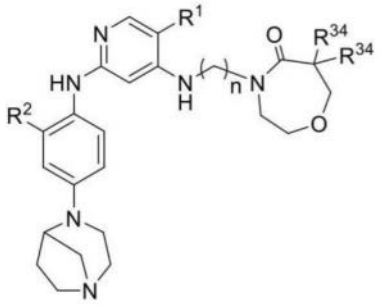
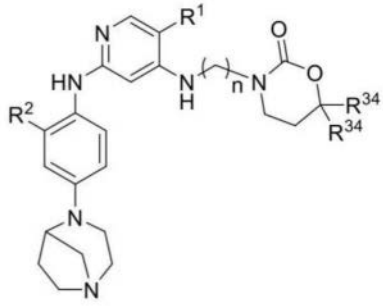
[0220]  及 

式 IIIA.18 ， 式 IIIA.19

[0221] 其中，R^1在每次出现时独立地选自下组：溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基；R^2在每次出现时独立地选自下组：C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素；R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基；R^9在每次出现时独立地选自下组：H、C_1-C_3烷基及C_3-C_5环烷基；且n为3。

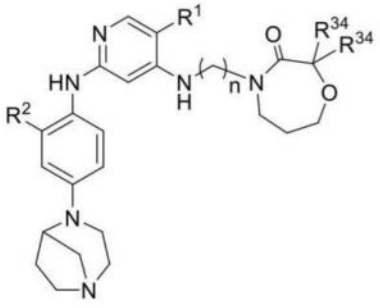
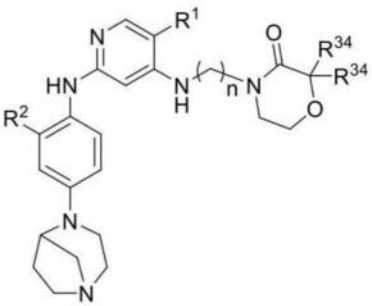
[0222] 在一些实施方案中，R^1在每次出现时为溴；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；R^6在每次出现时选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基；R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基；且n为3。在一些实施方案中，R^1在每次出现时为CF_3；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；R^6在每次出现时独立地选自下组：C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基；R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基；且n为3。在一些实施方案中，R^1在每次出现时为CF_2H；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；R^6在每次出现时独立地选自下组：C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基；R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基；且n为3。

[0223] 在一些实施方案中，化合物由选自下组的式表示：

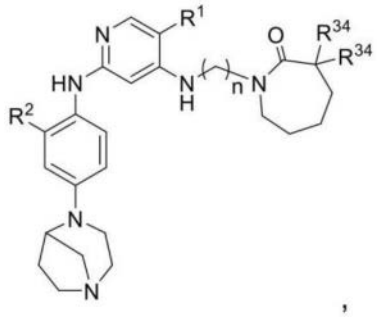
 

式 IIIA.20 ， 式 IIIA.21 ，

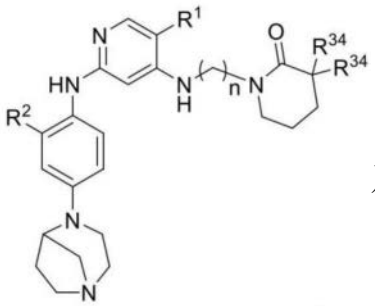
[0224]

式 IIIA.22 ， 式 IIIA.23 ，

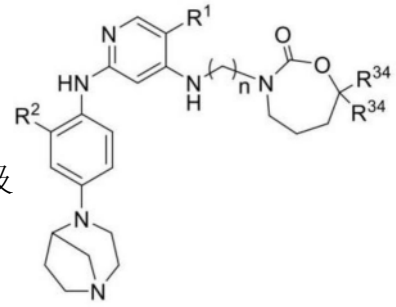


式 IIIA.24



式 IIIA.25

及



式 IIIA.26

[0225] 其中,R^1在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基;R^2在每次出现时独立地选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素;R^{34}在每次出现时选自下组:H、C_1-C_2烷基及C_3-C_5环烷基;且n为3。

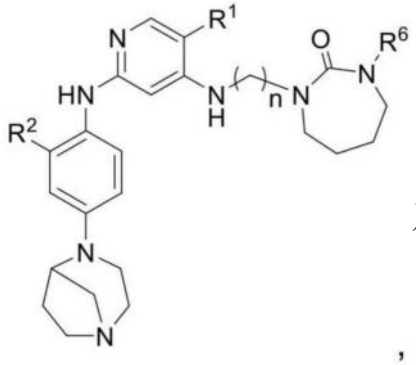
[0226] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;各R^{34}为H;且n为3。

[0227] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;各R^{34}为H;且n为3。

[0228] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;各R^{34}为H;且n为3。

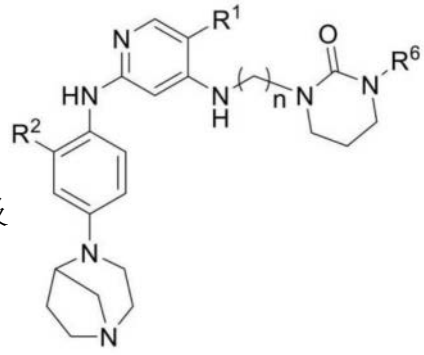
[0229] 在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:

[0230]



式 IIIA.27

及



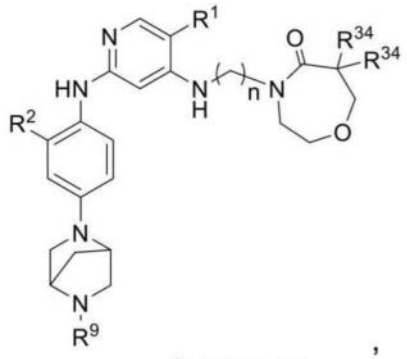
式 IIIA.28

[0231] 其中,R^1在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基;R^2在每次出现时独立地选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;且n为3。

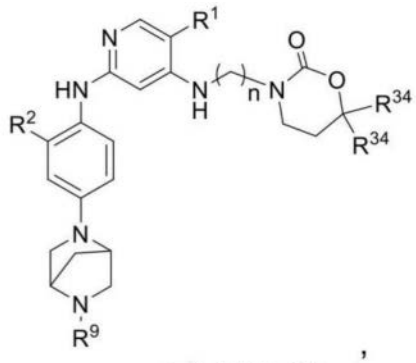
[0232] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;且n为3。在一些实施方

案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;且n为3。

[0233] 在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:

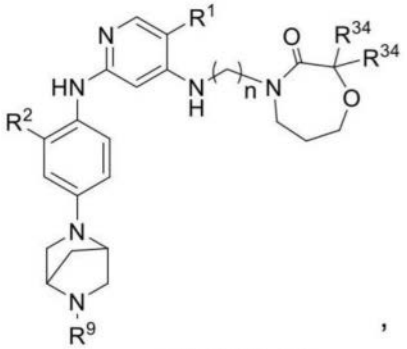


式 IIIA.29

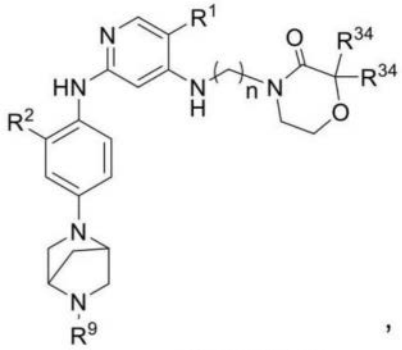


式 IIIA.30

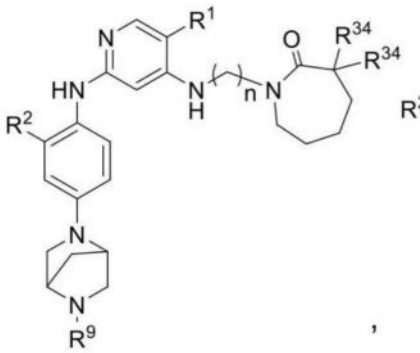
[0234]



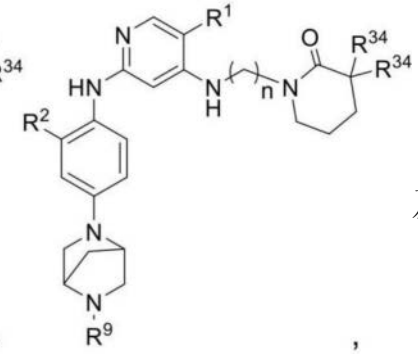
式 IIIA.31



式 IIIA.32

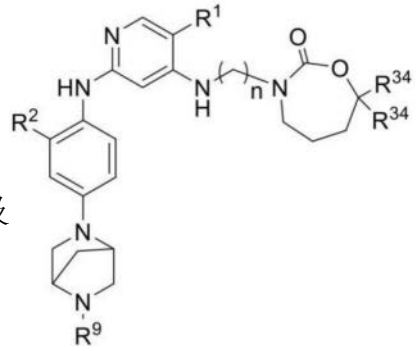


式 IIIA.33



式 IIIA.34

及



式 IIIA.35

[0235] 其中,R^1在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基;R^2在每次出现时独立地选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素;R^9在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_3烷基及C_3-C_5环烷基;R^{34}在每次出现时选自下组:H、C_1-C_2烷基及C_3-C_5环烷基;且n为3。

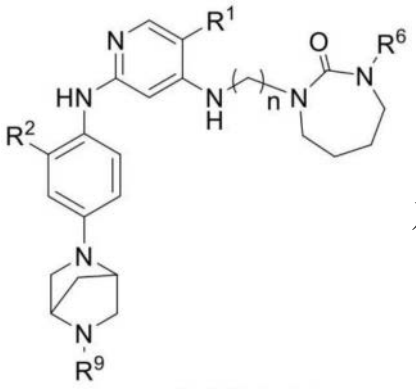
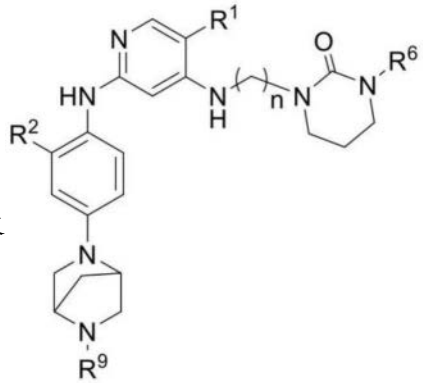
[0236] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;各R^{34}为H;且n为

3。

[0237] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基;各R^{34}为H;且n为3。

[0238] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;各R^{34}为H;且n为3。

[0239] 在一些实施方案中,化合物由选自以下的式表示:

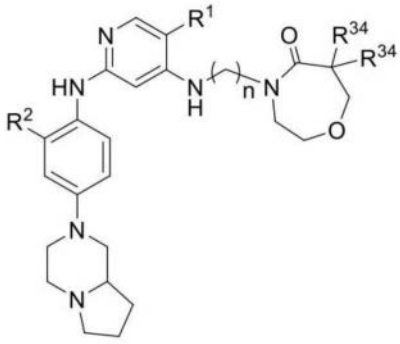
[0240]  及 

式 IIIA.36 , 式 IIIA.37

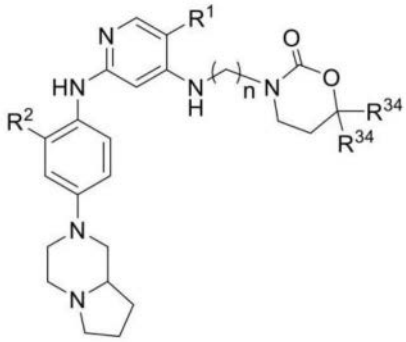
[0241] 其中,R^1在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基;R^2在每次出现时独立地选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时独立地选自下组:H、C_1-C_3烷基及C_3-C_5环烷基;且n为3。

[0242] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时选自H及C_1-C_3烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;R^9在每次出现时独立地选自H及C_1-C_3烷基;且n为3。

[0243] 在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:

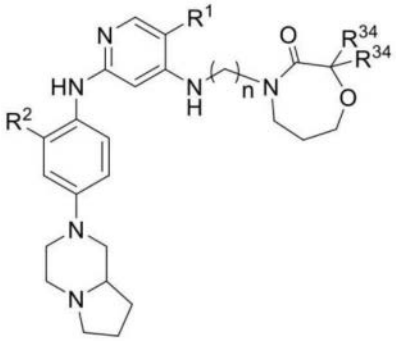


式 IIIA.38 ，

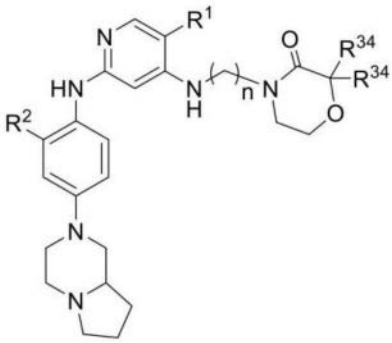


式 IIIA.39 ，

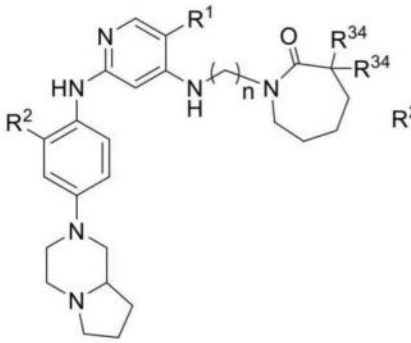
[0244]



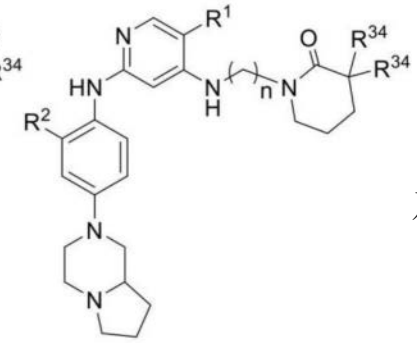
式 IIIA.40 ，



式 IIIA.41 ，

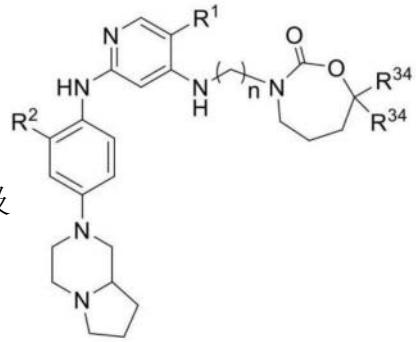


式 IIIA.42



式 IIIA.43 ，

及



式 IIIA.44

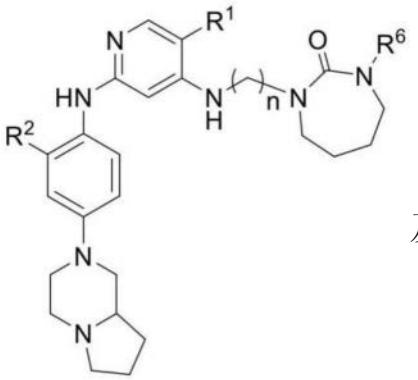
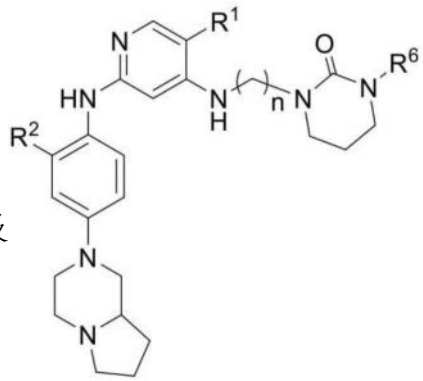
[0245] 其中，R^1在每次出现时独立地选自下组：溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基；R^2在每次出现时独立地选自下组：C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素；R^{34}在每次出现时选自下组：H、C_1-C_2烷基及C_3-C_5环烷基；且n为3。

[0246] 在一些实施方案中，R^1在每次出现时为溴；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；R^{34}在每次出现时独立地选自下组：H及C_1-C_2烷基；且n为3。在一些实施方案中，R^1在每次出现时为溴；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；各R^{34}为H；且n为3。

[0247] 在一些实施方案中，R^1在每次出现时为CF_3；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；R^{34}在每次出现时独立地选自下组：H及C_1-C_2烷基；且n为3。在一些实施方案中，R^1在每次出现时为CF_3；R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯；各R^{34}为H；且n为3。

[0248] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^{34}在每次出现时独立地选自下组:H及C_1-C_2烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;各R^{34}为H;且n为3。

[0249] 在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:

[0250]  及 

式 IIIA.45 , 式 IIIA.46

[0251] 其中,R^1在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、CF_3、CF_2H及环丙基;R^2在每次出现时独立地选自下组:C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基及卤素;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;且n为3。

[0252] 在一些实施方案中,R^1在每次出现时为溴;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_3;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;且n为3。在一些实施方案中,R^1在每次出现时为CF_2H;R^2在每次出现时独立地选自C_1-C_2烷基、C_3-C_4环烷基、溴及氯;R^6在每次出现时独立地选自C_1-C_3烷基及C_3-C_4环烷基;且n为3。

[0253] 在一实施方案中,本文描述选自下组的化合物:1-(3-((5-溴-2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-甲基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((2-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、(R)-1-(3-乙基-4-((4-((3-(2-氧代哌啶-1-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)吡咯烷-3-腈、1-(3-((2-((4-(4-环丙基哌嗪-1-基)-2-甲基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((2-异丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、4-(3-环丙基-4-((4-((3-(2-氧代哌啶-1-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-异丙基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((2-

乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((2-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-异丙基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-5-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((2-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((2-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-环丙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、(S)-1-(3-乙基-4-((4-((3-(2-氧代哌啶-1-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)吡咯烷-3-腈、1-(3-((5-溴-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((4-(4-异丙基哌嗪-1-基)-2-甲基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((2-异丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((4-(4-环丁基哌嗪-1-基)-2-甲基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((2-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((4-(1,4-二氮杂环庚-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-异丙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((4-(4-乙基-1,4-二氮杂环庚-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((4-甲基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、3-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((5-氯-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((5-溴-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((5-环丙基-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-乙基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-环丙基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((5-溴-2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-

(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、外消旋-(R)-3-(3-((2-((2-乙基-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、外消旋-(R)-3-(3-((2-((2-环丙基-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-吗啉基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-吗啉基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((2-乙基-4-吗啉基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((2-环丙基-4-吗啉基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-异丙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-乙基-5-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-2-((2-异丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-吗啉基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-吗啉基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-异丙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-

((2-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-溴-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、外消旋-4-(3-((2-((4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-2-甲基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-氯-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-溴-2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-氯-2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-乙基-5-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-溴-2-((2-异丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-氯-2-((2-异丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-氯-2-((2-环丙基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、外消旋-(R)-4-(3-((2-((2-乙基-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、1-(3-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((4-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((4-甲基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、4-(3-((5-氯-2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基))苯基)氨基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-5,5-二甲基吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((2-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((4-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、4-(3-((2-((4-乙基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)

吡啶-3-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((4-乙基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、(R)-4-(3-((2-((2-环丙基-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((2-乙基-4-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((2-环丙基-4-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((2-乙基-4-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-(3-(二甲氨基)氮杂环丁-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、4-(3-((2-((2-(甲氧基甲基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((4-乙基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-((3-(5-氧代-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、3-(3-((2-((2-环丙基-4-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、(S)-2-(4-(3-乙基-4-((4-((3-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己-3-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-基)乙腈、(R)-2-(4-(3-乙基-4-((4-((3-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己-3-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-基)乙腈、(S)-2-(1-甲基-4-(3-甲基-4-((4-((3-(5-氧代-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-2-基)乙腈、(R)-2-(1-甲基-4-(3-甲基-4-((4-((3-(5-氧代-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-2-基)乙腈、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-((3-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、4-(3-((2-((2-乙基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-((1R,5S)-3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-(9-甲基-3,9-二氮杂双环[3.3.1]壬-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-(3-甲基-3,9-二氮杂双环[3.3.1]壬-9-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙

基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、(S)-4-(3-((2-((4-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-2-乙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、(R)-4-(3-((2-((4-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-2-乙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-乙炔基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-(乙炔基-d)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-(乙基-d5)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-(2,2,2-三氟乙基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-(1,1-二氟乙基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-((4-((3-(5-氧代-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯腈、2-甲基-2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-((4-((3-(5-氧代-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙腈、2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-((4-((3-(5-氧代-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)乙腈、4-(3-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-(三氟甲基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-(二氟甲基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-溴-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-(3-(二甲氨基)氮杂环丁-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-(3-((二甲氨基)甲基)氮杂环丁-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、3-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、3-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-

基)苯基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-环丙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、(R)-3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、(S)-3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-环丙基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、3-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-((3-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、2-((2-环丙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-4-((3-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-4-((3-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、2-((2-乙基-4-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-4-((3-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、2-((2-乙基-4-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-4-((3-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己-3-

基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、(R)-2-((2-乙基-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)氨基)-4-((3-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、(S)-2-((2-乙基-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)氨基)-4-((3-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、2-((2-乙基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-((3-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、2-((2-环丙基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-((3-(2-氧代-1,3-氧氮杂环己-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-((3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-((3-(3-甲基-2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-((3-(3-氧代-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-((3-(3-氧代-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-((3-(5-氧代-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-((3-(2-氧代-1,3-氧氮杂环庚-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-((3-(2-氧代-1,3-氧氮杂环庚-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-((3-(4-甲基-2-氧代-1,4-二氮杂环庚-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-((3-(4-甲基-7-氧代-1,4-二氮杂环庚-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-((3-(4-甲基-7-氧代-1,4-二氮杂环庚-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-((3-(3-甲基-2-氧代-1,3-二氮杂环庚-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-((3-(3-甲基-2-氧代-1,3-二氮杂环庚-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-腈、1-(3-((2-((2-环丙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、3-(3-((2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂环己-2-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)嘧

啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、3-(3-((2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂环己-2-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、8-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-5-氧杂-8-氮杂螺[2.6]壬-9-酮、4-(3-((2-((4-(1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基)-2-乙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((4-(1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基)-2-乙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((4-(1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基)-2-乙基苯基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环丁-2-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基氮杂环丁-2-酮、1-(3-((2-((4-(1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基)-2-乙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环丁-2-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环丁-2-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基氮杂环丁-2-酮、1-(3-((2-((4-(1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基)-2-乙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基氮杂环丁-2-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环丁-2-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基氮杂环丁-2-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环丁-2-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基氮杂环丁-2-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)

氨基)丙基)-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((4-(1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基)-2-乙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((4-(1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基)-2-乙基苯基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((4-(1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基)-2-乙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((2-乙基-4-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((4-(1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基)-2-乙基苯基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((2-乙基-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((2-乙基-4-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((2-乙基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((4-(1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛-4-基)-2-乙基苯基)氨基)-5-溴嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((2-乙基-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、4-(3-((2-((4-(3-(二乙氨基)丙基)-2-乙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-(3-吗啉基丙基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、3-(3-((2-((2-乙基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-环丙基-4-((二甲氨基)甲基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-((4-((3-(5-氧代-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯甲酰胺、4-(3-((2-((4-(4-(二乙氨基)哌啶-1-基)-2-乙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、(S)-4-(3-((2-((2-环丙基-4-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-(吗啉基甲基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((2-乙基-4-(2-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-

氧代乙基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((4-(4-((二甲氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-乙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((4-(4-(二甲基甘氨酰基)哌嗪-1-基)-2-乙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((4-(3,3-二甲基哌嗪-1-基)-2-乙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-(3,3,5,5-四甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-环丙基-4-(3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-乙基-4-(3,3,4,5,5-五甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、1-(3-((2-((2-氯-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、3-(3-((2-((4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、4-(3-((2-((4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((4-(八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、3-(3-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、4-(3-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((4-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((2-溴-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、4-(3-((2-((2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((6-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)吡啶-3-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((2-((4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚烷-2-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(二氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、4-(3-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-(三氟甲基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-甲基-4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((4-(4-(二甲基甘氨酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-(吗啉基甲基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、3-(3-((2-((2-乙基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-氟-4-(3-吗啉基丙基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-((1,1-二氧离子基硫基吗啉基)甲基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-((4-甲基哌嗪-1-

基)磺酰基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、3-(3-((2-((4-(3-(二乙氨基)丙基)-2-(三氟甲基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、4-(3-((2-((2-氯-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-(吗啉基磺酰基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、3-(3-((2-((2-(2-羟基丙-2-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、4-(3-((2-((2-(2-羟基丙-2-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-(1-羟乙基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-甲基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-氯-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-(1-羟乙基)-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-甲基-4-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-氯-4-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-(1-羟乙基)-4-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-甲基-4-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-氯-4-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-(1-羟乙基)-4-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-(1-羟乙基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-氯-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-(1-羟乙基)-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-甲基-4-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-氯-4-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-(1-羟乙基)-4-((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-甲基-4-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-氯-4-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-

1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-(1-羟乙基)-4-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、4-(3-((2-((2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-(1-羟乙基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-甲基-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-氯-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-(1-羟乙基)-4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((2-(二氟甲氧基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((2-(甲氧基甲基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环己-2-酮、3-(3-((2-((2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂环己-2-酮、4-(3-((2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-乙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((2-((2-环丙基-4-(3-((二甲氨基)甲基)氮杂环丁-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、4-(3-((2-((4-(3-((二甲氨基)甲基)氮杂环丁-1-基)-2-乙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮,及其药学上可接受的盐、对映体、立体异构体及互变体。

[0254] 治疗方法

[0255] 本文所描述的化合物可充当可用于治疗有此需要的患者的病症的自噬抑制剂。例如,病症可为例如实体肿瘤的肿瘤。病症也可为癌症。

[0256] 例示性病症亦包括胃肠道间质肿瘤、食道癌、胃癌、黑色素瘤、神经胶质瘤、神经胶质母细胞瘤、卵巢癌、膀胱癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、乳癌、肾癌、肝癌、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、子宫颈癌、骨转移癌、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌及结直肠癌。通过本文所描述的方法治疗的癌症可为转移癌。

[0257] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物可用于治疗由RAS突变造成的癌症。在一些实施方案中,癌症系由KRAS突变造成。在一些实施方案中,癌症具有肿瘤抑制蛋白中的额外突变,包括TP53、PTEN、CDN2A/INK4A、p16或者STAG2突变。在一些实施方案中,这些额外突变出现于TP53、PTEN、CDN2A/INK4A、p16或者STAG2中的一种或多种。在一些实施方案中,癌症为胰管腺癌。在一些实施方案中,癌症为肺癌。在一些实施方案中,癌症为结直肠癌。

[0258] 在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬细胞抑制的测定是通过监测自噬流(autophagic flux),例如通过监测自噬介导的mCherry/GFP-LC3融合蛋白清除的抑制来测定。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬细胞抑制的测定

是通过监测诸如p62或者LC-3的自噬蛋白的积聚来测定。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬细胞抑制的测定是通过加荧光素酶标签的LC3蛋白的经减少的清除来测定。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬细胞抑制的测定是通过监测细胞自噬小体的减少,例如通过量测具有自噬小体标记Cyto-ID的荧光斑点来测定。

[0259] 在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的ULK激酶细胞抑制是通过肿瘤细胞或者非肿瘤宿主组织中包括ATG13、ATG14、Beclin 1或者STING的细胞ULK底物的磷酸化抑制来测定。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的ULK激酶细胞抑制是在包括免疫细胞的宿主组织中测定。

[0260] 在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬体内抑制是通过肿瘤细胞或者非肿瘤宿主组织中包括ATG13、ATG14、Beclin 1或者STING的细胞ULK底物的磷酸化抑制来测定。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的ULK激酶体内抑制是在包括免疫细胞的宿主组织中测定。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬流体内抑制可用作用于监测该ULK抑制的动力学及程度的药代动力学模型。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的ULK激酶体内抑制是在携有胰腺癌的动物中测定。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的ULK激酶体内抑制是在携有肺癌的动物中测定。在一些实施方案中,ULK激酶体内抑制是在携有结直肠癌的动物中测定。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬体内抑制是通过利用监测自噬小体形成的抑制进行的肿瘤细胞或者非肿瘤宿主组织中的自噬流抑制或者通过诸如p62或者LC-III的自噬蛋白的积聚来测定。在一些实施方案中,自噬体内抑制是在包括免疫细胞的宿主组织中测定。在一些实施方案中,自噬流体内抑制可用作用于监测该ULK抑制的动力学及程度的药代动力学模型。

[0261] 在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬抑制及抗肿瘤活性是在异种移植研究中在例如SCID或者裸小鼠的免疫功能不全小鼠中利用人类RAS突变细胞系评估。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬抑制及抗肿瘤活性是在异种移植研究中在例如SCID或者裸小鼠的免疫功能不全小鼠中利用人类RAS突变体患者来源的肿瘤异种移植物(PDX)评估。在一些实施方案中,异种移植研究包括胰腺癌模型中本文所描述的化合物的评估。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬抑制及抗肿瘤活性是在突变RAS癌症的同基因型鼠经基因工程改造模型(GEM)中评估。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬抑制及抗肿瘤活性是在称为以下的鼠GEM同基因型正位胰腺癌模型中加以评估:KPC模型(LSL-$Kras^{G12D/+}$;LSL-$Trp53^{R172H/+}$;Pdx-1-Cre)或者KPC模型变体。

[0262] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物是在异种移植或者GEM癌症模型中结合MEK抑制剂评估。在一些实施方案中,本文所描述的化合物是在异种移植或者GEM癌症模型中结合RAF抑制剂评估。在一些实施方案中,本文所描述的化合物是在异种移植或者GEM癌症模型中结合ERK抑制剂加以评估。在一些实施方案中,本文所描述的化合物是在异种移植或者GEM癌症模型中结合RAS G12C直接抑制剂评估。

[0263] 在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬抑制及抗肿瘤活性是在免疫活性小鼠癌症模型中进行评估,以评估ULK抑制剂作用机制的免疫调节成分。在一些实施方案中,免疫活性鼠模型为称为以下的鼠GEM同基因型正位胰腺癌模型:KPC模型(LSL-

$Kras^{G12D/+}$;LSL-$Trp53^{R172H/+}$;Pdx-1-Cre)或者KPC模型变体。在一些实施方案中,本文所描述的化合物的免疫调节特性是结合MEK抑制剂评估。在一些实施方案中,本文所描述的化合物的免疫调节特性是结合RAF抑制剂评估。在一些实施方案中,本文所描述的化合物的免疫调节特性是结合ERK抑制剂评估。在一些实施方案中,本文所描述的化合物的免疫调节特性是结合RAS G12C直接抑制剂评估。

[0264] 在一些实施方案中,ULK抑制的免疫调节成分为经增强先天性免疫反应。在一些实施方案中,ULK抑制的免疫调节成分为经增强适应性免疫反应。在一些实施方案中,ULK抑制的免疫调节成分为抗原呈递细胞的经增强活性。在一些实施方案中,ULK抑制的免疫调节成分为包括巨噬细胞的骨髓细胞的经增强抗肿瘤活性。在一些实施方案中,ULK抑制的免疫调节成分为自然杀手细胞的经增强抗肿瘤活性。在一些实施方案中,ULK抑制的免疫调节成分为包括细胞毒性T细胞的效应T细胞的经增强活性。

[0265] 在一些实施方案中,本文提供治疗本文所描述的病症的方法,其包括:在有此需要的患者中施用治疗有效量的本文所描述的化合物,且在施用过程期间或者的后(例如在离散时间点,诸如在初始施用所考虑的化合物之后一周、两周或者一个月)检测化合物与ULK激酶的接合,其中检测包含使自患者获得的样品(包括但不限于肿瘤、血液、唾液或者组织)与磷酸化ATG13抗体ELISA测定接触以例如基于样品中的磷酸化ATG13的含量来检测ULK激酶活性抑制。在一些实施方案中,所考虑的方法包含任选地在施用化合物之前使自患者获得的样品(包括但不限于肿瘤、血液、唾液或者组织)与磷酸化ATG13抗体ELISA测定接触,且比较在施用前获得的样品中的磷酸化ATG13水平与在施用过程期间或者之后获得的样品中的磷酸化ATG13水平。在一些实施方案中,磷酸化ATG13为p-S318ATG13。

[0266] 在一些实施方案中,本文提供治疗本文所描述的病症的方法,其包括:在有此需要的患者中施用治疗有效量的本文所描述的化合物,且在施用过程期间或者之后(例如在离散时间点,诸如在初始施用所考虑的化合物之后一周、两周或者一个月)检测化合物与ULK激酶的接合,其中检测包含使自患者获得的样品(包括但不限于肿瘤、血液、唾液或者组织)与磷酸化ATG14抗体ELISA测定接触以例如基于样品中的磷酸化ATG14的含量来检测ULK激酶活性抑制。在一些实施方案中,所考虑的方法包含任选地在施用化合物之前使自患者获得的样品(包括但不限于肿瘤、血液、唾液或者组织)与磷酸化ATG14抗体ELISA测定接触,且比较在施用前获得的样品中的磷酸化ATG14含量与在施用过程期间或者之后获得的样品中的磷酸化ATG14含量。在一些实施方案中,磷酸化ATG14为p-ATG14 Ser29。

[0267] 在一些实施方案中,本文提供治疗本文所描述的病症的方法,其包括:在有此需要的患者中施用治疗有效量的本文所描述的化合物,且在施用过程期间或者之后(例如在离散时间点,诸如在初始施用所考虑的化合物之后一周、两周或者一个月)检测化合物与ULK激酶的接合,其中检测包含使自患者获得的样品(包括但不限于肿瘤、血液、唾液或者组织)与p62抗体ELISA测定接触以例如基于样品中的p62的含量来检测ULK激酶活性抑制。在一些实施方案中,所考虑的方法包含任选地在施用化合物之前使自患者获得的样品(包括但不限于肿瘤、血液、唾液或者组织)与p62抗体ELISA测定接触,且比较在施用前获得的样品中的p62含量与在施用过程期间或者之后获得的样品中的p62含量。

[0268] 在一些实施方案中,本文提供治疗本文所描述的病症的方法,其包括:在有此需要的患者中施用治疗有效量的本文所描述的化合物,且在施用过程期间或者之后(例如在离

散时间点,诸如在初始施用所考虑的化合物之后一周、两周或者一个月)检测化合物与ULK激酶的接合,其中检测包含使自患者获得的样品(包括但不限于肿瘤、血液、唾液或者组织)与pBeclin抗体ELISA测定接触以例如基于样品中的pBeclin的含量来检测ULK激酶活性抑制。在一些实施方案中,所考虑的方法包含任选地在施用化合物之前使自患者获得的样品(包括但不限于肿瘤、血液、唾液或者组织)与pBeclin抗体ELISA测定接触,且比较在施用前获得的样品中的pBeclin含量与在施用过程期间或者之后获得的样品中的pBeclin含量。

[0269] 本文所提供的化合物可以提供最佳医药功效的剂量施用至需要该治疗的患者(动物及人类)。应了解,任何特定应用中需要使用的剂量将随患者不同而变化,不仅随所选择的特定化合物或者组合物而变化,且还随施用途径、所治疗病况的性质、患者的年龄及病况、同时进行的药物治疗或者患者随后所遵循的特殊膳食以及本领域技术人员将认识到的其他因素而变化,其中适当剂量最终由主治医师决定。对于治疗上文所提及的临床病况及疾病,本文所提供的化合物可以含有常规无毒药学上可接受的载体、佐剂及媒剂的剂量单位配制物的形式经口、皮下、局部、肠胃外、通过吸入喷雾或者经直肠施用。肠胃外施用可包括皮下注射、静脉内或者肌内注射或者输注技术。

[0270] 治疗可按需要持续长时段或者短时段。组合物可依例如每天一至四次或者更多次的方案来施用。合适治疗期可为例如至少约一周、至少约两周、至少约一个月、至少约六个月、至少约1年或者无限期时间。治疗期可在达成所需结果时终止。

[0271] 组合疗法

[0272] 例如如本文所定义的式I化合物的本文所描述的化合物可与一或多种额外治疗剂组合施用以治疗诸如癌症的本文所描述的病症。例如,本发明提供包含例如如本文所定义的式I化合物的本文所描述的化合物、一或多种额外治疗剂及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,施用如本文所定义的式I化合物及一种额外治疗剂。在一些实施方案中,施用如本文所定义的式I化合物及两种额外治疗剂。在一些实施方案中,施用如本文所定义的式I化合物及三种额外治疗剂。组合疗法可通过施用两种或者更多种治疗剂来达成,该两种或者更多种治疗剂中的每个是分开配制和施用的。例如,如本文所定义的式I化合物及额外治疗剂可分开配制和施用。组合疗法也可通过施用于单一配制物中的两种或者更多种治疗剂来达成,该单一配制物例如包含作为一种治疗剂的式I化合物及诸如MAPKAP途径抑制剂或者化学治疗剂的一或多种额外治疗剂的药物组合物。例如,如本文所定义的式I化合物及额外治疗剂可在单一配制物中施用。组合疗法也涵盖其他组合。尽管组合疗法中的两种或者更多种药剂可同时施用,但其不必定如此。例如,第一药剂(或者药剂组合)的施用可比第二药剂(或者药剂组合)的施用提前数分钟、数小时、数天或者数周。因此,两种或者更多种药剂的施用可彼此在数分钟内,或者彼此在1、2、3、6、9、12、15、18或者24小时内,或者彼此在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14天内,或者彼此在2、3、4、5、6、7、8、9周或者数周内。在一些情况下,甚至更长时间间隔也是有可能的。虽然在许多情况下,组合疗法中所用的两种或更多种药剂需要同时存在于患者体内,但不必定如此。

[0273] 组合疗法也可包括使用成分药剂的不同排序进行的组合使用的药剂中的一中或多种的两次或者更多次施用。例如,若药剂X及药剂Y组合使用,则可将其以任何组合形式依序,例如按X-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Y等的次序施用一或多次。

[0274] 在一些实施方案中,可与本文所提供的化合物组合施用的一或多种额外治疗剂可

为MAPKAP途径抑制剂。这样的MAPKAP途径抑制剂包括例如MEK抑制剂、ERK抑制剂、RAF抑制剂及Ras抑制剂。

[0275] 例示性MEK抑制剂包括但不限于曲美替尼、司美替尼、考比替尼、比美替尼及其药学上可接受的盐。例示性ERK抑制剂包括但不限于优立替尼、SCH772984、LY3214996、拉伏替尼(ravoxertinib)、VX-11e及其药学上可接受的盐。例示性RAF抑制剂包括但不限于LY3009120、LXH254、RAF709、达拉非尼、维罗非尼及其药学上可接受的盐。例示性Ras抑制剂包括但不限于AMG-510、MRTX849及其药学上可接受的盐。

[0276] 本文所描述的化合物可与已知用于治疗癌症的其他治疗剂组合施用。这样的其他治疗剂包括放射疗法、抗微管蛋白剂、DNA烷基化剂、DNA合成抑制剂、DNA嵌入剂、抗雌激素剂、抗雄激素药、类固醇、抗EGFR剂、激酶抑制剂、mTOR抑制剂、PI3激酶抑制剂、周期蛋白依赖型激酶抑制剂、CD4/CD6激酶抑制剂、拓朴异构酶抑制剂、组蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制剂、DNA甲基化抑制剂、抗HER2剂、抗血管生成剂、蛋白酶体抑制剂、PARP抑制剂、细胞周期调控激酶抑制剂、沙立度胺(thalidomide)、来那度胺(lenalidomide)、抗体-药物结合物(ADC)、包括免疫调节剂的免疫治疗剂、靶向治疗剂、癌症疫苗及CAR-T细胞疗法。

[0277] 在一实施方案中,额外治疗剂可为包括但不限于以下的化学治疗剂:抗微管蛋白剂(例如太平洋紫杉醇、包括nab-太平洋紫杉醇的用于可注射悬浮液的太平洋紫杉醇蛋白结合型粒子、艾瑞布尔(eribulin)、多烯紫杉醇、伊沙匹隆(ixabepilone)、长春新碱、奥瑞他汀(auristatins)或者类美登素)、长春瑞滨(vinorelbine)、DNA烷基化剂(包括顺铂、卡铂、奥沙利铂(oxaliplatin)、环磷酰胺、异环磷酰胺、替莫唑胺(temozolomide))、DNA嵌入剂或者DNA拓朴异构酶抑制剂(包括蒽环霉素(anthracycline),诸如小红莓(doxorubicin)、聚乙二醇化脂质体小红莓、道诺霉素(daunorubicin)、依达比星(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)或者表柔比星(epirubicin);喜树碱,诸如拓朴替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)或者依昔替康(exatecan))、5-氟尿嘧啶、卡培他滨(capecitabine)、阿糖胞苷、地西他滨(decitabine)、5-氮杂胞嘧啶核苷、吉西他滨(gemcitabine)及甲氨蝶呤。

[0278] 在一些其他实施方案中,额外治疗剂可为包括但不限于以下的激酶抑制剂:埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、来那替尼(neratinib)、阿法替尼(afatinib)、奥希替尼(osimertinib)、拉帕替尼(lapatanib)、克唑替尼(crizotinib)、布加替尼(brigatinib)、色瑞替尼(ceritinib)、艾乐替尼(alectinib)、劳拉替尼(lorlatinib)、依维莫司(everolimus)、替西罗莫司(temsirolimus)、阿贝马昔布(abemaciclib)、LEE011、帕博昔布(palbociclib)、卡博替尼(cabozantinib)、舒尼替尼(sunitinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、索拉非尼(sorafenib)、瑞戈非尼(regorafenib)、舒尼替尼、阿西替尼(axitinib)、达沙替尼(dasatinib)、伊马替尼(imatinib)、尼罗替尼(nilotinib)、艾代拉里斯(idelalisib)、依鲁替尼(ibrutinib)、BLU-667、Loxo 292、拉罗替尼(larotrectinib)及喹杂替尼(quizartinib);包括但不限于以下的抗雌激素剂:他莫昔芬(tamoxifen)、氟维司群(fulvestrant)、阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)及依西美坦(exemestane);包括但不限于以下的抗雄激素剂:乙酸阿比特龙(abiraterone acetate)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、尼鲁胺(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、乙酸环丙孕酮(cyproterone acetate);包括但不限于以下的类固醇药剂:普

赖松(prednisone)及地塞米松(dexamethasone);包括但不限于以下的PARP抑制剂:讷拉帕尼(neraparib)、奥拉帕尼(olaparib)、拉唑帕尼(talazoparib)及芦卡帕尼(rucaparib);包括但不限于以下的拓朴异构酶I抑制剂:伊立替康、喜树碱、依昔替康及拓朴替康;包括但不限于以下的拓朴异构酶II抑制剂:蒽环霉素、依托泊苷(etoposide)、磷酸依托泊苷及米托蒽醌;包括但不限于以下的组蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制剂:伏立诺他(vorinostat)、罗米地辛(romidepsin)、帕比诺他(panobinostat)、丙戊酸及贝利司他(belinostat);包括但不限于以下的DNA甲基化抑制剂:DZNep及5-氮杂-2'-脱氧胞苷;包括但不限于以下的蛋白酶体抑制剂:硼替佐米(bortezomib)及卡非佐米(carfilzomib);沙立度胺;来那度胺;泊利度胺(pomalidomide);包括但不限于以下的生物试剂:曲妥珠单抗(trastuzumab)、阿多曲妥珠单抗(ado-trastuzumab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、伊匹单抗(ipilimumab)、替西木单抗(tremelimumab);包括以下的抗PD-1药剂:派姆单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)、皮立珠单抗(pidilizumab)及西米普利单抗(cemiplimab);包括以下的抗PD-L1药剂:阿特珠单抗(atezolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)及BMS-936559;包括以下的抗血管生成剂:贝伐单抗(bevacizumab)及阿柏西普(aflibercept);以及包括以下的抗体-药物结合物(ADC):DM1、DM4、MMAE、MMAF或者喜树碱有效负载物;本妥昔单抗维多汀(brentuximab vedotin)及曲妥珠单抗美坦新(trastuzumab emtansine);放射疗法;包括但不限于西普鲁塞-T(sipuleucel-T)的治疗性疫苗。

[0279] 在一些实施方案中,额外治疗剂可为包括但不限于以下的免疫调节剂:抗PD-1或者抗PDL-1治疗剂,其包括派姆单抗、纳武单抗、阿特珠单抗、德瓦鲁单抗、BMS-936559或者阿维鲁单抗;抗TIM3(抗HAVcr2)治疗剂,其包括但不限于TSR-022或者MBG453;抗LAG3治疗剂,其包括但不限于瑞拉单抗(relatlimab)、LAG525或者TSR-033;抗4-1BB(抗CD37、抗TNFRSF9)药;CD40激动剂治疗剂,其包括但不限于SGN-40、CP-870,893或者RO7009789;抗CD47治疗剂,其包括但不限于Hu5F9-G4;抗CD20治疗剂;抗CD38治疗剂;STING激动剂,其包括但不限于ADU-S100、MK-1454、ASA404或者酰氨基苯并咪唑;蒽环霉素,其包括但不限于小红莓或者米托蒽醌;低甲基化剂,其包括但不限于氮杂胞嘧啶核苷或者地西他滨;其他免疫调节治疗剂,其包括但不限于表皮生长因子抑制剂、他汀类(statin)、二甲双胍、血管收缩素受体阻断剂、沙立度胺、来那度胺、泊利度胺、普赖松或者地塞米松。

[0280] 在一些实施方案中,额外治疗剂是选自包括戈舍瑞林(goserelin)及亮丙立德(leuprolide)的促黄体素释放激素(LHRH)类似物。

[0281] 在一些实施方案中,额外治疗剂选自下组:依维莫司、曲贝替定(trabectedin)、凯素(abraxane)、TLK 286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244(ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩扎妥林(enzastaurin)、凡德他尼(vandetanib)、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、培美曲塞(pemetrexed)、埃罗替尼、达塔尼布(dasatanib)、尼罗替尼(nilotinib)、德卡替尼(decatanib)、帕尼单抗、胺柔比星(amrubicin)、奥戈伏单抗(oregovomab)、莱皮吐(Lep-etu)、诺拉曲特(nolatrexed)、azd2171、巴他布尔(batabulin)、奥法屯纳(ofatumtunab)、扎木单抗(zanolimumab)、艾特咔林(edotecarin)、汉防己碱(tetrandrine)、卢比替康(rubitecan)、替米利芬(tesmilifene)、奥利默森(oblimersen)、替西单抗(ticilimumab)、

伊匹单抗、棉子酚(gossypol)、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西仑吉肽(cilengitide)、吉马替康(gimatecan)、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR$_1$KRX-0402、胺甲硫蒽酮(lucanthone)、LY 317615、纽拉迪布(neuradiab)、维特斯潘(vitespan)、Rta 744、Sdx 102、他仑帕奈(talampanel)、阿曲生坦(atrasentan)、Xr 311、罗米地辛(romidepsin)、ADS-100380、舒尼替尼、5-氟尿嘧啶、伏立诺他、依托泊苷、吉西他滨、小红莓、伊立替康、脂质体小红莓、5'-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱、替莫唑胺、ZK-304709、塞利希布(seliciclib);PD0325901、AZD-6244、卡培他滨、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-乙基]苯甲酰基]-、二钠盐七水合物、喜树碱、PEG标记的伊立替康、他莫昔芬、柠檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)、阿那曲唑(anastrazole)、依西美坦、来曲唑、DES(已烯雌酚)、雌二醇、雌激素、结合的雌激素、贝伐单抗、IMC-1C11、CHIR-258);3-[5-(甲基磺酰基哌啶甲基)-吲哚基]-喹啉酮、凡塔蓝尼(vatalanib)、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser(Bu t)6,Azgly 10]的乙酸盐(pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH_2乙酸盐[$C_{59}H_{84}N_{18}Oi_4$-$(C_2H_4O_2)_x$,其中x=1至2.4]、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)、双羟萘酸曲普瑞林(triptorelin pamoate)、乙酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate)、己酸羟基孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、拉洛昔芬(raloxifene)、比卡鲁胺、氟鲁他胺(flutanide)、尼鲁胺、乙酸甲地孕酮、CP-724714;TAK-165、HKI-272、埃罗替尼、拉帕替尼、卡奈替尼(canertinib)、ABX-EGF抗体、爱必妥(erbitux)、EKB-569、PKI-166、GW-572016、爱纳法尼(Ionafarnib)、BMS-214662、替吡法尼(tipifarnib);阿米福汀(amifostine)、NVP-LAQ824、辛二酰基苯胺异羟肟酸、丙戊酸、曲古霉素A(trichostatin A)、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、胺鲁米特(aminoglutethimide)、安萨克林(arnsacrine)、阿那格雷(anagrelide)、L-天冬酰胺酶、卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin,BCG)、博莱霉素(bleomycin)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、卡铂、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂、克拉屈滨(cladribine)、氯屈膦酸盐(clodronate)、环丙孕酮、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、放线菌素d、道诺霉素、己烯雌酚、表柔比星、氟达拉宾(fludarabine)、氟氢可的松(fludrocortisone)、氟羟甲基睾酮(fluoxymesterone)、氟他胺、吉西他滨、格列卫(gleevac)、羟脲(hydroxyurea)、埃达霉素、异环磷酰胺、伊马替尼、亮丙立德、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、二氯甲二乙胺(mechlorethamine)、美法仑(melphalan)、6-巯基嘌呤、美司钠(mesna)、甲氨蝶呤、丝裂霉素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌、尼鲁胺、奥曲肽(octreotide)、奥沙利铂、帕米膦酸盐(pamidronate)、喷司他汀(pentostatin)、普卡霉素(plicamycin)、卟吩姆(porfimer)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷替曲塞(raltitrexed)、利妥昔单抗(rituximab)、链脲菌素(streptozocin)、替尼泊苷(teniposide)、睾酮(testosterone)、沙立度胺、硫鸟嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、维甲酸(tretinoin)、长春地辛(vindesine)、13-顺-视黄酸、苯丙氨酸氮芥(phenylalanine mustard)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、雌氮芥(estramustine)、六甲蜜胺(altretamine)、氟尿苷(floxuridine)、5-脱氧尿苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)、6-巯基嘌呤、脱氧柯福霉素(deoxycoformycin)、促钙三醇(calcitriol)、伐柔比星(valrubicin)、光神霉素(mithramycin)、长春碱

(vinblastine)、长春瑞滨、拓朴替康、拉佐欣(razoxin)、马立马司他(marimastat)、COL-3、鲨癌灵(neovastat)、BMS-275291、角鲨胺(squalamine)、内皮抑制素(endostatin)、SU5416、SU6668、EMD121974、介白素-12、IM862、血管抑制素、维他欣(vitaxin)、曲洛昔芬(droloxifene)、碘西芬(idoxyfene)、螺内酯(spironolactone)、非那雄安(finasteride)、西米替丁(cimitidine)、曲妥珠单抗、地尼白介素(denileukin diftitox)、吉非替尼、波替米布(bortezimib)、伊立替康、拓朴替康、小红莓、多烯紫杉醇、长春瑞滨、贝伐单抗(单株抗体)及爱必妥、不含十六醇聚氧乙烯醚的太平洋紫杉醇(cremophor-free paclitaxel)、埃博霉素B(epithilone B)、BMS-247550、BMS-310705、曲洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、哌喷昔芬(pipendoxifene)、ERA-923、阿佐昔芬(arzoxifene)、氟维司群、阿考比芬(acolbifene)、拉索昔芬(lasofoxifene)、艾多昔芬(idoxifene)、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素(rapamycin)、40-O-(2-羟乙基)-雷帕霉素、替西罗莫司、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素(wortmannin)、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭(PEG-filgrastim)、达贝泊汀(darbepoetin)、红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、左仑膦酸盐(zolendronate)、普赖松、西妥昔单抗、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组胺瑞林(histrelin)、聚乙二醇化干扰素α-2a、干扰素α-2a、聚乙二醇化干扰素α-2b、干扰素α-2b、阿扎胞苷(azacitidine)、PEG-L-天冬酰胺酶、来那度胺(lenalidomide)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、氢皮质酮(hydrocortisone)、介白素-11、右雷佐生(dexrazoxane)、阿仑单抗(alemtuzumab)、全反式维甲酸、酮康唑(ketoconazole)、介白素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥(nitrogen mustard)、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、伊布谷单抗泰泽坦(ibritgumomab tiuxetan)、雄激素、地西他滨、六甲三聚氰胺(hexamethylmelamine)、贝瑟罗汀(bexarotene)、托西莫单抗(tositumomab)、三氧化二砷、可的松(cortisone)、阿仑膦酸盐(editronate)、米托坦、环孢灵(cyclosporine)、脂质体道诺霉素(liposomal daunorubicin)、爱迪温纳-天冬酰胺酶(Edwina-asparaginase)、锶89、卡索匹坦(casopitant)、奈妥吡坦(netupitant)、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼(palonosetron)、阿匹坦(aprepitant)、苯海拉明(diphenhydramine)、羟嗪(hydroxyzine)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、劳拉西泮(lorazepam)、阿普唑仑(alprazolam)、氟哌啶醇(haloperidol)、氟哌啶(droperidol)、屈大麻酚(dronabinol)、地塞米松、甲基泼尼松龙、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、格拉司琼(granisetron)、昂丹司琼(ondansetron)、多拉司琼(dolasetron)、特比司琼(tropisetron)、派非格司亭(pegfilgrastim)、红细胞生成素、阿法依泊汀(epoetin alfa)及阿法达贝泊汀(darbepoetin alfa)、易普单抗(ipilumumab)、维罗非尼及其混合物。

[0282] 药物组合物及试剂盒

[0283] 本发明的另一方面提供包含与药学上可接受的载体一起配制的如本文所公开的化合物的药物组合物。具体地,本发明提供包含与一或多种药学上可接受的载体一起配制的如本文所公开的化合物的药物组合物。这些配制物包括适用于口、直肠、局部、颊部、肠胃外(例如皮下、肌内、皮内或者静脉内)、直肠、阴道或者雾剂施用的配制物,但在任何给定情况下,最合适的施用形式将视所治疗病况的程度及严重程度而定且视所使用特定化合物的性质而定。例如,所揭示的组合物可以单位剂量形式配制,且/或可配制用于口或者皮下施

用。

[0284] 例示性药物组合物可以医药制剂形式,例如以固体、半固体或者液体形式使用,该形式含有作为活性成分的本文所描述的化合物中的一种或多种与适用于外部、经肠或者肠胃外应用的有机或者无机载体或者赋形剂的掺合物。活性成分可例如与用于片剂、丸剂、胶囊、栓剂、溶液、乳液、悬浮液及任何其他合适使用形式的常用无毒、药学上可接受的载体混合。活性目标化合物以足以对疾病的过程或者病况产生所需作用的量包括在药物组合物中。

[0285] 对于制备诸如片剂的固体组合物,可将主要活性成分与例如常规压片成分(诸如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或者树胶)的药物载体及例如水的其他药物稀释剂混合,以形成含有本文所提供的化合物或者其无毒、药学上可接受的盐的均质混合物的固体预配制组合物。当提及这些预配制组合物为均质预配制组合物时,意谓活性成分均匀分散在整个组合物中,以使得组合物可易于再分为同等有效的诸如片剂、丸剂及胶囊的单位剂型。

[0286] 在用于经口施用的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、散剂、颗粒等)中,本发明组合物与诸如柠檬酸钠或者磷酸二钙的一种或多种药学上可接受的载体及/或以下中的任一者混合:(1)填充剂或者补充剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或硅酸;(2)黏合剂,诸如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖及/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,诸如甘油;(4)崩解剂,诸如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或者树薯淀粉、海藻酸、特定硅酸盐及碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,诸如石蜡;(6)吸收促进剂,诸如季铵化合物;(7)湿润剂,诸如乙酰醇及甘油单硬脂酸酯;(8)吸收剂,诸如高岭土及膨润土;(9)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物;及(10)着色剂。在胶囊、片剂及丸剂的情况下,组合物也可包含缓冲剂。也可使用诸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂将类似类型的固体组合物用作软填充及硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0287] 片剂可通过任选地与一或多种配合剂一起压缩或者模制来制造。压缩片剂可使用黏合剂(例如明胶或者羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如羟基乙酸淀粉钠或者交联羧甲基纤维素钠)、界面活性剂或者分散剂来制备。模制片剂可通过在合适机器中模制经惰性液体稀释剂湿润的本发明组合物的混合物来制造。片剂及诸如糖衣药丸、胶囊、丸剂及颗粒剂的其他固体剂型可任选地进行刻痕或者制备有诸如药物配制领域中公知的肠溶包衣及其他包衣的包衣及外壳。

[0288] 用于吸入或者吹入的组合物包括于药学上可接受的水性或者有机溶剂或者其混合物中的溶液及悬浮液以及散剂。用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆及酏剂。除组合物以外,液体剂型可含有此项领域中常用的惰性稀释剂,诸如水或者其他溶剂;增溶剂及乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(具体的,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇及脱水山梨糖醇的脂肪酸酯、环糊精及其混合物。

[0289] 除本发明组合物以外,悬浮液也可含有例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇及脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂-琼脂及西黄蓍胶以及其混

合物的悬浮剂。

[0290] 用于直肠或者经阴道施用的配制物可以栓剂形式呈现,该栓剂可通过将本发明组合物与包含例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或者水杨酸盐的一或多种合适非刺激性赋形剂或者载体混合来制备且其在室温下为固体,但在体温下为液体且因此将在体腔中融化且释放活性剂。

[0291] 用于经皮施用本发明组合物的剂型包括散剂、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴片及吸入剂。活性组分可在无菌条件下与药学上可接受的载体且与可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或者推进剂混合。

[0292] 除本发明组合物以外,软膏、糊剂、乳膏及凝胶亦可含有诸如动物及植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、西黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、聚硅氧、膨润土、硅酸、滑石及氧化锌或者其混合物的赋形剂。

[0293] 除本发明组合物以外,散剂及喷雾剂也可含有诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙及聚酰胺粉末或者这些物质的混合物的赋形剂。喷雾剂可另外含有诸如氯氟烃及挥发性未经取代烃(诸如丁烷及丙烷)的惯用推进剂。

[0294] 本发明的组合物及化合物可替代地通过气雾剂施用。这是通过制备含有该化合物的水性气雾剂、脂质体制剂或者固体颗粒来实现。可使用非水性(例如碳氟化合物推进剂)悬浮液。可使用音波喷雾器,这是因为其使药剂向剪切力的暴露达至最少,该剪切力可能会导致在本发明组合物中含有的化合物降解。通常,水性气雾剂是通过将本发明组合物的水性溶液或者悬浮液与常规药学上可接受的载体及稳定剂一起配制来制造。载体及稳定剂随特定本发明组合物的需求而变化,但通常包括非离子界面活性剂(Tween类、Pluronic类或者聚乙二醇);无害蛋白质,如血清白蛋白;脱水山梨糖醇酯;油酸;卵磷脂;氨基酸,诸如甘氨酸;缓冲剂;盐;糖或者糖醇。气雾剂一般由等张溶液制备。

[0295] 适用于肠胃外施用的本发明药物组合物包含本发明组合物以及一或多种药学上可接受的无菌等张水性或者非水性溶液、分散液、悬浮液或者乳液或者可在即将使用之前复原成无菌可注射溶液或者分散液的无菌散剂,这样的无菌散剂可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使配制物与预期接受者的血液等张的溶质或者悬浮剂或者增稠剂。

[0296] 可用于本文所提供的药物组合物中的合适水性及非水性载体的实施例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适混合物、植物油(诸如橄榄油)及可注射有机酯(诸如油酸乙酯)以及环糊精。适当流动性可例如通过使用诸如卵磷脂的包衣材料、通过在分散液的情况下维持所需粒度及通过使用界面活性剂来维持。

[0297] 在另一方面中,提供经肠药物配制物,其包括所公开的化合物及肠溶材料;以及其药学上可接受的载体或者赋形剂。肠溶材料是指实质上在胃酸性环境中不溶且在特定pH主要可溶于肠道流体中的聚合物。小肠为胃与大肠之间的胃肠道(肠)的一部分,且包括十二指肠、空肠及回肠。十二指肠的pH为约5.5,空肠的pH为约6.5且末端回肠的pH为约7.5。

[0298] 因此,肠溶材料为不可溶的,例如直至pH为约5.0、约5.2、约5.4、约5.6、约5.8、约6.0、约6.2、约6.4、约6.6、约6.8、约7.0、约7.2、约7.4、约7.6、约7.8、约8.0、约8.2、约8.4、约8.6、约8.8、约9.0、约9.2、约9.4、约9.6、约9.8或者约10.0为止。例示性肠溶材料包括邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP);邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP);聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯(PVAP);丁二酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);苯偏三酸乙酸纤维素;丁二酸羟丙

基甲基纤维素;丁二酸乙酸纤维素;六氢邻苯二甲酸乙酸纤维素;邻苯二甲酸丙酸纤维素;马来酸乙酸纤维素;乙酸丁酸纤维素;乙酸丙酸纤维素;甲基甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的共聚物;丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯与甲基丙烯酸的共聚物;甲基乙烯醚与马来酸酐的共聚物(Gantrez ES系列);甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯三甲基铵丙烯酸乙酯共聚物;天然树脂,诸如玉米醇溶蛋白、虫胶及柯巴脂松香(copal colophorium);及几个市售肠溶分散系统(例如Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric及Aquateric)。上文材料中的每个的溶解度为已知的或者可易于活体外测定。前述材料为可能性材料清单,但受益于本公开的本领域技术人员将认识到,其为不全面的且存在满足本文所描述的目标的其他肠溶材料。

[0299] 有利地,本文提供供例如需要治疗癌症的消费者使用的试剂盒。这样的试剂盒包括诸如上文所描述的剂型的合适剂型;及描述使用该剂型以介导、减少或者预防发炎的方法的说明书。说明书将引导消费者或者医学人员根据本领域技术人员已知的施用模式施用剂型。这样的试剂盒可有利地以单或者多试剂盒单元形式封装且出售。此类试剂盒的实例为所谓的罩板包装。罩板包装在封装行业中为人所熟知,且广泛地用于封装药物单位剂型(片剂、胶囊等)。罩板包装一般由用较佳透明塑料材料箔覆盖的相对刚性材料片材组成。在封装过程期间,在塑料箔中形成凹槽。凹槽具有待封装的片剂或者胶囊的尺寸及形状。接下来,将片剂或者胶囊置放于凹槽中,且在与形成凹槽的方向相反的箔面处抵靠着塑料箔密封相对刚性材料片材。结果,将片剂或者胶囊密封于塑料箔与片材的间的凹槽中。较佳地,片材强度使得可通过在凹槽上手动施加压力,藉此在凹槽位置处在片材中形成开口来自罩板封装移除锭剂或者胶囊。随后,片剂或者胶囊可经由该开口来移除。

[0300] 可能需要在试剂盒上提供记忆辅助,例如以紧邻片剂或者胶囊的编号形式,藉此编号对应于方案中应摄取如此规定的片剂或者胶囊的天数。此类记忆辅助的另一实例为印刷于卡片上的日历,如下例如“第一周,星期一、星期二、…等;第二周,星期一、星期二、…等”。记忆辅助的其他变体为显而易见的。“日剂量”可为待于指定日期服用的单一锭剂或者胶囊或者若干丸剂或者胶囊。此外,日剂量的第一化合物可由一个片剂或者胶囊组成,而日剂量的第二化合物可由几个片剂或者胶囊组成,且反之亦然。记忆辅助应反映此情况。

实施例

[0301] 本文所述的化合物可基于本文所含的教导及本领域中已知的合成程序、以多种方式制备。在下文所描述的合成方法的描述中,应理解,除非另外指示,否则包括溶剂选择、反应气氛、反应温度、实验持续时间及处理程序的所有所提议反应条件均可经选择为用于彼反应的条件标准。有机合成领域的技术人员应理解,分子的各种部分上所存在的官能基应与所提议的试剂及反应可相容。不可与反应条件兼容的取代基应为本领域技术人员显而易见的,且因此指示替代方法。用于实施例的起始材料为市售的或者容易地通过标准方法由已知材料制备。

[0302] 以下缩写用于本发明中且具有以下定义:“ADP”为二磷酸腺苷,“Boc”为叔丁基碳酸酯,“CDI”为羰基二咪唑,“conc.”为浓缩的,“Cs_2CO_3”为碳酸铯,“CuI”为碘化铜(I),“DBU”为1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯,“DCC”为N,N'-二环已基碳化二亚胺,“DCE”为二氯乙烷,“DCM”为二氯甲烷,“DIEA”为N,N-二异丙基乙胺,“DMA”为N,N-二甲基乙酰胺,“DMAP”为

4-(二甲氨基)吡啶,“DMF”为N,N-二甲基甲酰胺,“dppf”为1,1′-双(二苯膦基)二茂铁,“DMEM”为杜尔贝科氏改良伊格尔培养基(Dulbecco'sModified Eagle Media),“DMSO”为二甲亚砜,“DPPA”为二苯基磷酰基迭氮化物,“EDC”为1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺,“ESI”为电喷雾电离,“Et_2O”为二乙醚,“EtOAc”为乙酸乙酯,“EtOH”为乙醇,“GST”为谷胱甘肽S-转移酶,“h”为小时,“HBTU”为(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲脲六氟磷酸盐,“H_2”为氢气,“HCl”为盐酸,“Hex”为己烷,“H_2O”为水,“HOBt”为羟基苯并三唑,“IC_{50}”为半最大抑制浓度,“K_2CO_3”为碳酸钾,“K_3PO_4”为磷酸钾,“LiMHDS”为双(三甲基硅烷基)酰胺锂,“MeCN”为乙腈,“MeOH”为甲醇,“Me_4tBuXPhos”为二叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-联苯基]-2-基)膦,“$MgSO_4$”为硫酸镁,“MHz”为兆赫兹,“min”为分钟,“MS”为质谱法,“MTBE”为甲基叔丁醚,“NADH”为烟碱酰胺腺嘌呤二核苷酸,“NaH”为氢化钠,“$NaHCO_3$”为碳酸氢钠,“Na_2SO_4”为硫酸钠,“NH_4Cl”为氯化铵,“NaSMe”为硫代甲醇钠,“NBS”为N-溴代丁二酰亚胺,“NMR”为核磁共振,“PBS”为磷酸盐缓冲盐水,“Pd/C”为钯/碳,“$Pd_2(dba)_3$”为三(二亚苄基丙酮)二钯(0),“$Pd(OAc)_2$”为乙酸钯(II),“$Pd(PPh_3)_4$”为四(三苯基膦)钯(0),“prep-HPLC”为制备型高效液相色谱法,“PyBOP”为苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基鏻六氟磷酸盐,“rt”为室温也称为“环境温度”,其应理解为由15℃-25℃范围内的一系列正常实验室温度组成,“satd.”为饱和的,“T_3P”为正丙烷磷酸酐,“TEA”为三乙胺,“TFA”为三氟乙酸,“THF”为四氢呋喃,“TMS”为三甲基硅烷基,“Tris”为三(羟甲基)氨基甲烷,“Xantphos”为4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基二苯并呫吨,“X-Phos”为2-二环已基膦-2′,4′,6′-三异丙基联苯及“$ZnCl_2$”为氯化锌。

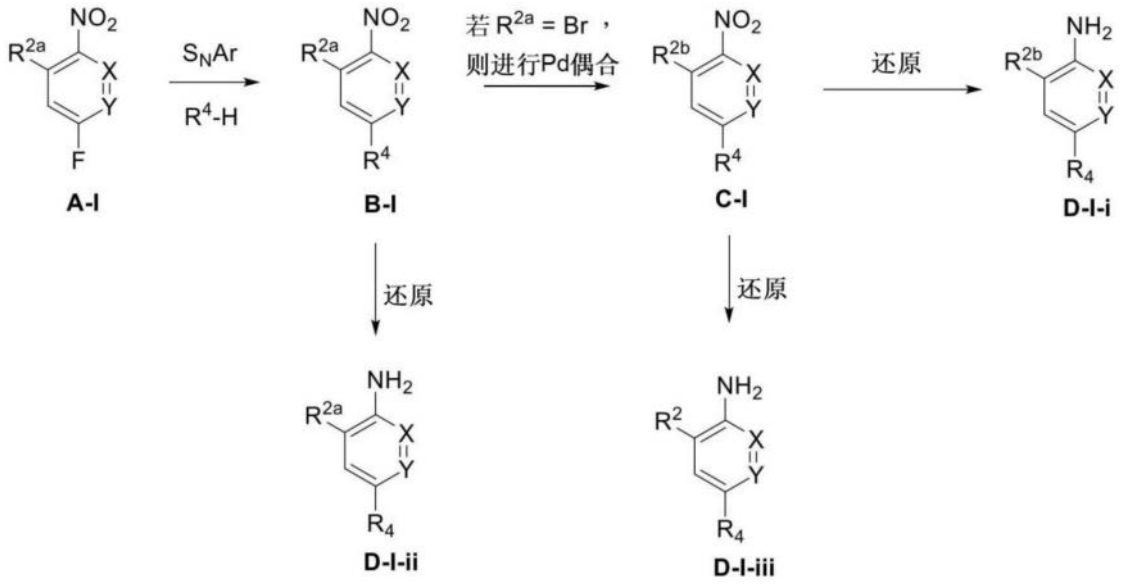
[0303] 通用化学反应

[0304] 本文所描述的例示性化合物可通过下文流程中所例示说明的通用合成方法、中间物制备及随附实施例获得。

[0305] 合成流程

[0306] 流程1

[0307]

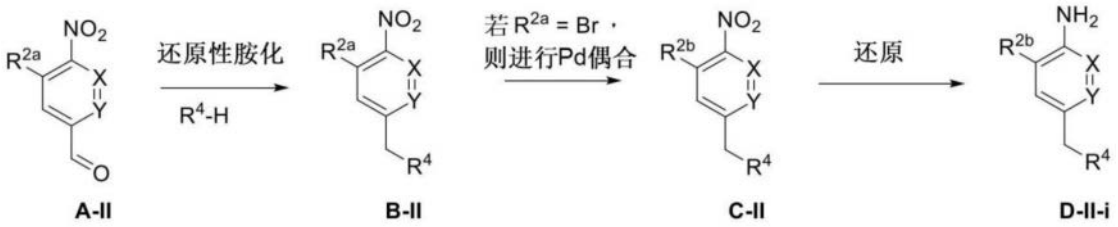


[0308] 流程1例示说明胺D-I-i、D-I-ii及D-I-iii的例示性制备。在碱(例如Cs_2CO_3或者K_2CO_3)存在下用可为脂族或者杂环的胺R^4-H处理A-I,得到化合物B-I。在存在钯催化剂的情

况下用市售硼酸酯/硼酸/三氟硼酸酯进一步处理B-I,其中R^{2a}为Br(铃木偶合(Suzuki coupling)),或者进行菌头偶合(Sonogashira coupling)反应,得到化合物C-I。中间物C-I可通过例如锌或者铁金属与氯化铵的温和还原条件选择性转化成胺D-I-i,其中R^{2b}为烯基、炔基或者环烷基。中间物C-I可通过钯催化氢化完全还原为D-I-iii。其中R^{2a}为Cl、Br、烷基、CN或者烷氧基的中间物B-I可通过例如锌或者铁金属与氯化铵的温和还原条件还原为D-I-ii。

[0309] 在流程1中,X的实施例包括N及CH,Y的实施例包括N、CH及C-F,其中X及Y不均为N,R^2的实施例包括烷基及环烷基,且R^4的实施例包括具有如以下中间物表所例示的合适可选择取代基的N键联烷基及N键联杂环基。

[0310] 流程2



A-II B-II C-II D-II-i

[0311]

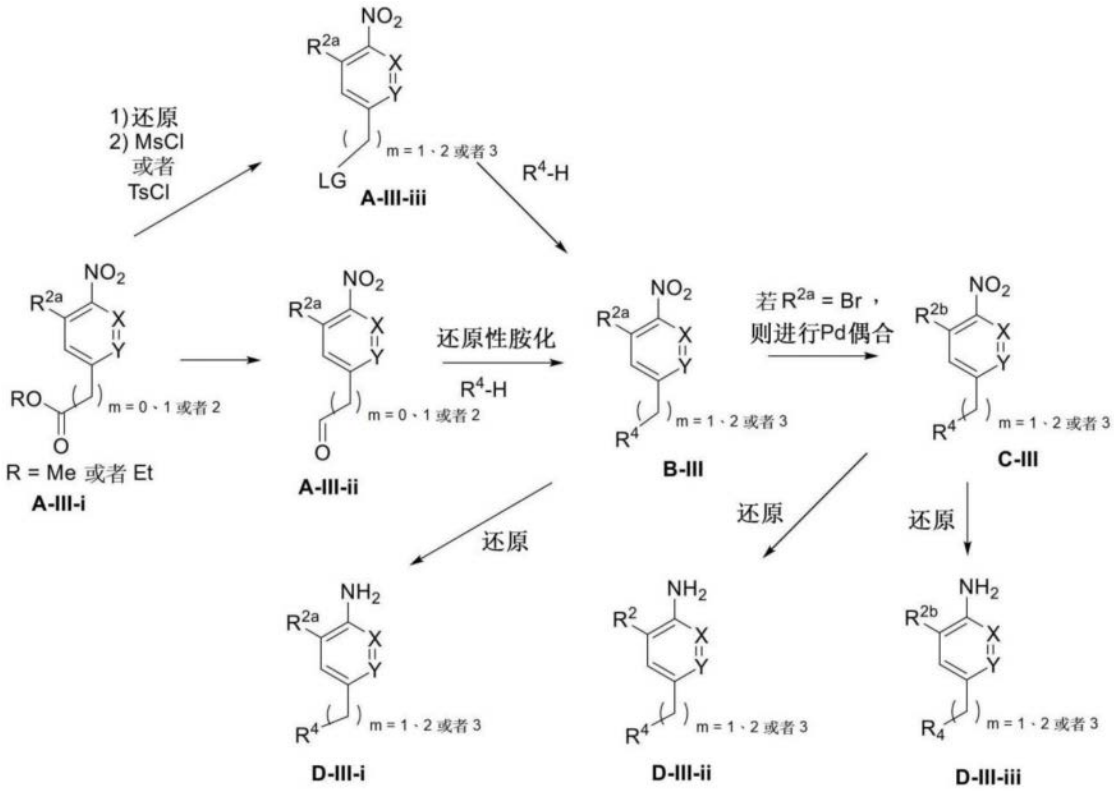


D-II-ii D-II-iii

[0312] 流程2例示说明胺D-II-i、D-II-ii及D-II-iii的例示性制备。在还原性胺化条件(例如在存在含催化量的乙酸的极性溶剂(如MeOH)的情况下的氰基硼氢化钠或者三乙酰氧基硼氢化钠)下使A-II(市售起始材料)与胺R^4-H反应,得到化合物B-II。在存在钯催化剂的情况下用市售硼酸酯/硼酸/三氟硼酸酯进一步处理B-II,其中R^{2a}为Br(铃木偶合),或者进行菌头偶合反应,得到化合物C-II。中间物C-II可通过例如锌或者铁金属与氯化铵的温和还原条件选择性转化成胺D-II-i,其中R^{2b}为烯基、炔基或者环烷基。中间物C-II可通过钯催化氢化完全还原为D-II-iii。其中R^{2a}为Cl、Br、烷基、CN或者烷氧基的中间物B-II可通过例如锌或者铁金属与氯化铵的温和还原条件还原为D-II-ii。

[0313] 在流程2中,X的实施例包括N及CH,Y的实施例包括N、CH及C-F,其中X及Y不均为N,R^2的实施例包括烷基及环烷基,且R^4的实施例包括具有如以下中间物表所例示的合适可选择取代基的N键联烷基及N键联杂环基。

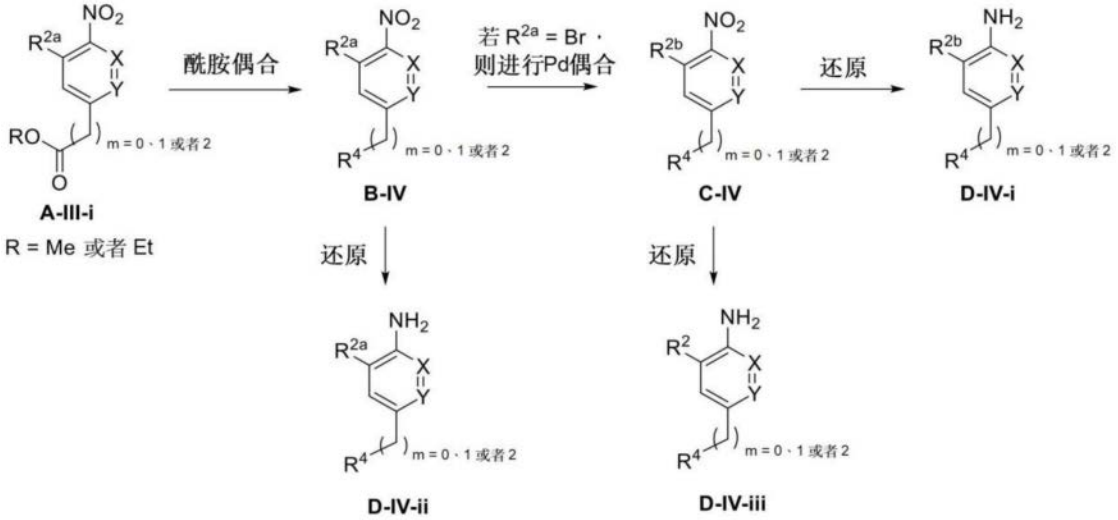
[0314] 流程3

[0315] 

[0316] 流程3例示说明胺D-III-i、D-III-ii及D-III-iii的例示性制备。用诸如DIBAL的还原试剂使A-III-i还原,得到醛A-III-ii。制备A-III-ii的另一方式为将A-III-i还原为对应醛,后接温和氧化条件,诸如使用MnO_2。在还原性胺化条件(例如在存在含催化量的乙酸的极性溶剂(如MeOH)的情况下的氰基硼氢化钠或者三乙酰氧基硼氢化钠)下使A-III-ii与胺R^4-H反应,得到化合物B-III。制备B-III的另一方式为将A-III-I还原为醇,接着将醇转化为磺酸酯A-III-iii。在存在诸如三乙胺、许尼希氏碱(Hunig's base)或者碳酸铯的碱的情况下使A-III-iii与胺R^4-H反应,得到B-III。在存在钯催化剂的情况下用市售硼酸酯/硼酸/三氟硼酸酯进一步处理B-III,其中R^{2a}为Br(铃木偶合),或者进行菌头偶合反应,得到化合物C-III。中间物C-III可通过例如锌或者铁金属与氯化铵的温和还原条件选择性转化成胺D-III-iii,其中R^{2b}为烯基、炔基或者环烷基。中间物C-III可通过钯催化氢化完全还原为D-III-ii。其中R^{2a}为Cl、Br、烷基、CN或者烷氧基的中间物B-III可通过例如锌或者铁金属与氯化铵的温和还原条件还原为D-III-i。

[0317] 在流程3中,X的实施例包括N及CH,Y的实施例包括N、CH及C-F,其中X及Y不均为N,R的实施例包括甲基及乙基,R^2的实施例包括烷基及环烷基,R^4的实施例包括具有如以下中间物表所例示的合适可选择取代基的N键联烷基及N键联杂环基,且LG的实施例包括甲磺酸酯及甲苯磺酸酯。

[0318] 流程4

[0319] 

[0320] 流程4例示说明胺D-IV的例示性制备。在存在催化量的DMAP的情况下(若需要),在酰胺偶合剂(例如CDI、DCC、EDC、HOBt、HBTU、PyBOP或者T_3P)下使A-III-i与各种胺反应,得到酰胺B-IV。

[0321] 在存在钯催化剂的情况下用市售硼酸酯/硼酸/三氟硼酸酯进一步处理B-IV,其中R^{2a}为Br(铃木偶合),或者进行茵头偶合反应,得到化合物C-IV。中间物C-IV可通过例如锌或者铁金属与氯化铵的温和还原条件选择性转化成胺D-IV-i,其中R^{2b}为烯基、炔基或者环烷基。中间物C-IV可通过钯催化氢化完全还原为D-IV-iii。其中R^{2a}为Cl、Br、烷基、CN或者烷氧基的中间物B-IV可通过例如锌或者铁金属与氯化铵的温和还原条件还原为D-IV-ii。

[0322] 在流程4中,X的实施例包括N及CH,Y的实施例包括N、CH及C-F,其中X及Y不均为N,R的实施例包括甲基及乙基,R^2的实施例包括烷基及环烷基,且R^4的实施例包括-C(O)-烷基及-C(O)-杂环基,其中烷基和杂环基部分与如以下中间物表所例示的合适可选择取代基N键联。

[0323] 流程5

[0324] 

[0325] 流程5例示说明胺D-V的例示性制备。在存在钯催化剂的情况下B-V与硼酸酯/硼酸/三氟硼酸酯反应(铃木偶合),得到化合物C-V。许多硼酸酯/硼酸/三氟硼酸酯为市售的,且非市售的彼等可由对应羧酸容易地制备(参见流程7)。中间物C-IV可通过例如藉由钯催化氢化的标准还原条件,或者通过包括锌金属及氯化铵的温和还原条件转化成胺D-V。

[0326] 在流程5中,X的实施例包括N及CH,Y的实施例包括N、CH及C-F,R^2的实施例包括烷基及环烷基,且R^4的实施例包括具有如以下中间物的表所例示的合适可选择取代基的C键联杂环基及杂芳基。

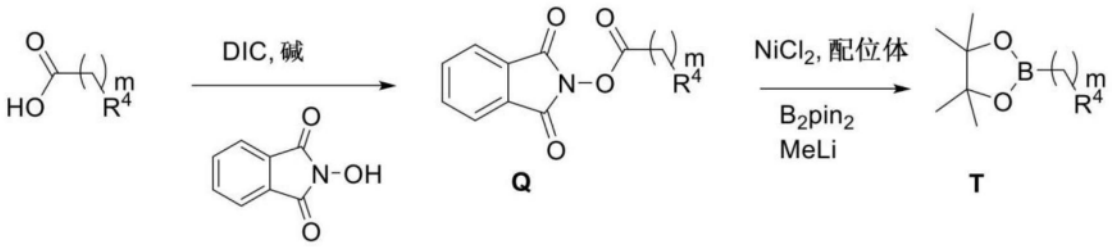
[0327] 流程6

[0328] 

[0329] 流程6例示说明由C-VI-i进行的D-VI的例示性制备,其中在C-VI-i中,R^4含有氮保护基,例如Boc基团。C-VI-i可在酸性条件下脱除保护基,得到胺盐。在存在含催化量的乙酸的极性溶剂(诸如MeOH)的情况下(还原性胺化条件)下,用氰基硼氢化钠或者三乙酰氧基硼氢化钠及醛或者酮进一步处理该盐,得到C-VI。中间物C-VI可通过例如藉由钯催化氢化的标准还原条件,或者通过包括锌金属及氯化铵的温和还原条件转化成苯胺D-VI。

[0330] 在流程6中,X的实施例包括N及CH,Y的实施例包括N、CH及C-F,其中X及Y不均为N,R^2的实施例包括烷基及环烷基,且R^4的实施例包括具有如以下中间物的表所例示的合适可选择取代基的杂环基。

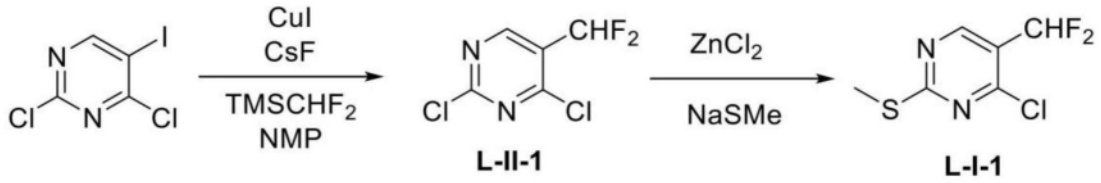
[0331] 流程7

[0332] 

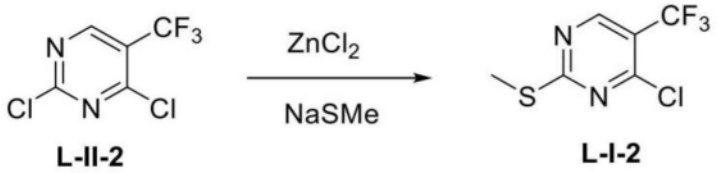
[0333] 流程7例示说明非市售硼酸/硼酸酯T的例示性制备。这些化合物可容易地由经取代的羧酸制备。起始材料羧酸可在存在偶合剂(例如DCI或者Et_3N/HATU)的情况下由2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮活化,得到Q。通过用与甲基锂及B_2pin_2预混合的$[B_2pin_2Me]Li$络合物进行经镍催化的去羧硼基化来将中间物Q转化成硼酸酯T(Science,356,1045(2017),JACS,138,2174(2016))。

[0334] 在流程7中,m的实施例包括0、1及2,且R^4的实施例包括具有如以下中间物的表所例示的合适可选择取代基的烷基、环烷基及杂环基。

[0335] 流程8



[0336]



[0337] 流程8例示说明L-I-1及L-I-2的例示性制备。在存在CuI及CsF的情况下市售2,4-

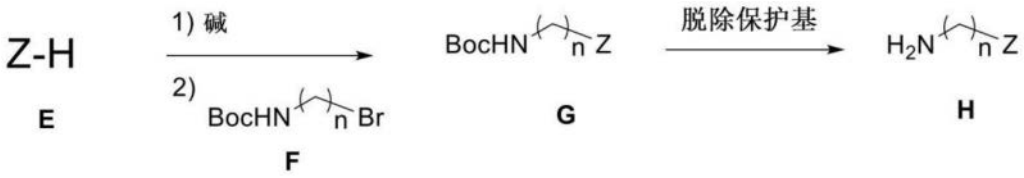
二氯-5-碘嘧啶与$TMSCHF_2$在诸如NMP或者DMF的溶剂中反应,产生二氟甲基嘧啶L-II-1(US20150284341)。二氟甲基嘧啶L-II-1可通过在低于10℃的温度下经含硫代甲醇钠及氯化锌的二乙醚处理来转化成硫代甲基乙醚嘧啶L-I-1(WO2012110773)。三氟甲基嘧啶L-I-2可以与L-I-1类似的方式由市售2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶L-II-2制备。

[0338] 流程9

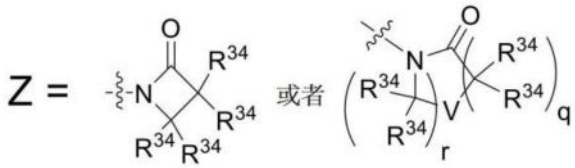
[0339] 

[0340] 流程9例示说明其中R^1可为环烷基的磺酰基嘧啶L-III(t=2)的例示性制备。在存在钯催化剂的情况下用市售硼酸酯/硼酸/三氟硼酸酯(参见流程7)处理市售5-溴-2-氯-4-(甲硫基)嘧啶(铃木偶合),得到硫基嘧啶L-III(t=0)。可通过标准氧化,例如通过mCPBA将中间物硫基嘧啶L-III(t=0)转化成磺酰基嘧啶L-III(t=2)。

[0341] 流程10



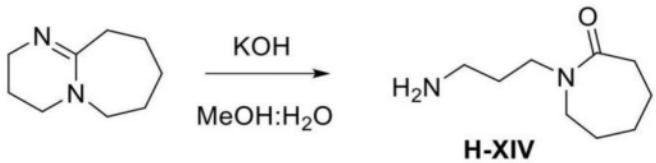
[0342]



[0343] 流程10例示说明使用广泛已知的方法进行的中间物H(I-XIII)的例示性制备。在存在例如氢化钠或者叔丁醇钾的碱的情况下用经(Boc)-保护的溴中间物F处理市售内酰胺/环状氨基甲酸酯/氧代内酰胺/环状脲/二氮杂环庚酮E,得到G。G的Boc保护基可在暴露于例如HCl或者TFA的酸后移除。

[0344] 在流程10中,q可为0、1、2或者3,r可为2、3或者4,V可为$C(R^{34})_2$、O或者NR^6,其中R^6为烷基,n可为2、3或者4,各R^{34}可独立地为H、C_1-C_6烷基,或者两个R^{34}可一起形成环烷基。

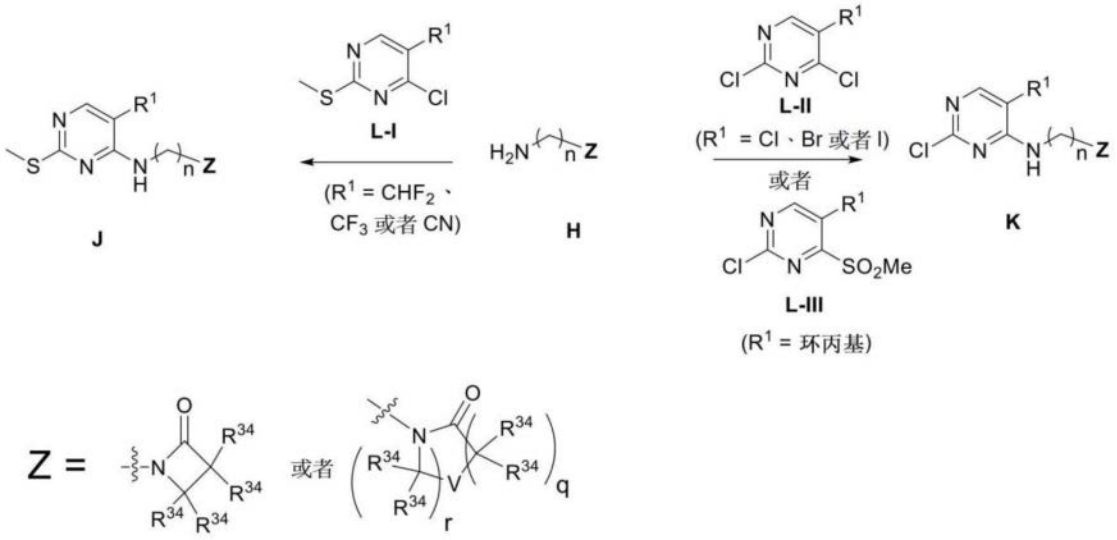
[0345] 流程11

[0346] 

[0347] 在制备H的另一实施方案中,H-XIV可经由如流程11中所例示的一步法由DBU制备。可在环境温度下通过含氢氧化钾的甲醇及水溶液水解DBU,得到H-XIV。

[0348] 流程12

[0349]

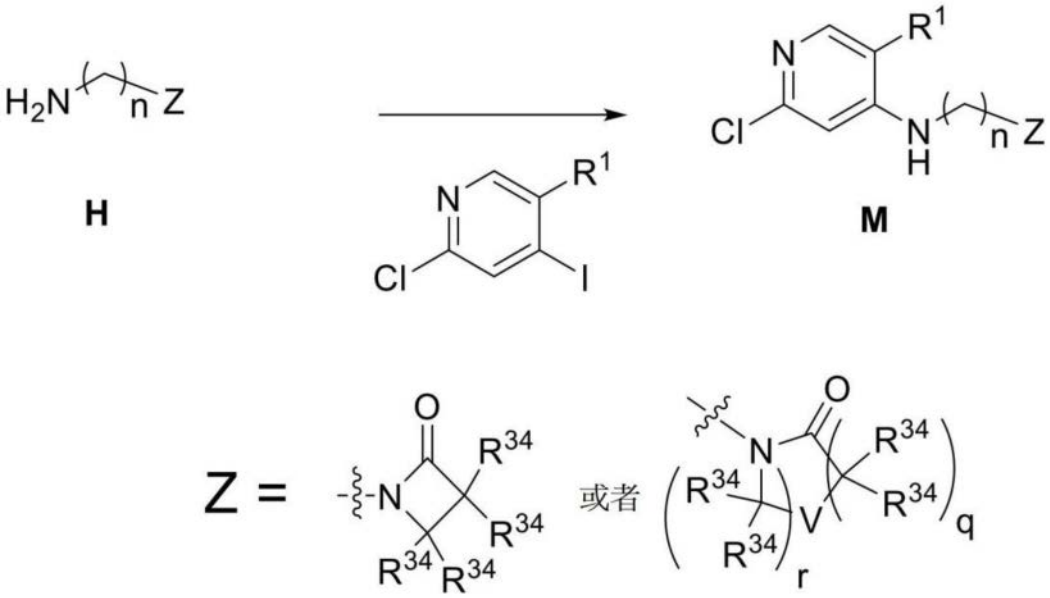


[0350] 流程12例示说明关键中间物J及K的例示性制备。关键中间物J可通过在存在有机碱(例如三乙胺或DIEA)及可选择加热的情况下与硫基嘧啶L-I反应由H(自由碱或者酸加成盐)制备。关键中间物K可以类似的方式由H与L-II或者L-III制备。

[0351] 在流程12中,q可为0、1、2或者3,r可为2、3或者4,V可为$C(R^{34})_2$、O或者NR^6,其中R^6为烷基,n可为2、3或者4,各R^{34}可独立地为H、C_1-C_6烷基,或者两个R^{34}可一起形成环烷基。

[0352] 流程13

[0353]

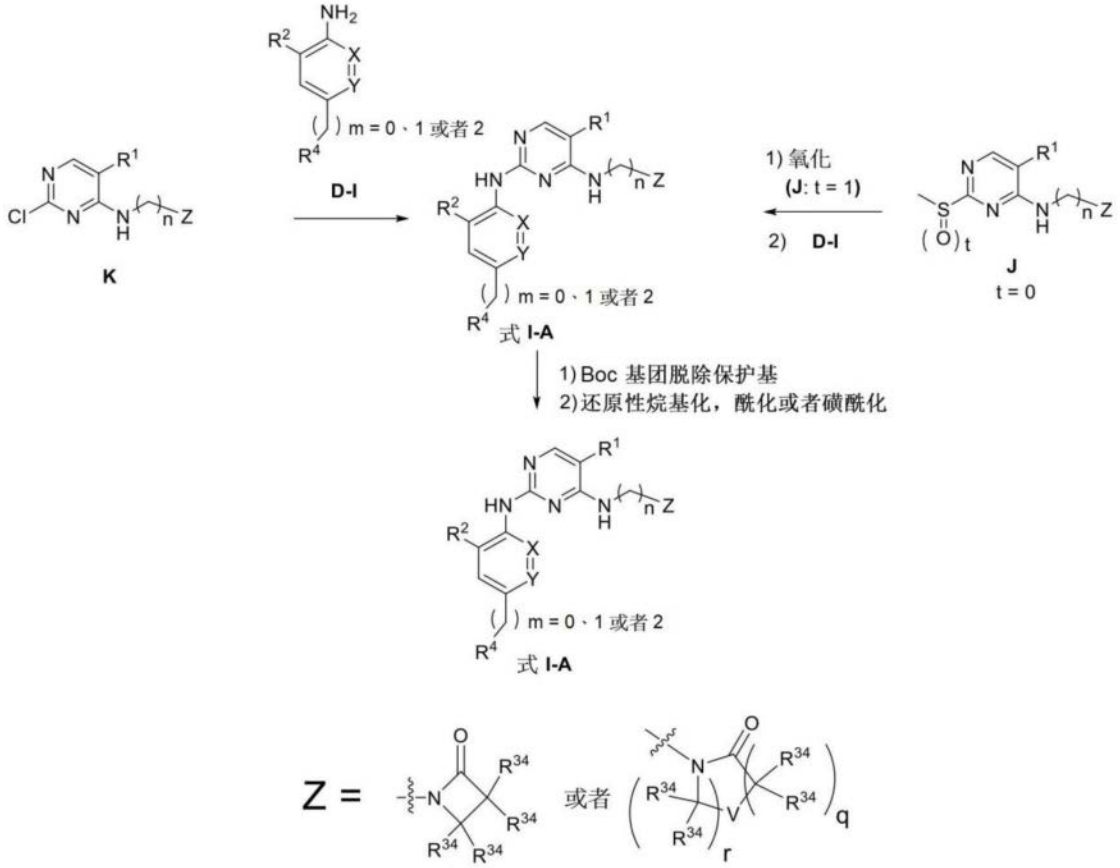


[0354] 流程13例示说明关键中间物M的例示性制备。通常在介于环境温度至140℃范围内的温度下在非质子溶剂(例如DME、DMF、DMSO或者NMP)中执行在布赫瓦尔德-哈特维希偶合条件(Buchwald-Hartwig coupling condition)(Cs_2CO_3、Xantphos及$Pd(OAc)_2$)下用市售碘吡啶进行的H处理,得到关键中间物M。

[0355] 在流程13中,R^1可为Br、Cl、任选地由一或多个氟原子取代的烷基或者环烷基,q可为0、1、2或者3,r可为2、3或者4,V可为$C(R^{34})_2$、O或者NR^6,其中R^6为烷基,n可为2、3或者4,各R^{34}可独立地为H、C_1-C_6烷基,或者两个R^{34}可一起形成环烷基。

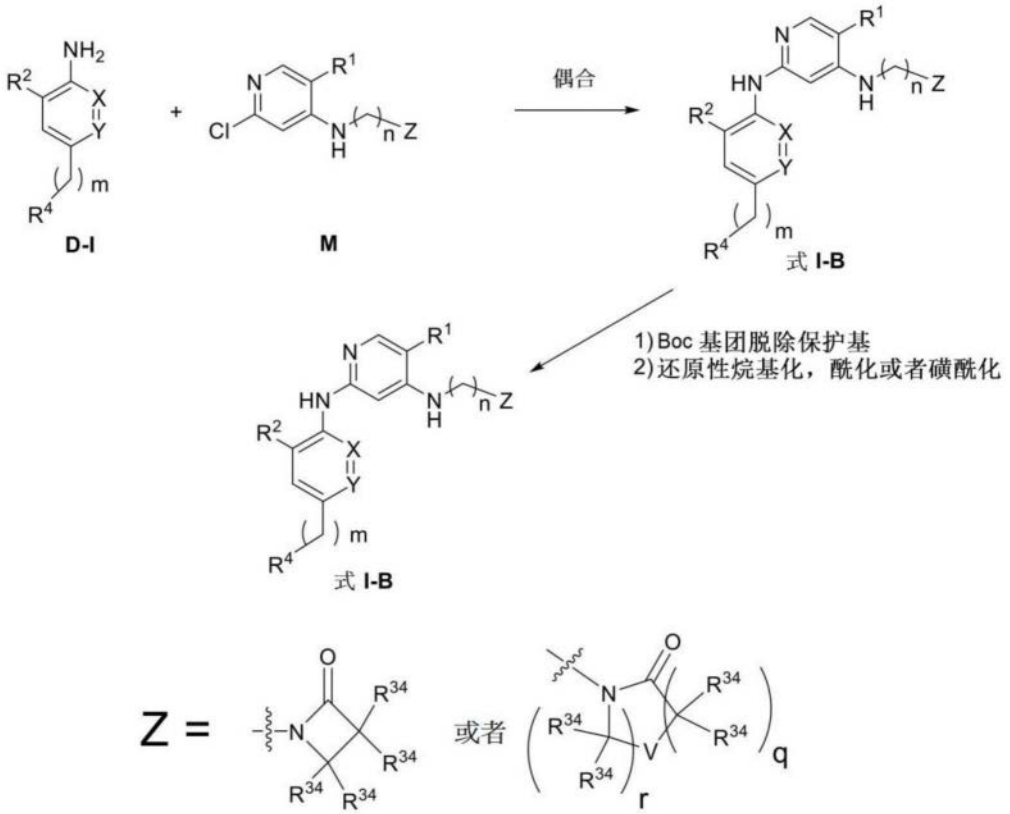
[0356] 流程14

[0357]



[0358] 流程14例示说明由经取代的苯胺或者氨基吡啶(D-I)进行的式I化合物的例示性制备。式I-A制备可由关键中间物K及J来实现。首先,K与胺D的亲核取代反应通常可在介于环境温度至150℃范围内的温度下在非质子溶剂中,在一些实施方案中伴随微波加热,任选地在存在例如含4N HCl的1,4-二噁烷的酸的情况下执行,得到式I-A。非市售化合物D-I可由硝基苯或者硝基吡啶容易地制备(参见流程1-6)。式I-A的替代一般合成系经由两步法,通过经使用例如mCPBA的各种氧化剂进行的氧化首先将J(t＝0)转化成亚砜J(t＝1,主要产物)来进行。通过通常在介于环境温度至150℃范围内的温度在非质子溶剂中,在一些实施方案中伴随微波加热,任选地在存在例如含4N HCl的1,4-二噁烷或者pTSA的酸的情况下执行的亲核取代反应,亚砜与胺D-I反应。含有诸如Boc基团的氮保护基的式I-A可在酸性条件下脱除保护基,得到NH在R^4上含有自由NH的式I-A(自由胺或酸加成盐)。在存在催化量的含乙酸的极性溶剂(诸如MeOH)(还原性胺化条件)的情况下用氰基硼氢化钠或者三乙酰氧基硼氢化钠及醛或者酮进一步处理式I-A(自由碱或者酸加成盐),得到经R^4 N取代的式I-A。对于酰化及磺酰化,可用市售酰氯或者磺酰氯处理自由胺(或者盐),得到经N取代的式I-A。

[0359] 流程15

[0360] 

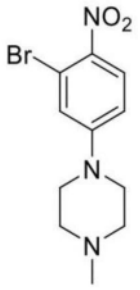
[0361] 流程15例示说明式I-B化合物的例示性制备。式I-B制备可通过用D-I及M进行的布赫瓦尔德-哈特维希(Buchwald-Hartwig)偶合反应来实现。非市售胺D-I可由经取代的硝基苯或者硝基吡啶容易地制备(参见流程1-6)。含有诸如Boc基团的氮保护基的式I-B可在酸性条件下脱除保护基,得到NH在R^4上含有自由NH的式I-B(自由胺或者酸加成盐)。在存在催化量的含乙酸的极性溶剂(诸如MeOH)(还原性胺化条件)的情况下用氰基硼氢化钠或者三乙酰氧基硼氢化钠及醛或者酮进一步处理式I-B(自由碱或者酸加成盐),得到经R^4 N取代的式I-B。可以与流程14相同的方式,用市售酰氯或者磺酰氯处理自由胺(或者酸加成盐),得到经N取代的式I-B。

[0362] 制备中间物。

[0363] 使用本文所描述的合成程序及方法及本领域技术人员已知的方法,制造以下化合物。

[0364] 通用方法A:芳族亲核取代:

[0365] 中间物B-I-8:1-(3-溴-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪

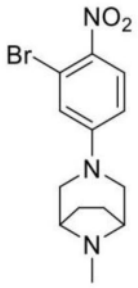
[0366] 

[0367] 在RT用K_2CO_3(63g,455mmol)处理2-溴-4-氟-1-硝基苯(50g,227mmol)及1-甲基哌嗪(24g,250mmol)于DMF(400mL)中的混合物,且将混合物在60℃搅拌16小时。将反应混合物

用冰水(500mL)稀释且过滤沉淀固体。将固体进一步用Et_2O及正戊烷湿磨,获得呈黄色固体状的1-(3-溴-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪(58g,产率85%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.98(d,J=9.4Hz,1H),7.24(d,J=2.1Hz,1H),7.01(dd,J=2.2及9.4Hz,1H),3.42(m,4H),2.40(m,4H),2.19(s,3H);LC-MS(ESI)m/z:299.0($M+H^+$)。

[0368] 通用方法B:脱除保护基及还原性胺化:

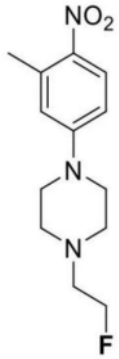
[0369] 中间物B-I-24:3-(3-溴-4-硝基苯基)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷

[0370] 

[0371] 用含4N HCl的1,4-二噁烷(16mL,62mmol)处理3-(3-溴-4-硝基苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(B-I-14,2.57g,6.2mol)于MeOH(30mL)中的溶液,且在rt搅拌反应混合物16小时。将反应混合物真空浓缩至干燥,得到呈白色固体状的3-(3-溴-4-硝基苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(2.17g,产率100%)。材料不经进一步纯化即向下一步推进。用DIEA(2.9mL,17mmol)及甲醛(1.2mL,17mmol)处理3-(3-溴-4-硝基苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(1.92g,5.5mmol)于DCE(25mL)中的悬浮液。黄色悬浮液变为透明橙色溶液。将反应混合物在rt搅拌10分钟,且随后添加乙酸(0.63mL,11mmol)。橙色溶液变为黄色悬浮液,将其搅拌20分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠(2.33g,11mmol),且在rt搅拌反应混合物4小时。将反应混合物用$NaHCO_3$水溶液(50mL)稀释,且用DCM(3×50mL)萃取溶液。使合并有机物经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩,得到棕色固体。通过硅胶管柱层析法(0%至15% MeOH/DCM)纯化棕色固体,得到呈黄色固体状的3-(3-溴-4-硝基苯基)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷(1.71g,产率95%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.98(d,J=9.4Hz,1H),7.10(d,J=2.7Hz,1H),6.89(dd,J=9.5及2.7Hz,1H),3.54(d,J=11.6Hz,2H),3.22(brs,2H),2.99-3.04(m,2H),2.22(s,3H),1.92-1.95(m,2H),1.52-1.56(m,2H);LC-MS(ESI)m/z:326.0($M+H^+$)。

[0372] 通用方法C:烷基化:

[0373] 中间物B-I-23:1-(2-氟乙基)-4-(3-甲基-4-硝基苯基)哌嗪

[0374] 

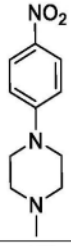
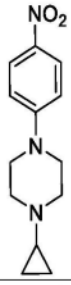
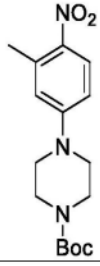
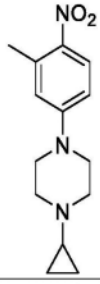
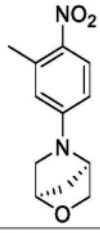
[0375] 将1-(3-甲基-4-硝基苯基)哌嗪盐酸盐(B-I-3的脱除Boc保护基的产物,1.5g,0.58mmol)及K_2CO_3(4.0g,2.9mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的混合物用1-氟-2-碘乙烷

(2.0mL,2.6mmol)处理[注意:材料描述为易于不稳定-存在于橙色液体中的一些固体],紧密封盖且加热至100℃,持续24小时。使反应混合物冷却至rt,且固体(K_2CO_3)经由过滤移除,用DCM冲洗,且将滤液浓缩至干,得到呈黄色油状的1-(2-氟乙基)-4-(3-甲基-4-硝基苯基)哌嗪(1.52g,产率98%),其在静置后固化为琥珀色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.97(d,J=9.6Hz,1H),6.87-6.89(m,2H),4.61(t,J=4.9Hz,1H),4.52(t,J=4.9Hz,1H),3.41(m,4H),2.69(t,J=4.9Hz,1H),2.63(t,J=4.9Hz,1H),2.54-2.56(m,7H);LC-MS(ESI)m/z:268.2($M+H^+$)。

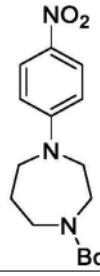
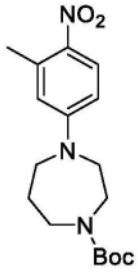
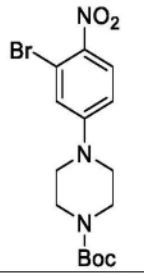
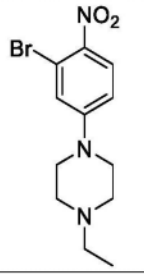
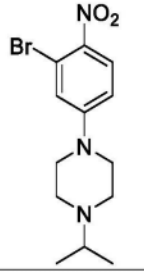
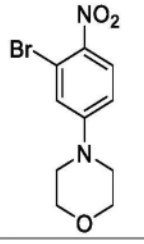
[0376] 使用以上通用方法A-C,制备以下表A中的中间物。

[0377] 表A.

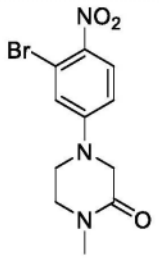
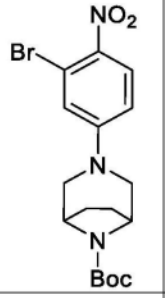
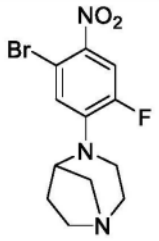
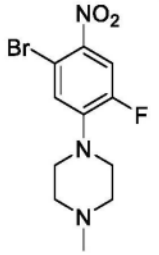
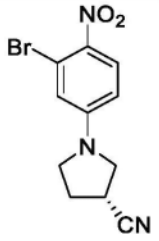
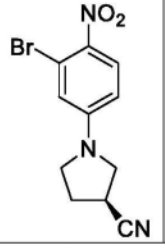
[0378]

中间物	结构	方法	产率(%)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ	LC-MS (m/z: ($M+H^+$))
B-I-1		A	90	8.04 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.44 (brs, 4H), 2.41 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H)。	222.1
B-I-2		A	81	8.03 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 3.40 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.63 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.63-1.67 (m, 1H), 0.42-0.45 (m, 2H), 0.33-0.36 (m, 2H)。	248.2
B-I-3		A	96	7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.86-6.88 (m, 2H), 3.43 (s, 8H), 2.54 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。	322.2
B-I-4		A	90	7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 3.37 (brs, 4H), 2.62 (brs, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.64 (m, 1H), 0.43 (m, 2H), 0.36 (m, 2H)。	262.3
B-I-5		A	87	7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.58 (brs, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.91 (m, 2H)。	235.1

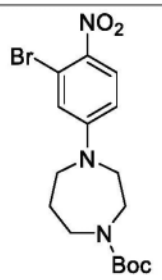
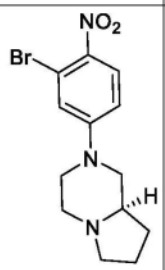
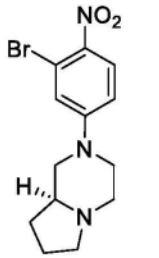
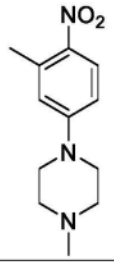
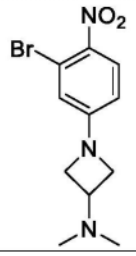
[0379]

B-I-6		A	80	无NMR数据	322.2
B-I-7		A	54	7.95-7.98 (m, 1H), 6.72-6.74 (m, 2H), 3.73 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.58-3.62 (m, 2H), 3.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 1.80 (t, J = 6.3Hz, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.28 (s, 4H), 1.14 (s, 5H)。	358.2 ($M+Na+H^+$)
B-I-9		A	100	8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 3.44 (brs, 8H), 1.41 (s, 9H)。	408.0 410.0 ($M+Na+H^+$) ($M+Na+3H^+$)
B-I-10		B	92	7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.4及 2.7 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.44 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	无数据
B-I-11		B	95	无NMR数据	328.0 330.0
B-I-12		A	58	8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.0及 2.0 Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.41 (m, 2H)。	287.0 289.0

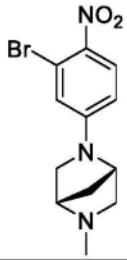
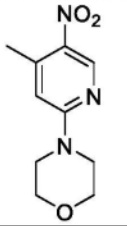
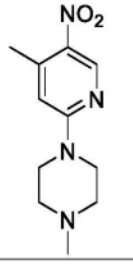
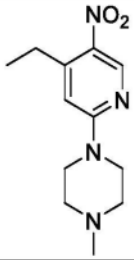
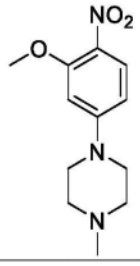
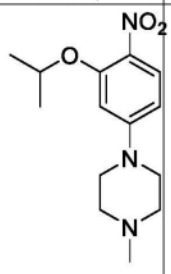
[0380]

B-I-13		A	53	8.0 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.72 (brs, 2H), 3.45 (d, J = 4.0, 2H), 2.90 (s, 3H)。	313.0 315.0
B-I-14		A	76	7.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 2H), 3.72 (d, J = 12.1Hz, 2H), 2.99 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.85 (brs, 2H), 1.67 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。	无数据
B-I-15		A	37	7.99 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.4及2.8 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 12.9及5.6 Hz, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 3H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.71 (dd, J = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.69-1.75 (m, 1H)。	无数据
B-I-16		A	87	8.02 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 3.26 (m, 4 H), 2.43 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H)。	318.0 320.0
B-I-17		A	20	8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.69 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H)。	无数据
B-I-18		A	76	8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 3.70-3.73 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.53 (dt, J = 10.3及6.8 Hz, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 2.36-2.41 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H)。	无数据

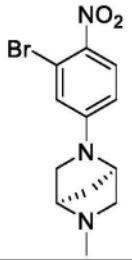
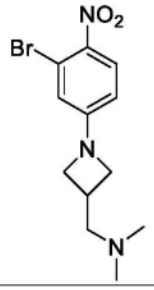
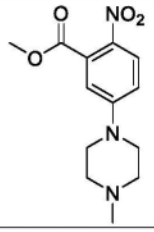
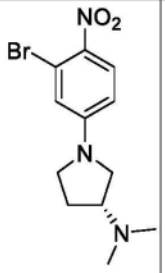
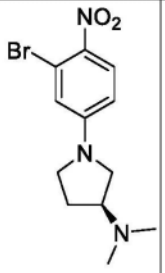
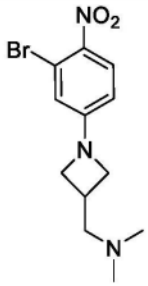
[0381]

B-I-19		A	77	7.97 (dd, J = 9.4及4.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.47-3.76 (m, 6 H), 3.21-3.28 (m, 2H), 1.67-1.81 (m, 2H), 1.21 (s , 9H)。	422.2 424.2
B-I-20		A	36	7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.92-3.05 (m, 3H), 2.63 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.15 (t, J = 11.3Hz, 1H), 2.06 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 1.80-1.86 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.30- 1.40 (m, 1H)。	326.0 328.0
B-I-21		A	64	7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.92-3.05 (m, 3H), 2.63 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.15 (t, J = 11.3Hz, 1H), 2.06 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 1.80-1.86 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.30- 1.40 (m, 1H)。	326.0 328.0
B-I-22		A	86	7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.40 (brs, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.40 (brs, 4H), 2.20 (s, 3H)。	236.2
B-I-25		A	41	8.00 (d, J = 9.1Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 9.1及2.5 Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 9.1, 5.1Hz, 2H), 2.11 (s, 6H)。	300.2 302.2

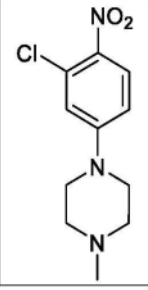
[0382]

B-I-26		B	44	7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.60-6.91 (brm, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.81 (dd, J = 9.6 及2.0 Hz, 1H), 2.42,(d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H)。	312.0 314.0
B-I-27		A	90	8.86 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.68 (brs, 8H), 2.51 (s, 3H)。	224.33
B-I-28		A	99	8.84 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.71 (brs, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (brs, 4H), 2.20 (s, 3H)。	237.2
B-I-29		A	83	8.84 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.71 (brs, 4H), 2.89 (q, 2H), 2.38 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	251.2
B-I-30		A	74	7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.43 (s, 4H), 2.41 (s, 4H), 2.21 (s, 3H),	252.1
B-I-31		A	71	7.82 (d,J = 9.2 Hz, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 3.92 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.28 (d,J = 6.0 Hz, 6H)。	280.1

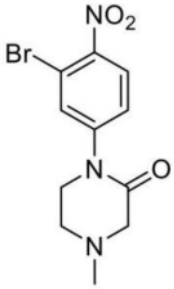
[0383]

B-I-32		B	87	7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.60-6.91 (brm, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.81 (dd, J = 9.6及2.0 Hz, 1H), 2.42,(d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H)。	312.0 314.0
B-I-A		A	57	7.88 (d, J = 9.1Hz, 1H),5.98 (dd, J = 9.1, 2.2Hz, 1H),5.80 (d, J = 2.3Hz, 1H),4.20 (t, J = 8.3Hz, 2H),3.83 (t, J = 7.1Hz, 2H),3.47 (d, J = 7.2Hz, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.81 (s, 6H)。	314.0 316.0
B-I-B		A	粗产物	无NMR数据	280.2
B-I-C		A	70	8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H),6.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H),6.61 (dd, J = 2.6及9.3 Hz, 1H),3.54 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.12 (m, 1H),2.77 (m, 1H),2.18 (s, 6H), 2.14 (m, 1H), 1.80 (m, 1H)。	314.2 316.2
B-I-D		A	58	8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H),6.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H),6.61 (dd, J = 2.6及9.3 Hz, 1H),3.54 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.12 (m, 1H),2.77 (m, 1H),2.18 (s, 6H), 2.14 (m, 1H), 1.80 (m, 1H)。	336.2 338.2 (Na)
B-I-E		A	57	无NMR数据	314.2

[0384]

B-I-F		A	74	7.99 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 2.7及 9.5 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.39 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H)。	256.0

[0385] 中间物B-I-33:1-(3-溴-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪2-酮。

[0386] 

[0387] 在rt在N_2气氛下用4-氟-2-溴-1-硝基苯(5g,22mmol)处理(2-氨基乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(4.3g,24mmol)及碳酸钾(3.8g,27mmol)于DMF(50mL)中的混合物,且将混合物在90℃搅拌16小时。将反应混合物用水(200mL)稀释且用EtOAc(2×100mL)萃取溶液,合并有机物经无水Na2SO4干燥,过滤且浓缩。通过硅胶管柱层析法(2%MeOH/DCM,10CV's)纯化粗产物,得到呈黄色液体状的(2-((3-溴-4-硝基苯基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(5.6g,产率66%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.98(d,J=9.0Hz,1H),6.77(S,1H),6.46(d,J=9.0Hz,1H),3.54(s,2H),3.31(t,J=6.0Hz,2H),2.90(s,3H),1.47(s,9H);LC-MS(ESI)m/z:374.1($M+H^+$)。

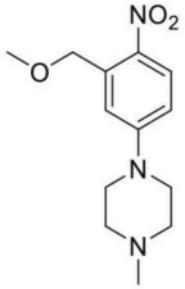
[0388] 在0℃在N_2气氛下用氯乙酰氯(5.1g,45mmol)处理(2-((3-溴-4-硝基苯基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(5.6g,15mmol)及TEA(7.6g,75mmol)于DCM(100mL)中的混合物,且在rt搅拌混合物16小时。将反应混合物用水(100mL)稀释且用EtOAc(2×100mL)萃取溶液。在减压下蒸发合并有机物,且通过硅胶管柱层析法(2% MeOH/DCM,10CV's)纯化粗产物,得到呈黄色液体状的(2-(N-(3-溴-4-硝基苯基)-2-氯乙酰氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(5.6g,产率66%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.12(d,J=8.6Hz,1H),7.97(s,1H),6.66(d,J=7.4Hz,1H),4.24(m,2H),3.82(s,2H),3.18(s,2H),2.70(s,3H),1.41(s,9H);LC-MS(ESI)m/z:374.1($M+H^+$)。

[0389] 在0℃在N_2气氛下用含4N HCl的1,4-二噁烷(100mL)处理N-(3-溴-4-硝基苯基)-2-氯-N-(2-(甲氨基)乙基)乙酰胺盐酸盐(5.6g,12mmol)于二噁烷(100mL)中的溶液,且将在rt搅拌反应混合物16小时。在减压下蒸发反应混合物,且通过在Et_2O(100mL)中结晶纯化粗产物,获得呈黄色固体状的N-(3-溴-4-硝基苯基)-2-氯-N-(2-(甲氨基)乙基)乙酰胺盐酸盐(4.79g,产率99%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.75(brs,2H),8.16(m,2H),7.83(d,J=7.8Hz,1H),4.20(s,2H),3.98(t,2H),3.20(s,2H),2.56(s,3H),1.41(s,9H);LC-MS(ESI)m/z:374.1($M+H^+$)。

[0390] 将N-(3-溴-4-硝基苯基)-2-氯-N-(2-(甲氨基)乙基)乙酰胺盐酸盐(5.0g,12mmol)于DMF(50mL)中的溶液在0℃在N_2气氛下添加至含NaH的60%矿物油(1.1g,25mmol)

中,且在rt搅拌反应混合物2小时。将反应混合物用水(100mL)稀释且用EtOAc(2×50mL)萃取溶液,在减压下蒸发合并有机物,且通过硅胶管柱层析法(2% MeOH/DCM,10CV's)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的1-(3-溴-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪-2-酮(3.1g,产率76%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.0(d,J=9.4Hz,1H),7.24(d,J=2.3Hz,1H),6.99(dd,J=2.3及9.3Hz,1H),4.0(s,2H),3.72(t,J=5.4Hz,2H),3.45(t,J=5.4Hz,2H),2.90(s,3H);LC-MS(ESI)m/z:314.2($M+H^+$)。

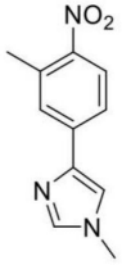
[0391] 中间物B-I-34:1-(3-(甲氧基甲基)-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪:

[0392] 

[0393] 使(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-硝基苯基)甲醇(1.0g,4.0mmol)于DMF(30mL)中的溶液冷却至0℃。逐份添加氢化钠(0.80g,于矿物中60%),且在相同条件下搅拌混合物。在0℃添加碘甲烷(1.7g,12mmol),且使混合物缓慢升温至rt且搅拌2小时。将反应物用EtOAc稀释且用冰水小心地淬灭。用EtOAc(3×30mL)萃取混合物,且使合并有机萃取物经无水Na2SO4干燥,过滤且在减压下浓缩,获得粗产物。通过硅胶管柱层析法(己烷/EtOAc)纯化粗产物,1-(3-(甲氧基甲基)-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪(0.76g,产率72%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.03(m,1H),7.08(s,1H),6.96(m,1H),4.76(s,2H),3.45(brs,4H),3.40(s,3H),2.42(brs,4H),2.22(s,3H);LC-MS(ESI)m/z:266.2($M+H^+$)。

[0394] 通用方法D:铃木偶合反应:

[0395] 中间物C-V-4:1-甲基-4-(3-甲基-4-硝基苯基)-1H-咪唑:

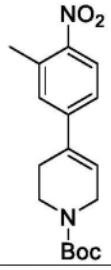
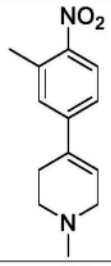
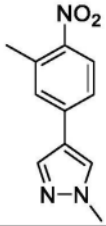
[0396] 

[0397] 用碳酸钾(1.26g,9.1mmol)处理4,4,5,5-四甲基-2-(3-甲基-4-硝基苯基)-1,3,2-二氧杂硼戊烷(0.80g,3.0mmol)及4-溴-1-甲基-1H-咪唑(0.49g,3.0mmol)于1,4-二噁烷(12mL)及水(0.5mL)的混合物中的悬浮液,且使悬浮液搅拌。反应混合物通过鼓泡氩气两分钟脱气,且用Pd(dppf)Cl_2.DCM加合物(0.50g,0.61mmol)处理。在100℃加热所得反应混合物16小时。将反应物用水稀释且用DCM(4×25mL)萃取。将有机物合并且经无水Na_2SO_4干燥,过滤且真空浓缩至干,得到黑色油。使用硅胶(0%至15% MeOH/DCM,15CV's)纯化黑色油,获得1-甲基-4-(3-甲基-4-硝基苯基)-1H-咪唑(0.31g,产率47%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.02(d,J=8.6Hz,1H),7.84(d,J=7.7Hz,2H),7.77(d,J=8.6Hz,1H),7.72(s,1H),3.70(s,3H),2.57(s,3H);LC-MS(ESI)m/z:218.2($M+H^+$)。

[0398] 使用以上通用方法D,制备以下表B的中间物。

[0399] 表B.

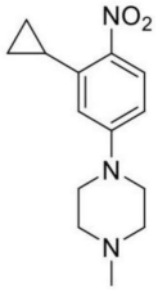
[0400]

中间物	结构	方法	产 率 (%)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ	LC-MS (m/z: $(M+H^+)$
C-V-1		D	62	无NMR数据	319.2
C-V-2		D	64	无NMR数据	233.2
C-V-3		D	72	8.34 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。	218.2

[0401]

[0402] 通用方法E:铃木偶合反应

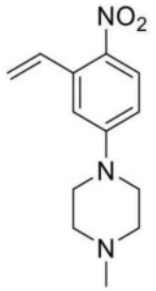
[0403] 中间物C-I-1:1-(3-环丙基-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪

[0404] 

[0405] 将1-(3-溴-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪(B-I-8,20g,67mmol)及环丙基硼酸(8.6g,100mmol)于甲苯:H_2O(9:1)(200mL)中的混合物用K_3PO_4(43g,200mmol)处理,且用氮气冲洗反应混合物20分钟。将三环己基膦(3.7g,13mmol)及Pd(OAc)$_2$(2.2g,10mmol)添加至反应混合物中,且随后将反应混合物在100℃搅拌5小时。将反应混合物用水(100mL)稀释且用EtOAc(3×200mL)萃取溶液。将合并有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过硅胶管柱层析法(0%至80% EtOAc/已烷,15CV's)纯化粗产物,获得呈黄色固体状的1-(3-环丙基-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪(12g,产率69%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.89(d,J=9.3Hz,1H),6.85(dd,J=2.4及9.4Hz 1H),6.55(s,1H),3.36(m,4H),2.45(m,1H),2.40(m,4H),2.20(s,3H),0.94(m,2H),0.75(m,2H);LC-MS(ESI)m/z:261.3$(M+H^+)$。

[0406] 通用方法F:铃木偶合反应

[0407] 中间物C-I-12:1-甲基-4-(4-硝基-3-乙烯基苯基)哌嗪

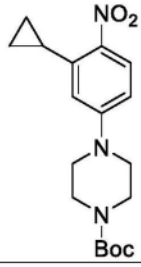
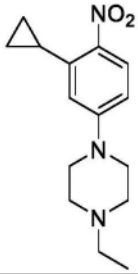
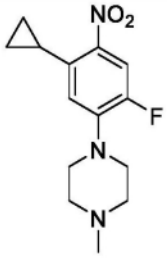
[0408] 

[0409] 在rt用K_2CO_3(42g,301mmol)处理1-(3-溴-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪(B-I-8,30g,100mmol)及三氟乙烯硼酸钾(20g,150mmol)于DMSO(210mL)中的混合物,且用氮气冲洗反应混合物15分钟。将$PdCl_2$(dppf)(3.7g,5.0mmol)添加至反应混合物中且将反应混合物在80℃搅拌3小时。将反应混合物用冷水(300mL)稀释且用EtOAc(3×250mL)萃取溶液。将合并有机萃取物用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶管柱层析法(0%至80% EtOAc/已烷,10CV's)纯化粗产物,获得呈黄色固体状的1-甲基-4-(4-硝基-3-乙烯基苯基)哌嗪(20g,产率81%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.96(d,J=9.2Hz,1H),7.21(m,1H),6.98(m,2H),5.77(t,J=17.2Hz,1H),5.41(d,J=11.2Hz,1H),3.44(t,J=4.8Hz,4H),2.42(t,J=4.8Hz,4H),2.21(s,3H);LC-MS(ESI)m/z:247.3($M+H^+$)。

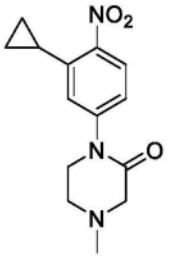
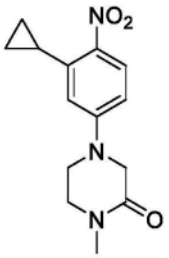
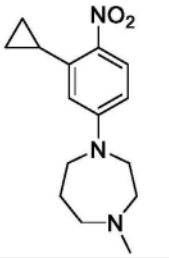
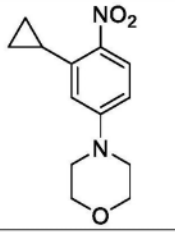
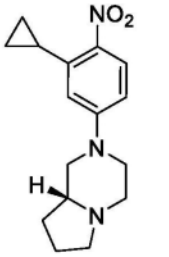
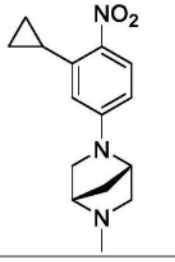
[0410] 使用针对铃木反应的通用方法E或通用方法F来制备以下表C中的中间物。

[0411] 表C.

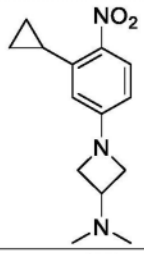
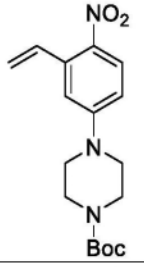
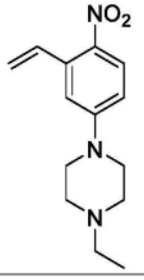
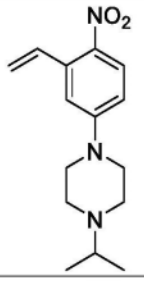
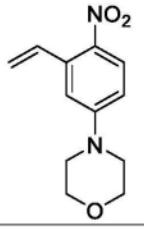
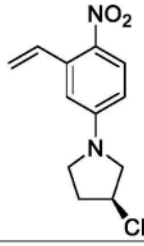
[0412]

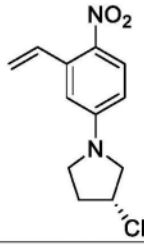
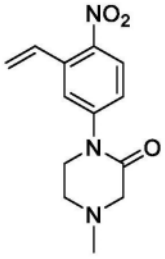
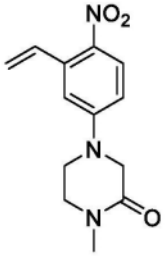
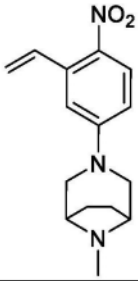
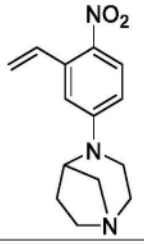
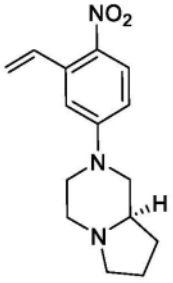
中间物	结构	方法	产率(%)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ	LC-MS (m/z: ($M+H^+$))
C-I-2		E	43	7.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.3及2.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.36-3.45 (m, 8H), 2.44-2.47 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.93-0.97 (m, 2H), 0.73-0.76 (m, 2H)。	无MS数据
C-I-3		E	91	无NMR数据	276.2
C-I-4		E	62	7.83 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.21 (s, 4H), 2.43 (s, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 0.96 (m, 2H), 0.74 (m, 2H)。	280.2

[0413]

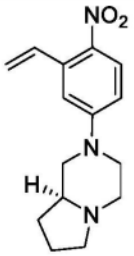
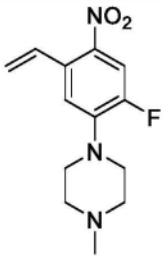
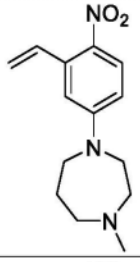
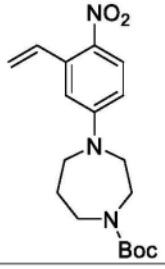
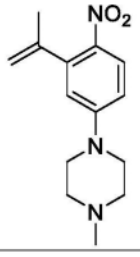
C-I-5		E	53	7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.78 (m, 2H)。	276.1
C-I-6		E	78	7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.78 (m, 2H)。	276.1
C-I-7		E	44	7.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 2.6及9.4 Hz 1H), 6.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 0.95 (dd, J = 1.6及8.4 Hz, 2H), 0.73 (m, 2H)。	276.1
C-I-8		E	93	7.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 9.3及2.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.30-3.33 (m, 4H), 2.46-2.48 (m, 1H), 0.93-0.96 (m, 2H), 0.73-0.76 (m, 2H)。	无数据
C-I-9		E	58	7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 2.97-3.04 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.45-2.47 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 0.92-0.96 (m, 2H), 0.72-0.75 (m, 2H)。	288.2
C-I-10		E	64	7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 2.80 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.41 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.71 (m, 2H)。	274.2

[0414]

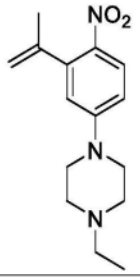
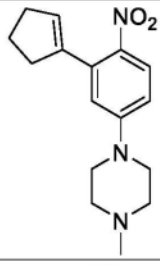
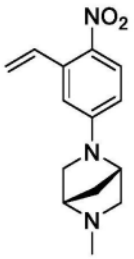
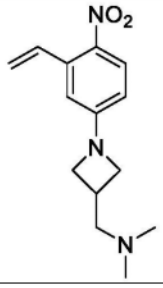
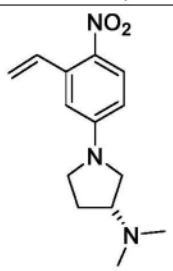
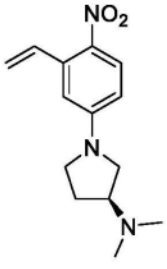
C-I-11		E	78	7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 9.1及2.4 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.01 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 8.6及5.2 Hz, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.10 (s, 6 H), 0.95 (m, 2H), 0.8 (m, 2H)。	262.2
C-I-13		F	87	7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 17.2及10.9 Hz, 1H), 6.95-6.97 (m, 2H), 5.79 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.46 (s, 8H), 1.41 (s, 9H)。	356.2 ($M+Na+H^+$) 。
C-I-14		F	77	无NMR数据	262.2
C-I-15		F	96	无NMR数据	276.2
C-I-16		F	90	7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 17.3及10.9 Hz, 1H), 7.00 (m 1H), 6.98 (s, 1H), 5.80 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.41 (t, J = 4.8 Hz, 4H)。	235.2
C-I-17		F	81	8.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 17.3及10.9 Hz, 1H), 6.62-6.65 (m, 2H), 5.78 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.46-3.70 (m, 4H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 1H)。	无资料

	C-I-18		F	72	8.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 17.3及10.9 Hz, 1H), 6.62-6.65 (m, 2H), 5.78 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.46-3.70 (m, 4H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 1H)。	无资料
	C-I-19		F	32	7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 5.86 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.75 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H)。	262.2
	C-I-20		F	42	7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 5.44 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.75 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H)。	262.3
[0415]	C-I-21		F	87	7.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 17.2及10.9 Hz, 1H), 6.84 (m, 2H), 5.76 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.23 (brs, 2H), 3.03 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.56 (m, 2H)。	274.2
	C-I-22		F	56	无NMR数据	260.2
	C-I-23		F	95	7.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 17.2及10.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.4及2.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 17.2及1.2 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.91-3.06 (m, 3H), 2.62 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.18 (td, J = 11.3及3.3 Hz, 1H), 2.06 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.84(m, 1H), 1.63-1.76 (m, 2H), 1.34-1.42	274.2

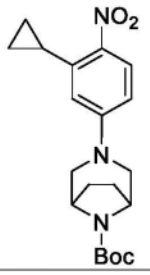
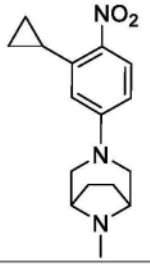
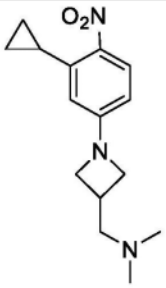
[0416]

				(m, 1H)。	
C-I-24		F	100	7.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 17.2及10.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.4及2.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 17.2及1.2 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 11.0及1.2 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.92-3.03 (m, 2H), 2.62 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.17 (td, J = 11.3及3.3 Hz, 1H), 2.06 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.37 (m, 1H)。	274.2
C-I-25		F	79	7.90 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 5.83 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.26-3.30 (m, 4H), 2.44-2.47 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)。	266.2
C-I-26		F	75	7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 2.9及9.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.45 (m, 2H) 2.25 (s, 3H), 1.89 (m, 2H)。	262.2
C-I-27		F	92	7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 17.2及10.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.1Hz, 1H), 5.75 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52-3.81 (m, 6H), 3.23-3.31 (m, 2H), 1.72-1.90 (m, 2H), 1.22 (s, 9H)。	
C-I-28		F	57	7.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.7及9.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.40 (brs, 4H), 2.41 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.82 (s, 3H)。	262.3

[0417]

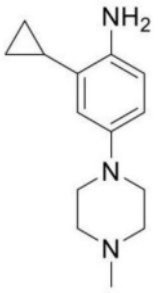
C-I-29		F	88	7.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H),4.83 (s, 1H),3.40 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.35 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.02 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。	276.3
C-I-30		F	92	7.90 (d,J = 9.2 Hz, 1H), 6.94 (d,J = 9.3 Hz, 1H), 6.72 (d,J = 2.2 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.37 (m, 4H), 2.41 (m, 8H), 2.20 (s, 3H), 1.95 (m, 2H)。	289.2
C-I-31		F	91	7.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 17.2及10.9 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 23.0 Hz, 2H), 5.73 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.82 (dd, J = 9.6及2.0 Hz, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.71-1.90 (m, 2H)。	260.2
C-I-32		F	63	无NMR数据	262.2
C-I-34		F	74	无NMR数据	262.2
C-I-35		F	63	无NMR数据	262.2

[0418]

C-I-36		E	89	7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.5及9.3 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.51 (brm, 2 H), 3.61 (brm, 2 H), 3.05 (brm, 1H), 2.90 (brm, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.94 (m, 2 H), 0.75 (m, 2H)。	396.2 ($M+Na+H^+$) 。
C-I-37		E	粗产物	无数据	288.2
C-I-38		E	68	无数据	276.2

[0419] 通用方法G:还原

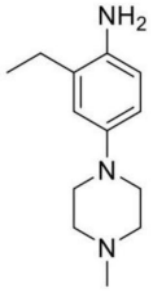
[0420] 中间物D-I-1:2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺

[0421] 

[0422] 用NH_4Cl(73g,14mmol)处理于0℃的1-(3-环丙基-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪(C-I-1,12g,46mmol)于MeOH(60mL)中的溶液,且将反应混合物在0℃搅拌10分钟。在冰水浴下将锌粉(30g,459mmol)缓慢(内部温度提高至20℃)添加至反应混合物中。搅拌15分钟的后,使反应混合物升温至rt且使其在rt剧烈搅拌16小时。将混合物经由硅藻土垫过滤且用THF(500mL)洗涤。在减压下浓缩滤液,得到呈深棕色黏性固体状的2-环丙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(10g,95%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ6.52(m,2H),6.43(d,J=2.0Hz,1H),4.52(brs,2H),2.88(m,4H),2.42(m,4H),2.20(s,3H),1.65(m,1H),0.813(m,2H),0.471(m,2H);LC-MS(ESI)m/z:213.2($M+H^+$)。

[0423] 通用方法H:还原

[0424] 中间物D-I-11:2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺

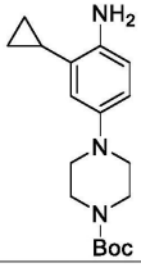
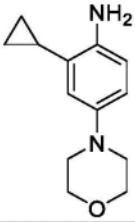
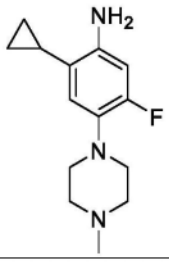
[0425] 

[0426] 在氮气气氛下用Pd/C(20g,10％w/w,50％湿度)处理1-甲基-4-(4-硝基-3-乙烯基苯基)哌嗪(C-I-12,20g,81mmol)于EtOAc(200mL)中的溶液,且随后将混合物在氢气球压力下在rt搅拌3小时。一般处理之后,获得呈棕色黏性固体的2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(16g,产率90％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ6.61(s,1H),6.52(m,2H),4.25(brs,2H),2.89(t,J＝4.4Hz,4H),2.41(m,6H),2.19(s,3H),1.09(t,J＝7.6Hz,3H);LC-MS(ESI)m/z:219.3($M+H^+$)。

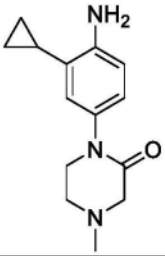
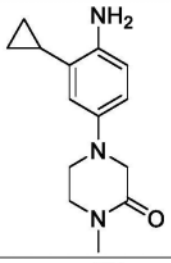
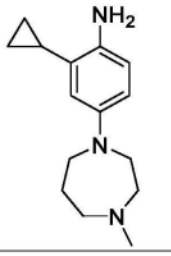
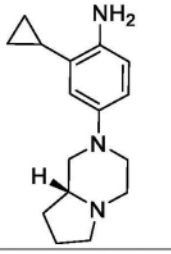
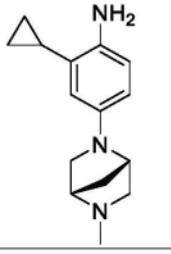
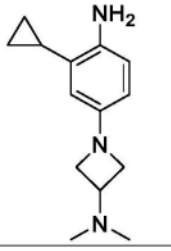
[0427] 使用用于制备D-I-1或D-I-11的通用方法G或H,制备以下表D中的中间物。

[0428] 表D.

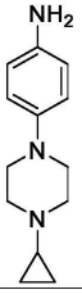
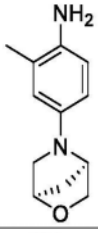
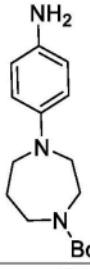
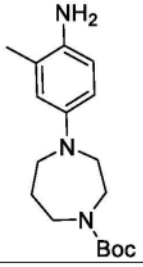
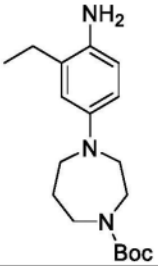
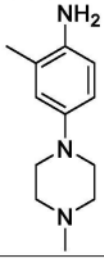
[0429]

中间物	结构	方法	产率(%)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ	LC-MS (m/z: ($M+H^+$)
D-I-2		G	76	6.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.39 (s, 4H), 2.80 (s, 4H), 1.63 (s, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.47 (d, J = 5.2 Hz, 2H)。	无数据
D-I-3		G	100	6.51-6.56 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.67 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.85 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 1.65 (m, 1H), 0.80 (m, 2H), 0.46 (m, 2H)。	219.2
D-I-4		G	100	6.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.80 (s, 4H), 2.40 (s, 4H), 2.18 (s, 3H), 0.80 (m, 2H), 0.44 (m, 2H)。	250.2

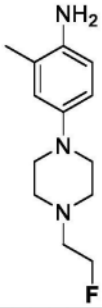
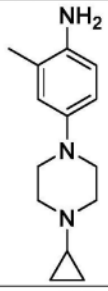
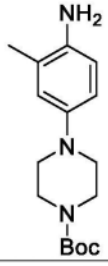
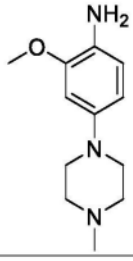
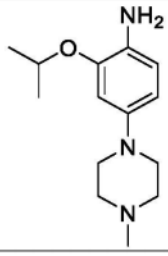
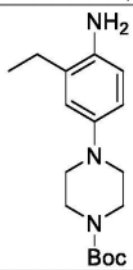
[0430]

D-I-5		G	96	6.56 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 0.83 (m, 2H), 0.50 (m, 2H)。	246.1
D-I-6		G	70	6.55 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.55 (brs, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.65 (s, 1H), 0.82 (m, 2H), 0.50 (m, 2H)。	246.2
D-I-7		G	74	6.63 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.54 (brm, 2H), 3.32 (m, 6H) 3.16 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.11 (brs, 2H), 1.70 (s, 1H), 0.84 (brm, 2H), 0.51 (brm, 2H)。	246.2
D-I-8		G	100	6.57 (m, 2H), 6.44 (m, 1H), 4.48 (brs, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.56 (m, 1 H), 2.18-2.26 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.62-1.80 (m, 4H), 1.32 (m, 1H), 0.81 (m, 2H), 0.45 (m, 2 H)。	258.2
D-I-9		G	91	6.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.05-3.05 (m, 1H), 2.80 (brs, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.66 (brs, 1H), 0.81 (m, 2H), 0.46 (m, 2H)。	244.2
D-I-10		G	100	无NMR数据	232.2

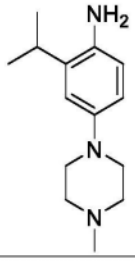
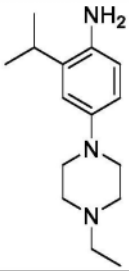
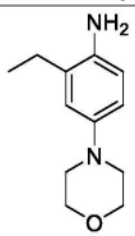
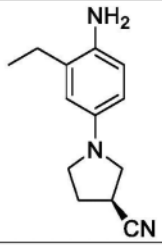
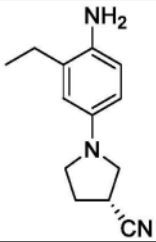
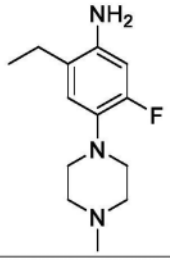
[0431]

D-I-12		H	100	6.65 (d, 2H), 6.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.83 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.62 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 1.62 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.29 (m, 2H)。	218.2
D-I-13		H	92	6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (brs, 1H), 6.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.11 (brs, 2H), 3.64 (brs, 2H), 3.39 (m, 1H), 2.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.74 (m, 1H)。	205.1
D-I-14		H	100	无NMR数据	292.2
D-I-15		H	72	6.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 4.07 (brs, 2H), 3.33-3.48 (m, 4H), 3.00-3.31 (m, 2H), 2.52-2.71 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.43-1.80 (m, 3H), 1.31 (s, 9H)。	306.2
D-I-16		H	82	分离成两种异构体。	320.2
D-I-17		H	97	6.58 (brs, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.34 (brs, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。	206.1

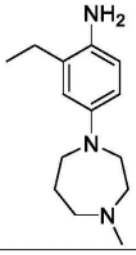
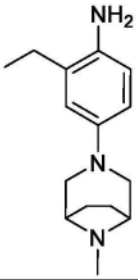
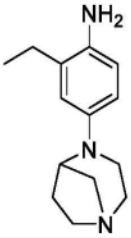
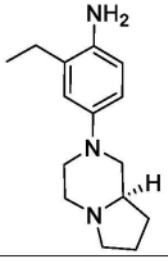
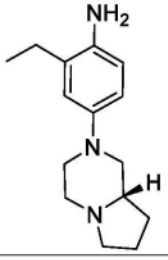
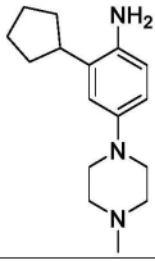
[0432]

D-I-18		H	100	6.58 (s, 1H), 6.48-6.53 (m, 2H), 4.59 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.35 (brs, 2H), 2.89 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.67 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.55 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.01 (s, 3H)。	238.2
D-I-19		H	44	6.58 (s, 1H), 6.49 (m, 2H), 4.33 (brs, 2H), 2.84 (brs, 4H), 2.63 (brs, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 0.42 (m, 2H), 0.31 (m, 2H)。	232.3
D-I-20		H	99	无NMR数据	292.2
D-I-21		H	92	6.49 (m, 2H), 6.27 (dd, J = 2.0 及8.0 Hz, 1H), 4.19 (brs, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.93 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)。	222.1
D-I-22		H	100	6.52 (d,J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.25 (brs, 2H), 2.91 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.17 (d,J = 8.4 Hz, 6H)	250.3
D-I-23		H	100	6.63 (m, 1H), 6.53 (m, 2H), 4.39 (brs, 2H), 3.41 (brs, 4H), 2.83 (brs, 4H), 2.30 (q, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	306.2

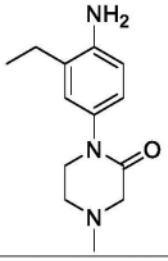
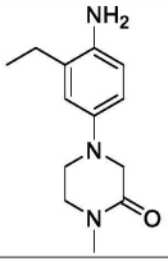
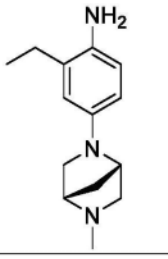
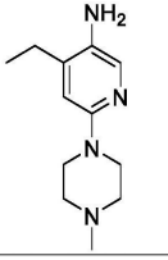
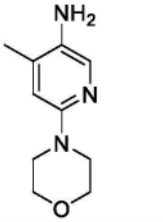
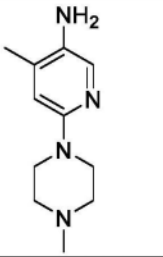
[0433]

D-I-24		H	92	6.63 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 4.47 (brs, 2H), 2.91 (m, 5H), 2.42 (brs, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	234.2
D-I-25		H	93	6.63 (s, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.37 (brs, 2H), 2.92 (m, 5H), 2.47 (m, 4H), 2.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	248.3
D-I-26		H	100	无NMR数据	207.2
D-I-27		H	98	6.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.26-6.30 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.24-3.45 (m, 4H), 3.10-3.14 (m, 1H), 2.41 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 2.28-2.32 (m, 1H), 2.13-2.17 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	216.2
D-I-28		H	95	6.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.26-6.30 (m, 2H), 4.16 (s, 2 H), 3.24-3.45 (m, 4H), 3.10-3.14 (m, 1H), 2.41 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.13-2.17 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	216.2
D-I-29		H	91	无NMR数据	238.2

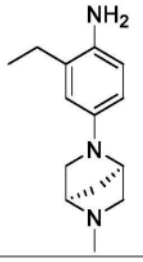
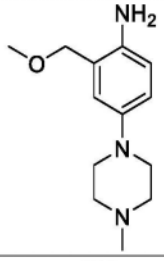
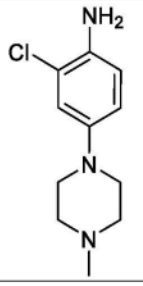
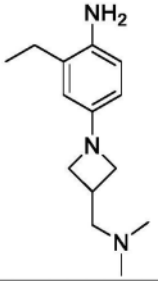
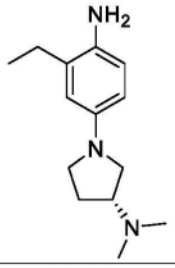
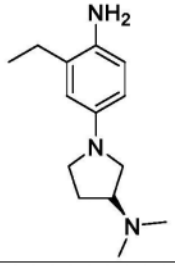
[0434]

D-I-30		H	87	6.49 (brs, 1H), 6.40 (m, 2H), 3.48 (m, 6H), 2.57 (m, 2H), 2.45 (m, 4H) 2.30 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	233.2
D-I-31		H	100	无NMR数据	246.2
D-I-32		H	97	6.45-6.50 (m, 3H), 4.28 (brs, 2H), 3.94 (s, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.39 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	232.2
D-I-33		H	85	无NMR数据	246.2
D-I-34		H	100	无NMR数据	246.2
D-I-35		H	76	6.66 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.57 (brs, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.89 (m, 8H), 2.43 (s, 3H), 2.20 (m, 3H), 1.90 (m, 2H)。	260.3

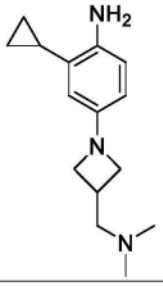
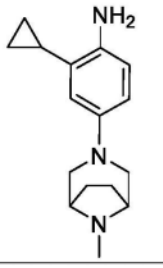
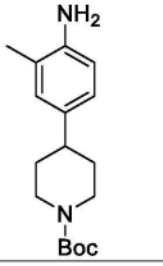
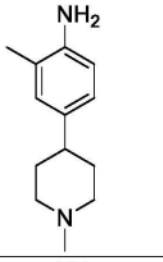
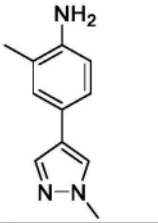
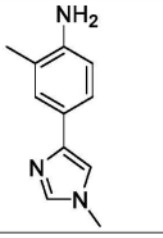
[0435]

D-I-36		H	88	6.90 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.75 (brs, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.82 (s, 4H), 2.16 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	234.2
D-I-37		H	77	6.89 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.52(s, 1H), 4.93 (brs, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.16 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	234.2
D-I-38		H	77	无NMR数据	232.2
D-I-39		H	90	7.56 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.33 (brs, 2H), 3.21 (brs, 4H), 2.41 (q, 2H), 2.37 (brs, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	221.1
D-I-40		H	92	7.57 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.37 (brs, 2H), 3.67 (brs, 4H), 3.16 (brs, 4H), 2.05 (s, 3H)。	194.2
D-I-41		H	96	7.55 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.33 (brs, 2H), 3.33 (brs, 4H), 2.31 (brs, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。	207.2

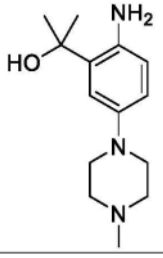
[0436]

D-I-42		H	93	无NMR数据	232.2
D-I-43		H	80	6.76 (m, 1H), 6.66 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.90 (brs, 4H), 2.41 (brs, 4H), 2.19 (s, 3H)。	236.3
D-I-44		G	96	无NMR数据	226.2
D-I-45		H	100	无NMR数据	234.0
D-I-46		H	93	无NMR数据	234.2
D-I-47		H	100	无NMR数据	234.2

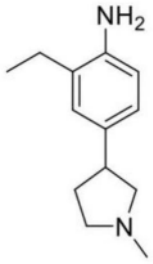
[0437]

D-I-48		G	82	无NMR数据	无数据
D-I-49		G	88	无NMR数据	258.2
D-V-1		H	100	6.74 (brm, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.57 (brs, 2H), 4.00 (brm, 2H), 2.73 (brm, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.32 (m, 2H)。	313.2 ($M+Na+H^+$)。
D-V-2		H	100	6.99 (brm, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 5.85 (brm, 1H), 4.82 (brs, 2H), 3.92 (brm, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.96 (brm, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.03 (s, 3H)。	185.2
D-V-3		H	93	7.84 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.76 (brs, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。	188.4
D-V-4		H	93	7.51 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.78 (brs, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。	264.2

[0438]

D-V-5		格林纳(Grignard)	粗产物	无NMR数据	250.2

[0439] 中间物D-V-6:2-乙基-4-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯胺

[0440] 

[0441] 用K_2CO_3(0.251g,1.8mmol)处理3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯(0.25g,0.85mmol)、4-溴-2-乙基苯胺(0.121g,0.60mmol)于1,4-二噁烷(5mL)及水(1mL)的混合物中的溶液。将混合物用Ar脱气2分钟,且随后添加双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.042g,0.06mmol)。将反应混合物在微波下在95℃加热隔夜。使反应混合物冷却至rt且用EtOAc(2×)萃取混合物。使合并有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩,获得粗产物。通过硅胶管柱层析法(0%至60% EtOAc/己烷,15CV)纯化粗产物,得到3-(4-氨基-3-乙基苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯(0.12g,产率70%),其不经进一步纯化即向下一步推进。LC-MS m/z:289.2($M+H^+$)。

[0442] 用Pd-C(0.040g,0.0424mmol)处理3-(4-氨基-3-乙基苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯(0.12g,0.42mmol)于MeOH(20mL)中的溶液。反应混合物在气球下隔夜。将混合物经由硅藻土垫过滤且在减压下浓缩滤液,得到呈无色黏性油状的3-(4-氨基-3-乙基苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.12g,产率97%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):d 6.81(s,1H),6.80(m,1H),6.53(d,J=8.0Hz,1H),4.68(s,2H),3.57(m,1H),3.41(m,1H),3.11-3.29(m,2H),3.04(m,1H),2.40(q,J=7.5Hz,2H),2.08(brm,1H),1.75(brm,1H),1.39(s,9H),1.09(t,J=7.5Hz,3H);LC-MS m/z:313.2($M+H+Na^+$)。

[0443] 用氯甲酸苯甲酯(0.086mL,0.60mmol)处理3-(4-氨基-3-乙基苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.12g,0.40mmol)于EtOAc(25mL)及饱和$NaHCO_3$(水溶液)(25mL)的二相混合物中的溶液。在rt搅拌混合物隔夜。使混合物分配于EtOAc与饱和NaHCO3之间,且萃取EtOAc(2×25mL)。使合并有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩,获得3-(4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-3-乙基苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.18g,产率100%),其不经进一步纯化即向下一步推进。LC-MS m/z:447.2($M+H+Na^+$)。

[0444] 用TFA(2mL)处理3-(4-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-3-乙基苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.18g,0.44mmol)于DCM(3mL)中的溶液。在rt下搅拌混合物1小时。移除溶剂,得到粗TFA盐。使粗产物悬浮于DCM中且添加TEA(1mL)。在减压下移除溶剂且真空干燥。使所得混合物悬浮于DCM及AcOH(3滴)中。添加甲醛(5滴)且在rt搅拌混合物1小时。添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.37g,1.7mmol)且将混合物在rt搅拌隔夜。

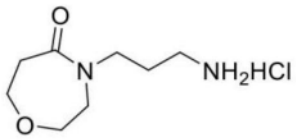
[0445] 使混合物分配于EtOAc与饱和$NaHCO_3$之间,且搅拌1小时。用DCM(2×25mL)萃取混合物。使合并有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩,得到(2-乙基-4-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯基)氨基甲酸苯甲酯(0.14g,产率94%),其不经进一步纯化即向下一步推进。LC-MS m/z:339.2($M+H^+$)。

[0446] 将(2-乙基-4-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯基)氨基甲酸苯甲酯(0.14g,0.41mmol)于EtOAc(20mL)中的溶液用Ar冲洗。添加钯/碳(0.022g,0.02mmol)且将混合物在气球下在rt

下氢化隔夜。将混合物经由硅藻土垫过滤且在减压下浓缩滤液,得到(2-乙基-4-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯胺(0.10g,产率119%),其不经进一步纯化即向下一步推进。LC-MS m/z:205.2($M+H^+$)。

[0447] Z内酰胺烷基化及Boc基团脱除保护基的通用方法:

[0448] 中间物H-VII-1。

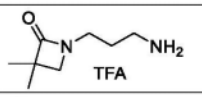
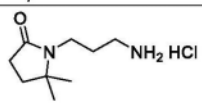
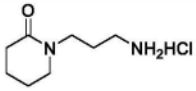
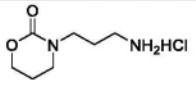
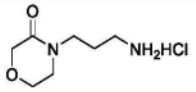
[0449] 

[0450] 在氮气气氛下分批用氢化钠(3.0g,130mmol)处理处于0℃的1,4-氧氮杂环庚-5-酮(10g,87mmol)于无水THF(400mL)中的溶液。在0℃搅拌反应混合物15分钟,随后添加(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯(21g,87mmol)。继续将溶液自0℃搅拌至rt 16小时。用饱和NH_4Cl溶液(200mL)淬灭反应混合物,且随后用EtOAc(2×150mL)萃取溶液。将合并有机萃取物用盐水(150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,且在减压下过滤。通过硅胶管柱层析法(40%至50% EtOAc/己烷,15CV's)纯化粗产物,获得呈黄色液体状的氨基甲酸叔丁酯(3-(5-氧代-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙酯(12g,产率50%)。将产物溶解于DCM(50mL)中且用含4N HCl的1,4-二噁烷(4当量)处理。将混合物在rt下搅拌3小时且浓缩,在高真空下干燥,获得4-(3-氨丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮HCl盐(产率100%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.09(brs,3H),3.62(m,4H),3.49(m,2H),3.35(t,J=6.8Hz,2H),2.73(m,2H),2.62(t,J=4.8Hz,2H),1.78(m,2H);MS(ESI)m/z:173.2($M+H^+$)。

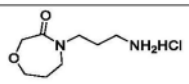
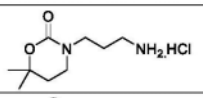
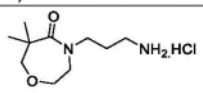
[0451] 使用用于制备H-VII-1的通用方法,制备以下表E中的中间物H-II-1至H-VI-1。

[0452] 表E.

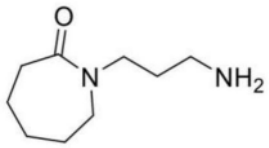
[0453]

中间物	结构	产率(%)	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ	LC-MS (m/z: ($M+H^+$))
H-I-1		粗产物	无数据	157.2
H-II-1		52	Boc: 4.17 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.17 (s, 9H)。	171.2
H-III-1		36	Boc: 6.76 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.53 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)。	157.2
H-IV-1		64	Boc: 4.14 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。	159.2
H-XIII-1		84	Boc: 3.99 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.91 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。	159.2

[0454]

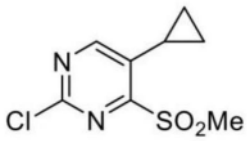
H-VI-1		57	Boc: 6.73 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.88 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。	173.2
H-IV-2		粗产物	无NMR数据	187.2
H-VII-2		粗产物	无NMR数据	201.2

[0455] 中间物H-XIV:1-(3-氨丙基)氮杂环庚-2-酮。

[0456] 

[0457] 在0℃在N_2气氛用KOH(12g,217mmol)处理DBU(22g,145mmol)于MeOH:H2O(1:1)(130mL)中的悬浮液,且在rt搅拌反应混合物16小时。在减压下蒸发反应混合物,且用水(200mL)稀释残余物。用10% MeOH/DCM(3×250mL)萃取溶液,且使合并有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,获得呈液体油状的1-(3-氨丙基)氮杂环庚-2-酮(21g,产率85%)。^{1}H NMR(400MHz,CDCl3):δ3.45(t,J=3.5Hz,2H),3.31(t,J=4.4Hz,2H),2.68(t,J=6.5Hz,2H),2.51(t,J=5.8Hz,2H),1.70(m,2H),1.65(m,8H);LC-MS(ESI)m/z:171.4($M+H^+$)。

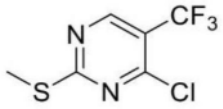
[0458] 中间物L-III-1:2-氯-5-环丙基-4-(甲磺酰基)嘧啶。

[0459] 

[0460] (A)在添加K_3PO_4(66.7g,315mmol)的情况下处理5-溴-2-氯-4-(甲硫基)嘧啶(25.0g,105mmol)及环丙基硼酸(13.7g,158mmol)于甲苯H_2O(9:1)(650mL)中的悬浮液。用氮气冲洗反应混合物20分钟,且随后添加三环己膦(5.9g,21mmol)及$Pd(OAc)_2$(2.35g,10.50mmol)。在90℃搅拌反应混合物16小时。将反应混合物用水(200mL)稀释且用EtOAc(3×300mL)萃取。将合并有机萃取物用盐水(200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶管柱层析法(0%至10% EtOAc/己烷)纯化粗产物,获得呈黄色油状的2-氯-5-环丙基-4-(甲硫基)嘧啶(14.0g,产率66%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.92(s,1H),2.58(s,3H),1.67(m,1H),1.03(m,2H),0.67(m,2H);LC-MS(ESI)m/z:201.0($M+H^+$)。

[0461] (B)用m-CPBA(4.8g,28mmol)处理处于0℃的2-氯-5-环丙基-4-(甲硫基)嘧啶(4.0g,20mmol)于DCM(60mL)中的溶液。使反应混合物升温至rt且搅拌3小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液(2×40mL)洗涤反应混合物。使有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩,获得呈黄色固体状的2-氯-5-环丙基-4-(甲磺酰基)嘧啶(3.6g,产率86%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.57(s,1H),2.89(s,3H),2.16(m,1H),1.16(m,2H),0.93(m,2H);LC-MS(ESI)m/z:217.0($M+H^+$)。

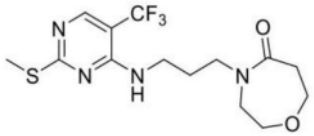
[0462] 中间物L-I-2:4-氯-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶。

[0463] 

[0464] 在0℃逐滴用$ZnCl_2$(于醚中1.0N)(555mL,0.56mol)处理2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(100g,0.46mol)于二乙醚(2L)中的溶液,且搅拌反应混合物2小时。在0℃下添加硫代甲醇钠(49g,0.94mol),且使反应混合物升温至rt且搅拌48小时。在冰水浴下用2NHCl淬灭反应混合物,且随后用Et_2O(3×500mL)萃取溶液。将合并有机萃取物用水(500mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在35℃在减压下浓缩,获得呈无色液体状的4-氯-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶(100g,产率95%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.01(s 1H),2.62(s 3H)。

[0465] 用于取代反应的通用方法:

[0466] 中间物J-7:4-(3-((2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮

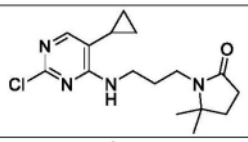
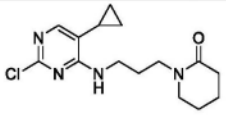
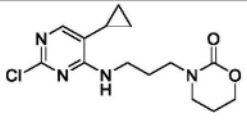
[0467] 

[0468] 在0℃用DIEA(15.5ml,87.2mmol)处理4-(3-氨丙基)1,4-氧氮杂环庚-5-酮盐酸盐(H-VII-1,3.0g,17.4mmol)于DMF(60mL)中的溶液且搅拌15min。随后,添加4-氯-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶(L-I-2,6.0g,26.2mmol)且继续自0℃搅拌至rt 16小时。将反应混合物用冰水(120mL)淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,且过滤。在减压下浓缩滤液,且通过硅胶管柱层析法(40%至50% EtOAc/己烷,15CV's)纯化粗产物,获得呈黄色液体状的4-(3-((2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮(3.0g,产率47%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.25(s,1H),7.52(bs,1H),3.64(m,4H),3.47(m,2H),3.42(m,2H),3.32(m,2H),2.63(t,J=4.8Hz,2H),2.47(s,3H),1.68(m,2H);LC-MS(ESI)m/z:365.3($M+H^+$)。

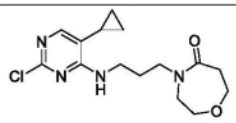
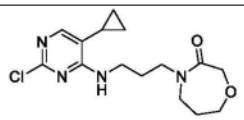
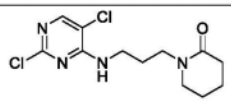
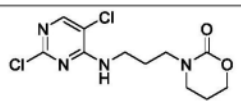
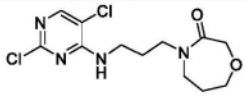
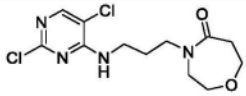
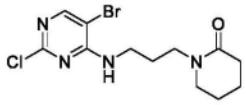
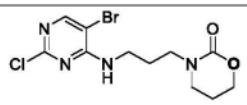
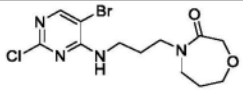
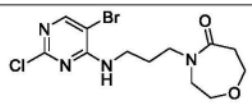
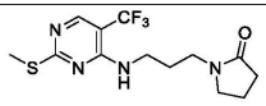
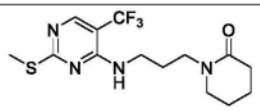
[0469] 使用用于制备中间物J-7的通用方法,制备以下表F的中间物。

[0470] 表F.

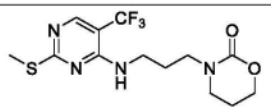
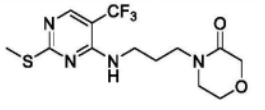
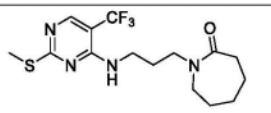
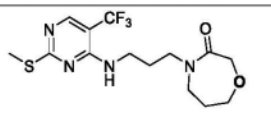
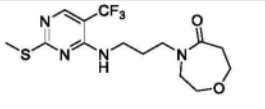
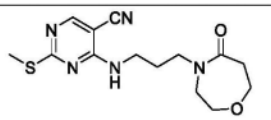
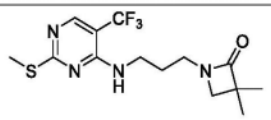
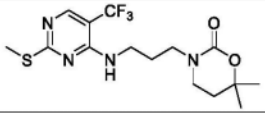
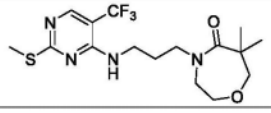
[0471]

中间物	结构	产率(%)	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ	LC-MS (m/z: ($M+H^+$))
K-1		31	无NMR数据	323.2
K-2		82	7.69 (s, 1H), 7.51 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.22 (t, J =6.3 Hz, 2H), 1.68-1.73 (m, 6H), 1.46-1.56 (m, 2H), 0.86-0.90 (m, 2H), 0.54 (m, 2H)。	309.2
K-3		47	7.69 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)。	311.3

[0472]

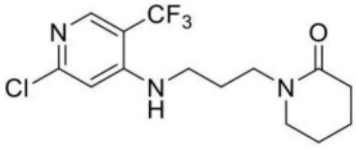
K-4		42	7.69 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.56 (brs, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 0.88 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)。	325.3
K-5		51	7.70 (s, 1H), 7.45 (brs, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.76 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.55 (m, 2H)。	325.1
K-6		37	8.15 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.72 (m, 6H)。	303.20
K-7		64	8.15 (s, 1H), 7.90 (brs, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.77 (m, 2H)。	305.2
K-8		47	8.20 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)。	319.1
K-9		51	8.15 (s, 1H), 7.91 (brs, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 1.66 (m, 2H)。	319.0
K-10		39	8.23 (s, 1H), 7.58 (brs, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.71 (m, 6H)。	347.1
K-11		56	8.23 (s, 1H), 7.72 (brs, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)。	349.0
K-12		48	8.23 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 1.71 (m, 2H)。	363.0
K-13		50	8.23 (s, 1H), 7.74 (brs, 1H), 3.66 (brs, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 1.67 (m, 2H)。	363.2
J-1		100	7.53 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.21 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.91 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H)。	335.2
J-2		91	8.24 (s, 1H), 7.58 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.21-3.28 (m, 4 H), 2.46 (s, 3H), 2.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.65-1.75 (m, 6H)。	349.2

[0473]

J-3		65	8.25 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.44 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.22-3.27 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.89-1.95 (m, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H)。	351.2
J-4		77	8.25 (s, 1H), 1.54 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.82 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.44 (q, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.77 (m, 2H)。	351.1
J-5		65	8.26 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.52 (m, 4H)。	363.2
J-6		64	8.25 (s, 1H), 7.52 (brs, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)。	365.3
J-7		47	8.25 (s, 1H), 7.52 (bs, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.63 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.68 (m, 2H)。	365.3
J-8		89	8.25 (s, 1H), 7.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 3.42 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.68 (m, 2H)。	322.2
J-A		81	8.26 (s, 1H), 7.53 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.17 (s, 6H)。	349.2
J-B		粗产物	无NMR数据	379.2
J-C		粗产物	无NMR数据	393.2

[0474] Pd偶合反应的通用方法：

[0475] 中间物M-1:4-(3-((2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮

[0476] 

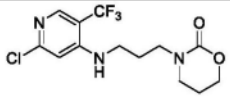
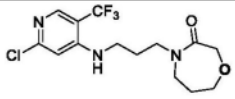
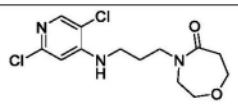
[0477] 用碳酸铯(23.9g,73.2mmol)处理1-(3-氨丙基)哌啶-2-酮盐酸盐(H-III-1,9.0g,29.3mmol)及2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶(6.19g,32.2mmol)于甲苯(180mL)中的溶液。用Ar冲洗混合物15分钟。随后,添加$PdCl_2$(dppf).DCM(2.39g,2.93mmol),且再用Ar冲洗混合物5分钟。封闭密封管且常规地在90℃在预加热油浴中加热16小时。使反应混合物冷却至rt,倾入水(100mL)中。用EtOAc(3×100mL)萃取溶液。将合并有机萃取物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶管柱层析法(40%至45%EtOAc/己烷,12CV'

s)纯化残余物,获得呈棕色固体状的1-(3-((2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮(2.6g,产率26%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.18(s,1H),6.98(t,J=6Hz,1H),6.88(s,1H),3.29(m,2H),3.15(m,4H),2.22(t,J=6.4Hz,2H),1.67(m,6H);LC-MS(ESI)m/z:336.1($M+H^+$)。

[0478] 使用用于制备中间体M-1的通用方法,制备以下表G的中间物。

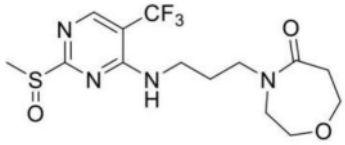
[0479] 表G.

[0480]

中间物	结构	产率(%)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ	LC-MS (m/z: ($M+H^+$)
M-2		26	8.18 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.87 (brs, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.25 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)。	338.2
M-3		27	8.18 (s, 1H), 6.90 (brs, 2H), 3.64 (brs, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 1.63 (m, 2H)。	351.1
M-4		19	7.99 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.94 (brs, 2H), 1.65 (m, 2H)。	318.2

[0481] 氧化为亚磺酰基中间物的通用方法:

[0482] 中间物J-14:4-(3-((2-(甲亚磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮

[0483] 

[0484] 在0℃添加4-(3-((2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮(J-7,3.0g,8.2mmol)于DCM(60mL)、m-CPBA(2.0g,11.5mmol)中的溶液,且自0℃搅拌至室温3小时。用饱和碳酸氢钠水溶液(2×90mL)洗涤反应混合物。使有机层经无水Na_2SO_4干燥且过滤。在减压下浓缩滤液,获得呈浅黄色半固体状的4-(3-((2-(甲亚磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮与4-(3-((2-(甲磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮的混合物(3.0g,95%,9:1)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.59(s,1H),7.94(brs,1H),3.60(m,4H),3.45(m,4H),3.36(m,2H),2.88(s,3H),2.63(m,2H),1.70(m,2H);LC-MS(ESI)m/z:381.3($M+H^+$)。

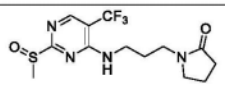
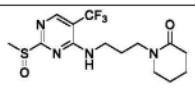
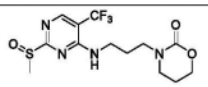
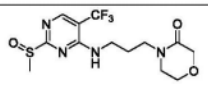
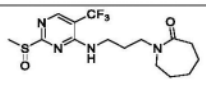
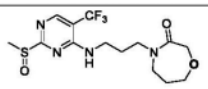
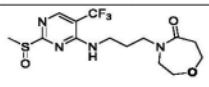
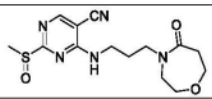
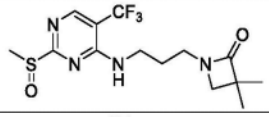
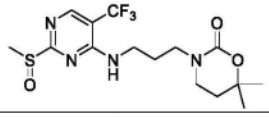
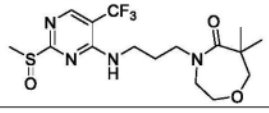
[0485] 使用用于制备中间体J-14的通用方法,制备以下表H的中间物。

[0486] 表H.

[0487]

中间物	结构	产率(%)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ	LC-MS (m/z: ($M+H^+$)

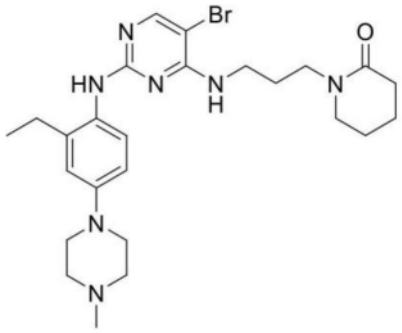
[0488]

J-8-A		90	8.58 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.71 (m, 2H)。	351.2
J-9		96	8.58 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.73 (m, 6H)。	365.3
J-10		92	8.58 (s, 1H), 7.99 (brs, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.78 (m, 2H)。	367.2
J-11		96	8.59 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.79 (m, 2H)。	367.1
J-12		83	8.58 (s, 1H), 8.02 (brs, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.56 (m, 4H)。	379.4
J-13		96	8.58 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.73 (m, 2H)。	381.3
J-14		95	8.59 (s, 1H), 7.94 (brs, 1H),3.60 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 3.36 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。	381.3
J-15		100	无NMR数据	338.2
J-16		粗产物	无NMR数据	365.2
J-17		粗产物	无NMR数据	395.2
J-18		粗产物	无NMR数据	409.2

[0489] 例示性化合物:使用上文所描述的方法,制备以下式I-A及式I-B化合物。式I-A及式I-B化合物显示于以下表I中。下文也提供用于制备化合物的例示性方法。

[0490] 通用方法I:取代反应

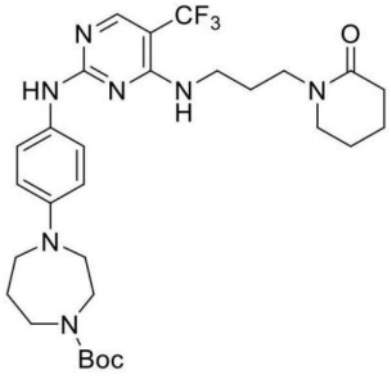
[0491] 实施例23:1-(3-((5-溴-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮

[0492] 

[0493] 用2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(D-I-11,2.53g,11.6mmol)处理于rt下的1-(3-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮(K-10,4.0g,11.6mmol)于2-丁醇(80mL)中的溶液。将反应混合物用含4N HCl的1,4-二噁烷(3.5mL,13.9mmol)处理,且在95℃搅拌72小时。使反应混合物冷却至rt,且随后用饱和$NaHCO_3$水溶液碱化。用DCM(3×50mL)萃取溶液,且使合并有机物经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩。硅胶管柱层析法(4%至5% MeOH/DCM,10CV's)纯化残余物。将产物溶解于DCM(200mL)中,且添加QuadraSil-MP树脂(w/w)以便移除残余钯。将溶液搅拌4小时且过滤。蒸发滤液,获得呈灰白色固体状的1-(3-((5-溴-2-((2-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮(1.70g,产率28%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.09(s,1H),7.81(s,1H),7.13(d,J=8.5Hz,1H),6.80(m,1H),6.74(m,1H),6.71(m,1H),3.21(m,4H),3.14(m,2H),3.07(m,5H),2.43(m,5H),2.21(s,5H),1.67(s,4H),1.61(m,2H),1.05(t,J=7.4Hz,3H);LC-MS(ESI)m/z:530.3($M+H^+$)。

[0494] 通用方法J:取代反应

[0495] 叔丁基4-(4-((4-((3-(2-氧代哌啶-1-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧基

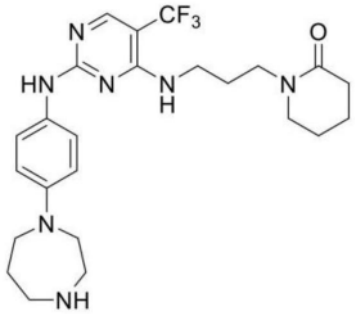
[0496] 

[0497] 将4-(4-氨基苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(D-I-12,0.21g,0.57mmol)及1-(3-((2-(甲亚磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮(J-9,0.17g,0.57mmol)于DMF(3.0mL)中的溶液密封,且在90℃加热12小时。浓缩混合物且通过硅胶管柱层析法(0%至4% MeOH/DCM,12CV's)纯化粗产物,得到4-(4-((4-((3-(2-氧代哌啶-1-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(0.20g,产率60%)。LC-MS(ESI)m/z:592.4($M+H^+$)。

[0498] 通用方法K:R^4部分的Boc基团脱除保护基

[0499] 实施例9:1-(3-((2-((4-(1,4-二氮杂环庚-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧

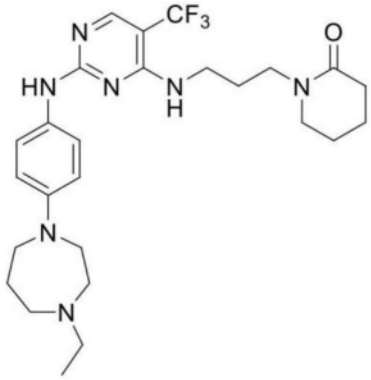
啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮

[0500] 

[0501] 用含4N HCl的1,4-二噁烷(1.0mL)处理4-(4-((4-((3-(2-氧代哌啶-1-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(0.20g,0.34mmol)于DCM(3mL)中的溶液。在rt下搅拌混合物2小时。浓缩溶液且将残余物溶解于水(1.0mL)及乙腈(1mL)中,冷冻且冻干,获得1-(3-((2-((4-(1,4-二氮杂环庚-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮(0.12g,产率67%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.23(brs,1H),8.27(s,1H,FA),8.08(s,1H),7.47(d,J=8.5Hz,2H),7.06(s,1H),6.67(d,J=8.5Hz,2H),3.51(t,J=5.0Hz,2H),3.47(t,J=6.2Hz,3H),3.34-3.37(m,3H),3.30(t,J=6.9Hz,3H),3.20(s,3H),2.98(t,J=4.9Hz,2H),2.80(t,J=5.6Hz,2H),2.21(t,J=6.0Hz,2H),1.87-1.90(m,2H),1.69-1.75(m,7H);LC-MS(ESI)m/z:492.4($M+H^+$)。

[0502] 通用方法L:R^4部分的还原性烷基化

[0503] 实施例10:1-(3-((2-((4-(4-乙基-1,4-二氮杂环庚-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮

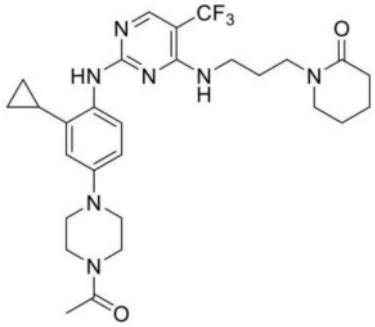
[0504] 

[0505] 用乙醛(0.1mL 1.8mmol)及乙酸(2滴)处理1-(3-((2-((4-(1,4-二氮杂环庚-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮(9,0.10g,0.20mmol)于甲醇(0.5mL)中的溶液。添加氰基硼氢化钠(0.026g,0.41mmol)且在rt搅拌混合物6小时。将溶液用盐水处理且随后用EtOAc(3×15mL)萃取。使合并有机物经无水Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。通过逆相管柱层析法(0%至20% CH_3CN/H_2O(0.1% FA),15CV's)纯化粗产物,获得1-(3-((2-((4-(4-乙基-1,4-二氮杂环庚-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮(56mg,产率49%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.21(brs,1H),8.17(s,1H,FA),8.08(s,1H),7.45(d,J=8.3Hz,2H),7.05(s,1H),6.63(d,J=8.7Hz,2H),3.47(t,J=4.9Hz,3H),3.36-3.42(m,5H),3.30(t,J=6.9Hz,3H),3.19(s,3H),2.72(t,J=4.7Hz,2H),2.53-2.56(m,4H),2.21(t,J=5.9Hz,2H),1.83-1.88(m,2H),1.68-1.73(m,7H),0.98(t,J

=7.1Hz,3H);MS(ESI)m/z:520.4($M+H^+$)。

[0506] R^4部分酰化的通用方法:

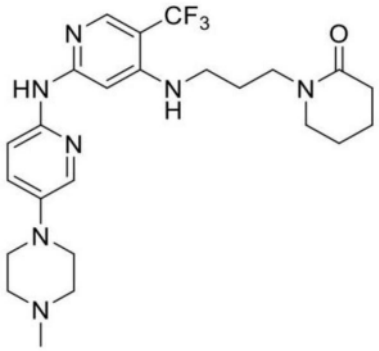
[0507] 实施例36:1-(3-((2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-环丙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮

[0508] 

[0509] 在rt用乙酸酐(1.0当量)处理1-(3-((2-((2-环丙基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮(34,0.21g,0.40mmol)于2.5mL 30%MeCN:水中的溶液。在rt下搅拌反应混合物30分钟且用水(15mL)稀释溶液。用EtOAc(3×20mL)萃取溶液且用饱和$NaHCO_3$(15mL)洗涤合并有机物。有机层经$MgSO_4$干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶管柱层析法(0%至10% DCM/MeOH,25CV)纯化粗产物,得到呈透明玻璃态固体状的1-(3-((2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-环丙基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮(0.13g,产率57%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.64(brs,1H),8.04(s,1H),7.27(s,1H),7.05(brs,1H),6.75(d,1H),6.46(s,1H),3.54(d,4H),3.01-3.24(m,10H),2.18-2.19(m,2H),2.02(s,3H),1.91-1.96(m,1H),1.61-1.67(m,6H),0.82(d,2H),0.58(d,2H);LC-MS(ESI)m/z:560.4($M+H^+$。

[0510] 通用方法M:Pd偶合反应

[0511] 实施例97:1-(3-((2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮

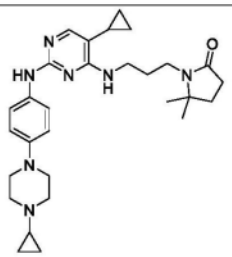
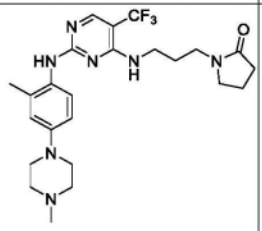
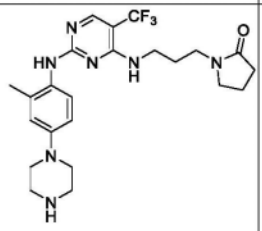
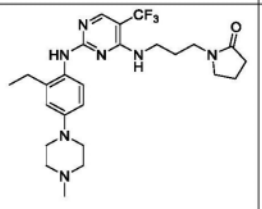
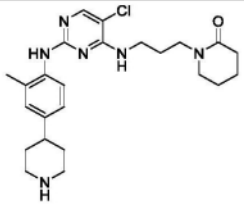
[0512] 

[0513] 用碳酸铯(0.39g,1.2mmol)处理市售5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(0.13g,0.66mmol)及1-(3-((2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮(M-1,0.20g,0.60mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的混合物。将溶液用Ar喷洒且用$Pd_2(dba)_3$(0.055g,0.06mmol)及Xantphos(0.069g,0.12mmol)处理。将混合物再次用Ar喷洒,紧密封盖且在90℃加热15小时。使混合物冷却至rt,用DCM(20mL)及水(10mL)稀释。滤出黑色固体且随后用盐水处理滤液。用额外DCM(3×25mL)萃取溶液。使合并有机物经无水Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩,获得呈橙色固体状的1-(3-((2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-5-

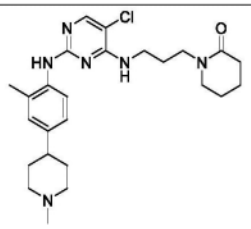
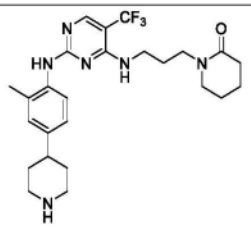
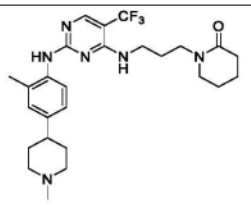
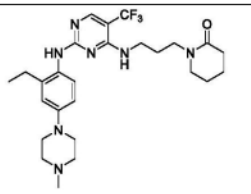
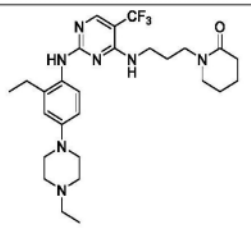
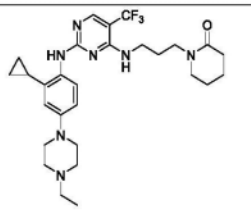
(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮(0.18g,产率57%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.35(s,1H),8.01(s,1H),7.90(d,J=3.0Hz,1H),7.55(d,J=9.1Hz,1H),7.37(dd,J=9.1及3.1Hz,1H),7.11(s,1H),6.19-6.21(m,1H),3.31-3.35(m,2H),3.22-3.26(m,2H),3.13(q,J=6.5Hz,2H),3.05-3.10(m,4H),2.44-2.49(m,4H),2.20-2.23(m,5H),1.66-1.76(m,6H);LC-MS(ESI)m/z:492.2($M+H^+$)。

[0514] 表I.例示性化合物。

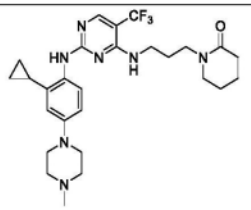
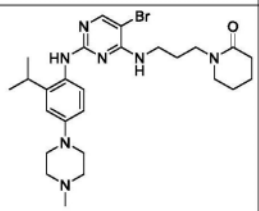
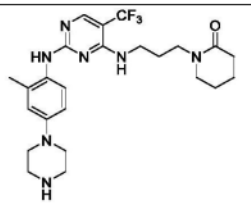
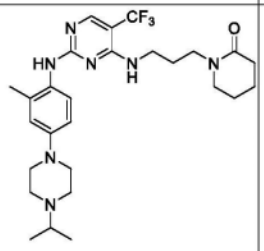
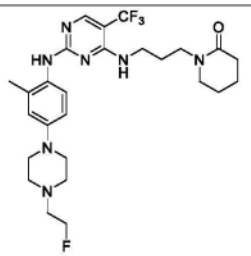
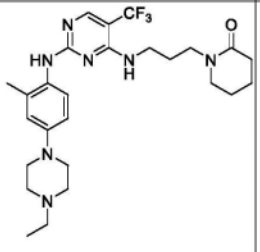
[0515]

实施例编号	产物	方法	产率(%)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ	LC-MS (m/z: ($M+H^+$))
1		I	20	8.58 (1H, s), 8.14 (s, 1H), 7.56 (m, 3H), 6.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.16 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.96 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 2.65 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.26 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.77 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.16 (s, 6H), 0.80 (m, 2H), 0.43 (m, 4H), 0.32 (m, 2H)。	504.4
2		J	20	8.32 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (brs, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 3.26 (m, 4H), 3.13 (m, 6H), 2.56 (brs, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.64 (m, 2H)。	492.4
3		J	22	9.72 (s, 1H), 9.24 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.86 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 3.41 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.21 (brs, 4H), 3.12 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.67 (m, 2H)。	478.4
4		J	64	8.60 (brs, 1H), 8.02 (brs, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.76 (brs, 1H), 6.72 (dd, J = 2.5及8.5 Hz, 1H), 3.21 (brs, 4H), 3.09 (brs, 6H), 2.49 (m, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.19 (m, 5H), 1.87 (m, 2H), 1.57 (brs, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	506.4
5		I及K	47	8.32 (s, 1H, FA), 8.20 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 3.24-3.32 (m, 6H), 3.18 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.71 (m 2H), 2.20 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.67 (m, 6H)。	457.4

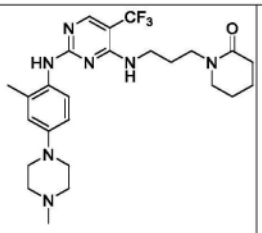
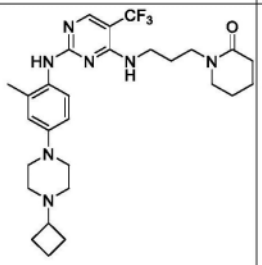
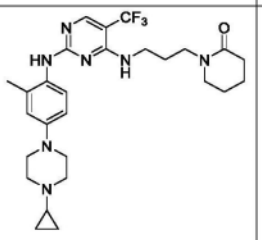
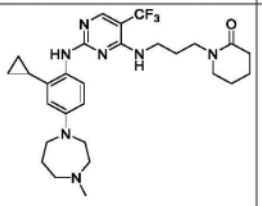
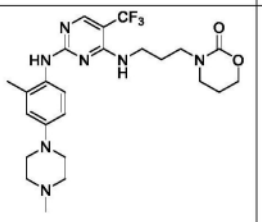
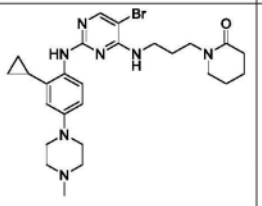
[0516]

6		I	65	8.20 (brs, 1H, FA), 8.16 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 2.13-2.20 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.6-1.8 (m, 10H)。	471.4
7		J及K	80	8.74 (s, 1H), 8.32 (s, 1H, FA), 8.06 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.9-7.1 (m, 2H), 3.19-3.32 (m, 6H), 3.15 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.18-2.20 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.76 (m,2H), 1.60-1.70 (m, 6H)。	491.4
8		J	42	8.71 (s, 1H), 8.20 (s, 1H, FA), 8.05 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 3.19-3.25 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.1-2.2 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.6-1.8 (m, 10H)。	505.4
11		J	7	8.60 (s, 1H), 8.34 (s, 1H: FA), 8.01 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.70 (m 1H), 3.1-3.4 (brm, 6H), 3.09 (m, 2H), 2.50 (m, 3H), 2.44 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.65 (brm, 4H), 1.54 (brm, 2H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	520.4
12		J、K及L	5	8.60 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.10 (brm, 1H), 6.95 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 6.76 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 3.19 (brs, 4H), 3.05-3.10 (m, 6H), 2.50 (m, 4H), 2.48 (m, 6H), 2.33-2.37 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.66 (brm, 4H), 1.58 (brm, 2H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	534.4
13		J、K及L	20	8.57 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.24 (brm, 1H), 6.98 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.22 (brm, 4H), 3.12 (brm, 2H), 3.09 (brm, 4H), 2.41 (brm, 4H), 2.35 (brm, 3H), 2.18-2.19 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.66 (brm, 4H), 1.60 (brm, 2H), 1.02 (brm, 3H), 0.81 (m, 2H), 0.57 (m, 2H)。	546.4

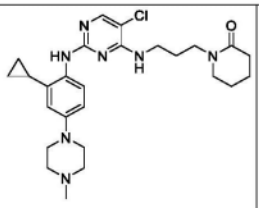
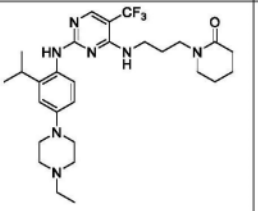
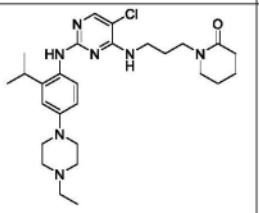
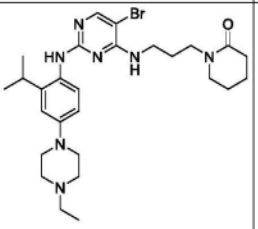
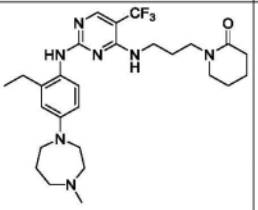
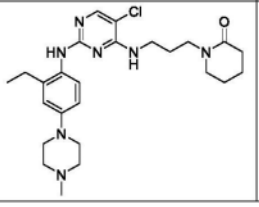
[0517]

14		J	29	8.57 (s, 1H), 8.17 (s, 1H, FA), 8.03 (s, 1H), 7.24 (brm, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.12-3.24 (m, 10H), 3.06 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.43 (m, 4H), 2.18-2.20 (m, 5H), 1.94 (m, 1H), 1.66 (brm, 4H), 1.60 (brm, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)。	578.4
15		I	6	8.10 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 2.2及8.6 Hz, 1H), 3.19 (m, 4H), 3.09 (m, 7H), 2.45 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.67 (brs, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	544.4 546.4
16		J	68	10.18 (brs, 1H), 9.26 (brs, 2H), 8.50 (brs, 1H), 7.32 (t, J = 8.56 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 3.38 (brs, 4H), 3.20 (brs, 10H), 2.21 (brs, 5H), 1.63 (brs, 6H)。	492.4
17		J、K及L	26	8.62 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.17 (brs, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.75 (m, 2H), 3.21 (brs, 4H), 3.14 (brs, 2H), 3.06 (brm, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.20 (brm, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.63 (m, 7H), 1.19 (brm, 2H), 1.00 (brm, 6H)。	534.5
18		J	43	8.60 (s, 1H), 8.02 (s,1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 6.97 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.11-3.25 (m, 6H), 3.06-3.10 (m, 4H), 2.68 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.19-2.20 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.59-1.66 (m, 6H)。	538.4
19		J、K及L	26	8.61 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.98 (brs, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.20 (brs, 4H), 3.14 (brs, 2H), 3.08 (brs, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 2.19 (brs, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.63 (m, 6H), 1.02 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。	520.5

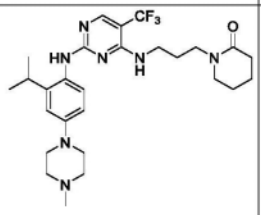
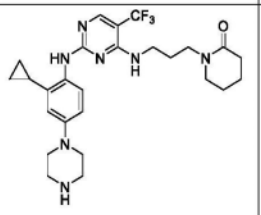
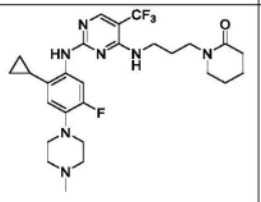
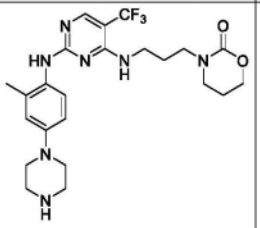
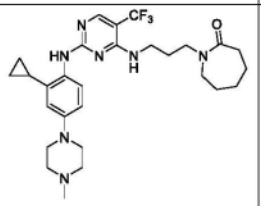
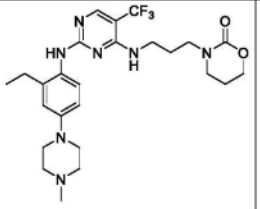
[0518]

20		J	30	8.60 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (brs, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.20 (brs, 4H), 3.14 (brs, 2H), 3.08 (brs, 4H), 2.43 (brs, 4H), 2.20 (brs, 5H), 2.13 (s, 3H), 1.63 (m, 6H)。	506.4
21		J、K及L	12	8.30 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.10 (brs, 4H), 2.81 (m, 1H), 2.41 (brs, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.66 (m, 8H)。	546.5
22		J、K及L	19	8.61 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.15 (brs, 1H), 6.97 (brs, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.21 (m, 5H), 3.04 (brs, 4H), 2.65 (brs, 4H), 2.19 (brs, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.67 (m, 8H), 0.42 (m, 2H), 0.33 (m, 2H)。	532.4
24		J	16	8.52 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (brs, 1H), 6.96 (s, 1H) 6.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.46 (brs, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.17 (m, 8H), 2.58 (brs, 2H), 2.43 (brs, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.58 (m, 6H), 0.79 (m, 2H), 0.54 (m, 2H)。	546.6
25		J	72	8.67 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H, FA), 8.03 (brs, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (brm, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.10-3.40 (m, 14H), 2.76 (brs, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.87-1.92 (m, 2H), 1.62-1.69 (brm, 2H)。	508.2
26		I	6	8.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 5.76 1H), 6.71 (dd, J = 2.5及8.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.25 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.05 (brs, 4H), 2.44 (brs, 4H), 2.20 (m, 5H), 1.94 (m, 1H), 1.65 (m, 6H), 0.82 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)。	544.3 546.3

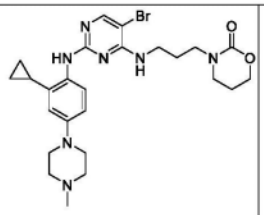
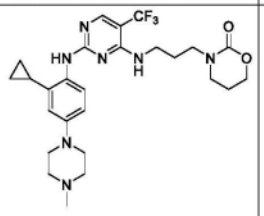
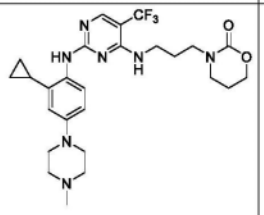
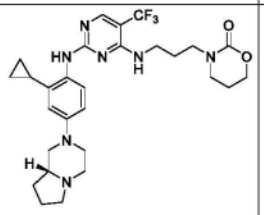
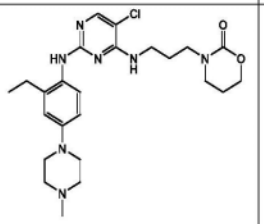
[0519]

27		I	13	8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.70 (dd, J = 2.5及8.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 3.24 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.04 (brs, 4H), 2.42 (brs, 4H), 2.42 (m, 5H), 1.94 (m, 1H), 1.66 (m, 6H), 0.82 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)。	498.4
28		J	18	8.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H) 6.72 (dd, J = 2.6及8.6 Hz, 1H), 6.66 (m, 1H), 3.23 (m, 4H), 3.12 (brs, 8H), 2.50 (m, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.69 (t, J = 3.4 Hz, 4H), 1.59 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。	548.5
29		I	10	8.08 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.03 (d,J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (t,J = 5.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J =2.4及8.6 Hz, 1H), 3.16 (m, 14H), 2.35 (m, 2H), 2.19 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.62 (m, 6H),1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。	514.5
30		I	9	8.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (brs, 2H), 6.67 (dd, J = 8.5及16.6 Hz, 1H), 3.15 (m, 14H), 2.47 (m, 1H), 2.36 (q, 2H), 2.19 (brs, 2H), 1.62 (m, 6H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。	558.4 560.4
31		J、K及L	6	8.24 (brs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.69 (brs, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.50 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.64 (m, 6H), 1.08 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	534.4
32		I	50	11.4 (brs, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.19 (brs, 1H), 7.30 (brs, 1H), 6.86-6.90 (m, 2H), 3.81 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.2-3.05 (m, 10 H), 2.75 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.54 (d, J = 8.6 Hz,	486.2

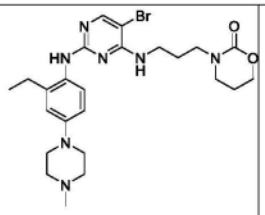
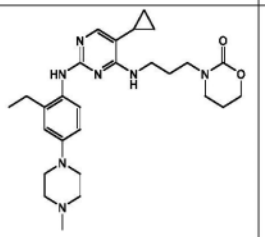
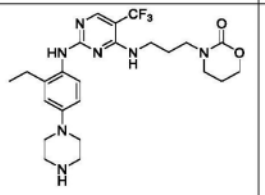
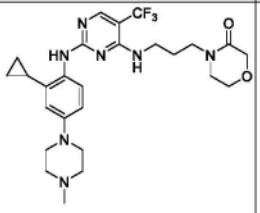
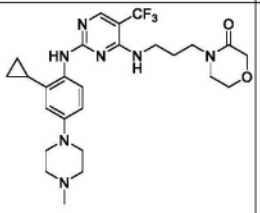
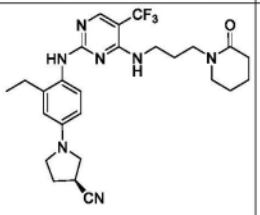
[0520]

				2H), 2.15 (s, 2H), 1.63 (s, 6 H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	
33		J	11	8.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.5及 8.6 Hz, 1H), 6.66 (brs, 1H), 3.24 (m, 5H), 3.14 (m, 8H), 2.50 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	534.5
34		I及K	49	8.59 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.10-3.25 (m, 7H), 3.06 (t, 4H), 2.93 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.91-1.95 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 6H), 0.81 (m, 2H), 0.57 (m, 2H)。	518.2
35		I	39	8.63 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.45 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.01 (brs, 4H), 2.19 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 1H), 1.66 (m, 6 H), 0.85 (m, 2H), 0.57 (m, 2H)。	550.2
37		J及K	48	10.3 (brs, 1H), 9.37 (brs, 1H), 8.49 (brs, 1H), 7.37 (brs, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.09-4.15 (m, 2H), 3.55 (brs, 4H), 3.35-3.42 (m, 4H), 3.08-3.23 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.62-1.73 (brm, 2H)。	494.2
38		J	30	8.60 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.23 (brs, 6H), 3.12 (brs, 4H), 2.59 (brs, 4H), 2.39 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.33 (brs, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.58 (m, 8H), 0.81 (m, 2H), 0.59 (m, 2H)。	546.5
39		J	29	8.67 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76-6.81 (m, 2H), 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.25-3.38 (m, 7H), 3.13 (brs, 4H), 2.97 (brs, 4H), 2.51-2.59 (m, 4H), 1.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.63 (brs, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	522.4

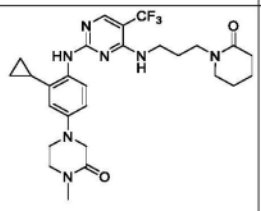
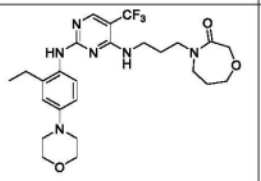
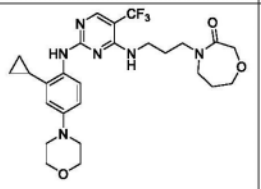
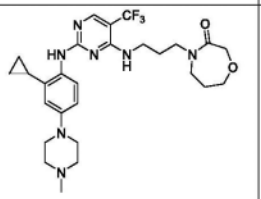
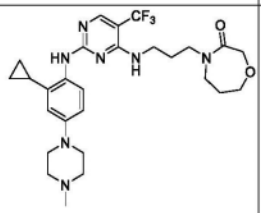
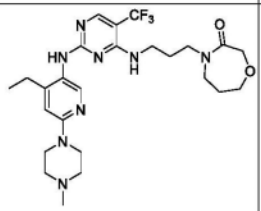
[0521]

40		I	12	8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.17 (brs, 4H), 3.04 (brs, 4H), 2.42 (brs, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.91 m, 2H), 1.69 (brs, 2H), 1.03 (m, 1H), 0.82 (m, 2H), 0.57 (m, 2H)。	544.5
41		J	13	8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.6及8.7 Hz, 1H), 6.65 (brs, 1H), 6.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.33 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.19 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.92 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 0.59 (m, 2H)。	534.2
41		J	44	10.6 (brs, 1H), 7.32 (brs, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.79-3.82 (m, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.30 (brs, 2H), 2.99-3.14 (m, 8H), 2.80 (s, 3H), 1.87-1.94 (m, 4H), 1.68 (brs, 1H), 0.87 (m, 2H), 0.65 (m, 2H)。	534.2
42		J	6	8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.73 (dd, J = 8.8及2.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.13 (s, 4H), 3.02 (d, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.70-2.07 (brm, 11H), 1.35 (m, 1H), 0.81 (m, 2H), 0.57 (m, 2H)。	560.3
43		I	7	8.08 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.5及8.6 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 2.43 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	488.2

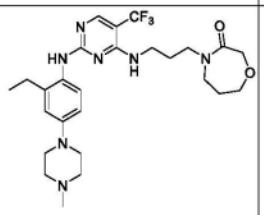
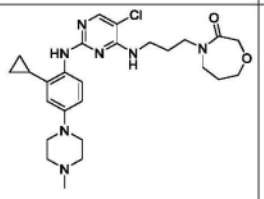
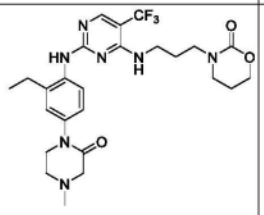
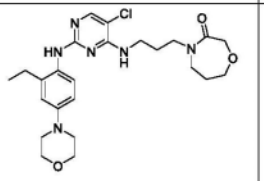
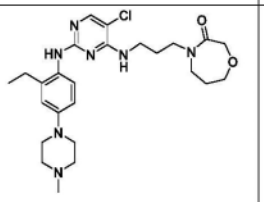
[0522]

44		I	9	7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.7及 8.6 Hz, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.14 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 2.56 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	532.2 534.2
45		I	11	7.71 (brs, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (m, 3H), 4.13 (m, 2H), 3.3 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 3.09 (brs, 4H), 2.53 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.06 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 0.77 (m, 2H), 0.39 (m, 2H)。	494.5
46		J及K	49	10.1 (brs, 1H), 9.28 (brs, 2H), 8.36 (brs, 1H), 7.31 (brs, 1H), 6.88-6.92 (m, 2H), 4.12 (brs, 2H), 2.96-3.46 (m, 12H), 2.52-2.61 (m, 2H), 2.50-2.52 (m, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.69 (brs, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	508.2
47		J	52	8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.6及8.7 Hz, 1H), 6.68 (brs, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.79 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.25 (m, 6H), 3.08 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 0.58 (m, 2H)。	534.3
47		J	55	10.5 (brs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (brs, 1H), 6.81 (dd, J = 2.6及8.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.74 (brs, 2H), 3.46 (brs, 6H), 3.33 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 0.63 (m, 2H)。	534.3
48		J	24	8.66 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.06 (brs, 2H), 6.40-6.43 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 3.25-3.48 (m, 7H), 3.0-3.2 (brm, 4H), 2.32-2.38 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 3H), 1.57-1.66 (m, 6H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	516.2

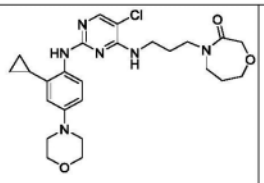
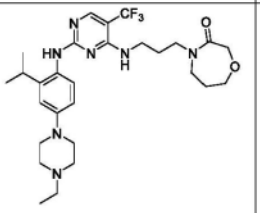
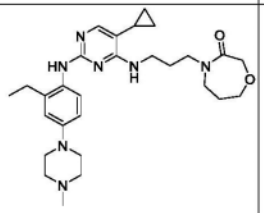
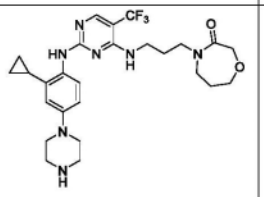
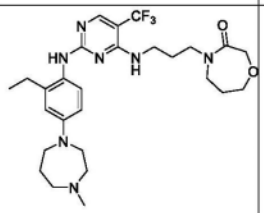
[0523]

49		J	33	8.62 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01 (brs, 1H), 6.73 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.41 (brs, 4H), 3.20 (m, 4H), 3.07 (brs, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.19 (brs, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.61 (brs, 6H), 0.82 (m, 2H), 0.61 (m, 2H)。	546.5
50		J	36	8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.74 (m, 6H), 3.35 (brm, 2H), 3.20 (brm, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 1.76 (brm, 2H), 1.57 (brm, 2H,), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	523.4
51		J	48	8.59 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.94 (brm, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.74 (m, 6H), 3.36 (brm, 2H), 3.23 (brm, 4H), 3.05 (m, 4H), 1.96(m, 1H), 1.76 (brm, 2H), 1.60 (brm, 2H,), 0.82 (m, 2H), 0.60 (m, 2H)。	535.4
52		J	37	8.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H, FA), 8.04 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.2-3.7 (m, 6H), 3.20 (brm, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (brm, 2H), 1.60 (brm, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.59 (m, 2H)。	594.4
52		J	36	11.1 (brs, 1H), 10.23 (brs, 1H), 8.46 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.09-3.45 (br m, 12H), 2.78 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.93 (brs, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.63 (brs, 2H), 0.90 (m, 2H), 0.69 (m, 2H)。	594.4
53		J	7	10.6 (brs, 1H), 9.69 (brs, 1H), 8.10 (brs, 3H), 6.93 (s, 1H), 4.39 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.75 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.40 (brs, 2H), 3.24 (m, 6H), 3.07 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 1.77 (brs, 2H), 1.59 (brs, 2H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	537.55

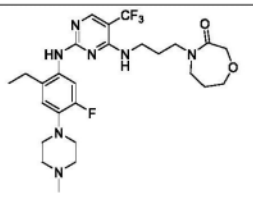
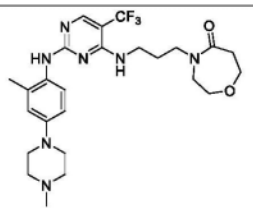
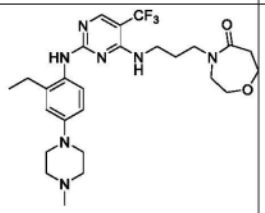
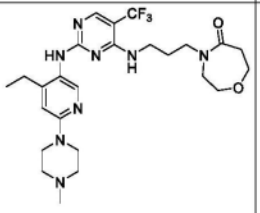
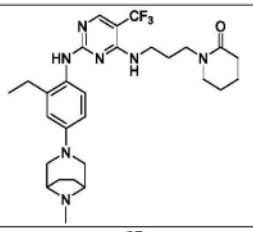
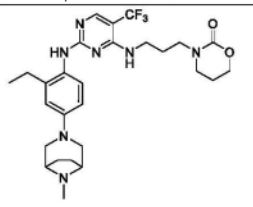
[0524]

54		J	53	8.60 (s, 1H), 8.17 (s, 1H, FA), 8.01 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.40 (brm, 2H), 3.20 (brm, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.4-2.6 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.75 (brm, 2H), 1.57 (brm, 2H,), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	536.4
55		I	32	10.6 (brs, 1H), 8.19 (brs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (brs, 1H), 6.77 (dd, J = 2.3及8.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.74 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.32 (m, 3H), 3.28 (m, 5H), 3.01 (brs, 4H), 2.79 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 0.60 (m, 2H)。	514.4
56		J	14	8.65 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (brs, 1H), 6.77 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.42 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 3.14 (brs, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 1.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.63 (brs, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	536.43
57		I	36	8.07 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71-6.73 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.71-3.74 (m, 6 H), 3.37-3.39 (m, 2H), 3.21-3.26 (m, 4H), 3.03-3.07 (m, 4H), 2.51-2.55 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.59-1.65 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	489.4
58		I	25	8.14 (s, 1H, FA), 8.05 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7及2.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.37-3.39 (m, 2H), 3.21-3.25 (m, 4H), 3.08 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.51-2.52 (m, 2H), 2.47 (s, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	502.4

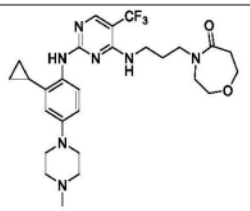
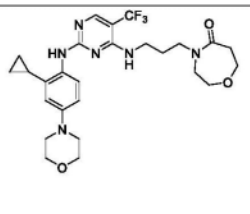
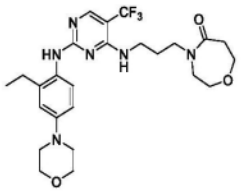
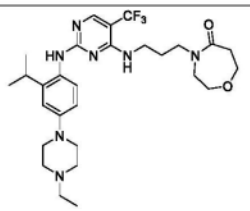
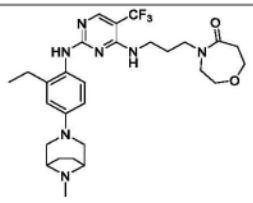
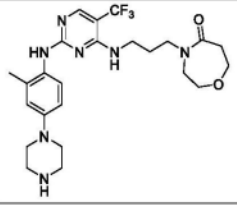
[0525]

59		I	40	8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.70-3.74 (m, 6H), 3.39-3.41 (m, 2H), 3.26 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 3.02 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 1.93 (m, 1H), 1.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.65 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)。	502.4
60		J	29	8.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.4及8.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.19 (brs, 4H), 3.10 (brs, 6H), 2.92 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。	564.6
61		I	9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 在HT下): 7.74 (brs, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.54 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.82 (m, 2H), 0.46 (m, 2H)。	508.3
62		J及K	72	8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.16 (d, 3H), 3.03 (m, 4H), 2.88 (s, 4H), 1.90-1.95 (m, 1H), 1.76 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 0.80 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)。	534.2
63		J、K及L	23	8.20 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.74 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.64 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	550.4

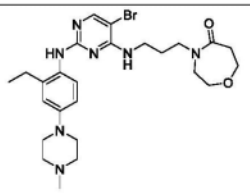
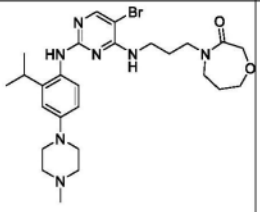
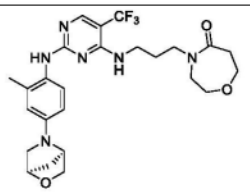
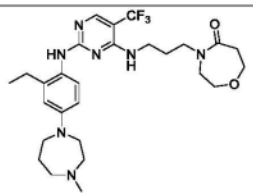
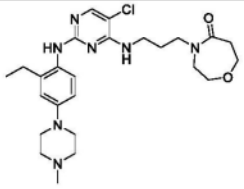
[0526]

64		J	33	8.74 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.19 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.82 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.20-3.42 (m, 7 H), 3.00 (s, 4H), 2.51-2.5 (m, 4H), 2.26 (brs, 3H), 1.76 (brs, 2H), 1.61 (brs, 2H), 1.05 (t, J = 7.8 Hz, 3H)。	554.2
65		J	30	8.61 (brs, 1H), 8.15 (s, 1H, FA), 8.03 (brs, 1H), 7.16 (brm, 1H), 6.92(brm, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 4H), 3.32-3.40 (m, 3H), 3.17-3.28 (m, 3H), 3.08 (m, 4H), 2.57-2.65 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.55 (brm, 2H)。	522.4
66		J	42	8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (brs, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.60 (brs, 4H), 3.20 (brs, 4H), 3.09 (brs, 5H), 2.60 (brs, 3H), 2.36 (brs, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	536.2
67		J	10	10.8 (brs, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.30 (brs, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.08 (brs, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.60 (m, 4H), 1.62 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	537.6
68		J	48	8.59 (s, 1 H), 7.99 (s, 1H), 7.07 (brs, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.64 (brs, 2H), 2.62-3.28 (m, 12H), 1.95-2.38 (s, 8H), 1.50-1.80 (m, 9H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	546.4
69		J	41	11.0 (brs, 1H), 10.10 (brs, 1H), 8.36 (brs, 1H), 7.30 (brd, J = 16.6 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.92-4.19 (m, 4H), 3.70 (brd, 2H), 3.05-3.54 (brm, 7 H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.56 (brs, 2H), 2.16-2.21 (m, 3H), 1.64-1.93 (brm, 6H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	548.3

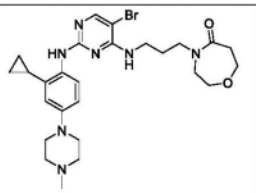
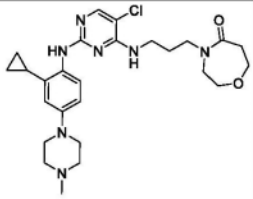
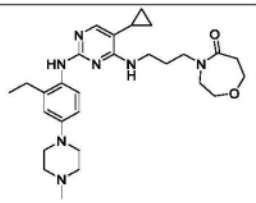
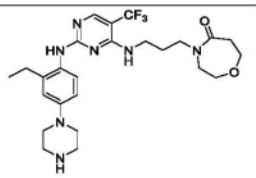
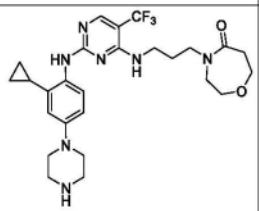
[0527]

70		J	18	11.2 (brs, 1H), 10.3 (brs, 1H), 8.52 (brs, 1H), 7.31 (brm, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.78-3.87 (m, 2H), 3.0-3.7 (m, 16H), 2.78 (s, 3H), 2.55-2.64 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 1H), 1.5-1.7 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 0.70 (m, 2H)。	548.4
71		J	56	8.59 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.71 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.56-3.64 (m, 4H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.17-3.29 (m, 4H), 3.04 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.58-2.62 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 1H), 1.51-1.62 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.58 (m, 2H)。	535.4
72		J	34	8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 3.72 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.55-3.64 (m, 4H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.12-3.28 (m, 4H), 3.06 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.56-2.64 (m, 2H), 2.52 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.54 (brm, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	523.4
73		J	16	8.62 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.60 (brs, 4H), 3.31 (s, 2H), 3.19 (brs, 5H), 3.10 (s, 6H), 2.60 (brs, 2H), 2.36 (d , J = 6.8 Hz, 4H), 1.52 (brs, 2H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	564.1
74		J	51	8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (brs, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.67 (m, 2H), 3.42-3.70 (m, 7H), 2.61-3.39 (brm, 12H), 1.5-2.4 (m, 10H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	562.4
75		J及K	81	10.2 (brs, 1H), 9.26 (brs, 1H), 8.42 (brs, 1H), 7.33 (brs, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (brd, J = 8.7 Hz, 1H), 3.1-3.7 (brm, 18H), 2.57-2.65 (brm, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H)。	508.2

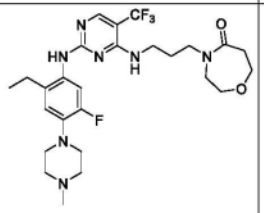
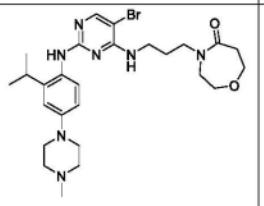
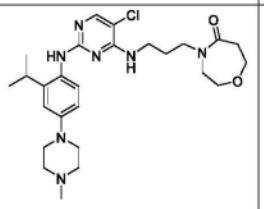
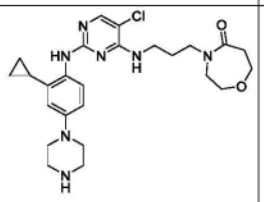
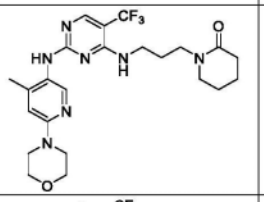
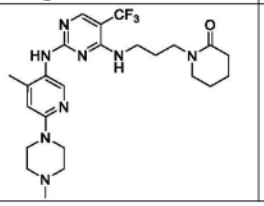
[0528]

76		I	5	8.10 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.69-6.80 (m, 3H), 3.60 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.12-3.25 (m, 8 H), 2.52-2.61 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.57 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	546.4
77		I	8	8.09 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.53 (m, 1H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	560.5 562.5
78		J	20	9.58 (brs, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.37 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 3.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 2H)。	521.4
79		J、K及L	14	8.25 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (m, 3H), 3.62 (m, 6H), 3.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 3.13 (brs, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.61 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	550.5
80		I	52	8.14 (s, 1H, FA), 8.05 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7 及 2.8 Hz, 1H), 3.58-3.63 (m, 4H), 3.36-3.39 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.59 (m, 2H), 2.51-2.54 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.05 (t, J = 5.3 Hz, 3H)。	502.4

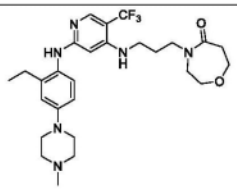
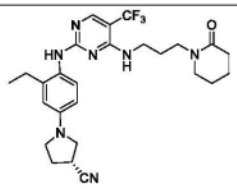
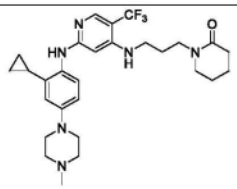
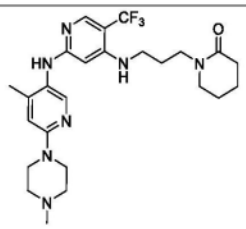
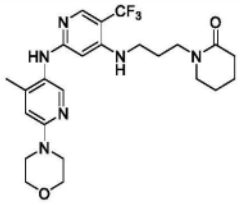
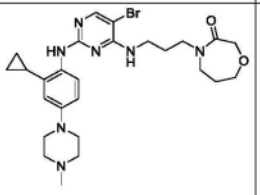
[0529]

81		I	34	8.14 (s, 1H, FA), 8.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.60 (brs, 4H), 3.38 (brs, 2H), 3.26 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 3.04-3.04 (m, 4H), 2.59-2.62 (m, 2H), 2.43 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.89-1.93 (m, 1H), 1.56-1.64 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.56 (m 2H)。	556.2
82		I	44	8.15 (s, 1H, FA), 8.00 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.28 (bm, 4H), 3.04 (4H, m), 2.59-2.61 (m, 2H), 2.45 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.59-1.65 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.55 (m, 2H)。	514.2
83		I	32	9.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.34 (brs, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.61 (brs, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.41 (brs, 2H), 3.36 (brs, 2H), 3.29 (brs, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.89 (m, 2H), 0.54 (m, 2H)。	508.3
84		J及K	95	8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.57-3.64 (m, 4H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.10-3.27 (m, 4H), 2.99 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.81 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.50-2.54 (m, 2H), 1.54 (brs, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H) [注意：谱如自由碱，一个NH缺失]	522.2
85		J及K	86	10.2 (brs, 1H), 9.29 (brs, 1H), 8.50 (brs, 1H), 7.35 (brs, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.55-3.64 (m, 6H), 3.35-3.43 (m, 6H), 3.15-3.23 (m, 6H), 2.54-2.64 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 1H), 1.52-1.65 (m, 2H), 0.85-0.93 (m, 2H), 0.68 (m, 2H)。	534.2

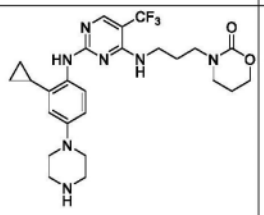
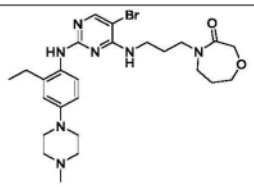
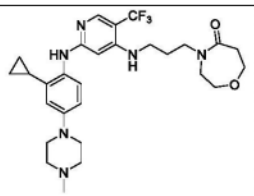
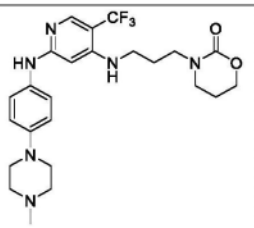
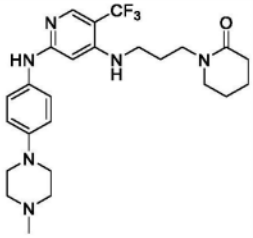
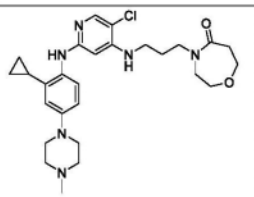
[0530]

86		J	10	8.77 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.22 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 8.9 Hz, 5H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 4H), 2.92-3.05 (brm, 4H), 2.61-2.65 (m, 4H), 2.54-2.59 (m, 2H), 2.37 (brs, 4H), 1.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	554.3
87		I	26	8.10 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 2.5, 8.6 Hz, 1H), 3.61 (brs, 4H), 3.36 (brs, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.09 (m, 5H), 2.60 (m, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	560.5 562.5
88		I	10	8.08 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 6.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.4及8.8 Hz, 1H), 3.61 (brs, 4H), 3.36 (brs, 2H), 3.23 (brs, 4H), 3.08 (brs, 5H), 2.60 (m, 2H), 2.44 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	516.4
89		I及K	10	9.12 (brs, 2H), 8.67 (brs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.28 (brs, 1H), 6.85(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.25-3.36 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 4H), 2.57-2.63 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 0.67 (m, 2H)。	500.2
90		J	12	8.44 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.74 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 3.16 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.65 (m 6H)。	494.34
91		J	21	8.70 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.42 (brs, 4H), 3.15 (brs, 5H), 2.38 (brs, 4H), 2.20 (s, 5H), 2.11 (s, 3H), 1.62 (m, 7H)。	507.4

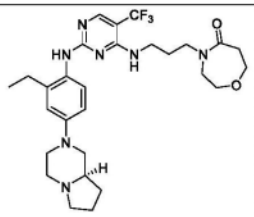
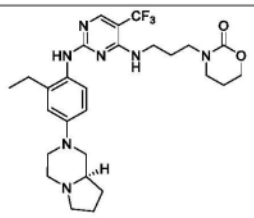
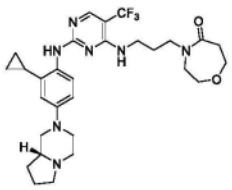
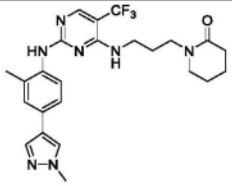
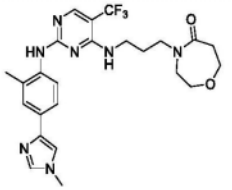
[0531]

92		M	25	8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.94 (brs, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.44 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	535.5
93		J	31	8.05 (s, 1H), 7.09 (brs, 1H), 6.42-6.45 (m, 2H), 3.15-3.57 (m, 13H), 2.42-2.46 (m, 2H), 2.32-2.37 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 3H), 1.64-1.67 (s, 6H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	516.2
94		M	21	8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.4及8.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.97 (brs, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.15 (brs, 2H), 3.07 (brs, 4H), 2.97 (m, 2H), 2.44 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.63 (m, 6H), 0.82 (m, 2H), 0.60 (m, 2H)。	531.3
95		M	18	8.14 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.03 (brs, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.42 (brs, 4H), 3.27 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.38 (m, 4H), 2.20 (brs, 5H), 2.09 (s, 3H), 1.68 (m, 6H)。	506.5
96		M	11	8.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.05 (brs, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 3.27 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.67 (m, 6H)。	493.4
98		I	17	7.98 (s, 1 H), 7.81 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.8及 2.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.21(m, 4H), 3.00 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.38 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.84-1.9 (m, 1H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 0.75-0.79 (m, 2H), 0.49-0.52 (m, 2H)。	546.2 548.2

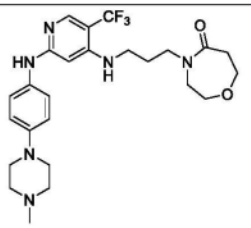
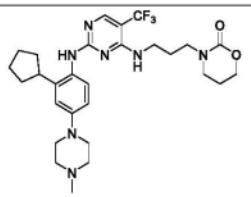
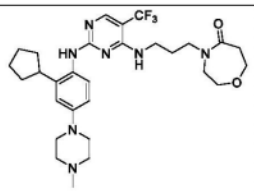
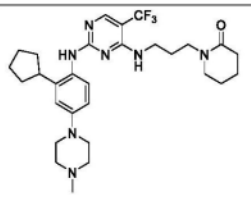
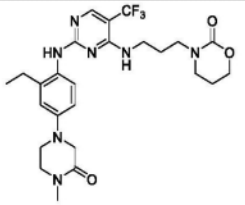
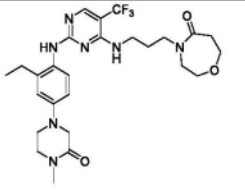
[0532]

99		J及K	41	9.24 (brs, 2H), 6.85 (dd, J = 8.8及2.7 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.12 (brs, 2H), 3.33-3.40 (brs, 6H), 3.06-3.26 (m, 9 H), 1.89 (brs, 3H), 1.68 (brs, 2H), 0.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.67 (m, 2H)。	520.2
100		I	34	8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.68-6.77 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.72 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.37(m, 2H), 3.24(m, 4H), 3.07 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.52 (m, 2H), 2.43 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.03 (t, J = 6.4 Hz, 3H)。	546.2 548.2
101		J	26	8.15 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.95 (brs, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.60 (brs, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.03 (m, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.43 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.62 (m, 2H)。	547.6
102		M	23	8.77 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.95 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.13 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.54 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)。	493.4
103		M	12	8.74 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.06 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.05 (m, 6H), 2.44 (m, 4H), 2.22 (m, 5H), 1.70 (m, 6H)。	491.4
104		M	5	7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.61 (brs, 4H), 3.41 (brs, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.05 (brs, 4H), 2.98 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.43 (brs, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.59 (m, 2H)。	513.5

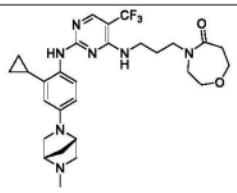
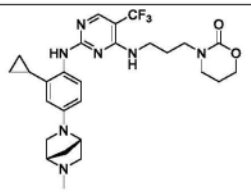
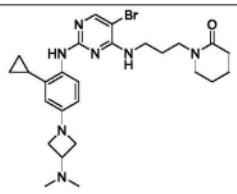
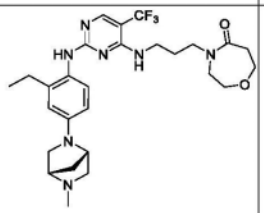
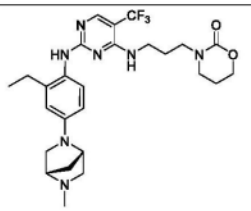
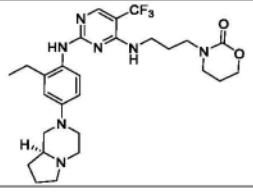
[0533]

105		J	45	8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.7及2.8 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53-3.62 (m, 5 H), 3.34-3.45 (brm, 2H), 3.03-3.29 (brm, 6H), 2.66-2.71 (m, 1H), 2.57-2.62 (m, 2H), 2.51-2.53 (m, 2H), 2.35 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.21 (td, J = 11.1及3.2 Hz, 1H), 2.00-2.07 (m, 2H), 1.78-1.83 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 2H), 1.54 (brs, 2H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	562.4
106		J	41	8.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.7及2.8 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.99-3.27 (m, 8H), 2.68 (dt, J = 11.6及3.2 Hz, 1H), 2.51-2.53 (m, 2H), 2.33-2.37 (m, 1H), 2.20 (td, J = 11.1及3.2Hz, 1H), 1.99-2.07 (m, 2H), 1.75-1.88 (m, 3H), 1.61-1.73 (m, 4H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	548.4
107		J	40	8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.57-3.68 (m, 5 H), 3.35 (brs, 2H), 3.19-3.26 (m, 4H), 3.08 (brs, 1H), 2.59 (m, 2H), 1.91-1.94 (m, 1H), 1.57-1.90 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.59 (m, 2H)。	574.3
108		J	27	8.77 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.12 (brs, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.64 (m, 6H)。	488.3
109		J	35	8.76 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.54- 3.63 (m, 5H), 3.46-3.47 (m, 1H), 3.19-3.28 (m, 4H), 2.57-2.63 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.60 (m, 2H)。	504.4

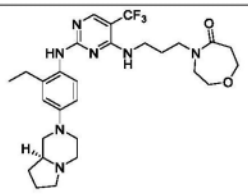
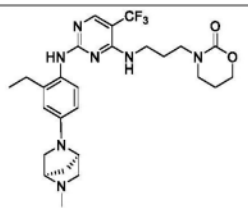
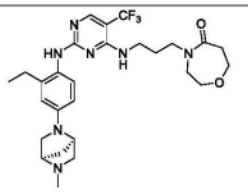
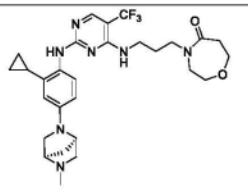
[0534]

110		M	24	8.76 (brs, 1H), 7.97 (brs, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.00 (brs, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.62 (brs, 4H), 3.46 (brs, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.09 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 2.63 (m, 2H), 2.55 (brs, 4H), 2.29 (brs, 3H), 1.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H)。	507.3
111		J	28	8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 6.86 (brs, 1H), 6.81 (d,J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d,J =2.4, 1H), 4.12 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.10 (brs, 15H), 2.25 (s, 3H), 1.88 (brs, 4H), 1.61 (brs, 2H),1.54 (m, 6H)。	562.3
112		J	16	8.59 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.79 (brs, 1H), 6.73 (dd, J = 8.8 Hz及2.32 Hz, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 3.01 (M, 3h), 2.59 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.88 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.52 (m, 6H)。	576.3
113		J	21	8.61 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.06 (d,J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.00 (brs, 13H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (brs, 2H), 1.88 (brs, 2H), 1.69 (m, 6H), 1.51 (m, 8H)。	560.4
114		J	16	8.65 (brs, 1H), 8.02 (brs, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.76 (dd,J = 8.8及2.4 Hz, 2H), 4.12 (t,J = 5.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 9.6 Hz & 4.4 Hz, 4H), 3.25 (m, 5H), 3.14 (brs, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.88 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.63 (brs, 2H), 1.08 (m, 3H)。	536.2
115		J	9	8.65 (brs, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 11.2及2.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 3.22 (brs, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.59 (brs, 2H), 2.53 (brs, 2H), 1.56 (brs, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	550.3

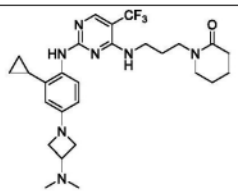
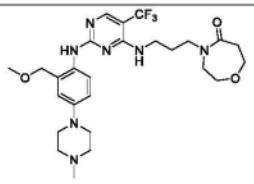
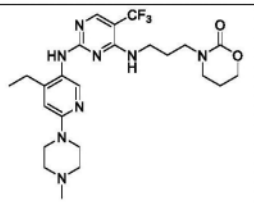
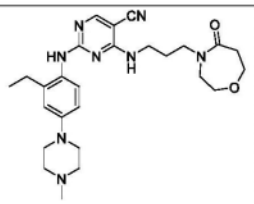
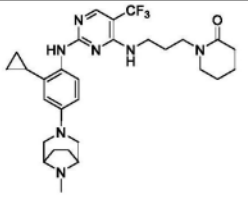
[0535]

116		J	54	8.52 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.10 (brs, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.36 (dd, J = 8.6及2.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.59 (t, J = 11.8 Hz, 4H), 3.34-3.35 (m, 3H), 3.15-3.26 (brs, 4 H), 3.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.86-1.92 (m, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.55 (brs, 2H), 0.79 (m, 2H), 0.55 (m, 2H)。	560.4
117		J	48	8.54 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.12 (brs, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.12 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.09-3.28 (m, 6H), 2.80 (s, 1H), 2.32 (brs, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.78 (brs, 1H), 1.64 (brs, 2H), 0.80 (m, 2H), 0.55 (m, 2H)。	546.2
118		I	14	8.01 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.19 (m, 1H), 5.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.13 (m, 3H), 2.19 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.90 (m, 1H), 1.61-1.68 (m, 6H), 0.80 (m, 2H), 0.53 (m, 2H)。	542.2 544.4
119		J	19	8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.01 (brs, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.37-6.39 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.60 (brs, 5H), 3.43 (brs, 4H), 3.13-3.24 (brm, 4H), 2.78 (brs, 1H), 2.59-2.62 (m, 3H), 2.15-2.47 (m, 5H), 1.53-1.88 (brm, 4H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	548.4
120		J	12	8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.37-6.39 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.09-4.15 (m, 2H), 3.36-3.48 (brm, 2H), 3.12-3.27 (m, 6H), 2.78 (s, 1H), 2.45-2.47 (m, 3H), 2.28 (brs, 3H), 1.61-1.88 (brm, 7H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	534.2
121		J	40	8.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.8及2.8 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.23	548.2

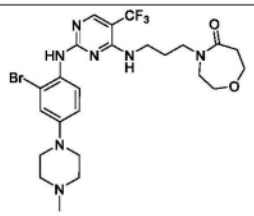
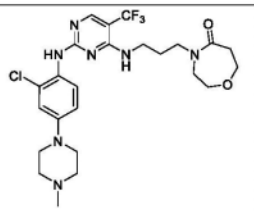
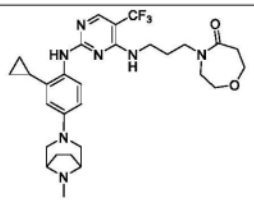
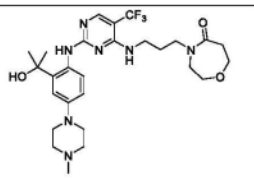
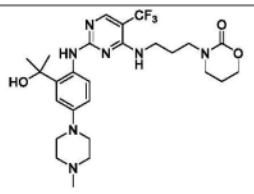
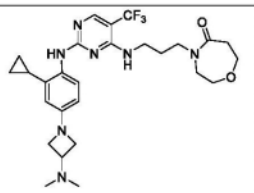
[0536]

				(brs, 3 H), 2.97-3.17 (br m, 6H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.50-2.53 (m, 2H), 2.35 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 2H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.56-1.75 (m, 4 H), 1.31-1.39 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	
122		J	29	8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.7 及 2.8 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.54-3.64 (m, 5 H), 3.32-3.37 (m, 2 H), 3.13-3.27 (m, 4 H), 2.98-3.04 (m, 2H), 2.68 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.49-2.55 (m, 2H), 2.35 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 11.1Hz, 1H), 2.02-2.07 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.54 (brs, 2H), 1.32-1.40 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	562.2
123		J	17	8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.00 (brs, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.37 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.31-3.40 (m, 2H), 2.91-3.29 (m, 8H), 2.74 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.80-1.93 (m, 3H), 1.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.43-1.70 (brm, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	534.2
124		J	23	8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.01 (brs, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.37-6.39 (m, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.60 (brs, 4H), 3.33-3.51 (m, 3H), 2.99-3.27 (m, 5H), 2.73-2.80 (m, 1H), 2.51-2.64 (m, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.75 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.52 (brs, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	548.2
125		J	57	8.51 (s, 1H), 8.05 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.10 (brs, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.36 (dd, J = 8.6及2.6 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.60 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 3.35 (brs, 3H), 3.15-3.29 (m, 5H), 3.08 (m, 1H), 2.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.44 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.86-1.93	560.4

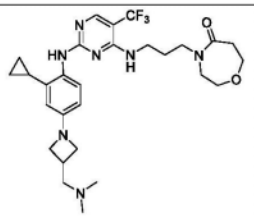
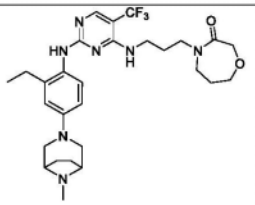
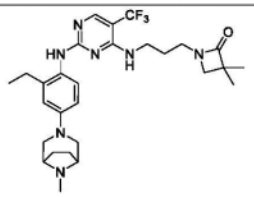
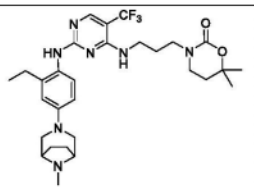
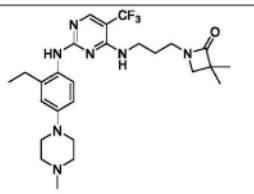
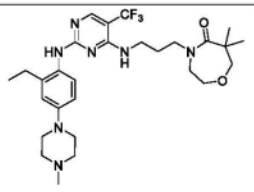
[0537]

				(m, 1H), 1.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.55 (brs, 2H), 0.79 (m, 2H), 0.54 (m, 2H)。	
126		J	14	8.55 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 8.5及2.5 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.13 (m, 4 H), 2.19 (m, 2H), 2.07 (s, 6 H), 1.90 (m, 1H), 1.67 (m, 4 H), 0.80 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 0.54 (m, 2H)。	531.4
127		J	7	8.49 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2.5及8.80 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.32 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.59 (m, 2H)。	552.3
128		J	16	8.71 (brs, 1H), 8.10 (brs, 1H), 7.93 (brs, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.16 (m, 6H), 2.54 (m, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.26 (brs, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	523.3
129		J	45	8.77 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.22 (d, J = 14.1Hz, 1H), 7.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 8.9 Hz, 5H), 3.40 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 4H), 2.92-3.05 (brm, 4H), 2.63 (m, 4H), 2.57 (m, 2H), 2.37 (brs, 4H), 1.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	493.3
130		J	27	8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.13 (brm, 1H), 6.96 (brm, 1H), 6.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.05-3.27 (m, 7H), 2.42 (m, 2H), 2.21 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.82 (m, 4H), 1.59-1.66 (m, 7H), 0.79 (m, 2H), 0.55 (m, 2H)。	558.4

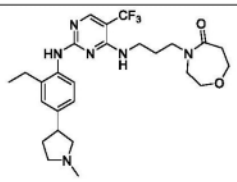
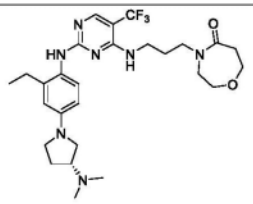
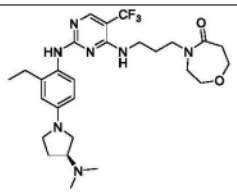
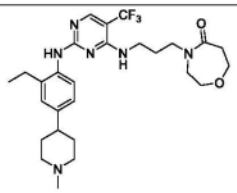
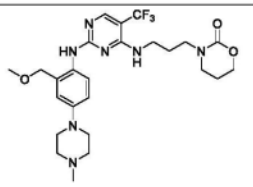
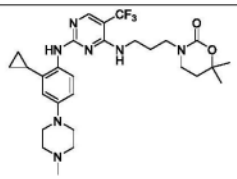
[0538]

131		J	30	8.64 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.8及8.9 Hz, 1H), 3.60-3.62 (m, 4H), 3.37 (m, 2H) 3.15-3.29 (m, 4H), 3.12 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.42 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.56 (s, 2H)。	586.2 588.2
132		J	44	8.68 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.8及8.9 Hz, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.14-3.25 (m, 8H), 2.60 (m, 2H), 2.45 (brs, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.57 (t, J = 7.4Hz, 2H)。	542.2
133		J	29	8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.22 (brm, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.42 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.79-1.90 (m, 5H), 1.55 (brm, 2H), 0.79 (m, 2H), 0.54 (m, 2H)。	574.3
134		J	4	9.70 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (brs, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 5.8 (s, 1H), 3.63 (m, 4H),3.41 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.50 (s, 6H)。	566.3
135		J	7	9.71 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.0 (brs, 1H), 6.85 (brs, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.8 (s, 1H), 4.13 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.50 (s, 6H)。	552.3
136		J	25	8.61 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 2.6及8.5 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 10.9 Hz, 4H), 3.54 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.25 (m, 5H), 2.65 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.94 (m, 1H), 1.60 (brs, 2H), 0.85 (m, 2H),0.57 (m, 2H)。	548.4

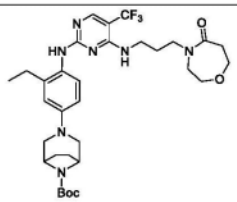
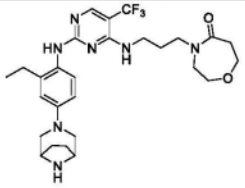
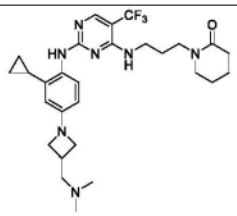
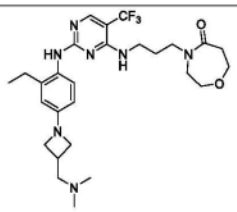
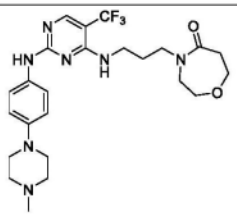
[0539]

137		J	18	8.61 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 9.4 Hz, 4H), 3.49 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.35-3.45 (m, 7H), 2.98 (m, 2H),2.90 (brm, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.44 (s, 6H), 1.95 (m, 1H), 1.61 (brs, 2H), 0.85 (m, 2H), 0.58 (m, 2H)。	562.4
138		J	30	8.54 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.88 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.59-6.63 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.73 (t, J = 5.4Hz, 2H), 3.19 (brs, 4H), 2.40-2.47 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.74-1.87 (m, 6H), 1.55 (brs, 2H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	562.4
139		J	50	8.53 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (brm, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.21 (m, 4H), 2.92 (brs, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.28 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 1.84 (m, 4H), 1.59 (brs, 2H), 1.13 (s, 6H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	546.4
140		J	53	8.53 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.15 (m, 6H), 2.43 (m, 4H), 2.28 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.83 (m, 6H), 1.62 (brs, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	576.4
141		J	11	8.61 (brs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.8 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.7及8.7 Hz, 1H), 3.21 (brs, 4H), 3.10 (m, 4H), 2.91 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.60 (brs, 2H), 1.14 (s, 6H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	520.3
142		J	24	8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.8 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.5及8.6 Hz, 1H), 3.61 (brs, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.19 (m, 4H), 3.10 (m, 6H), 2.54 (q, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.54 (brs, 2H), 1.06 (s, 6H), 1.06 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。	564.3

[0540]

143		J	24	8.73 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.36 (brm, 2H), 3.1-3.2 (brm, 4H), 2.97 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.73 (brm, 2H), 2.52-2.62 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.24 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	521.2
144		J	18	8.53 (brs, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.02 (brs, 1H), 6.86 (brm, 1H), 6.35 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 3.02 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.14 (m, 2H), 1.80 (m, 2H),1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	550.4
145		J	26	8.53 (brs, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.02 (brs, 1H), 6.86 (brm, 1H), 6.35 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 3.02 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.14 (m, 2H), 1.80 (m, 2H),1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	550.4
146		J	21	8.72 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.96 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.1-3.6 (brm, 8H), 3.00 (m, 2H), 2.53-2.61 (m, 4H), 2.32 (m, 3H), 2.21 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	535.2
147		J	15	8.5 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 1.6及8.8 Hz, 1H), 5.25 (brs, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.12 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.17 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。	538.3
148		J	19	8.6 (s, 1H),8.04 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.9 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 2.4及8.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.26 (brs, 2H), 3.14 (m, 4H), 3.06(m, 4H), 2.43 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.81 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 0.81 (m, 2H), 0.58 (m, 2H)。	562.3

[0541]

149		J	30	8.57 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.07 (brm, 1H), 6.89 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.24 (brm, 2H), 3.48-3.58 (brm, 6H), 3.21 (brm, 4H), 3.03-3.24 (brm, 6H), 2.54-2.63 (m, 2H), 1.89 (brm, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.51 (brm, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	648.4
150		K	42	10.13 (br s, 1H), 9.75 (brs, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.48 (brs, 1H), 7.32 (brs, 1H), 6.83 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.19-3.70 (brm, 8H), 2.93-3.11 (m, 4H), 2.59 (brs, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.08 (m, 4H), 1.56-1.75 (brm, 2H), 1.13 (t, J =7.5 Hz, 3H)。	548.3
151		J	20	8.60 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.17 (brm, 1H), 7.00 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.47 (m 2H), 3.0-3.32 (m, 7H), 2.79 (brs, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.25 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.72 (s, 4H), 1.64 (brs, 2H), 0.84 (m, 2H), 0.58 (m, 2H)。	546.4
152		J	40	8.57 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.24 (m, 2H), 3.96 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.61 (m, 4H),3.53 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 2.61 (s, 7H), 2.49 (m, 4H), 1.54 (brs, 2H), 1.04 (m, 3H)。	550.2
153		J	34	9.36 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (brs, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.33-3.42 (m, 6 H), 3.04 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.61-2.63 (m, 2H), 2.43 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.69 (m, 2H)。	508.4

[0542] 实施例130.ULK1.2(SEQ.ID NO:1)生物化学测定

[0543] 使用连续地监测ATP水解依赖型NADH氧化的偶合丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶测定以光谱方式确定ULK1激酶的活性(例如Schindler等人.Science(2000)289:1938-1942)。在384孔盘(100μL最终体积)中使用含19nM ULK1(Eurofins目录号14-959)、0.25mg/mL髓鞘碱性蛋白、1.5个单位丙酮酸激酶、2.1个单位乳酸脱氢酶、1mM丙酮酸磷酸烯醇、0.28mM NADH及1mM ATP的分析缓冲液(100mM Tris pH 7.5、15mM $MgCl_2$、0.5mM DTT、0.1%辛基葡萄糖苷、0.002%(w/v)BSA及0.002% Triton X-100)进行测定。通过添加经连续稀释的测试化合物(最终测定浓度为1% DMSO)来量测ULK1抑制。在30℃在多模微量盘读取器(BioTek)上连续地监测在340nm处的吸收减少达6小时。使用2-3小时时段计算反应速率。使用对照(亦即不具有测试化合物的反应及具有已知抑制剂的反应)将化合物的各浓度下的反应速率转换成抑制百分比,且通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线与数据拟合来计算IC_{50}值。

[0544] ULK1蛋白序列(具有N端His标签的残基1-314;SEQ.ID NO:1)

[0545] MSYYHHHHHHDYDIPTTENLYFQGAMDPFFMEPGRGGTETVGKFEFSRKDLIGHGAFAVVFKGRHREKH DLEVAVKCINKKNLAKSQTLLGKEIKILKELKHENIVALYDFQEMANSVYLVMEYCNGGDLADYLHAMRTLSEDTIR LFLQQIAGAMRLLHSKGIIHRDLKPQNILLSNPAGRRANPNSIRVKIADFGFARYLQSNMMAATLCGSPMYMAPEVI MSQHYDGKADLWSIGTIVYQCLTGKAPFQASSPQDLRLFYEKNKTLVPTIPRETSAPLRQLLLALLQRNHKDRMDFD EFFHHPFLDASPSVRKSPPVPVPSYPSSGSGSSSSSSSTSHLAS

[0546] 实施例131.ULK1.3(SEQ.ID NO:2)生物化学测定

[0547] 使用连续地监测ATP水解依赖型NADH氧化的偶合丙酮酸激酶/乳酸去氢酶测定以光谱方式确定ULK1激酶的活性(例如Schindler等人.Science(2000)289:1938-1942)。在384孔盘(100μL最终体积)中使用含0.1nM ULK1(来自Beryllium)、0.075mM肽底物(YANWLAASIYLDGKKK)、1.5个单位丙酮酸激酶、2.1个单位乳酸去氢酶、1mM丙酮酸磷酸烯醇、0.28mM NADH及1mM ATP的分析缓冲液(100mM Tris pH 7.5、15mM $MgCl_2$、0.5mM DTT、0.004%(w/v)BSA及0.004% Triton X-100)进行测定。通过添加经连续稀释的测试化合物(最终测定浓度为1% DMSO)来测量ULK1抑制。在30℃在多模微量盘读取器(BioTek)上连续地监测在340nm处的吸收减少达6小时。使用2-3小时时段计算反应速率。使用对照(亦即不具有测试化合物的反应及具有已知抑制剂的反应)将化合物的各浓度下的反应速率转换成抑制百分比,且使用Prism(GraphPad软件)中的软件例程计算IC_{50}值。

[0548] ULK1蛋白序列(残基1-283;SEQ.ID NO:2)

[0549] MEPGRGGTETVGKFEFSRKDLIGHGAFAVVFKGRHRAAHDLEVAVKCINKKNLAKSQTLLGKEIKILKE LKHENIVALYDFQEMANSVYLVMEYCNGGDLADYLHAMRTLSEDTIRLFLQQIAGAMRLLHSKGIIHRDLKPQNILL SNPAGRRANPNSIRVKIADFGFARYLQSNMMAATLCGSPMYMAPEVIMSQHYDGKADLWSIGTIVYQCLTGKAPFQA SSPQDLRLFYEKNKTLVPTIPRETSAPLRQLLLALLQRNHKDRMDFDEFFHHPFLDASPS

[0550] 实施例132.ULK2(SEQ.ID NO:3)生物化学测定

[0551] 使用连续地监测ATP水解依赖型NADH氧化的偶合丙酮酸激酶/乳酸去氢酶测定以光谱方式确定ULK2激酶的活性(例如Schindler等人.Science(2000)289:1938-1942)。在384孔盘(100μL最终体积)中使用含9.7nM ULK2(Eurofins目录号14-772)、0.25mg/mL髓鞘碱性蛋白、1.5个单位丙酮酸激酶、2.1个单位乳酸去氢酶、1mM丙酮酸磷酸烯醇、0.28mM NADH及1mM ATP的分析缓冲液(100mM Tris pH 7.5、15mM $MgCl_2$、0.5mM DTT、0.1%辛基葡萄糖苷、0.002%(w/v)BSA及0.002% Triton X-100)进行分析。通过添加经连续稀释的测试化合物(最终测定浓度为1% DMSO)来量测ULK2抑制。在30℃在多模微量盘读取器(BioTek)上连续地监测在340nm处的吸收减少达6小时。使用2-3小时时段计算反应速率。使用对照(亦即不具有测试化合物的反应及具有已知抑制剂的反应)将化合物的各浓度下的反应速率转换成抑制百分比,且通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线与数据拟合来计算IC_{50}值。

[0552] ULK2蛋白序列(具有N端GST及His标签的残基1-306;SEQ.ID NO:3)

[0553] MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSM AIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGD HVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLEV LFQGPEFMEVVGDFEYSKRDLVGHGAFAVVFRGRHRQKTDWEVAIKSINKKNLSKSQILLGKEIKILKELQHENIVA

LYDVQELPNSVFLVMEYCNGGDLADYLQAKGTLSEDTIRVFLHQIAAAMRILHSKGIIHRDLKPQNILLSYANRRKS
SVSGIRIKIADFGFARYLHSNMMAATLCGSPMYMAPEVIMSQHYDAKADLWSIGTVIYQCLVGKPPFQANSPQDLRM
FYEKNRSLMPSIPRETSPYLANLLLGLLQRNQKDRMDFEAFFSHPFLEQGPVKKSCPVPVPMYSGSVSGSSCGSSPS
CRFASHHHHHH

[0554] 表1.由表I中所示的例示性化合物进行的ULK1及ULK2激酶的生物化学活性抑制。

[0555]

实施例(化合物)编号	ULK1.2	ULK1.3	ULK2.2
1	++++		
2	+++		
3	+++		
4	++		+++
5	++++		
6	++++		
7	++		+++
8	++		+++
9	+		+
10	+		+
11	+		+
12	+		+
13	+		+
14	+	+	+
15		++	
16	+		
17	+		
18	+++		++
19	+		++
20	+		++
21	+		+
22	+		+++
23	++		+++
24		+	
26		+	
27		++	
28		+	
29		+++	
30		++	
31		+	
32		++	
33		+	
34		+	
35		++	
36		++	
37		+	
38		+	
39	+	+	++
40		+	
41		+	++
42		+	
43		++	
44		+	
45		+++	
46		+	++
47		++	
48		+++	
49		+++	
50	+++		++++

[0556]

51	+++		++++
52	+	+	++
53		++	
54	+		++
55	+++		+++
56		++	
57	++++		++++
58	+++		++++
59	++++		++++
60	+		
61		++++	
62		+	
63		++	
64		+++	
65	+		++
66	+	+	++
67		+	
68		+	
69		+	
70	+	+	++
71	+		++++
72	++		++++
73	+		+++
74		+	+
75		+	
76	+	+	
77		++	
78		+++	
79		+	
80		++	
81		+	
82		++	
83		++++	
84		+	++
85		+	
86		++	
87		++	
88		++	
89		+++	
90	++++		++++
91	++	++	+++
92		+	
93		+++	
94		++	
95	+++		++++
96	++++		++++
97		+++	
98		++	
99		+	++
100		++	
101		+	
102		+	
103		+	
104		+++	
105		+	
106		+	
107		+	

[0557]

108	++++		++++
109	++++		++++
110		+	
111		+	
112		+	
113		+	
114		++	
115		+++	
116		++	
117		++	
118		++	
119		+	
120		+	
121		+	
122		+	
123		+	
124		+	
125		+	
126		+	
127		+	
128		+	
129		++	
130		++	
131		+	
132		+	
133		+++	
134		++++	
135		+++	
136		+	
137		+	
138		+++	
139		++++	
140		+++	
141		++	
142		+	
143		+	
144		+	
145		+	
146		++	
147		+	
148		+	
150		+	
151		+	
152		+	

[0558] 对于表1,“+”是指大于1nM且小于或者等于25nM的IC_{50};“++”是指大于25nM且小于或者等于100nM的IC_{50};“+++”是指大于100nM且小于或者等于500nM的IC_{50};且“++++”是指大于500nM的IC_{50}。

[0559] 实施例133.ULK激酶底物ATG13蛋白的细胞抑制

[0560] 在用ULK抑制剂以及曲美替尼处理之后的突变KRas A549细胞的pATG13含量。

[0561] 将A549(KRAS突变)人类肺癌细胞(6,000个细胞/孔)添加至于384孔经组织培养物处理盘中的补充有10%特征化胎牛血清(Invitrogen,Carlsbad,CA)、100个单位/mL青霉素

G及100μg/mL链霉素的50μL预温热DMEM培养基中,且使其在37℃、5% CO2及95%湿度下生长隔夜。第二天,将作为对照的含有曲美替尼或者DMSO的10μL培养基添加至孔中。孔中的曲美替尼的最终浓度为250nM。添加测试化合物(0.6μL/孔)的剂量反应。将DMSO(0.6μL)添加至对照孔中。短暂地摇晃盘以混合孔,且随后在37℃培育隔夜。次日,抽吸培养基,且用杜尔贝科氏磷酸盐缓冲盐水(Gibco)洗涤细胞。在4℃在摇晃的情况下使用含有Halt磷酸酶及蛋白酶抑制剂(Pierce,Rockford,IL)以及磷酸酶抑制剂混合液2(Sigma,St.Louis,MO)的MPER溶解缓冲液(Pierce,Rockford,IL)溶解细胞10分钟。

[0562] 经由ELISA方法量测磷丝氨酸318ATG13(pATG13)的细胞水平。使用全ATG13抗体(Cell Signaling目录号13273)以涂布孔。将盘在4℃孵育隔夜且用ELISA洗涤缓冲液(Biolegend目录号421601)洗涤。随后,在室温用分析稀释剂(Biolegend目录号421203)阻断孔1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤盘孔。将细胞溶解物添加至孔中且在室温孵育2小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤盘孔。将经生物素标记的pS318-ATG13抗体(Rockland Immunochemicals目录号600-401-C49)稀释于测定稀释剂中且添加至各孔中且在室温下孵育1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤盘孔。将键联至辣根过氧化酶的抗生蛋白链菌素(Thermo Fisher目录号21140)稀释于测定稀释剂中且添加至各孔中且在室温下孵育1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤盘孔。将高敏感度TMB底物(Biolegend目录号421101)添加至各孔中且在室温下孵育20分钟。用2N硫酸终止反应。在量测在450nm及540nm(背景)处的吸亮度的盘读取器上分析盘。对于各孔,通过首先自在450nm处的吸亮度减去在540nm处的背景吸光度来计算信号。接下来,自测试孔减去空白组孔的在450nm处的背景经校正吸光度。将数据与对照孔比较以测定ATG13磷酸化%。使用GraphPad Prism以计算IC_{50}值。

[0563] 实施例134.在用ULK抑制剂以及曲美替尼处理之后的突变KRas MiaPaCa-2细胞的pATG13含量。

[0564] 将MiaPaCa-2人类胰腺癌细胞(10000个细胞/孔)添加至384孔经组织培养物处理盘中的补充有10%特征化胎牛血清(Invitrogen,Carlsbad,CA)、100个单位/mL青霉素G、100μg/mL链霉素及2.5%马血清的50μL预温热DMEM培养基中,且使其在37℃、5% CO2及95%湿度下生长隔夜。第二天,将作为对照的含有曲美替尼或者DMSO的10μL培养基添加至孔中。孔中的曲美替尼的最终浓度为250nM。添加测试化合物(0.6μL/孔)的剂量反应。将DMSO(0.6μL)添加至对照孔中。短暂地摇晃盘以混合孔,且随后在37℃孵育隔夜。次日,抽吸培养基,且用杜尔贝科氏磷酸盐缓冲盐水(Gibco)洗涤细胞。在4℃在摇晃的情况下使用含有Halt磷酸酶及蛋白酶抑制剂(Pierce,Rockford,IL)以及磷酸酶抑制剂混合液2(Sigma,St.Louis,MO)的MPER溶解缓冲液(Pierce,Rockford,IL)溶解细胞10分钟。

[0565] 经由ELISA方法量测磷丝氨酸318ATG13(pATG13)的细胞含量。使用全ATG13抗体(Cell Signaling目录号13273)以涂布孔。将盘在4℃孵育隔夜且用ELISA洗涤缓冲液(Biolegend目录号421601)洗涤。随后,在室温下用测定稀释剂(Biolegend目录号421203)阻断孔1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤盘孔。将细胞溶解物添加至孔中且在室温孵育2小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤盘孔。将经生物素标记的pS318-ATG13抗体(Rockland Immunochemicals目录号600-401-C49)稀释于测定稀释剂中且添加至各孔中且在室温孵育1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤盘孔。将键联至辣根过氧化酶的抗生蛋白链菌素(Thermo Fisher目录号21140)稀释于测定稀释剂中且添加至各孔中且在室温下孵育1小时。用ELISA

洗涤缓冲液洗涤盘孔。将高敏感度TMB底物(Biolegend目录号421101)添加至各孔中且在室温下孵育20分钟。用2N硫酸终止反应。在量测在450nm及540nm(背景)处的吸光度的盘读取器上分析盘。对于各孔,通过首先自在450nm处的吸光度减去在540nm处的背景吸光度来计算信号。接下来,自测试孔减去空白组孔的在450nm处的背景经校正吸光度。将数据与对照孔比较以测定ATG13磷酸化%。使用GraphPad Prism以计算IC_{50}值。

[0566] 实施例135.在用ULK抑制剂以及曲美替尼处理之后的突变KRas HCT-116细胞的pATG13含量。

[0567] 将HCT-116人类结肠癌细胞(10000个细胞/孔)添加至于384孔经组织培养物处理盘中的补充有10%特征化胎牛血清(Invitrogen,Carlsbad,CA)、100个单位/mL青霉素G及100μg/mL链霉素的50μL预温热DMEM培养基中,且使其在37℃、5% CO2及95%湿度下生长隔夜。第二天,将作为对照的含有曲美替尼或者DMSO的10μL培养基添加至孔中。孔中的曲美替尼的最终浓度为250nM。添加测试化合物(0.6μL/孔)的剂量反应。将DMSO(0.6μL)添加至对照孔中。短暂地摇晃盘以混合孔,且随后在37℃孵育隔夜。次日,抽吸培养基,且用杜尔贝科氏磷酸盐缓冲盐水(Gibco)洗涤细胞。在4℃在摇晃的情况下使用含有Halt磷酸酶及蛋白酶抑制剂(Pierce,Rockford,IL)以及磷酸酶抑制剂混合液2(Sigma,St.Louis,MO)的MPER溶解缓冲液(Pierce,Rockford,IL)溶解细胞10分钟。

[0568] 经由ELISA方法量测磷丝氨酸318ATG13(pATG13)的细胞含量。使用全ATG13抗体(Cell Signaling目录号13273)以涂布孔。将盘在4℃孵育隔夜且用ELISA洗涤缓冲液(Biolegend目录号421601)洗涤。随后,在室温下用测定稀释剂(Biolegend目录号421203)阻断孔1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤盘孔。将细胞溶解物添加至孔中且在室温下孵育2小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤盘孔。将经生物素标记的pS318-ATG13抗体(Rockland Immunochemicals目录号600-401-C49)稀释于测定稀释剂中且添加至各孔中且在室温下孵育1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤盘孔。将键联至辣根过氧化酶的抗生蛋白链菌素(Thermo Fisher目录号21140)稀释于测定稀释剂中且添加至各孔中且在室温下孵育1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤盘孔。将高敏感度TMB底物(Biolegend目录号421101)添加至各孔中且在室温下孵育20分钟。用2N硫酸终止反应。在量测在450nm及540nm(背景)处的吸光度的盘读取器上分析盘。对于各孔,通过首先自在450nm处的吸光度减去在540nm处的背景吸光度来计算信号。接下来,自测试孔减去空白组孔的在450nm处的背景经校正吸光度。将数据与对照孔比较以测定ATG13磷酸化%。使用GraphPad Prism以计算IC_{50}值。

[0569] 实施例136.在用ULK抑制剂以及曲美替尼处理之后的突变BRAF A375细胞的pATG13含量。

[0570] 将A375人类恶性黑色素瘤癌细胞(20000个细胞/孔)添加至于96孔经组织培养物处理盘中的补充有10%特征化胎牛血清(Invitrogen,Carlsbad,CA)、100个单位/mL青霉素G及100μg/mL链霉素的100μL预温热DMEM培养基中,且使其在37℃、5% CO2及95%湿度下生长隔夜。第二天,将作为对照的含有曲美替尼或者DMSO的100μL培养基添加至孔中。孔中的曲美替尼的最终浓度为250nM。添加测试化合物(0.5μL/孔)的剂量反应。将DMSO(0.5μL)添加至对照孔中。短暂地摇晃盘以混合孔,且随后在37℃孵育隔夜。次日,抽吸培养基,且用杜尔贝科氏磷酸盐缓冲盐水(Gibco)洗涤细胞。在4℃在摇晃的情况下使用含有Halt磷酸酶及蛋白酶抑制剂(Pierce,Rockford,IL)以及磷酸酶抑制剂混合液2(Sigma,St.Louis,MO)的

MPER溶解缓冲液(Pierce,Rockford,IL)溶解细胞10分钟。

[0571] 经由ELISA方法量测磷丝氨酸318ATG13(pATG13)的细胞含量。使用全ATG13抗体(Cell Signaling目录号13273)以涂布孔。将盘在4℃孵育隔夜且用ELISA洗涤缓冲液(Biolegend目录号421601)洗涤。随后,在室温下用测定稀释剂(Biolegend目录号421203)阻断孔1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤盘孔。将细胞溶解物添加至孔中且在室温下孵育2小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤盘孔。将经生物素标记的pS318-ATG13抗体(Rockland Immunochemicals目录号600-401-C49)稀释于测定稀释剂中且添加至各孔中且在室温下孵育1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤盘孔。将键联至辣根过氧化酶的抗生蛋白链菌素(Thermo Fisher目录号21140)稀释于测定稀释剂中且添加至各孔中且在室温下孵育1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤盘孔。将高敏感度TMB底物(Biolegend目录号421101)添加至各孔中且在室温下孵育20分钟。用2 N硫酸终止反应。在量测在450 nm及540 nm(背景)处的吸光度的盘读取器上分析盘。对于各孔,通过首先自在450 nm处的吸光度减去在540 nm处的背景吸光度来计算信号。接下来,自测试孔减去空白组孔的在450 nm处的背景经校正吸光度。将数据与对照孔比较以测定ATG13磷酸化%。使用GraphPadPrism以计算IC_{50}值。

[0572] 实施例137.在用ULK抑制剂以及曲美替尼处理之后的突变HRas T24细胞的pATG13含量。

[0573] 将T24人类膀胱癌细胞(25000个细胞/孔)添加至于96孔经组织培养物处理盘中的补充有10%特征化胎牛血清(Invitrogen,Carlsbad,CA)、100个单位/mL青霉素G及100μg/mL链霉素的100μL预温热DMEM培养基中,且使其在37℃、5%CO2及95%湿度下生长隔夜。第二天,将作为对照的含有曲美替尼或者DMSO的100μL培养基添加至孔中。孔中的曲美替尼的最终浓度为250 nM。添加测试化合物(0.5μL/孔)的剂量反应。将DMSO(0.5μL)添加至对照孔中。短暂地摇晃盘以混合孔,且随后在37℃孵育隔夜。次日,抽吸培养基,且用杜尔贝科氏磷酸盐缓冲盐水(Gibco)洗涤细胞。在4℃在摇晃的情况下使用含有Halt磷酸酶及蛋白酶抑制剂(Pierce,Rockford,IL)以及磷酸酶抑制剂混合液2(Sigma,St.Louis,MO)的MPER溶解缓冲液(Pierce,Rockford,IL)溶解细胞10分钟。

[0574] 经由ELISA方法量测磷丝氨酸318 ATG13(pATG13)的细胞含量。使用全ATG13抗体(Cell Signaling目录号13273)以涂布孔。将盘在4℃孵育隔夜且用ELISA洗涤缓冲液(Biolegend目录号421601)洗涤。随后,在室温下用测定稀释剂(Biolegend目录号421203)阻断孔1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤盘孔。将细胞溶解物添加至孔中且在室温下孵育2小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤盘孔。将经生物素标记的pS318-ATG13抗体(RocklandImmunochemicals目录号600-401-C49)稀释于测定稀释剂中且添加至各孔中且在室温下孵育1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤盘孔。将键联至辣根过氧化酶的抗生蛋白链菌素(Thermo Fisher目录号21140)稀释于测定稀释剂中且添加至各孔中且在室温下孵育1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤盘孔。将高敏感度TMB底物(Biolegend目录号421101)添加至各孔中且在室温下孵育20分钟。用2 N硫酸终止反应。在量测在450 nm及540 nm(背景)处的吸光度的盘读取器上分析盘。对于各孔,通过首先自在450 nm处的吸光度减去在540 nm处的背景吸光度来计算信号。接下来,自测试孔减去空白组孔的在450 nm处的背景经校正吸光度。将数据与对照孔比较以测定ATG13磷酸化%。使用GraphPadPrism以计算IC_{50}值。

[0575] 表2.由表I中所示的例示性化合物进行的突变Ras或者突变BRAF细胞系中的ULK激

酶抑制。

[0576]

实施例(化合物)编号	A549 pATG13 ELISA	MiaPaca-2 pATG13 ELISA	HCT-116 pATG13 ELISA	T24 pATG13 ELISA	A375 pATG13 ELISA
4	+++	+++			
7	++++				
8	++				
10	++	++			
11	++	+	+		+
12	+	+			
13	+	+			
14	+	+	+	+	+

[0577]

16	+	+			
19	++	++			
20	+++	++	++		
21	+++	++			
23	+	+	+		+
26	++	+			
27	++	++			
28	++	++			
30	+++	++			
31	+++	++			
33	++	+			
34	+	+	+	++	
35	++	++			
36	++++	++++			
37	++	+			+++
39	+	+	+	+	+
40	+	+			
41	+	+	+	+	+
42	+	+			
44	+	+			
46	+	+	++	++	++
47	++	+++	++		+++
50	++++	++++			
52	+	+	+		++
54	+	+	+		
55	++	+	+		++
57	++++				
58	++	+	+		
60	++	++	+		+++
62	++	+			
65	+	++			
66	+	+	+	+	+
67	++	++			
68	+	+			
69	+	+	+		
70	+	+	+	+	+
71		++++			
72		+++			
73	++	++	+		+
74	+	+	+	+	
75	++	+	++		++
76	+	+	+	+	
79	++	+			
80	++++	++			
81	++	+			
82	++	++			
84	+	+	+	++	++
85	+	+	++		++
86	+	+	++	++	+
87	+++	+++			
88	+++	++			
91	++	++++			
92	+++	++			
99	+	++		++	++
100	++	++			
101	+++	++++			
102	++	++			

[0578]

103	+	+			
105	+	+	+		
106	+	+	+		
107	+	+			
109	++++				
110	++	+			
112	++	++			
116	++	+			
117	++	+			
119	++	+			
120	++	++			
122	+++	++			
123	+				
124	+	+			
125	+	+			
126	++	+			
127	++	++			
129	+++	++			
130	+++	+++			
131	++	+++			
132	++	+			
137	++	+			
147	++	++			
148	+	+			
150	++	+			

[0579] 对于表2,“+”是指大于10nM且小于或者等于100nM的IC_{50};“++”是指大于100nM且小于或者等于300nM的IC_{50};“+++”是指大于300nM且小于或者等于600nM的IC_{50};且“++++”是指大于600nM的IC_{50}。

[0580] 实施例138.LRRK2(SEQ.ID NO:4)生物化学测定

[0581] 使用连续地监测ATP水解依赖型NADH氧化的偶合丙酮酸激酶/乳酸去氢酶测定以光谱方式确定LRRK2激酶的活性(例如Schindler等人.Science(2000)289:1938-1942)。在384孔盘(100μL最终体积)中使用含26.4nM LRRK2(Thermo Fisher)、0.1mM肽底物(RLGRDKYKTLRQIRQ)、1.5个单位丙酮酸激酶、2.1个单位乳酸去氢酶、1mM丙酮酸磷酸烯醇、0.28mM NADH及1mM ATP的分析缓冲液(100mM Tris pH 7.5、15mM $MgCl_2$、0.5mM DTT、0.004%(w/v)BSA及0.004% Triton X-100)进行分析。通过添加经连续稀释的测试化合物(最终分析浓度为1% DMSO)来量测LRRK2抑制。在30℃在多模微量盘读取器(BioTek)上连续地监测在340nm处的吸收减少达6小时。使用2-3小时时段计算反应速率。使用对照(亦即不具有测试化合物的反应及具有已知抑制剂的反应)将化合物的各浓度下的反应速率转换成抑制百分比,且使用Prism(GraphPad软件)中的软件例程计算IC_{50}值。

[0582] LRRK2蛋白序列(残基970-2528;SEQ.ID NO:4)

[0583] MAPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLVPRHNQTSLYKKAGTMHSDSISSLASEREYITSLDLSANELRDIDALSQKCCISVHLEHLEKLELHQNALTSFPQQLCETLKSLTHLDLHSNKFTSFPSYLLKMSCIANLDVSRNDIGPSVVLDPTVKCPTLKQFNLSYNQLSFVPENLTDVVEKLEQLILEGNKISGICSPLRLKELKILNLSKNHISSLSENFLEACPKVESFSARMNFLAAMPFLPPSMTILKLSQNKFS

CIPEAILNLPHLRSLDMSSNDIQYLPGPAHWKSLNLRELLFSHNQISILDLSEKAYLWSRVEKLHLSHNKLKEIPPE
IGCLENLTSLDVSYNLELRSFPNEMGKLSKIWDLPLDELHLNFDFKHIGCKAKDIIRFLQQRLKKAVPYNRMKLMIV
GNTGSGKTTLLQQLMKTKKSDLGMQSATVGIDVKDWPIQIRDKRKRDLVLNVWDFAGREEFYSTHPHFMTQRALYLA
VYDLSKGQAEVDAMKPWLFNIKARASSSPVILVGTHLDVSDEKQRKACM

[0584] SKITKELLNKRGFPAIRDYHFVNATEESDALAKL

[0585] RKTIINESLNFKIRDQLVVGQLIPDCYVELEKIILSERKNVPIEFPVIDRKRLLQLVRENQLQLDENEL
P

[0586] HAVHFLNESGVLLHFQDPALQLSDLYFVEPKWLCKIMAQILTVKVEGCPKHPKGIISRRDVEKFLSK

[0587] KRKFPKNYMSQYFKLLEKFQIALPIGEEYLLVPSSLSDHRPVIELPHCENSEIIIRLYEMPYFPMGFWS

[0588] RLINRLLEISPYMLSGRERALRPNRMYWRQGIYLNWSPEAYCLVGSEVLDNHPESFLKITVPSCRKG

[0589] CILLGQVVDHIDSLMEEWFPGLLEIDICGEGETLLKKWALYSFNDGEEHQKILLDDLMKKAEEGDLL

[0590] VNPDQPRLTIPISQIAPDLILADLPRNIMLNNDELEFEQAPEFLLGDGSFGSVYRAAYEGEEVAVKIFN

[0591] KHTSLRLLRQELVVLCHLHHPSLISLLAAGIRPRMLVMELASKGSLDRLLQQDKASLTRTLQHRIAL

[0592] HVADGLRYLHSAMIIYRDLKPHNVLLFTLYPNAAIIAKIADYGIAQYCCRMGIKTSEGTPGFRAPEV

[0593] ARGNVIYNQQADVYSFGLLLYDILTTGGRIVEGLKFPNEFDELEIQGKLPDPVKEYGCAPWPMVEK

[0594] LIKQCLKENPQERPTSAQVFDILNSAELVCLTRRILLPKNVIVECMVATHHNSRNASIWLGCGHTDR

[0595] GQLSFLDLNTEGYTSEEVADSRILCLALVHLPVEKESWIVSGTQSGTLLVINTEDGKKRHTLEKMTD

[0596] SVTCLYCNSFSKQSKQKNFLLVGTADGKLAIFEDKTVKLKGAAPLKILNIGNVSTPLMCLSESTNST

[0597] ERNVMWGGCGTKIFSFSNDFTIQKLIETRTSQLFSYAAFSDSNIITVVVDTALYIAKQNSPVVEVWDK

[0598] KTEKLCGLIDCVHFLREVMVKENKESKHKMSYSGRVKTLCLQKNTALWIGTGGGHILLLDLSTRRL

[0599] IRVIYNFCNSVRVMMTAQLGSLKNVMLVLGYNRKNTEGTQKQKEIQSCLTVWDINLPHEVQNLEK

[0600] HIEVRKELAEKMRRTSVE

[0601] 表3.由表I中所示的例示性化合物进行的LRRK2激酶抑制。

[0602]

实施例(化合物)编号	LRRK2
1	++++
2	+
5	++
14	+
18	+
33	+++
35	+
37	++
39	+
41	+
46	++
47	++
48	++
49	++
50	+
51	+
52	+
55	++
56	++
58	++
61	++++
64	+
66	++
68	++
69	+++
70	+
74	+++
76	++
78	++
79	++
84	++
86	+
87	+++

[0603]

90	+++
92	++++
93	++
99	+
105	+
106	++
107	++
108	+
109	+
111	++
112	++
113	++
114	+
115	++
116	+
117	+
118	+
119	++
120	++
122	+
123	++
124	++
125	+
126	+
127	+++
129	++++
131	++
132	+
147	+++
148	++

[0604] 对于表3,“+”是指大于1nM且小于或者等于100nM的IC_{50};“++”是指大于100nM且小于或者等于300nM的IC_{50};“+++”是指大于300nM且小于或者等于600nM的IC_{50};且“++++”是指大于600nM的IC_{50}。

[0605] 实施例139.活体外及体内胰管腺癌(PDAC)中的ULK抑制剂评估

[0606] ULK抑制剂是在PDAC通量分析中加以评估,且一组包括来源于$Trp53^{lox/+}$、LSL-$Kras^{G12D}$、Rosa-$rtTA^{LSL}$、$p48Cre^{+}$)原发性肿瘤的细胞的多PDAC细胞系中的化合物的IC_{50}应在不存在或者存在曲美替尼的情况下使用群落生成2D测定及3D类器官测定来加以测定。

[0607] 评估单次剂量及多次剂量后的使用体内PDAC肿瘤中的流量报道分子,使用同基因型正位模型进行的自噬流抑制。

[0608] PDAC模型中的ULK抑制剂的治疗功效应通过以下来加以评估:(i)皮下评估PDAC的肿瘤动力学;(ii)在同基因型模型中在胰腺中正位地评估PDAC(植入KPC的C57黑色小鼠)的肿瘤动力学;(iii)在利用ULK抑制剂及MEK抑制剂的同基因型模型中评估肿瘤生长动力学;(iv)在PDAC同原模型中评估化合物;(v)在肿瘤微环境中评估组织学变化;(vi)评估ULK抑制剂抑制后的肿瘤中的免疫细胞浸润变化;(vii)评估ULK抑制剂以及免疫检查点阻断的功效。

[0609] 等效方案

[0610] 尽管特定实施方案已加以论述,但上述说明书为例示性且非限制性的。实施方案

的许多变化形式将为本领域技术人员在审阅本说明书时显而易见的。所公开内容的完整范围以及其等效方案及本说明书以及这样的变化形式的完整范围应参考权利要求来确定。

[0611] 除非另外指示,否则本说明书及权利要求中所使用的表示组分数量、反应条件等的所有数字均应在所有情况下理解为由术语“约”修饰的。因此,除非有相反指示,否则本说明书及所附权利要求中所说明的数值参数为可视试图获得的所需特性而变化的近似值。