



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111526877 B

(45) 授权公告日 2023.08.25

(21) 申请号 201880066168.9

B · J · 巴克斯 F · R · 帕帕

(22) 申请日 2018.08.31

S · A · 奥克斯

(65) 同一申请的已公布的文献号

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

申请公布号 CN 111526877 A

专利代理人 王永伟

(43) 申请公布日 2020.08.11

(51) Int.CI.

A61K 31/4985 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 25/28 (2006.01)

62/553,320 2017.09.01 US

C07D 487/04 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2020.04.10

CN 104995192 A, 2015.10.21

(86) PCT国际申请的申请数据

US 2017165259 A1, 2017.06.15

PCT/US2018/049081 2018.08.31

US 2009286768 A1, 2009.11.19

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 2007064993 A2, 2007.06.07

W02019/046711 EN 2019.03.07

CN 103917545 A, 2014.07.09

(73) 专利权人 奥普提卡拉公司

US 2012322814 A1, 2012.12.20

地址 美国俄亥俄州

贾娴主编.《药物化学课堂笔记》.人民军医

专利权人 加利福尼亚大学董事会

出版社,2011,(第1版),第9-13页.

(72) 发明人 R · M · 基南 C · 雷诺兹

审查员 万光

B · 惠特克 J · 科耐特 J · 萨顿

权利要求书14页 说明书98页

G · 亨德 D · J · 玛利

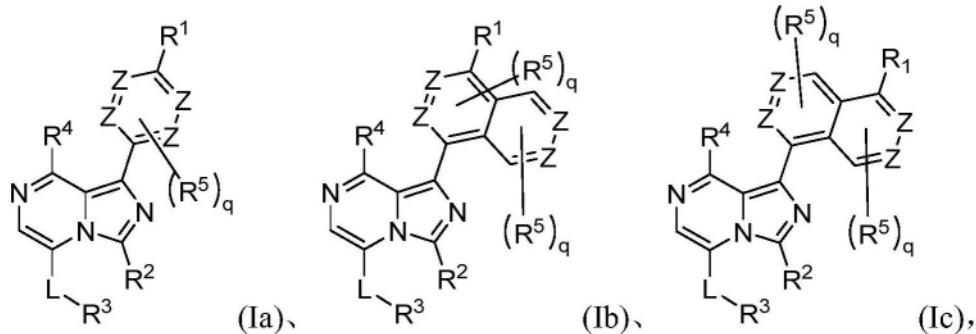
(54) 发明名称

用于IRE1抑制的化合物和组合物

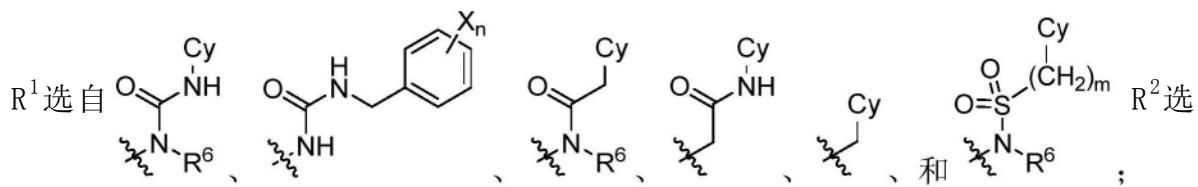
(57) 摘要

本发明提供了用于治疗或预防IRE1 $\alpha$ 相关的疾病或障碍的新型化合物、组合物和方法。在某些实施方式中,疾病或障碍选自神经退行性疾病、脱髓鞘病、癌症、眼病、纤维变性疾病、和糖尿病。

1. 式(Ia)、式(Ib)、或式(Ic)的化合物或其盐：



其中：



自H、甲基、乙基、丙基、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、1-甲基环丙基、异丙基、叔丁基、和C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基；



R'''选自-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-NH-C(=O)CH<sub>3</sub>和-NH(氧杂环丁基)，其中每一个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基任选地用独立地选自以下的至少一种取代：卤素、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-OH、和-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基；

R<sup>4</sup>选自-H、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、卤素、-NH<sub>2</sub>、和-NHR<sup>8</sup>；

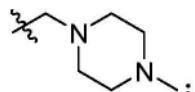
R<sup>5</sup>的每一个实例独立地选自卤化物、-OH、任选地取代的苯基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、和任选地取代的杂环烷基；

R<sup>6</sup>选自H和任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

R<sup>8</sup>是任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基；

Cy选自芳基、杂芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>杂环烯基、多环芳基、多环杂芳基、多环C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、多环C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烯基、多环C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基、和多环C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>杂环烯基；

其中Cy用0至‘n’个X的实例取代，X的每一个实例独立地选自H、OH、卤化物、腈、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、和



m是选自0、1、2、3、和4的整数；

n是选自0、1、2、3、4、和5的整数；

q是选自0、1、2、3、4、和5的整数；

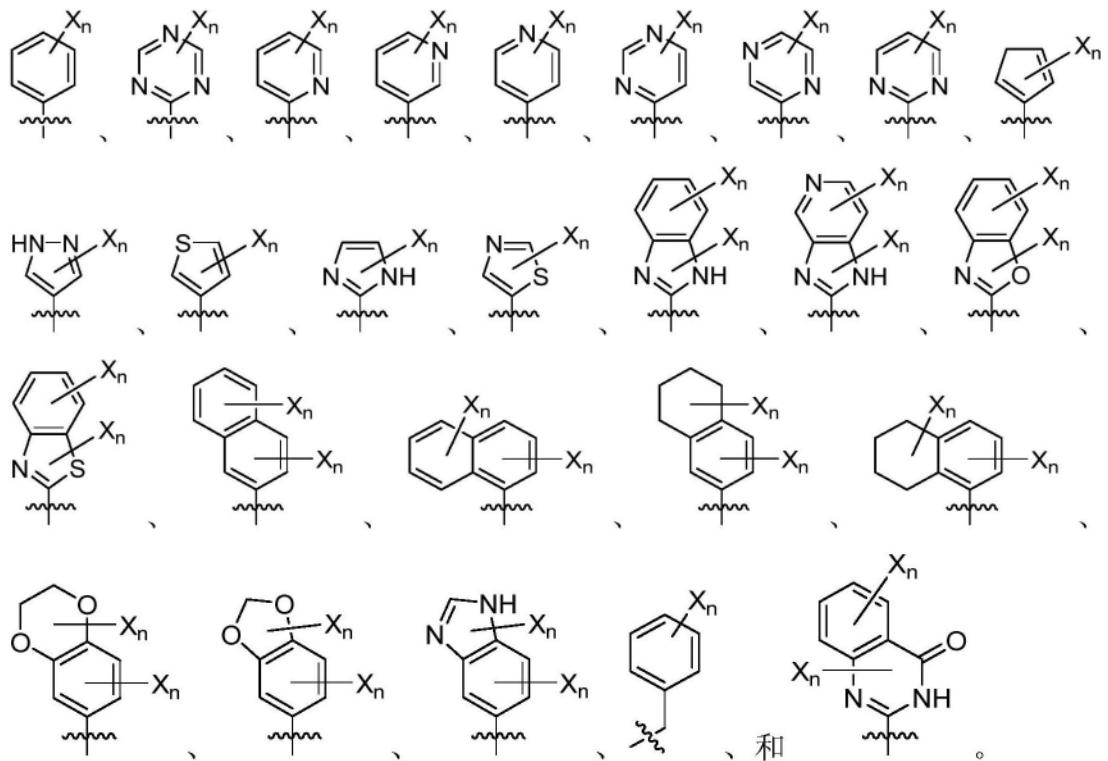
其中每次出现的任选地取代的烷基和杂环烷基独立地是任选地被选自下列的至少一个取代基取代的： $C_1-C_6$ 烷基、卤素、 $-OR^a$ 、 $=O$ 、任选地取代的苯基、任选地取代的杂环基、 $-N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 和 $-N(R^a)(R^a)$ ，其中每次出现的 $R^a$ 独立地是H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基、任选地取代的芳基或任选地取代的杂芳基，或两个 $R^a$ 基团与其所结合的N组合形成杂环；

其中每次出现的任选地取代的烷氧基是任选地被选自下列的至少一个取代基取代的： $C_1-C_{10}$ 烷基、卤素、全卤烷基、 $=O$ 、 $-OH$ 、烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_3)_2$ 、苯基、苄基、(1-甲基-咪唑-2-基)、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、 $-C(=O)OH$ 、 $-OC(=O)(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(=O)(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C\equiv N$ 、 $-C(=O)O(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(=O)N((C_1-C_4)$ 烷基) $_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(=NH)NH_2$ ，和 $-NO_2$ ；

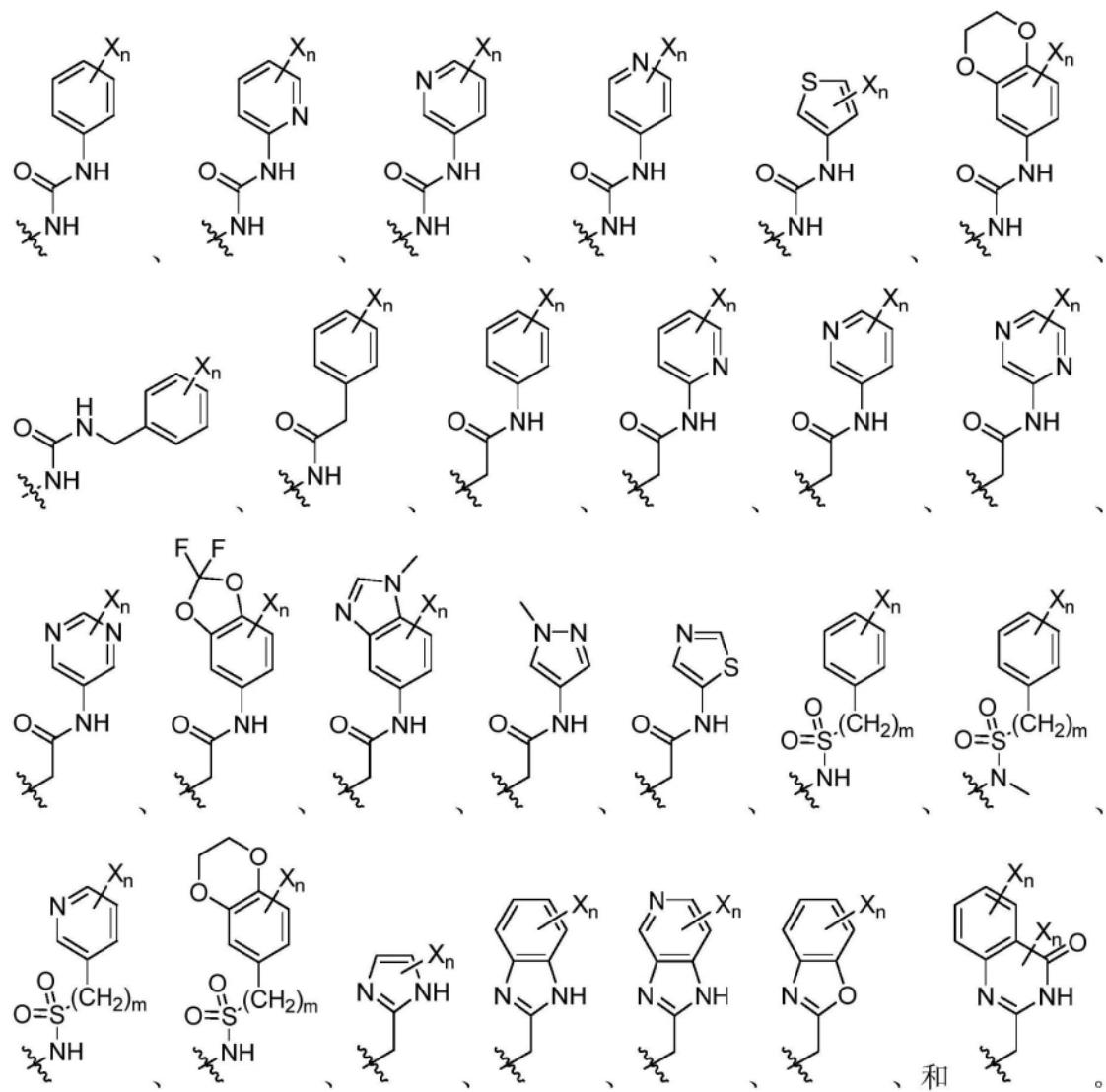
其中每次出现的任选地取代的芳基或杂芳基独立地是任选地被选自下列的至少一个取代基取代的： $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷基、 $C_1-C_6$ 卤代烷氧基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-N(R^b)(R^b)$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^b)$ 、酰基和 $C_1-C_6$ 烷氧基羰基，其中每次出现的 $R^b$ 独立地是H、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_3-C_8$ 环烷基；以及

其中每次出现的任选地取代的苯基独立地是任选地被选自下列的至少一个取代基取代的： $C_1-C_6$ 烷基、 $-OH$ 、 $C_1-C_6$ 烷氧基、卤素、氨基、乙酰氨基和硝基。

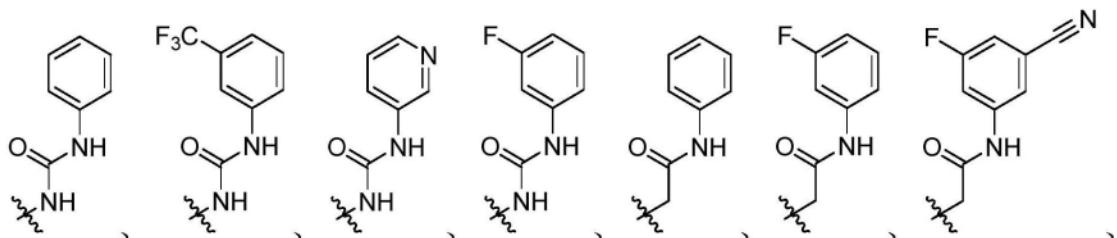
2. 根据权利要求1所述的化合物，其中Cy选自：

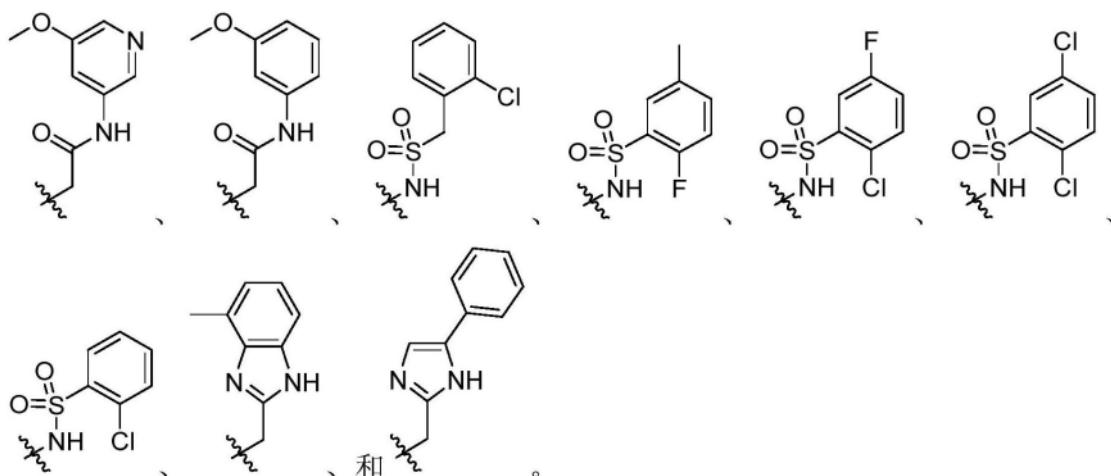


3. 根据权利要求1所述的化合物，其中R<sup>1</sup>选自：



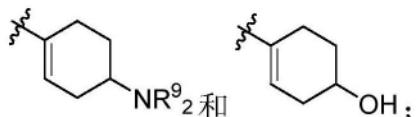
4. 根据权利要求3所述的化合物,其中R<sup>1</sup>选自:





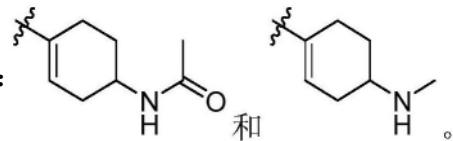
5. 根据权利要求1所述的化合物，其中R<sup>2</sup>选自：甲基、乙基和异丙基。

6. 根据权利要求1所述的化合物，其中L-R<sup>3</sup>选自：



其中每次出现的R<sup>9</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、氧杂环丁基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧酰胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>(C(0)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氰基烷基。

7. 根据权利要求6所述的化合物,其中L-R<sup>3</sup>选自:



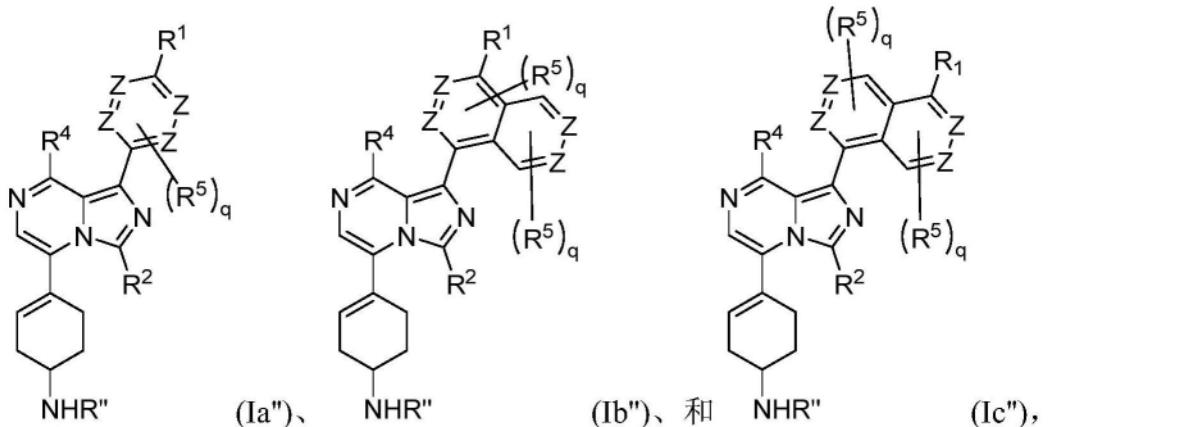
8. 根据权利要求1所述的化合物，其中R<sup>4</sup>是H或-NH<sub>2</sub>。

9. 根据权利要求1所述的化合物，其中R<sup>5</sup>，如果存在，则是-F。

10. 根据权利要求6所述的化合物，其中每次出现的R<sup>9</sup>独立地选自：H、氧杂环丁基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>。

烷基、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、F、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、和O和N—。

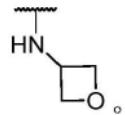
11. 根据权利要求1所述的化合物，其选自：



其中每次出现的R" 独立地是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

12. 根据权利要求1所述的化合物，其中R'，选自-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-

NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-NHCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-N(Me)CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-N(Me)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)NMe<sub>2</sub>、-N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)NMe<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)NHMe、-N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)NMe<sub>2</sub>、和



13. 化合物, 其选自:

2- (4- (8-氨基-5- (4- (氨基) 环己-1- 烯-1- 基) -3- 甲基咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1- 基) -N- [3- (三氟甲基) 苯基] 乙酰胺;

2- (4- {8-氨基-3- 乙基-5- [4- (甲基氨基) 环己-1- 烯-1- 基] 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1- 基) -N- [3- (三氟甲基) 苯基] 乙酰胺;

2- (4- {8-氨基-5- [4- (甲基氨基) 环己-1- 烯-1- 基] -3- (丙烷-2- 基) 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1- 基) 萘-1- 基) -N- [3- (三氟甲基) 苯基] 乙酰胺;

2- (4- {8-氨基-3- 甲基-5- [4- (甲基氨基) 环己-1- 烯-1- 基] 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1- 基) -N- [3- (三氟甲基) 苯基] 乙酰胺;

2- (4- {8-氨基-3- 甲基-5- [4- (甲基氨基) 环己-1- 烯-1- 基] 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1- 基} -3- 氟苯基) -N- [3- (三氟甲基) 苯基] 乙酰胺;

2- (4- (8-氨基-3- 异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1- 烯-1- 基) 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1- 基) 萘-1- 基) -N- 苯乙酰胺;

2- (4- (8-氨基-3- 异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1- 烯-1- 基) 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1- 基) -3- 氟苯基) -N- (3- 氟苯基) 乙酰胺;

2- (4- (8-氨基-3- 异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1- 烯-1- 基) 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1- 基) 萘-1- 基) -N- (3- 氟苯基) 乙酰胺;

2- (4- (8-氨基-3- 异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1- 烯-1- 基) 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1- 基) 萘-1- 基) -N- (3- 氟-5- 甲氧基苯基) 乙酰胺;

2- (4- (8-氨基-3- 异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1- 烯-1- 基) 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1- 基) 萘-1- 基) -N- (3- 氟-5- 甲氧基苯基) 乙酰胺;

2- (4- (8-氨基-3- 异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1- 烯-1- 基) 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1- 基) 萘-1- 基) -N- (3- 氟-5- 甲氧基苯基) 乙酰胺;

2- (4- (8-氨基-3- 异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1- 烯-1- 基) 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1- 基) 萘-1- 基) -N- (吡啶-2- 基) 乙酰胺;

2- (4- (8-氨基-3- 异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1- 烯-1- 基) 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1- 基) 萘-1- 基) -N- (5- 甲氧基吡啶-3- 基) 乙酰胺;

2- (4- (8-氨基-3- 异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1- 烯-1- 基) 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1- 基) 萘-1- 基) -N- (3- 甲氧基苯基) 乙酰胺;

2- (4- (8-氨基-3- 异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1- 烯-1- 基) 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1- 基) 萘-1- 基) -N- (3- 甲氧基苯基) 乙酰胺;

2- (4- (8-氨基-3- 异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1- 烯-1- 基) 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1- 基) 萘-1- 基) -N- (吡啶-3- 基) 乙酰胺;

2- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -N- (吡嗪-2-基) 乙酰胺；

2- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -N- (噻唑-5-基) 乙酰胺；

2- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -N- (1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 乙酰胺；

2- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -N- (2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧化代-5-基) 乙酰胺；

2- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -N- (1-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙酰胺；

2- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -N- (3,4-二甲氧基苯基) 乙酰胺；

2- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -N- (嘧啶-5-基) 乙酰胺；

2- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -N- (5-氟代吡啶-3-基) 乙酰胺；

2- (5- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -N- (3-氟苯基) 乙酰胺；

2- (5- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -N- 苯乙酰胺；

3- {4- [8-氨基-5- (4- (氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲；

3- {4- [8-氨基-3-甲基-5- [4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲；

1- (4- (8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-乙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -3- (3- (三氟甲基) 苯基) 脲；

3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3- (丙烷-2-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲；

1- (4- (8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -3- 苯脲；3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3,5-双(三氟甲基) 苯基] 脲；

3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- (3,5-二甲基苯基) 脲；

3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [4-氯-3- (三氟甲基) 苯基] 脲；

1- (4- (8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -3- 苯脲；3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [(4-甲基苯基) 甲基] 脲；

1- (4- (8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-

基)-3-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)脲；

1-{4-[8-氨基-5-(4-氨基环己-1-烯-1-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)脲；

1-{4-[8-氨基-5-(4-氨基环己-1-烯-1-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3-(2-甲氧基-5-甲基苯基)脲；

3-{4-[8-氨基-5-(4-氨基环己-1-烯-1-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-1-(5-氯-2-甲基苯基)脲；

3-{4-[8-氨基-5-(4-氨基环己-1-烯-1-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-1-(3-氟苯基)脲；

1-(4-(8-氨基-5-(4-氨基环己-1-烯-1-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-(间甲苯基)脲；

1-{4-[8-氨基-5-(4-氨基环己-1-烯-1-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3-(2-甲氧基苯基)脲；

3-{4-[8-氨基-5-(4-氨基环己-1-烯-1-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-1-[4-(三氟甲基)苯基]脲；

N-(4-{8-氨基-3-甲基-1-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)萘-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}环己-3-烯-1-基)乙酰胺；

1-{4-[8-氨基-5-(4-氨基环己-1-烯-1-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}脲；

3-{4-[8-氨基-5-(4-氨基环己-1-烯-1-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-1-(2,3-二氢-1,4-苯并二𫫇烯-6-基)脲；

3-{4-[8-氨基-5-(4-氨基环己-1-烯-1-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3-氟苯基}-1-(2,3-二氢-1,4-苯并二𫫇烯-6-基)脲；

1-{4-[8-氨基-5-(4-氨基环己-1-烯-1-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3-氟苯基}-3-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}脲；

3-(4-{8-氨基-3-乙基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}萘-1-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；

1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲；

3-(4-{8-氨基-3-乙基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-3-氟苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；

3-(4-{8-氨基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-3-氟苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；

3-(4-{8-氨基-3-甲基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-3-氟苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；

3-(4-{8-氨基-3-甲基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-3-甲基苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；

3-(4-{8-氨基-3-甲基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-2-甲基苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；

3- (4- {8-氨基-3-甲基-5-[4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} -5-氟-2-甲基苯基) -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲；

3- (4- {8-氨基-3-甲基-5-[4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} -5-氟-2-甲氧基苯基) -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲；

3- (4- {8-氨基-3-甲基-5-[4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} 萍-1-基) -1- (3-甲基苯基) 脲；

3- (4- {8-氨基-3-甲基-5-[4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} 萍-1-基) -1- (3-氟苯基) 脲；

3- (4- {8-氨基-3-乙基-5-[4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} 萍-1-基) -1- (3-氟苯基) 脲；

3- (4- {8-氨基-3-乙基-5-[4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} 萍-1-基) -1- (3-甲基苯基) 脲；

3- (4- {8-氨基-5-[4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] -3- (丙烷-2-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} 萍-1-基) -1- (3-甲基苯基) 脲；

3- (4- {8-氨基-5-[4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] -3- (丙烷-2-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} 萍-1-基) -1- (3-氟苯基) 脲；

1- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萍-1-基) -3- 苯脲；

1- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萍-1-基) -3- (吡啶-3-基) 脲；

1- (5- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萍-1-基) -3- (3-氟苯基) 脲；

1- (5- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萍-1-基) -3- (3- (三氟甲基) 苯基) 脲；

1- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氟苯基) -3- (2,3-二氢苯并[b][1,4]二~~噁~~烯-6-基) 脲；

1- (4- (8-氨基-3-乙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氟苯基) -3- (3-氟苯基) 脲；

1- (5- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萍-1-基) -3- 苯脲；

1- (5- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萍-1-基) -3- (2,3-二氢苯并[b][1,4]二~~噁~~烯-6-基) 脲；

1- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氟苯基) -3- (3-氟苯基) 脲；

1- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氟苯基) -3- 苯脲；

1- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萍-1-基) -3- (吡啶-2-基) 脲；

1- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-

基) 萍-1-基) -3- (3-氟苯基) 脲；

1- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-

基)-3-甲氧基苯基)-3-(3-氟苯基)脲；

1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-3-苯脲；

1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-3-(3-氟苯基)脲；

1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(3-氟基-5-氟苯基)脲；

1-(5-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)异喹啉-8-基)-3-(3-氟苯基)脲；

1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-苄脲；

1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-基)脲；

1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(3-甲氧基苯基)脲；

1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(3-氟基苯基)脲；

1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)脲；

1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(4-氟苯基)脲；

1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)脲；

1-(4-(8-氨基-3-甲基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3-(5-甲氧基吡啶-3-基)脲；

1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3-(5-氟代吡啶-3-基)脲；

1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(噻吩-3-基)脲；

1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(3,5-二氟苯基)脲；

1- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萍-1-基) -3- (2-氟苯基) 脲;

1- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-甲基苯基) -3- (吡啶-3-基) 脲;

1- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氯苯基) -3- (吡啶-3-基) 脲;

1- (4- (3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-苯脲; 3-异丙基-1- (4- ((7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 甲基) 萍-1-基) -5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;

1- (4- ((1H-苯并[d]咪唑-2-基) 甲基) 萍-1-基) -3-甲基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;

1- (4- ((1H-苯并[d]咪唑-2-基) 甲基) -2-氟苯基) -3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;

1- (4- ((1H-苯并[d]咪唑-2-基) 甲基) 萍-1-基) -3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;

1- (5- ((1H-苯并[d]咪唑-2-基) 甲基) 萍-1-基) -3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;

1- (4- ((4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 甲基) 萍-1-基) -3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;

1- (4- ((4,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 甲基) 萍-1-基) -3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;

3-异丙基-1- (4- ((5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 甲基) 萍-1-基) -5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;

2- ((4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萍-1-基) 甲基) -1H-苯并[d]咪唑-5-腈;

1- (4- ((7-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 甲基) 萍-1-基) -3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;

1- (4- ((1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 甲基) 萍-1-基) -3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;

1- (4- ((7-氯-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 甲基) 萍-1-基) -3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;

3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) -1- (4- ((5-苯基-1H-咪唑-2-基) 甲基) 萍-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -2-氟苯基) -1- (2-氯苯基) 甲磺酰胺;

N- (4- (8-氨基-3-甲基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萍-1-基) -2-氯苯磺酰胺;

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氟苯基) 苯磺酰胺;

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氟苯基) -3-氟苯磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -1- (2-氯苯基) 甲磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氟苯基) -2-氯苯磺酰胺；

N- (5- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -2-氯苯磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -3-氟苯磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氟苯基) -2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -2-氟苯基) -2-氯苯磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氟苯基) -1- (2-氯苯基) 甲磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -2-氯苯磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -1- (3-氟苯基) 甲磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氟苯基) -1- 苯基甲磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -2,5-二氟苯磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -2-氟-5-甲基苯磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -2-氯-5-氟苯磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -1- (2-氟苯基) 甲磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -1- (2,5-二氟苯基) 甲磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氟苯基) -1- (2-氟苯基) 甲磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氟苯基) -1- (2,5-二氟苯基) 甲磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-

基) -3-氟苯基) -1- (2,5-二氟苯基) 甲磺酰胺；

基)-3-氟苯基)-1-(3,5-二氟苯基)甲磺酰胺；

N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯磺酰胺；

N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；

N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；

N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-2,5-二氯苯磺酰胺；

N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2,5-二氟苯基)-1-(2-氯苯基)甲磺酰胺；

N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2,3-二氟苯基)-1-(2-氯苯基)甲磺酰胺；

N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-1-(吡啶-3-基)甲磺酰胺；

N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-1-(吡啶-3-基)甲磺酰胺；

N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-1-(3-甲氧基苯基)甲磺酰胺；

N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-1-(3-甲氧基苯基)甲磺酰胺；

N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-1-(3,5-二氟苯基)甲磺酰胺；

N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-1-(2-氯苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

1-{4-[(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基}-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；

4-(8-氨基-1-{4-[(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基}-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-醇；

5-[4-(二甲基氨基)环己-1-烯-1-基]-1-{4-[(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基}-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；

5-{4-[(2,2-二氟乙基)(甲基)氨基]环己-1-烯-1-基}-1-{4-[(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基}-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；

5-(4-氨基环己-1-烯-1-基)-1-{4-[(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基}-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；

5-{4-[(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)环己-1-烯-1-基]-1-{4-[(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基}-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；

5-{4-[(2,2-二氟乙基)氨基]环己-1-烯-1-基}-1-{4-[(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基}-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；

13

5- {4- [(2-氟乙基)氨基]环己-1-烯-1-基} -1- {4- [(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基} -3- (丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；

1- {4- [(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基} -3- (丙烷-2-基) -5- {4- [(2,2,2-三氟乙基)氨基]环己-1-烯-1-基}咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；

5- {4- [(2-氟乙基) (甲基)氨基]环己-1-烯-1-基} -1- {4- [(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基} -3- (丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；

5- {4- [甲基(3,3,3-三氟丙基)氨基]环己-1-烯-1-基} -1- {4- [(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基} -3- (丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；

3- ((4- (8-氨基-3-异丙基-1- (4- ((7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)氨基) -N,N-二甲基丙酰胺；

N- (4- {8-氨基-5- [4- (甲基氨基)环己-1-烯-1-基]} -3- (丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -2-氟-5-甲苯-1-磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-5- (4- ((2-氟乙基)氨基)环己-1-烯-1-基)} -3- 异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -2-氟苯基) -1- (2-氯苯基)甲磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-5- (4- ((2-氟乙基)氨基)环己-1-烯-1-基)} -3- 异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -2-氟苯基) -2-氯苯磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-5- (4- 羟基环己-1-烯-1-基)} -3- 异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -2-氟苯基) -1- (2-氯苯基)甲磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-5- (4- 羟基环己-1-烯-1-基)} -3- 异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -2-氯苯磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-5- (4- ((2,2-二氟乙基)氨基)环己-1-烯-1-基)} -3- 异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -2-氟苯基) -2-氯苯磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3- 异丙基-5- (4- (氧杂环丁基-3-基氨基)环己-1-烯-1-基)}咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -2-氟苯基) -1- (2-氯苯基)甲磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-5- (4- ((2-氟乙基)氨基)环己-1-烯-1-基)} -3- 异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -2,5-二氟苯基) -2-氯苯磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-5- (4- ((2-氟乙基)氨基)环己-1-烯-1-基)} -3- 异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -2-氟苯基) -2-氟苯磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-5- (4- ((2-氟乙基) (甲基)氨基)环己-1-烯-1-基)} -3- 异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -2-氟苯基) -2-氯苯磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-5- (4- ((2-氟乙基)氨基)环己-1-烯-1-基)} -3- 甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -2-氟苯基) -2-氯苯磺酰胺；

N- (4- (8-氨基-3- 异丙基-5- (4- (氧杂环丁基-3-基氨基)环己-1-烯-1-基)}咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -2-氟苯基) -2-氯苯磺酰胺；

或其盐。

14. 药物组合物,其包含根据权利要求1-13中任一项所述的至少一种化合物和至少一种药学上可接受的载体。

15. 根据权利要求1-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制备治疗对象中IRE1 $\alpha$ 相关的疾病的药物的用途。

16. 根据权利要求15所述的用途,其中所述疾病选自神经退行性疾病、脱髓鞘病、癌症、眼病、纤维变性疾病、和糖尿病。

17. 根据权利要求16所述的用途,其中所述神经退行性疾病选自色素性视网膜炎、肌萎缩性侧索硬化症、视网膜变性、黄斑变性、帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病、朊病毒病、克-雅二氏病、和库鲁病。

18. 根据权利要求16所述的用途,其中所述脱髓鞘病选自沃耳弗腊姆综合征、佩-梅二氏病、横贯性脊髓炎、夏-马-图三氏病、和多发性硬化。

19. 根据权利要求16所述的用途,其中所述癌症是多发性骨髓瘤。

20. 根据权利要求16所述的用途,其中所述糖尿病选自I型糖尿病和II型糖尿病。

21. 根据权利要求16所述的用途,其中所述眼病选自色素性视网膜炎、视网膜变性、黄斑变性、和沃耳弗腊姆综合征。

22. 根据权利要求16所述的用途,其中所述纤维变性疾病选自特发性肺纤维变性、心肌梗塞、心脏肥大、心力衰竭、硬变、对乙酰氨基酚肝毒性、丙型肝炎病、肝脂肪变性、或肝纤维化。

23. 根据权利要求15-22中任一项所述的用途,其中所述对象需要所述治疗。

24. 根据权利要求1-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制备抑制IRE1蛋白的活性的药物的用途。

25. 根据权利要求24所述的用途,其中所述活性选自激酶活性、低聚活性、和RNase活性。

26. 根据权利要求24所述的用途,其中所述IRE1蛋白在细胞内。

27. 根据权利要求26所述的用途,其中所述细胞的凋亡被防止或最小化。

28. 根据权利要求26所述的用途,其中所述细胞在患有IRE1 $\alpha$ 相关的疾病或障碍的有机体内。

29. 根据权利要求28所述的用途,其中所述疾病或障碍是神经退行性疾病、脱髓鞘病、癌症、眼病、纤维变性疾病、或糖尿病。

## 用于IRE1抑制的化合物和组合物

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请根据35 U.S.C. §119 (e) 要求于2017年9月1日提交的美国临时申请号62/553,320的优先权,其全部通过引用以其全部内容并入本文。

[0003] 关于联邦政府资助的研究或开发的声明

[0004] 本发明是在美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health) 授予的R41 DK108377和R41 EY026370的政府资助下完成的。政府拥有本发明的某些权利。

### 背景技术

[0005] 细胞经常经历内质网 (“ER”) 蛋白质折叠机制上工作负荷超过其能力的状况,从而引起ER应激。ER应激可能是由分泌工作超负荷、折叠缺陷型分泌蛋白的表达、营养物或氧的缺乏、腔钙 (luminal calcium) 浓度的变化、和静止 (resting) 氧化还原状态的偏差引起的。在ER应激下,分泌蛋白以未折叠的形式积累在细胞器内,从而触发一系列细胞内信号途径,称为未折叠蛋白应答 (UPR)。UPR信号传导提高了编码陪伴分子、氧化还原酶、脂质生物合成酶、和ER相关降解 (ERAD) 组分的基因的转录。

[0006] 在某些情况下,ER应激状态仍然过大,并且无法通过UPR的稳态输出来补救。在这些情况下,UPR改变策略并主动触发凋亡。受无法补救的应激的细胞的凋亡是一种质量控制策略,这种策略保护多细胞有机体免于暴露于未成熟的和受损的分泌蛋白。如果过多的细胞通过此过程死亡,则会发生许多致命的人类疾病。相反,许多人类疾病,如糖尿病和视网膜病,是ER应激下不受约束的细胞变性所致。

[0007] IRE1 $\alpha$ 和IRE1 $\beta$ 是ER跨膜蛋白,其在未折叠蛋白积累在细胞器内时被激活。IRE1 $\alpha$ 是表达更为广泛的家庭成员。双功能的激酶/核糖核酸内切酶IRE1 $\alpha$ 对进入最终UPR进行控制。IRE1 $\alpha$ 通过在应激过程中变得低聚的ER腔结构域来感知未折叠蛋白。

[0008] 在无法补救的ER应激下,UPR发出正反馈信号,并在关键节点处整合并放大以触发凋亡。IRE1 $\alpha$ 是这些促凋亡信号的关键启动子。IRE1 $\alpha$ 利用自动磷酸化作为计时器。可补救的ER应激引起低水平的瞬时自动磷酸化,将RNase活性限制于XBP1 mRNA剪接。然而,持续的激酶自动磷酸化会导致IRE1 $\alpha$ 的RNase获得松弛的特异性,使RNase内切核苷酸地 (endonucleolytically) 降解紧邻IRE1 $\alpha$ 的数千个定位于ER的mRNA。这些mRNA编码共翻译易位的分泌蛋白 (例如,β细胞中的胰岛素)。随着mRNA的持续降解,编码ER驻留酶的转录物也被耗尽,从而使整个ER蛋白折叠机制失去稳定性。一旦IRE1 $\alpha$ 的RNase变得过度活跃,通过XBP1剪接进行的自适应信号传导将被ER mRNA破坏所掩盖,从而将细胞推入凋亡状态。

[0009] 受IRE1 $\alpha$ 的过度活跃的RNase活性严格控制的最终UPR信号导致 (1) 在ER膜处广泛的mRNA降解,其导致线粒体凋亡, (2) 促氧化剂——硫氧还蛋白相互作用蛋白 (TXNIP) 的诱导,其激活NLRP3炎性小体产生白细胞介素-1 $\beta$ 的成熟和分泌,并随后在胰岛中产生无菌性炎症而导致糖尿病,和 (3) miRNA17前体 (pre-miRNA17) 的降解,从而导致线粒体胱天蛋白酶2前体 (pre-mitochondrial caspase 2) 的裂解和翻译上调和编码TXNIP的mRNA的稳定。

[0010] 色素性视网膜炎 (RP) 是一类临幊上和遗传上异质的遗传性视网膜障碍,其特征是

弥漫性进行性功能障碍以及视杆与视锥光感受器和视网膜色素上皮的丧失。没有获准疗法来治疗遭受不可逆性视力丧失的RP患者。在多种形式的RP中,ER内错折叠蛋白的积累似乎是主要的致病机制。视紫红质中的突变导致在ER中错折叠并积累的有缺陷的视紫红质蛋白,从而引起ER应激。

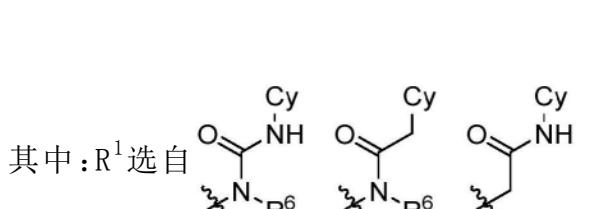
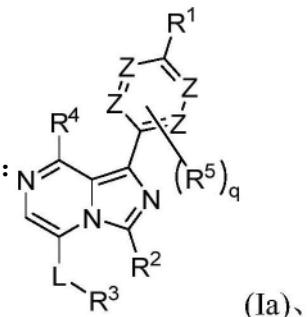
[0011] 在本领域中需要能够治疗ER应激而不诉诸基于UPR的细胞凋亡,从而治疗与ER应激相关的多种障碍和疾病的新型小分子化合物。这类疾病包括,例如,神经退行性疾病、脱髓鞘病、癌症、眼病、纤维变性疾病、和/或糖尿病。本发明满足了这些需求。

## 发明内容

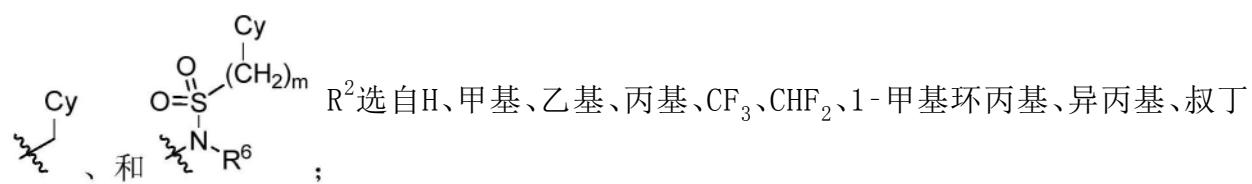
[0012] 本发明提供了某些化合物,以及包含本发明的至少一种化合物和至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。本发明还提供了治疗对象中IRE1 $\alpha$ 相关的疾病的方法。本发明还提供了抑制IRE1蛋白的活性的方法。

[0013] 在某些实施方式中,化合物是式(Ia)、式(Ib)、或式(Ic)的化合物,或其盐、溶剂化

物、对映体、非对映异构体、同位素体(isotopologue)、或互变异构体:

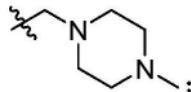


(Ib), (Ic),



R<sup>2</sup>选自H、甲基、乙基、丙基、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、1-甲基环丙基、异丙基、叔丁基、和C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基,其中每一个非H取代基独立地任选地用R<sup>7</sup>的单个实例取代,前提是,如果R<sup>3</sup>存在,则R<sup>3</sup>是H;L选自键、-CH<sub>2</sub>-、和-C(=O)-;R<sup>3</sup>选自H、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>杂烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>杂烯基、任选地取代的苄基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>环杂烯基、任选地取代的杂环基、任选地取代的芳基,和任选地取代的杂芳基(诸如,但不限于咪唑基或吡唑基);R<sup>4</sup>选自-H、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、卤素、-NH<sub>2</sub>、和-NHR<sup>8</sup>;R<sup>5</sup>的每一个实例独立地选自卤化物(halide)、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、任选地取代的苯基、任选地取代的

$C_1-C_6$  烷基、任选地取代的  $C_1-C_6$  烷氧基、和任选地取代的杂环烷基;  $R^6$  选自 H 和任选地取代的  $C_1-C_6$  烷基;  $R^7$  选自任选地取代的  $C_1-C_8$  烷基、任选地取代的  $C_3-C_8$  环烷基、任选地取代的  $C_2-C_8$  烯基、任选地取代的  $C_2-C_8$  炔基、任选地取代的  $C_1-C_8$  杂烷基、任选地取代的  $C_3-C_8$  杂环烷基、任选地取代的  $C_2-C_8$  杂烯基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基(诸如,但不限于咪唑基或吡唑基),和任选地取代的苄基;  $R^8$  是任选地取代的  $C_1-C_3$  烷基; Cy 选自芳基、杂芳基、 $C_3-C_{10}$  环烷基、 $C_3-C_{10}$  环烯基、 $C_3-C_{10}$  杂环烷基、 $C_3-C_{10}$  杂环烯基、多环芳基、多环杂芳基、多环  $C_3-C_{10}$  环烷基、多环  $C_3-C_{10}$  环烯基、多环  $C_3-C_{10}$  杂环烷基、和多环  $C_3-C_{10}$  杂环烯基; 其中 Cy 用 0 至 'n' 个 X 的实例取代, X 的每一个实例独立地选自 H、OH、卤化物、腈、任选地取代的  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、任选地取代的  $C_1-C_6$  烷氧基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、和



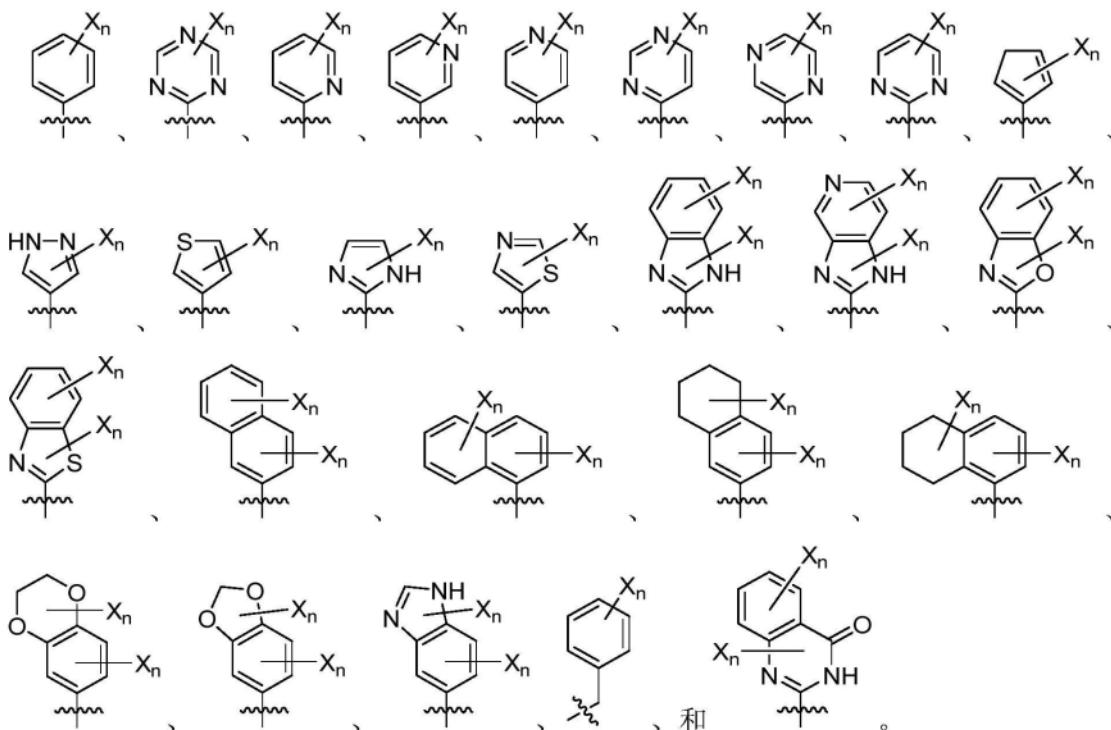
Z 的每一个实例,如果存在,则独立地选自 CH 和 N; m 是选自 0、1、2、3、和 4 的整数;n 是选自 0、1、2、3、4、和 5 的整数; 和 q 是选自 0、1、2、3、4、和 5 的整数。

[0014] 在某些实施方式中,每次出现的任选地取代的烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂环烷基、杂烯基、苄基、杂环基、或环烷基独立地任选地用选自  $C_1-C_6$  烷基、卤(halo)、-OR<sup>a</sup>、任选地取代的苯基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的杂环基、-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、和-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>a</sup>) 的至少一种取代基取代,其中每次出现的 R<sup>a</sup> 独立地是 H、任选地取代的  $C_1-C_6$  烷基、任选地取代的  $C_3-C_8$  环烷基、任选地取代的芳基、或任选地取代的杂芳基,或者两个 R<sup>a</sup> 基团与 N 结合,这两个 R<sup>a</sup> 基团连接至 N 而形成杂环。

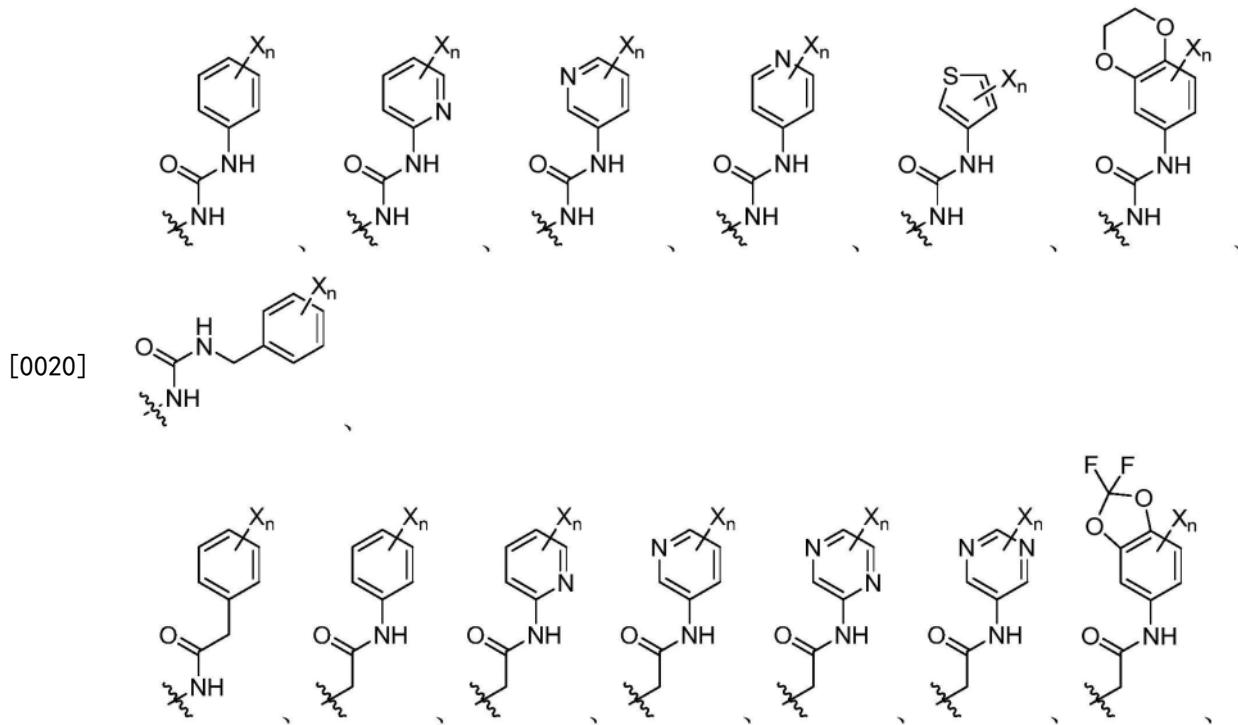
[0015] 在某些实施方式中,每次出现的任选地取代的芳基或杂芳基独立地任选地用选自  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷氧基、卤、-CN、-OR<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>b</sup>)、-NO<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>b</sup>)、酰基、和  $C_1-C_6$  烷氧基羰基的至少一种取代基取代,其中每次出现的 R<sup>b</sup> 独立地是 H、 $C_1-C_6$  烷基、或  $C_3-C_8$  环烷基。

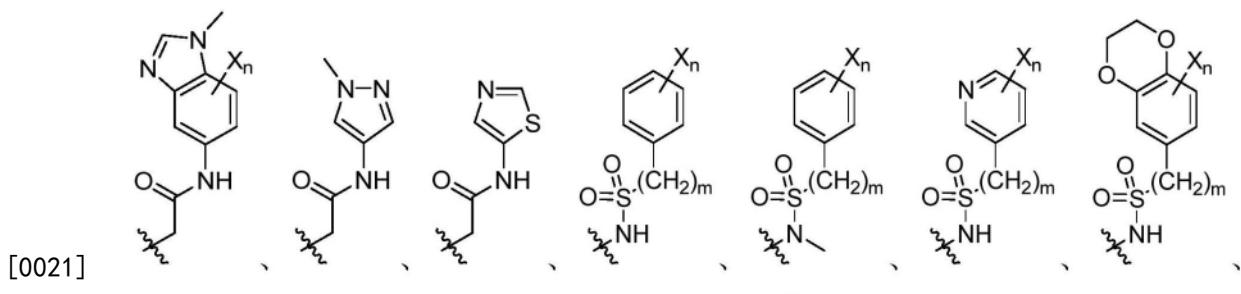
[0016] 在某些实施方式中,每次出现的任选地取代的芳基或杂芳基独立地任选地用选自  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷氧基、卤、-CN、-OR<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)(R<sup>c</sup>)、和  $C_1-C_6$  烷氧基羰基的至少一种取代基取代,其中每次出现的 R<sup>c</sup> 独立地是 H、 $C_1-C_6$  烷基、或  $C_3-C_8$  环烷基。

[0017] 在某些实施方式中,Cy 选自:

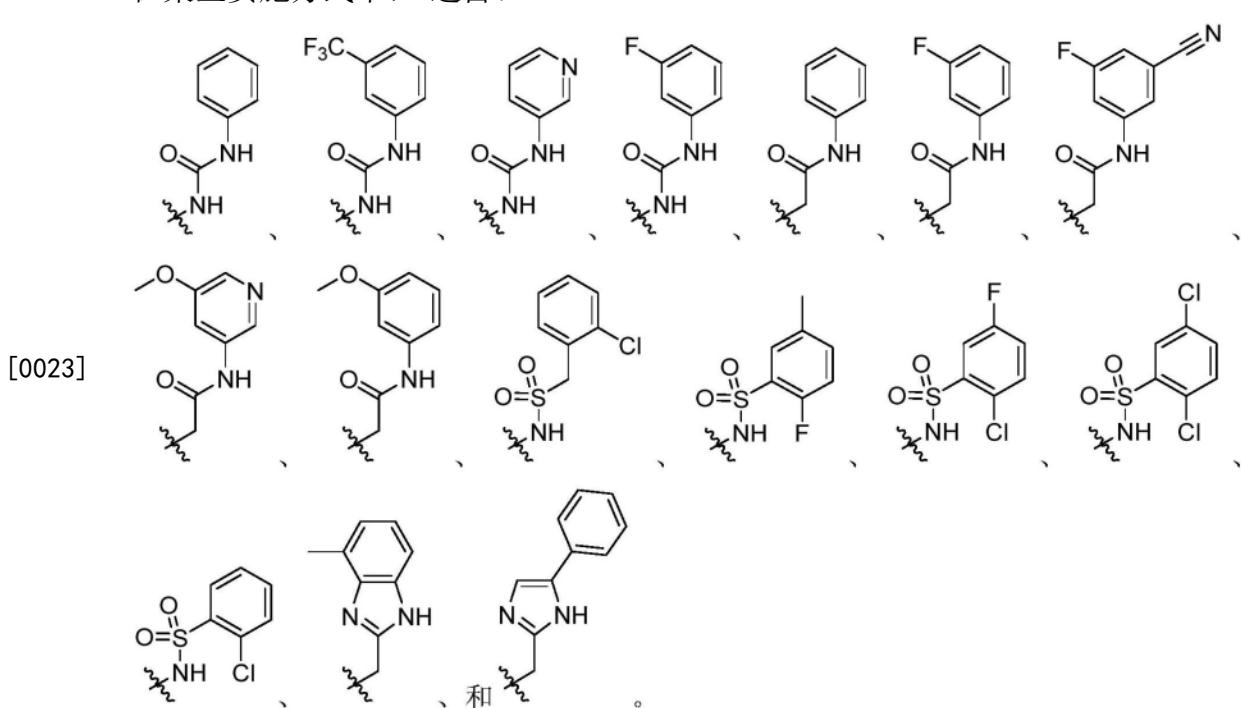


[0019] 在某些实施方式中, R<sup>1</sup>选自:



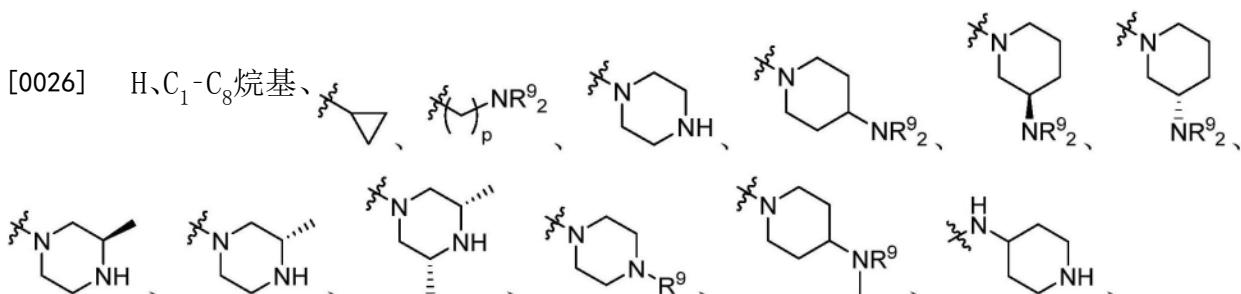


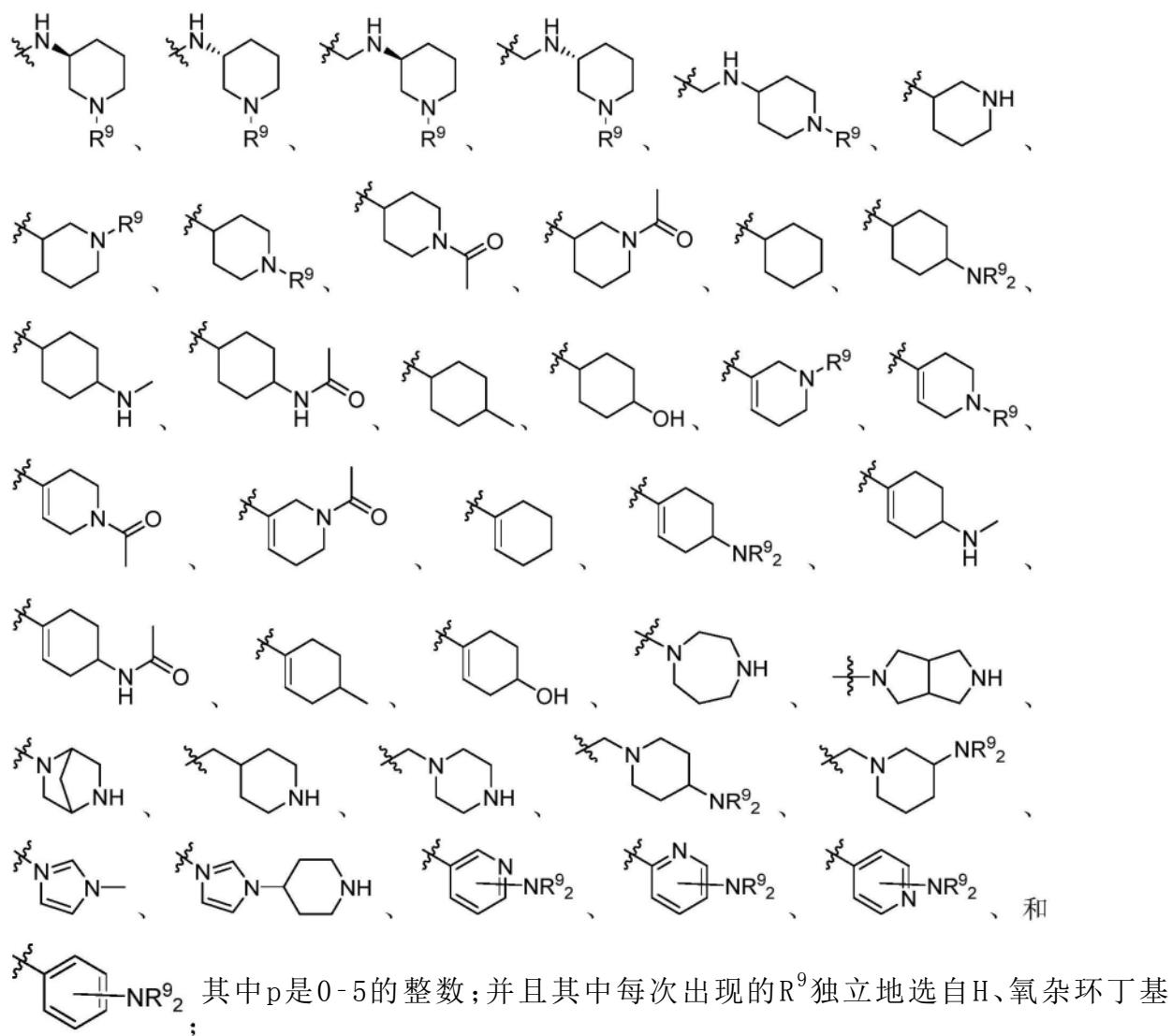
[0022] 在某些实施方案中，P<sup>1</sup>选自



[0024] 在某些实施方式中,  $R^2$  选自甲基、乙基和异丙基。

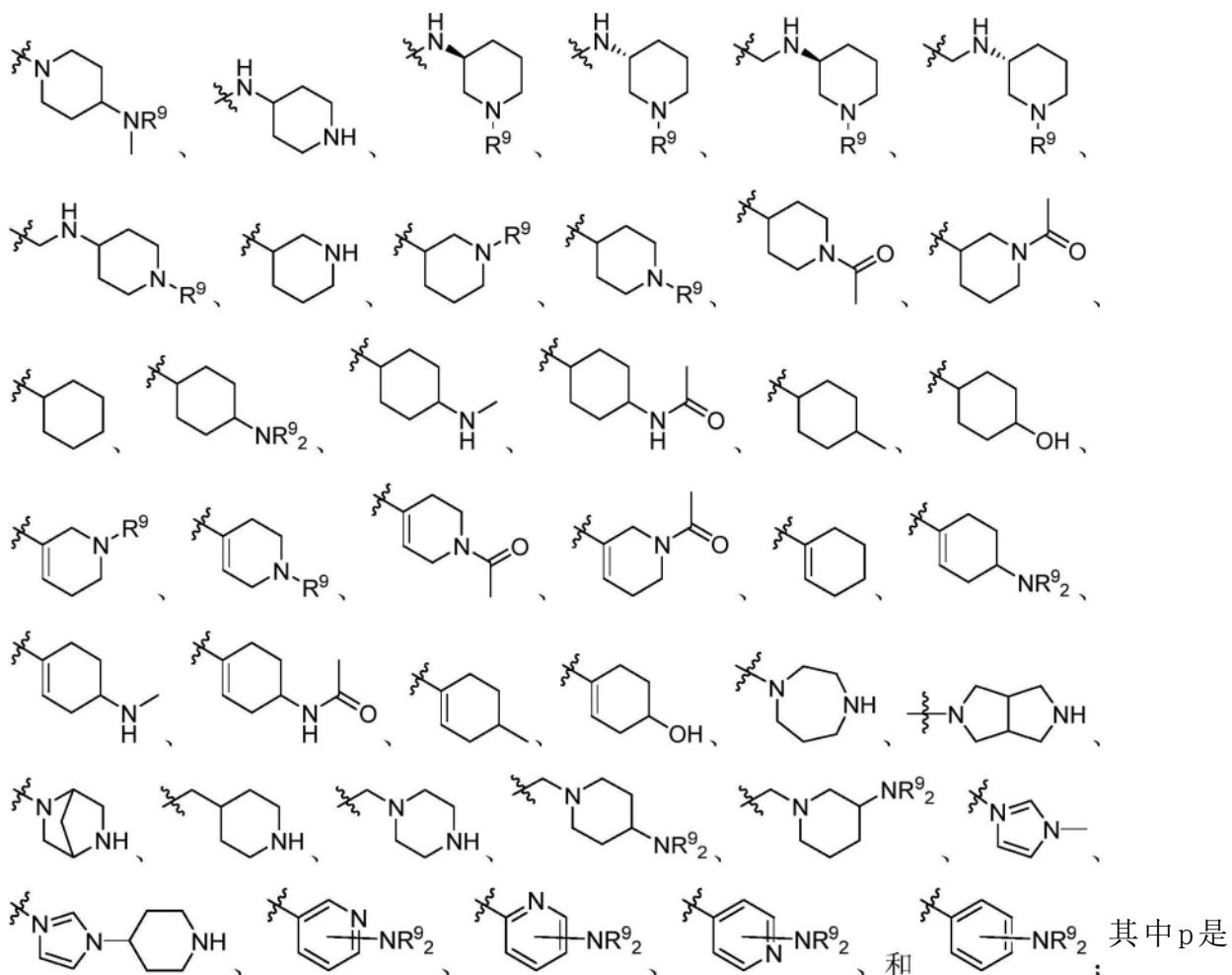
[0025] 在某些实施方式中,  $R^3$  选自:





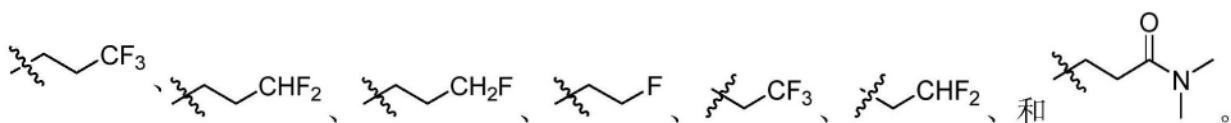
[0027] 在某些实施方式中, R<sup>3</sup> 选自: 在某些实施方式中, R<sup>4</sup> 是 H 或 -NH<sub>2</sub>。在某些实施方式中, R<sup>5</sup>, 如果存在, 则是 -F。

[0028] 在某些实施方式中, R<sup>7</sup>, 如果存在, 则选自:

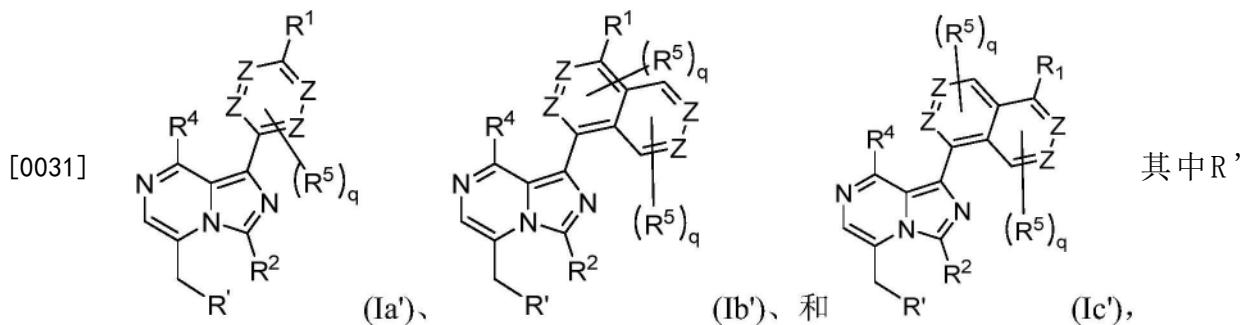


0-5的整数；并且其中每次出现的R<sup>9</sup>独立地选自H、氧杂环丁基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧酰胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基烷基、和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氰基烷基。

[0029] 在某些实施方式中,每次出现的R<sup>9</sup>独立地选自:H、氧杂环丁基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、

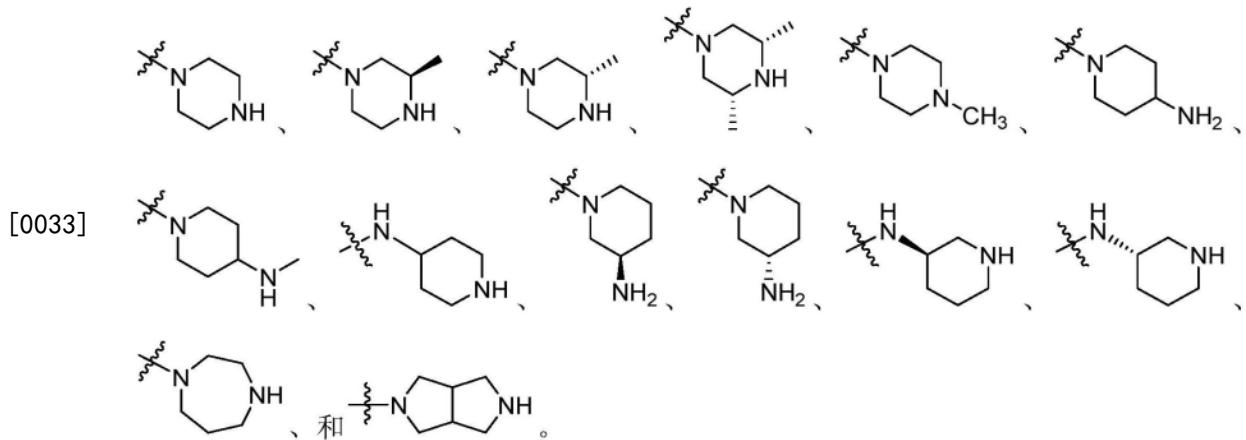


[0030] 在某些实施方式中，化合物选自：

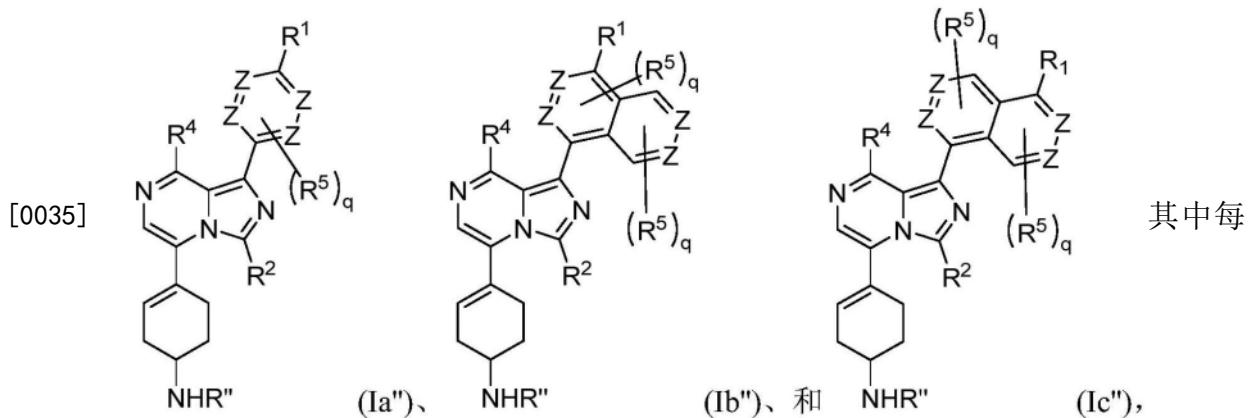


是  $\mathbb{R}^3$ 。

[0032] 在某些实施方式中, R' 选自:

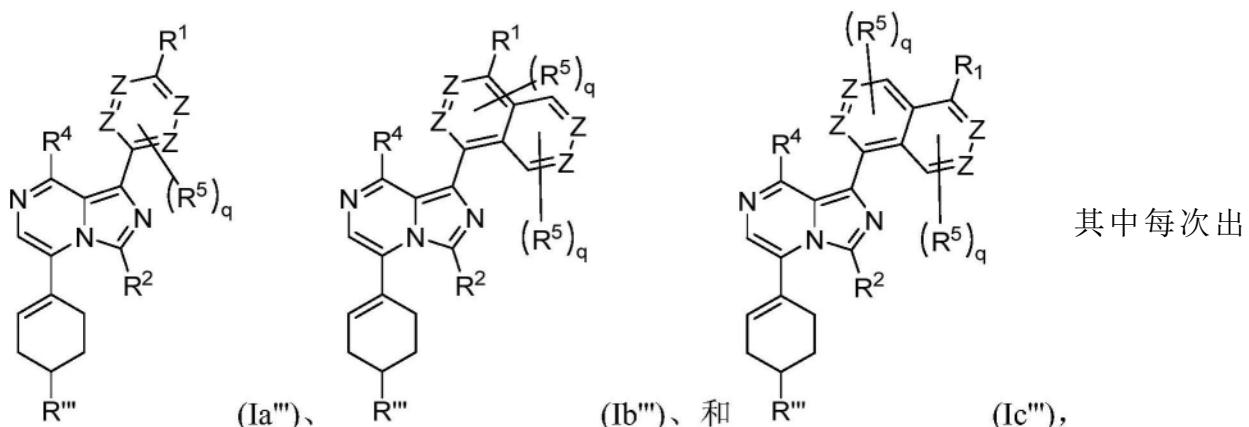


[0034] 在某些实施方式中,化合物选自:



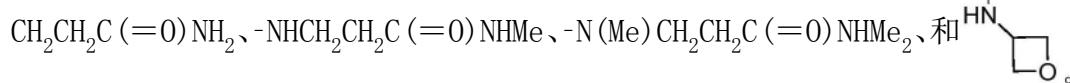
次出现的R''独立地是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0036] 在某些实施方式中,化合物选自:



现的R'''独立地选自-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、和-NH(氧杂环丁基),其中每一个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基用独立地选自卤素、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-OH、和-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基的至少一种任选地取代。

[0037] 在某些实施方式中,R'''选自-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-N(Me)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)NMe<sub>2</sub>、-N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)NMe<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(Me)



[0038] 在某些实施方式中,化合物选自实施例1-实施例232;或其盐、溶剂化物、对映体、非对映异构体、同位素体、或互变异构体。

[0039] 在某些实施方式中,方法包括给予对象治疗有效量的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、对映体、非对映异构体、或互变异构体、和/或本发明的组合物。

[0040] 在某些实施方式中,方法包括使IRE1蛋白与有效量的化合物,或其药学上可接受的盐、和/或本发明的组合物接触。

[0041] 在某些实施方式中,疾病选自神经退行性疾病、脱髓鞘病、癌症、眼病、纤维变性疾病、和糖尿病。

[0042] 在某些实施方式中,神经退行性疾病选自色素性视网膜炎、肌萎缩性侧索硬化症、视网膜变性、黄斑变性、帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病、朊病毒病、克-雅二氏病、和库鲁病。

[0043] 在某些实施方式中,脱髓鞘病选自沃耳弗腊姆综合征、佩-梅二氏病、横贯性脊髓炎、夏-马-图三氏病、和多发性硬化。

[0044] 在某些实施方式中,癌症是多发性骨髓瘤。

[0045] 在某些实施方式中,糖尿病选自I型糖尿病和II型糖尿病。

[0046] 在某些实施方式中,眼病选自色素性视网膜炎、视网膜变性、黄斑变性、和沃耳弗腊姆综合征。

[0047] 在某些实施方式中,纤维变性疾病选自特发性肺纤维变性(IPF)、心肌梗塞、心脏肥大、心力衰竭、硬变、对乙酰氨基酚(acetominophen)(扑热息痛®)肝毒性、丙型肝炎病、肝脂肪变性(hepatosteatosis)(脂肪肝病)、或肝纤维化。

[0048] 在某些实施方式中,活性选自激酶活性、低聚活性、和RNase活性。

[0049] 在某些实施方式中,IRE1蛋白在细胞内。

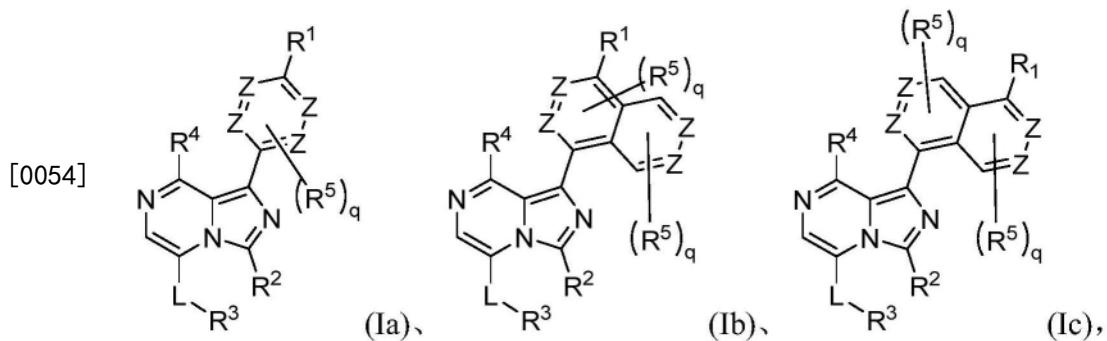
[0050] 在某些实施方式中,细胞的凋亡被防止或最小化。

[0051] 在某些实施方式中,细胞在患有IRE1 $\alpha$ 相关的疾病或障碍的有机体中。

[0052] 在某些实施方式中,对象是需要治疗的对象。

## 具体实施方式

[0053] 本发明部分地涉及预料不到的发现:IRE1 $\alpha$ 的新型抑制剂防止低聚和/或别构抑制其RNase活性。在某些实施方式中,本发明的化合物是式(Ia)、(Ib)或(Ic)的化合物:



[0055] 或其盐、溶剂化物、对映体、非对映异构体、同位素体、或互变异构体。这些化合物可用于治疗与ER应激相关的疾病或障碍,如选自神经退行性疾病、脱髓鞘病、癌症、眼病、纤维变性疾病、和糖尿病的那些。在某些实施方式中,疾病或障碍是神经退行性疾病。在其他实施方式中,疾病或障碍是脱髓鞘病。在再其他实施方式中,疾病或障碍是癌症。在再其他实施方式中,疾病或障碍是眼病。在再其他实施方式中,疾病或障碍是纤维变性疾病。在再其他实施方式中,疾病或障碍是糖尿病。

[0056] 定义

[0057] 如本文所用,以下术语中的每一个在本节中都具有与其相关的含义。

[0058] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。尽管类似于或等同于本文描述的那些方法和材料的任何方法和材料都可以用于本发明的实践或测试中,但是描述了示例性的方法和材料。

[0059] 总体上,本文所用的命名法以及药物科学和有机化学中的实验室程序是本领域公知的和常用的。

[0060] 如本文所用,冠词“一”和“一个”指代冠词的语法宾语中的一个或指代多个(即,指代至少一个)。举例来说,“一种元素”是指一种元素或多于一种的元素。

[0061] 如本文所用,术语“约”是本领域普通技术人员理解的,并且在其使用的上下文中以某种程度进行变化。如本文所用,当指代诸如量、时间上的持续时间等可测量值时,术语“约”意在包括 $\pm 20\%$ 或 $\pm 10\%$ 的变化,在某些其他实施方式中与规定值相差 $\pm 5\%$ ,在其他实施方式与规定值相差 $\pm 1\%$ ,以及在再其他实施方式中与规定值相差 $\pm 0.1\%$ ,这是因为这种变化适于执行所公开的方法。

[0062] 如本文所用,术语“癌症”被定义为特征在于异常细胞快速且不受控制地生长的疾病。癌细胞可以局部扩散,也可以通过血液和淋巴系统扩散到身体的其他部位。癌症的实例包括但不限于骨癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、皮肤癌、胰腺癌、结直肠癌、肾癌、肝癌、脑癌、淋巴瘤、白血病、肺癌等。

[0063] 如本文所用,“疾病”是对象的健康状态,其中对象不能维持稳态,并且其中如果疾病没有得到改善,则对象的健康会继续恶化。

[0064] 如本文所用,对象中的“障碍”是其中对象还能够维持稳态的健康状态,但是其中对象的健康状态没有无障碍时的健康状态有利。如果不治疗,障碍不一定会使对象的健康状态进一步下降。

[0065] 如本文所用,术语“ED<sub>50</sub>”或“ED50”是指在给予了制剂的对象中产生约50%最大作用的该制剂的有效剂量。

[0066] 如本文所用,化合物的“有效量”、“治疗有效量”或“药学上有效量”是足以向给予了化合物的对象提供有益作用的化合物的量。

[0067] 如本文所用的术语“指导材料”包括出版物、记录、图表、或可用于传达试剂试剂盒中本发明的组合物和/或化合物的有用性的任何其他表达媒介。试剂盒的指导材料可以例如附贴至容纳本发明的化合物和/或组合物的容器,或者与容纳此化合物和/或组合物的容器一起运输。可选地,指导材料可以与容器分开运输,以使接收者协同地使用指导材料和化合物。指导材料的递送可以例如通过对传达试剂盒的有用性的出版物或其他表达媒介进行物理交付,或者可以通过电子传输(例如通过计算机,如通过电子邮件、或从网站下载)来实现。

[0068] 如本文所用,“患者”或“对象”可以是人类或非人类哺乳动物或鸟类。非人类哺乳动物包括例如牲畜和宠物,如绵羊、牛、猪、犬、猫和鼠类哺乳动物。在某些其他实施方式中,对象是人类。

[0069] 如本文所用,术语“药物组合物”或“组合物”是指在本发明中有用的至少一种化合物与药学上可接受的载体的混合物。药物组合物促进化合物向对象的给予。

[0070] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指不消除本发明中有用的化合物的生物学活性或性质并且相对无毒的材料,如载体或稀释剂,即可以在不引起不期望的生物学作用或以有害方式与包含其的组合物的任何组分相互作用的情况下向对象给予的材料。

[0071] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指药学上可接受的材料、组合物或载体,如液体或固体填料、稳定剂、分散剂、悬浮剂、稀释剂、赋形剂、增稠剂、溶剂或包封材料,其涉及在对象体内或向对象携带或运输本发明中有用的化合物,使其可以发挥其预期功能。一般地,此类构建物从身体的一个器官或一部分被携带或运输到身体的另一器官或另一部分。在与制剂的其他成分(包括本发明中有用的化合物)相容的意义上讲,每种载体必须是“可接受的”,并且对对象无害。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉状黄芪胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇类,如丙二醇;多元醇,如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;表面活性剂;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;和药物制剂中使用的其他无毒相容性物质。如本文所用,“药学上可接受的载体”还包括与本发明中有用的化合物的活性相容并且对对象而言生理学上可接受的任何和所有包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、和吸收延迟剂等。补充活性化合物也可并入组合物中。“药学上可接受的载体”还可包括在本发明中有用的化合物的药学上可接受的盐。可包括在用于实践本发明的药物组合物中的其他另外的成分是本领域已知的,并且在例如Remington的Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA) (其通过引用并入本文)中有所描述。

[0072] 如本文所用,语言“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒的酸和碱,(包括其无机酸、无机碱、有机酸、无机碱、溶剂化物、水合物、和包合物)制备的所给予的化合物的盐。

[0073] 如本文所用,术语“药物组合物”是指在本发明中有用的至少一种化合物与其他化

学组分(如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂、和/或赋形剂)的混合物。药物组合物促进化合物向有机体的给予。给予化合物的多种技术包括但不限于静脉内、口、气溶胶、肠胃外、眼、肺和局部给予。

[0074] 如本文所用,术语“防止”是指避免或延迟与对象中的疾病或状况相关的症状的发作,这种疾病或状况在开始给予试剂或化合物时还未发展成这种症状。疾病、状况和障碍在本文可互换使用。

[0075] 如本文所用,术语“溶剂化物”是指通过溶剂化形成的化合物,其是溶剂的分子与溶质的分子或离子的吸引和结合的过程。当溶质的分子或离子溶解在溶剂中时,它们扩散并被溶剂分子包围。

[0076] 如本文所用,术语“治疗”是指通过向对象给予试剂或化合物来降低对象经历的疾病或状况的症状的频率或严重性。

[0077] 如本文所用,术语“烷基”本身或作为另一取代基的部分,除非另有说明,否则是指具有指定碳原子数(即, $C_1-C_{10}$ 是指1至10个碳原子)的直链或支链烃,并且包括直链、支链、或环状取代基。实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基、和环丙基甲基。最优先的是( $C_1-C_6$ )烷基,诸如,但不限于乙基、甲基、异丙基、异丁基、正戊基、正己基和环丙基甲基。

[0078] 如本文所用,术语“亚烷基”本身或作为另一取代基的部分,除非另外说明,否则是指具有指定碳原子数(即, $C_1-C_{10}$ 是指1至10个碳原子)的直链或支链烃基,并且包括直链、支链、或环状取代基,其中此基团有两种开放化合价。实例包括亚甲基、1,2-亚乙基、1,1-亚乙基、1,1-亚丙基、1,2-亚丙基和1,3-亚丙基。

[0079] 如本文所用,术语“环烷基”本身或作为另一取代基的部分,除非另外说明,否则是指具有指定碳原子数的环链烃(即, $C_3-C_6$ 是指包含由3至6个碳原子组成的环基的环状基团)并包括直链、支链或环状取代基。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、和环辛基。最优先的是( $C_3-C_6$ )环烷基,诸如,但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0080] 如本文所用,单独或与其他术语组合使用的术语“烯基”,除非另外说明,是指具有所述碳原子数的稳定的单不饱和或二不饱和直链或支链烃基。实例包括乙烯基、丙烯基(或烯丙基)、巴豆基、异戊烯基、丁二烯基、1,3-戊二烯基,1,4-戊二烯基、和更高的同系物和异构体。表示烯烃的官能团的实例是 $-CH_2-CH=CH_2$ 。

[0081] 如本文所用,单独或与其他术语组合使用的术语“炔基”,除非另外说明,否则是指具有所述碳原子数的有三个碳-碳键的稳定的直链或支链烃基。非限制性实例包括乙炔基和丙炔基、和更高的同系物和异构体。术语“炔丙基”是指以 $-CH_2-C\equiv CH$ 为例的基团。术语“高炔丙基(homopropargylic)”是指以 $-CH_2CH_2-C\equiv CH$ 为例的基团。术语“取代的炔丙基”是指以 $-CR_2-C\equiv CR$ 为例的基团,其中每次出现的R独立地是H、烷基、取代的烷基、烯基或取代的烯基,前提是至少一个R基团不是氢。术语“取代的高炔丙基”是指 $-CR_2CR_2-C\equiv CR$ 为例的基团,其中每次出现的R独立地是H、烷基、取代的烷基、烯基或取代的烯基,前提是至少一个R基团不是氢。

[0082] 如本文所用,单独或与其他术语组合使用的术语“亚烯基”,除非另有说明,否则是指具有所述碳原子数的稳定的单不饱和或二不饱和的直链或支链烃基,其中此基团有两种开放化合价。

[0083] 如本文所用,单独或与其他术语组合使用的术语“亚炔基”,除非另有说明,否则是指具有所述碳原子数的有三个碳-碳键的稳定的直链或支链烃基,其中此基团有两种开放化合价。

[0084] 如本文所用,术语“取代的烷基”、“取代的环烷基”、“取代的烯基”、“取代的炔基”、“取代的亚烷基”、“取代的亚烯基”,“取代的亚炔基”、“取代的杂烷基”、“取代的杂烯基”、“取代的杂炔基”、“取代的芳基”、“取代的杂芳基”或“取代的杂环烷基”是指优选地含有选自卤素、-OH、烷氧基、-NH<sub>2</sub>、三氟甲基、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、和-C(=O)OH(更优选地选自卤素、烷氧基和-OH)的一种或两种取代基,被选自以下的一种、两种或三种取代基所取代的上文定义的烷基、环烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、杂芳基、或杂环烷基:C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、卤素、全卤烷基(perhaloalkyl)、=O、-OH、烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、苯基、苄基、(1-甲基-咪唑-2-基)、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、-C(=O)OH、-OC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-C≡N、-C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-C(=O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=NH)NH<sub>2</sub>、和-NO<sub>2</sub>。取代的烷基的实例包括但不限于2,2-二氟丙基、2-羧基环戊基和3-氯丙基。

[0085] 如本文所用,单独或与其他术语组合使用的术语“烷氧基”,除非另有说明,否则是指通过氧原子连接至分子其余部分的上文定义的具有指定碳原子数的烷基,如,例如,甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基(异丙氧基)和更高的同系物和异构体。优选的是(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基,诸如,但不限于乙氧基和甲氧基。

[0086] 如本文所用,单独或作为另一取代基的部分的术语“卤”或“卤素”,除非另外说明,否则是指氟原子、氯原子、溴原子、或碘原子,优选氟、氯、或溴,更优选氟或氯。

[0087] 如本文所用,术语“杂烷基”本身或与另一术语组合,除非另外说明,否则是指由所述数目的碳原子和选自O、N和S的一种或两种杂原子组成的稳定的直链或支链烷基,并且其中氮原子和硫原子可以任选地被氧化,并且氮杂原子可以任选地被季铵化。杂原子(一个或多个)可位于杂烷基的任何位置,包括在杂烷基的其余部分和此其余部分所连接的片段之间的位置,以及与杂烷基中最远侧碳原子连接的位置。实例包括:-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S(=O)-CH<sub>3</sub>。多至两个杂原子可以是连续的,如,例如,-CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>、或-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>3</sub>。

[0088] 如本文所用,术语“杂烯基”本身或与另一术语组合,除非另外说明,是指由所述数目的碳原子和选自O、N和S的一种或两种杂原子组成的稳定的直链或支链单不饱和或二不饱和烃基,并且其中氮原子和硫原子可以任选地被氧化,而氮杂原子可以任选被季铵化。多至两个杂原子可以连续放置。实例包括-CH=CH-O-CH<sub>3</sub>、-CH=CH-CH<sub>2</sub>-OH、-CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>、-CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>、和-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-SH。

[0089] 如本文所用,术语“芳族”是指具有一个或多个多不饱和环并且具有芳族特征——即具有(4n+2)个不定域π(pi)电子——的碳环或杂环,其中n是整数。

[0090] 如本文所用,单独或与其他术语组合的术语“芳基”,除非另有说明,否则是指含有一个或多个环(一般是一个、两个或三个环)的碳环芳族系统,其中这些环可以以下垂方式连接在一起(如联苯),或者可以被稠合(如萘)。实例包括苯基、蒽基、和萘基。优选的是苯基和萘基,最优选的是苯基。

[0091] 如本文所用,术语“芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基”是指其中1至3个碳亚烷基链连接至芳基的

官能团,例如,-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-苯基或-CH<sub>2</sub>-苯基(苄基)。优选的是芳基-CH<sub>2</sub>-和芳基-CH(CH<sub>3</sub>)-。术语“取代的芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基”是指其中芳基被取代的芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基官能团。优选的是取代的芳基(CH<sub>2</sub>)-。类似地,术语“杂芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基”是指其中1至3个碳亚烷基链连接至杂芳基的官能团,例如,-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吡啶基。优选的是杂芳基-(CH<sub>2</sub>)-。术语“取代的杂芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基”是指杂芳基被取代的杂芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基官能团。优选的是取代的杂芳基-(CH<sub>2</sub>)-。

[0092] 如本文所用,术语“杂环”或“杂环基”或“杂环的”本身或作为另一取代基的部分,除非另外说明,否则是指由碳原子和选自N、O和S的至少一种杂原子组成的未取代或取代的稳定的单环或多环杂环系统,并且其中氮杂原子和硫杂原子可以任选被氧化,而氮原子可任选地被季铵化。除非另有说明,否则杂环系统可以连接在提供稳定结构的任何杂原子或碳原子上。杂环本质上可以是芳族或非芳族的。在某些其他实施方式中,杂环是杂芳基。

[0093] 如本文所用,术语“杂芳基”或“杂芳族”是指具有芳族特性的杂环。多环杂芳基可以包括一个或多个部分饱和的环。实例包括四氢喹啉和苯并-2,3-二氢呋喃基。

[0094] 非芳族杂环的实例包括单环基团,如氮丙啶、环氧乙烷、硫杂环丙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷(thietane)、吡咯烷、吡咯啉、咪唑啉、吡唑烷、二氧戊环、环丁砜、2,3-二氢呋喃、2,5-二氢呋喃、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、1,2,3,6-四氢吡啶、1,4-二氢吡啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、吡喃、2,3-二氢吡喃、四氢吡喃、1,4-二氧六环、1,3-二氧六环、高哌嗪(homopiperazine)、高哌啶(homopiperidine)、1,3-二氧杂环庚烷、4,7-二氢-1,3-二氧七环(4,7-二氢-1,3-二氧庚英,4,7-dihydro-1,3-dioxepin)和六亚甲基氧化物(环氧己烷,hexamethyleneoxide)。

[0095] 杂芳基的实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基(诸如,但不限于2-和4-嘧啶基)、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基和1,3,4-噁二唑基。

[0096] 多环杂环的实例包括吲哚基(诸如,但不限于3-、4-、5-、6-和7-吲哚基)、二氢吲哚基(indolinyl)、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基(诸如,但不限于1-和5-异喹啉基)、1,2,3,4-四氢异喹啉基、肉啉基(cinnolinyl)、喹喔啉基(诸如,但不限于2-和5-喹喔啉基)、喹唑啉基、2,3-二氮杂萘基、1,8-二氮杂萘基(1,8-naphthyridinyl)、1,4-苯并二噁烷基(1,4-benzodioxanyl)、香豆素、二氢香豆素、1,5-二氮杂萘基(1,5-naphthyridinyl)、苯并呋喃基(诸如,但不限于3-、4-、5-、6-和7-苯并呋喃基)、2,3-二氢苯并呋喃基、1,2-苯并异噁唑基、苯并噻噁基(benzothienyl)(诸如,但不限于3-、4-、5-、6-和7-苯并噻噁基)、苯并噁唑基、苯并噻唑基(诸如,但不限于2-苯并噻唑基和5-苯并噻唑基)、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噻吨基(硫代黄嘌呤基,thioxanthinyl)、咔唑基、咔啉基(carbolinyl)、吖啶基、双吡咯烷基(吡咯里西啶,pyrrolizidinyl)、和喹嗪基(quinolizidinyl)。

[0097] 杂环基和杂芳基部分的上述列举旨在是代表性的而非限制性的。

[0098] 如本文所用,术语“取代的”是指一个原子或一组原子已将氢取代而作为连接至另一基团的取代基。“取代的”基团的非限制性实例包括C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、卤素、全卤烷基、=O、-OH、烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、苯基、苄基、(1-甲基-咪唑-2-基)、吡啶-2-基、吡啶-3-

基、吡啶-4-基、-C(=O)OH、-OC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-C≡N、-C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-C(=O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=NH)NH<sub>2</sub>、和-NO<sub>2</sub>。

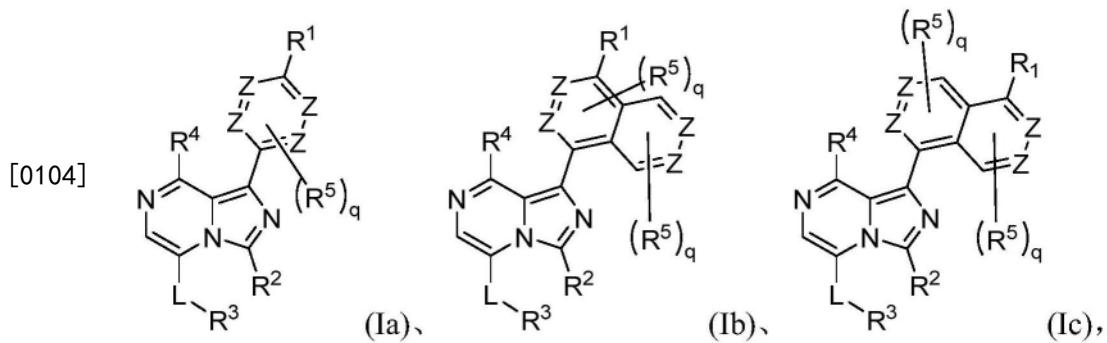
[0099] 对于芳基、芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基和杂环基,应用于这些基团的环的术语“取代的”是指任何取代水平,即单-、二-、三-、四-、或五取代,其中这种替代是允许的。取代基是独立选择的,并且取代可以在可化学实现的任何位置。在某些其他实施方式中,取代基的数目在1和4之间变化。在其他实施方式中,取代基的数目在1和3之间变化。在再其他实施方式中,取代基的数目在1和2之间变化。在再其他实施方式中,取代基独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、卤、氨基、乙酰氨基和硝基。如本文所用,当取代基是烷基或烷氧基时,碳链可以是支链、直链或环状的,优选直链的。本文所用的术语“取代的杂环”和“取代的杂芳基”是指具有包括以下的一种或多种取代基的杂环或杂芳基:卤素、CN、OH、NO<sub>2</sub>、氨基、烷基、环烷基、羧基烷基(C(=O)O烷基)、三氟烷基(如CF<sub>3</sub>)、芳氧基、烷氧基、芳基、或杂芳基。取代的杂环或杂芳基可具有1、2、3、或4个取代基。

[0100] 在整个本公开中,可以以范围格式来呈现本发明的各个方面。应当理解,以范围格式进行的描述仅是为了方便和简洁,而不应被解释为对本发明范围的不灵活的限制。因此,范围的描述应被认为已经具体公开了所有可能的子范围以及此范围内的单个数值,并且在适当的情况下,公开了范围内的数值的部分整数。例如,对范围1到6的描述应视为已具体公开了诸如1到3、1到4、1到5、2到4、2到6、3到6等的子范围,以及此范围内的单个数字,例如,1、2、2.7、3.4、5.5.3、和6。无论范围的广度如何,这都适用。

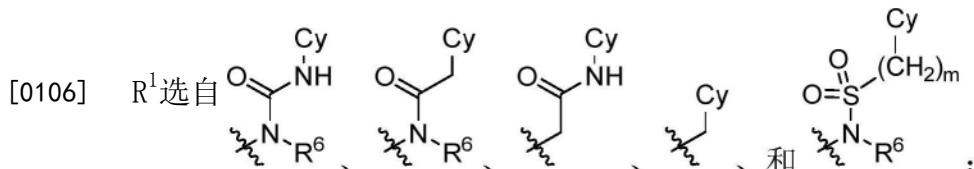
[0101] 本文使用以下缩写:Boc,叔丁氧羰基;Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,碳酸铯;DCM,二氯甲烷;DEA,二乙胺;DIPEA,N,N-二异丙基乙胺;DMF,二甲基甲酰胺;DMSO,二甲基亚砜;EDC·HCl,N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐;ER,内质网;ERAD,内质网相关降解;EtOAc,乙酸乙酯;Et<sub>2</sub>O,二乙醚;HATU,1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸酯(1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxidehexafluorophosphate);HOBT,1-羟基苯并三唑;HPLC,高效液相色谱;IPA,2-丙醇;KOAc,乙酸钾;LC-MS,液相色谱-质谱;LiOH,氢氧化锂;MDAP,质量引导的自动纯化(Mass-directed automated purification);MeCN,乙腈;MeOH,甲醇;MgSO<sub>4</sub>,硫酸镁;Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,硫酸钠;NBS,N-溴代琥珀酰亚胺;Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM,[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]-二氯钯(II)DCM复合物([1,1'-双(diphenylphosphino)ferrocene]-dichloropalladium(II)DCM complex);Ph,苯基;RP,色素性视网膜炎;RT,室温;Rt,保留时间;SCX-2,Biotage Isolute-强阳离子-交换树脂;TEA,三甲胺;TFA,三氟乙酸;THF,四氢呋喃;UPLC,超高效液相色谱;UPR,未折叠蛋白应答。

[0102] 化合物和组合物

[0103] 本发明包括式(Ia)、式(Ib)或式(Ic)的化合物,或其盐、溶剂化物、对映体、非对映异构体、同位素体、或互变异构体:



[0105] 其中：



[0107] R<sup>2</sup>选自H、甲基、乙基、丙基、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、1-甲基环丙基、异丙基、叔丁基、和C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基，其中每一个非H取代基独立地任选地用R<sup>7</sup>的单个实例取代，前提是，如果R<sup>3</sup>存在，则R<sup>3</sup>是H；

[0108] L选自键、-CH<sub>2</sub>-、和-C(=O)-；

[0109] R<sup>3</sup>选自H、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>杂烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>杂烯基、任选地取代的苄基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>环杂烯基、任选地取代的杂环基、任选地取代的芳基、和任选地取代的杂芳基(诸如，但不限于咪唑基或吡唑基)；

[0110] R<sup>4</sup>选自-H、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、卤素、-NH<sub>2</sub>、和-NHR<sup>8</sup>；

[0111] R<sup>5</sup>的每一个实例独立地选自卤化物、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、任选地取代的苯基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、和任选地取代的杂环烷基；

[0112] R<sup>6</sup>选自H和任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

[0113] R<sup>7</sup>选自任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>杂烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>杂烯基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基(诸如，但不限于咪唑基或吡唑基)、和苄基；

[0114] R<sup>8</sup>是任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基；

[0115] Cy选自芳基、杂芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>杂环烯基、多环芳基、多环杂芳基、多环C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、多环C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烯基、多环C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基、和多环C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>杂环烯基；

[0116] 其中Cy用0至‘n’个X的实例取代，X的每一个实例独立地选自H、OH、卤化物、腈、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、任选地取代的芳基(诸如，但不限于苯基)、任选地取代的杂芳基、和



[0117] Z的每一个实例，如果存在，则独立地选自CH和N；

[0118] m是选自0、1、2、3、和4的整数；

[0119] n是选自0、1、2、3、4、和5的整数;并且

[0120] q是选自0、1、2、3、4、和5的整数。

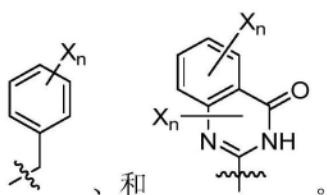
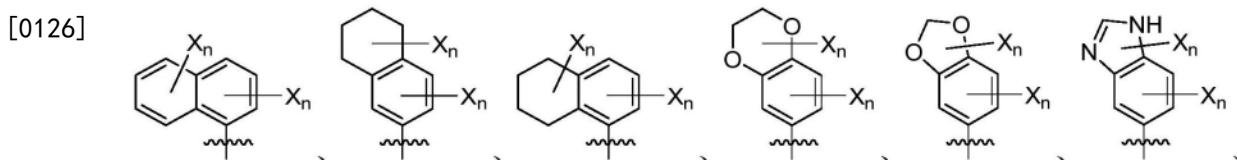
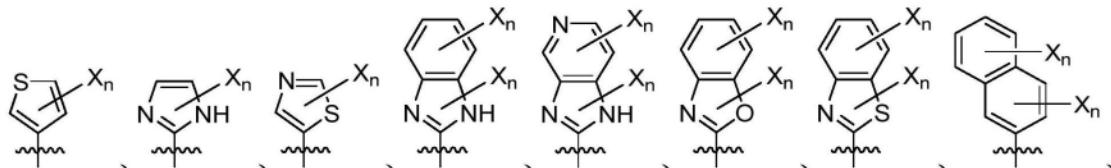
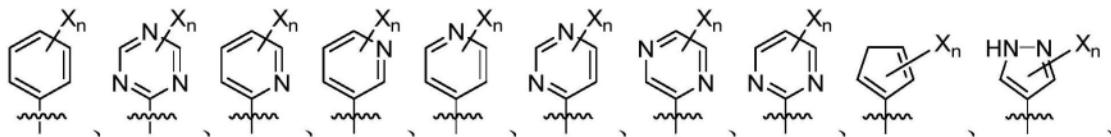
[0121] 在某些实施方式中,任选地取代的基团是非取代的。在其他实施方式中,任选地取代的基团用本文考虑的至少一种取代基取代。

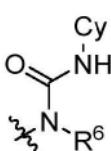
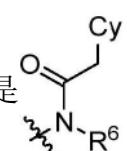
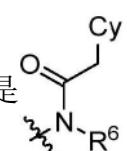
[0122] 在某些实施方式中,每次出现的任选地取代的烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂环烷基、杂烯基、苄基、杂环基、或环烷基独立地任选地用选自以下的至少一种取代基取代: $C_1-C_6$ 烷基、卤、-OR<sup>a</sup>、任选地取代的苯基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的杂环基、-N(R<sup>a</sup>)C(=O)R<sup>a</sup>、-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、和-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>a</sup>),其中每次出现的R<sup>a</sup>独立地是H、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、任选地取代的芳基、或任选地取代的杂芳基,或者两个R<sup>a</sup>基团与N结合,这两个R<sup>a</sup>基团连接至N而形成杂环。

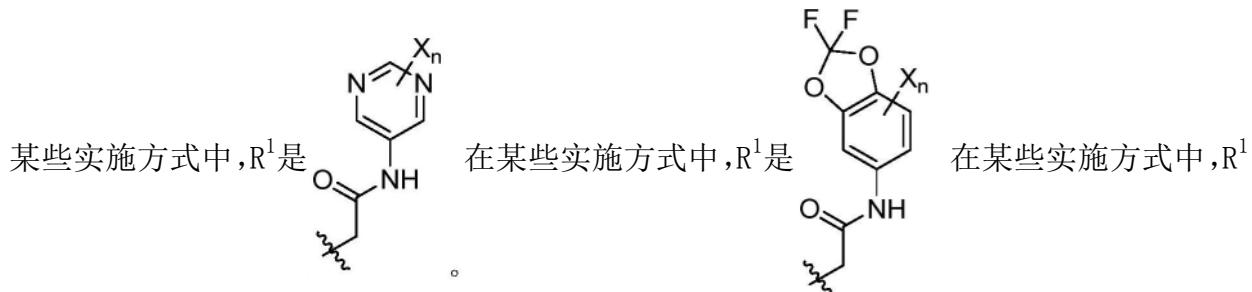
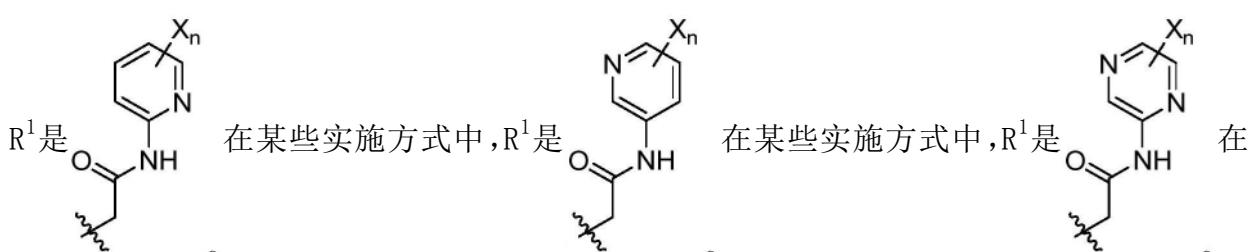
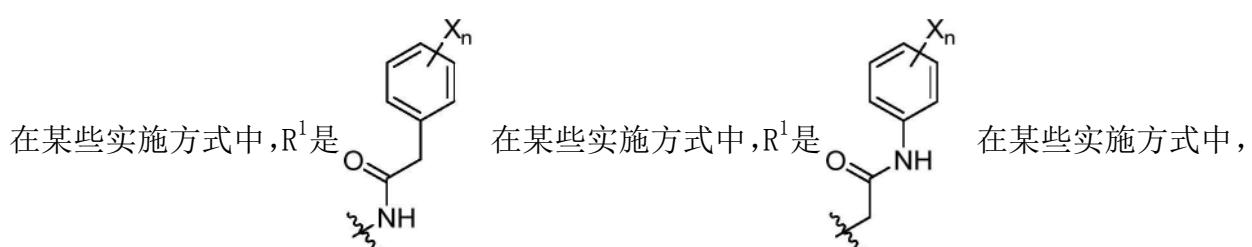
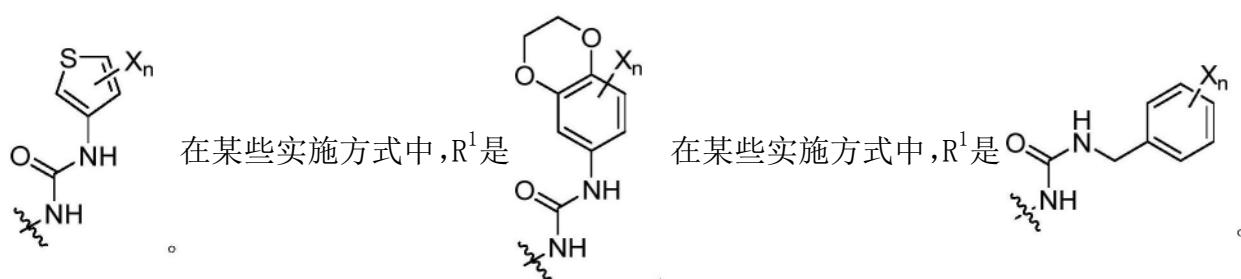
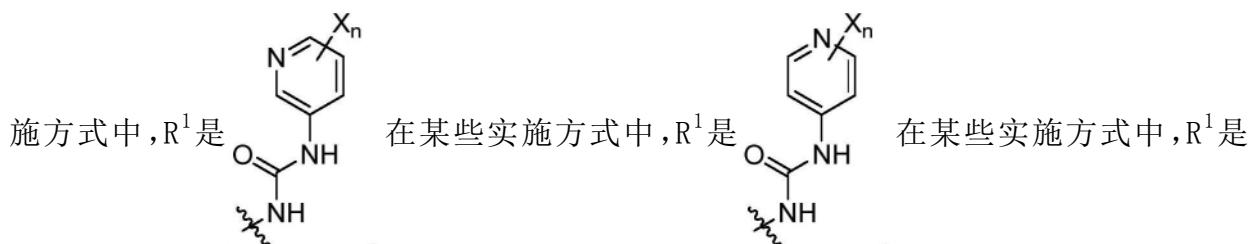
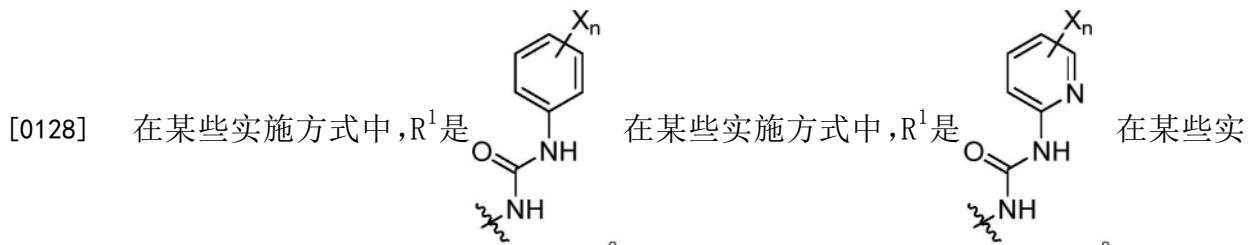
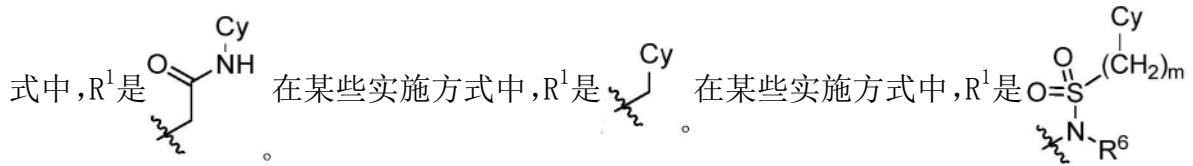
[0123] 在某些实施方式中,每次出现的任选地取代的芳基或杂芳基独立地任选地用选自以下的至少一种取代基取代: $C_1-C_6$ 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基、卤、-CN、-OR<sup>b</sup>、-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>b</sup>)、-NO<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>b</sup>)、酰基、和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基羰基,其中每次出现的R<sup>b</sup>独立地是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基。

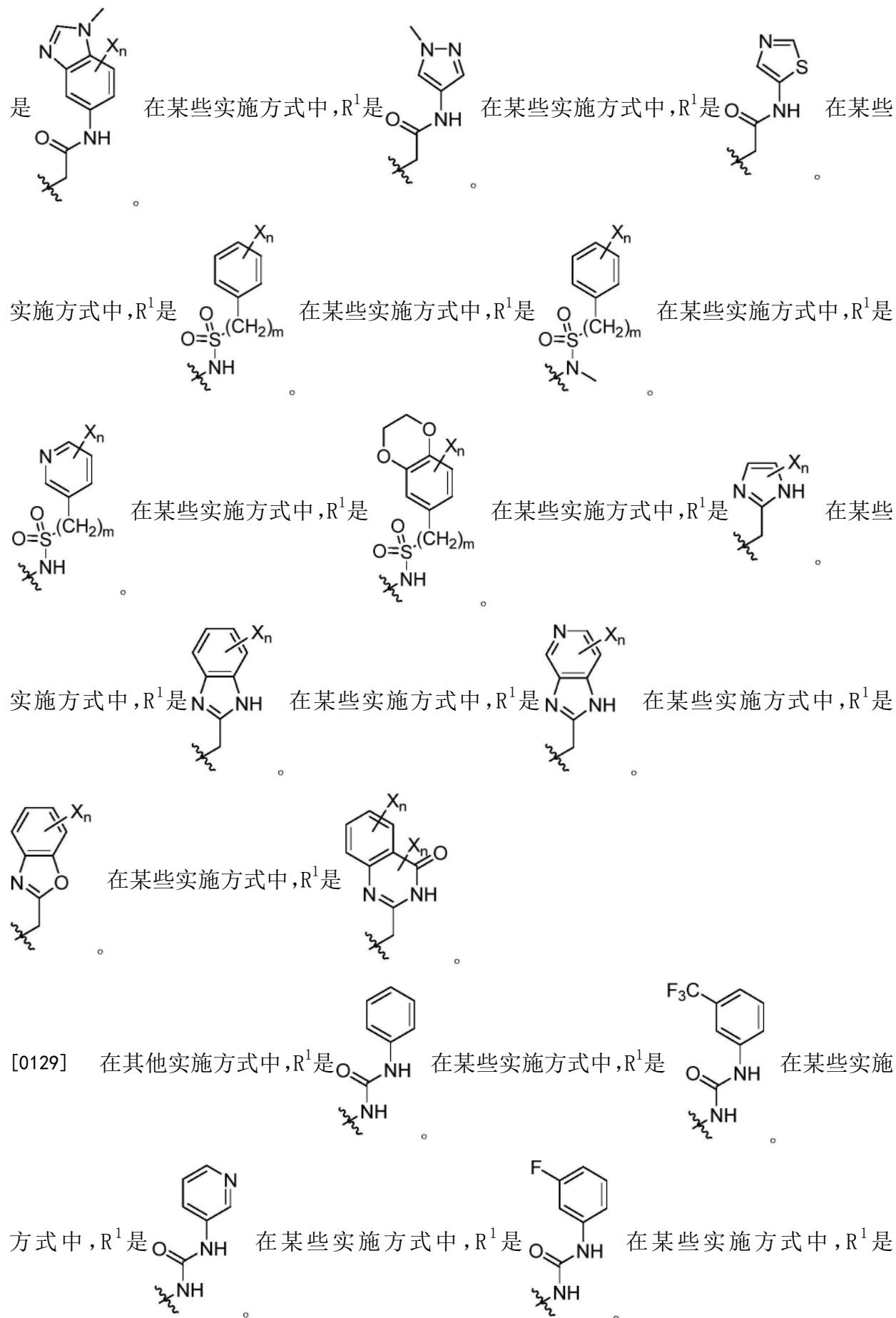
[0124] 在某些实施方式中,每次出现的任选地取代的芳基或杂芳基独立地任选地用选自以下的至少一种取代基取代: $C_1-C_6$ 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基、卤代、-CN、-OR<sup>c</sup>、-N(R<sup>c</sup>)(R<sup>c</sup>)、和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基羰基,其中每次出现的R<sup>c</sup>独立地是H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、或C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基。

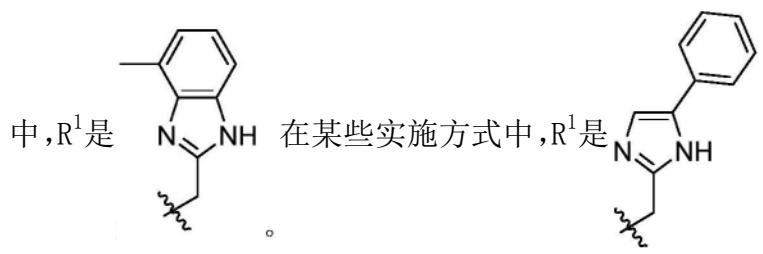
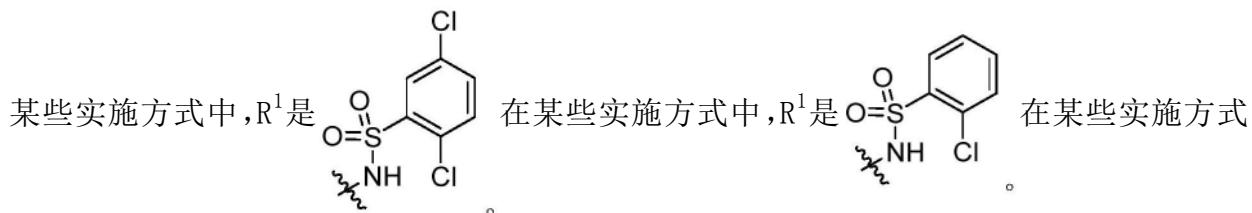
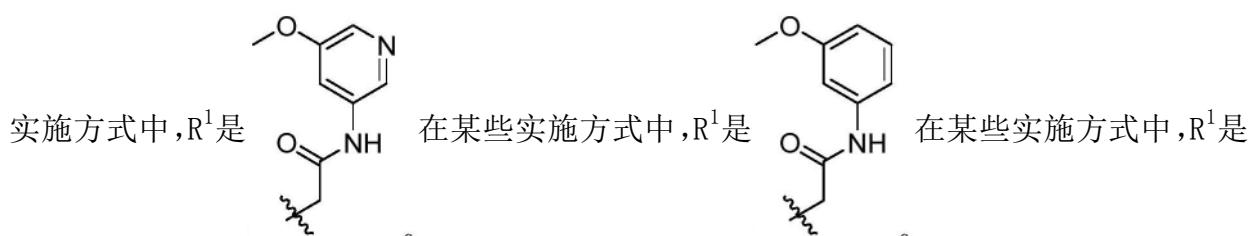
[0125] 在某些实施方式中,Cy选自:



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





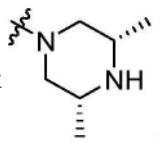
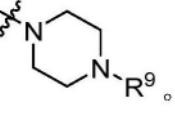
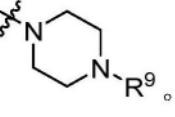


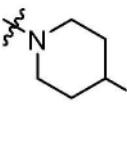
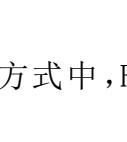
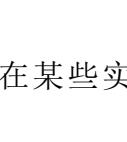
[0130] 在某些实施方式中,  $R^2$  是甲基。在某些实施方式中,  $R^2$  是乙基。在某些实施方式中,  $R^2$  是丙基。

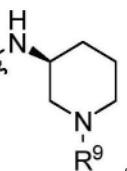
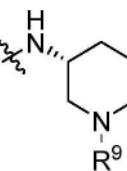
[0131] 在某些实施方式中,  $R^3$  是H。在某些实施方式中,  $R^3$  是 $C_1-C_8$ 烷基。在某些实施方式中,  $R^3$  是

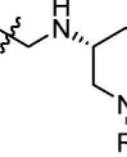
在某些实施方式中,  $R^3$  是

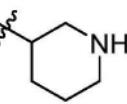
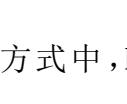
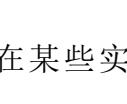
在某些实施方式中,  $R^3$  是

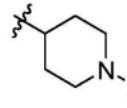
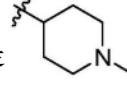
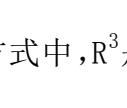
在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。

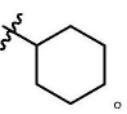
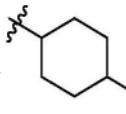
中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。

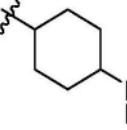
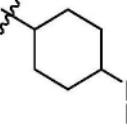
 在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某

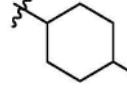
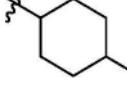
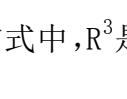
些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方

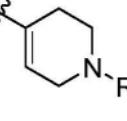
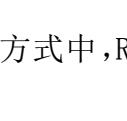
式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。

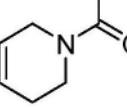
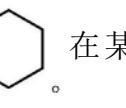
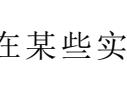
 在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。

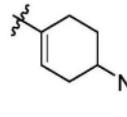
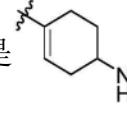
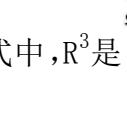
在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式

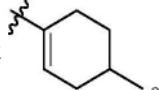
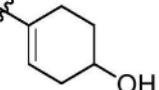
中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。

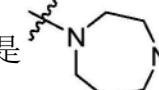
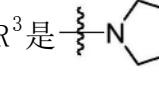
。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。

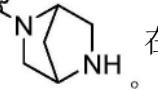
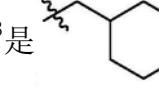
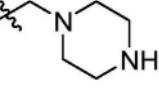
某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方

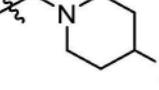
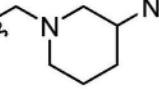
式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。

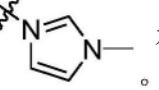
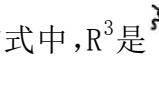
。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。

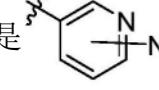
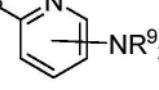
在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,

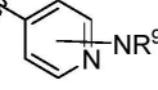
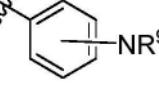
中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是

。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在

某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些

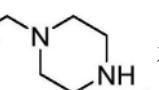
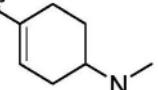
实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式

中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $R^3$  是

。在某些实施方式中,  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $p$  是 0-5 的整数。

在某些实施方式中, 每次出现的  $R^9$  独立地选自 H、氧杂环丁基、 $C_1$ - $C_6$  羟基烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$  羧酰胺基烷基、 $C_1$ - $C_6$  羧基烷基、 $C_1$ - $C_6$  羧基( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基烷基、和  $C_1$ - $C_6$  氰基烷基。

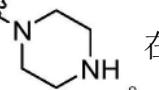
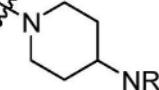
[0132] 在某些实施方式中,  $L$ =键, 并且  $R^3$  是 。在某些实施方式中,  $L$ =键, 并且

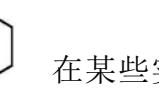
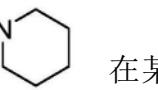
$R^3$  是 。在某些实施方式中,  $L$ =键, 并且  $R^3$  是 。

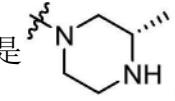
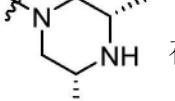
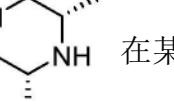
[0133] 在某些实施方式中,  $R^4$  是 H。在某些实施方式中,  $R^4$  是  $-NH_2$ 。

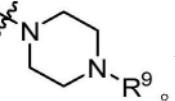
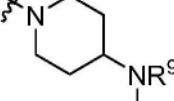
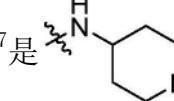
[0134] 在某些实施方式中,  $R^5$ , 如果存在, 则是卤素。在其他实施方式中,  $q=1$  并且  $R^5$  是 F。

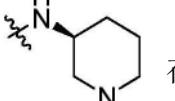
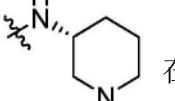
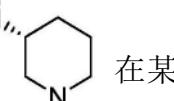
[0135] 在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方

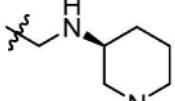
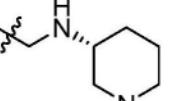
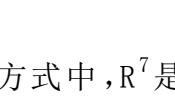
式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是

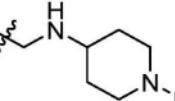
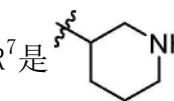
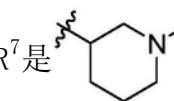
。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些

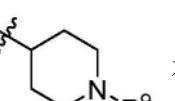
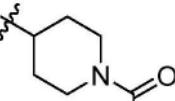
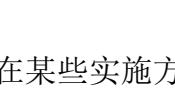
实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。

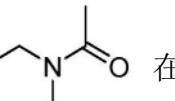
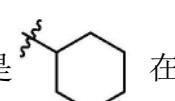
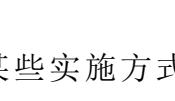
在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。

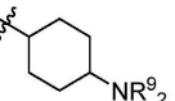
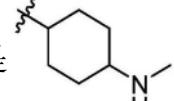
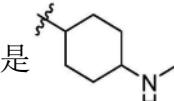
在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。

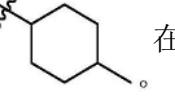
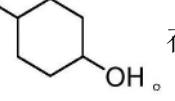
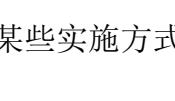
中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。

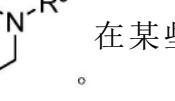
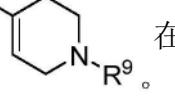
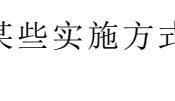
。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。

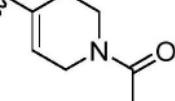
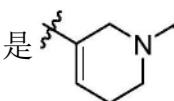
在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。

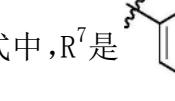
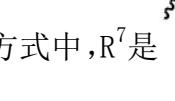
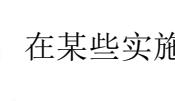
式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。

。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。

在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。

中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。

。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。

在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。

方式中,  $R^7$  是  在某些实施方式中,  $R^7$  是  在某些实施方式中,  $R^7$  是 。

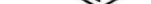
在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。

在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式

中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是

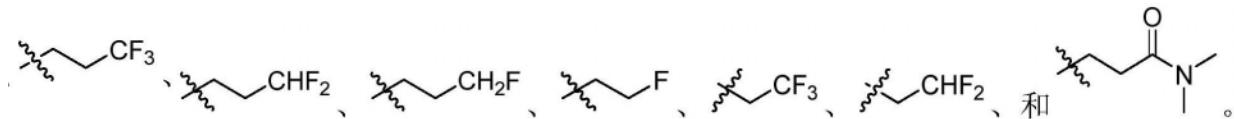
在某些实施方式中,  $R^7$  是 。在某些实施方式中,  $R^7$  是 。

在某些实施方式中,  $R^7$  是  在某些实施方式中,  $R^7$  是  在某些实

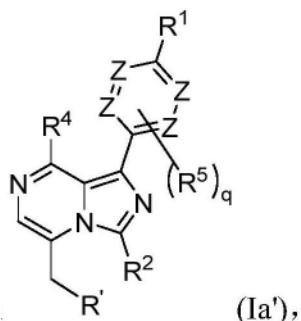
施方式中,  $R^7$  是  在某些实施方式中,  $R^7$  是  在某些实施方式中,  $p$

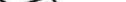
是0-5的整数。在某些实施方式中，每次出现的R<sup>9</sup>独立地选自H、氧杂环丁基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧酰胺基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羧基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基烷基、和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟基烷基。

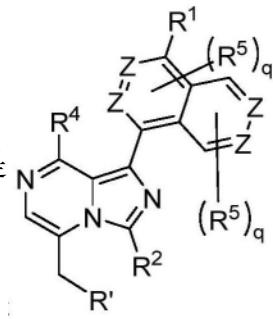
[0136] 在某些实施方式中,每次出现的R<sup>9</sup>独立地选自:H、氧杂环丁基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、



〔0137〕 在某些实施方式中，化合物是  其中 R' 是本文其他地方定义的。

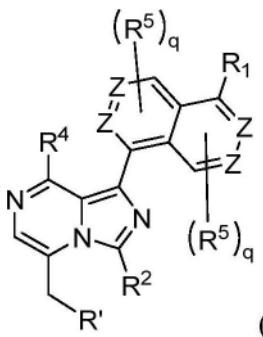


的R<sup>3</sup>。在某些实施方式中，化合物是  其中R'是本文其他地方定义的



其中 $R'$ 是本文其他地方定义的

$R^3$ 。在某些实施方式中，化合物是  其中  $R'$  是本文其他地方定义的  $R^3$ 。



其中 $R'$ 是本文其他地方定义的 $R^3$ 。

在某些实施方式中，R'是任选地取代的杂环基。在某些实施方式中，R'是任选地取代的-NH-(任选地取代的杂环基)。在某些实施方式中，R'是任选地取代的-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)- (任选地取

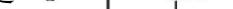
代的杂环基)。在某些实施方式中, R' 是  在某些实施方式中, R' 是 

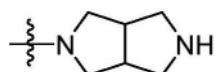
在某些实施方式中, R'是  在某些实施方式中, R'是  在某些实施方式中, R'是 

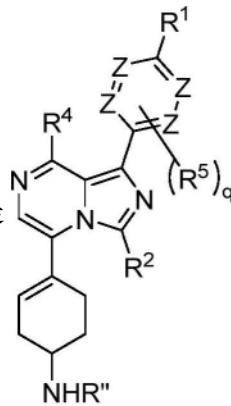
中, R' 是  在某些实施方式中, R' 是  在某些实施方式中, R' 是

在某些实施方式中, R'是。在某些实施方式中, R'是。在某些实施方式中, R'是。

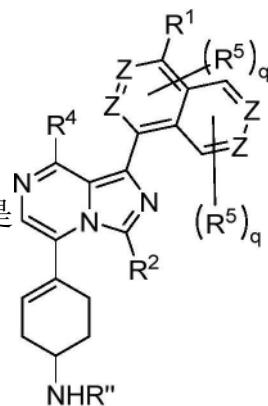
在某些实施方式中, R'是  在某些实施方式中, R'是  在某些实施方

式中, R' 是  在某些实施方式中, R' 是  在某些实施方式中, R' 是  。

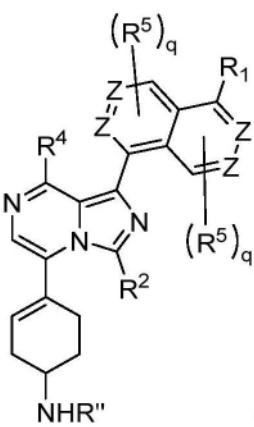




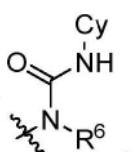
[0138] 在某些实施方式中,化合物是 其中R''是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在某些实施方式中,化合物是 其中R''是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在某些实施方式中,化合物是 其中R''是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在某些实施方式中,R''是H。在某些实施方式中,R''是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在某些实施方式中,R<sup>1</sup>是 在某些实施方式中,R<sup>1</sup>是 在某些实施方式中,R<sup>1</sup>是 在某些实施方式中,R<sup>1</sup>是 式中,R<sup>1</sup>是 。



某些实施方式中,化合物是 其中R''是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在某些实施方式中,化合物是 其中R''是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在某些实施方式中,R''是H。在某些实施方式中,R''是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在某些实施方式中,R<sup>1</sup>是 在某些实施方式中,R<sup>1</sup>是 在某些实施方式中,R<sup>1</sup>是 在某些实施方式中,R<sup>1</sup>是 式中,R<sup>1</sup>是 。

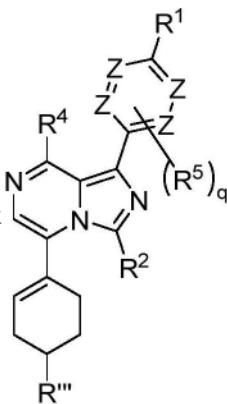


某些实施方式中,化合物是 其中R''是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在某些实施方式中,R<sup>1</sup>是 在某些实施方式中,R<sup>1</sup>是 在某些实施方式中,R<sup>1</sup>是 在某些实施方式中,R<sup>1</sup>是 式中,R<sup>1</sup>是 。



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

式中,R<sup>1</sup>是 式中,R<sup>1</sup>是 。

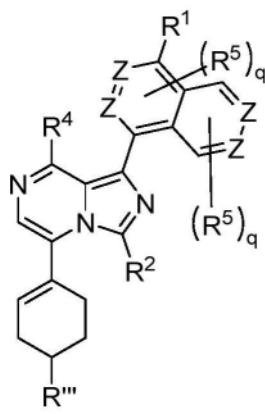


[0139] 在某些实施方式中,化合物是

其中R''选自-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧

(Ia''),

基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、和-NH(氧杂环丁基),其中每一个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基任选地用独立地选自以下的至少一种取代:卤素、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-OH、和-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。在某些实施方式中,化合物是

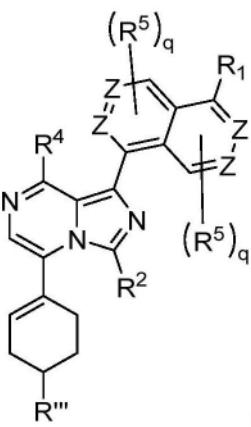


其中R''选自-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷

(Ib''),

基) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、和-NH(氧杂环丁基),其中每一个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基任选地用独立地选自以下的至少一种取代:卤素、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-

OH、和-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。在某些实施方式中,化合物是

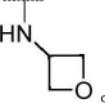


其中R''选自-

(Ic''),

OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、和-NH(氧杂环丁基),其中每一个C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基任选地用独立地选自以下的至少一种取代:卤素、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-OH、和-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。在某些实施方式中, R''是H。在某些实施方式中, R''是-OH。在某些实施方式中, R''是-NH<sub>2</sub>。在某些实施方式中, R''是-NHCH<sub>3</sub>。在某些实施方式中, R''是-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。在某些实施方式中, R''是-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F。在某些实施方式中, R''是-N(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F。在某些实施方式中, R''是-NHCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>。在某些实施

方式中,  $R''$  是  $-N(Me)CH_2CHF_2$ 。在某些实施方式中,  $R''$  是  $-NHCH_2CF_3$ 。在某些实施方式中,  $R''$  是  $-N(Me)CH_2CF_3$ 。在某些实施方式中,  $R''$  是  $-NHCH_2CH_2CF_3$ 。在某些实施方式中,  $R''$  是  $-N(Me)CH_2CH_2CF_3$ 。在某些实施方式中,  $R''$  是  $-NHCH_2CH_2C(=O)NMe_2$ 。在某些实施方式中,  $R''$  是  $-N(Me)CH_2CH_2C(=O)NMe_2$ 。在某些实施方式中,  $R''$  是  $-NHCH_2CH_2C(=O)NH_2$ 。在某些实施方式中,  $R''$  是  $-N(Me)CH_2CH_2C(=O)NH_2$ 。在某些实施方式中,  $R''$  是  $-NHCH_2CH_2C(=O)NHMe$ 。在某些实施

方式中,  $R''$  是  $-N(Me)CH_2CH_2C(=O)NHMe$ 。在某些实施方式中,  $R''$  是 。

[0140] 在某些实施方式中, 化合物选自:

[0141] 实施例1:3- {4- [8-氨基-3-甲基-5- (哌嗪-1-羧基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲;

[0142] 实施例2:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基哌啶-1-羧基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲;

[0143] 实施例3:8-氨基-3-甲基-N- (哌啶-4-基) -1- [4- ({[3- (三氟甲基) 苯基] 氨基甲酰基} 氨基) 萘-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酰胺;

[0144] 实施例4:3- (4- {8-氨基-5- [(3R)-3-氨基哌啶-1-羧基] -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} 萘-1-基) -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲;

[0145] 实施例5:3- (4- {8-氨基-5- [(3S)-3-氨基哌啶-1-羧基] -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} 萘-1-基) -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲;

[0146] 实施例6:8-氨基-3-甲基-N- [(3R)-哌啶-3-基] -1- [4- ({[3- (三氟甲基) 苯基] 氨基甲酰基} 氨基) 萘-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酰胺 (8-amino-3-methyl-N- [(3R)-piperidin-3-yl] -1- [4- ({[3- (trifluoromethyl) phenyl] carbamoyl} amino) naphthalen-1-yl] imidazo[1,5-a]pyrazine-5-carboxamide);

[0147] 实施例7:8-氨基-3-甲基-N- (哌啶-3-基) -1- [4- ({[3- (三氟甲基) 苯基] 氨基甲酰基} 氨基) 萘-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酰胺;

[0148] 实施例8:8-氨基-3-甲基-N- [(3S)-1-甲基哌啶-3-基] -1- [4- ({[3- (三氟甲基) 苯基] 氨基甲酰基} 氨基) 萘-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酰胺;

[0149] 实施例9:8-氨基-3-甲基-N- [(3R)-1-甲基哌啶-3-基] -1- [4- ({[3- (三氟甲基) 苯基] 氨基甲酰基} 氨基) 萘-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酰胺;

[0150] 实施例10:3- {4- [8-氨基-3-甲基-5- (4-甲基哌嗪-1-羧基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲;

[0151] 实施例11:3- {4- [8-氨基-3-甲基-5- (哌啶-4-基甲基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲;

[0152] 实施例12:3- {4- [8-氨基-3-甲基-5- (哌嗪-1-基甲基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲;

[0153] 实施例13:3- {4- {8-氨基-5- [(4-氨基哌啶-1-基) 甲基] -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲;

[0154] 实施例14:3- {4- (8-氨基-3-甲基-5- {[ (哌啶-4-基) 氨基] 甲基} 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲;

- [0155] 实施例15:3-[4-(8-氨基-5-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]甲基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0156] 实施例16:3-[4-(8-氨基-5-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]甲基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0157] 实施例17:3-[4-(8-氨基-3-甲基-5-[(哌啶-3-基)氨基]甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0158] 实施例18:3-{4-[8-氨基-3-甲基-5-({[(3S)-哌啶-3-基]氨基}甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0159] 实施例19:3-(4-{8-氨基-3-甲基-5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}萘-1-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0160] 实施例20:3-{4-[8-氨基-3-乙基-5-(哌嗪-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0161] 实施例21:3-{4-[8-氨基-5-(哌嗪-1-基甲基)-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲(3-{4-[8-amino-5-(piperazin-1-ylmethyl)-3-(propan-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl]naphthalen-1-yl}-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea)；
- [0162] 实施例22:3-(4-{8-氨基-3-乙基-5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}萘-1-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0163] 实施例23:3-[4-(8-氨基-3-甲基-5-[(4-(甲基氨基)哌啶-1-基]甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0164] 实施例24:3-[4-(8-氨基-3-甲基-5-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0165] 实施例25:3-[4-(8-氨基-3-甲基-5-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0166] 实施例26:3-[4-(8-氨基-5-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]甲基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0167] 实施例27:3-[4-(8-氨基-3-乙基-5-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0168] 实施例28:3-[4-(8-氨基-3-乙基-5-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0169] 实施例29:3-{4-[8-氨基-5-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基(diazepan-1-yl)甲基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲(3-{4-[8-amino-5-(1,4-diazepan-1-ylmethyl)-3-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl]naphthalen-1-yl}-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea)；
- [0170] 实施例30:3-[4-(8-氨基-5-{2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基甲基}-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲(3-[4-(8-amino-5-{2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ylmethyl}-3-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)naphthalen-1-yl]-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea)；
- [0171] 实施例31:3-[4-(8-氨基-3-甲基-5-{八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基甲基}咪唑并

- [1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0172] 实施例32:3-{4-[8-氨基-3-甲基-5-(哌嗪-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-(3-氟苯基)脲；
- [0173] 实施例33:3-{4-[8-氨基-3-甲基-5-(哌嗪-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-(3-甲基苯基)脲；
- [0174] 实施例34:3-{4-[8-氨基-3-甲基-5-(哌嗪-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3-氟苯基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0175] 实施例35:3-{4-[8-氨基-3-乙基-5-(哌嗪-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3-氟苯基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0176] 实施例36:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(哌嗪-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-1-(2-氯苯基)甲磺酰胺；
- [0177] 实施例37:3-异丙基-1-(4-((7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-5-(哌嗪-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；
- [0178] 实施例38:2-{4-[8-氨基-3-甲基-5-(哌嗪-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺；
- [0179] 实施例39:3-{4-[8-氨基-3-甲基-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0180] 实施例40:3-{4-[8-氨基-3-甲基-5-(哌啶-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0181] 实施例41:3-{4-[8-氨基-3-甲基-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0182] 实施例42:3-{4-[8-氨基-3-甲基-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3-氟苯基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0183] 实施例43:3-{4-[5-(1-乙酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-8-氨基-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0184] 实施例44:3-{4-[5-(1-乙酰哌啶-3-基)-8-氨基-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0185] 实施例45:3-{4-[5-(1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-8-氨基-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-3-氟苯基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0186] 实施例46:3-{4-[8-氨基-5-(环己-1-烯-1-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0187] 实施例47:3-{4-[8-氨基-3-甲基-5-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0188] 实施例48:3-{4-[8-氨基-3-甲基-5-(吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0189] 实施例49:3-(4-{8-氨基-3-甲基-5-[1-(丙-2-烯酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}萘-1-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0190] 实施例50:3-{4-[8-氨基-5-(4-氨基苯基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；

- [0191] 实施例51:3- {4- [8-氨基-3-甲基-5- (1- 甲基- 1H- 吡唑- 4- 基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲;
- [0192] 实施例52:3- {4- [8-氨基-5- (1,5- 二甲基- 1H- 吡唑- 4- 基) -3- 甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲;
- [0193] 实施例53:3- {4- [8-氨基-5- (1,3- 二甲基- 1H- 吡唑- 4- 基) -3- 甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲;
- [0194] 实施例54:3- (4- {8-氨基-3- 甲基- 5- [1- (哌啶- 4- 基) -1H- 吡唑- 4- 基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲;
- [0195] 实施例55:3- {4- [8-氨基-3- 甲基- 5- (1,2,3,4- 四氢异喹啉- 5- 基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲;
- [0196] 实施例56:3- {4- [8-氨基-5- (2- 氨基吡啶- 4- 基) -3- 甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲;
- [0197] 实施例57:2- (4- (8- 氨基- 5- (4- 氨基环己- 1- 烯- 1- 基) -3- 甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -N- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙酰胺;
- [0198] 实施例58:2- (4- {8-氨基-3- 乙基- 5- [4- (甲基氨基) 环己- 1- 烯- 1- 基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基) -N- [3- (三氟甲基) 苯基] 乙酰胺;
- [0199] 实施例59:2- (4- {8-氨基-5- [4- (甲基氨基) 环己- 1- 烯- 1- 基] -3- (丙烷- 2- 基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基) -N- [3- (三氟甲基) 苯基] 乙酰胺;
- [0200] 实施例60:2- (4- {8-氨基-3- 甲基- 5- [4- (甲基氨基) 环己- 1- 烯- 1- 基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基) -N- [3- (三氟甲基) 苯基] 乙酰胺;
- [0201] 实施例61:2- (4- {8-氨基-3- 甲基- 5- [4- (甲基氨基) 环己- 1- 烯- 1- 基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} -3- 氟苯基) -N- [3- (三氟甲基) 苯基] 乙酰胺;
- [0202] 实施例62:2- (4- (8- 氨基- 3- 异丙基- 5- (4- (甲基氨基) 环己- 1- 烯- 1- 基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -N- 苯乙酰胺;
- [0203] 实施例63:2- (4- (8- 氨基- 3- 异丙基- 5- (4- (甲基氨基) 环己- 1- 烯- 1- 基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3- 氟苯基) -N- (3- 氟苯基) 乙酰胺;
- [0204] 实施例64:2- (4- (8- 氨基- 3- 异丙基- 5- (4- (甲基氨基) 环己- 1- 烯- 1- 基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -N- (3- 氟苯基) 乙酰胺;
- [0205] 实施例65:2- (4- (8- 氨基- 3- 异丙基- 5- (4- (甲基氨基) 环己- 1- 烯- 1- 基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -N- (3- 氟- 5- 甲氧基苯基) 乙酰胺;
- [0206] 实施例66:2- (4- (8- 氨基- 3- 异丙基- 5- (4- (甲基氨基) 环己- 1- 烯- 1- 基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3- 氟苯基) -N- 苯乙酰胺;
- [0207] 实施例67:2- (4- (8- 氨基- 3- 异丙基- 5- (4- (甲基氨基) 环己- 1- 烯- 1- 基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -N- (3- 氟基- 5- 氟苯基) 乙酰胺;
- [0208] 实施例68:2- (4- (8- 氨基- 3- 异丙基- 5- (4- (甲基氨基) 环己- 1- 烯- 1- 基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -N- (吡啶- 2- 基) 乙酰胺;
- [0209] 实施例69:2- (4- (8- 氨基- 3- 异丙基- 5- (4- (甲基氨基) 环己- 1- 烯- 1- 基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -N- (5- 甲氧基吡啶- 3- 基) 乙酰胺;
- [0210] 实施例70:2- (4- (8- 氨基- 3- 异丙基- 5- (4- (甲基氨基) 环己- 1- 烯- 1- 基) 咪唑并

- [1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(3-氰基苯基)乙酰胺；
- [0211] 实施例71:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(3-甲氧基苯基)乙酰胺；
- [0212] 实施例72:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(吡啶-3-基)乙酰胺；
- [0213] 实施例73:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(吡嗪-2-基)乙酰胺；
- [0214] 实施例74:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(噻唑-5-基)乙酰胺；
- [0215] 实施例75:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙酰胺；
- [0216] 实施例76:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧化代-5-基)乙酰胺(2-(4-(8-amino-3-isopropyl-5-(4-(methylamino)cyclohex-1-en-1-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)naphthalen-1-yl)-N-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetamide)；
- [0217] 实施例77:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺；
- [0218] 实施例78:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺；
- [0219] 实施例79:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(嘧啶-5-基)乙酰胺；
- [0220] 实施例80:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(5-氟代吡啶-3-基)乙酰胺；
- [0221] 实施例81:2-(5-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(3-氟苯基)乙酰胺；
- [0222] 实施例82:2-(5-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-苯乙酰胺；
- [0223] 实施例83:3-{4-[8-氨基-5-(4-氨基环己-1-烯-1-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0224] 实施例84:3-(4-[8-氨基-3-甲基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0225] 实施例85:1-(4-(8-氨基-5-(4-氨基环己-1-烯-1-基)-3-乙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0226] 实施例86:3-{4-[8-氨基-5-(4-氨基环己-1-烯-1-基)-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0227] 实施例87:1-(4-(8-氨基-5-(4-氨基环己-1-烯-1-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0228] 实施例88:3-{4-[8-氨基-5-(4-氨基环己-1-烯-1-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]-1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]脲；

- [0229] 实施例89:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- (3,5-二甲基苯基) 脲；
- [0230] 实施例90:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [4-氯-3- (三氟甲基) 苯基] 脲；
- [0231] 实施例91:1- (4- (8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -3- 苄脲；
- [0232] 实施例92:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [(4-甲基苯基) 甲基] 脲；
- [0233] 实施例93:1- (4- (8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -3- (2-氯-5- (三氟甲基) 苯基) 脲；
- [0234] 实施例94:1- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -3- (5-氯-2-甲氧基苯基) 脲；
- [0235] 实施例95:1- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -3- (2-甲氧基-5-甲基苯基) 脲；
- [0236] 实施例96:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- (5-氯-2-甲基苯基) 脲；
- [0237] 实施例97:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- (3-氟苯基) 脲；
- [0238] 实施例98:1- (4- (8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -3- (间甲苯基) 脲；
- [0239] 实施例99:1- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -3- (2-甲氧基苯基) 脲；
- [0240] 实施例100:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [4- (三氟甲基) 苯基] 脲；
- [0241] 实施例101:N- (4- {8-氨基-3-甲基-1- [4- ( { [3- (三氟甲基) 苯基] 氨基甲酰基} 氨基) 萘-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基} 环己-3-烯-1-基) 乙酰胺；
- [0242] 实施例102:1- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -3- {4- [(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 苯基} 脲；
- [0243] 实施例103:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- (2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-6-基) 脲 (3- {4- [8-amino-5- (4-aminocyclohex-1-en-1-yl) -3-methylimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl] naphthalen-1-yl} -1- (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl) urea) ；
- [0244] 实施例104:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] -3-氟苯基} -1- (2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-6-基) 脲；
- [0245] 实施例105:1- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] -3-氟苯基} -3- {4- [(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 苯基} 脲；
- [0246] 实施例106:3- {4- {8-氨基-3-乙基-5- [4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲；
- [0247] 实施例107:1- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并

- [1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲；
- [0248] 实施例108:3-(4-{8-氨基-3-乙基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-3-氟苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0249] 实施例109:3-(4-{8-氨基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-3-氟苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0250] 实施例110:3-(4-{8-氨基-3-甲基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-3-氟苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0251] 实施例111:3-(4-{8-氨基-3-甲基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-3-甲基苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0252] 实施例112:3-(4-{8-氨基-3-甲基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-2-甲基苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0253] 实施例113:3-(4-{8-氨基-3-甲基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-5-氟-2-甲基苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0254] 实施例114:3-(4-{8-氨基-3-甲基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-5-氟-2-甲氧基苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲；
- [0255] 实施例115:3-(4-{8-氨基-3-甲基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-1-(3-甲基苯基)脲；
- [0256] 实施例116:3-(4-{8-氨基-3-甲基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-1-(3-氟苯基)脲；
- [0257] 实施例117:3-(4-{8-氨基-3-乙基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-1-(3-氟苯基)脲；
- [0258] 实施例118:3-(4-{8-氨基-3-乙基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-1-(3-甲基苯基)脲；
- [0259] 实施例119:3-(4-{8-氨基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-1-(3-甲基苯基)脲；
- [0260] 实施例120:3-(4-{8-氨基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-1-(3-氟苯基)脲；
- [0261] 实施例121:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-苯脲；
- [0262] 实施例122:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(吡啶-3-基)脲；
- [0263] 实施例123:1-(5-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(3-氟苯基)脲；
- [0264] 实施例124:1-(5-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲；
- [0265] 实施例125:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二𫫇烯-6-基)脲；
- [0266] 实施例126:1-(4-(8-氨基-3-乙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3-(3-氟苯基)脲；

- [0267] 实施例127:1-(5-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-苯脲；
- [0268] 实施例128:1-(5-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-基)脲；
- [0269] 实施例129:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3-(3-氟苯基)脲；
- [0270] 实施例130:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3-苯脲；
- [0271] 实施例131:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-(吡啶-2-基)脲；
- [0272] 实施例132:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-甲氧基苯基)-3-(3-氟苯基)脲；
- [0273] 实施例133:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-3-苯脲；
- [0274] 实施例134:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-3-(3-氟苯基)脲；
- [0275] 实施例135:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；
- [0276] 实施例136:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(3-氰基-5-氟苯基)脲；
- [0277] 实施例137:1-(5-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)异喹啉-8-基)-3-(3-氟苯基)脲；
- [0278] 实施例138:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；
- [0279] 实施例139:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-苄脲；
- [0280] 实施例140:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-基)脲；
- [0281] 实施例141:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(3-甲氧基苯基)脲；
- [0282] 实施例142:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(3-氰基苯基)脲；
- [0283] 实施例143:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)脲；
- [0284] 实施例144:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(吡啶-4-基)脲；
- [0285] 实施例145:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(4-氟苯基)脲；
- [0286] 实施例146:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并

- [1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)脲；
- [0287] 实施例147:1-(4-(8-氨基-3-甲基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(吡啶-3-基)脲；
- [0288] 实施例148:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3-(5-甲氧基吡啶-3-基)脲；
- [0289] 实施例149:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3-(5-氟代吡啶-3-基)脲；
- [0290] 实施例150:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(噻吩-3-基)脲；
- [0291] 实施例151:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(3,5-二氟苯基)脲；
- [0292] 实施例152:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(2-氟苯基)脲；
- [0293] 实施例153:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-甲基苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；
- [0294] 实施例154:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氯苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；
- [0295] 实施例155:1-(4-(3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-苯脲；
- [0296] 实施例156:3-异丙基-1-(4-((7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；
- [0297] 实施例157:1-(4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-3-甲基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；
- [0298] 实施例158:1-(4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-氟苯基)-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；
- [0299] 实施例159:1-(4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；
- [0300] 实施例160:1-(5-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；
- [0301] 实施例161:1-(4-((4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；
- [0302] 实施例162:1-(4-((4,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；
- [0303] 实施例163:3-异丙基-1-(4-((5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；
- [0304] 实施例164:2-((4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-腈；
- [0305] 实施例165:1-(4-((7-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺；

- [0306] 实施例166:1-((4-((1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)萘-1-基)-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;
- [0307] 实施例167:1-((4-((7-氯-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;
- [0308] 实施例168:3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)-1-((5-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;
- [0309] 实施例169:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-1-(2-氯苯基)甲磺酰胺;
- [0310] 实施例170:N-(4-(8-氨基-3-甲基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-2-氯苯磺酰胺;
- [0311] 实施例171:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)苯磺酰胺;
- [0312] 实施例172:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3-氟苯磺酰胺;
- [0313] 实施例173:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-1-(2-氯苯基)甲磺酰胺;
- [0314] 实施例174:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-2-氯苯磺酰胺;
- [0315] 实施例175:N-(5-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-2-氯苯磺酰胺;
- [0316] 实施例176:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-氟苯磺酰胺;
- [0317] 实施例177:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-磺酰胺;
- [0318] 实施例178:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-磺酰胺;
- [0319] 实施例179:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-2-氯苯磺酰胺;
- [0320] 实施例180:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-1-(2-氯苯基)甲磺酰胺;
- [0321] 实施例181:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-2-氯苯磺酰胺;
- [0322] 实施例182:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-1-(3-氟苯基)甲磺酰胺;
- [0323] 实施例183:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-1-苯基甲磺酰胺;
- [0324] 实施例184:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-2,5-二氟苯磺酰胺;
- [0325] 实施例185:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并

- [1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-2-氟-5-甲基苯磺酰胺；
- [0326] 实施例186:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基)-2-氯-5-氟苯磺酰胺；
- [0327] 实施例187:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基)-1- (2-氟苯基) 甲磺酰胺；
- [0328] 实施例188:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基)-1- (2,5-二氟苯基) 甲磺酰胺；
- [0329] 实施例189:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-1- (2-氟苯基) 甲磺酰胺；
- [0330] 实施例190:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-1- (2,5-二氟苯基) 甲磺酰胺；
- [0331] 实施例191:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-1- (3,5-二氟苯基) 甲磺酰胺；
- [0332] 实施例192:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基)-2-氟-5- (三氟甲基) 苯磺酰胺；
- [0333] 实施例193:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基)-3- (三氟甲基) 苯磺酰胺；
- [0334] 实施例194:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3- (三氟甲基) 苯磺酰胺；
- [0335] 实施例195:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-2,5-二氯苯磺酰胺；
- [0336] 实施例196:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2,5-二氟苯基)-1- (2-氯苯基) 甲磺酰胺；
- [0337] 实施例197:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2,3-二氟苯基)-1- (2-氯苯基) 甲磺酰胺；
- [0338] 实施例198:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-1- (吡啶-3-基) 甲磺酰胺；
- [0339] 实施例199:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-1- (吡啶-3-基) 甲磺酰胺；
- [0340] 实施例200:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基)-1- (3-甲氧基苯基) 甲磺酰胺；
- [0341] 实施例201:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-1- (3-甲氧基苯基) 甲磺酰胺；
- [0342] 实施例202:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基)-1- (3,5-二氟苯基) 甲磺酰胺；
- [0343] 实施例203:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基)-1- (2-氯苯基)-N-甲基甲磺酰胺；
- [0344] 实施例204:1- [(8-氨基-1- {4- [(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基) 甲基] 萘-1-基} -3- (丙烷-2-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基) 甲基] 味啶-4-胺(1- [(8-amino-1- {4- [(4-

- methyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)methyl]naphthalen-1-yl} -3- (propan-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-5-yl)methyl]piperidin-4-amine) ;
- [0345] 实施例205: (3S)-1-[(8-氨基-1-{4-[(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基}-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)甲基]哌啶-3-胺;
- [0346] 实施例206:1-{4-[(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基}-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;
- [0347] 实施例207:4-(8-氨基-1-{4-[(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基}-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-醇;
- [0348] 实施例208:5-[4-(二甲基氨基)环己-1-烯-1-基]-1-{4-[(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基}-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;
- [0349] 实施例209:5-{4-[(2,2-二氟乙基)(甲基)氨基]环己-1-烯-1-基}-1-{4-[(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基}-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;
- [0350] 实施例210:5-(4-氨基环己-1-烯-1-基)-1-{4-[(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基}-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;
- [0351] 实施例211:5-{4-[甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基]环己-1-烯-1-基}-1-{4-[(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基}-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;
- [0352] 实施例212:5-{4-[(2,2-二氟乙基)氨基]环己-1-烯-1-基}-1-{4-[(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基}-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;
- [0353] 实施例213:5-{4-[(2-氟乙基)氨基]环己-1-烯-1-基}-1-{4-[(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基}-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;
- [0354] 实施例214:1-{4-[(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基}-3-(丙烷-2-基)-5-{4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]环己-1-烯-1-基}咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;
- [0355] 实施例215:5-{4-[(2-氟乙基)(甲基)氨基]环己-1-烯-1-基}-1-{4-[(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基}-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;
- [0356] 实施例216:5-{4-[甲基(3,3,3-三氟丙基)氨基]环己-1-烯-1-基}-1-{4-[(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]萘-1-基}-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺;
- [0357] 实施例217:3-((4-(8-氨基-3-异丙基-1-(4-((7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)氨基)-N,N-二甲基丙酰胺;
- [0358] 实施例218:N-(4-{8-氨基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-2-氟-5-甲苯-1-磺酰胺)-2-氟苯基)-2-氟-5-甲苯-1-磺酰胺;
- [0359] 实施例219:N-(4-{8-氨基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}萘-1-基)-2-氯-5-甲苯-1-磺酰胺;
- [0360] 实施例220:N-(4-(8-氨基-5-(4-((2-氟乙基)氨基)环己-1-烯-1-基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-1-(2-氯苯基)甲磺酰胺;
- [0361] 实施例221:1-(4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-8-氯-3-(哌嗪-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪;
- [0362] 实施例222:1-(4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-8-氯-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪;
- [0363] 实施例223:N-(4-(8-氨基-5-(4-((2-氟乙基)氨基)环己-1-烯-1-基)-3-异丙基

咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-2-氯苯磺酰胺；

[0364] 实施例224:N-(4-(8-氨基-5-(4-羟基环己-1-烯-1-基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-1-(2-氯苯基)甲磺酰胺；

[0365] 实施例225:N-(4-(8-氨基-5-(4-羟基环己-1-烯-1-基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-2-氯苯磺酰胺；

[0366] 实施例226:N-(4-(8-氨基-5-(4-((2,2-二氟乙基)氨基)环己-1-烯-1-基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-2-氯苯磺酰胺；

[0367] 实施例227:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(氧杂环丁基-3-基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-1-(2-氯苯基)甲磺酰胺(N-(4-(8-amino-3-isopropyl-5-(4-(oxetan-3-ylamino)cyclohex-1-en-1-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-2-fluorophenyl)-1-(2-chlorophenyl)methanesulfonamide)；

[0368] 实施例228:N-(4-(8-氨基-5-(4-((2-氟乙基)氨基)环己-1-烯-1-基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2,5-二氟苯基)-2-氯苯磺酰胺；

[0369] 实施例229:N-(4-(8-氨基-5-(4-((2-氟乙基)氨基)环己-1-烯-1-基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-2-氟苯磺酰胺；

[0370] 实施例230:N-(4-(8-氨基-5-(4-((2-氟乙基)(甲基)氨基)环己-1-烯-1-基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-2-氯苯磺酰胺；

[0371] 实施例231:N-(4-(8-氨基-5-(4-((2-氟乙基)氨基)环己-1-烯-1-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-2-氯苯磺酰胺；

[0372] 实施例232:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(氧杂环丁基-3-基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-2-氯苯磺酰胺；

[0373] 或其盐、溶剂化物、对映体、非对映异构体、同位素体或互变异构体。  
[0374] 在某些实施方式中，化合物是IRE1的抑制剂。在其他实施方式中，化合物是IRE1 $\alpha$ 的抑制剂。在再其他实施方式中，化合物是IRE1 $\alpha$ 激酶活性的抑制剂。在再其他实施方式中，化合物是IRE1 $\alpha$ RNAse活性的抑制剂。在再其他实施方式中，化合物结合IRE1 $\alpha$ 的ATP结合位点。在再其他实施方式中，化合物结合处于DFG-out构象(非活性构象, DFG-out conformation)的IRE1 $\alpha$ 。在再其他实施方式中，化合物结合处于DFG-in构象(活性构象, DFG-in conformation)的IRE1 $\alpha$ 。在再其他实施方式中，化合物诱导IRE1 $\alpha$ 的DFG-out构象。在再其他实施方式中，化合物是IRE1 $\alpha$ 低聚的抑制剂。在再其他实施方式中，化合物是IRE1 $\alpha$ 二聚的抑制剂。在再其他实施方式中，化合物是IRE1 $\alpha$ 磷酸化的抑制剂。在再其他实施方式中，化合物是IRE1 $\alpha$ 自身磷酸化的抑制剂。在再其他实施方式中，化合物是凋亡的抑制剂。在再其他实施方式中，化合物是IRE1 $\alpha$ 诱导的凋亡的抑制剂。在再其他实施方式中，化合物是细胞死亡的抑制剂。在再其他实施方式中，化合物是IRE1 $\alpha$ 诱导的细胞死亡的抑制剂。在再其他实施方式中，化合物是IRE1 $\alpha$ 磷酸化诱导的途径的抑制剂。在再其他实施方式中，化合物是IRE1 $\alpha$ 激酶活性诱导的途径的抑制剂。在再其他实施方式中，化合物是IRE1 $\alpha$ RNAse活性诱导的途径的抑制剂。在再其他实施方式中，化合物是神经元细胞死亡的抑制剂。在再其他实施方式中，化合物是细胞毒性剂。在再其他实施方式中，化合物是抗癌剂。在再其他实施方式中，化合物是脱髓鞘的抑制剂。在再其他实施方式中，化合物是抗糖尿病剂。在再其他实施方式中，化合物是神经保护剂。在再其他实施方式中，化合物防止丧失感光细胞。在再

其他实施方式中,化合物是纤维化的抑制剂。在再其他实施方式中,化合物减少ER应激下细胞中的凋亡。在再其他实施方式中,化合物减少ER应激下细胞中的凋亡,但所述细胞不是在除ER应激下以外的相同条件下的细胞。在再其他实施方式中,化合物减少的ER应激下细胞中的凋亡比在除ER应激下以外的相同条件下细胞中的凋亡更多。在再其他实施方式中,化合物减少miR-17的裂解。在再其他实施方式中,化合物减少IRE1 $\alpha$ 相关的miR-17的裂解。在再其他实施方式中,化合物减少miR-34a的裂解。在再其他实施方式中,化合物IRE1 $\alpha$ 相关的miR-34a的裂解。在再其他实施方式中,化合物减少miR-96的裂解。在再其他实施方式中,化合物减少IRE1 $\alpha$ 相关的miR-96的裂解。在再其他实施方式中,化合物减少miR-125b的裂解。在再其他实施方式中,化合物减少IRE1 $\alpha$ 相关的miR-125b的裂解。在再其他实施方式中,化合物减少XBP 1mRNA剪接。在再其他实施方式中,化合物减少IRE1 $\alpha$ 相关的XBP1 mRNA剪接。在再其他实施方式中,化合物减少UPR信号传导。在再其他实施方式中,化合物减少IRE1 $\alpha$ 相关的UPR信号传导。在再其他实施方式中,化合物减少最终的UPR信号传导。在其他实施方式中,化合物减少IRE1 $\alpha$ 相关的最终的UPR信号传导。

[0375] 本文所述的化合物可与酸和/或碱形成盐,并且此类盐包括在本发明中。在某些其他实施方式中,盐是药学上可接受的盐。术语“盐”包括在本发明的方法中有用的游离酸和/或游离碱的加成盐。然而,药学上不可接受的盐可以具有诸如高结晶度的性质,所述性质在本发明的实践中具有效用,如,例如在本发明的方法中有用的化合物的合成、纯化或配制过程中的效用。

[0376] 适合的药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸或由有机酸制备。无机酸的实例包括硫酸盐、硫酸氢盐、半硫酸盐(hemisulfate)、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸、和磷酸(包括磷酸氢盐和磷酸二氢盐)。适合的有机酸可以选自脂族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类的有机酸,其实例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃体、扑酸(双氢萘酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、三氟甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对甲苯磺酸、磺胺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、藻酸、 $\beta$ -羟基丁酸、水杨酸、半乳糖二酸、半乳糖醛酸、甘油膦酸(glycerophosphonic acids)、和糖精(saccharin) (例如,糖精盐(saccharinate)、糖质酸盐)。

[0377] 本发明化合物的适合的药学上可接受的碱加成盐包括例如,金属盐,包括碱金属盐、碱土金属盐和过渡金属盐,如,例如钙、镁、钾、钠和锌盐。药学上可接受的碱加成盐还包括由碱性胺制成的有机盐,如,例如铵、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、甲葡胺(N-甲葡糖胺)和普鲁卡因。

[0378] 所有这些盐都可以通过例如使适合的酸或碱与化合物反应而由相应的化合物制备。相对于本发明的任何化合物,盐可以由一部分小于一摩尔当量、一摩尔当量、或大于一摩尔当量的酸或碱组成。

[0379] 在某些其他实施方式中,本发明的至少一种化合物是进一步包含至少一种药学上可接受的载体的药物组合物的组分。

[0380] 本发明的化合物可以具有一个或多个立构中心,并且每个立构中心可以以(R)或(S)构型独立存在。在某些其他实施方式中,本文所述的化合物以旋光形式或外消旋形式存在。本文所述的化合物包括具有本文所述的治疗上有用的性质的外消旋形式、旋光形式、区

位异构 (regioisomeric) 形式和立体异构形式、或其组合。旋光形式的制备以任何适合的方式实现, 包括作为非限制性实例——通过用重结晶技术拆分外消旋形式、由旋光原材料合成、手性合成、或使用手性固定相进行色谱分离。在某些其他实施方式中, 一种或多种异构体的混合物用作本文所述的治疗化合物。在其他实施方式中, 本文所述的化合物包含一个或多个手性中心。这些化合物可以通过任何方式制备, 包括立体选择性合成、对映选择性合成和/或分离对映体和/或非对映异构体的混合物。化合物及其异构体的拆分可通过任何方式实现, 包括作为非限制性实例——化学过程、酶促过程、分步结晶、蒸馏、和色谱法。

[0381] 本文所述的方法和制剂包括使用具有本发明任何化合物结构的化合物的N-氧化物(如果合适的话)、结晶形式(也称为多晶型物)、溶剂化物、无定形相、和/或药学上可接受的盐、以及具有相同活性类型的这些化合物的代谢物和活性代谢物。溶剂化物包括水、醚(例如, 四氢呋喃、甲基叔丁基醚)或醇(例如, 乙醇)的溶剂化物、乙酸盐等。在某些其他实施方式中, 本文所述的化合物与药学上可接受的溶剂(如水和乙醇)以溶剂化形式存在。在其他实施方式中, 本文所述的化合物以非溶剂化形式存在。

[0382] 在某些其他实施方式中, 本发明的化合物以互变异构体形式存在。所有互变异构体都包括在本文限定的化合物的范围内。

[0383] 在某些其他实施方式中, 本文所述的化合物被制备成前体药物。“前体药物”是在体内转化成母体药物的试剂。在某些其他实施方式中, 在体内给予后, 前体药物被化学转化为化合物的生物学活性形式、药学活性形式或治疗活性形式。在其他实施方式中, 前体药物通过一个或多个步骤或过程被酶促代谢成化合物的生物学活性形式、药学活性形式或治疗活性形式。

[0384] 在某些其他实施方式中, 例如, 本发明化合物的芳环部分上的位点易于发生各种代谢反应。在芳族环结构上并入适当的取代基可以减少、最小化或消除此代谢途径。在某些其他实施方式中, 减少或消除芳环对代谢反应的敏感性的适合的取代基是氘、卤素、或烷基, 其仅作为实例。

[0385] 本文所述的化合物还包括同位素标记的化合物, 其中一种或多种原子被具有相同原子序数但原子质量或原子序数不同于自然界中通常发现的原子质量或原子序数的原子取代。适用于包含在本文所述化合物中的同位素的实例包括但不限于<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>36</sup>Cl、<sup>18</sup>F、<sup>123</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>32</sup>P、和<sup>35</sup>S。在某些其他实施方式中, 同位素标记的化合物可用于药物和/或底物组织分布研究。在其他实施方式中, 用较重的同位素(如氘)取代, 提供了更大的代谢稳定性(例如, 体内半衰期提高或剂量要求降低)。在又其他实施方式中, 用发射正电子的同位素(如<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>15</sup>O和<sup>13</sup>N)取代, 可用于正电子发射断层 (Positron Emission Tomography) (PET) 研究来检查底物受体占位性。同位素标记的化合物可通过任何适合的方法或通过使用适当的同位素标记的试剂代替本来使用的未标记试剂的过程来制备。

[0386] 在某些其他实施方式中, 本文所述的化合物通过其他方式标记, 包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记、或化学发光标记。

[0387] 使用本文所述和本领域中的技术和材料来合成本文所述的化合物以及具有不同取代基的其他相关化合物。用于制备本文所述化合物的一般方法通过使用适当的试剂和条件进行修饰, 以用于引入本文提供的式中所发现的各种部分。

[0388] 方法

[0389] 本发明包括治疗与ER应激相关的障碍的方法。在某些实施方式中,本发明提供了治疗对象中的疾病或障碍的方法,所述方法包括给予对象治疗有效量的本发明的一种或多种化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、对映体、非对映异构体、或互变异构体。在其他实施方式中,对象需要治疗。

[0390] 在某些实施方式中,疾病或障碍选自神经退行性疾病、脱髓鞘病、癌症、眼病、纤维变性疾病、和糖尿病。

[0391] 在某些实施方式中,疾病是神经退行性疾病,其选自色素性视网膜炎、肌萎缩性侧索硬化症、视网膜变性、黄斑变性、帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病、朊病毒病、克-雅二氏病、和库鲁病。

[0392] 在某些实施方式中,疾病是脱髓鞘病,其选自沃耳弗腊姆综合征、佩-梅二氏病、横贯性脊髓炎、夏-马-图三氏病、和多发性硬化。

[0393] 在某些实施方式中,疾病是癌症。在其他实施方式中,疾病是多发性骨髓瘤。

[0394] 在某些实施方式中,疾病是糖尿病。在其他实施方式中,疾病选自I型糖尿病和II型糖尿病。

[0395] 在某些实施方式中,疾病是眼病,其选自色素性视网膜炎、视网膜变性、黄斑变性、和沃耳弗腊姆综合征。

[0396] 在某些实施方式中,疾病是纤维变性疾病,其选自特发性肺纤维变性(IPF)、心肌梗塞、心脏肥大、心力衰竭、硬变、对乙酰氨基酚(扑热息痛)肝毒性、丙型肝炎病、肝脂肪变性(脂肪肝病)、和肝纤维化。

[0397] 不限于任何单一理论,本发明的化合物通过调节IRE1蛋白的活性来治疗上述疾病和障碍。在某些实施方式中,化合物抑制IRE1蛋白的活性。

[0398] 在某些实施方式中,本发明的化合物调节IRE1蛋白的激酶活性。在其他实施方式中,本发明的化合物调节IRE1蛋白的自身磷酸化活性。在再其他实施方式中,本发明的化合物调节IRE1蛋白的低聚活性。在再其他实施方式中,本发明的化合物调节IRE1蛋白的二聚活性。

[0399] 给予/剂量/制剂

[0400] 给予方案可能会影响构成有效量的内容。可以在本发明所考虑的疾病或障碍发作之前或之后将治疗制剂给予受试者。此外,可以每天或顺序地给予数个分开的剂量以及交错剂量,或者可以连续输注此剂量,或者可以是推注(弹丸注射,bolus injection)。此外,治疗制剂的剂量可以根据治疗情况或预防情况的紧急程度成比例地增加或减少。

[0401] 可以使用已知的程序,以有效治疗本发明所考虑的疾病或障碍的剂量和时间段实施将本发明的组合物给予患者,优选哺乳动物,更优选人类。实现治疗效果所需的治疗化合物的有效量可以根据以下而变化:诸如患者中的疾病或障碍的状态;患者的年龄、性别、和体重;和治疗化合物治疗本发明所考虑的疾病或障碍的能力。可以调整剂量方案以提供最佳的治疗响应。例如,如治疗情况的紧急程度所指示,可以每天给予数个分开的剂量或可以成比例地减少剂量。本发明的治疗化合物的有效剂量范围的非限制性实例是约1至5,000mg/kg体重/天。用于实践本发明的药物组合物可以递送1ng/kg/天至100mg/kg/天的剂量来给予。本领域普通技术人员将能够研究相关因素并作出与治疗化合物的有效量有关的

决定而无需过度实验。

[0402] 具有本领域普通技术的医生,例如医师或兽医,可以容易地确定所需药物组合物的有效量和对所需药物组合物的有效量开出处方。例如,医师或兽医可以以低于为实现所需治疗效果的所需水平的剂量开始药物组合物中使用的本发明的化合物的剂量,并逐渐提高剂量直至实现所需效果。

[0403] 在特定实施方式中,以剂量单位形式配制化合物是有利的,以易于给予和剂量均一。如本文所用,剂量单位形式是指适合作为待治疗患者的单位剂量的物理上离散的单位;每个单位都包含预定量的治疗化合物,治疗化合物经计算可与所需的药物载体结合以产生期望的治疗效果。

[0404] 在某些其他实施方式中,本发明的组合物使用一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体配制。在其他实施方式中,本发明的药物组合物包含治疗有效量的本发明的化合物和药学上可接受的载体。在再其他实施方式中,本发明的化合物是组合物中唯一的生物活性剂(即,能够治疗或预防与IRE1有关的疾病和障碍)。在再其他实施方式中,本发明的化合物是组合物中治疗有效量的唯一的生物活性剂(即,能够治疗或预防与IRE1有关的疾病和障碍)。

[0405] 在某些其他实施方式中,本发明的组合物以每天1至5次或更多次的剂量给予患者。在其他实施方式中,本发明的组合物以包括但不限于每天一次、每两天一次、每三天一次到一周一次以及每两周一次的剂量范围给予患者。对于本领域技术人员而言显而易见的是,本发明的各种组合组合物的给予频率因个体而异,这取决于许多因素,包括但不限于年龄、待治疗的疾病或障碍、性别、整体健康状况、和其他因素。因此,本发明不应被解释为限于任何特定的剂量方案,并且要通过考虑与患者有关的所有其他因素的主治医生来确定待给予任何患者的精确的剂量和组合物。

[0406] 用于给予的本发明的化合物的范围可以在约1 $\mu$ g至约10,000mg、约20 $\mu$ g至约9,500mg、约40 $\mu$ g至约9,000mg、约75 $\mu$ g至约8,500mg、约150 $\mu$ g至约7,500mg、约200 $\mu$ g至约7,000mg、约300 $\mu$ g至约6,000mg、约500 $\mu$ g至约5,000mg、约750 $\mu$ g至约4,000mg、约1mg至约3,000mg、约10mg至约2,500mg、约20mg至约2,000mg、约25mg至约1,500mg、约30mg至约1,000mg、约40mg至约900mg、约50mg至约800mg、约60mg至约750mg、约70mg至约600mg、约80mg至约500mg、以及它们之间的任何和所有的全部或部分增量。

[0407] 在一些实施方式中,本发明的化合物的剂量是约1mg和约2,500mg。在一些实施方式中,用于本文描述的组合物中的本发明化合物的剂量是小于约10,000mg、或小于约8,000mg、或小于约6,000mg、或小于约5,000mg、或小于约3,000mg、或小于约2,000mg、或小于约1,000mg、或小于约500mg、或小于约200mg、或小于约50mg。类似地,在一些实施方式中,本文描述的第二化合物的剂量是小于约1,000mg、或小于约800mg、或小于约600mg、或小于约500mg、或小于约400mg、或小于约300mg、或小于约200mg、或小于约100mg、或小于约50mg、或小于约40mg、或小于约30mg、或小于约25mg、或小于约20mg、或小于约15mg、或小于约10mg、或小于约5mg、或小于约2mg、或小于约1mg、或小于约0.5mg、以及其任何和所有的全部或部分增量。

[0408] 在某些其他实施方式中,本发明涉及包装的药物组合物,其包括容纳单独的或与第二药剂组合的治疗有效量的本发明化合物的容器;和使用此化合物治疗、预防或减少本

发明所考虑的疾病或障碍的一种或多种症状的说明书。

[0409] 制剂可以与常规赋形剂——即适于口、肠胃外、鼻、静脉内、皮下、肠内、或本领域已知的任何其他适合的给予方式的药学上可接受的有机或无机载体物质——混合使用。可以对药物制剂进行灭菌，并且如果需要，可以与辅助剂例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压缓冲剂的盐、着色剂、调味剂和/或芳香族物质等混合。它们也可以在需要时与其他活性剂组合。

[0410] 本发明的任何组合物的给予途径包括玻璃体内、口、鼻、直肠、阴道内、肠胃外、颊、舌下或局部。可将本发明中使用的化合物配制成通过任何适合的途径给予，如口服或胃肠外给予，例如，经皮、经粘膜（例如，舌下、舌、（经）颊、（经）尿道、阴道（例如，经阴道和阴道周围）、鼻（内）和（经）直肠）、玻璃体内、膀胱内、肺内、十二指肠内、胃内、鞘内、皮下、肌内、皮内、动脉内、静脉内、支气管内、吸入、和局部给予。

[0411] 适合的组合物和剂型包括，例如，片剂、胶囊剂、囊片（caplets）、丸剂、凝胶帽、糖锭、分散剂、悬浮剂、溶液、糖浆、颗粒剂、珠子、透皮贴剂、凝胶剂、粉剂、丸片剂（pellets）、乳浆剂、锭剂、乳膏、软膏、硬膏剂、洗剂、圆盘（discs）、栓剂、用于鼻给予或口服给予的液体喷雾剂、用于吸入的干粉或雾化制剂、用于膀胱内给予的组合物和制剂等。应当理解，可用于本发明的制剂和组合物不限于本文所述的特定制剂和组合物。

[0412] 口服给予

[0413] 对于口服施用，尤其适合的是片剂、糖衣丸、液体、滴剂、栓剂、或胶囊剂、囊片和软胶囊（gelcaps）。意图用于口服的组合物可以根据本领域已知的任何方法来制备，并且这种组合物可以包含选自适于制造片剂的惰性、无毒的药物赋形剂的一种或多种试剂。这样的赋形剂包括，例如惰性稀释剂，如乳糖；成粒剂和崩解剂，如玉米淀粉；粘合剂，如淀粉；和润滑剂，如硬脂酸镁。片剂可以是未包衣的，也可以通过已知技术将其包衣以提高美观度或延缓活性成分的释放。口服制剂也可以以硬明胶胶囊形式存在，其中活性成分与惰性稀释剂混合。

[0414] 肠胃外给予

[0415] 如本文所用，药物组合物的“肠胃外给予”包括特征在于对对象的组织进行物理开口（breaching）和通过组织中的开口进行药物组合物给予的任何给予途径。因此，肠胃外给予包括但不限于通过注射组合物、通过手术切口施用组合物、通过穿透组织的非手术伤口施用组合物等来给予药物组合物。具体地，肠胃外给予经考虑包括但不限于皮下、静脉内、玻璃体内、腹膜内、肌内、胸骨内注射和肾透析输注技术。

[0416] 玻璃体内给予

[0417] 如本文所用，药物组合物的“玻璃体内给予”包括向对象眼睛内的玻璃体液中进行给予。玻璃体内给予包括但不限于通过注射组合物将药物组合物给予到受试者的眼睛中。在一些实施方式中，可以通过使用皮下针或通过手术切口来给予药物组合物。优选地，给予是通过眼睛的巩膜进行的，从而避免损害角膜或晶状体。

[0418] 在某些实施方式中，可以配制本发明的药物组合物以在3-12个月的时间内持续释放地向对象的眼睛给予。

[0419] 受控释放制剂和药物递送系统

[0420] 在某些其他实施方式中，本发明的制剂可以是但不限于短期的、快速生效（rapid-

offset)的、以及受控的,例如持续释放制剂、延迟释放制剂和脉冲释放制剂。

[0421] 术语“持续释放”以其常规意义使用时是指在延长的时间段内提供药物的逐渐释放的药物制剂,尽管不一定,但在延长的时间段内可导致基本上恒定药物血液水平。此时间段可以长达一个月或更长时间,并且应该是更长的释放时间,此释放时间要长于以推注形式给予的相同量的试剂。在某些实施方式中,可以将本发明的化合物配制为在3-12个月的时间内持续释放。

[0422] 为了持续释放,可以将化合物与提供化合物持续释放性质的适合的聚合物或疏水材料一起配制。因此,在本发明的方法中有用的化合物可以以微粒形式例如通过注射给予,或者以晶片或圆盘的形式通过植入来给予。

[0423] 在本发明的一个实施方式中,使用持续释放制剂将本发明的化合物单独或与另一药物组合给予患者。

[0424] 术语延迟释放在本文中以其常规含义使用,是指在药物给予后的一定延迟后提供药物的初始释放的药物制剂,尽管不一定,但可以包括约10分钟上至约12个小时的延迟。

[0425] 术语脉冲释放在本文中以其常规含义使用,是指以药物给予后产生脉冲血浆分布的方式提供药物释放的药物制剂。

[0426] 术语立即释放以其常规含义使用,是指在药物给予后立即释放药物的药物制剂。

[0427] 如本文所用,短期是指药物给予后上至并包括约8小时、约7小时、约6小时、约5小时、约4小时、约3小时、约2小时、约1小时、约40分钟、约20分钟、约10分钟、或约1分钟及其任何或所有的全部或部分增量的任何时间段。

[0428] 如本文所用,快速生效是指药物给予后上至并包括约8小时、约7小时、约6小时、约5小时、约4小时、约3小时、约2小时、约1小时、约40分钟、约20分钟、约10分钟、或约1分钟及其任何或所有的全部或部分增量的任何时间段。

[0429] 给药

[0430] 本发明化合物的治疗有效量或剂量取决于患者的年龄、性别和体重、患者当前的医疗状况和本发明中考虑的疾病或障碍的进展。技术人员能够根据这些和其他因素确定适当的剂量。

[0431] 本发明化合物的适合剂量的范围可以是每天约0.01mg至约5,000mg,如每天约0.1mg至约1,000mg,例如约1mg至约500mg,如约5mg至约250mg。剂量可以以单剂量或多剂量给予,例如每天1至5次或更多次。当使用多剂量时,每个剂量的量可以相同或不同。例如,每天1mg的剂量可以以两个0.5mg剂量给予,其中剂量之间的间隔约12小时。

[0432] 应当理解,每天给药的化合物的量可以(在非限制性实例中)每天、每隔一天、每2天、每3天、每4天、或每5天给予。

[0433] 在患者的状态确实有所改善的情况下,根据医生的判断,任选地连续给予本发明的抑制剂;可选地,暂时减少或暂时中止所给予的药物的剂量一定时间段(即,“药物假期”)。药物假期的长度任选地在2天和1年之间变化,仅作为示例,包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天、或365天。药物假期期间的剂量减少包括10%-100%,仅作为示例,包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或100%。

[0434] 一旦患者的状况发生改善,必要时可给予维持剂量。随后,给予的剂量或频率、或这两者随疾病或障碍的变化降低至保持所改善的疾病的水平。在某些其他实施方式中,患者在症状和/或感染的任何复发后需要长期间歇性治疗。

[0435] 用于本发明方法的化合物可以配制成单位剂量型。术语“单位剂量型”是指适合作为接受治疗的患者的单位剂量的物理上离散的单位,其中每个单位包含经计算以产生期望的治疗效果的预定量的活性材料,活性材料任选地与适合的药物载体结合。单位剂量型可以是单个日剂量或多个日剂量(例如,每天约1至5次或更多次)。当使用多个日剂量时,每个剂量的单位剂量型可以相同或不同。

[0436] 此类治疗方案的毒性和治疗功效可在细胞培养物或实验动物中任意确定,包括但不限于LD<sub>50</sub>(致死50%人群的剂量)和ED<sub>50</sub>(在50%人群中有治疗效果的剂量)。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数,表示为LD<sub>50</sub>和ED<sub>50</sub>之比。从细胞培养测定和动物研究中获得的数据可任选地用于配制人用剂量范围。此类化合物的剂量优选在包括ED<sub>50</sub>的具有最小毒性的循环浓度的范围内。剂量任选地在此范围内变化,取决于所使用的剂型和所采用的给予途径。

[0437] 仅利用常规实验,本领域技术人员将认识到或能够确定本文所述的具体程序、实施方式、权利要求、和实施例的多种等同方案。这样的等同方案被认为在本发明的范围内,并由所附权利要求涵盖。例如,应该理解,用本领域所认识到的可选方案且仅利用常规实验对反应条件——包括但不限于反应时间、反应大小/体积、和实验试剂(如溶剂、催化剂、压力、大气条件(例如,氮气))和氧化剂/还原剂所作的修改在本申请的范围内。

[0438] 以下实施例进一步示例了本发明的各方面。然而,它们决不是对本文所述的本发明的教导或公开内容的限制。

#### [0439] 实施例

[0440] 现在参考以下实施例来描述本发明。提供这些实施例仅出于示例的目的,并且本发明不限于这些实施例,而是涵盖由于本文提供的教导而显而易见的所有变化。

#### [0441] 材料和方法

#### [0442] 一般性实验详述

[0443] 除非另有说明,否则反应不在惰性气氛下进行,并且所有溶剂和商购试剂均按接收时的样子使用。

[0444] 色谱纯化是指使用COMBIFLASH®Companion纯化系统或Biotage SP1纯化系统进行纯化。在使用Isolute®SPE Si II柱纯化产物的情况下,“Isolute SPE Si柱”是指预填充的聚丙烯柱,其含有未结合的活化二氧化硅和不规则的颗粒,平均粒径是50μm,且孔隙度是60Å。合并(pooled)含有所需产物的馏分(通过TLC和/或LCMS分析鉴定),通过蒸除除去有机馏分,并将剩余的含水馏分冻干,得到最终产物。在使用薄层色谱(TLC)的情况下,它是指使用板的硅胶TLC,一般地,在铝箔板上有3×6cm硅胶,带有荧光指示剂(254nm)(例如Fluka 60778)。使用Biotage Initiator 60™进行微波实验,Biotage Initiator60™利用单一模式谐振器和动态场调谐。可以达到40-250°C的温度,并且可以达到上至30巴的压力。

[0445] NMR光谱是在Bruker Avance 400MHz,5mm QNP探针H、C、F、P、单Z梯度,运行TopSpin 2.1的双通道仪器上获得的,或是在Bruker Avance III 400MHz,5mm BBFO Plus探针,单Z梯度,运行TopSpin 3.0的双通道仪器上获得的。

[0446] 化合物名称是使用ChemDraw Professional 15.1中的Struct>Name函数标准生成的。

[0447] 分析性LC-MS条件

[0448] LC-MS方法1:Acquity H-Class (四级泵/PDA检测器)+QDa质谱仪。柱:Acquity UPLC BEH C18 (1.7 $\mu$ m, 100 $\times$ 2.1mm), 保持在50°C。条件:0.1% 甲酸水溶液[洗脱剂A];MeCN(含有0.1% 甲酸)[洗脱剂B]。梯度:1mL/min下, 1.5min内, 3至99% B。

[0449] QC LC-MS条件

[0450] 一般采用以下任一种LC-MS分析方法。

[0451] QC LC-MS方法1:Waters SQD2, 单四级杆UPLC-MS。柱:Acquity UPLC HSS C18 (1.8 $\mu$ m, 100 $\times$ 2.1mm)。条件:0.1% 甲酸水溶液[洗脱剂A];MeCN(含有0.1% 甲酸)[洗脱剂B]。梯度:0.5mL/min下, 4.9min内, 5至100% B。

[0452] QC LC-MS方法2:Waters SQD2, 单四级杆UPLC-MS。柱:Acquity UPLC BEH Shield RP18 (1.7 $\mu$ m, 100 $\times$ 2.1mm)。条件:10mM碳酸氢铵水溶液[洗脱剂A];MeCN[洗脱剂B]。梯度:0.5mL/min下, 4.9min内, 5至100% B。

[0453] QC LC-MS方法3:Acquity UPLC(二元泵/PDA检测器)+Waters Micromass ZQ2000 质谱仪。柱:Acquity UPLC BEH C18 (1.7 $\mu$ m, 100 $\times$ 2.1mm), 保持在40°C。条件:0.1% 甲酸水溶液[洗脱剂A];MeCN(含有0.1% 甲酸)[洗脱剂B]。梯度:0.4mL/min下, 6.8min内, 5至95% B。

[0454] QC LC-MS方法4:UPLC+Waters DAD+Waters SQD2, 单四级杆UPLC-MS。柱:Acquity UPLC HSS C18 (1.8 $\mu$ m 100 $\times$  2.1mm), 保持在40°C。条件:0.1% 甲酸水溶液[洗脱剂A];MeCN(含有0.1% 甲酸)[洗脱剂B]。梯度:0.5mL/min下, 3.5min内, 5至100% B。

[0455] QC LC-MS方法5:UPLC+Waters DAD+Waters SQD2, 单四级杆UPLC-MS。柱:Acquity UPLC BEH Shield RP18 (1.7 $\mu$ m 100 $\times$  2.1mm), 保持在40°C。条件:10mM碳酸氢铵水溶液[洗脱剂A];MeCN[洗脱剂B]。梯度:5% B等度1.2min, 然后在0.5mL/min下, 2.3min内, 5至100% B。

[0456] SFC法

[0457] 制备型SFC:Waters Thar Prep100制备型SFC系统 (P200 CO<sub>2</sub>泵, 2545调节泵(modifier pump), 2998UV/VIS检测器, 具有堆叠注射模块(Stacked Injection Module)的2767液体处理器。柱:Phenomenex Lux Cellulose-4或YMC Cellulose-SC (5 $\mu$ m, 10-21.2 $\times$  250mm), 保持在40°C。条件:超临界流体CO<sub>2</sub>和选自MeOH、EtOH、IPA、MeCN、EtOAc、THF的洗脱剂, 其中调节剂(modifiers)按照规定选自Et<sub>2</sub>NH或甲酸。规定的梯度/等度是100mL/min, 120巴(或者适当的)。

[0458] 分析型SFC是利用较小的柱和较低的流速, 在类似的系统上进行的。

[0459] 化合物制备

[0460] 本发明的化合物可以通过各种方法制成, 包括共知的标准合成方法。下面列出了示例性的一般合成方法, 然后在工作实施例中制备了本发明的特定化合物。本领域技术人员将理解, 如果本文所述的取代基与本文所述的合成方法不相容, 则可用对反应条件稳定的适合的保护基团来保护此取代基。可以在反应顺序中的适合节点(point)处去除保护基团, 以提供期望的中间体或目标化合物。在以下描述的所有方案中, 根据合成化学的一般原

理,在必要时采用敏感性基团或反应性基团的保护基团。根据有机合成的标准方法 (T.W.Green and P.G.M.Wuts, (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley&Sons, 通过关于保护基团进行引用而并入) 来操纵保护基团。

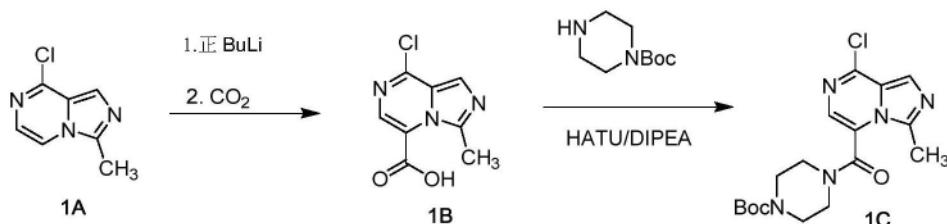
[0461] 在随后的程序中,某些原材料通过“步骤”或“实施例”编号进行标识。这仅是为了向熟练的化学家提供帮助。原材料不一定是由所提及的批料制备的。

[0462] 如本领域技术人员将理解的,当提及“相似”或“类似”程序的使用时,这种程序可能涉及微小的变化,例如反应温度、试剂量/溶剂量、反应时间、后处理 (work-up) 条件或色谱纯化条件。

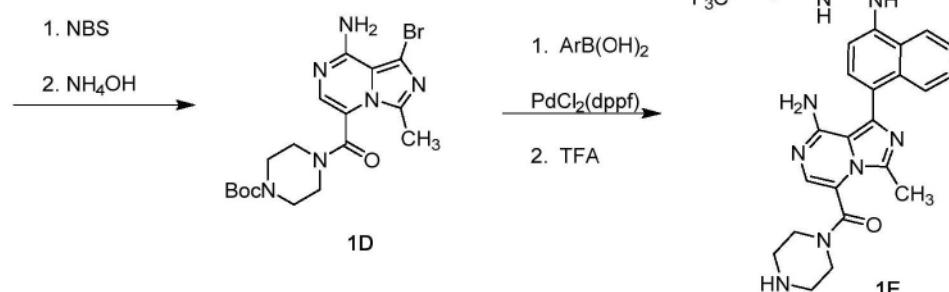
[0463] 通式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 和药学上可接受的衍生物及其盐可以由本领域技术人员按照以下方案1-8中概述的来完成。原材料是可商购的,或者是使用本领域技术人员已知的方法由可商购的原材料制备的。

[0464] 可以按照方案1中概述的一般程序进行实施例1-10。用正丁基锂处理8-氯-3-甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪1A,提供了在C-5处的选择性锂化。用二氧化碳淬灭得到羧酸1B,并且在标准条件下形成酰胺来提供酰胺,诸如1C,将其溴化,然后用氢氧化铵处理,得到1D。与芳基硼酸进行钯催化的偶联,然后脱保护,得到最终产物1E。

[0465] 方案1:



[0466]



[0467] 实施例1. 3-{4-[8-氨基-3-甲基-5-(哌嗪-1-羧基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲1E

[0468] 步骤1:在-78°C下,将正丁基锂(1.2当量)溶液滴加到8-氯-3-甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪(6.0g,35.8mmol)在THF中的搅拌浆液中(得到0.2M溶液),并将反应混合物搅拌10分钟。在搅拌下,将CO<sub>2</sub>鼓入(bubbled into)反应混合物中30分钟。除去溶剂后,使用急骤柱层析纯化期望的化合物,以产生5.3g(70%)8-氯-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酸1B。

[0469] 步骤2:将8-氯-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酸1B(200mg,0.945mmol)溶解在DMF中,加入HATU(1.2当量)并搅拌0.5h,随后是DIPEA(2.0当量),然后是1-Boc-哌嗪。萃取后处理之后,将期望的化合物通过急骤柱层析纯化,得到73mg(20%)8-氯-3-甲基咪唑并

[1,5-a]吡嗪-5-(N-Boc-哌嗪)-1-羧酰胺1C。

[0470] 步骤3: 将8-氯-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-(N-Boc-哌嗪)-1-羧酰胺1C(1.7g, 4.48mmol)溶解在DMF中, 并将NBS(1.1当量)加入到溶液中。将反应混合物在RT下搅拌2h。通过急骤柱层析纯化期望的化合物, 得到1.2g。将900mg溶解在1,4-二噁烷中, 并将氢氧化铵加入到溶液中。将反应混合物在100℃下通过微波辐照2小时。除去溶剂并通过柱层析纯化后, 分离500mg(34%)8-氨基-1-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-(N-Boc-哌嗪)-1-羧酰胺1D。

[0471] 步骤4: 8-氨基-1-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-(N-Boc-哌嗪)-1-羧酰胺1D(500mg, 1.14mmol), 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)萘-1-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲(1-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphthalene-1-yl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)urea)(1.5当量)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3当量)悬浮于DME(12mL)和H<sub>2</sub>O(3mL)中。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.05当量)。将混合物在N<sub>2</sub>下加热回流2h。冷却后, 将混合物过滤, 并将滤液浓缩至干燥。残余物在硅胶上通过急骤柱层析纯化, 以提供呈固体的3-{4-[8-氨基-3-甲基-5-(N-Boc-哌嗪-1-羰基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲(300mg), 将其溶于DCM和TFA中, 并将混合物搅拌3h。除去溶剂, 并将残余物用饱和NaHCO<sub>3</sub>中和。期望的化合物通过C-18柱层析纯化, 得到91mg的最终产物3-{4-[8-氨基-3-甲基-5-(哌嗪-1-羰基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲1E, ES-LCMS m/z 589.4(M+H)。

[0472] 下列实施例是使用类似的程序代替步骤2中必需的受保护的胺中间体制成的。

[0473] 实施例2. 3-{4-[8-氨基-5-(4-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲; ES-LCMS m/z 602.4(M+H)。

[0474] 实施例3. 8-氨基-3-甲基-N-(哌啶-4-基)-1-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)萘-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酰胺; ES-LCMS m/z 603.6(M+H)。

[0475] 实施例4. 3-(4-{8-氨基-5-[3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}萘-1-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲; ES-LCMS m/z 603.3(M+H)。

[0476] 实施例5. 3-(4-{8-氨基-5-[3S)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}萘-1-基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲; ES-LCMS m/z 603.5(M+H)。

[0477] 实施例6. 8-氨基-3-甲基-N-[3R)-哌啶-3-基]-1-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)萘-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酰胺; ES-LCMS m/z 603.5(M+H)。

[0478] 实施例7. 8-氨基-3-甲基-N-(哌啶-3-基)-1-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)萘-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酰胺; ES-LCMS m/z 603.8(M+H)。

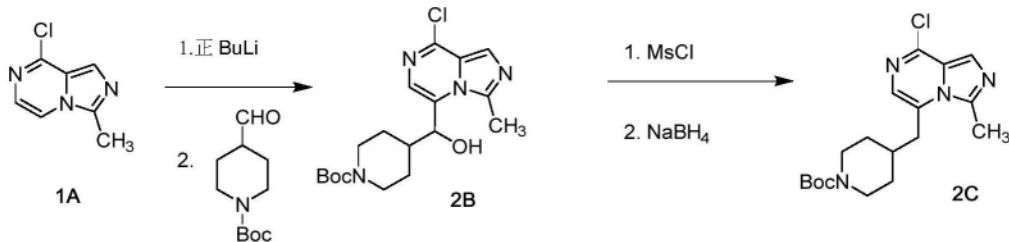
[0479] 实施例8. 8-氨基-3-甲基-N-[3S)-1-甲基哌啶-3-基]-1-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)萘-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酰胺; ES-LCMS m/z 617.6(M+H)。

[0480] 实施例9. 8-氨基-3-甲基-N-[3R)-1-甲基哌啶-3-基]-1-[4-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)萘-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酰胺; ES-LCMS m/z 617.6(M+H)。

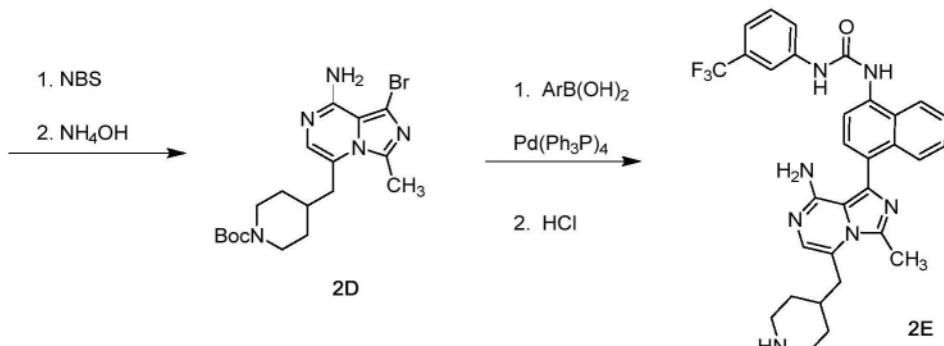
[0481] 实施例10. 3-{4-[8-氨基-3-甲基-5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲; ES-LCMS m/z 602.7(M+H)。

[0482] 在另一实施方式中,可如方案2中所概述的来制备烷基类似物,如2E。用醛猝灭锂化的8-氯-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪,得到醇2B。用甲磺酰氯然后硼氢化钠进行处理,提供了还原的化合物2C,如前所述,将其进行溴化、氨解(ammoniolytic)和Pd (0)催化的偶联反应,得到最终产物2E。

[0483] 方案2:



[0484]



[0485] 实施例11. 3- {4-[8-氨基-3-甲基-5- (哌啶-4-基甲基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1-[3- (三氟甲基) 苯基] 脲2E

[0486] 步骤1:在-78℃下,将正BuLi(1.2当量)溶液滴加到8-氯-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪(2.0g,11.9mmol)在THF中的搅拌浆液中(得到0.2M溶液),并将反应混合物搅拌10分钟。滴加1-N-Boc-4-甲酰基哌啶(1.3当量),并将反应混合物再搅拌15min,用NH<sub>4</sub>Cl(5mL,饱和水溶液),并在15-20分钟内从冷却中移至温热至室温。使用急骤柱层析纯化,得到3.8g(83%)8-氯-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-(N-Boc-哌啶-4-基甲基)-甲醇2B。

[0487] 步骤2:将8-氯-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-(N-Boc-哌啶-4-基甲基)-甲醇2B(1.0g,2.62mmol)和TEA(1.3当量)分别溶于DCM中。将MsCl(1.2当量)加入到溶液中。将混合物在RT下搅拌2h。通过急骤柱层析得到8-氯-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-(N-Boc-哌啶-4-基甲基)-甲醇甲磺酸酯(8-chloro-3-methylimidazo[1,5-a]pyrazine-5-(N-Boc-piperidin-4-ylmethyl)-methanol mesylate)(0.9g,75%)。

[0488] 步骤3:将8-氯-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-(N-Boc-哌啶-4-基甲基)-甲醇甲磺酸酯(20mg,0.044mmol)溶于DMF中,将NaBH<sub>4</sub>(1.5当量)加入到溶液中。将混合物加热至50℃过夜。通过LC-MS观察到8-氯-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-(N-Boc-哌啶-4-基甲基)2C(31%)。

[0489] 步骤4:将8-氯-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-(N-Boc-哌啶-4-基甲基)2C(50mg,0.137mmol)溶于DMF(5mL)中,并将DMF中的NBS(1.5当量)加入到溶液中。将混合物在RT下搅拌1h。通过柱层析纯化期望的化合物8-氯-1-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-(N-Boc-哌啶-4-基甲基)。

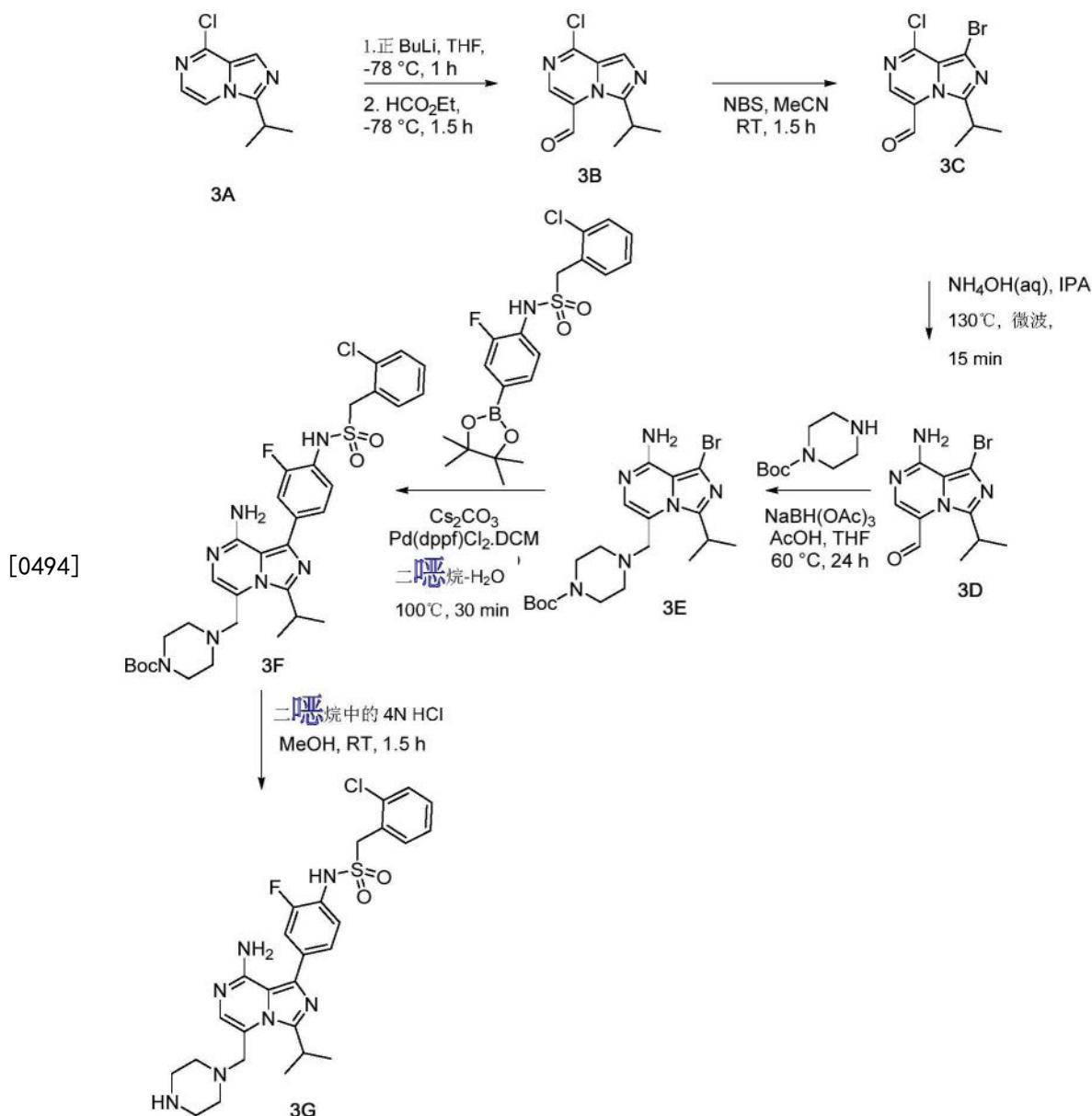
[0490] 步骤5:将8-氯-1-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-(N-Boc-哌啶-4-基甲基)溶于

1,4-二噁烷中,将氢氧化铵加入到溶液中。将反应混合物在100℃下微波辐射2h,并通过柱层析分离8-氨基-1-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-(N-Boc-哌啶-4-基甲基)2D(35mg,两个步骤60%)。

[0491] 步骤6:8-氨基-1-溴-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-(N-Boc-哌啶-4-基甲基)(120mg,0.28mmol)2D、1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)萘-1-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲(1.5当量)、和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3当量)悬浮于DME(12mL)和H<sub>2</sub>O(3mL)中。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.05当量)。将混合物在微波中加热至90℃2h。通过柱层析获得3-{4-[8-氨基-3-甲基-5-(N-Boc-哌啶-4-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲(100mg,54%)。

[0492] 步骤7:3-{4-[8-氨基-3-甲基-5-(N-Boc-哌啶-4-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲(100mg,0.15mmol)溶于二噁烷中,将HCl(37%)滴入到溶液中,将混合物搅拌3h。除去溶剂后,通过C-18柱层析纯化期望的化合物,并分离3-{4-[8-氨基-3-甲基-5-(哌啶-4-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲盐酸盐(3-{4-[8-amino-3-methyl-5-(piperidin-4-ylmethyl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl]naphthalen-1-yl}-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]urea hydrochloride)2E(25mg,29%得率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ8.26(d,1H),8.04(d,2H),7.79(d,1H),7.71-7.51(m,5H),7.36(d,1H),6.81(s,1H),3.50(d,2H),3.09-3.02(m,4H),3.02(s,3H),2.14(m,3H),1.60(m,2H);ES-LCMS m/z 573.4(M+H)。

[0493] 方案3:



[0495] 可以根据方案3中概述的化学方法制备示例本发明另一方面的化合物。用正丁基锂然后用甲酸乙酯处理8-氯-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪3A,得到醛3B。溴化并与氢氧化铵反应来提供3D,可以将其还原胺化以提供胺衍生物,如3E。Pd (0) 催化的偶联和脱保护提供了最终产物3G。

[0496] 实施例36:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (哌嗪-1-基甲基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -2-氟苯基) -1- (2-氯苯基) 甲磺酰胺3G

[0497] 步骤1:8-氯-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-甲醛 (8-Chloro-3-isopropylimidazo[1,5-a]pyrazine-5-carbaldehyde) 3B

[0498] 在-65°C下,向8-氯-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪3A(1.00g,5.11mmol)在THF中的溶液中滴加正丁基锂溶液(THF中的2.5M溶液,2.9mL,7.16mmol),保持温度在-55°C以下。在-78°C下,将所得的深棕色溶液搅拌1h,然后滴加甲酸乙酯(0.62mL,7.67mmol),并在-78°C下将混合物在搅拌1.5h。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤和真空浓缩。残余物通过硅胶层析、用异己烷中0-50%的EtOAc洗脱而被纯

化,得到呈黄色的油的静置时结晶的标题化合物3B (900mg, 79%)。LC-MS (方法1) :Rt = 1.06min, m/z = 224.1 [M(<sup>35</sup>Cl) + H]<sup>+</sup>。

[0499] 步骤2:1-溴-8-氯-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-甲醛3C

[0500] 向8-氯-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-甲醛3B (900mg, 4.02mmol) 在MeCN (20mL) 中的溶液中加入NBS (788mg, 4.43mmol), 并将混合物在RT下搅拌1.5h。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 和真空浓缩, 得到呈黄色固体的标题化合物3C (1.23g, 100%)。LC-MS (方法1) :Rt = 1.29min, m/z = 302.0 [M(<sup>35</sup>Cl)<sup>79</sup>Br) + H]<sup>+</sup>。

[0501] 步骤3:8-氨基-1-溴-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-甲醛3D

[0502] 将1-溴-8-氯-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-甲醛3C (1.23g, 4.07mmol) 在IPA (3mL) 和氢氧化铵水溶液 (33%, 3mL) 中的溶液在微波中130°C下加热15min。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤和真空浓缩。残余物通过硅胶层析、用异己烷中0-100%的EtOAc洗脱而被纯化, 得到标题化合物3D (535mg, 47%)。LC-MS (方法1) :Rt = 0.95min, m/z = 283.1 [M(<sup>79</sup>Br) + H]<sup>+</sup>。

[0503] 步骤4:叔丁基4-((8-氨基-1-溴-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(tert-Butyl 4-((8-amino-1-bromo-3-isopropylimidazo[1,5-a]pyrazin-5-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate)3E

[0504] 在60°C下, 将8-氨基-1-溴-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-甲醛3D (468mg, 1.65mmol)、1-N-Boc-哌嗪 (770mg, 4.13mmol) 和乙酸 (0.19mL, 3.31mmol) 在THF (10mL) 中的溶液搅拌10min。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.051g, 4.96mmol), 并在60°C下将混合物搅拌24h。通过硅胶层析、用异己烷中0-100%的EtOAc洗脱来纯化反应, 然后通过硅胶层析、用DCM中0-4%的MeOH洗脱进行纯化, 得到标题化合物3E (206mg, 28%)。LC-MS (方法1) :Rt = 1.01min, m/z = 453.3 [M(<sup>79</sup>Br) + H]<sup>+</sup>。

[0505] 步骤5:叔丁基4-((8-氨基-1-(4-(((2-氯苯基)甲基)亚磺酰氨基)-3-氟苯基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯3F

[0506] 使用与关于实施例169, 步骤3描述的类似的方法, 使用叔丁基4-((8-氨基-1-溴-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯3E (100mg, 0.221mmol) 来制备标题化合物3F, 从而得到产物3F (124mg, 84%)。LC-MS (方法1) :Rt = 1.17min, m/z = 672.5 [M(<sup>35</sup>Cl) + H]<sup>+</sup>。

[0507] 步骤6:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(哌嗪-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-1-(2-氯苯基)甲磺酰胺3G

[0508] 在RT下, 将叔丁基4-((8-氨基-1-(4-(((2-氯苯基)甲基)亚磺酰氨基)-3-氟苯基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯3F (124mg, 0.184mmol) 在甲醇 (3mL) 和1,4-二噁烷中的4N HCl (1mL, 4.0mmol) 中的溶液搅拌1.5h。真空浓缩溶剂, 并将残余物溶于甲醇, 并通过SCX-2柱, 用MeOH中的2N NH<sub>3</sub>洗脱。残余物通过MDAP纯化(方法B) 纯化, 并且使产物再次通过SCX-2柱, 用MeOH中的2N NH<sub>3</sub>洗脱, 得到标题化合物3F (45mg, 43%)。QC LC-MS (方法3) :Rt = 2.50min, m/z = 572.3 [M(<sup>35</sup>Cl) + H]<sup>+</sup>。

[0509] 使用与实施例36类似的方法制备以下实施例:

[0510] 实施例12:3-{4-[8-氨基-3-甲基-5-(哌嗪-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]

萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0511] 实施例13:3-[4-{8-氨基-5-[(4-氨基哌啶-1-基)甲基]-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0512] 实施例14:3-[4-(8-氨基-3-甲基-5-{[(哌啶-4-基)氨基]甲基}咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0513] 实施例15:3-[4-(8-氨基-5-{[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]甲基}-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0514] 实施例16:3-[4-(8-氨基-5-{[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]甲基}-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0515] 实施例17:3-[4-(8-氨基-3-甲基-5-{[(哌啶-3-基)氨基]甲基}咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0516] 实施例18:3-{4-[8-氨基-3-甲基-5-{[(3S)-哌啶-3-基]氨基}甲基}咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0517] 实施例19:3-[4-(8-氨基-3-甲基-5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0518] 实施例20:3-{4-[8-氨基-3-乙基-5-(哌嗪-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0519] 实施例21:3-{4-[8-氨基-5-(哌嗪-1-基甲基)-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0520] 实施例22:3-[4-(8-氨基-3-乙基-5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0521] 实施例23:3-[4-(8-氨基-3-甲基-5-{[4-(甲基氨基)哌啶-1-基]甲基}咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0522] 实施例24:3-[4-(8-氨基-3-甲基-5-{[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基}咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0523] 实施例25:3-[4-(8-氨基-3-甲基-5-{[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基}咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0524] 实施例26:3-[4-(8-氨基-5-{[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]甲基}-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0525] 实施例27:3-[4-(8-氨基-3-乙基-5-{[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基}咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0526] 实施例28:3-[4-(8-氨基-3-乙基-5-{[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]甲基}咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0527] 实施例29:3-{4-[8-氨基-5-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基甲基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基]萘-1-基}-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0528] 实施例30:3-[4-(8-氨基-5-{2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基甲基}-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0529] 实施例31:3-[4-(8-氨基-3-甲基-5-{八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基甲基}咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]脲

[0530] 实施例32:3- {4- [8-氨基-3-甲基-5- (哌嗪-1-基甲基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萍-1-基} -1- (3-氟苯基) 脲

[0531] 实施例33:3- {4- [8-氨基-3-甲基-5- (哌嗪-1-基甲基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萍-1-基} -1- (3-甲基苯基) 脲

[0532] 实施例34:3- {4- [8-氨基-3-甲基-5- (哌嗪-1-基甲基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] -3-氟苯基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲

[0533] 实施例35:3- {4- [8-氨基-3-乙基-5- (哌嗪-1-基甲基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] -3-氟苯基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲

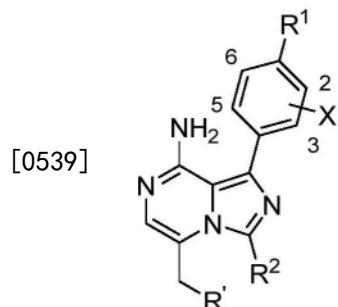
[0534] 实施例37:3- 异丙基-1- (4- ((7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 甲基) 萍-1-基) -5- (哌嗪-1-基甲基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0535] 实施例38:2- {4- [8-氨基-3-甲基-5- (哌嗪-1-基甲基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萍-1-基} -N- [3- (三氟甲基) 苯基] 乙酰胺

[0536] 实施例204:1- [(8-氨基-1- {4- [(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基) 甲基] 萍-1-基} -3- (丙烷-2-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基) 甲基] 哌啶-4-胺

[0537] 实施例205: (3S)-1- [(8-氨基-1- {4- [(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基) 甲基] 萍-1-基} -3- (丙烷-2-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基) 甲基] 哌啶-3-胺

[0538] 表1.

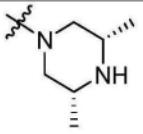
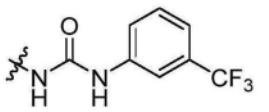
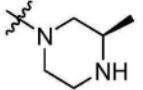
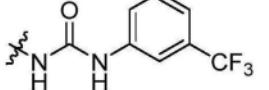
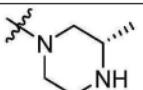
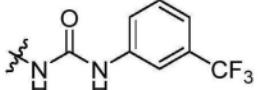
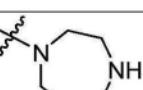
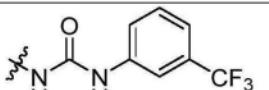
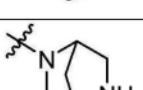
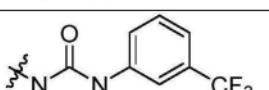
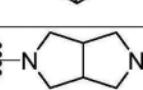
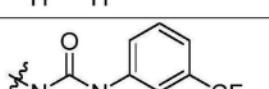
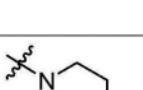
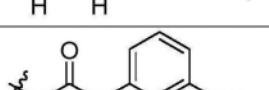
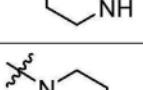
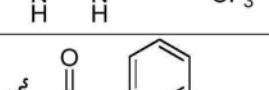
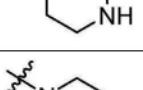
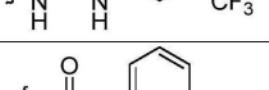
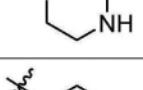
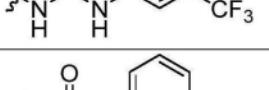
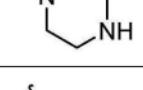
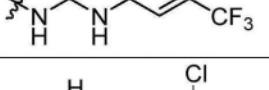
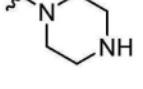
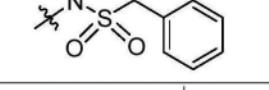
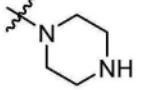
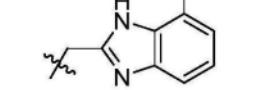
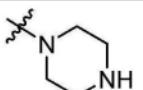
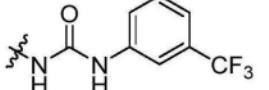


| 实施<br>例 | R' | R <sup>2</sup>  | X                                    | R <sup>1</sup> | LCMS m/z<br>(M+H) |
|---------|----|-----------------|--------------------------------------|----------------|-------------------|
| 12      |    | CH <sub>3</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |                | 574.7             |

[0541]

|    |  |                                   |                                      |  |       |
|----|--|-----------------------------------|--------------------------------------|--|-------|
| 13 |  | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 589.4 |
| 14 |  | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 589.3 |
| 15 |  | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 589.4 |
| 16 |  | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 589.3 |
| 17 |  | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 589.3 |
| 18 |  | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 589.4 |
| 19 |  | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 589.1 |
| 20 |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 589.3 |
| 21 |  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 603.5 |
| 22 |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 603.6 |
| 23 |  | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 603.6 |
| 24 |  | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 589.2 |
| 25 |  | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 589.3 |

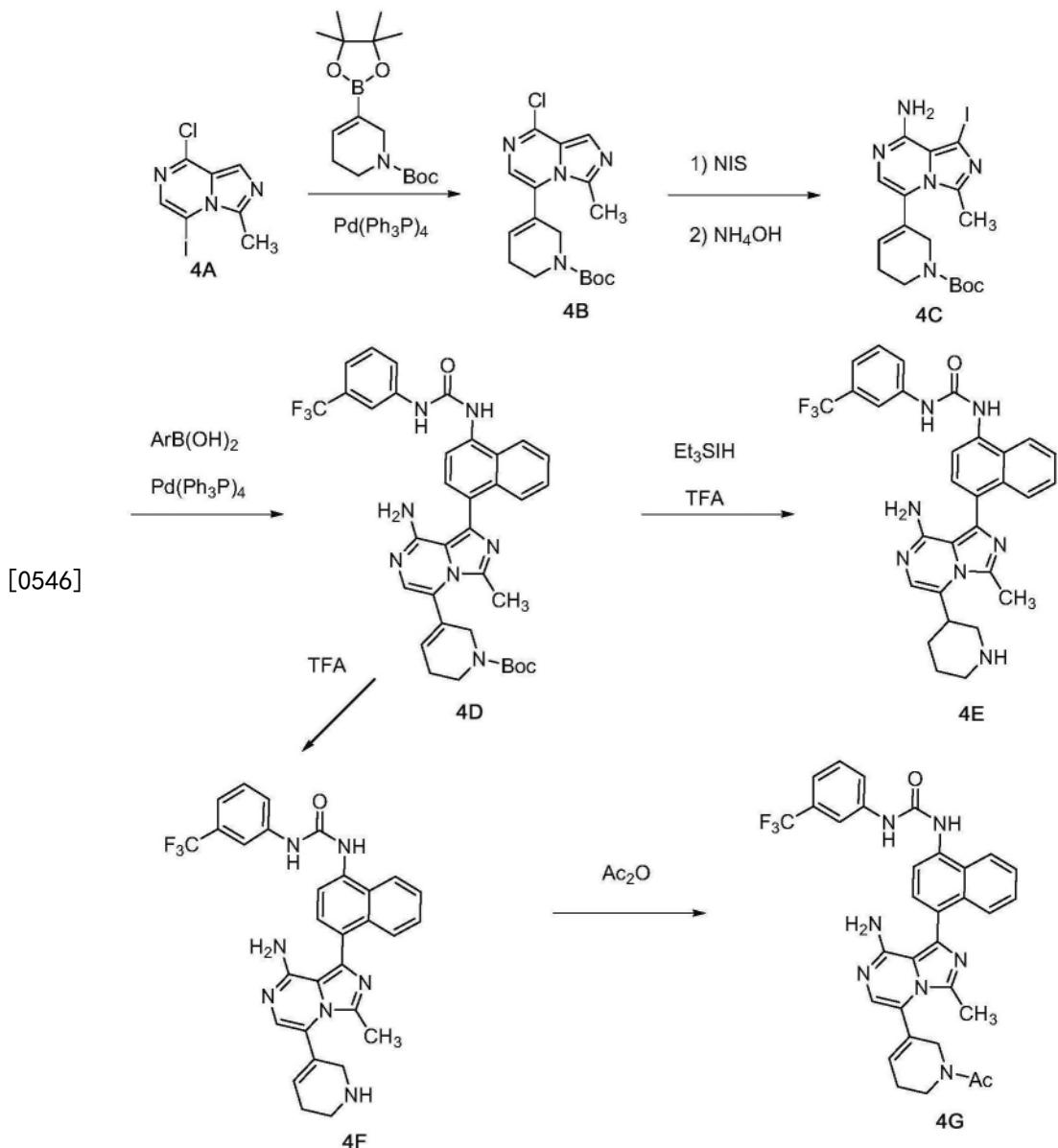
[0542]

|     |   |                                   |                                      |  |       |
|-----|---|-----------------------------------|--------------------------------------|--|-------|
| 26  |    | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |    | 603.1 |
| 27  |    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |    | 602.8 |
| 28  |    | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |    | 603.3 |
| 29  |    | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |    | 589.4 |
| 30  |    | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |    | 586.9 |
| 31  |    | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |    | 600.6 |
| 32  |    | CH <sub>3</sub>                   | 3-F                                  |    | 525.6 |
| 33  |   | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |   | 521.6 |
| 34  |  | CH <sub>3</sub>                   | 3-F                                  |  | 543.0 |
| 35  |  | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | 3-F                                  |  | 557.0 |
| 36  |  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2-F                                  |  | 572.3 |
| 37  |  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 545.5 |
| 38  |  | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 575.6 |
| 204 |  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 559.4 |

|        |     |  |                                   |                                      |  |       |
|--------|-----|--|-----------------------------------|--------------------------------------|--|-------|
| [0543] | 205 |  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 559.4 |
|--------|-----|--|-----------------------------------|--------------------------------------|--|-------|

[0544] 可以使用方案4中概述的化学方法制备本发明另一方面的化合物。Pd (0) 催化的8-氯-5-碘-3-甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪4A与乙烯基硼酸酯或芳基硼酸酯的偶联提供了C-5取代的乙烯基类似物4B。碘化，然后用氢氧化铵处理，得到4C，将其与芳基硼酸酯进行第二次Pd (0) 催化的偶联，得到4D。用TFA脱保护，得到乙烯基类似物4F，其可以被乙酰化以产生4G。可选地，4D在TFA中与三乙基硅烷的反应产生还原的类似物4E。

[0545] 方案4：



[0547] 实施例39. 3- {4- [8-氨基-3-甲基-5- (1,2,5,6- 四氢吡啶-3- 基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1- 基] 萘-1- 基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲4F

[0548] 步骤1: 将8-氯-5-碘-3-甲基-咪唑并[1,5-a]吡嗪4A(760mg, 2.59mmol), 叔丁基5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氢杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯(800mg,

2.59mmol) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.50g, 7.77mmol) 悬浮于 DME (120mL) 和  $\text{H}_2\text{O}$  (30mL) 中。加入  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (150mg)。将混合物在微波中加热至 60℃ 0.5h。通过柱层析纯化期望的化合物 8-氯-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-N-Boc- (1,2,5,6-四氢吡啶) 4B (500mg, 55%)。

[0549] 步骤2: 8-氯-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-N-Boc- (1,2,5,6-四氢吡啶) 4B (1.3g, 3.73mmol) 溶于 DMF (5mL) 中，并将 DMF 中的 NIS (2 当量) 加入到溶液中。将混合物加热至 55℃ 过夜。通过柱层析纯化期望的化合物，然后将其溶于 1,4-二𫫇烷中，并将氨加入到溶液中。在 100℃ 下微波辐射反应混合物 2h。通过急骤层析进行纯化，总共得到 610mg (36%) 8-氨基-3-碘-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-N-Boc- (1,2,5,6-四氢吡啶) 4C。

[0550] 步骤3: 将 8-氨基-3-碘-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-N-Boc- (1,2,5,6-四氢吡啶) (610mg, 1.34mmol) 4C, 1- (4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 萘-1-基) -3- (3- (三氟甲基) 苯基) 脲 (1.0 当量) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4 当量) 悬浮于 DME (1mL) 和  $\text{H}_2\text{O}$  (0.25mL) 中。加入  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.05 当量)。在微波中将混合物加热至 100℃ 60 分钟。冷却后，将混合物过滤，并将滤液浓缩至干燥。通过急骤柱层析，在硅胶上将残余物纯化，得到呈固体的 3- {4- [8-氨基-3-甲基-5- (N-Boc- (1,2,5,6-四氢吡啶) -咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基] -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲 (250mg, 29%) 4D，将 200mg 的 4D 溶于 DCM 和 TFA 中，并将混合物搅拌 3h。除去溶剂，并用饱和  $\text{NaHCO}_3$  中和残余物。通过 C-18 柱层析纯化期望的化合物 4F 以提供 80mg 的最终产物 3- {4- [8-氨基-3-甲基-5- (1,2,5,6-四氢吡啶-3-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲，ES-LCMS  $m/z$  558.5 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

[0551] 实施例40: 3- {4- [8-氨基-3-甲基-5- (哌啶-3-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲 4E

[0552] 将 3- {4- [8-氨基-3-甲基-5- (N-Boc- (1,2,5,6-四氢吡啶) -咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基] -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲 4D (280mg) 溶于 TFA 中，并加入三乙基硅烷 (10 当量)。在 RT 下将混合物搅拌 2h，将其浓缩和纯化，以提供 50mg 的标题化合物 4E，ES-LCMS  $m/z$  560.7 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

[0553] 实施例43: 3- {4- [5- (1-乙酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基) -8-氨基-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲 4G

[0554] 在 0℃ 下，将 3- {4- [8-氨基-3-甲基-5- (1,2,5,6-四氢吡啶-3-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲 4F (80mg) 和 18-冠-6 (2.0 当量) 溶于 0.5M  $\text{Ac}_2\text{O}$  在 DCM 中的溶液 (4mL) 中。加入 TEA (1.5 当量) 并将反应混合物搅拌 1h。纯化得到 32mg 期望的产物 4G，ES-LCMS  $m/z$  600.6 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

[0555] 使用相似的程序制备以下实施例。

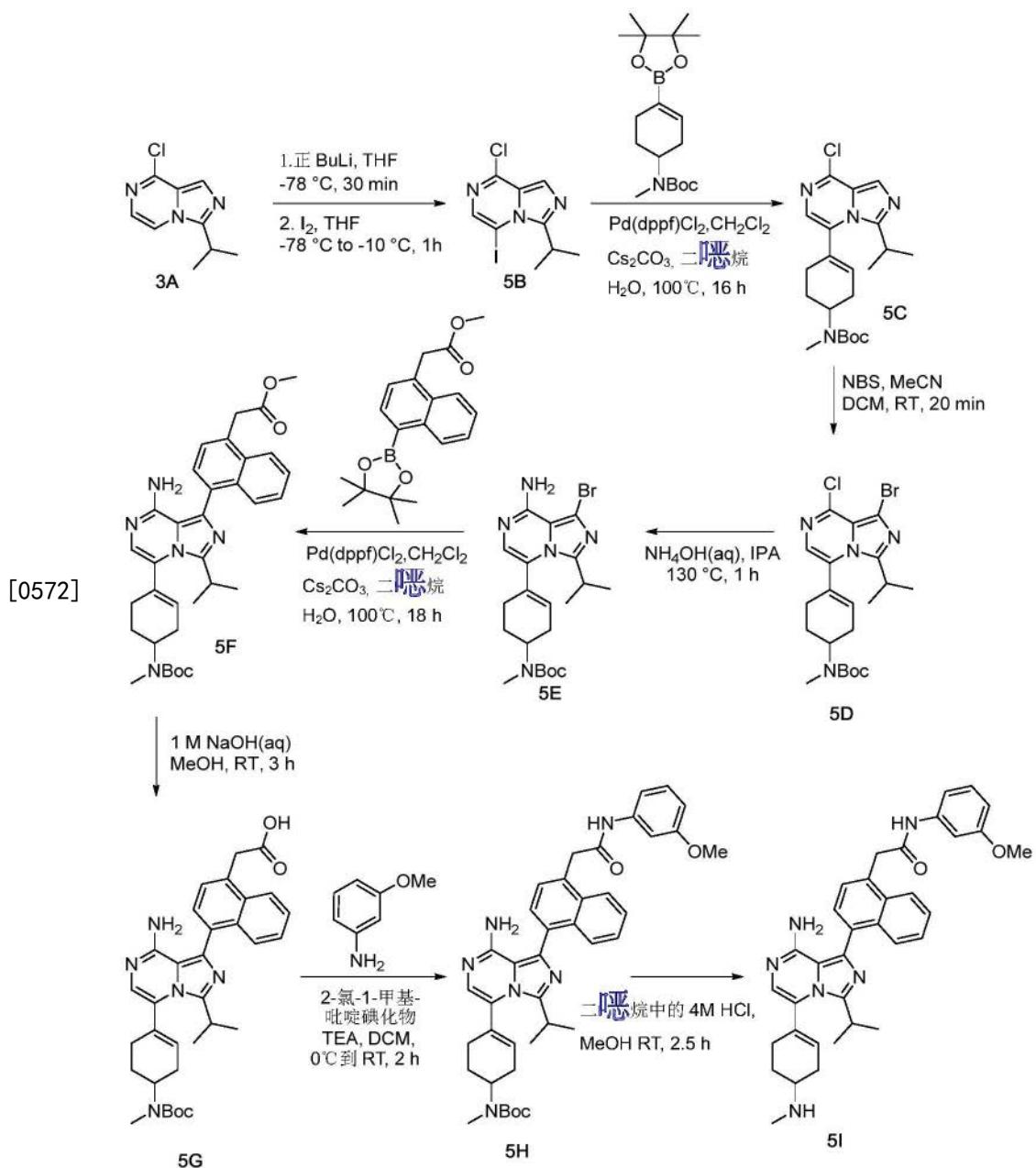
[0556] 实施例41: 3- {4- [8-氨基-3-甲基-5- (1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲，ES-LCMS  $m/z$  558.7 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

[0557] 实施例42: 3- {4- [8-氨基-3-甲基-5- (1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] -3-氟苯基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲，ES-LCMS  $m/z$  526.5 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

[0558] 实施例44: 3- {4- [5- (1-乙酰哌啶-3-基) -8-氨基-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲，ES-LCMS  $m/z$  602.6 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

[0559] 实施例45: 3- {4- [5- (1-乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) -8-氨基-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] -3-氟苯基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲，ES-LCMS  $m/z$  568.6 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

- [0560] 实施例46:3- {4- [8-氨基-5- (环己-1- 烯-1- 基) -3- 甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萍-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲, ES-LCMS m/z 557.6 (M+H)。
- [0561] 实施例47:3- {4- [8-氨基-3- 甲基-5- (1- 甲基-1,2,3,6- 四氢吡啶-4- 基) 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1-基] 萍-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲, ES-LCMS m/z 571.2 (M+H)。
- [0562] 实施例48:3- {4- [8-氨基-3- 甲基-5- (吡啶-3- 基) 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1-基] 萍-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲, ES-LCMS m/z 553.7 (M+H)。
- [0563] 实施例49:3- (4- {8-氨基-3- 甲基-5- [1- (丙-2- 烯酰基) -1,2,3,6- 四氢吡啶-4- 基] 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1-基} 萍-1-基) -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲, ES-LCMS m/z 612.3 (M+H)。
- [0564] 实施例50:3- {4- [8-氨基-5- (4- 氨基苯基) -3- 甲基咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1-基] 萍-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲, ES-LCMS m/z 568.5 (M+H)。
- [0565] 实施例51:3- {4- [8-氨基-3- 甲基-5- (1- 甲基-1H- 吡唑-4- 基) 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1-基] 萍-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲, ES-LCMS m/z 557.3 (M+H)。
- [0566] 实施例52:3- {4- [8-氨基-5- (1,5- 二甲基-1H- 吡唑-4- 基) -3- 甲基咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1-基] 萍-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲, ES-LCMS m/z 569.3 (ES-)。
- [0567] 实施例53:3- {4- [8-氨基-5- (1,3- 二甲基-1H- 吡唑-4- 基) -3- 甲基咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1-基] 萍-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲, ES-LCMS m/z 570.7 (M+H)。
- [0568] 实施例54:3- (4- {8-氨基-3- 甲基-5- [1- (哌啶-4- 基) -1H- 吡唑-4- 基] 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1-基} 萍-1-基) -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲, ES-LCMS m/z 625.7 (M+H)。
- [0569] 实施例55:3- {4- [8-氨基-3- 甲基-5- (1,2,3,4- 四氢异喹啉-5- 基) 咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1-基] 萍-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲, ES-LCMS m/z 608.7 (M+H)。
- [0570] 实施例56:3- {4- [8-氨基-5- (2- 氨基吡啶-4- 基) -3- 甲基咪唑并[1,5-a] 吡嗪-1-基] 萍-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲, ES-LCMS m/z 569.2 (M+H)。
- [0571] 方案5:



[0573] 可以根据方案5中概述的化学方法制备本发明的其他化合物。用正丁基锂处理8-氯-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪3A,然后用碘淬灭,得到碘代中间体5B,其可与乙烯基硼酸酯或芳基硼酸酯进行Pd (0) 催化的偶联,得到耦联产物,如5C。溴化,并与氢氧化铵进行反应,得到5E,其可与芳基硼酸酯进行另一次Pd (0) 催化的偶联,得到5F。酯的水解提供了酸5G,其可与各种胺类偶联以形成酰胺,如5H。酸脱保护提供了最终产物5I。

[0574] 实施例71:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-N-(3-甲氧基苯基)乙酰胺5I

[0575] 步骤1:8-氯-5-碘-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪5B

[0576] 在-78 °C下,在氮气下向8-氯-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪(31g,158.5mmol)在无水(dry) THF(300mL)中的搅拌溶液中加入正丁基锂(在己烷中2.5M,82.4mL,206mmol),将内部温度保持在-65 °C以下。搅拌30min后,在10min内滴加碘(56.3g,221.8mmol)在THF(50mL)中的溶液,在添加期间将内部温度保持在-65 °C以下。将所得悬浮液搅拌1小时,同时升温

至-10℃,然后通过加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭反应混合物,并用2-甲基四氢呋喃(x3)萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤和真空浓缩。通过硅胶垫、用DCM中0-20%的EtOAc洗脱来纯化残余物,得到橙色固体,将其与Et<sub>2</sub>O一起磨碎,得到呈黄色固体的标题化合物5B(41.2g,81%)。LC-MS:Rt=1.29min,m/z=322.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0577] 步骤2:叔丁基(4-(8-氯-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯(tert-Butyl(4-(8-chloro-3-isopropylimidazo[1,5-a]pyrazin-5-yl)cyclohex-3-en-1-yl)(methyl)carbamate)5C

[0578] 将在二噁烷(500mL)与水(100mL)的混合物中的8-氯-5-碘-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪5B(32.5g,101.1mmol)、叔丁基甲基(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸酯(35.8g,106.15mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM(8.3g,10.1mmol)和碳酸铯(65.9g,202.2mmol)的混合物在超声处理下,用氩气吹扫,之后加热至100℃16h。用水洗脱反应混合物,并用EtOAc(x2)萃取,并将合并的有机萃取物用盐水洗涤,之后干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤和真空浓缩。通过硅胶层析、用异己烷中0-50%的EtOAc洗脱来纯化所得的残余物,得到固体,将固体与Et<sub>2</sub>O一起磨碎,从而提供呈黄色固体的标题化合物5C(22.1g,54%)。LC-MS:Rt=1.55min,m/z=405.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0579] 步骤3:叔丁基(4-(1-溴-8-氯-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯5D

[0580] 向叔丁基(4-(8-氯-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯5C(22.1g,54.58mmol)在MeCN(200mL)中的搅拌悬浮液中加入NBS(10.69g,60.03mmol)。15min后,大部分固体溶解,之后逐渐出现精细的沉淀。加入DCM(20mL)以帮助溶解,再过5min后,反应完成。将反应混合物真空浓缩,并用水与所得的残余物一起磨碎,并通过过滤收集固体和将其真空浓缩,得到无需进一步纯化即可使用的标题化合物5D(24.8g,94%)。LC-MS:Rt=1.69min,m/z=483.3[M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>。

[0581] 步骤4:叔丁基(4-(8-氨基-1-溴-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯5E

[0582] 将反应分开在9个微波小瓶之间:将叔丁基(4-(1-溴-8-氯-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯5D(24.8g,51.2mmol)在[1:1]IPA:氨(180mL)中的悬浮液在微波辐射下于130℃下加热1h。将合并的反应混合物用水稀释,并用EtOAc(x2)萃取,并将合并的有机萃取物用盐水洗涤,之后干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤和真空浓缩。将所得残余物与Et<sub>2</sub>O一起磨碎,从而提供呈浅黄色(buff coloured)固体的标题化合物5E(18g,76%)。LC-MS:Rt=1.01min,m/z=464.3[M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>。

[0583] 步骤5:甲基2-(4-(8-氨基-5-(4-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)环己-1-烯-1-基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)乙酸酯(Methyl 2-(4-(8-amino-5-(4-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)cyclohex-1-en-1-yl)-3-isopropylimidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)naphthalen-1-yl)acetate)5F

[0584] 将叔丁基(4-(1-溴-8-氯-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯5E(2.4g,5.2mmol)、甲基2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)萘-1-基)乙酸酯(1.70g,5.2mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM(378mg,0.52mmol)和碳酸铯(2.5g,7.7mmol)在二噁烷(15mL)与水(2.9mL)的混合物中的溶液用氮气吹扫,之后加热至

100°C 18h。将反应混合物真空浓缩。通过硅胶层析、用异己烷中0-100%的EtOAc纯化所得的残余物,得到期望的产物5F(1.9g,63%)。LC-MS:Rt=1.29min,m/z=584.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0585] 步骤6:2- (4- (8-氨基-5- (4- ((叔丁氧基羰基) (甲基) 氨基) 环己-1-烯-1-基) -3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) 乙酸5G

[0586] 向甲基2- (4- (8-氨基-5- (4- ((叔丁氧基羰基) (甲基) 氨基) 环己-1-烯-1-基) -3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) 乙酸酯5F(1.9g,3.2mmol) 在MeOH(15mL) 中的搅拌溶液中加入1M NaOH水溶液(8mL),并将所得的混合物超声处理以帮助溶解。3h后,将反应真空浓缩,并用EtOAc(x3)萃取,之后干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤和真空浓缩,得到呈棕色固体的标题化合物5G(1.5g,82%)。LC-MS:Rt=1.24min,m/z=570.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0587] 步骤7:叔丁基(4- (8-氨基-3-异丙基-1- (4- (2- ((3-甲氧基苯基) 氨基) -2- 氧代乙基) 萘-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基) 环己-3-烯-1-基) (甲基) 氨基甲酸酯5H

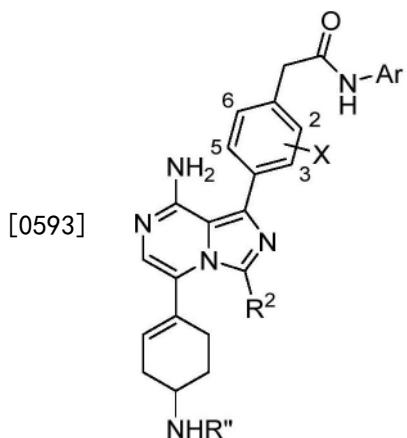
[0588] 在0°C下,向2- (4- (8-氨基-5- (4- ((叔丁氧基羰基) (甲基) 氨基) 环己-1-烯-1-基) -3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) 乙酸5G(115mg,0.20mmol) 在DCM(3.5mL) 中的溶液中加入2-氯-1-甲基吡啶碘化物(77mg,0.30mmol)、TEA(0.14mL,1.00mmol),然后加入3-甲氧基苯胺(68μL,0.61mmol)。使所得的溶液温热至RT并搅拌2h。加入1M HC1水溶液并用DCM(2x)萃取混合物。将合并的有机萃取物真空浓缩,并通过硅胶层析、用0-100%的EtOAc/己烷洗脱来纯化残余物,得到标题化合物5H(80mg,59%)。LC-MS:Rt=3.22min,m/z=675.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0589] 步骤8:2- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -N- (3-甲氧基苯基) 乙酰胺(实施例71)5I

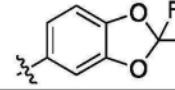
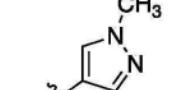
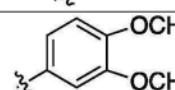
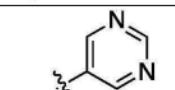
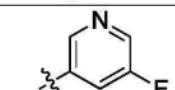
[0590] 向叔丁基(4- (8-氨基-3-异丙基-1- (4- (2- ((3-甲氧基苯基) 氨基) -2- 氧代乙基) 萘-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基) 环己-3-烯-1-基) (甲基) 氨基甲酸酯5H(80mg,0.12mmol) 在甲醇(4mL) 中的溶液中加入1,4-二噁烷(1mL) 中的4M HC1,并在RT下将所得的溶液搅拌2.5h。将溶剂真空浓缩并使残余物通过SCX-2柱(5g)。将碱性部分真空浓缩并通过MDAP纯化残余物,从而提供标题化合物(42mg,62%)。QC LC-MS(方法2):Rt=3.13min,m/z=575.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0591] 以下表2中的实施例是使用与实施例71类似的方法制备的。通过类似方法,用适当的5-溴萘乙酸酯代替4-溴萘乙酸酯部分或通过取代的4-溴苯乙酸酯来制备其他中心连接体。

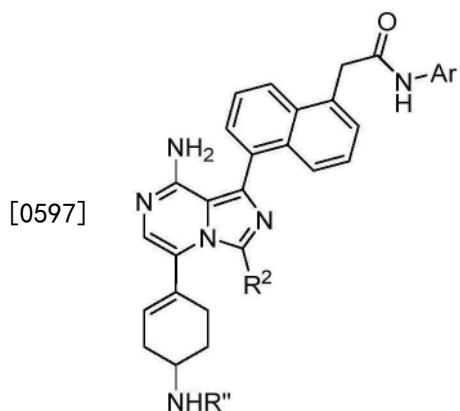
[0592] 表2.

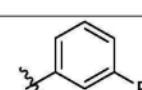
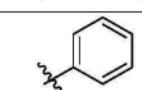


| 实施例    | R''             | R <sup>2</sup>                    | X                                    | Ar                                   | LCMS m/z (M+H) | HPLC Rt (min)/方法 |        |
|--------|-----------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------|------------------|--------|
| 57     | H               | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CF <sub>3</sub> -Ph                | 571.2          | 2.57/1           |        |
| 58     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CF <sub>3</sub> -Ph                | 599.5          | 7.3/1            |        |
| 59     | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CF <sub>3</sub> -Ph                | 613.3          | 2.66/1           |        |
| 60     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CF <sub>3</sub> -Ph                | 585.7          | 7.25/1           |        |
| 61     | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                   | 3-F                                  | 3-CF <sub>3</sub> -Ph                | 553.7          | 5.04/1           |        |
| 62     | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | Ph                                   | 545.4          | 2.99/2           |        |
| 63     | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  | 3-F-Ph                               | 531.4          | 2.94/2           |        |
| 64     | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-F-Ph                               | 563.5          | 3.07/2           |        |
| 65     | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-F-5-CH <sub>3</sub> O-Ph           | 593.5          | 3.00/2           |        |
| 66     | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  | Ph                                   | 513.3          | 2.58/1           |        |
| 67     | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-F-5-CN-Ph                          | 588.5          | 2.98/2           |        |
| [0594] | 68              | CH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>    | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |                | 546.4            | 2.96/2 |
|        | 69              | CH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>    | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |                | 576.4            | 2.87/2 |
|        | 70              | CH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>    | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CN-Ph        | 570.4            | 3.10/2 |
|        | 72              | CH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>    | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |                | 546.4            | 2.82/2 |
|        | 73              | CH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>    | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |                | 547.4            | 2.49/1 |
|        | 74              | CH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>    | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |                | 552.4            | 2.32/1 |
|        | 75              | CH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>    | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |                | 599.6            | 2.20/1 |

|        |    |                 |                                   |                                      |   |       |        |
|--------|----|-----------------|-----------------------------------|--------------------------------------|---|-------|--------|
| [0595] | 76 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 625.3 | 2.64/1 |
|        | 77 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 549.3 | 2.29/1 |
|        | 78 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 605.6 | 2.44/1 |
|        | 79 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 547.3 | 2.28/1 |
|        | 80 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 564.4 | 2.40/1 |

[0596] 表2. (续)



| 实施例    | R'' | R <sup>2</sup>  | Ar                                | LCMS m/z (M+H)  | HPLC Rt (min)/方法 |        |
|--------|-----|-----------------|-----------------------------------|---|------------------|--------|
| [0598] | 81  | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  | 563.5            | 2.94/2 |
|        | 82  | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  | 545.3            | 2.87/2 |

[0599] 实施例57:2-(4-(8-氨基-5-(4-氨基环己-1-烯-1-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰胺

[0600] 实施例58:2-(4-{8-氨基-3-乙基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}萘-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[0601] 实施例59:2-(4-{8-氨基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}萘-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[0602] 实施例60:2-(4-{8-氨基-3-甲基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}萘-1-基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[0603] 实施例61:2-(4-{8-氨基-3-甲基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基}-3-氟苯基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[0604] 实施例62:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并

[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-苯乙酰胺

[0605] 实施例63:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-N-(3-氟苯基)乙酰胺

[0606] 实施例64:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(3-氟苯基)乙酰胺

[0607] 实施例65:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙酰胺

[0608] 实施例66:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-N-苯乙酰胺

[0609] 实施例67:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(3-氰基-5-氟苯基)乙酰胺

[0610] 实施例68:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(吡啶-2-基)乙酰胺

[0611] 实施例69:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(5-甲氧基吡啶-3-基)乙酰胺

[0612] 实施例70:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(3-氰基苯基)乙酰胺

[0613] 实施例72:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(吡啶-3-基)乙酰胺

[0614] 实施例73:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(吡嗪-2-基)乙酰胺

[0615] 实施例74:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(噻唑-5-基)乙酰胺

[0616] 实施例75:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙酰胺

[0617] 实施例76:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧化代-5-基)乙酰胺

[0618] 实施例77:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺

[0619] 实施例78:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺

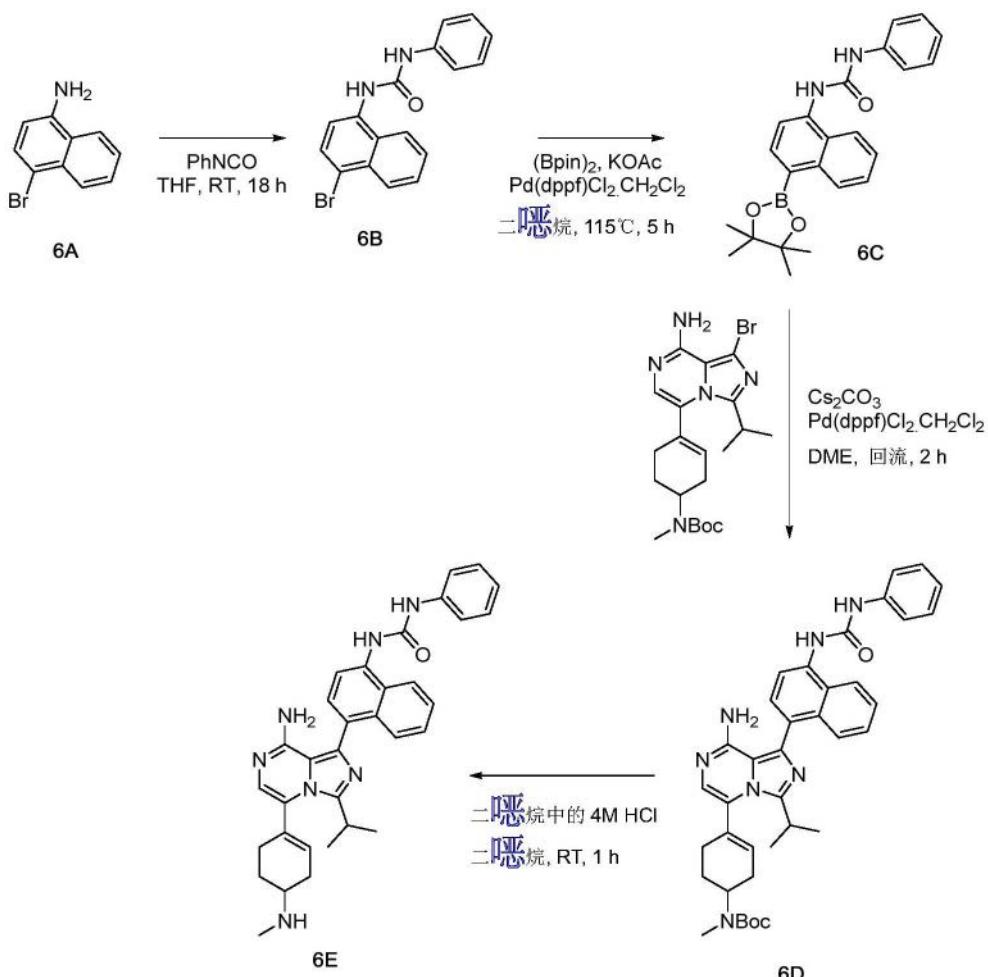
[0620] 实施例79:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(嘧啶-5-基)乙酰胺

[0621] 实施例80:2-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(5-氟代吡啶-3-基)乙酰胺

[0622] 实施例81:2-(5-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-(3-氟苯基)乙酰胺

[0623] 实施例82:2-(5-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-N-苯乙酰胺

[0624] 方案6:



[0625]

[0626] 可以根据方案6概述的化学方法制备本发明中的另一组化合物。用异氰酸酯(如异氰酸苯酯)处理4-溴萘-1-胺6A得到尿素中间体6B,其可使用标准条件转化为硼酸酯6C。6C和之前一样与杂环溴化物进行Pd (0)催化的偶联,得到耦联产物,如6D。酸脱保护,得到最终产物6E。

[0627] 实施例121:1-(4-(4-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-苯脲6E

[0628] 步骤1:1-(4-溴萘-1-基)-3-苯脲6B

[0629] 向4-溴萘-1-胺(5.0g,22.5mmol)在THF(50mL)中的溶液中加入异氰酸苯酯(2.57mL,23.6mmol),并在RT下将所得的混合物搅拌18h。用Et<sub>2</sub>O洗脱反应混合物,并通过过滤收集固体沉淀,得到呈棕褐色(tan coloured)固体的标题化合物6B(7.4g,96%)。QC LC-MS(方法1):R<sub>t</sub>=3.88min,m/z=341.1[M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>。

[0630] 步骤2:1-苯基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)萘-1-基)脲6C

[0631] 在115°C下,将1-(4-溴萘-1-基)-3-苯脲6B(2.50g,7.33mmol)、双(频哪醇合)二硼(bis (pinacolato) diboron)(1.87g,8.06mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM(0.27g,0.40mmol)和乙酸钾(1.31g,14.7mmol)在1,4-二噁烷(40mL,使用前用氮气吹扫10min)中的搅拌混合物加热5h。将反应混合物真空浓缩,然后在EtOAc与水之间分配。将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤,和真空浓缩。通过硅胶层析、用异己烷中0-100%的EtOAc洗脱来纯化残余物,得到呈固体的标

### 题化合物6C(?)

题化合物6C(2.27g,80%)。LC-MS:R<sub>t</sub>=1.72min, m/z=389.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.21(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.82-8.75(m, 1H), 8.25-8.20(m, 2H), 8.03-8.00(m, 1H), 7.68-7.54(m, 4H), 7.40-7.35(m, 2H), 7.08-7.04(m, 1H), 1.43(s, 12H)。

[0632] 步骤3:叔丁基(4-(8-氨基-3-异丙基-1-(4-(3-苯基脲基)萘-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯6D

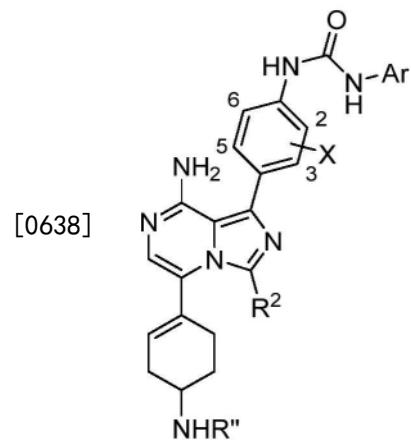
[0633] 用氮气向叔丁基(4-(8-氨基-1-溴-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯5E(100mg,0.22mmol)、1-苯基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)萘-1-基)脲6C(92mg,0.24mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (9mg,0.01mmol)和碳酸铯(211mg,0.65mmol)在DME(3mL)中的搅拌溶液吹扫,之后回流加热2h。用EtOAc洗脱反应混合物并用水洗涤,之后干燥( $\text{MgSO}_4$ ),过滤和真空浓缩。通过硅胶层析、用异己烷中0-100%的EtOAc洗脱来纯化残余物,得到呈黄色/绿色固体的标题化合物6D(80mg,56%)。LC-MS  $\text{Rt} = 1.31\text{min}$ ,  $\text{m/z} = 646.4 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

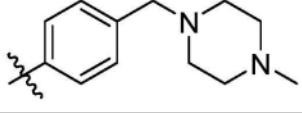
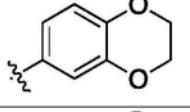
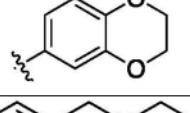
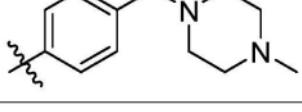
[0634] 步骤4:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-苯脲(实施例121)6E

[0635] 向叔丁基(4-(8-氨基-3-异丙基-1-(4-(3-苯基脲基)萘-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯6D(80mg,0.12mmol)在二噁烷(2mL)中的搅拌溶液中滴加二噁烷(1mL)中的4M HCl,并在RT下将反应混合物搅拌1h。用EtOAc洗脱反应混合物并将所得的混合物与饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液一起搅拌。将有机层收集并真空浓缩,并通过MDAP纯化残余物,得到呈黄色固体的标题化合物6E(22mg,34%)。QC LC-MS(方法1):Rt=2.48min,m/z=546.5[M+H]<sup>+</sup>。

[0636] 以下表3中的实施例是使用与实施例121类似的方法制备的。通过类似的方法,用5-溴萘胺、5-溴异喹啉或取代的4-溴苯胺代替4-溴萘-1-胺来制备其他中心连接体。

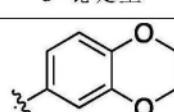
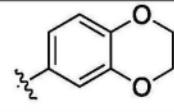
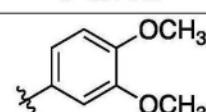
[0637] 表3.

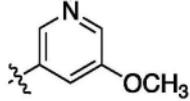
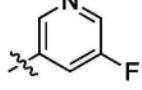
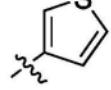


| 实施例 | R <sup>11</sup> | R <sup>2</sup>                    | X                                    | Ar   | LCMS m/z (M+H) |
|-----|-----------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--|----------------|
| 83  | H               | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CF <sub>3</sub> -Ph  | 572.4          |
| 84  | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CF <sub>3</sub> -Ph  | 586.7          |
| 85  | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CF <sub>3</sub> -Ph  | 586.4          |
| 86  | H               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CF <sub>3</sub> -Ph  | 599.8          |
| 87  | H               | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | Ph   | 503.0 (ES-)    |
| 88  | H               | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph  | 641.5          |
| 89  | H               | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph  | 532.6          |
| 90  | H               | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CF <sub>3</sub> -4-Cl-Ph   | 606.4          |
| 91  | H               | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | CH <sub>2</sub> Ph   | 518.2          |
| 92  | H               | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | CH <sub>2</sub> (4-CH <sub>3</sub> -Ph)  | 532.6          |
| 93  | H               | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CF <sub>3</sub> -6-Cl-Ph   | 606.1          |
| 94  | H               | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-Cl-2-OCH <sub>3</sub> -Ph  | 568.5          |
| 95  | H               | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CH <sub>3</sub> -2-OCH <sub>3</sub> -Ph  | 548.2          |
| 96  | H               | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-Cl-5-CH <sub>3</sub> -Ph   | 552.6          |
| 97  | H               | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-F-Ph   | 519.7 (ES-)    |
| 98  | H               | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CH <sub>3</sub> -Ph  | 518.2          |
| 99  | H               | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 2-OCH <sub>3</sub> -Ph   | 534.6          |
| 100 | H               | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 4-CF <sub>3</sub> -Ph  | 570.3 (ES-)    |
| 101 | Ac              | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 2-CF <sub>3</sub> -Ph  | 614.5          |
| 102 | H               | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 616.6          |
| 103 | H               | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 562.5          |
| 104 | H               | CH <sub>3</sub>                   | 3-F                                  |  | 530.5          |
| 105 | H               | CH <sub>3</sub>                   | 3-F                                  |  | 584.6          |

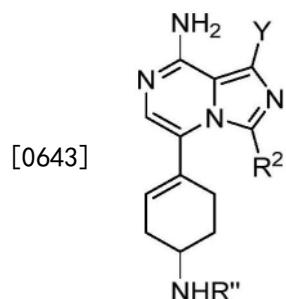
[0639]

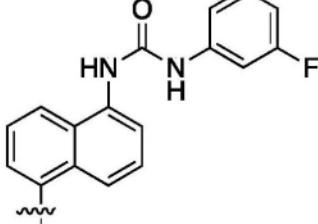
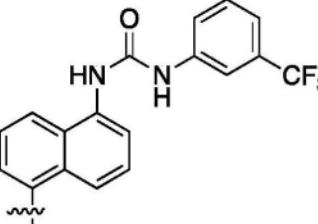
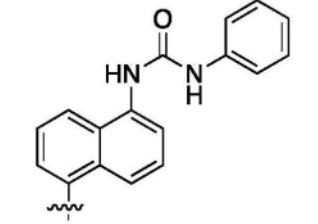
[0640]

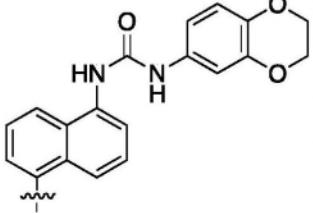
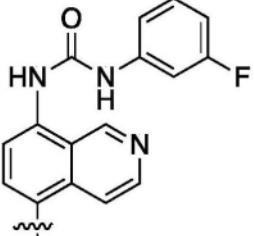
|     |                 |                                   |                                      |  |       |
|-----|-----------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--|-------|
| 106 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CF <sub>3</sub> -Ph  | 600.1 |
| 107 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CF <sub>3</sub> -Ph  | 614.4 |
| 108 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | 3-F                                  | 3-CF <sub>3</sub> -Ph  | 568.6 |
| 109 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  | 3-CF <sub>3</sub> -Ph  | 582.6 |
| 110 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                   | 3-F                                  | 3-CF <sub>3</sub> -Ph  | 554.7 |
| 111 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                   | 3-CH <sub>3</sub>                    | 3-CF <sub>3</sub> -Ph  | 550.6 |
| 112 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                   | 2-CH <sub>3</sub>                    | 3-CF <sub>3</sub> -Ph  | 550.6 |
| 113 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                   | 3-F, 6-CH <sub>3</sub>               | 3-CF <sub>3</sub> -Ph  | 568.5 |
| 114 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                   | 3-F, 6-OCH <sub>3</sub>              | 3-CF <sub>3</sub> -Ph  | 584.2 |
| 115 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CH <sub>3</sub> -Ph  | 532.4 |
| 116 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-F-Ph   | 536.7 |
| 117 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-F  | 550.6 |
| 118 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CH <sub>3</sub>  | 546.8 |
| 119 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CH <sub>3</sub>  | 560.8 |
| 120 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-F  | 564.7 |
| 122 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-吡啶基  | 547.5 |
| 125 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  |    | 572.3 |
| 126 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | 3-F                                  | 3-F-Ph   | 518.4 |
| 129 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  | 3-F-Ph   | 532.4 |
| 130 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  | Ph   | 514.4 |
| 131 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 2-吡啶基  | 547.5 |
| 132 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-OCH <sub>3</sub>                   | 3-F-Ph   | 544.5 |
| 133 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2-F                                  | Ph   | 514.5 |
| 134 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2-F                                  | 3-F-Ph   | 532.4 |
| 135 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H                                    | 3-吡啶基  | 497.4 |
| 136 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-F,5-CN-Ph  | 589.4 |
| 138 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  | 3-吡啶基  | 515.3 |
| 139 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | CH <sub>2</sub> -Ph  | 560.4 |
| 140 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 604.4 |
| 141 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-OCH <sub>3</sub> -Ph   | 576.4 |
| 142 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CN-Ph  | 571.4 |
| 143 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 606.3 |
| 144 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 4-吡啶基  | 547.4 |
| 145 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 4-F-Ph   | 564.4 |
| 146 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-F,5-CH <sub>3</sub> O-Ph   | 562.3 |
| 147 | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-吡啶基  | 519.3 |

|        |     |                 |                                   |                                      |  |       |
|--------|-----|-----------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--|-------|
| [0641] | 148 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  |  | 545.3 |
|        | 149 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  |  | 533.3 |
|        | 150 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 552.4 |
|        | 151 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3,5-Di-F-Ph  | 582.4 |
|        | 152 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 2-F-Ph   | 564.5 |
|        | 153 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-CH <sub>3</sub>                    | 3-吡啶基  | 511.3 |
|        | 154 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-Cl                                 | 3-吡啶基  | 529.3 |
|        | 155 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | Ph   | 531.4 |

[0642] 表3. (续)



| 实施例    | R'' | R <sup>2</sup>  | Y                                 | LCMS m/z (M+H)   |
|--------|-----|-----------------|-----------------------------------|--|
| [0644] | 123 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  |
|        | 124 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  |
|        | 127 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  |

|        |     |                 |                                   |  |       |
|--------|-----|-----------------|-----------------------------------|--|-------|
|        | 128 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  | 604.3 |
| [0645] | 137 | CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  | 565.4 |

[0646] 实施例83:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲

[0647] 实施例84:3- {4- {8-氨基-3-甲基-5- [4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲

[0648] 实施例85:1- (4- (8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-乙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -3- (3- (三氟甲基) 苯基) 脲

[0649] 实施例86:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3- (丙烷-2-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲

[0650] 实施例87:1- (4- (8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -3- 苯脲

[0651] 实施例88:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3,5- 双(三氟甲基) 苯基] 脲

[0652] 实施例89:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- (3,5- 二甲基苯基) 脲

[0653] 实施例90:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [4-氯-3- (三氟甲基) 苯基] 脲

[0654] 实施例91:1- (4- (8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -3- 苯脲

[0655] 实施例92:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [(4-甲基苯基) 甲基] 脲

[0656] 实施例93:1- (4- (8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -3- (2-氯-5- (三氟甲基) 苯基) 脲

[0657] 实施例94:1- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -3- (5-氯-2-甲氧基苯基) 脲

[0658] 实施例95:1- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -3- (2-甲氧基-5-甲基苯基) 脲

[0659] 实施例96:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- (5-氯-2-甲基苯基) 脲

- [0660] 实施例97:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3- 甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- (3-氟苯基) 脲
- [0661] 实施例98:1- {4- (8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3- 甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基} -3- (间甲苯基) 脲
- [0662] 实施例99:1- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3- 甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -3- (2-甲氧基苯基) 脲
- [0663] 实施例100:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3- 甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [4- (三氟甲基) 苯基] 脲
- [0664] 实施例101:N- (4- {8-氨基-3- 甲基-1- [4- ([3- (三氟甲基) 苯基] 氨基甲酰基] 氨基) 萘-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基) 环己-3-烯-1-基) 乙酰胺
- [0665] 实施例102:1- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3- 甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -3- {4- [(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 苯基} 脲
- [0666] 实施例103:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3- 甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- (2,3-二氢-1,4-苯并二𫫇烯-6-基) 脲
- [0667] 实施例104:3- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3- 甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] -3-氟苯基} -1- (2,3-二氢-1,4-苯并二𫫇烯-6-基) 脲
- [0668] 实施例105:1- {4- [8-氨基-5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -3- 甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] -3-氟苯基} -3- {4- [(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 苯基} 脲
- [0669] 实施例106:3- {4- {8-氨基-3-乙基-5- [4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基] 萘-1-基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲
- [0670] 实施例107:1- {4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基} -3- (3- (三氟甲基) 苯基) 脲
- [0671] 实施例108:3- {4- {8-氨基-3-乙基-5- [4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} -3-氟苯基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲
- [0672] 实施例109:3- {4- {8-氨基-5- [4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] -3- (丙烷-2-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} -3-氟苯基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲
- [0673] 实施例110:3- {4- {8-氨基-3-甲基-5- [4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} -3-氟苯基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲
- [0674] 实施例111:3- {4- {8-氨基-3-甲基-5- [4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} -3- 甲基苯基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲
- [0675] 实施例112:3- {4- {8-氨基-3-甲基-5- [4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} -2- 甲基苯基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲
- [0676] 实施例113:3- {4- {8-氨基-3-甲基-5- [4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} -5- 氟-2- 甲基苯基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲
- [0677] 实施例114:3- {4- {8-氨基-3-甲基-5- [4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} -5- 氟-2- 甲氧基苯基} -1- [3- (三氟甲基) 苯基] 脲
- [0678] 实施例115:3- {4- {8-氨基-3-甲基-5- [4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} 萘-1-基} -1- (3-甲基苯基) 脲
- [0679] 实施例116:3- {4- {8-氨基-3-甲基-5- [4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] 咪唑并[1,

5-a] 吡嗪-1-基} 萘-1-基)-1-(3-氟苯基)脲

[0680] 实施例117:3-(4-{8-氨基-3-乙基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} 萘-1-基)-1-(3-氟苯基)脲

[0681] 实施例118:3-(4-{8-氨基-3-乙基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} 萘-1-基)-1-(3-甲基苯基)脲

[0682] 实施例119:3-(4-{8-氨基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} 萘-1-基)-1-(3-甲基苯基)脲

[0683] 实施例120:3-(4-{8-氨基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基} 萘-1-基)-1-(3-氟苯基)脲

[0684] 实施例122:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基)-3-(吡啶-3-基)脲

[0685] 实施例123:1-(5-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基)-3-(3-氟苯基)脲

[0686] 实施例124:1-(5-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

[0687] 实施例125:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-(氟苯基)-3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-基)脲

[0688] 实施例126:1-(4-(8-氨基-3-乙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-(氟苯基)-3-(3-氟苯基)脲

[0689] 实施例127:1-(5-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基)-3-苯脲

[0690] 实施例128:1-(5-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-基)脲

[0691] 实施例129:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-(氟苯基)-3-(3-氟苯基)脲

[0692] 实施例130:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-(氟苯基)-3-苯脲

[0693] 实施例131:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-(吡啶-2-基)脲

[0694] 实施例132:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-(甲氧基苯基)-3-(3-氟苯基)脲

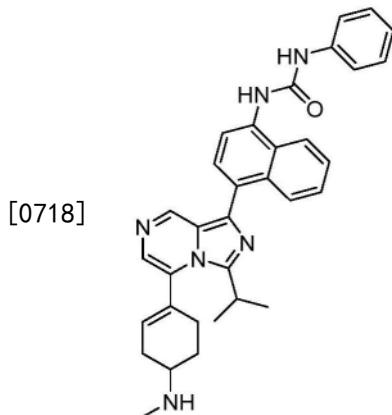
[0695] 实施例133:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-(氟苯基)-3-苯脲

[0696] 实施例134:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-(氟苯基)-3-(3-氟苯基)脲

[0697] 实施例135:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲

[0698] 实施例136:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基)-3-(3-氰基-5-氟苯基)脲

- [0699] 实施例137:1-(5-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)异喹啉-8-基)-3-(3-氟苯基)脲
- [0700] 实施例138:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)脲
- [0701] 实施例139:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-苄脲
- [0702] 实施例140:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二𫫇烯-6-基)脲
- [0703] 实施例141:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(3-甲氧基苯基)脲
- [0704] 实施例142:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(3-氰基苯基)脲
- [0705] 实施例143:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)脲
- [0706] 实施例144:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(吡啶-4-基)脲
- [0707] 实施例145:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(4-氟苯基)脲
- [0708] 实施例146:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)脲
- [0709] 实施例147:1-(4-(8-氨基-3-甲基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(吡啶-3-基)脲
- [0710] 实施例148:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3-(5-甲氧基吡啶-3-基)脲
- [0711] 实施例149:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3-(5-氟代吡啶-3-基)脲
- [0712] 实施例150:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(噻吩-3-基)脲
- [0713] 实施例151:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(3,5-二氟苯基)脲
- [0714] 实施例152:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-(2-氟苯基)脲
- [0715] 实施例153:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-甲基苯基)-3-(吡啶-3-基)脲
- [0716] 实施例154:1-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氯苯基)-3-(吡啶-3-基)脲
- [0717] 实施例155:1-(4-(3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-苯脲



[0719] 步骤1: 叔丁基(4-(1-溴-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯向两个管中的叔丁基(4-(8-氨基-1-溴-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯5E(0.30g, 0.648mmol)在THF(6mL)中的溶液中加入亚硝酸叔丁酯(0.31mL, 2.57mmol), 并在60℃下将混合物加热30min。将混合物冷却至RT并真空浓缩。通过硅胶层析、用异己烷中0-100%的EtOAc洗脱来纯化残余物, 从而提供标题化合物(0.22g, 76%)。LC-MS: Rt = 1.70min, m/z = 449.2 [M(<sup>79</sup>Br) + H]<sup>+</sup>。

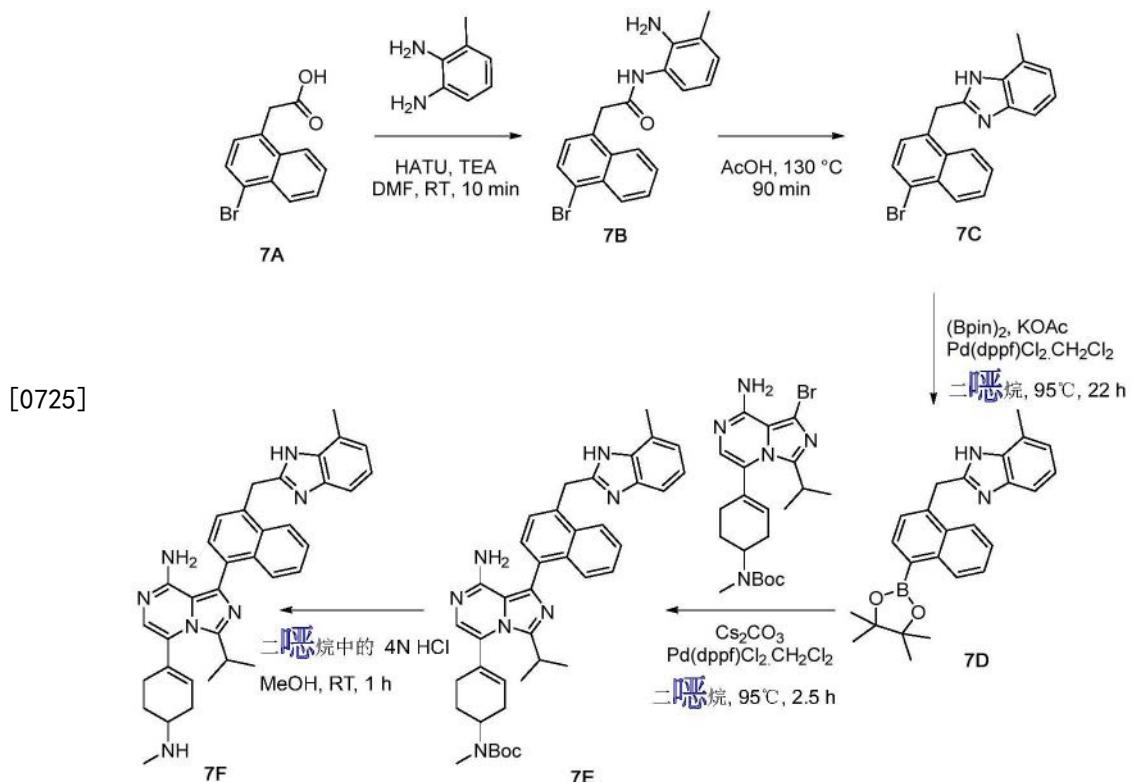
[0720] 步骤2: 叔丁基(4-(3-异丙基-1-(4-(3-苯基脲基)萘-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯用氮气吹扫叔丁基(4-(1-溴-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯(实施例155, 步骤1) (0.21g, 0.47mmol)、1-苯基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)萘-1-基)脲6C (0.20g, 0.52mmol) 和碳酸铯(0.5038g, 1.55mmol) 在DME(4.5mL)与水(1.15mL)中的混合物2min, 然后加入PdCl<sub>2</sub>(dppf). DCM(19.1mg, 0.023mmol)。再将混合物吹扫30秒, 然后在90℃下加热过夜。反应混合物在EtOAc与盐水之间分配。用EtOAc(2x)进一步萃取水层, 并将合并的有机萃取物干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤和真空浓缩。通过硅胶层析、用异己烷中0-100%的EtOAc洗脱来纯化残余物, 得到标题化合物(0.1021g, 35%)。LC-MS: Rt = 1.61min, m/z = 631.4 [M + H]<sup>+</sup>。

[0721] 步骤3: 1-(4-(3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-3-苯脲(实施例155)

[0722] 使用与关于实施例121, 步骤4描述的类似的方法, 由叔丁基(4-(3-异丙基-1-(4-(3-苯基脲基)萘-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯(实施例155, 步骤2) (100mg, 0.16mmol) 制备标题化合物, 得到呈黄橙色固体的产物(12mg, 14%)。QC LC-MS(方法1): Rt = 2.65min, m/z = 531.4 [M + H]<sup>+</sup>。

[0723] 可以根据方案7中概述的化学方法制备本发明中的另一组化合物。用苯二胺(如2, 3-二氨基甲苯)处理2-(4-溴萘-1-基)乙酸7A, 得到酰胺中间体7B, 其可使用标准条件转化为苯并咪唑7C。7C可转化为硼酸酯7D, 7D和之前一样与杂环溴化物进行Pd(0)催化的偶联, 得到耦联产物, 如7E。酸脱保护, 提供最终产物7F。

[0724] 方案7:



[0725] [0726] 实施例156:3-异丙基-1-((4-((7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-5-(4-(甲氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺7F

[0727] 步骤1:N- (2-氨基-3-甲基苯基)-2- (4-溴萘-1-基)乙酰胺7B

[0728] 向2- (4-溴萘-1-基)乙酸(5.00g, 18.9mmol)、2,3-二氨基甲苯(3.46g, 28.3mmol)和TEA(5.3mL, 37.7mmol)在DMF(75mL)中的溶液中加入HATU(7.89g, 20.8mmol), 并在RT下将所得的溶液搅拌10min。将混合物倒入水(750mL)中, 并将所得的固体通过过滤收集, 用水洗涤和在真空下干燥过夜。然后将固体用Et<sub>2</sub>O-MeCN(3:1)洗涤, 并在真空下于40 °C干燥, 从而提供呈棕褐色固体的标题化合物7B(6.39g, 92%)。LC-MS(方法1):R<sub>t</sub> = 1.85和1.95min, m/z = 369.1[M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>。

[0729] 步骤2:2- ((4-溴萘-1-基)甲基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑7C

[0730] 在130 °C下, 将N- (2-氨基-3-甲基苯基)-2- (4-溴萘-1-基)乙酰胺7B(6.39g, 17.3mmol)在冰乙酸(100mL)中的溶液加热90min。使其冷却至RT后, 将溶剂真空浓缩, 并在EtOAc中提取残余物, 并用1N NaOH(x2)洗涤, 然后用盐水洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 和真空浓缩。将所得的固体与水一起磨碎, 通过过滤收集, 用水洗涤并在真空下于40 °C干燥, 得到呈棕褐色固体的标题化合物7C(5.86g, 96%)。LC-MS(方法1):R<sub>t</sub> = 1.36min, m/z = 351.0[M(<sup>79</sup>Br)+H]<sup>+</sup>。

[0731] 步骤3:7-甲基-2- ((4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)萘-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑7D

[0732] 用氩气吹扫2- ((4-溴萘-1-基)甲基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑7C(5.86g, 16.7mmol)、双(频哪醇合)二硼(6.35g, 25.0mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM(680mg, 0.84mmol)和乙酸钾(4.09g, 41.7mmol)在二噁烷(150mL)中的混合物10min, 然后在95 °C下加热22h。使其冷却至RT后, 将溶剂真空浓缩并用EtOAc洗脱残余物, 用水洗涤, 然后用盐水洗涤, 干燥

( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) ,过滤,和真空浓缩。通过硅胶层析、用异己烷中25%的EtOAc洗脱来纯化残余物。在最小体积的EtOAc中提取残余物,并通过加入异己烷来沉淀固体。通过过滤收集固体、用异己烷洗涤并在真空下于45°C干燥,得到呈棕褐色固体的标题化合物7D(5.08g,76%)。LC-MS(方法1): $\text{Rt}=1.54\text{min}, \text{m/z}=399.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0733] 步骤4:叔丁基(4-(8-氨基-3-异丙基-1-(4-((7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯7E

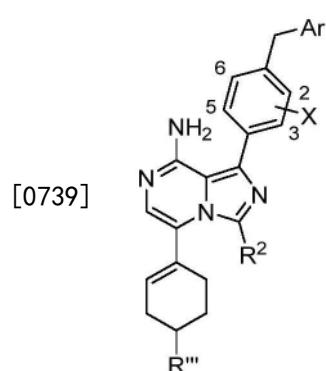
[0734] 用氩气吹扫叔丁基(4-(8-氨基-1-溴-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯5E(5.08g,10.9mmol)、7-甲基-2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)萘-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑7D(5.66g,14.2mmol)、 $\text{PdCl}_2$ (dppf)、DCM(0.89g,1.09mmol)和碳酸铯(10.68g,32.8mmol)在1,4-二噁烷(100mL)中的混合物10min,然后在95°C下加热2.5h。使反应混合物冷却至RT,用EtOAc(200mL)洗脱并用水洗涤,然后用盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤和真空浓缩。通过硅胶层析、用MeOH/DCM中0-10%的2N  $\text{NH}_3$ 洗脱来纯化残余物,然后通过硅胶层析、用0-15%的MeOH/EtOAc洗脱来再纯化,从而提供成橙色固体的标题化合物7E(5.35g,75%)。LC-MS(方法1): $\text{Rt}=1.33\text{min}, \text{m/z}=656.4[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0735] 步骤5:3-异丙基-1-(4-((7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(实施例156)7F

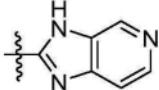
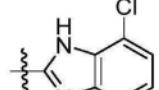
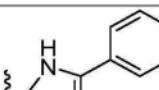
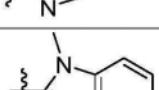
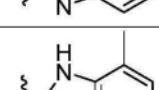
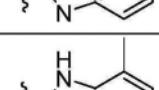
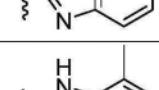
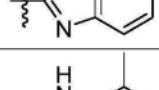
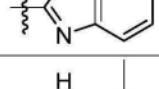
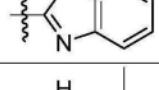
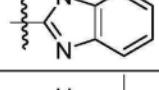
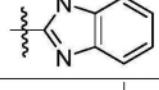
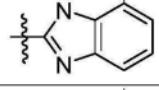
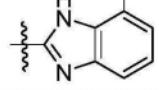
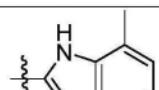
[0736] 向叔丁基(4-(8-氨基-3-异丙基-1-(4-((7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯7E(5.35g,8.16mmol)在甲醇(20mL)中的混合物中加入1,4-二噁烷中的4N HCl(20.4mL,81.6mmol),并在RT下将所得的溶液搅拌60min,在此期间,沉淀出固体。将溶剂真空浓缩,并将残余物溶于最少量的水中,过滤,然后滴入氨水溶液(800mL)中。通过过滤收集固体,用水洗涤,并在真空下于45°C干燥,从而提供标题化合物7F(4.47g,99%)。QC LC-MS(方法3) $\text{Rt}=2.01\text{min}, \text{m/z}=556.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0737] 以下表4中的实施例是使用与实施例156类似的方法制备的。通过类似的方法,用5-溴萘乙酸替代4-溴萘乙酸或通过取代的4-溴苯乙酸来制备其他中心连接体。

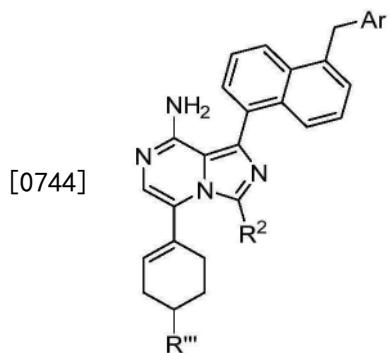
[0738] 表4.



| 实施例    | R <sup>111</sup> | R <sup>2</sup>    | X                                 | Ar                                   | LCMS<br>m/z<br>(M+H) | HPLC Rt<br>(min)/方法 |        |
|--------|------------------|-------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------|---------------------|--------|
| [0740] | 157              | NHCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |                      | 514.5               | 2.69/2 |
|        | 158              | NHCH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  |                      | 510.5               | 2.74/2 |
|        | 159              | NHCH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |                      | 542.3               | 2.39/1 |
|        | 161              | NHCH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |                      | 578.3               | 2.46/1 |
|        | 162              | NHCH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |                      | 570.3               | 2.32/1 |
|        | 163              | NHCH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |                      | 572.3               | 1.97/3 |
|        | 164              | NHCH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |                      | 567.3               | 2.33/3 |
|        | 165              | NHCH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |                      | 560.3               | 2.28/3 |

|        |     |   |                                   |                                      |  |       |        |
|--------|-----|---|-----------------------------------|--------------------------------------|--|-------|--------|
| [0741] | 166 | NHCH <sub>3</sub>   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |    | 543.3 | 1.67/3 |
|        | 167 | NHCH <sub>3</sub>   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |    | 576.3 | 2.46/3 |
|        | 168 | NHCH <sub>3</sub>   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |    | 568.3 | 2.26/1 |
|        | 206 | NHCH <sub>3</sub>   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |    | 556.5 | 1.98/3 |
|        | 207 | OH  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |    | 543.3 | 2.53/3 |
|        | 208 | N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |    | 570.3 | 2.00/3 |
|        | 209 | N(CH <sub>3</sub> )-C(H <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub> )                 | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |    | 620.4 | 2.29/3 |
|        | 210 | NH <sub>2</sub>   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |   | 542.3 | 1.97/3 |
|        | 211 | N(CH <sub>3</sub> )-C(H <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )                  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 638.4 | 3.21/3 |
|        | 212 | NH-CH <sub>2</sub> C(HF <sub>2</sub> )                                  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 606.4 | 2.08/3 |
|        | 213 | NH-CH <sub>2</sub> C(H <sub>2</sub> F)                                  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 588.4 | 2.02/3 |
|        | 214 | NH-CH <sub>2</sub> C(F <sub>3</sub> )                                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 624.4 | 2.68/3 |
|        | 215 | N(CH <sub>3</sub> )-C(H <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F)                 | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 602.4 | 2.06/3 |
| [0742] | 216 | N(CH <sub>3</sub> )-C(H <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub> ) | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 652.4 | 2.28/3 |
|        | 217 | NH-CH <sub>2</sub> C(H <sub>2</sub> -CONMe <sub>2</sub> )               | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 641.4 | 2.23/3 |

[0743] 表4. (续)



| 实施例 | R <sup>'''</sup>  | R <sup>2</sup>                    | Ar | LCMS<br>m/z<br>(M+H) | HPLC Rt<br>(min)/方法 |
|-----|-------------------|-----------------------------------|----|----------------------|---------------------|
| 160 | NHCH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |    | 542.4                | 2.19/1              |

[0746] 实施例157:1-((4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-3-甲基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0747] 实施例158:1-((4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-氟苯基)-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0748] 实施例159:1-((4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0749] 实施例160:1-((5-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0750] 实施例161:1-((4-((4,6-二氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0751] 实施例162:1-((4-((4,6-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0752] 实施例163:3-异丙基-1-((4-((5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

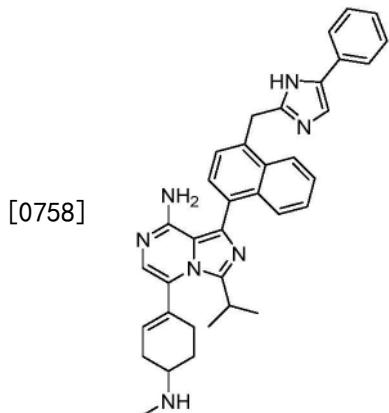
[0753] 实施例164:2-((4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-睛

[0754] 实施例165:1-((4-((7-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0755] 实施例166:1-((4-((1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)萘-1-基)-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0756] 实施例167:1-((4-((7-氯-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0757] 实施例168:3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)-1-((4-((5-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺



[0759] 步骤1:2- ((4-溴萘-1-基)甲基)-5-苯基-1H-咪唑

[0760] 将2- (4-溴萘-1-基)乙酸(250mg, 0.94mmol)在甲醇(7mL)中的溶液中加入碳酸铯(153.6mg, 0.47mmol), 并在RT下将混合物搅拌1h。将溶剂真空浓缩, 并将残余物悬浮在DMF(5mL)中。加入2-溴-1-苯基乙-1-酮(2-Bromo-1-phenylethan-1-one) (197.1mg, 0.99mmol)并在RT下将混合物搅拌1h。将溶剂真空浓缩, 并将残余物悬浮于EtOAc中, 从无机盐中过滤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤和真空浓缩。将残余物溶于二甲苯(7.5mL)中, 加入乙酸铵(1.454g, 18.9mmol), 并将混合物回流加热16h。将混合物冷却, 用EtOAc洗脱, 用水、 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液和盐水相继洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )和真空浓缩。在SCX柱上、用MeOH/DCM中10%的4M  $\text{NH}_3$ 洗脱来纯化残余物, 得到呈黄色泡沫的标题化合物(296mg, 86%)。LC-MS:Rt 1.23min,  $m/z$ =363.0 [ $\text{M}^{(79)\text{Br}}+\text{H}]^+$ 。

[0761] 步骤2:叔丁基(4- (8-氨基-3-异丙基-1- (4- ((5-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基) (甲基)氨基甲酸酯向2- ((4-溴萘-1-基)甲基)-5-苯基-1H-咪唑(实施例168, 步骤1) (129.0mg, 0.355mmol)、乙酸钾(95mg, 0.97mmol)和双(新戊基乙二醇)二硼(bis(neopentylglycolato)diboron) (109mg, 0.48mmol)在DMF(2.5mL, 之前用氮气吹扫10min)中的混合物中加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (24mg, 0.032mmol), 并用氮气将混合物吹扫10秒, 然后在下80℃加热2h。使混合物冷却至RT, 并加入叔丁基(4- (8-氨基-1-溴-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基) (甲基)氨基甲酸酯5E (150mg, 0.32mmol), 然后加入碳酸铯的水溶液(3.7M, 0.19mL, 0.70mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (23.6mg, 0.032mmol)。用氮气将混合物冲洗并在90℃下加热过夜。用EtOAc将混合物洗脱并用水洗涤, 然后用盐水洗涤, 干燥( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 和真空浓缩。通过硅胶层析、用异己烷中0-100%的EtOAc洗脱来纯化残余物, 从而提供呈棕色的油的标题化合物(176mg, 74%)。LC-MS:Rt=1.23min,  $m/z$ =668.4 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0762] 步骤3:3-异丙基-5- (4- (甲基氨基)环己-1-烯-1-基) -1- ((5-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

[0763] 这是使用与关于6E描述的类似的方法, 由叔丁基(4- (8-氨基-3-异丙基-1- (4- ((5-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基) (甲基)氨基甲酸酯(176mg, 0.264mmol)制备的。这是通过MDAP、然后通过SFC(LUX CELLULOSE-4 40-60% EtOH+0.1% DEA)来纯化的, 从而提供呈灰白色固体的标题化合物的两种对映体(48mg, 32%)。异构体A:25mg; QC LC-MS(方法1):Rt=2.26min,  $m/z$ =568.3 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ ; SFC分析(LUX CELLULOSE-4 40% EtOH+0.1% DEA)Rt=6.22min ee=100%。异构体B:23mg; QC

LC-MS (方法1) :  $R_t = 2.26\text{min}, m/z = 568.3 [\text{M}+\text{H}]^+$ ; SFC分析 (LUX CELLULOSE-4 40% EtOH+0.1% DEA)  $R_t = 7.65\text{min}$ ; ee = 94.9%。

[0764] 实施例206:1- {4- [(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基) 甲基] 萘-1-基} -5- [4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] -3- (丙烷-2-基) 吡唑并[1,5-a] 吡嗪-8-胺

[0765] 实施例207:4- (8-氨基-1- {4- [(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基) 甲基] 萘-1-基} -3- (丙烷-2-基) 吡唑并[1,5-a] 吡嗪-5-基) 环己-3-烯-1-醇

[0766] 实施例208:5- [4- (二甲基氨基) 环己-1-烯-1-基] -1- {4- [(1-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基) 甲基] 萘-1-基} -3- (丙烷-2-基) 吡唑并[1,5-a] 吡嗪-8-胺

[0767] 实施例209:5- {4- [(2,2-二氟乙基) (甲基) 氨基] 环己-1-烯-1-基} -1- {4- [(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基) 甲基] 萘-1-基} -3- (丙烷-2-基) 吡唑并[1,5-a] 吡嗪-8-胺

[0768] 实施例210:5- (4-氨基环己-1-烯-1-基) -1- {4- [(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基) 甲基] 萘-1-基} -3- (丙烷-2-基) 吡唑并[1,5-a] 吡嗪-8-胺

[0769] 实施例211:5- {4- [甲基(2,2,2-三氟乙基) 氨基] 环己-1-烯-1-基} -1- {4- [(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基) 甲基] 萘-1-基} -3- (丙烷-2-基) 吡唑并[1,5-a] 吡嗪-8-胺

[0770] 实施例212:5- {4- [(2,2-二氟乙基) 氨基] 环己-1-烯-1-基} -1- {4- [(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基) 甲基] 萘-1-基} -3- (丙烷-2-基) 吡唑并[1,5-a] 吡嗪-8-胺

[0771] 实施例213:5- {4- [(2-氟乙基) 氨基] 环己-1-烯-1-基} -1- {4- [(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基) 甲基] 萘-1-基} -3- (丙烷-2-基) 吡唑并[1,5-a] 吡嗪-8-胺

[0772] 实施例214:1- {4- [(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基) 甲基] 萘-1-基} -3- (丙烷-2-基) -5- {4- [(2,2,2-三氟乙基) 氨基] 环己-1-烯-1-基} 吡唑并[1,5-a] 吡嗪-8-胺

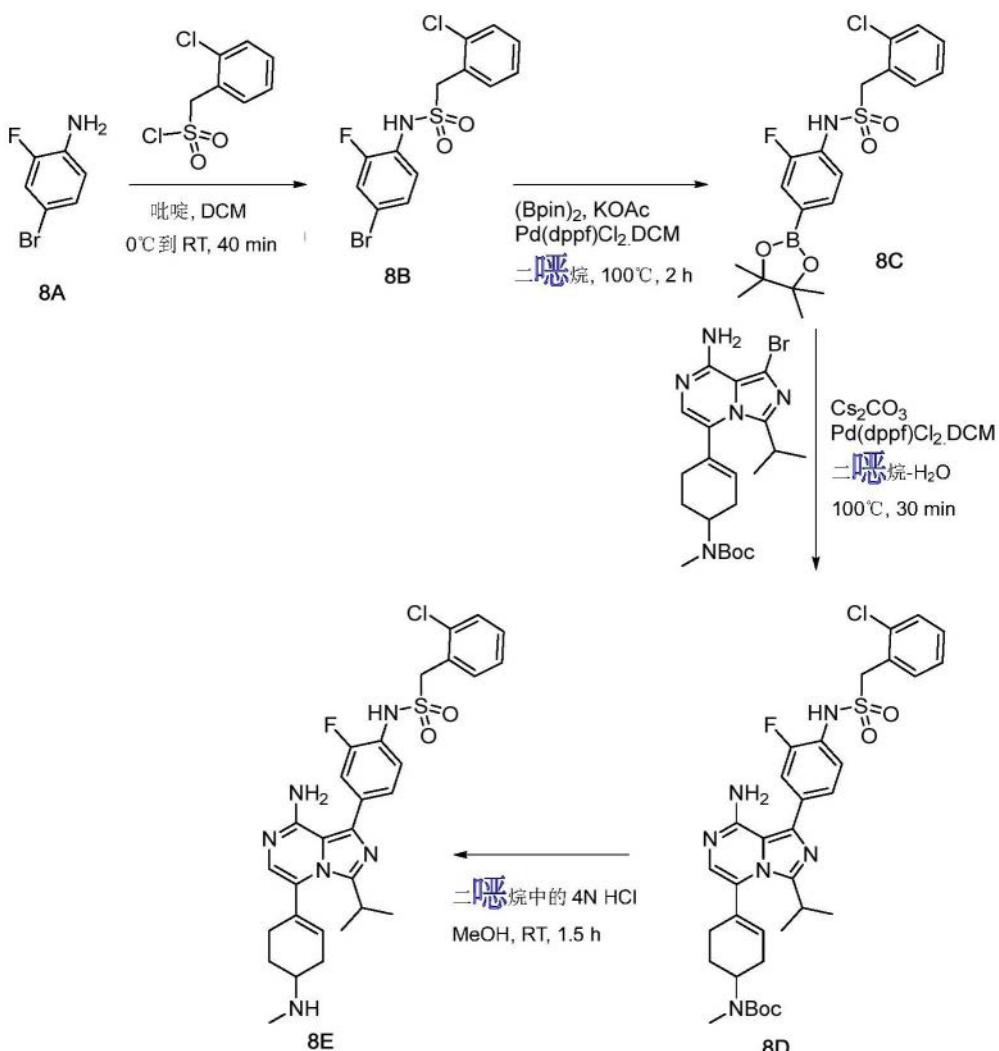
[0773] 实施例215:5- {4- [(2-氟乙基) (甲基) 氨基] 环己-1-烯-1-基} -1- {4- [(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基) 甲基] 萘-1-基} -3- (丙烷-2-基) 吡唑并[1,5-a] 吡嗪-8-胺

[0774] 实施例216:5- {4- [甲基(3,3,3-三氟丙基) 氨基] 环己-1-烯-1-基} -1- {4- [(4-甲基-1H-1,3-苯并二唑-2-基) 甲基] 萘-1-基} -3- (丙烷-2-基) 吡唑并[1,5-a] 吡嗪-8-胺

[0775] 实施例217:3- ((4- (8-氨基-3-异丙基-1- (4- ((7-甲基-1H-苯并[d] 吡唑-2-基) 甲基) 萘-1-基) 吡唑并[1,5-a] 吡嗪-5-基) 环己-3-烯-1-基) 氨基) -N,N-二甲基丙酰胺

[0776] 可以根据方案8中概述的化学方法制备本发明的其他化合物。用磺酰氯 (如(2-氯苯基) 甲磺酰氯) 处理4-溴-2-氟苯胺8A得到磺酰胺中间体8B, 其可以被转化为硼酸酯8C, 然后8C和之前一样与杂芳族溴化物进行Pd (0) 催化的偶联, 得到偶联产物, 如8D。酸脱保护, 得到最终产物8E。

[0777] 方案8:



[0778] [0779] 实施例169:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -2-氟苯基) -1- (2-氯苯基) 甲磺酰胺8E

[0780] 步骤1:N- (4-溴-2-氟苯基) -1- (2-氯苯基) 甲磺酰胺8B

[0781] 向4-溴-2-氟苯胺(3.52g, 18.5mmol)在DCM(100mL)中的冰冷的溶液中加入吡啶(4.5mL, 55.5mmol), 然后加入(2-氯苯基)甲磺酰氯(5.00g, 22.2mmol)。在0°C下将混合物搅拌30min, 然后在RT下搅拌10min。将混合物用1N HCl洗脱并用DCM萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)和真空浓缩, 得到标题化合物8B(7.46g, 89%)。LC-MS(方法1): Rt=1.44min, m/z=376.0[M(<sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl)-H]<sup>-</sup>。

[0782] 步骤2:1- (2-氯苯基) -N- (2-氟-4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯基) 甲磺酰胺8C在超声处理下, 用氩气吹扫N- (4-溴-2-氟苯基) -1- (2-氯苯基) 甲磺酰胺(8B(7.46g, 19.7mmol)、双(频哪醇合)二硼(6.00g, 23.6mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)·DCM(0.80g, 0.99mmol)和乙酸钾(4.83g, 49.3mmol)在二噁烷(100mL)中的混合物, 然后在100°C下加热2h。在将其冷却至RT后, 将混合物用水洗脱并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 和真空浓缩。通过硅胶层析、用异己烷中0-50%的EtOAc洗脱来纯化残余物。将油状的残余物与异己烷一起磨碎并通过过滤收集, 得到呈灰白色固体的标题化合物8C(6.28g, 75%)。LC-MS(方法1): Rt=1.56min, m/z=424.2[M(<sup>35</sup>Cl)-H]<sup>-</sup>。

[0783] 步骤3:叔丁基(4-(8-氨基-1-(4-(((2-氯苯基)甲基)亚磺酰氨基)-3-氟苯基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯8D

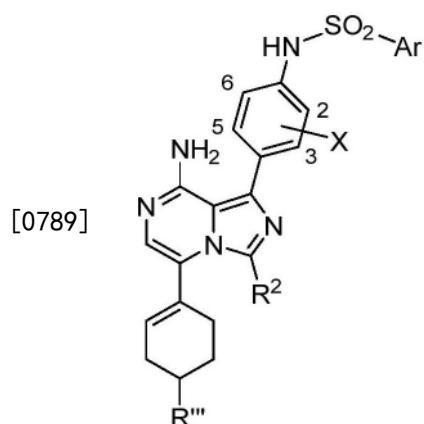
[0784] 在超声处理下,用氩气吹扫叔丁基(4-(8-氨基-1-溴-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯5E(2.00g,4.31mmol)、1-(2-氯苯基)-N-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)甲磺酰胺8C(2.02g,4.74mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)·DCM(0.35g,0.43mmol)和碳酸铯(2.81g,8.61mmol)在1,4-二噁烷(40mL)和水(10mL)中的混合物,然后在下100℃加热30min。将其冷却至RT后,将混合物用水洗脱并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用洗涤盐水,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤,和真空浓缩。通过硅胶层析、用DCM中0-5%的MeOH洗脱来纯化残余物,得到标题化合物8D(2.97g,100%)。LC-MS(方法1):Rt=1.18min,m/z=683.5[M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>。

[0785] 步骤4:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-1-(2-氯苯基)甲磺酰胺(实施例169)8E

[0786] 将叔丁基(4-(8-氨基-1-(4-(((2-氯苯基)甲基)亚磺酰氨基)-3-氟苯基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸酯8D(5.40g,7.90mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的溶液加入到1,4-二噁烷(20mL,80mmol)中的4N HCl中,导致胶黏的固体沉淀。加入甲醇(20mL)帮助溶解,并将混合物搅拌1.5h。将溶剂真空蒸发并将残余物溶于水(20mL)中,并滴加到快速搅拌的氨水溶液(30%)中。通过过滤收集所得的固体,得到标题化合物8E(4.11g,89%)。QC LC-MS(方法3):Rt=2.55min,m/z=583.4[M(<sup>35</sup>Cl)+H]<sup>+</sup>。

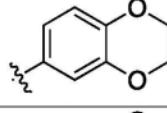
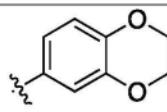
[0787] 以下表5中的实施例是使用与实施例169类似的方法制备的。使用类似方法,通过用适当地取代的4-溴苯胺或溴萘胺代替4-溴-2-氟苯胺来制备其他中心连接体。

[0788] 表5.



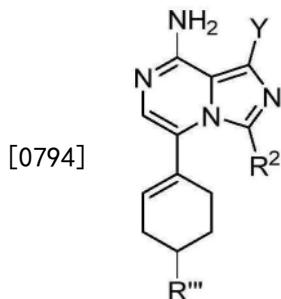
| [0790] | 实施 | R <sup>'''</sup> | R <sup>2</sup> | X | Ar | LCMS m/z | HPLC Rt |
|--------|----|------------------|----------------|---|----|----------|---------|
|--------|----|------------------|----------------|---|----|----------|---------|

[0791]

| 例   |                                     |                                   |                                      |  | (M+H) | (min)/方法 |
|-----|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--|-------|----------|
| 170 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH <sub>3</sub>                   | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 2-Cl-Ph  | 573.4 | 2.51/1   |
| 171 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  | Ph   | 535.3 | 2.43/1   |
| 172 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  | 3-F-Ph   | 542.3 | 2.39/1   |
| 173 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | CH <sub>2</sub> -(2-Cl-Ph)   | 615.4 | 2.91/2   |
| 174 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F-Ph                               | 2-Cl-Ph  | 569.3 | 2.66/2   |
| 176 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-F-Ph   | 585.4 | 2.53/1   |
| 177 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) |  | 625.3 | 2.77/2   |
| 178 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  |  | 593.4 | 2.65/2   |
| 179 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2-F                                  | 2-Cl-Ph  | 569.4 | 2.53/1   |
| 180 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  | CH <sub>2</sub> -(2-Cl-Ph)   | 583.4 | 2.48/1   |
| 181 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 2-Cl-Ph  | 601.4 | 2.57/1   |
| 182 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | CH <sub>2</sub> -(3-F-Ph)  | 599.4 | 2.49/1   |
| 183 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  | CH <sub>2</sub> -Ph  | 549.3 | 2.41/1   |
| 184 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 2,5-F <sub>2</sub> -Ph   | 603.5 | 2.48/1   |
| 185 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 2-F,5-CH <sub>3</sub> -Ph  | 599.3 | 2.79/2   |
| 186 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 2-Cl,5-F-Ph  | 619.2 | 2.69/2   |
| 187 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | CH <sub>2</sub> -(2-F-Ph)  | 599.3 | 2.54/3   |
| 188 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | CH <sub>2</sub> -(2,5-F <sub>2</sub> -Ph)  | 617.2 | 2.59/3   |
| 189 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  | CH <sub>2</sub> -(2-F-Ph)  | 567.2 | 2.41/3   |
| 190 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  | CH <sub>2</sub> -(2,5-F <sub>2</sub> -Ph)  | 585.2 | 2.47/3   |
| 191 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  | CH <sub>2</sub> -(3,5-F <sub>2</sub> -Ph)  | 585.2 | 2.53/3   |
| 192 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 2-F,5-CF <sub>3</sub> -Ph  | 653.3 | 2.83/3   |
| 193 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CF <sub>3</sub> -Ph  | 635.4 | 2.81/3   |
| 194 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  | 3-CF <sub>3</sub> -Ph  | 603.3 | 2.74/3   |
| 195 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  | 2,5-Cl <sub>2</sub> -Ph  | 603.2 | 2.72/3   |
| 196 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3,6-F <sub>2</sub>                   | CH <sub>2</sub> -(2-Cl-Ph)   | 601.3 | 2.59/3   |
| 197 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-F <sub>2</sub>                   | CH <sub>2</sub> -(2-Cl-Ph)   | 601.3 | 2.56/3   |
| 198 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  | CH <sub>2</sub> -(3-吡啶基)   | 550.2 | 1.83/3   |
| 199 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | CH <sub>2</sub> -(3-吡啶基)   | 582.2 | 1.9/3    |
| 200 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 3-CH <sub>3</sub> O-Ph   | 611.2 | 2.53/3   |
| 201 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 3-F                                  | CH <sub>2</sub> -(3-CH <sub>3</sub> O-Ph)  | 579.3 | 2.42/3   |
| 202 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | CH <sub>2</sub> -(3,5-F <sub>2</sub> -Ph)  | 617.2 | 2.65/3   |
| 218 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2-F                                  | 2-F,5-CH <sub>3</sub> -Ph  | 567.2 | 2.50/3   |
| 219 | NHCH <sub>3</sub>                   | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,3-(C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> ) | 2-Cl,5-CH <sub>3</sub> -Ph   | 615.3 | 2.81/3   |
| 220 | NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2-F                                  | CH <sub>2</sub> -(2-Cl-Ph)   | 615.3 | 2.72/3   |
| 223 | NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2-F                                  | 2-Cl-Ph  | 601.3 | 2.66/3   |
| 224 | OH                                  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2-F                                  | CH <sub>2</sub> -(2-Cl-Ph)   | 570.3 | 3.22/3   |
| 225 | OH                                  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2-F                                  | 2-Cl-Ph  | 556.3 | 3.36/3   |
| 226 | NHCH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2-F                                  | 2-Cl-Ph  | 619.3 | 2.72/3   |

|        |     |                                      |                                   |                    |                            |       |        |
|--------|-----|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|----------------------------|-------|--------|
| [0792] | 227 |                                      | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2-F                | CH <sub>2</sub> -(2-Cl-Ph) | 625.3 | 2.64/3 |
|        | 228 | NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2,5-F <sub>2</sub> | 2-Cl-Ph                    | 619.3 | 2.46/4 |
|        | 229 | NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2-F                | 2-F-Ph                     | 585.4 | 2.81/5 |
|        | 230 | NMeCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2-F                | 2-Cl-Ph                    | 615.2 | 2.65/3 |
|        | 231 | NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F  | CH <sub>3</sub>                   | 2-F                | 2-Cl-Ph                    | 573.2 | 2.34/3 |
|        | 232 |                                      | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2-F                | 2-Cl-Ph                    | 611.4 | 2.68/3 |

[0793] 表5. (续)



| 实施例    | R''' | R <sup>2</sup>    | Y                                 | LCMS<br>m/z<br>(M+H) | HPLC Rt<br>(min)/方法 |        |
|--------|------|-------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------------|--------|
| [0795] | 175  | NHCH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |                      | 601.4               | 2.83/2 |
|        | 203  | NHCH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |                      | 629.3               | 2.88/3 |

[0796] 实施例170:N-(4-(8-氨基-3-甲基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-2-氯苯磺酰胺

[0797] 实施例171:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)苯磺酰胺

[0798] 实施例172:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-3-氟苯磺酰胺

[0799] 实施例173:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-1-(2-氯苯基)甲磺酰胺

[0800] 实施例174:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-2-氯苯磺酰胺

[0801] 实施例175:N-(5-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-2-氯苯磺酰胺

- [0802] 实施例176:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -3-氟苯磺酰胺
- [0803] 实施例177:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-磺酰胺
- [0804] 实施例178:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氟苯基) -2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-磺酰胺
- [0805] 实施例179:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -2-氟苯基) -2-氯苯磺酰胺
- [0806] 实施例180:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氟苯基) -1- (2-氯苯基) 甲磺酰胺
- [0807] 实施例181:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -2-氯苯磺酰胺
- [0808] 实施例182:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -1- (3-氟苯基) 甲磺酰胺
- [0809] 实施例183:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氟苯基) -1-苯基甲磺酰胺
- [0810] 实施例184:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -2,5-二氟苯磺酰胺
- [0811] 实施例185:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -2-氟-5-甲基苯磺酰胺
- [0812] 实施例186:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -2-氯-5-氟苯磺酰胺
- [0813] 实施例187:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -1- (2-氟苯基) 甲磺酰胺
- [0814] 实施例188:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -1- (2,5-二氟苯基) 甲磺酰胺
- [0815] 实施例189:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氟苯基) -1- (2-氟苯基) 甲磺酰胺
- [0816] 实施例190:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氟苯基) -1- (2,5-二氟苯基) 甲磺酰胺
- [0817] 实施例191:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氟苯基) -1- (3,5-二氟苯基) 甲磺酰胺
- [0818] 实施例192:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -2-氟-5- (三氟甲基) 苯磺酰胺
- [0819] 实施例193:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) 萘-1-基) -3- (三氟甲基) 苯磺酰胺
- [0820] 实施例194:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基) -3-氟苯基) -3- (三氟甲基) 苯磺酰胺
- [0821] 实施例195:N- (4- (8-氨基-3-异丙基-5- (4- (甲基氨基) 环己-1-烯-1-基) 咪唑并

[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-2,5-二氯苯磺酰胺

[0822] 实施例196:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2,5-二氟苯基)-1-(2-氯苯基)甲磺酰胺

[0823] 实施例197:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2,3-二氟苯基)-1-(2-氯苯基)甲磺酰胺

[0824] 实施例198:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-1-(吡啶-3-基)甲磺酰胺

[0825] 实施例199:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-1-(吡啶-3-基)甲磺酰胺

[0826] 实施例200:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-1-(3-甲氧基苯基)甲磺酰胺

[0827] 实施例201:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-3-氟苯基)-1-(3-甲氧基苯基)甲磺酰胺

[0828] 实施例202:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-1-(3,5-二氟苯基)甲磺酰胺

[0829] 实施例203:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-1-(2-氯苯基)-N-甲基甲磺酰胺

[0830] 实施例218:N-(4-{8-氨基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]}-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟-5-甲苯-1-磺酰胺

[0831] 实施例219:N-(4-{8-氨基-5-[4-(甲基氨基)环己-1-烯-1-基]}-3-(丙烷-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)萘-1-基)-2-氯-5-甲苯-1-磺酰胺

[0832] 实施例220:N-(4-(8-氨基-5-(4-((2-氟乙基)氨基)环己-1-烯-1-基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-1-(2-氯苯基)甲磺酰胺

[0833] 实施例223:N-(4-(8-氨基-5-(4-((2-氟乙基)氨基)环己-1-烯-1-基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-2-氯苯磺酰胺

[0834] 实施例224:N-(4-(8-氨基-5-(4-羟基环己-1-烯-1-基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-1-(2-氯苯基)甲磺酰胺

[0835] 实施例225:N-(4-(8-氨基-5-(4-羟基环己-1-烯-1-基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-2-氯苯磺酰胺

[0836] 实施例226:N-(4-(8-氨基-5-(4-((2,2-二氟乙基)氨基)环己-1-烯-1-基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-2-氯苯磺酰胺

[0837] 实施例227:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(氧杂环丁基-3-基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-1-(2-氯苯基)甲磺酰胺

[0838] 实施例228:N-(4-(8-氨基-5-(4-((2-氟乙基)氨基)环己-1-烯-1-基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2,5-二氟苯基)-2-氯苯磺酰胺

[0839] 实施例229:N-(4-(8-氨基-5-(4-((2-氟乙基)氨基)环己-1-烯-1-基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-2-氟苯磺酰胺

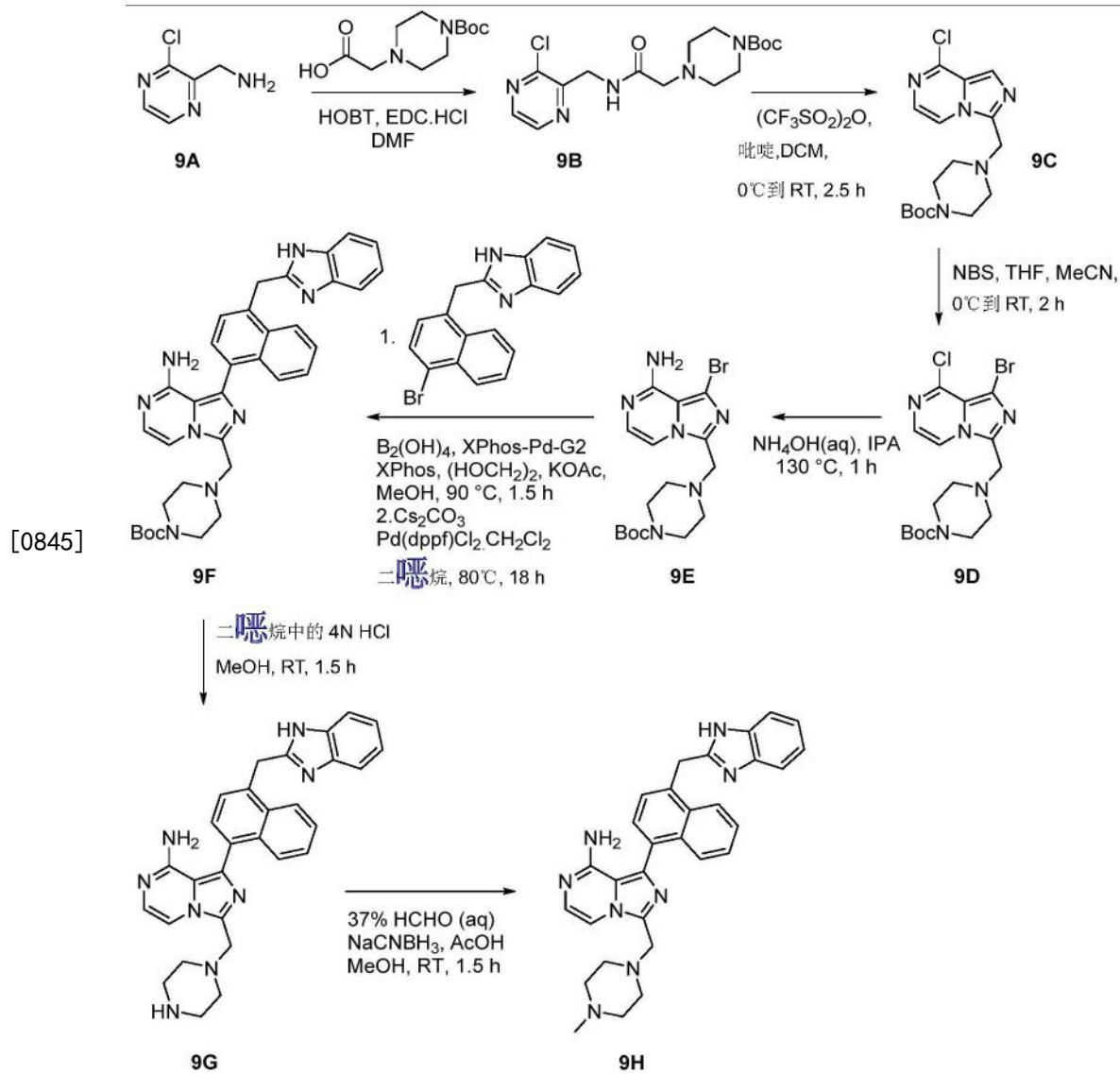
[0840] 实施例230:N-(4-(8-氨基-5-(4-((2-氟乙基)(甲基)氨基)环己-1-烯-1-基)-3-异丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-2-氯苯磺酰胺

[0841] 实施例231:N-(4-(8-氨基-5-(4-((2-氟乙基)氨基)环己-1-烯-1-基)-3-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-2-氯苯磺酰胺

[0842] 实施例232:N-(4-(8-氨基-3-异丙基-5-(4-(氧杂环丁基-3-基氨基)环己-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苯基)-2-氯苯磺酰胺

[0843] 可以根据方案9中概述的化学方法制备本发明的其他化合物。(3-氯吡嗪-2-基)甲胺((3-chloropyrazin-2-yl)methanamine)9A与酸(如4-Boc-1-哌嗪乙酸)的偶联得到酰胺中间体9B,其可被环化成咪唑并吡嗪9C。其然后被溴化得到9D,然后用氨处理得到9E,将9E与原位形成的硼酸酯进行Pd (0)催化的偶联,得到偶联产物,如9F。酸脱保护,得到最终产物9G,其随后可被烷基化,得到产物,如9H。

[0844] 方案9:



[0846] 实施例221:1-((4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-8-氯-3-(哌嗪-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪9G

[0847] 步骤1:叔丁基4-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-羧酸酯9B

[0848] 在RT下,将4-Boc-1-哌嗪乙酸(2.7g,11.1mmol)、HOBT(1.6g,12.0mmol)、EDC.HCl

(2.3g, 12.0mmol) 和 DIPEA (4.0mL, 25mmol) 在 DMF (30mL) 中的混合物搅拌 5min, 之后加入 (3-氯吡嗪-2-基) 甲胺 (1.4g, 10.0mmol) 并在 RT 下搅拌 18h。将混合物分配在水与 DCM 之间, 并将合并的有机萃取物用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 干燥 ( $MgSO_4$ ), 过滤和真空蒸发。通过硅胶层析、用己烷中 0-50% 的乙酸乙酯洗脱来纯化残余物。将残余物溶于 DCM 中, 用水洗涤两次, 然后用盐水洗涤并真空蒸发, 得到标题化合物 9B (2.21g, 67%)。 $^1H$ NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.46 (d, 1H,  $J$ =2.4Hz), 8.33 (m, 1H), 8.28 (br s, 1H), 4.75 (d, 2H,  $J$ =5.2Hz), 3.51 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 2.55 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

[0849] 步骤2: 叔丁基4-((8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯 9C

[0850] 在 0°C 下, 向叔丁基4-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基-2-氧代乙基)哌嗪-1-羧酸酯 9B (2.21g, 5.98mmol) 在 DCM (20mL) 中的溶液中加入吡啶 (1.45mL, 17.9mmol), 然后在 10min 内滴加三氯甲磺酸酐 (3.02mL, 18.0mmol)。将所得的浆液温热至 RT, 加入更多的 DCM (10mL) 帮助搅拌, 然后搅拌 2.5h。加入  $NaHCO_3$  水溶液, 并将混合物用 DCM 萃取两次, 然后用 EtOAc 萃取。将合并的有机萃取物用洗涤盐水, 干燥 ( $MgSO_4$ ), 过滤和真空蒸发。通过硅胶层析、用 DCM 中 0-15% 的甲醇洗脱来纯化残余物, 得到标题化合物 9C (1.0g, 86%)。LC-MS:  $Rt$ =1.11min,  $m/z$ =352.2 [ $M(^{35}Cl)+H$ ]<sup>+</sup>。

[0851] 步骤3: 叔丁基4-((1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯 9D

[0852] 在 0°C 下, 向叔丁基4-((8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯 9C (1.0g, 2.84mmol) 在 THF (7.7mL) 和乙腈 (18.9mL) 中的溶液中加入 NBS (0.6g, 3.37mmol)。使混合物温热至 RT 并搅拌 2h。将混合物真空浓缩, 并将残余物悬浮于 DCM 中并过滤。将滤液真空蒸发并通过硅胶层析、用 DCM 中 0-15% 的甲醇洗脱来纯化, 得到标题化合物 9D (700mg, 57%)。LC-MS:  $Rt$ =1.34min,  $m/z$ =430.1 [ $M(^{35}Cl)^{79}Br+H$ ]<sup>+</sup>。

[0853] 步骤4: 叔丁基4-((8-氨基-1-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯 9E

[0854] 这是使用与关于 5E 描述的类似的程序, 使用叔丁基4-((1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯 9D, 以 64% 的得率获得的。LC-MS:  $Rt$ =1.14min,  $m/z$ =411.1 [ $M(^{79}Br)+H$ ]<sup>+</sup>。

[0855] 步骤5: 叔丁基4-((1-(4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯 9F

[0856] 将反应管中 2-((4-溴萘-1-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑 (以与关于 7C 描述的类似的方式制备的) (160mg, 0.47mmol)、四羟基二硼 (128mg, 1.42mmol)、乙酸钾 (140mg, 1.42mmol)、XPhos Pd G2 (11mg, 0.01mmol)、乙二醇 (80L, 1.42mmol) 在甲醇 (4.7mL) 中的混合物用氮气吹扫 30min, 然后在 90°C 下加热 1.5h。通过 Celite 过滤混合物, 并将滤液真空蒸发。将残余物溶于 1,4-二噁烷 (2.4mL) 中并加入叔丁基4-((8-氨基-1-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯 9E (117mg, 0.28mmol)、碳酸铯 (3.7M 的水溶液, 385L, 1.42mmol) 和 Pd (dppf)  $Cl_2$  (39mg, 0.05mmol)。用氮气吹扫混合物 30min, 然后在 80°C 下加热 18h。将混合物真空浓缩, 并将残余物分配在 DCM 与  $NaHCO_3$  水溶液之间。用 DCM 再将水层萃取两次, 并将合并的有机层通过相分离器并真空蒸发。通过硅胶层析、用己烷中 0-50% 的乙酸乙酯洗脱来纯化残余物, 得到标题化合物 9F (99mg, 59%)。LC-MS:  $Rt$ =1.16min,  $m/z$ =589.2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>。

[0857] 步骤6:1-((4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-8-氯-3-(哌嗪-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪9G

[0858] 向叔丁基4-((1-(4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯9F(99mg,0.20mmol)在甲醇(2mL)中的溶液中加入1,4-二噁烷(2mL)中的4M HCl,并在RT下将所得的溶液搅拌1.5h.将溶剂真空浓缩并将残余物通过SCX-2柱(5g)。将碱性部分真空浓缩并通过MDAP纯化残余物,从而提供标题化合物9G(11.6mg,14%)。QC LC-MS(方法1):Rt=2.07min,m/z=489.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0859] 实施例222:1-((4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-8-氯-3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪9H

[0860] 向1-((4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)萘-1-基)-8-氯-3-(哌嗪-1-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(实施例220)9G(40mg,0.082mmol)在甲醇中的(2mL)溶液中加入甲醛(37%的水溶液,0.1mL,1.3mmol)和乙酸(0.1mL)。将混合物搅拌10min,然后加入氰基硼氢化钠(8mg,0.12mmol)并将混合物再搅拌1.5h。加入水(0.4mL)并将混合物装载到SCX-2柱(5g)上。将柱用甲醇洗涤,然后用甲醇中1M的氨溶液洗脱。将碱性部分真空浓缩并通过MDAP纯化残余物,从而提供标题化合物9H。QC LC-MS(方法2):Rt=2.71min,m/z=503.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0861] 实施例233:生化测定以检测对IRE1 $\alpha$ 的激酶活性的抑制

[0862] 使用含有1mM二硫苏糖醇、25mM MgCl<sub>2</sub>、12.5mM $\beta$ -甘油磷酸酯、5mM EGTA、和50 $\mu$ g/mL BSA的25mM MOPS测定缓冲液,在384孔白色ProxiPlate-384 Plus平板(PERKIN Elmer 6008280)中进行激酶反应。在测定当天制备测试化合物,并使用D300数字分配器(digital dispenser)将其分配为10点1/2对数稀释系列(10-point 1/2 log dilution series),一式两份,标准化至3%的最终DMSO浓度。在室温下,将测试化合物与10nM IRE1 $\alpha$ 激酶(来自Signal Chem的E31-11G)在2.5 $\mu$ L测定缓冲液中预温育30分钟,然后通过在测定缓冲液中加入2.5 $\mu$ L ATP来开始反应,得到100 $\mu$ M的最终ATP浓度和5nM的最终IRE1 $\alpha$ 激酶浓度。在室温下温育4小时后,根据制造商的说明书停止反应并使用Promega的ADP-Glo<sup>TM</sup>试剂测定激酶活性。在光度计(EnVision,PerkinElmer)上测量发光性,并通过将S形曲线拟合为对照抑制百分比对化合物浓度的Log<sub>10</sub>来计算IC<sub>50</sub>值。表6报道了每种化合物的IRE1 $\alpha$ 激酶抑制活性。

[0863] 表6.

| 实施例 | IRE1 $\alpha$ 激酶 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) | 实施例 | IRE1 $\alpha$ 激酶 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) |
|-----|--|-----|--|
| 1   | 0.083  | 112 | 0.086  |
| 2   | 1.0  | 113 | 0.053  |
| 3   | 2.7  | 114 | 10-100                                       |
| 4   | 0.75   | 115 | 0.083  |
| 5   | 1.5  | 116 | 0.022  |
| 6   | 2.6  | 117 | 0.015  |
| 7   | 0.072  | 118 | 0.025  |
| 8   | 1.63   | 119 | 0.014  |
| 9   | 0.33   | 120 | 0.020  |
| 10  | 10-50  | 121 | 0.003  |
| 11  | 0.042  | 122 | 0.010  |

[0864]

[0865]

|    |        |     |       |
|----|--------|-----|-------|
| 12 | 0.088  | 123 | 0.009 |
| 13 | 0.057  | 124 | 0.007 |
| 14 | 1.42   | 125 | 0.001 |
| 15 | 0.50   | 126 | 0.001 |
| 16 | 0.028  | 127 | 0.028 |
| 17 | 0.57   | 128 | 0.004 |
| 18 | 0.20   | 129 | 0.001 |
| 19 | 0.18   | 130 | 0.001 |
| 20 | 0.016  | 131 | 0.015 |
| 21 | 0.027  | 132 | 0.031 |
| 22 | 0.047  | 133 | 0.027 |
| 23 | 0.44   | 134 | 0.011 |
| 24 | 0.029  | 135 | 0.007 |
| 25 | 0.41   | 136 | 0.003 |
| 26 | 1.27   | 137 | 0.009 |
| 27 | 0.013  | 138 | 0.001 |
| 28 | 0.15   | 139 | 0.009 |
| 29 | 0.10   | 140 | 0.003 |
| 30 | 0.18   | 141 | 0.001 |
| 31 | 0.11   | 142 | 0.002 |
| 32 | 0.10   | 143 | 0.005 |
| 33 | 0.26   | 144 | 0.005 |
| 34 | 0.039  | 145 | 0.004 |
| 35 | 0.027  | 146 | 0.001 |
| 36 | 0.021  | 147 | 0.007 |
| 37 | 0.10   | 148 | 0.001 |
| 38 | 0.10   | 149 | 0.001 |
| 39 | 0.056  | 150 | 0.002 |
| 40 | 0.026  | 151 | 0.001 |
| 41 | 0.047  | 152 | 0.003 |
| 42 | 0.654  | 153 | 0.009 |
| 43 | 0.076  | 154 | 0.002 |
| 44 | 0.047  | 155 | 0.019 |
| 45 | 0.80   | 156 | 0.003 |
| 46 | 1.16   | 157 | 0.078 |
| 47 | 0.59   | 158 | 0.104 |
| 48 | 50-100 | 159 | 0.009 |
| 49 | 0.83   | 160 | 0.019 |
| 50 | 0.15   | 161 | 0.002 |
| 51 | 0.91   | 162 | 0.005 |

[0866]

|    |       |     |       |
|----|-------|-----|-------|
| 52 | 0.48  | 163 | 0.003 |
| 53 | 0.82  | 164 | 0.004 |
| 54 | 0.23  | 165 | 0.003 |
| 55 | 1.47  | 166 | 0.018 |
| 56 | 0.93  | 167 | 0.007 |
| 57 | 0.027 | 168 | 0.02  |
| 58 | 0.060 | 169 | 0.002 |
| 59 | 0.043 | 170 | 0.075 |
| 60 | 0.060 | 171 | 0.080 |
| 61 | 10-50 | 172 | 0.065 |
| 62 | 0.010 | 173 | 0.009 |
| 63 | 0.039 | 174 | 0.010 |
| 64 | 0.004 | 175 | 1-10  |
| 65 | 0.002 | 176 | 0.009 |
| 66 | 0.066 | 177 | 0.241 |
| 67 | 0.002 | 178 | 0.250 |
| 68 | 0.008 | 179 | 0.013 |
| 69 | 0.002 | 180 | 0.009 |
| 70 | 0.002 | 181 | 0.027 |
| 71 | 0.002 | 182 | 0.010 |
| 72 | 0.009 | 183 | 0.020 |
| 73 | 0.021 | 184 | 0.012 |
| 74 | 0.009 | 185 | 0.005 |
| 75 | 0.005 | 186 | 0.005 |
| 76 | 0.021 | 187 | 0.011 |
| 77 | 0.020 | 188 | 0.016 |
| 78 | 0.010 | 189 | 0.012 |
| 79 | 0.023 | 190 | 0.012 |
| 80 | 0.008 | 191 | 0.026 |
| 81 | 0.008 | 192 | 0.011 |
| 82 | 0.007 | 193 | 0.019 |
| 83 | 0.033 | 194 | 0.027 |
| 84 | 0.023 | 195 | 0.004 |
| 85 | 0.006 | 196 | 0.009 |
| 86 | 0.008 | 197 | 0.017 |
| 87 | 0.032 | 198 | 0.028 |
| 88 | 0.55  | 199 | 0.042 |
| 89 | 0.043 | 200 | 0.017 |
| 90 | 0.032 | 201 | 0.015 |
| 91 | 0.88  | 202 | 0.024 |

|            |       |            |        |
|------------|-------|------------|--------|
| <b>92</b>  | 0.55  | <b>203</b> | 0.57   |
| <b>93</b>  | 0.053 | <b>204</b> | 0.10   |
| <b>94</b>  | 0.022 | <b>205</b> | 0.15   |
| <b>95</b>  | 0.042 | <b>206</b> | 0.017  |
| <b>96</b>  | 0.13  | <b>207</b> | 0.037  |
| <b>97</b>  | 0.008 | <b>208</b> | 0.033  |
| <b>98</b>  | 0.012 | <b>209</b> | 0.17   |
| <b>99</b>  | 0.12  | <b>210</b> | 0.012  |
| <b>100</b> | 0.029 | <b>211</b> | 1-10   |
| <b>101</b> | 0.22  | <b>212</b> | 0.085  |
| <b>102</b> | 0.10  | <b>213</b> | 0.055  |
| <b>103</b> | 0.028 | <b>214</b> | 0.65   |
| <b>104</b> | 0.043 | <b>215</b> | 0.16   |
| <b>105</b> | 0.019 | <b>216</b> | 0.17   |
| <b>106</b> | 0.003 | <b>217</b> | 0.08   |
| <b>107</b> | 0.014 | <b>218</b> | 0.007  |
| <b>108</b> | 0.026 | <b>219</b> | 0.0114 |
| <b>109</b> | 0.016 | <b>220</b> | 0.097  |
| <b>110</b> | 0.084 | <b>221</b> | 0.65   |
| <b>111</b> | 0.12  | <b>222</b> | 0.86   |
| <b>223</b> | 0.010 | <b>227</b> | 0.003  |
| <b>224</b> | 0.085 | <b>230</b> | 0.004  |
| <b>225</b> | 0.118 | <b>231</b> | 0.011  |

[0868] 实施例234:药理学体外测定

[0869] 生化测定:IRE1 $\alpha$ 的RNase活性的抑制

[0870] 使用含有0.5mM MgCl<sub>2</sub>、10mM KC1、0.03%吐温、2mM DTT和1%DMSO的50mM Tris测定缓冲液,在384孔黑色ProxiPlate-384 Plus平板(PERKIN Elmer)中进行RNase反应。在测定当天制备测试化合物,并使用D300数字分配器将其分配为10点1/2对数稀释系列,一式两份,标准化至4%的最终DMSO浓度。在室温下,将测试化合物与IRE1 $\alpha$ 激酶(来自Signal Chem的E31-11G)在2.5 $\mu$ L测定缓冲液中预温育30分钟。然后加入2.5 $\mu$ l含底物(5' Alexa Fluor 647-rCrArU rGrUrC rCrGrC rArGrC rGrCrArUrG-Iowa Black RQ淬灭剂3')的测定缓冲液,得到0.325nM的最终酶浓度和100nM的最终底物浓度。在室温下温育20分钟后,通过添加5 $\mu$ L的5M尿素停止反应,在室温下温育10分钟,并在读板器(plate reader)(EnVision, PerkinElmer)上测量荧光。通过将S形曲线拟合为对照抑制百分比对化合物浓度来计算IC<sub>50</sub>值。

[0871] 实施例235:细胞体外测定

[0872] 细胞XBP-1剪接测定

[0873] 在F12培养基、10%FBS、0.044%碳酸氢钠、150 $\mu$ g/ml潮霉素B中培养稳定表达连接有纳米荧光素酶基因序列的XBP-1(氨基酸1-376)的ARPE-19细胞,这样连接使得当XBP-1被剪接时,纳米荧光素酶基因序列读框(in frame),并将ARPE-19细胞以5,000个细胞接种在384孔板中无潮霉素B的培养基中,并在37°C/5%CO<sub>2</sub>下温育,以用于测定。过夜温育后,将测

试化合物以10点1/2对数稀释系列添加到细胞平板中,一式两份(最终DMSO浓度是0.117%)。再温育30分钟后,加入毒胡萝卜素(最终浓度是150nM),然后再温育4小时。根据制造商的说明书,使用NanoLuc荧光素酶测定法(Promega)来检测荧光素酶和在光度计(EnVision, PerkinElmer)上测量的发光性。通过将S形曲线拟合为对照抑制百分比对化合物浓度来计算IC<sub>50</sub>值。

[0874] 细胞凋亡测定

[0875] 使表达mIRE-1的INS-1细胞在RPMI、10%FCS、0.0003%β-巯基乙醇和150μg/mL潮霉素B中生长,并以10,000个细胞/孔接种在384孔板中无潮霉素B的培养基中。24小时温育后,将测试化合物以10点1/2对数稀释系列添加到平板中,一式两份,并温育30分钟。加入强力霉素(最终浓度是100nM),并将板再温育72小时。为了测定凋亡细胞的比例,加入Hoechst 33342(最终浓度是10μg/mL),然后温育30分钟后,在InCell高内涵成像仪(high content imager)上对细胞进行成像和分析。

[0876] 表7.

| 实施例 | IRE1<br>RNase<br>IC <sub>50</sub> (μM) | 细胞<br>测 定<br>IC <sub>50</sub> (μM) | 实施例 | IRE1<br>RNase<br>IC <sub>50</sub> (μM) | 细胞<br>测 定<br>IC <sub>50</sub> (μM) |
|-----|--|------------------------------------|-----|--|------------------------------------|
|     | 20                                     | 0.011                              | 146 | 0.006                                  | 0.24                               |
| 36  | 0.156                                  | 1.53                               | 147 | 0.007                                  | 3.1                                |
| 37  | 0.007                                  | 0.32                               | 148 | 0.001                                  | 1.3                                |
| 40  | 0.020                                  | 0.28                               | 149 | 0.001                                  | 0.78                               |
| 67  | 0.001                                  | 0.21                               | 150 | 0.001                                  | 0.090                              |
| 68  | 0.003                                  | 0.43                               | 151 | 0.001                                  | 0.060                              |
| 69  | 0.001                                  | 0.35                               | 152 | 0.001                                  | 0.10                               |
| 70  | 0.001                                  | 0.14                               | 155 | 0.019                                  | 0.64                               |
| 71  | 0.001                                  | 0.062                              | 156 | 0.001                                  | 0.016                              |
| 81  | 0.005                                  | 0.29                               | 168 | 0.003                                  | 0.096                              |
| 82  | 0.006                                  | 0.40                               | 169 | 0.001                                  | 0.031                              |

[0877]

[0878]

|            |       |       |            |       |       |
|------------|-------|-------|------------|-------|-------|
| <b>121</b> | 0.001 | 0.089 | <b>185</b> | 0.002 | 0.21  |
| <b>123</b> | 0.002 | 0.23  | <b>195</b> | 0.002 | 0.066 |
| <b>124</b> | 0.005 | 0.43  | <b>218</b> | 0.017 | 0.025 |
| <b>125</b> | 0.001 | 0.30  | <b>219</b> | 0.002 | 0.020 |
| <b>126</b> | 0.001 | 0.45  | <b>220</b> | 0.002 | 0.050 |
| <b>129</b> | 0.001 | 0.28  | <b>224</b> | 0.010 | 0.042 |
| <b>130</b> | 0.001 | 0.41  | <b>225</b> | 0.121 | 0.25  |
| <b>139</b> | 0.003 | 0.38  | <b>226</b> | 0.213 | 0.33  |
| <b>140</b> | 0.001 | 0.078 | <b>227</b> | 0.073 | 0.087 |
| <b>141</b> | 0.001 | 0.059 | <b>228</b> | 0.006 | 0.010 |
| <b>142</b> | 0.001 | 0.094 | <b>229</b> | 0.025 | 0.025 |
| <b>143</b> | 0.002 | 0.21  | <b>230</b> | 0.012 | 0.019 |
| <b>144</b> | 0.002 | 0.49  | <b>231</b> | 0.029 | 0.019 |
| <b>145</b> | 0.004 | 0.074 | <b>232</b> | 0.060 | 0.20  |

[0879] 细胞测定 ( $IC_{50}$  数据) 用于XBP1剪接测定或凋亡测定

[0880] 本文引用的每个专利、专利申请和出版物的公开内容都通过引用以其整体并入本文。尽管已经参考具体的实施方式公开了本发明,但是显然,本领域的其他技术人员可以设计出本发明的其他实施方式和变型而不脱离本发明的真实精神和范围。所附权利要求旨在被解释为包括所有这样的实施方式和等同变型。