



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 120247875 A

(43) 申请公布日 2025.07.04

(21) 申请号 202510277561.4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2020.05.08

C07D 401/14 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 413/14 (2006.01)

62/846,260 2019.05.10 US

C07D 417/14 (2006.01)

62/846,264 2019.05.10 US

C07D 231/38 (2006.01)

62/911,733 2019.10.07 US

C07D 401/04 (2006.01)

62/911,736 2019.10.07 US

C07D 405/14 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

C07D 403/04 (2006.01)

202080049743.1 2020.05.08

C07D 451/02 (2006.01)

(71) 申请人 德西费拉制药有限责任公司

A61K 31/55 (2006.01)

地址 美国马萨诸塞州

A61K 31/551 (2006.01)

(72) 发明人 D·L·弗林 Y·M·安

A61K 31/553 (2006.01)

T·卡德维尔 L·沃盖蒂

A61K 31/506 (2006.01)

(74) 专利代理机构 北京彩和律师事务所 11688

A61K 31/5377 (2006.01)

专利代理师 张红春

A61K 31/5355 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

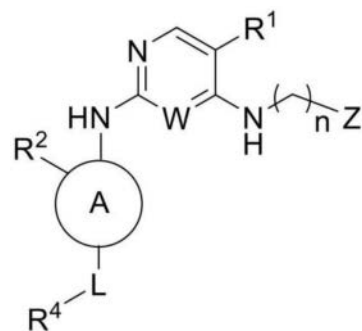
权利要求书28页 说明书140页
序列表(电子公布)

(54) 发明名称

杂芳基氨基嘧啶酰胺自噬抑制剂及其使用方法

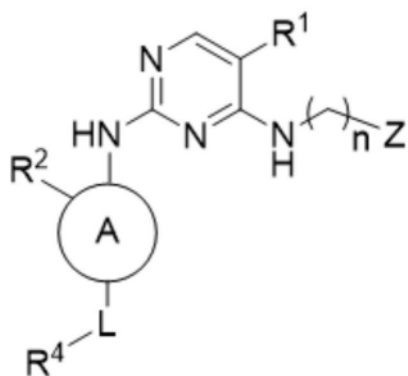
(57) 摘要

本文描述了作为自噬抑制剂的化合物及其用于治疗诸如癌症的病症的用途。(I)



式 I

1. 一种制备式I-A化合物、或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或互变异构体的方法,式I-A由以下表示:



式I-A

其中:

A为具有至少一个环氮的5员杂芳基;

R¹选自下组:卤素、氰基、C₁-C₅烷基和C₃-C₅环烷基,其中各C₁-C₅烷基和C₃-C₅环烷基任选地被一个、两个或三个独立出现的氟取代;

R²选自下组:H、卤素、氰基、C₁-C₅烷基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₁-C₅烷氧基和C₁-C₅烷氧基-C₁-C₅烷基,其中各C₁-C₅烷基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基和C₁-C₅烷氧基任选地被一个、两个或三个独立出现的氟或氰基取代;

R⁴选自下组:B、D、NR⁶R⁹、NR⁶-(C(R¹⁰)₂)_p-NR⁶R⁹、C(O)-NR⁶R⁹、C(O)-B、C(O)-D和CN;

B选自具有至少一个氮且任选地具有额外环氮或氧的N-连接的杂环基和杂芳基,其中B任选地在一或多个可用碳上被R⁷取代且任选地在可用氮上被R⁹取代;

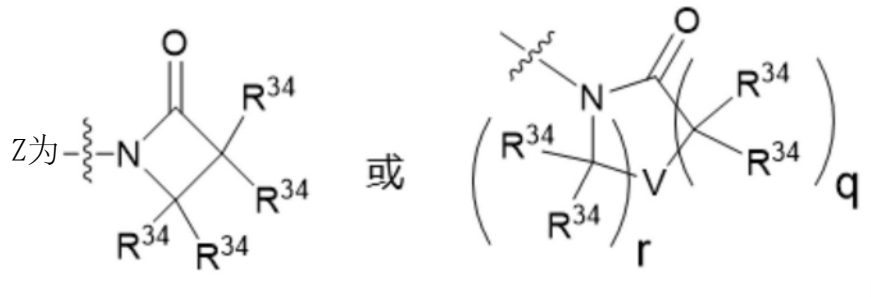
D选自具有至少一个氮且任选地具有额外环氮或氧的C-连接的杂环基和杂芳基,其中D任选地在一或多个可用碳上被R⁷取代且任选地在可用氮上被R⁹取代;

R⁷在每次出现时独立地选自下组:H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、氰基和(C(R¹⁰)₂)_h-NR⁶R⁹,其中各C₁-C₆烷基和C₃-C₆环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代,或两个R⁷与其所连接的原子接合在一起以形成桥氧基;

R⁶和R⁹在每次出现时独立地选自下组:H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₅烷氧基-C₂-C₅烷基、C(=O)R⁵、SO₂R⁵和具有至少一个氮且任选地具有额外环氮或氧的C-连接的杂环基和杂芳基,其中各C₁-C₆烷基和C₃-C₆环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代;

R⁵在每次出现时独立地选自下组:H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基和杂环基,其中各C₁-C₆烷基和C₃-C₆环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代;

R¹⁰在每次出现时独立地选自下组:H、C₁-C₃烷基和C₃-C₅环烷基,其中各C₁-C₃烷基和C₃-C₅环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代,或两个R¹⁰与其所连接的碳接合在一起以形成C₃-C₅环烷基;



q为0、1、2或3；

r为2、3或4；

V为C(R³⁴)₂、氧或NR⁶，其中R⁶为烷基；

R³⁴在每次出现时独立地为H或C₁-C₆烷基，或两个R³⁴与其所连接的碳接合在一起以形成环烷基；

L为 $\text{---}(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_m\text{---}$ ；

h为1、2或3；

m为0、1、2或3；

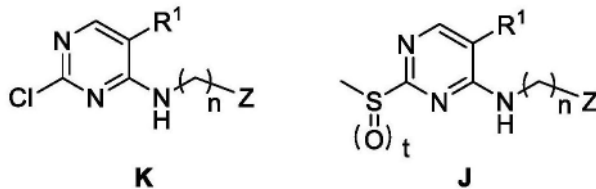
n为2、3或4；且

p为2或3；

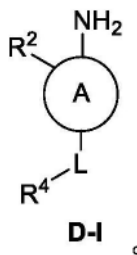
条件为：当m为0时，R⁴经C-连接至环A；当m为1时，R⁴经C-连接至L；且当m为2或3时，R⁴经N-连接或经C-连接至L；

所述方法包括：

将式K或式J(t=1)的化合物



与式D-I的化合物反应



2. 如权利要求1的方法，包括在环境温度至150℃下，在极性溶剂中将式K或式J(t=1)的化合物与式D-I的化合物反应。

3. 如权利要求2的方法，还包括微波加热。

4. 如权利要求2或3的方法，其中对于式K，所述反应包括存在酸。

5. 如权利要求4的方法，其中所述酸为含4N HCl的1,4-二恶烷。

6. 如权利要求2或3的方法，其中对于式J(t=1)，所述反应包括存在酸。

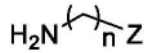
7. 如权利要求6的方法，其中所述酸为含4N HCl的1,4-二恶烷或对甲苯磺酸。

8. 如权利要求1的方法,其中当式I-A还包含保护基团时,所述方法还包括在酸性条件下去保护所述保护基团从而形成所述式I-A的化合物。

9. 如权利要求8的方法,还包括在催化量的含乙酸的极性溶剂的存在下,使所述式I-A的化合物与氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠和醛或酮反应,形成N-取代的式I-A的化合物。

10. 如权利要求1-9中任一项的方法,还包括:

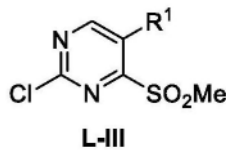
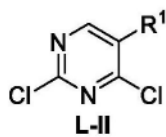
i) 使式H的化合物:



H ,

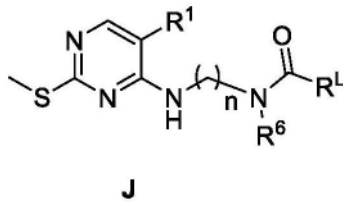
其中n和Z如式I-A中所定义,

与式L-II或式L-III的化合物反应:



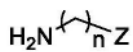
其中式L-II的R¹为Cl、Br或I,且式L-III的R¹为环丙基,从而形成式K的化合物;或者

ii) 使式J的化合物:



与氧化剂反应,任选地其中所述氧化剂是间氯过氧苯甲酸(mCPBA),从而形成式J(t=1)的化合物,并且还包括:

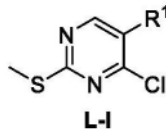
使式H的化合物:



H ,

其中n和Z如式I-A中所定义,

与式L-I的化合物反应:



其中式L-I的化合物为CHF₂、CF₃或CN,

从而形成所述式J的化合物。

11. 如权利要求1的方法,其中所述式I-A的化合物选自下组:

1- (3- ((5-环丙基-2- ((1- (1-甲基哌啶-4-基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基)

丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丙基-d7-哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(2-(二甲氨基)乙基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((2-((1-(1-乙基吡咯烷-3-基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-d3-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(2-(二甲氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((2-((3-甲基-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(3-(二甲氨基)丙基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((2-((1-(1-异丙基吡咯烷-3-基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲

基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-乙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-乙基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-乙基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-乙基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-乙基-1-(1-乙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-乙基-1-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(2-(吡咯烷-1-基) 乙基)-1H-吡啶-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-乙基-1-(1-乙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-乙基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((5-碘代-2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-d3-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((1-(1-乙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-乙基-1-(1-甲基-d3-哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-乙基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-乙基-1-(1-乙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-乙基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-(甲基-d3) 哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-乙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-(2-氟乙基) 哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(2-(吡咯烷-1-基) 乙基)-1H-吡啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((5-溴-2-((1-(1-乙基吡咯烷-3-基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((2-((3-甲基-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((2-((1-(1-乙基吡咯烷-3-基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、2-甲基-2-(3-甲基-4-((4-((3-(2-桥氧基哌啶-1-基) 丙基)

氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙酰胺、3-(3-((2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、3-(3-((2-((3-乙基-1-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、3-(3-((5-溴-2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、3-(3-((5-氯-2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、3-(3-((5-氯-2-((3-乙基-1-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-乙基-1-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-(3-((2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-乙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丁基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-乙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-环丁基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-环戊基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-(仲丁基)哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、(S)-1-(3-((2-((1-(1-异丙基吡咯烷-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-

((3-甲基-1-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基-d3-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、(R)-4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((1-(1-乙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((3-乙基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、(R)-4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((1-(2-(二甲氨基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((1-(2-(二甲氨基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、(R)-4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-乙基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-2-((1-(2-(二甲氨基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((1-(2-(二甲氨基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((1-(2-(二乙氨基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、2-甲基-2-(3-甲基-4-((4-((3-(3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙酰胺、3-(3-((2-((4-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-

基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 吡咯烷-2-酮、(S)-1-(3-((2-((3-甲基-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 吡咯烷-2-酮、(S)-1-(3-((2-((1-(1-乙基吡咯烷-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 吡咯烷-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((2-((3-甲基-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基) 吡咯烷-2-酮、2-甲基-2-(3-甲基-4-((4-((3-(3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基) 丙基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-2-基) 氨基)-1H-吡唑-1-基) 丙腈、4-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基) 噻唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基) 噻唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基) 噻唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基) 恶唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基) 恶唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基) 恶唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基) 噻唑-5-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基) 噻唑-5-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基) 噻唑-5-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基) 恶唑-5-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基) 恶唑-5-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基) 恶唑-5-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-

2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)恶唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)恶唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)恶唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((4-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((4-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((4-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((4-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)恶唑-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((4-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)恶唑-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((4-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)恶唑-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-甲基-1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-二氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、4-甲基-1-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-二氮杂环庚-2-酮、3-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-

基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-二氮杂环庚-2-酮、1-甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、4-甲基-1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-二氮杂环庚-2-酮、1-甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、6,6-二甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、2,2-二甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、6,6-二甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、6,6-二甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、2,2-二甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、6,6-二甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、6,6-二甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、2,2-二甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、6,6-二甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-

基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、3,3-二甲基-1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、3,3-二甲基-1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、3,3-二甲基-1-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚-2-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-

2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-溴-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚-2-酮、3-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-

2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)

啉-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基-1,3-氧氮杂己环-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基-1,3-氧氮杂己环-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(3-桥氧基吗啉代)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(3-甲基-2-桥氧基四氢嘧啶-1(2H)-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基-1,3-氧氮杂环庚-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(3-甲基-2-桥氧基-1,3-二氮杂环庚烷-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(4-甲基-7-桥氧基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(4-甲基-2-桥氧基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基哌啶-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基氮杂环庚烷-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(4-甲基-2-桥氧基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(3-桥氧基吗啉代)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(3-甲基-2-桥氧基四氢嘧啶-1(2H)-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基-1,3-氧氮杂环庚-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(3-甲基-2-桥氧基-1,3-二氮杂环庚烷-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(4-甲基-7-桥氧基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-

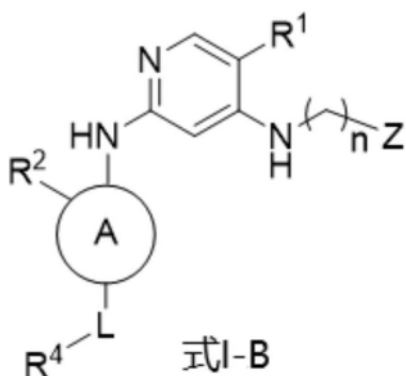
吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基-1,3-氧氮杂环庚-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(3-甲基-2-桥氧基-1,3-二氮杂环庚烷-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(4-甲基-7-桥氧基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(6,6-二甲基-2-桥氧基-1,3-氧氮杂己环-3-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(2,2-二甲基-3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(6,6-二甲基-5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(6,6-二甲基-2-桥氧基-1,3-氧氮杂己环-3-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(2,2-二甲基-3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(6,6-二甲基-5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(6,6-二甲基-2-桥氧基-1,3-氧氮杂己环-3-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(2,2-二甲基-3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(6,6-二甲基-5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基吡啶-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基吡啶-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基吡啶-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(3,3-二甲基-2-桥氧基吡啶-1-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(3,3-二甲基-2-桥氧基吡啶-1-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(3,3-二甲基-2-桥氧基吡啶-1-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-环丙基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-

4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚-2-酮、3-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-

环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丁基)吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((1-(1-异丁基)吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((1-(1-异丁基)吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-异丁基)吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、4-(3-((2-((2-(3-(二甲氨基)丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-(2-(二甲氨基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((5-乙基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-((4-((3-(2-桥氧基-1,3-氧氮杂己环-3-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)噻唑-2-甲酰

胺、4-(3-((2-((2-(3-(二甲氨基)丙基)恶唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-(2-(二甲氨基)乙基)恶唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)恶唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、3,3-二甲基-1-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、4-(3-((2-((1-(3-(二甲氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((1-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((3-甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((3-氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((3-甲氧基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、1-(1-甲基哌啶-4-基)-4-((4-((3-(2-桥氧基哌啶-1-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-甲腈、4-(3-((2-((3-乙炔基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、3-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-3-乙炔基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((3-环丙基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、8-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-氧杂-8-氮杂螺[2.6]壬-9-酮、8-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-5-氧杂-8-氮杂螺[2.6]壬-9-酮、9-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-5-氧杂-9-氮杂螺[3.6]癸-10-酮、9-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6-氧杂-9-氮杂螺[3.6]癸-10-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、(S)-4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、(R)-4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(1-甲基哌啶-4-基)-4-((4-((3-(3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-甲腈、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、1-甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-二氮杂环庚-5-酮、和4-甲基-1-(3-((2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-二氮杂环庚-2-酮,或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或互变异构体。

12. 一种制备式I-B的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或互变异构体的方法,式I-B由以下表示:



其中:

A为具有至少一个环氮的5员杂芳基;

R¹选自下组:Br、Cl、任选地被一或多个氟原子取代的烷基,和环烷基;

R²选自下组:H、卤素、氰基、C₁-C₅烷基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基、C₁-C₅烷氧基和C₁-C₅烷氧基-C₁-C₅烷基,其中各C₁-C₅烷基、C₃-C₆环烷基、C₂-C₅烯基、C₂-C₅炔基和C₁-C₅烷氧基任选地被一个、两个或三个独立出现的氟或氰基取代;

R⁴选自下组:B、D、NR⁶R⁹、NR⁶-(C(R¹⁰))₂_p-NR⁶R⁹、C(O)-NR⁶R⁹、C(O)-B、C(O)-D和CN;

B选自具有至少一个氮且任选地具有额外环氮或氧的N-连接的杂环基和杂芳基,其中B任选地在一或多个可用碳上被R⁷取代且任选地在可用氮上被R⁹取代;

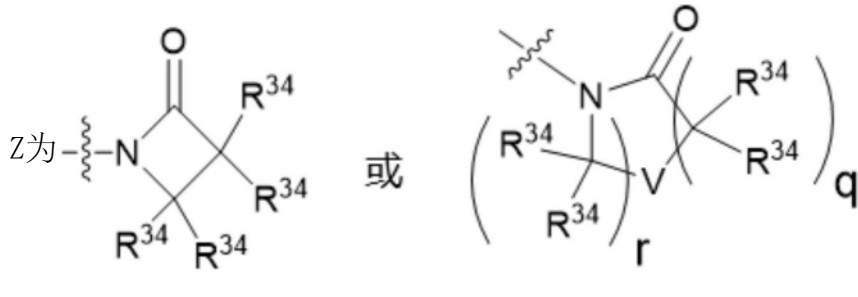
D选自具有至少一个氮且任选地具有额外环氮或氧的C-连接的杂环基和杂芳基,其中D任选地在一或多个可用碳上被R⁷取代且任选地在可用氮上被R⁹取代;

R⁷在每次出现时独立地选自下组:H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、氰基和(C(R¹⁰))₂_h-NR⁶R⁹,其中各C₁-C₆烷基和C₃-C₆环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代,或两个R⁷与其所连接的原子接合在一起以形成桥氧基;

R⁶和R⁹在每次出现时独立地选自下组:H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₅烷氧基-C₂-C₅烷基、C(=O)R⁵、SO₂R⁵和具有至少一个氮且任选地具有额外环氮或氧的C-连接的杂环基和杂芳基,其中各C₁-C₆烷基和C₃-C₆环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代;

R⁵在每次出现时独立地选自下组:H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基和杂环基,其中各C₁-C₆烷基和C₃-C₆环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代;

R¹⁰在每次出现时独立地选自下组:H、C₁-C₃烷基和C₃-C₅环烷基,其中各C₁-C₃烷基和C₃-C₅环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代,或两个R¹⁰与其所连接的碳接合在一起以形成C₃-C₅环烷基;



q为0、1、2或3；

r为2、3或4；

V为C(R³⁴)₂、氧或NR⁶，其中R⁶为烷基；

R³⁴在每次出现时独立地为H或C₁-C₆烷基，或两个R³⁴与其所连接的碳接合在一起以形成环烷基；

L为-(C(R¹⁰)₂)_m-；

h为1、2或3；

m为0、1、2或3；

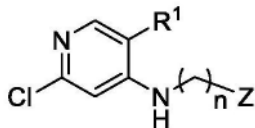
n为2、3或4；且

p为2或3；

条件为：当m为0时，R⁴经C-连接至环A；当m为1时，R⁴经C-连接至L；且当m为2或3时，R⁴经N-连接或经C-连接至L；

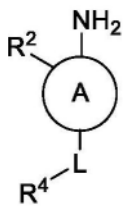
所述方法包括：

将式M的化合物：



M

与式D-I的化合物反应：



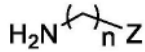
D-I

13. 如权利要求12的方法，其中当式I-B还包含保护基团时，所述方法还包括在酸性条件下去保护所述保护基团从而形成所述式I-B的化合物。

14. 如权利要求13的方法，还包括在催化量的含乙酸的极性溶剂存在下，使所述式I-B的化合物与氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠和醛或酮反应，形成N-取代的式I-B的化合物。

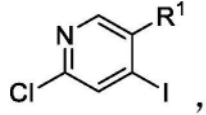
15. 如权利要求12-14中任一项的方法，还包括：

使式H的化合物:



H ,

与下式表示的化合物反应:



其中n、Z和R¹如式I-B中所定义,

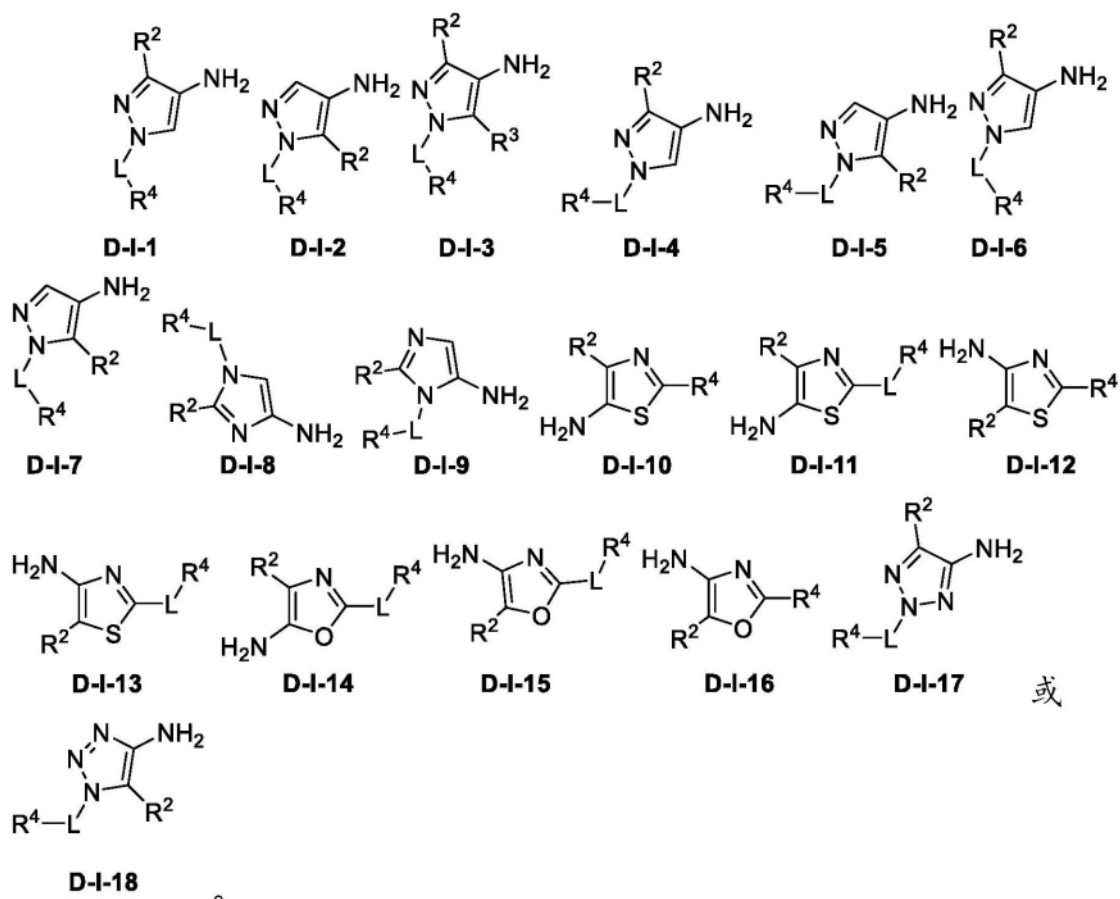
从而形式所述式M的化合物。

16. 如权利要求12的方法,其中所述式I-B的化合物选自下组:

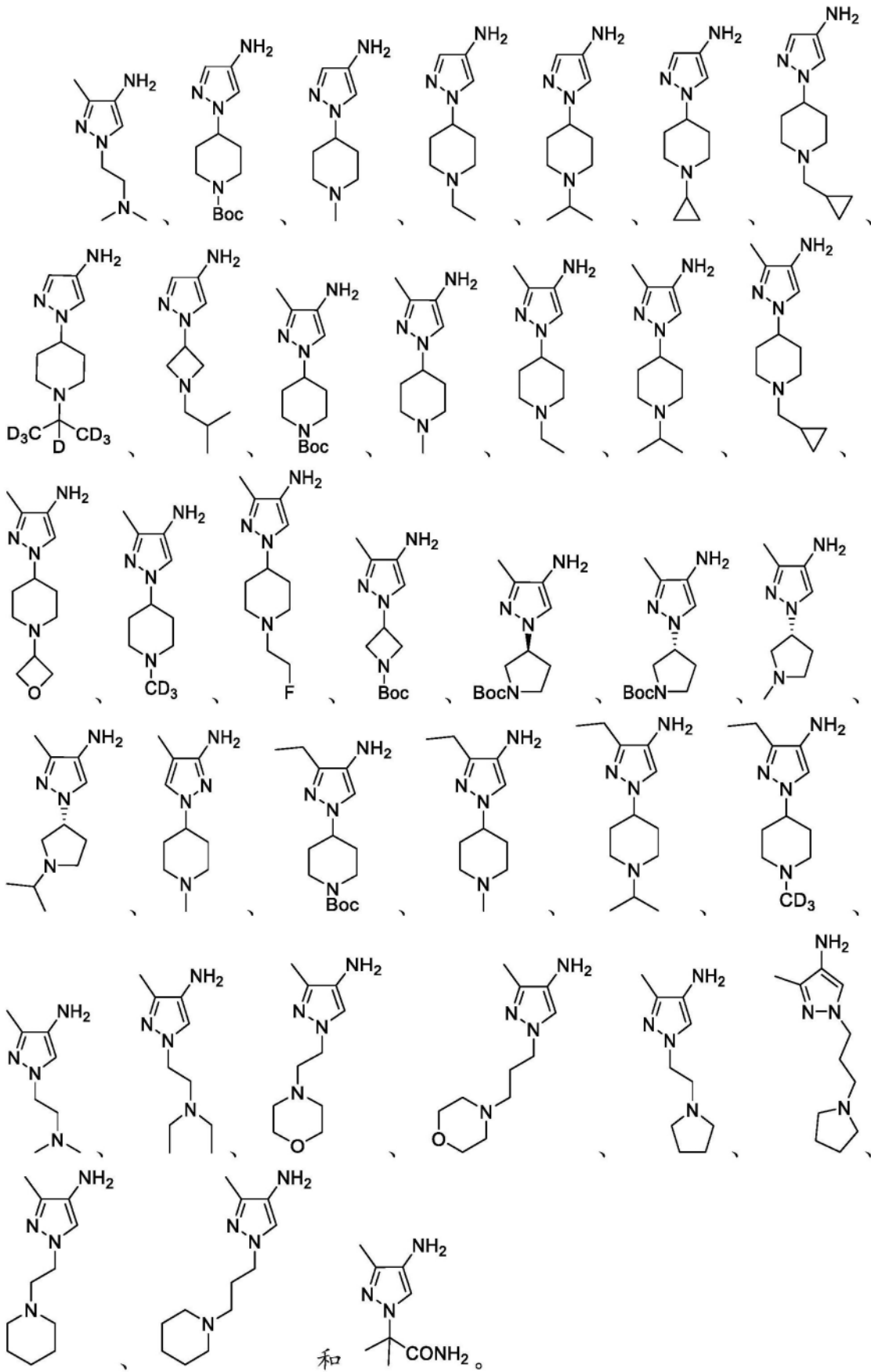
1- (3- ((2- ((1- (1-乙基哌啶-4-基) -1H-吡啶-4-基) 氨基) -5- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1- (3- ((2- ((4-甲基-1- (1-甲基哌啶-4-基) -1H-吡啶-3-基) 氨基) -5- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、1- (3- ((2- ((1- (1-甲基哌啶-4-基) -1H-吡啶-3-基) 氨基) -5- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) 哌啶-2-酮、4- (3- ((2- ((3-甲基-1- (1-甲基哌啶-4-基) -1H-吡啶-4-基) 氨基) -5- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) -1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4- (3- ((2- ((3-甲基-1- (1-甲基哌啶-4-基) -1H-吡啶-4-基) 氨基) -5- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) -1,4-氧氮杂环庚-3-酮、3- (3- ((2- ((3-甲基-1- (1-甲基哌啶-4-基) -1H-吡啶-4-基) 氨基) -5- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) -1,3-氧氮杂环庚-2-酮、3- (3- ((2- ((3-甲基-1- (1-甲基哌啶-4-基) -1H-吡啶-4-基) 氨基) -5- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) -1,3-氧氮杂己环-2-酮、2,2-二甲基-4- (3- ((2- ((3-甲基-1- (1-甲基哌啶-4-基) -1H-吡啶-4-基) 氨基) -5- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) -1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4- (3- ((5- (二氟甲基) -2- ((3-甲基-1- (1-甲基哌啶-4-基) -1H-吡啶-4-基) 氨基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) -1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3- (3- ((5-氯-2- ((3-甲基-1- (1-甲基哌啶-4-基) -1H-吡啶-4-基) 氨基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) -1,3-氧氮杂己环-2-酮、4- (3- ((2- ((5-甲基-2- (1-甲基哌啶-4-基) -2H-1,2,3-三唑-4-基) 氨基) -5- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) -1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4- (3- ((2- ((1- (2- (二甲氨基) 乙基) -3-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基) -5- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) -1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-甲基-3- (3- ((2- ((3-甲基-1- (1-甲基哌啶-4-基) -1H-吡啶-4-基) 氨基) -5- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) 四氢嘧啶-2(1H) -酮、1-甲基-3- (3- ((2- ((3-甲基-1- (1-甲基哌啶-4-基) -1H-吡啶-4-基) 氨基) -5- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) -1,3-二氮杂环庚-2-酮、4- (3- ((2- ((5-甲基-2- (1-甲基哌啶-4-基) 噻唑-4-基) 氨基) -5- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) -1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4- (3- ((2- ((2- (1-甲基哌啶-4-基) 噻唑-4-基) 氨基) -5- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) -1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4- (3- ((2- ((2- (1-甲基哌啶-4-基) 恶唑-4-基) 氨基) -5- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) -1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4- (3- ((2- ((3-乙基-1- (1-甲基哌啶-4-基) -1H-吡啶-4-基) 氨基) -5- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) -1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4- (3- ((5-氯-2- ((3-乙基-1- (1-甲基哌啶-4-基) -1H-吡啶-4-基) 氨基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) -1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4- (3- ((2- ((3-甲氧基-1- (1-甲基哌啶-4-基) -1H-吡啶-4-基) 氨基) -5- (三氟甲基) 吡啶-4-基) 氨基) 丙基) -1,4-氧

氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-3-乙烯基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-((3-甲基-4-((4-((3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)甲基)环丙烷-1-甲腈、2-甲基-2-(3-甲基-4-((4-((3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙腈、6-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)烟碱甲腈、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((1-(1-乙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(1-甲基哌啶-4-基)-4-((4-((3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-甲腈、4-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、3-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基)恶唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、和2-甲基-2-(3-甲基-4-((4-((3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙酰胺,或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或互变异构体。

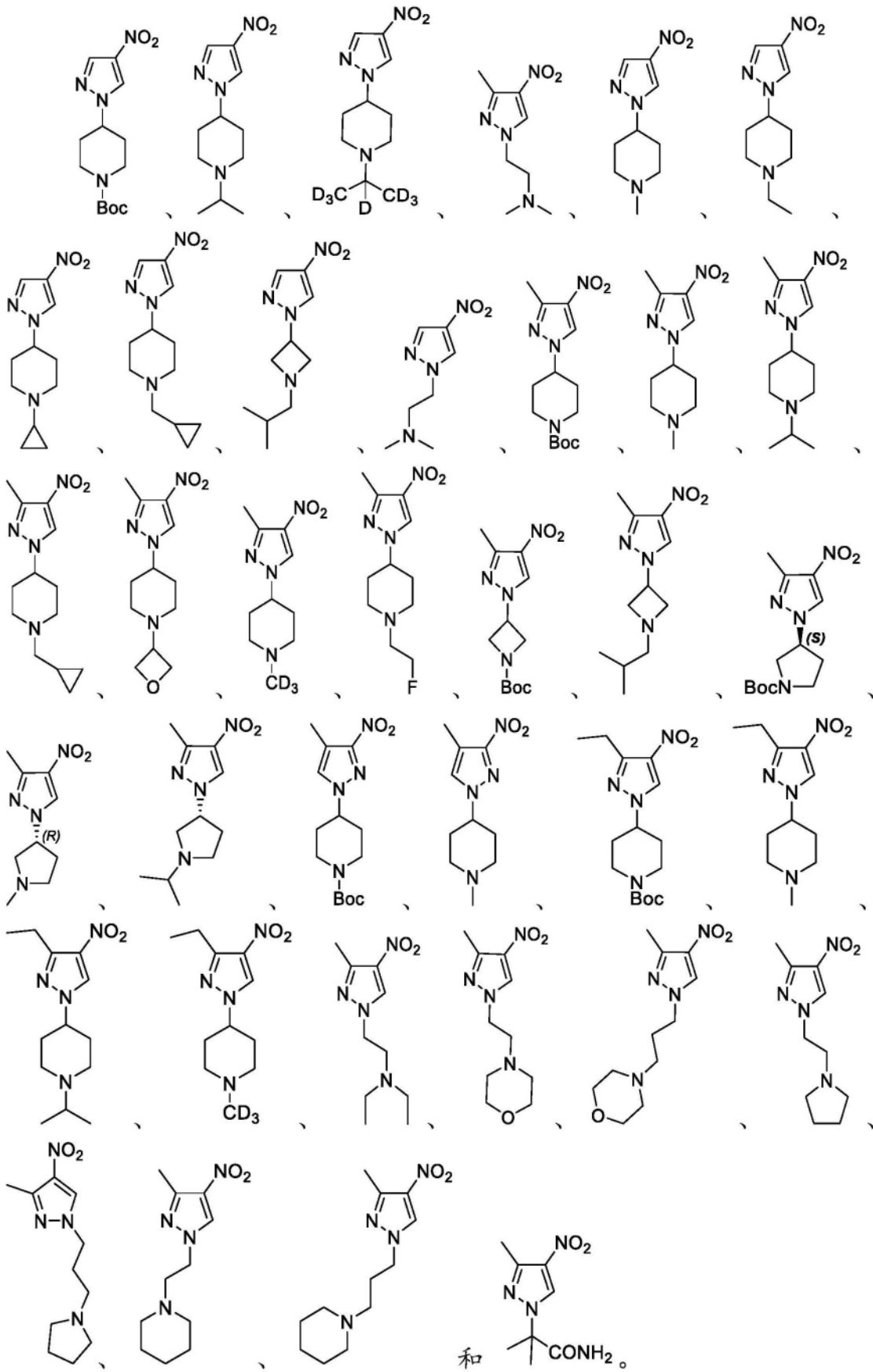
17. 如权利要求1或权利要求12的方法,其中所述式D-I的化合物是式D-I-1、式D-I-2、式D-I-3、式D-I-4、式D-I-5、式D-I-6、式D-I-7、式D-I-8、式D-I-9、式D-I-10、式D-I-11、式D-I-12、式D-I-13、式D-I-14、式D-I-15、式D-I-16、式D-I-17或式D-I-18的化合物:



18. 一种化合物,其选自下组:



19. 一种化合物,其选自下组:



杂芳基氨基嘧啶酰胺自噬抑制剂及其使用方法

[0001] 本申请是申请号为2020800497431、申请日为2020年05月08日、发明名称为“杂芳基氨基嘧啶酰胺自噬抑制剂及其使用方法”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请案的交叉参考

[0003] 本申请案要求2019年5月10日申请的U.S.S.N.62/846,260、2019年5月10日申请的U.S.S.N.62/846,264、2019年10月7日申请的U.S.S.N.62/911,733和2019年10月7日申请的U.S.S.N.62/911,736的优先权,其各自的内容以引用的方式整体并入本文中。

[0004] 序列列表

[0005] 本申请包含已按ASCII格式电子提交的序列列表,并以引用的方式整体并入本文。所述ASCII副本创建于2020年5月5日,文件名为DCP-080W0_SL.txt,大小为27,200字节。

背景技术

[0006] 自噬(字面含义为“自食”)为出于在应激期下生成营养素的目的,使得细胞能够再循环细胞器、蛋白质、储存的脂质、胰高血糖素及其他物质的过程。这些细胞内容物通过在称为自噬小体的囊泡中被吞噬来再循环。随后,自噬小体与降解自噬小体内容物以将营养素再循环至细胞的溶酶体合并。肿瘤细胞倾向于激活自噬,因为这些细胞具有高代谢需求,经历细胞应激,且通常处于具有有限血流和营养素供应的缺氧环境中。此外,已显示化学疗法和靶向疗法诱发了作为抗治疗性机制的自噬,且已显示自噬抑制(通过自噬基因中的基因功能丧失型突变或通过药理学手段)与化学治疗方案的组合抑制肿瘤生长且触发肿瘤细胞凋亡达比单一药剂化学疗法更高的程度。

[0007] 突变Ras蛋白驱动约30%所有人类癌症—包括95%胰脏癌和45%结直肠癌,且这些突变Ras癌症的治疗为当前高度未满足的医学需要领域。突变Ras癌症具有高度增生性,且取决于用于生存的基础自噬水平,表明在这些“自噬成瘾性”癌症(“autophagy addicted”cancer)中自噬抑制为可行的治疗方法。

[0008] 当前,使用最广泛的自噬抑制剂为作为熟知的抗疟疾剂的氯喹和羟氯喹。已认为这些抗疟疾药通过在溶酶体区室中被螯合而提高这些溶酶体的pH,且因此使降解且再循环营养素的蛋白酶失活来阻断自噬。这些抗疟疾剂除抑制溶酶体以外,也具有多个作用机制,且已知其诱发患者的视网膜病变。因此,需要更多选择性地阻断自噬且不展现这些抗疟疾剂的毒性的靶向药剂。ULK1激酶为自噬起始蛋白,且为丝氨酸/苏氨酸激酶。ULK1激酶复合物响应包括营养剥夺和能量耗竭的细胞应激而被活化。营养剥夺通过抑制mTORC1来活化ULK1激酶活性,且能量耗竭通过由AMP活化的蛋白激酶AMPK进行的活化来激活ULK1激酶活性。重要地,ULK1激酶的失活突变体阻断典型的自噬起始,表明ULK1激酶活性的小分子抑制剂应能够阻断自噬。

[0009] 另外机制研究已显示,ULK1基因缺失抑制了癌细胞中的自噬,减轻FOX3A转换和促细胞凋亡蛋白PUMA的上调。除典型自噬的经典活化以外,已显示ULK1激酶活性为Bcl-2-L-13介导的线粒体自噬(受损线粒体自噬)所需。也已证实ULK1和ULK2激酶重塑癌细胞葡萄糖代谢。ULK抑制剂也可用于阻断这些非典型促肿瘤ULK活性。

[0010] 自噬也在癌症的宿主细胞和组织中得以上调。证实胰脏组织星形细胞中的自噬支持肿瘤生长。显示胰脏星形细胞通过自噬性丙氨酸分泌来支持胰脏癌肿瘤代谢。证实宿主组织自噬抑制通过肝脏介导的精氨酸酶分泌增加来引起循环中精氨酸(肿瘤代谢和生长所需氨基酸)耗竭。也显示ULK1激酶活化通过抑制性磷酸化STING来使免疫细胞中的STING通路失活,调节负回馈机制以限制干扰素介导的先天性免疫细胞反应。因此,不仅在肿瘤细胞中活化自噬(癌细胞自发性),而且也在肿瘤微环境或宿主组织中的其他细胞中活化自噬(癌细胞非自发性)以支持肿瘤存活和生长。

[0011] 突变Ras癌症依赖自噬。在胰脏癌中,突变Ras信号主要通过MAPKAP通路。突变Ras活化RAF激酶,之后活化MEK激酶,最后活化ERK激酶:突变Ras→RAF→MEK→ERK。尽管突变Ras信号转导通过MAPKAP通路,该通路的抑制剂在临床试验中用作单一药剂时不提供或提供极少临床效益。最近已报导,MAPKAP通路抑制诱导了作为补偿性存活机制的自噬。当MEK抑制剂与自噬抑制剂羟氯喹组合时,存在引起多种突变Ras癌症或突变BRAF癌症消退的协同活性。类似地,当ERK抑制剂与自噬抑制剂羟氯喹或氯喹组合时,存在引起突变Ras胰脏癌的抑制的协同活性。已证实,RAF激酶(CRAF和BRAF)的基因耗竭在自噬也被基因耗竭时,在突变Ras癌细胞系中引起协同抗肿瘤活性。最近的出版物强调,在复合物中的突变Ras癌症中MAPKAP通路和自噬通路的双重抑制,为用于患有突变Ras癌症的患者的有前景治疗方案。也已证实,其他靶向疗法和化学治疗剂活化了作为抗性机制的肿瘤自噬;因此存在用于组合这种靶向治疗剂或化学治疗剂与自噬抑制剂的理论基础。

[0012] 编码LRRK2激酶的基因突变导致帕金森氏病(Parkinson's disease)。LRRK2点突变见于家族性(遗传性)帕金森氏病患者以及偶发性帕金森氏病患者两者中。帕金森氏病中的最常见LRRK2突变为LRRK2G2019S。这些LRRK2突变为导致LRRK2信号转导过度活化的功能获得型突变。持续自噬为脑神经元细胞用以维持健康和体内恒定的过程。自噬为使得细胞识别、定位且破坏细胞内老化胞器和结构组件的过程,且具体地,在已知聚集于神经元中的蛋白质的情况下,自噬消除这种毒性蛋白聚集物以维持神经元健康。LRRK2活性抑制了自噬,且LRRK2G2019S功能获得型突变甚至更能抑制自噬,且已与帕金森氏病的侵袭性形式相关。

[0013] 提高的LRRK2激酶活性也与包括结肠炎和克罗恩氏病(Crohn's disease)以及炎性肠病的免疫炎性疾病相关。在胃肠道中,LRRK2存在于包括树突状细胞的抗原呈现细胞中。已显示LRRK2活性在患有克罗恩氏病的患者的树突状细胞中包括NFkB通路活化和增加的TNF- α 产生的凝集素-1介导的先天性免疫反应中至关重要。

[0014] LRRK2抑制剂被探索用于治疗包括帕金森氏病的神经退化性疾病,且也被探索用于治疗包括克罗恩氏病、溃疡性结肠炎和炎性肠病的胃肠道疾病。

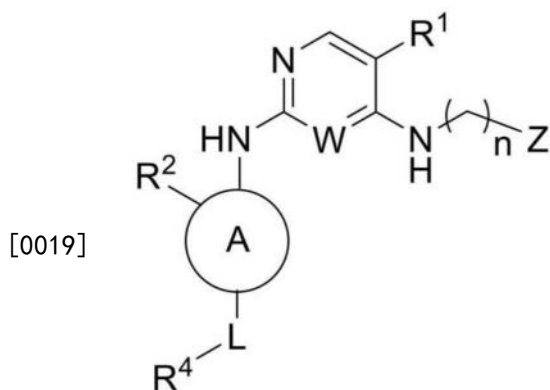
[0015] 人们需要抑制自噬且可与MAPKAP通路抑制剂、化学治疗剂和/或其他靶向治疗剂组合使用的新型靶向疗法。

发明概述

[0017] 本文描述了作为自噬抑制剂的化合物、药物组合物及其作为药剂在治疗诸如癌症的病症中的用途、其制备方法以及含有其作为活性组分的药物组合物。所述药物组合物可包含作为单一活性剂或在存在药学上可接受的赋形剂的情况下与其他活性剂组合的化合

物。在一个实施方案中,所描述的化合物为包括ULK1和ULK2活性的ULK激酶活性的抑制剂。

[0018] 例如,本文所提供的化合物可为式I所描述



式 I

[0020] 或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或互变异构体,其中:A为具有至少一个环氮的5员杂芳基;W为CH或N; R^1 选自下组:卤素、氰基、 C_1 - C_5 烷基和 C_3 - C_5 环烷基,其中各 C_1 - C_5 烷基和 C_3 - C_5 环烷基任选地被一个、两个或三个独立出现的氟取代; R^2 选自下组:H、卤素、氰基、 C_1 - C_5 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_5 烯基、 C_2 - C_5 炔基、 C_1 - C_5 烷氧基和 C_1 - C_5 烷氧基- C_1 - C_5 烷基,其中各 C_1 - C_5 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_5 烯基、 C_2 - C_5 炔基和 C_1 - C_5 烷氧基任选地被一个、两个或三个独立出现的氟或氰基取代; R^4 选自下组:B、D、 NR^6R^9 、 NR^6 - $(C(R^{10})_2)_p$ - NR^6R^9 、 $C(O)-NR^6R^9$ 、 $C(O)-B$ 、 $C(O)-D$ 和CN;B选自具有至少一个氮且任选地具有额外环氮或氧的N-连接的杂环基和杂芳基,其中B任选地在一或多个可用碳上被 R^7 取代且任选地在可用氮上被 R^9 取代;D选自具有至少一个氮且任选地具有额外环氮或氧的C-连接的杂环基和杂芳基,其中D任选地在一或多个可用碳上被 R^7 取代且任选地在可用氮上被 R^9 取代; R^5 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基和杂环基,其中各 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代; R^7 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基和 $(C(R^{10})_2)_h$ - NR^6R^9 ,其中各 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代,或两个 R^7 与其所连接的原子接合在一起以形成桥氧基; R^6 和 R^9 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_5 烷氧基- C_2 - C_5 烷基、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 和D,其中各 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代; R^{10} 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1 - C_3 烷基和 C_3 - C_5 环烷基,其中各 C_1 - C_3 烷基和 C_3 - C_5 环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代,或两个 R^{10} 与其所连接的碳接合在一起以形成 C_3 - C_5 环烷基;Z选自:4-10员内酰胺环,其中内酰胺环通过氮原子结合,其中当内酰胺环为6-10员环时,内酰胺环原子任选地为氧或 NR^6 ,且4员内酰胺环或6-10员内酰胺上的可用碳原子任选地被一或多个独立出现的 R^{36} 取代; R^{36} 在每次出现时独立地选自: C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基,其中各 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代,或两个 R^{36} 与其所连接的碳接合在一起以形成 C_3 - C_6 环烷基;L为- $(C(R^{10})_2)_m$ -;h为1、2或3;m为0、1、2或3;n为2、3或4;且p为2或3;条件为:当m为0时, R^4 经C-连接至环A;当m为1时, R^4 经C-连接至L;且随后当m为2或3时, R^4 经N-连接或经C-连接至L。

发明详述

[0022] 现将本发明的特点及其他细节加以更明确的描述。本说明书、实施例和所附申请专利范围中所采用的特定术语收集于此。这些定义应依据本发明的剩余部分来阅读且如本领域技术人员所理解。除非另外定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语具有如一般本领域技术人员通常所理解的含义相同的含义。

[0023] 定义

[0024] 如本文所用,术语“烷基”是指饱和直链或支链烃。示例性烷基包括但不限于:在本文中分别称为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 烷基和 C_1-C_2 烷基的具有1-6、1-4、1-3或1-2个碳原子的直链或支链烃。示例性烷基包括但不限于:甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-2-丁基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基等。

[0025] 如本文所用,术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的不饱和直链或支链烃。示例性烯基包括但不限于:在本文中分别称为 C_2-C_6 烯基和 C_3-C_4 烯基的具有2-6或3-4个碳原子的直链或支链基团。示例性烯基包括但不限于:乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基等。

[0026] 如本文所用,术语“烷氧基”是指连接至氧的直链或支链烷基(烷基-O-)。示例性烷氧基包括但不限于:在本文中分别称为 C_1-C_6 烷氧基和 C_2-C_6 烷氧基的具有1-6或2-6个碳原子的烷氧基。示例性烷氧基包括但不限于:甲氧基、乙氧基、异丙氧基等。

[0027] 如本文所用,术语“烷氧基烷基”是指连接至氧、连接至第二直链或支链烷基的直链或支链烷基(烷基-O-烷基-)。示例性烷氧基烷基包括但不限于:在本文中称为 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基- C_2-C_6 烷基的其中烷基各自独立地含有1-6个碳原子的烷氧基烷基。示例性烷氧基烷基包括但不限于:甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基丙基、乙氧基甲基、2-异丙氧基乙基等。

[0028] 如本文所用,术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的不饱和直链或支链烃。示例性炔基包括但不限于:在本文中分别称为 C_2-C_6 炔基和 C_3-C_6 炔基的具有2-6或3-6个碳原子的直链或支链基团。示例性炔基包括但不限于:乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基等。

[0029] 如本文所用,术语“氰基”是指基团-CN。

[0030] 如本文所用,术语“环烷基”或“碳环基”是指在本文中分别称为 C_3-C_6 环烷基或 C_4-C_6 环烷基的具有例如3-6或4-6个碳的饱和或部分不饱和烃基。示例性环烷基包括但不限于:环己基、环戊基、环戊烯基、环丁基或环丙基。

[0031] 如本文所用,术语“环烷氧基”是指连接至氧的环烷基(环烷基-O-)。示例性环烷氧基包括但不限于:在本文中称为 C_3-C_6 环烷氧基的具有3-6个碳原子的环烷氧基。示例性环烷氧基包括但不限于:环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

[0032] 如本文所用,术语“卤基”或“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0033] 如本文所用,术语“杂芳基”是指含有一或多个诸如氮、氧和硫的杂原子,例如一至三个杂原子的单环芳族5或6员环系统。在可能的情况下,该杂芳基环可通过碳或氮连接至相邻基团。杂芳基环的实施例包括但不限于:呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、恶唑、异噻唑、异恶唑、咪唑、吡唑、三唑、吡啶或嘧啶等。

[0034] 术语“杂环基(heterocyclyl或heterocyclic group)”为本技术领域公认的且是指饱和或部分不饱和4-10员环结构,包括单环、桥联环或稠环,且这种环结构包括一至三个诸如氮、氧和硫的杂原子。在可能的情况下,杂环基环可通过碳或氮连接至相邻基团。杂环基的实施例包括但不限于:吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、氧杂环丁烷、吡丁啶、四氢呋喃或二氢呋喃等。

[0035] 如本文所用,术语“内酰胺”是指具有1-氮杂环烷-2-酮结构的氨基羧酸的环状酰胺,或具有不饱和或置换该环的一或多个碳原子的杂原子的类似物。“ α -内酰胺”是指由3员环构成的内酰胺。“ β -内酰胺”是指由4员环构成的内酰胺。“ γ -内酰胺”是指由5员环构成的内酰胺。“ δ -内酰胺”是指由6员环构成的内酰胺。“ ϵ -内酰胺”是指由7员环构成的内酰胺。

[0036] 如本文所用,术语“桥氧基”是指基团=O。

[0037] “组合疗法”为包括向有需要的患者施用例如式I化合物和MAPKAP通路抑制剂的两种或更多种治疗剂的治疗。

[0038] “疾病”、“病症”和“病况”在本文中可互换使用。

[0039] “个体”、“患者”或“受试者”可互换使用,且包括任何动物,包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物,且最优选人类。本文所描述的化合物不仅可施用于诸如人类的哺乳动物,且也可施用于其他哺乳动物,诸如需要兽医治疗的动物,例如家畜(例如狗、猫及其类似动物)、农畜(例如母牛、绵羊、猪、马及其类似动物)和实验室动物(例如大鼠、小鼠、天竺鼠及其类似动物)。

[0040] “MAPKAP通路抑制剂”为MAP激酶信号转导通路抑制剂。该通路抑制剂包括Ras抑制剂(例如AMG-510或MRTX 849)、RAF抑制剂(例如达拉非尼(dabrafenib)、维罗非尼(vemurafenib)或LY3009120)、MEK抑制剂(例如曲美替尼(trametinib)、比美替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)或考比替尼(cobimetinib))和ERK抑制剂(例如优立替尼(ulixertinib)、SCH772984或LY3214996)。术语“MAPKAP通路抑制剂”和“MAPKAP激酶抑制剂”在本文中可互换使用。

[0041] “药学上或药理学上可接受”包括当适当时向动物或人类施用时不产生不利、过敏或其他不当反应的分子实体和组合物。对于人类施用,制剂应满足如FDA管理局的生物制品标准(FDA Office of Biologics standards)所要求的无菌性、发热性和一般安全和纯度标准。

[0042] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”是指与医药施用兼容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、等张剂和吸收延迟剂以及其类似物。这种介质和药剂用于医药活性物质的用途在本领域中众所周知。组合物也可含有提供补充、额外或增强的治疗功能的其他活性化合物。

[0043] 如本文所用,术语“药物组合物”是指包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的如本文所公开的至少一种化合物的组合物。

[0044] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指具有可存在于组合物中所使用的化合物中的酸性或碱性基团的盐。在自然界中为碱性的本发明组合物中所包括的化合物,能够与各种无机酸和有机酸形成广泛多种的盐。可用于制备这种碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸,为形成无毒酸加成盐的酸,所述无毒酸加成盐即含有药理学上可接受的阴离子的盐,其包括但不限于:苹果酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫

酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、顺丁烯二酸盐、龙胆酸盐(gentisinate)、反丁烯二酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、葡萄糖二酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。在自然界中为酸性的本发明组合中所包括的化合物,能够与各种药理学上可接受的阳离子形成碱盐。这种盐的实例包括碱金属盐或碱土金属盐,尤其钙盐、镁盐、钠盐、锂盐、锌盐、钾盐和铁盐。包括碱性或酸性部分的本发明组合中所包括的化合物,也可与各种氨基酸形成药理学上可接受的盐。本发明化合物可含有酸性基团和碱性基团两者;例如一个氨基和一个羧酸基。在此类情况下,化合物可以酸加成盐、两性离子或碱盐的形式存在。

[0045] 本发明化合物可含有一或多个手性中心,且因此以立体异构体的形式存在。术语“立体异构体”当在本文中使用时,由所有对映异构体或非对映异构体组成。视手性碳原子周围的取代基的构型而定,这些化合物可由符号“(+)”、“(-)”、“R”或“S”指定,但本领域技术人员将认识到,结构可隐含地指代手性中心。本发明所描述的化合物涵盖这些化合物的各种立体异构体及其混合物。在命名法中,对映异构体或非对映异构体的混合物可指定为“(±)”,但本领域技术人员将认识到,结构可隐含地指代手性中心。

[0046] 在本说明书中,术语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医学医生或其他临床医师正探索的引发组织、系统或动物(例如哺乳动物或人类)的生物学或医学反应的本发明化合物的量。本文所描述的化合物以治疗有效量施用以治疗病症。

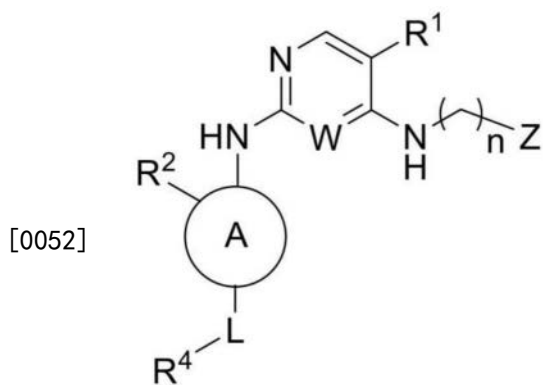
[0047] “治疗”包括引起病况、疾病、病症及其类似者改善的任何作用,例如减轻、减少、调节或消除。

[0048] 本发明也涵盖与本文所叙述的化合物一致的经同位素标记的化合物,不同的处在于一或多个原子经原子量或质量数不同于自然界中通常所见的原子量或质量数的原子置换。可并入本发明化合物中的同位素的实例包括分别诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 的氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素。例如,本发明化合物可具有经氘置换的一或多个H原子。

[0049] 本发明化合物的单独对映异构体和非对映异构体,可由含有不对称或立体对称中心的市售起始材料以合成方式制备,或通过制备外消旋混合物、接着通过本领域技术人员熟知的解析方法来制备。这些解析方法通过以下例示:(1)将对映异构体的混合物连接至手性助剂,通过再结晶或层析分离非对映异构体的所得混合物,且从所述助剂释放光学纯产物,(2)采用光学活性解析剂形成盐,(3)在手性液相层析柱上直接分离光学对映异构体的混合物,或(4)使用立体选择性化学或酶试剂进行动力学解析。外消旋混合物也可通过诸如手性相液相层析或手性溶剂中结晶该化合物的熟知方法,解析成其成分对映异构体。作为在产生新立构中心期间或在转化预先存在的立构中心期间,单一反应物形成立体异构体的不均等混合物的立体选择性合成(化学或酶反应)在本领域中众所周知。立体选择性合成涵盖对映和非对映立体选择性转化两者,且可涉及手性助剂的使用。例如,参见Carreira和Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009。

[0050] 化合物

[0051] 本文描述了由式I表示的化合物:



[0053] 或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或互变异构体,其中:A为具有至少一个环氮的5员杂芳基;W为CH或N; R^1 选自下组:卤素、氰基、 C_1 - C_5 烷基和 C_3 - C_5 环烷基,其中各 C_1 - C_5 烷基和 C_3 - C_5 环烷基任选地被一个、两个或三个独立出现的氟取代; R^2 选自下组:H、卤素、氰基、 C_1 - C_5 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_5 烯基、 C_2 - C_5 炔基、 C_1 - C_5 烷氧基和 C_1 - C_5 烷氧基- C_1 - C_5 烷基,其中各 C_1 - C_5 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_5 烯基、 C_2 - C_5 炔基和 C_1 - C_5 烷氧基任选地被一个、两个或三个独立出现的氟或氰基取代; R^4 选自下组: B 、 D 、 NR^6R^9 、 $NR^6-(C(R^{10})_2)_p-NR^6R^9$ 、 $C(O)-NR^6R^9$ 、 $C(O)-B$ 、 $C(O)-D$ 和CN; B 选自具有至少一个氮且任选地具有额外环氮或氧的N-连接的杂环基和杂芳基,其中 B 任选地在一或多个可用碳上被 R^7 取代且任选地在可用氮上被 R^9 取代; D 选自具有至少一个氮且任选地具有额外环氮或氧的C-连接的杂环基和杂芳基,其中 D 任选地在一或多个可用碳上被 R^7 取代且任选地在可用氮上被 R^9 取代; R^5 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基和杂环基,其中各 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代; R^7 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基和 $(C(R^{10})_2)_h-NR^6R^9$,其中各 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代,或两个 R^7 与其所连接的原子接合在一起以形成桥氧基; R^6 和 R^9 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_5 烷氧基- C_2 - C_5 烷基、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 和D,其中各 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代; R^{10} 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1 - C_3 烷基和 C_3 - C_5 环烷基,其中各 C_1 - C_3 烷基和 C_3 - C_5 环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代,或两个 R^{10} 与其所连接的碳接合在一起以形成 C_3 - C_5 环烷基; Z 选自:4-10员内酰胺环,其中内酰胺环通过氮原子结合,其中当内酰胺环为6-10员环时,内酰胺环原子任选地为氧或 NR^6 ,且4员内酰胺环或6-10员内酰胺上的可用碳原子任选地被 R^{36} 取代; R^{36} 在每次出现时独立地选自: C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基,其中各 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代,或两个 R^{36} 与其所连接的碳接合在一起以形成 C_3 - C_6 环烷基; L 为 $-(C(R^{10})_2)_m-$;m为0、1、2或3;n为2、3或4;p为2或3;且h为1、2或3;条件为:当m为0时, R^4 经C-连接至环A;当m为1时, R^4 经C-连接至L;且随后当m为2或3时, R^4 经N-连接或经C-连接至L。

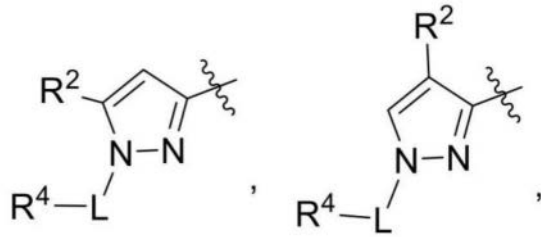
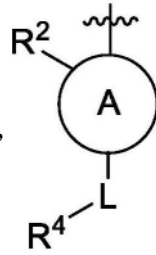
[0054] 在一些实施方案中, Z 选自:通过氮原子结合的4员内酰胺环或通过氮原子结合的6-10员内酰胺环,其中当内酰胺环为6-10员环时,内酰胺环原子任选地为氧或 NR^6 ,且4员内酰胺环或6-10员内酰胺上的可用碳原子任选地被 R^{36} 取代。

[0055] 在一些实施方案中, Z 选自:通过氮原子结合的4-10员内酰胺环,其中4-10员内酰胺上的任何可用碳原子任选地被 R^{36} 取代,且其中当内酰胺环为6-10员环时,内酰胺环原子

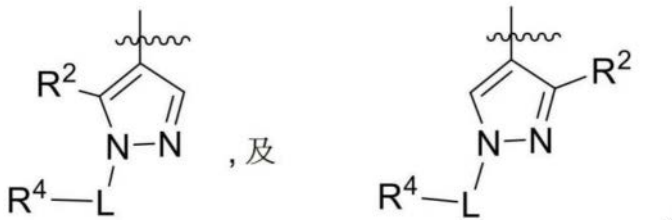
任选地为氧或NR⁶。

[0056] 在一些实施方案中,W为N。在一些实施方案中,A选自下组:吡唑基、三唑基、噁唑基和恶唑基。

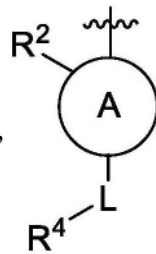
[0057] 在一些实施方案中,



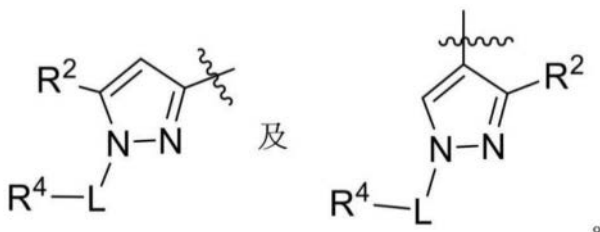
[0058]



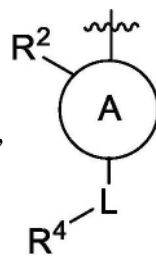
[0059] 在一些实施方案中,

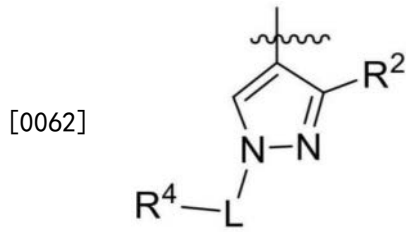


[0060]

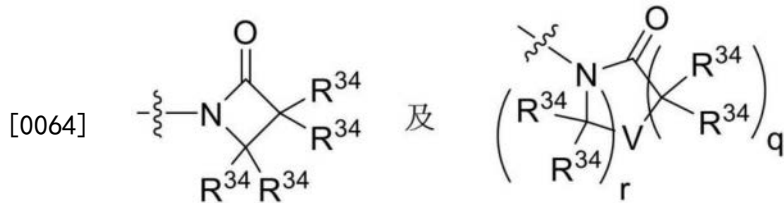


[0061] 在一些实施方案中,





[0063] 在一些实施方案中,Z选自:



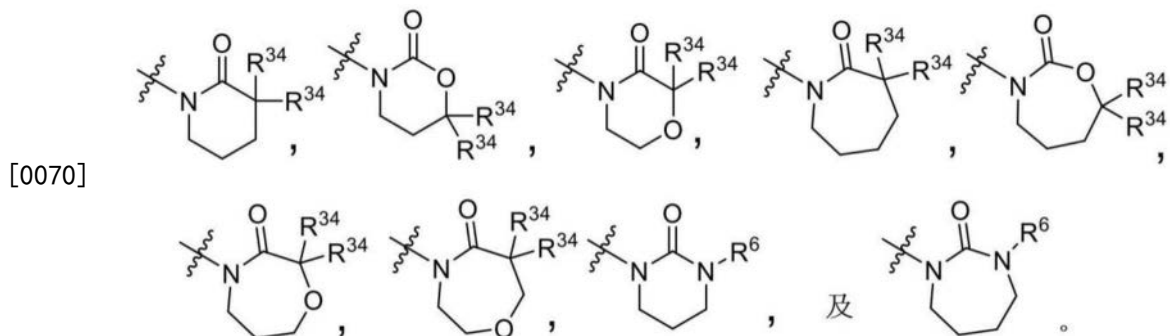
[0065] 其中V选自下组:氧、 $C(R^{34})_2$ 和 NR^6 , R^{34} 在每次出现时独立地选自:H和 R^{36} , 其中 R^{36} 在每次出现时独立地选自: C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基, 且其中各 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代, 或两个 R^{36} 与其所连接的碳接合在一起以形成 C_3 - C_6 环烷基; q为0、1、2或3; 且r为2或4。

[0066] 在一些实施方案中,Z选自:



[0068] 其中V选自下组:氧、 $C(R^{34})_2$ 和 NR^6 ; R^{34} 在每次出现时独立地选自:H和 R^{36} , 其中 R^{36} 在每次出现时独立地选自: C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基, 且其中各 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代, 或两个 R^{36} 与其所连接的碳接合在一起以形成 C_3 - C_6 环烷基; q为0、1、2或3; 且r为2或3。

[0069] 在一些实施方案中,Z选自下组:

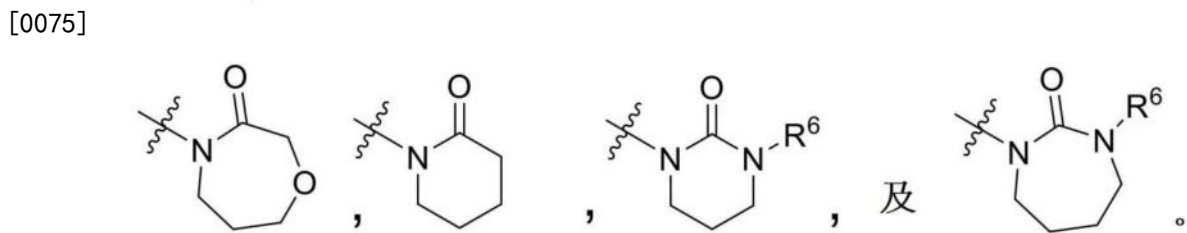
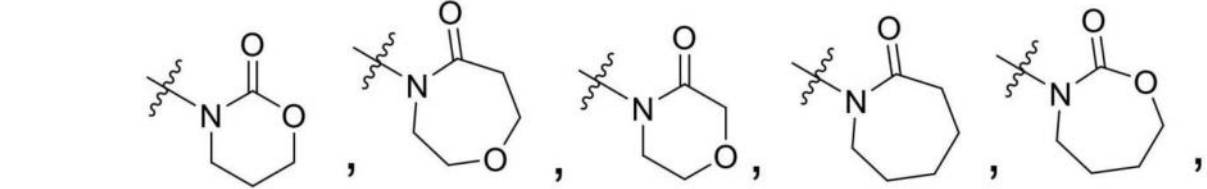


[0071] 在一些实施方案中,Z选自:



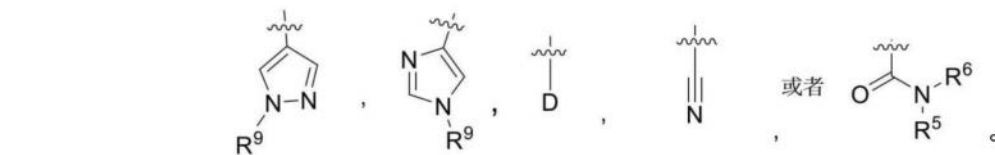
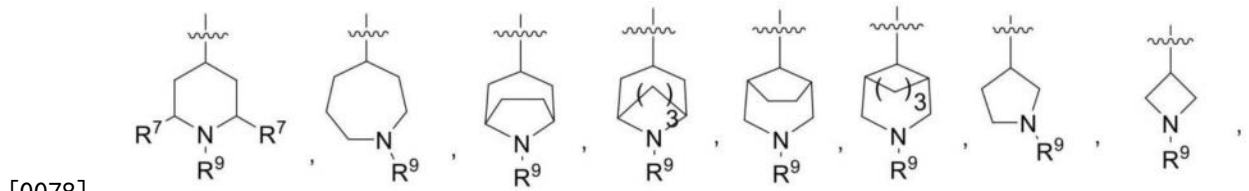
[0073] 其中V选自下组:氧、CH₂和NR⁶;q为0、1、2或3;且r为2或3。

[0074] 在一些实施方案中,Z选自下组:

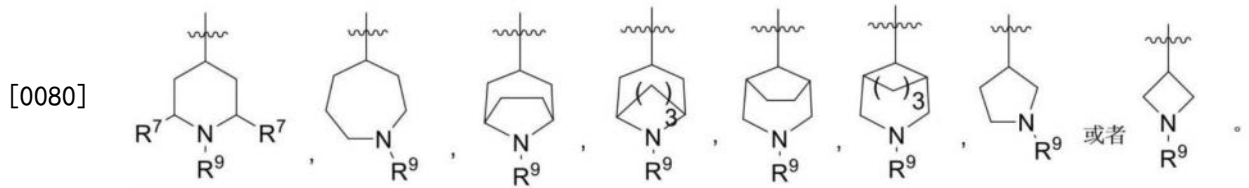


[0076] 在一些实施方案中,R⁴为D。

[0077] 在一些实施方案中,R⁴选自下组:

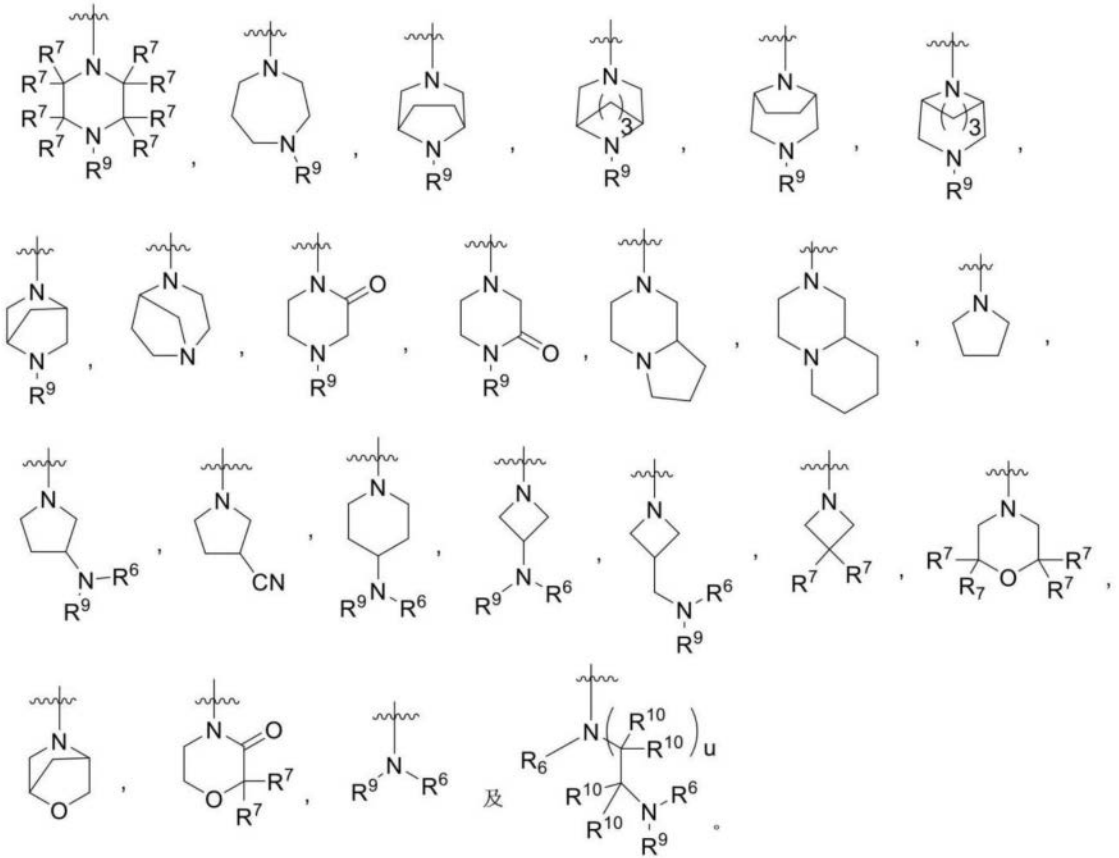


[0079] 在一些实施方案中,R⁴选自下组:



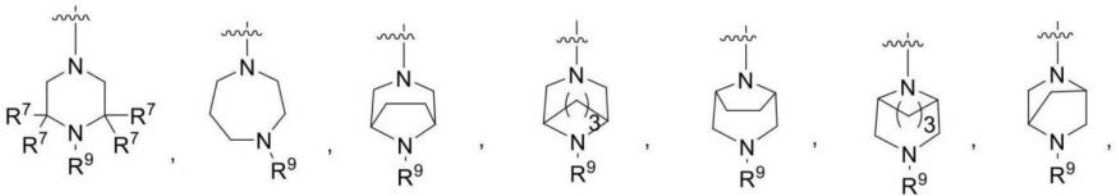
[0081] 在一些实施方案中,R⁴为B。

[0082] 在一些实施方案中,R⁴选自下组:

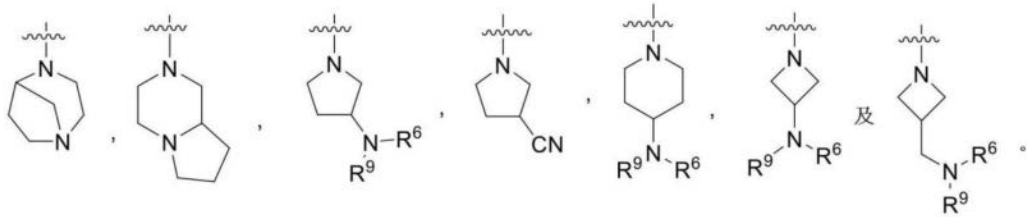


[0084] 其中u为1或2。

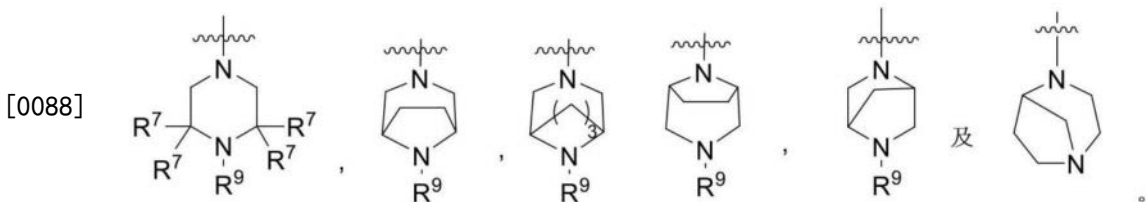
[0085] 在一些实施方案中, R⁴选自下组:



[0086]



[0087] 在一些实施方案中, R⁴选自下组:



[0089] 在一些实施方案中, m为0。在一些实施方案中, m为1。在一些实施方案中, m为2。在一些实施方案中, m为3。

[0090] 在一些实施方案中, L为连接至A环的直接键, 即在m为0的情况下如此。

[0091] 在一些实施方案中,L选自下组: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。在一些实施方案中,L为 $-\text{CH}_2-$ 。在一些实施方案中,L为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。在一些实施方案中,L为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

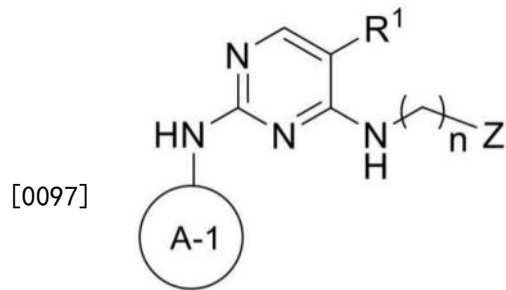
[0092] 在一些实施方案中, R^1 选自下组:卤素、 C_1 - C_5 烷基和 C_3 - C_5 环烷基,其中 C_1 - C_5 烷基或 C_3 - C_5 环烷基任选地被一个、两个或三个独立出现的氟取代。在一些实施方案中, R^1 为 CF_3 。在一些实施方案中, R^1 为卤素。在一些实施方案中, R^1 为溴。在一些实施方案中, R^1 为环丙基。在一些实施方案中, R^1 为 CF_2H 。

[0093] 在一些实施方案中, R^2 选自下组: C_1 - C_5 烷基、H和 C_3 - C_4 环烷基,其中 C_1 - C_5 烷基或 C_3 - C_4 环烷基任选地被一个、两个或三个独立出现的氟取代。

[0094] 在一些实施方案中, R^2 选自下组: C_1 - C_2 烷基和 C_3 - C_4 环烷基。在一些实施方案中, R^2 为卤素。在一些实施方案中, R^2 选自下组:氯和溴。在一些实施方案中, R^2 为溴。在一些实施方案中, R^2 为氯。

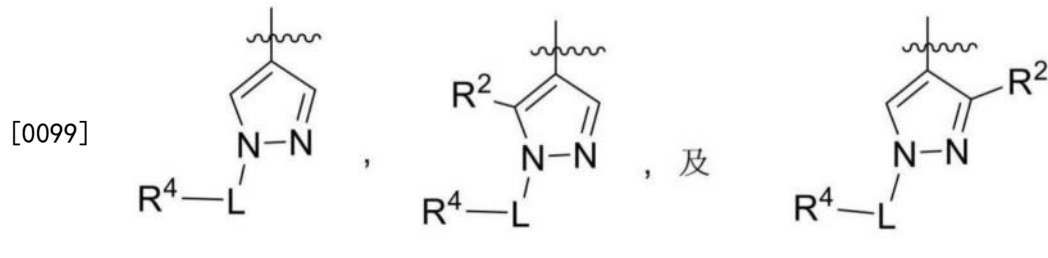
[0095] 在一些实施方案中,n为3。

[0096] 在一具体实施方案中,化合物由以下表示:

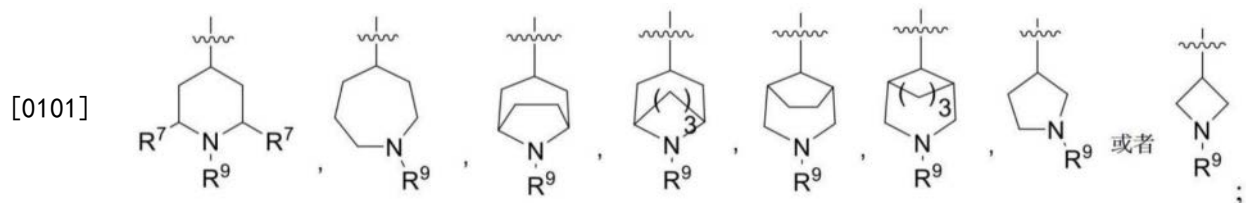


式 II

[0098] 或为其药学上可接受的盐,其中A-1选自下组:

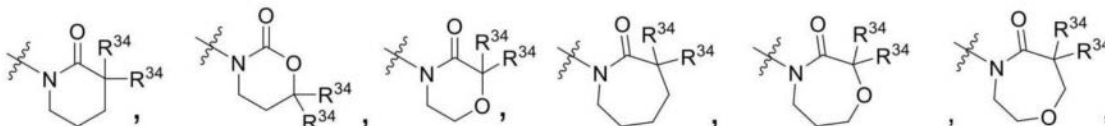


[0100] R^1 选自下组:卤素、氰基、 C_1 - C_5 烷基和 C_3 - C_5 环烷基,其中各 C_1 - C_5 烷基和 C_3 - C_5 环烷基任选地被一个、两个或三个独立出现的氟取代; R^2 选自下组:卤素、 C_1 - C_2 烷基和 C_3 - C_4 环烷基,其中各 C_1 - C_2 烷基和 C_3 - C_4 环烷基任选地被一个、两个或三个独立出现的氟取代; R^4 选自下组:

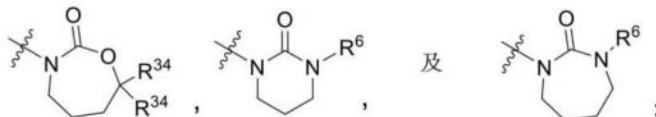


[0102] R^7 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基,其中各 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代,或两个 R^7 与其所连接的原子接合在一起以形成桥氧基; R^6 和 R^9 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基,其中各 C_1 - C_6

烷基和C₃-C₆环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代;Z选自下组:

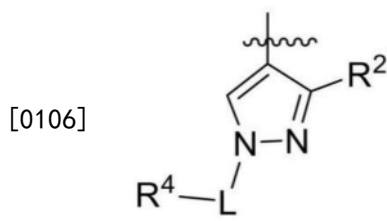


[0103]



[0104] R³⁴在每次出现时独立地选自:H和R³⁶,其中R³⁶在每次出现时独立地选自:C₁-C₆烷基和C₃-C₆环烷基,且其中各C₁-C₆烷基和C₃-C₆环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代,或两个R³⁶与其所连接的碳接合在一起以形成C₃-C₆环烷基;L为-(C(R¹⁰))_m-;R¹⁰在每次出现时独立地选自下组:H、C₁-C₃烷基和C₃-C₅环烷基,其中各C₁-C₃烷基和C₃-C₅环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代,或两个R¹⁰与其所连接的碳接合在一起以形成C₃-C₅环烷基;m为0、1、2或3;且n为2、3或4;条件为:当m为0时,R⁴经C-连接至吡唑环;当m为1时,R⁴经C-连接至L;且随后当m为2或3时,R⁴经N-连接或经C-连接至L。

[0105] 在一些实施方案中,A-1为:



[0106]

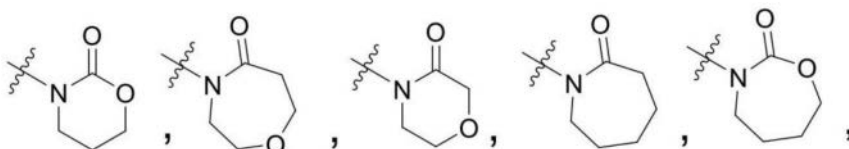
[0107] 在一些实施方案中,n为3。

[0108] 在一些实施方案中,m为0。在一些实施方案中,m为1。在一些实施方案中,m为2。在一些实施方案中,m为3。

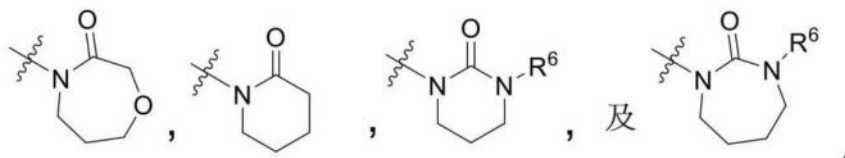
[0109] 在一些实施方案中,L为直接键。

[0110] 在一些实施方案中,L选自下组:-CH₂-、-CH₂CH₂-和-CH₂CH₂CH₂-。在一些实施方案中,L为-CH₂-。在一些实施方案中,L为-CH₂CH₂-。在一些实施方案中,L为-CH₂CH₂CH₂-。

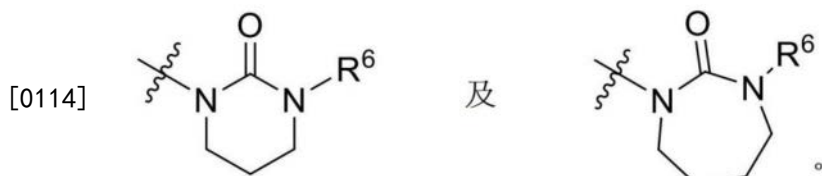
[0111] 在一些实施方案中,Z选自下组:



[0112]



[0113] 在一些实施方案中,Z选自下组:

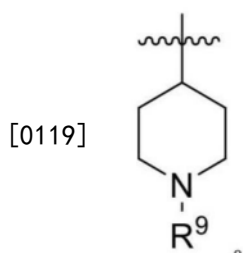


[0115] 在一些实施方案中, R^1 选自下组: 卤素、 C_1 - C_5 烷基和 C_3 - C_5 环烷基, 其中 C_1 - C_5 烷基任选地被一个、两个或三个出现的氟取代。在一些实施方案中, R^1 为 CF_3 。在一些实施方案中, R^1 为 CF_2H 。在一些实施方案中, R^1 为卤素。在一些实施方案中, R^1 为溴。在一些实施方案中, R^1 为环丙基。

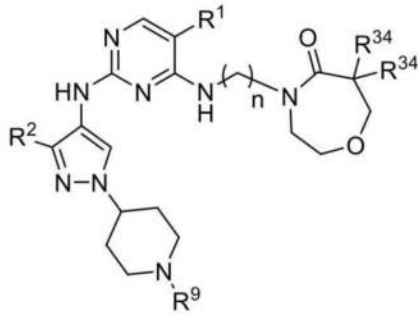
[0116] 在一些实施方案中, R^2 选自下组: H、 C_3 - C_5 环烷基、 C_1 - C_5 烷基、卤素、CN、 C_2 - C_5 烯基和 C_2 - C_5 炔基, 其中 C_1 - C_5 烷基和 C_3 - C_5 环烷基任选地被一个、两个或三个独立出现的氟取代。在一些实施方案中, R^2 选自下组: C_{1-2} 烷基和 C_{3-4} 环烷基。在一些实施方案中, R^2 选自下组: 氯和溴。

[0117] 在一些实施方案中, R^2 选自下组: C_1 - C_5 烷基、H和 C_3 - C_4 环烷基。在一些实施方案中, R^2 选自下组: C_1 - C_2 烷基和 C_3 - C_4 环烷基。在一些实施方案中, R^2 选自下组: 氯和溴。

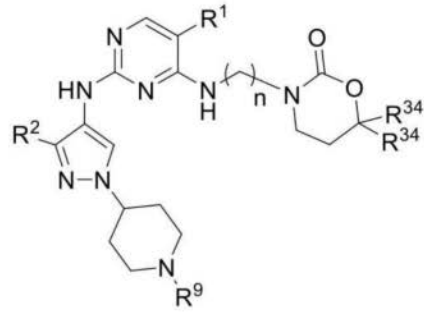
[0118] 在一些实施方案中, R^4 为:



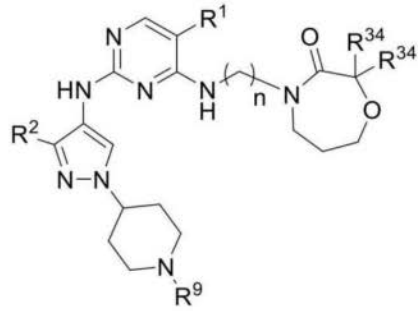
[0120] 在一具体实施方案中, 化合物由选自下组的式表示:



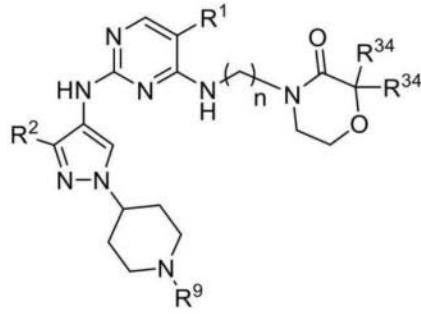
式 II.A.1



式 II.A.2

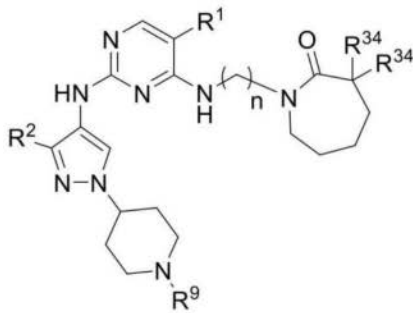


式 II.A.3

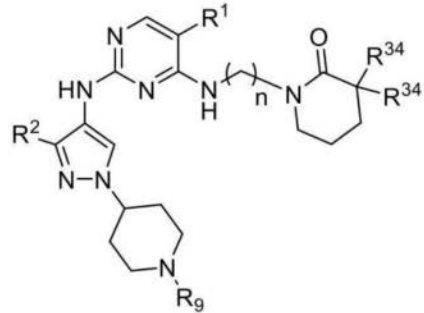


式 II.A.4

[0121]

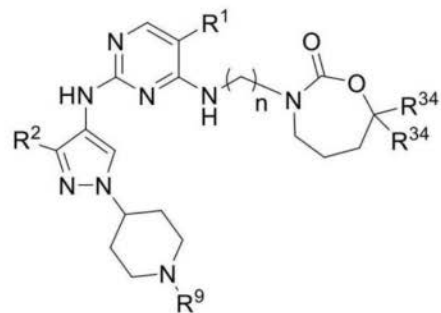


式 II.A.5



式 II.A.6

, 及



式 II.A.7

[0122] 其中 R^1 在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、 CF_3 、 CF_2H 和环丙基; R^2 在每次出现时独立地选自下组: C_1 - C_2 烷基、 C_3 - C_4 环烷基和卤素; R^9 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1 - C_3

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

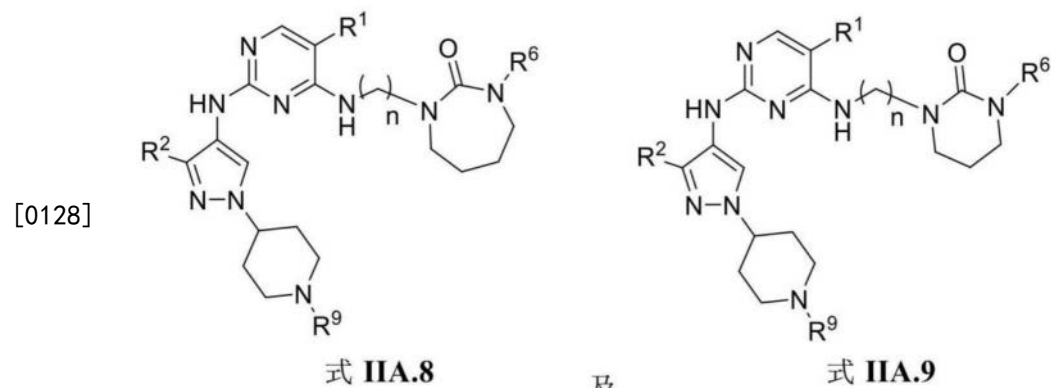
[0123] 在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为溴; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯; R^9 在每次出现时选自:H和 C_1-C_3 烷基; R^{34} 在每次出现时独立地选自下组:H和 C_1-C_3 烷基;且n为3。在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为溴; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1-C_2 烷基和 C_3-C_4 环烷基; R^9 在每次出现时选自:H和 C_1-C_3 烷基;各 R^{34} 为H;且n为3。

[0124] 在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为 CF_3 ; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯; R^9 在每次出现时独立地选自:H和 C_1-C_3 烷基; R^{34} 在每次出现时独立地选自下组:H和 C_1-C_3 烷基;且n为3。在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为 CF_3 ; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1-C_2 烷基和 C_3-C_4 环烷基; R^9 在每次出现时独立地选自:H和 C_1-C_3 烷基;各 R^{34} 为H;且n为3。

[0125] 在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为 CHF_2 ; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯; R^9 在每次出现时选自:H和 C_1-C_3 烷基; R^{34} 在每次出现时独立地选自下组:H和 C_1-C_3 烷基;且n为3。在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为 CHF_2 ; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1-C_2 烷基和 C_3-C_4 环烷基; R^9 在每次出现时选自:H和 C_1-C_3 烷基;各 R^{34} 为H;且n为3。

[0126] 在一些实施方案中,化合物由如上文所定义的式IIA.1表示。在一些实施方案中,化合物由如上文所定义的式IIA.3表示。在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:如上文所定义的式IIA.3、式IIA.4、式IIA.5、式IIA.6和式IIA.7。

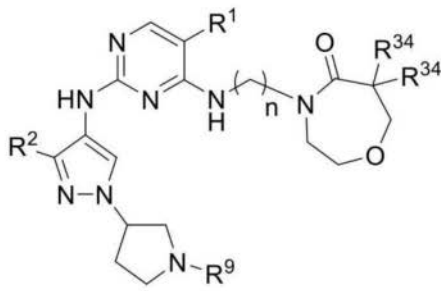
[0127] 在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:



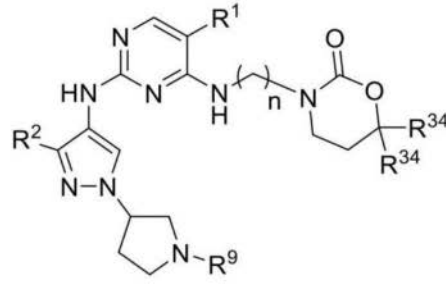
[0129] 其中 R^1 在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、 CF_3 、 CF_2H 和环丙基; R^2 在每次出现时独立地选自下组: C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基和卤素; R^6 在每次出现时独立地选自: C_1-C_3 烷基和 C_3-C_4 环烷基; R^9 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1-C_3 烷基和 C_3-C_5 环烷基;且n为3。

[0130] 在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为溴; R^2 在每次出现时独立地选自下组: C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯; R^6 在每次出现时选自: C_1-C_3 烷基和 C_3-C_4 环烷基; R^9 在每次出现时选自:H和 C_1-C_3 烷基;且n为3。在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为 CF_3 ; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯; R^6 在每次出现时独立地选自: C_1-C_3 烷基和 C_3-C_4 环烷基; R^9 在每次出现时独立地选自:H和 C_1-C_3 烷基;且n为3。在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为 CF_2H ; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯; R^6 在每次出现时独立地选自: C_1-C_3 烷基和 C_3-C_4 环烷基; R^9 在每次出现时独立地选自:H和 C_1-C_3 烷基;且n为3。

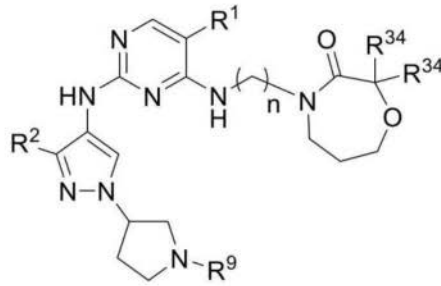
[0131] 在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:



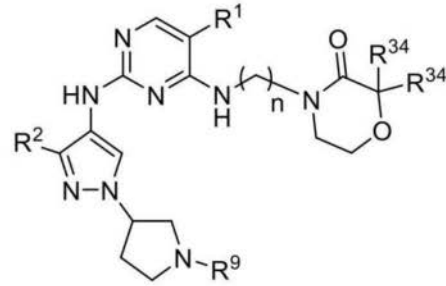
式 II.A.10



式 II.A.11

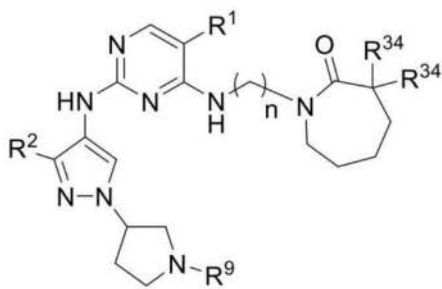


式 II.A.12

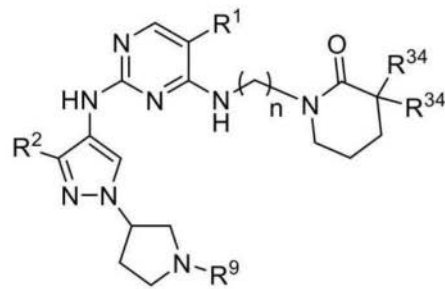


式 II.A.13

[0132]

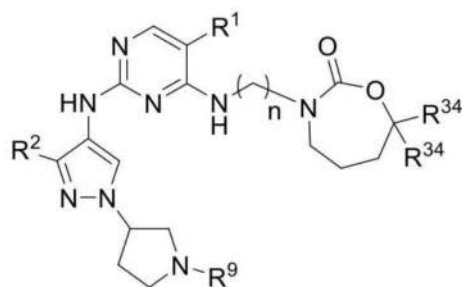


式 II.A.14



式 II.A.15

, 及



式 II.A.16

[0133] 其中R¹在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、CF₃、CF₂H和环丙基;R²在每次出现时独立地选自下组:C₁-C₂烷基、C₃-C₄环烷基和卤素;R⁹在每次出现时独立地选自下组:H、C₁-C₃烷基和C₃-C₅环烷基;R³⁴在每次出现时独立地选自下组:H、C₁-C₃烷基和C₃-C₅环烷基;且n为3。

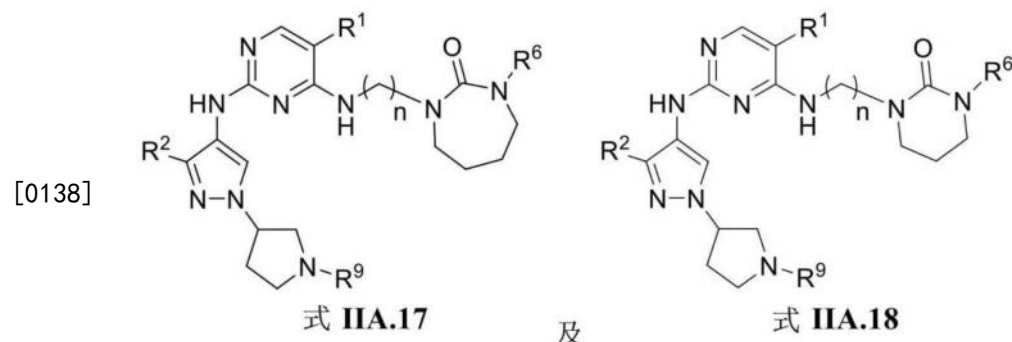
[0134] 在一些实施方案中,R¹在每次出现时为溴;R²在每次出现时独立地选自:C₁-C₂烷基、C₃-C₄环烷基、溴和氯;R⁹在每次出现时选自:H和C₁-C₃烷基;R³⁴在每次出现时独立地选自下组:H和C₁-C₃烷基;且n为3。在一些实施方案中,R¹在每次出现时为溴;R²在每次出现时独

立地选自： C_1-C_2 烷基和 C_3-C_4 环烷基； R^9 在每次出现时选自：H和 C_1-C_3 烷基；各 R^{34} 为H；且n为3。

[0135] 在一些实施方案中， R^1 在每次出现时为 CF_3 ； R^2 在每次出现时独立地选自： C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯； R^9 在每次出现时独立地选自：H和 C_1-C_3 烷基； R^{34} 在每次出现时独立地选自下组：H和 C_1-C_3 烷基；且n为3。在一些实施方案中， R^1 在每次出现时为 CF_3 ； R^2 在每次出现时独立地选自： C_1-C_2 烷基和 C_3-C_4 环烷基； R^9 在每次出现时独立地选自：H和 C_1-C_3 烷基；各 R^{34} 为H；且n为3。

[0136] 在一些实施方案中， R^1 在每次出现时为 CHF_2 ； R^2 在每次出现时独立地选自： C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯； R^9 在每次出现时选自：H和 C_1-C_3 烷基； R^{34} 在每次出现时独立地选自下组：H和 C_1-C_3 烷基；且n为3。在一些实施方案中， R^1 在每次出现时为 CHF_2 ； R^2 在每次出现时独立地选自： C_1-C_2 烷基和 C_3-C_4 环烷基； R^9 在每次出现时选自：H和 C_1-C_3 烷基；各 R^{34} 为H；且n为3。

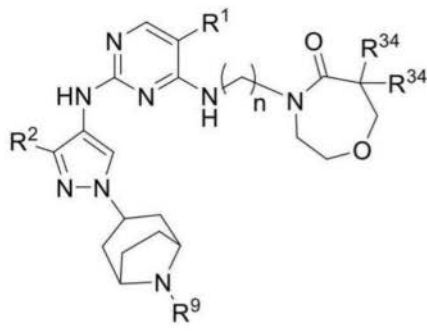
[0137] 在一些实施方案中，化合物由选自下组的式表示：



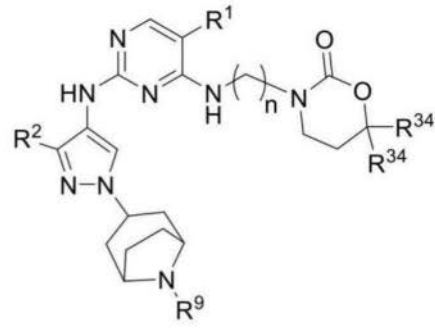
[0139] 其中 R^1 在每次出现时独立地选自下组：溴、氯、 CF_3 、 CF_2H 和环丙基； R^2 在每次出现时独立地选自下组： C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基和卤素； R^6 在每次出现时独立地选自： C_1-C_3 烷基和 C_3-C_4 环烷基； R^9 在每次出现时独立地选自下组：H、 C_1-C_3 烷基和 C_3-C_5 环烷基；且n为3。

[0140] 在一些实施方案中， R^1 在每次出现时为溴； R^2 在每次出现时独立地选自： C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯； R^6 在每次出现时选自： C_1-C_3 烷基和 C_3-C_4 环烷基；且 R^9 在每次出现时选自：H和 C_1-C_3 烷基。在一些实施方案中， R^1 在每次出现时为 CF_3 ； R^2 在每次出现时独立地选自： C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯； R^6 在每次出现时独立地选自下组： C_1-C_3 烷基和 C_3-C_4 环烷基； R^9 在每次出现时独立地选自：H和 C_1-C_3 烷基；且n为3。在一些实施方案中， R^1 在每次出现时为 CF_2H ； R^2 在每次出现时独立地选自： C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯； R^6 在每次出现时独立地选自下组： C_1-C_3 烷基和 C_3-C_4 环烷基； R^9 在每次出现时独立地选自：H和 C_1-C_3 烷基；且n为3。

[0141] 在一些实施方案中，化合物由选自下组的式表示：

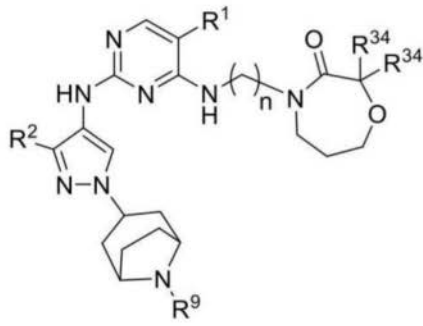


式 IIA.19

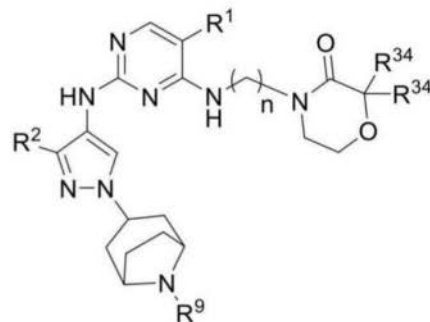


式 IIA.20

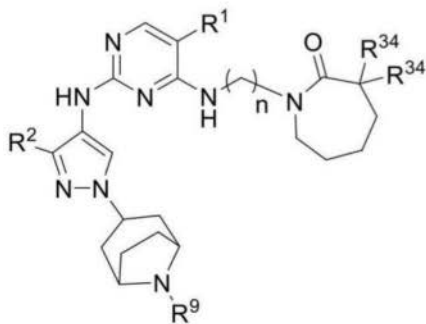
[0142]



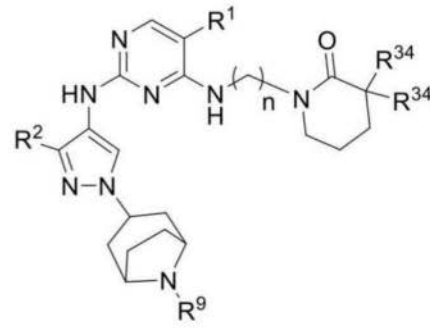
式 IIA.21



式 IIA.22



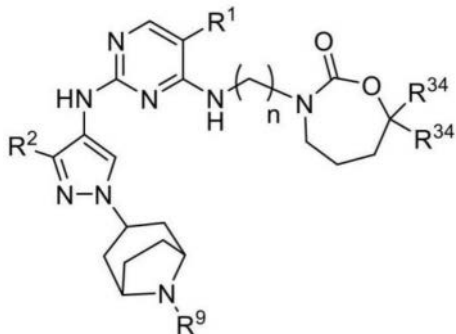
式 IIA.23



式 IIA.24

, 及

[0143]



式 IIA.25

[0144] 其中R¹在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、CF₃、CF₂H和环丙基;R²在每次出现时

独立地选自下组： C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基和卤素； R^9 在每次出现时独立地选自下组：H、 C_1-C_3 烷基和 C_3-C_5 环烷基； R^{34} 在每次出现时独立地选自下组：H、 C_1-C_3 烷基和 C_3-C_5 环烷基；且n为3。

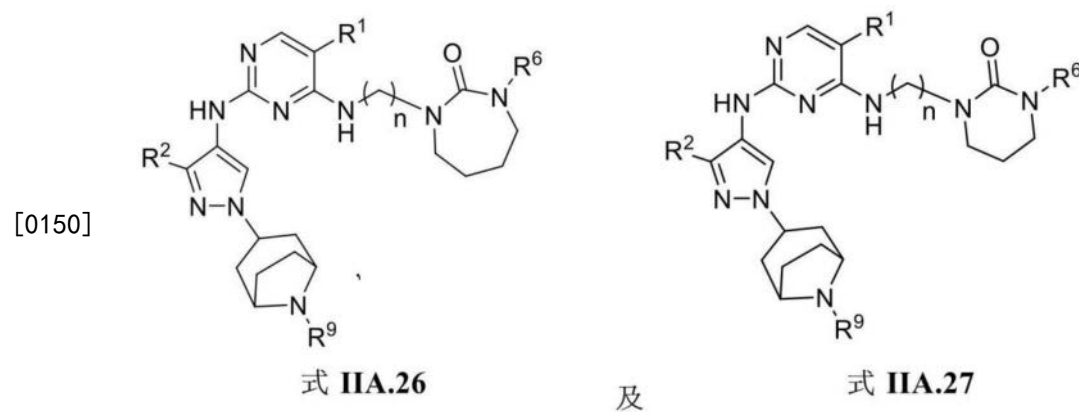
[0145] 在一些实施方案中， R^1 在每次出现时为溴； R^2 在每次出现时独立地选自： C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯； R^9 在每次出现时选自：H和 C_1-C_3 烷基； R^{34} 在每次出现时独立地选自下组：H和 C_1-C_3 烷基；且n为3。在一些实施方案中， R^1 在每次出现时为溴； R^2 在每次出现时独立地选自： C_1-C_2 烷基和 C_3-C_4 环烷基； R^9 在每次出现时选自：H和 C_1-C_3 烷基；各 R^{34} 为H；且n为3。

[0146] 在一些实施方案中， R^1 在每次出现时为 CF_3 ； R^2 在每次出现时独立地选自： C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯； R^9 在每次出现时独立地选自：H和 C_1-C_3 烷基； R^{34} 在每次出现时独立地选自下组：H和 C_1-C_3 烷基；且n为3。在一些实施方案中， R^1 在每次出现时为 CF_3 ； R^2 在每次出现时独立地选自： C_1-C_2 烷基和 C_3-C_4 环烷基； R^9 在每次出现时独立地选自：H和 C_1-C_3 烷基；各 R^{34} 为H；且n为3。

[0147] 在一些实施方案中， R^1 在每次出现时为 CHF_2 ； R^2 在每次出现时独立地选自： C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯； R^9 在每次出现时选自：H和 C_1-C_3 烷基； R^{34} 在每次出现时独立地选自下组：H和 C_1-C_3 烷基；且n为3。在一些实施方案中， R^1 在每次出现时为 CHF_2 ； R^2 在每次出现时独立地选自： C_1-C_2 烷基和 C_3-C_4 环烷基； R^9 在每次出现时选自：H和 C_1-C_3 烷基；各 R^{34} 为H；且n为3。

[0148] 在一些实施方案中，化合物由如上文所定义的式IIA.19表示。在一些实施方案中，化合物由如上文所定义的式IIA.21表示。

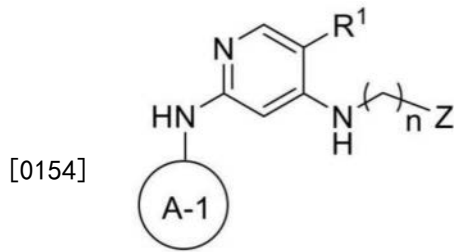
[0149] 在一些实施方案中，化合物由选自以下的式表示：



[0151] 其中 R^1 在每次出现时独立地选自下组：溴、氯、 CF_3 、 CF_2H 和环丙基； R^2 在每次出现时独立地选自下组： C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基和卤素； R^6 在每次出现时独立地选自： C_1-C_3 烷基和 C_3-C_4 环烷基； R^9 在每次出现时独立地选自下组：H、 C_1-C_3 烷基和 C_3-C_5 环烷基；且n为3。

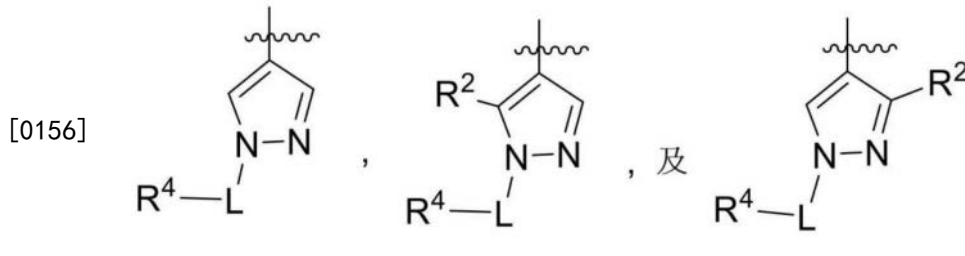
[0152] 在一些实施方案中， R^1 在每次出现时为溴； R^2 在每次出现时独立地选自： C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯； R^6 在每次出现时独立地选自： C_1-C_3 烷基和 C_3-C_4 环烷基； R^9 在每次出现时独立地选自：H和 C_1-C_3 烷基；且n为3。在一些实施方案中， R^1 在每次出现时为 CF_3 ； R^2 在每次出现时独立地选自： C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯； R^6 在每次出现时独立地选自： C_1-C_3 烷基和 C_3-C_4 环烷基； R^9 独立地选自：H和 C_1-C_3 烷基；且n为3。在一些实施方案中， R^1 在每次出现时为 CF_2H ； R^2 在每次出现时独立地选自： C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯； R^6 在每次出现时独立地选自： C_1-C_3 烷基和 C_3-C_4 环烷基； R^9 在每次出现时独立地选自：H和 C_1-C_3 烷基；且n为3。

[0153] 在一具体实施方案中，化合物由以下表示：

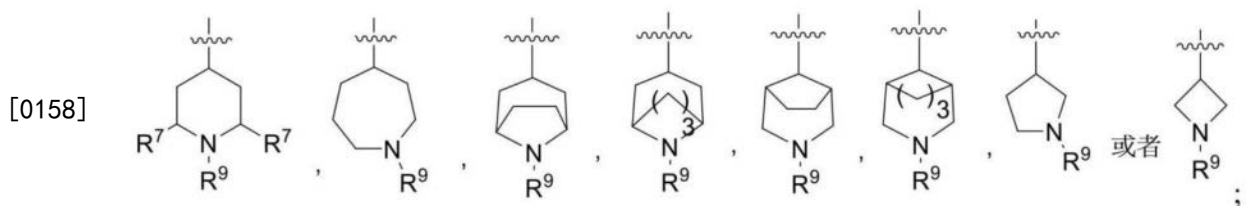


式 III

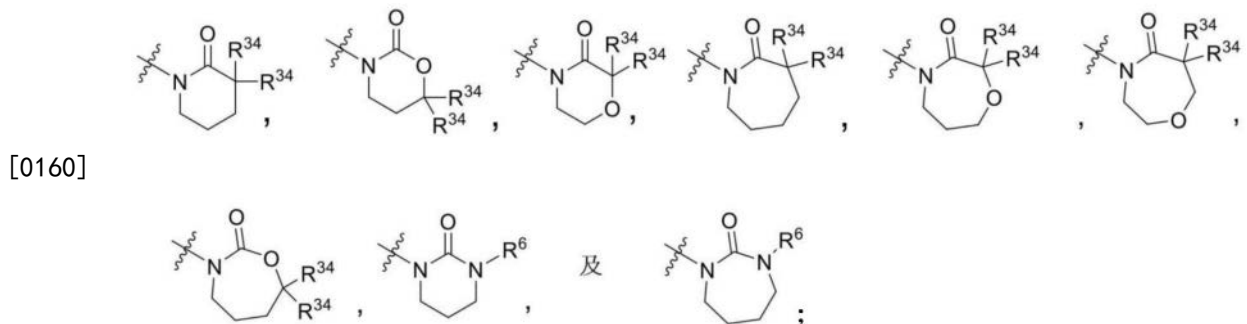
[0155] 或其药学上可接受的盐,其中A-1选自下组:



[0157] R^1 选自下组:卤素、氰基、 C_1 - C_5 烷基和 C_3 - C_5 环烷基,其中各 C_1 - C_5 烷基和 C_3 - C_5 环烷基任选地被一个、两个或三个独立出现的氟取代; R^2 选自: C_1 - C_2 烷基、 C_3 - C_4 环烷基和卤素; R^4 选自下组:



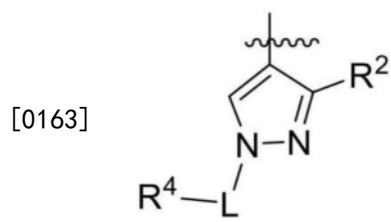
[0159] R^7 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基,其中各 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代,或两个 R^7 与其所连接的原子接合在一起以形成桥氧基; R^6 和 R^9 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基,其中各 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代; Z 选自下组:



[0161] R^{34} 在每次出现时独立地选自:H和 R^{36} ,其中 R^{36} 在每次出现时独立地选自: C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基,且其中各 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_6 环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代,或两个 R^{36} 与其所连接的碳接合在一起以形成 C_3 - C_6 环烷基; L 为 $-(C(R^{10}))_m-$; R^{10} 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1 - C_3 烷基和 C_3 - C_5 环烷基,其中各 C_1 - C_3 烷基和 C_3 - C_5 环烷基任选地被一或多个独立出现的氟取代,或两个 R^{10} 与其所连接的碳接合在一起以形成 C_3 - C_5 环烷基; m 为0、1、2或3;且 n 为2、3或4;条件为:当 m 为0时, R^4 经C-连接至吡啶环;当 m 为1时, R^4 经C-连接至L;

且随后当m为2或3时, R⁴经N-连接或经C-连接至L。

[0162] 在一些实施方案中, A-1为:



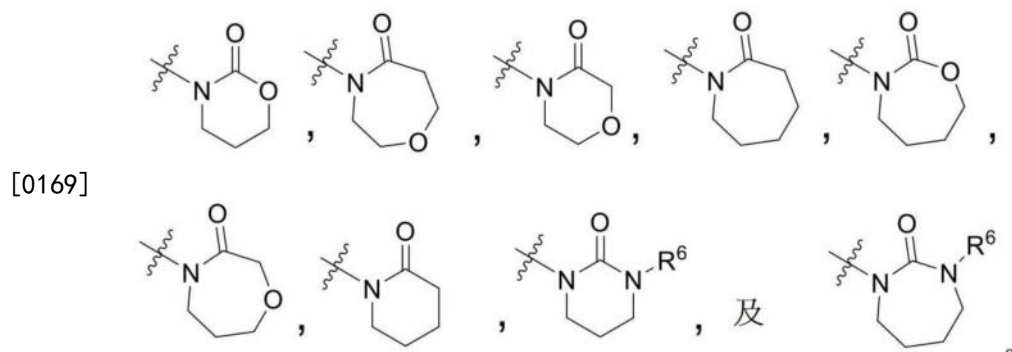
[0164] 在一些实施方案中, n为3。

[0165] 在一些实施方案中, m为0。在一些实施方案中, m为1。在一些实施方案中, m为2。在一些实施方案中, m为3。

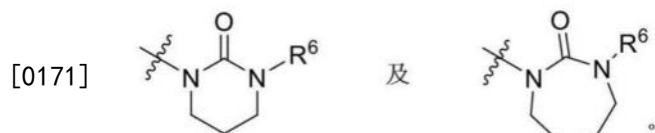
[0166] 在一些实施方案中, L为直接键。

[0167] 在一些实施方案中, L选自下组: -CH₂-、-CH₂CH₂-和-CH₂CH₂CH₂-。在一些实施方案中, L为-CH₂-。在一些实施方案中, L为-CH₂CH₂-。在一些实施方案中, L为-CH₂CH₂CH₂-。

[0168] 在一些实施方案中, Z选自下组:



[0170] 在一些实施方案中, Z选自下组:

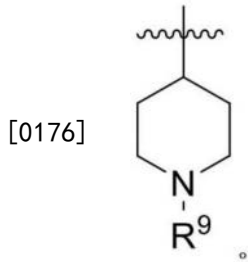


[0172] 在一些实施方案中, R¹选自下组: 卤素、C₁-C₅烷基和C₃-C₅环烷基, 其中C₁-C₅烷基或C₃-C₅环烷基任选地被一个、两个或三个出现的氟取代。在一些实施方案中, R¹为CF₃。在一些实施方案中, R¹为CF₂H。在一些实施方案中, R¹为卤素。在一些实施方案中, R¹为溴。在一些实施方案中, R¹为环丙基。

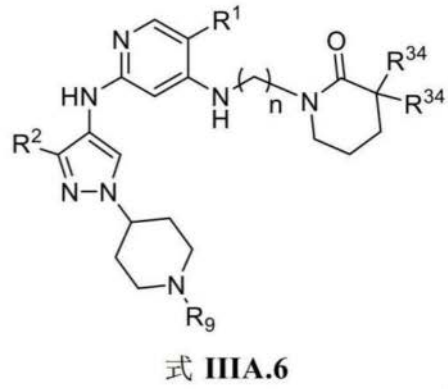
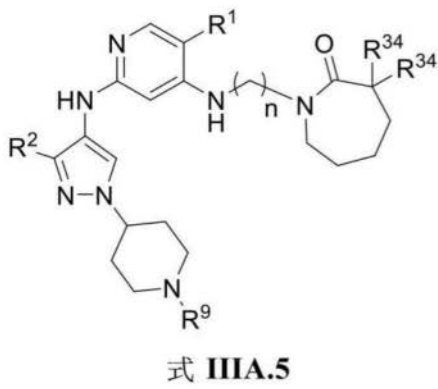
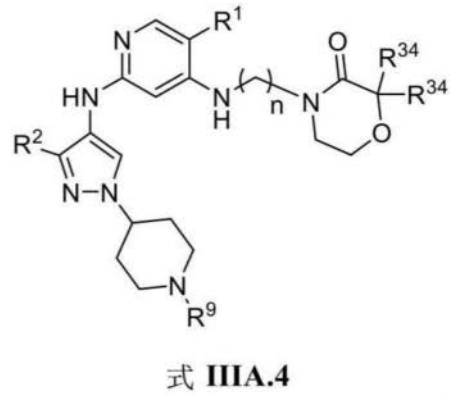
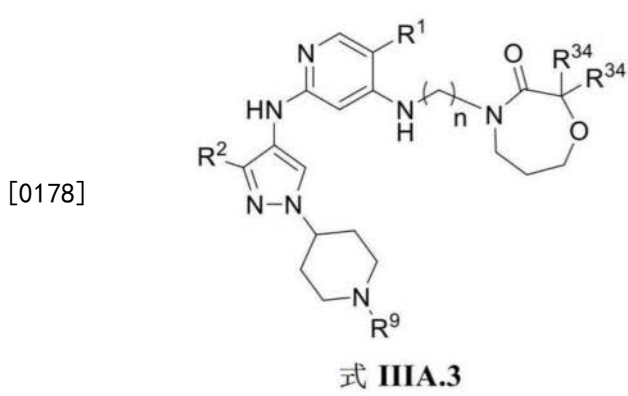
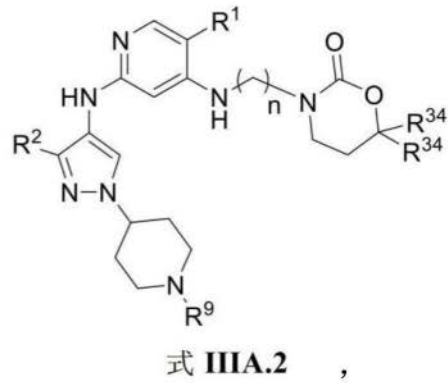
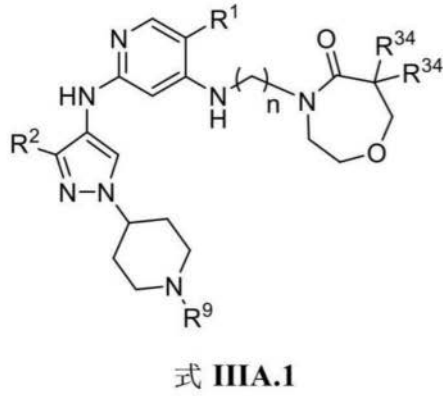
[0173] 在一些实施方案中, R²选自下组: H、C₃-C₅环烷基、C₁-C₅烷基、卤素、CN、C₂-C₅烯基和C₂-C₅炔基, 其中C₁-C₅烷基或C₃-C₅环烷基任选地被一个、两个或三个独立出现的氟取代。在一些实施方案中, R²选自: C₁₋₂烷基和C₃₋₄环烷基。在一些实施方案中, R²选自氯和溴。

[0174] 在一些实施方案中, R²选自下组: C₁-C₅烷基、H和C₃-C₄环烷基。在一些实施方案中, R²选自: C₁-C₂烷基和C₃-C₄环烷基。在一些实施方案中, R²选自: 氯和溴。

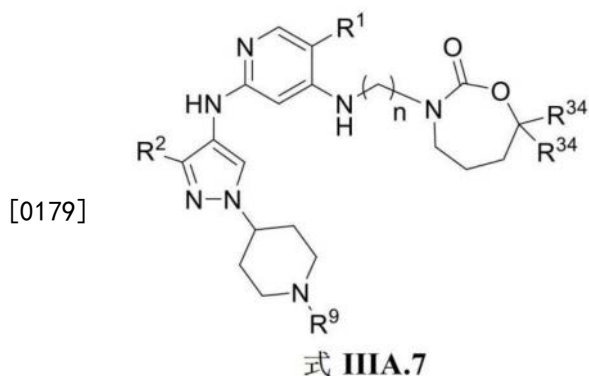
[0175] 在一些实施方案中, R⁴为:



[0177] 在一具体实施方案中,化合物由选自下组的式表示:



,及



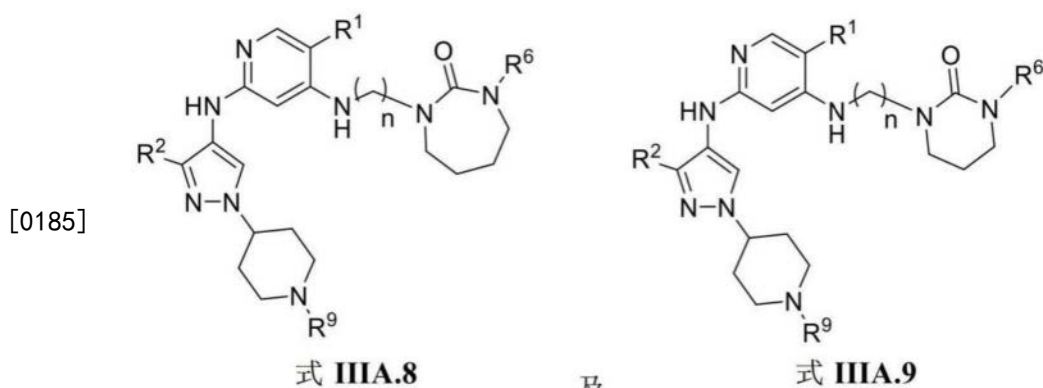
[0180] 其中R¹在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、CF₃、CF₂H和环丙基;R²在每次出现时独立地选自下组:C₁-C₂烷基、C₃-C₄环烷基和卤素;R⁹在每次出现时独立地选自下组:H、C₁-C₃烷基和C₃-C₅环烷基;R³⁴在每次出现时独立地选自下组:H、C₁-C₃烷基和C₃-C₅环烷基;且n为3。

[0181] 在一些实施方案中,R¹在每次出现时为溴;R²在每次出现时独立地选自:C₁-C₂烷基、C₃-C₄环烷基、溴和氯;R⁹在每次出现时选自:H和C₁-C₃烷基;R³⁴在每次出现时独立地选自下组:H和C₁-C₃烷基;且n为3。在一些实施方案中,R¹在每次出现时为溴;R²在每次出现时独立地选自:C₁-C₂烷基和C₃-C₄环烷基;R⁹在每次出现时选自:H和C₁-C₃烷基;各R³⁴为H;且n为3。

[0182] 在一些实施方案中,R¹在每次出现时为CF₃;R²在每次出现时独立地选自:C₁-C₂烷基、C₃-C₄环烷基、溴和氯;R⁹在每次出现时独立地选自:H和C₁-C₃烷基;R³⁴在每次出现时独立地选自下组:H和C₁-C₃烷基;且n为3。在一些实施方案中,R¹在每次出现时为CF₃;R²在每次出现时独立地选自:C₁-C₂烷基和C₃-C₄环烷基;R⁹在每次出现时独立地选自:H和C₁-C₃烷基;各R³⁴为H;且n为3。

[0183] 在一些实施方案中,R¹在每次出现时为CHF₂;R²在每次出现时独立地选自:C₁-C₂烷基、C₃-C₄环烷基、溴和氯;R⁹在每次出现时选自:H和C₁-C₃烷基;R³⁴在每次出现时独立地选自下组:H和C₁-C₃烷基;且n为3。在一些实施方案中,R¹在每次出现时为CHF₂;R²在每次出现时独立地选自:C₁-C₂烷基和C₃-C₄环烷基;R⁹在每次出现时选自:H和C₁-C₃烷基;各R³⁴为H;且n为3。

[0184] 在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:

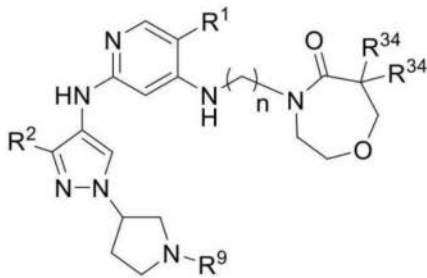


[0186] 其中R¹在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、CF₃、CF₂H和环丙基;R²在每次出现时独立地选自下组:C₁-C₂烷基、C₃-C₄环烷基和卤素;R⁶在每次出现时独立地选自:C₁-C₃烷基和C₃-C₄环烷基;R⁹在每次出现时独立地选自下组:H、C₁-C₃烷基和C₃-C₅环烷基;且n为3。

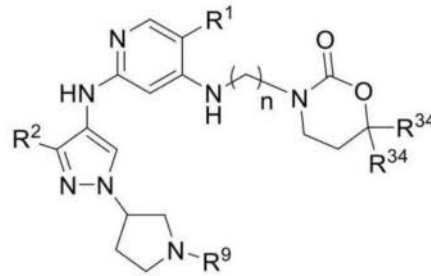
[0187] 在一些实施方案中,R¹在每次出现时为溴;R²在每次出现时独立地选自下组:C₁-C₂

烷基、C₃-C₄环烷基、溴和氯；R⁶在每次出现时选自：C₁-C₃烷基和C₃-C₄环烷基；R⁹在每次出现时选自：H和C₁-C₃烷基；且n为3。在一些实施方案中，R¹在每次出现时为CF₃；R²在每次出现时独立地选自：C₁-C₂烷基、C₃-C₄环烷基、溴和氯；R⁶在每次出现时独立地选自：C₁-C₃烷基和C₃-C₄环烷基；R⁹在每次出现时独立地选自：H和C₁-C₃烷基；且n为3。在一些实施方案中，R¹在每次出现时为CF₂H；R²在每次出现时独立地选自：C₁-C₂烷基、C₃-C₄环烷基、溴和氯；R⁶在每次出现时独立地选自：C₁-C₃烷基和C₃-C₄环烷基；R⁹在每次出现时独立地选自：H和C₁-C₃烷基；且n为3。

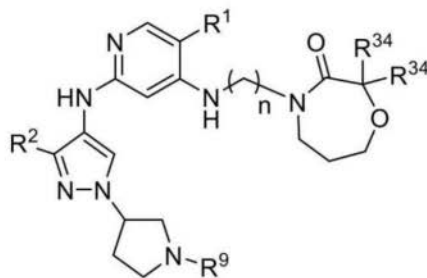
[0188] 在一些实施方案中，化合物由选自下组的式表示：



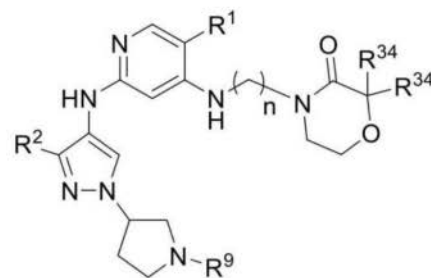
式 IIIA.10



式 IIIA.11

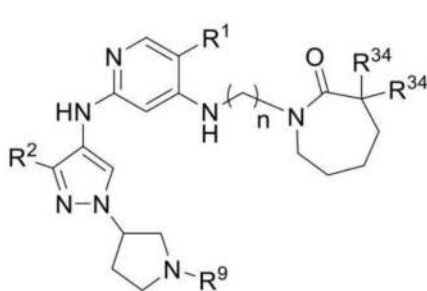


式 IIIA.12

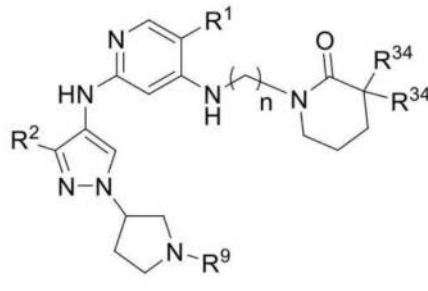


式 IIIA.13

[0189]

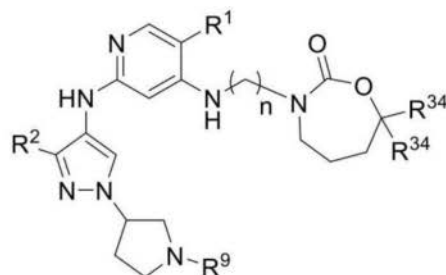


式 IIIA.14



式 IIIA.15

, 及



式 IIIA.16 ;

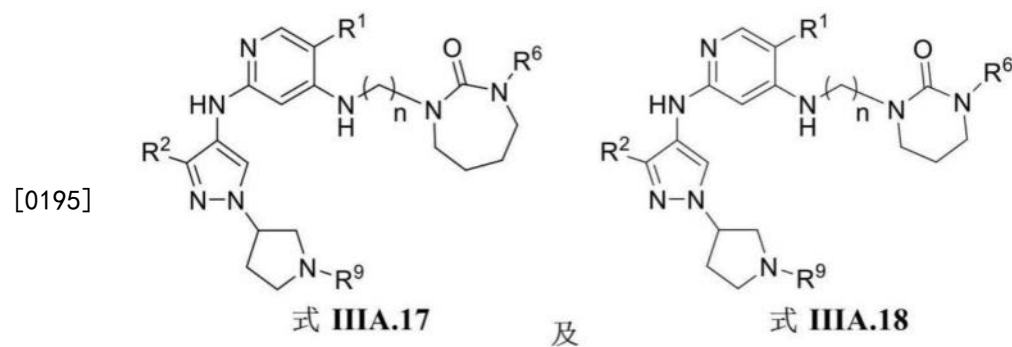
[0190] 其中 R^1 在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、 CF_3 、 CF_2H 和环丙基; R^2 在每次出现时独立地选自下组: C_1 - C_2 烷基、 C_3 - C_4 环烷基和卤素; R^9 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1 - C_3 烷基和 C_3 - C_5 环烷基; R^{34} 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1 - C_3 烷基和 C_3 - C_5 环烷基;且n为3。

[0191] 在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为溴; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1 - C_2 烷基、 C_3 - C_4 环烷基、溴和氯; R^9 在每次出现时选自:H和 C_1 - C_3 烷基; R^{34} 在每次出现时独立地选自下组:H和 C_1 - C_3 烷基;且n为3。在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为溴; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1 - C_2 烷基和 C_3 - C_4 环烷基; R^9 在每次出现时选自:H和 C_1 - C_3 烷基;各 R^{34} 为H;且n为3。

[0192] 在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为 CF_3 ; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1 - C_2 烷基、 C_3 - C_4 环烷基、溴和氯; R^9 在每次出现时独立地选自:H和 C_1 - C_3 烷基; R^{34} 在每次出现时独立地选自下组:H和 C_1 - C_3 烷基;且n为3。在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为 CF_3 ; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1 - C_2 烷基和 C_3 - C_4 环烷基; R^9 在每次出现时独立地选自:H和 C_1 - C_3 烷基;各 R^{34} 为H;且n为3。

[0193] 在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为 CHF_2 ; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1 - C_2 烷基、 C_3 - C_4 环烷基、溴和氯; R^9 在每次出现时选自:H和 C_1 - C_3 烷基; R^{34} 在每次出现时独立地选自下组:H和 C_1 - C_3 烷基;且n为3。在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为 CHF_2 ; R^2 在每次出现时独立地选自 C_1 - C_2 烷基和 C_3 - C_4 环烷基; R^9 在每次出现时选自:H和 C_1 - C_3 烷基;各 R^{34} 为H;且n为3。

[0194] 在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:

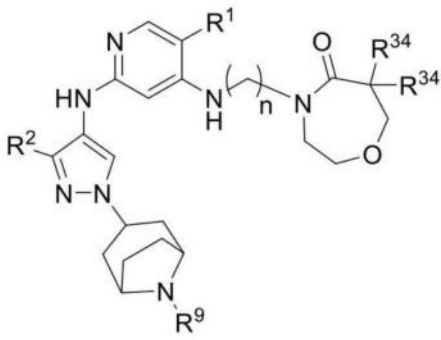


[0196] 其中 R^1 在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、 CF_3 、 CF_2H 和环丙基; R^2 在每次出现时独立地选自下组: C_1 - C_2 烷基、 C_3 - C_4 环烷基、溴和氯和卤素; R^6 在每次出现时独立地选自: C_1 - C_3 烷基和 C_3 - C_4 环烷基; R^9 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1 - C_3 烷基和 C_3 - C_5 环烷基;且n为3。

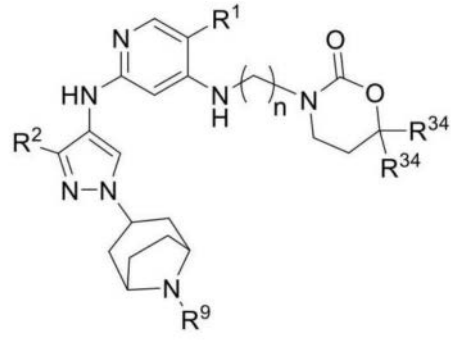
[0197] 在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为溴; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1 - C_2 烷基、 C_3 - C_4 环烷基、溴和氯; R^6 在每次出现时选自: C_1 - C_3 烷基和 C_3 - C_4 环烷基;且 R^9 在每次出现时选自:H和 C_1 - C_3 烷基。在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为 CF_3 ; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1 - C_2 烷基、 C_3 - C_4 环烷基、溴和氯; R^6 在每次出现时独立地选自下组: C_1 - C_3 烷基和 C_3 - C_4 环烷基; R^9 在每次出现时独立地选自:H和 C_1 - C_3 烷基;且n为3。在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为 CF_2H ; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1 - C_2 烷基、 C_3 - C_4 环烷基、溴和氯; R^6 在每次出现时独立地选自下组: C_1 - C_3 烷基和 C_3 - C_4 环烷基; R^9 在每次出现时独立地选自:H和 C_1 - C_3 烷基;且n为3。

[0198] 在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:

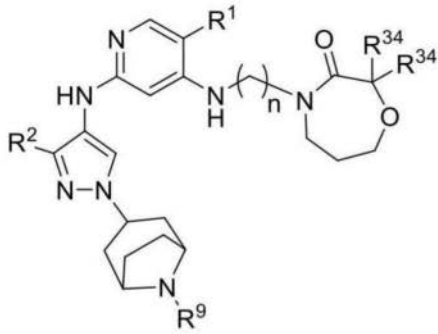
[0199]



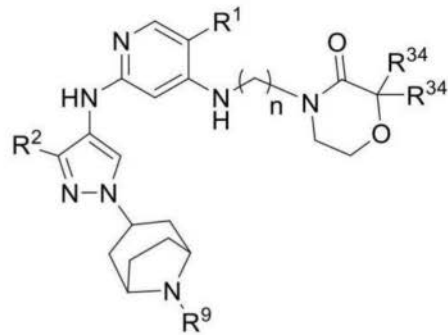
式 IIIA.19



式 IIIA.20

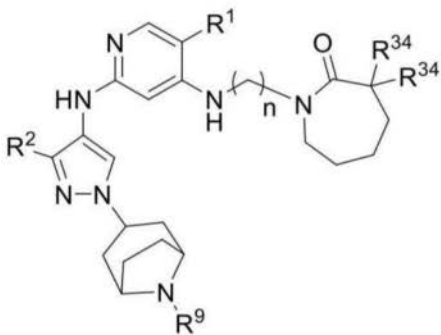


式 IIIA.21

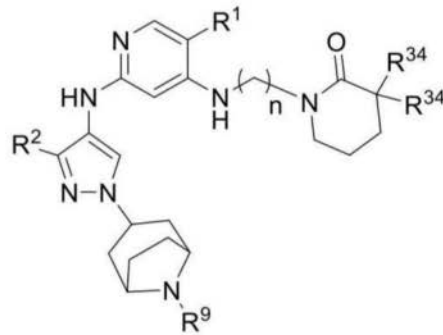


式 IIIA.22

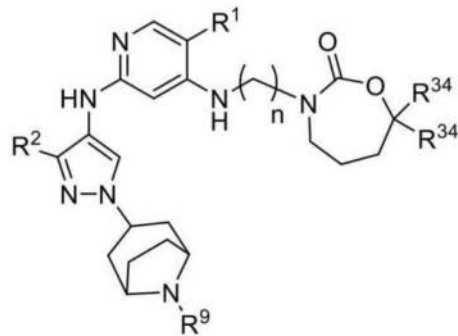
[0200]



式 IIIA.23



式 IIIA.24



式 IIIA.25 ;

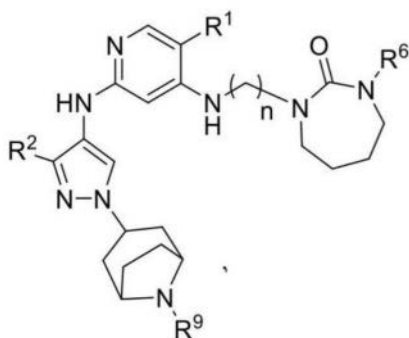
[0201] 其中 R^1 在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、 CF_3 、 CF_2H 和环丙基; R^2 在每次出现时独立地选自下组: C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基和卤素; R^9 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1-C_3 烷基和 C_3-C_5 环烷基; R^{34} 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1-C_3 烷基和 C_3-C_5 环烷基;且n为3。

[0202] 在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为溴; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯; R^9 在每次出现时选自:H和 C_1-C_3 烷基; R^{34} 在每次出现时独立地选自下组:H和 C_1-C_3 烷基;且n为3。在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为溴; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1-C_2 烷基和 C_3-C_4 环烷基; R^9 在每次出现时选自:H和 C_1-C_3 烷基;各 R^{34} 为H;且n为3。

[0203] 在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为 CF_3 ; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯; R^9 在每次出现时独立地选自:H和 C_1-C_3 烷基; R^{34} 在每次出现时独立地选自下组:H和 C_1-C_3 烷基;且n为3。在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为 CF_3 ; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1-C_2 烷基和 C_3-C_4 环烷基; R^9 在每次出现时独立地选自:H和 C_1-C_3 烷基;各 R^{34} 为H;且n为3。

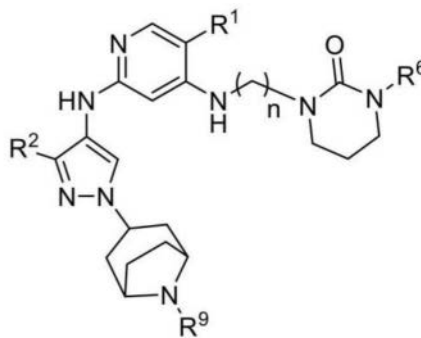
[0204] 在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为 CHF_2 ; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯; R^9 在每次出现时选自:H和 C_1-C_3 烷基; R^{34} 在每次出现时独立地选自下组:H和 C_1-C_3 烷基;且n为3。在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为 CHF_2 ; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1-C_2 烷基和 C_3-C_4 环烷基; R^9 在每次出现时选自:H和 C_1-C_3 烷基;各 R^{34} 为H;且n为3。

[0205] 在一些实施方案中,化合物由选自以下的式表示:



[0206]

式 IIIA.26



式 IIIA.27

及

[0207] 其中 R^1 在每次出现时独立地选自下组:溴、氯、 CF_3 、 CF_2H 和环丙基; R^2 在每次出现时独立地选自下组: C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基和卤素; R^6 在每次出现时独立地选自: C_1-C_3 烷基和 C_3-C_4 环烷基; R^9 在每次出现时独立地选自下组:H、 C_1-C_3 烷基和 C_3-C_5 环烷基;且n为3。

[0208] 在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为溴; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯; R^6 在每次出现时独立地选自: C_1-C_3 烷基和 C_3-C_4 环烷基; R^9 在每次出现时独立地选自:H和 C_1-C_3 烷基;且n为3。在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为 CF_3 ; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯; R^6 在每次出现时独立地选自: C_1-C_3 烷基和 C_3-C_4 环烷基; R^9 独立地选自:H和 C_1-C_3 烷基;且n为3。在一些实施方案中, R^1 在每次出现时为 CF_2H ; R^2 在每次出现时独立地选自: C_1-C_2 烷基、 C_3-C_4 环烷基、溴和氯; R^6 在每次出现时独立地选自: C_1-C_3 烷基和 C_3-C_4 环烷基; R^9 在每次出现时独立地选自:H和 C_1-C_3 烷基;且n为3。

[0209] 在一些实施方案中,化合物由选自下组的式表示:1-(3-((5-环丙基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-

((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丙基-d7-哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-乙基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(2-(二甲氨基)乙基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((2-((1-(1-乙基吡咯烷-3-基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(3-(哌啶-1-基)丙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-d3-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(2-(二甲氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-(氧杂环丁烷-

3-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((2-((3-甲基-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(3-(二甲氨基)丙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((2-((1-(1-异丙基吡咯烷-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-乙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-乙基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-乙基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-乙基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-乙基-1-(1-乙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-乙基-1-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-乙基-1-(1-乙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-乙基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-碘代-2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-d3-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((1-(1-乙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-乙基-1-(1-甲基-d3-哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-乙基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-乙基-1-(1-乙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-乙基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基-d3)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-乙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((5-溴-

2-((1-(1-乙基吡咯烷-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((2-((3-甲基-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((2-((1-(1-乙基吡咯烷-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、2-甲基-2-(3-甲基-4-((4-((3-(2-桥氧基哌啶-1-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙酰胺、3-(3-((2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((1-(1-环丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-5,5-二甲基吡咯烷-2-酮、3-(3-((2-((3-乙基-1-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、3-(3-((5-溴-2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、3-(3-((5-氯-2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、3-(3-((5-氯-2-((3-乙基-1-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-乙基-1-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-(3-((2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-乙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丁基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-乙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-环丁基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-环戊基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)

氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-(仲丁基)哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、(S)-1-(3-((2-((1-(1-异丙基吡咯烷-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、(R)-4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((1-(1-乙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((3-乙基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、(R)-4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-乙基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((1-(2-(二甲氨基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、(R)-4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-乙基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)

氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-2-((1-(2-(二甲氨基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((1-(2-(二甲氨基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((1-(2-(二乙氨基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、2-甲基-2-(3-甲基-4-((4-((3-(3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙酰胺、3-(3-((2-((4-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((1-(1-乙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、(R)-4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、(R)-4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((3-乙基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((1-(2-(二甲氨基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、(R)-4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((1-(2-(二甲氨基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((1-(1-乙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-氯-2-((1-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-溴-2-((1-(2-(二甲氨基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、2-甲基-2-(3-甲基-4-((4-((3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙酰胺、4-(3-((2-((1-(2-(二乙氨基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基咪唑烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-环丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基咪唑烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-环丙基哌啶-4-基)-1H-吡

唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-5,5-二甲基吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-环丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-5-甲基吡咯烷-2-酮、1-甲基-3-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)咪唑烷-2-酮、1-甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)咪唑烷-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((1-(1-环丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-环丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基吡咯烷-2-酮、外消旋-(R)-1-(4-((5-氯-2-((1-(1-环丙基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丁-2-基)吡咯烷-2-酮、外消旋-(R)-1-(4-((5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丁-2-基)吡咯烷-2-酮、(R)-1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、(R)-1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、(R)-1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、(S)-1-(3-((2-((3-甲基-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、(S)-1-(3-((2-((1-(1-乙基吡咯烷-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、外消旋-(R)-1-(3-((2-((3-甲基-1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、2-甲基-2-(3-甲基-4-((4-((3-(3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙腈、1-(3-((2-((4-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、4-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((2-(1-甲基哌

5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)恶唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)恶唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)恶唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((5-甲基-2-(4-甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((5-甲基-2-(4-甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((5-甲基-2-(4-甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((5-甲基-2-(4-甲基哌啶-1-基)恶唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((5-甲基-2-(4-甲基哌啶-1-基)恶唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((5-甲基-2-(4-甲基哌啶-1-基)噻唑-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((4-甲基-2-(4-甲基哌啶-1-基)噻唑-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((4-甲基-2-(4-甲基哌啶-1-基)噻唑-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((4-甲基-2-(4-甲基哌啶-1-基)恶唑-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((4-甲基-2-(4-甲基哌啶-1-基)恶唑-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((4-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((4-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((4-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-

1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-二氮杂环庚-2-酮、1-甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-甲基-1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-二氮杂环庚-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、4-甲基-1-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-二氮杂环庚-2-酮、3-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-二氮杂环庚-2-酮、1-甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、4-甲基-1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-二氮杂环庚-2-酮、1-甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、6,6-二甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-

3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、2,2-二甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、6,6-二甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、6,6-二甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、2,2-二甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、6,6-二甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、6,6-二甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、2,2-二甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、6,6-二甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡丁啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡丁啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡丁啶-2-酮、3,3-二甲基-1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡丁啶-2-酮、3,3-二甲基-1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡丁啶-2-酮、3,3-二甲基-1-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡丁啶-2-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、1-(3-

((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚-2-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-

甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-溴-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-溴-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚-2-酮、3-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-

8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-

1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚-2-酮、3-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧

氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基-1,3-氧氮杂己环-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基-1,3-氧氮杂己环-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(3-桥氧基吗啉代)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(3-甲基-2-桥氧基四氢嘧啶-1(2H)-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基-1,3-氧氮杂环庚-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(3-甲基-2-桥氧基-1,3-二氮杂环庚烷-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(4-甲基-7-桥氧基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(4-甲基-2-桥氧基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基哌啶-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧

基氮杂环庚烷-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(4-甲基-2-桥氧基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基-1,3-氧氮杂己环-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(3-桥氧基吗啉代)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(3-甲基-2-桥氧基四氢嘧啶-1(2H)-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基-1,3-氧氮杂环庚-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(3-甲基-2-桥氧基-1,3-二氮杂环庚烷-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(4-甲基-7-桥氧基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基-1,3-氧氮杂环庚-3-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(3-甲基-2-桥氧基-1,3-二氮杂环庚烷-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(4-甲基-7-桥氧基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(6,6-二甲基-2-桥氧基-1,3-氧氮杂己环-3-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(2,2-二甲基-3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(6,6-二甲基-5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(6,6-二甲基-2-桥氧基-1,3-氧氮杂己环-3-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(2,2-二甲基-3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(6,6-二甲基-5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(6,6-二甲基-2-桥氧基-1,3-氧氮杂己环-3-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(2,2-二甲基-3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(6,6-二甲基-5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基吡啶-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-

甲腈、2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基吡啶丁啶-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-4-((3-(2-桥氧基吡啶丁啶-1-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(3,3-二甲基-2-桥氧基吡啶丁啶-1-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(3,3-二甲基-2-桥氧基吡啶丁啶-1-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-((3-(3,3-二甲基-2-桥氧基吡啶丁啶-1-基)丙基)氨基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-环丙基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚-2-酮、3-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吗啉-3-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基四氢嘧啶-2(1H)-酮、3-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-

基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-甲基-1,3-二氮杂环庚-2-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-2,2-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6,6-二甲基-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、1-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、3,3-二甲基-1-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-

((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、3,3-二甲基-1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-(二氟甲基)-2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-溴-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮、1-(3-((5-氯-2-((1-(1-异丁基吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡咯烷-2-酮、4-(3-((2-((2-(3-(二甲氨基)丙基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-(2-(二甲氨基)乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((5-乙基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((2-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-(吡啶-1-基甲基)噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-((4-((3-(2-桥氧基-1,3-氧氮杂己环-3-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)噻唑-2-甲酰胺、4-(3-((2-((2-(3-(二甲氨基)丙基)恶唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-(2-(二甲氨基)乙基)恶唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((2-(4-甲基哌啶-1-基)恶唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((2-(4-(二甲基甘氨酸基)哌啶-1-基)噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-(甲基(2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-

5-酮、3-(3-((2-((2-(1,1-二氧代基硫基吗啉代)噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((2-吗啉代恶唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((2-(甲基(2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)恶唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((2-((二甲氨基)甲基)恶唑-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)恶唑-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、2-(二甲氨基)-N-甲基-N-(5-((4-((3-(2-桥氧基-1,3-氧氮杂己环-3-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)恶唑-2-基)乙酰胺、1-(3-((2-((1-(1-(二甲基甘胺酰基)吡咯烷-3-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3,3-二甲基吡啶-2-酮、3,3-二甲基-1-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、4-(3-((2-((1-(3-(二甲氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((1-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((3-甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((3-氟-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((3-甲氧基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、1-(1-甲基哌啶-4-基)-4-((4-((3-(2-桥氧基哌啶-1-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-甲腈、4-(3-((2-((3-乙炔基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、3-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-3-乙炔基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((3-环丙基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、8-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-氧杂-8-氮杂螺[2.6]壬-9-酮、8-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-5-氧杂-8-氮杂螺[2.6]壬-9-酮、9-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-5-氧杂-9-氮杂螺[3.6]癸-10-酮、9-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6-氧杂-9-氮杂螺[3.6]癸-10-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂环庚-2-酮、3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、2,2-二甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)

吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、4-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((3-甲基-1-(3-吗啉代丙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((1-(2-(二甲氨基)乙基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、(S)-4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)四氢嘧啶-2(1H)-酮、1-甲基-3-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-二氮杂环庚-2-酮、(R)-4-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((1-(1-(二甲氨基)甲基)吡啶-3-基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((5-甲基-2-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基)恶唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((5-甲基-2-(4-甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((2-(4-甲基哌啶-1-基)噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((3-乙基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((5-氯-2-((3-乙基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((3-甲氧基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-3-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-((3-甲基-4-((4-((3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-1-基)甲基)环丙烷-1-甲腈、2-甲基-2-(3-甲基-4-((4-((3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-1-基)丙腈、6-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-4-((3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)烟碱甲腈、4-(3-((5-环丙基-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、4-(3-((2-((1-(1-乙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、1-(1-甲基哌啶-4-基)-4-((4-((3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-3-甲腈、4-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)吡

啉-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、3-(3-((2-((2-(1-甲基哌啶-4-基)恶唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)吡咯烷-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮、1-(3-((2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)吡啶-2-酮、2-甲基-2-(3-甲基-4-((4-((3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-1-基)丙酰胺、4-(3-((2-((2-(4-(二甲基甘胺酰基)哌嗪-1-基)-5-甲基噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-3-酮、4-(3-((2-((5-甲基-2-(甲基(2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((2-((2-(1,1-二氧化基硫基吗啉代)-5-甲基噻唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、1-(1-甲基哌啶-4-基)-4-((4-((3-(3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-3-甲腈、4-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮、3-(3-((5-(二氟甲基)-2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,3-氧氮杂己环-2-酮、1-甲基-4-(3-((2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-二氮杂环庚-5-酮、和4-甲基-1-(3-((2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-二氮杂环庚-2-酮,或其药学上可接受的盐、对映异构体、立体异构体或互变异构体。

[0210] 治疗方法

[0211] 本文所描述的化合物可充当可用于治疗有需要的患者的病症的自噬抑制剂。例如,病症可为例如实体肿瘤的肿瘤。病症也可为癌症。

[0212] 示例性病症也包括胃肠道基质肿瘤、食道癌、胃癌、黑色素瘤、神经胶质瘤、神经胶质母细胞瘤、卵巢癌、膀胱癌、胰脏癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、肝癌、骨肉瘤、多发性骨髓瘤、子宫颈癌、骨转移癌、乳头状甲状腺癌、非小细胞肺癌和结直肠癌,通过本文所描述的方法治疗的癌症可为转移癌。

[0213] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物可用于治疗由RAS突变造成的癌症。在一些实施方案中,癌症系由KRAS突变造成。在一些实施方案中,癌症具有肿瘤抑制蛋白中的额外突变,包括TP53、PTEN、CDN2A/INK4A、p16或STAG2中的突变。在一些实施方案中,这些额外突变出现于TP53、PTEN、CDN2A/INK4A、p16或STAG2中的一个或多个中。在一些实施方案中,癌症为胰管腺癌。在一些实施方案中,癌症为肺癌。在一些实施方案中,癌症为结直肠癌。

[0214] 在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬细胞抑制的测定,通过监测自噬流 (autophagic flux), 例如通过监测自噬介导的mCherry/GFP-LC3融合蛋白清除的抑制来测定。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬细胞抑制的测定,通过监测诸如p62或LC-3的自噬蛋白的积聚来测定。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬细胞抑制的测定,通过加荧光素酶标签的LC3蛋白的经减少的清除来测定。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬细胞抑制的测定,通过监测细胞自噬小体的减少,例如通过测量具有自噬小体标记Cyto-ID的荧光斑点来测定。

[0215] 在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的ULK激酶细胞抑制,通过肿瘤细胞或非肿瘤宿主组织中包括ATG13、ATG14、Beclin 1或STING的细胞ULK基质的磷酸化抑制来测定。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的ULK激酶细胞抑制,在包括免疫细胞的宿主组织中加以测定。

[0216] 在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬活体内抑制,通过肿瘤细胞或非肿瘤宿主组织中包括ATG13、ATG14、Beclin 1或STING的细胞ULK基质的磷酸化抑制来测定。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的ULK激酶活体内抑制,在包括免疫细胞的宿主组织中加以测定。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬流活体内抑制,可用作用于监测该ULK抑制的动力学和程度的药理学模型。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的ULK激酶活体内抑制,在患有胰脏癌的动物中加以测定。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的ULK激酶活体内抑制,在患有肺癌的动物中加以测定。在一些实施方案中,ULK激酶活体内抑制,在患有结直肠癌的动物中加以测定。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬活体内抑制,通过监测自噬小体形成的抑制进行的肿瘤细胞或非肿瘤宿主组织中的自噬流抑制或通过监测诸如p62或LC-III的自噬蛋白的积聚来测定。在一些实施方案中,自噬活体内抑制,在包括免疫细胞的宿主组织中加以测定。在一些实施方案中,自噬流活体内抑制,可用作用于监测该ULK抑制的动力学和程度的药理学模型。

[0217] 在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬抑制和抗肿瘤活性,在异种移植研究中在例如SCID或裸小鼠的免疫功能不全小鼠中利用人类RAS突变细胞系加以评估。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬抑制和抗肿瘤活性,在异种移植研究中在例如SCID或裸小鼠的免疫功能不全小鼠中利用人类RAS突变体患者来源的肿瘤异种移植物(PDX)加以评估。在一些实施方案中,异种移植研究包括在胰脏癌模型中评估本文所描述的化合物。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬抑制和抗肿瘤活性,在突变RAS癌症的同基因型鼠经基因工程改造模型(GEM)中加以评估。在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬抑制和抗肿瘤活性,在以下名称的鼠GEM同基因型正位胰脏癌模型中加以评估:KPC模型(LSL-Kras^{G12D/+};LSL-Trp53^{R172H/+};Pdx-1-Cre)或KPC模型变化形式。

[0218] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物在异种移植或GEM癌症模型中结合MEK抑制剂加以评估。在一些实施方案中,本文所描述的化合物在异种移植或GEM癌症模型中结合RAF抑制剂加以评估。在一些实施方案中,本文所描述的化合物在异种移植或GEM癌症模型中结合ERK抑制剂加以评估。在一些实施方案中,本文所描述的化合物在异种移植或GEM癌症模型中结合RAS G12C直接抑制剂加以评估。

[0219] 在一些实施方案中,通过本文所描述的化合物进行的自噬抑制和抗肿瘤活性,在用于评估针对ULK抑制剂作用机制的免疫调节成分的免疫活性鼠癌症模型中加以评估。在一些实施方案中,免疫活性鼠模型为以下名称的鼠GEM同基因型正位胰脏癌模型:KPC模型(LSL-Kras^{G12D/+};LSL-Trp53^{R172H/+};Pdx-1-Cre)或KPC模型变化形式。在一些实施方案中,本文所描述的化合物的免疫调节特性,结合MEK抑制剂加以评估。在一些实施方案中,本文所描述的化合物的免疫调节特性,结合RAF抑制剂加以评估。在一些实施方案中,本文所描述的化合物的免疫调节特性,结合ERK抑制剂加以评估。在一些实施方案中,本文所描述的化

合物的免疫调节特性,结合RAS G12C直接抑制剂加以评估。

[0220] 在一些实施方案中,ULK抑制的免疫调节成分为增强的先天性免疫反应。在一些实施方案中,ULK抑制的免疫调节成分为增强的适应性免疫反应。在一些实施方案中,ULK抑制的免疫调节成分为抗原呈现细胞的经增强活性。在一些实施方案中,ULK抑制的免疫调节成分为包括巨噬细胞的骨髓细胞的经增强抗肿瘤活性。在一些实施方案中,ULK抑制的免疫调节成分为自然杀伤细胞的经增强抗肿瘤活性。在一些实施方案中,ULK抑制的免疫调节成分为包括细胞毒性T细胞的效应T细胞的经增强活性。

[0221] 在一些实施方案中,本文提供治疗本文所描述的病症的方法,其包括:在有需要的患者中施用治疗有效量的本文所描述的化合物,且在施用过程期间或之后(例如在离散时间点,如在初始施用所考虑的化合物之后一周、两周或一个月)检测化合物与ULK激酶的接合,其中检测包括使自患者获得的样品(包括但不限于肿瘤、血液、唾液或组织)与磷酸化ATG13抗体ELISA分析接触,以例如基于样品中的磷酸化ATG13的含量来检测ULK激酶活性抑制。在一些实施方案中,所考虑的方法包括任选地在施用化合物之前使自患者获得的样品(包括但不限于肿瘤、血液、唾液或组织)与磷酸化ATG13抗体ELISA分析接触,且比较在施用前获得的样品中磷酸化ATG13含量与在施用过程期间或之后获得的样品中磷酸化ATG13含量。在一些实施方案中,磷酸化ATG13为p-S318ATG13。

[0222] 在一些实施方案中,本文提供治疗本文所描述的病症的方法,其包括:在有需要的患者中施用治疗有效量的本文所描述的化合物,且在施用过程期间或之后(例如在离散时间点,如在初始施用所考虑的化合物之后一周、两周或一个月)检测化合物与ULK激酶的接合,其中检测包括使自患者获得的样品(包括但不限于肿瘤、血液、唾液或组织)与磷酸化ATG14抗体ELISA分析接触,以例如基于样品中的磷酸化ATG14的含量来检测ULK激酶活性抑制。在一些实施方案中,所考虑的方法包括任选地在施用化合物之前使自患者获得的样品(包括但不限于肿瘤、血液、唾液或组织)与磷酸化ATG14抗体ELISA分析接触,且比较在施用之前获得的样品中的磷酸化ATG14含量与在施用过程期间或之后获得的样品中的磷酸化ATG14含量。在一些实施方案中,磷酸化ATG14为p-ATG14Ser29。

[0223] 在一些实施方案中,本文提供治疗本文所描述的病症的方法,其包括:在有需要的患者中施用治疗有效量的本文所描述的化合物,且在施用过程期间或之后(例如在离散时间点,诸如在初始施用所考虑的化合物之后一周、两周或一个月)检测化合物与ULK激酶的接合,其中检测包括使自患者获得的样品(包括但不限于肿瘤、血液、唾液或组织)与p62抗体ELISA分析接触,以例如基于样品中的p62的含量来检测ULK激酶活性抑制。在一些实施方案中,所考虑的方法包括任选地在施用化合物之前使自患者获得的样品(包括但不限于肿瘤、血液、唾液或组织)与p62抗体ELISA分析接触,且比较在施用之前获得的样品中的p62含量与在施用过程期间或之后获得的样品中的p62含量。

[0224] 在一些实施方案中,本文提供治疗本文所描述的病症的方法,其包括:在有需要的患者中施用治疗有效量的本文所描述的化合物,且在施用过程期间或之后(例如在离散时间点,诸如在初始施用所考虑的化合物之后一周、两周或一个月)检测化合物与ULK激酶的接合,其中检测包括使自患者获得的样品(包括但不限于肿瘤、血液、唾液或组织)与pBeclin抗体ELISA分析接触,以例如基于样品中的pBeclin的含量来检测ULK激酶活性抑制。在一些实施方案中,所考虑的方法包括任选地在施用化合物之前使自患者获得的样品

(包括但不限于肿瘤、血液、唾液或组织)与pBeclin抗体ELISA分析接触,且比较在施用之前获得的样品中的pBeclin含量与在施用过程期间或之后获得的样品中的pBeclin含量。

[0225] 本文所提供的化合物可以按提供最佳医药功效的剂量施用至需要该治疗的患者(动物和人类)。应了解,任何特定应用中需要使用的剂量将随患者不同而变化,不仅随所选择的特定化合物或组合物而变化,且也随施用途径、所治疗病况的性质、患者的年龄和病况、同时进行的药物治疗或患者随后所遵循的特殊膳食以及本领域技术人员将认识到的其他因素而变化,其中适当剂量最终由主治医师自行决定。对于治疗上文所提及的临床病况和疾病,本文所提供的化合物可以按含有常规无毒药理学上可接受的载体、佐剂和媒剂的剂量单位制剂的形式,经口、皮下、局部、非经肠、通过吸入喷雾或经直肠施用。非经肠施用可包括皮下注射、静脉内或肌内注射或输注技术。

[0226] 治疗可按需要持续长时段或短时段。组合物可依例如每天一至四次或更多次的方案来施用。合适治疗期可为例如至少约一周、至少约两周、至少约一个月、至少约六个月、至少约1年或无限期时间。治疗期可在达成所需结果时终止。

[0227] 组合疗法

[0228] 本文所述的化合物(例如,如本文所定义的式I化合物),可与一种或多种额外治疗剂组合施用以治疗诸如癌症的本文所描述的病症。例如,本发明提供包含本文所描述的化合物(例如,如本文所定义的式I化合物)、一种或多种额外治疗剂和药理学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,施用如本文所定义的式I化合物和一种额外治疗剂。在一些实施方案中,施用如本文所定义的式I化合物和两种额外治疗剂。在一些实施方案中,施用如本文所定义的式I化合物和三种额外治疗剂。组合疗法可通过施用两种或更多种治疗剂来实现,该两种或更多种治疗剂各自分开配制和施用。例如,如本文所定义的式I化合物和额外治疗剂可分开配制和施用。组合疗法也可通过施用在单一制剂中的两种或更多种治疗剂来实现,该单一制剂例如包含式I化合物作为一种治疗剂以及诸如MAPKAP通路抑制剂或化学治疗剂的一种或多种额外治疗剂的药物组合物。例如,如本文所定义的式I化合物和额外治疗剂可在单一制剂中施用。组合疗法也涵盖其他组合。尽管组合疗法中的两种或更多种药剂可同时施用,但其不必定如此。例如,第一药剂(或药剂组合)的施用可比第二药剂(或药剂组合)的施用提前数分钟、数小时、数天或数周。因此,两种或更多种药剂的施用可彼此在数分钟内,或彼此在1、2、3、6、9、12、15、18或24小时内,或彼此在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14天内,或彼此在2、3、4、5、6、7、8、9周或数周内。在一些情况下,甚至更长时间间隔也是有可能的。尽管在多数情况下需要用于组合疗法中的两种或更多种药剂同时存在于患者身体内,但其不必定如此。

[0229] 组合疗法也可包括使用成分药剂的不同定序的组合进行药剂中一种或多种的两次或更多次施用。例如,若药剂X和药剂Y组合使用,则将其以任何组合形式依序施用一次或多次,例如按X-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Y等的次序。

[0230] 在一些实施方案中,可与本文所提供的化合物组合施用的一种或多种额外治疗剂可为MAPKAP通路抑制剂。这种MAPKAP通路抑制剂包括例如MEK抑制剂、ERK抑制剂、RAF抑制剂和Ras抑制剂。

[0231] 示例性MEK抑制剂包括但不限于:曲美替尼、司美替尼、考比替尼、比美替尼及其药理学上可接受的盐。示例性ERK抑制剂包括但不限于:优立替尼、SCH772984、LY3214996、拉沃

替尼(ravoxertinib)、VX-11e及其药学上可接受的盐。示例性RAF抑制剂包括但不限于:LY3009120、LXH254、RAF709、达拉非尼、维罗非尼及其药学上可接受的盐。示例性Ras抑制剂包括但不限于:AMG-510、MRTX849及其药学上可接受的盐。

[0232] 本文所描述的化合物可与已知用于治疗癌症的其他治疗剂组合施用。这些其他治疗剂包括:放射线疗法、抗微管蛋白剂、DNA烷基化剂、DNA合成抑制剂、DNA嵌入剂、抗雌激素剂、抗雄激素药、类固醇、抗EGFR剂、激酶抑制剂、mTOR抑制剂、PI3激酶抑制剂、周期蛋白依赖型激酶抑制剂、CD4/CD6激酶抑制剂、拓朴异构酶抑制剂、组蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制剂、DNA甲基化抑制剂、抗HER2剂、抗血管生成剂、蛋白酶体抑制剂、沙立度胺(thalidomide)、来那度胺(lenalidomide)、抗体-药物缀合物(ADC)、包括免疫调节剂的免疫治疗剂、靶向治疗剂癌症疫苗和CAR-T细胞疗法。

[0233] 在一些实施方案中,额外治疗剂可为包括但不限于以下的化学治疗剂:抗微管蛋白剂(例如紫杉醇、包括nab-紫杉醇的用于可注射悬浮液的紫杉醇蛋白结合型粒子、艾瑞布林(eribulin)、多烯紫杉醇、伊沙匹隆(ixabepilone)、长春新碱、奥瑞他汀(auristatins)或类美登素)、长春瑞滨(vinorelbine)、DNA烷基化剂(包括顺铂、卡铂、奥沙利铂(oxaliplatin)、环磷酰胺、异环磷酰胺、替莫唑胺(temozolomide))、DNA嵌入剂或DNA拓朴异构酶抑制剂(包括蒽环霉素(anthracycline),如阿霉素、聚乙二醇化脂质体阿霉素、道诺霉素(daunorubicin)、埃达霉素(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)或表柔比星(epirubicin)、喜树碱如拓朴替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)或依昔替康(exatecan))、5-氟尿嘧啶、卡培他滨(capecitabine)、阿糖胞苷、地西他滨(decitabine)、5-氮杂胞嘧啶核苷、吉西他滨(gemcitabine)和甲胺喋呤。

[0234] 在一些其他具体实施方案中,额外治疗剂可为包括但不限于以下的激酶抑制剂:埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、来那替尼(neratinib)、阿法替尼(afatinib)、奥希替尼(osimertinib)、拉帕替尼(lapatinib)、克唑替尼(crizotinib)、布加替尼(brigatinib)、色瑞替尼(ceritinib)、艾乐替尼(alectinib)、劳拉替尼(lorlatinib)、依维莫司(everolimus)、替西罗莫司(temsirolimus)、阿贝马昔布(abemaciclib)、LEE011、帕博昔布(palbociclib)、卡博替尼(cabozantinib)、舒尼替尼(sunitinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、索拉非尼(sorafenib)、瑞戈非尼(regorafenib)、舒尼替尼、阿西替尼(axitinib)、达沙替尼(dasatinib)、伊马替尼(imatinib)、尼罗替尼(nilotinib)、艾达拉里斯(idelalisib)、依鲁替尼(ibrutinib)、BLU-667、Loxo 292、拉罗替尼(larotrectinib)和喹杂替尼(quizartinib);包括但不限于以下的抗雌激素剂:他莫昔芬(tamoxifen)、氟维司群(fulvestrant)、阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)和依西美坦(exemestane);包括但不限于以下的抗雄激素剂:乙酸阿比特龙(abiraterone acetate)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、尼鲁胺(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、乙酸环丙孕酮(cyproterone acetate);包括但不限于以下的类固醇药剂:泼尼松(prednisone)和地塞米松(dexamethasone);包括但不限于以下的PARP抑制剂:纳拉帕尼(neraparib)、奥拉帕尼(olaparib)、拉唑帕尼(talazoparib)和芦卡帕尼(rucaparib);包括但不限于以下的拓朴异构酶I抑制剂:伊立替康、喜树碱、依昔替康和拓朴替康;包括但不限于以下的拓朴异构酶II抑制剂:蒽环霉素、依托泊苷(etoposide)、磷酸依托泊苷和米托蒽醌;包括但不限于以下的组蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制剂:伏立诺他

(vorinostat)、罗米地辛(romidepsin)、帕比诺他(panobinostat)、丙戊酸和贝林诺他(belinostat);包括但不限于以下的DNA甲基化抑制剂:DZNep和5-氮杂-2'-脱氧胞苷;包括但不限于以下的蛋白酶体抑制剂:硼替佐米(bortezomib)和卡非佐米(carfilzomib);沙立度胺;来那度胺;泊利度胺(pomalidomide);包括但不限于以下的生物试剂:曲妥珠单抗(trastuzumab)、阿多曲妥珠单抗(ado-trastuzumab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、伊匹单抗(ipilimumab)、替西木单抗(tremelimumab);包括以下的抗PD-1药剂:派姆单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)、皮立珠单抗(pidilizumab)和赛咪单抗(cemiplimab);包括以下的抗PD-L1药剂:阿特殊单抗(atezolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)和BMS-936559;包括以下的抗血管生成剂:贝伐单抗(bevacizumab)和阿柏西普(aflibercept);以及包括以下的抗体-药物缀合物(ADC):DM1、DM4、MMAE、MMAF或喜树碱有效负载物;本妥昔单抗-维多汀(brentuximab vedotin)和曲妥珠单抗-美坦新(trastuzumab emtansine);放射线疗法;包括但不限于西普鲁塞-T(sipuleucel-T)的治疗性疫苗。

[0235] 在一些实施方案中,额外治疗剂可为包括但不限于以下的免疫调节剂:抗PD-1或抗PDL-1治疗剂,其包括派姆单抗、纳武单抗、阿特殊单抗、德瓦鲁单抗、BMS-936559或阿维鲁单抗;抗-TIM3(抗-HAVcr2)治疗剂,其包括但不限于TSR-022或MBG453;抗-LAG3治疗剂,其包括但不限于瑞拉单抗(relatlimab)、LAG525或TSR-033;抗-4-1BB(抗-CD37、抗-TNFRSF9)药;CD40激动剂治疗剂,其包括但不限于SGN-40、CP-870,893或R07009789;抗-CD47治疗剂,其包括但不限于Hu5F9-G4;抗-CD20治疗剂;抗-CD38治疗剂;STING激动剂,其包括但不限于ADU-S100、MK-1454、ASA404或酰胺基苯并咪唑;蒽环霉素,其包括但不限于阿霉素或米托蒽醌;低甲基化剂,其包括但不限于氮杂胞嘧啶核苷或地西他滨;其他免疫调节治疗剂,其包括但不限于表皮生长因子抑制剂、他汀类(statin)、二甲双胍、血管收缩素受体阻断剂、沙立度胺、来那度胺、泊利度胺、泼尼松或地塞米松。

[0236] 在一些实施方案中,额外治疗剂选自包括戈舍瑞林(goserelin)和亮丙立德(leuprolide)的促黄体素释放激素(LHRH)类似物。

[0237] 在一些实施方案中,额外治疗剂选自下组:依维莫司、曲贝替定(trabectedin)、凯素(abraxane)、TLK 286、AV-299、DN-101、帕佐洋尼(pazopanib)、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩扎妥林(enzastaurin)、凡德他尼(vandetanib)、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、培美曲塞(pemetrexed)、埃罗替尼、达沙替尼、尼罗替尼、德卡替尼(decatanib)、帕尼单抗、氨柔比星(amrubicin)、奥戈伏单抗(oregovomab)、Lep-etu、诺拉曲特(nolatrexed)、azd2171、巴他布尔(batabulin)、奥法木单抗(ofatumumab)、扎木单抗(zanolimumab)、艾特啡林(edotecarin)、汉防己碱(tetrandrine)、卢比替康(rubitecan)、替米利芬(tesmiflifen)、奥利默森(oblimersen)、替西单抗(ticilimumab)、伊匹单抗、棉子酚、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西仑吉肽(cilengitide)、吉马替康(gimatecan)、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR₁KRX-0402、甲硫蒽酮(lucanthone)、LY 317615、纽拉迪布(neuradiab)、维特斯潘(vitespan)、Rta 744、Sdx 102、他仑帕奈(talampanel)、阿曲生坦(atrasentan)、Xr 311、罗米地辛、ADS-100380、舒尼替尼、5-氟尿嘧啶、伏立诺他、依托泊苷、吉西他滨、阿霉素、伊立替康、脂质体阿霉素、5'-脱氧-5-氟尿

昔、长春新碱、替莫唑胺、ZK-304709、塞利希布 (seliciclib); PD0325901、AZD-6244、卡培他滨、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-桥氧基-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-乙基]苯甲酰基]-二钠盐七水合物、喜树碱、PEG标记伊立替康、他莫昔芬、柠檬酸-托瑞米芬 (toremifene citrate)、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、DES (己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、缀合的雌激素、贝伐单抗、IMC-1C11、CHIR-258; 3-[5-(甲磺酰基哌啶甲基)-吡啶基]-喹啉酮、凡塔蓝尼 (vatalanib)、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser (Bu t)6, Azgly 10] 的乙酸盐 (pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser (Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂乙酸盐 [C₅₉H₈₄N₁₈O₄-(C₂H₄O₂)_x 其中x=1至2.4])、乙酸戈舍瑞林、乙酸亮丙立德、双羟萘酸-曲普瑞林 (triptorelin pamoate)、乙酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、乙酸甲地孕酮、雷诺昔酚 (raloxifene)、比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁胺、乙酸甲地孕酮、CP-724714; TAK-165、HKI-272、埃罗替尼、拉帕替尼、卡奈替尼 (canertinib)、ABX-EGF抗体、艾必妥 (erbitux)、EKB-569、PKI-166、GW-572016、爱纳法尼 (Ionafarnib)、BMS-214662、替吡法尼 (tipifarnib); 氨磷汀 (amifostine)、NVP-LAQ824、辛二酰基苯胺羟肟酸、丙戊酸、曲古抑菌素A (trichostatin A)、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、氨鲁米特、安吡啶 (arnsacrine)、阿那格雷 (anagrelide)、L-天门冬酰胺酶、卡介苗 (Bacillus Calmette-Guerin, BCG) 疫苗、博莱霉素 (bleomycin)、布舍瑞林 (buserelin)、白消安 (busulfan)、卡铂、卡莫司汀 (carmustine)、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨 (cladribine)、氯膦酸盐、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪 (dacarbazine)、放线菌素D、道诺霉素、己烯雌酚、表柔比星、氟达拉滨、氟氢可的松、氟羟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、格列卫 (gleevec)、羟脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀 (lomustine)、氮芥、美法仑 (melphalan)、6-巯基嘌呤、美司钠 (mesna)、甲胺喋呤、丝裂霉素、米托坦 (mitotane)、米托蒽醌、尼鲁胺、奥曲肽 (octreotide)、奥沙利铂、帕米膦酸盐、喷司他汀 (pentostatin)、普卡霉素 (plicamycin)、卟吩姆 (porfimer)、丙卡巴肼 (procarbazine)、雷替曲塞 (raltitrexed)、利妥昔单抗、链脲霉素 (streptozocin)、替尼泊苷 (teniposide)、睾酮、沙立度胺、硫鸟嘌呤、噻替派 (thiotepa)、维甲酸、长春地辛、13-顺-维他命A酸、苯丙氨酸芥子、尿嘧啶芥、雌氮芥、六甲蜜胺、氟尿苷、5-脱氧尿苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷、6-巯基嘌呤、脱氧助间型霉素 (deoxycofomycin)、钙化三醇、戊柔比星 (valrubicin)、光神霉素 (mithramycin)、长春碱、长春瑞滨、拓朴替康、拉佐欣 (razoxin)、马立马司他 (marimastat)、COL-3、新伐司他 (neovastat)、BMS-275291、角鲨胺 (squalamine)、内皮抑制素、SU5416、SU6668、EMD121974、介白素-12、IM862、血管抑制素、维他欣 (vitaxin)、曲洛昔芬 (droloxifene)、依达氧芬 (idoxifene)、螺内酯、非那雄安 (finasteride)、西米替丁 (cimetidine)、曲妥珠单抗、地尼白介素 (denileukin diftitox)、吉非替尼、硼替佐米、伊立替康、拓朴替康、阿霉素、多烯紫杉醇、长春瑞滨、贝伐单抗 (单克隆抗体) 和尔必得舒 (erbitux)、不含氢化蓖麻油的紫杉醇、埃博霉素B (epithilone B)、BMS-247550、BMS-310705、曲洛昔芬 (droloxifene)、4-羟基他莫昔芬、派多西芬 (pipendoxifene)、ERA-923、阿佐昔芬 (arzoxifene)、氟维司群、阿考比芬 (acolbifene)、拉索昔芬 (lasofoxifene)、艾多昔芬 (idoxifene)、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素 (rapamycin)、40-0-(2-羟乙基)-雷帕霉素、替西罗莫司、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素 (wortmannin)、ZM336372、L-779,450、PEG-非格

司亭(PEG-filgrastim)、达贝泊汀(darbepoetin)、红血球生成素、粒细胞集落刺激因子、左仑膦酸盐(zolendronate)、泼尼松、西妥昔单抗、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组胺瑞林(histrelin)、聚乙二醇化干扰素 α -2a、干扰素 α -2a、聚乙二醇化干扰素 α -2b、干扰素 α -2b、阿扎胞苷(azacitidine)、PEG-L-天门冬酰胺酶、来那度胺、吉妥单抗(gemtuzumab)、氢化可的松、介白素-11、右雷佐生(dexrazoxane)、阿仑单抗(alemtuzumab)、全反-维他命A酸、酮康唑、介白素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥子气、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、雄激素、地西他滨、六甲蜜胺、贝瑟罗汀(bexarotene)、托西莫单抗(tositumomab)、三氧化二砷、皮质酮、依替膦酸盐(etidronate)、米托坦、环孢素、脂质体道诺霉素、埃德温纳-天门冬酰胺酶(Edwinasparaginase)、锶89、卡素匹坦(casopitant)、奈妥吡坦(netupitant)、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼(palonosetron)、阿匹坦(aprepitant)、苯海拉明(diphenhydramine)、羟嗪、甲氧氯普胺、劳拉西泮(lorazepam)、阿普唑仑(alprazolam)、氟哌啶醇、氟哌利多、屈大麻酚(dronabinol)、地塞米松、甲基泼尼松龙、丙氯拉嗪、格拉司琼(granisetron)、昂丹司琼(ondansetron)、多拉司琼(dolasetron)、特比司琼(tropisetron)、聚乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)、红血球生成素、阿法依泊汀(epoetin alfa)和阿法达贝泊汀(darbepoetin alfa)、易普单抗(ipilimumab)、维罗非尼及其混合物。

[0238] 药物组合物和试剂盒

[0239] 本发明的另一方面提供包含与药学上可接受的载体一起配制的如本文所公开的化合物的药物组合物。具体地,本发明提供包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的如本文所公开的化合物的药物组合物。这些制剂包括适用于经口、经直肠、局部、经颊、非经肠(例如皮下、肌内、皮内或静脉内)、经直肠、经阴道或雾剂施用的制剂,但在任何给定情况下最合适的施用形式将视所治疗病况的程度和严重性而定,且视所使用特定化合物的性质而定。例如,所公开的组合物可以按单位剂量形式配制,和/或可经配制用于经口或皮下施用。

[0240] 示例性药物组合物可以按医药制剂形式,例如以固体、半固体或液体形式使用,该形式含有作为活性组分的本文所描述的化合物中的一个或多个与适用于外部、经肠或非经肠施用的有机或无机载体或赋形剂的混合物。活性组分可例如与用于片剂、丸剂、胶囊、栓剂、溶液、乳液、悬浮液和任何其他合适使用形式的常用无毒、药学上可接受的载体混配。活性目标化合物以足以对疾病的过程或病况产生所需作用的量包括于药物组合物中。

[0241] 对于制备诸如片剂的固体组合物,可将主要活性组分与例如常规制作片剂的组分(如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或胶)的医药载体和例如水的其他医药稀释剂混合,以形成含有本文所提供的化合物或其无毒、药学上可接受的盐的均质混合物的固体预制组合物。当提及这些预制组合物为均质预制组合物时,是指活性组分均匀分散在整个组合物中,以使得组合物可易于再分为同等有效的单位剂型,如片剂、丸剂和胶囊。

[0242] 在用于经口施用的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖衣药丸、散剂、颗粒剂及其类似物)中,本发明组合物与诸如柠檬酸钠或磷酸二钙的一种或多种药学上可接受的载体和/或以下中的任一者混合:(1)填充剂或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和/或硅酸;(2)粘合剂,如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;

(3) 保湿剂,如甘油; (4) 崩解剂,如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或树薯淀粉、海藻酸、特定硅酸盐和碳酸钠; (5) 溶液阻滞剂,如石蜡; (6) 吸收促进剂,如季铵化合物; (7) 湿润剂,如乙醇和甘油单硬脂酸酯; (8) 吸收剂,如高岭土和膨润土; (9) 润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物; 和 (10) 着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,组合物也可包含缓冲剂。也可使用诸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其类似物的赋形剂,将类似类型的固体组合物用作软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0243] 片剂可通过任选地与一种或多种助剂一起压缩或模制来制造。压缩片剂可使用粘合剂(例如明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备。模制片剂可通过在合适机器中模制经惰性液体稀释剂湿润的本发明组合物的混合物来制造。片剂和诸如糖衣药丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的其他固体剂型,可任选地进行刻痕或制备有诸如医药配制领域中熟知的肠溶包衣及其他包衣的包衣和外壳。

[0244] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液以及散剂。用于经口施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酞剂。除本发明组合物以外,液体剂型可含有本领域中常用的惰性稀释剂,诸如水或其他溶剂; 增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(具体地,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯、环糊精及其混合物。

[0245] 除本发明组合物以外,悬浮液也可含有悬浮剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄芪胶及其混合物。

[0246] 用于经直肠或经阴道施用的制剂可以栓剂形式呈现,该栓剂可通过将本发明组合物与包含例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸盐的一种或多种合适的非刺激性赋形剂或载体混合来制备,且其在室温下为固体,但在体温下为液体,且因此将在体腔中融化且释放活性剂。

[0247] 用于经皮施用本发明组合物的剂型包括散剂、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴片和吸入剂。活性成分可在无菌条件下与药学上可接受的载体且与可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0248] 除本发明组合物以外,软膏、糊剂、乳膏和凝胶也可含有诸如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、聚硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物的赋形剂。

[0249] 除本发明组合物以外,散剂和喷雾剂也可含有诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物的赋形剂。喷雾剂可另外含有诸如氯氟烃和挥发性未经取代烃(如丁烷和丙烷)的常规推进剂。

[0250] 本发明的组合物和化合物可替代地通过雾剂施用。这通过制备含有该化合物的水性雾剂、脂质体制剂或固体颗粒来实现。可使用非水性(例如碳氟化合物推进剂)悬浮液。可使用超声波喷雾器,因为其使药剂向剪切力的暴露达到最少,该剪切力可能会导致包含在

本发明组合物中的化合物降解。通常,水性雾剂通过将本发明组合物的水性溶液或悬浮液与常规药学上可接受的载体和稳定剂一起配制来制造。载体和稳定剂随特定本发明组合物的需求而变化,但通常包括非离子界面活性剂(吐温类、共聚物Pluronic类或聚乙二醇);无害蛋白质,如血清白蛋白;脱水山梨糖醇酯;油酸;卵磷脂;氨基酸如甘氨酸;缓冲剂;盐;糖或糖醇。雾剂一般由等张溶液制备。

[0251] 适用于非经肠施用的本发明药物组合物,包含本发明组合物以及一种或多种药学上可接受的无菌等张水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液或可在即将使用之前复原成无菌可注射溶液或分散液的无菌散剂,所述无菌散剂可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等张的溶质或悬浮剂或增稠剂。

[0252] 可用于本文所提供的药物组合物中的合适水性和非水性载体的实施例,包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其类似物)及其合适混合物、植物油(如橄榄油)和可注射有机酯(如油酸乙酯)以及环糊精。适当流动性可例如通过使用诸如卵磷脂的包衣材料,通过在分散液的情况下维持所需粒度,以及通过使用界面活性剂来维持。

[0253] 在另一方面中,提供经肠药物制剂,其包括所公开化合物和肠溶材料;以及其药学上可接受的载体或赋形剂。肠溶材料是指实质上在胃酸性环境中不溶,且在特定pH下主要可溶于肠道流体中的聚合物。小肠为胃与大肠之间的胃肠道(肠)的一部分,且包括十二指肠、空肠和回肠。十二指肠的pH为约5.5,空肠的pH为约6.5且末端回肠的pH为约7.5。

[0254] 因此,肠溶材料为不可溶的,例如直至pH为约5.0、约5.2、约5.4、约5.6、约5.8、约6.0、约6.2、约6.4、约6.6、约6.8、约7.0、约7.2、约7.4、约7.6、约7.8、约8.0、约8.2、约8.4、约8.6、约8.8、约9.0、约9.2、约9.4、约9.6、约9.8或约10.0为止。示例性肠溶材料包括:邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP);邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP);聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯(PVAP);琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);苯偏三酸乙酸纤维素;琥珀酸羟丙基甲基纤维素;琥珀酸乙酸纤维素;六氢邻苯二甲酸乙酸纤维素;邻苯二甲酸丙酸纤维素;顺丁烯二酸乙酸纤维素;乙酸丁酸纤维素;乙酸丙酸纤维素;甲基甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的共聚物;丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯与甲基丙烯酸的共聚物;甲基乙烯醚与顺丁烯二酸酐的共聚物(Gantrez ES系列);甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯三甲基铵丙烯酸乙酯共聚物;天然树脂如玉米蛋白、虫胶和柯巴脂松香(copal colophorium);以及若干市售肠溶分散系统(例如Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric和Aquateric)。上文材料各自的溶解度为已知的,或可易于活体外测定。前述材料为可能性材料清单,但受益于本发明的本领域技术人员将认识到,其为不全面的且存在满足本文所描述的目标的其他肠溶材料。

[0255] 有利地,本文提供用于例如需要治疗癌症的消费者的试剂盒。所述试剂盒包括诸如上文所描述的剂型的合适剂型;和描述使用该剂型以介导、减少或预防发炎的方法的说明书。说明书将引导消费者或医学人员按照本领域技术人员已知的施用模式施用该剂型。所述试剂盒可有利地以单个或多个试剂盒单元形式封装且出售。此类试剂盒的实施例为所谓的泡壳封装。泡壳封装在封装行业中为人所熟知,且广泛地用于封装医药单位剂型(片剂、胶囊及其类似物)。泡壳封装一般由用优选透明塑料材料箔覆盖的相对刚性材料片材组成。在封装过程期间,在塑料箔中形成凹槽。凹槽具有待封装的片剂或胶囊的尺寸和形状。接下来,将片剂或胶囊置放于凹槽中,且在与形成凹槽的方向相反的箔面处抵靠着塑料箔

密封相对刚性材料片材。结果,将片剂或胶囊密封于塑料箔与片材之间的凹槽中。优选地,片材强度使得可通过在凹槽上手动施加压力而在片材中凹槽位置处形成开口,以从泡壳封装移除片剂或胶囊。随后,片剂或胶囊可通过该开口来移除。

[0256] 可能需要在试剂盒上提供记忆辅助,例如以紧邻片剂或胶囊的编号形式,该编号对应于用药方案中应摄取如此规定的片剂或胶囊的天数。此类记忆辅助的另一实施例为印刷于卡片上的日程表,如下例如“第一周,星期一、星期二、…等;第二周,星期一、星期二、…等”。记忆辅助的其他变化形式为显而易见的。“日剂量”可为要在指定日期服用的单一片剂或胶囊,或若干丸剂或胶囊。此外,第一化合物的日剂量可由一个片剂或胶囊组成,而第二化合物的日剂量可由若干片剂或胶囊组成,且反的也然。记忆辅助应反映此情况。

实施例

[0257] 本文所描述的化合物可以多种方式基于本文所含的教示内容和本领域中已知的合成程序来制备。在下文所描述的合成方法的描述中,应理解,除非另外指示,否则包括溶剂选择、反应氛围、反应温度、实验持续时间和处理程序的所有推荐的反应条件,均可经选择为用于该反应的条件标准。熟悉有机合成技术的人员应理解,分子的各种部分上所存在的官能团应与所推荐的试剂和反应可相容。不可与反应条件兼容的取代基,对本领域技术人员来说是显而易见的,且因此指示替代性方法。用于实施例的起始材料为市售的,或容易地通过标准方法由已知材料制备。

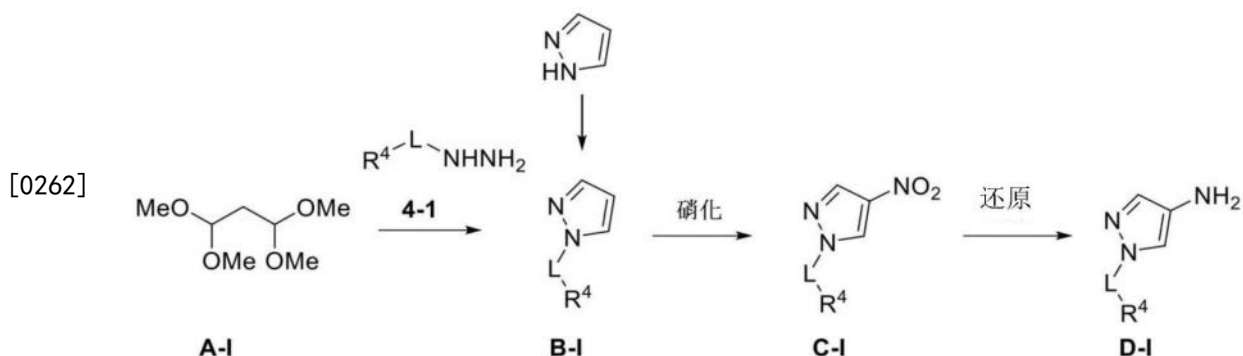
[0258] 以下缩写用于本发明中,且具有以下定义:“ADP”为二磷酸腺苷,“Boc”为叔丁基碳酸酯,“CDI”为羰基二咪唑,“conc.”为浓缩的,“Cs₂CO₃”为碳酸铯,“CuI”为碘化铜(I),“DBU”为1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯,“DCC”为N,N'-二环己基碳化二亚胺,“DCE”为二氯乙烷,“DCM”为二氯甲烷,“DIEA”为N,N-二异丙基乙胺,“DMA”为N,N-二甲基乙酰胺,“DMAP”为4-(二甲氨基)吡啶,“DMF”为N,N-二甲基甲酰胺,“dppf”为1,1'-双(二苯膦基)二茂铁,“DMEM”为杜尔贝科氏改良伊格尔培养基(Dulbecco's Modified Eagle Media),“DMSO”为二甲亚砜,“DPPA”为二苯基磷酰基叠氮化物,“EDC”为1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺,“ESI”为电喷雾电离,“Et₂O”为二乙醚,“EtOAc”为乙酸乙酯,“EtOH”为乙醇,“GST”为谷胱甘肽S-转移酶,“h”为小时,“HBTU”为(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲脒鎓六氟磷酸盐,“H₂”为氢气,“HCl”为盐酸,“Hex”为己烷,“H₂O”为水,“HOBT”为羟基苯并三唑,“IC₅₀”为半最大抑制浓度,“K₂CO₃”为碳酸钾,“K₃PO₄”为磷酸钾,“LiMHDS”为双(三甲基硅烷基)酰胺锂,“MeCN”为乙腈,“MeOH”为甲醇,“Me₄tBuXPhos”为二叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-联苯基]-2-基)膦,“MgSO₄”为硫酸镁,“MHz”为兆赫兹,“min”为分钟,“MS”为质谱法,“MTBE”为甲基叔丁醚,“NADH”为烟碱酰胺腺嘌呤二核苷酸,“NaH”为氢化钠,“NaHCO₃”为碳酸氢钠,“Na₂SO₄”为硫酸钠,“NH₄Cl”为氯化铵,“NaSMe”为硫代甲醇钠,“NBS”为N-溴代丁二酰亚胺,“NMR”为核磁共振,“PBS”为磷酸盐缓冲盐水,“Pd/C”为碳载钯,“Pd₂(dba)₃”为三(二亚苺基丙酮)二钯(0),“Pd(OAc)₂”为乙酸钯(II),“Pd(PPh₃)₄”为四(三苯基膦)钯(0),“prep-HPLC”为制备型高效液相色谱法,“PyBOP”为苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基鎓六氟磷酸盐,“RT”为也称为“环境温度”的室温,其应理解为由介于15°C-25°C范围内的一系列正常实验室温度组成,“satd.”为饱和的,“T₃P”为正丙烷磷酸酐,“TEA”为三乙胺,“TFA”为三氟乙酸,“THF”为四氢呋喃,“TMS”为三甲基硅烷基,“Tris”为三(羟甲基)氨

基甲烷,“Xantphos”为4,5-双(二苯膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽,“X-Phos”为2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯,以及“ZnCl₂”为氯化锌。

[0259] 通用化学反应

[0260] 本文所描述的示例性化合物可通过下文流程(scheme)中所例示的通用合成方法、中间物制备和随附实施例获得。

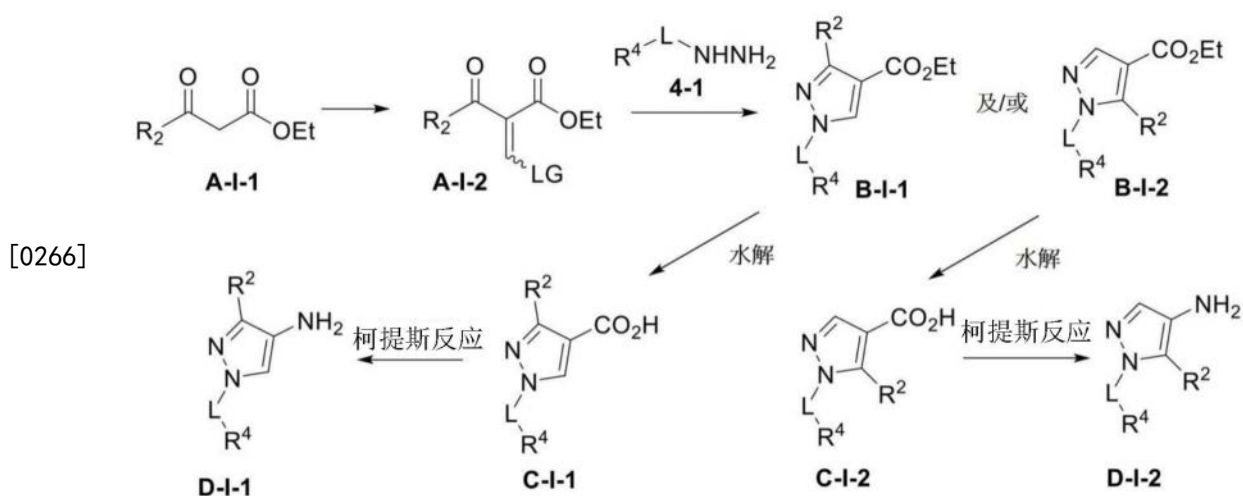
[0261] 流程1



[0263] 示例性吡唑制备方法已公开于W02006/071940和W02008/1311227中,其内容以全文引用的方式并入本文。在流程1中,R⁴-L取代的吡唑胺D-I可通过缩合脒4-1(本领域技术人员可容易获得)与1,1,3,3-四甲氧基丙烷A-I以得到R⁴-L取代的吡唑B-I来获得。该转化的条件包括在乙醇HCl中的加热。本领域技术人员应进一步认识到,在一些实施方案中,R⁴-L取代的吡唑B-I通过直接烷基化吡唑来制备。在一些实施方案中,通过本领域技术人员所熟悉的标准条件,对吡唑B-I进行区域选择性地硝化,得到硝基吡唑C-I。最后,采用诸如钨或镍的氢化催化剂,对硝基吡唑C-I进行氢化,得到吡唑胺D-I。

[0264] 在流程1中,R⁴的实施例包括具有如由下文中间物表所例示的合适任选取代基的杂环基和NR⁶R⁹,其中R⁶和R⁹各自可独立地为烷基,L的实施例包括-(CH₂)_m,其中m可为0、1、2或3,且当m为0时,R⁴经C-连接至吡唑;当m为1时,R⁴经C-连接至L;且当m为2或3时,R⁴经N-连接或经C-连接至L。

[0265] 流程2

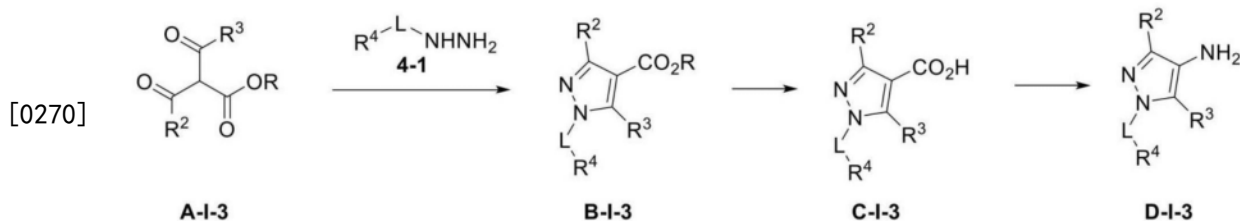


[0267] 一般的经单一R²(即其中一个R²不为氢)取代的吡唑胺D-I-1和D-I-2的额外实施例系,如流程2中所描述来制备。使酮酯A-I-1与N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛或三乙基原甲酸酯/乙酸酐反应,得到A-I-2(其中LG为后续环化/吡唑形成反应中所需的适当离去基)。在存

在酸的情况下,使A-I-2与胍4-1(本领域技术人员可容易地获得)反应,主要得到B-I-1或其位置异构体B-I-2。环化的区位化学在本领域技术人员所熟悉的条件(如温度和溶剂)下受到控制。用于合成B-I-1(其中R²不为氢)的条件包括:在LG为OEt的情况下,在质子溶剂(如乙醇)中,在低温(-10°C至RT)下,在存在酸的情况下。用于合成B-I-2的条件包括:在LG为NMe₂的情况下,在质子溶剂(如乙醇)中,在回流下,在存在酸的情况下。继而,使用本领域技术人员已知的标准条件,将酯B-I-1或B-I-2转化成对应酸C-I-1或C-I-2。通过柯提斯重排反应将C-I-1或C-I-2转化成对应胺D-I-1或D-I-2。

[0268] 在流程2中, LG的实施例包括OMe、OEt和N(CH₃)₂, R²的实施例包括烷基和环烷基,其中烷基和环烷基任选地被氟化, R⁴的实施例包括具有如下文中间物表所例示的合适任选取代基的杂环基和NR⁶R⁹,其中R⁶和R⁹各自可独立地为烷基, L的实施例包括-(CH₂)_m-,其中m可为0、1、2或3,且当m为0时, R⁴经C-连接至吡唑;当m为1时, R⁴经C-连接至L;且当m为2或3时, R⁴经N-连接或经C-连接至L。

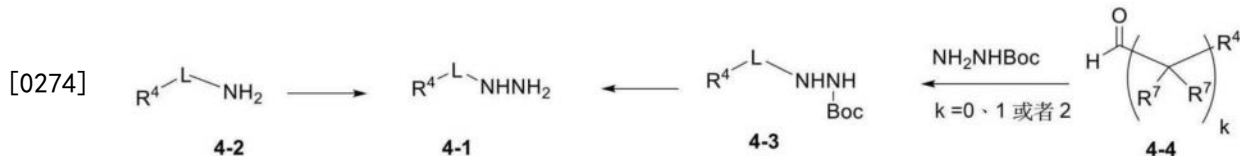
[0269] 流程3



[0271] 以与流程2类似的方式,流程3例示胺D-I-3的一般制备。吡唑酯B-I-3通过使胍4-1(本领域技术人员可容易地获得)与中间物A-I-3反应来制备。在一些实施方案中, R²和R³部分经独立地改变,以使得R³与R²相同或不同。使用本领域技术人员已知的标准条件,将酯B-I-3转化成对应酸C-I-3。在本领域技术人员已知的标准柯提斯重排反应条件下,将酸C-I-3转化成胺D-I-3。

[0272] 在流程3中, R²和R³的实施例可独立地包括烷基和环烷基,其中烷基和环烷基任选地被氟化, R⁴的实施例包括具有如下文中间物表所例示的合适任选取代基的杂环基和NR⁶R⁹,其中R⁶和R⁹各自可独立地为烷基, L的实施例包括-(CH₂)_m-,其中m可为0、1、2或3,且当m为0时, R⁴经C-连接至吡唑;当m为1时, R⁴经C-连接至L;且当m为2或3时, R⁴经N-连接或经C-连接至L。

[0273] 流程4

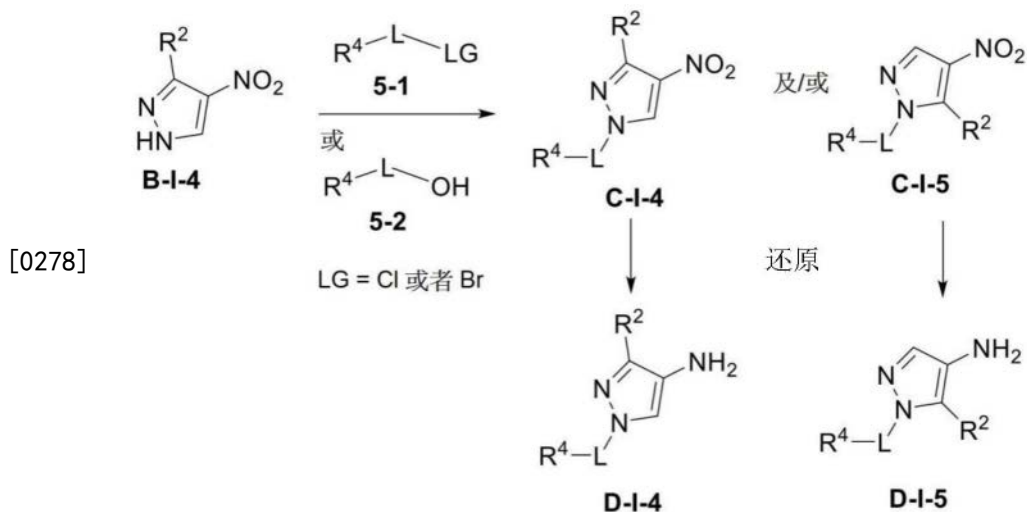


[0275] 在一些实施方案中,非市售胍4-1可容易地通过流程4中所示的两种方法来制备。一种方法涉及胺4-2重氮化,接着使用本领域技术人员所熟悉的条件,例如通过在存在质子源的情况下,用Sn(II)Cl₂处理进行还原。或者,胍4-1可通过叔丁氧基羰基的酸催化移除,来从对应N-叔丁氧基羰基胍4-3获得。本领域技术人员应认识到,在一些实施方案中,氨基甲酸酯4-3向胍4-1的转化,也在反应序次内原位实现。因此,在其中胍4-1通常在存在酸的情况下使用的所有流程中,氨基甲酸酯4-3均为胍4-1的代替物。N-叔丁氧基羰基胍4-3可通

过用市售醛或酮4-4和肼羧酸叔丁酯进行还原性胺化来制备。

[0276] 在流程4中, R^4 的实施例包括具有如由下文中间物表所例示的合适任选取代基的杂环基和 NR^6R^9 , 其中 R^6 和 R^9 各自可独立地为烷基, L 的实施例包括 $-(C(R^{10})_2)_m-$, 其中 R^{10} 的实施例为 H , 且其中 m 可为 0、1、2 或 3; 且当 m 为 0 时, R^4 经 C-连接至氮; 当 m 为 1 时, R^4 经 C-连接至 L ; 且当 m 为 2 或 3 时, R^4 经 N-连接或经 C-连接至 L 。

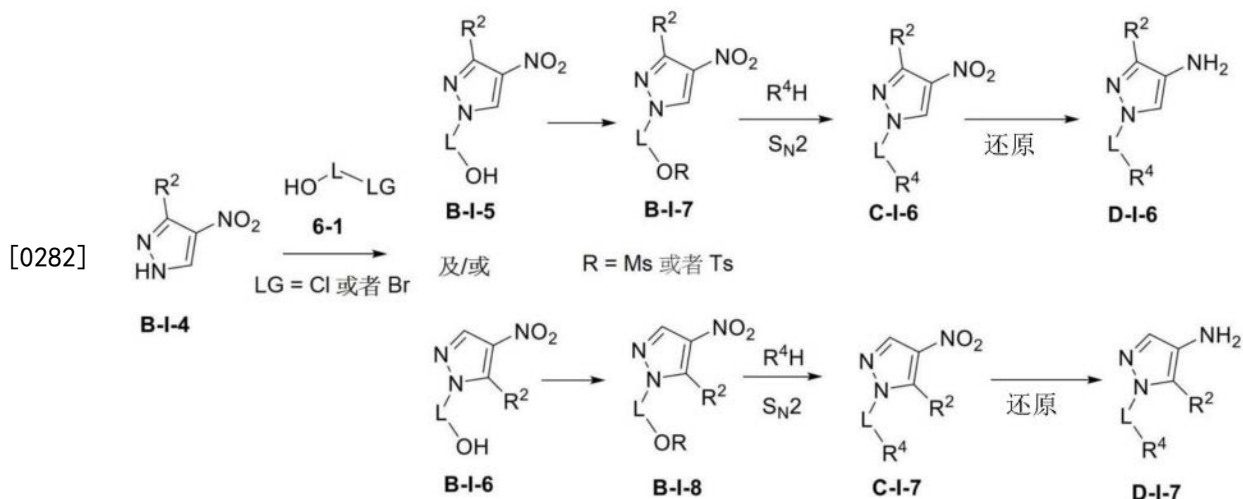
[0277] 流程5



[0279] 在一些实施方案中, 一般吡唑胺 D-I-4 或 D-I-5 通过流程 5 中所示的两种方法来制备。在此流程中, 显示了 R^4-L 连接的 5-1 或 5-2 的实施例。一种方法涉及在存在碱 (例如碳酸钾、碳酸铯或氢氧化钠) 和极性非质子溶剂 (二甲亚砜、二甲基甲酰胺、四氢呋喃或其类似物) 的情况下, 在介于环境温度与 $150^\circ C$ 之间的温度下, 用市售 5-1 来烷基化 B-I-4 (本领域技术人员可容易地获得) 以得到硝基吡唑 C-I-4 和/或 C-I-5。D-I-4 或 D-I-5 的替代性制备, 涉及 B-I-4 与市售 5-2 的光延反应, 以得到硝基吡唑 C-I-4 和 C-I-5。本领域技术人员应理解, C-I-4 和 C-I-5 在以混合物形式产生时, 通过 SFC 纯化、结晶或层析分离。最后, 在存在氢化催化剂 (如钯或镍) 或的轻度还原条件 (如锌或铁和氯化铵) 的情况下, 还原硝基吡唑 C-I-4 和 C-I-5, 以得到吡唑胺 D-I-4 和 D-I-5。

[0280] 在流程 5 中, LG 的实施例包括 Cl 和 Br , R^2 的实施例包括烷基、环烷基、烷氧基、卤素和 CN , 其中烷基、环烷基或烷氧基任选地可被氟化, R^4 的实施例包括具有如由下文中间物表所例示的合适任选取代基的杂环基、 $C(O)NR^6R^9$ 和 NR^6R^9 , 其中 R^6 和 R^9 各自可独立地为 H 或烷基, L 的实施例包括 $-(CH_2)_m-$, 其中 m 可为 0、1、2 或 3; 且当 m 为 0 时, R^4 经 C-连接至吡唑; 当 m 为 1 时, R^4 经 C-连接至 L ; 且当 m 为 2 或 3 时, R^4 经 N-连接或经 C-连接至 L 。

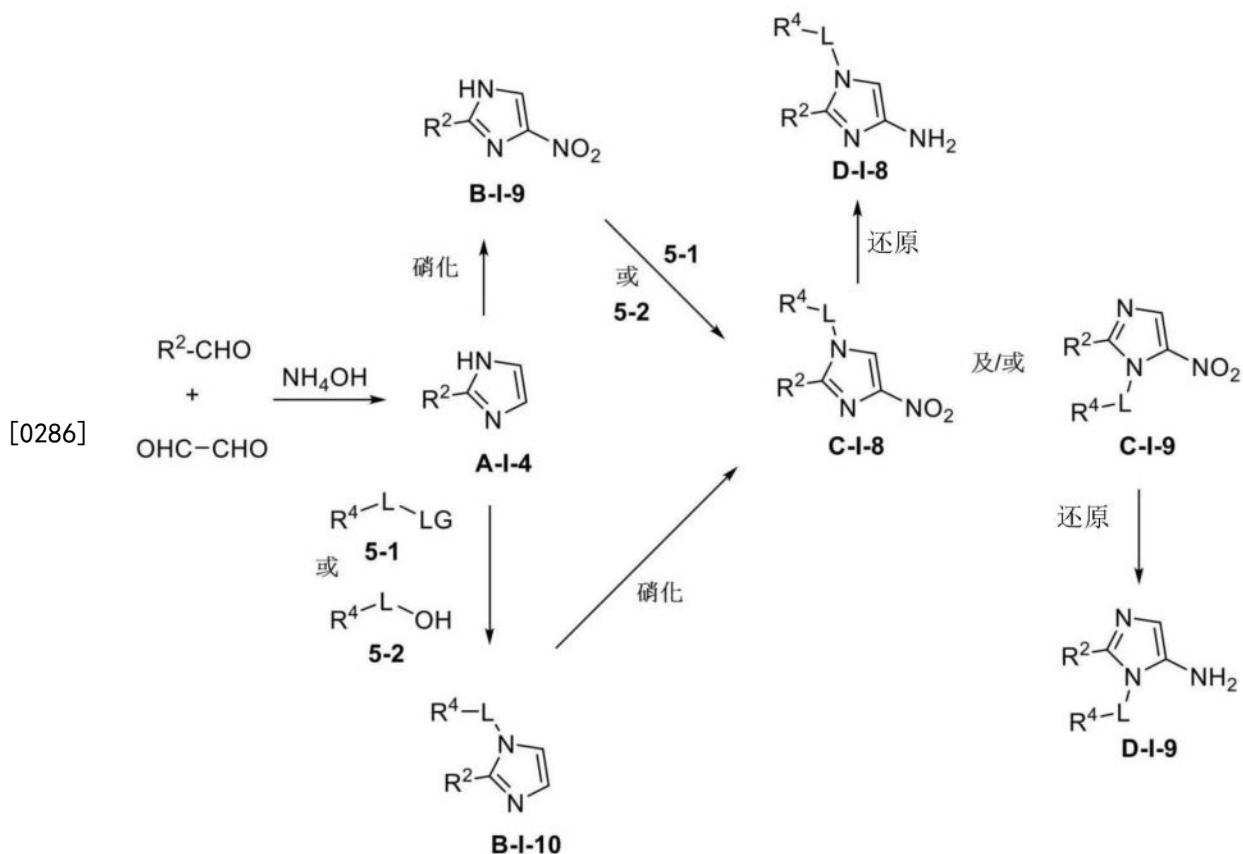
[0281] 流程6



[0283] 在一些实施方案中,一般吡唑胺D-I-6和D-I-7,如流程6中所示来制备。在该流程中显示了R⁴-L-连接的6-1的实施例。用6-1烷基化B-I-4(本领域技术人员可容易地获得),得到硝基吡唑B-I-5和B-I-6的混合物。此两种异构体B-I-5和B-I-6通过SFC纯化、结晶或层析来分离。使用MsCl或TsCl活化各异构体B-I-5或B-I-6,分别得到B-I-7或B-I-8(R为Ms或Ts)。用胺R⁴-H置换OMs或OTs,分别得到C-I-6或C-I-7。最后,在存在氢化催化剂(如钯、镍)或轻度还原条件(如锌或铁和氯化铵)的情况下,还原硝基吡唑C-I-6或C-I-7,得到吡唑胺D-I-6或D-I-7。

[0284] 在流程6中,LG的实施例包括Cl和Br,R的实施例包括甲磺酸根和甲苯磺酸根,R²的实施例包括烷基、环烷基、烷氧基、卤素和CN,其中烷基、环烷基或烷氧基任选地可被氟化,R⁴的实施例包括具有如由下文中间物表所例示的合适任选取代基的杂环基和NR⁶R⁹,其中R⁶和R⁹各自可独立地为烷基,L的实施例包括-(CH₂)_m-,其中m为2或3,且R⁴为N-连接的。

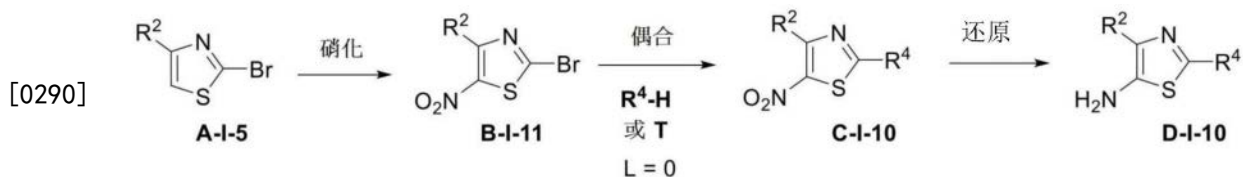
[0285] 流程7



[0287] 流程7例示一般胺D-I-8和D-I-9的合成。因此,在存在氢氧化铵的情况下,缩合市售醛与乙二醛,得到被 R^2 取代的咪唑A-I-4。在该流程中显示了 R^4-L -连接的5-1或5-2的实施例。通过本领域技术人员已知的条件(例如在介于 0°C 至 100°C 范围温度下的硝酸/浓硫酸),硝化咪唑A-I-4以得到硝基咪唑B-I-9。通过烷基化(5-1)或光延反应(5-2),将B-I-9转化成C-I-8和C-I-9的混合物。在一些实施方案中,经取代的硝基咪唑C-I-8和C-I-9可通过由A-I-4进行烷基化(5-1)或光延反应(5-2)以得到B-I-10来获得。随后,硝化B-I-10,得到C-I-8和C-I-9。此两种区位异构体C-I-8和C-I-9可通过SFC纯化、结晶或层析来分离。在存在诸如钯或镍的氢化催化剂,或诸如锌或铁和氯化铵的轻度还原条件的情况下,还原各硝基咪唑C-I-6和C-I-7,分别得到对应的咪唑胺D-I-8和D-I-9。

[0288] 在流程7中,LG的实施例包括Cl和Br, R^2 的实施例包括烷基和环烷基,其中烷基和环烷基任选地被氟化, R^4 的实施例包括具有如由下文中间物表所例示的合适任选取代基的杂环基和 NR^6R^9 ,其中 R^6 和 R^9 各自可独立地为烷基,L的实施例包括 $-(CH_2)_m-$,其中m可为2或3,L经N-连接至咪唑环。

[0289] 流程8

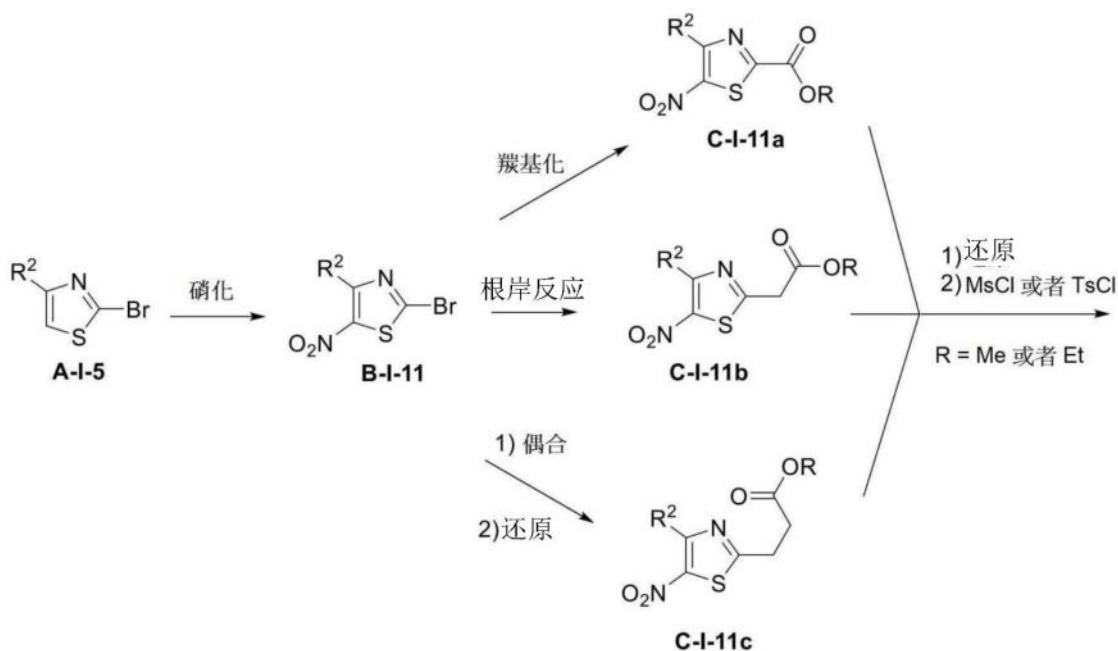


[0291] 如流程8中所例示,在一些实施方案中,经取代的噻唑胺D-I-10可由经适当取代的噻唑A-I-5(本领域技术人员可容易地获得)来制备。此方法已描述于W02006072436中,其内容以全文引用的方式并入本文。使用发烟硝酸或具有硫酸的硝酸来硝化溴噻唑A-I-5,得到

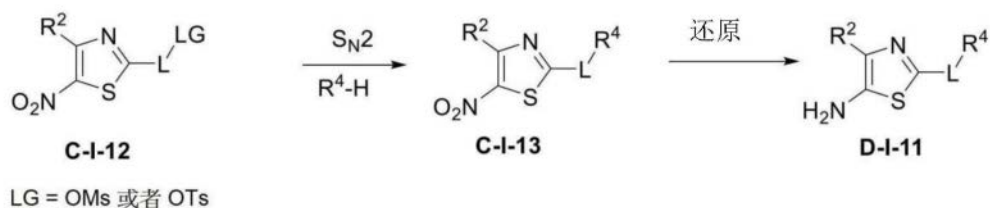
溴硝基噻唑B-I-11。B-I-11上的溴官能团可在存在TEA或K₂CO₃的情况下,使用本领域技术人员所熟悉的条件如巴哈法(Buchwald)、乌尔曼(Ullmann)或亲核性芳族取代反应,由各种胺R⁴-H置换,得到C-I-10,其中R⁴为N-连接的。使用B-I-11与包括但不限于其他硼盐的市售或合成硼酸盐T进行铃木反应(Suzuki reaction)(参见流程16),得到C-I-10,其中R⁴为C-连接的。最后,在存在诸如钯或镍的氢化催化剂,或诸如锌或铁和氯化铵的轻度还原条件的情况下,还原C-I-10,得到对应噻唑胺D-I-10。

[0292] 在流程8中,R²的实施例包括烷基、环烷基、烷氧基、卤素和CN,其中烷基、环烷基或烷氧基任选地被氟化,且R⁴的实施例包括具有如由下文中间物表所例示的合适任选取代基的杂环基和NR⁶R⁹,其中R⁶和R⁹各自可独立地为烷基。

[0293] 流程9



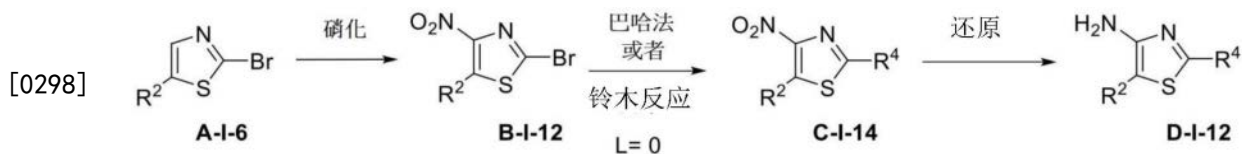
[0294]



[0295] 如流程9中所例示,在一些实施方案中,经取代的噻唑胺D-I-11可由经适当取代的噻唑A-I-5(本领域技术人员可容易地获得)来制备。此方法已描述于W02009158373、W02016135163和W02011075515中,其内容以全文引用的方式并入本文。使用发烟硝酸或具有硫酸的硝酸来硝化溴噻唑A-I-5,得到溴硝基噻唑B-I-11。B-I-11上的溴官能团可使用本领域技术人员所熟悉的条件如羰基化(C-I-11a)、根岸(Negishi)反应(锌介导的偶合条件,(C-I-11b))、菌头(Sonogashira)或赫克(Heck)偶合反应,由各种接头(L)合成子置换,接着进行适当还原,得到C-C-连接的C-I-11c。可将C-I-11a、C-I-11b和C-I-11c还原成伯醇,接着进行甲磺酰化或甲苯磺酰化以形成C-I-12。用不同亲核试剂R⁴-H亲核取代C-I-12,得到C-I-13。最后,在存在诸如钯或镍的氢化催化剂,或诸如锌或铁和氯化铵的轻度还原条件的情况下,还原C-I-13,得到对应噻唑胺D-I-11。

[0296] 在流程9中, LG的实施例包括OTs和OMs, R的实施例包括甲基和乙基, R²的实施例包括烷基、环烷基、烷氧基、卤素和CN, 其中烷基、环烷基或烷氧基任选地被氟化, R⁴的实施例包括具有如由下文中间物表所例示的合适任选取代基的杂环基和NR⁶R⁹, 其中R⁶和R⁹各自可独立地为烷基, 且L的实施例包括-(CH₂)_m-, 其中m可为1、2或3。

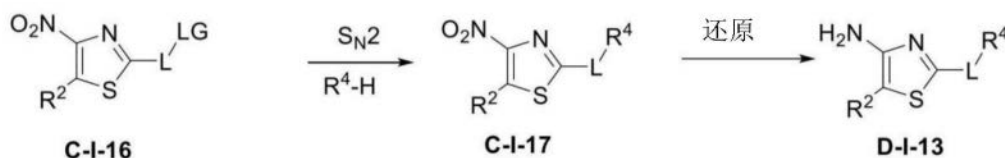
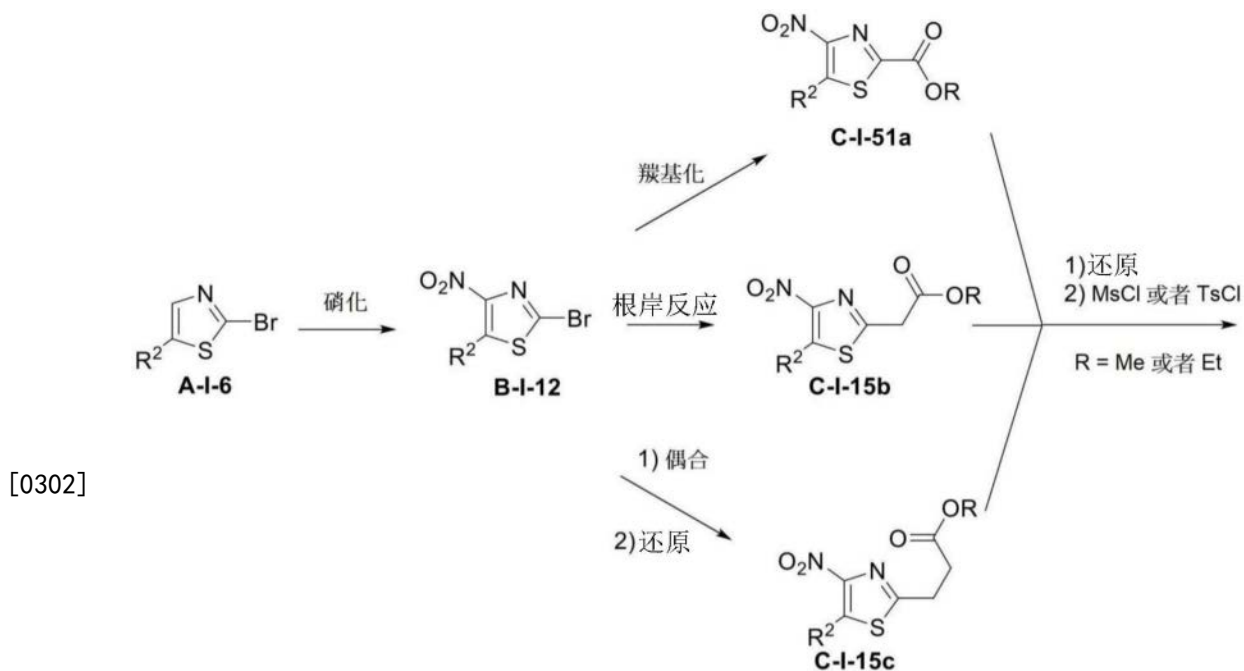
[0297] 流程10



[0299] 如流程10中所示, 以与流程10中所示的类似反应序次, 溴噻唑A-I-6 (本领域技术人员可容易地获得) 提供噻唑胺D-I-12 (Science of Synthesis, 627, 2002)。

[0300] 在流程10中, R²的实施例可为烷基、环烷基、烷氧基、卤素或CN, 其中烷基、环烷基或烷氧基任选地被氟化, 且R⁴的实施例包括具有如由下文中间物表所例示的合适任选取代基的杂环基和NR⁶R⁹, 其中R⁶和R⁹各自可独立地为烷基。

[0301] 流程11



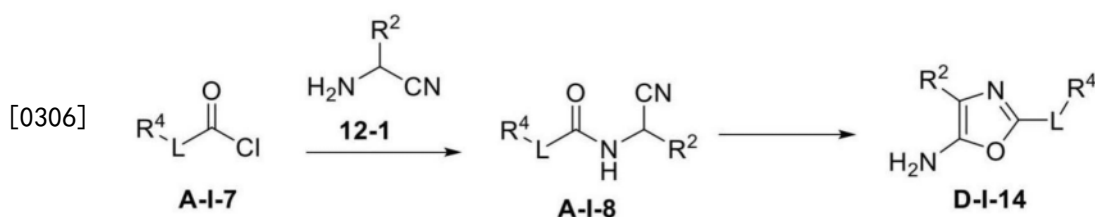
LG = OMs 或者 OTs

[0303] 如流程11中所例示, 在一些实施方案中, 经取代的噻唑胺D-I-13可由经适当取代的噻唑A-I-6 (本领域技术人员可容易地获得) 来制备。此方法已描述于W02009158373、W02016135163和W02011075515中, 其内容以全文引用的方式并入本文。使用发烟硝酸或具有硫酸的硝酸来硝化溴噻唑A-I-6, 得到溴硝基噻唑B-I-12。B-I-12上的溴官能团可使用本

领域技术人员所熟悉的条件如羰基化 (C-I-15a)、根岸反应 (锌介导的偶合条件 (C-I-15b)、菌头或赫克偶合反应, 由各种 R^4 基团置换, 接着进行还原, 得到C-C-连接的C-I-15c。可将C-I-15a、C-I-15b和C-I-15c还原成伯醇, 接着进行甲磺酰化或甲苯磺酰化以形成C-I-16。用不同亲核试剂 R^4 -H亲核取代C-I-16, 得到C-I-17。最后, 在存在诸如钯或镍的氢催化剂, 或诸如锌或铁和氯化铵的轻度还原条件的情况下, 还原C-I-17, 得到对应噻唑胺D-I-13。

[0304] 在流程11中, LG的实施例包括OTs和OMs, R的实施例包括甲基和乙基, R^2 的实施例包括烷基、环烷基、烷氧基、卤素和CN, 其中烷基、环烷基或烷氧基任选地被氟化, R^4 的实施例包括具有如由下文中间物表所例示的合适任选取代基的杂环基和 NR^6R^9 , 其中 R^6 和 R^9 各自可独立地为烷基, 且L的实施例包括 $-(CH_2)_m-$, 其中m可为1、2或3。

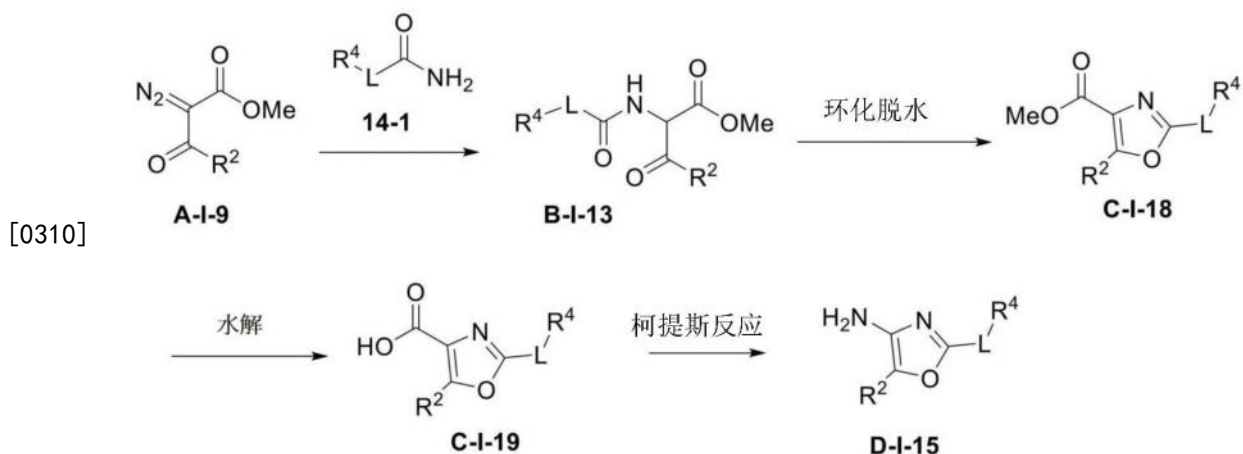
[0305] 流程12



[0307] 流程12描述了如W02014078378中所报导的经取代恶唑D-I-14的合成, 其内容以全文引用的方式并入本文。使各种酸氯化物A-I-7与被 R^2 取代的氨基烷腈12-1 (本领域技术人员可容易地获得) 反应, 得到A-I-8。在诸如乙酸、硫酸或盐酸的酸性条件下, 将A-I-8转化成恶唑胺D-I-14。

[0308] 在流程12中, R^2 的实施例包括烷基和环烷基, 其中烷基、环烷基或烷氧基任选地被氟化, 且 R^4 的实施例包括具有如由下文中间物表所例示的合适任选取代基的杂环基和 NR^6R^9 , 其中 R^6 和 R^9 各自可独立地为烷基, 且L的实施例包括 $-(CH_2)_m-$, 其中m可为0、1、2或3。

[0309] 流程13



[0311] 如流程13中所示, 一些取代的恶唑可如Synlett, 1996, 1171中所报导, 由经2-重氮基-3-桥氧基取代的羧酸酯A-I-9制备, 该文献的内容以全文引用的方式并入本文。在被Rh催化的偶合条件下, 用伯酰胺14-1 (本领域技术人员可容易地获得) 处理重氮酯A-I-9后, 得到酰胺B-I-13。在环化脱水条件下使用脱水剂 (例如 POCl_3 、 T_3P 或伯格试剂 (Burgess reagent)), 使中间物B-I-13提供恶唑酯C-I-18。水解恶唑酯C-I-18, 得到羧酸C-I-19, 在柯提斯重排反应下使用叠氮化钠或DPPA将其转化成恶唑胺D-I-15。

[0312] 在流程13中, R^2 的实施例包括烷基、环烷基和烷氧基, 其中烷基、环烷基或烷氧基任选地被氟化, 且 R^4 的实施例包括具有如由下文中间物表所例示的合适任选取代基的杂环基和 NR^6R^9 , 其中 R^6 和 R^9 各自可独立地为烷基, 且 L 的实施例包括 $-(CH_2)_m-$, 其中 m 可为 0、1、2 或 3。

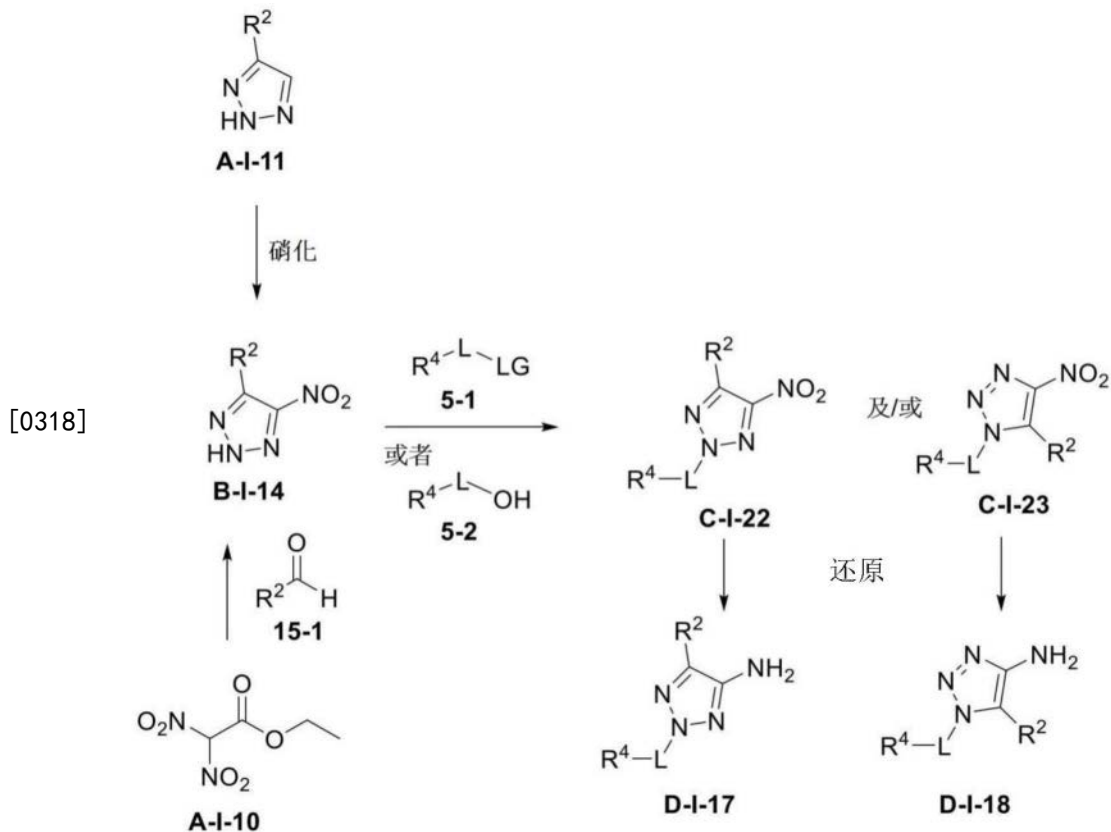
[0313] 流程14



[0315] 如流程14中所示, 在其他具体实施方案中, 恶唑胺 D-I-16 可如 W02012033195 中所描述由 2-卤恶唑 C-I-20 制备, 其内容以全文引用的方式并入本文。在巴哈法偶合条件下, 使 C-I-20 与各种胺 R^4-H 反应, 得到经 2-氨基烷基取代的恶唑 C-I-21, 其中 R^4 为 N-连接的。使用 C-I-20 与包括但不限于其他硼盐的市售或合成硼酸盐 T, 进行铃木反应 (参见流程16) 以得到 C-I-21, 其中 R^4 为 C-连接的。水解恶唑酯 C-I-21, 得到羧酸, 可在柯提斯重排反应下, 使用叠氮化钠或 DPPA 将其转化成恶唑胺 D-I-16。

[0316] 在流程15中, R^2 的实施例可为烷基、环烷基或烷氧基, 其中烷基、环烷基或烷氧基任选地被氟化, 且 R^4 的实施例包括具有如由下文中间物表所例示的合适任选取代基的杂环基和 NR^6R^9 , 其中 R^6 和 R^9 各自可独立地为烷基, 其中 R^6 和 R^9 各自可独立地为烷基。

[0317] 流程15

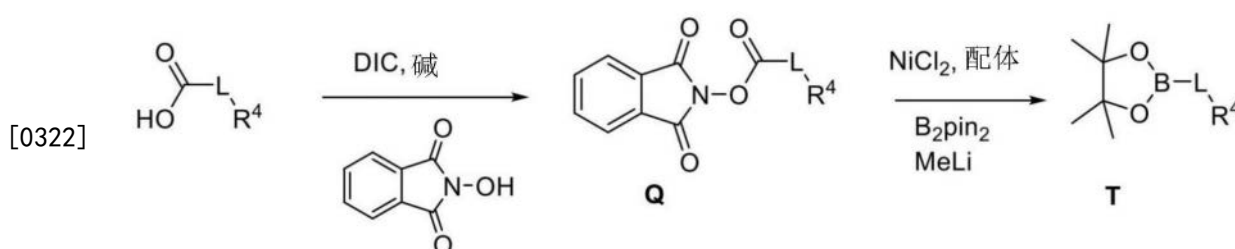


[0319] 在一些实施方案中, 一般三唑胺 D-I-17 和 D-I-18 如流程15中所示来制备。该流程

中显示了R⁴-L-连接的5-1或5-2的实施例。通过使用Asian J.of Chem,2014,26,4744和Hanneng Cailliao,2008,16,49中所描述的程序,与醛15-1(本领域技术人员可容易地获得)反应来由二硝基酯A-I-10制备三唑B-I-14,所述文献的内容以全文引用的方式并入本文。或者,可通过硝化A-I-11来制备B-I-14。通过烷基化(5-1)或光延反应(5-2),将B-I-14转化成C-I-22和C-I-23的混合物。这两种区位异构体C-I-22和C-I-23可通过SFC纯化、结晶或层析来分离。在存在诸如钨或镍的氢化催化剂,或诸如锌或铁和氯化铵的轻度还原条件的情况下,还原硝基三唑C-I-22或C-I-23,分别得到对应的三唑胺D-I-17和D-I-18。

[0320] 在流程15中,R²的实施例可为烷基、环烷基、烷氧基、卤素或CN,其中烷基、环烷基或烷氧基任选地被氟化,R⁴的实施例包括具有如由下文中间物表所例示的合适任选取代基的杂环基和NR⁶R⁹,其中R⁶和R⁹各自可独立地为烷基,L的实施例包括-(CH₂)_m-,其中m可为2或3。

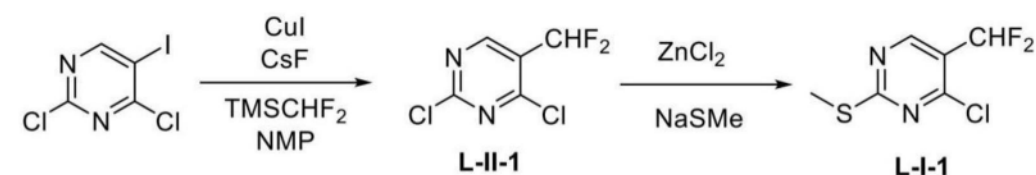
[0321] 流程16



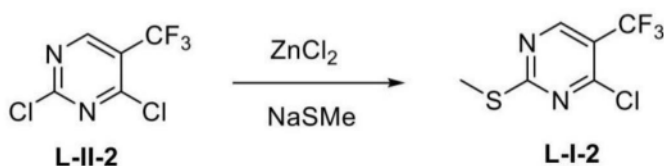
[0323] 流程16例示非市售硼酸/硼酸酯T的一般制备。这些化合物可容易地由经取代的羧酸制备。可在存在偶合剂(例如DCI或Et₃N/HATU)的情况下,由2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮活化羧酸,得到Q。通过用与甲基锂和B₂pin₂预混合的[B₂pin₂Me]Li复合物进行经镍催化的去羧硼基化,来将中间物Q转化成硼酸酯T(Science,2107,356,1045和JACS,2016,138,2174),该文献的内容以全文引用的方式并入本文。

[0324] 在流程16中,R⁴的实施例包括烷基、环烷基和具有如由下文中间物表所例示的合适任选取代基的杂环基,且L的实施例包括-(CH₂)_m-,其中m可为0、1、2或3;且当m为0时,R⁴经C-连接至硼酸酯;当m为1时,则R⁴经C-连接至L;且当m为2或3时,则R⁴经N-连接或经C-连接至L。

[0325] 流程17



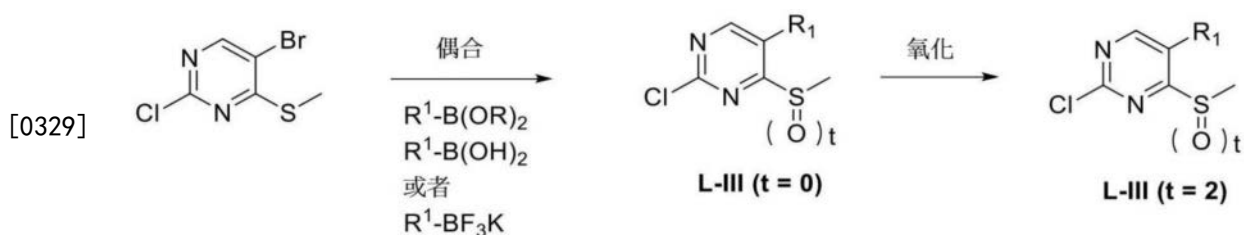
[0326]



[0327] 流程17例示L-I-1和L-I-2的一般制备。在存在CuI和CsF的情况下,使市售2,4-二氯-5-碘嘧啶与TMSCHF₂在诸如NMP或DMF的溶剂中反应,产生二氟甲基嘧啶L-II-1(US20150284341,其内容以全文引用的方式并入本文)。二氟甲基嘧啶L-II-1可通过在低于

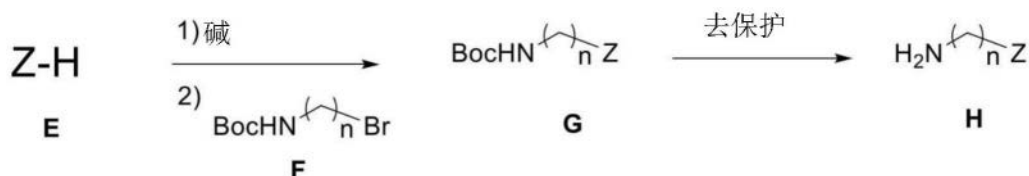
10 °C 的温度下,经二乙醚中的甲硫醇钠和氯化锌进行处理来转化成甲硫基嘧啶L-I-1 (W02012110773,其内容以全文引用的方式并入本文)。可以与L-I-1类似的方式,由市售2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶L-II-2制备三氟甲基嘧啶L-I-2。

[0328] 流程18

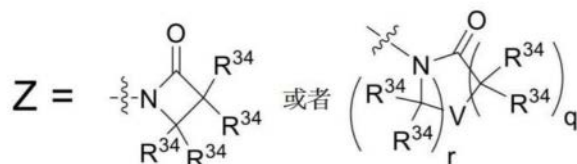


[0330] 流程18例示其中 R^1 可为环烷基的磺酰基嘧啶L-III ($t=2$) 的一般制备。在存在钨催化剂的情况下,用硼酸酯/硼酸/三氟硼酸酯处理市售5-溴-2-氯-4-(甲硫基)嘧啶(铃木偶合),得到被 R^1 取代的硫基嘧啶L-III ($t=0$)。此流程中的 R^1 的实施例包括诸如环丙基的环烷基。通过标准氧化,例如通过mCPBA,将中间物硫基嘧啶L-III ($t=0$) 转化成磺酰基嘧啶L-III ($t=2$)。

[0331] 流程19



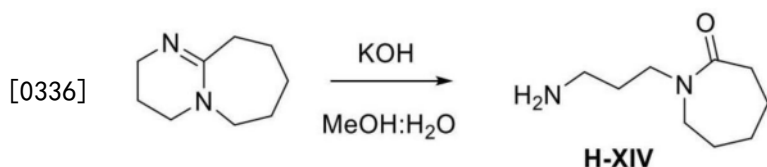
[0332]



[0333] 流程19例示通过广泛已知的方法进行中间物H (I-XIII) 的一般制备。在存在例如氢化钠或叔丁醇钾的碱的情况下,用经Boc(叔丁氧基羰基)保护的溴化合物F处理市售内酰胺/环状氨基甲酸酯/桥氧基内酰胺/环状脲/二氮杂环庚酮E (Z-H), 得到G。G的Boc基团为在暴露于例如HCl或TFA的酸后移除的保护基。H-I至H-XIII通过此方法来制备。

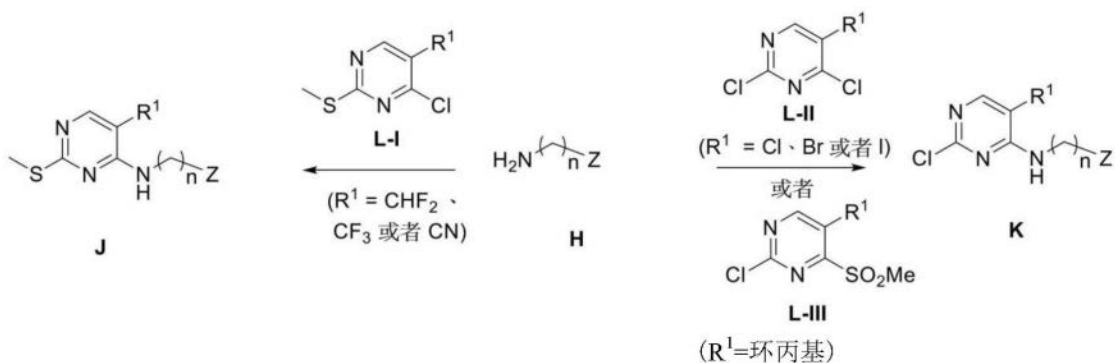
[0334] 在流程19中,q可为0、1、2或3,r可为2、3或4,V可为 $C(R^{34})_2$ 、O或 NR^6 ,其中 R^6 为烷基,n可为2、3或4,各 R^{34} 可独立地为H、 C_1-C_6 烷基,或两个 R^{34} 可一起形成环烷基。

[0335] 流程20

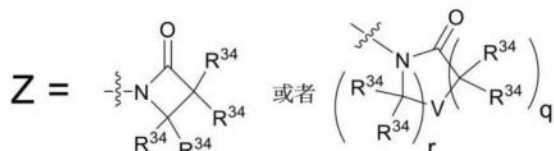


[0337] 在另一具体实施方案中,内酰胺H-XIV可通过如流程20中所例示的一步法由DBU制备。在环境温度下通过含氢氧化钾的甲醇和水溶液来水解DBU,得到H-XIV。

[0338] 流程21



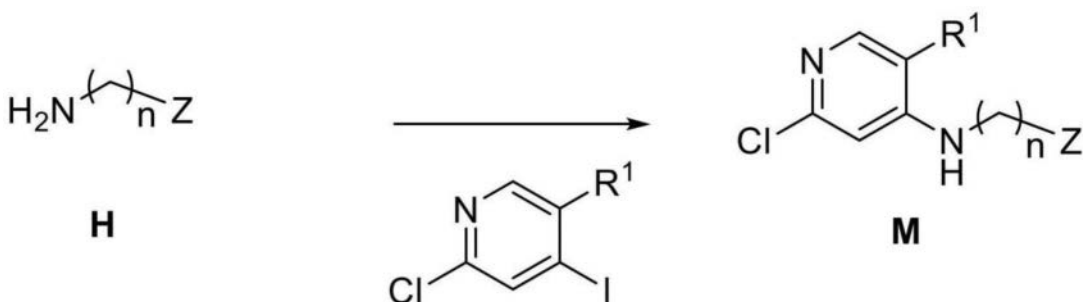
[0339]



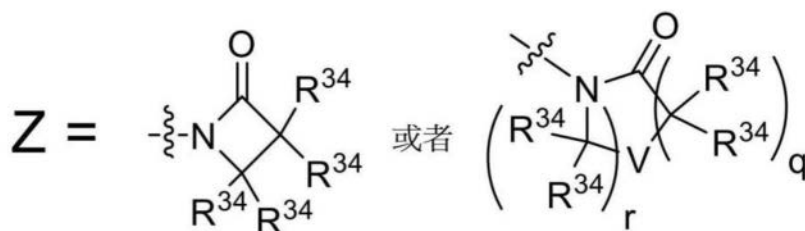
[0340] 流程21例示关键中间物J和K的一般制备。关键中间物J可在存在有机碱(例如三乙胺或DIEA)且任选地加热的情况下,由H(游离碱或HCl盐)和甲硫基嘧啶L-I来制备,以提供关键中间物J。可以类似方式,由H与L-II或L-III来制备关键中间物K。

[0341] 在流程21中,q可为0、1、2或3,r可为2、3或4,V可为 $\text{C}(\text{R}^{34})_2$ 、0或 NR^6 ,其中 R^6 为烷基,n可为2、3或4,各 R^{34} 可独立地为H、 C_1 - C_6 烷基,或两个 R^{34} 可一起形成环烷基。

[0342] 流程22



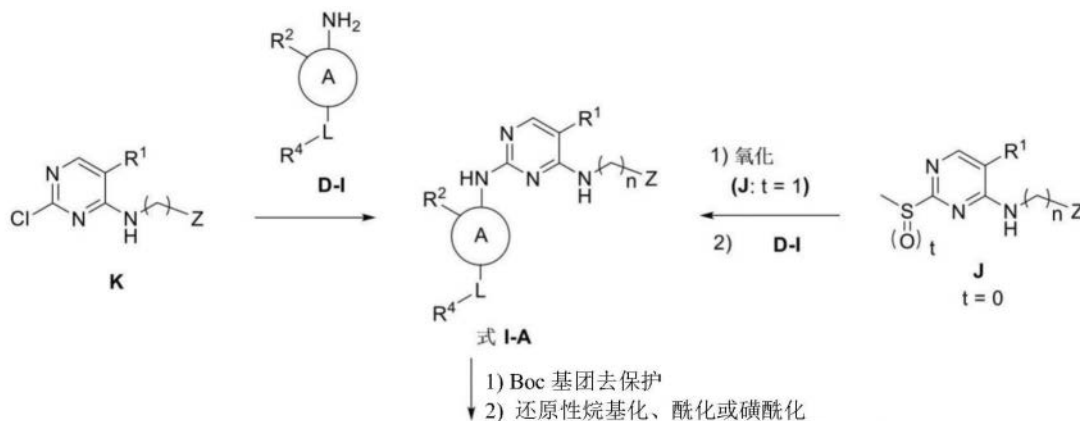
[0343]



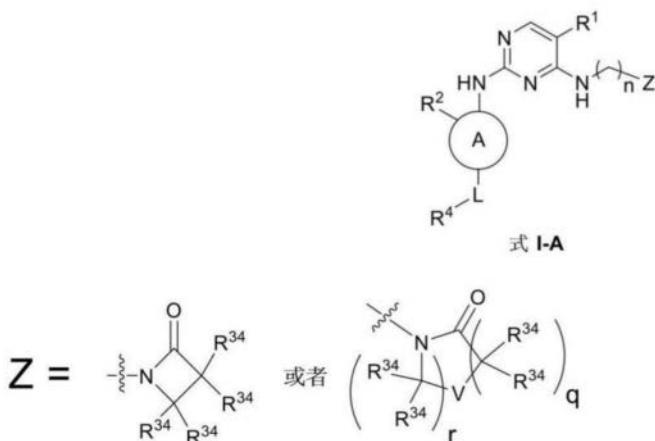
[0344] 流程22例示关键吡啶中间物M的一般制备。在介于环境温度至 140°C 范围的温度下,在非质子溶剂(例如DME、DMF、DMSO或NMP)中执行在布赫瓦尔德-哈特维希偶合条件(Buchwald-Hartwig coupling condition) (Cs_2CO_3 、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$)下,用市售氯碘吡啶进行的H处理,得到关键中间物M。

[0345] 在流程22中, R^1 可为Br、Cl、任选地被一或多个氟原子取代的烷基、或环烷基,q可为0、1、2或3,r可为2、3或4,V可为 $\text{C}(\text{R}^{34})_2$ 、0或 NR^6 ,其中 R^6 为烷基,n可为2、3或4,各 R^{34} 可独立地为H、 C_1 - C_6 烷基,或两个 R^{34} 可一起形成环烷基。

[0346] 流程23

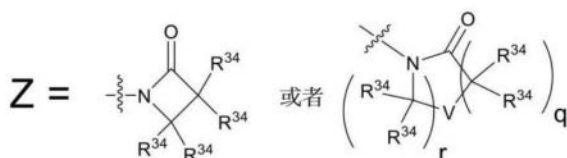
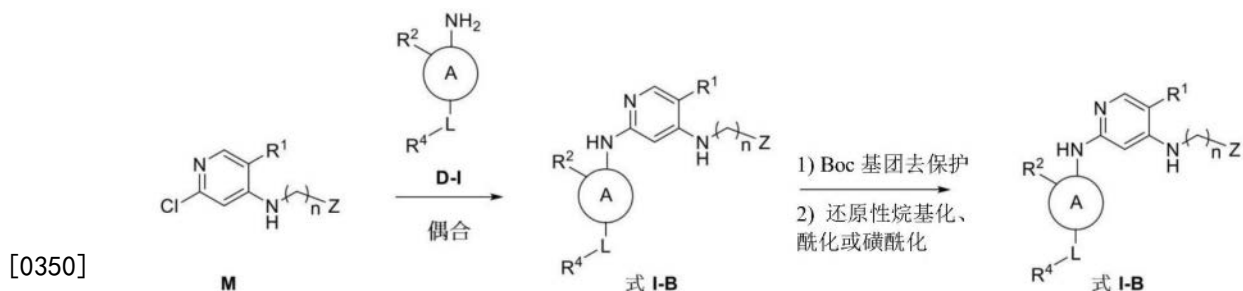


[0347]



[0348] 流程23例示由取代的D-I进行式I-A化合物的一般制备。式I-A制备可由关键中间物K和J来实现。K与胺D-I的亲核取代反应,通常在介于环境温度至150°C范围的温度下在极性溶剂中进行,在一些实施方案中伴随微波加热,任选地在存在酸(例如含4N HCl的1,4-二恶烷)的情况下执行,得到式I-A化合物。非市售化合物D-I可容易地制备(参见流程1-16)。式II的替代性一般合成是通过两步法,由使用诸如mCPBA的各种氧化剂进行氧化,首先将J(t=0)转化成亚砷J(t=1)来进行。在介于环境温度至150°C范围的温度下,在一些实施方案中伴随微波加热,任选地在存在酸(例如含4N HCl的1,4-二恶烷或pTSA)的情况下,通常在极性溶剂中使亚砷与胺D-I进行亲核取代反应,得到式I-A化合物。在式I-A含有诸如Boc基团的保护基的情况下,可在酸性条件下对此保护基进行去保护,得到式I-A(游离胺或盐)。在存在催化量的含乙酸的极性溶剂如MeOH的情况下(还原性胺化条件),用氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠和醛或酮进一步处理式I-A(游离碱或盐),得到经N取代的式I-A。对于酰化和磺酰化,可用市售酰氯或磺酰氯处理游离胺(或盐),得到经N取代的式I-A。

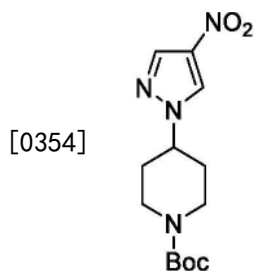
[0349] 流程24



[0351] 流程24例式I-B化合物的一般制备。可通过用D-I和M进行布赫瓦尔德-哈特维希偶合反应来实现式I-B制备。许多非市售胺D-I可容易地制备(参见流程1-16)。可以与流程24中所示类似的方式,执行还原性烷基化、酰化和磺酰化,在对含有诸如Boc基团的保护基的式I-B进行去保护之后,得到式I-B。

[0352] 通用方法A:光延反应:

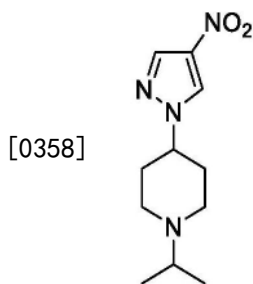
[0353] 中间物C1.



[0355] 用三苯膦(52g,199mmol)处理4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(29g,146mmol)和4-硝基-1H-吡啶(15g,132mmol)于无水THF(300mL)中的溶液。将混合物冷却至0℃,且逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯(40mL,199mmol)且在RT下搅拌16h。在减压下移除溶剂,且随后用水(200mL)淬灭残余物。用EtOAc(3×100mL)萃取所得溶液,且使合并的有机物经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱层析法(0%至5%MeOH/DCM,10CV^os)纯化粗产物,获得呈白色固体状的4-(4-硝基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(8.0g,产率20%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.94(s,1H),8.27(s,1H),4.42-4.48(m,1H),3.97-4.10(m,2H),2.89(brs,2H),2.02(d,J=12.5Hz,2H),1.80(m,2H),1.40(s,9H);MS(ESI)m/z:297.4(M+H⁺)。

[0356] 通用方法B:Boc基团去保护和还原性胺化:

[0357] 中间物C4.

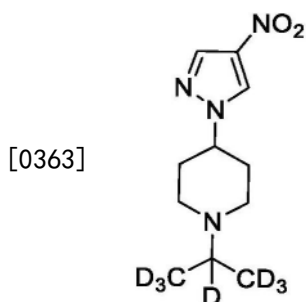


[0359] (A) 在0℃下,用含4N HCl的1,4-二恶烷(90mL)处理含4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(17g,57mmol)的DCM(90mL)溶液,且在RT下搅拌混合物2h。在减压下蒸发溶剂,且用Et₂O(100mL)、接着为戊烷(100mL)研磨残余物。过滤且在真空下干燥固体,获得呈白色固体状的4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶盐酸盐(12.5g,产率94%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.89(s,1H),8.25(s,1H),4.28(m,1H),3.21(m,2H),2.55(m,2H),1.93(m,2H),1.76(m,2H);MS(ESI)m/z:197.34(M+H⁺)。

[0360] (B) 在0℃下,用丙酮(24g,323mmol)处理4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶盐酸盐(12.5g,54mmol)的MeOH(250mL)溶液。在0℃下连续地搅拌反应混合物15min,随后分批添加氰基硼氢化钠(22g,323mmol)且在RT下搅拌24h。浓缩反应混合物,且随后用饱和NaHCO₃溶液(100mL)处理残余物。用DCM(3×100mL)萃取溶液,且将合并的有机萃取物用盐水(100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,获得呈白色固体状的1-异丙基-4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶(11.5g,产率90%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.92(s,1H),8.27(s,1H),4.20(m,1H),2.86(m,2H),2.72(m,1H),2.24(m,2H),2.01(m,2H),1.89(m,2H),0.98(d,J=6.4Hz,6H);MS(ESI)m/z:239.3(M+H⁺)。

[0361] 通用方法C:Boc基团去保护和烷基化:

[0362] 中间物C7.



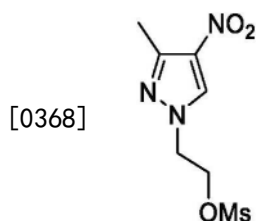
[0364] (A) 在0℃下,用含4N HCl的1,4-二恶烷(90mL)处理4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(17g,57mmol)的DCM(90mL)溶液,且在RT下搅拌混合物2h。在减压下蒸发溶剂,且用Et₂O(100mL)、接着为戊烷(100mL)研磨残余物。过滤且在真空下干燥固体,获得呈白色固体状的4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶盐酸盐(12.5g,产率94%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.89(s,1H),8.25(s,1H),4.28(m,1H),3.21(m,2H),2.55(m,2H),1.93(m,2H),1.76(m,2H);MS(ESI)m/z:197.34(M+H⁺)。

[0365] (B) 将4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶盐酸盐(0.24g,0.96mmol)、2-碘丙烷-1,1,1,2,3,3,3-d₇(0.22g,1.2mmol)和碳酸钾(0.66g,4.8mmol)于MeCN(5mL)中的混合物,加热至90℃持续2h。将混合物冷却至RT,将混合物用水和盐水处理,且用EtOAc(3×15mL)萃取。使合并的有机物经无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩至干燥。通过硅胶柱层析法(2%至8%MeOH/

DCM、16CV's) 纯化粗产物, 得到呈白色固体状的4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)-1-(丙-2-基-d7) 哌啶(0.18g, 产率76%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.91 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 2.86 (d, J=11.5Hz, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.01 (d, J=11.9Hz, 2H), 1.85-1.93 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 246.2 (M+H⁺)。

[0366] 通用方法D: 烷基化和甲磺酰化:

[0367] 中间物C29.

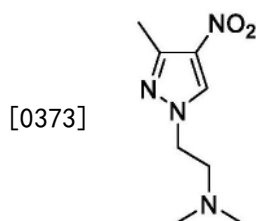


[0369] (A) 用2-溴乙-1-醇(16g, 130mmol) 和碳酸钾(48.8g, 354mmol) 处理3-甲基-4-硝基-1H-吡唑(15g, 118mmol) 的乙腈(200mL) 溶液。在90℃下加热反应混合物16h。将反应混合物用水(100mL) 稀释, 且用乙酸乙酯(3×200mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过SFC纯化来纯化粗产物, 获得2-(3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基) 乙-1-醇。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.72 (s, 1H), 4.96 (t, J=5.2, Hz, 1H), 4.12 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.73 (t, J=5.2Hz, 2H), 2.42 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 172.13 (M+1)。

[0370] (B) 在0℃于N₂氛围下, 用三乙胺(5.8g, 58mmol)、接着为甲磺酰氯(5.0g, 44mmol) 处理2-(3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基) 乙-1-醇(5.0g, 29mmol) 的DCM(50mL) 溶液。在RT下搅拌反应混合物4h。用冷冻水(20mL) 淬灭反应混合物。用DCM(2×200mL) 萃取溶液, 且将合并的有机萃取物用盐水(50mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩, 获得呈灰白色固体状的甲磺酸2-(3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基) 乙酯(6.0g, 产率83%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.88 (s, 1H), 4.57 (t, J=5.2, Hz, 2H), 4.46 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 250.19 (M+H⁺)。

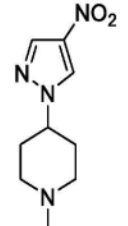
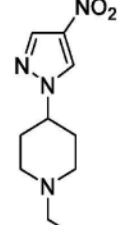
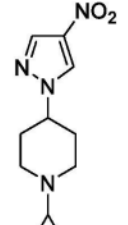
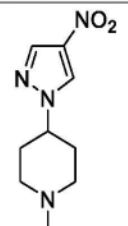
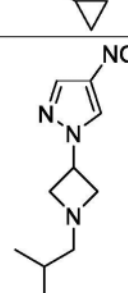
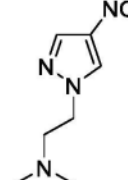
[0371] 通用方法E: 亲核取代反应:

[0372] 中间物C30.



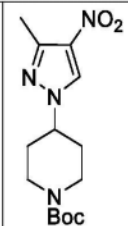
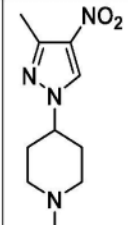
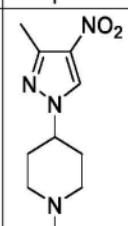
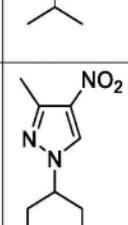
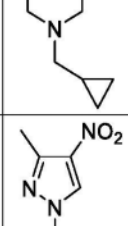
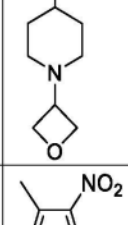
[0374] 在10℃于N₂氛围下, 用含碳酸钾(3.8g, 28mmol) 和2N二甲胺的THF(60mL, 12mmol) 处理甲磺酸2-(3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基) 乙酯(C29, 5.0g, 20mmol) 的无水THF(70mL) 溶液。用冷冻水(20mL) 淬灭反应混合物。用乙酸乙酯(3×100mL) 萃取溶液, 且将合并的有机萃取物用盐水(50mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩, 获得N,N-二甲基-2-(3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基) 乙-1-胺(1.9g, 产率48%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.77 (s, 1H), 4.17 (t, J=6.4, Hz, 2H), 2.64 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (s, 6H); LC-MS (ESI) m/z: 199.2 (M+H⁺)。

[0375] 表A.由上文通用方法A-E制备的中间物C的实例。

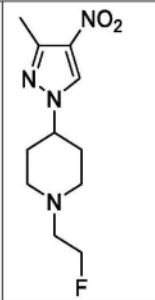
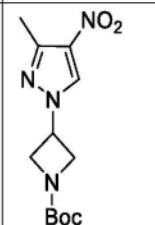
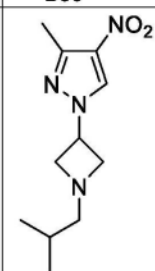
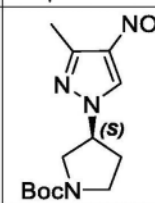
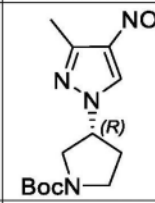
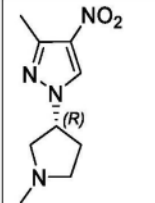
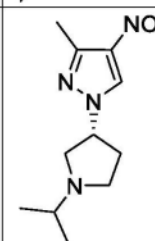
实例编号	结构	方法	产率 (%)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ	LC-MS m/z: (M+H ⁺).
C2		A	49	无 NMR 数据	211.2
C3		A 和 B	33	8.92 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.94 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91-2.01 (m, 6H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	225.2
C5		A 和 B	60	8.91 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 0.42 (m, 2H), 0.32 (m, 2H)	237.4
C6		A 和 B	93	8.94 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.02 (m, 6H), 0.84 (m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.09 (m, 2H)	251.4
C8		A 和 B	49	8.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.4, 6H)	225.4
C9		D 和 E	15	无 NMR 数据	185.4

[0376]

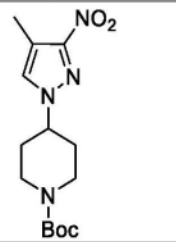
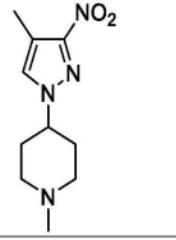
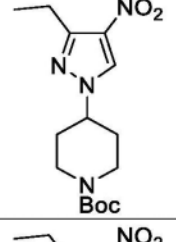
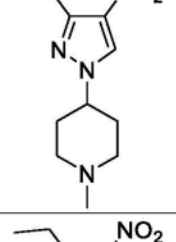
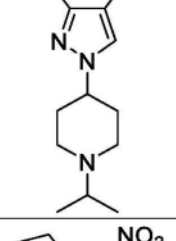
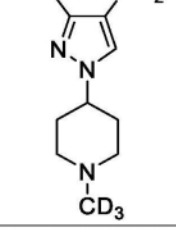
[0377]

C10		A	16	8.85 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)	255.4 (M-56)
C11		A 和 B	18	8.84 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.98 (m, 4H)	225.4
C12		A 和 B	97	8.83 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.85 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (m, 6H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	253.5
C13		A 和 B	93	8.82 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.98 (m, 6H), 0.83 (m, 1H), 0.46 (m, 2H), 0.07 (m, 2H)	265.5
C14		A 和 B	97	8.83 (s, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.42 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.93 (m, 4H)	267.2
C15		A 和 C	46	8.85 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.06 (m, 4H)。	228.4

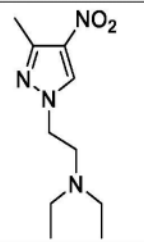
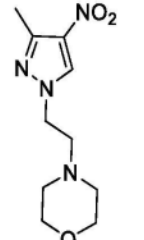
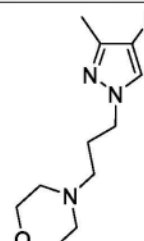
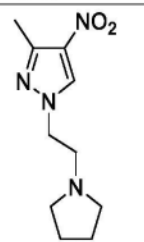
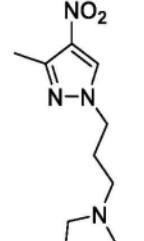
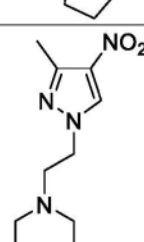
[0378]

C16		A 和 C	36	8.82 (s, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.67 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)。	257.2
C17		A	31	8.87 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.27 (t, J = 8.4, 2H), 4.14 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)	283.4
C18		A 和 B	58	8.92 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.51 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	239.4
C19		A	36	8.86 (s, 1H), 4.96 (brs, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。	241.2 (M-56)
C20		A	56	8.86 (s, 1H), 4.96 (brs, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。	241.1 (M-56)
C21		A 和 B	84	8.78 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.21 (s, 3H)	211.4
C22		A 和 B	85	8.79 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 2.90 (brs, 1H), 2.81 (brs, 2H), 2.56 (brs, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (brs, 1H), 2.11 (brs, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 6H)	239.4

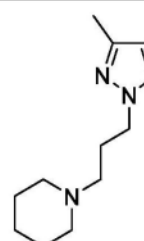
[0379]

C23		A	36	7.31 (s, 1H), 4.25-4.31 (m, 3H), 2.86 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.13 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。	333.2 (M+Na+H ⁺)
C24		D-(A)	98	7.95 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.83 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.00 (m, 4H), 1.90 (m, 2H)。	225.2
C25		A	26	8.85 (s, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.18 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	369.4 (M-56)
C26		A	95	8.83 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.85 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (m, 6H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	239.3
C27		A 和 B	87	8.81 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 2.84 (m, 4H), 2.73 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.19 (m, 3H), 0.97 (d, J = 6.2 Hz, 6H)。	267.2
C28		A 和 C	39	8.27 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.85 (m, 4H), 1.98 (m, 6H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	242.4

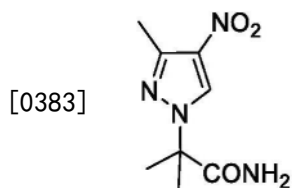
[0380]

C31		D 和 E	60	8.74 (s, 1H), 4.11 (t, J = 6.4, Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 6H)	227.2
C32		D 和 E	24	8.78 (s, 1H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.40 (m, 4H)。	241.5
C33		D 和 E	26	8.79 (s, 1H), 4.12 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (m, 4H), 2.24 (m, 2H), 1.93 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。	255.4
C34		D 和 E	73	8.79 (s, 1H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.65 (m, 4H)。	225.2
C35		D 和 E	80	8.78 (s, 1H), 4.15 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.82 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.65 (m, 4H)。	239.2
C36		D 和 E	85	8.75 (s, 1H), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 1.35 (m, 2H)。	239.4

[0381]

C37		D 和 E	40	8.77 (s, 1H), 4.10 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (brs, 4H), 2.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.46 (m, 4H), 1.31 (brs, 2H)。	253.4
-----	---	-------	----	---	-------

[0382] 制备中间物C38:

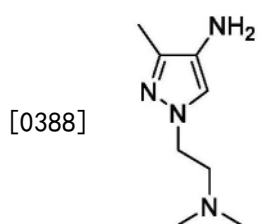


[0384] (A) 在0℃于Ar下,经15min时段分批用氢氧化钠(0.94g,24mmol)处理5-甲基-4-硝基-1H-吡唑(2.0g,16mmol)的DMF(15mL)溶液。在RT下搅拌混合物2h,随后添加2-溴-2-甲基丙酸甲酯(4.3g,24mmol)。继续在RT下搅拌反应混合物16h。用饱和NH₄Cl溶液(100mL)淬灭反应混合物,且用EtOAc(2×80mL)萃取溶液。将合并的有机物用水(80mL)、10%LiCl水溶液(80mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤、在减压下浓缩。通过急骤层析法纯化粗产物,得到呈白色固体状的2-甲基-2-(3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(2.9g,产率81%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.98(s,1H),3.65(s,3H),2.42(s,4H),1.78(s,6H);LC-MS m/z:228.2(M+H⁺)。

[0385] (B) 用水合氢氧化锂(0.54g,13mmol)的水溶液(10mL)处理2-甲基-2-(3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯(2.9g,13mmol)的THF(40mL)溶液。在RT下搅拌混合物16h。将反应混合物浓缩,用水(60mL)稀释,且用1NHC1水溶液酸化至pH约4。将所得悬浮液过滤,用水(2×10mL)洗涤且进行空气干燥,得到呈白色固体状的2-甲基-2-(3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)丙酸(2.2g,产率81%)。LC-MS m/z:214.2(M+H⁺)。

[0386] (C) 用一滴DMF、接着为草酰氯(2.8mL,32mmol)处理2-甲基-2-(3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)丙酸(2.3g,11mmol)于DCM(30mL)中的悬浮液。在RT下搅拌悬浮液3h,随后浓缩澄清溶液。将残余物溶解于THF(30mL)中,且将溶液缓慢地添加至NH₄OH溶液(10mL/水(40mL))中。在RT下搅拌悬浮液1h,随后浓缩。用水(50mL)稀释悬浮液(约10mL),且将固体过滤,用水洗涤且进行空气干燥,得到2-甲基-2-(3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)丙酰胺(2.1g,产率92%)。LC-MS m/z:213.2(M+H⁺)。

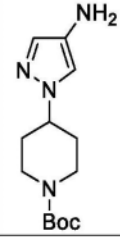
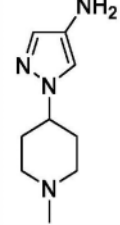
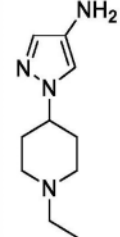
[0387] 通用方法F:还原以得到中间物D9.



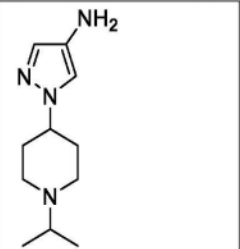
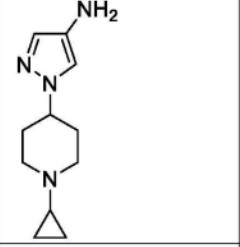
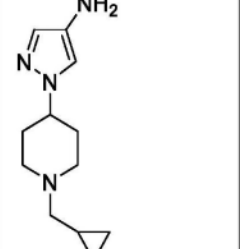
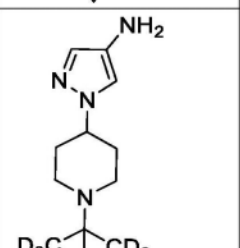
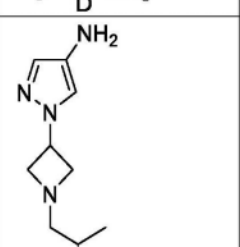
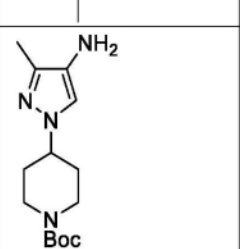
[0389] 用Pd/C(1.9g,10%w/w,50%湿度)处理N,N-二甲基-2-(3-甲基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)乙-1-胺(C30,1.9g,9.5mmol)的EtOAc(50mL)溶液。在RT于氢气球压力(1atm)下,搅拌反应混合物6h。将混合物通过硅藻土垫过滤,且用EtOAc(200mL)洗涤。在减压下浓缩滤液,得到1-(2-(二甲氨基)乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-胺(1.5g,产率94%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.02(s,1H),6.86(s,1H),4.99(m,2H),3.78(brs,2H),2.51(m,2H),2.13(s,6H);LC-MS m/z:155.2(M+H⁺)。

[0390] 表B.由上文通用方法F制备的中间物D的实例。

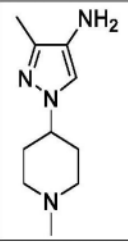
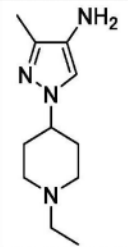
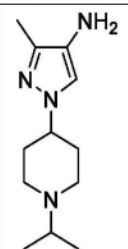
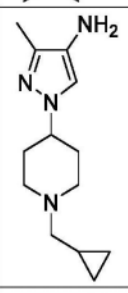
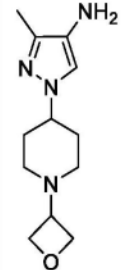
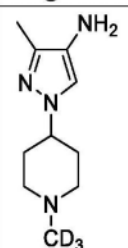
[0391]

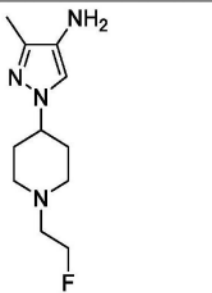
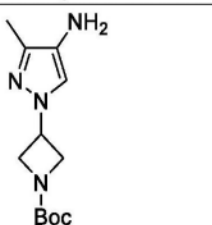
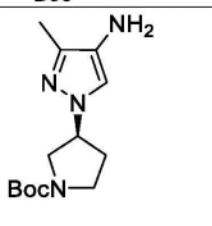
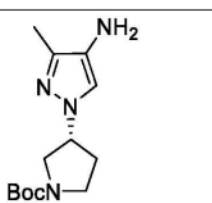
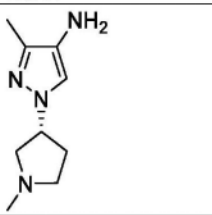
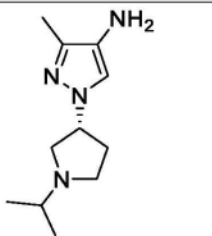
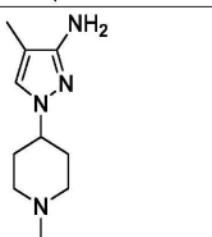
实例编号	结构	产率 (%)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ	MS (ESI) m/z: (M+H ⁺).
D1		100	7.05 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.98 (brm, 2H), 3.80 (brs, 2H), 2.80-2.93 (brm, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。	289.2
D2		90	7.03 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.76 (brs, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.81 (m, 4H)	181.1
D3		93	7.04 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.78 (brs, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.32 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97 (m 2H), 1.88 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 0.99 (t, J = 6.4 Hz, 3H)。	195.4

[0392]

D4		95	7.04 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.52 (brs, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.75 (s, 2H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6H)	209.3
D5		91	7.03 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.74 (brs, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.18 (m, 2H), 0.41 (brs, 2H), 0.29 (brs, 2H)	207.2
D6		85	7.05 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.80 (brs, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.84 (m, 4H), 0.82 (m, 1H), 0.45 (m, 2H), 0.07 (m, 2H)	221.1
D7		96	7.03 (s, H), 6.87 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.64-3.79 (brs, 2H), 2.82 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.76 (m, 2H)。	216.2
D8		80	7.14 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.82 (brs, 2H), 3.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 6H)	195.4
D10		94	7.01 (s, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.97 (brs, 2H), 3.85 (m, 2H), 2.83 (brs, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。	281.5

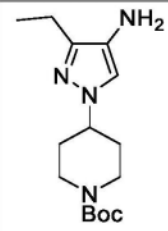
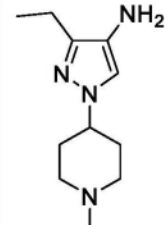
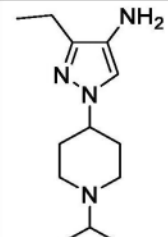
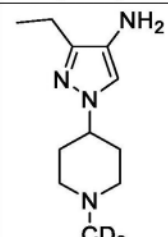
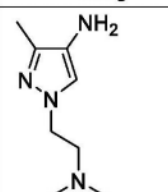
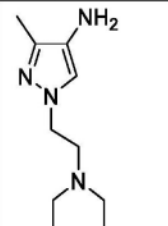
[0393]

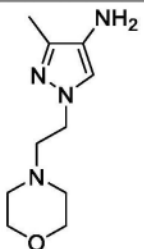
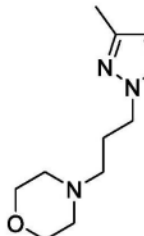
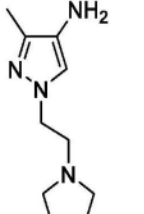
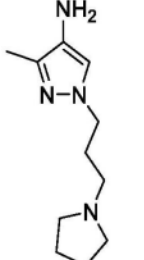
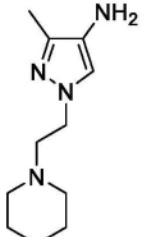
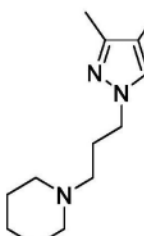
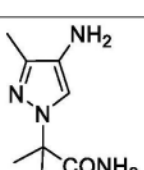
D11		75	6.97 (s, 1H), 4.02 (brs, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.85 (m, 2H)。	195.1
D12		94	6.96 (s, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.55 (brs, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.95 (m, 5H), 1.86 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	209.2
D13		85	7.01 (s, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.53 (brs, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	223.1
D14		98	6.97 (s, 1H), 4.02 (brs, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.31 (m, 4H), 0.83 (m, 1H), 0.46 (m, 2H), 0.06 (m, 2H)	235.5
D15		95	6.98 (s, 1H), 4.53 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.74 (brs, 2H), 3.40 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.85 (m, 6H)	237.2
D16		84	6.95 (s, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.75 (brs, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.75 (m, 4H)。	198.4

D17		72	6.97 (s, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.55 (brs, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.67 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.97 (s, 3H)。	227.2
D18		92	7.04 (s, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.16 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.00 (brs, 2H), 3.71 (brs, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)	253.23
D19		93	6.97 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.05 (brs, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.35 (m, 2H)。	267.4
D20		89	6.97 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.63 (brs, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)	267.2
D21		88	6.99 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.62 (brs, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.20 (m, 1H)。	181.1
D22		85	7.01 (s, 1H), 4.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.74 (brs, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.01 (t, J = 5.6 Hz, 6H)。	209.5
D23		99	无 NMR 数据	195.2

[0394]

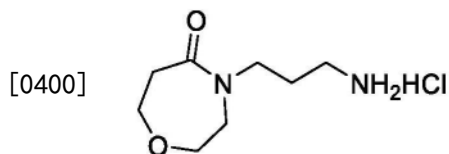
[0395]

D24		92	7.35 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.01 (brs, 2H), 2.75 (brs, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	295.3
D25		88	6.95 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.09 (brs, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), , 2.16 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.06 (t, J = 7.8 Hz, 3H)	209.2
D26		94	6.96 (s, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.52 (brs, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 6H)	237.2
D27		63	6.96 (s, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.67 (brs, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.06 (t, J = 7.8 Hz, 3H)	212.4
D28		94	6.95 (s, 1H), 4.01 (brs, 2H), 3.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.01 (brs, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.96 (s, 3H)。	169.2
D29		88	6.95 (s, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.51 (brs, 2H), 2.44 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 6H)。	197.3

D30		91	6.96 (s, 1H), 3.93 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.54 (m, 6H), 2.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.36 (brs, 4H), 1.96 (s, 3H)	211.1
D31		83	6.92 (s, 1H), 3.84 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.55 (m, 6H), 2.49 (brs, 1H), 2.29 (m, 4H), 2.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.35 (s, 2H)	225.2
D32		99	6.95 (s, 1H), 4.03 (brs, 2H), 3.92 (t, J = 7.2, Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 1.64 (m, 4H)。	195.1
[0396] D33		88	6.93 (s, 1H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.37 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.75 (m, 4H)。	209.2
D34		79	6.95 (s, 1H), 3.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.64 (brs, 2H), 2.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.33 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 1.44 (m, 4H), 1.35 (m, 2H)。	209.5
D35		90	6.91 (s, 1H), 3.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.55 (brs, 2H), 2.32 (m, 4H), 2.13 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.46 (m, 4H), 1.35 (brm, 2H)。	223.5
[0397] D36		99	无 NMR 数据	183.2

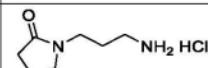
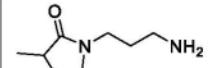
[0398] 通用方法G:烷基化和Boc保护基去保护:

[0399] 中间物H-VIII-1.

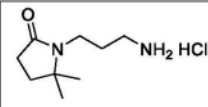
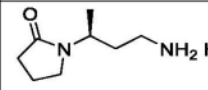
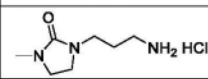
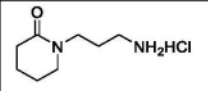
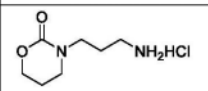
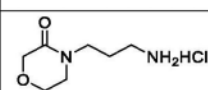
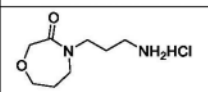


[0401] 在氮气氛围下,分批用氢氧化钠(3.0g,130mmol)处理处于0℃下的1,4-氧氮杂环庚-5-酮(10g,87mmol)的无水THF(400mL)溶液。在0℃下搅拌反应混合物15min,随后添加(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯(21g,87mmol)。继续将溶液自0℃搅拌至RT 16h。用饱和NH₄Cl溶液(200mL)淬灭反应混合物,且随后用EtOAc(2×150mL)萃取溶液。将合并的有机萃取物用盐水(150mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,且在减压下过滤。通过硅胶柱层析法(40%至50% EtOAc/己烷,15CV' s)纯化粗产物,获得呈黄色液体状的3-(5-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(12g,产率50%)。将产物溶解于DCM(50mL)中,且用含4N HCl的1,4-二恶烷(4eq)处理。在RT下搅拌混合物3h且浓缩,在高真空下干燥,获得4-(3-氨丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮HCl盐(产率100%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.09(brs,3H),3.62(m,4H),3.49(m,2H),3.35(t,J=6.8Hz,2H),2.73(m,2H),2.62(t,J=4.8Hz,2H),1.78(m,2H)。LC-MS(ESI)m/z:173.2(M+H⁺)。

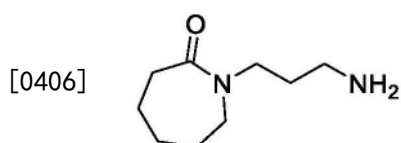
[0402] 表C.可由通用方法G制备的中间物H的实例。

实例	中间物	产率 (%)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (m/z: M+H ⁺)
H-II-1		98	无 NMR 数据	157.2
H-II-2		43	Boc: 6.73 (brm, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.53 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。	157.2

[0403]

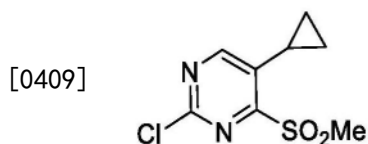
[0404]	H-II-3		52	Boc: 4.17 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.17 (s, 9H)。	171.2
	H-II-4		60	无 NMR 数据	157.2
	H-IX-1		50	无 NMR 数据	158.2
	H-III-1		36	Boc: 6.76 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.53 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)。	157.2
	H-IV-1		64	Boc: 4.14 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。	159.2
	H-V-1		84	Boc: 3.99 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.91 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。	159.2
	H-VII-1		57	Boc: 6.73 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.88 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。	173.2

[0405] 制备中间物H-XIV:1-(3-氨基丙基)氮杂环庚-2-酮。



[0407] 在0℃于N₂氛围下,用KOH(12g,217mmol)处理DBU(22g,145mmol)于MeOH:H₂O(1:1)(130mL)中的悬浮液,且在RT下搅拌反应混合物16h。在减压下蒸发反应混合物,且用水(200mL)稀释残余物。用在DCM(3×250mL)中的10%MeOH萃取上述溶液,且使合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,获得呈液体油状的1-(3-氨基丙基)氮杂环庚-2-酮(21g,产率85%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ3.45(t,J=3.5Hz,2H),3.31(t,J=4.4Hz,2H),2.68(t,J=6.5Hz,2H),2.51(t,J=5.8Hz,2H),1.70(m,2H),1.65(m,8H);LC-MS(ESI)m/z:171.4(M+H⁺)。

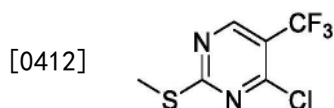
[0408] 制备中间物L-III-1:2-氯-5-环丙基-4-(甲磺酰基)嘧啶。



[0410] 在添加K₃PO₄(66.7g,315mmol)的情况下,处理5-溴-2-氯-4-(甲磺基)嘧啶(25.0g,

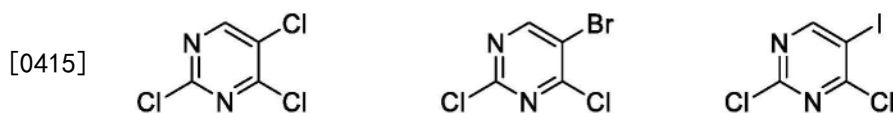
105mmol) 和环丙基硼酸 (13.7g, 158mmol) 于甲苯:H₂O (9:1) (650mL) 中的悬浮液。用氮气吹扫反应混合物20min, 且随后添加三环己膦 (5.9g, 21mmol) 和Pd(OAc)₂ (2.35g, 10.50mmol)。在90℃下搅拌反应混合物16h。将反应混合物用水 (200mL) 稀释, 且用EtOAc (3×300mL) 萃取。将合并有机萃取物用盐水 (200mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱层析法 (0%至10%EtOAc/己烷) 纯化粗产物, 获得呈黄色油状的2-氯-5-环丙基-4-(甲硫基) 嘧啶 (14.0g, 产率66%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.92 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.67 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 201.0 (M+H⁺)。用m-CPBA (4.8g, 28mmol) 处理处于0℃下的2-氯-5-环丙基-4-(甲硫基) 嘧啶 (4.0g, 20mmol) 的DCM (60mL) 溶液。使反应混合物升温至RT且搅拌3h。用饱和NaHCO₃水溶液 (2×40mL) 洗涤反应混合物。使有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩, 获得呈黄色固体状的2-氯-5-环丙基-4-(甲磺酰基) 嘧啶 (3.6g, 产率86%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.57 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.16 (m, 2H), 0.93 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 217.0 (M+H⁺)。

[0411] 制备中间物L-I-2:4-氯-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基) 嘧啶。



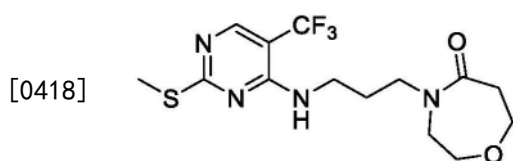
[0413] 在0℃下逐滴用ZnCl₂ (于醚中1.0N) (555mL, 0.56mol) 处理2,4-二氯-5-(三氟甲基) 嘧啶 (100g, 0.46mol) 的二乙醚 (2L) 溶液, 且搅拌反应混合物2h。在0℃下添加甲硫醇钠 (49g, 0.94mol), 且使反应混合物升温至RT且搅拌48h。在冰水浴下用2N HCl淬灭反应混合物, 且随后用Et₂O (3×500mL) 萃取溶液。将合并的有机萃取物用水 (500mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在35℃下在减压下浓缩, 获得呈无色液体状的4-氯-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基) 嘧啶 (100g, 产率95%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.01 (s, 1H), 2.62 (s, 3H)。

[0414] 此三种中间物为市售的。



[0416] 通用方法H: 取代反应:

[0417] 中间物J-7.



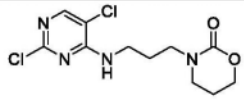
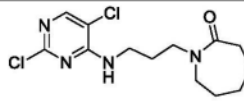
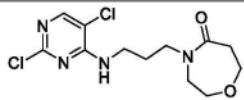
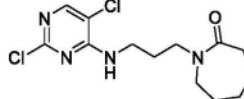
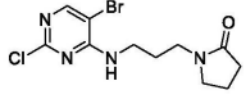
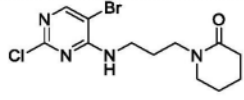
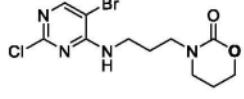
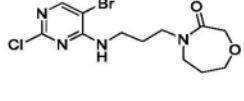
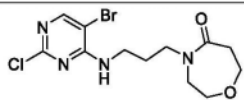
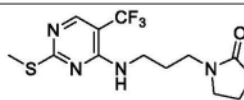
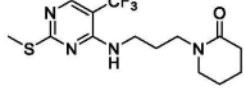
[0419] 在0℃下, 用DIEA (15.5ml, 87.2mmol) 处理4-(3-氨基丙基) 1,4-氧氮杂环庚-5-酮酸盐 (H-VIII-1, 3.0g, 17.4mmol) 的DMF (60mL) 溶液, 且搅拌15min。随后, 添加4-氯-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基) 嘧啶 (L-I-2, 0g, 26.2mmol), 且继续自0℃搅拌至RT 16h。将反应混合物用冰水 (120mL) 淬灭, 且用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 且过滤, 在减压下浓缩。通过硅胶柱层析法 (40%至50%EtOAc/己烷, 15CV s) 纯化粗产物, 获得呈黄色液体状的4-(3-((2-(甲硫基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮 (3.0g, 产率47%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.25 (s, 1H), 7.52 (brs, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.63 (t, J=4.8Hz,

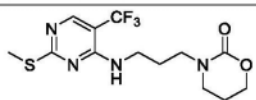
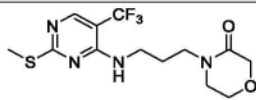
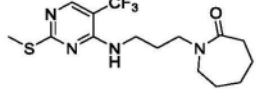
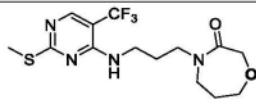
2H), 2.47 (s, 3H), 1.68 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z : 365.3 ($M+H^+$)。

[0420] 表D. 可由通用方法H制备的中间物K的实例。

实例编号	中间物	产率 (%)	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ	LC-MS (m/z : $M+H^+$)
[0421] K-1		100	无 NMR 数据	310.2
K-2		31	无 NMR 数据	323.2
K-3		60	无 NMR 数据	310.2
K-4		82	7.69 (s, 1H), 7.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 3.23-3.26 (m, 2H), 2.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.69 (m, 6H), 1.46-1.56 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 0.54 (m, 2H)。	309.2
K-5		47	7.69 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)。	311.3
K-6		42	7.69 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.56 (brs, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 0.88 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)。	325.3
[0422] K-7		51	7.70 (s, 1H), 7.45 (brs, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.76 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.55 (m, 2H)。	325.1
K-8		40	8.15 (s, 1H), 7.90 (t, 1H), 3.35 (m, 4H), 3.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)。	289.3
K-9		55	无 NMR 数据	304.2
K-10		23	无 NMR 数据	304.2
K-11		97	8.15 (s, 1H), 7.9 (brm, 1H), 3.32 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。	304.2
K-12		37	8.15 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.72 (m, 6H)。	303.20

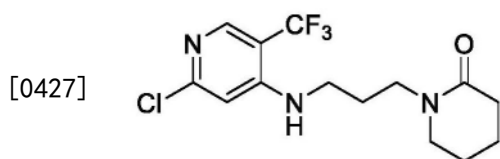
[0423]

K-13		64	8.15 (s, 1H), 7.90 (brs, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.77 (m, 2H)。	305.2
K-14		47	8.20 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)。	319.1
K-15		51	8.15 (s, 1H), 7.91 (brs, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 1.66 (m, 2H)。	319.0
K-16		39	无 NMR 数据	317.2
K-17		68	8.23 (s, 1H), 7.73 (t, 1H), 3.34 (m, 4H), 3.26 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.71 (m, 2H)。	333.3
K-18		39	8.23 (s, 1H), 7.58 (brs, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.71 (m, 6H)	347.1
K-19		56	8.23 (s, 1H), 7.72 (brs, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)。	349.0
K-20		48	8.23 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 1.71 (m, 2H)。	363.0
K-21		50	8.23 (s, 1H), 7.74 (brs, 1H), 3.66 (brs, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 1.67 (m, 2H)。	363.2
J-1		100	7.53 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.21 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.91 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H)。	335.2
J-2		91	8.24 (s, 1H), 7.58 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.21-3.28 (m, 4 H), 2.46 (s, 3H), 2.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.65-1.75	349.2

			(m, 6H)。		
[0424]	J-3		65	8.25 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.44 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.22-3.27 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.77 (m, 2H)。	351.2
	J-4		77	8.25 (s, 1H), 1.54 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.82 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.44 (q, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.77 (m, 2H)。	351.1
	J-5		65	8.26 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.52 (m, 4H)。	363.2
	J-6		64	8.25 (s, 1H), 7.52 (brs, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)。	365.3

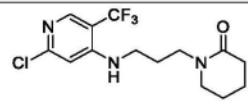
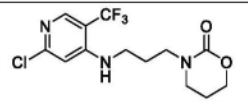
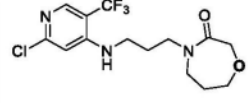
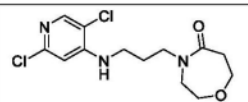
[0425] 通用方法I: Pd偶合反应:

[0426] 中间物M-1.



[0428] 用碳酸铯 (23.9g, 73mmol) 处理1-(3-氨基)哌啶-2-酮盐酸盐 (9.0g, 29mmol) 和 2-氯-4-碘-5-(三氟甲基)吡啶 (6.2g, 32mmol) 于甲苯 (180mL) 中的混合物。用氮气吹扫混合物15min。添加PdCl₂(dppf)·DCM (2.4g, 2.9mmol), 且再用氮气吹扫混合物5min。封闭密封管, 且常规地在90℃于预加热油浴中加热16h。使反应混合物冷却至RT, 倾入水 (100mL) 中, 且用EtOAc (3×100mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 且过滤, 在减压下浓缩。通过硅胶柱层析法 (40%至45%EtOAc/己烷, 10CV' s) 纯化粗产物, 获得呈棕色固体状的1-(3-((2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮 (2.6g, 产率26%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.18 (s, 1H), 6.99 (brs, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 1.70 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z: 336.1 (M+H⁺)。

[0429] 表E. 可由通用方法I制备的中间物J的实例。

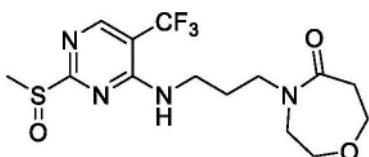
实施编号	中间物	产率 (%)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (m/z: M+H ⁺)
M-1		26	8.18 (s, 1H), 6.99 (brs, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 1.70 (m, 6H)。	336.1
M-2		26	8.18 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.87 (brs, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.25 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)。	338.2
M-3		27	8.18 (s, 1H), 6.90 (brs, 2H), 3.64 (brs, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 1.63 (m, 2H)。	351.1
M-4		19	7.99 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.94 (brs, 2H), 1.65 (m, 2H)。	318.2

[0430]

[0431] 通用方法J:氧化:

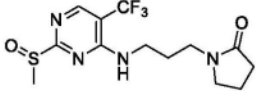
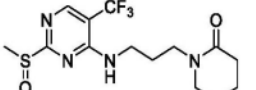
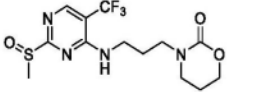
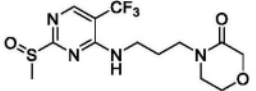
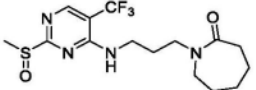
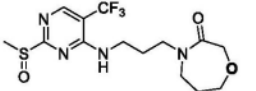
[0432] 中间物J-14.

[0433]



[0434] 添加0℃下4-(3-((2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮(J-7, 3.0g, 8.2mmol)的DCM(60mL)溶液、m-CPBA(2.0g, 11.5mmol), 且自0℃搅拌至室温3h。用饱和碳酸氢钠水溶液(2×90mL)洗涤反应混合物。使有机层经无水Na₂SO₄干燥且过滤。在减压下浓缩滤液, 获得呈浅黄色半固体状的4-(3-((2-(甲亚磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮与4-(3-((2-(甲磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)-1,4-氧氮杂环庚-5-酮的混合物(3.0g, 95%, 9:1)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.59(s, 1H), 7.94(brs, 1H), 3.60(m, 4H), 3.45(m, 4H), 3.36(m, 2H), 2.88(s, 3H), 2.63(m, 2H), 1.70(m, 2H); LC-MS(ESI)m/z: 381.3(M+H⁺)。

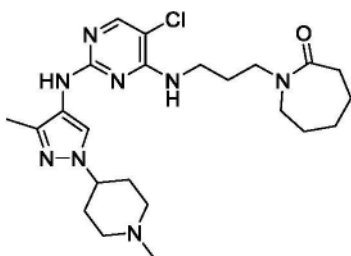
[0435] 表F. 可由通用方法J制备的中间物J的额外实例。

实例编号	中间物	产率 (%)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (m/z: M+H ⁺)
J-8		90	8.58 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.71 (m, 2H)。	351.2
J-9		96	8.58 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.73 (m, 6H)。	365.3
J-10		92	8.58 (s, 1H), 7.99 (brs, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.78 (m, 2H)。	367.2
J-11		96	8.59 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.79 (m, 2H)。	367.1
J-12		83	8.58 (s, 1H), 8.02 (brs, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.56 (m, 4H)。	379.4
J-13		96	8.58 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.73 (m, 2H)。	381.3

[0437] 通用方法K:取代反应A:

[0438] 实施例80.

[0439]

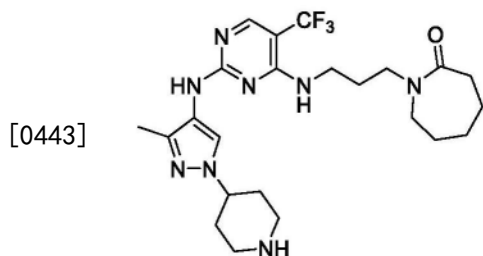


[0440] 用含4.0N HCl的1,4-二恶烷(0.047mL)处理1-(3-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮(K-16,0.06g,0.19mmol)与甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺盐酸盐(D11,0.044g,0.19mmol)于EtOH(3mL)中的混合物,且随后在90℃下加热反应混合物15h.在减压下浓缩溶液.将残余物用EtOAc处理,且进行超声波处理.过滤固体,且用CH₃CN处理固体,且在RT下搅拌3h.将固体过滤,且用CH₃CN洗涤,获得所需产物,将其用含MP碳酸酯树脂(150mg,3.14mmol/g负载量,0.47mmol,2.5eq)的MeOH(5mL)溶液处理.在RT下搅拌溶液2h.将树脂滤出,且用MeOH洗涤.浓缩滤液,且用CH₃CN:H₂O(1:1,3mL)处理残余物,且冻干以获得1-(3-((5-氯-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮(42mg,产率46%).¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.28(brs,H),7.81(s,1H),7.79(s,1H),7.04(s,1H),3.95(m,1H),3.31-3.30(m,4H),2.80(m,2H),2.42

(m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.75-2.00 (m, 8H), 1.63-1.68 (m, 4H), 1.53 (m, 4H); LC-MS (ESI) m/z: 476.4 (M+H⁺).

[0441] 通用方法L: 取代反应B和Boc氮保护基的去保护:

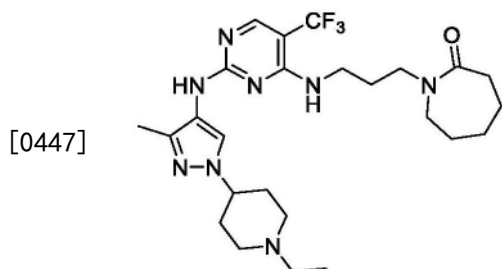
[0442] 实施例83.



[0444] 添加含4.0N HCl的1,4-二恶烷(0.11mL)处理1-(3-((2-(甲亚磺酰基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮(J-12, 0.53g, 1.4mmol)和4-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(D-10, 0.43g, 1.5mmol)的无水DMF(7mL, 于分子筛3Å中)溶液, 且随后在80℃下加热反应混合物15h。在高真空下浓缩混合物, 且将残余物溶解于1,4-二恶烷(5mL)中。添加含4.0N HCl的1,4-二恶烷(0.35mL), 且在RT下搅拌混合物2h。在减压下浓缩混合物, 且通过逆相柱层析法(0%至40%CH₃CN/H₂O(0.1%FA), 15CV' s)纯化粗产物, 获得1-(3-((2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮(0.57g, 产率82%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.94(brs, 1H), 8.30(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.84(brs, 1H), 7.07(brs, 1H), 4.18(brm, 1H), 3.31(brm, 4H), 3.17(m, 2H), 2.77(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.26(m, 2H), 2.11(m, 4H), 1.97(m, 2H), 1.84(m, 2H), 1.67(m, 4H), 1.54(m, 4H); LC-MS (ESI) m/z: 495.4 (M+H⁺).

[0445] 通用方法M: 还原性烷基化:

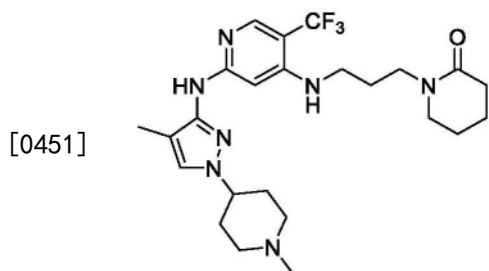
[0446] 实施例90.



[0448] 用氰基硼氢化钠(0.025g, 0.40mmol)处理(1-(3-((2-((3-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮(83, 0.10g, 0.20mmol)、乙醛(0.1mL, 1.8mmol)和乙酸(2滴)于甲醇(0.5mL)中的混合物。在RT下搅拌混合物16h。将溶液用盐水淬灭, 且随后用EtOAc(2×25mL)萃取。使合并的有机物经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩。通过逆相柱层析法(0%至40%CH₃CN/H₂O(0.1%FA), 15CV' s)纯化粗产物, 获得1-(3-((2-((1-(1-乙基哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氮杂环庚-2-酮(46mg, 产率43%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.91(brs, 1H), 8.08(s, 1H), 7.85(brs, 1H), 7.06(brs, 1H), 4.02(brm, 1H), 3.32(m, 7H), 2.99(m, 2H), 2.43(m, 4H), 2.10(m, 4H), 1.92(m, 2H), 1.88(m, 2H), 1.65(m, 4H), 1.49(m, 4H), 1.04(t, J=7.4Hz, 3H); LC-MS (ESI) m/z: 523.4 (M+H⁺).

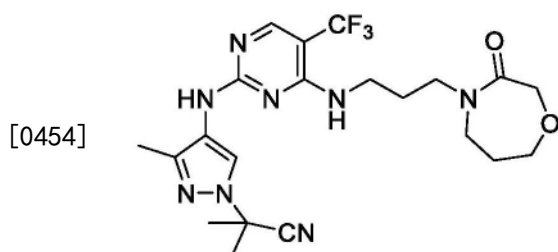
[0449] 通用方法N: Pd偶合反应:

[0450] 实施例171.



[0452] 将4-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-胺(D23, 0.076g, 0.39mmol)、1-(3-((2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮(M-1, 0.12g, 0.36mmol)和碳酸铯(0.23g, 0.71mmol)于1,4-二恶烷(2.0mL)中的混合物用Ar气吹扫,用Pd₂(dba)₃(0.033g, 0.039mmol)和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.041g, 0.071mmol)处理,再次用Ar气吹扫,紧密地封盖,且在85℃下加热16h。使混合物冷却至RT,用盐水稀释,且用DCM(3×15mL)萃取。使合并的有机物经无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过逆相柱层析法(5%至10%MeCN/H₂O(0.1%FA))纯化粗产物,获得呈白色固体状的1-(3-((2-((4-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)丙基)哌啶-2-酮(0.043g, 产率24%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ9.12(brs, 1H), 8.13(s, 2H), 7.13(brs, 1H), 4.10(s, 2H), 3.72(m, 2H), 3.29-3.44(m, 6H), 2.17(s, 3H), 1.92(s, 6H), 1.77(m, 2H), 1.68(m, 2H); LC-MS(ESI)m/z: 481.2(M+H⁺)。

[0453] 合成实施例172:



[0455] 用三乙胺(0.12mL, 0.88mmol)处理2-甲基-2-(3-甲基-4-((4-((3-(3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙酰胺(125, 0.11g, 0.22mmol)和2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物(0.562g, 0.88mmol)于EtOAc(5mL)中的混合物。在RT下搅拌反应混合物16h。用饱和NaHCO₃溶液(40mL)淬灭反应混合物,且搅拌几分钟。分离各层,且用EtOAc(2×30mL)萃取水层,且将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,在减压下浓缩。通过急骤柱层析法(0%至100%EtOAc/DCM, 10CV' s)纯化粗产物,得到2-甲基-2-(3-甲基-4-((4-((3-(3-桥氧基-1,4-氧氮杂环庚-4-基)丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙腈(0.069g, 产率65%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.48(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.45(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.15(t, J=6.0Hz, 1H), 3.89-3.95(m, 1H), 3.28(m, 2H), 3.19-3.23(m, 2H), 3.08(q, J=6.2Hz, 2H), 2.81(d, J=11.0Hz, 2H), 2.20(t, J=6.2Hz, 2H), 2.17(s, 3H), 1.99(m, 2H), 1.92(m, 4H), 1.89(s, 3H), 1.68(m, 6H); LC-MS(ESI)m/z: 494.2(M+H⁺)。

[0456] 表G. 可由通用方法K至N制备的示例性化合物。

[0457]

实例编号	产物	通用方法	产率 (%)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (m/z: M+H ⁺)
1		K	49	7.88 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 4.41 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.37 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.25 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.00-3.20 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.18-2.22 (m, 6H), 1.77 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.44 (m, 1H), 0.80 (m, 2H), 0.46 (m, 2H)。	453.4
2		K	42	10.5 (brs, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.45 (brs, 1H), 3.51 (d, J = 14.4 Hz, 4H), 3.40-3.44 (m, 2H), 3.34 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.07-3.14 (m, 2H), 2.77 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.21 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 4H)。	447.4
3		K 和 M	94	11.1 (brs, 1H), 10.8 (brs, 1H), 8.84 (brs, 1H), 8.22 (brs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.06-3.13 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.22-2.27 (m, 4H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.62-1.73 (m, 4H), 1.14 (m, 1H), 0.61 (m, 2H), 0.40 (m, 2H)。	487.4
4		K	67	9.11 (brs, 1H), 9.00 (brs, 1H), 8.11 (brd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 4.51 (brs, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.43-3.44 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 4H), 3.23 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.13-2.17 (m, 4H), 1.65-1.78 (m, 6H)。	433.2
5		K 和 M	77	7.96 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.44-3.51 (m, 4H), 3.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.24-3.26 (m, 2H), 3.12-3.16 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 8H), 1.65-1.85 (m, 6H), 1.29 (t, J = 6.6 Hz, 6H)。	475.4

[0458]

6		L 和 M	22	8.21 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.46-4.58 (brs, 1H), 3.47 (d, J = 14.8 Hz, 4H), 3.30-3.34 (m, 2H), 3.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.34 (brm, 2H), 2.23 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.81 (brm, 2H), 1.70 (brm, 4H), 1.27 (brm, 6H), 1.20 (m, 1H)。	509.4
7		L	73	10.2 (brs, 1H), 8.98 (brs, 1H), 8.85 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.30-3.47 (m, 6H), 3.24 (t, 2H), 3.01-3.06 (m, 2H), 2.20-2.23 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.70-1.80 (brm, 6H)。	467.4
8		L	13	8.89 (s, 1H), 8.19 (s, 1H, FA), 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.97 (brs, 1H), 3.15-3.30 (m, 6H), 2.83 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.07-2.12 (m, 2H), 2.03 (t, J = 12.4 Hz, 3H), 1.80-1.93 (m, 4H), 1.69 (s, 6H)。	495.4
9		K	42	10.8 (brs, 1H), 9.36-9.14 (brm, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.53 (brs, 1H), 3.44 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.03 (brs, 3H), 2.17-2.21 (m, 8 H), 1.81 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 11.4 Hz, 6H)。	477.2 479.2
10		L	46	9.52 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.06 (brs, 1H), 3.41 (brs, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.22 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.85-2.05 (m, 6H), 1.73 (m, 6H)。	481.4
11		K 和 M	26	9.06 (brs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.09 (t, 1H), 4.92 (brs, 1H), 3.66 (brs, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.77 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	461.3

[0459]

12		L 和 M	46	9.22 (brs, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.84 (t, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.70 (brs, 2H), 3.46 (q, 2H), 3.35 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.24 (m, 2H), 2.31 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.81 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.59 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	495.3
13		L	63	9.53 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.03 (brs, 1H), 3.20-3.28 (m, 4H), 2.83 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 2.15-2.26 (m, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.70-1.83 (m, 8 H)。	516.4
14		L	95	8.98 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.08 (brs, 1H), 4.29 (brs, 1H), 3.19-3.28 (m, 6H), 2.91 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.91-2.17 (m, 8 H), 1.62-1.75 (m, 7 H)。	481.4
15		L	73	8.90 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.95 (brs, 1H), 3.17-3.30 (m, 4H), 2.85 (brs, 2H), 2.72 (brs, 1H), 1.93-2.29 (m, 10H), 1.64-1.87 (m, 9H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 6H)	523.4
16		N	55	8.74 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.01 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.06 (brs, 1H), 3.28-3.30 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.05-3.09 (m, 2H), 2.94 (brs, 2H), 2.29-2.42 (m, 2H), 2.19-2.24 (m, 2H), 1.80-2.09 (m, 6H), 1.64-1.75 (m, 6H), 1.01 (brm, 3H)。	494.4
17		K	19	9.09 (brs, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.93 (brs, 1H), 3.66 (brs, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.74 (m, 6H), 1.54 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	505.3
18		L	35	8.47 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 6.78 (brs, 1H), 4.76 (brs, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.73 (m, 7H)。	481.4

25		L 和 M	73	8.94 (brs, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (brs, 1H), 7.08 (brs, 1H), 4.77 (brm, 1H), 3.37 (brm, 4H), 2.85 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.71 (m, 6H), 1.04 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。	495.4
26		K	39	10.3 (brs, 1H), 9.15 (brm, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.45 (brs, 1H), 3.47-3.18 (brm, 7H), 3.04-2.92 (brm, 3H), 2.25-2.06 (brm, 8H), 1.81-1.63 (brm, 6H)。	491.2 493.2
27		K	34	10.3 (brs, 1H), 9.25-9.10 (brm, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.44 (brs, 1H), 3.50-3.15 (brm, 7H), 3.02 (s, 3H), 2.13-2.21 (m, 8H), 1.81-1.58 (brm, 6H)。	447.4
28		L	21	8.88 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (brs, 1H), 7.05 (brs, 1H), 3.99 (brs, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.25 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.82 (s, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.47 (m, 4H), 1.36 (m, 2H)。	523.5
29		L	36	8.89 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (brs, 1H), 7.05 (brs, 1H), 4.11 (brs, 2H), 3.53 (m, 4H), 3.31 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.39 (s, 4H), 2.21 (brs, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.69 (brs, 6H)。	511.5
30		L	45	8.89 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.79 (brs, 1H), 7.06 (brs, 1H), 4.01 (brs, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.36 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.30 (brs, 4H), 2.22 (brs, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.69 (brs, 6H)。	525.7
31		L	20	8.90 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (brs, 1H), 7.09 (brs, 1H), 4.00 (brs, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.88 (brs, 2H), 2.21 (brs, 2H), 2.11 (brs, 5H), 1.90 (m, 4H), 1.69 (brs, 6H)。	498.5

[0461]

[0462]

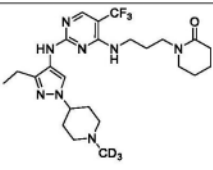
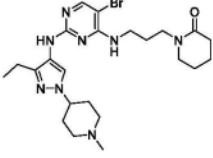
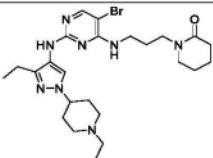
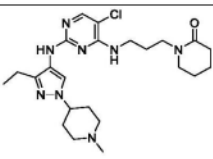
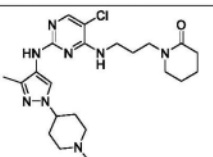
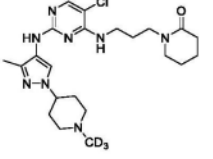
32		L	26	9.53 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.13 (brs, 1H), 4.16 (brs, 2H), 3.42 (brs, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.62 (brs, 2H), 2.22 (m, 8H), 1.70 (brs, 6H)。	455.4
33		L	44	8.90 (brs, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (brs, 1H), 7.07 (brs, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.01 (brm, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.21 (brm, 2H), 2.76 (brm, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.07 (m, 3H), 1.7-2.0 (m, 6H), 1.69 (m, 6H)。	537.4
34		L	92	9.56 (brs, 2H), 9.30 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (brs, 1H), 3.62 (brs, 2H), 3.53 (brs, 2H), 3.44 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.32 (m, 3H), 3.24 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.75 (m, 6H)。	467.4
35		L	21	8.42 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.75 (brs, 1H), 4.00 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.39 (q, 2H), 3.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.49 (m, 3H), 2.22 (m, 4H), 2.12 (m, 6H), 1.87 (m, 2H), 1.73 (m, 6H)。	483.6
36		L 和 M	15	8.94 (brs, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.92 (brs, 1H), 7.08 (brs, 1H), 4.75 (brs, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.20 (brs, 2H), 2.76 (m, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.12 (brs, 4H), 1.69 (brs, 6H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	509.5
37		L	55	8.90 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (brs, 1H), 7.08 (brs, 1H), 4.01 (brs, 1H), 3.1-3.4 (brm, 6H), 2.98 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.07 (m, 3H), 1.7-2.0 (m, 6H), 1.69 (m, 6H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	509.4
38		K	12	8.36 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.06 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.85 (brs, 1H), 3.65 (brs, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.64 (m, 9H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	475.4

[0463]

39		K	86	9.86 (brs, 1H), 9.07 (brs, 2H), 8.43 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.46 (brs, 1H), 3.39 (m, 6H), 3.25 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.05 (brs, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.21 (m, 6H), 1.78 (m, 6H), 1.17 (t, J = 7.8 Hz, 3H)。	461.4
40		L	96	9.66 (brs, 1H), 9.04 (brs, 1H), 8.89 (brs, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.45 (brs, 1H), 3.32 (m, 6H), 3.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.05 (brs, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.21 (m, 6H), 1.76 (m, 6H), 1.17 (t, J = 7.8 Hz, 3H)。	495.5
41		K	86	9.67 (brs, 1H), 9.06 (brs, 1H), 8.91 (brs, 1H), 8.15 (brs, 2H), 7.86 (s, 1H), 4.45 (brs, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.07 (brs, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.21 (m, 6H), 1.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.72 (brs, 4H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	505.4
42		L 和 M	30	8.65 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.06 (brs, 1H), 3.99 (brs, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.93 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.34 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.21 (brs, 2H), 1.97 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 1.69 (brs, 6H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	523.5
43		L 和 M	20	8.36 (brs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.75 (brs, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.37 (q, 2H), 3.30 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.87 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.26 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.72 (brs, 6H), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	537.5
44		K	43	8.36 (brs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (brs, 1H), 6.90 (t, 1H), 4.74 (brs, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.72 (m, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.26 (brs, 4H), 2.22 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.71 (brs, 6H)。	491.4

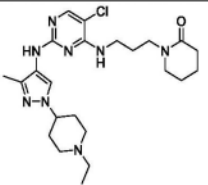
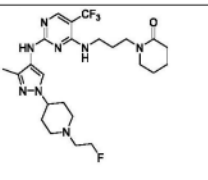
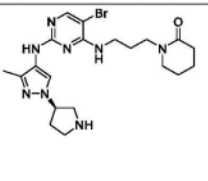
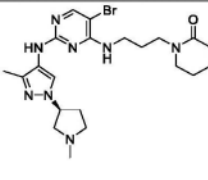
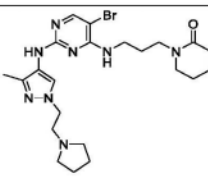
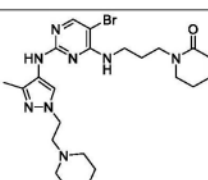
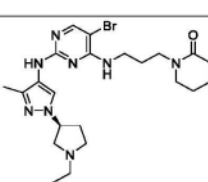
[0464]

45		L	15	9.24 (brs, 1H), 8.15 (brs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.32 (brs, 1H), 4.42 (brs, 2H), 3.62 (brs, 2H), 3.50 (brs, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.99 (brs, 2H), 2.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.99 (brs, 2H), 1.83 (brs, 2H), 1.72 (m, 6H)。	495.4
46		K 和 M	41	8.23 (brs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.04 (brs, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.93 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.34 (q, 2H), 2.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.99 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 1.71 (brs, 6H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。	489.5
47		L	37	8.85 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.09 (brs, 1H), 3.97 (brs, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.82 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.93 (m, 6H), 1.61 (brs, 6H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	509.5
48		K	98	10.2 (brs, 1H), 9.18 (brs, 1H), 9.08 (brs, 1H), 8.31 (brs, 1H), 8.27 (brs, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.43 (brm, 1H), 3.2-3.4 (m, 8H), 3.02 (m, 2H), 2.0-2.3 (m, 9H), 1.6-1.8 (m, 6H)。	539.2 540.2
49		K	46	8.03 (brs, 1H)7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.91-3.96 (m, 1H), 3.30 (m, 4H), 3.21(m, 2H), 2.81 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.82-1.92 (m, 4H), 1.69 (m, 6H)。	508.3 510.3
50		K 和 M	68	8.30(brs, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.21(m, 2H), 2.90 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.33 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.82-1.92 (m, 6H), 1.69 (m, 6H), 0.98 (t, J = 6.0 Hz, 3H)。	519.3 521.3
51		K	58	8.30 (brs, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.21(m, 2H), 2.81 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (t, J =	505.4 507.4

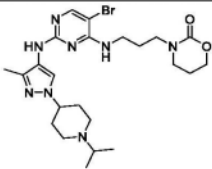
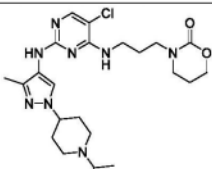
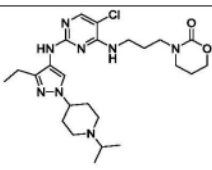
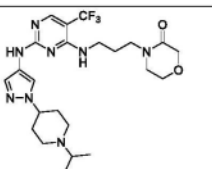
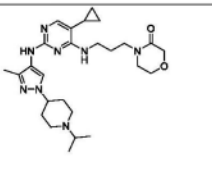
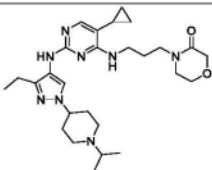
				11.6 Hz, 2H), 1.82-1.92 (m, 4H), 1.69 (m, 6H)。	
52		L	21	8.42 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.77 (brs, 1H), 4.19 (brs, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.31 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.15 (brs, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.08 (m, 4H), 1.74 (m, 6H), 1.13 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	512.5
53		K	60	8.26 (brs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.90 (brs, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.82 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.69 (brs, 6H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	519.4
54		K 和 M	70	8.25 (brs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 3.97 (brs, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.97 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 1.69 (brs, 6H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	533.4
55		K	30	8.25 (brs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.88 (brs, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.22 (m, 5H), 2.12 (brs, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.70 (m, 6H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	475.4
56		K	8	8.23 (brs, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 3.94 (brs, 1H), 3.36-3.10 (brm, 7H), 2.83 (brs, 2H), 2.20-1.82 (m, 7H), 2.14-1.99 (m, 6H), 1.69 (brm, 6H)。	461.4
57		K	33	8.31 (brs, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.43-3.29 (m, 4H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.87 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.11-2.08 (m, 5H), 1.84-1.96 (m, 4H), 1.68-1.72 (m, 6H)。	464.4

[0465]

[0466]

58		K 和 M	33	8.29 (brs, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (brs, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.34-3.27 (m, 4H), 3.22-3.19 (m, 2H), 2.99 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.10 (m, 5H), 1.98 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.70 (m, 6H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	475.4
59		K	51	8.88 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (brs, 1H), 7.08 (brs, 1H), 4.57 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 6H), 3.14-3.23 (m, 2H), 2.95 (brm, 2H), 2.97 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 2.0-2.3 (m, 7H), 1.80-2.0 (m, 4H), 1.62-1.75 (m, 4H)。	527.4
60		K	47	9.72 (brs, 1H), 9.26 (brs, 2H), 8.15 (brs, 1H), 7.98 (s, 1H), 5.11 (brs, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.22 (m, 5H), 2.14 (s, 3H), 1.72 (m, 6H)。	477.2 479.2
61		K	34	8.37 (brs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (brs, 1H), 6.91 (t, 1H), 4.81 (brs, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.35 (m, 5H), 2.22 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.71 (m, 6H)。	491.14
62		K	22	8.35 (brs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.90 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.16 (brs, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.70 (m, 12H)。	505.44
63		K	16	8.30 (brs, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 4.09 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.53 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.39 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.69 (m, 6H)。	521.43
64		K 和 M	31	8.37 (brs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (brs, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.73 (brs, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (m, 1H),	505.36

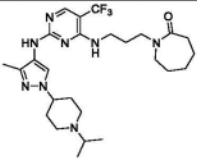
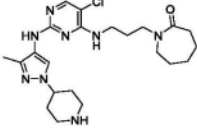
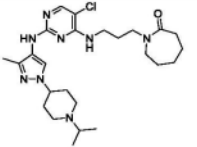
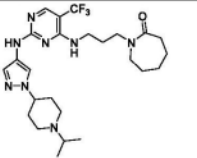
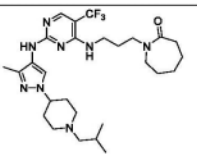
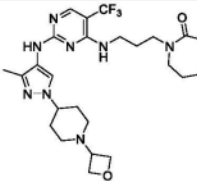
				1.70 (m, 6H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	
65		L	85	9.47 (brs, 1H), 9.29 (brs, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (brs, 1H), 5.11 (brs, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.32 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 3.24 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.76 (m, 6H)。	467.38
66		L 和 M	15	8.97 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.09 (brs, 1H), 4.88 (brs, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.89 (m, 4H), 2.32 (m, 2H), 2.22 (brs, 2H), 2.09 (brs, 5H), 1.69 (brs, 6H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	495.50
67		L	53	9.03 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.99 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.21-3.35 (m, 6H), 2.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.69 (s, 6H), 1.64 (s, 6H)。	483.2
[0467] 68		L	7	8.71 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (brs, 1H), 6.95 (brs, 1H), 4.14 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.85 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.23 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.98 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	525.5
69		K	34	10.7 (brs, 1H), 8.62 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (brs, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.2-3.15 (m, 4H), 3.18 (brm, 2H), 2.79 (brm, 1H), 2.2-2.4 (m, 4H), 1.81 (m, 4H), 1.53 (m, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.16 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.54 (m, 2H)。	493.4
70		L 和 M	41	8.75 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.85-3.95 (brm, 1H), 3.27 (brm, 6H), 3.16 (s, 4H), 2.82 (brs, 1H), 2.42-2.44 (m, 2H), 1.67-1.92 (brm, 8 H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	539.4

71		K	60	9.97 (brs, 1H), 8.84 (brs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.44 (brs, 1H), 4.41 (brs, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.29 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.95 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.84 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	535.2 537.2
72		K	24	7.93 (brs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.74 (brs, 1H), 4.15 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.26 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.96 (m, 4H), 1.83 (m, 4H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	491.2
73		K 和 M	20	10.44 (brs, 1H), 9.49 (brs, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 4.44 (brs, 1H), 4.16 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.47 (m, 5H), 3.29 (m, 4H), 3.14 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	505.24
74		L	76	9.53 (brs, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (brs, 1H), 7.82 (brs, 1H), 7.52 (brs, 1H), 7.08 (brs, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.2-3.5 (m, 6H), 2.87 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.27 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 4H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	511.4
75		K	90	12.2 (brs, 1H), 10.6 (brs, 1H), 9.87 (brs, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.41 (brs, 1H), 4.43 (brs, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.82 (brs, 2H), 3.48 (m, 8H), 3.13 (m, 2H), 2.38 (m, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.52 (brs, 1H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.89 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)。	497.4
76		K 和 M	91	11.8 (brs, 1H), 10.5 (brs, 1H), 9.61 (brs, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.52 (brs, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.43 (m, 10H), 3.09 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.56 (brs, 1H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.92 (m, 2H)。	511.3

[0468]

				0.56 (m, 2H)。	
77		L	20	9.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53 (brs, 1H), 7.12 (brm, 1H), 4.31 (brm, 1H), 3.42 (brm, 2H), 3.31 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.54 (m, 4H)。	481.4
78		L	49	9.53 (brs, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (brs, 1H), 7.52 (brs, 1H), 7.12 (brm, 1H), 4.08 (brm, 1H), 3.42 (brm, 2H), 3.24 (m, 6H), 2.87 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.54 (m, 4H)。	495.4
79		L	29	8.90 (brs, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (brs, 1H), 7.05 (brs, 1H), 4.00 (brm, 1H), 3.31 (brm, 4H), 2.89 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.05 (m, 6H), 1.90 (m, 4H), 1.71 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)。	509.4
81		K	55	9.00 (brs, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (brm, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.04 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.38 (m, 6H), 2.83 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.94 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.54 (m, 4H)。	462.4
82		L 和 M	41	8.96 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.03 (brs, 1H), 3.32 (brs, 3H), 3.16 (brs, H), 3.01 (d, J = 11.4 Hz, 3H), 2.42-2.47 (m, 2H), 1.86-2.22 (m, 12H), 1.67 (brs, 2H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	495.4
84		K	67	8.62 (brs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.68 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.24 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.90 (m, 6H), 1.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.43 (m, 1H),	439.2

[0469]

				0.79 (m, 2H), 042 (m, 2H)。	
85		L 和 M	40	8.71 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (brs, 1H), 7.09 (brs, 1H), 3.95 (brs, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.83 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.63 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 1.53 (brs, 4H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	537.6
86		K	12	8.28 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.18 (brm, 1H), 3.32 (m, 6H), 3.15 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.54 (s, 4H)。	462.4
87		K 和 M	60	8.31 (brs, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.33 (m, 6H), 2.92 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.54 (m, 4H), 1.00 (d, J = 7.4 Hz, 6H)。	503.4
88		L	47	9.54 (brs, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (brs, 1H), 7.52 (brs, 1H), 7.12 (brs, 1H), 4.08 (brm, 1H), 3.42 (brm, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.00 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。	523.4
89		L 和 M	42	8.91 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (brs, 1H), 7.06 (brs, 1H), 3.98 (brm, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.8-2.2 (m, 12H), 1.76 (m, 1H), 1.66 (m, 4H), 1.53 (m, 4H), 0.85 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。	551.4
91		L 和 M	35	8.90 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (brs, 1H), 7.05 (brs, 1H), 3.54 (brm, 2H), 4.45 (m, 2H), 4.06 (brm, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.2-3.3 (brm, 6H), 2.76 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.10 (m, 3H), 1.6-2.0 (m, 6H), 1.65 (m, 4H), 1.50 (m, 4H)。	551.4

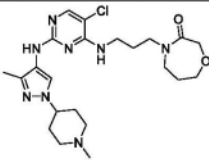
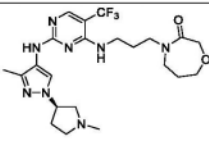
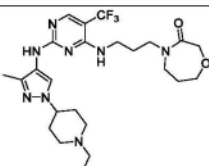
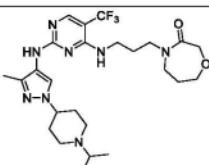
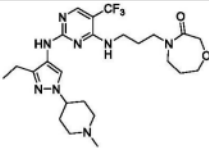
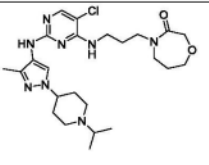
[0470]

92		L 和 M	43	8.89 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (brs, 1H), 7.04 (brs, 1H), 3.97 (brm, 1H), 3.31 (5H, s), 2.84 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.94 (m, 4H), 1.65-1.85 (m, 6H), 1.3-1.6 (m, 10H)。	549.4
93		L 和 M	48	8.89 (brs, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (brs, 1H), 7.04 (brs, 1H), 3.99 (brm, 1H), 3.31 (5H, s), 3.01 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.10 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.4-1.7 (m, 2H), 1.33 (m, 2H)。	563.4
94		L 和 M	44	8.91 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (brs, 1H), 7.06 (brs, 1H), 3.94 (brm, 1H), 3.31 (s, 4H), 2.76 (m, 2H), 2.40 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.10 (m, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.54 (m, 4H), 1.48 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.90 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	551.4
95		L 和 M	18	8.95 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (brs, 1H), 7.06 (brs, 1H), 4.78 (brs, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.43 (m, 4H), 2.28 (m, 1H), 2.12 (s, 5H), 1.64 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 1.54 (brs, 4H), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。	523.5
96		L	28	9.42 (brs, 1H), 8.09 (brs, 1H), 7.82 (brs, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.06 (brs, 1H), 4.19 (brs, 2H), 3.53 (brs, 4H), 3.42 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 2.67 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.38 (brs, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.55 (brs, 4H)。	511.5
97		L	16	9.23 (brs, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.83 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.00 (brs, 1H), 3.82 (brs, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.36 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 1.67 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.57 (m, 4H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	509.6

[0471]

[0472]

98		L	25	8.89 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (brs, 1H), 7.04 (brs, 1H), 4.11 (brs, 2H), 3.53 (brs, 4H), 3.37 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.40 (m, 8H), 2.10 (s, 3H), 1.65 (brs, 4H), 1.54 (brs, 4H)。	525.5
99		L	15	8.72 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.79 (brs, 1H), 7.05 (brs, 1H), 4.01 (brs, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.37 (m, 10H), 2.10 (s, 3H), 1.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.66 (m, 8H), 1.54 (brs, 4H)。	523.5
100		L	26	8.43 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.75 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.44 (m, 2H), 2.32 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.57 (m, 4H)。	539.5
101		L	10	8.71 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (brs, 1H), 7.06 (brs, 1H), 3.97 (brs, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.82 (d, J = 11.0 Hz, 4H), 2.41 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.55 (m, 4H)。	512.5
102		L	52	8.90 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (brs, 1H), 7.01 (brs, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 9H), 2.87-2.93 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06-2.17 (m, 4H), 1.86-1.94 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 1.68 (m, 2H)。	511.4
103		L	13	8.44 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.69 (t, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.22 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.93 (m, 5H), 1.73 (m, 5H)。	467.4
104		L	11	8.89 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.01 (brs, 1H), 3.97 (brs, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.17 (brs, 3H), 2.83 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.21 (m, 5H), 2.10 (brs, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.87 (m, 8H), 1.68 (brs, 2H)。	481.4

105		K	67	8.29 (brs, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.45-3.47 (m, 2H), 3.31-3.35 (m, 4H), 2.91 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.89-1.97 (m, 4H), 1.79 (brs, 2H), 1.70 (m, 2H)。	477.4
106		L	21	8.47 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.72 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.76 (brs, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.42 (m, 5H), 3.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.78 (m, 3H), 2.30 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.74 (m, 2H)。	497.4
107		L 和 M	43	8.59 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.75 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.4-3.5 (m, 8H), 3.33 (s, 2H), 3.06-3.15 (m, 1H), 2.55 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。	525.4
108		L	29	8.59 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.82 (brm, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.76 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.4-3.5 (m, 6H), 3.2 (brm, 9H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.05 (brd, J = 7.0 Hz, 6H)。	539.4
109		L	34	8.87 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.02 (brs, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.00 (brm, 1H), 3.75 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.3-3.5 (m, 6H), 2.87 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.5-2.0 (m, 8H), 1.10 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。	525.4
110		K	75	10.4 (brs, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.42 (brs, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.75 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.42-3.46 (m, 8H), 3.33 (s, 2H), 3.06-3.15 (m, 1H), 2.31-2.40 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 5H), 1.75-1.79 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。	505.4

[0473]

111		K	19	10.4 (brs, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.50 (brs, 1H), 4.31 (brm, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.77 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.3-3.5 (m, 8H), 3.06 (brm, 2H), 2.74 (brm, 4H), 2.17 (brm, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.8 (m, 4H), 1.46 (m, 1H), 0.85 (m, 2H), 0.47 (m, 2H)。	483.4
112		L	18	8.44 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.71 (brs, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.03 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.59 (brs, 4H), 3.42 (m, 4H), 3.35 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.34 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.73 (m, 2H)。	541.5
113		K	16	11.18 (brs, 1H), 9.22 (brs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (brs, 1H), 5.19 (brs, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.94 (m, 4H), 3.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.79 (m, 2H)。	463.36
[0474] 114		K	76	10.2 (brs, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.42 (brs, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.49 (m, 6H), 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.84 (m, 4H), 1.56 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.92 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)。	511.5
115		K	63	11.6 (brs, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.88 (brs, 4H), 3.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 3.40 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.25 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.83 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)。	513.5
116		K	43	9.71 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.51 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.77 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.53 (m, 6H), 3.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 1.56 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.54 (m, 2H)。	457.4

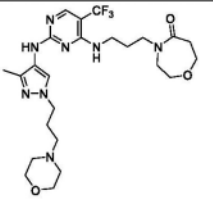
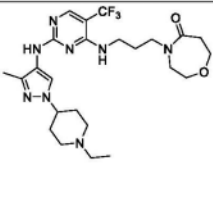
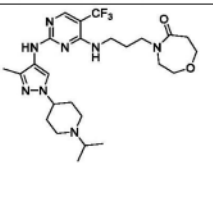
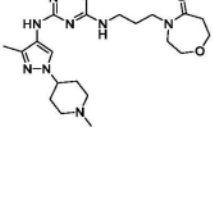
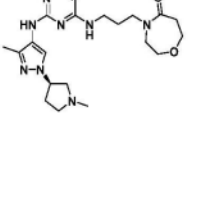
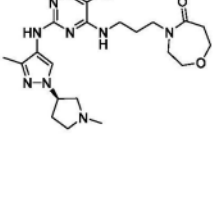
117		L	20	8.92 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.00 (brs, 1H), 4.11 (s, 4H), 3.75 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 2.15 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。	485.4
118		K	14	8.02 (brs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.63 (brs, 1H), 4.74 (brs, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.75 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.79 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.29 (s, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。	507.2
119		K	46	12.2 (brs, 1H), 10.78 (brs, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.28 (brs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.41 (brs, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.76 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.49 (m, 6H), 3.39 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 1.84 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)。	497.3
120		K	11	9.80 (brs, 1H), 9.16 (brs, 1H), 7.98 (brs, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.96 (m, 2H), 3.76 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.41 (m, 8H), 3.10 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.74 (m, 2H)。	507.2
121		K	8	7.93 (brs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.58 (t, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 2.34 (m, 4H), 2.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.88 (m, 4H), 1.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。	551.2
122		K	8	7.93 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.58 (brs, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.05 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 2.63 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.74 (m, 2H)。	495.2

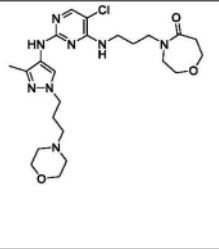
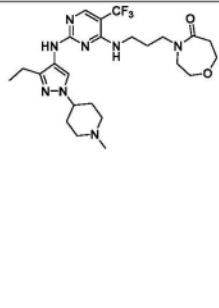
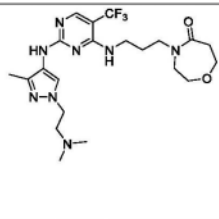
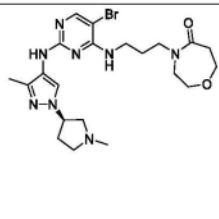
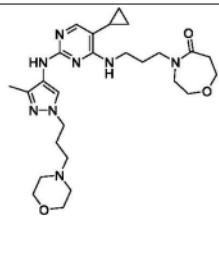
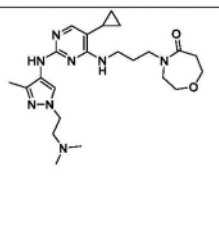
[0475]

[0476]

123		K	12	7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.74 (brs, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.05 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 2.63 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。	451.4
124		L	39	10.5 (brs, 1H), 8.81 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.95 (brs, 1H), 4.52 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.76 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。	513.46
125		L	58	9.02 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (brs, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.74 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.45 (brs, 2H), 3.29-3.38 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.60-1.69 (m, 8 H)。	499.2
126		L	64	8.86 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.89 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.11-3.28 (brm, 6H), 2.82 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.00 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.87 (m, 6H), 1.81 (s, 3H), 1.65 (brs, 2H)。	497.2
127		L	18	8.92 (brs, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.84 (brs, 1H), 7.03 (brs, 1H), 3.98 (brm, 1H), 3.62 (brm, 3H), 3.2-3.5 (m, 8H), 2.86 (m, 2H), 2.60 (brm, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.0-2.2 (m, 4H), 1.8-2.0 (m, 4H), 1.64 (m, 2H)。	511.4
128		L	19	8.81 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (brs, 1H), 7.01 (brs, 1H), 4.85 (brs, 1H), 3.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 2.26 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.54 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	495.4

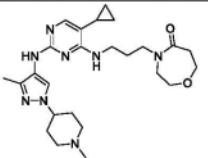
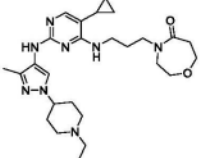
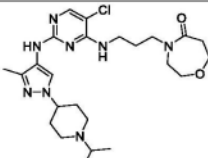
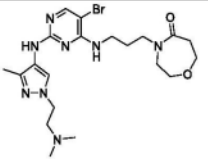
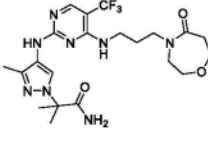
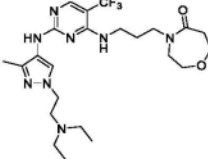
[0477]

129		L	18	8.71 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.99 (brs, 1H), 4.01 (brs, 2H), 3.63 (brs, 4H), 3.55 (brs, 4H), 3.43 (brs, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.63 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 2.30 (brs, 4H), 2.22 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.87 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.65 (t, J = 5.8 Hz, 2H)。	541.5
130		L 和 M	59	8.38-8.93 (brm, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.01 (brs, 1H), 3.99 (brs, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.32-3.48 (brm, 6H), 2.94 (brs, 2H), 2.58-2.65 (m, 2H), 2.29-2.43 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.77-2.05 (m, 6H), 1.59-1.70 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。	525.4
131		L	58	8.95 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.65 (brs, 4H), 3.35-3.51 (m, 5H), 2.65 (m, 3H), 2.01-2.34 (brm, 8H), 1.68 (m, 2H), 0.75-1.32 (brm, 7H) [光谱极差-不正确质子数目]	539.4
132		K	13	8.16 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 (brs, 1H), 7.02 (m, 1H), 3.91-4.00 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 4H), 3.30-3.45 (m, 4H), 2.81-2.87 (m, 2H), 2.59-2.64 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.98-2.11 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 4H), 1.62-1.73 (m, 2H)。	477.4
133		L	10	8.47 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.73 (brs, 1H), 4.77 (brs, 1H), 3.64 (d, J = 3.6 Hz, 4H), 3.42 (m, 4H), 3.34 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.81 (m, 3H), 2.63 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 5H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H)。	497.4
134		K	44	11.0 (brs, 1H), 10.4 (brs, 1H), 9.77 (brs, 1H), 8.39 (brs, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 5.19 (brs, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.47 (m, 6H), 3.34 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.64 (m, 3H), 2.32 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.73 (m, 2H)。	463.3

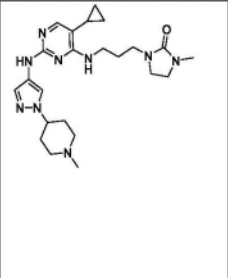
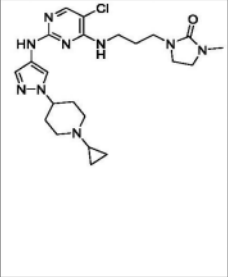
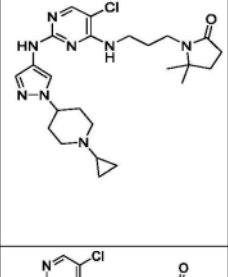
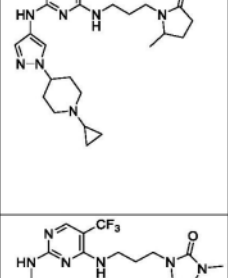
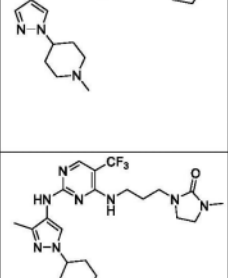

135		K	58	10.81 (brs, 1H), 9.73 (brs, 1H), 8.23 (brs, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.63 (brs, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.35 (m, 4H) 3.12 (m, 4H) 2.64 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.21 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.73 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。	507.4
136		L	27	8.36-8.91 (brm, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.68-7.88 (m, 1H), 6.84-7.06 (m, 1H), 3.99 (brs, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.23-3.51 (brm, 6H), 2.86 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.87 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 1.63 (brs, 2H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。	525.4
137		L	23	8.46 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.72 (t, 1H), 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.42 (m, 4H), 3.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.64 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.28 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.71 (m, 2H)。	485.4
138		K	9	7.98 (brs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.79 (brs, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 2.92 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.64 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.72 (m, 2H)。	507.4 509.4
139		K	68	11.9 (brs, 1H), 10.94 (brs, 1H), 9.77 (brs, 1H), 8.44 (brs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.37 (brs, 1H), 4.16 (brs, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.64 (brs, 4H), 3.48 (brs, 4H), 3.38 (m, 4H), 3.08 (brs, 4H), 2.64 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.52 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.54 (m, 2H)。	513.3
140		K	22	7.93 (brs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 2.61 (m, 4H), 2.16 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.42 (m, 1H), 0.80 (m, 2H), 0.42 (m, 2H)。	457.3

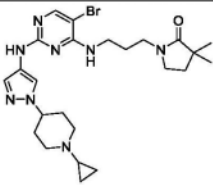
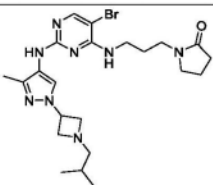
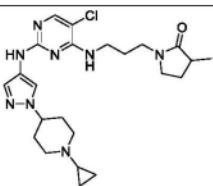
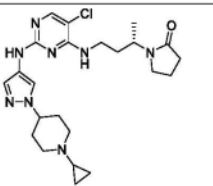
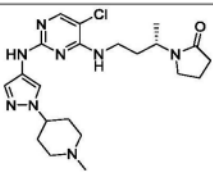
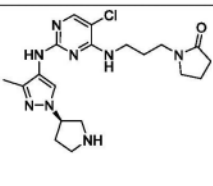
[0478]

[0479]

141		K	77	10.7 (brs, 1H), 9.80 (brs, 1H), 8.44 (brs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.37 (brs, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.47 (brm, 4H), (3.30 brs, 3H): 3.10 (brs, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.22-2.26 (m, 5H), 2.12 (brs, 2H), 1.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.51 (s, 1H), 0.89 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 0.54 (d, J = 5.2 Hz, 2H)。	483.4
142		K 和 M	59	10.7 (brs, 1H), 9.91 (brs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 4.42 (brs, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.58 (m, 2H), 3.49 (s, 4H), 3.38 (brm, 5H), 3.11-3.05 (brm, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.30-2.37 (m, 2H), 2.25 (brm, 2H), 2.05 (brm, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.89 (m, 2H), 0.57 (m, 2H)。	497.4
143		K	38	8.28 (brs, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 (brs, 1H), 7.01 (brm, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	505.2
144		K	22	7.92 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.58 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 2.63 (m, 4H), 2.18 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.72 (m, 2H)。	495.2
145		L	58	9.00 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.44 (brs, 2H), 3.37 (brs, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.62 (brs, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.62-1.65 (m, 8H)。	499.2
146		L	24	8.91 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.01 (brs, 1H), 4.03 (brs, 2H), 3.62 (brs, 4H), 3.40 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.50 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 6H)。	513.49

[0480]

147		K		10.8 (brs, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (brs, 1H), 4.46 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 9.6 Hz, 5H), 3.09-3.27 (m, 8H), 2.76 (dd, J = 10.8 and 4.5 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.25 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 1.52 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 0.87 (m, 2H), 0.53 (m, 2H)。	454.4
148		K	61	10.8 (brs, 1H), 10.3 (brs, 1H), 8.57 (brs, 1H), 8.12 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.61 (brm, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.61 (brm, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.15-3.4 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.36 (s, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.81 (brm, 2H)。	474.4
149		K	10	9.00 (brs, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.16 (brm, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.28 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.76 (m, 4H), 1.62 (m, 1H), 1.16 (s, 6H), 1.15 (m, 2H), 0.42 (m, 2H), 0.28 (m, 2H)。	488.4
150		K	41	9.00 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.84 s, (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.06 (brm, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.02 (m, 4H), 2.0-2.5 (m, 9H), 1.95 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.43 (m, 2H), 0.27 (m, 2H)。	473.4
151		L	41	9.52 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (brs, 1H), 7.07 (brm, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.44 (brm, 2H), 3.22 (s, 4H), 3.12 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.74 (brm, 2H)。	482.4
152		L	32	8.88 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.00 (brm, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.20 (brm, 7H), 3.05 (brm, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.5-2.1 (m, 10H)。	496.4

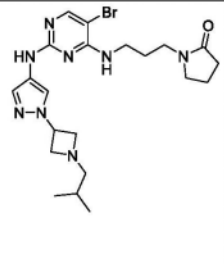
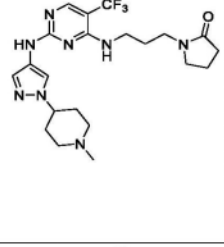
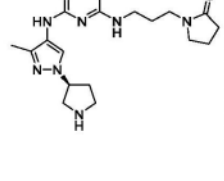
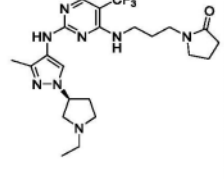
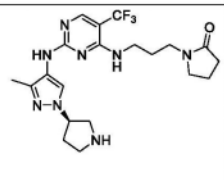
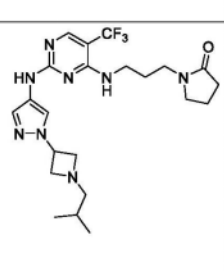
153		K	23	11.1 (brs, 1H), 8.54 (brs, 1H), 8.24 (brs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.45-4.55 (brm, 1H), 3.58 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.36-3.49 (brm, 2H), 3.19-3.33 (brm, 6H), 2.77 (brm, 1H), 2.34-2.42 (m, 2H), 2.22 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.74-1.81 (m, 4H), 1.16 (m, 2H), 1.00 (s, 6H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H)。	531.4 533.4
154		K	9	8.38 (brs, 1H), 7.91 (s, 2H), 6.85 (t, J = 6.28 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.29 (m, 5H), 3.20 (m, 5H), 2.23 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.90 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	505.4
155		K	63	11.0 (brs, 1H), 10.6 (brs, 1H), 8.73 (brs, 1H), 8.18 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.59 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.20-3.37 (m, 6H), 2.77 (m, 1H), 2.35 (m, 3H), 2.10-2.23 (m, 3H), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.79 (m, 2H)。	473.4
156		K	41	8.99 (brs, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.96 (brs, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.1-3.5 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 4H), 1.69 (m, 5H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.42 (m, 2H), 0.29 (m, 2H)。	473.4
157		K	44	9.00 (brs, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.95 (brs, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.26 (m, 3H), 2.94 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (m, 4H), 1.87-2.00 (m, 6H), 1.72 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。	447.4
158		K	50	9.55 (brs, 2H), 9.32 (brs, 1H), 8.14 (brs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.44 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (m, 4H), 2.22 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.81 (m, 2H)。	419.5

[0481]

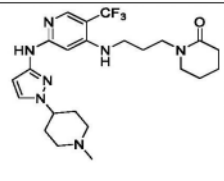
[0482]

159		K	21	9.08 (brs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.95 (brs, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.24 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.22 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.76 (m, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	447.3
160		K	11	7.94 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 6.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.92 (m, 4H), 1.74 (m, 2H)。	433.4
161		K	40	8.32 (brs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.00 (t, 1H), 4.84 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.26 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.54 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	461.4
162		K	18	8.35 (brs, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.01 (brs, 1H), 4.18 (brs, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.22 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.90 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	447.3
163		K	62	9.44 (brs, 1H), 8.06 (brs, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.56 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.56 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.45 (q, 2H), 3.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.27 (m, 6H), 2.23 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.81 (m, 2H)。	463.4
164		K	97	10.1 (brs, 1H), 9.52 (brs, 1H), 9.36 (brs, 1H), 8.42 (brs, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.14 (brs, 1H), 3.38 (m, 10H), 2.35 (m, 2H), 2.16 (m, 5H), 1.91 (brs, 2H), 1.67 (brs, 2H)。	463.3

[0483]

165		K	23	9.09 (brs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.90 (brs, 1H), 4.94 (brs, 1H), 3.69 (brs, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.24 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.22 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.75 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.55 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	491.4
166		L	91	11.1 (brs, 1H), 10.9 (s, 1H), 8.40 (brm, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.75 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.27-2.35 (m, 2H), 2.19 (t, J = 13.0 Hz, 3H), 1.77-1.89 (m, 4H)。	467.2
167		L	95	9.40 (brs, 1H), 9.16 (brs, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.26 (brs, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.38 (m, 6H), 3.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.23 (t, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。	453.22
168		L	23	8.95 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (brs, 1H), 7.01 (brs, 1H), 4.84 (brs, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 2.92 (m, 4H), 2.32 (m, 4H), 2.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.08 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。	481.47
169		L	98	9.55 (brs, 1H), 9.29 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (brs, 1H), 5.10 (brs, 1H), 3.62 (brs, 2H), 3.42 (m, 6H), 3.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)。	453.2
170		L	19	9.21 (brs, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.76 (brs, 1H), 4.92 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.47 (q, 2H), 3.34 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.25 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	481.4

[0484]

173		N	42	9.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.17 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.13 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.20 (m, 5H), 1.99-2.08 (m, 2H), 1.94 (m, 4H), 1.68-1.76 (m, 6H)。	480.4
-----	---	---	----	---	-------

[0485] 实施例174.ULK1.2的生物化学分析

[0486] 使用连续地监测ATP水解依赖型NADH氧化的偶合丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶分析,以

光谱方式测定ULK1激酶的活性(例如Schindler et al.Science(2000)289:1938-1942)。在384孔板(100 μ L最终体积)中,使用含19nM ULK1(Eurofins目录号14-959)、0.25mg/mL髓鞘碱性蛋白、1.5个单位丙酮酸激酶、2.1个单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸、0.28mM NADH和1mM ATP的分析缓冲液(100mM Tris pH 7.5、15mM MgCl₂、0.5mM DTT、0.1%辛基葡萄糖苷、0.002% (w/v)BSA和0.002%Triton X-100)进行分析。通过添加经连续稀释的测试化合物(最终分析浓度为1%DMSO)来测量ULK1抑制。在30 $^{\circ}$ C下在多模微孔板检测仪(BioTek)上连续地监测在340nm处的吸收减少达6小时。使用2-3h时段计算反应速率。使用对照(即不具有测试化合物的反应和具有已知抑制剂的反应),将化合物的各浓度下的反应速率转换成抑制百分比,且通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线与数据拟合来计算IC₅₀值。

[0487] ULK1蛋白序列(具有N端His标签的残基1-314;SEQ.ID NO:1)

[0488] MSYYHHHHHDYDIPTTENLYFQGAMDPFFMEPGRGGTETVGKFEFSRKDLIGHGAFVVFVKGRHREKHLDEAVKVCINKKNLAKSQTLLGKEIKILKELKHENIVALYDFQEMANSVYLVMEYCNGGDLADYLHAMRTLSEDTIRLFLQQIAGAMRLLHSGKIIHRDLKPQNILLSNPAGRRANPNSIRVKIADFGFARYLQSNMMAATLCGSPMYMAPEVIMSQHYDGKADLWSIGTIVYQCLTGKAPFQASSPQDLRLFYEKNKTLVPTIPRETSAPLRQLLLALLQRNHKDRMDFDEFFHHPFLDASPSVRKSPVPVPSYPSSGSGSSSSSSSTSHLAS

[0489] 实施例175.ULK1.3的生物化学分析

[0490] 使用连续地监测ATP水解依赖型NADH氧化的偶合丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶分析,以光谱方式测定ULK1激酶的活性(例如Schindler et al.Science(2000)289:1938-1942)。在384孔板(100 μ L最终体积)中,使用含0.1nM ULK1(来自Beryllium)、0.075mM肽基质(YANWLAASIYLDGKKK)、1.5个单位丙酮酸激酶、2.1个单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸、0.28mM NADH和1mM ATP的分析缓冲液(100mM Tris pH 7.5、15mM MgCl₂、0.5mM DTT、0.004% (w/v)BSA和0.004%Triton X-100)进行分析。通过添加经连续稀释的测试化合物(最终分析浓度为1%DMSO)来测量ULK1抑制。在30 $^{\circ}$ C下,在多模微孔板检测仪(BioTek)上连续地监测在340nm处的吸收减少达6小时。使用2-3h时段计算反应速率。使用对照(即不具有测试化合物的反应和具有已知抑制剂的反应),将化合物的各浓度下的反应速率转换成抑制百分比,且使用Prism(GraphPad软件)中的软件例程计算IC₅₀值。

[0491] ULK1蛋白序列(残基1-283;SEQ.ID NO:2)

[0492] MEPGRGGTETVGKFEFSRKDLIGHGAFVVFVKGRHRAAHDLEAVKVCINKKNLAKSQTLLGKEIKILKELKHENIVALYDFQEMANSVYLVMEYCNGGDLADYLHAMRTLSEDTIRLFLQQIAGAMRLLHSGKIIHRDLKPQNILLSNPAGRRANPNSIRVKIADFGFARYLQSNMMAATLCGSPMYMAPEVIMSQHYDGKADLWSIGTIVYQCLTGKAPFQASSPQDLRLFYEKNKTLVPTIPRETSAPLRQLLLALLQRNHKDRMDFDEFFHHPFLDASPS

[0493] 实施例176.ULK2的生物化学分析

[0494] 使用连续地监测ATP水解依赖型NADH氧化的偶合丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶分析,以光谱方式测定ULK2激酶的活性(例如Schindler et al.Science(2000)289:1938-1942)。在384孔板(100 μ L最终体积)中,使用含9.7nM ULK2(Eurofins目录号14-772)、0.25mg/mL髓鞘碱性蛋白、1.5个单位丙酮酸激酶、2.1个单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸、0.28mM NADH和1mM ATP的分析缓冲液(100mM Tris pH 7.5、15mM MgCl₂、0.5mM DTT、0.1%辛基葡萄糖苷、0.002% (w/v)BSA和0.002%Triton X-100)进行分析。通过添加经连续稀释的测试

化合物(最终分析浓度为1%DMSO)来测量ULK2抑制。在30℃下,在多模微孔板检测仪(BioTek)上连续地监测在340nm处的吸收减少达6小时。使用2-3h时段计算反应速率。使用对照(即不具有测试化合物的反应和具有已知抑制剂的反应),将化合物的各浓度下的反应速率转换成抑制百分比,且通过使用Prism(GraphPad软件)将四参数S形曲线与数据拟合来计算IC₅₀值。

[0495] ULK2蛋白序列(具有N端GST和His标签的残基1-306;SEQ.ID NO:3)

[0496] MSPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHL YERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKTQSM
AIIRYIADKHMLGGCPKERAIEISMLEGAVLDIRYGVSR IAYSKDFETLKVDFLSKLP EMLKMFEDRLCHKTYLNGD
HVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAI PQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPKSDLEV
LFQGPEFMEVVGDFEYSKRDLVGHGAFVFRGRHRQKT DWEVAIKSINKKNLSK SQILLGKEIKILKELQHENIVA
LYDVQELPNSVFLVMEYCNGGDLADYLQAKGTLS EDTIRVFLHQIAAAMRILHSGI IHRDLKPQNILLSYANRRKS
SVSGIRIKIADFGFARYLHSNMMAATLCGSPMYMAPEV IMSQHYDAKADLWSIGTVIYQCLVGKPPFQANSPQDLRM
FYEKNRSLMPSIPRETSPYLANLLLGLLQRNQKDRMDFE AFFSHPFLEQGPVKKSCPVPVPMYSGSVSGSSCGSSPS
CRFASHHHHHH

[0497] 表1.由表G中的示例性化合物进行的ULK1和ULK2激酶的生物化学活性抑制。

[0498]

实例 (化合物) 编号	ULK1.2	ULK1.3	ULK2.2
1	++		++++
2	+		++
3	+		
4	+		++
5	++		
6	+		++
7	+		+
8	+		++
9	+		
10	+		
11	+++		
12	++		
13	+		
14	+		+
15	++		+++
16	++		+++
17	++		
18	+		++
19	+		
20	++		
21	++		+++
22	+++		
23	++		
24	+++		
25	+		++
26	+		++
27	++		+++
28	++		
29	++++		
30	+++		
31	+		
32	++		+++
33	+++		

[0499]

34	+		
35	++		
36	++		
37	+		
38	++++		
39	+++		
40	+		
41	++		+++
42	++		
43	++		
44	++		+++
45	+++		
46	+++		
47	+		
48	+		
49	+		
50	++		
51	+		++
52	+		
53	++		+++
54	++		
55	+++		
56	+++		
57	+++		
58	+++		
59	++		
60	++		+++
61	++	++	+++
62	+++		
63	++++		
64	++		++++
65	+		
66	++		+++
67		++++	
68	++	++	+++
69	++++		
70	++		
71		++	
72		++	
73		+++	
74	++		
75		++++	
76		++++	
77	+		+

[0500]

78	+		+
79	+		+
80	+		+++
81	+		+
82	+++		
83	+		+
84	+++		
85	+		
86	++		+++
87	++		
88	+		
89	+		
90	+		
91	+		+++
92	+		
93	+		
94	+		
95	+		
96	++		
97	+		
98	+++		
99	+		+++
100	++		+++
101	+		
102	+	+	++
103	++		++
104	++		++
105	++		++++
106	++		+++
107	++		+++
108	++		++++
109	++		
110	++++		
111	++++		
112	+++		
113		+++	
114		++++	
115		++++	
116		++++	
117		++	
118		++	
119		++++	
120		++++	
121		+++	

[0501]

122		+++	
123		++++	
125		++++	
126		++++	
127	+	+	+++
128	+		
129	+++		++++
130	++		+++
131	++		++++
132	+++		
133	+		
134	+++		
135	++++		
136		+	
137		+++	
138		++	
139		++++	
140		++++	
141		+++	
142		++++	
143		+++	
144		+++	
145		+++	
146		+++	
147	+++		++++
148	+++		
149	+++		
150	+++		
151	+		
152	++		
153	+++		
154	++++		
155	+++		
156	++++		
157	++++		
158	++++		
159	++++		
160	++++		
161	++++		
162	++++		
163	++++		
164	+++		
165	+++		
166	+		++

[0502]	167	+++		
	168	+++		
	169	+++		
	170	+++		
	171		+++	
	172		+++	
	173		+	

[0503] 对于表1,“+”是指大于1nM且小于或等于25nM的 IC_{50} ;“++”是指大于25nM且小于或等于100nM的 IC_{50} ;“+++”是指大于100nM且小于或等于500nM的 IC_{50} ;且“++++”是指大于500nM的 IC_{50} 。

[0504] 实施例177.ULK激酶基质ATG13蛋白的细胞抑制

[0505] 在用ULK抑制剂与曲美替尼组合处理之后的突变KRas A549细胞的pATG13含量

[0506] 将A549 (KRAS突变) 人类肺癌细胞 (6,000个细胞/孔) 添加至于经组织培养物处理384孔板中的补充有10%标准胎牛血清 (Invitrogen, Carlsbad, CA)、100个单位/mL青霉素G和100 μ g/mL链霉素的50 μ L预温热DMEM培养基中,且使其在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂和95%湿度下生长过夜。第二天,将作为对照的含有曲美替尼或DMSO的10 μ L培养基添加至孔中。孔中的曲美替尼的最终浓度为250nM。添加测试化合物 (0.6 μ L/孔) 的剂量反应。将DMSO (0.6 μ L) 添加至对照孔中。短暂地摇晃所述板以混合孔,且随后在37 $^{\circ}$ C下孵育过夜。次日,抽吸培养基,且用杜尔贝科氏磷酸盐缓冲盐水 (Gibco) 洗涤细胞。在4 $^{\circ}$ C摇晃的情况下,使用含有Halt磷酸酶和蛋白酶抑制剂 (Pierce, Rockford, IL) 以及磷酸酶抑制剂混合液2 (Sigma, St. Louis, MO) 的MPER溶解缓冲液 (Pierce, Rockford, IL), 溶解细胞10分钟。

[0507] 通过ELISA方法测量磷酸丝氨酸318ATG13 (pATG13) 的细胞含量。使用全ATG13抗体 (Cell Signaling目录号13273) 以涂布孔。将所述板在4 $^{\circ}$ C下孵育过夜,且用ELISA洗涤缓冲液 (Biolegend目录号421601) 洗涤。随后,在室温下用分析稀释剂 (Biolegend目录号421203) 封闭孔1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将细胞溶解物添加至孔中,且在室温下孵育2小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将经生物素标记的pS318-ATG13抗体 (Rockland Immunochemicals目录号600-401-C49) 稀释于分析稀释剂中,添加至各孔中且在室温下孵育1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将-连接至辣根过氧化酶的链霉亲和素 (Thermo Fisher目录号21140) 稀释于分析稀释剂中,添加至各孔中且在室温下孵育1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将高敏感度TMB基质 (Biolegend目录号421101) 添加至各孔中,且在室温下孵育20分钟。用2N硫酸终止反应。在测量450nm和540nm(背景) 处吸光度的微孔板检测仪上分析所述板。对于各孔,通过首先从在450nm处吸光度减去在540nm处的背景吸光度来计算信号。接下来,从测试孔减去空白组孔在450nm处的背景经校正吸光度。将数据与对照孔比较,以测定ATG13磷酸化%。使用GraphPad Prism以计算 IC_{50} 值。

[0508] 实施例178.在用ULK抑制剂和曲美替尼组合处理之后的突变KRas MiaPaCa-2细胞的pATG13含量

[0509] 将MiaPaCa-2人类胰脏癌细胞 (10000个细胞/孔) 添加至于经组织培养物处理384孔板中的补充有10%标准胎牛血清 (Invitrogen, Carlsbad, CA)、100个单位/mL青霉素G、100 μ g/mL链霉素和2.5%马血清的50 μ L预温热DMEM培养基中,且使其在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂和95%

湿度下生长过夜。第二天,将作为对照的含有曲美替尼或DMSO的10 μ L培养基添加至孔中。孔中的曲美替尼的最终浓度为250nM。添加测试化合物(0.6 μ L/孔)的剂量反应。将DMSO(0.6 μ L)添加至对照孔中。短暂地摇晃所述板以混合孔,且随后在37 $^{\circ}$ C下孵育过夜。次日,抽吸培养基,且用杜尔贝科氏磷酸盐缓冲盐水(Gibco)洗涤细胞。在4 $^{\circ}$ C摇晃的情况下,使用含有Halt磷酸酶和蛋白酶抑制剂(Pierce, Rockford, IL)以及磷酸酶抑制剂混合液2(Sigma, St. Louis, MO)的MPER溶解缓冲液(Pierce, Rockford, IL),溶解细胞10分钟。

[0510] 通过ELISA方法测量磷酸丝氨酸318ATG13(pATG13)的细胞含量。使用全ATG13抗体(Cell Signaling目录号13273)以涂布孔。将所述板在4 $^{\circ}$ C孵育过夜,且用ELISA洗涤缓冲液(Biolegend目录号421601)洗涤。随后,在室温下用分析稀释剂(Biolegend目录号421203)封闭孔1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将细胞溶解物添加至孔中,且在室温下孵育2小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将经生物素标记的pS318-ATG13抗体(Rockland Immunochemicals目录号600-401-C49)稀释于分析稀释剂中,添加至各孔中且在室温下孵育1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将-连接至辣根过氧化酶的链霉亲和素(Thermo Fisher目录号21140)稀释于分析稀释剂中,添加至各孔中且在室温下孵育1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将高敏感度TMB基质(Biolegend目录号421101)添加至各孔中,且在室温下孵育20分钟。用2N硫酸终止反应。在测量450nm和540nm(背景)处吸光度的微孔板检测仪上分析所述板。对于各孔,通过首先从在450nm处吸光度减去在540nm处的背景吸光度来计算信号。接下来,从测试孔减去空白组孔在450nm处的背景经校正吸光度。将数据与对照孔比较,以测定ATG13磷酸化%。使用GraphPad Prism以计算IC₅₀值。

[0511] 实施例179.在用ULK抑制剂和曲美替尼组合处理之后的突变KRas HCT-116细胞的pATG13含量

[0512] 将HCT-116人类大肠癌细胞(10000个细胞/孔)添加至于经组织培养物处理384孔板中的补充有10%标准胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)、100个单位/mL青霉素G和100 μ g/mL链霉素的50 μ L预温热DMEM培养基中,且使其在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂和95%湿度下生长过夜。第二天,将作为对照的含有曲美替尼或DMSO的10 μ L培养基添加至孔中。孔中的曲美替尼的最终浓度为250nM。添加测试化合物(0.6 μ L/孔)的剂量反应。将DMSO(0.6 μ L)添加至对照孔中。短暂地摇晃所述板以混合孔,且随后在37 $^{\circ}$ C下孵育过夜。次日,抽吸培养基,且用杜尔贝科氏磷酸盐缓冲盐水(Gibco)洗涤细胞。在4 $^{\circ}$ C摇晃的情况下,使用含有Halt磷酸酶和蛋白酶抑制剂(Pierce, Rockford, IL)以及磷酸酶抑制剂混合液2(Sigma, St. Louis, MO)的MPER溶解缓冲液(Pierce, Rockford, IL),溶解细胞10分钟。

[0513] 通过ELISA方法测量磷酸丝氨酸318ATG13(pATG13)的细胞含量。使用全ATG13抗体(Cell Signaling目录号13273)以涂布孔。将所述板在4 $^{\circ}$ C下孵育过夜,且用ELISA洗涤缓冲液(Biolegend目录号421601)洗涤。随后,在室温下用分析稀释剂(Biolegend目录号421203)封闭孔1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将细胞溶解物添加至孔中,且在室温下孵育2小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将经生物素标记的pS318-ATG13抗体(Rockland Immunochemicals目录号600-401-C49)稀释于分析稀释剂中,添加至各孔中且在室温下孵育1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将-连接至辣根过氧化酶的链霉亲和素(Thermo Fisher目录号21140)稀释于分析稀释剂中,添加至各孔中且在室温下孵育1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将高敏感度TMB基质(Biolegend目录号421101)添加至各孔

中,且在室温下孵育20分钟。用2N硫酸终止反应。在测量450nm和540nm(背景)处吸光度的微孔板检测仪上分析所述板。对于各孔,通过首先从在450nm处吸光度减去在540nm处的背景吸光度来计算信号。接下来,从测试孔减去空白组孔在450nm处的背景经校正吸光度。将数据与对照孔比较,以测定ATG13磷酸化%。使用GraphPad Prism以计算IC₅₀值。

[0514] 实施例180. 在用ULK抑制剂和曲美替尼组合处理之后的突变BRAF A375细胞的pATG13含量

[0515] 将A375人类恶性黑色素瘤细胞(20000个细胞/孔)添加至于经组织培养物处理96孔板中的补充有10%标准胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)、100个单位/mL青霉素G和100 μ g/mL链霉素的100 μ L预温热DMEM培养基中,且使其在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂和95%湿度下生长过夜。第二天,将作为对照的含有曲美替尼或DMSO的100 μ L培养基添加至孔中。孔中的曲美替尼的最终浓度为250nM。添加测试化合物(0.5 μ L/孔)的剂量反应。将DMSO(0.5 μ L)添加至对照孔中。短暂地摇晃所述板以混合孔,且随后在37 $^{\circ}$ C下孵育过夜。次日,抽吸培养基,且用杜尔贝科氏磷酸盐缓冲盐水(Gibco)洗涤细胞。在4 $^{\circ}$ C摇晃的情况下,使用含有Halt磷酸酶和蛋白酶抑制剂(Pierce, Rockford, IL)以及磷酸酶抑制剂混合液2(Sigma, St. Louis, MO)的MPER溶解缓冲液(Pierce, Rockford, IL),溶解细胞10分钟。

[0516] 通过ELISA方法测量磷酸丝氨酸318ATG13(pATG13)的细胞含量。使用全ATG13抗体(Cell Signaling目录号13273)以涂布孔。将所述板在4 $^{\circ}$ C孵育过夜,且用ELISA洗涤缓冲液(Biolegend目录号421601)洗涤。随后,在室温下用分析稀释剂(Biolegend目录号421203)封闭孔1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将细胞溶解物添加至孔中,且在室温下孵育2小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将经生物素标记的pS318-ATG13抗体(Rockland Immunochemicals目录号600-401-C49)稀释于分析稀释剂中,添加至各孔中且在室温下孵育1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将-连接至辣根过氧化酶的链霉亲和素(Thermo Fisher目录号21140)稀释于分析稀释剂中,添加至各孔中且在室温下孵育1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将高敏感度TMB基质(Biolegend目录号421101)添加至各孔中,且在室温下孵育20分钟。用2N硫酸终止反应。在测量450nm和540nm(背景)处吸光度的微孔板检测仪上分析所述板。对于各孔,通过首先从在450nm处吸光度减去在540nm处的背景吸光度来计算信号。接下来,从测试孔减去空白组孔在450nm处的背景经校正吸光度。将数据与对照孔比较,以测定ATG13磷酸化%。使用GraphPad Prism以计算IC₅₀值。

[0517] 实施例181. 在用ULK抑制剂和曲美替尼组合处理之后的突变HRas T24细胞的pATG13含量

[0518] 将T24人类膀胱癌细胞(25000个细胞/孔)添加至于经组织培养物处理96孔板中的补充有10%标准胎牛血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)、100个单位/mL青霉素G和100 μ g/mL链霉素的100 μ L预温热DMEM培养基中,且使其在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂和95%湿度下生长过夜。第二天,将作为对照的含有曲美替尼或DMSO的100 μ L培养基添加至孔中。孔中的曲美替尼的最终浓度为250nM。添加测试化合物(0.5 μ L/孔)的剂量反应。将DMSO(0.5 μ L)添加至对照孔中。短暂地摇晃所述板以混合孔,且随后在37 $^{\circ}$ C下孵育过夜。次日,抽吸培养基,且用杜尔贝科氏磷酸盐缓冲盐水(Gibco)洗涤细胞。在4 $^{\circ}$ C摇晃的情况下,使用含有Halt磷酸酶和蛋白酶抑制剂(Pierce, Rockford, IL)以及磷酸酶抑制剂混合液2(Sigma, St. Louis, MO)的MPER溶解缓冲液(Pierce, Rockford, IL),溶解细胞10分钟。

[0519] 通过ELISA方法测量磷酸丝氨酸318ATG13 (pATG13) 的细胞含量。使用全ATG13抗体 (Cell Signaling目录号13273) 以涂布孔。将所述板在4°C孵育过夜,且用ELISA洗涤缓冲液 (Biolegend目录号421601) 洗涤。随后,在室温下用分析稀释剂 (Biolegend目录号421203) 封闭孔1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将细胞溶解物添加至孔中,且在室温下孵育2小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将经生物素标记的pS318-ATG13抗体 (Rockland Immunochemicals目录号600-401-C49) 稀释于分析稀释剂中,添加至各孔中且在室温下孵育1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将-连接至辣根过氧化酶的链霉亲和素 (Thermo Fisher目录号21140) 稀释于分析稀释剂中,添加至各孔中且在室温下孵育1小时。用ELISA洗涤缓冲液洗涤板孔。将高灵敏度TMB基质 (Biolegend目录号421101) 添加至各孔中,且在室温下孵育20分钟。用2N硫酸终止反应。在测量450nm和540nm (背景) 处吸光度的微孔板检测仪上分析盘。对于各孔,通过首先从在450nm处吸光度减去在540nm处的背景吸光度来计算信号。接下来,从测试孔减去空白组孔在450nm处的背景经校正吸光度。将数据与对照孔比较,以测定ATG13磷酸化%。使用GraphPad Prism以计算IC₅₀值。

[0520] 表2. 由来自表G的示例性化合物进行的突变Ras或突变BRAF细胞系中的ULK激酶抑制。

[0521]

实例 (化合物) 编号	A549 pATG13 ELISA	MiaPaca-2 pATG13 ELISA	HCT-116 pATG13 ELISA	T24 pATG13 ELISA	A375 pATG13 ELISA
3	+				
4	++++				
6	+	+	++		
7	+		++		
8	+			+	+
9	++++				
12	+++				
13	++				
14	+++		+		
15	+	+	+	+	+
16	++	+			
17	++				
18	++			++	+
20	++				
21	+++	++	++		
25	+				
26	++++				
27	++++				
31	++				
32	++	+	+	+	
40	+++	+	+		
44	++	++			
48	++++				
51	++++				
53	++	++	+		++
54	++	++			
58	+++				
60	++++	+			
61	++	+	+		+
64	++	+			

66	++	++			
68	+++	+	+	++	++
71	++++	++			
72	++++	++			
74	++++				
77	++				
78	+				
79	+	+	+		
80	+				
81	+				
83	++				
86	++++				
90	+				
91	+++				
94	+				
96	+++	++			
99	++	+			
100	++	++	++	++	
102	++	+	+		
103	++++				
104	++++				
105	++++	++	++	++	
106	++	+	+		
107	++	++	+		
108	+++	++	++		
109	++	++	+		
118	+++	++			
127	++	+	++	+	+
129	++++	++++			
130	++	+	+		
131	+++	++	++		
133	+	+			
138	+++	++			
152	++				
166	++				
173	+	+			

[0522]

[0523] 对于表2,“+”是指大于10nM且小于或等于100nM的 IC_{50} ;“++”是指大于100nM且小于或等于300nM的 IC_{50} ;“+++”是指大于300nM且小于或等于600nM的 IC_{50} ;且“++++”是指大于600nM的 IC_{50} 。

[0524] 实施例182.LRRK2 (SEQ. ID NO.4) 的生物化学分析

[0525] 使用连续地监测ATP水解依赖型NADH氧化的偶合丙酮酸激酶/乳酸脱氢酶分析,以光谱方式测定LRRK2激酶的活性(例如Schindler et al.Science(2000)289:1938-1942)。在384孔板(100 μ L最终体积)中使用含26.4nM LRRK2(Thermo Fisher)、0.1mM肽基质(RLGRDKYKTLRQIRQ)、1.5个单位丙酮酸激酶、2.1个单位乳酸脱氢酶、1mM磷酸烯醇丙酮酸、0.28mM NADH和1mM ATP的分析缓冲液(100mM Tris pH 7.5、15m M $MgCl_2$ 、0.5mM DTT、

0.004% (w/v) BSA和0.004% Triton X-100) 进行分析。通过添加经连续稀释的测试化合物(最终分析浓度为1% DMSO) 来测量LRRK2抑制。在30°C于多模微孔板检测仪(BioTek) 上连续地监测在340nm处的吸收减少达6小时。使用2-3h时段计算反应速率。使用对照(即不具有测试化合物的反应和具有已知抑制剂的反应), 将化合物的各浓度下的反应速率转换成抑制百分比, 且使用Prism(GraphPad软件) 中的软件例程计算IC₅₀值。

[0526] LRRK2蛋白序列(残基970-2528; SEQ. ID NO. 4)

[0527] MAPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHL YERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSM
 AIIIRYIADKHMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSR IAYSKDFETLKVDFLSKLP EMLKMFEDRLCHKTYLNGD
 HVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAI PQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLVP
 RHNQTSLYKKAGTMHSDSISLASEREYITSLDLSANELRDIDALSQKCCISVHLEHLEKLELHQNALTSFPQQLCE
 TLKSLTHLDLHSNKFTSFPSYLLKMSCIANLDVSRNDIGPSVVDPTVKCPTLKQFNLSYNQLSFVPENLTDVVEKL
 EQLILEGNKISGICSPRLKELKILNLSKNHISSLENFLEACP KVESFSARMNFLAAMPFLPPSMTILKLSQNKFS
 CIPEAILNPLHLRSLDMSSNDIQYLPGPAHWKSLNLR ELLFSHNQISILDSEKAYLWSRVEKLHLSHNKLKEIPPE
 IGLENLTSLDVSYNLELRSFPNEMGKLSKIWDLPLDELHLNFD FKHIGCKAKDIIRFLQQR LKKAVPYNRMKLMIV
 GNTGSGKTTLLQQLMKTKKSDLGMQSATV GIDVKDWP IQIRDKRKRDLV LNVWDFAGREEFYSTHPHMTQRALYLA
 VYDLSKGQAEVDAMKPWLFNIKARASSSPVILV GTHLDVSDEKQRKACMSKITKELLNKRGFPAIRDYHFVNATEES
 DALAKLRKTIINESLNFKIRDQLVVGQLIPDCYVELEKI ILSERKNVIEFPVIDRKRLQLVRENQLQDENELPH
 AVHFLNESGVLLHFQDPALQLSDLYFVEPKWLCK IMAQILTVKVEGCPKHPKGIISRRDVEKFLSKKRKFPKNYMSQ
 YFKLLEKFQIALPIGEEYLLVPSLSDHRPVIELPHCENSEI IIRLYEMPYFPMGFWSRLINR LLEISPYMLSGRER
 ALRPNRMWYRQGIYLNWSPEAYCLVGSEVLDNHPESFLKITVPSCRKGCILLGQVVDHIDSLMEEWFPGLLEIDICG
 EGETLLKKWALYSFNDGEEHQKILLDDLMKKAEEGDLLVNPDPRLTIPISQIAPDLILADLPRNIMLNDELEFEQ
 APEFLLGDGSGSVYRAAYEGEEVAVKIFNKHTSLRLLRQELVVLCHLHHPSLISLLAAGIRPRMLVMELASKGSLD
 RLLQQDKASLRTLQHRIALHVADGLRYLHSAMI IYRDLKPHNVLLFTLYPNAAI IAKIADYGIAQYCCRMGKTS
 GTPGFRAPEVARGNVIYNQQADVYSFGLLLYDILT TGGRIVEGLKFPNEFDELEIQGKLPDPVKEYGCAPWPMVEKL
 IKQCLKENPQERPTSAQVFDILNSAELVCLTRRILLPKNVI VECMVATHHNSRNASIWLGC GHTDRGQLSFLDLNTE
 GYTSEEVADSRILCLALVHLPVEKESWIVSGTQSGTLLVINTEDGKKRHTLEKMTDSVTCLYCNFSKQSKQKNFL
 VGTADGKLAIFEDKTVKLGAAPLKILNIGNVSTPLMCLSESTNSTERNVMWGGCGTKIFSFSNDFTIQKLIETRTS
 QLFSYAAFSDSNIITVVVDTALYIAKQNSPVVEVWDK KTEKLCGLIDCVHFLREVMVKENKESKHKMSYSGRVKTL
 LQKNTALWIGTGGGHILLDLSTRRLIRVIYNFCNSVRVMMTAQLGSLKNVMLVLGYNRKNT EGTQKQKEIQSCLTV
 WDINLPHEVQNLEKHIEVRKELAEKMRRTSVE

[0528] 表3. LRRK2IC₅₀数据。

[0529]

实施 (化合物) 编号	LRRK2
1	++++
8	++
23	++++
26	+++
29	++++
33	+++
38	++++
39	++++
45	++++
56	++++
62	++++
64	+++
67	+
69	++++
73	+++
76	++++
80	++
84	++++
98	++
104	+++
110	++
111	++++
113	++
114	++++
115	++++
116	++++
118	+
122	++
123	++++
125	+
126	++++
132	++++
135	++++
139	++++
140	++++
141	++++
145	+
147	++++
150	++
153	+++

[0530]	156	+++
	157	++++
	159	++++
	164	+++
	165	+++
	168	++++
	170	+++
	171	+++
	172	+

[0531] 对于表3,“+”是指大于1nM且小于或等于100nM的 IC_{50} ;“++”是指大于100nM且小于或等于300nM的 IC_{50} ;“+++”是指大于300nM且小于或等于600nM的 IC_{50} ;且“++++”是指大于600nM的 IC_{50} 。

[0532] 实施例183.活体外和活体内胰管腺癌(PDAC)中的ULK抑制剂评估

[0533] ULK抑制剂在PDAC流量分析(flux assay)中加以评估,且一组多PDAC细胞系(包括来源于Trp53^{lox/+}、LSL-Kras^{G12D}、Rosa-rtTA^{LSL}、p48Cre⁺的原发性肿瘤的细胞)中化合物的 IC_{50} ,将在不存在或存在曲美替尼的情况下使用集落生成2D分析和3D类器官分析来加以测定。

[0534] 评估使用同基因型正位模型,在单次剂量和多次剂量后使用活体内PDAC肿瘤中的流量报告基因进行的自噬流抑制。

[0535] PDAC模型中ULK抑制剂的治疗功效将通过以下来加以评估:(i)皮下评估PDAC的肿瘤动力学;(ii)在同基因型模型中在胰脏内正位地评估PDAC(植入KPC的C57黑色小鼠)的肿瘤动力学;(iii)在利用ULK抑制剂和MEK抑制剂的同基因型模型中评估肿瘤生长动力学;(iv)在PDAC原位模型中评估化合物;(v)在肿瘤微环境中评估组织学变化;(vi)评估ULK抑制剂抑制后肿瘤中的免疫细胞浸润变化;(vii)评估ULK抑制剂和免疫检查点阻断组合的功效。

[0536] 等效方案

[0537] 尽管具体实施方案已加以论述,但上述说明书为示例性且非限制性的。在阅读本说明书后,所述实施方案的许多变化形式对本领域技术人员来说是显而易见的。所公开内容的全部范围应参考权利要求书及其等效方案和本说明书以及这种变化形式的全部范围来确定。

[0538] 除非另外指示,否则本说明书和权利要求书中所使用的表示组分数量、反应条件等的所有数字,均应在所有情况下理解为由术语“约”修饰。因此,除非有相反指示,否则本说明书和所附权利要求书中所说明的数值参数,为可根据试图获得的所需特性而变化的近似值。