



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 120267671 A

(43) 申请公布日 2025. 07. 08

(21) 申请号 202510475412.9

(22) 申请日 2018.03.30

(30) 优先权数据
201741011785 2017.03.31 IN

(62) 分案原申请数据
201880022870.5 2018.03.30

(71) 申请人 奥锐金肿瘤有限公司
地址 印度班加罗尔

(72) 发明人 V·R·冈马迪 S·萨马达
K·内洛尔 G·达吉纳卡特
W·R·巴拉苏布拉马尼安

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
专利代理师 李唐 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

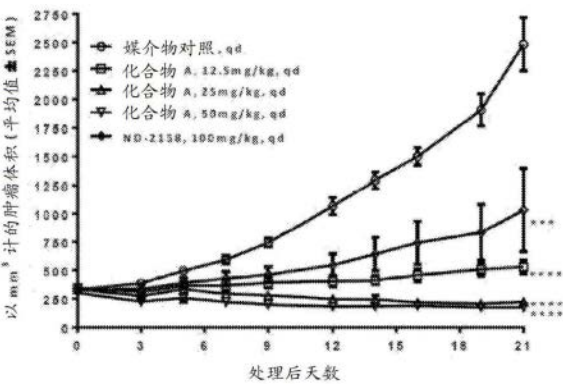
权利要求书3页 说明书80页 附图5页

(54) 发明名称

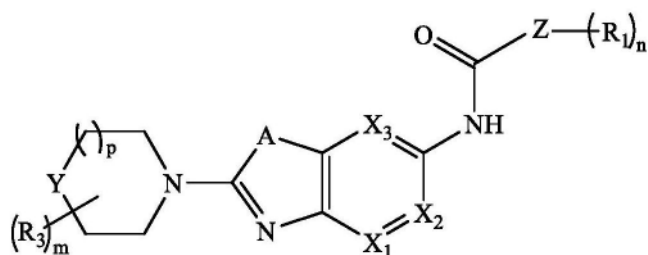
用于治疗血液病的化合物和组合物

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗血液病的化合物和组合物。本发明提供了使用取代的杂环化合物及其药学上可接受的盐治疗血液病如急性髓性白血病的方法。所述化合物抑制IRAK4和FLT-3激酶。



1. 化合物在制备用于治疗骨髓增生异常综合征 (MDS) 的药物中的用途, 其中所述化合物由式II:



(II)

或其药学上可接受的盐表示;

其中

X_1 和 X_3 独立地为CH或N; X_2 为 CR_2 或N;条件是 X_1 、 X_2 或 X_3 中的一者且不超过一者为N;

A为O或S;

Y为 $-CH_2-$ 或O;

Z为芳基或杂环基;

R_1 在每次出现时独立地为卤基或任选取代的杂环基;其中所述取代基为烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基、羟烷基或 $-NR_aR_b$;

R_2 为氢、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或 $-NR_aR_b$;其中所述取代基为烷基、氨基、卤基或羟基;

R_3 在每次出现时为烷基或羟基;

R_a 和 R_b 独立地为氢、烷基、酰基或杂环基;

'm' 和 'n' 独立地为0、1或2;并且

'p' 为0或1。

2. 如权利要求1所述的用途, 其中

A为O或S;

Y为 $-CH_2-$ 或O;

Z为芳基或杂环基;

R_1 在每次出现时独立地为卤基或任选取代的杂环基, 其中所述取代基为烷基、氨基烷基、卤基或 $-NR_aR_b$;其中 R_a 和 R_b 独立地为氢、烷基或杂环基;

R_2 为氢、环烷基、杂环基或 $-NR_aR_b$;

'm' 为0;并且

'n' 为1。

3. 如权利要求1所述的用途, 其中

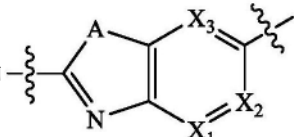
A为O或S;

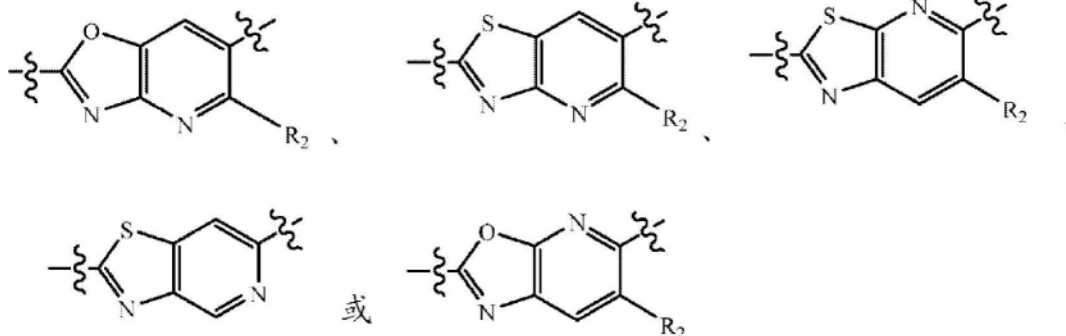
Y为 $-CH_2-$ 或O;

Z为芳基或杂环基;

R_1 在每次出现时独立地为卤基或任选取代的杂环基;其中所述取代基为烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基或 $-NR_aR_b$;其中 R_a 和 R_b 独立地为氢、烷基或杂环基;

R_2 为氢、环烷基、任选取代的杂环基或 $-NR_aR_b$,其中所述取代基选自氨基、卤基或羟基;
 'm'和'n'独立地为0、1或2;并且
 'p'为0或1。

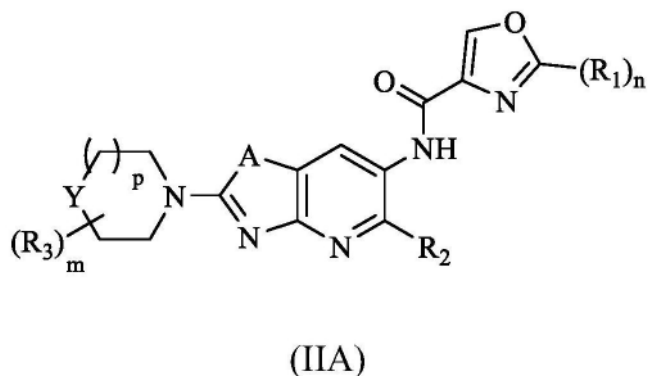
4.如权利要求1所述的用途,其中为



5.如权利要求1所述的用途,其中Z为芳基或者5元或6元杂环基。

6.如权利要求1所述的用途,其中Z为选自呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1H-四唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、咪唑烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-二氧杂环己基、二氧硫代吗啉基、氧杂哌嗪基、氧杂哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢吡喃基和氮杂双环[3.2.1]辛基的任选取代的杂环基;其中每一者任选地被烷基、烷氧基、卤基、羟基、羟烷基或 $-NR_aR_b$ 取代;并且 R_a 和 R_b 独立地为氢、烷基或酰基。

7.如权利要求1所述的用途,其中所述由式II表示的化合物由式(IIA):



或其药学上可接受的盐表示。

8.如权利要求7所述的用途,其中

A为O或S;

Y为 $-CH_2-$ 或O;

R_1 在每次出现时独立地为卤基或任选取代的杂环基,其中所述取代基为烷基、氨基烷基、卤基或 $-NR_aR_b$;其中 R_a 和 R_b 独立地为氢、烷基或杂环基;

R_2 为氢、环烷基、杂环基或 $-NR_aR_b$;

‘m’ 为0;并且

‘n’ 为1。

9. 如权利要求7所述的用途,其中

A为0或S;

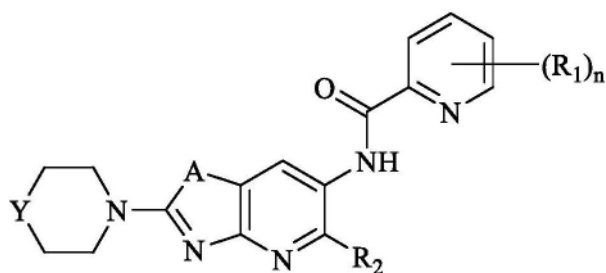
Y为-CH₂-或0;

R₁在每次出现时独立地为卤基或任选取代的杂环基;其中所述取代基为烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基或-NR_aR_b;其中R_a和R_b独立地为氢、烷基或杂环基;

R₂为氢、环烷基、任选取代的杂环基或-NR_aR_b,其中所述取代基选自氨基、卤基或羟基;并且

‘m’ 和 ‘n’ 独立地为0、1或2。

10. 如权利要求1所述的用途,其中所述由式II表示的化合物由式 (IIB) :



(IIB)

或其药学上可接受的盐表示。

用于治疗血液病的化合物和组合物

[0001] 本申请是申请日为2018年3月30日的中国专利申请201880022870.5“用于治疗血液病的化合物和组合物”的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

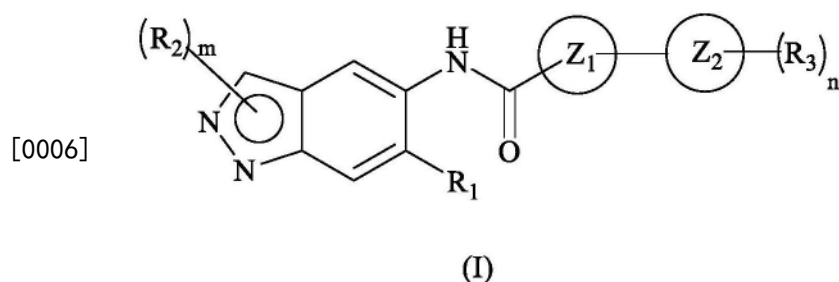
[0003] 本申请要求2017年3月31日提交的印度临时专利申请序列号201741011785的优先权权益,该临时专利申请据此全文以引用方式并入本文。

背景技术

[0004] 急性髓性白血病(以下也称为“AML”)是一种血液恶性肿瘤,预后较差,通常发生在成人中,其5年生存率预计为20%。目前,通过AML治疗可暂时将AML细胞的数量减少到低于检测限的水平。这种情况称为“完全缓解”。然而,AML常常在完全缓解后复发,对于许多患者,复发性AML导致死亡。具体地讲,在复发的情况下,极低存活率一直是一个令人担忧的严重问题。因此,需要新的AML治疗方法。

发明内容

[0005] 本文提供了一种治疗或预防受试者的急性髓性白血病的方法,该方法包括施用式(I)化合物:



[0007] 或其药学上可接受的盐;

[0008] 其中,

[0009] 环Z₁为任选取代的杂芳基;

[0010] 环Z₂为任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基或直接键;

[0011] R₁为烷基、氰基、-NR_aR_b,或选自环烷基、芳基或杂环基的任选取代的基团;其中取代基在每次出现时独立地为烷基、烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氨基、氨基烷基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、-OCO-CH₂-O-烷基、-OP(O)(O-烷基)₂或-CH₂-OP(O)(O-烷基)₂;

[0012] R₂在每次出现时独立地为选自烷基或环烷基的任选取代的基团;其中取代基在每次出现时独立地为卤素、烷氧基、羟基、羟烷基、卤代烷基或卤代烷氧基;

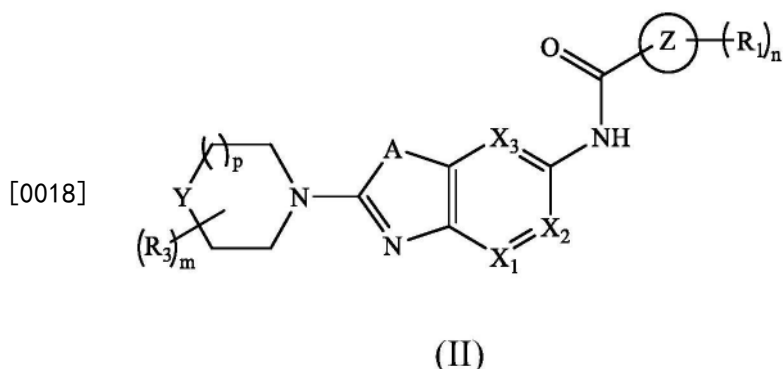
[0013] R₃在每次出现时独立地为氢、卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、-NR_aR_b、羟基或羟烷基;

[0014] R_a为氢或烷基;

[0015] R_b为氢、烷基、酰基、羟烷基、-SO₂-烷基或任选取代的环烷基;

[0016] 'm' 和 'n' 独立地为1或2。

[0017] 本文提供了一种治疗或预防受试者的急性髓性白血病的方法,该方法包括施用式(II)化合物:



[0019] 或其药学上可接受的盐;

[0020] 其中,

[0021] X_1 和 X_3 独立地为CH或N; X_2 为 CR_2 或N;条件是 X_1 、 X_2 或 X_3 中的一者且不超过一者为N;

[0022] A为O或S;

[0023] Y为 $-CH_2-$ 或O;

[0024] 环Z为芳基或杂环基;

[0025] R_1 在每次出现时独立地为卤基或任选取代的杂环基;其中取代基为烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基、羟烷基或 $-NR_aR_b$;

[0026] R_2 为氢、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或 $-NR_aR_b$;其中取代基为烷基、氨基、卤基或羟基;

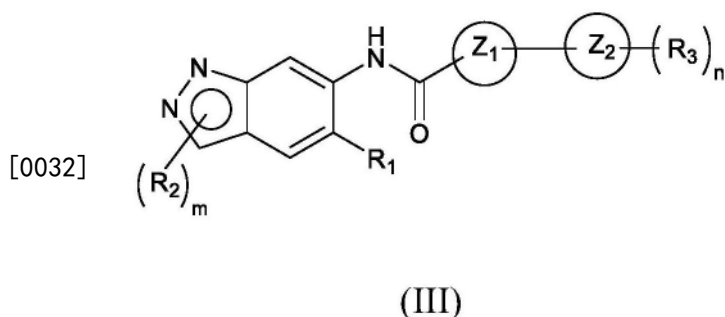
[0027] R_3 在每次出现时为烷基或羟基;

[0028] R_a 和 R_b 独立地为氢、烷基、酰基或杂环基;

[0029] 'm'和'n'独立地为0、1或2;

[0030] 'p'为0或1。

[0031] 本文提供了一种治疗或预防受试者的急性髓性白血病的方法,该方法包括施用式(III)化合物:



[0033] 或其药学上可接受的盐;

[0034] 其中,

[0035] Z_1 为任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或不存在;

[0036] Z_2 为任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂环基;

[0037] R_1 为氢、任选取代的烷基、氨基、卤基、氰基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂环基烷基;

[0038] R_2 在每次出现时为氨基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂环基烷基；

[0039] R_3 在每次出现时为羟基、卤基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷基或 $-NR_aR_b$ ；

[0040] R_a 和 R_b 在每次出现时独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的酰基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂环基烷基；

[0041] m 在每次出现时为0、1或2；并且

[0042] n 在每次出现时为0、1或2。

[0043] 在一些实施方案中，本文公开了本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体用于治疗 and 预防AML的用途。

[0044] 在一些实施方案中，本文公开了本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体(包括其所有比率的混合物)作为用于治疗AML的药物的用途。

附图说明

[0045] 图1描绘了化合物A与各种激酶(包括FLT-3野生型及其突变)的结合 K_d 。

[0046] 图2A描绘了化合物A对MV4-11细胞增殖的抑制%。图2B描绘了化合物B对MV4-11细胞增殖的抑制%。

[0047] 图3描绘了在12.5、25和50mpk下随着化合物A的剂量递增，肿瘤生长抑制的增加。

[0048] 图4描绘了MV4-11体内异种移植模型中动物的静态体重。

[0049] 图5A描绘了具有皮下MOLM-14FLT3-ITD肿瘤的小鼠的肿瘤生长抑制百分比(TGI%)。图5B描绘了具有MOLM-14FLT3-ITD/F691L肿瘤的小鼠的肿瘤生长抑制百分比(TGI%)。图5C描绘了具有MOLM-14FLT3-ITD/D835Y肿瘤的小鼠的肿瘤生长抑制百分比(TGI%)。

具体实施方式

[0050] 除非另外定义，否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本文主题所属领域的技术人员通常所理解相同的含义。如本说明书和所附权利要求中所用，除非有相反的说明，否则以下术语具有指示的含义以便于理解本发明。

[0051] 除非上下文另外清楚地指出，否则单数形式“一个”、“一种”和“所述”涵盖复数指示物。

[0052] 如本文所使用，术语“任选的”或“任选地”意指随后所描述的事件或情况可以发生或可以不发生，并且这种描述包括其中所述事件或情况发生的例子和其中所述事件或情况不发生的例子。例如，“任选取代的烷基”是指烷基可以被取代，以及烷基未被取代的情况。

[0053] 应当理解，本领域普通技术人员可以选择本发明化合物上的取代基和取代模式，以得到化学稳定的化合物，这种化合物可以从容易获得的原料通过本领域已知的技术以及下文所述的那些方法容易地合成。如果取代基本身被多于一个基团取代，则应当理解，这些多个基团可以在相同的碳上或不同的碳上，只要产生稳定的结构即可。

[0054] 如本文所用，术语“任选取代的”是指在给定结构中用指定取代基的基团置换一至

六个氢基团,所述指定取代基包括但不限于:羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤素、烷基、芳基、芳氧基、芳烷基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳烷基、环烷基、环烷氧基、(环烷基)烷基、杂环基、(杂环基)烷基、氨基、氨基烷基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基、 $-C(O)_2H$ 、 $-O$ (酰基)、 $-NH$ (酰基)、 $-N$ (烷基)(酰基)、氰基、次膦酸根、磷酸根、膦酸根、磺酸根、磺酰胺基、硫酸根、卤代烷基或卤代烷氧基。优选地,“任选取代的”是指在给定结构中用上述取代基置换一至四个氢基团。更优选地,一至三个氢基团被如上所述的取代基置换。应当理解,取代基可以进一步被取代。

[0055] 术语“取代的”是指具有取代基的部分,所述取代基置换主链的一个或多个碳上的氢。应当理解,“取代”或“被…取代”包括隐含条件,即这种取代符合被取代原子和取代基的容许化合价,并且取代产生稳定化合物,例如不会自发地如通过重排、环化、消除等进行转化的化合物。如本文所用,术语“取代的”被设想为包括有机化合物的所有容许的取代基。在广义方面,容许的取代基包括有机化合物的无环和环状的、支链或非支链的、碳环和杂环的、芳族和非芳族的取代基。对于适当的有机化合物,容许的取代基可以是一种或多种以及相同或不同的。出于本发明的目的,杂原子(诸如氮)可具有氢取代基和/或满足杂原子的化合价的本文所述有机化合物的任何容许的取代基。取代基可包括本文所述的任何取代基,例如卤素、羟基、羰基(如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、氨基、酰胺基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸根、磺酸根、氨磺酰基、磺酰胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基、或芳族或杂芳族部分。本领域的技术人员应当理解,在适当情况下,取代基本身可以被取代。除非特别描述为“未取代的”,否则本文对化学部分的提及应理解为包括取代的变体。例如,对“芳基”基团或部分的提及隐含地包括取代和未取代的变体。

[0056] 如本文所用,术语“烷基”是指饱和脂族基团,包括但不限于 C_1 - C_{10} 直链烷基基团或 C_1 - C_{10} 支链烷基基团。优选地,“烷基”基团是指 C_1 - C_6 直链烷基基团或 C_1 - C_6 支链烷基基团。最优选地,“烷基”基团是指 C_1 - C_4 直链烷基基团或 C_1 - C_4 支链烷基基团。“烷基”的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、1-己基、2-己基、3-己基、1-庚基、2-庚基、3-庚基、4-庚基、1-辛基、2-辛基、3-辛基或4-辛基等。“烷基”基团可以是任选取代的。

[0057] 术语“酰基”是指基团 $R-CO-$,其中R为上文定义的任选取代的烷基基团。“酰基”基团的实例为但不限于 CH_3CO- 、 CH_3CH_2CO- 、 $CH_3CH_2CH_2CO-$ 或 $(CH_3)_2CHCO-$ 。

[0058] 如本文所用,术语“烷氧基”是指与附接至核心结构的氧原子结合的直链或支链饱和和脂族 C_1 - C_{10} 烷基。优选地,烷氧基基团具有一至六个碳原子。烷氧基基团的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、3-甲基丁氧基等。

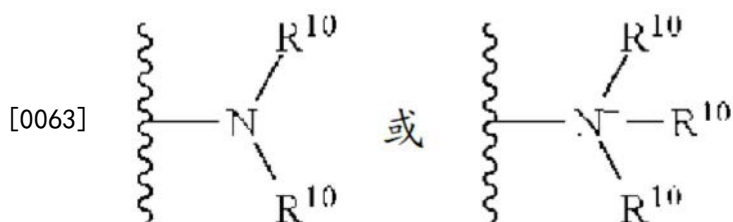
[0059] 如本文所用,术语“卤代烷基”是指烷基基团(如上文所定义)被一种或多种卤素取代。单卤代烷基基团例如可具有氯、溴、碘或氟原子。二卤代和多卤代烷基可分别具有两个或更多个相同或不同的卤素原子。卤代烷基的实例包括但不限于氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、二氯乙基、二氯丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基等。

[0060] 如本文所用,术语“卤代烷氧基”是指其中烷氧基的一个或多个氢原子被一种或多

种卤素取代的基团。“卤代烷氧基”基团的代表性实例包括但不限于二氟甲氧基(-OCHF₂)、三氟甲氧基(-OCF₃)或三氟乙氧基(-OCH₂CF₃)。

[0061] 如本文所用,术语“芳基”单独或与其他术语组合意指含有一个或两个环的6至10元碳环芳族体系,其中此类环可以稠合。术语“稠合”意指通过具有与第一环共有的两个相邻原子而附接或形成第二环。术语“稠合”等同于术语“缩合”。芳基基团的实例包括但不限于苯基、萘基或茚满基。除非另外说明,否则本文所述的所有芳基可以是任选取代的。

[0062] 术语“胺”和“氨基”是本领域公认的并且是指未取代和取代的胺及其盐,例如可由以下表示的部分



[0064] 其中每个R¹⁰独立地表示氢或烃基,或者两个R¹⁰与它们所附接的N原子一起完成环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0065] 如本文所用,“氨基烷基”是指如上文所定义的氨基基团,其中一个或两个氢原子被烷基基团取代。

[0066] 如本文所用,“硝基”是指-NO₂基团。

[0067] 如本文所用,“烷基氨基”和“环烷基氨基”是指-N-基团,其中所述基团的氮原子分别附接至烷基或环烷基。“烷基氨基”和“环烷基氨基”的代表性实例包括但不限于-NHCH₃和-NH-环丙基。氨基基团可任选地被一个或多个合适的基团取代。

[0068] 如本文所用,术语“环烷基”单独或与其他术语组合意指C₃-C₁₀饱和环烃环。环烷基可以是通常含有3至7个碳环原子的单环。单环环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。或者,环烷基可以是多环的或含有多于一个环。多环环烷基的实例包括桥连、稠合和螺环碳环基。

[0069] 如本文所用,术语“氰基”是指-CN基团。

[0070] 如本文所用,术语“氢氧基”或“羟基”是指-OH基团。

[0071] 如本文所用,术语“羟烷基”或“羟基烷基”意指被一个或多个羟基基团取代的烷基,其中烷基基团如上文所定义。“羟烷基”的实例包括但不限于羟甲基、羟乙基、羟丙基、丙-2-醇等。

[0072] 如本文所用,术语“卤基”或“卤素”单独或与其他术语组合意指氟、氯、溴或碘。

[0073] 如本文所用,术语“杂环基”包括“杂环烷基”和“杂芳基”的定义。

[0074] 如本文所用,术语“杂环烷基”是指具有至少一个选自O、N、S、S(O)、S(O)₂、NH或C(O)的杂原子或杂基团的3至15元的非芳族的、饱和或部分饱和的单环或多环环系,其余环原子独立地选自碳、氧、氮和硫。“杂环烷基”的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、咪唑烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-二氧杂环己基、二氧硫代吗啉基、氧杂哌嗪基、氧杂哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢吡喃基、吲哚基、吲哚基甲基、2-氮杂-双环[2.2.2]辛基、氮杂环辛烷基、苯并二氢吡喃基、咕吨基及其N-氧化物。杂环烷基取

代基的附接可经由碳原子或杂原子进行。杂环烷基基团可通过一个或多个上述基团任选地被一个或多个合适的基团取代。优选地,“杂环烷基”是指选自氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、咪唑烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-二氧杂环己基及其N-氧化物的5元或6元环。更优选地,“杂环烷基”包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基和哌啶基。所有杂环烷基任选地被一个或多个上述基团取代。

[0075] 如本文所用,术语“杂芳基”是指含有5至20个环原子、适当地5至10个环原子的芳族杂环体系,其可以是稠合在一起或共价连接的单个环(单环)或多个环(双环、三环或多环)。优选地,“杂芳基”是5元至6元环。环可含有1至4个选自N、O和S的杂原子,其中N或S原子任选地被氧化或者N原子任选地被季铵化。杂芳基部分的任何合适的环位置可共价连接至所定义的化学结构。

[0076] 杂芳基的实例包括但不限于:呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻唑基、异噻唑基、1H-四唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并噁唑基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三嗪基、酞嗪基、噻蒽、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、嘌呤基、蝶啶基、9H-吡唑基、 α -吡啶、吲哚基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、嘌呤基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、苯并三唑基、benzotriadiazolyl、呋唑基、二苯并噻吩基、吡啶基等。优选地,“杂芳基”是指选自呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻唑基、异噻唑基、1H-四唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基的5元至6元环。更优选地,吡唑基、吡啶基、噁唑基和呋喃基。所有杂芳基任选地被一个或多个上述基团取代。

[0077] 如本文所用,术语“化合物”包括本发明公开的化合物。

[0078] 如本文所用,术语“包括”或“包含”通常以包含的含义使用,也就是说允许存在一种或多种特征或组分。

[0079] 如本文所使用,除非另外说明,否则术语“或”意指“和/或”。

[0080] 如本文所用,术语“包括”以及其他形式如“包含”和“含有”不是限制性的。

[0081] 短语“药学上可接受的”是指生理上可耐受的化合物或组合物,并且当施用于哺乳动物时通常不产生过敏或类似的不良反应,包括但不限于胃部不适或头晕。

[0082] 术语“药学上可接受的盐”是指通过本发明化合物与合适的酸或碱反应获得的产物。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机碱的那些,例如Li盐、Na盐、K盐、Ca盐、Mg盐、Fe盐、Cu盐、Al盐、Zn盐和Mn盐;药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸形成的盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、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、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、4-甲基苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐等。本发明的某些化合物可与各种有机碱如赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺或二甲双胍形成药学上可接受的盐。合适的碱盐包括但不限于铝、钙、锂、镁、钾、钠或锌盐。

[0083] 如本文所用,术语“立体异构体”是用于式(I)化合物的各个化合物的所有异构体的术语,这些异构体仅在其原子的空间取向上有所不同。术语立体异构体包括本发明化合

物的镜像异构体(对映体)、本发明化合物的镜像异构体(外消旋体、外消旋混合物)的混合物、本发明化合物的几何(顺式/反式或E/Z、R/S)异构体以及本发明化合物的具有并非彼此镜像的多于一个手性中心的异构体(非对映异构体)。

[0084] 在某些实施方案中,本发明化合物也可在构成此类化合物的一个或多个原子处包含非天然比例的原子同位素。例如,本发明还涵盖本发明的同位素标记的变体,其与本文所述的那些相同,但事实上,该化合物的一个或多个原子被置换为原子质量或质量数与通常见于自然界中的原子的主要原子质量或质量数不同的原子。如所指定的任何特定原子或元素的所有同位素以及它们的用途均涵盖在本发明化合物的范围内。可并入到本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,诸如²H(“D”)、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I和¹²⁵I。本发明的同位素标记的化合物通常可通过遵循与本领域公知的工序,例如通过用同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备。

[0085] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指任何标准药物载体,例如磷酸盐缓冲盐水溶液、水、乳液(例如,油/水或水/油乳液)以及各种类型的润湿剂。该组合物还可包含稳定剂和防腐剂。载体、稳定剂和佐剂的实例在诸如Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences,第15版,Mack Publ.Co., Easton, PA[1975]的文献中有所提及。

[0086] 术语“治疗”意指对哺乳动物的疾病的任何治疗,包括:(a)抑制疾病,即减缓或阻止临床症状的发展;和/或(b)缓解疾病,即引起临床症状的消退;和/或(c)缓解或消除疾病和/或其伴随症状。

[0087] 如本文所用,术语“预防”是指预防疾病和/或其伴随症状的发作或者阻止受试者获得疾病的方法。如本文所用,“预防”还包括延迟疾病和/或其伴随症状的发作并降低受试者获得疾病的风险。

[0088] 如本文所用,术语“受试者”是指动物,优选哺乳动物,最优选人。

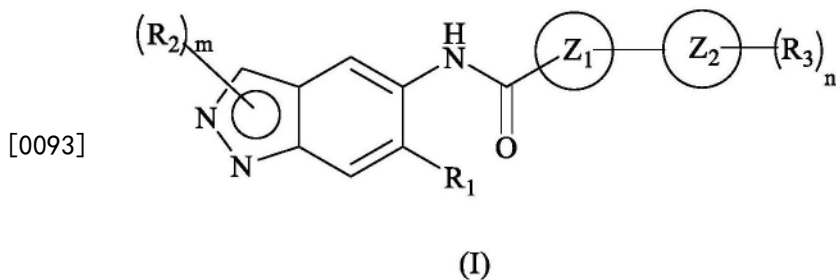
[0089] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指能够有效地在患有AML的特定患者中产生所需的治疗反应的本发明化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体或者包含本发明化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体的组合物的量。具体地讲,术语“治疗有效量”包括在施用时诱导待治疗的疾病或病症的积极改变或足以预防在受试者中治疗的疾病或病症的一种或多种症状的发展或在一定程度上缓解所述症状的本发明化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体的量。就治疗量的化合物而言,用于治疗受试者的化合物的量足够低以避免过度或严重的副作用,也可以在合理的医学判断的范围内考虑。治疗有效量的化合物或组合物将随所治疗的具体病症、所治疗或预防的病症的严重程度、治疗的持续时间、同时治疗的性质、最终用户的年龄和身体状况、使用所用的具体药学上可接受的载体的特定化合物或组合物而变化。

[0090] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以单独使用或与另一种类型的治疗剂联合施用。如本文所用,短语“联合施用”是指任何形式的两种或更多种不同的治疗化合物的施用,使得当先前施用的治疗化合物在体内仍然有效时施用第二化合物(例如,两种化合物同时在受试者中有效,其可包括两种化合物的协同效应)。例如,不同的治疗化合物可以以相同的制剂或分开的制剂同时或依次施用。在某些实施方案中,不同的治疗化合物可以在彼此的1小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时或一周内施用。在一些实施方案中,在

施用式I化合物、式II化合物或式III化合物之前或之后约5分钟至约168小时内施用另外的治疗化合物。因此,接受此类治疗的受试者可以受益于不同治疗化合物的组合作用。

[0091] 在某些实施方案中,本发明化合物与一种或多种另外的治疗剂(例如,一种或多种另外的化学治疗剂)的联合施用相对于本发明化合物或一种或多种另外的治疗剂的每次单独施用提供改善的功效。在某些此类实施方案中,联合施用提供累加效应,其中累加效应是指单独施用本发明化合物和一种或多种另外的治疗剂的每种作用的总和。

[0092] 本文提供了一种治疗或预防受试者的急性髓性白血病的方法,该方法包括施用式(I)化合物



[0094] 或其药学上可接受的盐;

[0095] 其中

[0096] 环Z₁为任选取代的杂芳基;

[0097] 环Z₂为任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基或直接键;

[0098] R₁为烷基、氰基、-NR_aR_b,或选自环烷基、芳基或杂环基的任选取代的基团;其中取代基在每次出现时独立地为烷基、烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氨基、氨基烷基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、-OCO-CH₂-O-烷基、-OP(O)(O-烷基)₂或-CH₂-OP(O)(O-烷基)₂;

[0099] R₂在每次出现时独立地为选自烷基或环烷基的任选取代的基团;其中取代基在每次出现时独立地为卤素、烷氧基、羟基、羟烷基、卤代烷基或卤代烷氧基;

[0100] R₃在每次出现时独立地为氢、卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、-NR_aR_b、羟基或羟烷基;

[0101] R_a为氢或烷基;

[0102] R_b为氢、烷基、酰基、羟烷基、-SO₂-烷基或任选取代的环烷基;

[0103] 'm'和'n'独立地为1或2。

[0104] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐;其中,环Z₁为5元或6元任选取代的杂芳基。

[0105] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐;其中环Z₁为任选取代的杂芳基;其中任选的取代基为烷基。

[0106] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中环Z₁选自四唑基、噻吩基、三唑基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、呋喃基和吡唑基。

[0107] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中环Z₁选自吡啶基、噁唑基和呋喃基;其中吡啶基基团任选地被烷基取代;具体地讲烷基为甲基。

[0108] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中

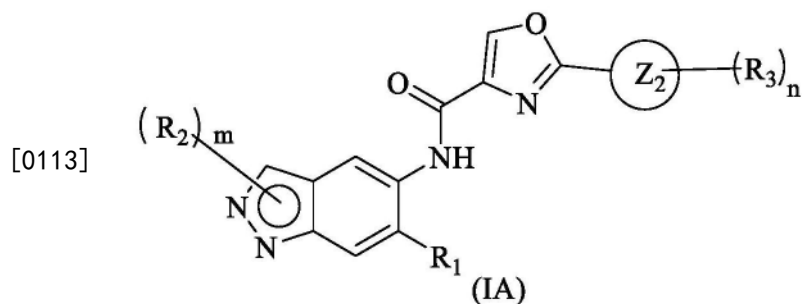
环Z₂为选自四唑基、噻吩基、三唑基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、呋喃基或吡唑基的5元或6元杂芳基。

[0109] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中环Z₂为选自氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、咪唑烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基或1,4-二氧杂环己基的5元或6元杂环烷基。

[0110] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中环Z₂为吡啶基、吡唑基或吡咯烷基。

[0111] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中环Z₂为直接键。

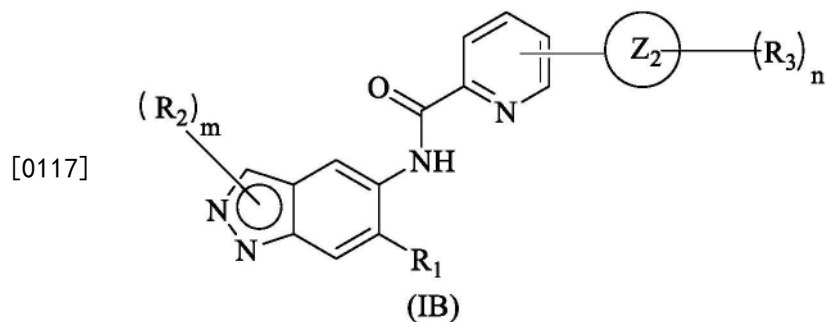
[0112] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物,其为式(IA)化合物



[0114] 或其药学上可接受的盐;

[0115] 其中,Z₂、R₁、R₂、R₃、‘m’和‘n’与式(I)化合物中所定义的相同。

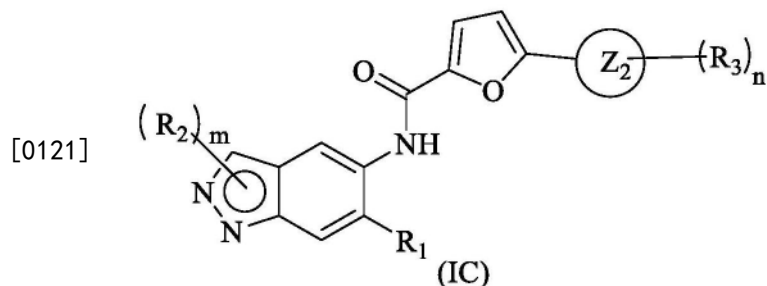
[0116] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物,其为式(IB)化合物



[0118] 或其药学上可接受的盐;

[0119] 其中,Z₂、R₁、R₂、R₃、‘m’和‘n’与式(I)化合物中所定义的相同。

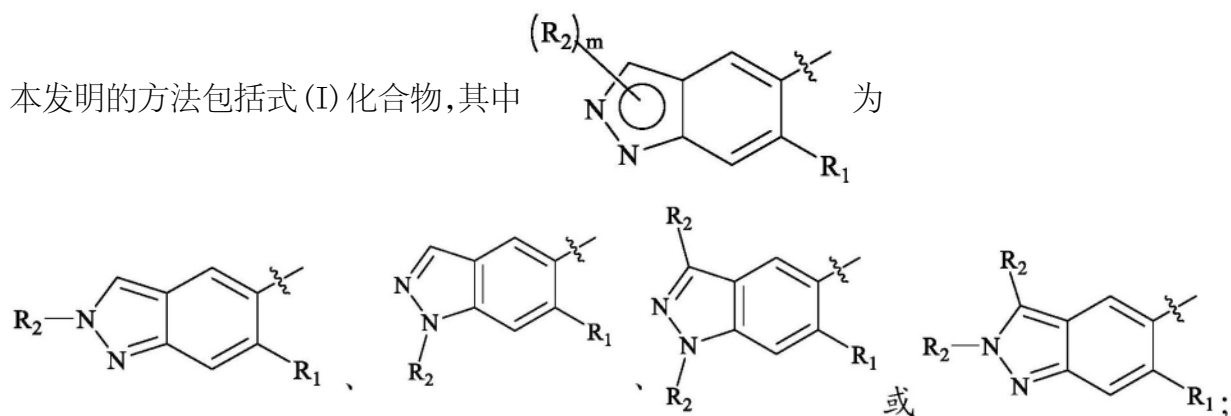
[0120] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物,其为式(IC)化合物



[0122] 或其药学上可接受的盐;

[0123] 其中,Z₂、R₁、R₂、R₃、‘m’和‘n’与式(I)化合物中所定义的相同。在一些实施方案中,

本发明的方法包括式 (I) 化合物, 其中



[0124] 其中 R_1 、 R_2 和‘m’与式 (I) 化合物中所定义的相同。

[0125] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中环 Z_2 为吡啶基。

[0126] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中环 Z_2 为吡唑基。

[0127] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中环 Z_2 为吡咯烷基。

[0128] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 为任选取代的杂环基; 其中取代基为卤素、羟基、羟烷基、氨基、氨基烷基、 $-OCO-CH_2-O-$ 烷基、 $-OP(O)(O-烷基)_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(O-烷基)_2$ 。

[0129] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 为任选取代的氮杂环丁烷基、哌啶基、吗啉基、吡咯烷基或氮杂环庚烷基; 其中取代基为氨基、卤素、羟基、羟烷基、氨基烷基、 $-OCO-CH_2-O-$ 烷基、 $-OP(O)(O-烷基)_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(O-烷基)_2$ 。

[0130] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 为任选取代的哌啶基; 其中取代基为羟基。

[0131] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 为任选取代的苯基; 其中取代基为卤素。

[0132] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 为环烷基。

[0133] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 为环丙基或环己基。

[0134] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 为 $-NR_aR_b$; R_a 为氢; R_b 为任选取代的环烷基; 其中取代基为羟基。

[0135] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 为氰基。

[0136] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_2 为任选取代的烷基; 其中取代基为烷氧基。

[0137] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_2 为环烷基。

[0138] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_3 为氢、卤素、烷基、烷氧基、 $-NR_aR_b$ 、羟基或羟烷基; R_a 为氢或烷基;并且 R_b 为氢、烷基、酰基、羟烷基或 $-SO_2$ -烷基。

[0139] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中环 Z_1 为任选取代的吡啶基;环 Z_2 为吡啶基、吡唑基、吡咯烷基或直接键; R_1 为选自环丙基、哌啶基、吗啉基或吡咯烷基的任选取代的基团; R_2 为任选取代的烷基或环烷基; R_3 为氢、卤素、烷基、烷氧基、 $-NR_aR_b$ 、羟基或羟烷基; R_a 为氢或烷基; R_b 为氢或羟烷基。

[0140] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中环 Z_1 为噁唑基;环 Z_2 为吡啶基、吡唑基或吡咯烷基; R_1 为氰基、 $-NR_aR_b$ 或选自环丙基、环己基、苯基、氮杂环丁烷基、哌啶基、吗啉基或吡咯烷基的任选取代的基团; R_2 为任选取代的烷基或环烷基; R_3 为氢、卤素、烷基、烷氧基、 $-NR_aR_b$ 、羟基或羟烷基; R_a 为氢或烷基;并且 R_b 为氢、烷基、酰基、羟烷基、 $-SO_2$ -烷基或任选取代的环烷基。

[0141] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_3 为 $-NR_aR_b$; R_a 为氢或烷基;并且 R_b 为氢、烷基、酰基、羟烷基、 $-SO_2$ -烷基或任选取代的环烷基;其中任选的取代基为羟基;

[0142] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中‘n’为1。

[0143] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中‘n’为2。

[0144] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中‘m’为1。

[0145] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中‘m’为2。

[0146] 在一些实施方案中,本发明的方法包括选自以下的式(I)化合物:

[0147]

N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(1-甲基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-环戊基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-氟基-2-环戊基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
N-(2-环戊基-6-吗啉代-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
6'-氨基-N-(2-环戊基-6-吗啉代-2H-吡唑-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐;
N-(6-(3-氟苯基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-环己基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
6'-氟-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺盐酸盐;
N-(6-环己基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺盐酸盐;
2'-氟-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
2-(2-氯吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(1-环戊基-6-环丙基-1H-吡唑-5-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
6-溴-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
6-氯-5-甲基-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺
N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(6-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0148]

N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-2-(6-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
6'-氨基-3-甲基-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺盐酸盐;
5-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
N-(1-环丙基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
2-(2-羟基吡啶-3-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐;
(S)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
N-(1,6-二环丙基-1H-吡唑-5-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(1,6-二环丙基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
(S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶酰胺;
(R)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
(S)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
(R)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
(R)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
(S)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
(S)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶酰胺;
(S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲

[0149]

酰胺;
(S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
6-((2-羟丙基)氨基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(1-甲基-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-甲基-6-(吡咯烷-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(6-(氮杂环庚烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(氮杂环庚烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0150]

N-(2,3-二甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(1,3-二甲基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(3-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(3-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2,3-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-N-(6-(3-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(((1R,4R)-4-羟基环己基)氨基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

[0151]

(S)-N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
(R)-2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
1-(1,3-二甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺基)-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基 2-甲氧基乙酸盐;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

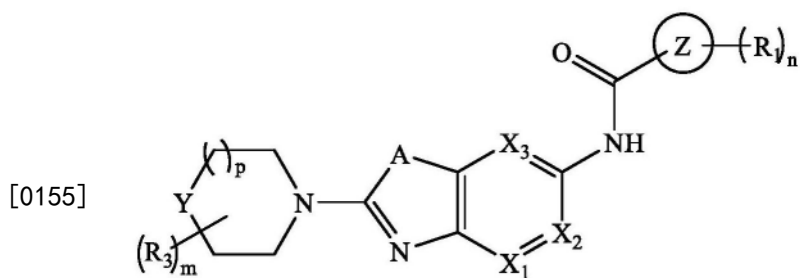
[0152]

N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-羟基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(1-(2-羟乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
2-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-(甲基磺酰胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
(1-(1-甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺基)-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)磷酸二乙酯; 以及
((1-(1-甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺基)-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)磷酸二乙酯;

[0153] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0154] 本文提供了一种治疗或预防受试者的急性髓性白血病的方法,该方法包括施用式

(II) 化合物:



(II)

[0156] 或其药学上可接受的盐;

[0157] 其中,

[0158] X_1 和 X_3 独立地为CH或N; X_2 为 CR_2 或N;条件是 X_1 、 X_2 或 X_3 中的一者且不超过一者为N;

[0159] A为O或S;

[0160] Y为 $-CH_2-$ 或O;

[0161] 环Z为芳基或杂环基;

[0162] R_1 在每次出现时独立地为卤基或任选取代的杂环基;其中取代基为烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基、羟烷基或 $-NR_aR_b$;

[0163] R_2 为氢、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或 $-NR_aR_b$;其中取代基为烷基、氨基、卤基或羟基;

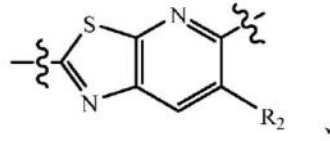
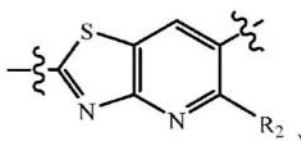
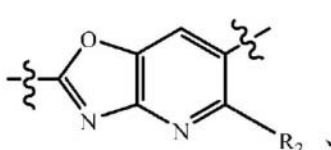
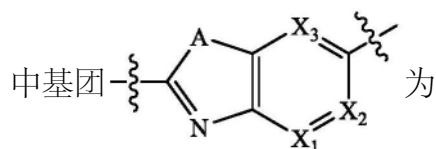
[0164] R_3 在每次出现时为烷基或羟基;

[0165] R_a 和 R_b 独立地为氢、烷基、酰基或杂环基;

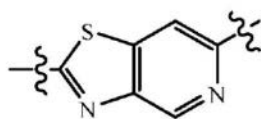
[0166] 'm' 和 'n' 独立地为0、1或2;

[0167] 'p' 为0或1。

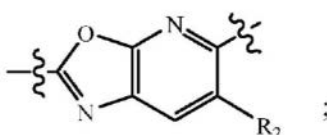
[0168] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(II)化合物或其药学上可接受的盐,其



[0169]



或



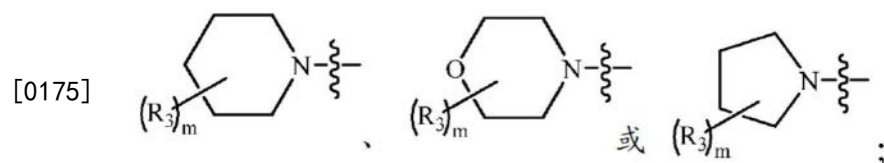
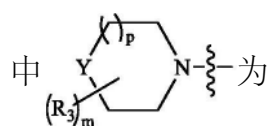
[0170] 其中 R_2 如式(II)化合物中所定义。

[0171] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中环Z为芳基或者5元或6元杂环基。

[0172] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(II)化合物或其药学上可接受的盐,其中环Z为苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1H-四唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、氧杂环丁烷基、咪唑烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-二氧杂环己基、二氧硫代吗啉基、氧杂哌嗪基、氧杂哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基或二氢吡喃基;其中每一者任选地被烷基、烷氧基、卤基、羟基、羟烷基或 $-NR_aR_b$ 取代; R_a 和 R_b 独立地为氢、烷基或酰基。

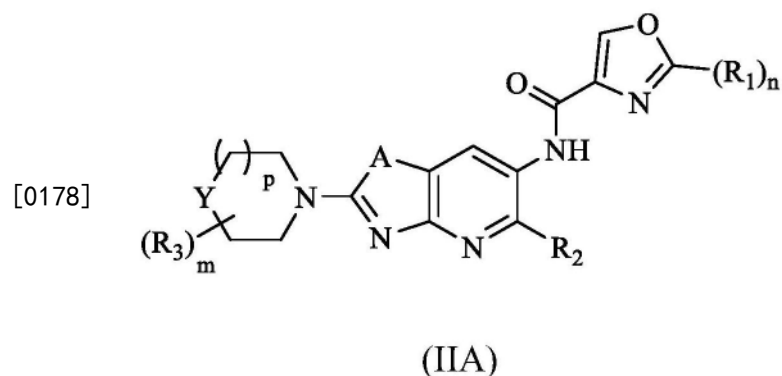
[0173] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(II)化合物或其药学上可接受的盐,其中环Z为苯基、噁唑基、呋喃基、噻吩基或吡啶基;其中每一者任选地被一个或多个 R_1 取代。

[0174] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(II)化合物或其药学上可接受的盐,其



[0176] 其中 R_3 和‘m’如式(II)化合物中所定义。

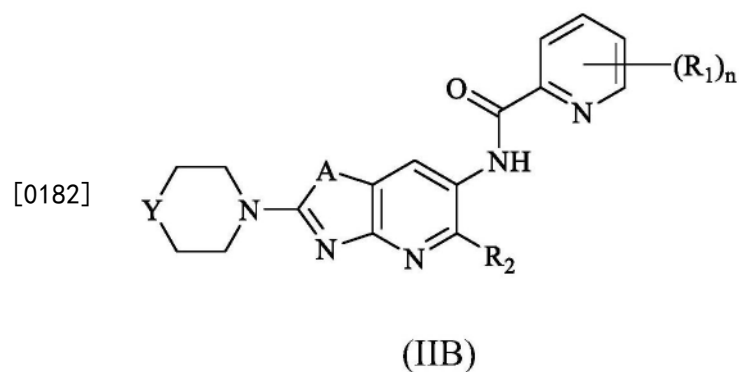
[0177] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(II)化合物,其为式(IIA)化合物:



[0179] 或其药学上可接受的盐;

[0180] 其中,A、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、‘m’、‘p’和‘n’与式(II)化合物中所定义的相同。

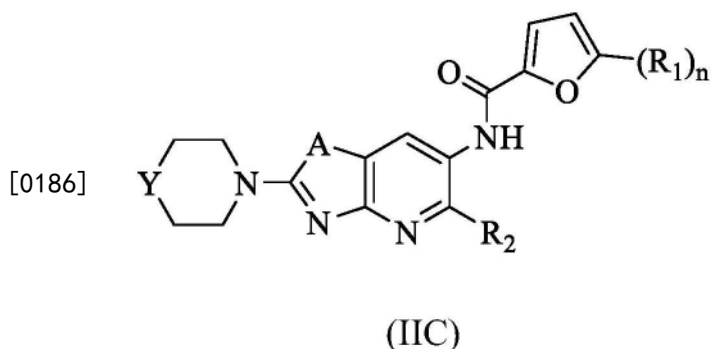
[0181] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(II)化合物,其为式(IIB)化合物:



[0183] 或其药学上可接受的盐;

[0184] 其中, A、Y、R₁、R₂和 'n' 与式 (II) 化合物中所定义的相同。

[0185] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (II) 化合物, 其为式 (IIC) 化合物:



[0187] 或其药学上可接受的盐;

[0188] 其中, A、Y、R₁、R₂、R₃和 'n' 与式 (I) 化合物所定义的相同。

[0189] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (II)、(IIA)、(IIB) 或 (IIC) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y 为 O 或 CH₂。

[0190] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R₁ 为任选取代的杂环基; 其中取代基为烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基、羟烷基或 -NR_aR_b; R_a 和 R_b 独立地为氢、烷基或酰基。

[0191] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R₁ 为吡啶基、吡唑基、吡咯烷基或哌啶基; 其中每一者任选地被烷基、烷氧基、卤基、羟基、羟烷基或 -NR_aR_b 取代; R_a 和 R_b 独立地为氢或酰基。

[0192] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R₂ 为氢。

[0193] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R₂ 为任选取代的环烷基。

[0194] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R₂ 为环丙基。

[0195] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R₂ 为任选取代的杂环基; 其中取代基为烷基、氨基、卤基或羟基。

[0196] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R₂ 为哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、吡唑基、呋喃基、吡啶基、氮杂环庚烷基或氮杂双环[3.2.1]辛基; 其中取代基为烷基、氨基、卤基或羟基。

[0197] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R₂ 为任选取代的芳基; 其中取代基为卤基。

[0198] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R₂ 为任选取代的苯基; 其中取代基为氟。

[0199] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R₂ 为 -NR_aR_b; 其中 R_a 和 R_b 独立地为氢或杂环基。

[0200] 在一些实施方案中, 本发明的方法包括式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R₂ 为 -NR_aR_b; 其中 R_a 和 R_b 独立地为氢或吡咯烷基。

[0201] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式 (IIA) 化合物或其药学上可接受的盐,其中A为O或S;Y为-CH₂-或O;R₁为卤基、吡啶基、吡唑基、吡咯烷基,其中每一者任选地被烷基、烷氧基、卤基、羟基、羟烷基或-NR_aR_b取代;R₂为氢、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或-NR_aR_b;其中取代基为烷基、氨基、卤基或羟基;R_a和R_b独立地为氢或烷基。

[0202] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式 (IIB) 化合物或其药学上可接受的盐,其中A为O或S;Y为-CH₂-或O;R₁为吡啶基、吡唑基、吡咯烷基;其中每一者任选地被烷基、羟基、羟烷基或-NR_aR_b取代;R_a和R_b独立地为氢;R₂为氢、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或-NR_aR_b;其中取代基为烷基、氨基、卤基或羟基;R_a和R_b独立地为氢、烷基、酰基或杂环基。

[0203] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式 (IIA)、(IIB) 或 (IIC) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中‘n’为0、1或2。

[0204] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式 (IIA) 或 (IIB) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中‘p’为0或1。

[0205] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式 (IIA) 或 (IIB) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中‘m’为0或2。

[0206] 在一些实施方案中,本发明的方法包括选自以下的式 (II) 化合物:

[0207]

6'-氨基-N-(2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
6'-氨基-N-(5-环丙基-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺盐酸盐;
N-(5-环丙基-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺盐酸盐;

[0208]

N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
6-氯-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
2-(2-氯吡啶-4-基)-N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(吡咯烷-3-基氨基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
6'-氨基-N-(2-吗啉代噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
6'-氨基-N-(2-吗啉代噁唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
6'-氨基-N-(2-吗啉代噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
6'-氨基-N-(2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
N-(2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
3-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)-5-氟-N-(2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺;
2-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)-5-氟-N-(2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0209]

N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-羟基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-羟基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-羟基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(3-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(6-甲基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-氨基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-氨基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶酰胺;
(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶酰胺;
(S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0210]

(S)-N-(5-环丙基-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(5-环丙基-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(5-(哌啶-1-基)-2-(吡咯烷-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(2-(2,6-二甲基吗啉代)-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺盐酸盐;
6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-羟基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-氟哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(6-甲基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(3-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶酰胺;
(S)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶酰胺;
(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶酰胺;
(S)-N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶

[0211]

酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-氨基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(5-环丙基-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-环丙基-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-环丙基-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶酰胺;
(S)-N-(5-环丙基-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-环丙基-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
(S)-N-(5-环丙基-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶酰胺;
N-(5-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)噻吩-2-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0212]

(R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-(哌啶-1-基)-5-(吡咯烷-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(吡咯烷-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
5-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(5-(氮杂环庚烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
(S)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶酰胺
N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺
N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐
N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-氟苯基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(5-(3-氟哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-

[0213]

4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)噻吩-2-甲酰胺;
N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-(哌啶-1-基)-5-(吡咯烷-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
5-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(吡咯烷-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(5-(呋喃-3-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-氟哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-氨基哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(1H-吡唑-4-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0214]

N-(5-(6-氟吡啶-3-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

N-(5-(3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

N-(2-(3-羟基哌啶-1-基)-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

2-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

N-(2-(3-羟基哌啶-1-基)-5-(4-羟基哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

2-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

5-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)呋喃-3-甲酰胺盐酸盐;

2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

N-(5-(2-氟吡啶-4-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-(3-羟基哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

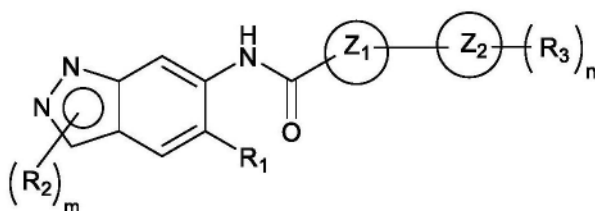
N-(5-(4-氨基哌啶-1-基)-2-(3-羟基哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐; 以及

N-(5-(2-羟基吡啶-4-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

[0215] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0216] 本文提供了一种治疗或预防受试者的急性髓性白血病的方法,该方法包括施用式(III)化合物:

[0217]



(III)

- [0218] 或其药学上可接受的盐；
- [0219] 其中，
- [0220] Z_1 表示任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或不存在；
- [0221] Z_2 表示任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂环基；
- [0222] R_1 为氢、任选取代的烷基、氨基、卤基、氰基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂环基烷基；
- [0223] R_2 在每次出现时为氨基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂环基烷基；
- [0224] R_3 在每次出现时为羟基、卤基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷基或 $-NR_aR_b$ ；
- [0225] R_a 和 R_b 在每次出现时独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的酰基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂环基烷基；
- [0226] m 在每次出现时为0、1或2；并且
- [0227] n 在每次出现时为0、1或2。
- [0228] 在一些实施方案中，本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐，其中 Z_1 为任选取代的杂环基。
- [0229] 在一些实施方案中，本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐，其中 Z_1 表示任选地被一个或多个取代基取代的环烷基、芳基或杂环基，所述取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤基、烷基、环烷基或 NR_aR_b 。
- [0230] 在一些实施方案中，本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐，其中 Z_1 为任选取代的杂芳基；其中任选的取代基为烷基或环烷基。
- [0231] 在一些实施方案中，本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐，其中 Z_1 为四唑基、噻吩基、三唑基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、呋喃基、吡唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三嗪基、酞嗪基、噻蒎、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、嘌呤基、蝶啶基、9H-吡唑基、 α -吡啶、吲哚基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、嘌呤基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、苯并三唑基、benzotriadiazolyl、吡唑基、二苯并噻吩基、吡啶基和吡唑并嘧啶基；其中每一者为任选取代的。
- [0232] 在一些实施方案中，本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐，其中 Z_1 为四唑基、噻吩基、三唑基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、呋喃基或吡唑基。
- [0233] 在一些实施方案中，本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐，其中 Z_1 为吡啶基或噁唑基；其中噁唑基基团任选地被烷基取代；具体地讲烷基为甲基。
- [0234] 在一些实施方案中，本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐，其中 Z_1 不存在。
- [0235] 在一些实施方案中，本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐，其中 Z_2 为环烷基、芳基或杂环基。

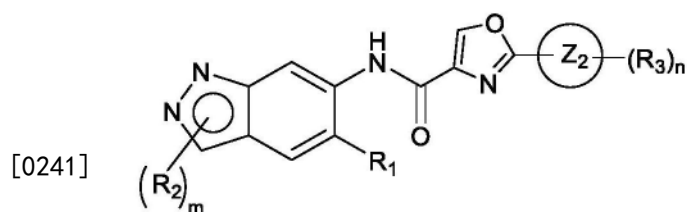
[0236] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其中 Z_2 表示任选地被一个或多个取代基取代的环烷基、芳基或杂环基,所述取代基选自羟基、卤基、烷基、烷氧基、环烷基、 $-NR_aR_b$ 或环烷氧基。

[0237] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其中 Z_2 为杂环基。

[0238] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其中 Z_2 为氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、呋喃基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、硫代吗啉基、1,4-二氧杂环己基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢吡啶基、四唑基、噻吩基、三唑基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、咪唑烷基、咪唑基、噻二唑基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡唑基、吡咯烷基、噁唑烷基、吡唑烷基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三嗪基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、吡咯并吡啶基或吡唑并嘧啶基。

[0239] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其中 Z_2 为吡啶基、哌嗪基、嘧啶基、吡咯烷基、1,2,3,4-四氢吡啶基、哌啶基、吡唑并嘧啶基或吡咯并吡啶基。

[0240] 在某些实施方案中,式(III)化合物为式(IIIA)化合物

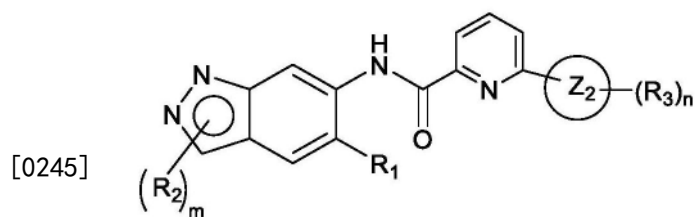


(IIIA)

[0242] 或其药学上可接受的盐;

[0243] 其中, Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、'm'和'n'如式(III)化合物中所定义。

[0244] 在某些实施方案中,式(III)化合物为式(IIIB)化合物

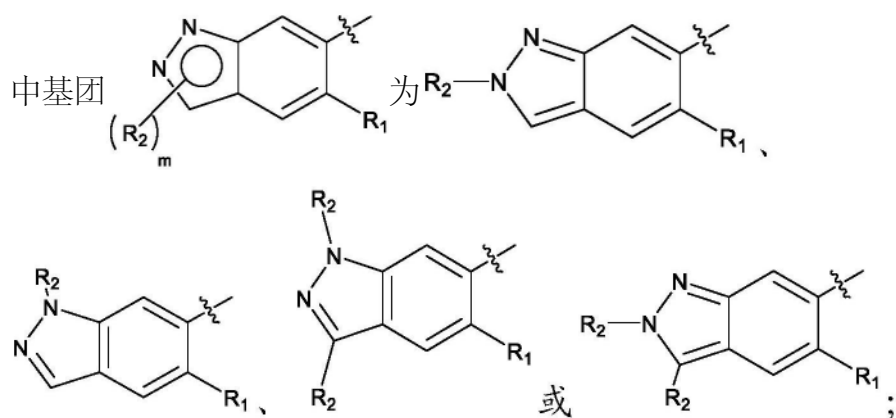


(IIIB)

[0246] 或其药学上可接受的盐;

[0247] 其中, Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、'm'和'n'如式(III)化合物中所定义。

[0248] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其



[0249] 其中 R_1 、 R_2 和‘m’与式(III)化合物中所定义的相同。

[0250] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其中 Z_2 为吡啶基。

[0251] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其中 Z_2 为吡咯烷基。

[0252] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其中 Z_2 为哌啶基、哌嗪基、四氢吡啶基、嘧啶基或吡唑并吡啶基。

[0253] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_1 为氢、任选取代的烷基、氨基、卤基、氰基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂环基烷基。

[0254] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或药学上可接受的盐,其中 R_1 为任选地被一个或多个取代基取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳基烷基,所述取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤基、烷基或羟烷基。

[0255] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或药学上可接受的盐,其中 R_1 为杂环基;其任选地被卤素、羟基或羟烷基取代。

[0256] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或药学上可接受的盐,其中 R_1 为任选取代的氮杂环丁烷基、哌啶基、吗啉基、吡咯烷基或氮杂环庚烷基。

[0257] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或药学上可接受的盐,其中 R_1 为任选地被羟基取代的哌啶基。

[0258] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或药学上可接受的盐,其中 R_1 为任选地被羟基取代的吡咯烷基。

[0259] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或药学上可接受的盐,其中 R_2 在每次出现时为氨基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂环基烷基。

[0260] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或药学上可接受的盐,其中 R_2 为任选地被一个或多个取代基取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳基烷基或杂环基烷基,所述取代基在每次出现时独立地选自烷基、环烷基或杂环基。

[0261] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_2 为任选取代的烷基,优选甲基。

[0262] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其

中 R_2 为任选取代的环烷基,优选环丙基。

[0263] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其中 R_3 在每次出现时为羟基、卤基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷基或 $-NR_aR_b$;其中 R_a 为氢或任选取代的烷基;并且 R_b 为氢、任选取代的烷基、任选取代的酰基、羟烷基或 $-SO_2$ -烷基。

[0264] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其中 Z_1 为任选取代的吡啶基; Z_2 为吡咯烷基; R_1 为选自哌啶基或吡咯烷基的任选取代的基团; R_2 为任选取代的烷基; R_3 为卤素、烷基、 $-NR_aR_b$ 、羟基或羟烷基; R_a 为氢或烷基;并且 R_b 为氢或羟烷基。

[0265] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其中 Z_1 为噁唑基; Z_2 为吡啶基、嘧啶基或吡咯烷基、哌啶基、四氢吡啶基、哌嗪基、吡咯并吡啶基; R_1 为选自哌啶基或吡咯烷基的任选取代的基团; R_2 为任选取代的烷基或环丙基; R_3 为卤素、烷基、烷氧基、 $-NR_aR_b$ 、羟基、羟烷基、任选取代的环丙基; R_a 为氢或烷基;并且 R_b 为氢、烷基、酰基、羟烷基、 $-SO_2$ -烷基或任选取代的环烷基。

[0266] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其中‘m’为0。

[0267] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其中‘m’为1。

[0268] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其中‘m’为2。

[0269] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其中‘n’为0。

[0270] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其中‘n’为1。

[0271] 在一些实施方案中,本发明的方法包括式(III)化合物或其药学上可接受的盐,其中‘n’为2。

[0272] 在一些实施方案中,本发明的方法包括选自以下的式(III)化合物:

[0273]

N-(1-甲基-5-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐 酸盐;
N-(2-甲基-5-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐 酸盐;
(S)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-5-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-6-基)吡啶酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(1-甲基-5-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰 胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-5-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰 胺;
(S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-5-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰 胺;
(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-5-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-6-基)吡啶酰胺;

[0274]

(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(1-甲基-5-(哌啶-1-基)-1H-吡啶-6-基)吡啶酰胺;
(S)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(1-甲基-5-(哌啶-1-基)-1H-吡啶-6-基)吡啶酰胺;
(S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(1-甲基-5-(哌啶-1-基)-1H-吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-氟哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(2-氨基吡啶-3-基)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
6-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(5-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基)吡啶酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;
6-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(5-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基)吡啶酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0275]

(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-2-(2-氨基吡啶-3-基)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(哌嗪-1-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(1-乙基-5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
(S)-N-(1-环丙基-5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基嘧啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-4-甲基-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-5-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(哌啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(5-(3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-5-甲酰胺;
N-(5-(4-羟基-4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-5-甲基-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(2-乙基吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0276]

(S)-2-(2-环丙基吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺; 以及
N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺;

[0277] 药物组合物

[0278] 在某些实施方案中,本发明的方法包括一种药物组合物,该药物组合物包含任选地与药学上可接受的载体或稀释剂混合的本文所公开的化合物。

[0279] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖含有指定量的指定成分的产品,以及由指定量的指定成分的组合直接或间接产生的任何产品。

[0280] 如本文所用,术语“药物组合物”是指含有治疗有效量的至少一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐,以及常规的药学上可接受的载体的组合物。

[0281] 本发明的药物组合物可以口服施用,例如以片剂、包衣片剂、丸剂、胶囊、颗粒剂或酏剂的形式。然而,施用也可以经直肠进行(例如以栓剂的形式),或肠胃外进行(例如静脉内、肌肉内或皮下、以可注射的无菌溶液或悬浮液的形式),或局部进行(例如以软膏或乳膏或透皮剂的形式、以贴剂的形式或以其他方式,例如以气溶胶或鼻喷雾剂的形式)。

[0282] 药物组合物通常含有按重量计约1%至99%,例如约5%至75%或约10%至约30%的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。药物组合物中式(I)化合物或其药学上可接受的盐的量可以在约1mg至约1000mg或约2.5mg至约500mg或约5mg至约250mg的范围内,或者在落于1mg至1000mg的更宽范围内或比前述范围更高或更低的任何范围内。

[0283] 本发明还提供了用于配制所公开的化合物以进行药物施用的方法。

[0284] 本发明的组合物和方法可用于治疗有需要的个体。在某些实施方案中,个体是哺乳动物,例如人或非人哺乳动物。当施用于动物(如人)时,该组合物或化合物优选作为包含例如本发明的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物施用。药学上可接受的载体是本领域公知的,并且包括例如水溶液(如水或生理缓冲盐水)或其他溶剂或媒介物(如二醇、甘油、油(如橄榄油)或可注射的有机酯)。

[0285] 在一个优选的实施方案中,当这种药物组合物用于人施用,特别是用于侵入性施用途径(即,避免通过上皮屏障转运或扩散的途径,例如注射或植入),该水溶液是无热原的或基本上无热原的。可选择赋形剂,例如以实现剂的延迟释放或选择性地靶向一种或多种细胞、组织或器官。药物组合物可以是诸如片剂、胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、颗粒剂、用于复原的亲液胶体、粉剂、溶液剂、糖浆剂、栓剂、注射剂等剂量单位形式。该组合物还可以存在于透皮递送系统如皮肤贴剂中。该组合物还可以存在于适于局部施用的溶液如滴眼剂中。

[0286] 药学上可接受的载体可含有生理上可接受的剂,该剂用于例如稳定、增加溶解度或增加化合物如本发明化合物的吸收。此类生理上可接受的剂包括例如碳水化合物(例如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖)、抗氧化剂(例如抗坏血酸或谷胱甘肽)、螯合剂、低分子量蛋白质或其他稳定剂或赋形剂。药学上可接受的载体(包括生理上可接受的剂)的选择取决于例如组合物的施用途径。药物组合物的制备可以是自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。药物组合物(制剂)也可以是已掺入其中的脂质体或其他聚合物基质,例如本发明的组合物。例如包含磷脂或其他脂质的脂质体是无毒的、生理上可接受的和可代谢的载体,其相

对容易制备和施用。

[0287] 本文采用短语“药学上可接受的”指在合理医学判断范围内、适用于与人和动物组织接触而没有过量毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症、与合理的利益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0288] 如本文所用的短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。在与制剂的其他成分相容并且不损伤患者的意义上,每个载体必须是“可接受的”。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:(1)糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;(4)粉末状黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;(9)油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇,如丙二醇;(11)多元醇,如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液;(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;以及(21)药物制剂中使用的其他无毒相容物质。

[0289] 药物组合物(制剂)可以通过许多施用途径中的任一种施用于受试者,所述施用途径包括例如口服(例如,施加于舌头的呈水性或非水性溶液或混悬液的灌服剂(drenches)、片剂、胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、丸剂、粉剂、颗粒剂、糊剂);通过口腔黏膜吸收(如舌下);经肛门、经直肠或经阴道(例如,作为子宫托、乳膏剂或泡沫剂);肠胃外(包括肌肉内、静脉内、皮下或鞘内,例如作为无菌溶液剂或混悬剂);经鼻;腹膜内;皮下;经皮(例如作为施加在皮肤上的贴剂);以及局部(例如,作为施加在皮肤上的乳膏剂、软膏剂或喷雾剂,或作为滴眼剂)。该化合物也可配制用于吸入。在某些实施方案中,化合物可以仅溶解或悬浮于无菌水中。合适的施用途径和适合于其的组合物的细节可见于例如美国专利号6,110,973、5,763,493、5,731,000、5,541,231、5,427,798、5,358,970和4,172,896,以及其中引用的专利中。

[0290] 制剂可以方便地以单位剂型提供,并且可以通过药学领域公知的任何方法制备。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和特定的施用方式而变化。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常是产生治疗效果的化合物的量。通常,以百分之百的百分比计,该量的范围为活性成分的约1%至约99%,优选约5%至约70%,最优选约10%至约30%。

[0291] 制备这些制剂或组合物的方法包括使活性化合物(例如本发明化合物)与载体和任选的一种或多种辅助成分缔合的步骤。一般来讲,通过使本发明化合物与液体载体或细粉状固体载体或两者均一旦密切地缔合,然后根据需要使产物成形来制备制剂。

[0292] 适于口服施用的本发明制剂可以呈胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用调味基质,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、亲液胶体、粉剂、颗粒剂形式或作为含水液体或非水液体中的溶液或混悬液,或作为水包油或油包水液体乳剂,或作为酏剂或糖浆,或作为软锭剂(使用惰性基质,诸如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶)和/或作为口腔清洗剂等,各自含有预定量的本发明化合物作为活性成分。组合物或化合物还可以大丸剂、药糖剂或糊剂形式施用。

[0293] 为了制备用于口服施用的固体剂型(胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、片剂、丸

剂、糖锭剂、粉剂、颗粒剂等),将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体(诸如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下物质中的任一种混合:(1)填充剂或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)增湿剂,如甘油;(4)崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液缓凝剂,如石蜡;(6)吸收促进剂,如季铵化合物;(7)润湿剂,如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸附剂,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、月桂基硫酸钠以及它们的混合物;(10)络合剂,如改性和未改性的环糊精;以及(11)着色剂。在胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、片剂及丸剂的情况下,药物组合物还可包含缓冲剂。在使用诸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软填充和硬填充的明胶胶囊中还可以采用相似类型的固体组合物作为填充剂。

[0294] 可通过任选地与一种或多种辅助成分压制或模制来制备片剂。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,淀粉乙醇酸钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备压缩片剂。可通过在合适机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备模制片剂。

[0295] 药物组合物的片剂和其他固体剂型,如糖锭剂、胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、丸剂和颗粒剂,可以任选地用包衣和壳(例如肠溶衣和药物配制领域中公知的其他包衣)刻痕或制备。它们也可以配制成以便使用例如羟丙基甲基纤维素(采用不同比例以提供所需的释放曲线)、其他聚合物基质、脂质体和/或微球使其中的活性成分缓慢或受控释放。它们可以例如通过细菌截留过滤器过滤,或通过掺入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来进行灭菌,可在将要使用前将所述灭菌剂溶解于无菌水或一些其他无菌可注射介质中。这些组合物也可以任选地含有不透明剂,并且还可以是仅在或优选在胃肠道的某一部分中任选地以延迟方式释放活性成分的组合物。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。在适当情况下,活性成分也可以是具有一种或多种上述赋形剂的微胶囊形式。

[0296] 可用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、用于复原的亲液胶体、微乳液、溶液、混悬液、糖浆和酏剂。除活性成分之外,液体剂型还可含有本领域中常用的惰性稀释剂,诸如水或其他溶剂、环糊精及其衍生物、增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苕醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇及脱水山梨糖醇的脂肪酸酯,以及它们的混合物。

[0297] 除惰性稀释剂之外,口服组合物还可包含佐剂诸如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0298] 除活性化合物之外,混悬液还可含有助悬剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧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、琼脂和黄蓍胶,以及它们的混合物。

[0299] 用于经直肠、阴道或尿道施用的药物组合物的制剂可以栓剂形式提供,其可通过将一种或多种活性化合物与一种或多种合适的无刺激性赋形剂或载体混合来制备,所述赋形剂或载体包含例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯,并且所述栓剂在室温下为固体,但在体温下为液体并因此在直肠腔或阴道腔中将会熔化并且释放活性化合物。用于施

用于口腔的药物组合物的制剂可以口腔清洗剂、口腔喷雾剂或口腔软膏形式提供。

[0300] 替代地或另外地,组合物可配制用于经由导管、支架、线或其他腔内装置递送。经由这种装置递送对于递送至膀胱、尿道、输尿管、直肠或肠可能尤其有用。

[0301] 适于阴道施用的制剂还包括含有本领域已知的适当载体的阴道栓剂、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾制剂。

[0302] 用于局部或透皮施用的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液剂、贴剂和吸入剂。活性化合物可以在无菌条件下与药学上可接受的载体和可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0303] 除活性化合物之外,软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂还可含有赋形剂,如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌,或它们的混合物。

[0304] 除活性化合物之外,粉剂和喷雾剂还可含有赋形剂,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。喷雾剂可另外含有常用的推进剂,诸如氯氟烃和挥发性未取代的烃,如丁烷和丙烷。

[0305] 透皮贴剂具备将本发明化合物受控递送至身体的附加优势。此类剂型可通过将活性化合物溶解或分配于合适的介质中来制备。吸收增强剂也可用于增加化合物通过皮肤的通量。这种通量的速率可通过提供速率控制膜或将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0306] 眼用制剂、眼膏剂、粉剂、溶液剂等也被设想为在本发明的范围内。示例性眼用制剂在美国公布号2005/0080056、2005/0059744和美国专利号6,583,124中有所描述,这些文献的内容以引用方式并入本文。如果需要,液体眼用制剂具有与泪液、房水或玻璃体液相似的性质或与这些液体相容。优选的施用途径是局部施用(例如局部施用,如滴眼剂,或经由植入物施用)。

[0307] 如本文所用的短语“肠胃外施用”和“经肠胃外施用”意指除肠内和局部施用之外的施用模式,通常通过注射,并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心脏内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、包膜下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。

[0308] 适于肠胃外施用的药物组合物包含一种或多种活性化合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水溶液或非水溶液、分散剂、混悬液或乳剂或无菌粉末的组合,可在即将使用时将所述无菌粉末复原成无菌可注射溶液或分散液,所述注射液或分散液可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期受者的血液等渗的溶质或助悬剂或增稠剂。

[0309] 可用于本发明的药物组合物中的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物、植物油如橄榄油,以及可注射的有机酯如油酸乙酯。例如,可以通过使用包衣材料(诸如卵磷脂),通过维持所需的粒度(在分散体的情况下),以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。

[0310] 这些组合物还可含有佐剂,诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过包含各种抗菌剂和抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸等),可以确保防止微生物的作用。同样可取的是,在组合物中包含等渗剂,诸如糖、氯化钠等。另外,通过包含延迟吸收的剂诸如单硬脂酸铝和明胶,可以延长可注射药物形式的吸收。

[0311] 在一些情况下,为了延长药物的作用,通常期望减缓皮下或肌肉注射的药物的吸收。这可通过使用具有不良水溶性的结晶或非晶形材料的液体悬浮液来实现。因此,药物的吸收速率取决于其溶出速率,而溶出速率又取决于晶体粒度和晶形。或者,通过将药物溶解或悬浮于油媒介物中来实现肠胃外施用的药物形式的延迟吸收。

[0312] 通过在可生物降解的聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中形成主题化合物的微胶囊化基质来制备可注射的贮库形式。根据药物与聚合物的比率,以及所用的特定聚合物的性质,可以控制药物释放速率。其他可生物降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。贮库式可注射制剂也通过将药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备。

[0313] 为了用于本发明的方法,活性化合物可原样提供或以药物组合物形式提供,所述药物组合物含有例如约0.1%至约99.5%(更优选约0.5%至约90%)的活性成分以及药学上可接受的载体。

[0314] 引入方法也可通过可再充电或可生物降解的装置提供。近年来,已开发并体外测试了各种缓释聚合物装置,以用于药物(包括蛋白质生物药物)的受控递送。多种生物相容性聚合物(包括水凝胶),包括可生物降解和不可降解的聚合物,可用于形成用于在特定靶位点持续释放化合物的植入物。

[0315] 药物组合物中活性成分的实际剂量水平可以改变,以获得对于特定患者、组合物和施用模式能够有效实现所需治疗效果而不会对患者造成毒性的量的活性成分。

[0316] 所选剂量水平取决于多种因素,包括所用的本发明的特定化合物或化合物组合或其酯、盐或酰胺的活性、施用途径、施用时间、所用特定化合物的排泄速率、治疗的持续时间、与所用特定组合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料、所治疗患者的年龄、性别、体重、病状、一般健康状态和先前的病史,以及医学领域公知的类似因素。

[0317] 具有本领域普通技能的医生或兽医可以容易地确定和开出治疗有效量的所需药物组合物。例如,医生或兽医可以低于所需剂量的水平开始药物组合物或化合物的剂量,以实现所需的治疗效果,并逐渐增加剂量直至实现所需效果。所谓“治疗有效量”意指足以引发所需治疗效果的化合物浓度。通常,应当理解,化合物的有效量将根据受试者的体重、性别、年龄和病史而变化。影响有效量的其他因素可包括但不限于患者病情的严重程度、所治疗的病症、化合物的稳定性,以及如果需要,与本发明化合物一起施用的另一类治疗剂。可通过多次施用剂来递送更大的总剂量。确定功效和剂量的方法是本领域技术人员已知的(Isselbacher等人(1996),Harrison's Principles of Internal Medicine,第13版,1814-1882,以引用方式并入本文)。

[0318] 一般来讲,用于本发明组合物和方法中的活性化合物的合适日剂量将是能够有效产生治疗效果的最低剂量的化合物量。这种有效剂量通常取决于上述因素。

[0319] 如果需要,活性化合物的有效日剂量可以作为一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个亚剂量在一天中以适当的间隔分开施用,任选地以单位剂型施用。在本发明的某些实施方案中,活性化合物可以每天施用两次或三次。在优选的实施方案中,活性化合物每天施用一次。

[0320] 接受该治疗的患者是任何有需要的动物,包括灵长类动物,尤其是人,以及其他哺乳动物,如马、牛、猪和绵羊;以及一般的家禽和宠物。

[0321] 润湿剂、乳化剂和润滑剂(诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)以及着色剂、脱模剂、包

衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0322] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括：(1) 水溶性抗氧化剂，如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等；(2) 油溶性抗氧化剂，如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚 (BHA)、丁基化羟基甲苯 (BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等；以及 (3) 金属螯合剂，如柠檬酸、乙二胺四乙酸 (EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0323] 本发明化合物可以与一种或多种其他药物组合施用，从而 (1) 补充和/或增强本发明化合物的预防和/或治疗药效的预防和/或治疗功效，(2) 调节药效动力学，提高吸收改善，或减少本发明的预防和/或治疗化合物的剂量减少，和/或 (3) 减少或改善本发明的预防和/或治疗化合物的副作用。如本文所用，短语“联合施用”是指任何形式的两种或更多种不同的治疗化合物的施用，使得当先前施用的治疗化合物在体内仍然有效时施用第二化合物（例如，两种化合物同时在患者中有效，其可以包括两种化合物的协同效应）。例如，不同的治疗化合物可以以相同的制剂或分开的制剂同时或依次施用。在某些实施方案中，不同的治疗化合物可以在彼此的1小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时或一周内施用。因此，接受此类治疗的个体可以受益于不同治疗化合物的组合作用。各个化合物可通过相同或不同的途径和相同或不同的方法施用。

[0324] 包含本发明化合物和其他药物的伴随药物可以作为其中两种组分都包含在单一制剂中的组合制剂施用，或作为单独制剂施用。通过单独制剂施用包括同时施用和/或以一些时间间隔分开的制剂的施用。在以一定时间间隔施用的情况下，可以首先施用本发明的化合物，再施用另一种药物，或者可以首先施用另一种药物，再施用本发明的化合物，只要这两种化合物是在联合治疗期间的至少一些时间内同时在患者中起效即可。各个药物的施用方法可通过相同或不同的途径和相同或不同的方法施用。

[0325] 其他药物的剂量可基于临床使用的剂量适当选择，或者可以是与本发明化合物联合施用时有有效的减少剂量。本发明化合物与其他药物的配比可根据待施用受试者的年龄和体重、施用方法、施用时间、待治疗病症、症状以及它们的组合适当选择。例如，基于1质量份本发明化合物计，其他药物可以约0.01至约100质量份的量使用。另一种药物可以是适当比例的两种或更多种任意药物的组合。补充和/或增强本发明化合物的预防和/或治疗功效的另一种药物不仅包括已经发现的那些药物，还包括将来基于上述机理发现的药物。

[0326] 在某些实施方案中，本发明化合物可以与癌症治疗的非化学方法联合施用。在某些实施方案中，本发明化合物可以与放射疗法联合施用。在某些实施方案中，本发明化合物可以与外科手术、热消融、聚焦超声疗法、冷冻疗法或这些的任何组合联合施用。

[0327] 治疗方法

[0328] 急性髓性白血病是血细胞髓系的癌症，其特征在于积聚在骨髓中并干扰正常血细胞的产生的异常白细胞的快速生长。AML是影响成人的最常见的急性白血病，并且其发病率随年龄增长而增加。AML是相对罕见的疾病，占美国癌症死亡的约1.2%。

[0329] AML的症状是由白血病细胞替代正常骨髓引起的，这导致红细胞、血小板和正常白细胞下降。已经确定了几种风险因素和染色体异常，但具体原因尚不清楚。作为急性白血病，AML进展迅速，并且如果不治疗，通常在数周或数月内致死。AML与慢性髓细胞性白血病 (CML) 不同，因为它们的细胞分化不同。AML涉及更高百分比的去分化和未分化细胞，包括更多的原始细胞 (原粒细胞、原单核细胞和原巨核细胞)。

[0330] AML的诊断通常始于全血细胞计数的异常结果。虽然过量的异常白细胞(白细胞增多)是常见的发现,并且有时可以看到白血病原始细胞,但是AML也可以呈现单独的血小板、红细胞降低或甚至低白细胞计数(白细胞减少)。虽然存在循环的白血病原始细胞时可以通过检查外周血涂片来确定AML的推定诊断,但明确诊断通常需要足够的骨髓穿刺和活检。

[0331] 还可以进行遗传学研究以寻找基因中的特定突变,例如FLT-3或调节FLT-3表达的基因,其可影响疾病的结果。实际上,据信本文所公开的许多化合物抑制FLT-3的能力有助于它们对抗AML的特定功效,已知AML对FLT-3抑制敏感。由于FLT-3基因中出现的突变,一些患者可能对FLT-3抑制剂的治疗产生抗性。此类FLT-3突变包括但不限于D835H、D835V、D835Y、K663Q、N841I、内部串联重复(ITD)、ITD和D835V,以及ITD和F691L。然而,本文所公开的化合物已被证实具有对抗AML的功效,其中AML已对FLT-3抑制剂治疗产生抗性。因此,在一些实施方案中,所公开的化合物能够有效治疗对FLT-3抑制剂具有抗性的AML,例如特征在于具有一种或多种这些突变的细胞的AML。

[0332] AML中的恶性细胞是原粒细胞。在正常的造血过程中,原粒细胞是髓样白细胞的未成熟前体;正常的原粒细胞会逐渐成熟为成熟的白细胞。但在AML中,单个原粒细胞积累遗传变化,其将细胞“冻结”在其未成熟状态并防止分化。仅这种突变不会引起白血病;然而,当这种“分化停滞”与破坏控制增殖的基因的其他突变相结合时,结果是未成熟的细胞克隆的不受控生长,导致AML的临床实体。

[0333] 骨髓增生异常综合征(MDS)是一组癌症,其中骨髓中的未成熟血细胞不会成熟并成为健康的血细胞。某些类型可能发展成急性髓性白血病。血细胞形成的问题导致低红细胞、低血小板和低白细胞的某些组合。一些类型的骨髓或血液中的未成熟血细胞(称为原始细胞)增加。MDS的类型基于血细胞和骨髓的特定变化。

[0334] MDS被认为是由多能骨髓干细胞的突变引起的,但是对造成这些疾病的特定缺陷仍然知之甚少。血液前体细胞的分化受损,并且骨髓细胞中凋亡细胞死亡水平显著增加。异常细胞的克隆扩增导致产生失去分化能力的细胞。如果骨髓原粒细胞的总百分比超过特定截止值如20-30%,则视为已发生向急性髓性白血病的转化。MDS进展至AML表明一系列突变如何在最初正常的细胞中发生并使其转化为癌细胞。

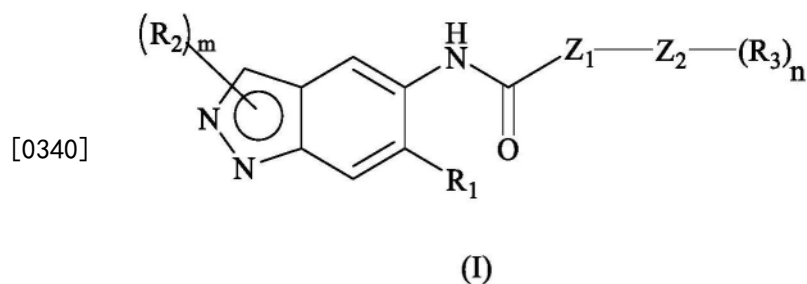
[0335] 已知IRAK-1在AML和MDS中过表达,并且已证实IRAK-1的抑制在MDS细胞系中引起细胞凋亡。参见例如Rhyasen, G.W.等人, *Cancer Cell* 2013 24:90-104; Rhyasen, G.W.等人, *British J. Cancer* 2014, 第1-6页。所公开的化合物(包括并非IRAK-1的有效抑制剂的化合物)在影响AML细胞系(例如MV4-11和MOLM-13)中的有效活性表明,IRAK-4凭借其自身成为AML和MDS的有吸引力且有效的靶标。

[0336] 本文公开了用于治疗或预防急性髓性白血病的方法。这些方法同样可适用于治疗或预防骨髓增生异常综合征。类似地,这些方法同样可适用于治疗或预防多发性骨髓瘤。在某些实施方案中,本发明涉及用于治疗或预防AML和/或MDS的如本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本发明涉及如本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防AML和/或MDS的药物中的用途。

[0337] 适于本文所公开的组合物和方法的化合物可见于W02015/104662、W02015/104688和W02015/193846中,其中每一篇以引用方式整体并入本文,尤其是关于其中公开的化合物作为IRAK4抑制剂的部分。

[0338] 本发明还涉及以下实施方案：

[0339] 1. 一种治疗或预防受试者的急性髓性白血病的方法，所述方法包括施用式I化合物：



[0341] 或其药学上可接受的盐；

[0342] 其中，

[0343] Z_1 为任选取代的杂芳基；

[0344] Z_2 为任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基或直接键；

[0345] R_1 为烷基、氰基、 $-NR_aR_b$ ，或选自环烷基、芳基或杂环基的任选取代的基团；其中所述取代基在每次出现时独立地为烷基、烷氧基、卤素、羟基、羟烷基、氨基、氨基烷基、硝基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-OCO-CH_2-O-$ 烷基、 $-OP(O)(O-烷基)_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(O-烷基)_2$ ；

[0346] R_2 在每次出现时独立地为选自烷基或环烷基的任选取代的基团；其中所述取代基在每次出现时独立地为卤素、烷氧基、羟基、羟烷基、卤代烷基或卤代烷氧基；

[0347] R_3 在每次出现时独立地为氢、卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、 $-NR_aR_b$ 、羟基或羟烷基；

[0348] R_a 为氢或烷基；

[0349] R_b 为氢、烷基、酰基、羟烷基、 $-SO_2-$ 烷基或任选取代的环烷基；

[0350] ‘m’ 和 ‘n’ 独立地为1或2。

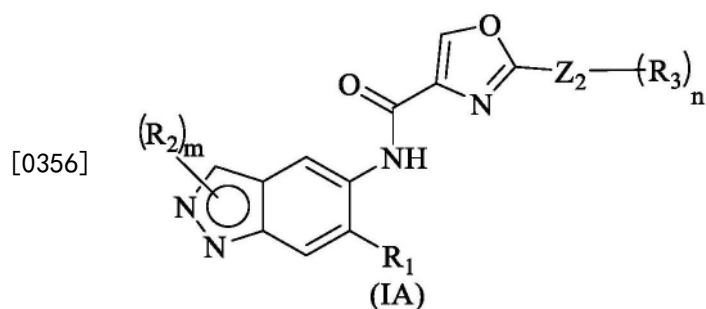
[0351] 2. 如实施方案1所述的方法，其中 Z_1 为5元或6元杂芳基。

[0352] 3. 如实施方案1或2所述的方法，其中 Z_1 为任选取代的杂芳基，其中任选的取代基为烷基。

[0353] 4. 如前述实施方案中任一项所述的方法，其中 Z_1 为四唑基、噻吩基、三唑基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、呋喃基和吡唑基。

[0354] 5. 如前述实施方案中任一项所述的方法，其中 Z_1 选自吡啶基和噁唑基。

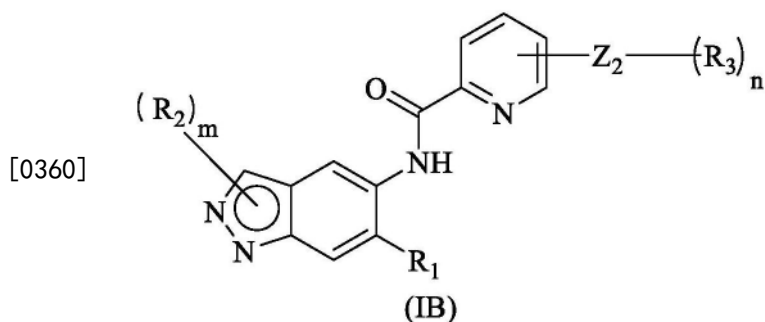
[0355] 6. 如实施方案1所述的方法，其中所述化合物由式 (IA)



[0357] 或其药学上可接受的盐表示；

[0358] 其中 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、‘m’和‘n’与实施方案1中所定义的相同。

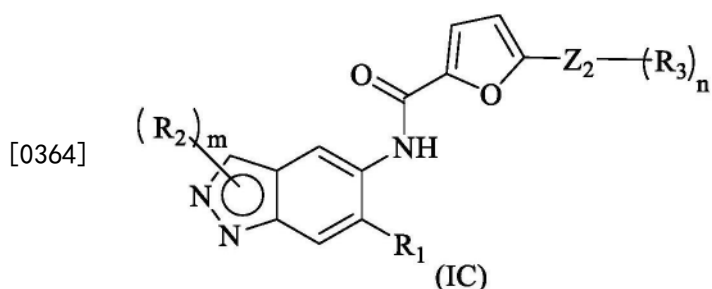
[0359] 7. 如实施方案1所述的方法, 其中所述化合物由式 (IB)



[0361] 或其药学上可接受的盐表示;

[0362] 其中, Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、‘m’和‘n’与实施方案1中所定义的相同。

[0363] 8. 如实施方案1所述的方法, 其中所述化合物由式 (IC)



[0365] 或其药学上可接受的盐表示;

[0366] 其中 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、‘m’和‘n’与实施方案1中所定义的相同。

[0367] 9. 如前述实施方案中任一项所述的方法, 其中 Z_2 为5元或6元杂环烷基或者5元或6元杂芳基。

[0368] 10. 如实施方案1-8中任一项所述的方法, 其中 Z_2 为杂环烷基或直接键。

[0369] 11. 如实施方案1-9中任一项所述的方法, 其中 Z_2 为氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、咪唑烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-二氧杂环己基、四唑基、噻吩基、三唑基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、哌嗪基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、呋喃基和吡唑基。

[0370] 12. 如实施方案1-8中任一项所述的方法, 其中 Z_2 为吡啶基、吡唑基、吡咯烷基或直接键。

[0371] 13. 如实施方案1-8中任一项所述的方法, 其中 Z_2 为直接键。

[0372] 14. 如前述实施方案中任一项所述的方法, 其中m为1并且n为1或2。

[0373] 15. 如前述实施方案中任一项所述的方法, 其中m和n各自为1。

[0374] 16. 如前述实施方案中任一项所述的方法, 其中 R_1 选自氰基、环烷基、卤素、 $-NR_aR_b$ 、芳基和杂环基。

[0375] 17. 如前述实施方案中任一项所述的方法, 其中 R_1 选自氰基、环烷基、芳基和杂环基。

[0376] 18. 如前述实施方案中任一项所述的方法, 其中 R_1 选自环丙基、环己基、哌啶基和

吗啉基。

[0377] 19. 如实施方案1-17中任一项所述的方法, 其中 R_1 为任选取代的杂环基; 其中所述取代基为卤素、羟基、羟烷基或氨基。

[0378] 20. 如实施方案1-17中任一项所述的方法, 其中 R_1 为任选取代的氮杂环丁烷基、哌啶基、吗啉基、吡咯烷基或氮杂环庚烷基。

[0379] 21. 如前述实施方案中任一项所述的方法, 其中 R_1 为任选取代的哌啶基或吗啉基。

[0380] 22. 如实施方案1-17中任一项所述的方法, 其中 R_1 为任选取代的苯基; 其中所述取代基为卤素。

[0381] 23. 如实施方案1-17中任一项所述的方法, 其中 R_1 为氰基或环烷基。

[0382] 24. 如实施方案1-18中任一项所述的方法, 其中 R_1 为环丙基或环己基。

[0383] 25. 如实施方案1-16中任一项所述的方法, 其中 R_1 为 $-NR_aR_b$; R_a 为氢; R_b 为任选取代的环烷基; 其中所述取代基为羟基。

[0384] 26. 如前述实施方案中任一项所述的方法, 其中 R_2 为任选取代的烷基, 并且所述取代基为烷氧基。

[0385] 27. 如实施方案1-25中任一项所述的方法, 其中 R_2 为环丙基或环戊基。

[0386] 28. 如前述实施方案中任一项所述的方法, 其中 R_3 为氢、卤素、烷基、烷氧基、 $-NR_aR_b$ 、羟基或羟烷基; 并且 R_a 和 R_b 如实施方案1所定义。

[0387] 29. 如前述实施方案中任一项所述的方法, 其中 R_3 选自氢、卤素、烷基、烷氧基和羟基。

[0388] 30. 如前述实施方案中任一项所述的方法, 其中 R_3 选自氢、烷基和 $-NR_aR_b$ 。

[0389] 31. 如前述实施方案中任一项所述的方法, 其中 R_3 为H。

[0390] 32. 如实施方案1所述的方法, 其中所述式(I)化合物选自:

[0391]	N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
	N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
	N-(1-甲基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
	N-(2-环戊基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0392]

N-(6-氟基-2-环戊基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
N-(2-环戊基-6-吗啉代-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
6'-氨基-N-(2-环戊基-6-吗啉代-2H-吡唑-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐;
N-(6-(3-氟苯基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-环己基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐 酸盐;
6'-氟-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺盐 酸盐;
N-(6-环己基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺盐酸盐;
2'-氟-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
2-(2-氯吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺 盐酸盐;
N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐 酸盐;
N-(1-环戊基-6-环丙基-1H-吡唑-5-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶酰 胺;
N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶酰 胺;
6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰 胺;
N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰 胺;
2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲 酰胺;
N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰 胺;
6-溴-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
6-氯-5-甲基-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺
N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(6-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰 胺;
N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰 胺;
N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰

[0393]

胺;
N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-2-(6-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
6'-氨基-3-甲基-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺盐酸盐;
5-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
N-(1-环丙基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
2-(2-羟基吡啶-3-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐;
(S)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
N-(1,6-二环丙基-1H-吡唑-5-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(1,6-二环丙基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
(S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶酰胺;
(R)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
(S)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
(R)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
(R)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
(S)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;

[0394]

(S)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶酰胺;
(S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(6-环丙基-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
6-((2-羟丙基)氨基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(氮杂环丁烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(1-甲基-6-(吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-甲基-6-(吡咯烷-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0395]

(R)-N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(6-(氮杂环庚烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(氮杂环庚烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,3-二甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(1,3-二甲基-6-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(3-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(3-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2,3-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-N-(6-(3-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0396]

N-(6-(((1R,4R)-4-羟基环己基)氨基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
(S)-N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
(R)-2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
1-(1,3-二甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺基)-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基 2-甲氧基乙酸盐;

[0397]

N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-羟基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(1-(2-羟乙基)-6-(4-羟基哌啶-1-基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
2-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)-2-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-(甲基磺酰胺基)吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(6-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0398]

2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;

2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(6-(4-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;

(1-(1-甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺基)-1H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)磷酸二乙酯; 以及

((1-(2-甲基-5-(2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺基)-2H-吡唑-6-基)哌啶-4-基)甲基)磷酸二乙酯;

[0399] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0400] 33. 如实施方案1所述的方法, 其中所述化合物选自:

[0401] N-(2-环戊基-6-吗啉代-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0402] (R)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-甲基-6-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-5-基)吡啶酰胺;

[0403] N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)-2,3-二甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺; 以及

[0404] N-(2-环戊基-6-环丙基-2H-吡唑-5-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺,

[0405] 或其药学上可接受的盐。

[0406] 34. 如实施方案1所述的方法, 其中所述化合物选自:

[0407] N-(6-(3-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0408] 2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(6-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)噁唑-4-甲酰胺;

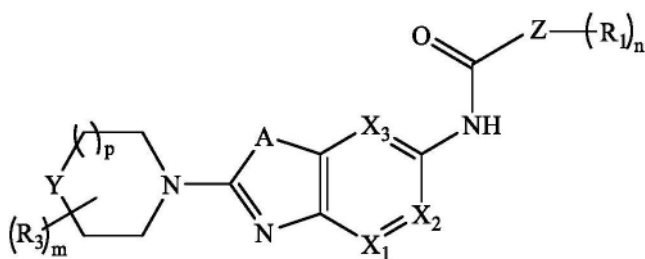
[0409] N-(6-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-5-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺; 以及

[0410] (S)-N-(6-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶酰胺,

[0411] 或其药学上可接受的盐。

[0412] 35. 一种治疗或预防受试者的急性髓性白血病的方法, 所述方法包括施用式II化合物:

[0413]

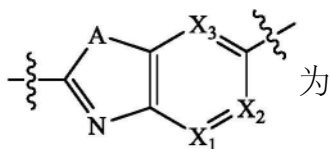


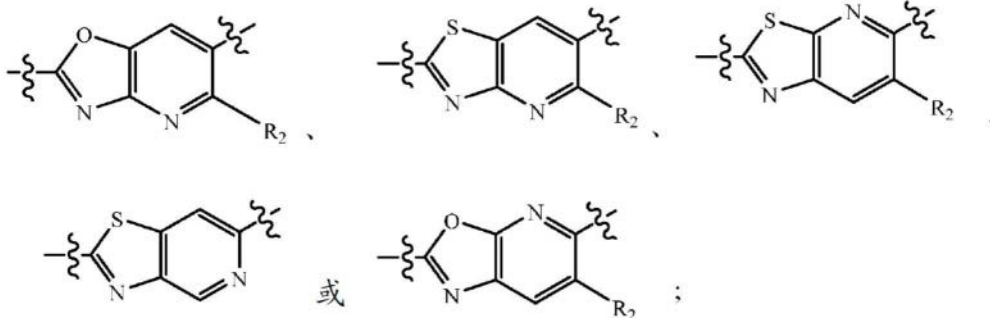
(II)

[0414] 或其药学上可接受的盐;

[0415] 其中

- [0416] X_1 和 X_3 独立地为CH或N; X_2 为 CR_2 或N;条件是 X_1 、 X_2 或 X_3 中的一者且不超过一者为N;
- [0417] A为O或S;
- [0418] Y为 $-CH_2-$ 或O;
- [0419] Z为芳基或杂环基;
- [0420] R_1 在每次出现时独立地为卤基或任选取代的杂环基;其中所述取代基为烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基、羟烷基或 $-NR_aR_b$;
- [0421] R_2 为氢、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或 $-NR_aR_b$;其中所述取代基为烷基、氨基、卤基或羟基;
- [0422] R_3 在每次出现时为烷基或羟基;
- [0423] R_a 和 R_b 独立地为氢、烷基、酰基或杂环基;
- [0424] 'm'和'n'独立地为0、1或2;
- [0425] 'p'为0或1。
- [0426] 36.如实施方案35所述的方法,其中
- [0427] A为O或S;
- [0428] Y为 $-CH_2-$ 或O;
- [0429] Z为芳基或杂环基;
- [0430] R_1 在每次出现时独立地为卤基或任选取代的杂环基,其中所述取代基为烷基、氨基烷基、卤基或 $-NR_aR_b$;其中 R_a 和 R_b 独立地为氢、烷基或杂环基;
- [0431] R_2 为氢、环烷基、杂环基或 $-NR_aR_b$;
- [0432] 'm'为0;并且
- [0433] 'n'为1。
- [0434] 37.如实施方案35所述的方法,其中
- [0435] A为O或S;
- [0436] Y为 $-CH_2-$ 或O;
- [0437] Z为芳基或杂环基;
- [0438] R_1 在每次出现时独立地为卤基或任选取代的杂环基;其中所述取代基为烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基或 $-NR_aR_b$;其中 R_a 和 R_b 独立地为氢、烷基或杂环基;
- [0439] R_2 为氢、环烷基、任选取代的杂环基或 $-NR_aR_b$,其中所述取代基选自氨基、卤基或羟基;
- [0440] 'm'和'n'独立地为0、1或2;并且
- [0441] 'p'为0或1。
- [0442] 38.如实施方案35所述的方法,或其药学上可接受的盐,其中基团



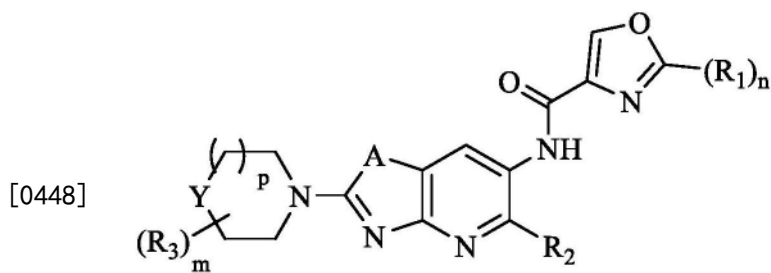


[0444] 其中 R_2 如实施方案35所定义。

[0445] 39. 如实施方案35-38中任一项所述的方法, 其中Z为芳基或者5元或6元杂环基。

[0446] 40. 如实施方案35-38中任一项所述的方法, 其中Z为选自苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1H-四唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、咪唑烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-二氧杂环己基、二氧硫代吗啉基、氧杂哌嗪基、氧杂哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢吡喃基和氮杂双环[3.2.1]辛基的任选取代的杂环基; 其中每一者任选地被烷基、烷氧基、卤基、羟基、羟烷基或 $-NR_aR_b$ 取代; 并且 R_a 和 R_b 独立地为氢、烷基或酰基。

[0447] 41. 如实施方案35所述的方法, 所述方法由式 (IIA) :



(IIA)

[0449] 或其药学上可接受的盐表示;

[0450] 其中A、Y、 R_1 、 R_2 、 R_3 、'm'、'p' 和 'n' 与实施方案35中所定义的相同。

[0451] 42. 如实施方案41所述的方法, 其中

[0452] A为O或S;

[0453] Y为 $-CH_2-$ 或O;

[0454] R_1 在每次出现时独立地为卤基或任选取代的杂环基, 其中所述取代基为烷基、氨基烷基、卤基或 $-NR_aR_b$; 其中 R_a 和 R_b 独立地为氢、烷基或杂环基;

[0455] R_2 为氢、环烷基、杂环基或 $-NR_aR_b$;

[0456] 'm' 为0; 并且

[0457] 'n' 为1。

[0458] 43. 如实施方案41所述的方法, 其中

[0459] A为O或S;

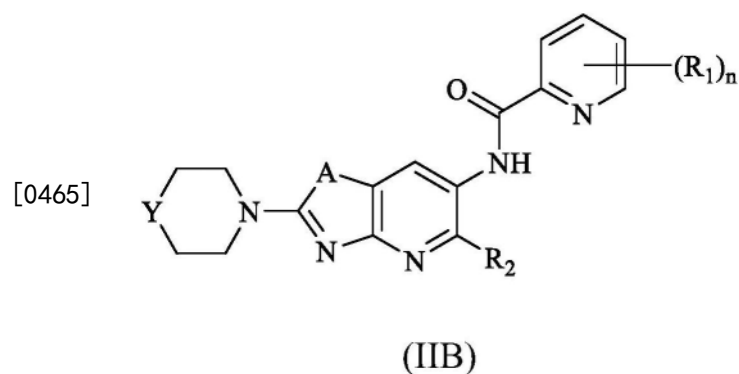
[0460] Y为 $-CH_2-$ 或O;

[0461] R_1 在每次出现时独立地为卤基或任选取代的杂环基；其中所述取代基为烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基或 $-NR_aR_b$ ；其中 R_a 和 R_b 独立地为氢、烷基或杂环基；

[0462] R_2 为氢、环烷基、任选取代的杂环基或 $-NR_aR_b$ ，其中所述取代基选自氨基、卤基或羟基；并且

[0463] 'm' 和 'n' 独立地为0、1或2。

[0464] 44. 如实施方案35所述的方法，所述方法由式 (IIB)：



[0466] 或其药学上可接受的盐表示；

[0467] 其中A、Y、 R_1 、 R_2 和 'n' 与实施方案35中所定义的相同。

[0468] 45. 如实施方案44所述的方法，其中

[0469] A为0或S；

[0470] Y为 $-CH_2-$ 或0；

[0471] R_1 在每次出现时独立地为卤基或任选取代的杂环基，其中所述取代基为烷基、氨基烷基、卤基或 $-NR_aR_b$ ；其中 R_a 和 R_b 独立地为氢、烷基或杂环基；

[0472] R_2 为氢、环烷基、杂环基或 $-NR_aR_b$ ；并且

[0473] 'n' 为1。

[0474] 46. 如实施方案44所述的方法，其中

[0475] A为0或S；

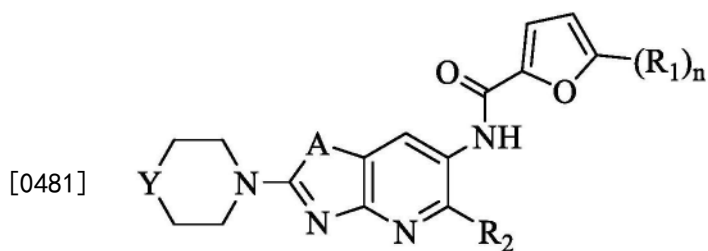
[0476] Y为 $-CH_2-$ 或0；

[0477] R_1 在每次出现时独立地为卤基或任选取代的杂环基；其中所述取代基为烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基或 $-NR_aR_b$ ；其中 R_a 和 R_b 独立地为氢、烷基或杂环基；

[0478] R_2 为氢、环烷基、任选取代的杂环基或 $-NR_aR_b$ ，其中所述取代基选自氨基、卤基或羟基；并且

[0479] 'm' 和 'n' 独立地为0、1或2。

[0480] 47. 如实施方案35所述的式 (I) 的方法，所述方法是式 (IIC) 的化合物



(IIC)

[0482] 或其药学上可接受的盐；

[0483] 其中A、Y、R₁、R₂和‘n’与实施方案1中所定义的相同。

[0484] 48. 如实施方案35-47中任一项所述的方法，其中R₁为任选取代的杂环基；其中所述取代基为烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基、羟烷基或-NR_aR_b；并且R_a和R_b独立地为氢或酰基。

[0485] 49. 如实施方案36-47中任一项所述的方法，其中R₁为任选取代的杂环基；其中所述取代基为烷基、氨基烷基、卤基或-NR_aR_b；并且R_a和R_b独立地为氢或酰基。

[0486] 50. 如实施方案35-47中任一项所述的方法，其中R₁为任选取代的杂环基；并且所述取代基为烷基、氨基烷基、卤基或-NR_aR_b；其中R_a和R_b独立地为氢、烷基或杂环基。

[0487] 51. 如实施方案35-47中任一项所述的方法，其中R₁为任选取代的杂环基；并且所述取代基为烷基、烷氧基、氨基烷基、卤基、羟基或-NR_aR_b；其中R_a和R_b独立地为氢、烷基或杂环基。

[0488] 52. 如实施方案48-51中任一项所述的方法，其中R₁为吡啶基、吡唑基、吡咯烷基或哌啶基。

[0489] 53. 如实施方案48-51中任一项所述的方法，其中R₁为任选取代的吡唑基，其中所述取代基为烷基、羟基或-NR_aR_b。

[0490] 54. 如实施方案35-47中任一项所述的方法，其中R₁为卤基。

[0491] 55. 如实施方案35-54中任一项所述的方法，其中R₂为氢、环烷基、杂环基或-NR_aR_b。

[0492] 56. 如实施方案35-54中任一项所述的方法，其中R₂为氢、环烷基、任选取代的杂环基或-NR_aR_b，其中所述取代基选自氨基、卤基或羟基。

[0493] 57. 如实施方案35-54中任一项所述的方法，其中R₂为选自哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、吡唑基、呋喃基或氮杂双环[3.2.1]辛基的任选取代的杂环基；其中所述取代基为羟基、卤基、烷基或氨基。

[0494] 58. 如实施方案35-54中任一项所述的方法，其中R₂为哌啶基、吡咯烷基、吗啉基或哌嗪基。

[0495] 59. 如实施方案35-54中任一项所述的方法，其中R₂为氢。

[0496] 60. 如实施方案35-54中任一项所述的方法，其中R₂为环烷基。

[0497] 61. 如实施方案60所述的方法，其中R₂为环丙基。

[0498] 62. 如实施方案35-61所述的方法，其中R₃为烷基。

[0499] 63. 如实施方案35-62中任一项所述的方法，其中m为0并且p为1。

[0500] 64. 如实施方案35-62中任一项所述的方法，其中m为0或2，并且p为0或1。

[0501] 65. 如实施方案35所述的方法,其中所述式(II)化合物选自:

[0502]

6'-氨基-N-(2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
6'-氨基-N-(5-环丙基-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺盐酸盐;
N-(5-环丙基-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺盐酸盐;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
6-氯-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶酰胺;

[0503]

N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
2-(2-氯吡啶-4-基)-N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(吡咯烷-3-基氨基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
6'-氨基-N-(2-吗啉代噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
6'-氨基-N-(2-吗啉代噁唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
6'-氨基-N-(2-吗啉代噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
6'-氨基-N-(2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;
N-(2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
3-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)-5-氟-N-(2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺;
2-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)-5-氟-N-(2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-羟基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-羟基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-羟基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0504]

2-(2-甲基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(3-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(6-甲基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-氨基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-氨基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶酰胺;
(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶酰胺;
(S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-环丙基-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(5-环丙基-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(5-(哌啶-1-基)-2-(吡咯烷-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(2-(2,6-二甲基吗啉代)-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶

[0505]

-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺盐酸盐;
6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-羟基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-氟哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(6-甲基吡啶-3-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(3-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶酰胺;
(S)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶酰胺;
(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶酰胺;
(S)-N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-氨基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(5-环丙基-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0506]

N-(5-环丙基-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-环丙基-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶酰胺;
(S)-N-(5-环丙基-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-环丙基-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;
(S)-N-(5-环丙基-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶酰胺;
N-(5-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)噻吩-2-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-(哌啶-1-基)-5-(吡咯烷-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)

[0507]

噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(吡咯烷-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
5-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(5-(氮杂环庚烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
(S)-6-(1-(2-羟丙基)-1H-吡唑-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶酰胺
N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺
N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐
N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-氟苯基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(5-(3-氟哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶

[0508]

-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-(哌啶-1-基)-5-(吡咯烷-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
5-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(5-(氮杂环丁烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(吡咯烷-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;
N-(5-(呋喃-3-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-氟哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-氨基哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(2-吗啉代-5-(1H-吡唑-4-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(6-氟吡啶-3-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(2-(3-羟基哌啶-1-基)-5-(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0509]

N-(2-(3-羟基哌啶-1-基)-5-(4-羟基哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
5-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)呋喃-3-甲酰胺盐酸盐;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(5-(2-氟吡啶-4-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-氟哌啶-1-基)-2-(3-羟基哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-氨基哌啶-1-基)-2-(3-羟基哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐; 以及
N-(5-(2-羟基吡啶-4-基)-2-吗啉代噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

[0510] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0511] 66. 如实施方案35所述的方法,其中所述式(II)化合物选自:

[0512] 6'-氨基-N-(2-吗啉代噁唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-[2,3'-联吡啶]-6-甲酰胺;

[0513] N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

[0514] N-(2,5-二(哌啶-1-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺盐酸盐;以及

[0515] (R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0516] 或其药学上可接受的盐。

[0517] 67. 如实施方案35所述的方法,其中所述式(II)化合物选自:

[0518] N-(5-(3-氟哌啶-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)呋喃-2-甲酰胺;

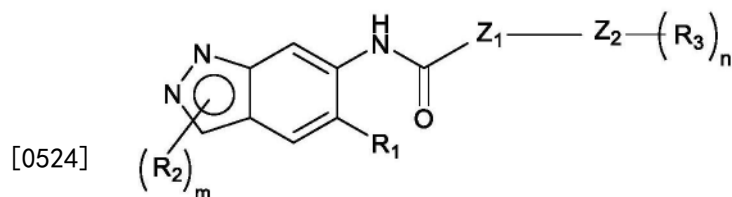
[0519] N-(5-(氮杂环庚烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0520] (R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-吗啉代噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;以及

[0521] N-(2,5-二(哌啶-1-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶酰胺;

[0522] 或其药学上可接受的盐。

[0523] 68. 一种治疗或预防受试者的急性髓性白血病的方法, 所述方法包括施用式 (III) 化合物:



(III)

[0525] 或其药学上可接受的盐;

[0526] 其中,

[0527] Z_1 为任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或不存在;

[0528] Z_2 为任选取代的环烷基、芳基或杂环基;

[0529] R_1 为氢、任选取代的烷基、氨基、卤素、氰基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂环基烷基;

[0530] R_2 在每次出现时为氢、卤素、氨基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂环基烷基;

[0531] R_3 在每次出现时为羟基、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷基或 $-NR_aR_b$;

[0532] R_a 和 R_b 在每次出现时独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的酰基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基烷基或任选取代的杂环基烷基;

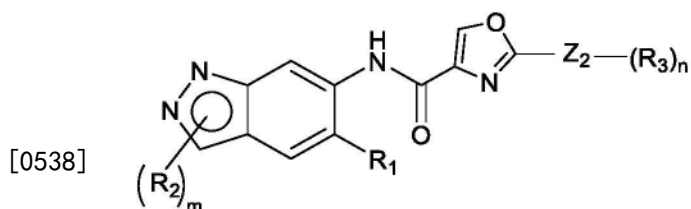
[0533] m 在每次出现时为 0、1 或 2; 并且

[0534] n 在每次出现时为 0、1 或 2。

[0535] 69. 如实施方案 68 所述的方法, 其中 Z_1 为任选取代的杂环基。

[0536] 70. 如实施方案 68 或 70 所述的方法, 其中 Z_1 为选自四唑基、噻吩基、三唑基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、呋喃基、吡唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、酞嗪基、噻蒎、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、嘌呤基、蝶啶基、9H-吡唑基、 α -吡啶、吲哚嗪基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、嘌呤基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、苯并三唑基、benzotriadiazolyl、吡唑基、二苯并噻吩基、吲啶基和吡唑并嘧啶基的杂环基。

[0537] 71. 如实施方案 68-70 中任一项所述的方法, 所述方法由式 (IIIA)

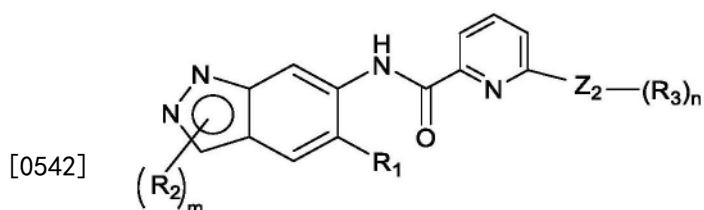


IIIA

[0539] 或其药学上可接受的盐表示；

[0540] 其中 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 和 n 如实施方案68所定义。

[0541] 72. 如实施方案68-70中任一项所述的方法,所述方法由式(IIIB)



(IIIB)

[0543] 或其药学上可接受的盐表示；

[0544] 其中 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 和 n 如实施方案68所定义。

[0545] 73. 如实施方案68-72中任一项所述的方法,其中 Z_2 为杂环基。

[0546] 74. 如实施方案68-73中任一项所述的方法,其中 Z_2 为选自氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、咪唑烷基、吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-二氧杂环己基、四唑基、噻吩基、三唑基、吡咯基、吡啶基、四氢吡啶基、吡喃基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、哌嗪基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、呋喃基、吡唑基、吡啶基、吡啶基甲基、2-氮杂-双环[[2.2.2]辛基、苯并二氢吡喃基、咕吨基或吡咯并吡啶基的杂环基。

[0547] 75. 如实施方案68-74中任一项所述的方法,其中 Z_2 为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、嘧啶基、四氢吡啶基或吡咯并吡啶基。

[0548] 76. 如实施方案68-75中任一项所述的方法,其中 Z_2 为吡咯烷基或吡啶基。

[0549] 77. 如实施方案68-76中任一项所述的方法,其中 R_1 为任选取代的杂环基。

[0550] 78. 如实施方案68-77中任一项所述的方法,其中 R_1 为杂环基;其任选地被卤素、羟基或羟烷基取代。

[0551] 79. 如实施方案68-78中任一项所述的方法,其中 R_1 为任选取代的氮杂环丁烷基、哌啶基、吗啉基、吡咯烷基或氮杂双环辛基。

[0552] 80. 如实施方案68-79中任一项所述的方法,其中 R_1 为哌啶基。

[0553] 81. 如实施方案68-80中任一项所述的方法,其中 R_2 为任选取代的烷基。

[0554] 82. 如实施方案68-81中任一项所述的方法,其中 R_2 为任选地被杂环基取代的烷基。

[0555] 83. 如实施方案68-80中任一项所述的方法,其中 R_2 为氢。

- [0556] 84. 如实施方案68-80中任一项所述的方法, 其中 R_2 为环丙基。
- [0557] 85. 如实施方案68-84中任一项所述的方法, 其中 R_3 为卤素、烷基、卤代烷基、 $-NR_aR_b$ 、环烷基、羟基或羟烷基; 并且 R_a 和 R_b 如实施方案113所定义。
- [0558] 86. 如实施方案68-85中任一项所述的方法, 其中 R_3 为甲基、羟基或氨基。
- [0559] 87. 如实施方案68-86中任一项所述的方法, 其中 R_3 为羟基或氨基。
- [0560] 88. 如实施方案68所述的方法, 其中
- [0561] Z_1 为任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂环基;
- [0562] Z_2 为任选取代的环烷基、芳基或杂环基;
- [0563] R_1 为氢、烷基、氨基、卤素、氰基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、芳基烷基或杂环基烷基;
- [0564] R_2 为氨基、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、芳基烷基或杂环基烷基;
- [0565] R_3 为羟基、烷基、烷氧基或 $-NR_aR_b$;
- [0566] R_a 和 R_b 在每次出现时独立地为氢、烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、芳基烷基或杂环基烷基;
- [0567] m 为1; 并且
- [0568] n 为1。
- [0569] 89. 如实施方案68所述的方法, 其中
- [0570] Z_1 为杂环基;
- [0571] Z_2 为杂环基;
- [0572] R_1 为任选取代的杂环基;
- [0573] R_2 为烷基;
- [0574] R_3 为羟基、烷基或氨基;
- [0575] m 为1; 并且
- [0576] n 为1。
- [0577] 90. 如实施方案68所述的方法, 其中所述式(III)化合物选自:

[0578]

N-(1-甲基-5-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(2-甲基-5-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
(S)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-5-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-6-基)吡啶酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(1-甲基-5-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-5-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-5-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-5-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-6-基)吡啶酰胺;
(S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(1-甲基-5-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-6-基)吡啶酰胺;
(S)-6-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(1-甲基-5-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-6-基)吡啶酰胺;
(S)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(1-甲基-5-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(5-(3-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
N-(5-(3-氟哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(3-氟哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0579]

(S)-2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-氟吡啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
N-(5-(4-(羟甲基)吡啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(2-氨基吡啶-3-基)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
6-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(5-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)吡啶酰胺;
6-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(5-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)吡啶酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-2-(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺;
(R)-2-(2-氨基吡啶-3-基)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)噁唑-4-甲酰胺;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(哌嗪-1-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
(S)-N-(1-乙基-5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
(S)-N-(1-环丙基-5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基嘧啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;
(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-4-甲基-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-5-甲酰胺盐酸盐;

[0580]

(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(哌啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

N-(5-(3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-5-甲酰胺;

N-(5-(4-羟基-4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-5-甲基-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺;

(S)-2-(2-乙基吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

2-(2-氨基吡啶-4-基)-N-(5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

N-(5-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

(S)-2-(2-环丙基吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

N-(5-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺盐酸盐; 以及

(S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺盐酸盐;

[0581] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0582] 91. 如实施方案68所述的方法, 其中所述式(III)化合物选自:

[0583] (S)-2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(2-甲基-5-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺;

[0584] 6-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)-N-(5-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)吡啶酰胺;

[0585] (S)-N-(1-乙基-5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐; 以及

[0586] (S)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基嘧啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

[0587] 或其药学上可接受的盐。

[0588] 92. 如实施方案68所述的方法, 其中所述式(III)化合物选自:

[0589] (S)-2-(2-环丙基吡啶-4-基)-N-(5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-甲基-1H-吡唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

[0590] (S)-N-(1-环丙基-5-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;

[0591] N-(2-甲基-5-(哌啶-1-基)-2H-吡唑-6-基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)噁唑-4-甲酰胺盐酸盐;以及

[0592] (S)-6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-(1-甲基-5-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-6-基)吡啶酰胺;

[0593] 或其药学上可接受的盐。

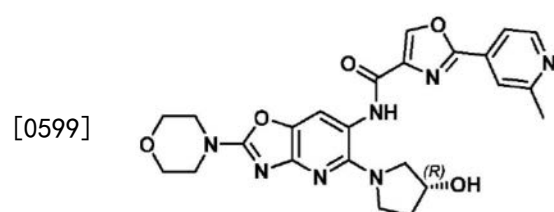
[0594] 93. 如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述受试者具有FLT-3激酶的突变。

[0595] 94. 如实施方案93所述的方法,其中所述突变是内部串联重复(ITD)。

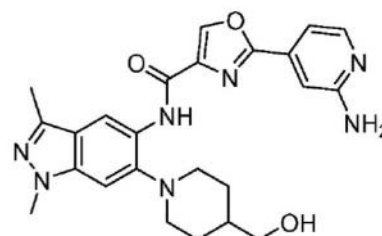
[0596] 95. 如实施方案93所述的方法,其中所述突变选自D835H、D835V、D835Y、K663Q、N841I、ITD、ITD和D835V,以及ITD和F691L。

[0597] 96. 如前述实施方案中任一项所述的方法,其中所述AML对FLT-3抑制剂具有抗性。

[0598] 实施例



化合物 A



化合物 B

[0600] 实施例1:化合物A对FLT-3的抑制

[0601] 使用底物肽EAIYAAPFAKKK测试化合物对FLT-3野生型的抑制。将F1t3(h) (14-500, GenBank NM_004119) 与8mM MOPS (pH 7.0)、0.2mM EDTA、50μM EAYAAPFAKKK、10mM乙酸镁和[γ-33P]-ATP(根据需要的比活性和浓度)一起温育。通过添加Mg/ATP混合物引发反应。在室温下温育40分钟后,通过添加磷酸至0.5%的浓度来终止反应。然后将10μL反应物点在P30过滤垫上,在0.425%磷酸中洗涤四次达4分钟,在甲醇中洗涤一次,然后进行干燥和闪烁计数。

[0602] 如上所述,使用Eurofins标准KinaseProfiler测定针对F1t-3测试化合物A。还使用与底物髓鞘碱性蛋白(MBP)和EAIYAAPFAKKK相同的方案分别针对IRAK1和F1t-3(D835Y)测试化合物A。以放射性型式测定蛋白激酶(ATM(h)和DNA-PK(h)除外),而脂质激酶ATM(h)、ATR/ATRIP(h)和DNA-PK(h)则使用HTRF®型式测定。

[0603] 制备化合物A,将50x测试化合物储液添加到测定孔中,然后添加含有酶和底物的反应混合物。通过添加所选浓度的ATP引发反应。在添加ATP之前,未将化合物与酶/底物混合物预温育。所述化合物是在100% DMSO中的50x最终测定浓度的工作储液。

[0604] 结果表示为剩余的激酶活性,以DMSO对照的百分比表示。这是使用以下公式计算的:

[0605] 样本计数的平均值-空白计数的平均值对照计数的平均值

[0606] 对于IC₅₀测定,使用XLFit 5.3版(ID Business Solutions)分析数据。使用非线性回归分析,基于每个测试浓度的平均结果拟合S形剂量-响应(可变斜率)曲线。在曲线的顶

部和/或底部分别以100和0下降>10%的情况下,如果R2满足QC标准,则这些限制中的任一个或两个可以被限定在100和0。表1提供了化合物A对代表性激酶抑制的IC₅₀数据。

[0607] 表1

[0608]	激酶	IC ₅₀ (nM)
	IRAK4	37
	IRAK1	>10,000
	FLT3 (D835Y)	11
	FLT3	82

[0609] 还使用DiscoverX标准KINOMEScan和KdELECT测定并遵循相关的标准操作工序,针对每种选择的激酶测试化合物A。参见例如Nat. Biotechnol. 2011, 29 (11): 1046-51。KINOMEScan和KdELECT基于定量地测量化合物与固定化活性位点定向配体竞争的能力的竞争结合测定。通过组合三种组分执行该测定: DNA标记的激酶; 固定化配体; 以及测试化合物。经由DNA标签的定量PCR测量测试化合物与固定化配体竞争的能力。用标准剂量-响应曲线计算结合常数(Kd)。

[0610] 图1示出了化合物A对于IRAK1、IRAK4和FLT-3的多种变体的活性,指示其作为双重IRAK/FLT-3抑制剂的效力。预期结构类似的化合物在一定相似程度上具有这种双重活性。

[0611] 例如,化合物A显示出与具有ITD突变和激活环中的突变(例如D835Y)的FLT-3的异常结合。这些突变发生在所有未接受过治疗的AML患者中的三分之一中。激活环突变的FLT-3的已知抑制剂不是等效的。参见例如Nguyen, B. 等人, Oncotarget 2017, 第1-14页; Nagoya, J. Med. Sci. 2015 77: 7-17。相比之下,化合物A在2.5nM下结合D835Y突变体FLT-3,并在7.8nM下结合ITD突变体FLT-3。

[0612] 实施例2: AML模型MV4-11体外测定

[0613] CellTiter Glo发光细胞活力测定是一种高度灵敏的同源测定,用于基于代谢活性细胞中ATP水平的定量来确定培养物中活细胞的数量。CTG试剂的添加导致细胞裂解和产生与存在的ATP量成正比的发光信号。ATP的量与存在的细胞数成正比。使用能够测量发光的多标记读数器测量发光。细胞数的增加或减少引起发光水平的相应变化,指示测试材料对细胞增殖的影响。

[0614] 溶液/试剂的制备

[0615] CTG试剂的制备:

[0616] 将CellTiter-Glo缓冲液解冻并平衡至室温。使冻干的CellTiter-Glo底物置于室温。通过将CellTiter-Glo缓冲液(Promega产品目录号G7572)混合到装有CellTiter-Glo底物的琥珀色瓶中以复原冻干的酶/底物混合物来制备CTG试剂。缓冲液和冻干底物均随试剂盒一起提供。

[0617] 培养基制备:

[0618] 将1%青霉素链霉素和10%FBS添加到市售液体IMDM(Iscove改良Dulbecco培养基, Invitrogen产品目录号12440046)中。

[0619] 1X PBS(磷酸盐缓冲盐水)的制备:

[0620] 将一袋PBS粉末(Sigma: 产品目录号P3813)溶解于1L MiliQ水中。DMSO是用于溶解测试物品的媒介物。

[0621] 工序(IC₅₀测定)

[0622] 1.对MV4-11细胞计数,并将其在完全IMDM培养基中重悬至0.1x10⁶个细胞/ml的密度。在96孔板(具有透明底部的黑色板)的每个孔中添加95μL该细胞悬浮液,以每孔接种约0.1x10⁵个细胞。在添加化合物之前,将板在37℃、5%CO₂的湿润气氛下温育约2小时。

[0623] 2.将测试化合物溶解于100%DMSO中以产生2/6/10/20mM储备溶液。在DMSO中制备200X浓度的所需最终浓度。然后将10μL各浓度(200X)在90μL无血清IMDM中稀释,以在培养基中制备20X的中间浓度。该步骤中的DMSO浓度为10%(中间稀释)。然后将5μL各中间稀释液一式三份添加到预先接种在96孔板中的细胞中。实验孔中的最终DMSO浓度为0.5%。将用0.5%DMSO处理过的细胞用作阳性对照。100μL完全IMDM培养基用作数据分析的培养基空白。在测定板的所有角落孔中添加200μL的1X PBS以避免实验孔中培养基的挥发。然后将测定板在含有5%CO₂的培养箱中于37℃温育72小时。

[0624] 3.为了终止测定,向每个孔中添加50μL CTG试剂,并将板于室温下在摇床上温育15分钟。在能够测量发光的多标记读数器上使用发光模式读取板。使用GraphPad Prism将发光值相对于测试物品的各个浓度作图,以计算测试物品的IC₅₀值。

[0625] 如下计算抑制百分比:

[0626] 通过使用下式将DMSO对照值归一化至0%抑制来计算抑制百分比(%):

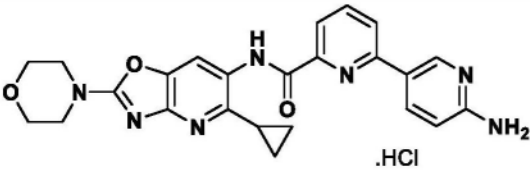
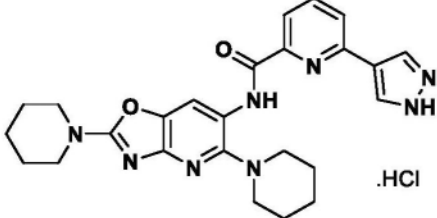
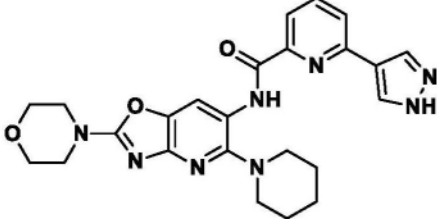
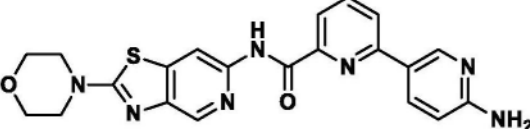
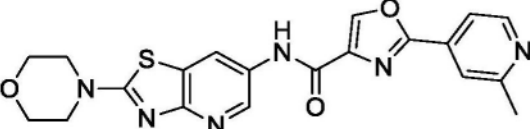
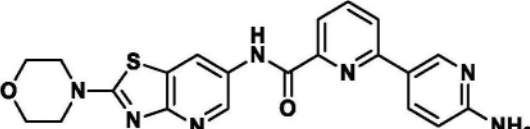
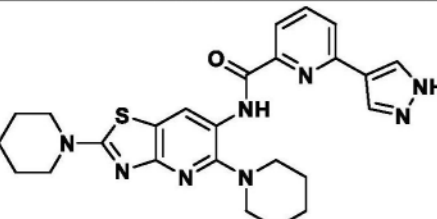
[0627] 抑制% = $100 - (L_{\text{测试化合物-空白}} / L_{\text{阳性对照-空白}}) * 100$, 其中L为发光值

[0628] 实验孔含有细胞、测试化合物、IMDM培养基和0.5%DMSO。阳性对照孔含有细胞、IMDM培养基和0.5%DMSO。空白对照孔仅含有IMDM培养基。

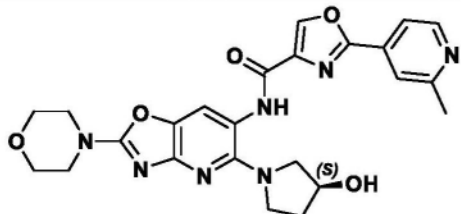
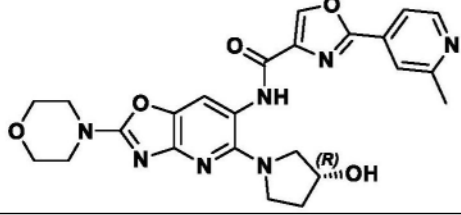
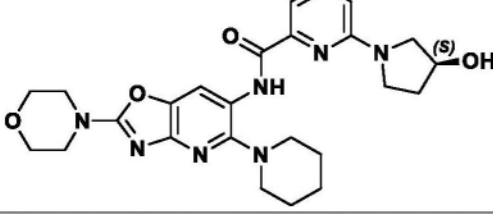
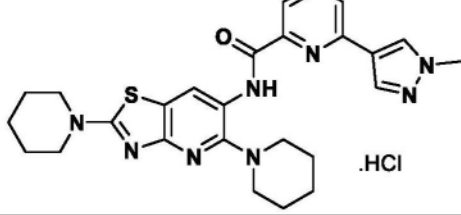
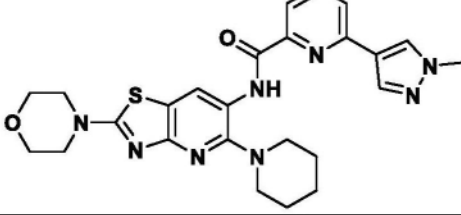
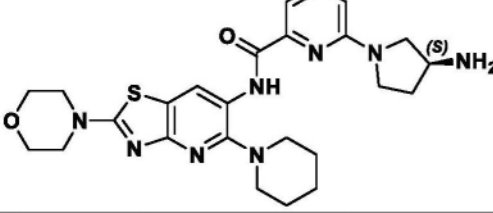
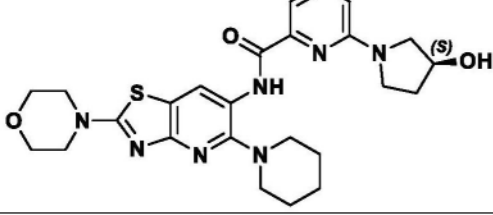
[0629] 在表2中给出以下化合物的IC₅₀值(以μM计)。A<0.05μM,B为0.05至0.5μM,并且C>0.5μM。

[0630] 表2

[0631]

结构	MV4-11 IC ₅₀ (μM)
 .HCl	C
 .HCl	A
 .HCl	A
 .HCl	B
 .HCl	A
 .HCl	C
 .HCl	B

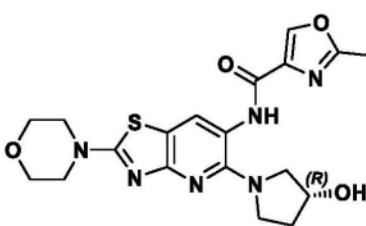
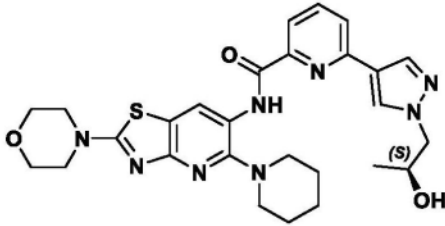
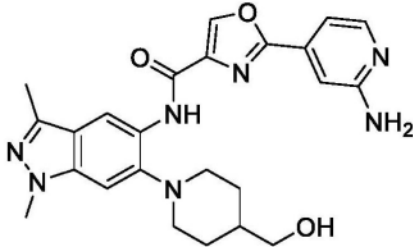
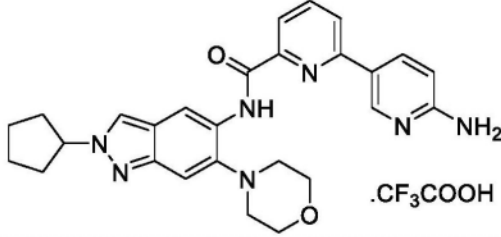
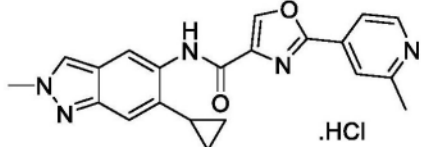
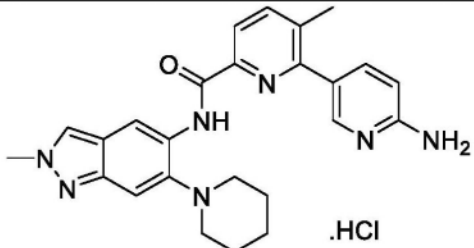
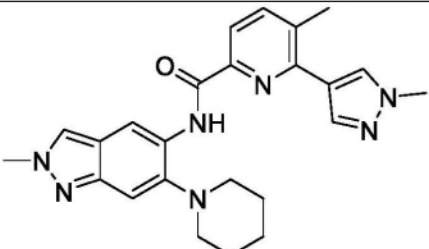
[0632]

结构	MV4-11 IC ₅₀ (μM)
	A
	A
	C
 .HCl	A
	A
	C
	C

[0633]

结构	MV4-11 IC ₅₀ (μM)
	C
	C
	A
	A
	A
	C
	A
	C

[0634]

结构	MV4-11 IC ₅₀ (μM)
	A
	A
	A
 .CF ₃ COOH	A
 .HCl	A
 .HCl	A
	A

[0635]

结构	MV4-11 IC ₅₀ (μM)
	A
	C
	B
	B
	A

[0636] 实施例3: MV4-11异种移植模型中的细胞增殖抑制

[0637] 使用实施例2的工序, 评估化合物A和B以确定MV4-11细胞中增殖的抑制%。化合物A的IC₅₀为0.031 μM (图2A), 化合物B的IC₅₀为6.1e-005 μM (图2B)。

[0638] 实施例4: AML异种移植模型MV4-11中的体内肿瘤生长抑制

[0639] 使用AML异种移植模型MV4-11方案, 以12.5、25和50 mpk 剂量评估化合物A。使用100 mpk 的ND-2158作为对照。

[0640] 在雄性无胸腺裸鼠中评估化合物A的抗肿瘤活性。使MV4-11细胞在补充有10% FBS 和1% 青霉素链霉素的Iscove改良Dulbecco培养基中生长。为了建立肿瘤, 将200 μl 1:1 HBSS和ECM凝胶中的15X 10⁶个MV4-11细胞皮下注射到无胸腺裸鼠的右侧腹。基于肿瘤体积随机化动物。将化合物A每天口服给药一次, 并将ND-2158通过腹膜内途径每天给药一次,

持续21天。当平均肿瘤体积大小为333mm³时开始治疗。每周测量三次肿瘤体积,每天监测体重。12.5、25和50mg/kg的化合物A和100mg/kg ND-2158治疗的耐受性良好,没有任何治疗相关的临床体征和总体病理变化。

[0641] 图3描绘了随着化合物A的剂量递增,肿瘤生长抑制的增加。在12.5mpk下实现肿瘤生长停滞,并且在25和50mpk下在治疗21天后观察到肿瘤消退。经12.5mg/kg处理的化合物A导致92%的肿瘤生长抑制。经25mg/kg和50mg/kg处理的化合物A导致部分肿瘤消退。ND-2158 100mg/kg处理导致68%的肿瘤生长抑制。如图4所示,未观察到体重减轻。

[0642] 实施例5:AML异种移植模型MV4-11和MOLM-13中的抗增殖活性

[0643] 对MV4-11细胞和MOLM-13细胞使用相同的工序。每种细胞系在FLT-3激酶中具有ITD突变。

[0644] 使细胞生长至约80%汇合度,分成两半并生长过夜。将细胞以5,000个细胞/孔的密度、以150μL的体积接种到96孔黑色板的所有孔(第1列和第12列以及A行和H行除外)中。将细胞在10%血清中孵育过夜,并将HBSS添加到外周的孔中。在96孔深孔板中,将1000μL 10%FBS添加到孔B2和D2中。除孔B2之外,在行B中添加每孔750μL的10%FBS、1%DMSO培养基。将5μL的20mM化合物添加到孔B2中。将250μL从第2列转移至第3列并混合。重复该过程,直至G列得到1:4稀释液。将15μL化合物混合物添加到细胞板的每个孔中(135μL体积)。使用实施例2中描述的CellTiter Glo测定来测定每种细胞系中化合物A的IC₅₀值。化合物A在MV4-11细胞系中的IC₅₀为0.07μM,且在MOLM-13细胞系中为0.19μM。

[0645] 实施例6:MOLM-14FLT3-ITD和MOLM-14FLT3-ITD/KD(激酶结构域)小鼠异种移植肿瘤模型中化合物A的体内功效

[0646] 在携带皮下MOLM-14FLT3-ITD、MOLM-14FLT3-ITD/F691L或MOLM-14FLT3-ITD/D835Y肿瘤的无胸腺裸鼠中,以100mg/kg每天口服施用一次化合物A。将化合物A功效与施用媒介物的小鼠进行比较。如图5A、图5B和图5C所示,在给药12或14天后,肿瘤生长抑制百分比(TGI%)分别为90%、73%和98%。

[0647] 实施例7:细胞活力测定

[0648] 亲本MOLM-14细胞系含有FLT3-ITD突变。奎扎替尼抗性MOLM-14衍生细胞系MOLM-14FLT3-ITD/D835Y和MOLM-14FLT3-ITD/F691L含有双重FLT3突变(原始ITD突变和激酶结构域内的二级突变)。

[0649] 将所有细胞系在补充有1X Pen-Strep和10%FBS的RPMI 1640+GlutaMAX(以下称为培养基)中培养。将细胞在含有5%CO₂的37℃加湿组织培养箱中的75cm²或225cm²组织培养瓶中进行培养。将细胞密度维持在0.5-2.0x10⁶个细胞/mL之间。

[0650] 铺板和给药

[0651] 在化合物处理前两天,将细胞沉淀并重悬于新鲜培养基中。在给药当天,对细胞计数并用台盼蓝染色以测定细胞活力。将5,000个活细胞以每孔90μL或135μL的体积转移至96孔组织培养板的所有孔中,并放回组织培养培养箱。一般来讲,每个板添加两行的每个待测定细胞系(即,每板最多3个细胞系)。用于该测定的细胞活力的下限为80%;大多数细胞系表现出>90%的活力。

[0652] 从-80℃冰箱中取出在100%DMSO中制备的化合物储备溶液,并在使用前于室温下解冻。弃去未使用的化合物。使用96孔板创建化合物稀释系列。将40μL化合物储备溶液转移

至孔B2中。将30 μ L的DMSO添加到孔B3至B11中。从孔B2取10 μ L转移至孔B3中,通过上下吸移6次来混合,得到1/4稀释液。可能已采用替代体积或稀释比。在各个稀释步骤之间更换移液器吸头,继续稀释系列至孔B10。孔B11是经DMSO处理的对照样品。

[0653] 将198 μ L培养基转移至新96孔板的B-G行和2-11列的每个孔中。从化合物A DMSO稀释系列板取2 μ L转移至装有198 μ L培养基的每行中的对应孔中,并通过吸移6次来混合,创建10X化合物A稀释系列剂量板。

[0654] 从10X化合物A稀释系列剂量板中,将10 μ L或15 μ L稀释化合物分别添加到含有90 μ L或135 μ L细胞的96孔组织培养板中。然后使用板混合器以150rpm将板短暂混合两分钟。将板放回组织培养箱中并在37 $^{\circ}$ C下孵育72小时。添加到细胞中的DMSO的最终浓度为0.1%。

[0655] 将每个细胞系在每个板中一式两份进行测试,并在不同天重复至少3次。

[0656] 活力

[0657] 孵育72小时后,根据供应商的说明,使用CellTiter-Glo发光细胞活力测定(2.0)评估细胞活力。添加CellTiter-Glo试剂(1:1体积)后,用透明板密封器覆盖板,然后在黑暗中于室温下在板振荡器上以150rpm混合10分钟。使用TopCount384仪器测量发光读数。

[0658] EC₅₀计算

[0659] 相对于经DMSO处理的细胞对照样品测定经化合物处理的样品的抑制百分比。通过GraphPad Prism 7软件,使用抑制百分比值计算EC₅₀值。在曲线拟合不能确定EC₅₀值的测定中,将通过线性外推引起50%抑制的浓度用作EC₅₀值。测定在不同天进行的至少3次独立活力测定的平均EC₅₀值。

[0660] MOLM-14EC₅₀=58nM

[0661] MOLM-14FLT3-ITD/D835Y,EC₅₀=108nM

[0662] MOLM-14FLT3-ITD/F691L,EC₅₀=2488nM

[0663] 以引用的方式并入

[0664] 本文提及的所有出版物和专利据此以引用方式整体并入,正如每个单独的出版物或专利被明确地和单独地指定为以引用的方式并入一样。在出现矛盾的情况下,以本申请(包括本文中的任何定义)为准。

[0665] 等效物

[0666] 虽然已经讨论了本发明的具体实施方案,但是上述说明书是说明性的而不是限制性的。在阅读本说明书和以下权利要求书之后,本发明的许多变化对于本领域技术人员将变得显而易见。本发明的全部范围应通过参考权利要求及其等效物的全部范围以及说明书以及此类变化来确定。

激酶	K _d (nM)
IRAK4	23
IRAK1	100-1,000
FLT3	31
FLT3 (D835H)	4.6
FLT3 (D835V)	44
FLT3 (D835Y)	2.5
FLT3 (ITD)	7.8
FLT3 (ITD, D835V)	31
FLT3 (ITD, F691L)	20
FLT3 (K663Q)	47
FLT3 (N841I)	16

图1

化合物 A

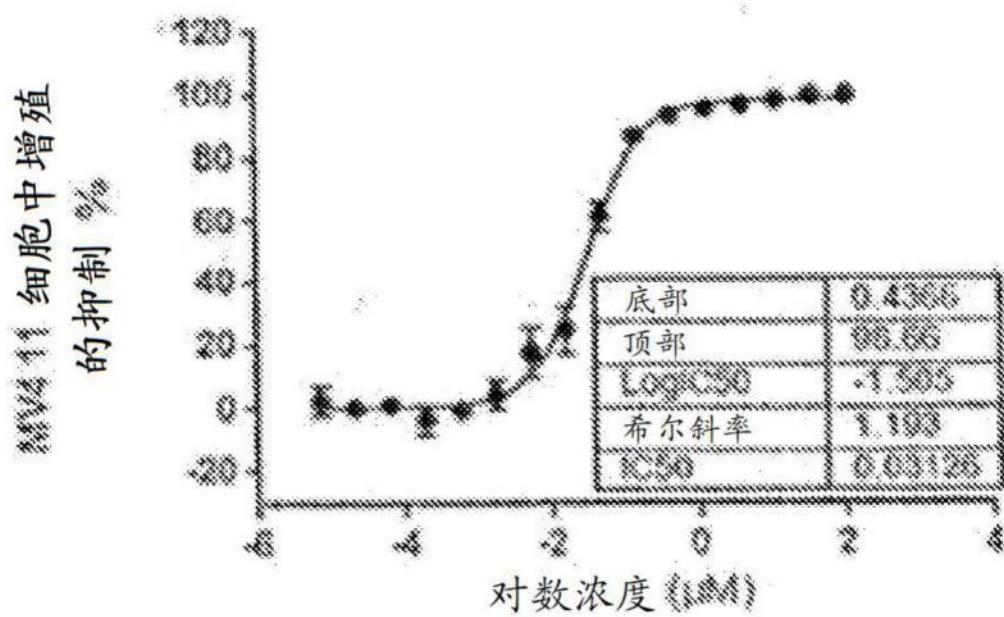


图2A

化合物 B

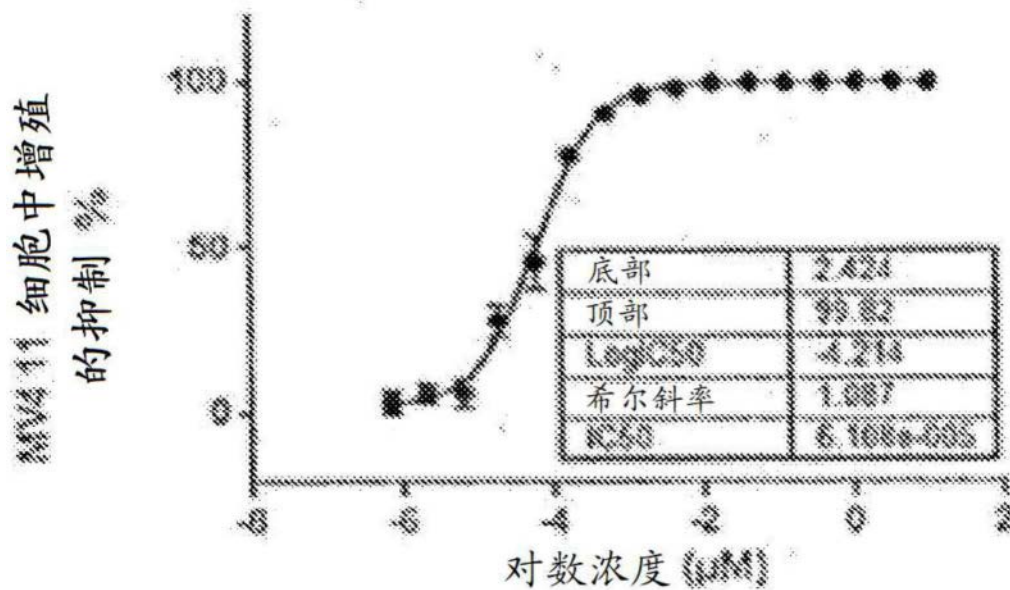


图2B

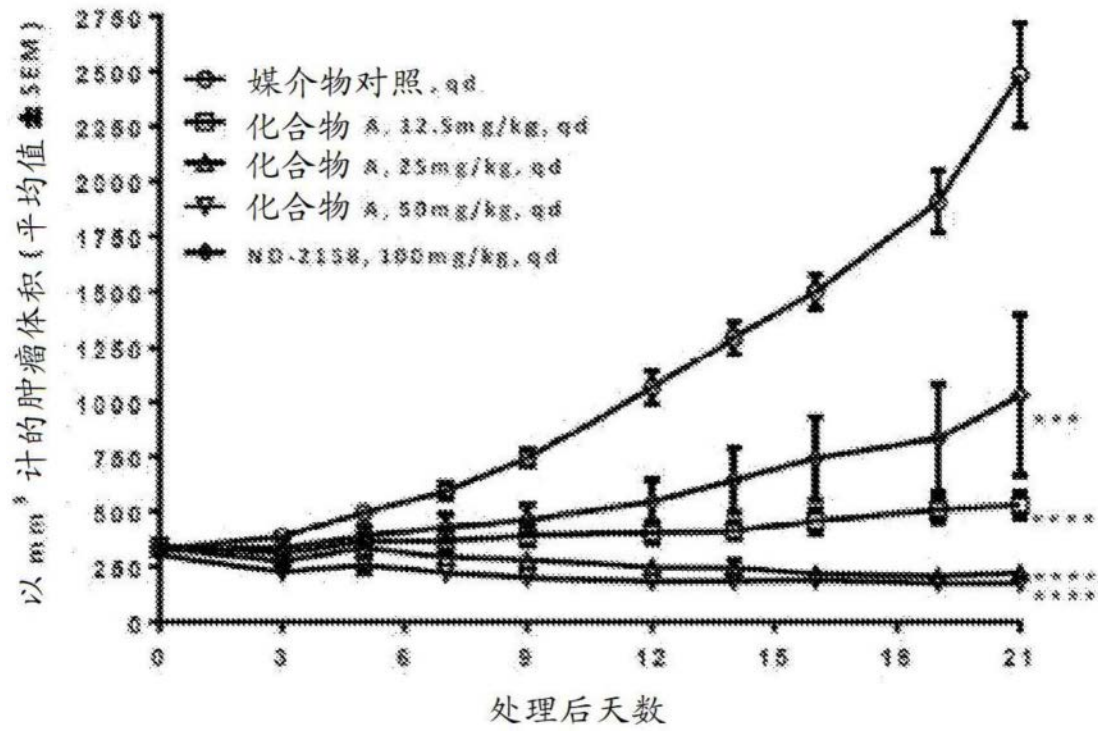


图3

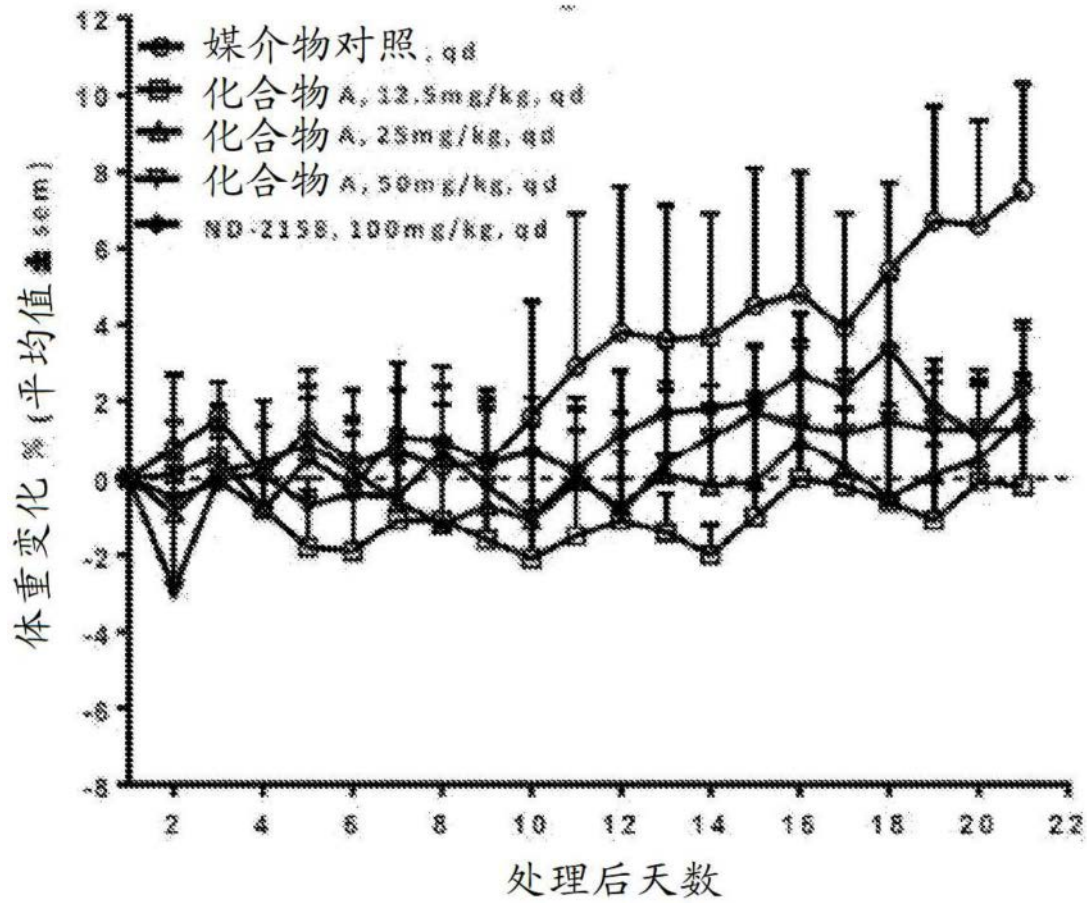


图4

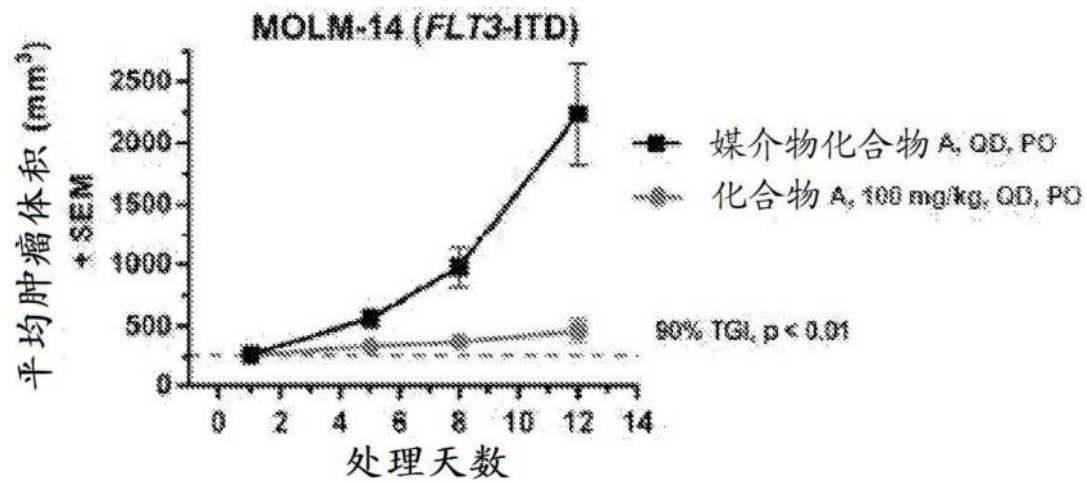


图5A

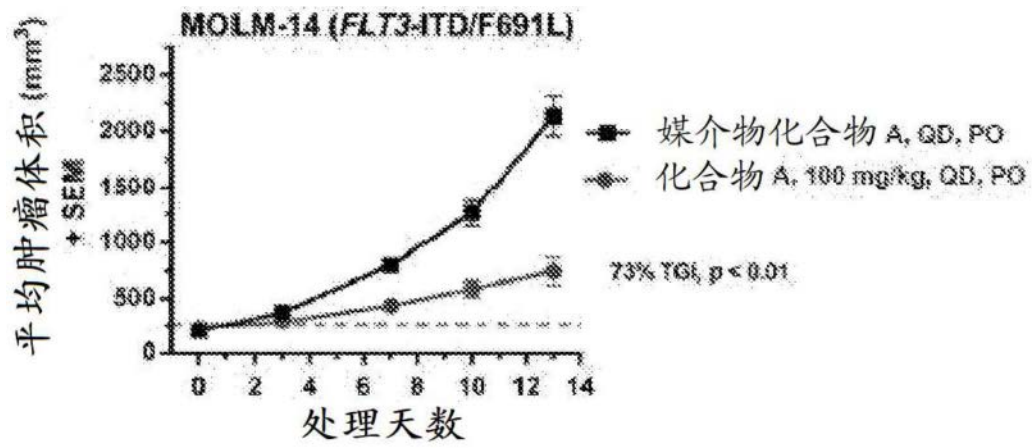


图5B

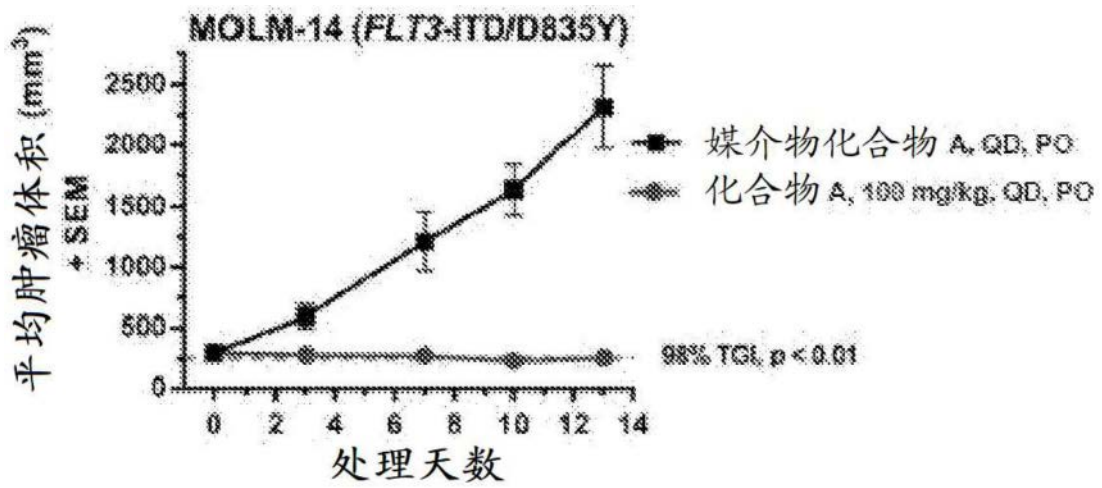


图5C