(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116887834 A
(43)申请公布日 2023.10.13

(21)申请号 202180093259.3

(22)申请日 2021.12.15

(30)优先权数据
63/125654 2020.12.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.08.08

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/063567 2021.12.15

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/132936 EN 2022.06.23

(71)申请人 儿童医院医学中心
地址 美国俄亥俄州
申请人 美国政府卫生与公众服务部
库洛姆治疗公司

(72)发明人 S·B·霍伊特 C·J·托马斯
D·T·斯塔奇诺夫斯基
P·J·萨特 G·J·塔瓦
C·J·菲诺奇奥 J·S·罗森鲍姆
G·格拉西亚马尔多纳多

(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 初明明 杨思捷

(51)Int.Cl.
A61K 31/5025(2006.01)

权利要求书26页 说明书215页 附图4页

(54)发明名称

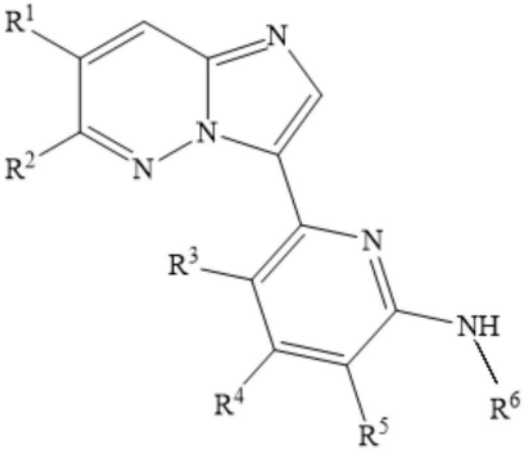
多环IRAK和flt3抑制化合物以及其用途

(57)摘要

本公开的一些实施例包含抑制IRAK和/或FLT3并且可以用于治疗例如某些疾病的本发明化合物(例如,式(I)化合物)和组合物(例如,药物组合物)。一些实施例包含使用本发明化合物(例如,在组合物中或在药物组合物中)进行施用和治疗(例如,疾病,如造血系统癌症、骨髓增生异常综合征(MDS)、急性髓细胞性白血病(AML))的方法。另外的实施例使用本发明IRAK和/或FLT3抑制化合物与其它疗法,如癌症疗法的组合来提供疾病治疗。

CN 116887834 A

1.一种式(I)化合物



(I)

或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体、异构体的盐、前药或衍生物，

其中：

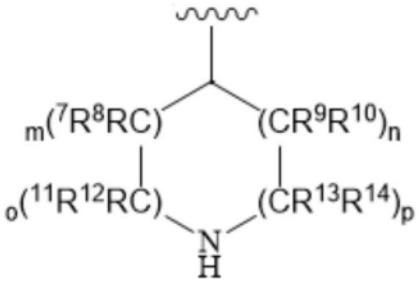
R^1选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、酰胺基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，其中所述酰胺基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被以下中的一个或多个取代：卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基；

R^2选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、氨基、-O-芳基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、杂环基、螺稠合环烷基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，其中所述氨基、-O-芳基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、杂环基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被以下中的一个或多个取代：卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基、环烷基、杂环基、螺稠合环烷基、芳基、稠合环芳基、杂芳基、稠合环杂芳基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基；

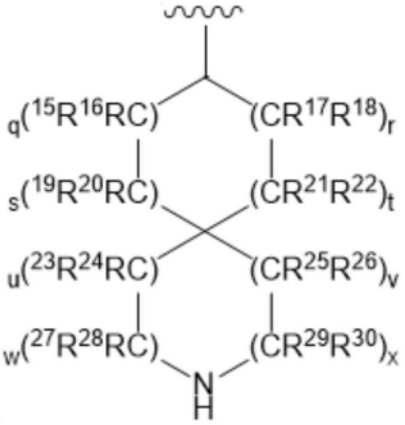
R^3、R^4和R^5各自独立地选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，其中所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被以下中的一个或多个取代：卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂环基、芳基、杂芳基、吡

咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基；

R^6为



（Ia）或



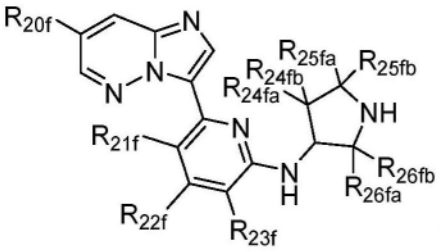
（Ib）；

R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}各自独立地选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，其中所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个卤素取代；

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{29}、R^{29}和R^{30}各自独立地选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，其中所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个卤素取代；并且

m、n、o、p、q、r、s、t、u、v、w和x各自独立地选自0、1、2、3、4或5，其中q+r+s+t至少为1，并且其中u+v+w+x至少为1。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中所述式(I)化合物为式(IIf)化合物



式（IIf），

或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；

其中：

R_{20f}选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和-O-(C_3-C_6环烷基)，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，并且其中C_3-C_6环烷基和-O-(C_3-C_6环烷基)各自任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代；

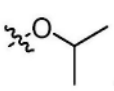
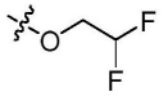
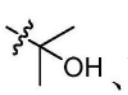
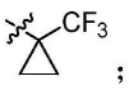
R_{21f}、R_{22f}和R_{23f}各自独立地选自H和卤素；并且

R_{24fa}、R_{24fb}、R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和R_{26fb}各自独立地选自H、卤素、-OH、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个卤素原子取代。

3.根据权利要求2所述的化合物，其中R_{24fa}、R_{24fb}、R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和R_{26fb}中的一个或多个独立地选自卤素、-OH、任选地经取代的C_1-C_6烷基和任选地经取代的C_1-C_6烷氧基。

4.根据权利要求2或3所述的化合物，其中R_{20f}为H。

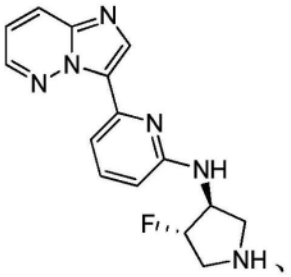
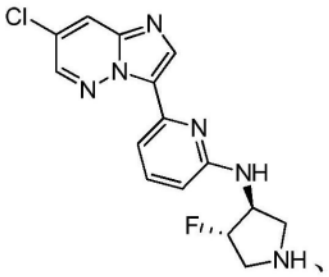
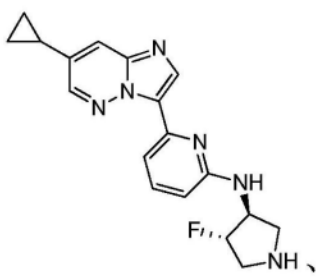
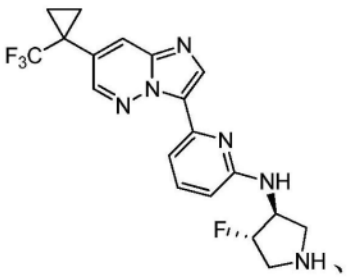
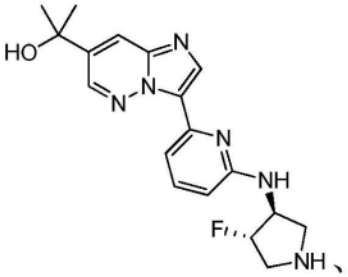
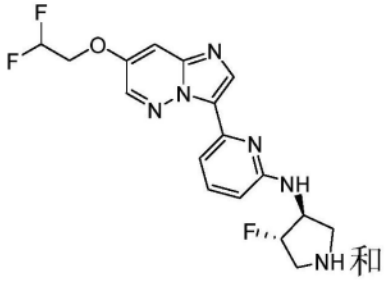
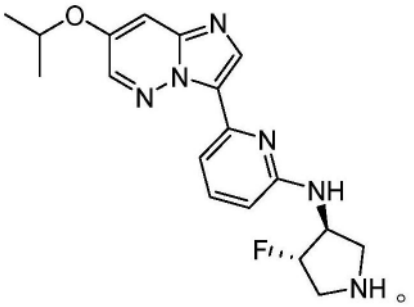
5.根据权利要求2至4中任一项所述的化合物，其中(i)至(iii)中的至少一项适用：

(i)R_{20f}选自Cl、  、  、  、未经取代的C_3环烷基和  ；

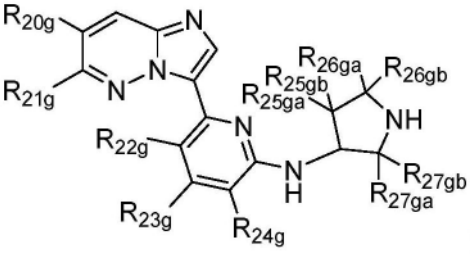
(ii)R_{21f}、R_{22f}和R_{23f}各自为H；

(iii)R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和R_{26fb}各自为H，并且R_{24fa}和/或R_{24fb}为F。

6.根据权利要求2至5中任一项所述的化合物，其中所述化合物选自：

 、  、  、  、  、  和  。

7.根据权利要求1所述的化合物，其中所述式(I)化合物为式(IIg)化合物



式（IIg），

或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；

其中：

R_{20g}选自H和C_1-C_6烷氧基；

R_{21g}选自卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基、-O-(C_6-C_{12}芳基)、C_3-C_9杂环基和-$NR_{28ga}R_{28gb}$，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，其中C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代，并且其中C_3-C_9杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、-OH和卤素；

R_{22g}、R_{23g}和R_{24g}各自独立地选自H和卤素；

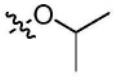
R_{25ga}、R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}各自独立地选自H、卤素、-OH、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个卤素原子取代；并且

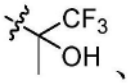
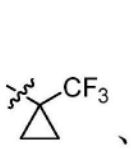
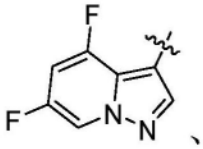
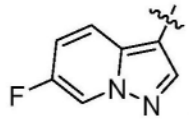
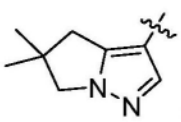
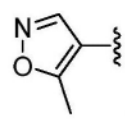
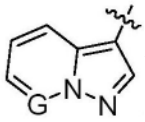
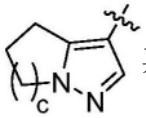
R_{28ga}和R_{28gb}各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基。

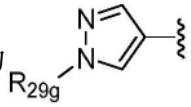
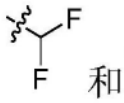
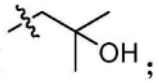
8.根据权利要求7所述的化合物，其中R_{25ga}、R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}中的一个或多个独立地选自卤素、-OH、任选地经取代的C_1-C_6烷基和任选地经取代的C_1-C_6烷氧基。

9.根据权利要求7或8所述的化合物，其中R_{20g}为H。

10.根据权利要求6至9中任一项所述的化合物，其中(i)至(ix)中的至少一项适用：

(i)R_{20g}选自-OCH_3和  ；

(ii)R_{21g}选自叔丁基、未经取代的C_3环烷基、吗啉基、氮杂环丁烷基、哌啶基、异噁唑基、Cl、-CF_3、-OCH_3、-O-苯基、  、  、  、  、  、  、  、  、  其中G为N或CH，以及  其中c为1或2；

(iii)R_{21g}为  ，其中R_{29g}选自H、异丙基、未经取代的C_3环烷基、氮杂环丁烷基、四氢吡喃基-CH_3、  和  ；

(iv)R_{21g}为-$NR_{28ga}R_{28gb}$，其中R_{28ga}为H，并且R_{28gb}选自-CH_3、环丁基和环己基，或者其中R_{28ga}和R_{28gb}各自为-CH_3；

(v)R_{22g}、R_{23g}和R_{24g}各自为H；

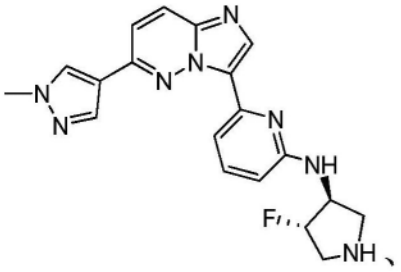
(vi)R_{22g}和R_{24g}各自为F，并且R_{23g}为H；

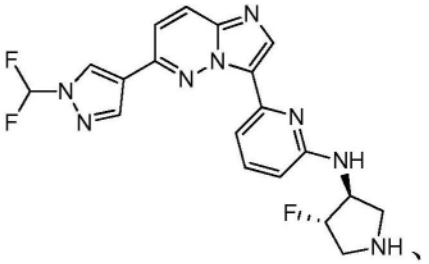
(vii)R_{22g}和R_{24g}各自为H，并且R_{23g}为F；

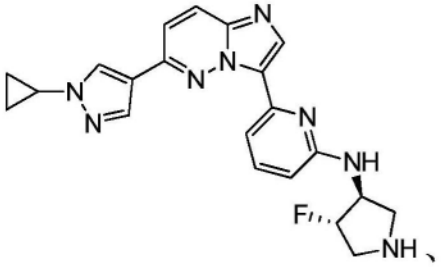
(viii)R_{25ga}、R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}各自为H；

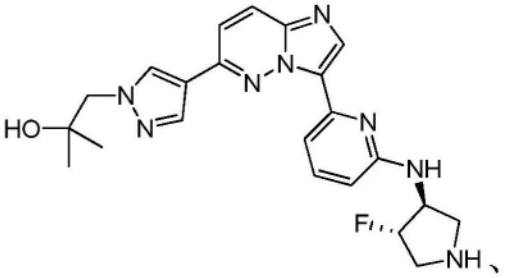
(ix)R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}各自为H,并且R_{25ga}和/或R_{25gb}选自F、-CH_3、-OH、-CF_3、  和-OCH_3。

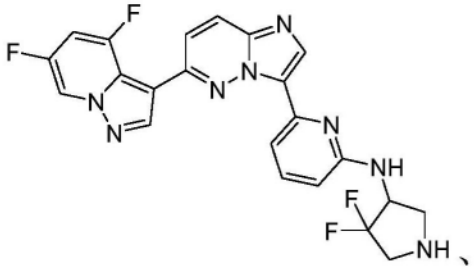
11.根据权利要求7至10中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自:

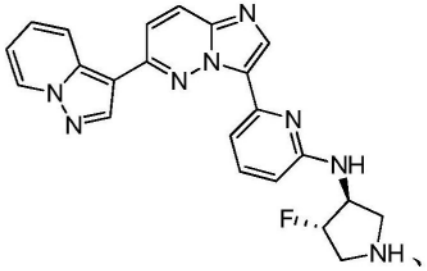


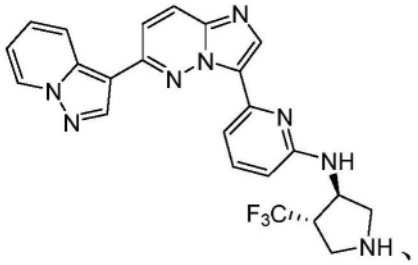


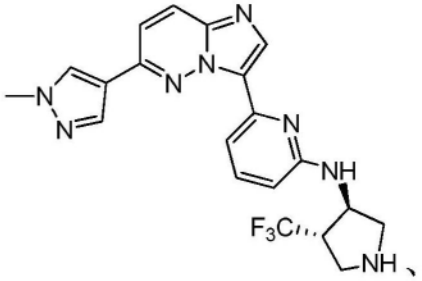


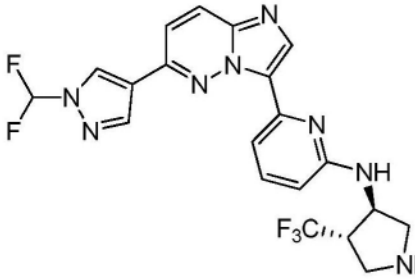


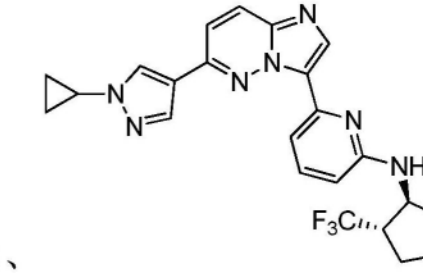


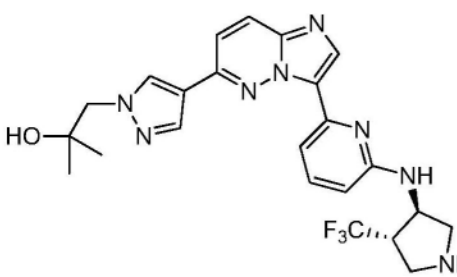


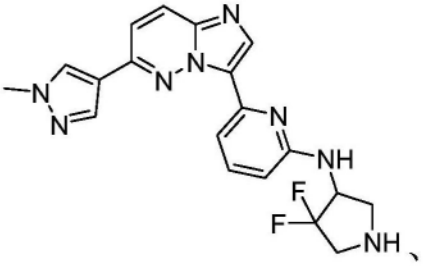


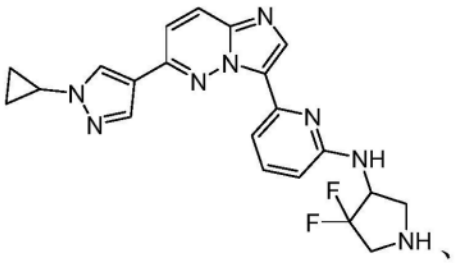


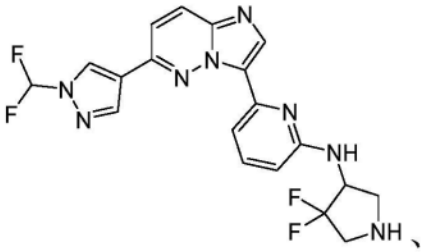


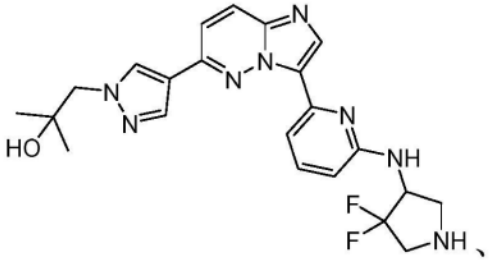


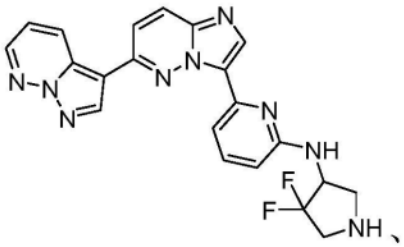


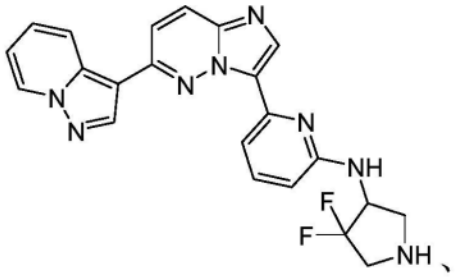


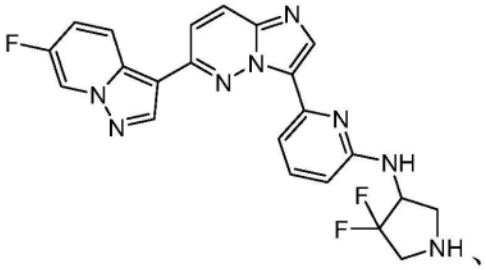


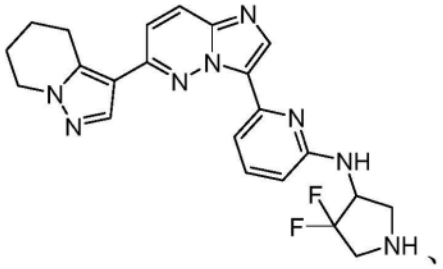


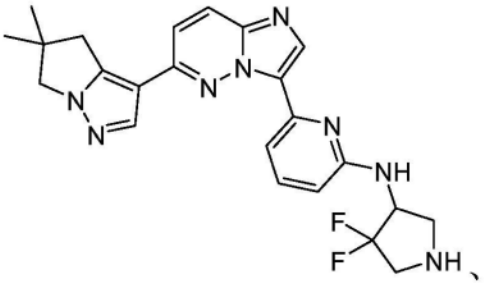


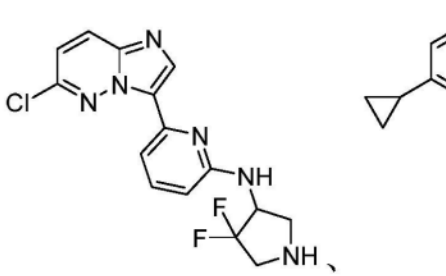


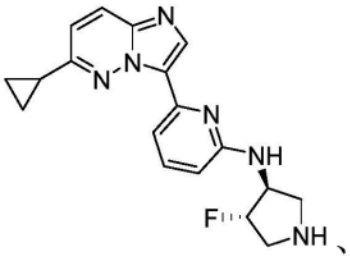


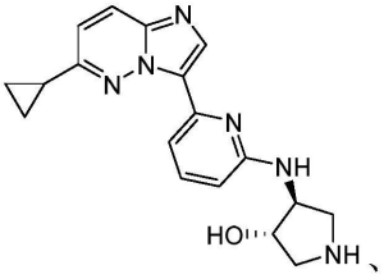


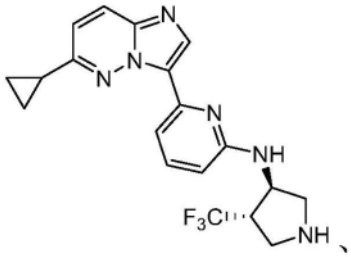


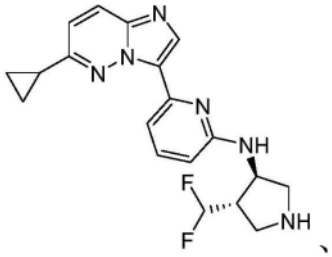


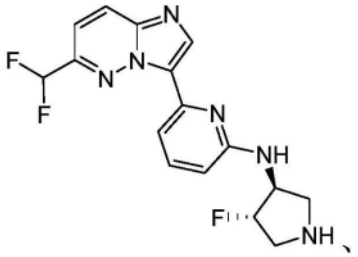


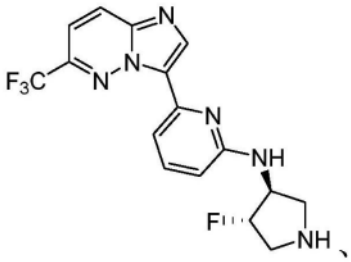


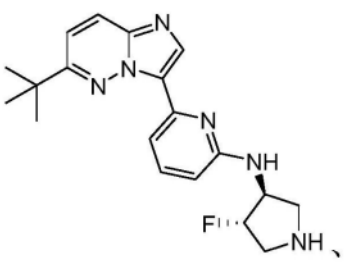


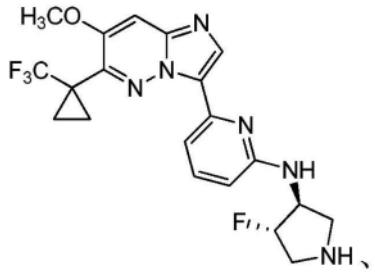


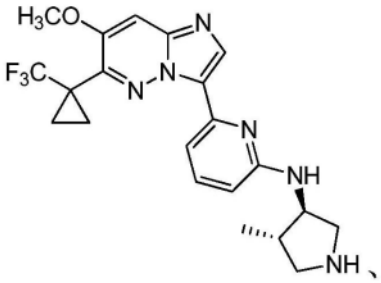


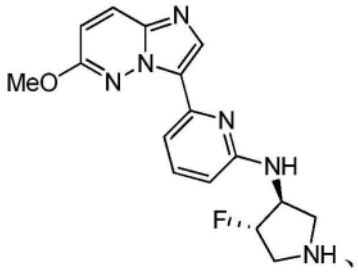


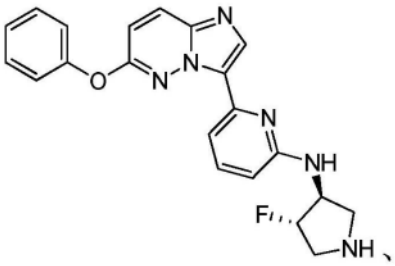


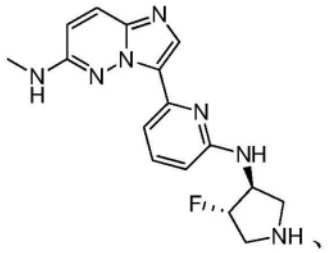


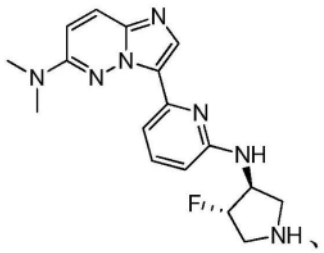


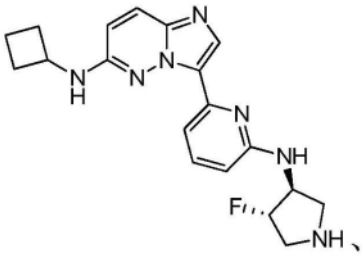


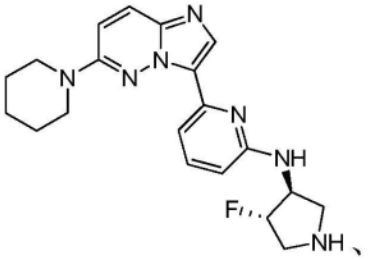


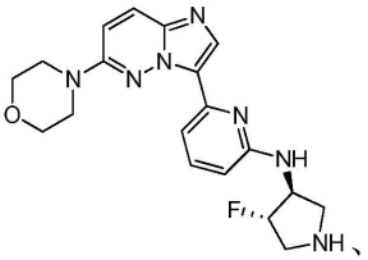


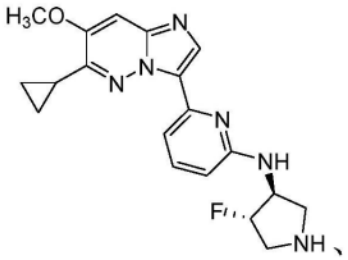


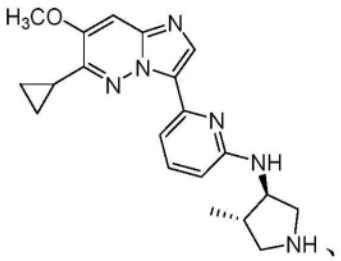


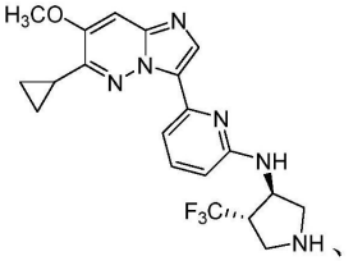


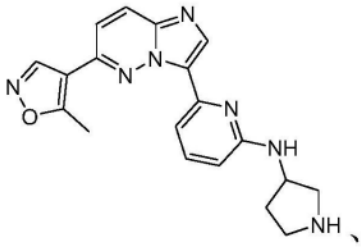


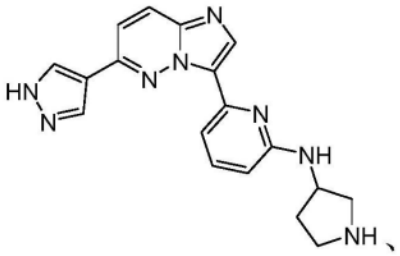


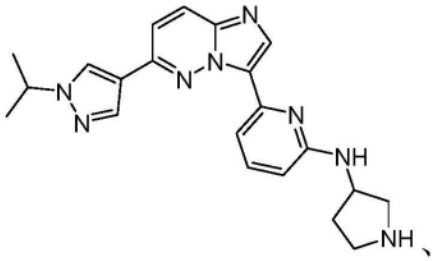


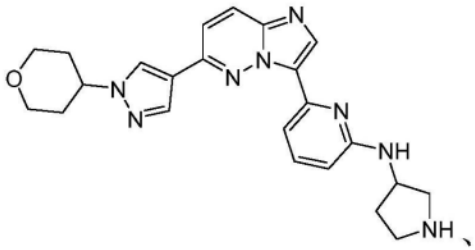


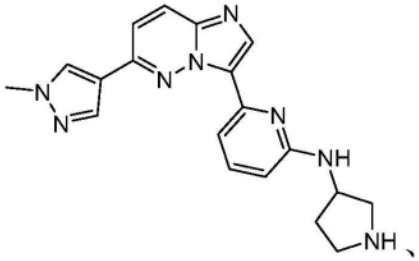


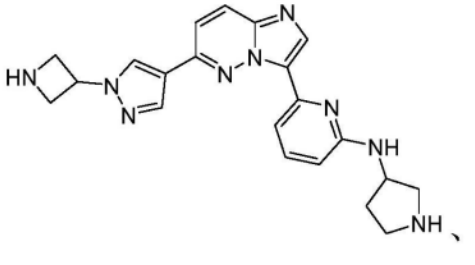


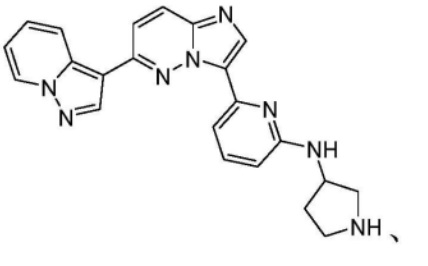


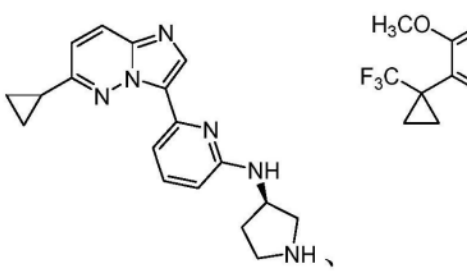


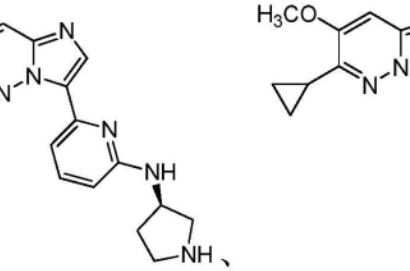


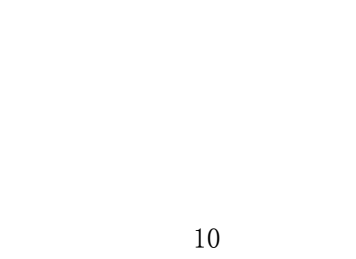


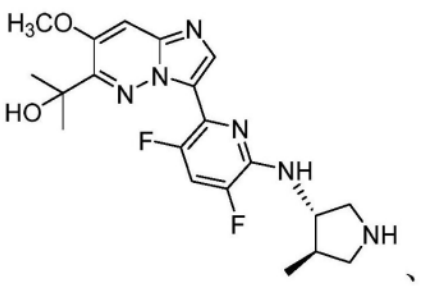
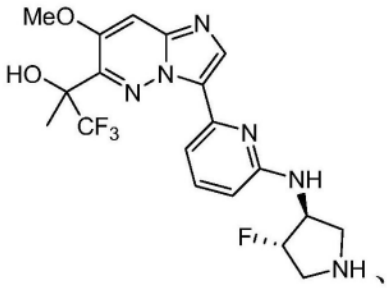
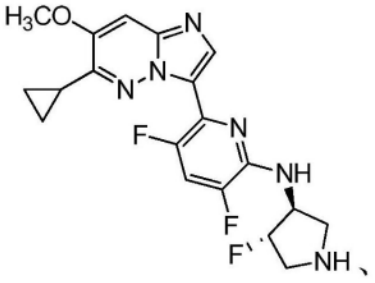
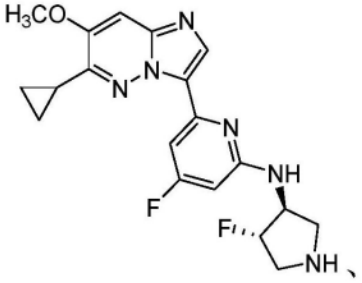
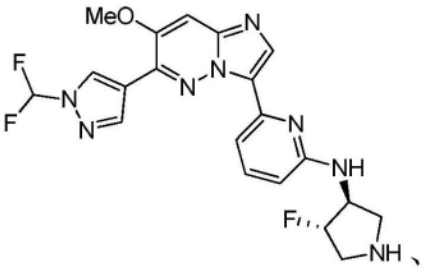
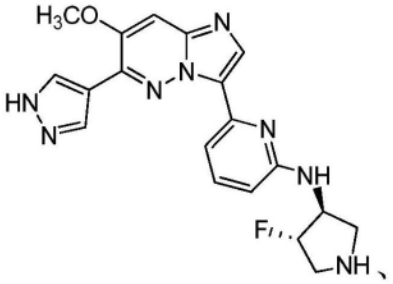
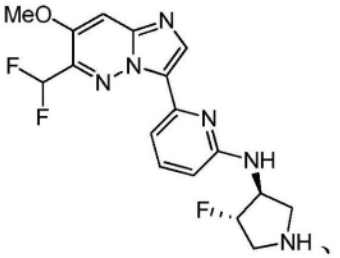
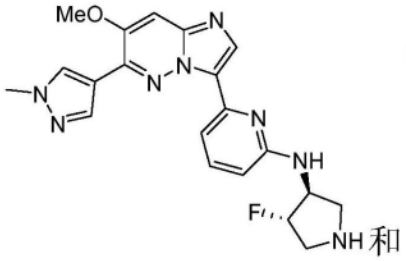
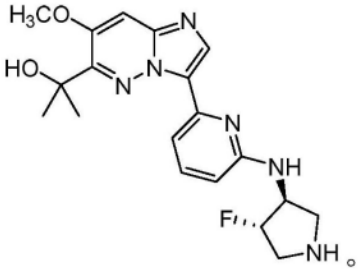




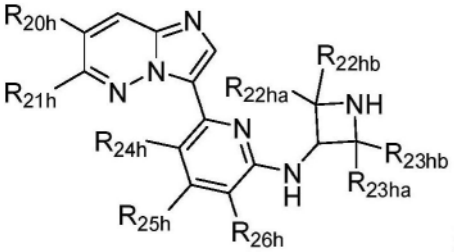







、

、

、

、

、

、

、

和

。

12.根据权利要求1所述的化合物，其中所述式(I)化合物为式(IIh)化合物


式（IIh），

或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；

其中：

R_{20h}选自H和C_1-C_6烷氧基；

R_{21h}选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基，其中C_1-C_6烷基任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，并且其中C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基各自任选地被一个或多个

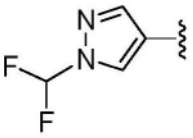
选自以下的取代基取代:C_1-C_6烷基、-OH和卤素;

R_{22ha}、R_{22hb}、R_{23ha}和R_{23hb}各自独立地选自H和C_1-C_6烷基,其中C_1-C_6烷基任选地被一个或多个卤素原子取代;并且

R_{24h}、R_{25h}和R_{26h}各自独立地选自H和卤素。

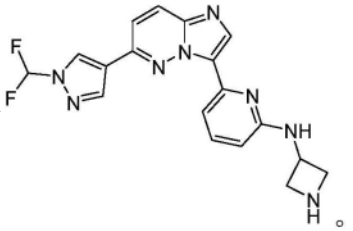
13.根据权利要求12所述的化合物,其中(i)至(iv)中的至少一项适用:

(i)R_{20h}为H;

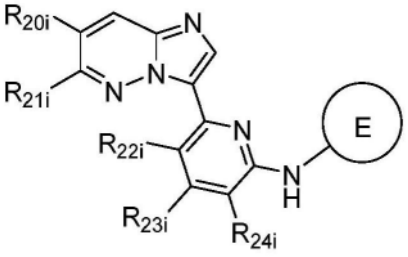
(ii)R_{21h}为  ;

(iii)R_{22ha}、R_{22hb}、R_{23ha}和R_{23hb}各自为H;

(iii)R_{24h}、R_{25h}和R_{26h}各自为H。

14.根据权利要求12或13所述的化合物,其中所述化合物为  。

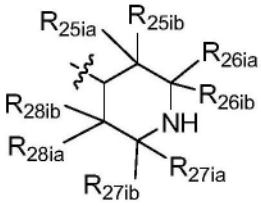
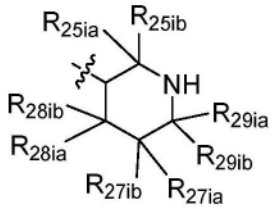
15.根据权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(IIi)化合物



式(IIi),

或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐;

其中:

E选自  和  ;

R_{20i}选自H和C_1-C_6烷氧基;

R_{21i}选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基,

其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代,其中C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代,并且其中C_3-C_9杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、-OH、-C=O和卤素;

R_{22i}、R_{23i}和R_{24i}各自独立地选自H和卤素;并且

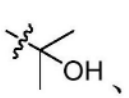
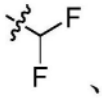
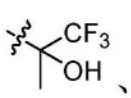
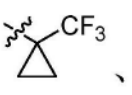
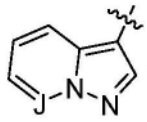
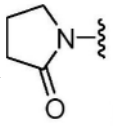
R_{25ia}、R_{25ib}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}各自独立地选自H、卤素、-OH或C_1-C_6烷基。

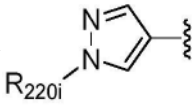
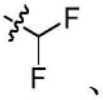
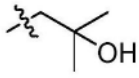
16.根据权利要求15所述的化合物，其中R_{25ia}、R_{25ib}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}中的一个或多个独立地选自卤素、-OH和C_1-C_6烷基。

17.根据权利要求15所述的化合物，其中R_{25ia}、R_{25ib}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}中的每一个为H。

18.根据权利要求15至17中任一项所述的化合物，其中(i)至(xi)中的至少一项适用：

(i)R_{20i}选自H和-OCH_3；

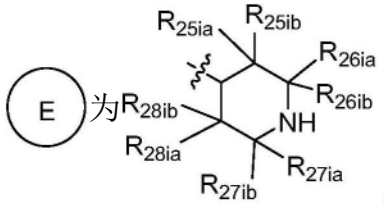
(ii)R_{21i}选自  、  、  、未经取代的C_3环烷基、  、  其中J为N或CH，以及  ；

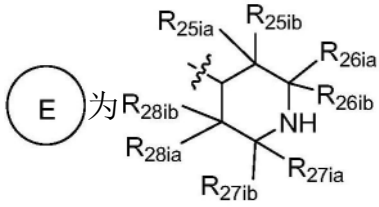
(iii)R_{21i}为  ，其中R_{220i}选自H、-CH_3、  、  和未经取代的C_3环烷基；

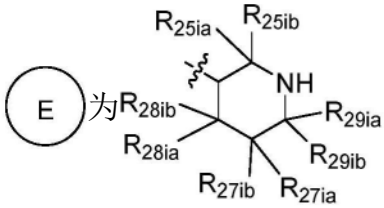
(iv)R_{22i}、R_{23i}和R_{24i}各自为H；

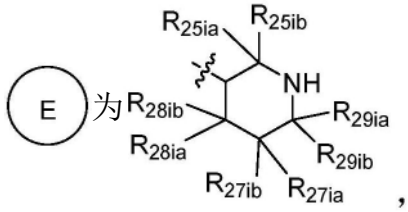
(v)R_{22i}和R_{24i}各自为F，并且R_{23i}为H；

(vi)R_{22i}和R_{24i}各自为H，并且R_{23i}为F；

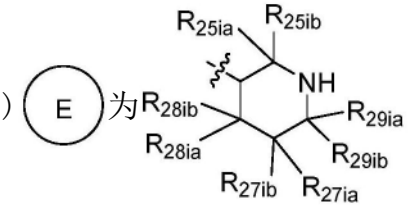
(vii)  ，R_{25ia}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}和R_{28ib}中的每一个为H，并且R_{25ib}为F；

(viii)  ，R_{25ia}、R_{25ib}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}和R_{28ib}中的每一个为H；

(ix)  ，R_{25ia}、R_{25ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}中的每一个为H；

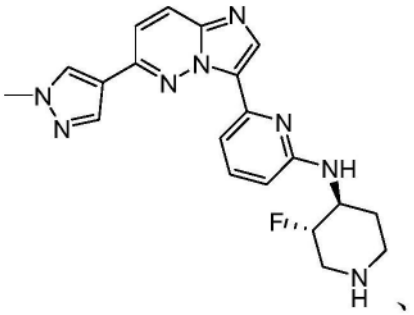
(x) 

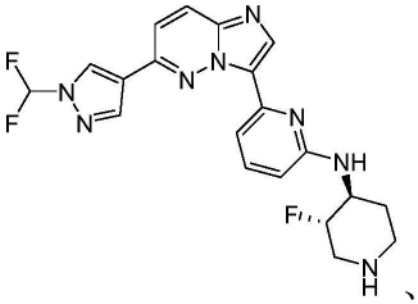
为 R_{25ia}、R_{25ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{29ia}和R_{29ib}中的每一个为H，并且R_{28ib}为F；

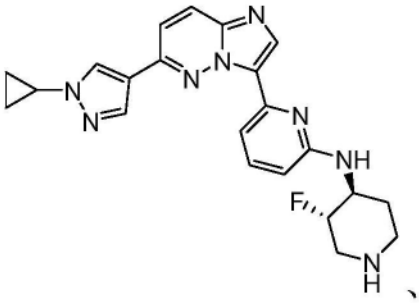
(xi) 

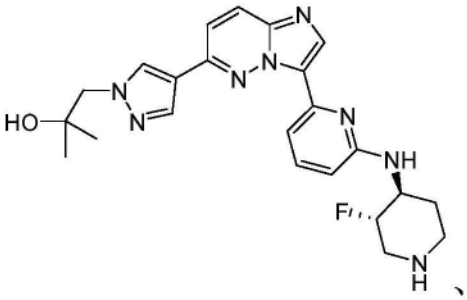
为 R_{25ia}、R_{25ib}、R_{27ia}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}中的每一个为H，并且R_{27ib}为F。

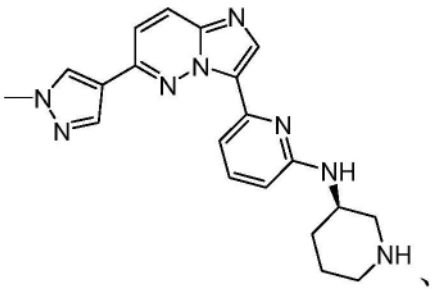
19.根据权利要求15至18中任一项所述的化合物，其中所述化合物选自：

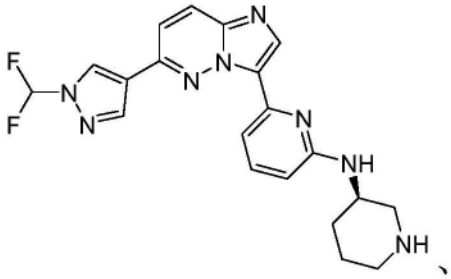


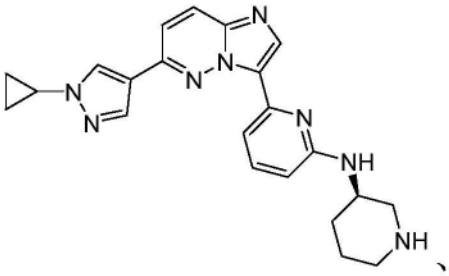


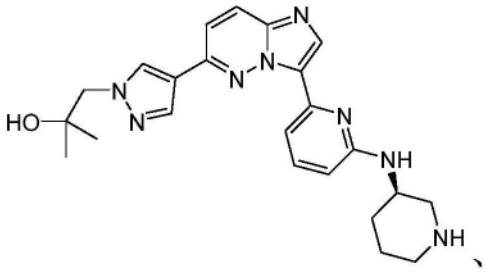


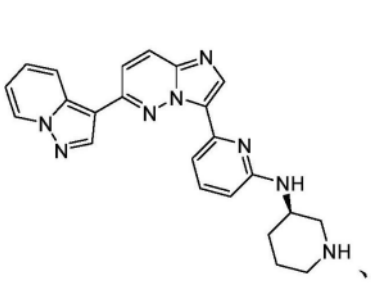
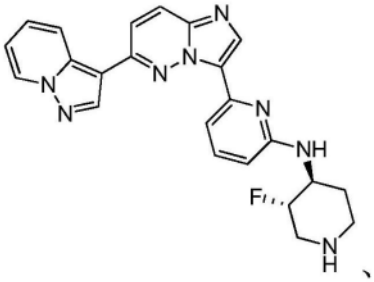
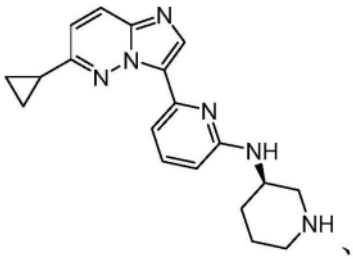
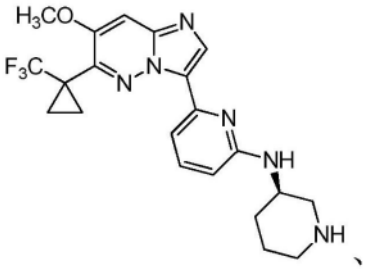
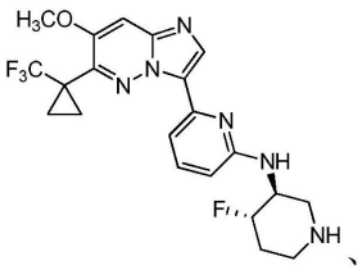
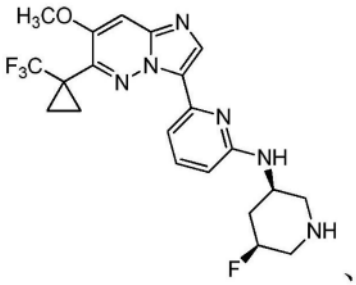
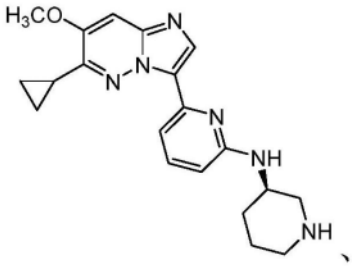
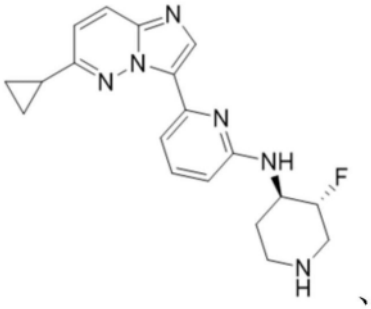
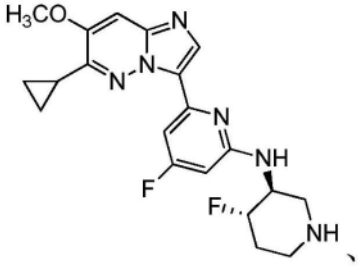
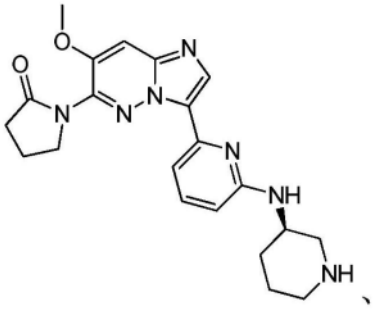
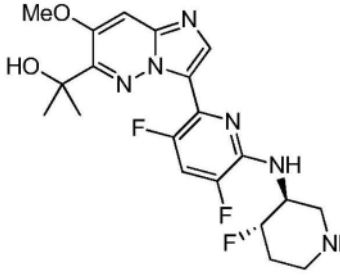


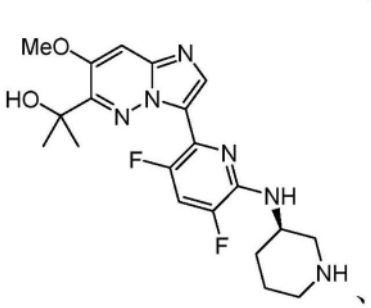
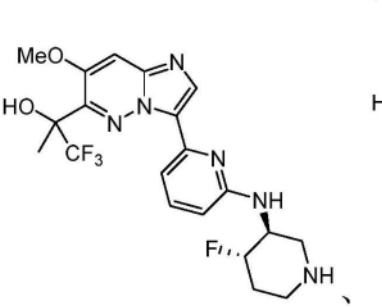


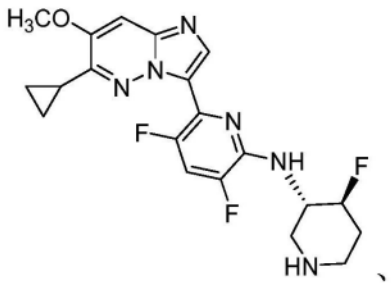
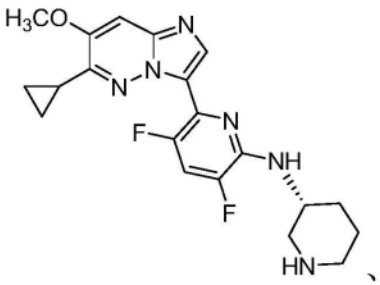
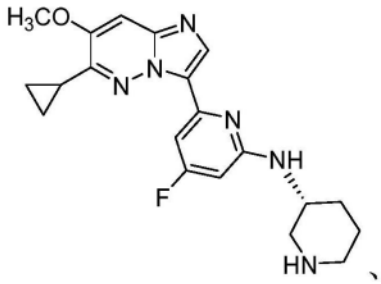
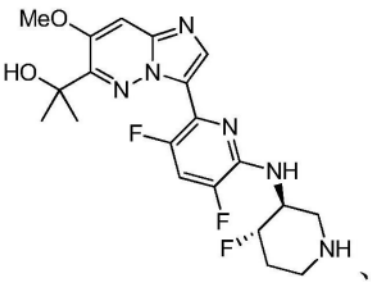
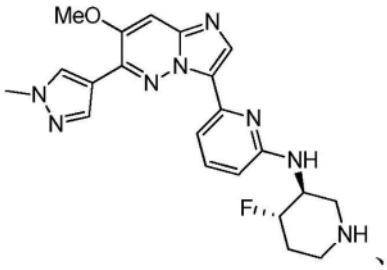
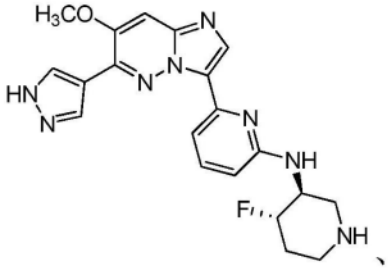
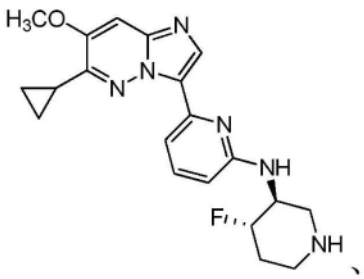
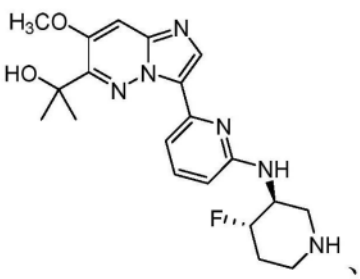
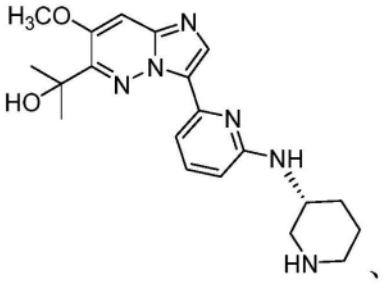
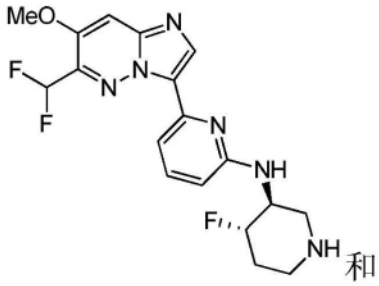
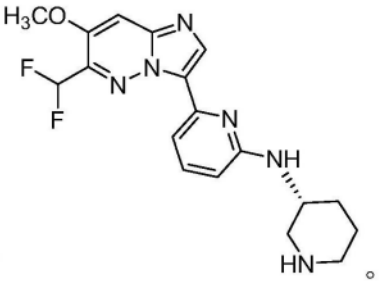




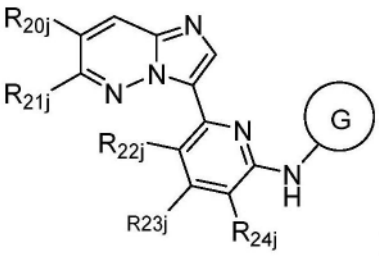



、

、

、

、

、

、

、

、

、

和

。

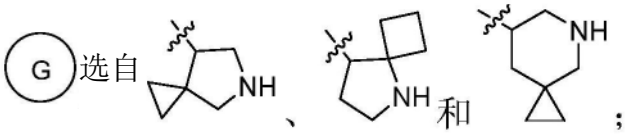
20.根据权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(IIj)化合物



式（IIj），

或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；

其中：



；

R_{20j}选自H和C_1-C_6烷氧基；

R_{21j}选自H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C_3-C_6环烷基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自卤素和-OH的取代基取代，并且其中C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代；并且

R_{22j}、R_{23j}和R_{24j}各自独立地选自H和卤素。

21.根据权利要求20所述的化合物，其中(i)至(iv)中的至少一项适用：

(i)R_{20j}选自H和-OCH_3；

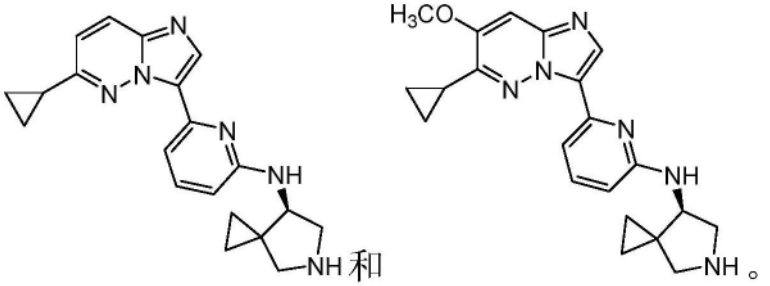
(ii)R_{21j}为未经取代的C_3环烷基；

(iii)R_{22j}、R_{23j}和R_{24j}各自为H；



。

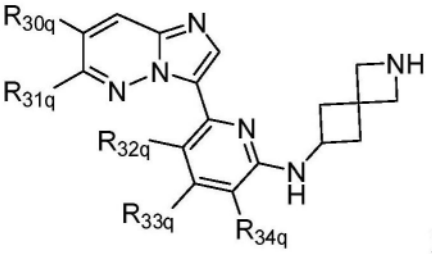
22.根据权利要求20或21所述的化合物，其中所述化合物选自：



和

。

23.根据权利要求1所述的化合物，其中所述式(I)化合物为式(IIIq)化合物



式（IIIq），

或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；

其中：

R_{30q}选自H和C_1-C_6烷氧基；

R_{31q}选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基，

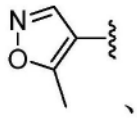
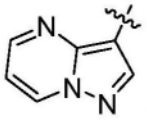
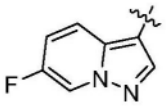
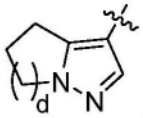
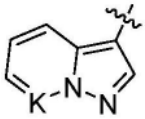
其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，其中C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代，并且其中C_3-C_9杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、C_6-C_{12}芳基、

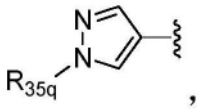
-OH、-C＝O和卤素；并且

R_{32q}、R_{33q}和R_{34q}各自独立地选自H和卤素。

24.根据权利要求23所述的化合物，其中(i)至(iv)中的至少一项适用：

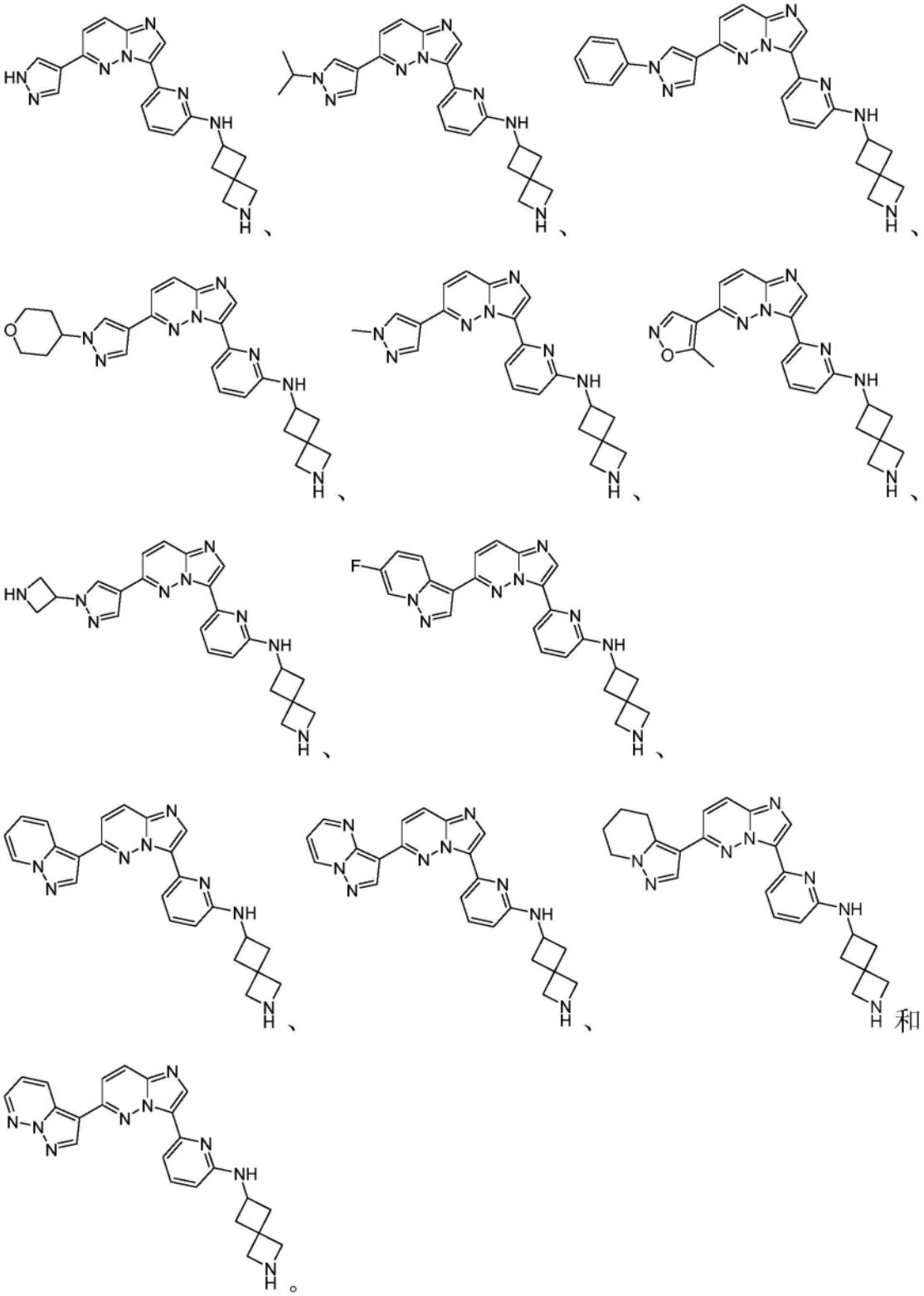
(i)R_{30q}为H；

(ii)R_{31q}选自  、  、  、  其中d为1或2，以及  其中K为N或CH；

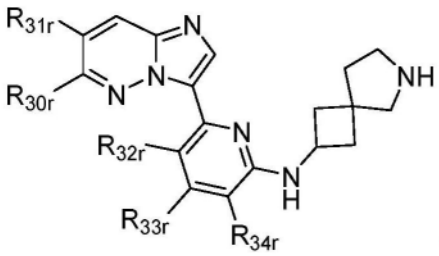
(iii)R_{31q}为  ，其中R_{35q}选自H、-CH_3、异丙基、苯基、氮杂环丁烷基和四氢吡喃基；

(iv)R_{32q}、R_{33q}和R_{34q}各自为H。

25.根据权利要求23或24所述的化合物，其中所述化合物选自：



26.根据权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(IIIr)化合物



式（IIIr），

或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；

其中：

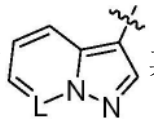
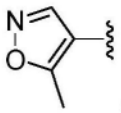
R_{30r}选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，其中C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代，并且其中C_3-C_9杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、C_6-C_{12}芳基、

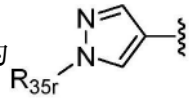
-OH、-C＝O和卤素；

R_{31r}选自H和C_1-C_6烷氧基；并且

R_{32r}、R_{33r}和R_{34r}各自独立地选自H和卤素。

27.根据权利要求26所述的化合物，其中(i)至(iv)中的至少一项适用：

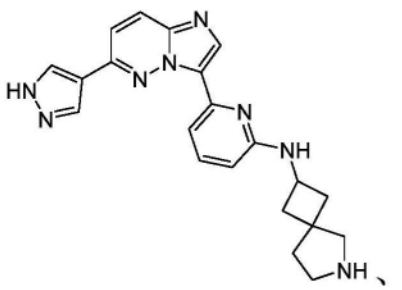
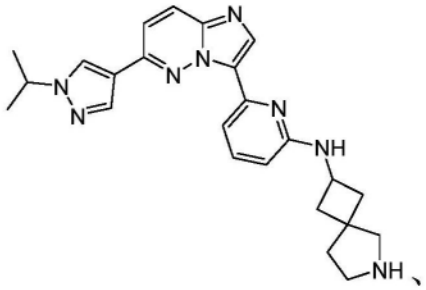
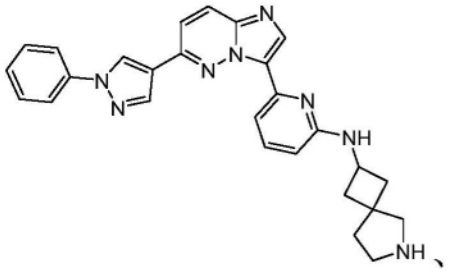
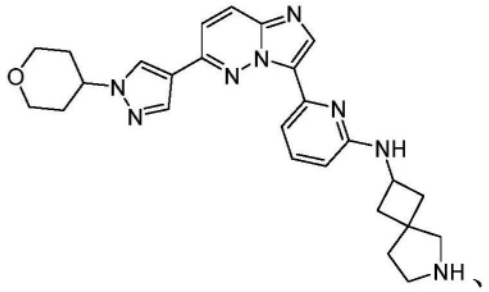
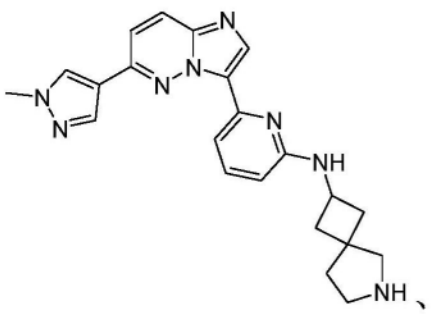
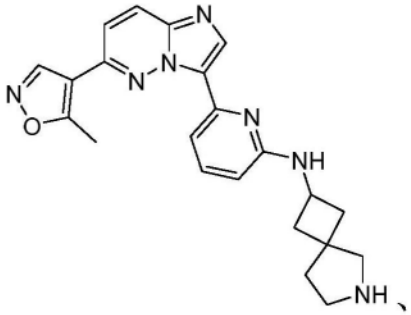
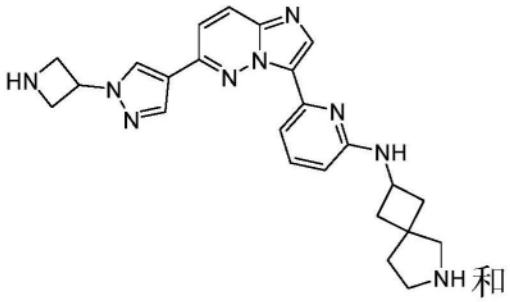
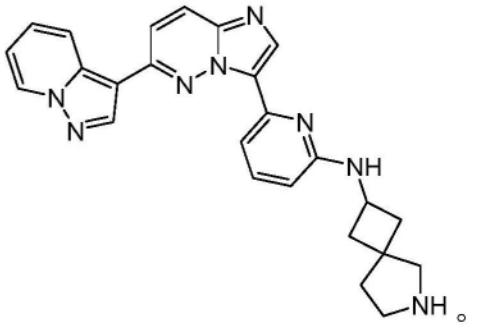
(i)R_{30r}选自  其中L为N或CH，以及  ；

(ii)R_{30r}为  ，其中R_{35r}选自H、-CH_3、异丙基、苯基、氮杂环丁烷基和四氢吡喃基；

(iii)R_{31r}为H；

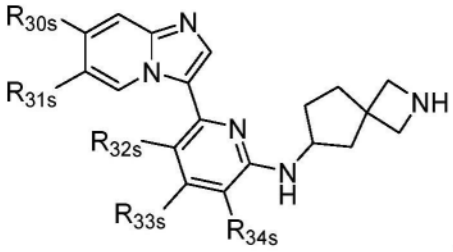
(iv)R_{32r}、R_{33r}和R_{34r}各自为H。

28.根据权利要求26或权利要求27所述的化合物，其中所述化合物选自：

和。

29.根据权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(IIIs)化合物



式（IIIs），

或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；

其中：

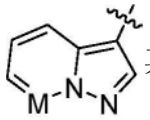
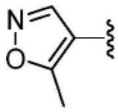
R_{30s}选自H和C_1-C_6烷氧基；

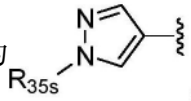
R_{31s}选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，其中C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代，并且其中C_3-C_9杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、C_6-C_{12}芳基、-OH、-C＝O和卤素；并且

R_{32s}、R_{33s}和R_{34s}各自独立地选自H和卤素。

30.根据权利要求29所述的化合物，其中(i)至(iv)中的至少一项适用：

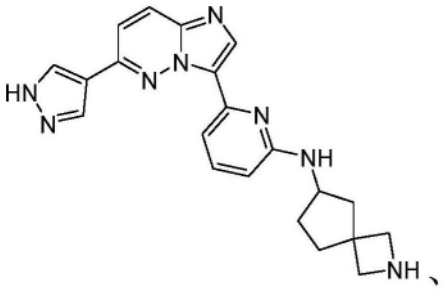
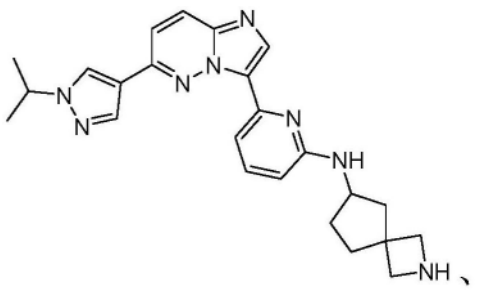
(i)R_{30s}为H；

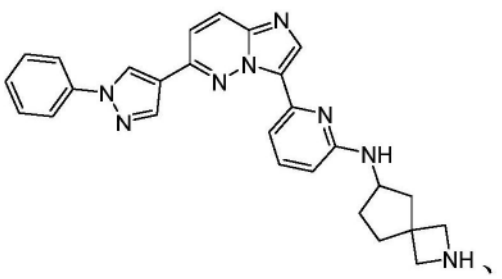
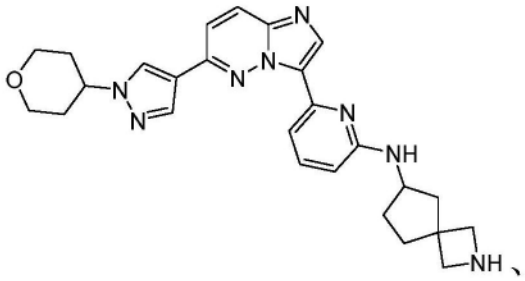
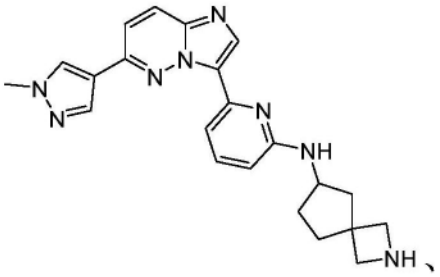
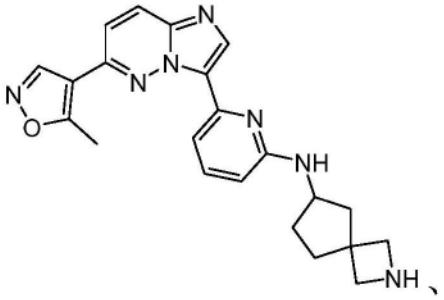
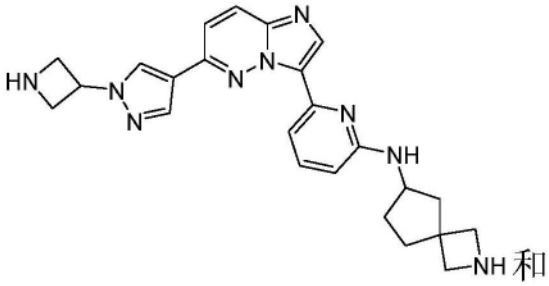
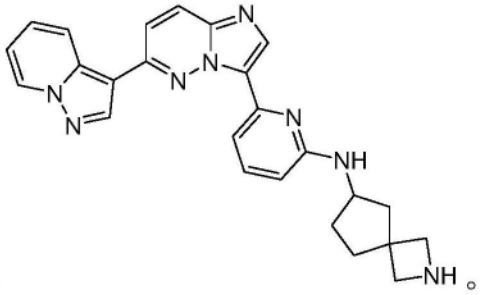
(ii)R_{31s}选自  其中M为N或CH，以及  ；

(iii)R_{31s}为  ，其中R_{35s}选自H、-CH_3、异丙基、苯基、氮杂环丁烷基和四氢吡喃基；

(iv)R_{32s}、R_{33s}和R_{34s}各自为H。

31.根据权利要求29或30所述的化合物，其中所述化合物选自：

 、  、


、

、

、

、

和

。

32.根据权利要求1至31中任一项所述的化合物，其中所述化合物为IRAK1、IRAK4和FLT3中的至少一种的抑制剂。

33.根据权利要求1至32中任一项所述的化合物，其中所述化合物为IRAK1、IRAK4和FLT3中的至少两种的抑制剂。

34.根据权利要求1至33中任一项所述的化合物，其中所述化合物为IRAK1和IRAK4的抑制剂。

35.根据权利要求1至34中任一项所述的化合物，其中所述化合物为IRAK1、IRAK4和FLT3的抑制剂。

36.根据权利要求32、33或35中任一项所述的化合物，其中FLT3选自WT FLT3、激活的FLT3和突变的FLT3。

37.根据权利要求36所述的化合物，其中所述突变的FLT3为D835Y突变的FLT3或F691L突变的FLT3。

38.一种组合物，其包括根据权利要求1至37中任一项所述的化合物，其中所述组合物进一步包括配方成分、佐剂或载体。

39.根据权利要求38所述的组合物，其中所述组合物与以下中的一种或多种组合使用：化疗剂、BCL2抑制剂、免疫调节剂、BTK抑制剂、DNA甲基转移酶抑制剂/低甲基化剂、蒽环霉素(anthracycline)、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、嘌呤核苷类似物(抗代谢物)、异柠檬酸脱氢酶1或2(IDH1和/或IDH2)抑制剂、抗体-药物缀合物、mAb/免疫疗法、Plk抑制剂、MEK

抑制剂、CDK抑制剂、CDK9抑制剂、CDK8抑制剂、视黄酸受体激动剂、TP53激活剂、CELMoD、平滑受体拮抗剂、包含ERK2/MAPK1或ERK1/MAPK3抑制剂的ERK抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、类固醇或糖皮质激素受体调节剂、EZH2抑制剂、刺猬(Hh)抑制剂、拓扑异构酶I抑制剂、拓扑异构酶II抑制剂、氨肽酶/白三烯A4水解酶抑制剂、FLT3/Axl/ALK抑制剂、FLT3/KIT/PDGFR、PKC和/或KDR抑制剂、Syk抑制剂、E选择素抑制剂、NEDD8激活剂、MDM2抑制剂、PLK1抑制剂、Aura A抑制剂、aurora激酶抑制剂、EGFR抑制剂、AuroraB/C/VEGFR1/2/3/FLT3/CSF-1R/Kit/PDGFRA/B抑制剂、AKT 1、2和/或3抑制剂、ABL1/2/SRC/EPHA2/LCK/YES1/KIT/PDGFRB/FYN抑制剂、法呢基转移酶抑制剂、BRAF/MAP2K1/MAP2K2抑制剂、Menin-KMT2A/MLL抑制剂和多激酶抑制剂。

40.根据权利要求39所述的组合物,其中所述组合物与BCL2抑制剂组合使用。

41.根据权利要求40所述的组合物,其中所述BCL2抑制剂为维奈托克(venetoclax)或其药学上可接受的盐。

42.一种治疗受试者的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至37中任一项所述的化合物或根据权利要求38至41中任一项所述的组合物。

43.根据权利要求42所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用包括治疗有效量的根据权利要求1所述的化合物以及配方成分、佐剂或载体的组合物。

44.根据权利要求42或43所述的方法,其中所述疾病或病症对白介素1受体相关激酶(IRAK)抑制和fms样酪氨酸激酶3(FLT3)抑制中的至少一种有应答。

45.根据权利要求42至44中任一项所述的方法,其中所述施用包括肠胃外施用、粘膜施用、静脉内施用、皮下施用、局部施用、皮内施用、口服施用、舌下施用、鼻内施用或肌内施用。

46.根据权利要求42至45中任一项所述的方法,其中将所述化合物以约0.005mg/kg受试者体重至约1,000mg/kg受试者体重的量施用于所述受试者。

47.根据权利要求42至46中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症包括造血系统癌症。

48.根据权利要求42至46中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症包括骨髓增生异常综合征(MDS)和/或急性髓细胞性白血病(AML)。

49.根据权利要求42至46中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症包括淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom'smacroglobulinemia)、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、具有MYD88突变的DLBCL、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤。

50.根据权利要求42至46中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症包括至少一种选自以下的癌症:多形性胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、膀胱癌、基底细胞癌、甲状腺癌、鳞状细胞癌、神经母细胞瘤、卵巢癌、肾细胞癌、肝细胞癌、结肠癌、胰腺癌、横纹肌肉瘤、脑膜瘤、胃癌(gastric cancer)、胶质瘤、口腔癌、鼻咽癌、直肠癌、胃癌(stomach cancer)和子宫癌,或一种或多种特征在于过度活跃的IRAK1和/或IRAK4的炎性疾病或自身免疫性疾病,或其组合。

51.根据权利要求42至46中任一项所述的方法，其中所述疾病或病症包括一种或多种选自以下的炎性疾病或自身免疫性疾病：慢性炎症、脓毒症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、炎性肠病、多发性硬化症、牛皮癣、干燥综合征(Sjögren'ssyndrome)、强直性脊柱炎、系统性硬化症、1型糖尿病或其组合。

52.根据权利要求42至46中任一项所述的方法，其中所述疾病或病症包括：

(i)MDS、具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS；或

(ii)具有剪接因子突变的AML、相对于IRAK4-Short具有增强的IRAK4-Long表达和/或活性的AML，和/或其中所述AML不是由FLT3突变驱动而是表达IRAK4-Long。

53.根据权利要求52所述的方法，其中所述具有剪接因子突变的MDS包括在U2AF1或SF3B1中具有剪接因子突变的MDS，并且所述AML剪接因子突变包括在U2AF1或SF3B1中具有剪接因子突变的AML。

54.根据权利要求42至46中任一项所述的方法，其中所述疾病或病症包括DLBCL，并且其中所述DLBCL包括DLBCL的L265P MYD88突变体(ABC)亚型或DLBCL的S219C MYD88突变体(GCB)亚型。

55.根据权利要求42至54中任一项所述的方法，其进一步包括向所述受试者施用一种或多种选自以下的另外的疗法：化疗剂、BCL2抑制剂、免疫调节剂、BTK抑制剂、DNA甲基转移酶抑制剂/低甲基化剂、蒽环霉素、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、嘌呤核苷类似物(抗代谢物)、异柠檬酸脱氢酶1或2(IDH1和/或IDH2)抑制剂、抗体-药物缀合物、mAb/免疫疗法、Plk抑制剂、MEK抑制剂、CDK抑制剂、CDK9抑制剂、CDK8抑制剂、视黄酸受体激动剂、TP53激活剂、CELMoD、平滑受体拮抗剂、包含ERK2/MAPK1或ERK1/MAPK3抑制剂的ERK抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、类固醇或糖皮质激素受体调节剂、EZH2抑制剂、刺猬(Hh)抑制剂、拓扑异构酶I抑制剂、拓扑异构酶II抑制剂、氨肽酶/白三烯A4水解酶抑制剂、FLT3/Axl/ALK抑制剂、FLT3/KIT/PDGFR、PKC和/或KDR抑制剂、Syk抑制剂、E选择素抑制剂、NEDD8激活剂、MDM2抑制剂、PLK1抑制剂、Aura A抑制剂、aurora激酶抑制剂、EGFR抑制剂、AuroraB/C/VEGFR1/2/3/FLT3/CSF-1R/Kit/PDGFRA/B抑制剂、AKT 1、2和/或3抑制剂、ABL1/2/SRC/EPHA2/LCK/YES1/KIT/PDGFRB/FYN抑制剂、法呢基转移酶抑制剂、BRAF/MAP2K1/MAP2K2抑制剂、Menin-KMT2A/MLL抑制剂和多激酶抑制剂。

56.根据权利要求55所述的方法，其中所述另外的疗法为BCL2抑制剂。

57.根据权利要求56所述的方法，其中所述BCL2抑制剂为维奈托克或其药学上可接受的盐。

58.根据权利要求42至57中任一项所述的方法，其中所述疾病或病症为BCL2抑制剂耐药性疾病或病症。

59.根据权利要求42至57中任一项所述的方法，其中所述疾病或病症为维奈托克耐药性疾病或病症。

60.根据权利要求42至57中任一项所述的方法，其中所述疾病或病症为FLT3抑制剂耐药性疾病或病症。

61.根据权利要求42至57中任一项所述的方法，其中所述疾病或病症为BCL2抑制剂耐药性急性髓细胞性白血病(AML)。

62.根据权利要求42至57中任一项所述的方法，其中所述疾病或病症为维奈托克耐药性急性髓细胞性白血病(AML)。

63.根据权利要求42至57中任一项所述的方法，其中所述疾病或病症为FLT3抑制剂耐药性急性髓细胞性白血病(AML)。

64.根据权利要求42至57中任一项所述的方法，其中所述疾病或病症为BCL2抑制剂耐药性难治性急性髓细胞性白血病(AML)。

65.根据权利要求42至57中任一项所述的方法，其中所述疾病或病症为维奈托克耐药性难治性急性髓细胞性白血病(AML)。

66.根据权利要求42至57中任一项所述的方法，其中所述疾病或病症为FLT3抑制剂耐药性难治性急性髓细胞性白血病(AML)。

67.根据权利要求42至57中任一项所述的方法，其中所述疾病或病症为BCL2抑制剂耐药性复发性急性髓细胞性白血病(AML)。

68.根据权利要求42至57中任一项所述的方法，其中所述疾病或病症为维奈托克耐药性复发性急性髓细胞性白血病(AML)。

69.根据权利要求42至57中任一项所述的方法，其中所述疾病或病症为FLT3抑制剂耐药性复发性急性髓细胞性白血病(AML)。

70.根据权利要求55所述的方法，其中根据权利要求1至37中任一项所述的化合物或根据权利要求38至41中任一项所述的组合物和所述一种或多种另外的疗法在一次施用或一种组合物中一起施用。

71.根据权利要求55所述的方法，其中根据权利要求1至37中任一项所述的化合物或根据权利要求38至41中任一项所述的组合物和所述一种或多种另外的疗法在多于一次施用或多于一种组合物中分开施用。

72.根据权利要求42至71中任一项所述的方法，其中通过抑制所述受试者体内的IRAK1、IRAK4和FLT3中的至少一种来减轻所述疾病或病症。

73.根据权利要求42至72中任一项所述的方法，其中通过抑制所述受试者体内的IRAK1、IRAK4和FLT3中的至少两种来减轻所述疾病或病症。

74.根据权利要求42至73中任一项所述的方法，其中通过抑制所述受试者体内的IRAK1和IRAK4来减轻所述疾病或病症。

75.根据权利要求42至73中任一项所述的方法，其中通过抑制所述受试者体内的IRAK1、IRAK4和FLT3来减轻所述疾病或病症。

76.根据权利要求72、73或75中任一项所述的方法，其中FLT3选自WT FLT3、激活的FLT3和突变的FLT3。

77.根据权利要求76所述的方法，其中所述突变的FLT3为D835Y突变的FLT3或F691L突变的FLT3。

多环IRAK和flt3抑制化合物以及其用途

[0001] 相关申请交叉引用

[0002] 本申请是要求于2020年12月15日提交的美国临时申请第63/125,654号的优先权的国际申请,所述美国临时申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本公开总体上涉及为激酶抑制剂的化合物和组合物以及其在治疗包含癌症的疾病和病症中的用途。

背景技术

[0004] 骨髓增生异常综合征(MDS)是一种恶性、潜在致命的血液疾病,由有缺陷的造血干细胞/祖细胞引起,易患急性髓细胞性白血病(AML)(Corey等人,2007;Nimer,2008),并且通常进展为耐化疗的继发性急性髓细胞性白血病(sAML)。大多数患有MDS的患者死于骨髓衰竭、免疫功能障碍和/或转化为显性白血病。

[0005] MDS是异质性疾病,几乎没有治疗选择,因为缺乏能够提供持久应答的有效药物。目前MDS的治疗选择有限,但包含同种异体HSC移植、去甲基化剂和免疫调节疗法(Ebert,2010)。虽然造血干细胞(HSC)移植可以用作MDS的治愈性治疗,但许多老年患者无法使用这种选择,他们转而接受支持性护理和输血以改善疾病并发症。不幸的是,即使在HSC移植后,MDS克隆也可以在骨髓中持续存在,并且疾病总是会发展(Tehranchi等人,2010)。对于晚期疾病或高危MDS,患者还可以接受免疫抑制疗法、表观遗传修饰药物和/或化疗(Greenberg,2010)。尽管最近取得了进展,但大多数MDS患者表现出治疗相关的毒性或复发(Sekeres,2010a)。总体而言,这些治疗的功效是可变的,并且与支持性护理相比,预期寿命通常只略有改善。MDS的复杂性和异质性,以及缺乏人异种移植模型是鉴定和评估此疾病的新分子靶标的障碍。

[0006] 由于在有缺陷的造血干/祖细胞(HSPC)中获得另外的突变,大约30%的MDS患者也发展为侵袭性AML(Greenberg等人,1997)。AML是一种髓系血细胞的癌症,其特征在于异常白细胞快速生长,积聚在骨髓中,并且干扰正常血细胞的产生。AML是影响成年人的最常见的急性白血病,并且其发病率随着年龄的增长而增加。尽管AML是一种相对罕见的疾病,约占美国癌症死亡人数的1.2%,但随着人口老龄化,其发病率预计会增加。已经鉴定了若干个风险因素和染色体异常,但具体原因尚不清楚。作为一种急性白血病,AML进展迅速,并且如果不治疗,通常会在几周或几个月内致命。与其它类型的AML相比,MDS引起的AML的预后更差。

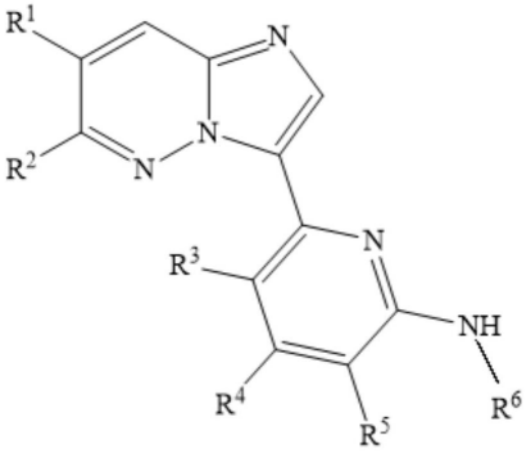
[0007] 已知有若干种化合物可以治疗血液病症和癌症(例如MDS、AML),但效果不佳。虽然一些已知的化合物,如奎扎替尼(Quizartinib)、吉特替尼(Gilteritiib)和克瑞兰尼(Crenolanib)可以用于治疗AML,但其中一些治疗不能导致完全缓解或部分缓解。例如,在一些情况下,治疗可以导致适应性耐药性或选择对抑制剂具有耐药性的突变,尤其是使用奎扎替尼,其中重复施用可以导致肿瘤细胞增殖抑制的脱敏(Melgar等人,2019)。

[0008] 在治疗MDS和/或AML时，需要开发能够抑制适应性耐药性机制的疗法，以提高AML和MDS背景中的存活率。对提高总存活率、缩短住院长度以及再次入院率、克服对其它治疗的获得性耐药性并提高造血干细胞移植成功率的AML药物的需求也没有得到满足。另外，还需要用于治疗MDS的药物，所述这种药物可以减缓向AML的转化速率，并且降低输血依赖性。

[0009] 因此，有必要开发有效治疗MDS和/或AML和/或以失调(例如，过度活跃)IRAK(例如，IRAK 1和/或4)为特征的其它病状或病症的治疗和方法。另外，在这样做的过程中，重要的是要确定患者是否可能对特定的治疗或治疗方法有应答。本公开的某些实施例可以解决这些问题中的一个或多个。

发明内容

[0010] 一方面，本公开涉及一种式(I)化合物：

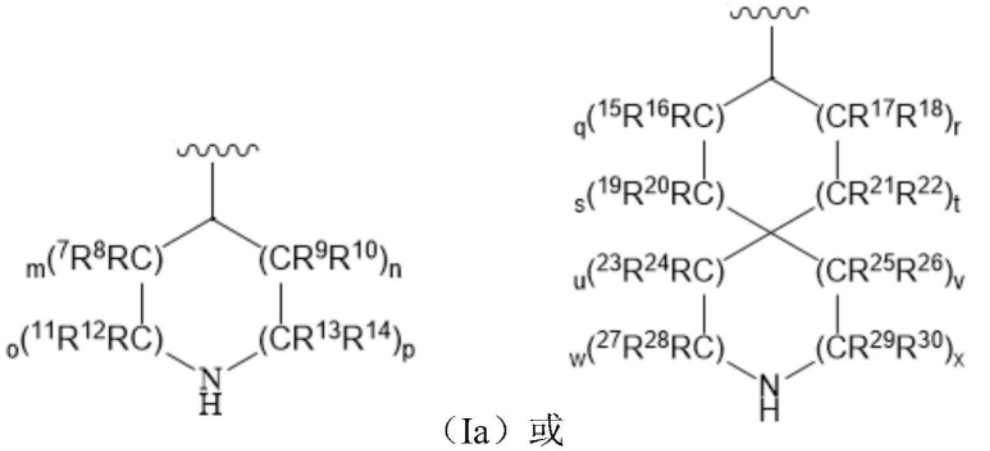
[0011] 

(I)

[0012] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体、异构体的盐、前药或衍生物，其中：R^1选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、酰胺基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，其中所述酰胺基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基；R^2选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、氨基、-O-芳基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、杂环基、螺稠合环烷基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，其中所述氨基、-O-芳基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、杂环基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基，环烷基、杂环基、螺稠合环烷基、芳基、稠合环芳基、杂芳基、

稠合环杂芳基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基;R^3、R^4和R^5各自独立地选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基,其中所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基;R^6为

[0013]

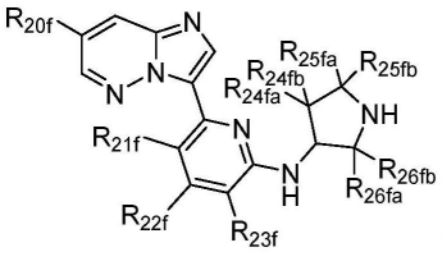


(Ia)或 (Ib);

[0014] R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}各自独立地选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基,其中所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个卤素取代;R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{29}、R^{29}和R^{30}各自独立地选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基,C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基,其中所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个卤素取代;并且m、n、o、p、q、r、s、t、u、v、w和x各自独立地选自0、1、2、3、4或5,其中q+r+s+t至少为1,并且其中u+v+w+x至少为1。

[0015] 在一个实施例中,所述式(I)化合物为式(IIf)化合物

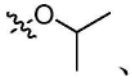
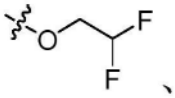
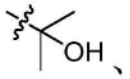
[0016]

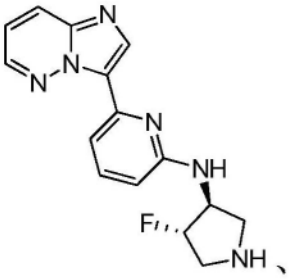
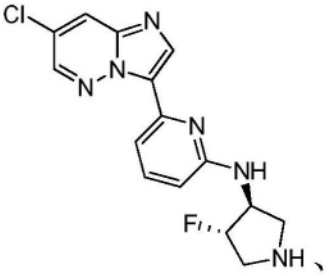
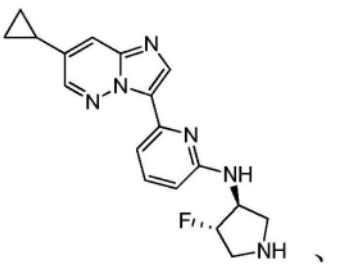
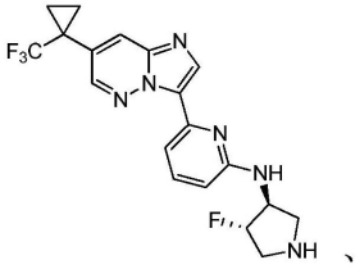
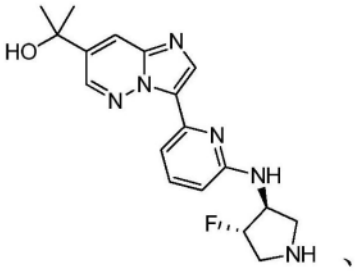
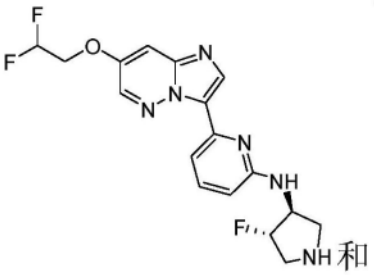
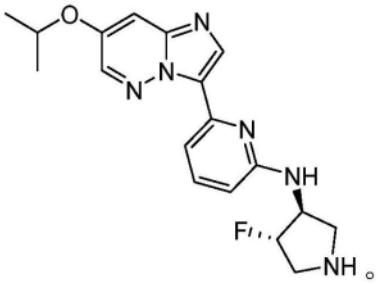


式(IIf),

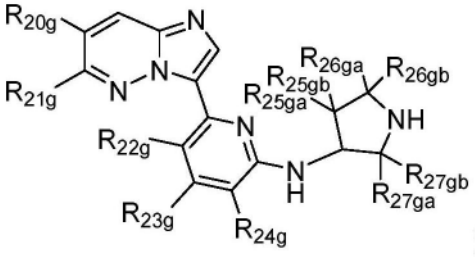
[0017] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐;其中:

[0018] R_{20f}选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和-O-(C_3-C_6环烷基);其中

C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，并且C_3-C_6环烷基和-O-(C_3-C_6环烷基)各自任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代；R_{21f}、R_{22f}和R_{23f}各自独立地选自H和卤素；并且R_{24fa}、R_{24fb}、R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和R_{26fb}各自独立地选自H、卤素、-OH、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个卤素原子取代。在一个实施例中，R_{24fa}、R_{24fb}、R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和R_{26fb}中的一个或多个独立地选自卤素、-OH、任选地经取代的C_1-C_6烷基和任选地经取代的C_1-C_6烷氧基。在一个实施例中，R_{20f}为H。在一个实施例中，(i)至(iii)中的至少一项适用：(i)R_{20f}选自Cl、  、  、  、未经取代的C_3环烷基和  ；(ii)R_{21f}、R_{22f}和R_{23f}各自为H；(iii)R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和R_{26fb}各自为H，并且R_{24fa}和/或R_{24fb}为F。在一个实施例中，所述化合物选自：

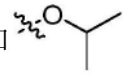
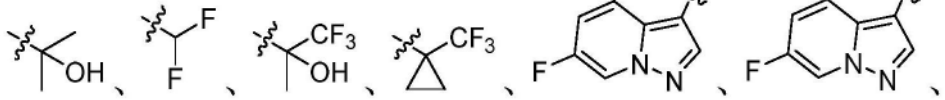
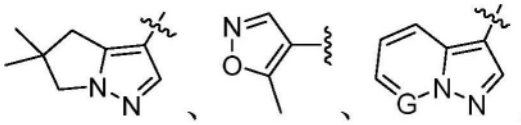
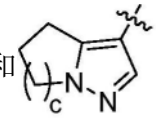
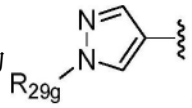
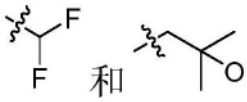
 、  、  、  、  、  和  。

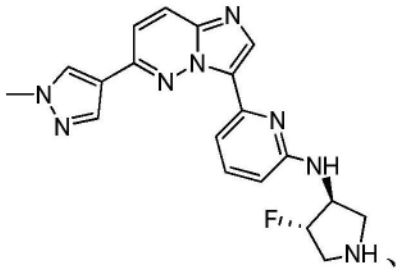
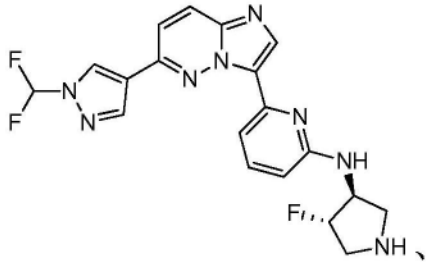
[0019] 在一个实施例中，所述式(I)化合物为式(IIg)化合物

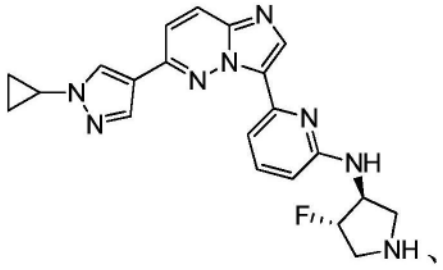
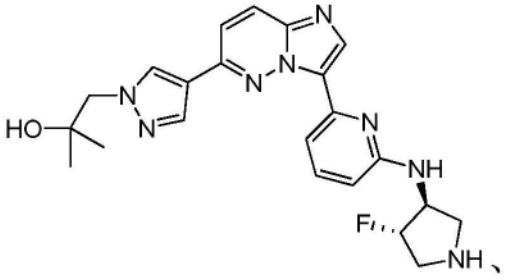
[0020] 

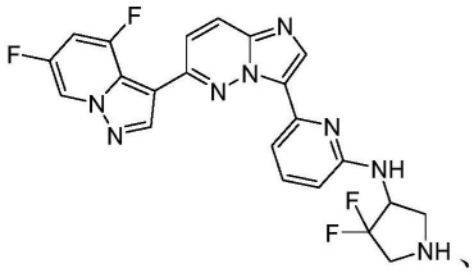
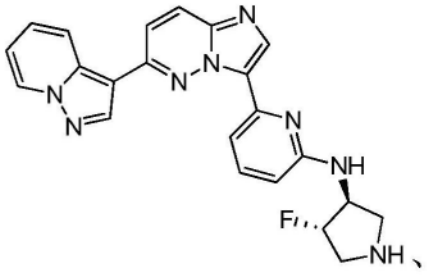
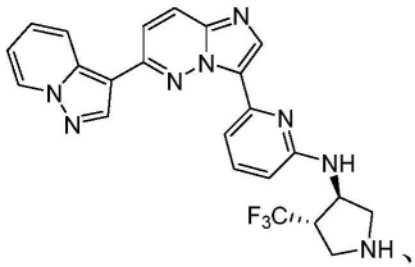
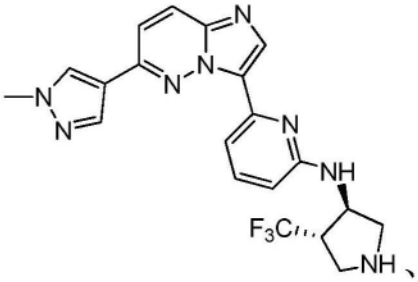
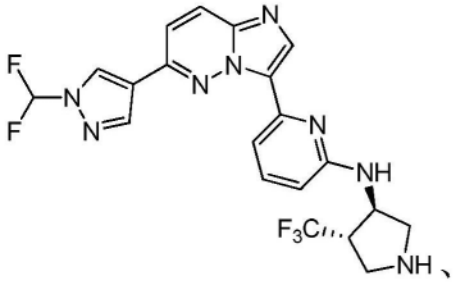
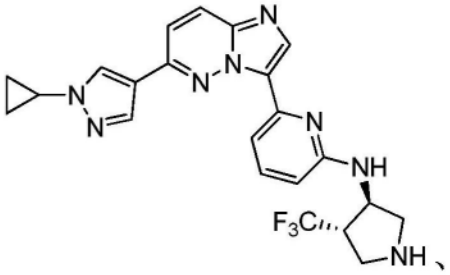
式（IIg），

[0021] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；其中：R_{20g}选自H和

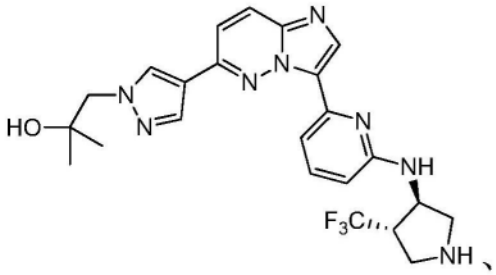
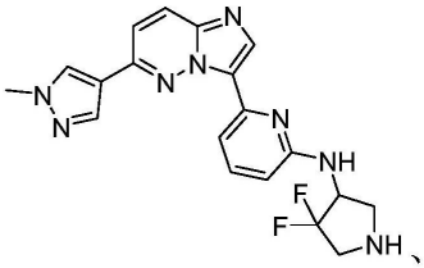
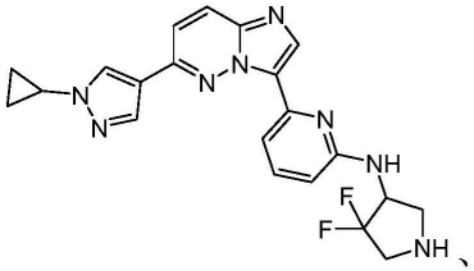
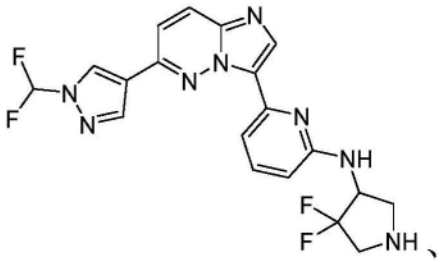
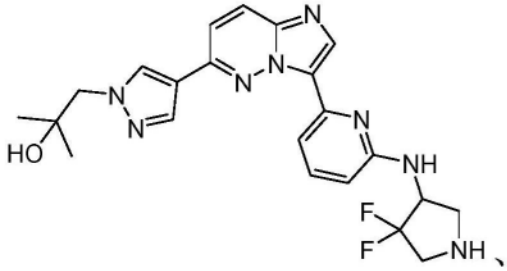
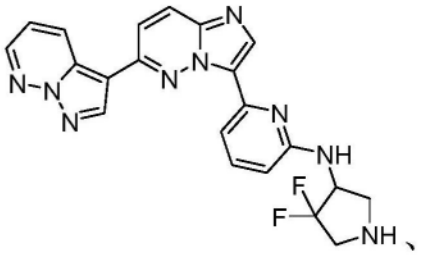
C_1-C_6烷氧基;R_{21g}选自卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基、-O-(C_6-C_{12}芳基)、C_3-C_9杂环基和-$NR_{28ga}R_{28gb}$,其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代,C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代,并且C_3-C_9杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、-OH和卤素;R_{22g}、R_{23g}和R_{24g}各自独立地选自H和卤素;R_{25ga}、R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}各自独立地选自H、卤素、-OH、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基,其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个卤素原子取代;并且R_{28ga}和R_{28gb}各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基。在一个实施例中,R_{25ga}、R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}中的一个或多个独立地选自卤素、-OH、任选地经取代的C_1-C_6烷基和任选地经取代的C_1-C_6烷氧基。在一个实施例中,R_{20g}为H。在一个实施例中,(i)至(ix)中的至少一项适用:(i)R_{20g}选自-OCH_3和  ;(ii)R_{21g}选自叔丁基、未经取代的C_3环烷基、吗啉基、氮杂环丁烷基、哌啶基、异噁唑基、Cl、-CF_3、-OCH_3、-O-苯基、  、  ,其中G为N或CH和  ,并且其中c为1或2;R_{21g}为  ,其中R_{29g}选自H、异丙基、未经取代的C_3环烷基、氮杂环丁烷基、四氢吡喃基-CH_3、  ;(iv)R_{21g}-$NR_{28ga}R_{28gb}$,其中R_{28ga}为H,并且R_{28gb}选自-CH_3、环丁基和环己基,或其中R_{28ga}和R_{28gb}各自为-CH_3;(v)R_{22g}、R_{23g}和R_{24g}各自为H;(vi)R_{22g}和R_{24g}各自为F,并且R_{23g}为H;(vii)R_{22g}和R_{24g}各自为H,并且R_{23g}为F;(viii)R_{25ga}、R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}各自为H;(ix)R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}各自为H,并且R_{25ga}和/或R_{25gb}选自F、-CH_3、-OH、-CF_3、  和-OCH_3。在一个实施例中,所述化合物选自:

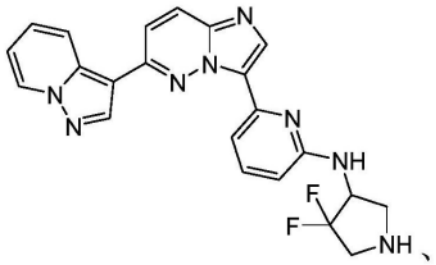
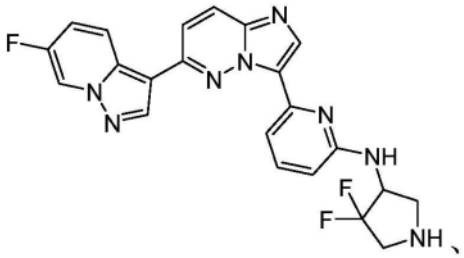
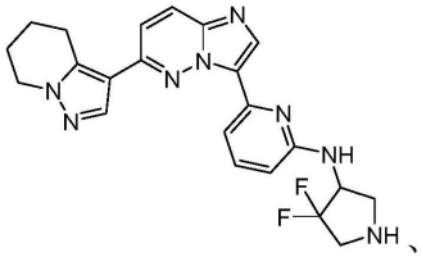
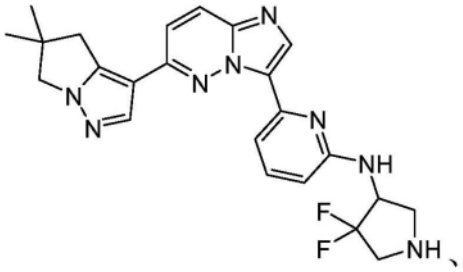
[0022]  

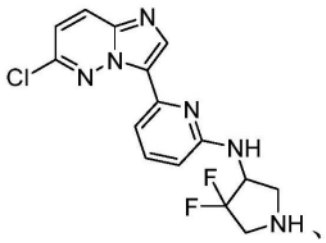
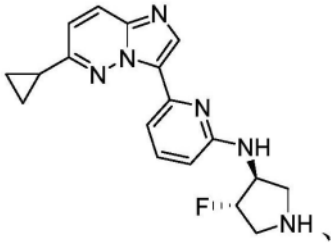
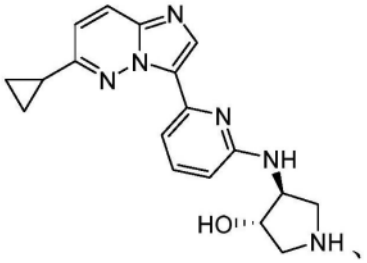
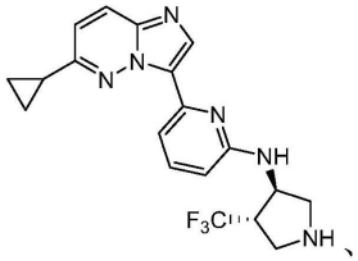
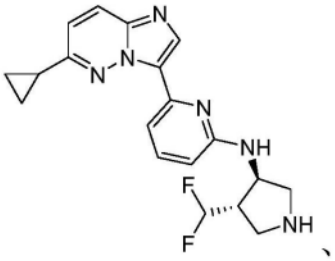
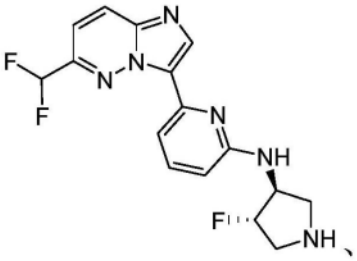
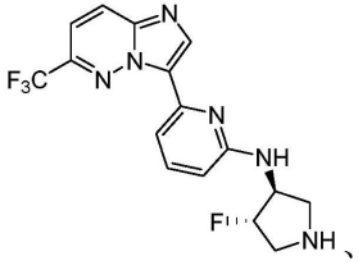
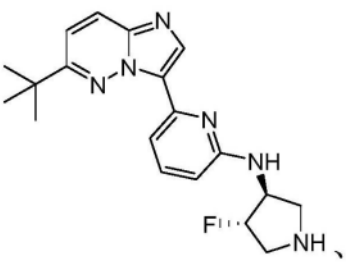
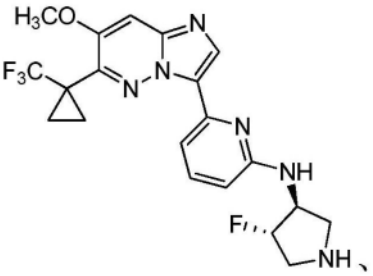







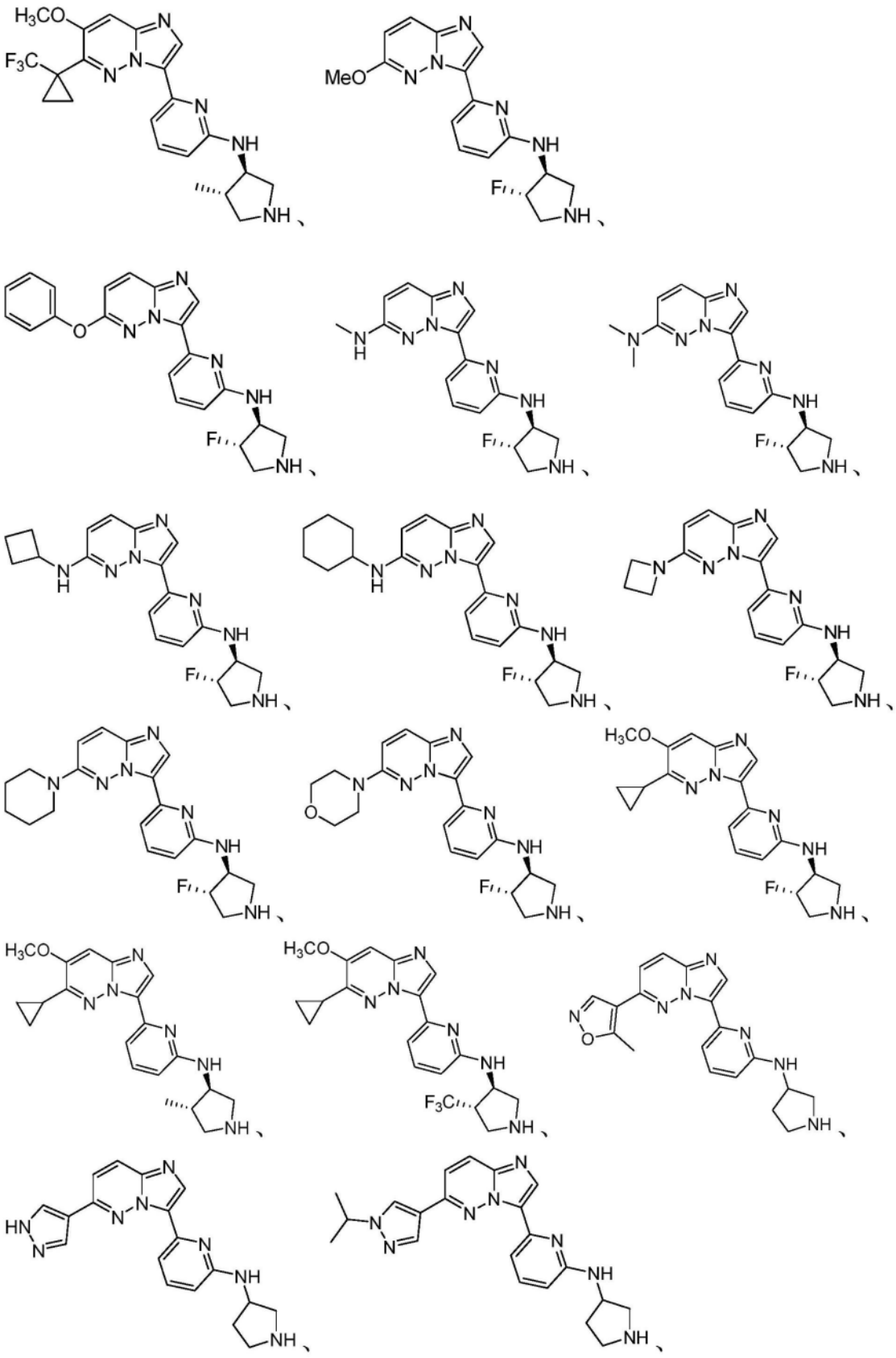
[0023]

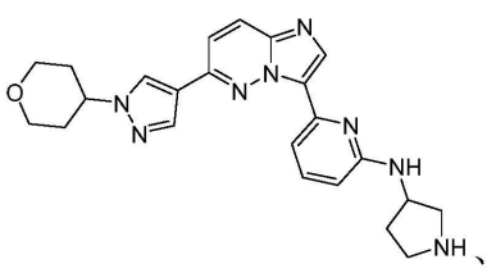





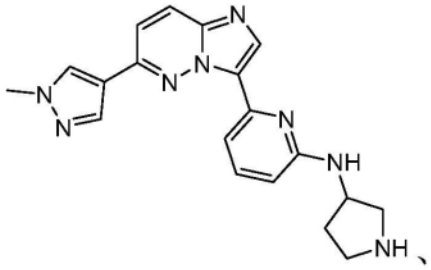
[0024]

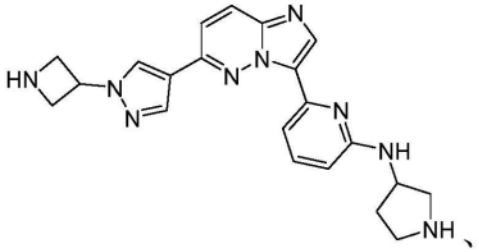










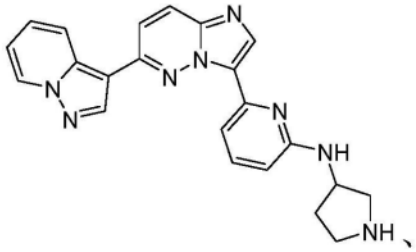
[0025] 

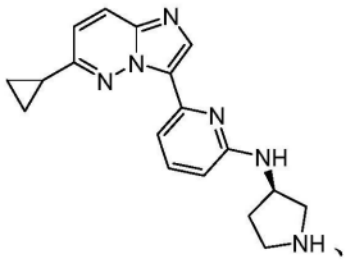
[0026]

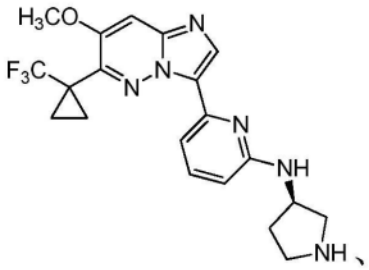


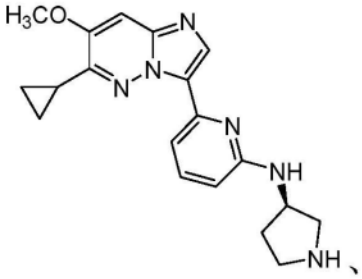


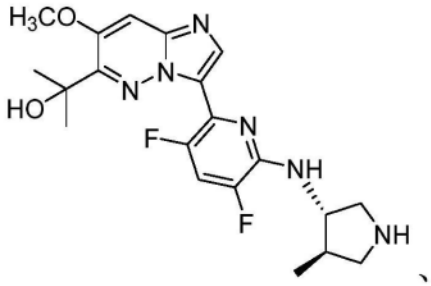


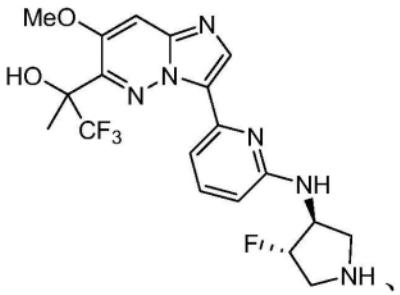


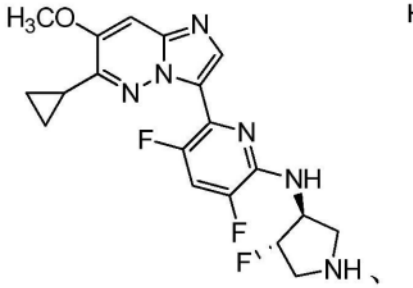


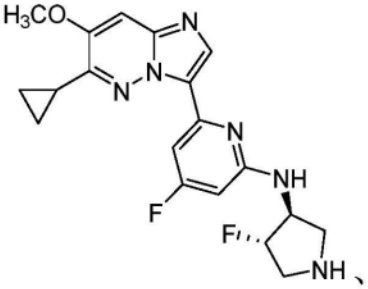


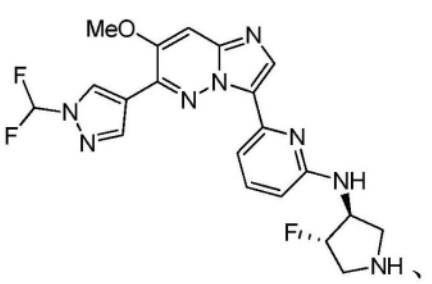
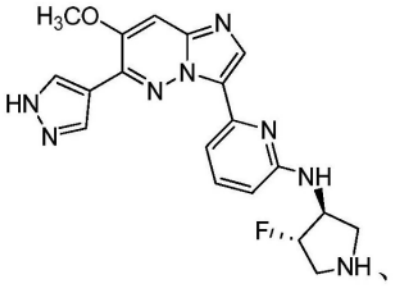
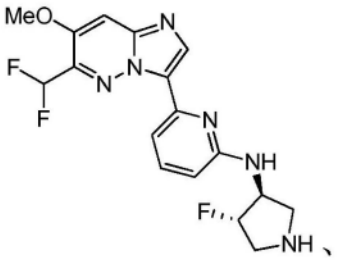
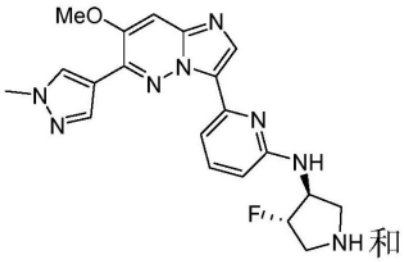
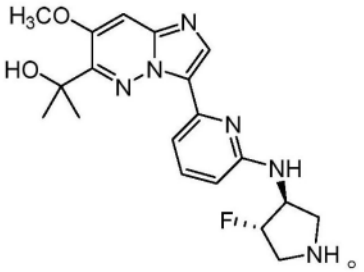




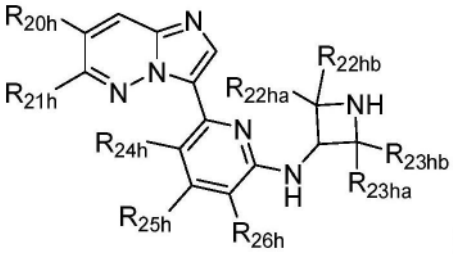


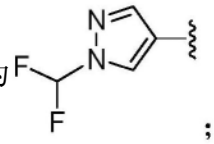
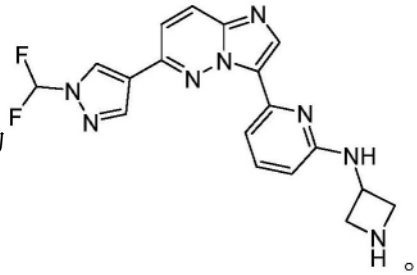




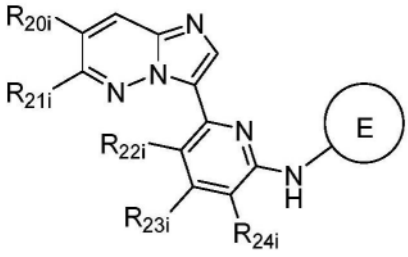






[0027] 在一个实施例中,所述式(I)化合物为式(IIh)化合物

[0028] 
式(IIh),

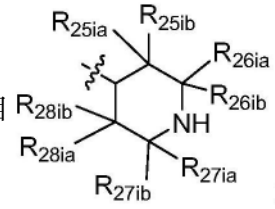
[0029] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐;其中:R_{20h}选自H和C_1-C_6烷氧基;R_{21h}选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基,其中C_1-C_6烷基任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代,并且C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C_1-C_6烷基、-OH和卤素;R_{22ha}、R_{22hb}、R_{23ha}和R_{23hb}各自独立地选自H和C_1-C_6烷基,其中C_1-C_6烷基任选地被一个或多个卤素原子取代;并且R_{24h}、R_{25h}和R_{26h}各自独立地选自H和卤素。在一个实施例中,(i)至(iv)中的至少一项适用:(i)R_{20h}为H;(ii)R_{21h}为  ;(iii)R_{22ha}、R_{22hb}、R_{23ha}和R_{23hb}各自为H;(iii)R_{24h}、R_{25h}和R_{26h}各自为H。在一个实施例中,所述化合物为  。

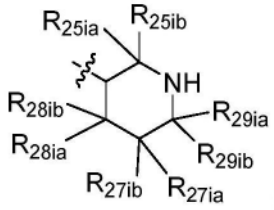
[0030] 在一个实施例中,所述式(I)化合物为式(IIi)化合物

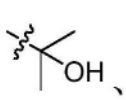
[0031] 

式（IIi），

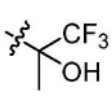
[0032] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；其中：

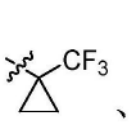
[0033] E选自 

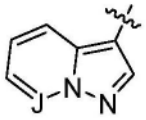
和 

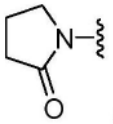
；R_{20i}选自H和C_1-C_6烷氧基；R_{21i}选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代，并且C_3-C_9杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、-OH、-C＝O和卤素；R_{22i}、R_{23i}和R_{24i}各自独立地选自H和卤素；并且R_{25ia}、R_{25ib}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}各自独立地选自H、卤素、-OH或C_1-C_6烷基。在一个实施例中，R_{25ia}、R_{25ib}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}中的一个或多个独立地选自卤素、-OH和C_1-C_6烷基。在一个实施例中，R_{25ia}、R_{25ib}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}中的每一个都是H。在一个实施例中，(i)至(xi)中的至少一项适用：(i)R_{20i}选自H和-OCH_3；(ii)R_{21i}选自 

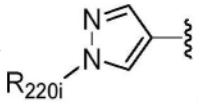
、 

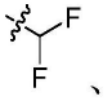
、 

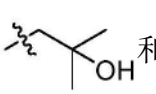
、未经取代的C_3环烷基、 

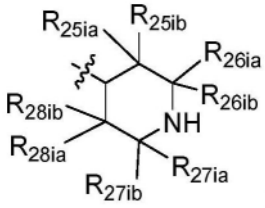
、 

，其中J为N或CH，以及 

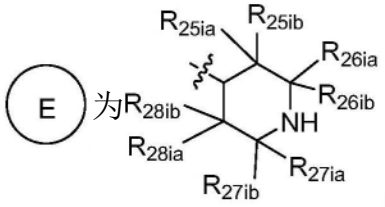
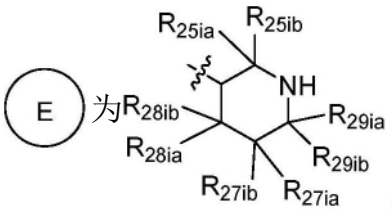
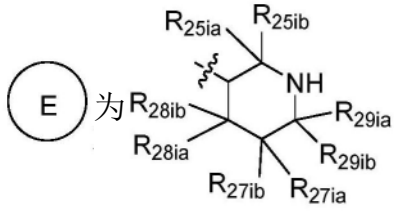
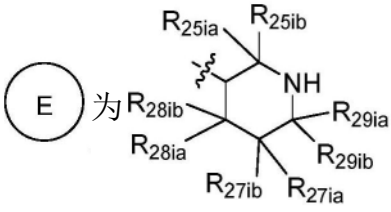
；(iii)R_{21i}为 

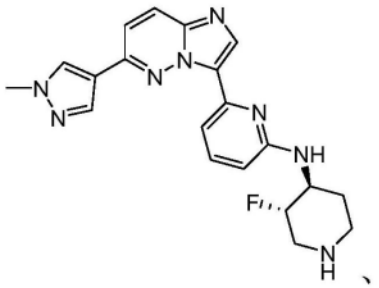
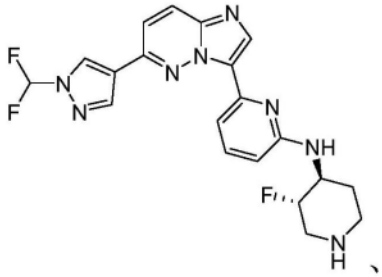
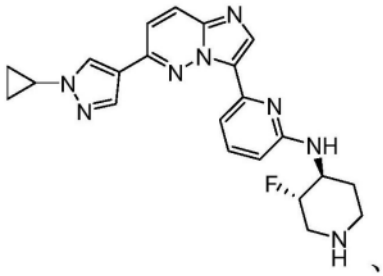
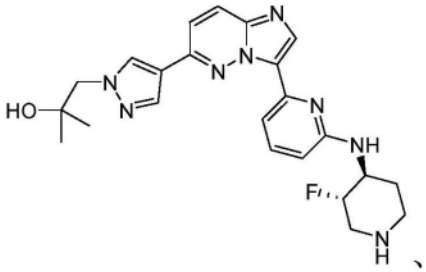
，其中R_{220i}选自-CH_3、 

、 

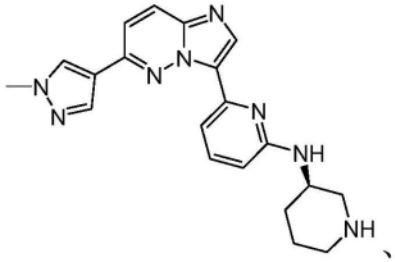
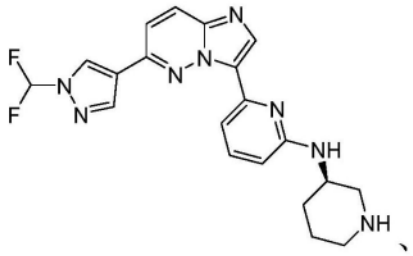
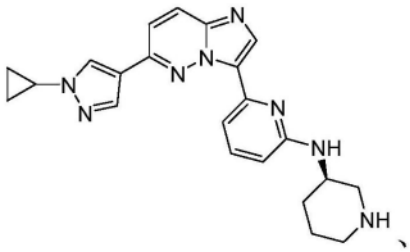
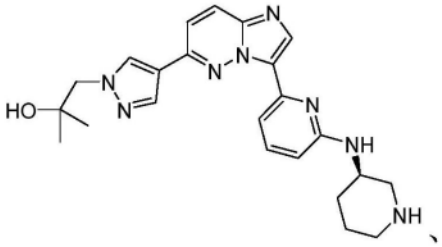
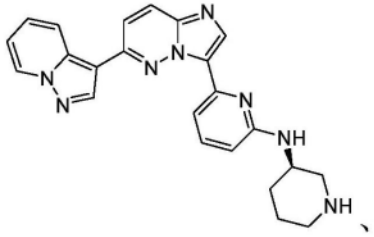
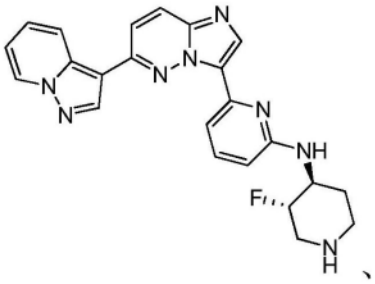
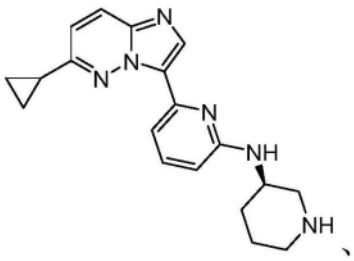
和未经取代的C_3环烷基；(iv)R_{22i}、R_{23i}和R_{24i}各自为H；(v)R_{22i}和R_{24i}各自为F，并且R_{23i}为H；(vi)R_{22i}和R_{24i}各自为H，并且R_{23i}为F；(vii) E为 

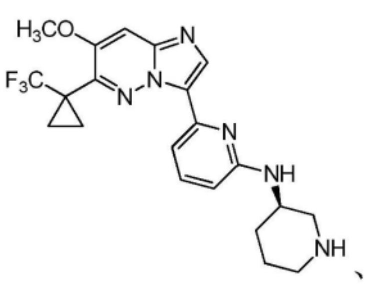
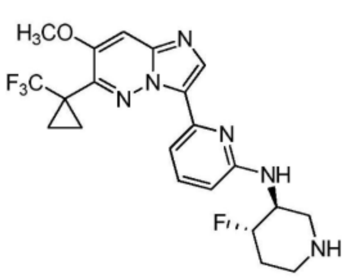
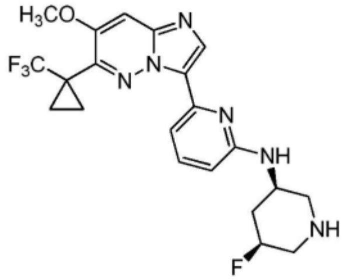
R_{25ia}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}和R_{28ib}中的每一个为H并且R_{25ib}为F；，

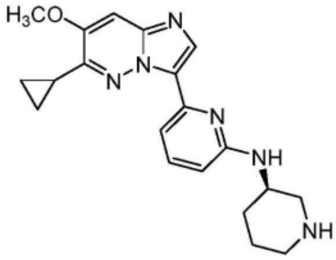
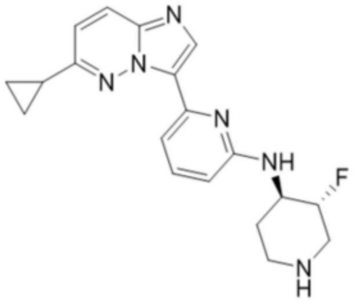
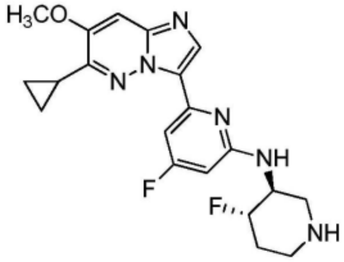
(viii)  R_{25ia}、R_{25ib}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}和R_{28ib}中的每一个为H;(ix)  R_{25ia}、R_{25ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}中的每一个为H;(x)  R_{25ia}、R_{25ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{29ia}和R_{29ib}中的每一个为H,并且R_{28ib}为F;(xi)  R_{25ia}、R_{25ib}、R_{27ia}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}中的每一个为H,并且R_{27ib}为F。在一个实施例中,所述化合物选自:

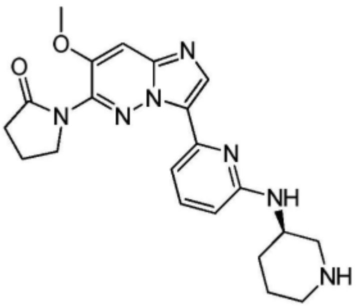
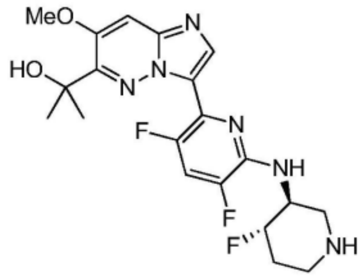





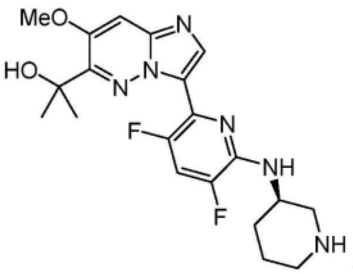
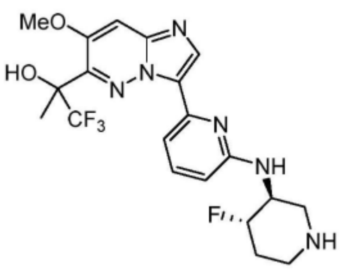
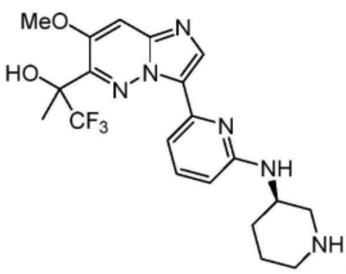
[0034]

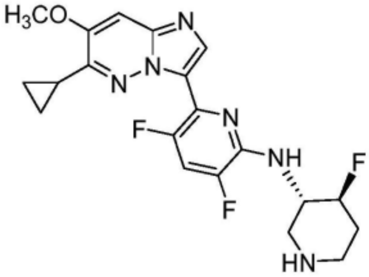
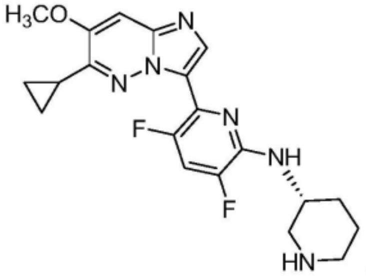








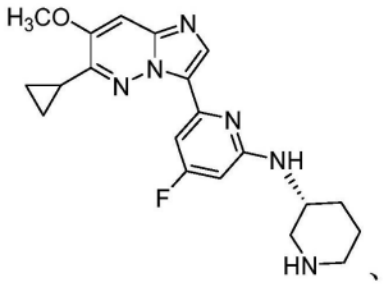
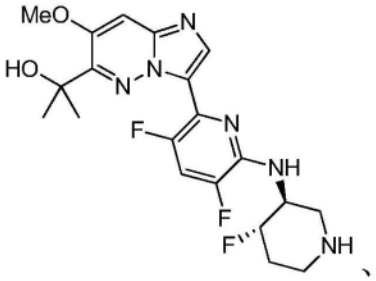
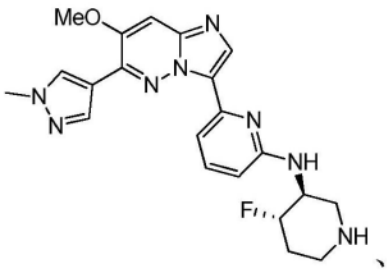
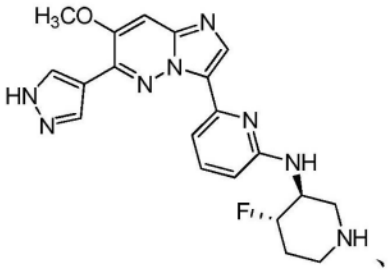
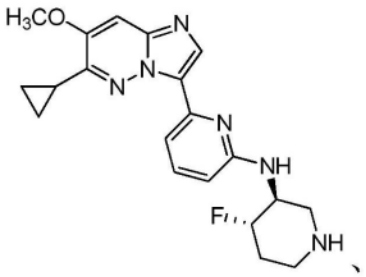
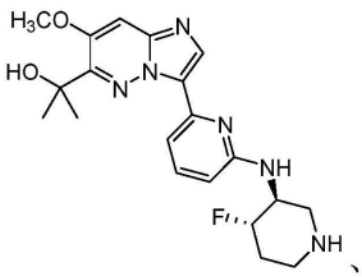
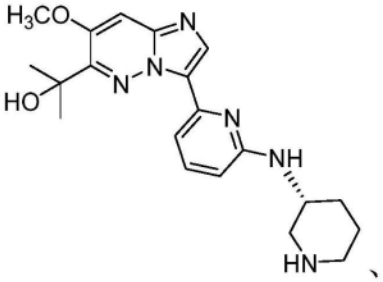
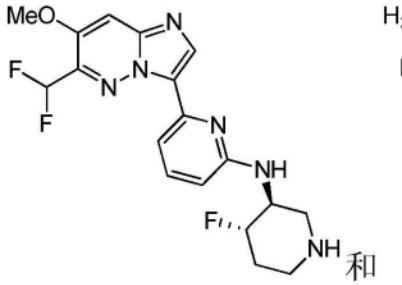
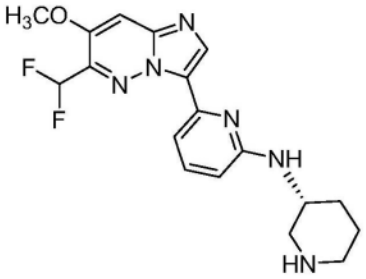
 、  、  、

 、  、  、

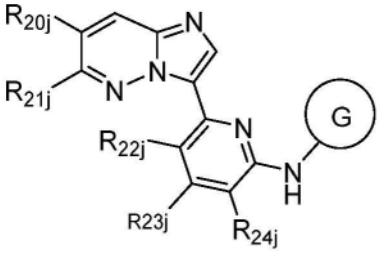
[0035]  、  、

 、  、  、

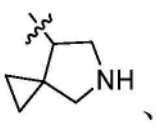
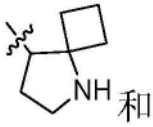
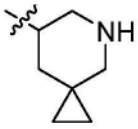
 、  、


、

、

、

、

、

、

、

和

。

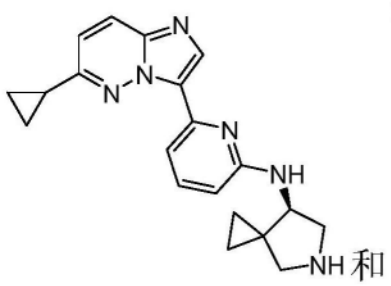
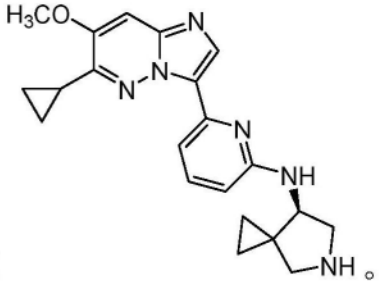
[0036] 在一个实施例中,所述式(I)化合物为式(IIj)化合物

[0037] 
式（IIj),

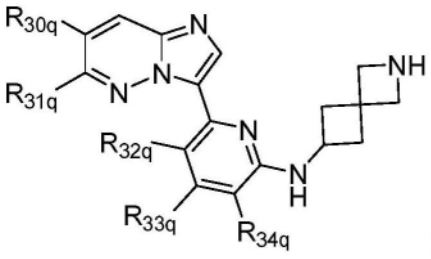
[0038] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐;其中:(G)选自

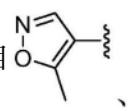
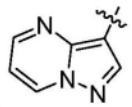
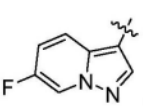
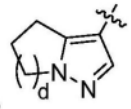
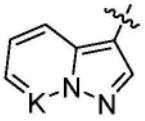
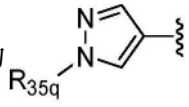

、

和

;R_{20j}选自H和C_1-C_6烷氧基;R_{21j}选自H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷

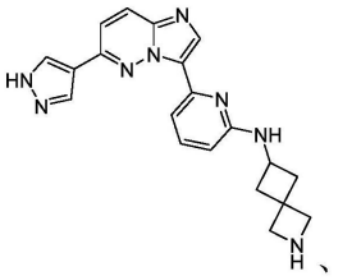
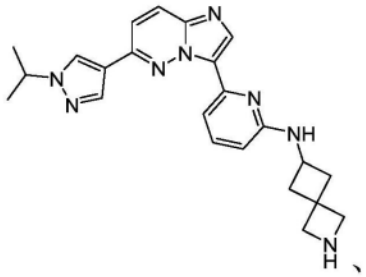
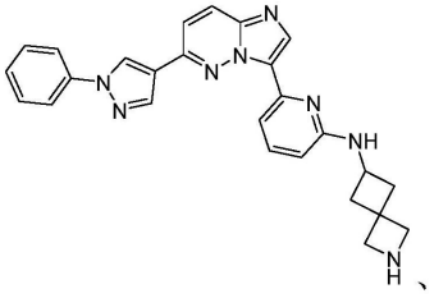
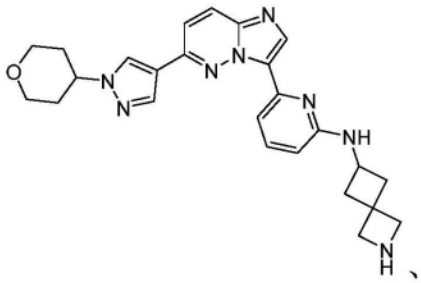
氧基和C_3-C_6环烷基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自卤素和-OH的取代基取代，并且C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代；并且R_{22j}、R_{23j}和R_{24j}各自独立地选自H和卤素。在一个实施例中，(i)至(iv)中的至少一项适用：(i)R_{20j}选自H和-OCH_3；(ii)R_{21j}为未经取代的C_3环烷基；(iii)R_{22j}、R_{23j}和R_{24j}各自为H；(iv)  为 在一个实施例中，所述化合物选自：

[0039]  和  。

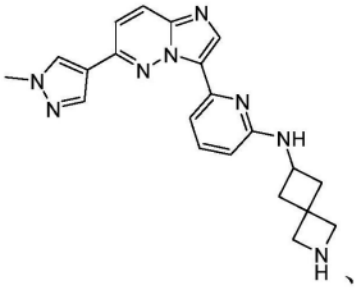
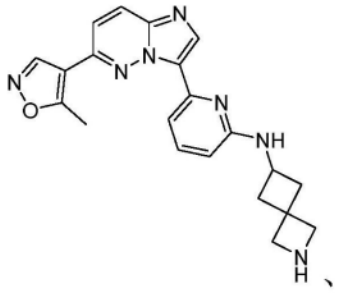
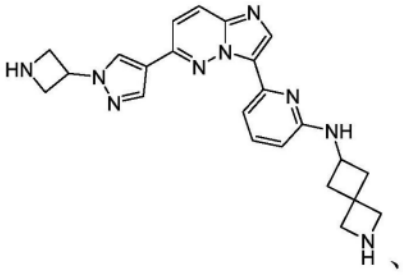
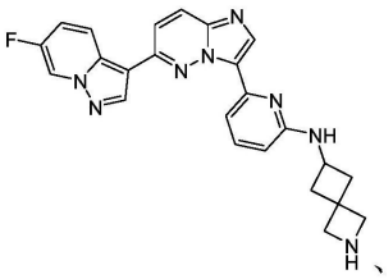
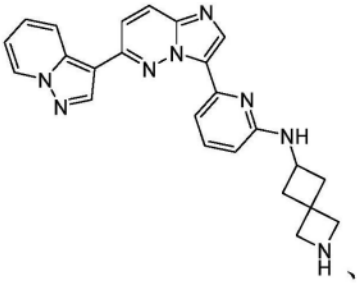
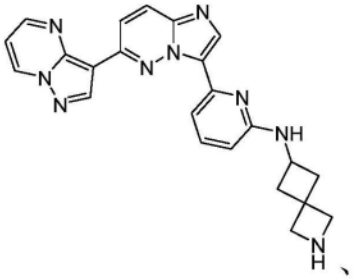
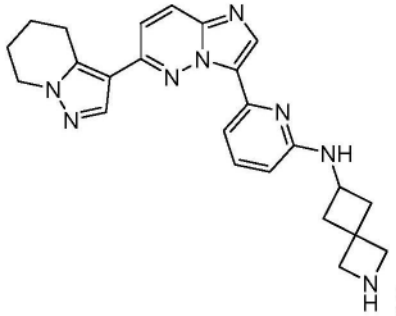
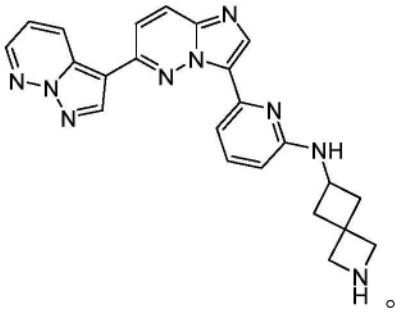
[0040] 在一个实施例中，所述式(I)化合物为式(IIIq)化合物

[0041]  式（IIIq），

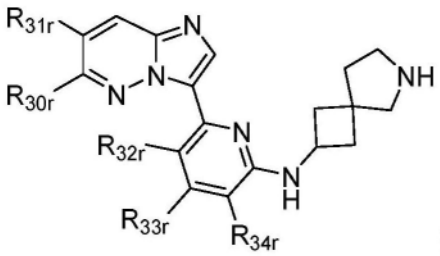
[0042] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；其中：R_{30q}选自H和C_1-C_6烷氧基；R_{31q}选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的一个或更多个取代基取代，并且C_3-C_9杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、C_6-C_{12}芳基、-OH、-C=O和卤素；并且R_{32q}、R_{33q}和R_{34q}各自独立地选自H和卤素。在一个实施例中，(i)至(iv)中的至少一项适用：(i)R_{30q}为H；(ii)R_{31q}选自  、  、  、  ，其中d为1或2，并且  其中K为N或CH；(iii)R_{31q}为  ，其中R_{35q}选自H、-CH_3、异丙基、苯基、氮杂环丁烷基和四氢吡喃基；(iv)R_{32q}、R_{33q}和R_{34q}各自为H。在一个实施例中，所述化合物选自：


、

、

、

、

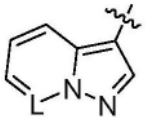
[0043]

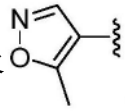

、

、

、

、

、

、

和

。

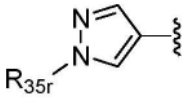
[0044] 在一个实施例中,式(I)化合物为式(IIIr)化合物

[0045] 

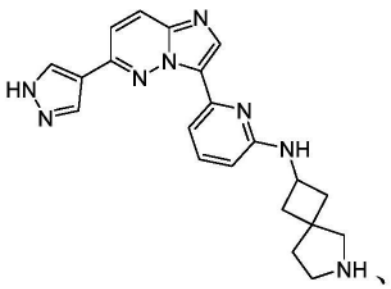
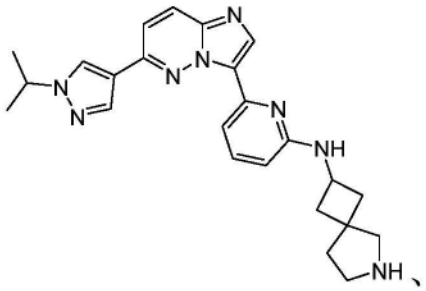
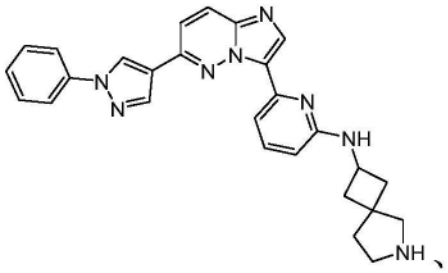
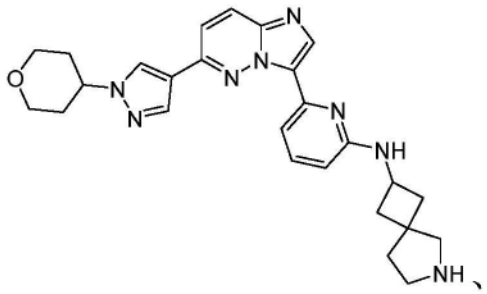
式（IIIr），

[0046] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；其中：R_{30r}选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代，并且C_3-C_9杂环基任选地选自以下的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、C_6-C_{12}芳基、-OH、-C＝O和卤素；R_{31r}选自H和C_1-C_6烷氧基；并且R_{32r}、R_{33r}和R_{34r}各自独立地选自H和卤素。在一个实施例中，(i)至(iv)中的至少一项适用：(i)R_{30r}选自 

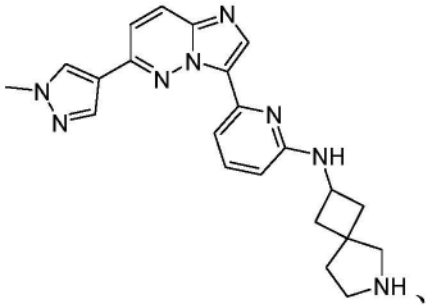
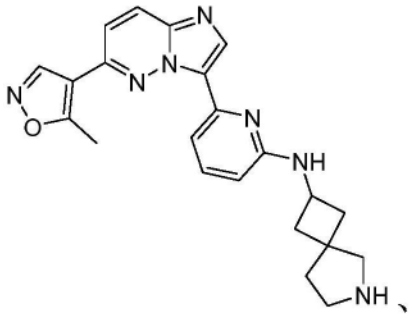
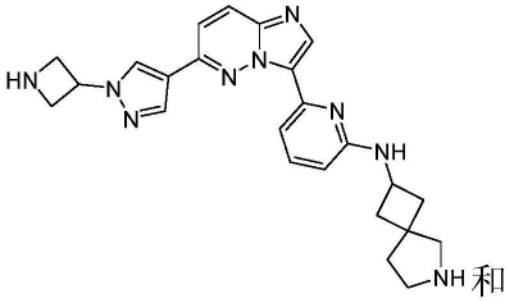
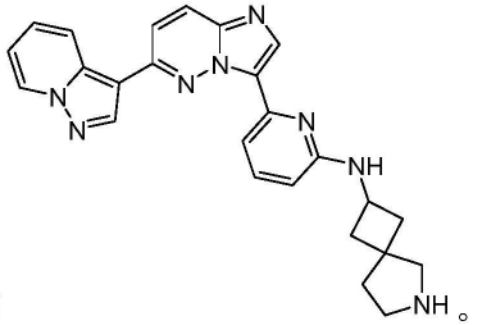
，其中L为N或CH，以及 

；(ii)R_{30r}为 

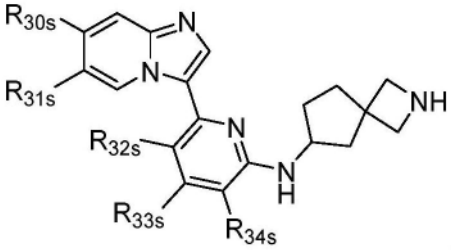
，其中R_{35r}选自H、-CH_3、异丙基、苯基、氮杂环丁烷基和四氢吡喃基；(iii)R_{31r}为H；(iv)R_{32r}、R_{33r}和R_{34r}各自为H。在一个实施例中，所述化合物选自：


、

、

、

、

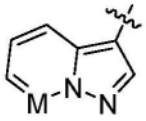
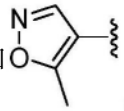
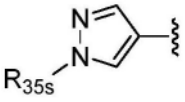
[0047]

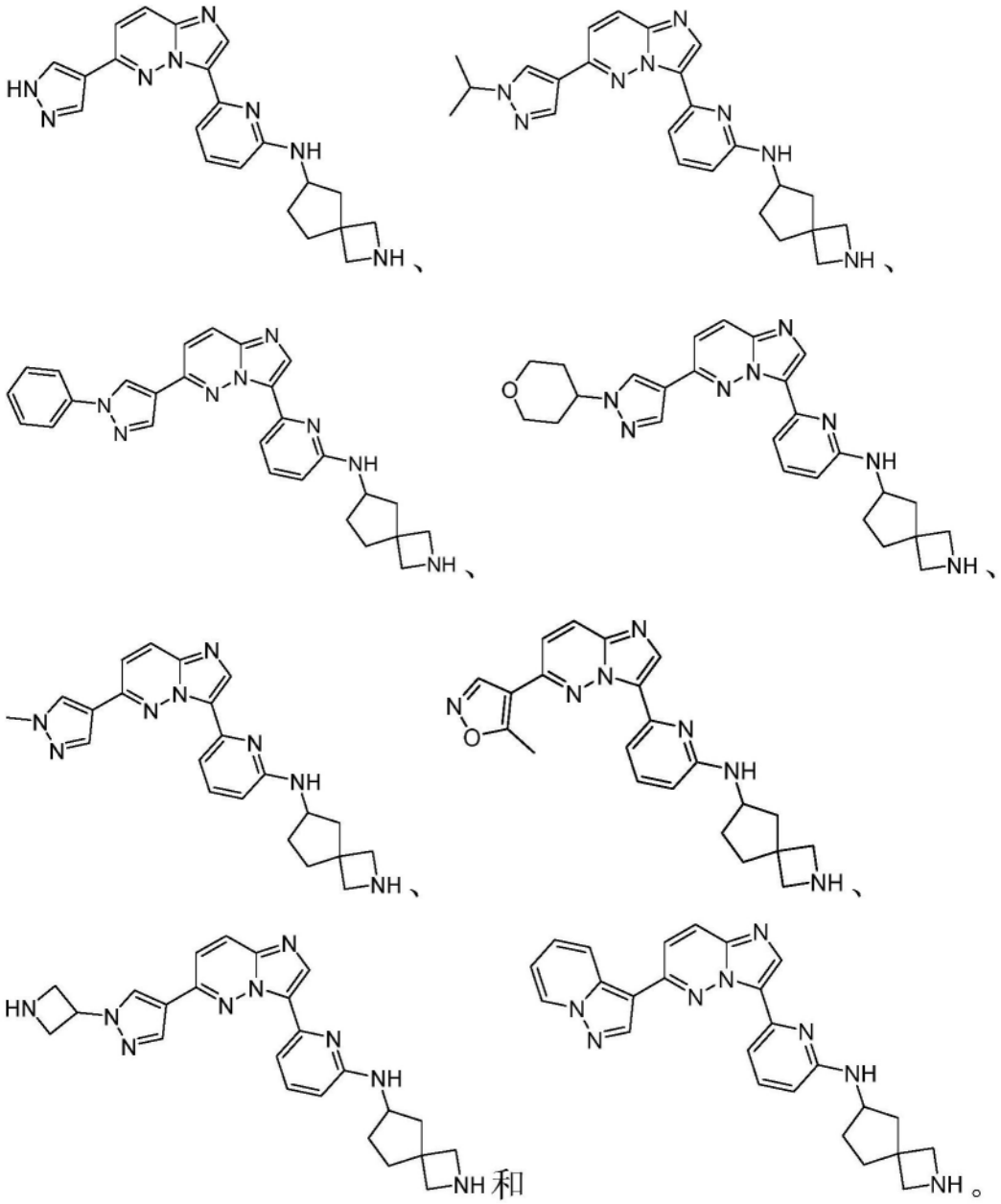

、

、

和

。

[0048] 在一个实施例中，式(I)化合物为式(IIIs)化合物

[0049]

式（IIIs），

[0050] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；其中：R_{30s}选自H和C_1-C_6烷氧基；R_{31s}选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，C_3-C_6环烷基任选地被

一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的一个或更多个取代基取代，并且C_3-C_9杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、C_6-C_{12}芳基、-OH、-C＝O和卤素；并且R_{32s}、R_{33s}和R_{34s}各自独立地选自H和卤素。在一个实施例中，(i)至(iv)中的至少一项适用：(i)R_{30s}为H；(ii)R_{31s}选自  ，其中M为N或CH和  ；(iii)R_{31s}为  ，其中R_{35s}选自H、-CH_3、异丙基、苯基、氮杂环丁烷基和四氢吡喃基；(iv)R_{32s}、R_{33s}和R_{34s}各自为H。在一个实施例中，所述化合物选自：

[0051] 

[0052] 另一方面，本公开涉及本文所公开的任何式化合物，其中所述化合物为IRAK1、IRAK4和FLT3中的至少一种的抑制剂。在一个实施例中，所述化合物为IRAK1、IRAK4和FLT3中的至少两种的抑制剂。在一个实施例中，所述化合物为IRAK1和IRAK4的抑制剂。在一个实

施例中,所述化合物为IRAK1、IRAK4和FLT3的抑制剂。在一个实施例中,FLT3选自WT FLT3、激活的FLT3和突变的FLT3。在一个实施例中,所述突变FLT3为D835Y突变的FLT3或F691L突变的FLT3。

[0053] 另一方面,本公开涉及包括本文所公开的任一个式的化合物的组合物,其中所述组合物进一步包括配方成分、佐剂或载体。在一个实施例中,所述组合物用于与以下中的一种或多种组合使用:化疗剂、BCL2抑制剂、免疫调节剂、BTK抑制剂、DNA甲基转移酶抑制剂/低甲基化剂、蒽环霉素(anthracycline)、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、嘌呤核苷类似物(抗代谢物)、异柠檬酸脱氢酶1或2(IDH1和/或IDH2)抑制剂、抗体-药物缀合物、mAb/免疫疗法、Plk抑制剂、MEK抑制剂、CDK抑制剂、CDK9抑制剂、CDK8抑制剂、视黄酸受体激动剂、TP53激活剂、CELMoD、平滑受体拮抗剂、包含ERK2/MAPK1或ERK1/MAPK3抑制剂的ERK抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、类固醇或糖皮质激素受体调节剂、EZH2抑制剂、刺猬(Hh)抑制剂、拓扑异构酶I抑制剂、拓扑异构酶II抑制剂、氨肽酶/白三烯A4水解酶抑制剂、FLT3/Axl/ALK抑制剂、FLT3/KIT/PDGFR、PKC和/或KDR抑制剂、Syk抑制剂、E选择素抑制剂、NEDD8激活剂、MDM2抑制剂、PLK1抑制剂、AuraA抑制剂、aurora激酶抑制剂、EGFR抑制剂、AuroraB/C/VEGFR1/2/3/FLT3/CSF-1R/Kit/PDGFRA/B抑制剂、AKT 1、2和/或3抑制剂、ABL1/2/SRC/EPHA2/LCK/YES1/KIT/PDGFRB/FYN抑制剂、法呢基转移酶抑制剂、BRAF/MAP2K1/MAP2K2抑制剂、Menin-KMT2A/MLL抑制剂和多激酶抑制剂。在一个实施例中,所述组合物与BCL2抑制剂组合使用。在一个实施例中,所述BCL2抑制剂为维奈托克(venetoclax)或其药学上可接受的盐。

[0054] 另一方面,本公开涉及治疗受试者的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所公开的任一个式的化合物或包括本文所公开的任一个式的化合物的组合物。在一个实施例中,所述方法包括向所述受试者施用包括治疗有效量的所述式(I)化合物以及配方成分、佐剂或载体的组合物。在一个实施例中,所述疾病或病症对白介素1受体相关激酶(IRAK)抑制和fms样酪氨酸激酶3(FLT3)抑制中的至少一种有应答。在一个实施例中,所述施用包括肠胃外施用、粘膜施用、静脉内施用、皮下施用、局部施用、皮内施用、口服施用、舌下施用、鼻内施用或肌内施用。在一个实施例中,所述化合物以约0.005mg/kg受试者体重至约1,000mg/kg受试者体重的量施用于所述受试者。在一个实施例中,所述疾病或病症包括造血系统癌症。在一个实施例中,所述疾病或病症包括骨髓增生异常综合征(MDS)和/或急性髓细胞性白血病(AML)。在一个实施例中,所述疾病或病症包括淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、具有MYD88突变的DLBCL、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤。在一个实施例中,所述疾病或病症包括选自以下的至少一种癌症:多形性胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、膀胱癌、基底细胞癌、甲状腺癌、鳞状细胞癌、神经母细胞瘤、卵巢癌、肾细胞癌、肝细胞癌、结肠癌、胰腺癌、横纹肌肉瘤、脑膜瘤、胃癌(gastric cancer)、胶质瘤、口腔癌、鼻咽癌、直肠癌、胃癌(stomach cancer)和子宫癌,或一种或多种炎性疾病或自身免疫性疾病,其特征在于过度活跃的IRAK1和/或IRAK4或其组合。在一个实施例中,所述疾病或病症包括选自以下的一种或多种炎性疾病或自身免疫性疾病:慢性炎症、脓毒症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、炎性肠病、多发性硬化症、牛皮癣、干燥综合征(

Sjögren's syndrome)、强直性脊柱炎、系统性硬化症、1型糖尿病或其组合。在一个实施例中,所述疾病或病症包括:(i)MDS、具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS;或(ii)具有剪接因子突变的AML、相对于IRAK4-Short具有增强的IRAK4-Long表达和/或活性的AML,和/或其中所述AML不是由FLT3突变驱动而是表达IRAK4-Long。在一个实施例中,具有剪接因子突变的MDS包括在U2AF1或SF3B1中具有剪接因子突变的MDS,并且所述AML剪接因子突变包括在U2AF1或SF3B1中具有剪接因子突变的AML。在一个实施例中,所述疾病或病症包括DLBCL,并且其中所述DLBCL包括DLBCL的L265P MYD88突变体(ABC)亚型或DLBCL的S219C MYD88突变体(GCB)亚型。在一个实施例中,所述方法进一步包括向所述受试者施用选自以下的一种或多种另外的疗法:化疗剂、BCL2抑制剂、免疫调节剂、BTK抑制剂、DNA甲基转移酶抑制剂/低甲基化剂、蒽环霉素、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、嘌呤核苷类似物(抗代谢物)、异柠檬酸脱氢酶1或2(IDH1和/或IDH2)抑制剂、抗体-药物缀合物、mAb/免疫疗法、Plk抑制剂、MEK抑制剂、CDK抑制剂、CDK9抑制剂、CDK8抑制剂、视黄酸受体激动剂、TP53激活剂、CELMoD、平滑受体拮抗剂、包含ERK2/MAPK1或ERK1/MAPK3抑制剂的ERK抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、类固醇或糖皮质激素受体调节剂、EZH2抑制剂、刺猬(Hh)抑制剂、拓扑异构酶I抑制剂、拓扑异构酶II抑制剂、氨肽酶/白三烯A4水解酶抑制剂、FLT3/Axl/ALK抑制剂、FLT3/KIT/PDGFR、PKC和/或KDR抑制剂、Syk抑制剂、E选择素抑制剂、NEDD8激活剂、MDM2抑制剂、PLK1抑制剂、Aura A抑制剂、aurora激酶抑制剂、EGFR抑制剂、

[0055] AuroraB/C/VEGFR1/2/3/FLT3/CSF-1R/Kit/PDGFRA/B抑制剂、AKT 1、2和/或3抑制剂、ABL1/2/SRC/EPHA2/LCK/YES1/KIT/PDGFRB/FYN抑制剂、法呢基转移酶抑制剂、BRAF/MAP2K1/MAP2K2抑制剂、Menin-KMT2A/MLL抑制剂和多激酶抑制剂。在一个实施例中,所述方法进一步包括向所述受试者施用BCL2抑制剂。在一个实施例中,所述BCL2抑制剂为维奈托克(venetoclax)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,所述疾病或病症为BCL2抑制剂耐药性疾病或病症。在一些实施例中,所述疾病或病症为维奈托克耐药性疾病或病症。在一些实施例中,所述疾病或病症为FLT3抑制剂耐药性疾病或病症。在一个实施例中,所述疾病或病症为BCL2抑制剂耐药性急性髓细胞性白血病(AML)。在一个实施例中,所述疾病或病症为维奈托克耐药性急性髓细胞性白血病(AML)。在一个实施例中,所述疾病或病症为FLT3抑制剂耐药性急性髓细胞性白血病(AML)。在一个实施例中,所述疾病或病症为BCL2抑制剂耐药性难治性急性髓细胞性白血病(AML)。在一个实施例中,所述疾病或病症为维奈托克耐药性难治性急性髓细胞性白血病(AML)。在一个实施例中,所述疾病或病症为FLT3抑制剂耐药性难治性急性髓细胞性白血病(AML)。在一个实施例中,所述疾病或病症为BCL2抑制剂耐药性复发性急性髓细胞性白血病(AML)。在一个实施例中,所述疾病或病症为维奈托克耐药性复发性急性髓细胞性白血病(AML)。在一个实施例中,所述疾病或病症为FLT3抑制剂耐药性复发性急性髓细胞性白血病(AML)。在一个实施例中,本文所公开的任一个式的化合物或包括本文所公开任一个式的化合物和一种或多种另外的疗法的组合物在一次施用或一种组合物中一起施用。在一个实施例中,本文所公开的任一个式的化合物或包括本文所公开任一个式的化合物和一种或多种另外的疗法的组合物在多于一次施用或多于一个组合物中分开施用。在一个实施例中,通过抑制所述受试者体内的IRAK1、IRAK4和FLT3中的至少一种来减轻所述疾病或病症。在一个实施例中,通过抑制所述受试者体内的IRAK1、IRAK4和FLT3

中的至少两种来减轻所述疾病或病症。在一个实施例中，通过抑制所述受试者体内的IRAK1和IRAK4来减轻所述疾病或病症。在一个实施例中，通过抑制所述受试者体内的IRAK1、IRAK4和FLT3来减轻所述疾病或病症。在一个实施例中，FLT3选自WT FLT3、激活的FLT3和突变的FLT3。在一个实施例中，所述突变FLT3为D835Y突变的FLT3或F691L突变的FLT3。

附图说明

[0056] 图1A-1B描绘了在48小时测量的化合物106和维奈托克对抑制细胞活力的浓度(nM)应答。每个细胞中的数字表示在每个给定浓度组合下活细胞的%(图1A)或过量HSA评分(图1B)。图1A:在MOLM14(D835Y)细胞中维奈托克与化合物106的10×10组合。每个细胞中的数字表示在每个给定浓度组合下的响应%。图1B:在MOLM14(D835Y)细胞中维奈托克与化合物106的10×10组合。每个细胞中的数字表示在每个给定浓度组合下的过量HSA评分。负过量HSA评分说明药物组合比单独的任何一种药物好，并且在过量HSA评分的负值较大时观察到更大的协同作用。

[0057] 图2A-2B描绘了在48小时测量的化合物108和维奈托克对抑制细胞活力的浓度(nM)应答。每个细胞中的数字表示在每个给定浓度组合下活细胞的%(图2A)或过量HSA评分(图2B)。图2A:在MOLM14(D835Y)细胞中维奈托克与化合物108的10×10组合。每个细胞中的数字表示在每个给定浓度组合下的响应%。图2B:在MOLM14(D835Y)细胞中维奈托克与化合物108的10×10组合。每个细胞中的数字表示在每个给定浓度组合下的过量HSA评分。负过量HSA评分说明药物组合比单独的任何一种药物好，并且在过量HSA评分的负值较大时观察到更大的协同作用。

[0058] 图3A-3B描绘了各种化合物在MOLM14(D835Y)细胞中以10×10组合与维奈托克协同作用的相对效力。此处，相对效力表示为在细胞活力实验中使7.8nM浓度的维奈托克完全增强到<5%的最大应答所需的化合物浓度。每个细胞中的数字表示在每个给定浓度组合下的响应%。图3A:化合物106(参见图表下方的结构)在3.1nM下完全增强7.8nM维奈托克应答，而FLT3/BTK抑制剂CG-806(参见图表右侧的结构)需要显著更高的浓度才能在相同的7.8nM维奈托克浓度下达到类似水平的增强。图3B:其它FLT3抑制剂吉特替尼半富马酸盐(参见图表下方的结构)、奎扎替尼(参见图表右侧的结构)和CA-4948(参见图表右侧的结构)也需要显著更高的浓度才能达到与具有相同的7.8nM维奈托克浓度的化合物106类似水平的增强。

具体实施方式

[0059] 以下相关申请通过全文引用的方式并出于所有目的并入本文:于2016年10月28日提交的美国专利申请第62/414,058号,U2AF1作为激活的IRAK的基因预测因子的过度表达(Overexpression of U2AF1 as a Genetic Predictor of Activated IRAK);于2016年12月2日提交的美国专利申请第62/429,289号,U2AF1作为激活的IRAK的遗传预测因子的过度表达;于2017年10月30日提交的PCT专利公开第WO 2018081738号,与激活的IRAK相关的疾病的治疗(TREATMENT OF DISEASES ASSOCIATED WITH ACTIVATED IRAK);于2019年4月4日提交的美国专利申请第16/339,692号,与激活的IRAK相关的疾病的治疗;于2013年5月22日提交的美国专利申请第61/826,211号,MDS的组合疗法(Combination Therapy for MDS);

于2014年5月22日提交的PCT专利公开第WO 2014190163号,MDS的组合疗法;于2015年10月27日发布的美国专利第9,168,257号,MDS的组合疗法;于2016年11月29日发布的美国专利第9,504,706号,MDS的组合疗法;于2018年1月2日发布的美国专利第9,855,273号,MDS的组合疗法;于2019年11月26日发布的美国专利第10,487,329号,用于治疗头颈癌的方法和组合物(Methods and Compositions for the Treatment of Head and Neck Cancer);于2016年8月17日提交的美国专利申请第62/375,965号,用于治疗疾病的化合物、组合物、方法以及用于制备化合物的方法(Compounds,Compositions,Methods for Treating Diseases,and Methods for Preparing Compounds);于2017年8月16日提交的PCT专利公开第WO 2018038988号,用于治疗疾病的化合物、组合物、方法以及用于制备化合物的方法;于2019年2月19日提交的美国专利申请第16/326,571号,用于治疗疾病的化合物、组合物、方法以及用于制备化合物的方法;于2020年2月28日提交的美国专利申请第16/804,518号,用于治疗疾病的化合物、组合物、方法以及用于制备化合物的方法;于2019年3月1日提交的美国专利申请第62/812,948号,用于治疗疾病的化合物、组合物、方法以及用于制备化合物的方法;于2020年7月31日提交的美国专利申请第63/059,815号,多环IRAK和FLT3抑制化合物以及其用途(Multi-Cyclic IRAK and FLT3 Inhibiting Compounds and Uses);于2021年7月31日提交的国际专利申请第PCT/US2021/044089号,多环IRAK和FLT3抑制化合物以及其用途;于2020年12月23日提交的美国专利申请第63/129,895号,多环IRAK和FLT3抑制化合物以及其用途;以及于2021年12月3日提交的美国专利申请第63/285,663号,IRAK抑制剂组合疗法(IRAK Inhibitors Combination Therapies)。

[0060] 尽管涵盖总体发明概念的实施例可以采取各种形式,但是在本文中描述各个实施例,应理解本公开仅被认为是示例性的,并且总体发明概念不旨在限于所公开的实施例。

[0061] 本发明的一些实施例包含本发明的化合物(例如,式(I)化合物)。其它实施例包含包括本发明化合物的组合物(例如,药物组合物)。本发明的仍其它实施例包含用于使用本发明化合物治疗例如某些疾病的组合物。一些实施例包含使用本发明化合物(例如,在组合物中或在药物组合物中)用于施用和治疗的方法。另外的实施例包含用于制备本发明化合物的方法。又另外的实施例包含用于确定特定患者是否可能对本发明化合物和组合物的此类治疗有应答的方法。

[0062] 除非另有说明,否则术语应根据相关领域中普通技术人员的常规用法来理解。

[0063] 本文所使用的缩写具有它们在化学领域和生物学领域内的常规含义。本文所阐述的化学结构和式为根据化学领域中已知的化学价的标准规则构建的。

[0064] 当取代基由其常规化学式(从左到右书写)指定时,其同等地涵盖从右到左书写结构时产生的化学上相同的取代基,例如,$-CH_2O-$等价于$-OCH_2-$。

[0065] 如本文所使用的,关于式(I)、(II)、(III)等的化合物,术语“连接的”表示稳定的共价键,某些优选的连接点对于本领域普通技术人员来说为显而易见的。

[0066] 如本文所使用的(除非另有规定),术语“烷基”意指单价、直链或支链烃链,其可以为完全饱和的、单不饱和的或多不饱和的,并且可以包含具有指定的碳原子数量的二价和多价基团(即,C_1-C_{10}意指一个至十个碳)。例如,术语“C_1-C_7烷基”或“C_1-C_4烷基”分别指具有1个至7个(例如,1个、2个、3个、4个、5个、6个或7个)或1个至4个(例如,1个、2个、3个或4个)碳原子的直链或支链饱和烃基。C_1-C_7烷基的实例包含但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、

正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、正己基和正庚基。C_1-C_4烷基部分的实例包含但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基。

[0067] 如本文所使用的(除非另有说明),术语“烯基”意指包含一个或多个(例如,1个、2个、3个或4个)双键的单价直链或支链的烃链。双键可以出现在沿链的任何稳定点,并且碳-碳双键可以具有顺式或反式构型。例如,此定义应包含但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一碳烯基、1,5-辛二烯基、1,4,7-壬三烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、乙基环己烯基、丁烯基环戊基、1-戊基-3-环己烯基等。类似地,“杂烯基”是指具有一个或多个双键的杂烷基。烯基的另外的实例包含但不限于乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基和5-己烯基。

[0068] 如本文所使用的(除非另有说明),术语“炔基”意指包含一个或多个(例如,1个、2个、3个或4个)三键并且还可以在链中任选地包含一个或多个(例如,1个、2个、3个或4个)双键的单价直链或支链的烃链。炔基的实例包含但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基和5-己炔基。

[0069] 如本文所使用的(除非另有说明),术语“烷氧基”意指通过氧原子(烷基-O-)与分子的其余部分连接的上述烷基、烯基或炔基中的任一个。烷氧基的实例包含但不限于甲氧基(有时示出为MeO-)、乙氧基、异丙氧基、丙氧基和丁氧基。

[0070] 除非另外说明,否则术语“亚烷基”,其本身或作为另一个取代基的一部分,意指衍生自烷基、烯基或炔基的二价基团,如但不限于通过-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-所例示的。通常,烷基(或亚烷基)将具有1个至24个碳原子,其中具有10个或更少碳原子的那些基团在本文所公开的化合物中为优选的。“低级烷基”或“低级亚烷基”为短链烷基或亚烷基,通常具有八个或更少的碳原子。

[0071] 如本文所使用的(除非另有说明),术语“环烷基”是指单价单环或双环的3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元烃基。环可以为饱和的或部分不饱和的。环烷基的实例包含但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和双环烷基(例如,双环辛烷(如[2.2.2]双环辛烷或[3.3.0]双环辛烷、双环壬烷(如[4.3.0]双环壬烷)和双环癸烷(如[4.4.0]双环癸烷(十氢化萘))或螺环化合物)或螺环化合物)。对于单环环烷基,环不是芳香族的。对于双环环烷基,如果一个环为芳香族的,则另一个不是芳香族的。对于双环环烷基,一个或两个环可以被取代。

[0072] 除非另外说明,否则术语“杂烷基”本身或与另一个术语组合,意指由至少一个碳原子和至少一个选自由O、N、P、Si和S组成的组的杂原子组成的稳定直链或支链或其组合,并且其中氮和硫原子可以任选地被氧化,并且氮杂原子可以任选地被季铵化。杂原子O、N、P、S和Si可以置于杂烷基的任何内部位置或烷基附接到分子其余部分的位置。实例包含但不限于:-CH_2-CH_2-O-CH_3、-CH_2-CH_2-NH-CH_3、-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3、-CH_2-S-CH_2-CH_3、-CH_2-CH_2、-S(O)-CH_3、-CH_2-CH_2-S(O)$_2$-CH_3、-CH=CH-O-CH_3、-Si(CH_3)$_3$、-CH_2-CH=N-OCH_3、-CH=CH-N(CH_3)-CH_3、-O-CH_3、-O-CH_2-CH_3和-CN。至多两个杂原子可以为连续的,例如-CH_2-NH-OCH_3。

[0073] 类似地,除非另有说明,否则术语“杂亚烷基”本身或作为另一个取代基的一部分,意指衍生自杂烷基的二价基团,如但不限于-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-和-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-

所例示的。对于亚杂烷基，杂原子还可以占据链末端(例如，亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)中的任一个或两个。仍进一步地，对于亚烷基和亚杂烷基连接基团，连接基团的式书写的方向并不暗示连接基团的朝向。例如，式-C(O)$_2$R'-表示-C(O)$_2$R'-和-R'C(O)$_2$-两者。如上文所描述的，如本文所使用的杂烷基包含通过杂原子与分子的其余部分连接的那些基团，如-C(O)R'、-C(O)NR'、-NR'R″、-OR'、-SR'和/或-SO$_2$R'。在叙述“杂烷基”随后叙述特定杂烷基，例如-NR'R″等的情况下，应当理解术语杂烷基和-NR'R″不是冗余的或相互排斥的。相反，叙述特定杂烷基以增加清晰性。因此，术语“杂烷基”在本文中不应被解释为排除如-NR'R″等特定杂烷基。

[0074] 如本文所使用的(除非另有说明)，术语“卤素”或“卤代”意指单价Cl、F、Br或I。另外，如“卤代烷基”等术语意指包含单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代(C_1-C_4)烷基”包含但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0075] 如本文所使用的(除非另有说明)，术语“芳基”意指单价、单环或双环、5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元或12元芳香族烃基，并且也意指多不饱和、芳香族烃取代基，其可以为稠合在一起(即稠合环芳基)或共价连接的一个或多个环(优选地，1个至3个环)。稠合环芳基是指稠合在一起的多个环，其中稠合环中的至少一个环为芳基环。芳基的实例包含但不限于苯基、萘基、甲苯基和二甲苯基。对于为双环的芳基，一个或两个环可以被取代。

[0076] 如本文所使用的(除非另有说明)，术语“杂芳基”意指单价单环或双环的5、6、7、8、9、10、11或12元烃基，其中1个、2个、3个、4个、5个或6个碳原子被独立地选自氮、氧或硫原子的杂原子替代，并且单环或双环系统为芳香族的。杂芳基(或环)可以含有选自N、O和S的一个至四个杂原子，其中氮原子和硫原子任选地被氧化，并且氮原子任选地被季铵化。因此，术语“杂芳基”包含稠合环杂芳基(即，稠合在一起的多个环，其中稠合环中的至少一个环为杂芳环)。5,6-稠合环杂亚芳基是指稠合在一起，其中一个环具有5个成员并且另一个环具有6个成员，并且其中至少一个环为杂芳基环的两个环。同样，6,6-稠合环杂亚芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有6个成员并且另一个环具有6个成员，并且其中至少一个环为杂芳基环。并且6,5-稠合环杂亚芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有6个成员并且另一个环具有5个成员，并且其中至少一个环为杂芳基环。杂芳基可以通过碳或杂原子与分子的其余部分连接。杂芳基的实例包含但不限于噻吩基(或苯硫基)、呋喃基、吲哚基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、恶唑基、噻唑基、喹啉基、嘧啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、1H-吡唑-4-基、1-Me-吡唑-4-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、3,5-二甲基异恶唑基、1H-吡咯-3-基、3,5-二-Me-吡唑基和1H-吡唑-4-基。对于双环杂芳基，如果一个环为芳基，则另一个为杂芳基。对于双环杂芳基，一个或两个环可以具有一个或多个杂原子。对于双环杂芳基，一个或两个环可以被取代。

[0077] 单独或作为另一取代基的一部分，“亚芳基”和“亚杂芳基”意指分别衍生于芳基和杂芳基的二价基团。因此，术语“芳基”可以表示共价连接在能够形成稳定共价键的任何环位置处的未经取代的、单取代的、二取代的或三取代的单环、多环、二芳基的和杂环芳香族基团，某些优选的连接点对本领域技术人员来说为显而易见的(例如，3-吲哚基、4-咪唑基)。芳基取代基独立地选自由以下组成的组：卤代、硝基、氰基、三卤甲基、C_{1-16}烷基、芳基C_{1-16}烷基、C_{0-16}烷氧基C_{0-16}烷基、芳基C_{0-16}烷氧基C_{0-16}烷基、C_{0-16}烷硫基C_{0-16}烷基、芳基C_{0-16}烷硫基C_{0-16}烷基、C_{0-16}烷基氨基C_{0-16}烷基、芳基C_{0-16}烷基氨基C_{0-16}烷基、二(芳基C_{1-16}烷基)氨基

C_{0-16}烷基、C_{1-16}烷基羰基C_{0-16}烷基、芳基C_{1-16}烷基羰基C_{0-16}烷基、C_{1-16}烷基羧基C_{0-16}烷基、芳基C_{1-16}烷基羧基C_{0-16}烷基、C_{1-16}烷基羰基氨基C_{0-16}烷基、芳基C_{1-16}烷基羰基氨基C_{0-16}烷基，-C_{0-16}烷基$COOR_4$，-C_{0-16}烷基$CONR_5R_6$，其中R_4、R_5和R_6独立地选自氢、C_1-C_{11}烷基、芳基C_0-C_{11}烷基，或R_5和R_6与其所连接的氮一起形成含有3个至8个碳原子的环系统，所述环系统具有或不具有一个C_{1-16}烷基、芳基C_0-C_{16}烷基或C_0-Cl_{16}烷基芳基取代基。芳基包含但不限于吡唑基和三唑基。

[0078] 为简洁起见，术语“芳基”在与其它术语(例如，芳氧基、芳基硫氧基、芳基烷基)组合使用时包含如上文所定义的芳基环和杂芳基环两者。因此，术语“芳基烷基”、“芳烷基”等意指包含其中芳基连接到烷基(例如，苄基、苯乙基、吡啶基甲基等)的那些基团，所述烷基包含其中碳原子(例如，亚甲基)已经被例如氧原子(例如，苯氧基甲基、2-吡啶基氧基甲基、3-(1-萘氧基)丙基等)或硫原子置换的那些烷基。因此，术语“芳基烷基”等(例如(4-羟基苯基)乙基、(2-氨基萘基)己基、吡啶基环戊基)表示通过如上文定义的具有所示碳原子数的烷基连接的如上所定义的芳基。

[0079] 除非另外说明，否则术语“环烷基”和“杂环烷基”(也称为“杂环基”)，其本身或与其它术语组合，分别意指“烷基”和“杂烷基”的环状形式。环烷基的实例包含但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。如本文所使用的(除非另有说明)，术语“杂环烷基”或“杂环基”意指单价单环或双环的5、6、7、8、9、10、11或12元烃基，其中1个、2个、3个、4个、5个或6个碳原子被独立地选自氮原子、氧原子或硫原子的杂原子替代，并且单环或双环系统不是芳香族的。另外地，对于杂环烷基，杂原子可以占据杂环与分子连接的其余部分的位置。杂环烷基的实例包含但不限于1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基，4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基、四氢吡喃、吡咯烷基(例如，吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基或吡咯烷-4-基)、哌嗪基(例如，哌嗪-1-基、哌嗪-2-基、哌嗪-3-基或哌嗪-4-基)、哌啶基(例如，哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基或哌啶-4-基)和吗啉基(例如，吗啉-1-基、吗啉-2-基、吗啉-3-基或吗啉-4-基)。对于双环杂环基，如果一个环为芳香族的(例如，单环芳基或杂芳基)，则另一个环不是芳香族的。对于双环杂环基，一个或两个环可以具有一个或多个杂原子。对于双环杂环基，一个或两个环可以被取代等。“亚环烷基”和“亚杂环烷基”本身或作为另一取代基的一部分，意指分别衍生自环烷基和杂环烷基的二价基团。

[0080] 如本文所使用的(除非另有说明)，术语“杂原子”意指选自氮原子、氧原子或硫原子的原子。

[0081] 如本文所使用的(除非另有说明)，术语“羟基(hydroxy)”或“羟基(hydroxyl)”意指单价-OH基团。

[0082] 除非另外说明，否则术语“酰基”意指-C(O)R，其中R为经取代的或未经取代的烷基、经取代的或未经取代的环烷基、经取代的或未经取代的杂烷基、经取代的或未经取代的杂环烷基、经取代的或未经取代的芳基或经取代的或未经取代的杂芳基。

[0083] 如本文所使用的，术语“氧代”意指与碳原子双键键合的氧。

[0084] 如本文所使用的，术语“烷基磺酰基”意指具有式-S(O_2)-R’的部分，其中R’为如上文所定义的烷基。R’可以具有指定数量的碳(例如，“C_1-C_4烷基磺酰基”)。

[0085] 术语“羰基氧基”表示通过氧桥连接的羰基。

[0086] 在上述定义中，术语“烷基”和“烯基”可以互换使用，只要形成稳定的化学实体，这对本领域技术人员来说为显而易见的。

[0087] 术语“接头”是指介于取代基之间的连接基团。在一些实施例中，接头包含酰胺基(-CONH-R^n或-NHCO-R^n)、硫代酰胺基(-CSNH-R^n或-NHCS-R^n)、羧基(-CO_2-R^n或-OCOR^n)、羰基(-CO-R^n)、脲(-NHCONH-R^n)、硫脲(-NHCSNH-R^n)、磺酰胺基(-NHSO_2-R^n或-SO_2NH-R^n)、醚(-O-R^n)、磺酰基(-SO_2-R^n)、磺酰氧基(-SO-R^n)、氨基甲酰氧基(-NHCO_2-R^n或-OCONH-R^n)或氨基(-NHR^n)连接部分。

[0088] 上述术语中的每一个(例如，“烷基”、“杂烷基”、“芳基”和“杂芳基”等)包含所示基团的经取代的和未经取代的形式。本文提供了针对每种类型的基团的优选取代基。

[0089] 如本文所使用的(除非另有说明)，术语“经取代的”(例如，如在经取代的烷基中)意指化学基团(具有一个或多个氢原子)中的一个或多个氢原子可以被选自特定选项的一个或多个非氢取代基替代。替代可以发生在一个或多个位置处。术语“任选地被取代”意指化学基团(具有一个或多个氢原子)中的一个或多个氢原子可以但不必须被取代。

[0090] 如本文所使用的，“取代基”是指非氢取代基，其可以为并且优选地为选自以下部分的基团：

[0091] (A)-NH_2、-SH、-CN、-CF_3、-NO_2、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-N$(CH_3)_2$、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-CON$(CH_3)_2$、未经取代的C_1-C_7烷基、未经取代的C_1-C_7杂烷基、未经取代的C_1-C_7全氟烷基、未经取代的C_1-C_7烷氧基、未经取代的C_1-C_7卤代烷氧基、未经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基、未经取代的芳基、未经取代的杂芳基，以及

[0092] (B)被选自以下中的至少一个取代基取代的C_1-C_7烷基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基：

[0093] (i)-NH_2、-SH、-CN、-CF_3、-NO_2、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-N$(CH_3)_2$、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-CON$(CH_3)_2$、未经取代的C_1-C_7烷基、未经取代的C_1-C_7杂烷基、未经取代的C_1-C_7全氟烷基、未经取代的C_1-C_7烷氧基、未经取代的C_1-C_7卤代烷氧基、未经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基、未经取代的芳基、未经取代的杂芳基，以及

[0094] (ii)被选自以下中的至少一个取代基取代的C_1-C_7烷基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基：

[0095] (a)-NH_2、-SH、-CN、-CF_3、-NO_2、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-N$(CH_3)_2$、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-CON$(CH_3)_2$、未经取代的C_1-C_7烷基、未经取代的C_1-C_7杂烷基、未经取代的C_1-C_7全氟烷基、未经取代的C_1-C_7烷氧基、未经取代的C_1-C_7卤代烷氧基、未经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基、未经取代的芳基、未经取代的杂芳基，以及

[0096] (b)被选自以下中的至少一个取代基取代的C_1-C_7烷基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基：(i)-NH_2、-SH、-CN、-CF_3、-NO_2、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-N$(CH_3)_2$、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-CON$(CH_3)_2$、未经取代的C_1-C_7烷基、未经

取代的C_1-C_7杂烷基、未经取代的C_1-C_7全氟烷基、未经取代的C_1-C_7烷氧基、未经取代的C_1-C_7卤代烷氧基、未经取代的环烷基、未经取代的杂环烷基、未经取代的芳基、未经取代的杂芳基。

[0097] 如本文所用使用的，“大小受限的取代基(size-limited substituent)”或“大小受限的取代基(size-limited substituent group)”意指基团，例如选自上文所描述的所有取代基中的“取代基”，其中每个经取代的或未经取代的烷基为经取代的或未经取代的C_1-C_{20}烷基，每个经取代的或未经取代的杂烷基为经取代的或未经取代的2元至20元杂烷基，每个经取代的或未经取代的环烷基为经取代的或未经取代的C_4-C_8环烷基，并且每个经取代的或未经取代的杂环烷基为经取代的或未经取代的4元至8元杂环烷基。

[0098] 如本文所用使用的，“低级取代基(lower substituent)”或“低级取代基(lower substituent group)”意指基团，例如选自上文所描述的所有取代基中的“取代基”，其中每个经取代的或未经取代的烷基为经取代的或未经取代的C_1-C_8烷基，每个经取代的或未经取代的杂烷基为经取代的或未经取代的2元至8元杂烷基，每个经取代的或未经取代的环烷基为经取代的或未经取代的C_5-C_7环烷基，并且每个经取代的或未经取代的杂环烷基为经取代的或未经取代的5元至7元杂环烷基。

[0099] 除非另有明确说明，否则在数值上下文中使用的术语“约”表示数值的+/-10％的范围。

[0100] 对于一个或多个手性中心中的任一个，本发明的一些化合物可以具有一个或多个手性中心并且可以以光学活性形式和外消旋形式存在并分离。一些化合物可以表现出多态性。本发明的化合物(例如，式I)涵盖任何光学活性形式、外消旋体形式、立体异构体形式、多态性或其混合物。如果手性中心未提供化学结构中其构型(即，R或S)的指示，则应认为它表示R、S或外消旋体。

[0101] 如本文所使用的，术语“样品”涵盖从受试者或患者获得的样品。样品可以为任何生物组织或流体。此类样品包含但不限于痰、唾液、颊样品、口腔样品、血液、血清、粘液、血浆、尿液、血细胞(例如，白细胞)、循环细胞(例如，血液中的干细胞或内皮细胞)、组织、核心或细针活检样品、含细胞体液、游离漂浮核酸、尿液、粪便、腹膜液和胸膜液、泪液或其中的细胞。样品还可以包含组织切片，如用于组织学目的的冷冻或固定切片，或显微切割的细胞或其胞外部分。待分析的样品可以为来自组织活检的组织材料或切除的细胞材料，所述组织活检通过抽吸或打孔、切除或通过导致活检的任何其它外科方法获得。此类样品可以包括从受试者或患者获得的细胞。在一些实施例中，样品为体液，其包含例如血液、血清、粘液、血浆、淋巴、腹水、妇科流体或尿液，但不限于这些流体。在一些实施例中，样品可以为非侵入性样品，例如盐水漱口液、颊刮片、颊拭子等。

[0102] 如本文所使用的，“血液”可以包含例如血浆、血清、全血、血液裂解物等。

[0103] 如本文所使用的，术语“评估”包含任何形式的测量并且包含确定要素是否存在。术语“确定”、“测量”、“评估(evaluating、assessing)”和“分析”和“测定”可以互换使用并且包含定量和/或定性确定。

[0104] 如本文所使用的，关于癌症类型的术语“监测”是指基于风险和/或死亡率确定癌症类型的严重性或程度或分层癌症类型的方法或过程。在一些实施例中，监测涉及确定向患者施用的治疗的治疗功效的方法或过程。

[0105] 如本文所使用的,“结果”可以指所研究的结果。在一些实施例中,“结果”可以指在给定时间范围内的存活率/死亡率。例如,“结果”可以指超过1个月、3个月、6个月、1年、5年或10年或更长时间的存活率/死亡率。在一些实施例中,不良结果的风险增加表明疗法具有不良功效,并且不良结果的风险降低表明疗法具有良好功效。

[0106] 如本文所使用的,术语“高风险临床试验”是指测试剂具有“超过最小风险”的测试(如由机构审查委员会或IRB所使用的术语所定义的)。在一些实施例中,高风险临床试验为药物试验。

[0107] 如本文所使用的,术语“低风险临床试验”是指受试者具有“最小风险”(如由IRB所使用的术语定义的)的测试剂。在一些实施例中,低风险临床试验为不是药物试验的试验。在一些实施例中,低风险临床试验为涉及使用监控器或临床实践过程的试验。在一些实施例中,低风险临床试验为观察性临床试验。

[0108] 如本文所使用的,术语“调制的”或“调制”、“调节的”或“调节”和“差异调节的”可以指上调(即激活或刺激,例如通过痛苦或增强)和下调(即抑制(inhibition)或抑制(suppression),例如通过拮抗、减少或抑制),除非另有规定或从特定用法的上下文中明确说明。

[0109] 如本文所用,术语“受试者”是指动物王国中任何合适的(例如,可治疗的)成员。在所述方法中,受试者优选地为哺乳动物。在所述方法中,受试者优选地为人患者。在所述方法中,受试者可以为哺乳动物儿科患者。在所述方法中,所述儿科患者为18岁以下的哺乳动物(例如,优选地人)患者,而成年患者为18或以上。

[0110] 如本文所使用的,除非另有说明,否则术语“治疗”(“treating”)(以及其变体,如“治疗”(“treatment”)、“治疗”(“treating”)、“治疗”(“treat”)等)应在其最广泛的上下文中考虑,并且是指获得期望的药理学和/或生理学效果。特别地,例如,术语“治疗”可能不一定意味着或需要对动物进行治疗直到完全康复。因此,“治疗”包含症状的减轻、与病状相关的症状或效应的缓解、病状严重程度的降低或预防、预防性减轻症状或以其它方式降低发展特定病状的风险。在一些方面,“治疗”可能不需要或不包含预防。如本文所使用的,提及“治疗”动物包含但不限于预防性治疗和治疗性治疗。就完全或部分预防疾病或其症状而言,所述效果可以为预防性的,和/或就部分或完全治愈疾病和/或可归因于疾病的副作用而言可以为治疗性的。如本文所使用的,“治疗”涵盖对受试者的疾病的任何治疗,优选地对哺乳动物的(例如,人的)进行治疗,并且可以包含以下中的一种或多种:(a)预防疾病在可能倾向于患有疾病但尚未被诊断为患有疾病的受试者体内发生;(b)抑制疾病,即,阻止其发展;以及(c)减轻疾病,即,导致疾病消退或消除和/或减轻一种或多种疾病症状。在所述方法的特定方面,如以IRAK表达失调或IRAK介导的信号传导途径失调(例如,过度活跃)为特征的病症或病症,治疗可以为或包含减少此类表达或信号传导。“治疗”也可以涵盖递送药剂或施用疗法,以提供药理学效果,即使在没有疾病或病状的情况下也是如此。本文所描述的组合物(例如,药物组合物)中的任一种均可以用于治疗合适的受试者。

[0111] “治疗有效量”意指有效达到期望和/或有益效果的量。可以以一种或多种施用来施用有效量。在所述方法中,治疗有效量为适于治疗适应症的量。治疗适应症意指达到任何期望的效果,如减轻、改善、稳定、逆转、减缓或延迟疾病进展、增加寿命质量或延长寿命中的一种或多种。此类实现可以通过任何合适的方法来测量,如肿瘤大小或血细胞计数的测

量,或任何其它合适的测量。

[0112] 如本文所使用的,术语“标志物”或“生物标志物”是指生物分子,例如核酸、肽、蛋白质、激素等,其存在或浓度可以被检测到并与已知的状况(如疾病状态)相关。其也可以用于指差异表达的基因,其表达模式可以用作健康条件或疾病状态下的预测、预后或诊断过程的一部分,或可替代地,其可以用于鉴定有用的治疗或预防疗法的方法中。

[0113] 如本文所使用的,mRNA“同种型”为特定mRNA或基因的替代转录物。此术语包含前mRNA、未成熟mRNA、成熟mRNA、切割的或以其它方式截短、缩短或异常的mRNA、经修饰的mRNA(例如,含有任何残基修饰、封端变体、多腺苷酸化变体等)等。

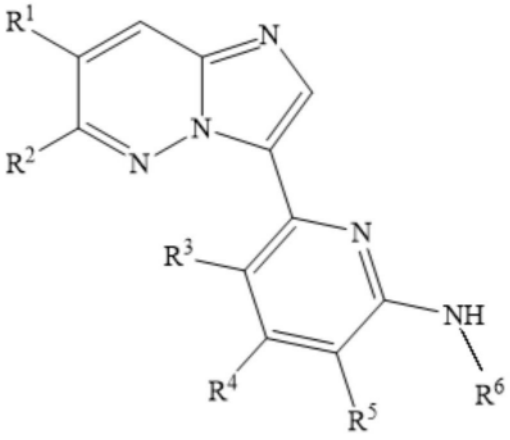
[0114] “抗体”或“抗体肽”是指与完整抗体竞争特异性结合的完整抗体或其结合片段;此定义还涵盖单克隆和多克隆抗体。结合片段为通过重组DNA技术或通过完整抗体的酶促或化学切割产生的。结合片段包含Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv和单链抗体。除了“双特异性”或“双功能”抗体之外的抗体被理解为其结合位点中的每个结合位点相同。例如,当过量的抗体使与反受体结合的受体的量减少至少约20%、40%、60%或80%,并且更通常大于约85%(如在体外竞争性结合测定中测量的)时,抗体基本上抑制受体与反受体的粘附。

[0115] 本文所阐述的本发明的实施例包含本发明化合物(例如,式(I)化合物,如式(II)和式(III)化合物)。其它实施例包含包括本发明化合物的组合物(例如,药物组合物)。本发明的仍其它实施例包含用于使用本发明化合物治疗例如某些疾病的组合物(例如,药物组合物)。一些实施例包含使用本发明化合物(例如,在组合物中或在药物组合物中)用于施用和治疗(例如,如癌症或血液疾病的疾病)的方法。一些实施例包含确定患者是否适合或可能对特定治疗作出有利反应的方法。另外的实施例包含用于制备本发明化合物的方法。本文还讨论了本发明的另外的实施例。

[0116] 化合物和组合物,包含药物组合物

[0117] 本发明的一些实施例包含具有根据式(I-5008)的结构的化合物:

[0118]



(I-5008)

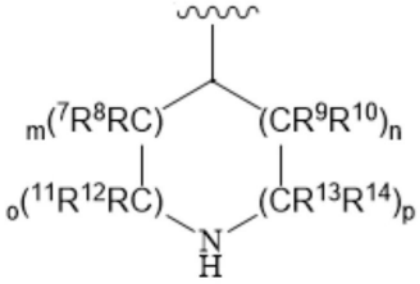
[0119] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体、异构体的盐、前药或衍生物。在一些实施例中,所述化合物为式(I-5008)化合物的药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体、异构体的盐、前药或衍生物。在一些实施例中,所述化合物不是酯,不是溶剂化物,并且不是前药。

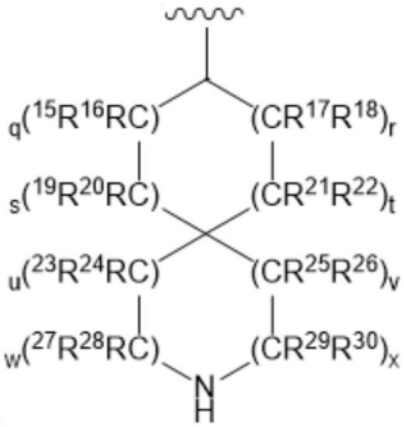
[0120] 在示例性实施例中,R^1、R^2、R^3、R^4和R^5独立地选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、酰胺基、甲酰氧基(-COH)、羧基($-CO_2H$)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7烷氧基、

环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，所述酰胺基、甲酰氧基(-COH-)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基。

[0121] 在一些实施例中，R^1可以为H、卤素、羟基、氧代、-CN、酰胺基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，所述酰胺基、甲酰氧基(-COH-)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基；R^2可以为H、卤素、羟基、氧代、-CN、氨基、-O-芳基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、杂环基、螺稠合环烷基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，所述氨基、-O-芳基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、杂环基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基，环烷基、杂环基、螺稠合环烷基、芳基、稠合环芳基、杂芳基、稠合环杂芳基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基；R^3、R^4和R^5可以为H、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基。

[0122] R^6可以为

[0123] 

（Ia）或 

（Ib）；

[0124] R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}可以为H、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个卤素取代；R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{29}、R^{29}和R^{30}可以为H、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基，C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个卤素取代；并且m、n、o、p、q、r、s、t、u、v、w和x可以为0、1、2、3、4或5，其中q+r+s+t至少为1，并且其中u+v+w+x至少为1。

[0125] 在一些实施例中，R^1为H、卤素、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、苄基、C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基或环烷基，所述C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基或环烷基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基C_1-C_7烷基或C_1-C_7卤代烷基。在一些实施例中，R^1为H、Cl、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、甲氧基、乙氧基、环丙基或C_1-C_4烷基，所述甲氧基，乙氧基，环丙基或C_1-C_4烷基任选地被一个或多个以下基团取代：F、-OH、甲基或CF_3。在一些实施例中，R^1不是H。

[0126] 在一些实施例中，R^2为H、卤素、羟基、O-芳基、氨基、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、稠合环芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，所述O-芳基、氨基、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、稠合环芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基、-CN、氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、稠合环芳基、稠合环杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、C_1-C_7烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基。在一些实施例中，R^2为H、卤素、羟基、O-芳基、氨基、C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、稠合环芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，所述O-芳基，氨基、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一下中的一个或多个取代：卤素、羟基、氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、C_1-C_7烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基。在一些实施例中，R^2为H、Cl、羟基、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OPh、-CF_3、-CHF_2、未经取代的C_1-C_7烷基、经取代的氨基、经取代的C_1-C_7烷基、经取代的环烷基、未经取代环烷基、未经取代杂环基、经取代的吡唑基、经取代的稠合环杂芳基或未经取代的稠合环杂

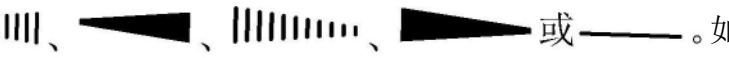
芳基。在一些实施例中，R^2不是H。

[0127] 在一些实施例中，R^3为H、卤素、羟基、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基($-CO_2H$)、C_1-C_7烷基或C_1-C_7烷氧基、所述C_1-C_7烷基或C_2-C_6烷氧基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基、甲酰氧基(-COH)、羧基($-CO_2H$)、硝基($-NO_2$)、$-NH_2$、$-N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基($-SO_3H$)、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、$-CONH_2$、$-CONHCH_3$、$-CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基。在一些实施例中，R^3为H、卤素、羟基、-CN、甲基、$-CF_3$或甲氧基。

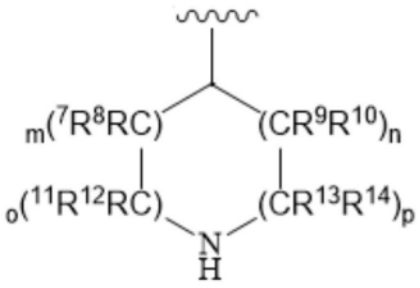
[0128] 在一些实施例中，R^4为H、卤素、羟基、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基($-CO_2H$)、C_1-C_7烷基或C_1-C_7烷氧基、所述C_1-C_7烷基或C_2-C_6烷氧基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基、甲酰氧基(-COH)、羧基($-CO_2H$)、硝基($-NO_2$)、$-NH_2$、$-N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基($-SO_3H$)、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、$-CONH_2$、$-CONHCH_3$、$-CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基。在一些实施例中，R^4为H、卤素、羟基、-CN、甲基、$-CF_3$或甲氧基。

[0129] 在一些实施例中，R^5为H、卤素、羟基、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基($-CO_2H$)、C_1-C_7烷基或C_1-C_7烷氧基、所述C_1-C_7烷基或C_2-C_6烷氧基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基、甲酰氧基(-COH)、羧基($-CO_2H$)、硝基($-NO_2$)、$-NH_2$、$-N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基($-SO_3H$)、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、$-CONH_2$、$-CONHCH_3$、$-CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基。在一些实施例中，R^5为H、卤素、羟基、-CN、甲基、$-CF_3$或甲氧基。

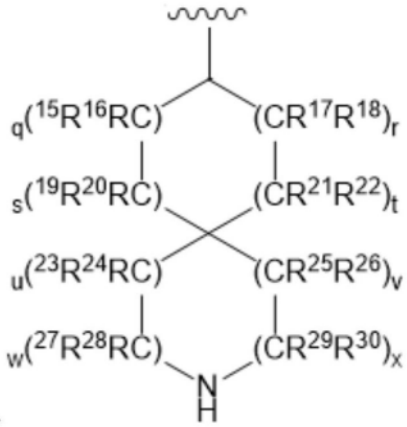
[0130] 在一些实施例中，R^4为甲基或$-CF_3$，并且R^3和R^5中的至少一个为H或卤素。

[0131] 在一些实施例中，在R^6连接碳处存在手性中心。在一些实施例中，手性中心为R手性中心。在一些实施例中，手性中心为S手性中心。在某些实施例中，手性中心可以由以下键表示：  。如本领域技术人员所理解的，在根据式(I)的化合物的其它位置处可能存在手性中心的情况下，所示的直键也可以为  。

[0132] 在一些实施例中，R^6为

[0133] 

（Ia）或



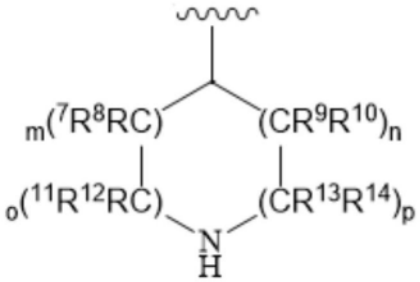
（Ib）。

[0134] 在一些实施例中，R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}独立地选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-NH_2、-$N(CH_3)_2$氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基，前提为R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}中的至少一个不是H。在一些实施例中，R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{29}、R^{29}和R^{30}独立地选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-NH_2、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基。在一些实施例中，m、n、o、p、q、r、s、t、u、v、w和x独立地选自0、1、2、3、4或5，其中q+r+s+t至少为1，并且其中u+v+w+x至少为1。

[0135] 在一个实施例中，R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}中的至少一个不是H。在另一个实施例中，R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}中的每一个(如果存在的话)为H。

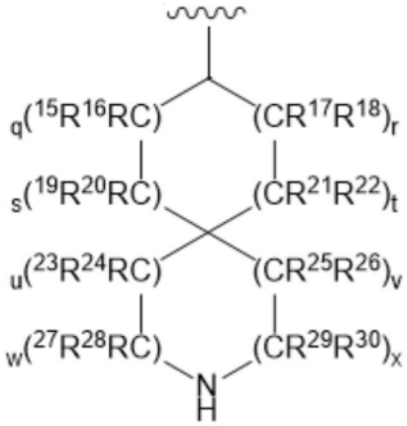
[0136] 在一个实施例中，R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{29}、R^{29}和R^{30}中的至少一个不是H。在另一个实施例中，R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{29}、R^{29}和R^{30}中的每一个(如果存在的话)为H。

[0137] 在一些实施例中，R^6为

[0138] 

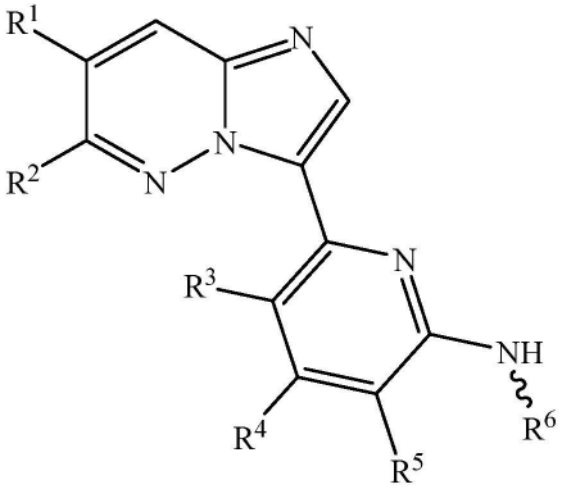
(Ia)。

[0139] 在一些实施例中,R^6为

[0140] 

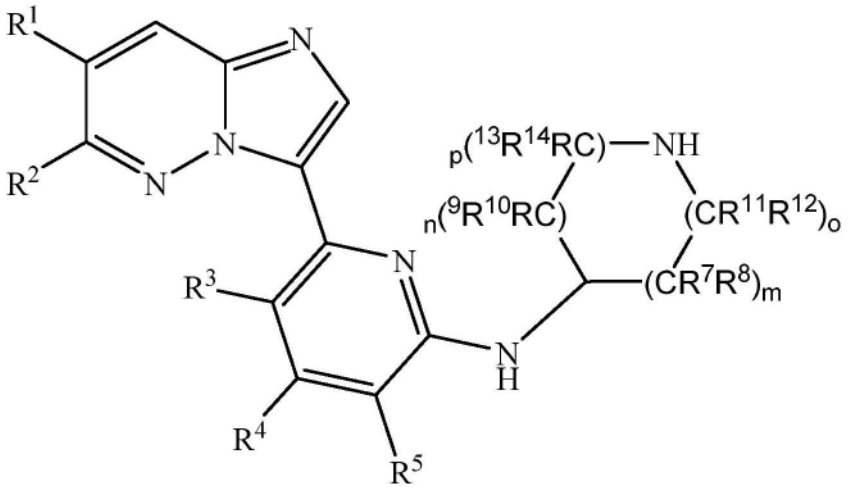
(Ib)。

[0141] 本发明的一些实施例包含具有根据式(I)的结构的化合物:

[0142] 

[0143] 其中从Y到R^6的波浪键(即 ∿)表明,在一些情况下,在R^6连接碳处存在手性中心。在一些实施例中,在R^6连接碳处存在手性中心的情况下,波浪键可以指示R手性中心、S手性中心或外消旋体。在某些实施例中, ∿ 可以为  或 。如本领域技术人员所理解的,在根据式(I)的化合物的其它位置处可能存在手性中心的情况下,所示的直键也可以为  或  。

[0144] 在一些实施例中,R^6为(Ia),给出如下的式(II)的结构:

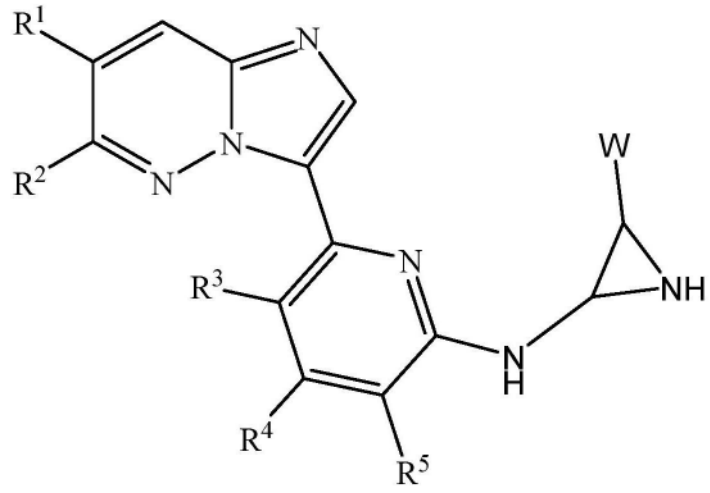
[0145] 

（II）。

[0146] 在根据式(II)的一些实施例中，m为0或1，n为0或1，o为0或1，并且p为0或1。

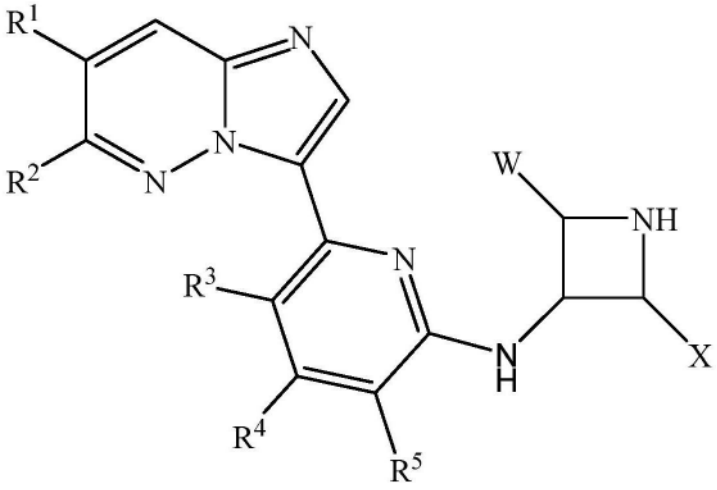
[0147] 在一些实施例中，R^7、R^8、R^9和R^{10}为H，并且R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}中的至少一个不是H，和/或R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}为H，并且R^7、R^8、R^9和R^{10}中的至少一个不是H。在特定实施例中，R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}独立地选自H、卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基或螺稠合环烷基，所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6烷氧基或螺稠合环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在一些实施例中，R^7、R^8、R^9和R^{10}为H，并且R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}中的至少一个为卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基或螺稠合环烷基，所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6烷氧基或螺稠合环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在一些实施例中，R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}为H，并且R^7、R^8、R^9和R^{10}中的至少一个为卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基或螺稠合环烷基，所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6烷氧基或螺稠合环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在一些实施例中，R^7、R^8、R^9和R^{10}中的至少一个为卤素、羟基、C_1-C_7烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7烷氧基或螺稠合环烷基。在一些实施例中，R^7、R^8、R^9和R^{10}中的至少一个为F、羟基、甲基、甲氧基、-CHF_2、-CF_3、螺稠合环丙基、螺稠合环丁基或螺稠合环戊基。在一些实施例中，R^7和R^8两者或R^9和R^{10}两者均为F，或R^7和R^8两者或R^9和R^{10}两者均为甲基。在一些实施例中，R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}中的至少一个为卤素、羟基、C_1-C_7烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7烷氧基或螺稠合环烷基。在一些实施例中，R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}中的至少一个为F、羟基、甲基、甲氧基、-CHF_2、-CF_3、螺稠合环丙基、螺稠合环丁基或螺稠合环戊基。在一些实施例中，R^{11}和R^{12}两者或R^{13}和R^{14}两者均为F，或其中R^{11}和R^{12}两者或R^{13}和R^{14}两者均为甲基

[0148] 此外，对于其中所述化合物具有式(II)的结构的上述任何实施例，所述化合物可以具有根据(IIa)至(IIe)中任一项的结构，其中V、W、X、Y和Z可以独立地表示R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}或R^{14}中的任一项，并且其中V、W、X、Y和Z中的至少一个不是H。

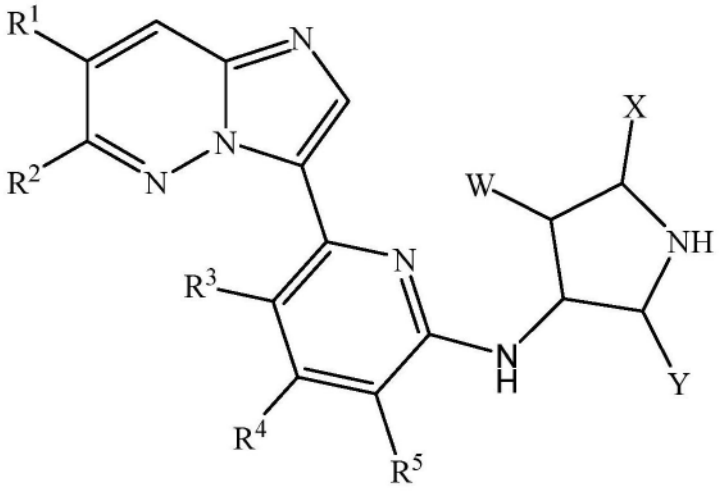


（IIa）

[0149]

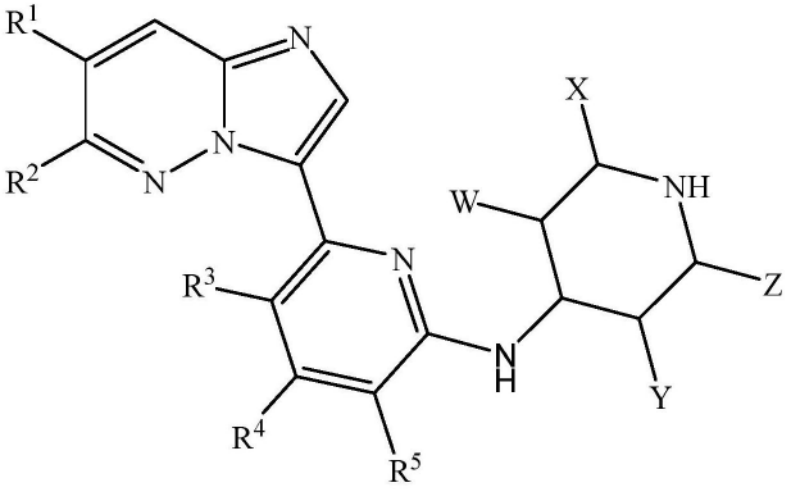


（IIb）

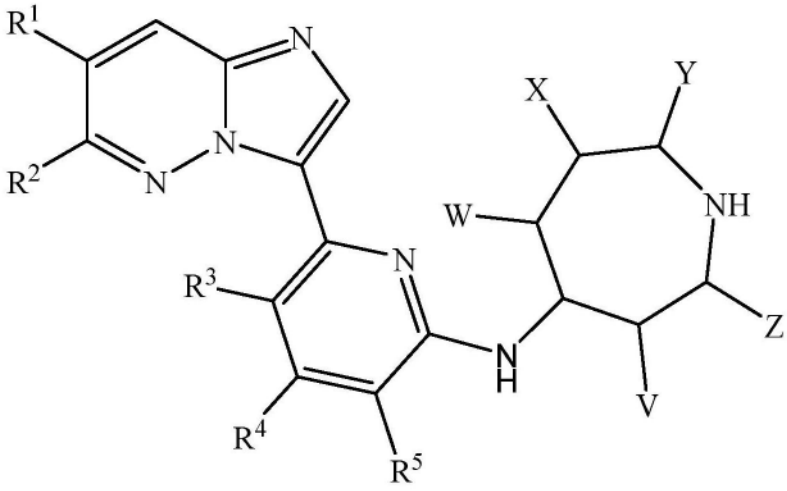


（IIc）

[0150]

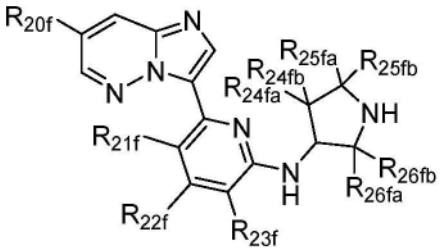


（IId）



（IIe）

[0151] 在一个实施例中,所述式(II)化合物为式(IIf)化合物

[0152]  或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；

式（IIf），

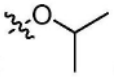
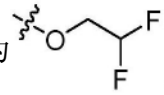
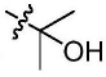
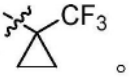
[0153] 其中：

[0154] R_{20f}选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和-O-(C_3-C_6环烷基)，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，并且C_3-C_6环烷基和-O-(C_3-C_6环烷基)各自任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代；

[0155] R_{21f}、R_{22f}和R_{23f}各自独立地选自H和卤素；并且

[0156] R_{24fa}、R_{24fb}、R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和R_{26fb}各自独立地选自H、卤素、-OH、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个卤素原子取代。

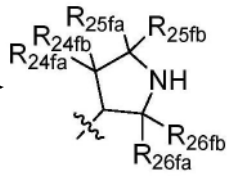
[0157] 在一个实施例中，R_{24fa}、R_{24fb}、R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和R_{26fb}中的一个或多个独立地选自卤素、-OH、任选地经取代的C_1-C_6烷基和任选地经取代的C_1-C_6烷氧基。在另一个实施例中，R_{24fa}、R_{24fb}、R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和R_{26fb}中的每一个为H。

[0158] 在一个实施例中，R_{20f}为H。在另一个实施例中，R_{20f}不是H。在一个实施例中，R_{20f}为卤素。在一个实施例中，R_{20f}为Cl。在另一个实施例中，R_{20f}为未经取代的C_1-C_6烷氧基。在一个实施例中，R_{20f}为  。在另一个实施例中，R_{20f}为被一个或多个氟原子取代的C_1-C_6烷氧基。在一个实施例中，R_{20f}为  。在另一个实施例中，R_{21g}为被一个或多个-OH取代的C_1-C_6烷基。在一个实施例中，R_{20f}为  。在另一个实施例中，R_{20f}为C_3-C_6环烷基。在一个实施例中，R_{20f}为未经取代的C_3环烷基。在一个实施例中，R_{20f}为  。

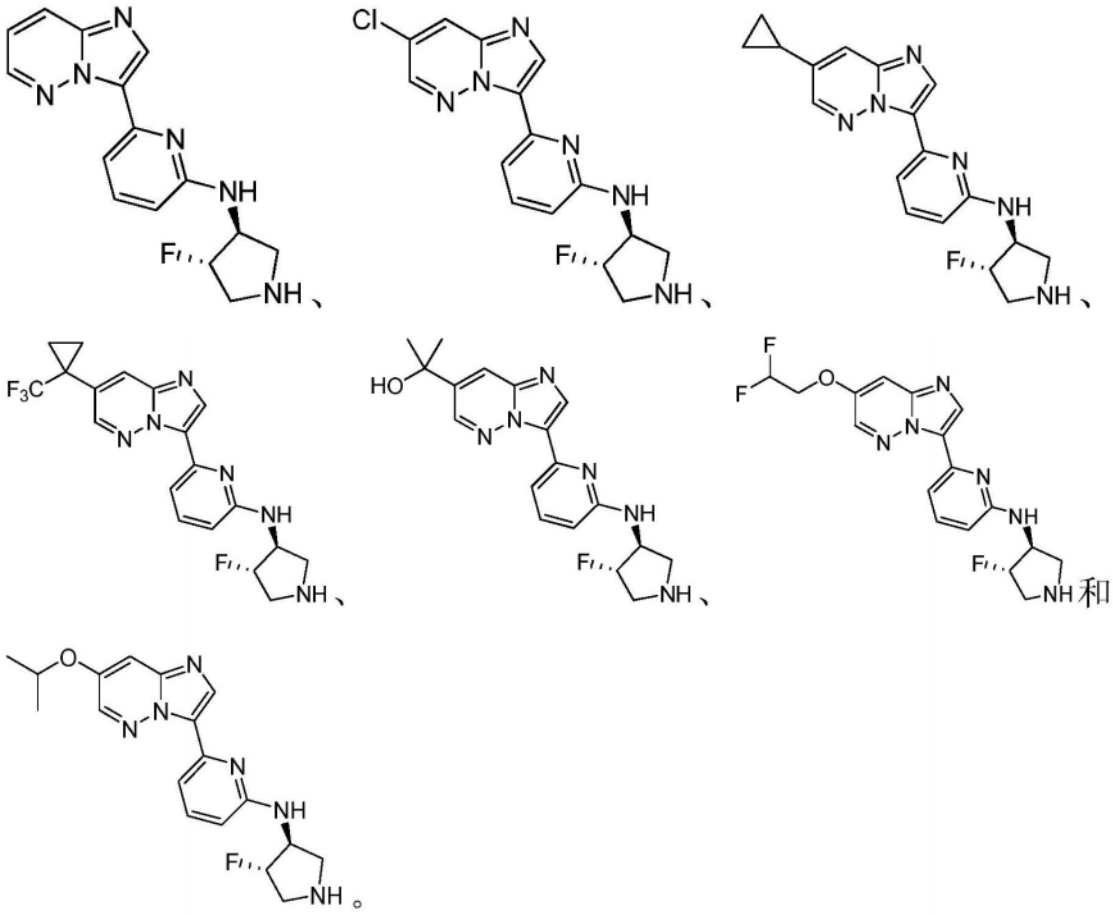
[0159] 在一个实施例中，R_{21f}、R_{22f}和R_{23f}中的每一个为H。在一个实施例中，R_{21f}和R_{23f}各自独立地为卤素，并且R_{22f}为H。在一个实施例中，R_{21f}和R_{23f}各自为F，并且R_{22f}为H。在一个实施例中，R_{21f}和R_{23f}各自为H，并且R_{22f}为卤素。在一个实施例中，R_{21f}和R_{23f}各自为H，并且R_{22f}为F。

[0160] 在一个实施例中，R_{24fa}、R_{24fb}、R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和R_{26fb}中的每一个为H。在一个实施例中，R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和R_{26fb}中的每一个为H，并且R_{24fa}和/或R_{24fb}为卤素。在一个实施例中，R_{24fb}、R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和R_{26fb}中的每一个为H并且R_{24fa}为F。在一个实施例中，R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和R_{26fb}中的每一个为H，并且R_{24fa}和R_{24fb}中的每一个为F。在一个实施例中，R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和R_{26fb}各自为H，并且R_{24fa}和/或R_{24fb}为C_1-C_6烷基。在一个实施例中，R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和R_{26fb}中的每一个为H，并且R_{24fa}和R_{24fb}中每一个为-CH_3。在一个实施例中，R_{24fb}、R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和R_{26fb}中的每一个为H，并且R_{24fa}为-CH_3。

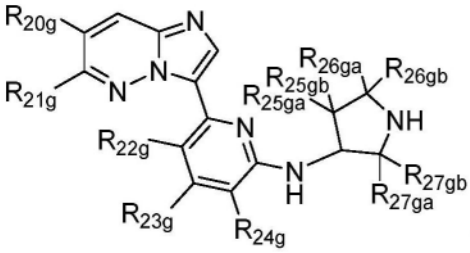
[0161] 在一个实施例中，式(IIf)化合物具有一个或多个立体中心。在一个实施例中，式

(IIf)化合物包括立体中心,其中部分  与式(IIf)的剩余部分连接。在一个实施例中,式(IIf)化合物在R_{24fa}、R_{24fb}、R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和/或R_{26fb}中的一个或多个处包括立体中心。在一个实施例中,式(IIf)化合物包括R_{20f}上的立体中心。

[0162] 在一个实施例中,式(IIf)化合物选自:

[0163] 

[0164] 在一个实施例中,所述式(II)化合物为式(IIg)化合物

[0165]  式(IIg) 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐;

[0166] 其中:

[0167] R_{20g}选自H和C_1-C_6烷氧基;

[0168] R_{21g}选自卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基、-O-(C_6-C_{12}芳基)、C_3-C_9杂环基和-$NR_{28ga}R_{28gb}$,其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取

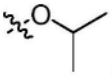
代基取代，C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代，并且C_3-C_9杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、-OH和卤素；

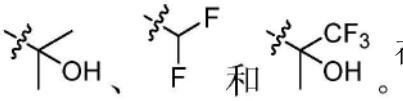
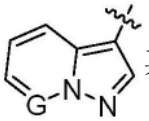
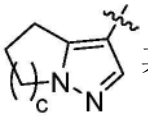
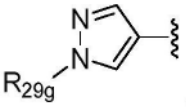
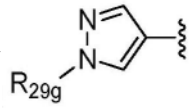
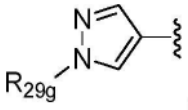
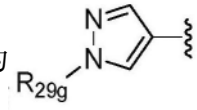
[0169] R_{22g}、R_{23g}和R_{24g}各自独立地选自H和卤素；

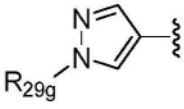
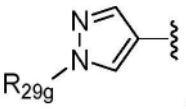
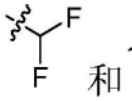
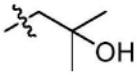
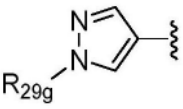
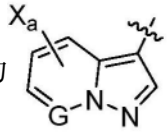
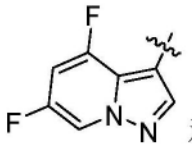
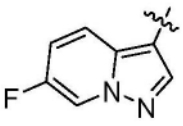
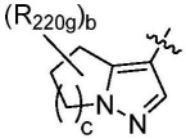
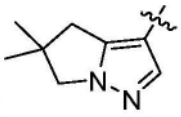
[0170] R_{25ga}、R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}各自独立地选自H、卤素、-OH、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个卤素原子取代；并且

[0171] R_{28ga}和R_{28gb}各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基。

[0172] 在一个实施例中，R_{25ga}、R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}中的一个或多个独立地选自卤素、-OH、任选地经取代的C_1-C_6烷基和任选地经取代的C_1-C_6烷氧基。在另一个实施例中，R_{25ga}、R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}中的每一个为H。

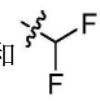
[0173] 在一个实施例中，R_{20g}为H。在一个实施例中，R_{20g}为未经取代的C_1-C_6烷氧基。在一个实施例中，R_{20g}选自-OCH_3、-OCH_2CH_3和  。

[0174] 在一个实施例中，R_{21g}为卤素。在一个实施例中，R_{21g}为Cl。在一个实施例中，R_{21g}为未经取代的C_1-C_6烷基。在一个实施例中，R_{21g}为叔丁基。在另一个实施例中，R_{21g}为被一个或多个F和/或-OH取代的C_1-C_6烷基。在一个实施例中，R_{21g}选自-CF_3、  。在另一个实施例中，R_{21g}为未经取代的C_1-C_6烷氧基。在一个实施例中，R_{21g}为-OCH_3。在另一个实施例中，R_{21g}为被一个或多个卤素原子取代的C_1-C_6烷氧基。在另一个实施例中，R_{21g}为-O-(C_6-C_{12}芳基)。在一个实施例中，R_{21g}为-O-苯基。在另一个实施例中，R_{21g}为未经取代的C_3-C_6环烷基。在一个实施例中，R_{21g}为未经取代的C_3环烷基。在一个实施例中，R_{21g}为被一个或多个氟原子取代的C_3环烷基。在一个实施例中，R_{21g}为  。在另一个实施例中，R_{21g}为未经取代的C_3-C_9杂环基。在一个实施例中，R_{21g}选自吗啉基、氮杂环丁烷基、哌啶基、异噁唑基、吡唑基，  其中G为N或CH，并且  其中c为1或2。在另一个实施例中，R_{21g}为被选自以下的取代基取代的C_3-C_9杂环基：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、-OH和卤素。在一个实施例中，R_{21g}为  其中R_{29g}选自H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基，其中C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基各自任选地被一个或多个卤素和/或-OH取代。在一个实施例中，R_{21g}为  其中R_{29g}为H。在一个实施例中，R_{21g}为  ，其中R_{29g}为未经取代的C_1-C_6烷基。在一个实施例中，R_{21g}为  ，其中

R_{29g}选自-CH_3和异丙基。在一个实施例中，R_{21g}为  ，其中R_{29g}为被一个或多个-OH和/或F取代的C_1-C_6烷基。在一个实施例中，R_{21g}为  ，其中R_{29g}选自  和  。在另一个实施例中，R_{21g}为  ，其中R_{29g}选自未经取代的C_3环烷基、氮杂环丁烷基和四氢吡喃基。在另一个实施例中，R_{21g}为  ，其中a为1、2或3，G为N或CH，并且每个X独立地为卤素。在一个实施例中，R_{21g}选自  和  。在另一个实施例中，R_{21g}为  ，其中b为0、1、2、3、4、5或6，c为1或2，并且每个R_{220g}独立地为C_1-C_6烷基。在一个实施例中，R_{21g}为  。

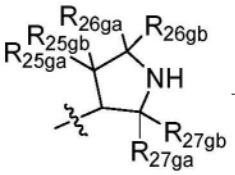
在另一个实施例中，R_{21g}为被C_1-C_6烷基取代的异噁唑基。在一个实施例中，R_{21g}为用-CH_3单取代的异噁唑基。在另一个实施例中，R_{21g}为-$NR_{28ga}R_{28gb}$，其中R_{28ga}为H并且R_{28gb}选自-CH_3、环丁基和环己基。在另一个实施例中，R_{21g}为-$NR_{28ga}R_{28gb}$，其中R_{28ga}和R_{28gb}各自独立地为C_1-C_6烷基。在一个实施例中，R_{21g}为-$NR_{28ga}R_{28gb}$，其中R_{28ga}和R_{28gb}各自为-CH_3。

[0175] 在一个实施例中，R_{22g}、R_{23g}和R_{24g}各自为H。在一个实施例中，R_{22g}和R_{24g}各自独立地为卤素，并且R_{23g}为H。在一个实施例中，R_{22g}和R_{24g}各自为F，并且R_{23g}为H。在一个实施例中，R_{22g}和R_{24g}各自为H，并且R_{23g}为卤素。在一个实施例中，R_{22g}和R_{24g}各自为H，并且R_{23g}为F。

[0176] 在一个实施例中，R_{25ga}、R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}中的每一个为H。在一个实施例中，R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}中的每一个为H，并且R_{25ga}和/或R_{25gb}为卤素。在一个实施例中，R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}中的每一个为H并且R_{25ga}为F。在一个实施例中，R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}中的每一个为H，并且R_{25ga}和R_{25gb}中的每一个为F。在一个实施例中，R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}各自为H，并且R_{25ga}和/或R_{25gb}为C_1-C_6烷基。在一个实施例中，R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}各自为H，并且R_{25ga}和R_{25gb}各自为-CH_3。在一个实施例中，R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}中的每一个为H，并且R_{25ga}为-CH_3。在另一个实施例中，R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}中的每一个为H，并且R_{25ga}选自经取代的C_1-C_6烷基和-OH。在一个实施例中，R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}中的每一个为H，并且R_{25ga}为-OH。在一个实施例中，R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}中的每一个为H，并且R_{25ga}选自-CF_3和  。在另一个实施例中，R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}中的每一个为H，并且R_{25ga}为未经取代的C_1-C_6烷氧基。在一个实施例中，R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}中的每一个为H，并且R_{25ga}为-OCH_3。

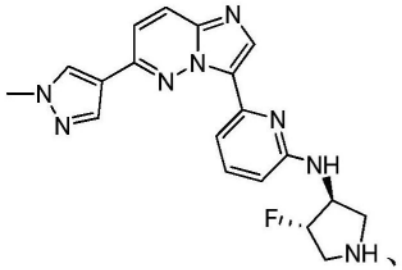
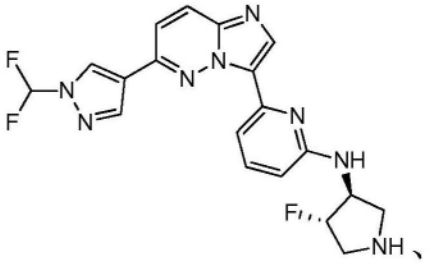
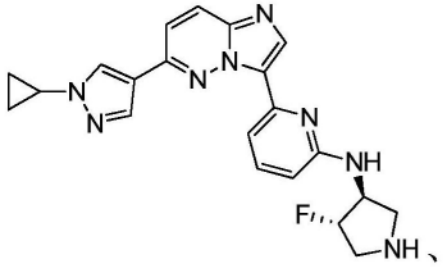
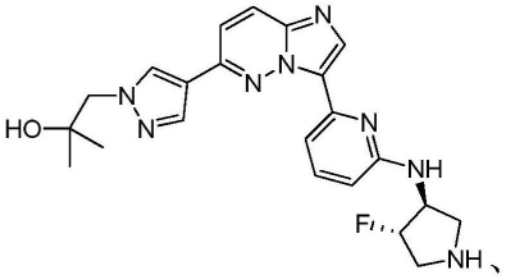
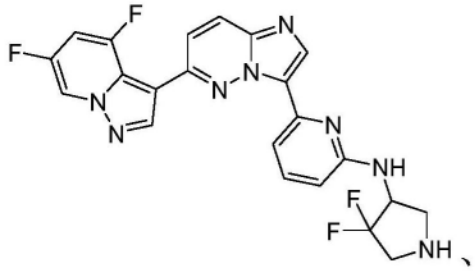
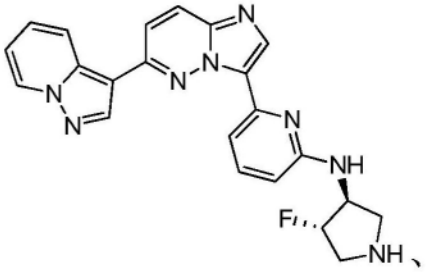
[0177] 在一个实施例中，R_{25ga}、R_{25gb}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}中的每一个为H，并且R_{26ga}为未经取代的C_1-C_6烷基。在一个实施例中，R_{25ga}、R_{25gb}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}中的每一个为H，并且R_{26ga}为-CH_3。

[0178] 在一个实施例中，R_{25ga}、R_{25gb}、R_{26ga}和R_{26gb}中的每一个为H，并且R_{27ga}和R_{27gb}中的每一个为未经取代的C_1-C_6烷基。在一个实施例中，R_{25ga}、R_{25gb}、R_{26ga}和R_{26gb}中的每一个为H，并且R_{27ga}和R_{27gb}中每一个为-CH_3。

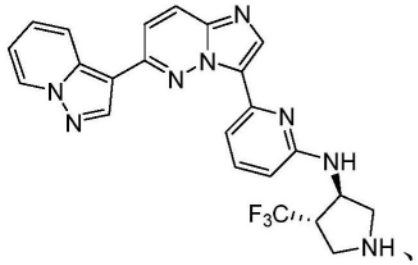
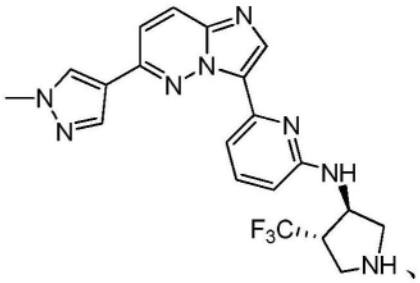
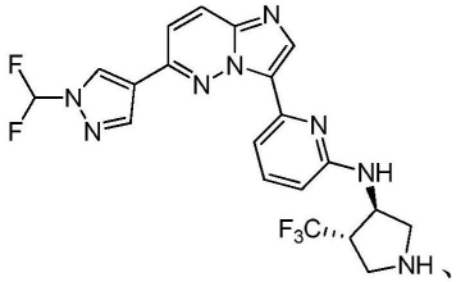
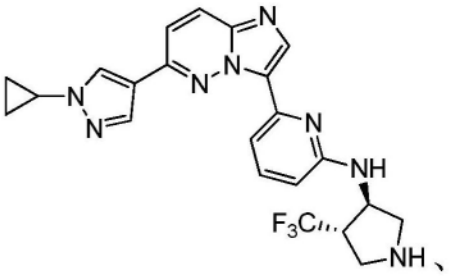
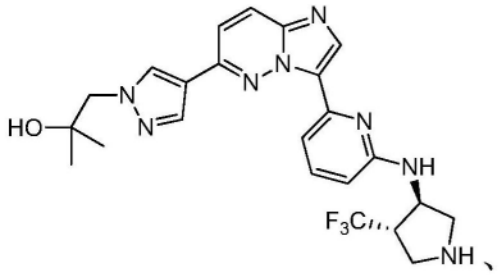
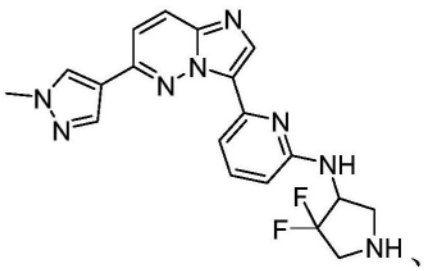
[0179] 在一个实施例中，式(IIg)化合物包括一个或多个立体中心。在一个实施例中，式(IIg)化合物包括R_{21g}上的立体中心。在一个实施例中，式(IIg)化合物包括立体中心，其中部分 

与式(IIg)的剩余部分连接。在一个实施例中，式(IIg)化合物在R_{25ga}、R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和/或R_{27gb}处包括一个或多个立体中心。

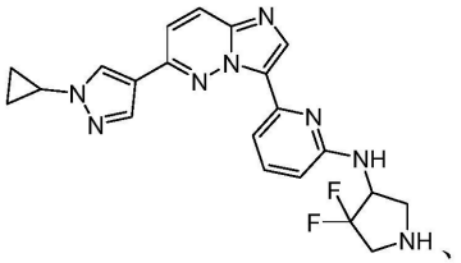
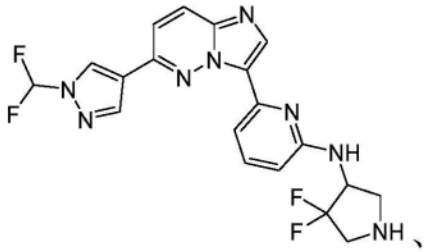
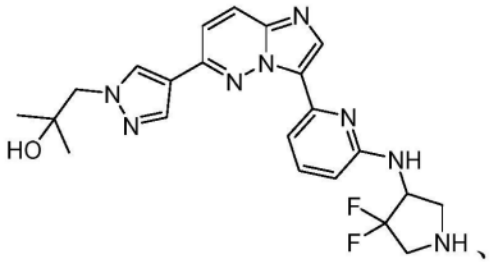
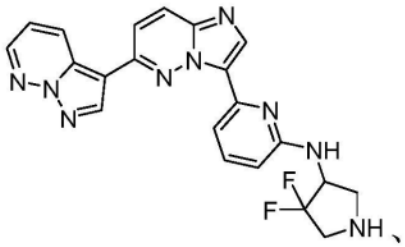
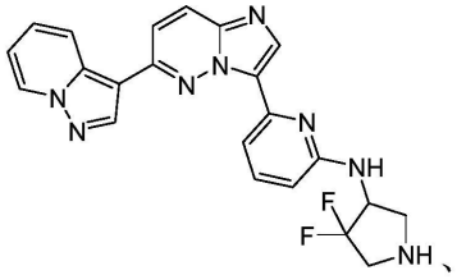
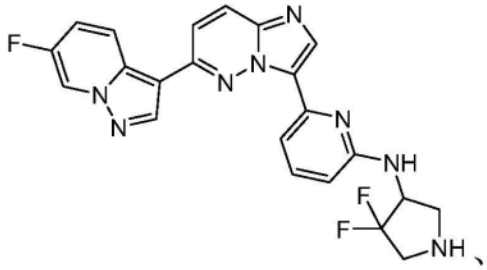
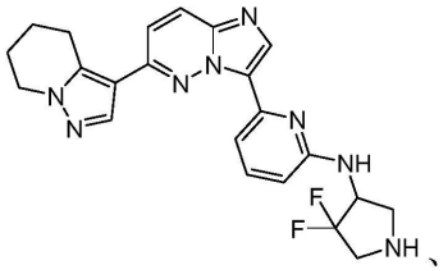
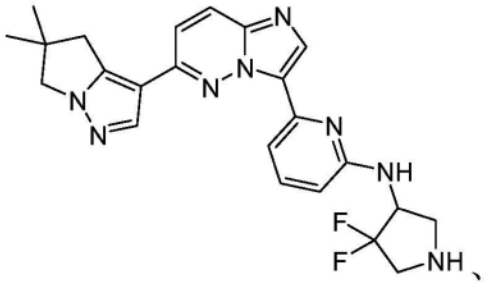
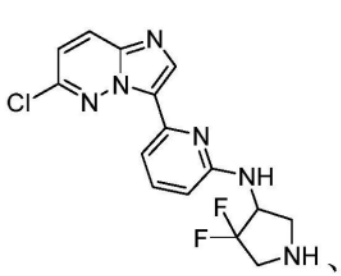
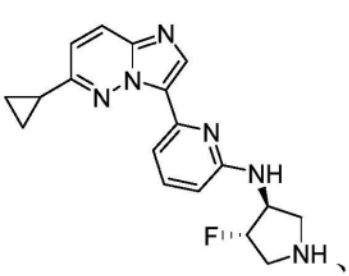
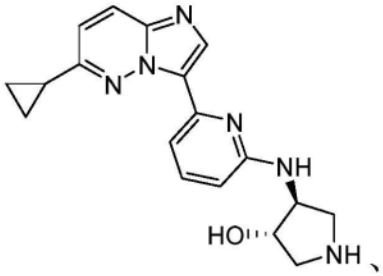
[0180] 在一个实施例中，式(IIg)化合物选自：

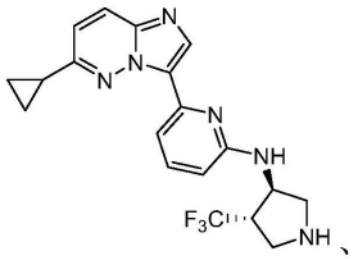
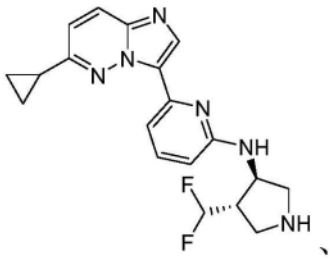
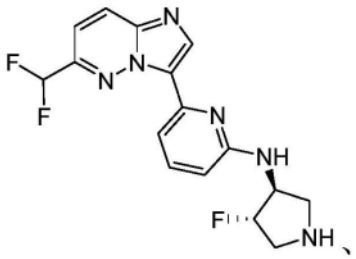
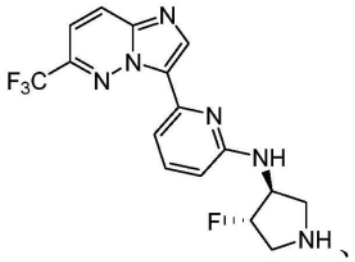
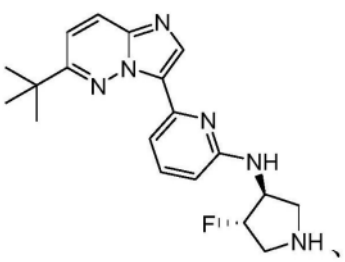
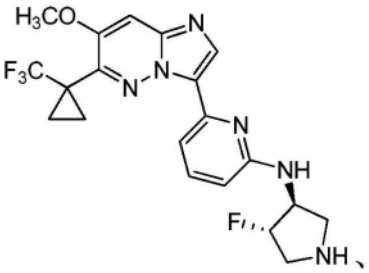
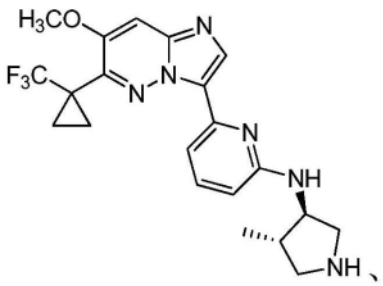
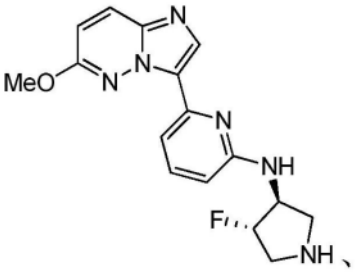
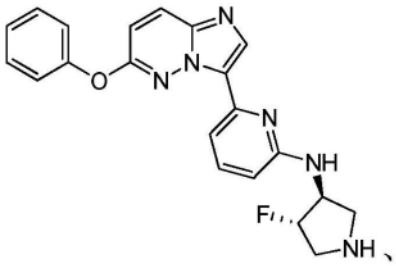
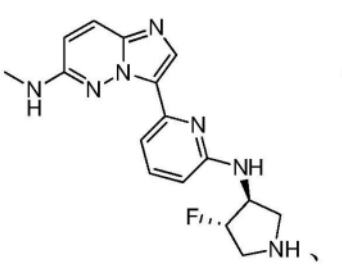
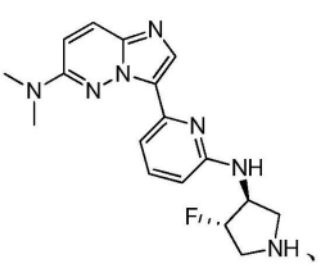
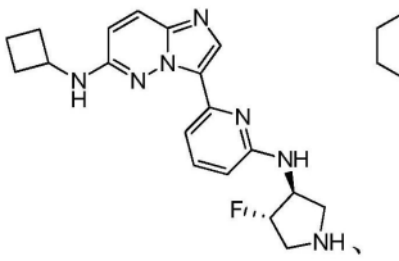
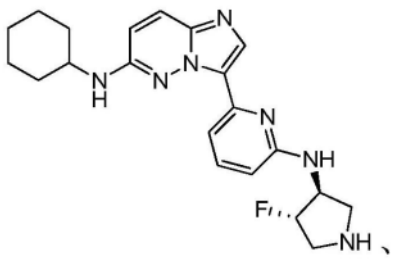
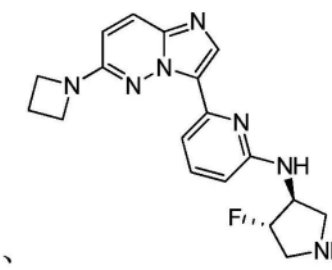
[0181]

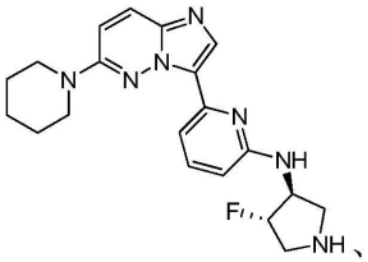
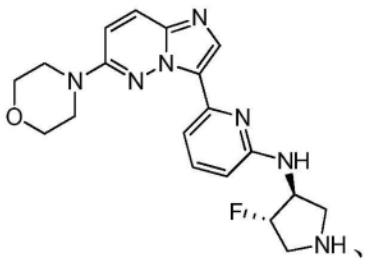
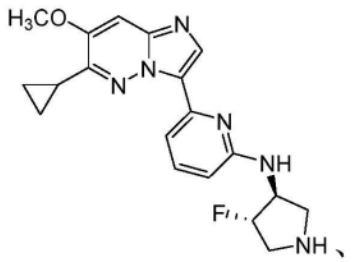
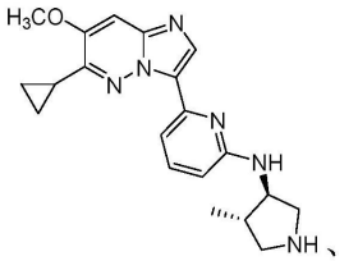
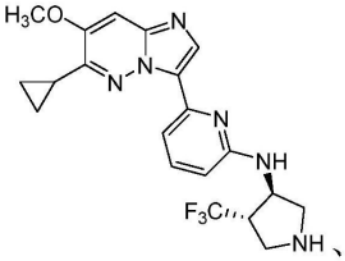
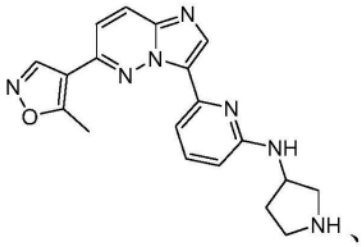
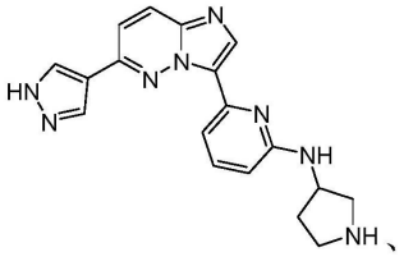
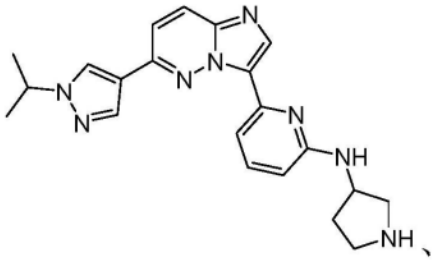







[0182]

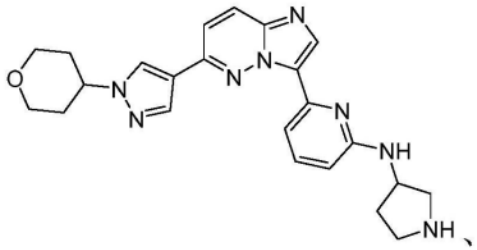
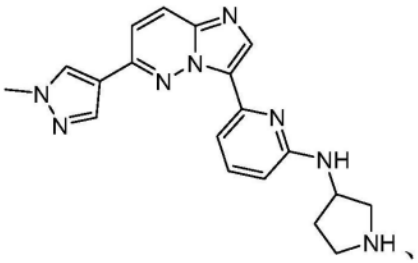
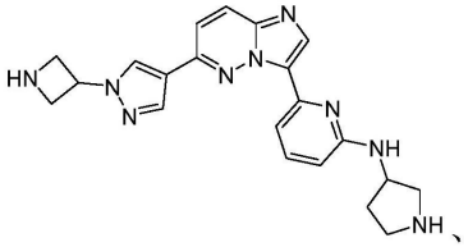
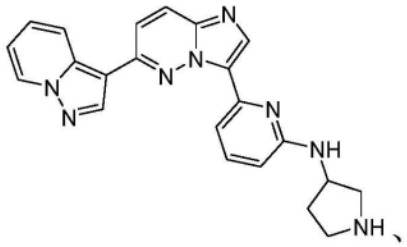
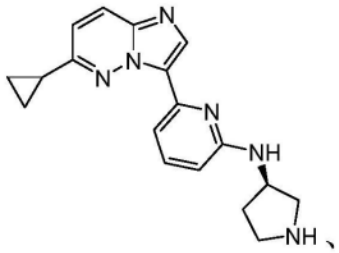
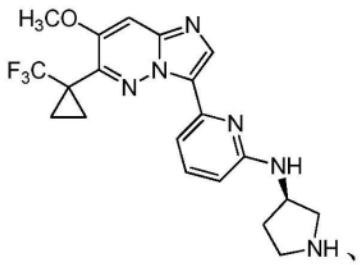
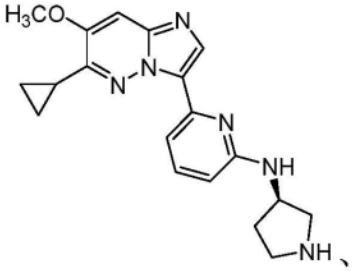












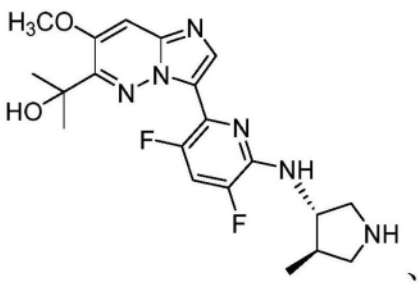
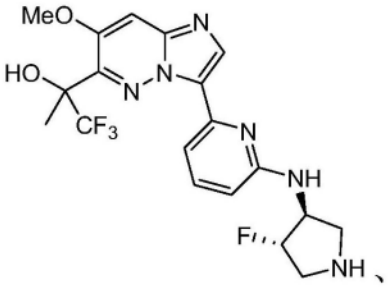
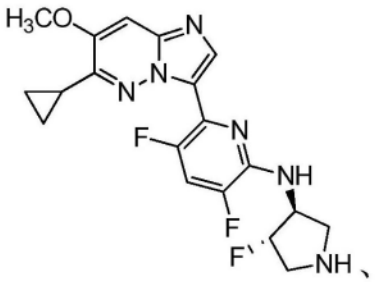
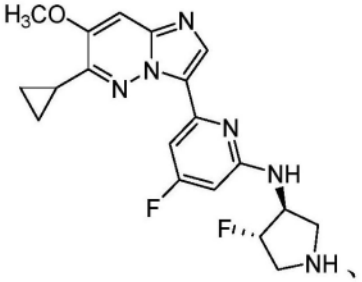
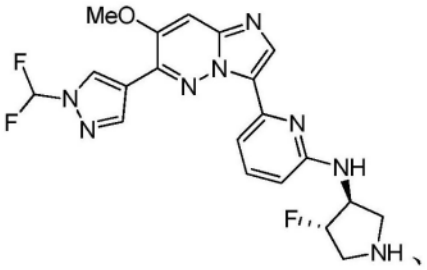
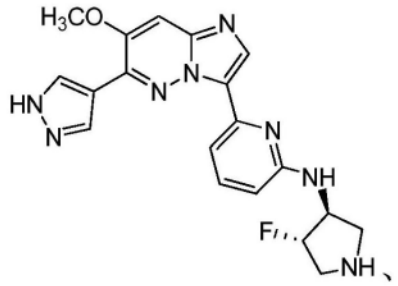
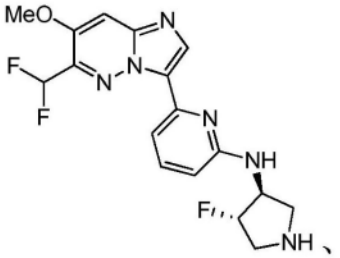
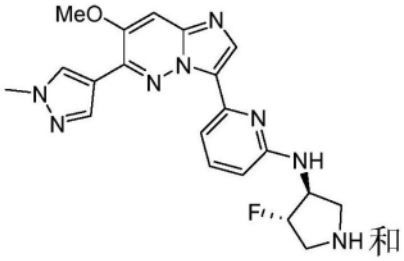
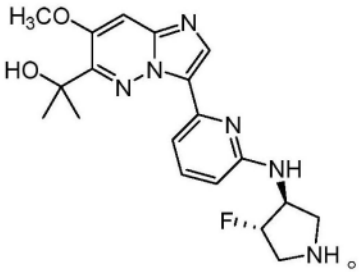
[0183]

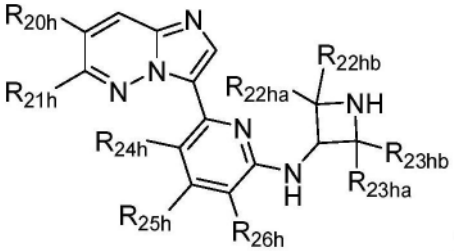









[0184]


、

、

、

、

、

、

、

和

。

[0185] 在一个实施例中，所述式(II)化合物为式(IIh)化合物

[0186] 
式（IIh）

或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；

[0187] 其中：

[0188] R_{20h}选自H和C_1-C_6烷氧基；

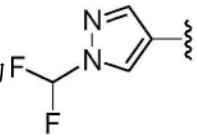
[0189] R_{21h}选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基，其中C_1-C_6烷基任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，并且C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基各自任选地被一个或多个

选自以下的取代基取代:C_1-C_6烷基、-OH和卤素;

[0190] R_{22ha}、R_{22hb}、R_{23ha}和R_{23hb}各自独立地选自H和C_1-C_6烷基,其中C_1-C_6烷基任选地被一个或多个卤素原子取代;并且

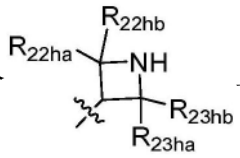
[0191] R_{24h}、R_{25h}和R_{26h}各自独立地选自H和卤素。

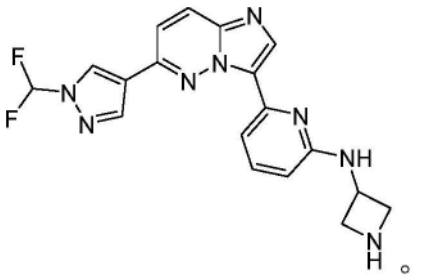
[0192] 在一个实施例中,R_{20h}为H。

[0193] 在一个实施例中,R_{21h}为被选自以下的取代基取代的C_3-C_9杂环基:C_1-C_6烷基、-OH和卤素。在一个实施例中,R_{21h}为被C_1-C_6烷基和F取代的吡唑基。在一个实施例中,R_{21h}为被  取代的吡唑基。在一个实施例中,R_{21h}为 

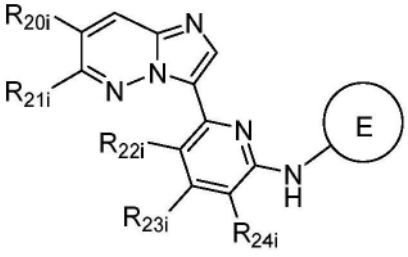
[0194] 在一个实施例中,R_{22ha}、R_{22hb}、R_{23ha}和R_{23hb}中的一个或多个独立地为任选地经取代的C_1-C_6烷基。在另一个实施例中,R_{22ha}、R_{22hb}、R_{23ha}和R_{23hb}中的每一个为H。在一个实施例中,R_{22ha}、R_{22hb}中的每一个为H,并且R_{23ha}和/或R_{23hb}为C_1-C_6烷基。在一个实施例中,R_{22ha}、R_{22hb}和R_{23ha}中的每一个为H,并且R_{23hb}为-CH_3。在另一个实施例中,R_{22ha}和R_{22hb}中的每一个为H,并且R_{23ha}和R_{23hb}中每一个为-CH_3。

[0195] 在一个实施例中,R_{24h}、R_{25h}和R_{26h}各自为H。在一个实施例中,R_{24h}和R_{26h}各自独立地为卤素,并且R_{25h}为H。在一个实施例中,R_{24h}和R_{26h}各自为F,并且R_{25h}为H。在一个实施例中,R_{24h}和R_{26h}各自为H,并且R_{25h}为卤素。在一个实施例中,R_{24h}和R_{26h}各自为H,并且R_{25h}为F。

[0196] 在一个实施例中,式(IIh)化合物包括一个或多个立体中心。在一个实施例中,式(IIh)化合物包括R_{21h}上的立体中心。在一个实施例中,式(IIh)化合物包括立体中心,其中部分  与式(IIh)的剩余部分连接。在一个实施例中,R_{22ha}、R_{22hb}、R_{23ha}和/或R_{23hb}中的一个或多个包括立体中心。

[0197] 在一个实施例中,式(IIh)化合物为  。

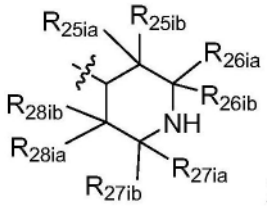
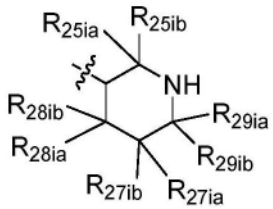
[0198] 在一个实施例中,所述式(II)化合物为式(IIi)化合物

[0199] 

式(IIi),

或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐;

[0200] 其中：

[0201] E选自  和  ；

[0202] R_{20i}选自H和C_1-C_6烷氧基；

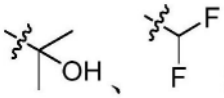
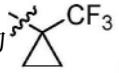
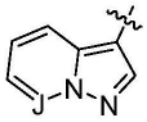
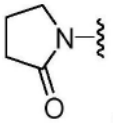
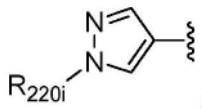
[0203] R_{21i}选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代，并且C_3-C_9杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、-OH、-C＝O和卤素；

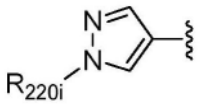
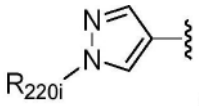
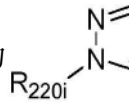
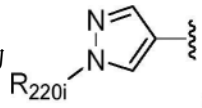
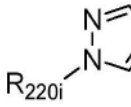
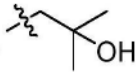
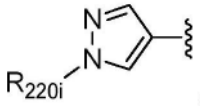
[0204] R_{22i}、R_{23i}和R_{24i}各自独立地选自H和卤素；并且

[0205] R_{25ia}、R_{25ib}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}各自独立地选自H、卤素、-OH或C_1-C_6烷基。

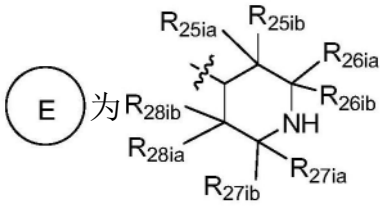
[0206] 在一个实施例中，R_{25ia}、R_{25ib}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}中的一个或多个独立地选自卤素、-OH和C_1-C_6烷基。在另一个实施例中，R_{25ia}、R_{25ib}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}中的每一个为H。

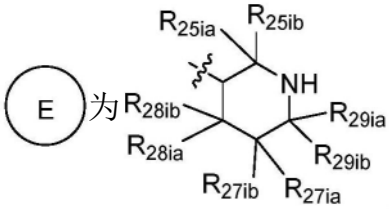
[0207] 在一个实施例中，R_{20i}为H。在另一个实施例中，R_{20i}为未经取代的C_1-C_6烷氧基。在一个实施例中，R_{20i}为-OCH_3。

[0208] 在一个实施例中，R_{21i}为被一个或多个F和/或-OH取代的C_1-C_6烷基。在一个实施例中，R_{21i}选自  。在另一个实施例中，R_{21i}为未经取代的C_3-C_6环烷基。在一个实施例中，R_{21i}为未经取代的C_3环烷基。在一个实施例中，R_{21i}为被C_1-C_6烷基取代的C_3环烷基。在一个实施例中，R_{21i}为  。在一个实施例中，R_{21i}为被一个或多个C_1-C_6烷基和一个或多个氟原子取代的C_3环烷基。在一个实施例中，R_{21i}为  。在另一个实施例中，R_{21i}为未经取代的C_3-C_9杂环基。在一个实施例中，R_{21i}为吡唑基。在一个实施例中，R_{21i}为  ，其中J为N或CH。在另一个实施例中，R_{21i}为被选自以下的取代基取代的C_3-C_9杂环基：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、-OH、-C＝O和卤素。在一个实施例中，R_{21i}为被-C＝O单取代的吡咯烷基。在一个实施例中，R_{21i}为  。在一个实施例中，R_{21i}为  ，其中R_{220i}选自H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基，其中C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基各自任选地被一个或多个卤素和/或-OH取代。在一个实施例中，R_{21i}为

 ，其中R_{220i}为H。在一个实施例中，R_{21i}为  ，其中R_{220i}为未经取代的C_1-C_6烷基。在一个实施例中，R_{21i}为  ，其中R_{220i}为-CH_3。在一个实施例中，R_{21i}为  ，其中R_{220i}为被一个或多个-OH和/或F取代的C_1-C_6烷基。在一个实施例中，R_{21i}为  ，其中R_{220i}选自  和  。在另一个实施例中，R_{21i}为  ，其中R_{220i}为未经取代的C_3环烷基。

[0209] 在一个实施例中，R_{22i}、R_{23i}和R_{24i}中的每一个为H。在一个实施例中，R_{22i}和R_{24i}各自独立地为卤素，并且R_{23i}为H。在一个实施例中，R_{22i}和R_{24i}各自为F，并且R_{23i}为H。在一个实施例中，R_{22i}和R_{24i}各自为H，并且R_{23i}为卤素。在一个实施例中，R_{22i}和R_{24i}各自为H，并且R_{23i}为F。

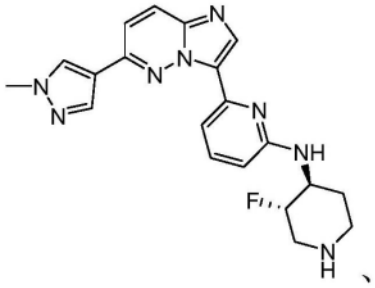
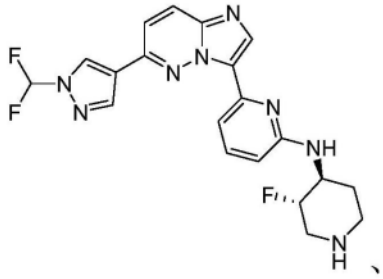
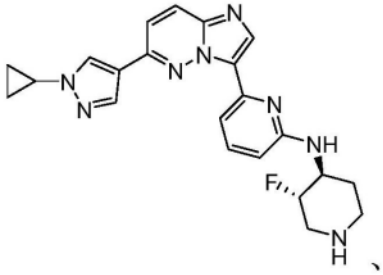
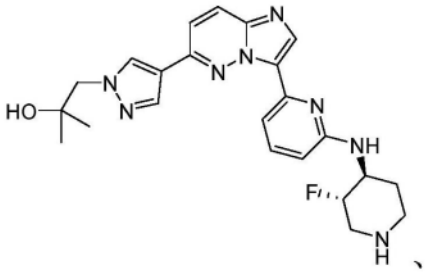
[0210] 在一个实施例中，  ，R_{25ia}、R_{25ib}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}和R_{28ib}中的每一个为H。在一个实施例中，R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}和R_{28ib}中的每一个为H，并且R_{25ia}和/或R_{25ib}为卤素。在一个实施例中，R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}和R_{28ib}中的每一个为H，并且R_{25ia}和R_{25ib}中的每一个为F。在一个实施例中，R_{25ia}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}和R_{28ib}中的每一个为H，并且R_{25ib}为F。

[0211] 在一个实施例中，  ，R_{25ia}、R_{25ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}中的每一个为H。在一个实施例中，R_{25ia}、R_{25ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{29ia}和R_{29ib}中的每一个为H，并且R_{28ia}和/或R_{28ib}为卤素。在一个实施例中，R_{25ia}、R_{25ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{29ia}和R_{29ib}中的每一个为H，并且R_{28ia}和R_{28ib}中的每一个为F。在一个实施例中，R_{25ia}、R_{25ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{29ia}和R_{29ib}为H，并且R_{28ib}为F。在另一个实施例中，R_{25ia}、R_{25ib}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}为H，并且R_{27ia}和/或R_{27ib}为卤素。在一个实施例中，R_{25ia}、R_{25ib}、R_{27ia}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}中的每一个为H，并且R_{27ib}为F。在一个实施例中，R_{25ia}、R_{25ib}、R_{27ia}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}中的每一个为H，并且R_{27ia}和R_{27ib}中的每一个为F。

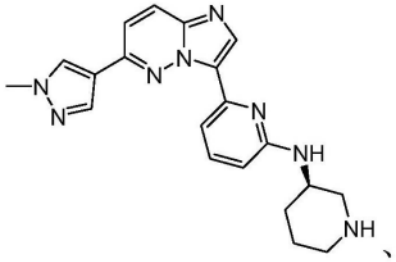
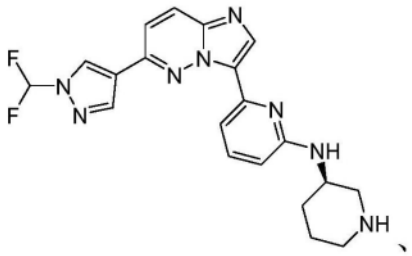
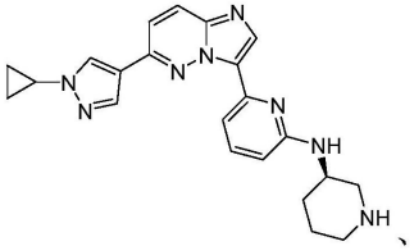
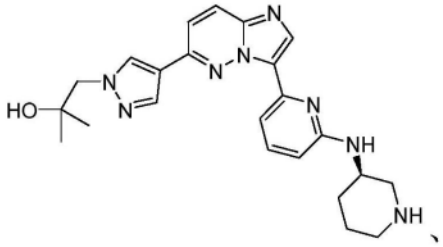
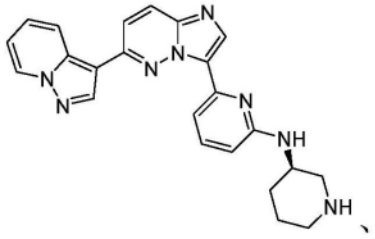
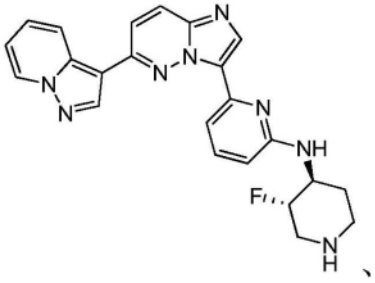
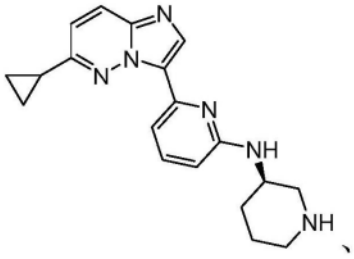
[0212] 在一个实施例中，式(IIi)化合物包括一个或多个立体中心。在一个实施例中，式(IIi)化合物包括R_{20i}上的立体中心。在一个实施例中，式(IIi)化合物包括R_{21i}上的立体中

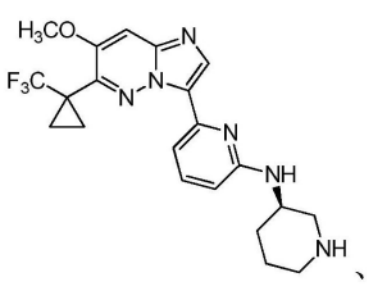
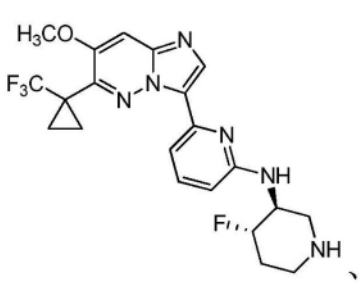
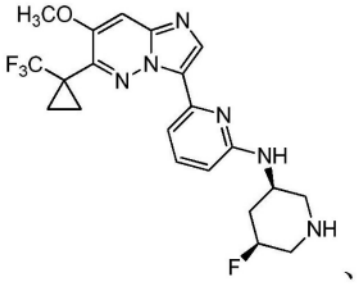
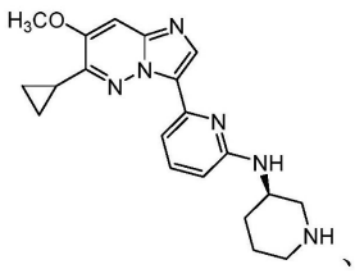
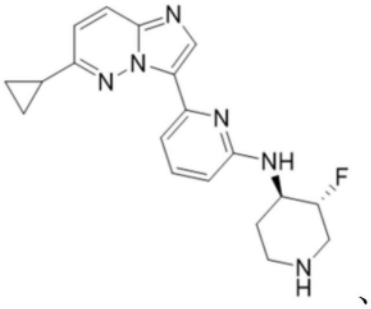
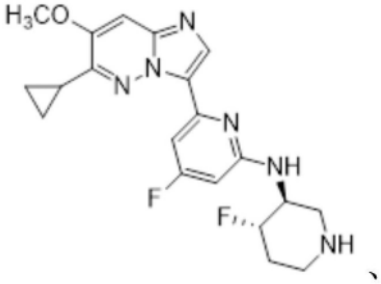
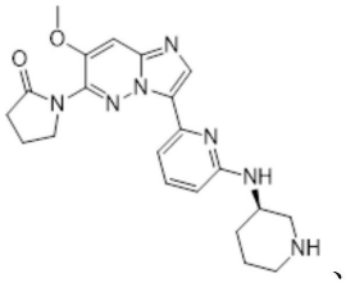
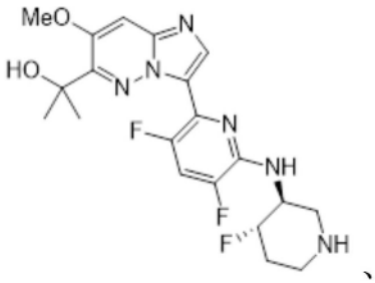
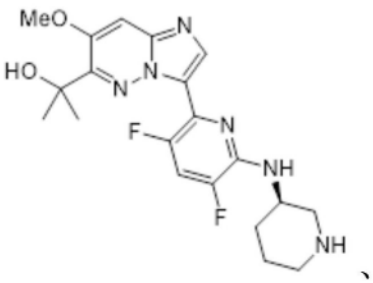
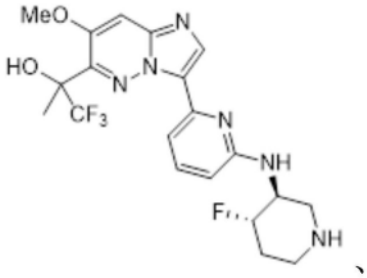
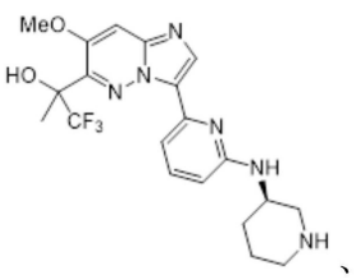
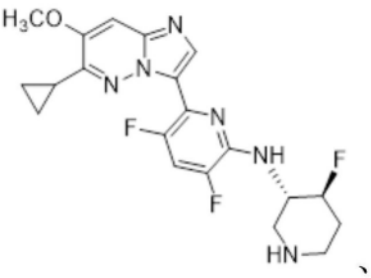
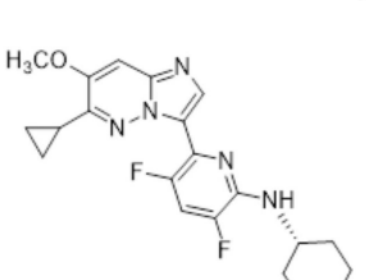
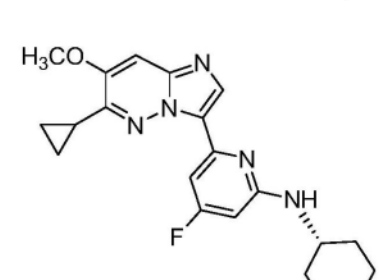
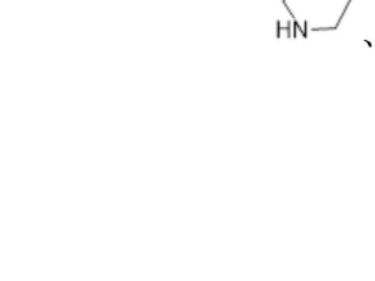
心。在一个实施例中，式(IIi)化合物包括立体中心，其中 E 部分与式(IIi)的剩余部分连接。在一个实施例中，R_{25ia}、R_{25ib}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和/或R_{29ib}中的一个或多个包括立体中心。

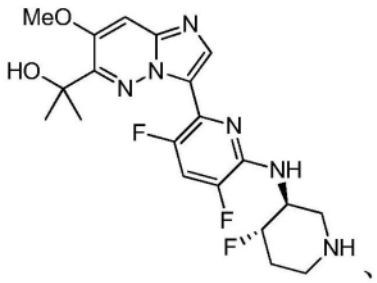
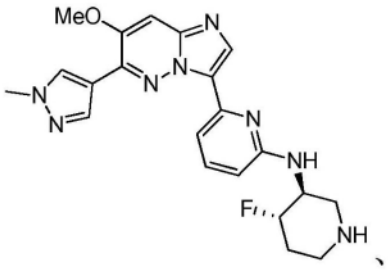
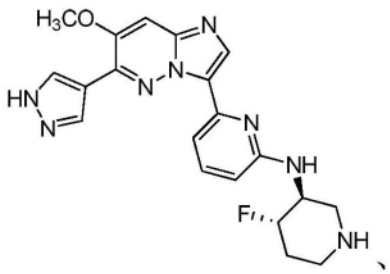
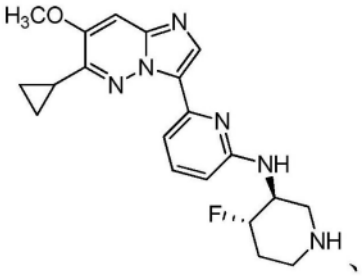
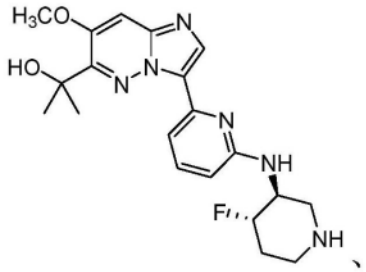
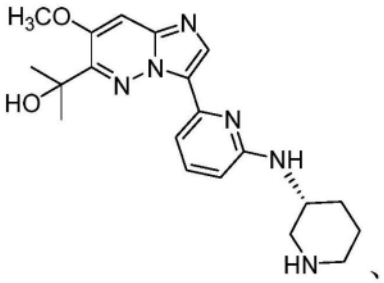
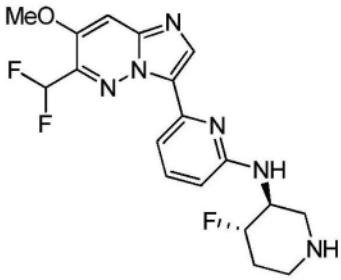
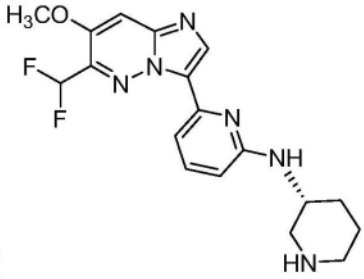
[0213] 在一个实施例中，式(IIi)化合物选自：

[0214]

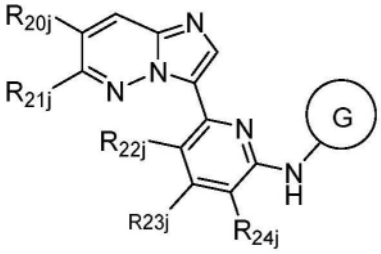








[0215]  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、  、  、

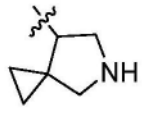
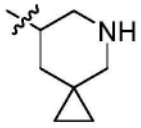
和 。

[0216] 在一个实施例中,所述式(II)化合物为式(IIj)化合物

[0217]  或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐;

式(IIj),

[0218] 其中:

[0219] G选自  、  和  ;

[0220] R_{20j}选自H和C_1-C_6烷氧基；

[0221] R_{21j}选自H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C_3-C_6环烷基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自卤素和-OH的取代基取代，并且C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代；并且

[0222] R_{22j}、R_{23j}和R_{24j}各自独立地选自H和卤素。

[0223] 在一个实施例中，R_{20j}为H。在另一个实施例中，R_{20j}为任选地经取代的C_1-C_6烷氧基。在一个实施例中，R_{20j}为未经取代的C_1-C_6烷氧基。在一个实施例中，R_{20j}为-OCH_3。

[0224] 在一个实施例中，R_{21j}为任选地经取代的C_3-C_6环烷基。在一个实施例中，R_{21j}为任选地经取代的C_3环烷基。在一个实施例中，R_{21j}为未经取代的C_3环烷基。

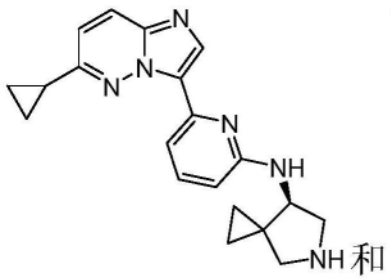
[0225] 在一个实施例中，R_{22j}、R_{23j}和R_{24j}各自为H。在一个实施例中，R_{22j}和R_{24j}各自独立地为卤素，并且R_{23j}为H。在一个实施例中，R_{22j}和R_{24j}各自为F，并且R_{23j}为H。在一个实施例中，R_{22j}和R_{24j}各自为H，并且R_{23j}为卤素。在一个实施例中，R_{22j}和R_{24j}各自为H，并且R_{23j}为F。

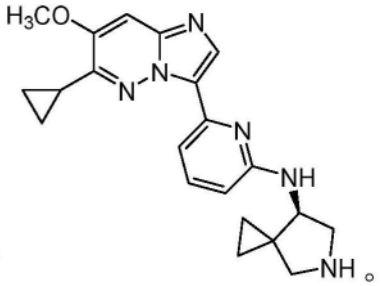
[0226] 在一个实施例中，G为 

。

[0227] 在一个实施例中，式(IIj)化合物包括一个或多个立体中心。在一个实施例中，式(IIj)化合物包括R_{21j}上的立体中心。在一个实施例中，式(IIj)化合物包括立体中心，其中G部分与式(IIj)的剩余部分连接。

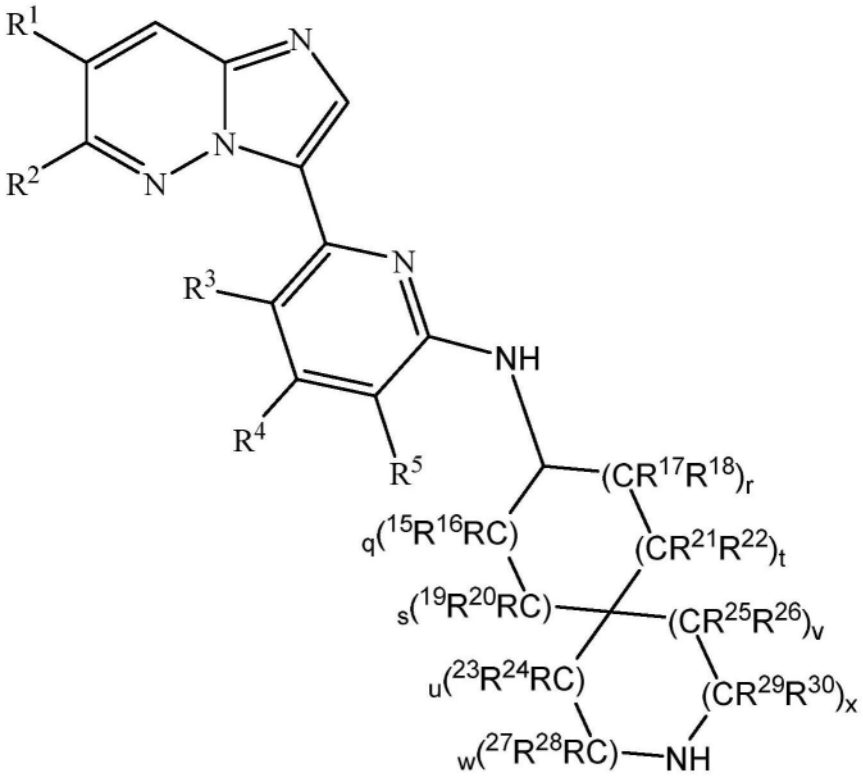
[0228] 在一个实施例中，式(IIj)化合物选自：

[0229] 

和 

。

[0230] 在一些实施例中，R^6为(Ib)，给出如下的式(III)的结构：

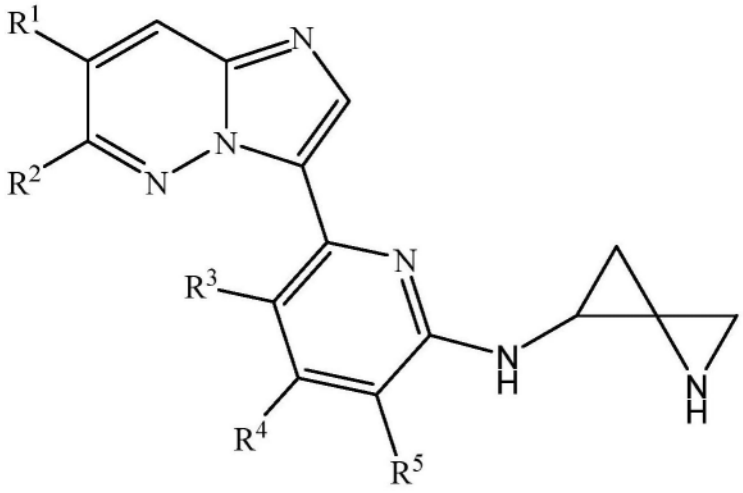
[0231] 

（III）。

[0232] 在根据式(III)的一些实施例中，q、r、s、t、u、v、w和x独立地为0、1或2。在一些实施例中，q为0或1，r为0或1，s为0或1，t为0或1，u为0或1，v为0或1，w为0或1，并且x为0或1。

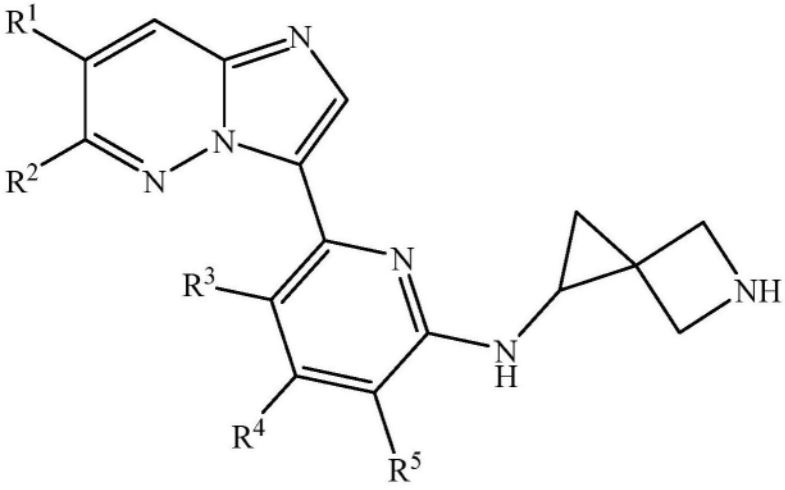
[0233] 在一些实施例中，R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{29}、R^{29}和R^{30}独立地选自H、卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基或螺稠合环烷基，所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6烷氧基或螺稠合环烷基任选地被一个或多个卤素取代。在一些实施例中，R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{29}、R^{29}和R^{30}中的一个或多个为H。在一些实施例中，R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{29}、R^{29}和R^{30}中的全部都是H。

[0234] 此外，对于其中所述化合物具有式(III)的结构的上述任何实施例，所述化合物可以具有根据(IIIa)至(IIIp)中任一项的结构，如下：

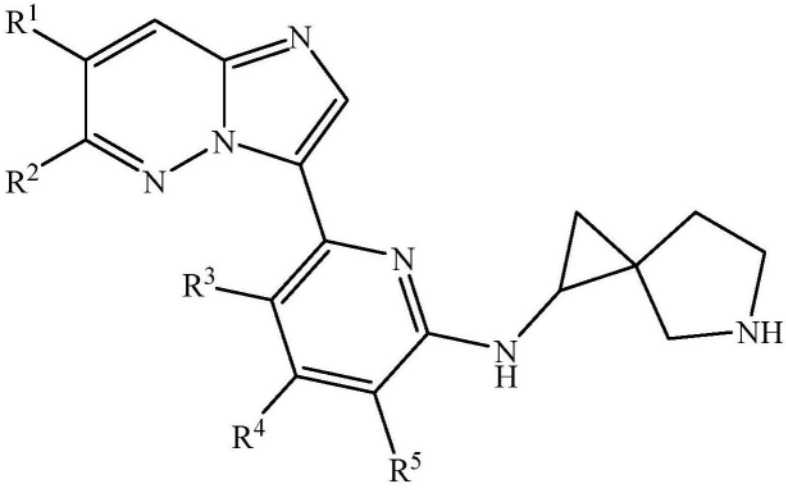


（IIIa）

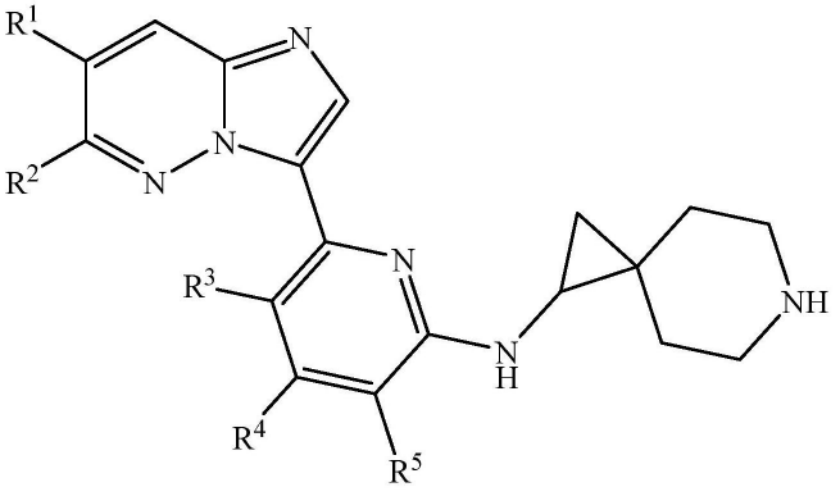
[0235]



（IIIb）

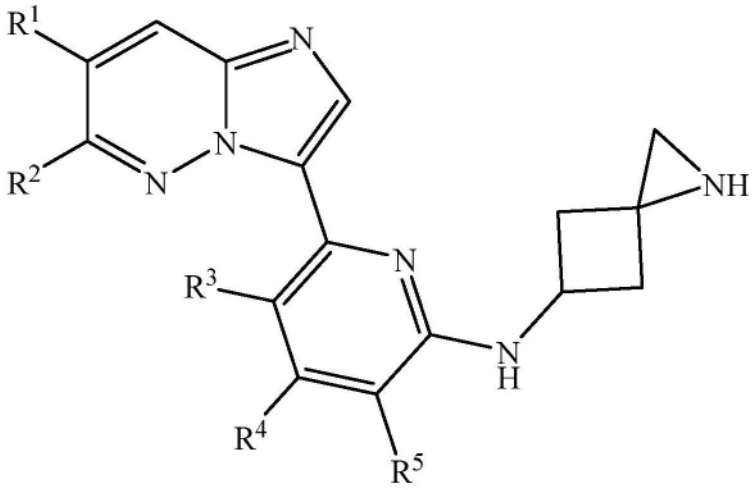


（IIIc）

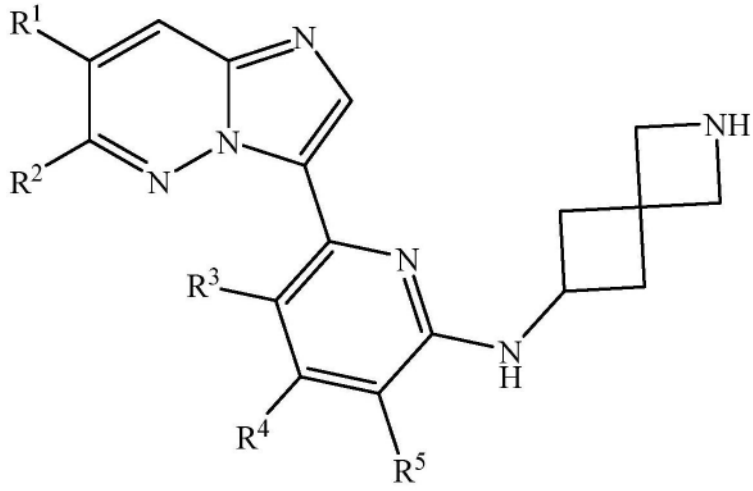


（IIId）

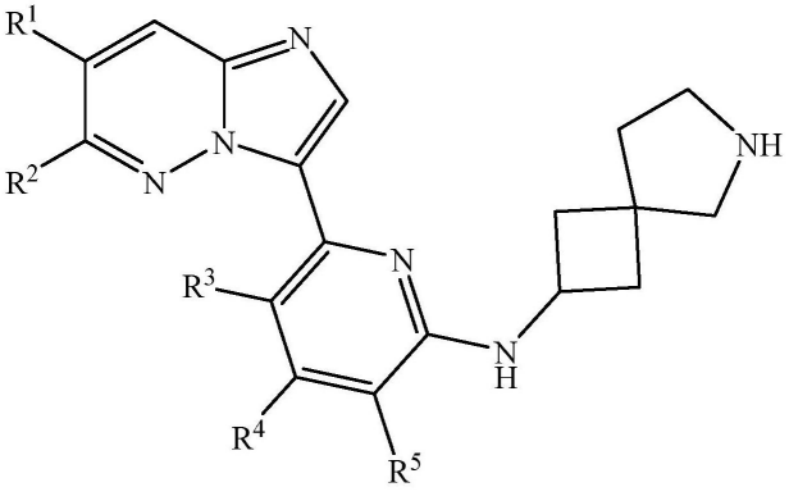
[0236]



（IIIe）

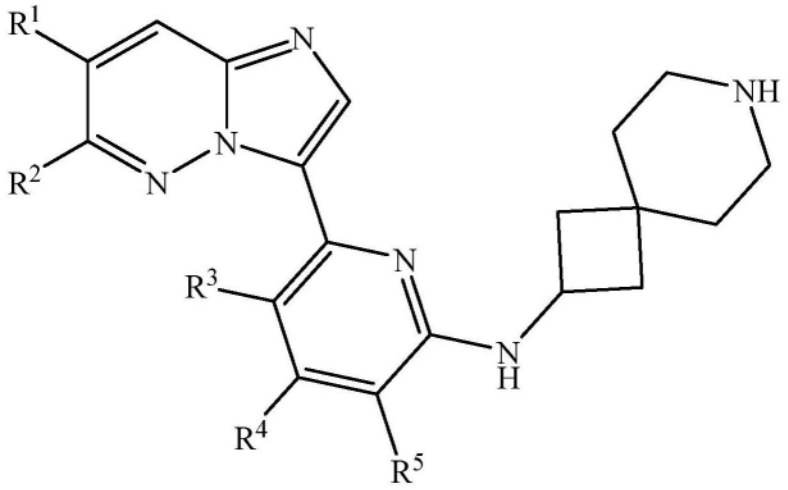


（IIIf）

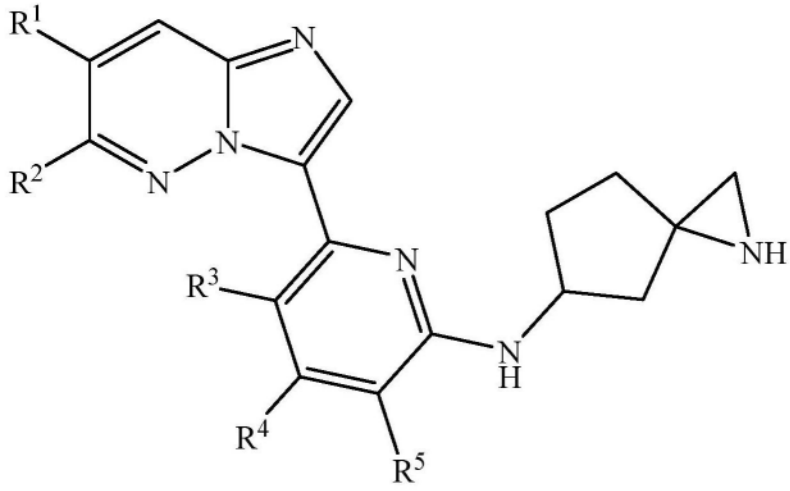


(IIIg)

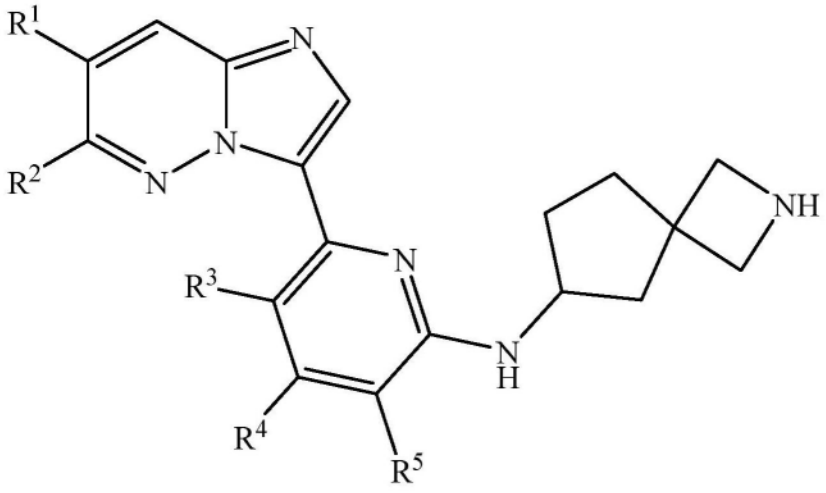
[0237]



(IIIh)

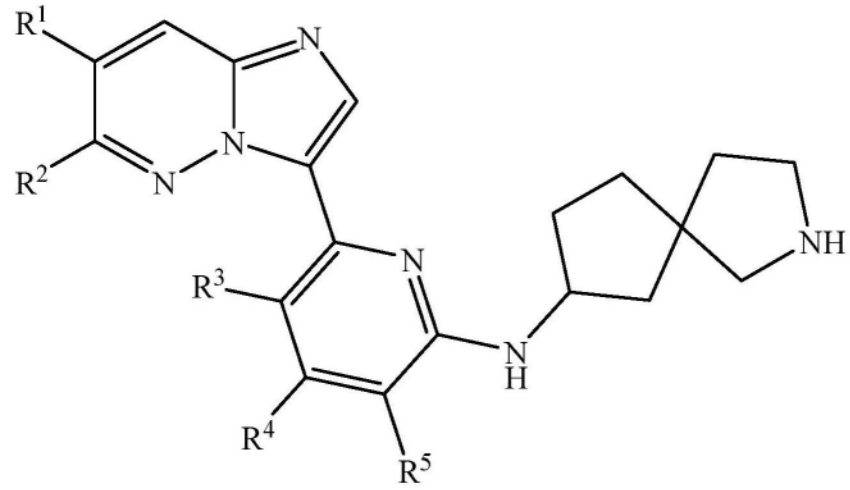


(IIIi)

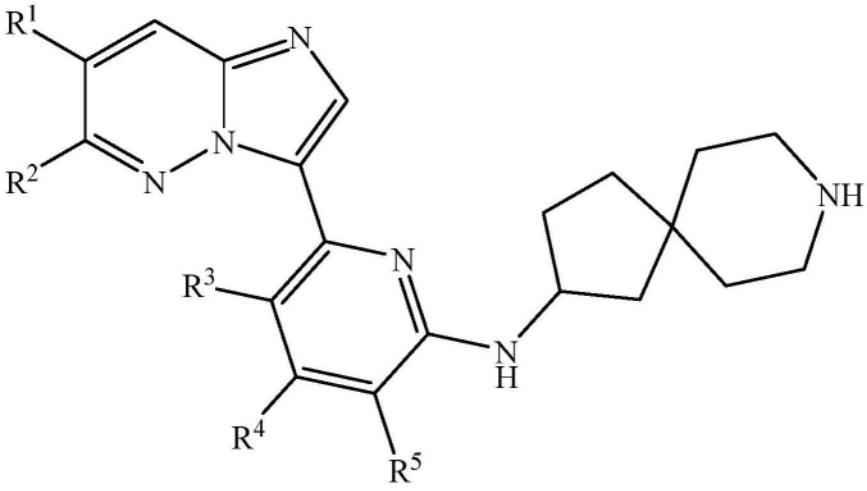


(IIIj)

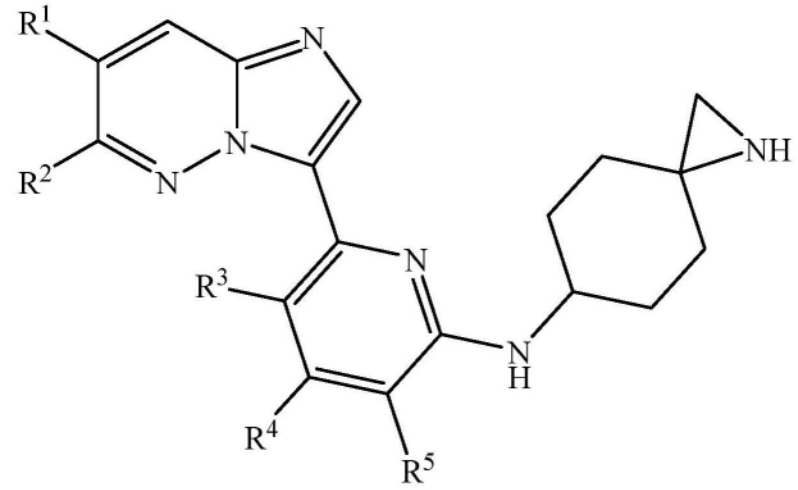
[0238]



(IIIk)

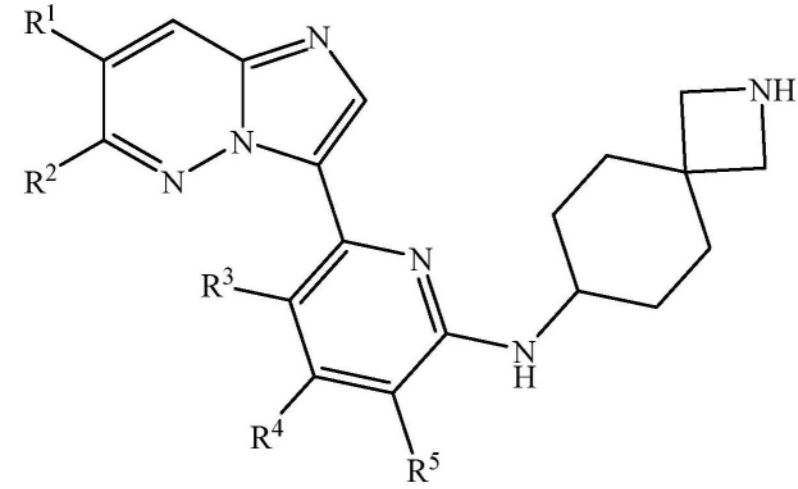


(IIIl)

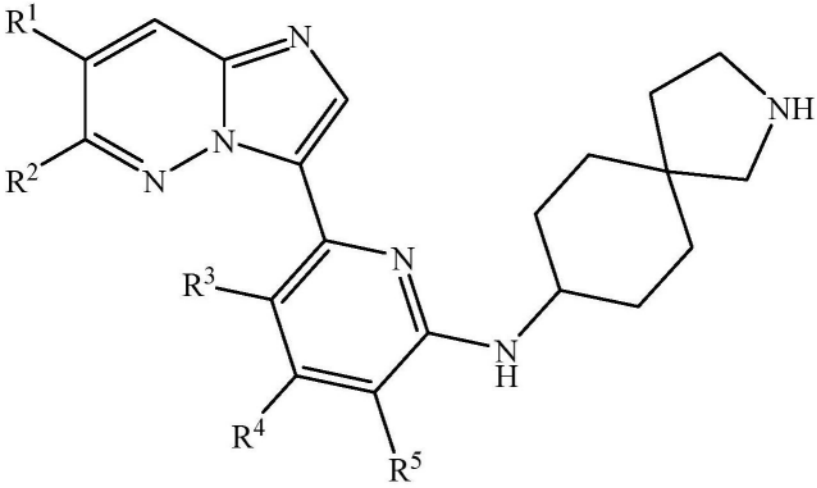


（IIIm）

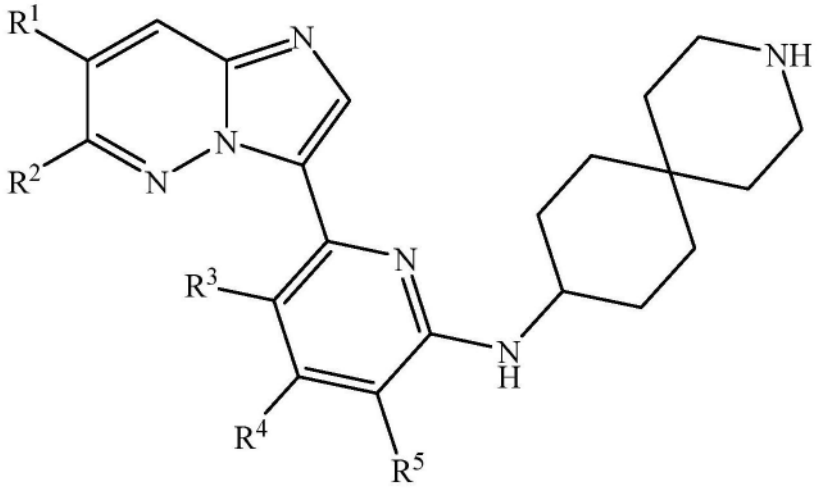
[0239]



（IIIn）

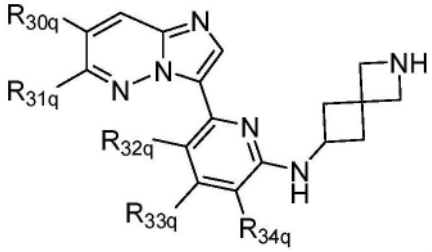


（IIIo）



（IIIp）

[0240] 在一个实施例中，所述式(III)化合物为式(IIIq)化合物

[0241]  或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；

式（IIIq），

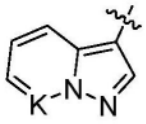
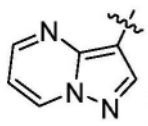
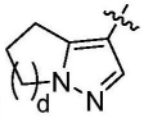
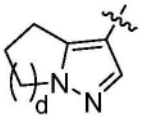
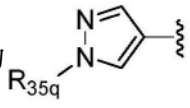
[0242] 其中：

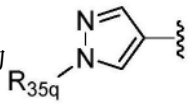
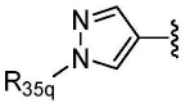
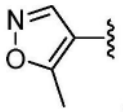
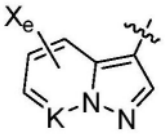
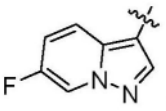
[0243] R_{30q}选自H和C_1-C_6烷氧基；

[0244] R_{31q}选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代，并且C_3-C_9杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、C_6-C_{12}芳基、-OH、-C＝O和卤素；并且

[0245] R_{32q}、R_{33q}和R_{34q}各自独立地选自H和卤素。

[0246] 在一个实施例中，R_{30q}为H。

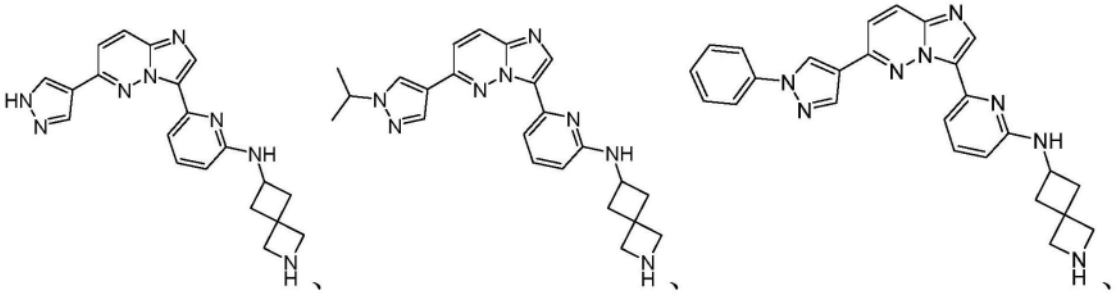
[0247] 在一个实施例中，R_{31q}为未经取代的C_3-C_9杂环基。在一个实施例中，R_{31q}为吡唑基。在一个实施例中，R_{31q}选自  ，其中K为N或CH、  和  ，其中d为1或2。在一个实施例中，R_{31q}为  ，其中d为2。在另一个实施例中，R_{31q}为被选自以下的取代基取代的C_3-C_9杂环基：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、C_6-C_{12}芳基、-OH、-C＝O和卤素。在一个实施例中，R_{31q}为  ，其中R_{35q}选自H、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代

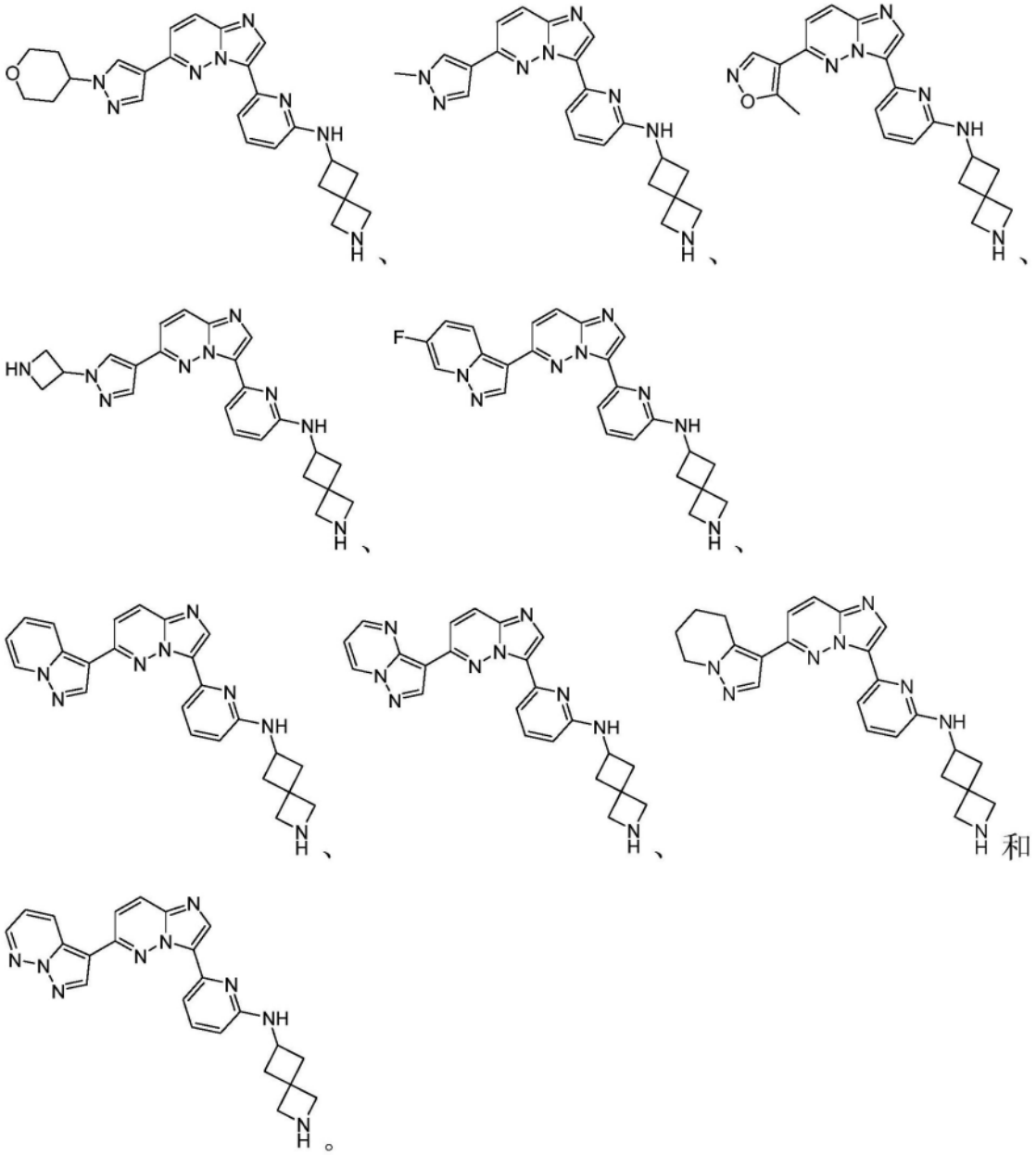
的C_6-C_{12}芳基和未经取代的C_3-C_9杂环基。在一个实施例中，R_{31q}为  ，其中R_{35q}为H。在一个实施例中，R_{31q}为  ，其中R_{35q}选自-CH_3、异丙基、苯基、氮杂环丁烷基和四氢吡喃基。在另一个实施例中，R_{31q}为被C_1-C_6烷基取代的异噁唑基。在一个实施例中，R_{31q}为用-CH_3单取代的异噁唑基。在一个实施例中，R_{31q}为  。在另一个实施例中，R_{31q}为  ，其中e为1、2或3，K为N或CH，并且每个X独立地为卤素。在一个实施例中，R_{31q}为  。

[0248] 在一个实施例中，R_{32q}、R_{33q}和R_{34q}各自为H。在一个实施例中，R_{32q}和R_{34q}各自独立地为卤素，并且R_{33q}为H。在一个实施例中，R_{32q}和R_{34q}各自为F，并且R_{33q}为H。在一个实施例中，R_{32q}和R_{34q}各自为H，并且R_{33q}为卤素。在一个实施例中，R_{32q}和R_{34q}各自为H，并且R_{33q}为F。

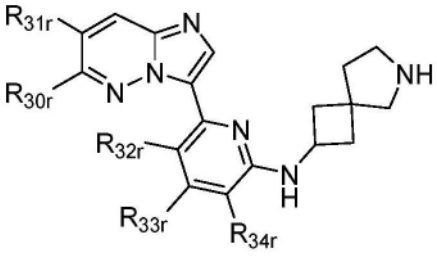
[0249] 在一个实施例中，式(IIIq)化合物包括一个或多个立体中心。

[0250] 在一个实施例中，式(IIIq)化合物选自：

[0251] 



[0252] 在一个实施例中,所述式(III)化合物为式(IIIr)化合物

[0253]  或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐;

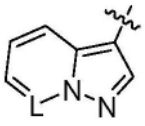
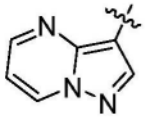
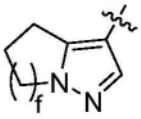
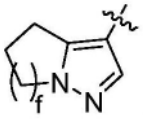
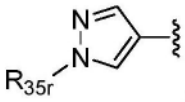
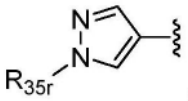
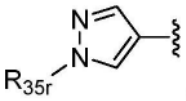
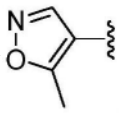
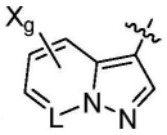
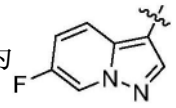
式(IIIr),

[0254] 其中:

[0255] R_{30r}选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基,其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代,C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代,并且C_3-C_9杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、C_6-C_{12}芳基、-OH、-C=O和卤素;

[0256] R_{31r}选自H和C_1-C_6烷氧基;并且

[0257] R_{32r}、R_{33r}和R_{34r}各自独立地选自H和卤素。

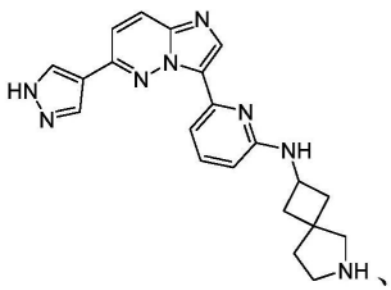
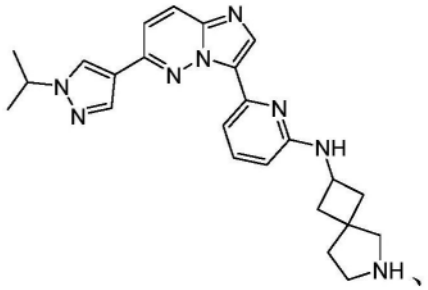
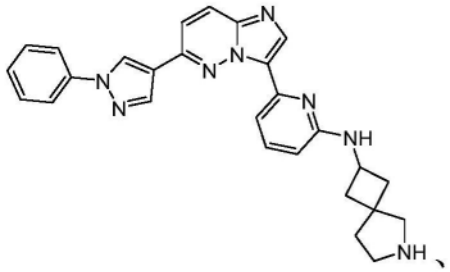
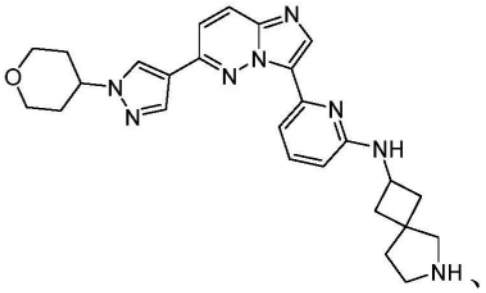
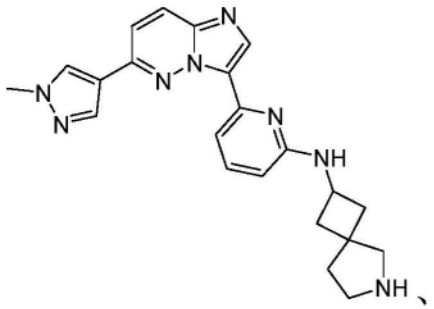
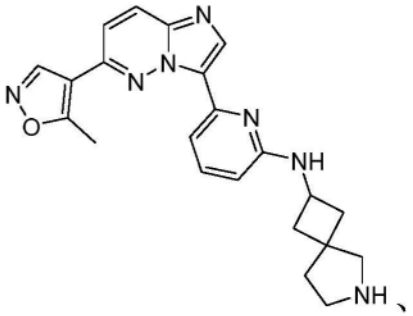
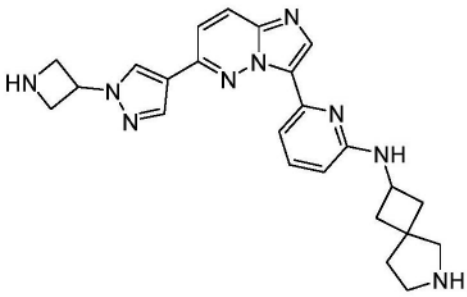
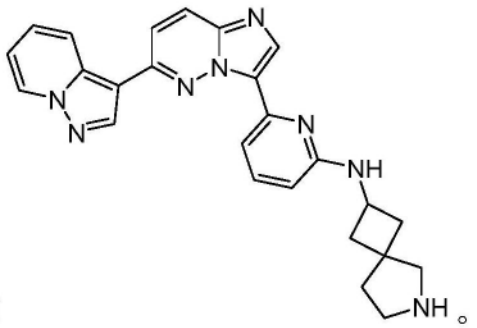
[0258] 在一个实施例中,R_{30r}为未经取代的C_3-C_9杂环基。在一个实施例中,R_{30r}为未经取代的吡唑基。在一个实施例中,R_{30r}选自  ,其中L为N或CH、  和  ,其中f为1或2。在一个实施例中,R_{30r}为  ,其中f为2。在另一个实施例中,R_{30r}为被选自以下的取代基取代的C_3-C_9杂环基:C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、C_6-C_{12}芳基、-OH、-C=O和卤素。在一个实施例中,R_{30r}为  ,其中R_{35r}选自H、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的C_6-C_{12}芳基和未经取代的C_3-C_9杂环基。在一个实施例中,R_{30r}为  ,其中R_{35r}为H。在一个实施例中,R_{30r}为  ,其中R_{35r}选自-CH_3、异丙基、苯基、氮杂环丁烷基和四氢吡喃基。在另一个实施例中,R_{30r}为被C_1-C_6烷基取代的异噁唑基。在一个实施例中,R_{30r}为用-CH_3单取代的异噁唑基。在一个实施例中,R_{30r}为  。在另一个实施例中,R_{30r}为  ,其中g为1、2或3,L为N或CH,并且每个X独立地为卤素。在一个实施例中,R_{30r}为  。

[0259] 在一个实施例中,R_{31r}为H。

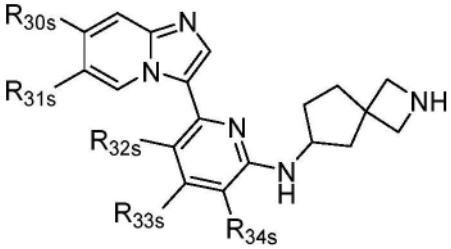
[0260] 在一个实施例中,R_{32r}、R_{33r}和R_{34r}各自为H。在一个实施例中,R_{32r}和R_{34r}各自独立地为卤素,并且R_{33r}为H。在一个实施例中,R_{32r}和R_{34r}各自为F,并且R_{33r}为H。在一个实施例中,R_{32r}和R_{34r}各自为H,并且R_{33r}为卤素。在一个实施例中,R_{32r}和R_{34r}各自为H,并且R_{33r}为F。

[0261] 在一个实施例中,式(IIIr)化合物包括一个或多个立体中心。

[0262] 在一个实施例中,式(IIIr)化合物选自:

[0263]  、  、  、  、  、  、  和  。

[0264] 在一个实施例中,所述式(III)化合物为式(IIIs)化合物

[0265]  或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐式(IIIs),

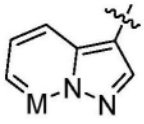
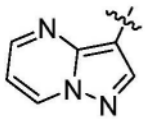
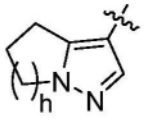
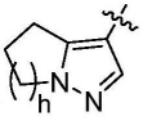
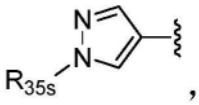
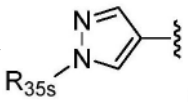
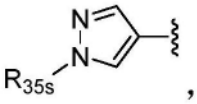
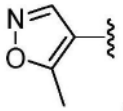
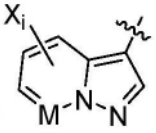
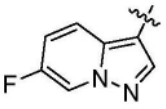
[0266] 其中:

[0267] R_{30s}选自H和C_1-C_6烷氧基;

[0268] R_{31s}选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代，并且C_3-C_9杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、C_6-C_{12}芳基、-OH、-C＝O和卤素；并且

[0269] R_{32s}、R_{33s}和R_{34s}各自独立地选自H和卤素。

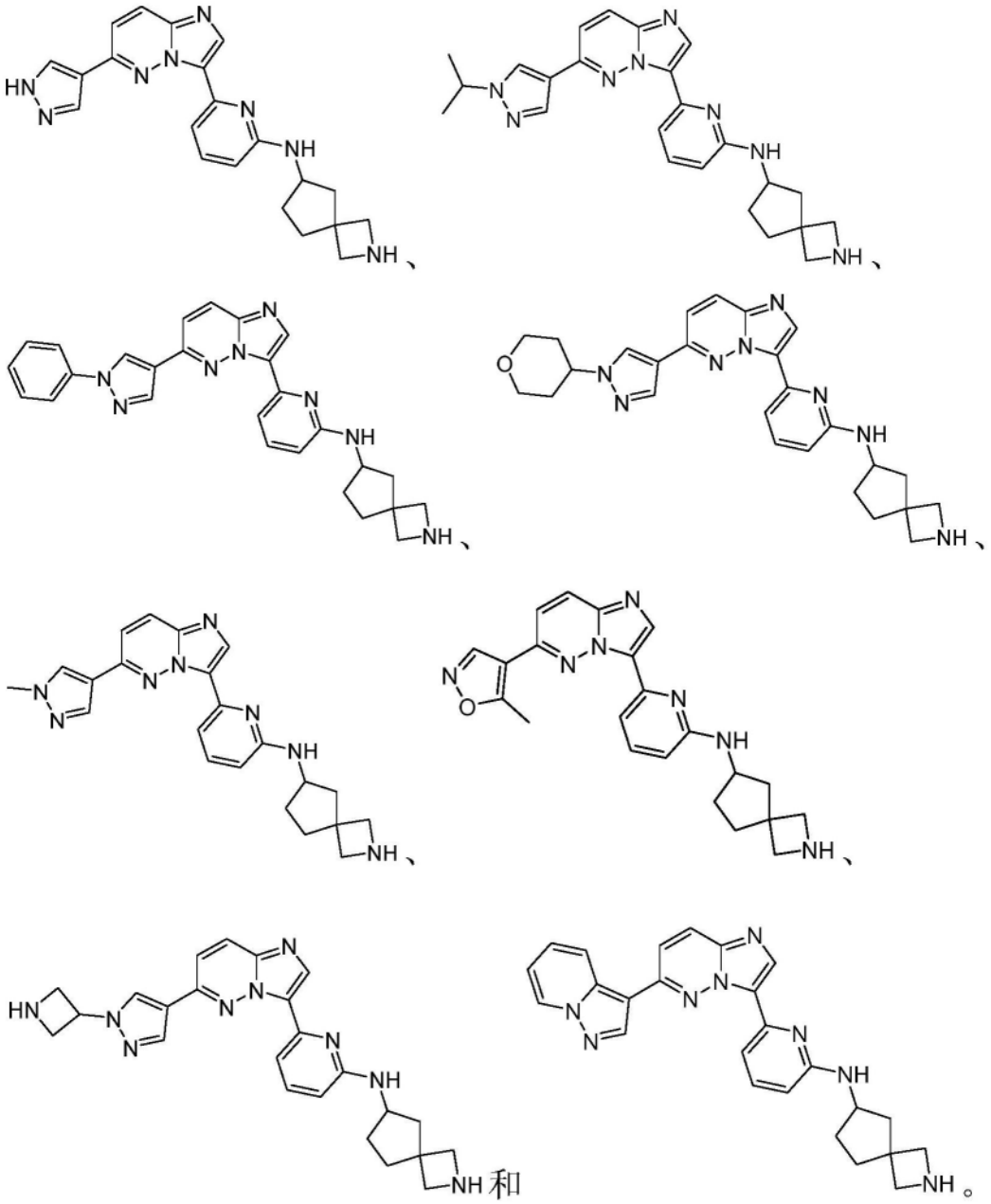
[0270] 在一个实施例中，R_{30s}为H。

[0271] 在一个实施例中，R_{31s}为未经取代的C_3-C_9杂环基。在一个实施例中，R_{31s}为吡唑基。在一个实施例中，R_{31s}选自  ，其中M为N或CH、  和  ，其中h为1或2。在一个实施例中，R_{31s}为  ，其中h为2。在另一个实施例中，R_{31s}为被选自以下的取代基取代的C_3-C_9杂环基：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、C_6-C_{12}芳基、-OH、-C＝O和卤素。在一个实施例中，R_{31s}为  ，其中R_{35s}选自H、未经取代的C_1-C_6烷基、未经取代的C_6-C_{12}芳基和未经取代的C_3-C_9杂环基。在一个实施例中，R_{31s}为  ，其中R_{35s}为H。在一个实施例中，R_{31s}为  ，其中R_{35s}选自-CH_3、异丙基、苯基、氮杂环丁烷基和四氢吡喃基。在另一个实施例中，R_{31s}为被C_1-C_6烷基取代的异噁唑基。在一个实施例中，R_{31s}为用-CH_3单取代的异噁唑基。在一个实施例中，R_{31s}为  。在另一个实施例中，R_{31s}为  ，其中i为1、2或3，M为N或CH，并且每个X独立地为卤素。在一个实施例中，R_{31s}为  。

[0272] 在一个实施例中，R_{32s}、R_{33s}和R_{34s}各自为H。在一个实施例中，R_{32s}和R_{34s}各自独立地为卤素，并且R_{33s}为H。在一个实施例中，R_{32s}和R_{34s}各自为F，并且R_{33s}为H。在一个实施例中，R_{32s}和R_{34s}各自为H，并且R_{33s}为卤素。在一个实施例中，R_{32s}和R_{34s}各自为H，并且R_{33s}为F。

[0273] 在一个实施例中，式(IIIs)化合物包括一个或多个立体中心。

[0274] 在一个实施例中，式(IIIs)化合物选自：

[0275] 

[0276] 在一些实施例中，式(I)化合物，如式(II)或式(III)化合物可以为如表1至15中所列的化合物1至137中所规定的那些化合物中的任一个。在一些实施例中，所述化合物可以为化合物1、化合物9、化合物19、化合物20、化合物21、化合物26、化合物31、化合物38、化合物45、化合物56、化合物60、化合物61、化合物62、化合物63、化合物81、化合物84、化合物96、化合物97或化合物99。

[0277] 在一些实施例中，式(I)化合物，如式(II)或式(III)化合物可以为盐、光学和几何异构体以及异构体的盐的形式。在其它实施例中，化合物可以为各种形式，如不带电的分子、分子复合物的组分或无刺激性的药学上可接受的盐，包含但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硼酸盐、乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐和水杨酸盐。在一些情况下，对于酸性化合物，盐可以包含金属、胺或有机阳离子(例如，季铵盐)。在又其它实施例中，可以使用具有期望的保留和释放特性但是容易被人体pH、酶或以其它合适的方式水解的化合物的简单衍生物(例如，醚、酯或酰胺)。

[0278] 在一些实施例中,本公开的化合物具有手性中心并且可以以光学活性形式和外消旋形式存在和分离。在其它实施例中,化合物可以表现出多态性。本公开的一些实施例涵盖本文所描述的化合物的任何外消旋形式、光学活性形式,多晶形式或立体异构形式或其混合物,包含同位素标记的和放射性标记的化合物。参见例如,Goding,1986,《单克隆抗体原理和实践(Monoclonal Antibodies Principles and Practice)》;学术出版社(Academic Press),第104页。此类异构体可以通过标准的分离技术分离,包含例如分级结晶、手性色谱法等。参见例如,Eliel,E.L.和Wilen S.H.,1993,《有机化合物中的立体化学(Stereochemistry in Organic Compounds)》;纽约的约翰威利父子公司(John Wiley& Sons,New York)。光学活性形式的制备可以通过任何合适的方法来完成,包含但不限于通过重结晶技术拆分外消旋形式、由光学活性起始材料合成、手性合成或使用手性固定相的色谱分离。

[0279] 在一些实施例中,本文所公开的化合物具有不对称中心,并且可以以外消旋体、外消旋混合物和单独的对映异构体或非对映异构体的形式出现,其中所有异构体形式以及其混合物都被设想用于本文所描述的化合物和方法。设想用于本文所描述的化合物和方法的化合物不包含本领域已知的太不稳定而不能合成和/或分离的那些化合物。

[0280] 本文所公开的化合物还可以在构成此类化合物的一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用例如氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)等放射性同位素进行放射性标记。本文所公开的化合物的所有同位素变化,无论是否具有放射性,都涵盖在所设想的范围内。

[0281] 在一些实施例中,本文所公开的化合物的代谢物可用于本文所公开的方法。

[0282] 在一些实施例中,本文所设想的化合物可以以前药的形式提供。术语“前药”是指可以在体内转化为本文所描述的化合物(例如,生物活性化合物)的化合物。前药由于本领域已知的各种原因为有用的,包含例如由于口服施用中生物利用度的提高而易于施用等。与生物活性化合物相比,前药在药物组合物中的溶解度也可以提高。前药的非限制性实例为一种化合物,所述化合物以酯(即“前药”)的形式施用,以促进穿过细胞膜的传递,其中水溶性对移动性有害,但一旦进入水溶性有益细胞内,则代谢水解为活性物质羧酸。用于选择和制备适合的前药衍生物的转化程序描述于例如“《前药设计(Design of Prodrugs)》”,(H.Bundgaard编辑,爱思唯尔出版社(Elsevier),1985)中,出于描述合适的前药衍生物的方法和制备的有限目的,所述文献特此通过引用并入本文。

[0283] 本文公开的某些化合物可以以非溶剂化形式以及溶剂化形式,包含水合形式存在。通常,溶剂化形式等同于非溶剂化形式,并且被涵盖在所设想的化合物的范围内。本公开的某些化合物可以以多种结晶或无定形形式存在。一般而言,所有物理形式对于本文所设想的化合物和方法为等效的,并且旨在处于本文所公开的范围内。

[0284] 在某些实施例中,本公开的一种或多种化合物(例如,式(I))可以为组合物的一部分,并且可以为以下量(按总组合物的重量计):至少约0.0001%、至少约0.001%、至少约0.10%、至少约0.15%、至少约0.20%、至少约0.25%、至少约0.50%、至少约0.75%、至少约1%、至少约10%、至少约25%、至少约50%、至少约75%、至少约90%、至少约95%、至少约99%、至少约99.99%、不超过约75%、不超过约90%、不超过约95%、不超过约99%或不超过约99.99%、约0.0001%到约99%、约0.0001%至约50%、约0.01%至约95%、约1%至

约95％、约10％至约90％或约25％至约75％。

[0285] 在一些实施例中，可以以以下量(按总组合物的重量计)纯化或分离本公开的一种或多种化合物(例如，式(I))：至少约0.0001％、至少约0.001％、至少约0.10％、至少约0.15％、至少约0.20％、至少约0.25％、至少约0.50％、至少约0.75％、至少约1％、至少约10％、至少约25％、至少约50％、至少约75％、至少约90％、至少约95％、至少约99％、至少约99.99％、不超过约75％、不超过约90％、不超过约95％、不超过约99％、不超过约99.99％、约0.0001％至约99％、约0.0001％至约50％、约0.01％至约95％、约1％至约95％、约10％至约90％或约25％至约75％。

[0286] 用于制备式(I)化合物的方法

[0287] 本公开的一些实施例包含用于制备式(I)化合物的方法。在某些实施例中，可以制备式(I)化合物，其包括本文实例1至25中所述的一个或多个步骤。实例1至25中所示和所描述的合成路线可以例如用于制备表1至15中所述的化合物1至137和结构相关的化合物。

[0288] 药物组合物和调配物

[0289] 本公开的一些实施例包含包括本公开的一种或多种化合物(例如，式(I))的组合物。在某些实施例中，组合物为药物组合物，如适合施用于动物(例如，哺乳动物、灵长类动物、猴子、人、犬、猫、猪、小鼠、兔、大鼠等)的组合物。在一些实施例中，提供了一种包括本文所公开的化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。所述化合物可以为如本文所公开的式(I)至(III)中任一项的化合物，如表1至16所述的化合物，或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体、异构体的盐、前药或衍生物。在一些实施例中，所述化合物在本文的表1至16中的任一个中描述。

[0290] 本公开的另外的实施例涉及包含如上文所描述的化合物的组合物。在一些实施例中，化合物的量可以为约0.0001％(按组合物总重量计)至约99％。在一些实施例中，组合物可以进一步包含配方成分、佐剂或载体。在一些实施例中，组合物可以进一步包含BCL2抑制剂。在一些实施例中，组合物可以与包含BCL2抑制剂的第二组合物组合使用。在一些实施例中，BCL2可以为维奈托克，或其盐、异构体、衍生物或类似物。

[0291] 术语“药学上可接受的盐”旨在包含根据本文所述化合物上发现的特定取代基用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本文所公开的化合物含有相对酸性的官能团时，可以通过使中性形式的此类化合物与足够量的期望的碱(纯净的或于合适的惰性溶剂中)接触来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包含钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机胺盐或镁盐或类似盐。当本文所公开的化合物含有相对碱性的官能团时，酸加成盐可以通过使中性形式的此类化合物与足够量的期望的酸纯净地或于适合的惰性溶剂中接触来获得。药学上可接受的酸加成盐的实例包含衍生自无机酸的那些酸加成盐，所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等；以及衍生自相对无毒的有机酸的盐，所述有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、顺丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、杏仁酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯基磺酸、柠檬酸、酒石酸、乙二酸、甲烷磺酸等。还包含如精氨酸盐等氨基酸的盐，以及如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等有机酸的盐(参见例如，Berge等人，“药用盐(Pharmaceutical Salts)”，《药物科学杂志(Journal of Pharmaceutical Science)》，1977，66，1-19)。本文所公开的某些特定化合物含有允许这些化合物转化为碱加成盐或酸加成盐的碱性官能团

和酸性官能团两者。

[0292] 本文所公开的化合物可以作为盐存在，如与药学上可接受的酸一起存在。因此，本文所设想的化合物包含此类盐。此类盐的实例包含盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐(例如(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物，包含外消旋混合物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐和具有如谷氨酸等氨基酸的盐。可以通过本领域技术人员已知的方法来制备这些盐。

[0293] 化合物的中性形式优选地通过使盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物而再生。所述化合物的母体形式在某些物理特性上(如在极性溶剂中的溶解度)不同于各种盐形式。

[0294] 上述化合物的药学上可接受的盐(其中碱性或酸性基团存在于结构中)也包含在本文所设想的化合物的范围内。当存在酸性取代基，如-$NHSO_3H$、-COOH和-P(O)$(OH)_2$、时，可以形成铵、钠、钾、钙盐等，用作剂型。碱性基团，如氨基或碱性杂芳基，或吡啶基和酸性盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、乙酸盐、马来酸盐、棕榈酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐等可以用作剂型。

[0295] 此外，在存在R-COOH的实施例中，可以使用药学上可接受的酯，例如甲基、乙基、叔丁基、新戊酰氧基甲基等，以及本领域已知的那些用于改变溶解度或水解特性的酯用作缓释或前药调配物。

[0296] 在一些情况下，药物组合物为无毒的，不引起副作用，或两者兼而有之。在一些实施例中，可能存在固有的副作用(例如，其可能伤害患者或在一些患者中可能具有某种程度的毒性或有害性)。

[0297] 在一些实施例中，本公开的一种或多种化合物(例如，式(I))可以为药物组合物的一部分，并且可以为以下量：至少约0.0001％、至少约0.001％、至少约0.10％、至少约0.15％、至少约0.20％、至少约0.25％、至少约0.50％、至少约0.75％、至少约1％、至少约10％、至少约25％、至少约50％、至少约75％、至少约90％、至少约95％、至少约99％、至少约99.99％、不超过约75％、不超过约90％、不超过约95％、不超过约99％、不超过约99.99％、约0.001％至约99％、约0.001％至约50％、约0.1％至约99％、约1％至约95％、约10％至约90％或约25％至约75％。在一些实施例中，药物组合物可以以适合于局部、皮下、鞘内、腹膜内、口服、肠胃外、直肠、皮肤、鼻、阴道或眼施用途径的剂型存在。在其它实施例中，药物组合物可以以适合于肠胃外施用、粘膜施用、静脉内施用、皮下施用、局部施用、皮内施用、口服施用、舌下施用、鼻内施用或肌内施用的剂型存在。药物组合物可以呈例如片剂、胶囊、丸剂、粉末、颗粒剂、悬浮液、乳剂、溶液、凝胶(包含水凝胶)、糊剂、软膏、乳膏、膏药、灌服药、递送装置、栓剂、灌肠剂、注射剂、植入物、喷雾剂、气雾剂或其它合适形式。

[0298] 在一些实施例中，本文所公开的化合物可以作为片剂、水性或油性悬浮液、含片、锭剂、粉末、颗粒、乳液、胶囊、糖浆或酏剂口服施用。用于口服的组合物可以含有选自由以下组成的组的一种或多种药剂，以生产药学上雅致且可口的制剂：甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂。因此，还提供了包括药学上可接受的载体或赋形剂和本文所公开的一种或多种化合物的药物组合物。

[0299] 在一些实施例中，片剂含有与适用于制备片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以为例如(1)惰性稀释剂，如碳酸钙、乳糖、磷酸钙、羧甲基纤

维素或磷酸钠;(2)粒化剂和崩解剂,如玉米淀粉或海藻酸;(3)结合剂,如淀粉、明胶或阿拉伯树胶;以及(4)润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。这些片剂可以为未包衣的或者可以通过已知技术进行包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收并且由此在较长时段内提供持续作用。例如,可以采用如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯等时延材料。

[0300] 对于由本文所公开的化合物制备药物组合物,药学上可接受的载体可以为固体或液体。固体形式制剂包含粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂以及可分散颗粒。固体载体可以为一种或多种物质,所述物质还可以充当稀释剂、调味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂、或封装材料。

[0301] 本文所公开的化合物(呈游离化合物或药学上可接受的前药、代谢物、类似物、衍生物、溶剂化物或盐的形式)可以通过注射或随时间逐渐灌注肠胃外施用来用于体内应用。施用可以为静脉内、腹膜内、肌内、皮下、腔内或透皮施用。对于体外研究,可以将化合物添加或溶解在适当的生物可接受缓冲液中,并且添加到细胞或组织中。

[0302] 在粉剂中,所述载体为在与精细分散的活性组分的混合物中的精细分散的固体。在片剂中,所述活性组分与具有所需的结合特性的载体以适合的比例混合并以所希望的形状和尺寸压实。

[0303] 粉剂和片剂优选地含有5%到70%的活性化合物。合适的载体为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语"制剂"旨在包含活性化合物与作为载体提供胶囊的包封材料的调配物,其中具有或不具有其它载体的活性组分由载体包围,所述载体由此与活性组分缔合。类似地,扁囊剂和锭剂包含在内。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适用于口服施用的固体剂型。

[0304] 对于制备栓剂,首先将低熔点蜡,如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物熔化并且如通过搅拌将活性组分均匀分散于其中。然后将熔融的均匀混合物倾倒入方便大小的模具中,允许冷却,并且从而固化。

[0305] 液体形式制剂包含溶液、悬浮液和乳液,例如,水或水/丙二醇溶液。对于肠胃外注射,液体制剂可以被调配在聚乙二醇水溶液中的溶液中。

[0306] 当需要或期望肠胃外应用时,用于本文所公开的化合物的特别适合的混合物为可注射的无菌溶液、优选地油性或水性溶液、以及悬浮液、乳液、或包含栓剂的植入物。此悬浮液可以根据已知方法使用上文已提及的那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂还可以为在无毒肠胃外可-接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如呈在1,3-丁二醇中的溶液形式。可以采用的可接受的媒剂、载体和溶剂为水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发性油照常规用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可以采用任何温和的固定油,包含合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,发现如油酸等脂肪酸可用于制备注射剂。具体地,用于肠胃外施用的载体包含右旋糖的水性溶液、生理盐水、纯水、乙醇、甘油、丙二醇、花生油、芝麻油、聚氧乙烯-嵌段聚合物等。安瓿是方便的单位剂量。本文所公开的化合物还可以并入脂质体中或经由经皮泵或贴剂施用。适合于在本文所公开的药物组合物和方法中使用的药物混合物包含例如《药物科学(Pharmaceutical Sciences)》(第17版,宾夕法尼亚州伊斯顿市的麦克出版公司(Mack Pub.Co.,Easton,PA))和WO 96/05309中所描述的那些药物混合物,所述两个文献的教导通

过引用特此并入。

[0307] 在一些实施例中,用于肠胃外施用的制剂包含无菌水溶液或非水溶液、悬浮液和乳液。非水性溶剂的实例为丙二醇、聚乙二醇、植物油(如橄榄油)以及可注射有机酯(如油酸乙酯)。水性载体包含水、醇性/水溶液、乳液或悬浮液,包含盐水和缓冲介质。常用的载体或助剂包含碳酸镁、二氧化钛、乳糖、甘露醇和其它糖、滑石、乳蛋白、明胶、淀粉、维生素、纤维素以及其衍生物、动物和植物油、聚乙二醇和溶剂,如无菌水、醇、甘油和多元醇。静脉内媒剂包含液体和营养补充剂。肠胃外媒剂包含氯化钠溶液、林格氏右旋糖、右旋糖和氯化钠,乳酸林格氏静脉内媒剂包含流体和营养补充剂、电解质补充剂(如基于林格氏右旋糖的那些补充剂)等。防腐剂和其它添加剂也可以存在,例如抗菌剂、抗氧化剂、螯合剂、生长因子和惰性气体等。

[0308] 防腐剂包含抗微生物剂、抗氧化剂、螯合剂和惰性气体。其它医药学上可接受的载体包含水溶液、无毒赋形剂,包含盐、防腐剂、缓冲剂及其类似物,如例如《雷明顿氏药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,第15版,伊斯顿(Easton):麦克出版公司(Mack Publishing Co.),1405-1412,1461-1487(1975)和《美国药典XIV(National Formulary XIV.)》,第14版,华盛顿(Washington):美国制药协会(American Pharmaceutical Association)(1975),所述文献的内容特此通过引用并入本文。药物组合物的各种组分的pH和精确浓度根据本领域的常规技术进行调节。参见例如,Goodman和Gilman(编辑),1990,《治疗学的药理学基础(The Pharmacological Basis for Therapeutics)》(第7版)。

[0309] 适合于口服使用的水性溶液可以通过将活性组分溶解在水中并且如所期望的添加适合的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂制备。适于口服使用的水性悬浮液可以通过用粘性材料,如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它熟知的悬浮剂将精细分散的活性组分分散在水中来制备。水性悬浮液通常含有与适合于制备水性混悬液的赋形剂混合的活性材料。此类赋形剂可以为(1)悬浮剂,如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶;(2)分散剂或润湿剂,其可以为(a)天然存在的磷脂,如卵磷脂;(b)烯烃氧化物与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯;(c)环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物,例如十七烷氧基乙醇;(d)环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己醇的部分酯的缩合产物,如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯,或(e)环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的部分酯的缩合产物,例如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯

[0310] 还包含的是固体形式制剂,所述固体形式制剂旨在使用之前不久被转化为液体形式制剂以用于口服施用。此类液体组合物包含溶液剂、混悬剂和乳剂。除了活性组分外,这些制剂还可以含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0311] 所述药物制剂优选地呈单位剂型。在此类形式中,制剂被细分成含有适当量的活性组分的单位剂量。单位剂型可以为包装的制剂,所述包装件含有离散量的制剂,如在小瓶或安瓿中的包装的片剂、胶囊以及粉末。同样地,单位剂型可以为胶囊、片剂、扁囊剂、或锭剂本身,或者其可以为适当数量的这些包装形式中的任一种。

[0312] 在一些实施例中,药物组合物可以包含一种或多种配方成分。"配方成分"可以为任何合适的成分(例如,适合于一种或多种药物、适合于一种或多种药物的剂量、适合于一

种或多种药物的释放时间、适合于疾病、适合于疾病状态或适合于递送途径)，包含但不限于水(例如，开水、蒸馏水、过滤水、无热原水或含氯仿的水)、糖(例如，蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、木糖醇或由其制得的糖浆剂)、乙醇、甘油、乙二醇(例如，丙二醇)、丙酮、醚、DMSO、表面活性剂(例如，阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、两性离子表面活性剂或非离子表面活性剂(例如，聚山梨醇酯))、油(例如，动物油、植物油(例如，椰子油或花生油)或矿物油)、油衍生物(例如，油酸乙酯、单硬脂酸甘油酯或氢化甘油酯)、赋形剂、防腐剂(例如，半胱氨酸、甲硫氨酸、抗氧化剂(例如，维生素(例如，A、E或C)、硒、棕榈酸视黄酯、柠檬酸钠、柠檬酸、氯仿或对羟基苯甲酸酯(例如，对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯)或其组合。

[0313] 在某些实施例中，可以调配药物组合物以在施用时基本上立即或在施用后任何基本上预定的时间或时间释放活性成分(例如，本公开的一种或多种化合物，如式(I))。这种调配物可以包含例如控释调配物，如各种控释组合物和包衣。

[0314] 在某些实施例中，其它调配物(例如，药物组合物的调配物)可以包含将药物(或控释调配物)掺入食物、食物原料、饲料或饮料中的调配物。

[0315] 一些化合物可以在水中具有有限的溶解度并且因此可能在所述组合物中需要表面活性剂或其它适当的助溶剂。此类助溶剂包含：聚山梨醇酯20、60和80；Pluronic F-68、F-84和P-103；环糊精；以及聚氧乙烯35蓖麻油。此类助溶剂通常在按重量计约0.01％与约2％之间的水平下使用。

[0316] 大于单纯的水溶液的粘度的粘度可以为减小在分散调配物方面的变化性，减小调配物的悬浮液或乳液的组分的物理分离和/或以另外的方式改进所述调配物所期望的。此类粘度构建剂包含例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、硫酸软骨素和其盐、透明质酸和其盐以及前述的组合。此类药剂通常在按重量计约0.01％与约2％之间的水平下使用。

[0317] 本文所公开的组合物可以另外包含用于提供持续释放和/或舒适性的组分。此类组分包含高分子量、阴离子类粘液状聚合物、胶凝多糖、和精细分散的药物载体底物。这些组分在以下中进行了更详细的讨论：美国专利第4,911,920号；第5,403,841号；第5,212,162号；以及第4,861,760号。这些专利的全部内容出于所有目通过引用以其整体并入本文。

[0318] 提供了可用于改善某些疾病和病症的各种药物组合物。根据一个实施例的药物组合物为通过单独或与其它药剂一起调配游离化合物或药学上可接受的前药、代谢物、类似物、衍生物、溶剂化物或盐形式的本文所公开的化合物来制备的，所述化合物适于使用载体、赋形剂和添加剂或助剂向受试者施用。常用的载体或助剂包含碳酸镁、二氧化钛、乳糖、甘露醇和其它糖、滑石、乳蛋白、明胶、淀粉、维生素、纤维素以及其衍生物、动物和植物油、聚乙二醇和溶剂，如无菌水、醇、甘油和多元醇。静脉内媒剂包含液体和营养补充剂。

[0319] 提供了可用于改善某些疾病和病症的各种药物组合物。根据一个实施例的药物组合物为通过单独或与其它药剂一起调配游离化合物或药学上可接受的前药、代谢物、类似物、衍生物、溶剂化物或盐形式的本文所公开的化合物来制备的，所述化合物适于使用载体、赋形剂和添加剂或助剂向受试者施用。常用的载体或助剂包含碳酸镁、二氧化钛、乳糖、甘露醇和其它糖、滑石、乳蛋白、明胶、淀粉、维生素、纤维素以及其衍生物、动物和植物油、聚乙二醇和溶剂，如无菌水、醇、甘油和多元醇。静脉内媒剂包含液体和营养补充剂。

[0320] 治疗和预防疾病的方法

[0321] 本公开的另外的实施例涉及用于向受试者提供化合物的方法,所述化合物包含一种或多种组合物的一次或多次施用,所述组合物包含如上文所描述的化合物,如果存在多于一次施用,则所述组合物可以相同或不同。在一些实施例中,所述一种或多种组合物中的至少一种进一步包含配方成分。在一些实施例中,一种或多种组合物中的至少一种包含组合物,所述组合物包含如上所描述的化合物。在一些实施例中,一次或多次施用中的至少一次包含肠胃外施用、粘膜施用、静脉内施用、皮下施用、局部施用、皮内施用、口服施用、舌下施用、鼻内施用或肌内施用。在一些实施例中,如果存在多于一次施用,则用于至少一次施用的至少一种组合物不同于至少一种其它施用的组合物。在一些实施例中,一种或多种组合物中至少一种的化合物可以以约0.005mg/kg受试者体重至约50mg/kg受试者体重的量向受试者施用。在一些实施例中,受试者为哺乳动物,优选地人、啮齿动物或灵长类动物。

[0322] 本公开的另外的实施例涉及用于治疗疾病或病症的方法,其中所述方法包含向受试者一次或多次施用一种或多种组合物,所述组合物包含如上文所描述的化合物,其中如果存在多于一次施用,则所述组合物可以相同或不同。在一些实施例中,所述疾病或病症可以对白介素1受体相关激酶(IRAK)抑制或fms样酪氨酸激酶3(FLT3)抑制中的至少一种有应答。在一些实施例中,所述一种或多种组合物中的至少一种进一步包含配方成分。在一些实施例中,一种或多种组合物中的至少一种包含如上文所描述的组合物。

[0323] 在一些实施例中,一次或多次施用中的至少一次包含肠胃外施用、粘膜施用、静脉内施用、皮下施用、局部施用、皮内施用、透皮施用、口服施用、舌下施用、鼻内施用或肌内施用。在一些实施例中,一次或多次施用中的至少一次包含口服施用。在一些实施例中,如果存在多于一次施用,则用于至少一次施用的至少一种组合物不同于至少一种其它施用的组合物。在一些实施例中,将所述一种或多种组合物中的至少一种的化合物以约0.005mg/kg受试者体重至约50mg/kg受试者体重的量施用于所述受试者。在一些实施例中,受试者可以为哺乳动物,优选地人、啮齿动物或灵长类动物。在一些实施例中,受试者需要治疗。

[0324] 在一些实施例中,所述方法用于治疗造血系统癌症。在一些实施例中,所述方法用于治疗骨髓增生异常综合征(MDS)和/或急性髓细胞性白血病(AML)。在一些实施例中,所述方法用于治疗以下中的至少一种:淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、具有MYD88突变的DLBCL、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤。在一些实施例中,所述方法用于治疗选自以下的至少一种癌症:多形性胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、膀胱癌、基底细胞癌、甲状腺癌、鳞状细胞癌、神经母细胞瘤、卵巢癌、肾细胞癌、肝细胞癌、结肠癌、胰腺癌、横纹肌肉瘤、脑膜瘤、胃癌(gastric cancer)、胶质瘤、口腔癌、鼻咽癌、直肠癌、胃癌(stomach cancer)和子宫癌,或一种或多种炎性疾病或自身免疫性疾病,其特征在于过度活跃的IRAK1和/或IRAK4或其组合。在一些实施例中,所述方法用于治疗选自以下的一种或多种炎性疾病或自身免疫性疾病:慢性炎症(即与病毒和细菌感染相关)、脓毒症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、炎性肠病、多发性硬化症、牛皮癣、干燥综合征、强直性脊柱炎、系统性硬化症、1型糖尿病或其组合。在一些实施例中,所述方法用于治疗MDS、具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的

MDS,或所述方法用于治疗相对于IRAK4-Short具有增强的IRAK4-Long表达和/或活性的AML,和/或其中所述AML不是由FLT3突变驱动而是表达IRAK4-Long。在一些实施例中,所述方法用于治疗DLBCL,并且所述DLBCL包含DLBCL的L265P MYD88突变体(ABC)亚型。

[0325] 在一些实施例中,所述方法进一步包含施用包含BTK抑制剂的组合物。在一些实施例中,BTK抑制剂包含依鲁替尼(ibrutinib)。

[0326] 在一些实施例中,受试者易患AML和/或MDS,和/或所述方法预防或改善未来的AML和/或MDS。在一些实施例中,所述方法发生在一个或多个患有骨髓增生异常综合征、患有骨髓增生性疾病、发生化学暴露、暴露于电离辐射或治疗癌症之后。

[0327] 在一些实施例中,所述方法进一步包含施用包含BCL2抑制剂的组合物,或至少一种包含如上文所描述的化合物的所述组合物进一步包含BCL2抑制剂。在一些实施例中,如上文所描述的化合物和BCL2抑制剂可以在一种或多种组合物的一次或多次施用中一起或单独施用。在一些实施例中,BCL2抑制剂包含维奈托克,或其盐、异构体、衍生物或类似物。

[0328] 在一些实施例中,所述方法进一步包含施用一种或多种另外的疗法,所述疗法选自一种或多种化疗、DNA甲基转移酶抑制剂/低甲基化剂、蒽环霉素、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、嘌呤核苷类似物(抗代谢物)、异柠檬酸脱氢酶1或2(IDH1和/或IDH2)抑制剂、抗体-药物缀合物、mAb/免疫疗法、CAR-T细胞疗法、Plk抑制剂、MEK抑制剂、CDK9抑制剂、CDK8抑制剂、视黄酸受体激动剂、TP53激活剂、平滑受体拮抗剂、ERK抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、糖皮质激素受体调节剂或EZH2抑制剂或其一种或多种组合。在一些实施例中,DNA甲基转移酶抑制剂/低甲基化剂包含氮杂胞苷(azacytidine)、地西他滨(decitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)和/或瓜地他滨(guadecitabine);蒽环霉素包含柔红霉素(daunorubicin)、依达比星(idarubicin)、阿霉素(doxorubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、表柔比星(epirubicin)和/或CPX-351(固定5:1摩尔比的阿糖胞苷和柔红霉素的组合);组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂包含伏立诺他(vorinostat)、帕比司他(panobinostat)、丙戊酸和/或普伐他汀(pracinostat);嘌呤核苷类似物(抗代谢物)包含氟达拉滨(fludarabine)、克拉屈滨(cladribine)和/或氯法拉滨(clofarabine);异柠檬酸脱氢酶1或2(IDH1和/或IDH2)抑制剂包含伊沃西替尼(ivosidenib)和/或埃纳西替尼(enasidenib);抗体-药物缀合物包含抗CD33(例如Ac225林妥珠单抗(lintuzumab)、瓦达斯图希单抗(vadastuximab)或吉妥珠单抗-奥佐加米星(gemtuzumab-ozogamicin))和/或抗CD45(例如I^{131}阿匹司他单抗(apamistamab));mAb/免疫疗法包含抗CD70(例如ARGX-110、古妥珠单抗(cusatuzumab))、双特异性抗体(例如氟妥珠单抗(flotetuzumab)(CD123 x CD3))、抗CTLA4(例如伊匹单抗(ipilimumab))、抗PD1/PDL1(例如纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)、阿特珠单抗(atezolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、PDR001、MBG453)和/或抗CD47(例如5F9(莫洛利单抗(Magrolimab)));Plk抑制剂包含沃拉塞替(volasertib)和/或瑞哥塞替(rigosertib);所述MEK抑制剂包含曲美替尼(trametinib)、科比替尼(cobimetinib)、司美替尼(selumetinib)、匹马塞替尼(pimasertib)和/或瑞法替尼(refametinib);CDK9抑制剂包含阿伏西迪(alvocidib)和/或沃鲁西林(voruciclib);CDK8抑制剂包含SEL120;视黄酸受体激动剂包含ATRA(全反式视黄酸)和/或SY-1425(选择性RARα激动剂);TP53激活剂包含APR-246(Eprenetappot);平滑受体拮抗剂包含格拉吉布(glasdegib);ERK抑制剂包含ERK2/MAPK1或ERK1/MAPK3抑制剂,所述抑制剂包含里塞替尼

(ulixertinib)、SCH772984、拉弗替尼(ravoxertini)、MK-8353和/或VTX-11e;PI3K抑制剂包含非美司他(fimepinostat)(CUDC-907)、阿培利西布(alpelisib)、莱尼奥西布(leniolisib)(CDZ-173)、匹拉西布(pilaralisib)(XL147、SAR245408)和/或比米拉西布(bimiralisib)(PQR-309);mTOR抑制剂包含双米拉利西布(bimiralisib)(PQR-309)、沙帕尼西替布(sapanisertib)(TAK-228、INK-128)、瑞达福莫司(ridaforolimus)(MK-8669、AP-23573)、依维莫司(everolimus)和/或维斯特替布(vistusertib)(AZD2014);糖皮质激素受体调节剂包含激动剂,所述激动剂包含泼尼松(prednisolone)、倍氯米松(beclometasone)、甲基强的松龙(methylprednisolone)、强的松(prednisone)、氟替卡松(fluticasone)、布地奈德(budesonide)、地塞米松(dexamethasone)和/或皮质醇,和/或拮抗剂,所述拮抗剂包含米非司酮(mifepristone)、米力可利(miricorilant)和/或奥那普利(onapristone),和/或另一结合配体,所述结合配体包含金刚龙(vamorolone)(VBP15);和/或EZH2抑制剂包含他泽美司他(tazemetostat)。

[0329] 本公开的另外的实施例涉及用于治疗疾病或病症的方法中的如上文所描述的化合物,所述方法包含通过施用包含所述化合物的一种或多种组合物来抑制IRAK和FLT3中的至少一种,其中如果存在多于一次施用,则所述组合物可以相同或不同。在一些实施例中,疾病或病症可以对白介素1受体相关激酶(IRAK)抑制或fms样酪氨酸激酶3(FLT3)抑制中的至少一种有应答。在一些实施例中,所述一种或多种组合物中的至少一种进一步包含配方成分。在一些实施例中,一种或多种组合物中的至少一种包含如上文所描述的组合物。在一些实施例中,一次或多次施用中的至少一次包含肠胃外施用、粘膜施用、静脉内施用、皮下施用、局部施用、皮内施用、透皮施用、口服施用、舌下施用、鼻内施用或肌内施用。在一些实施例中,一次或多次施用中的至少一次包含口服施用。在一些实施例中,如果存在多于一次施用,则用于至少一次施用的至少一种组合物不同于至少一种其它施用的组合物。

[0330] 在一些实施例中,一种或多种组合物中至少一种的化合物可以以约0.005mg/kg受试者体重至约50mg/kg受试者体重的量向受试者施用。在一些实施例中,受试者为哺乳动物,优选地人、啮齿动物或灵长类动物。在一些实施例中,受试者需要治疗。

[0331] 在一些实施例中,所述方法用于治疗造血系统癌症。在一些实施例中,所述方法用于治疗MDS和/或AML。在一些实施例中,所述方法用于治疗以下中的至少一种:淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、具有MYD88突变的DLBCL、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤。在一些实施例中,所述方法用于治疗选自以下的至少一种癌症:多形性胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、膀胱癌、基底细胞癌、甲状腺癌、鳞状细胞癌、神经母细胞瘤、卵巢癌、肾细胞癌、肝细胞癌、结肠癌、胰腺癌、横纹肌肉瘤、脑膜瘤、胃癌(gastric cancer)、胶质瘤、口腔癌、鼻咽癌、直肠癌、胃癌(stomach cancer)和子宫癌,或一种或多种炎性疾病或自身免疫性疾病,其特征在于过度活跃的IRAK1和/或IRAK4或其组合。在一些实施例中,所述方法用于治疗选自以下的一种或多种炎性疾病或自身免疫性疾病:慢性炎症(即与病毒和细菌感染相关)、脓毒症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、炎性肠病、多发性硬化症、牛皮癣、干燥综合征、强直性脊柱炎、系统性硬化症、1型糖尿病或其组合。在一些实施例中,所述方法用于治疗MDS、具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变

的MDS、在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS，或所述方法用于治疗相对于IRAK4-Short具有增强的IRAK4-Long表达和/或活性的AML，和/或所述AML不是由FLT3突变驱动而是表达IRAK4-Long。在一些实施例中，所述方法用于治疗DLBCL，并且所述DLBCL包含DLBCL的L265PMYD88突变体(ABC)亚型。

[0332] 在一些实施例中，所述方法进一步包含施用包含BTK抑制剂的组合物。在一些实施例中，BTK抑制剂包含依鲁替尼(ibrutinib)。

[0333] 在一些实施例中，受试者易患AML和/或MDS，和/或所述方法预防或改善未来的AML和/或MDS。在一些实施例中，所述方法发生在一个或多个患有骨髓增生异常综合征、患有骨髓增生性疾病、发生化学暴露、暴露于电离辐射或治疗癌症之后。在一些实施例中，方法进一步包含施用包含BCL2抑制剂的组合物，或包含根据权利要求1至39中任一项所述的化合物的至少一种所述组合物进一步包含BCL2抑制剂。在一些实施例中，根据权利要求1至39中任一项所述的化合物和BCL2抑制剂可以在一种或多种组合物的一次或多次施用中一起或单独施用。在一些实施例中，BCL2抑制剂包含维奈托克，或其盐、异构体、衍生物或类似物。

[0334] 在一些实施例中，所述方法进一步包含施用一种或多种另外的疗法，所述疗法选自一种或多种化疗、DNA甲基转移酶抑制剂/低甲基化剂、蒽环霉素、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、嘌呤核苷类似物(抗代谢物)、异柠檬酸脱氢酶1或2(IDH1和/或IDH2)抑制剂、抗体-药物缀合物、mAb/免疫疗法、CAR-T细胞疗法、Plk抑制剂、MEK抑制剂、CDK9抑制剂、CDK8抑制剂、视黄酸受体激动剂、TP53激活剂、平滑受体拮抗剂、ERK抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、糖皮质激素受体调节剂或EZH2抑制剂或其一种或多种组合。在一些实施例中，DNA甲基转移酶抑制剂/低甲基化剂包含氮杂胞苷、地西他滨、阿糖胞苷和/或瓜地他滨；蒽环霉素包含柔红霉素、依达比星、阿霉素、米托蒽醌、表柔比星和/或CPX-351(固定5:1摩尔比的阿糖胞苷和柔红霉素的组合)；组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂包含伏立诺他、帕比司他、丙戊酸和/或普伐他汀；嘌呤核苷类似物(抗代谢物)包含氟达拉滨、克拉屈滨和/或氯法拉滨；异柠檬酸脱氢酶1或2(IDH1和/或IDH2)抑制剂包含伊沃西替尼和/或埃纳西替尼；抗体-药物缀合物包含抗CD33(例如Ac225林妥珠单抗、瓦达斯图希单抗或吉妥珠单抗-奥佐加米星)和/或抗CD45(例如I^{131}阿匹司他单抗)；mAb/免疫疗法包含抗CD70(例如ARGX-110、古妥珠单抗)、双特异性抗体(例如福特珠单抗(CD123 xCD3))、抗CTLA4(例如伊匹单抗)、抗PD1/PDL1(例如纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、PDR001、MBG453)和/或抗CD47(例如5F9(莫洛利单抗))；Plk抑制剂包含沃拉塞替和/或瑞哥塞替；所述MEK抑制剂包含曲美替尼、科比替尼、司美替尼、匹马塞替尼和/或瑞法替尼；CDK9抑制剂包含阿伏西迪和/或沃鲁西林；CDK8抑制剂包含SEL120；视黄酸受体激动剂包含ATRA(全反式视黄酸)和/或SY-1425(选择性RARα激动剂)；TP53激活剂包含APR-246(Eprenetappot)；平滑受体拮抗剂包含格拉吉布；ERK抑制剂包含ERK2/MAPK1或ERK1/MAPK3抑制剂，所述抑制剂包含里塞替尼、SCH772984、拉弗替尼、MK-8353和/或VTX-11e；其中PI3K抑制剂包含非美司他(CUDC-907)、阿培利西布、莱尼奥西布(CDZ-173)、匹拉西布(XL147、SAR245408)和/或比米拉西布(PQR-309)；mTOR抑制剂包含双米拉利西布(PQR-309)、沙帕尼西替布(TAK-228、INK-128)、瑞达福莫司(MK-8669、AP-23573)、依维莫司和/或维斯特替布(AZD2014)；糖皮质激素受体调节剂包含激动剂，所述激动剂包含泼尼松、倍氯米松、甲基强的松龙、强的松、氟替卡松、布地奈德、地塞米松和/或皮质醇，和/或拮抗剂，所述拮抗剂包含米非司酮、米力可利和/或奥那普

利,和/或另一结合配体,所述结合配体包含金刚龙(VBP15);和/或EZH2抑制剂包含他泽美司他。

[0335] 除了其抑制IRAK的能力外,IRAK抑制剂已被证明对多种激酶具有选择性。在一些实施例中,本文根据式(I)描述的化合物,例如表1至15中列出的化合物1至137表现出对一种或多种激酶的抑制作用,如白介素1受体相关激酶(IRAK)和FMS样酪氨酸激酶3(FLT3)。对一种或多种激酶,如IRAK和FLT3的抑制作用可以允许使用本公开的化合物(例如,式(I))治疗和/或预防动物(例如,哺乳动物、猪、狗、禽类(例如,鸡)、牛、猫、灵长类动物、啮齿动物、猴、兔、小鼠、大鼠和人)的疾病,包含但不限于造血系统癌症(例如,骨髓中造血干细胞的病症或与髓系谱系相关的病症)、MDS、AML、骨髓增殖性疾病以及与IRAK1、IRAK4和/或FLT3突变相关的疾病(例如,造血系统癌症)(例如,FLT3的近膜区突变、FLT3的激酶结构域中的突变、FLT3点突变、FLT3内部串联重复突变、FLT3-ITD突变、D835Y FLT3突变、D835V FLT3突变、F691L FLT3突变或R834Q FLT3突变)。

[0336] 在一些实施例中,本公开的化合物可以抑制一种或多种FLT3的活性、FLT3的突变(例如,FLT3的近膜区的突变、FLT3的激酶结构域中的突变、FLT3点突变、FLT3内部串联重复突变、FLT3-ITD突变、D835YFLT3突变、D835VFLT3突变,F691LFLT3突变或R834Q FLT3突变)、IRAK4(白介素1受体相关激酶4)、IRAK4的同种型、IRAK4、IRAK1(白介素1受体相关激酶1)的突变、IRAK1的同种型和/或IRAK1的突变。在一些实施例中,本公开的化合物可以抑制FLT3和FLT3的突变中的一个或两个的活性(例如,FLT3的近膜区中的突变、FLT3的激酶结构域中的突变,FLT3点突变、FLT3内部串联重复突变、FLT3-ITD突变、D835YFLT3突变、D835V FLT3突变,F691L FLT3突变或R834Q FLT3突变),以及任选地抑制以下中的一种或多种:IRAK4、IRAK4的同种型、IRAK4、IRAK1的突变、IRAK1的同种型或IRAK1的突变。在一些实施例中,本公开的化合物可以抑制FLT3和FLT3的突变中的一个或两个的活性(例如,FLT3的近膜区中的突变、FLT3的激酶结构域中的突变,FLT3点突变、FLT3内部串联重复突变、FLT3-ITD突变、D835YFLT3突变、D835VFLT3突变,F691LFLT3突变或R834Q FLT3突变),以及任选地抑制IRAK4和IRAK1中的一个或两个或其同种型或突变。在一些实施例中,本公开的化合物可以抑制FLT3与IRAK4、IRAK1或与IRAK4和IRAK1的组合。

[0337] 在一些实施例中,化合物表现出对IRAK和/或FLT-3的抑制活性,其中活性≥1μM,例如约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000nM或甚至更高。在一些实施例中,化合物表现出对IRAK和/或FLT-3的抑制活性,其中活性介于0.1nM与1nM之间,例如约0.1nM、0.2nM、0.3nM、0.4nM、0.5nM、0.6nM、0.7nM、0.8nM、0.9nM或1.0nM。在一些实施例中,本文所描述的化合物表现出对IRAK和/或FLT-3的抑制活性,其中活性≤0.1μM,例如约1nM、2nM、5nM、10nM、15nM、20nM、30nM、40nM、50nM、60nM、70nM、80nM、90nM或100nM。还设想了使用本文中所述的任何值的组合作为上限和/或下限的值的范围,例如但不限于1nM至10nM、10nM至100nM、1nM至100nM、0.1nM至1nM、0.1nM至100nM、0.1nM至200nM、1nM至200nM、10nM至200nM、100nM至200nM、200nM至500nM、0.1nM至500nM、1nM至500nM、10nM至500nM、500nM至1000nM、0.1nM至1000nM、1nM至1000nM、10nM至1000nM或100nM至1000nM。在一些实施例中,抑制活性小于0.1nM、小于1nM、少于10nM、小于100nM或小于1000nM。在一些实施例中,抑制活性在约

1nM至10nM、10nM至100nM、0.1μM至1μM、1μM至10μM、10μM至100μM、100μM至200μM、200μM至500μM或甚至500μM至1000μM的范围内。应当理解，为了定量的目的，本文所公开的抑制性化合物的上下文中的术语“活性”、“抑制性活性”、“生物活性”、“IRAK活性”、“IRAK1活性”、“IRAK4活性”、“FLT-3活性”等可以以本领域已知的多种方式进行定量。除非另有说明，如本文所使用的，此类术语是指习惯意义上的IC_{50}(即，达到一半最大抑制的浓度)。

[0338] 在一些实施例中，可以使用本公开的化合物(例如，式(I))治疗的动物(例如，哺乳动物、猪、狗、禽类(例如，鸡)、牛、猫、灵长类动物、啮齿动物、猴、兔、小鼠、大鼠和人)的造血系统癌症包含但不限于造血系统癌症和髓系血细胞的癌症，因其它血液病症发生风险增加的癌症、因化学暴露(如抗癌疗法或职业化学暴露)而发生风险增加的癌症、由于电离辐射而发生风险增加的癌症(例如，抗癌疗法)，由骨髓增生异常综合征演变而来的癌症，由骨髓增殖性疾病演变而来的癌症和B细胞的癌症。

[0339] 在一些实施例中，可以被治疗的造血系统癌症包含但不限于MDS、AML、淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)(例如具有MYD88突变(例如，L265P)的ABC DLBCL)、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤或其组合。

[0340] 在一些实施例中，以IRAK表达(IRAK1和/或IRAK4)和/或IRAK介导的细胞内信号传导失调为特征的癌症可以被治疗，并且包含但不限于多形性胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、膀胱癌、基底细胞癌、甲状腺癌、鳞状细胞癌、神经母细胞瘤、卵巢癌、肾细胞癌、肝细胞癌、结肠癌、胰腺癌、横纹肌肉瘤、脑膜瘤、胃癌(gastric cancer)、胶质瘤、口腔癌、鼻咽癌、直肠症、胃癌(stomach cancer)和子宫癌症等及其组合。

[0341] 在一些实施例中，本公开的化合物可用于在以过度活跃IRAK1和/或IRAK4为特征的另外的条件的背景下抑制靶标。根据本公开的特定方面，本公开的化合物可用于在如炎性疾病和自身免疫性疾病等病状下抑制过度活跃的IRAK1和/或IRAK4，其中所述炎性疾病或自身免疫性疾病的特征在于过度活跃的IRAK1和/或IRAK4。在一些实施例中，以IRAK表达(IRAK1和/或IRAK4)和/或IRAK介导的细胞内信号传导失调(例如，过度活跃)为特征的炎性和自身免疫性疾病可以被治疗，并且包含但不限于慢性炎症(即与病毒和细菌感染相关)、脓毒症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮，炎性肠病、多发性硬化症、牛皮癣、干燥综合征、强直性脊柱炎、系统性硬化症、1型糖尿病等，以及其组合。

[0342] 在某些实施例中，可以使用本公开的化合物(例如，式(I))治疗的受试者(例如，哺乳动物、猪、狗、禽类(例如，鸡)、牛、猫、灵长类动物、啮齿动物、猴、兔、小鼠、大鼠和人)的MDS包含但不限于具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS、伴有单系发育不良的难治性细胞减少症(例如，难治性贫血、难治性嗜中性粒细胞减少症和难治性血小板减少症)、难治性贫血伴环状成铁细胞、难治性细胞减少伴多谱系发育不良(例如，难治性细胞减少伴多谱系发育不良和环状成铁细胞以及具有不局限于红细胞的病理变化的动物/人，如显著的白细胞前体和血小板前体(巨核细胞)发育不良)、伴有过量成纤维细胞I和II的难治性贫血、5q综合征、伴有纤维化的巨核细胞发育不良和儿童难治性细胞减少症。在一些实施例中，可以治疗的MDS包含但不限于遗传性MDS、由于遗传倾向而具有增加的发生风险的MDS、由于其它血液疾病而发生风险增

加的MDS、由于化学暴露而发生风险增加的MDS、由于电离辐射而发生风险增加的MDS、由于癌症治疗(例如,组合使用辐射和类似辐射的烷基化剂,如白消安、亚硝基脲或丙卡巴嗪(潜伏期为5年至7年)或DNA拓扑异构酶抑制剂),由免疫抑制治疗后的获得性再生障碍性贫血和范科尼氏贫血(Fanconi's anemia)贫血演变而来的发生风险增加的MDS、由于剪接因子突变风险增加的MDS、由于异柠檬酸脱氢酶1中的突变风险增加的MDS、由于异柠檬酸脱氢酶2中的突变风险增加的MDS。可以治疗的动物包含但不限于哺乳动物、啮齿动物、灵长类动物、猴子(例如,猕猴、恒河猴或猪尾猕猴)、人、犬、猫、猪、禽类(例如,鸡)、牛、小鼠、兔和大鼠。在这些方法中,术语"受试者"可以指人和非人受试者两者。在一些情况下,受试者需要治疗(例如,通过显示疾病体征,例如MDS、AML、癌症、自身免疫性疾病、炎性病状等,或通过具有低血细胞计数)。

[0343] 在一些实施例中,可以使用本公开的化合物(例如,式(I))治疗的受试者(例如,哺乳动物、猪、狗、禽类(例如,鸡)、牛、猫、灵长类动物、啮齿动物、猴、兔、小鼠、大鼠和人)的MDS包含但不限于可以通过抑制一种或多种FLT3(例如,使用FLT3抑制剂)、FLT3(例如,使用FLT3突变体的抑制剂)、IRAK4(例如,使用IRAK4抑制剂)的突变、IRAK4(例如,使用IRAK4突变体的抑制剂)、IRAK1(例如,使用IRAK 1抑制剂)和/或IRAK1(例如,使用IRAK1突变体的抑制剂)的突变来治疗的MDS。在某些实施例中,可以治疗的MDS包含但不限于可以通过抑制IRAK4(或其突变)来治疗的MDS、可以通过抑制和IRAK1(或其突变)来治疗的MDS、或可以通过抑制IRAK4(或其突变)和IRAK1(或其突变)来治疗的MDS。在一些实施例中,可以治疗的MDS包含但不限于可以通过抑制FLT3与IRAK4、IRAK1或IRAK4和IRAK1两者的组合来治疗的MDS。在一些实施例中,与IRAK4、IRAK1或IRAK4和IRAK1两者组合抑制FLT3提供了治疗具有FLT3突变的肿瘤,其可以为或变得对FLT3抑制剂具有抗性,这是由于适应性抗性机制,例如由IRAK驱动。在一些实施例中,可以治疗的MDS的特征在于相对于IRAK4-Short具有增强的IRAK4-Long表达和/或活性的MDS,和/或其中基于IRAK4L的使用和IRAK4L与IRAK4S的比率,MDS不由FLT3突变驱动而是表达IRAK4-Long(例如,如在以下中描述的:美国专利申请第16/339,692号;以及Smith,M.A.等人,(2019)."U2AF1突变在髓细胞性恶性肿瘤中诱导致癌IRAK4同种型并激活先天免疫途径(U2AF1 mutations induce oncogenic IRAK4 isoforms and activate innate immune pathways in myeloid malignancies.)"《自然细胞生物学(Nat Cell Biol)》21(5):640-650.DOI:10.1038/s41556-019-0314-5,两者均通过全文引用的方式并入本文)。

[0344] 在一些实施例中,可以使用本公开的化合物(例如,式(I))治疗的受试者(例如,哺乳动物、猪、狗、禽类(例如,鸡)、牛、猫科动物、灵长类动物、啮齿动物、猴、兔、小鼠、大鼠和人)的AML包含但不限于遗传性AML、遗传易感性导致的发生风险增加的AML、具有一种或多种复发性遗传异常的AML(例如,具有倒位或易位,如MLLT3/MLL,其为染色体9与11号之间的易位("MLL"),在染色体8与21之间具有易位的AML、在染色体16中具有易位或倒位的AML、在染色体9与11之间具有易位的AML、在染色体15与17之间具有易位的APL(M3)、在染色体6与9之间具有易位的AML、在染色体3等中具有易位或倒位的AML、在染色体1和22之间具有易位的AML(巨核母细胞)、伴有骨髓发育不良相关变化的AML、与先前化疗或放射疗法相关的AML(例如,烷基化剂相关的AML、拓扑异构酶II抑制剂相关的AML等)、未以其它方式分类的AML(不属于上述类别——类似于FAB分类;例如,最小分化的AML(M0)、最小成熟AML(M1)、成熟

AML(M2),急性粒单核细胞性白血病(M4)、急性单核细胞性白血病(M5)、急性红系白血病(M6),急性巨核细胞白血病(M7)、急性嗜碱性白血病、伴有纤维化的急性全骨髓增殖等)、髓细胞肉瘤(也称为粒细胞肉瘤、绿瘤或髓外骨髓母细胞瘤)、未分化和双表型急性白血病(也称为混合表型急性白血病),由于其它血液病症而发生风险增加的AML、由于化学暴露而发生风险增加的AML、由于电离辐射而发生风险增加的AML、由骨髓增生异常综合征演变而来的AML、由骨髓增殖性疾病演变而来的AML、由于FLT3突变而具有增加的风险的AML、由于FLT3的近膜区中的FLT3突变而具有增加的风险的AML、由于FLT3近膜区内串联重复的FLT3突变而具有增加的风险的AML、由于FLT3的激酶结构域中的FLT3突变而具有增加的风险的AML、由于FLT3突变D835Y而具有增加的风险的AML、由于FLT3突变D835V而具有增加的风险的AML、由于FLT3突变F691L而具有增加的风险的AML以及由于FLT3突变R834Q而具有增加的风险的AML等。在一些实施例中,可以治疗的AML包含但不限于可以通过抑制一种或多种FLT3(例如,使用FLT3抑制剂)、FLT3(例如,使用FLT3突变体的抑制剂)、IRAK4(例如,使用IRAK4抑制剂)的突变、IRAK4(例如,使用IRAK4突变体的抑制剂)、IRAK1(例如,使用IRAK 1抑制剂)和/或IRAK1(例如,使用IRAK1突变体的抑制剂)的突变。在某些实施例中,可以治疗的AML包含但不限于可以通过抑制IRAK4(或其突变)来治疗的AML、可以通过抑制和IRAK1(或其突变)来治疗的MDS、或可以通过抑制IRAK4(或其突变)和IRAK1(或其突变)来治疗的AML。在一些实施例中,可以治疗的AML包含但不限于可以通过抑制FLT3与IRAK4、IRAK1或IRAK4和IRAK1两者的组合来治疗的AML。在一些实施例中,与IRAK4、IRAK1或IRAK4和IRAK1两者组合抑制FLT3提供了治疗具有FLT3突变的肿瘤,其可以为或变得对FLT3抑制剂具有抗性,这是由于适应性抗性机制,例如由IRAK驱动。在一些实施例中,可以治疗的AML的特征在于相对于IRAK4-Short具有增强的IRAK4-Long表达和/或活性的AML,和/或其中基于IRAK4L的使用和IRAK4L与IRAK4S的比率,AML不由FLT3突变驱动而是表达IRAK4-Long(例如,如在以下中描述的:美国专利申请第16/339,692号;以及Smith,M.A.等人,(2019).“U2AF1突变在髓细胞性恶性肿瘤中诱导致癌IRAK4同种型并激活先天免疫途径”《自然细胞生物学》21(5):640-650.DOI:10.1038/s41556-019-0314-5,两者均通过全文引用的方式并入本文)。

[0345] 在一些实施例中,可以使用本公开的化合物(例如,式(I))治疗的受试者(例如,哺乳动物、猪、狗、禽类(例如,鸡)、牛、猫、灵长类动物、啮齿动物、猴、兔、小鼠、大鼠和人)的造血系统癌症包含但不限于可以通过抑制(例如,降低其活性或表达)一种或多种FLT3(例如,使用FLT3抑制剂)、FLT3(例如,使用FLT3突变体的抑制剂)、IRAK4(例如,使用IRAK4抑制剂)、IRAK4的同种型的突变、IRAK4(例如,使用IRAK4突变体的抑制剂)、IRAK1(例如,使用IRAK 1抑制剂)、IRAK1的同种型的突变或IRAK1(例如,使用IRAK1突变体的抑制剂)的突变来治疗的造血系统癌症(例如MDS、AML、DLBCL等,如前面所描述的)。在某些实施例中,可以治疗的造血系统癌症包含但不限于可以通过抑制(例如,降低其活性或表达)FLT3(或其突变)和IRAK4(或其突变)来治疗的癌症,可以通过抑制(例如,降低其活性或表达)FLT3(或其突变)和IRAK1(或其突变)来治疗的造血系统癌症或可以通过抑制(例如,降低其活性或表达)FLT3(或其突变)、IRAK4(或其同种型或突变)和IRAK1(或其同种型或突变)来治疗的造血系统癌症。在一些实施例中,可以治疗的造血系统癌症包含但不限于可以通过抑制FLT3与IRAK4、IRAK1或IRAK4和IRAK1两者的组合来治疗的造血系统癌症。在一些实施例中,与IRAK4、IRAK1或IRAK4和IRAK1两者组合抑制FLT3提供了治疗具有FLT3突变的肿瘤,其可以

为或变得对FLT3抑制剂具有抗性,这是由于适应性抗性机制,例如由IRAK驱动。在一些实施例中,可以治疗的造血系统癌症的特征在于相对于IRAK4-Short具有增强的IRAK4-Long表达和/或活性的造血系统癌症,和/或其中基于IRAK4L的使用和IRAK4L与IRAK4S的比率,造血系统癌症不由FLT3突变驱动而是表达IRAK4-Long(例如,如在以下中描述的:美国专利申请第16/339,692号;以及Smith,M.A.等人,(2019).“U2AF1突变在髓细胞性恶性肿瘤中诱导致癌IRAK4同种型并激活先天免疫途径”《自然细胞生物学》21(5):640-650.DOI:10.1038/s41556-019-0314-5,两者均通过全文引用的方式并入本文)。

[0346] 在一些实施例中,可以治疗的癌症包含但不限于:多形性胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、膀胱癌、基底细胞、甲状腺癌、鳞状细胞癌、神经母细胞瘤、卵巢癌、肾细胞癌、肝细胞癌、结肠癌、胰腺癌、横纹肌肉瘤、脑膜瘤、胃癌(gastric cancer)、胶质瘤、口腔癌、鼻咽癌、直肠癌、胃癌(stomach cancer)和子宫癌等以及其组合,所述癌症可以通过抑制FLT3与IRAK4、IRAK1或IRAK4和IRAK1两者的组合来治疗。在一些实施例中,与IRAK4、IRAK1或IRAK4和IRAK1两者组合抑制FLT3提供了治疗具有FLT3突变的肿瘤,其可以为或变得对FLT3抑制剂具有抗性,这是由于适应性抗性机制,例如由IRAK驱动。在一些实施例中,可以治疗的癌症的特征在于相对于IRAK4-Short具有增强的IRAK4-Long表达和/或活性的癌症,和/或其中基于IRAK4L的使用和IRAK4L与IRAK4S的比率,癌症不由FLT3突变驱动而是表达IRAK4-Long(例如,如在以下中描述的:美国专利申请第16/339,692号;以及Smith,M.A.等人,(2019).“U2AF1突变在髓细胞性恶性肿瘤中诱导致癌IRAK4同种型并激活先天免疫途径”《自然细胞生物学》21(5):640-650.DOI:10.1038/s41556-019-0314-5,两者均通过全文引用的方式并入本文)。

[0347] 在一些实施例中,可以治疗的以IRAK表达(IRAK1和/或IRAK4)和/或IRAK介导的细胞内信号传导失调(例如,过度活跃)为特征的炎性和自身免疫性疾病包含但不限于慢性炎症(即与病毒和细菌感染相关)、脓毒症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮,炎性肠病、多发性硬化症、牛皮癣、干燥综合征、强直性脊柱炎、系统性硬化症、1型糖尿病等,以及其组合,所述疾病可以通过抑制FLT3与IRAK4、IRAK1或IRAK4和IRAK1两者的组合来治疗。在一些实施例中,与IRAK4、IRAK1或IRAK4和IRAK1两者组合抑制FLT3提供了治疗具有FLT3突变的炎性和自身免疫性疾病,其可以为或变得对FLT3抑制剂具有抗性,这是由于适应性抗性机制,例如由IRAK驱动。在一些实施例中,可以治疗的炎性和自身免疫性疾病的特征在于相对于IRAK4-Short具有增强的IRAK4-Long表达和/或活性的炎性和自身免疫性疾病,和/或其中基于IRAK4L的使用和IRAK4L与IRAK4S的比率,炎性和自身免疫性疾病不由FLT3突变驱动而是表达IRAK4-Long(例如,如在以下中描述的:美国专利申请第16/339,692号;以及Smith,M.A.等人,(2019).“U2AF1突变在髓细胞性恶性肿瘤中诱导致癌IRAK4同种型并激活先天免疫途径”《自然细胞生物学》21(5):640-650.DOI:10.1038/s41556-019-0314-5,两者均通过全文引用的方式并入本文)。

[0348] 关于治疗MDS(例如,具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS或在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS),治疗可以包含但不限于预防性治疗和治疗性治疗。因此,治疗可以包含但不限于:预防MDS(例如,具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS或在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS);降低MDS(例如,具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS或在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变

的MDS)的风险;改善或缓解MDS(例如,具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS或在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS)的症状;引发针对MDS(例如,具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS或在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS)的身体应答;抑制MDS(例如,具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS或在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS)的发展或进展;抑制或预防与MDS(例如,具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS或在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS)相关的症状的发作;降低MDS(例如,具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS或在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS)的严重程度;引起MDS(例如,具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS或在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS)的或与MDS相关的一种或多种症状(例如,血细胞计数增加)的消退;引起MDS(例如,具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS或在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS)的缓解;通过预防或最小化FLT3突变(例如,内部串联重复突变或D835Y突变)引起MDS(例如,具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS或在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS)的缓解;预防MDS(例如,具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS或在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS)的复发;或预防对其它MDS治疗具有内在或获得性耐药性的动物/人的MDS(例如,具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS或在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS)的复发。在一些实施例中,治疗不包含MDS的预防性治疗(例如,预防或改善未来的MDS)。

[0349] 与治疗造血系统癌症(例如,急性髓细胞性白血病、淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、DLBCL MYD88突变(例如,具有MYD88突变L265P的ABC DLBCL)、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤以及其组合等)相关,治疗可以包含但不限于预防性治疗和治疗性治疗。因此,治疗可以包含但不限于:预防癌症(例如,急性髓细胞性白血病、淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、DLBCL MYD88突变、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤以及其组合等);降低癌症(例如,急性髓细胞性白血病、淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、DLBCLMYD88突变、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤以及其组合等)的风险;改善或缓解癌症(例如,急性髓细胞性白血病、淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、DLBCL MYD88突变、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤以及其组合等)的症状;引发身体对癌症(例如,急性髓细胞性白血病、淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、DLBCL MYD88突变、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤以及其组合等)的应答;抑制癌症(例如,急性髓细胞性白血病、淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病

(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、DLBCL MYD88突变、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤以及其组合等)的发展或进展;抑制或预防与癌症(例如,急性髓细胞性白血病、淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、DLBCL MYD88突变、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤以及其组合等)相关的症状的出现;降低癌症(例如,急性髓细胞性白血病、淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、DLBCL MYD88突变、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤以及其组合等)的严重程度;引起癌症(例如,急性髓细胞性白血病、淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、DLBCL MYD88突变、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤以及其组合等)或与癌症相关的一种或多种症状的消退(例如,肿瘤大小的减小);引起癌症(例如,急性髓细胞性白血病、淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、DLBCL MYD88突变、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤以及其组合等)的缓解;通过预防或最小化FLT3突变(例如,内部串联重复突变或D835Y突变)引起癌症(例如,急性髓细胞性白血病、淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、DLBCLMYD88突变、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤以及其组合等)的缓解;通过预防或最小化FLT3突变(例如,内部串联重复突变或D835Y突变)引起急性髓细胞性白血病的缓解;预防癌症(例如,急性髓细胞性白血病、淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、DLBCLMYD88突变、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤以及其组合等)的复发;预防对其它癌症治疗(例如,来自一些FLT3抑制剂或来自MLL)具有内在或获得性耐药性的动物/人的癌症(例如,急性髓细胞性白血病、淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、DLBCL MYD88突变、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤以及其组合等)的复发;预防对其它癌症治疗(例如,来自一些FLT3抑制剂或来自MLL)具有内在或获得性耐药性的动物/人的急性髓细胞性白血病。在一些实施例中,治疗不包含癌症的预防性治疗(例如,预防或改善未来的癌症)。

[0350] 受试者的治疗可以使用任何合适的施用方法(如本文公开的那些)和使用任何合适量的本公开的化合物(例如,式(I))进行。在一些实施例中,治疗方法包括治疗动物或人的MDS(例如,具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS或在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS)。在一些实施例中,治疗方法包括治疗动物或人的造血系统癌症(例如,急性髓细胞性白血病、淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性

白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、DLBCL MYD88突变、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤,以及其组合等)。其它实施例包含在患有血液病症、患有骨髓增生异常综合征、患有骨髓增殖性疾病、发生化学暴露、暴露于电离辐射或造血系统癌症治疗(例如,使用化疗、电离辐射或两者)中的一种或多种之后的治疗。本公开的一些实施例包含用包括本公开的化合物(例如,式(I))的组合物(例如,药物组合物)治疗受试者(例如,动物,如人或灵长类动物)的方法,所述组合物包括一种或多种此类组合物的一次或多次施用;如果存在多于一次施用,则所述组合物可以相同或不同。

[0351] 在一些实施例中,治疗方法包含向受试者施用有效量的包括本公开的化合物(例如,式(I))的组合物。如本文所使用的,术语"有效量"是指足以影响治疗的剂量或一系列剂量(例如,治疗MDS,如但不限于MDS(例如,具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS或在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS);或治疗造血系统癌症,如但不限于受试者的急性髓细胞性白血病、淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、DLBCLMYD88突变、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤以及其组合等)。在一些实施例中,有效量可以涵盖治疗有效量,如本文所公开的。在某些实施例中,有效量可以根据受试者和受影响的特定治疗而变化。例如,取决于受试者的年龄和一般病状、所使用的特定佐剂(如果适用的话)、施用方案等,所需的确切量可以例如在受试者与受试者之间变化。如此,有效量可以例如基于特定情况而变化,并且可以在特定情况下确定适当的有效量。有效量可以例如包含本文所公开的任何剂量或组合物量。在一些实施例中,本公开的至少一种化合物(例如,式(I),如但不限于化合物1至137,如表1至15中所列的)(其可以施用于受试者,如哺乳动物、灵长类动物、猴或人)的有效量可以为以下量:约0.005mg/kg至约50mg/kg体重、约0.01mg/kg至约15mg/kg体重、约0.1mg/kg至约10mg/kg体重、约0.5mg/kg至约7mg/kg体重、约0.005mg/kg、约0.01mg/kg、约0.05mg/kg、约0.1mg/kg、约0.5mg/kg、约1mg/kg、约3mg/kg、约5mg/kg、约5.5mg/kg、约6mg/kg、约6.5mg/kg、约7mg/kg、约7.5mg/kg、约8mg/kg、约10mg/kg、约12mg/kg或约15mg/kg。关于一些实施例,剂量可以为约0.5mg/kg体重或约6.5mg/kg体重。在一些情况下,本公开的至少一种化合物(例如,式(I),如但不限于化合物1至137,如表1至15中所列的)(其可以施用于受试者,如哺乳动物、啮齿动物、小鼠、兔、猫、猪或狗)的有效量可以为以下量:约0.005mg/kg至约50mg/kg体重、约0.01mg/kg至约15mg/kg体重、约0.1mg/kg至约10mg/kg体重、约0.5mg/kg至约7mg/kg体重、约0.005mg/kg、约0.01mg/kg、约0.05mg/kg、约0.1mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约40mg/kg、约50mg/kg、约80mg/kg、约100mg/kg或约150mg/kg。在一些实施例中,本公开的至少一种化合物(例如,式(I),如但不限于化合物1至1137,如表1至15中所列的)(其可以施用于动物,如哺乳动物、灵长类动物、猴或人)的有效量可以为以下量:约1mg/kg至约1000mg/kg体重、约5mg/kg至约500mg/kg体重、约10mg/kg至约200mg/kg体重、约25mg/kg至约100mg/kg体重、约1mg/kg、约2mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约25mg/kg、约50mg/kg、约100mg/kg、约150mg/kg、约200mg/kg、约300mg/kg、约400mg/kg、约500mg/kg、约600mg/kg、约700mg/kg、约800mg/kg、约900mg/kg或约1000mg/kg。关于一些条件,剂量可以为约20mg/kg人体重或约100mg/kg人体重。在一些情

况下，

[0352] 本公开的至少一种化合物(例如，式(I)，如但不限于化合物化合物1至137，如表1至15中所列的)(其可以施用于动物，如哺乳动物、啮齿动物、小鼠、兔、猫、猪或狗)的有效量可以为以下量：约1mg/kg至约1000mg/kg体重、约5mg/kg至约500mg/kg体重、约10mg/kg至约200mg/kg体重、约25mg/kg至约100mg/kg体重、约1mg/kg、约2mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约25mg/kg、约50mg/kg、约100mg/kg、约150mg/kg、约200mg/kg、约300mg/kg、约400mg/kg、约500mg/kg、约600mg/kg、约700mg/kg、约800mg/kg、约900mg/kg或约1000mg/kg。

[0353] 在一些实施例中，治疗还可以包含手术干预、化疗、放射疗法、激素疗法、免疫疗法和佐剂全身性疗法中的一种或多种。佐剂可以包含但不限于化疗(例如，替莫唑胺(temozolomide))、放射疗法、抗血管生成疗法(例如，贝伐单抗(bevacizumab))和激素疗法，如LHRH激动剂的施用；抗雌激素，如三苯氧胺；高剂量孕激素；芳香化酶抑制剂；和/或肾上腺切除术。化疗可以用作单一药剂或与已知或新疗法的组合。

[0354] 在一些实施例中，向受试者施用本公开的至少一种化合物(例如，式(I))为辅助癌症疗法或辅助癌症疗法的一部分。辅助疗法包含通过如本文所公开的机制和如本文所公开的癌症的治疗，包含但不限于肿瘤。对应的初级疗法可以包含但不限于外科手术、化疗或放射疗法。在一些情况下，辅助治疗可以为将趋化因子受体拮抗剂与传统的化疗毒性药剂或免疫疗法相结合，所述免疫疗法增加治疗癌症的特异性，并且可能限制另外的全身副作用。在仍其它实施例中，本公开的化合物(例如，式(I))可以与其它化学治疗剂一起用作佐剂。在一些情况下，使用本公开的化合物(例如，式(I))可以减少药物和药物组合物两者的剂量持续时间，从而减少副作用。

[0355] 在一些实施例中，向受试者施用可以降低与MDS/AML/一种造血系统癌症相关的一种或多种症状的发生率。在一些实施例中，与未接受所述组合物的受试者相比，所述施用可减少所述受试者的骨髓衰竭、免疫功能障碍、转化为显性白血病或其组合。

[0356] 在一些实施例中，所述方法可以减少受试者的MDS细胞、AML细胞或癌细胞的活力的标志物。一方面，所述方法可以减少MDS、AML和/或癌细胞的活力的标志物。标志物可以选自随时间推移的存活、增殖、生长、迁移、集落的形成、彩色组装、DNA结合、RNA代谢、细胞迁移、细胞粘附、炎症或其组合。

[0357] 组合疗法

[0358] 在一些实施例中，本文所公开的治疗可以包含使用用于治疗疾病的其它药物(例如，抗生素)或疗法，例如MDS/AML/一种造血系统癌症。例如，抗生素可以用于治疗感染，并且可以与本公开的化合物组合以治疗疾病(例如，感染)。在其它实施例中，静脉内免疫球蛋白(IVIG)疗法可以用作治疗方案的一部分(即，除了施用本公开的一种或多种化合物之外)。例如，各种类型的癌症的治疗方案可以涉及选自化疗、靶向疗法、替代疗法、免疫疗法等的一个或多个元素。

[0359] 因此，在一些实施例中，本文所描述的化合物和/或组合物可以用于与以下组合向受试者进行一次或多次施用：一种或多种BCL2抑制剂、BTK抑制剂、化疗、靶向疗法、替代疗法、免疫疗法、DNA甲基转移酶抑制剂/低甲基化剂、蒽环霉素、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、嘌呤核苷类似物(抗代谢物)、异柠檬酸脱氢酶1或2(IDH1和/或IDH2)抑制剂、抗体-药物缀合物、mAb/免疫疗法、CAR-T细胞疗法、Plk抑制剂、MEK抑制剂、CDK9抑制剂、CDK8抑制剂、

视黄酸受体激动剂、TP53激活剂、平滑受体拮抗剂、ERK抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、糖皮质激素受体调节剂或EZH2抑制剂等或其一种或多种组合，其中如果存在多于一次施用，则所述组合物可以相同或不同。在一些实施例中，如果存在多于一次施用，则用于至少一次施用的至少一种组合物不同于至少一种其它施用的组合物。

[0360] 特别地，IRAK抑制剂已被证明在与细胞凋亡调节剂/抑制剂(如BCL2抑制剂)组合施用时具有协同作用。如美国专利申请第16/804,518号(所述美国专利申请通过全文引用的方式并入本文)中所描述的，示例性细胞凋亡/BCL2抑制剂已被证明在多个AML细胞系中与示例性IRAK抑制剂组合使用时具有协同作用。维奈托克被用作代表性细胞凋亡/BCL2抑制剂。

[0361] 当示例性IRAK抑制剂的浓度与维奈托克组合时，维奈托克的功效出乎意料地增加了高达约50倍。根据本公开的特定方面，这种协同组合允许在较低剂量下增加维奈托克的功效，以避免在临床中观察到的至少一些毒性。根据特定方面，相互作用的程度取决于所使用的剂量比组合，其中较低浓度的示例性IRAK抑制剂在维奈托克IC50中提供较大的变化。维奈托克IC50的这种出乎意料的显著变化远不止是一种加性反应，并且证明了即使在不表达激活的FLT3突变体的细胞系中，这两种药物也会产生出乎意料的协同作用。

[0362] 因此，本公开涵盖用于治疗对IRAK的抑制有应答的疾病或病症的方法，包括向受试者施用包括IRAK抑制化合物的组合物，其中所述方法的一些实施例可以进一步涉及施用细胞凋亡调节剂。细胞凋亡调节剂可以包括BTK和/或BCL2抑制剂。BTK和BCL2抑制剂可以为例如本领域已知的那些。在一些实施例中，所述方法可以包括向受试者施用细胞凋亡调节剂的步骤。在一些实施例中，细胞凋亡调节剂可以包括选自以下的BCL2抑制剂:ABT-263(纳维托克(Navitoclax))、ABT-737、ABT-199(维奈托克)、GDC-0199、GX15-070(奥巴克拉(Obatoclax))(均可以从雅培实验室(Abbott Laboratories)获得)、HA14-1、S1、2-甲氧基抗霉素A3、棉酚、AT-101、阿朴棉子酚、WEHI-539、A-1155463、BXI-61、BXI-72、TW37、MIM1、UMI-77等以及其组合。本领域技术人员将理解，有许多已知的BCL2抑制剂可以根据本公开使用。在一些实施例中，BCL2抑制剂包括维奈托克。

[0363] 在一些实施例中，施用步骤包括向受试者施用包括IRAK抑制化合物和BCL2抑制剂的组合物。在一些实施例中，施用步骤包括施用包括IRAK抑制化合物的组合物与包括BCL2抑制剂的组合物的组合。

[0364] 在一些实施例中，IRAK抑制化合物选自化合物1至137，或其盐、异构体、衍生物或类似物，并且BCL2抑制剂为维奈托克，或其盐、异构体，衍生物或类似物。

[0365] 在一些实施例中，所述方法可以进一步涉及向受试者施用免疫调节剂。免疫调节剂可以包含例如来那度胺(Lenalidomide)(Revlamid;新基医药(Celgene Corporation))。在一些实施例中，所述方法可以涉及表观遗传调节剂的施用。表观遗传调节剂可以包含，例如低甲基化剂，例如阿扎胞苷、地西他滨或其组合。

[0366] 在一些实施例中，本文所描述的化合物和/或组合物可以用于与一种或多种BTK抑制剂(例如，依鲁替尼或其盐、异构体、衍生物或类似物)一起或组合向受试者进行一次或多次施用。

[0367] 例如，本文所描述的化合物和/或组合物可以与DNA甲基转移酶抑制剂/低甲基化剂一起或与组合用于一次或多次施用，例如氮杂胞苷、地西他滨、阿糖胞苷和/或瓜地他滨；

蒽环霉素，例如柔红霉素、依达比星、阿霉素、米托蒽醌、表柔比星和/或CPX-351(固定5:1摩尔比的阿糖胞苷和柔红霉素的组合)；组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂，例如伏立诺他、帕比司他、丙戊酸和/或普伐他汀；嘌呤核苷类似物(抗代谢物)，例如氟达拉滨、克拉屈滨和/或氯法拉滨；异柠檬酸脱氢酶1或2(IDH1和/或IDH2)抑制剂，例如伊沃西替尼和/或埃纳西替尼；抗体-药物缀合物，例如抗CD33(例如Ac225林妥珠单抗、瓦达斯图希单抗或吉妥珠单抗-奥佐加米星)和/或抗CD45(例如I^{131}阿匹司他单抗)；mAb/免疫疗法，例如抗CD70(例如ARGX-110、古妥珠单抗)、双特异性抗体(例如福特珠单抗(CD123 x CD3))、抗CTLA4(例如伊匹单抗)、抗PD1/PDL1(例如纳武单抗)、派姆单抗、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、PDR001、MBG453)和/或抗CD47(例如5F9(莫洛利单抗))；Plk抑制剂，例如沃拉塞替和/或瑞哥塞替；所述MEK抑制剂，例如曲美替尼、科比替尼、司美替尼、匹马塞替尼和/或瑞法替尼；CDK9抑制剂，例如阿伏西迪和/或沃鲁西林；CDK8抑制剂，例如SEL120；视黄酸受体激动剂，例如ATRA(全反式视黄酸)和/或SY-1425(选择性RARα激动剂)；TP53激活剂，例如APR-246(Eprenetappot)；平滑受体拮抗剂，例如格拉吉布；ERK抑制剂，例如ERK2/MAPK1或ERK1/MAPK3抑制剂，例如里塞替尼、SCH772984、拉弗替尼、MK-8353和/或VTX-11e等；PI3K抑制剂，例如非美司他(CUDC-907)、阿培利西布、莱尼奥西布(CDZ-173)、匹拉西布(XL147、SAR245408)和/或比米拉西布(PQR-309)；mTOR抑制剂，例如双米拉利西布(PQR-309)、沙帕尼西替布(TAK-228、INK-128)、瑞达福莫司(MK-8669、AP-23573)、依维莫司和/或维斯特替布(AZD2014)；糖皮质激素受体调节剂，例如激动剂，所述激动剂包括泼尼松、倍氯米松、甲基强的松龙、强的松、氟替卡松、布地奈德、地塞米松和/或皮质醇，和/或拮抗剂，所述拮抗剂包括米非司酮、米力可利和/或奥那普利，和/或另一结合配体，所述结合配体包括金刚龙(VBP15)；和/或EZH2抑制剂，例如他泽美司他等。在一些实施例中，当与EZH2抑制剂组合使用时，包含其的化合物和药物组合物可以用于预防继发性恶性肿瘤。下文描述了另外的疗法，并且在本公开的上下文中以组合疗法的方式设想了所述疗法。

[0368] 化疗/靶向疗法/替代疗法

[0369] 癌症通常通过化疗和/或靶向疗法和/或替代疗法来治疗。化疗不加选择地靶向快速分裂的细胞，包含健康细胞以及肿瘤细胞，而靶向的癌症疗法则通过干扰参与癌症生长和进展的特定分子或分子靶标来发挥作用。靶向疗法通常只靶向癌细胞，对正常细胞的损伤最小。被批准和/或处于临床试验阶段的化疗和靶向疗法是本领域技术人员已知的。任何此类化合物都可以用于本公开的实践中。

[0370] 例如，已批准的化疗药物包含阿替沙特(abitrexate)(甲氨蝶呤(Methotrexate)注射液)、白蛋白结合型紫杉醇(abraxane)(紫杉醇((Paclitaxel)注射液)、本妥昔单抗(adcetris)(布仑妥昔单抗韦多汀(Brentuximab Vedotin)注射液)、亚德里亚霉素(adriamycin)(阿霉素)、阿曲西(adrucil)注射液(5-FU(氟尿嘧啶(fluorouracil)))、阿非莫司(afinitor)(依维莫司(Everolimus))、依维莫司(afinitor Disperz)(艾诺莉茉斯)、爱宁达(alimta)(PEMETREXED)、爱克兰(alkeran)注射液(美法仑(Melphalan)注射液)、爱克兰片(美法仑)、阿可达(aredia)(帕米膦酸二钠(Pamidronate))、瑞宁得(arimidex)(阿纳托唑(Anastrozole))、依西美坦(aromasin)(诺曼癌素(Exemestane))、奈拉滨(arranon)(尼拉拉滨(Nelarabine))、奥法木单抗(arzerra)(奥法木单抗(Ofatumumab)注射液)、安维汀(avastin)(贝伐单抗(Bevacizumab))、贝利司塔(beleodaq)(贝利司他(Belinostat)注

射液)、百克沙(bexxar)(托西莫单抗(Tositumomab))、BiCNU(卡莫司汀(Carmustine))、博莱霉素(blenoxane)(争光霉素(Bleomycin))、布兰托(blincyto)(博纳吐单抗(Blinatumomab)注射液)、博舒替尼(bosulif)(伯舒替尼(Bosutinib))、白舒非(busulfex)注射液(白消安(Busulfan)注射液)、坎帕斯(campath)(阿仑单抗(Alemtuzumab))、伊立替康(camptosar)(依立替康(Irinotecan))、凡德他尼(caprelsa)(范得他尼(Vandetanib))、康士得(casodex)(比卡鲁胺(Bicalutamide))、CeeNU(罗氮芥(Lomustine))、CeeNU剂量包(罗氮芥)、柔红霉素(道诺霉素(Daunorubicin))、科罗拉(clolar)(氯法拉滨(Clofarabine)注射液)、康曲克(cometriq)(卡博扎替尼(Cabozantinib))、更生霉素(cosmegen)(放线菌素(Dactinomycin))、康特克(cotellic)(科比替尼)、卡雷扎(cyramza)(雷莫芦单抗(Ramucirumab)注射液)、cytosarU(阿糖孢苷(Cytarabine))、环磷酰胺(cytoxan)(癌得星(Cytoxan))、环磷酰胺注射液(安道生(Cyclophosphamide)注射液)、达克金(dacogen)(地西他滨)、daunoXome(柔红霉素脂质复合物注射液)、地塞米松(氟美松(Dexamethasone))、depoCyt(阿糖胞苷脂质复合物注射液)、地塞米松英坦叟(dexamethasone Intensol)(地塞米松)、德巴坦巴(dexpak Taperpak)(地塞米松)、杜弗兹(docefrez)(多西他赛(Docetaxel))、多喜(doxil)(阿霉素脂质复合物注射液)、羟基脲(羟脲)、DTIC(鸡烯咪胺(Decarbazine))、亮丙瑞林(eligard)(柳培林(Leuprolide))、恩兰斯(Ellence(表柔比星(epirubicin)))、乐沙定(Eloxatin(奥沙利铂(oxaliplatin)))、爱施巴(elspar)(天冬酰胺酶)、雌二醇氮芥(emcyt)(雌莫司汀(Estramustine))、爱必妥(erbitux)(西妥昔单抗(Cetuximab))、维莫德吉(erivedge)(维斯莫德吉(Vismodegib))、门冬酰胺酶(erwinaze)(天门冬氨酸欧文氏菌绿原酸(Asparaginase Erwinia chrysanthemi))、氨磷汀(ethyol)(阿米福汀(Amifostine))、凡毕复(etopophos)(依托泊苷(Etoposide)注射液)、优乐新(eulexin)(氟他胺(Flutamide))、法尔斯顿(fareston)(托雷米芬(Toremifene))、法里达克(farydak)(帕比司他)、氟维司琼(faslodex)(氟维司群(Fulvestrant))、费马拉(femara)(莱托佐莱(Letrozole))、福马根(firmagon)(德加雷利(Degarelix)注射液)、福达华(fludara)(氟达拉滨(Fludarabine))、脱叶亚磷(folex)(甲氨蝶呤注射液)、普拉曲沙(folotyn)(普拉特雷沙(Pralatrexate)注射液)、FUDR(FUDR(氟尿苷(floxuridine)))、盖瓦(gazyva)(奥比努珠单抗(Obinutuzumab)注射液)、健择(gemzar)(吉西他滨)、吉泰瑞(gilotrif)(阿法替尼(Afatinib))、格列卫(gleevec)(甲磺酸伊马替尼(Imatinib Mesylate))、卡莫司汀植入膜剂(Gliadel Wafer)(卡莫司汀(Carmustine wafer))、哈拉文(Halaven)(艾瑞布林(Eribulin)注射液)、赫赛汀(Herceptin)(曲妥珠单抗(Trastuzumab))、曲妥珠单抗(阿替他明(Altretamine))、和美新(Hycamtin)(拓扑替康(Topotecan))、和美新(拓扑替康)、羟基脲(羟脲)、帕博西尼(Ibrance)(帕博西尼(Palbociclib))、伊卡西格(Iclusig)(波纳替尼(Ponatinib))、伊达霉素(Idamycin)PFS(依达柔比星(Idarubicin))、Ifex(异环磷酰胺)、依鲁替尼(伊布替尼(Idarubicin))、英利塔(Inlyta)(阿西替尼(Axitinib))、内含子Aalfab(干扰素α-2a)、易瑞沙(Iressa)(吉非替尼(Gefitinib))、依斯妥达(Istodax)(罗米地平(Romidepsin)注射液)、伊沙匹隆(Ixempra)(艾沙匹隆(Ixabepilone)注射液)、雅卡菲(Jakafi)(鲁克索利替尼(Ruxolitinib))、杰夫塔纳(Jevtana)(卡巴齐紫杉醇(Cabazitaxel)注射液)、卡昔拉(Kadcyla)(阿多曲妥珠单抗埃坦辛(Ado-trastuzumab))、可瑞达(Keytruda)(派姆单抗注

射液)、来那度胺(Kyprolis)(卡非佐米(Carfilzomib))、兰维玛(Lanvima)(乐伐替尼(Lenvatinib))、瘤可宁(Leukeran)(氯安布西(Chlorambucil))、勒金(Leukine)(萨格拉莫斯蒂姆(Sargramostim))、白细胞抑制素(Leustatin)(曲屈宾(Cladribine))、朗斯福(Lonsurf)(三氟啶(Trifluridine)和替吡拉西(Tipiracil))、鲁普隆(Lupron)(柳培林)、鲁普隆Depot(柳培林)、鲁普隆DepotPED(柳培林)、林帕扎(Lynparza)(奥拉帕里布(Olaparib))、曼托坦(Lysodren)(米托坦(Mitotane))、Marqibo试剂盒(长春新碱(Vincristine)脂质复合物注射液)、甲基苄肼(Matulane)(丙卡巴嗪(Procarbazine))、美加司(Megace)(甲地孕酮(Megestrol))、美克斯特(Mekinist)(曲美替尼)、美钠(Mesnex)(美司钠(Mesna))、美钠(美司钠注射液)、美锶(Metastron)(氯化锶-89)、氨甲喋呤钠(Mexate)(甲氨蝶呤注射液)、穆斯塔根(Mustargen)(甲氯乙胺)、突变霉素(Mutamycin)(丝裂霉素(Mitomycin))、马勒兰(Myleran)(白消安)、麦罗塔(Mylotarg)(吉妥珠单抗奥佐加米星(Gemtuzumab Ozogamicin))、诺维本(Navelbine)(长春瑞滨(Vinorelbine))、尼萨(Neosar)注射液(环磷酰胺注射液)、培非司亭(Neulasta)(非格拉司汀(filgrastim))、培非司亭(乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim))、优保津(Neupogen)(非格拉司汀)、耐沙瓦(Nexavar)(索拉非尼(Sorafenib))、尼兰德龙(Nilandron

[0371] (尼鲁他胺(nilutamide))、尼彭特(Nipent)(戊烯他丁(Pentostatin))、诺瓦替尼(Nolvadex)(他莫西芬(Tamoxifen))、诺万特龙(Novantrone)(米托蒽醌(Mitoxantrone))、奥多姆佐(Odomzo)(索尼德吉布(Sonidegib))、培加帕酶(Oncaspar)(天冬氨酸)、安可平(Oncovin)(长春新碱)、地尼白介素(Ontak)(地尼白介素(Denileukin Diftitox))、欧克斯(onxol)(紫杉醇注射液)、欧狄沃(opdivo)(纳武单抗注射液)、潘瑞丁(panretin)(阿利维甲酸)、伯尔定(paraplatin)(卡铂(Carboplatin))、帕塔(perjeta)(帕妥珠单抗(Pertuzumab)注射液)、帕提(platinol)(顺铂(Cisplatin))、帕提(顺铂注射液)、帕提AQ(顺铂)、帕提AQ(顺铂注射液)、泊马斯特(pomalyst)(泊马度胺(Pomalidomide))、强的松英坦叟(prednisone Intensol)(强的松)、普路金(proleukin)(阿地白介素(Aldesleukin))、嘌呤醇(巯基嘌呤)、雷司特(reclast)(唑来膦酸)、雷利米得(revlimid)(利那度胺(Lenalidomide))、雷玛克斯(甲氨蝶呤)、美罗华(rituxan)(利妥昔单抗(Rituximab))、roferonA alfaa(干扰素α-2a)、鲁贝克斯(rubex)(阿霉素)、沙多司汀(sandostatin)(奥曲肽(Octreotide))、善得定(sandostatin)LAR Depot(奥曲肽)、他莫昔芬(soltamox)(三苯氧胺(Tamoxifen))、施达赛(sprycel)(达沙替尼(Dasatinib))、斯特拉(sterapred)(泼尼松)、斯特拉DS(泼尼松)、斯蒂伐加(stivarga)(雷戈拉非尼(Regorafenib))、supprelin(斯普林)LA(组氨瑞林(Histrelin)植入物)、索坦(sutent)(苏尼替尼(Sunitinib))、西拉龙(sylatron)(聚乙二醇α-2b注射液(西拉龙))、西瓦特(sylvant)(西妥昔单抗(Siltuximab)注射液)、辛瑞博(synribo)(奥马乙星(Omacetaxine)注射液)、泰伯德(tabloid)(硫鸟嘌呤(Thioguanine))、达非那(taflinar)(达非尼(Dabrafenib))、特罗凯(tarceva)(厄洛替尼(Erlotinib))、他格雷汀(targretin)胶囊(蓓萨罗丁(Bexarotene))、泰息安(tasigna)(鸨烯咪胺)、紫杉醇(紫杉醇注射液)、泰素帝(taxotere)(多烯紫杉醇(Docetaxel))、替莫唑胺(temodar)(帝盟多(Temozolomide))、替莫唑胺(帝盟多注射液)、噻替哌(tepadina)(三胺硫磷(Thiotepa))、沙利度胺(Thalomid)(酞胺哌啶酮(Thalidomide))、theraCys BCG(BCG)、塞替派(三胺硫磷)、TICE BCG(BCG)、托铂萨(toposar)(依托泊苷注射液)、驮瑞塞尔

(torisel)(西罗莫司脂化物(Temsirolimus))、特兰达(treanda)(盐酸本达美汀(Bendamustine hydrochloride))、特斯塔(trelstar)(曲普瑞林(Triptorelin)注射液)、塔克斯尔(trexall)(甲氨蝶呤)、三硒(trisenox)(三氧化二砷)、泰立沙(tyrker)(拉帕替尼(lapatinib))、乌妥辛(unituxin)(乌妥昔单抗(Dinutuximab)注射液)、缬沙坦(valstar)(瓦柔比星(Valrubicin)膀胱内注射液)、万塔斯(vantas)(组织生长素植入物)、韦替比克斯(vectibix)(帕尼图单抗(Panitumumab))、万尔滨(velban)(长春花碱(Vinblastine))、万珂(velcade)(硼替佐米(Bortezomib))、凡毕士(vepesid)(依托泊苷)、凡毕士(依托泊苷注射液)、维甲酸(vesanoid)(翠提娜茵(Tretinoin))、维达扎(vidaza)(阿扎胞苷类(Azacitidine))、维萨卡(vincasar)PFS(长春新碱)、维克斯(vincrex)(长春新碱)、戊三烯(votrient)(帕唑帕尼(Pazopanib))、威猛(vumon)(替尼泊苷(Teniposide))、韦克林(wellcovorin)IV(亚叶酸(Leucovorin)注射液)、克里唑蒂尼(xalkori)(克唑替尼(Crizotinib))、希罗达(xeloda)(卡培他滨(Capecitabine))、恩杂鲁胺(xtandi)(恩扎鲁他胺(Enzalutamide))、易普利姆玛(yervoy)(伊匹单抗注射液)、洋地黄(yondelis)(曲贝替定(Trabectedin)注射液)、阿柏西普(zaltrap)(扎屈普(Ziv-aflibercept)注射液)、扎诺萨尔(zanosar)(链脲菌素(Streptozocin))、泽尔博拉夫(zelboraf)(维莫非尼(Vemurafenib))、泽娃灵(zevalin)(替伊莫单抗(Ibritumomab Tiuxetan))、唑拉得(zoladex)(戈舍瑞林(Goserelin))、唑啉扎(zolinza)(伏立诺他)、择泰(zometa)(來普酸)、唑特司(zortress)(依维莫司)、扎利格(zydelig)(艾代拉里斯(Idelalisib))、色瑞替尼(zicadia)(赛立替尼(Ceritinib))、扎替格(zytiga)(阿比特龙(Abiraterone))等(除了其类似物和衍生物之外)。例如,已批准的靶向疗法包含阿多曲妥珠单抗埃坦辛(卡昔拉)、阿法替尼(吉泰瑞)、阿地白介素(普路金)、阿来替尼(alectinib)(艾乐替尼(Alecensa))、阿仑单抗(坎帕斯)、阿西替尼(英利塔)、贝利单抗(belimumab)(贝利木单抗(Benlysta))、贝伐单抗(安维汀)、硼替佐米(万珂)、伯舒替尼

[0372] (博舒替尼)、布仑妥昔单抗韦多汀(本妥昔单抗)、卡博扎替尼(卡博替尼(Cabometyx)[片剂]、康曲克[胶囊])、康纳单抗(canakinumab)(伊拉斯(Ilaris))、卡非佐米(来那度胺)、赛立替尼(色瑞替尼)、西妥昔单抗(爱必妥)、科比替尼(康特克)、克唑替尼(克里唑蒂尼)、达非尼(达非那)、达雷木单抗(daratumumab)(达拉他滨(Darzalex))、达沙替尼(施达赛)、狄诺塞麦(denosumab)(地诺塞麦(Xgeva))、乌妥昔单抗(乌妥辛)、埃罗妥珠单抗(elotuzumab)(艾普希汀(Empliciti))、厄洛替尼(特罗凯)、依维莫司(阿非莫司)、吉非替尼(易瑞沙)、替伊莫单抗(泽娃灵)、依鲁替尼(拉铁尼伯(Imbruvica))、艾代拉里斯(扎利格)、伊马替尼(格列卫)、伊匹单抗(易普利姆玛)、伊沙佐米(ixazomib)(尼拉落(Ninlaro))、拉帕替尼(泰立沙)、乐伐替尼(兰维玛)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)(帕塔扎(Portrazza))、尼罗替尼(nilotinib)(泰息安)、纳武单抗(欧狄沃)、奥比努珠单抗(盖瓦)、奥法木单抗(奥法木单抗,HuMax-CD20)、奥拉帕里布(林帕扎)、奥希替尼(osimertinib)(泰瑞沙(Tagrisso))、帕博西尼(帕博西尼)、帕尼图单抗(韦替比克斯)、帕比司他(法里达克)、帕唑帕尼(戊三烯)、派姆单抗(可瑞达)、帕妥珠单抗(帕塔)、波纳替尼(伊卡西格)、雷莫芦单抗(卡雷扎)、雷帕霉素(rapamycin)、雷戈拉非尼(斯蒂伐加)、利妥昔单抗(美罗华、莫须瘤(Mabthera))、罗米地平(依斯妥达)、鲁克索利替尼(雅卡菲)、西妥昔单抗(西瓦特)、西普鲁塞(sipuleucel-T)(普列威(Provenge))、西罗莫司(sirolimus)、索尼德吉布(奥多姆

佐)、索拉非尼(耐沙瓦)、苏尼替尼、他莫西芬、西罗莫司脂化物(驮瑞塞尔)、托珠单抗(tocilizumab)(阿特玛(Actemra))、托法替尼(tofacitinib)(托法替布(Xeljanz))、托西莫单抗(百克沙)、曲美替尼(美克斯特)、曲妥珠单抗(赫赛汀)、范得他尼(凡德他尼)、维莫非尼(泽尔博拉夫)、维奈托克(维克兰斯塔(Venclexta))、维斯莫德吉(维莫德吉)、伏立诺他(唑啉扎)、扎屈普(阿柏西普)等(除了其类似物和衍生物之外)。

[0373] 本领域技术人员可以确定适当的化疗和/或靶向疗法和/或替代疗法,包含已经批准的治疗和正在临床试验或以其它方式开发的治疗。一些靶向疗法也是免疫疗法。在本公开的实践中,任何相关的化疗、靶向疗法和替代疗法治疗策略都可以单独或与一种或多种另外的癌症疗法组合使用。

[0374] 免疫疗法

[0375] 在一些实施例中,免疫疗法包含基于细胞的免疫疗法,如涉及影响免疫应答的细胞(例如,淋巴细胞、巨噬细胞、自然杀伤(NK)细胞、树突状细胞、细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、抗体和抗体衍生物(例如,单克隆抗体、缀合的单克隆抗体,多克隆抗体、抗体片段、放射性标记的抗体、化学标记的抗体等)、免疫检查点抑制剂、疫苗(例如,癌症疫苗(例如肿瘤细胞疫苗、抗原疫苗、树突状细胞疫苗、基于载体的疫苗等),例如噬菌体、西普鲁塞等)、免疫调节剂(例如,白介素、细胞因子、趋化因子等)、局部免疫疗法(例如,咪喹莫特(imiquimod)等)、注射免疫疗法、过继细胞转移、溶瘤病毒疗法(例如,拉他莫基(talimogene laherparepvec)(T-VEC)等)、免疫抑制药物、蠕虫疗法、其它非特异性免疫疗法等。免疫检查点抑制剂免疫疗法为靶向一种或多种特异性蛋白或受体的那些免疫疗法,如PD-1、PD-L1、CTLA-4等。免疫检查点抑制剂免疫疗法包含伊匹单抗(易普利姆玛)、纳武单抗(欧狄沃)、派姆单抗(可瑞达)等。非特异性免疫疗法包含细胞因子、白介素、干扰素等。在一些实施例中,向受试者分配或施用的免疫疗法可以包含白介素和/或干扰素(IFN),和/或一种或多种合适的基于抗体的试剂,如地尼白介素,和/或施用选自由以下组成的组的基于抗体的试剂:阿多曲妥珠单抗埃坦辛曲妥珠单抗、阿仑单抗、阿特珠单抗、贝伐单抗、博纳吐单抗、布仑妥昔单抗韦多汀、西妥昔单抗、卡妥索单抗(catumaxomab)、吉妥珠单抗、替伊莫单抗、伊利匹姆单抗(ilipimumab)、那他珠单抗(natalizumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、纳武单抗、奥法木单抗、帕尼图单抗、派姆单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、唯美生(vivatuxin)等。在一些实施例中,向受试者分配或施用的免疫疗法可以包含吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂、过继性T细胞疗法、病毒疗法(T-VEC)和/或功效广泛依赖于抗肿瘤免疫的任何其它免疫疗法。

[0376] 本领域技术人员可以确定适当的免疫疗法选择,包含已经批准的治疗和正在临床试验或以其它方式开发的治疗。任何相关的免疫疗法策略(单独或与一种或多种另外的癌症疗法组合)均可用于本公开的实践中。

[0377] 其它癌症治疗

[0378] 除了化疗、靶向疗法、替代疗法和免疫疗法之外,癌症还可以通过其它策略进行治疗。其中包含外科手术、放射疗法、激素疗法、干细胞移植、精准医疗等;此类治疗以及其中使用的化合物和组合物为本领域技术人员已知的。任何此类治疗策略都可以用于本公开的实践中。

[0379] 替代治疗策略也被用于各种类型的癌症。此类治疗可以单独使用,或可以与任何

其它治疗方式组合使用。其中包含锻炼、按摩、放松技巧、瑜伽、针灸、芳香疗法、催眠、音乐疗法、饮食变化、营养和膳食补充剂等;此类治疗为本领域技术人员已知的。在本公开的实践中,任何此类治疗策略都可以单独或与一种或多种另外的癌症疗法组合使用。

[0380] 剂量和施用途径

[0381] 本公开的其它实施例可以包含施用或治疗动物/人的方法,所述方法可以涉及用一定量的本公开的至少一种化合物(例如,式(I))进行治疗,所述至少一种化合物有效治疗生物体患有或疑似患有的疾病、病状或病症或易于产生或产生期望的生理作用。在一些实施例中,组合物或药物组合物包括本公开的至少一种化合物(例如,式(I)),所述至少一种化合物可以以以下量施用于动物(例如,哺乳动物、灵长类动物、猴或人):约0.005mg/kg至约50mg/kg体重、约0.01mg/kg至约15mg/kg体重、约0.1mg/kg至约10mg/kg体重、约0.5mg/kg至约7mg/kg体重、约0.005mg/kg、约0.01mg/kg、约0.05mg/kg、约0.1mg/kg、约0.5mg/kg、约1mg/kg、约3mg/kg、约5mg/kg、约5.5mg/kg、约6mg/kg、约6.5mg/kg、约7mg/kg、约7.5mg/kg、约8mg/kg、约10mg/kg、约12mg/kg或约15mg/kg。关于一些条件,剂量可以为约0.5mg/kg人体重或约6.5mg/kg人体重。在一些情况下,可以以下量向一些受试者(例如,哺乳动物、小鼠、兔、猫、猪或狗)施用:约0.005mg/kg至约50mg/kg体重、约0.01mg/kg至约15mg/kg体重、约0.1mg/kg至约10mg/kg体重、约0.5mg/kg至约7mg/kg体重、约0.005mg/kg、约0.01mg/kg、约0.05mg/kg、约0.1mg/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约40mg/kg、约50mg/kg、约80mg/kg、约100mg/kg或约150mg/kg。当然,本领域技术人员将理解,可能在本公开的方法中使用许多浓度,并且部分地使用本文所提供的指导将能够按顺序调节和测试任何数量的浓度,以找到在给定情况下能达到期望结果的浓度。在一些实施例中,本文所公开的化合物的剂量或治疗有效剂量将为足以使化合物或其活性代谢物的血浆浓度达到本文所述范围内的剂量或治疗有效剂量,例如,1nM至10nM、10nM至100nM、1nM至100nM、0.1nM至1nM、0.1nM至100nM、0.1nM至200nM、1nM至200nM、10nM至200nM、100nM至200nM、200nM至500nM、0.1nM至500nM、1nM至500nM、10nM至500nM、500nM至1000nM、0.1nM至1000nM、1nM至1000nM、10nM至1000nM或100nM至1000nM。在一些实施例中,抑制活性小于0.1nM、小于1nM、少于10nM、小于100nM或小于1000nM、0.1μM至1μM、1μM至10μM、10μM至100μM、100μM至200μM、200μM至500μM或甚至500μM至1000μM,优选地约1nM至10nM、10nM至100nM或0.1μM至1μM。不希望受任何理论束缚,据信此类化合物适用于治疗或管理造血系统癌症,例如MDS和/或AML和/或DLBCL等,其它类型的癌症、炎性病状和/或自身免疫性疾病,如本文所描述的。

[0382] 在其它实施例中,本公开的化合物和/或药物化合物(例如,式(I)化合物和包含所述化合物的药物组合物)可以与一种或多种其它治疗剂组合施用于给定的疾病、病状或病症。

[0383] 化合物和药物组合物优选地以剂量单位制备和施用。固体剂量单位为片剂、胶囊和栓剂。为了治疗受试者,根据化合物的活性、施用方式、疾病或病症的性质和严重程度、受试者的年龄和体重,可以使用不同的每日剂量。

[0384] 然而,在某些情况下,较高或较低的每日剂量可能是合适的。每日剂量的施用可通过以个别剂量单位或另外几个较小剂量单位的形式单次施用进行,并且还可通过以特定间隔多次施用细分剂量来进行。

[0385] 本文所设想的化合物和药物组合物可以以治疗有效剂量局部或全身施用。当然,

这种使用的有效量将取决于疾病或病症的严重程度以及受试者的体重和一般状态。通常，体外使用的剂量可以在药物组合物的原位施用量方面提供有用的指导，并且动物模型可以用于确定治疗特定病症的有效剂量。

[0386] 描述了各种考虑，例如以下中：Langer，1990，《科学(Science)》，249:1527；Goodman和Gilman's(编辑)，1990，同上，所述文献中的每一个处于所有目的通过引用并入本文。活性药剂的肠胃外施用的剂量可以通过将肠胃外剂量乘以适当的转换因子而转换为口服施用的对应的剂量。对于一般应用，以mg/mL为单位的肠胃外剂量乘以1.8＝以毫克(“mg”)为单位的对应的口服剂量。对于肿瘤学应用，以mg/mL为单位的肠胃外剂量乘以1.6＝以mg为单位的对应的口服剂量。成年人的平均体重为约70kg。参见例如，Miller-Keane，1992，《医学、护理和联合健康百科全书和词典(Encyclopedia&Dictionary ofMedicine，Nursing&Allied Health)，第5版，(桑德斯出版社(W.B.Saunders Co.))，第1708页和第1651页。

[0387] 然而，应理解的是，对任何特定患者的具体剂量水平将取决于各种各样的因素，包含所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、健康状况、性别、饮食、施用时间、施用路径、排泄率、药物组合和经历疗法的特定疾病的严重程度。

[0388] 在一些实施例中，组合物和/或药物组合物可以包含单位剂量的本公开的一种或多种化合物(例如，式(I)化合物和包含所述化合物的药物组合物)与药学上可接受的载体的组合，并且另外可以包含其它药用剂、药剂、载体、佐剂、稀释剂和赋形剂。在某些实施例中，载体、媒剂或赋形剂可以有助于组合物的施用、递送和/或改善保存。在其它实施例中，一种或多种载体包含但不限于盐溶液，如生理盐水、林格氏溶液、PBS(磷酸盐缓冲盐水)，以及通常各种盐的混合物，包含具有或不具有糖添加剂(如葡萄糖)的钾盐和磷酸盐。载体可以包含水性和非水性无菌注射溶液，所述注射溶液可以含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂、杀菌抗生素以及使所述调配物与预期接受者的体液等渗的溶质；以及水性和非水性无菌悬浮液，所述悬浮液可以包含悬浮剂和增稠剂。在其它实施例中，一种或多种赋形剂可以包含但不限于水、盐水、右旋糖、甘油、乙醇等及其组合。无毒辅助物质，如润湿剂、缓冲液或乳化剂也可以添加到组合物。口服调配物可以包含通常使用的赋形剂，例如，药用级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素和碳酸镁。

[0389] 根据活性组分的具体施用和效能，活性组分在单位剂量制剂中的量可以从0.1mg至10000mg、更典型地从1.0mg至1000mg、最典型地10mg至500mg变化或调节。如果期望，组合物还可以含有其它相容的治疗剂。

[0390] 本公开的化合物(例如，根据式(I)的化合物)可以通过任何数量的合适的施用途径或调配物施用于受试者。本公开的本公开的化合物(例如，式(I))也可以用于治疗受试者的多种疾病。受试者包含但不限于哺乳动物、灵长类动物、猴子(例如，猕猴、恒河猴或猪尾猕猴)、人、狗、猫、牛、猪、禽类(例如，鸡)、小鼠、兔和大鼠。如本文所使用的，除非另有说明，否则术语“受试者”涵盖人和非人受试者。

[0391] 本公开的化合物(例如，式(I))的施用途径可以为任何合适的途径。施用途径可以为但不限于口服途径、肠胃外途径、皮肤途径、鼻腔途径、直肠途径、阴道途径和眼途径。在其它实施例中，施用途径可以为肠胃外施用、粘膜施用、静脉内施用、皮下施用、局部施用、皮内施用、口服施用、舌下施用、鼻内施用或肌内施用。施用途径的选择取决于化合物的同

一性(例如,化合物的物理和化学特性)以及动物/人的年龄和体重、特定疾病(例如,癌症或MDS)和疾病的严重程度(例如,癌症或MDS的阶段或严重程度)。当然,可以根据需要施用施用途径的组合。

[0392] 本公开的一些实施例包含向受试者提供包括本文所描述的一种或多种本公开的化合物(例如,式(I))的组合物(例如,药物组合物)的方法,所述组合物包括一种或多种此类组合物的一次或多次施用;如果存在多于一次施用,则所述组合物可以相同或不同。

[0393] 毒性

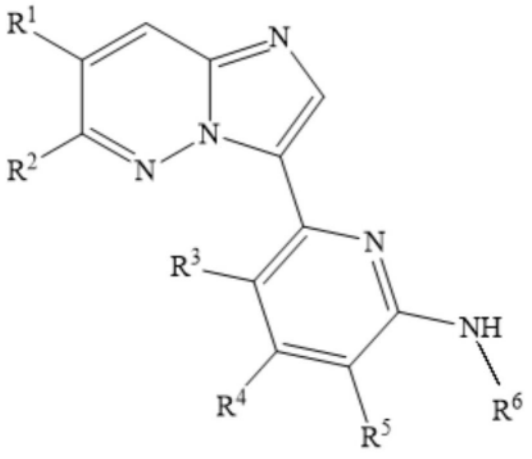
[0394] 特定化合物的毒性与治疗效果之间的比率为其治疗指数并且可以表达为LD_{50}(致死群体的50%的化合物的量)与ED_{50}(对群体的50%有效的化合物的量)之间的比率。表现出高治疗指数的化合物为优选的。从体外测定、细胞培养测定和/或动物研究获得的治疗指数数据可以用于调配用于在人中使用的一系列剂量。此类化合物的剂量优选地处于包含ED_{50}的具有很小毒性或没有毒性的血浆浓度范围内。根据所采用的剂型和所利用的施用途径,剂量可以在此范围内变化。参见例如,Fingl等人,《治疗学的药理学基础(The Pharmacological Basis ofTherapeutics)》,第1章,第1页,1975。精确的调配、施用途径和剂量可以由个体从业人员根据患者的病状和使用化合物的特定方法来选择。对于体外调配物,确切的调配物和剂量可以由个体从业者根据患者的病状和使用化合物的特定方法来选择。

[0395] 已经详细地描述了本公开,将显而易见的是,在不脱离所附权利要求书所限定的本公开的范围的情况下,可以实施修改、变化和等效实施例。此外,应理解,本公开中的所有实例都被提供为非限制性实例。

[0396] 以下条款描述了某些实施例。

[0397] 条款1.一种化合物,其选自式(I)

[0398]



(I)

[0399] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体、异构体的盐、前药或衍生物,其中:

[0400] R^1为H、卤素、羟基、氧代、-CN、酰胺基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基,所述酰胺基、甲酰氧基(-COH-)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-

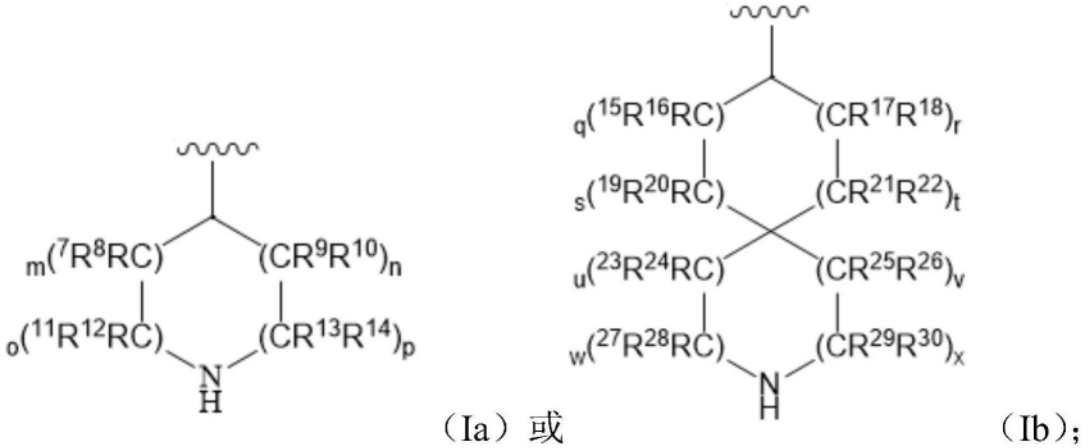
NO_2)、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基;

[0401] R^2为H、卤素、羟基、氧代、-CN、氨基、-O-芳基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、杂环基、螺稠合环烷基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基,所述氨基、-O-芳基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、杂环基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基、环烷基、杂环基、螺稠合环烷基、芳基、稠合环芳基、杂芳基、稠合环杂芳基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基;

[0402] R^3、R^4和R^5独立地选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基,所述甲酰氧基(-COH-)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基;

[0403] R^6为

[0404]



(Ia)或 (Ib);

[0405] R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}独立地选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基,所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个卤素取代;

[0406] R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{29}、R^{29}和R^{30}独立地选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个卤素取代；并且

[0407] m、n、o、p、q、r、s、t、u、v、w和x独立地选自0、1、2、3、4或5，其中q+r+s+t至少为1，并且其中u+v+w+x至少为1。

[0408] 条款2.根据条款1所述的化合物，其中R^1为H、卤素、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、苄基、C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基或环烷基，所述C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基或环烷基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基C_1-C_7烷基或C_1-C_7卤代烷基。

[0409] 条款3.根据条款1或条款2所述的化合物，其中R^1为H、Cl、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、甲氧基、乙氧基、环丙基或C_1-C_4烷基，所述甲氧基，乙氧基，环丙基或C_1-C_4烷基任选地被一个或多个以下基团取代：F、-OH、甲基或CF_3。

[0410] 条款4.根据条款1或条款2所述的化合物，其中R^1不是H。

[0411] 条款5.根据条款1至3中任一项所述的化合物，其中R^2为H、卤素、羟基、O-芳基、氨基、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、稠合环芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，所述O-芳基、氨基、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、稠合环芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基、-CN、氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、稠合环芳基、稠合环杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、C_1-C_7烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基。

[0412] 条款6.根据条款1至5中任一项所述的化合物，其中R^2为H、卤素、羟基、O-芳基、氨基、C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、稠合环芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，所述O-芳基，氨基、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一下中的一个或多个取代：卤素、羟基、氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、C_1-C_7烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基。

[0413] 条款7.根据条款1至6中任一项所述的化合物，其中R^2为H、Cl、羟基、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-OCH_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OPh、-CF_3、-CHF_2、未经取代的C_1-C_7烷基、经取代的氨基、经取代的C_1-C_7烷基、经取代的环烷基、未经取代环烷基、未经取代杂环基、经取代的吡唑基、经取代的稠合环杂芳基或未经取代的稠合环杂芳基。

[0414] 条款8.根据条款1或条款5所述的化合物，其中R^2不是H。

[0415] 条款9.根据条款1至8中任一项所述的化合物，其中R^3为H、卤素、羟基、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基或C_1-C_7烷氧基、所述C_1-C_7烷基或C_2-C_6烷氧基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-NH_2、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基。

[0416] 条款10.根据条款1至9中任一项所述的化合物，其中R^3为H、卤素、羟基、-CN、甲

基、-CF_3或甲氧基。

[0417] 条款11.根据条款1至10中任一项所述的化合物，其中R^4为H、卤素、羟基、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基或C_1-C_7烷氧基、所述C_1-C_7烷基或C_2-C_6烷氧基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-NH_2、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基。

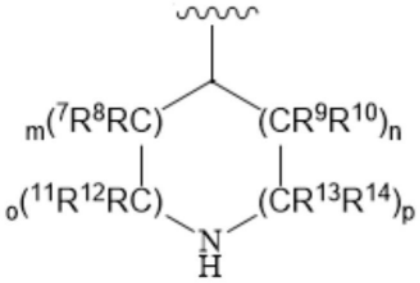
[0418] 条款12.根据条款1至11中任一项所述的化合物，其中R^4为H、卤素、羟基、-CN、甲基、-CF_3或甲氧基。

[0419] 条款13.根据条款1至12中任一项所述的化合物，其中R^5为H、卤素、羟基、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基或C_1-C_7烷氧基、所述C_1-C_7烷基或C_2-C_6烷氧基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、羟基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-NH_2、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基。

[0420] 条款14.根据条款1至13中任一项所述的化合物，其中R^5为H、卤素、羟基、-CN、甲基、-CF_3或甲氧基。

[0421] 条款15.根据条款1至11中任一项所述的化合物，其中R^4为甲基或-CF_3，并且其中R^3和R^5中的至少一个为H或卤素。

[0422] 条款16.根据条款1至15中任一项所述的化合物，其中R^6为

[0423] 

(Ia)。

[0424] 条款17.根据条款1至16中任一项所述的化合物，其中m为0或1，其中n为0或1，其中o为0或1，并且其中p为0或1。

[0425] 条款18.根据条款1至17中任一项所述的化合物，其中R^7、R^8、R^9和R^{10}为H，并且其中R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}中的至少一个不是H。

[0426] 条款19.根据条款1至18中任一项所述的化合物，其中R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}为H，并且其中R^7、R^8、R^9和R^{10}中的至少一个不是H。

[0427] 条款20.根据条款1至17中任一项所述的化合物，其中R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}全部为H。

[0428] 条款21.根据条款1至20中任一项所述的化合物，其中R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}独立地选自H、卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基或螺稠合环烷基，所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6烷氧基或螺稠合环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0429] 条款22.根据条款21所述的化合物，其中R^7、R^8、R^9和R^{10}为H，并且其中R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}中的至少一个为卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基或螺稠合环烷基，所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6烷氧基或螺稠合环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0430] 条款23.根据条款21所述的化合物，其中R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}为H，并且其中R^7、R^8、R^9和R^{10}中的至少一个为卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基或螺稠合环烷基，所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6烷氧基或螺稠合环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0431] 条款24.根据条款1至23中任一项所述的化合物，其中R^7、R^8、R^9和R^{10}中的至少一个为卤素、羟基、C_1-C_7烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7烷氧基或螺稠合环烷基。

[0432] 条款25.根据条款23所述的化合物，其中R^7、R^8、R^9和R^{10}中的至少一个为F、羟基、甲基、甲氧基、-CHF_2、-CF_3、螺稠合环丙基、螺稠合环丁基或螺稠合环戊基。

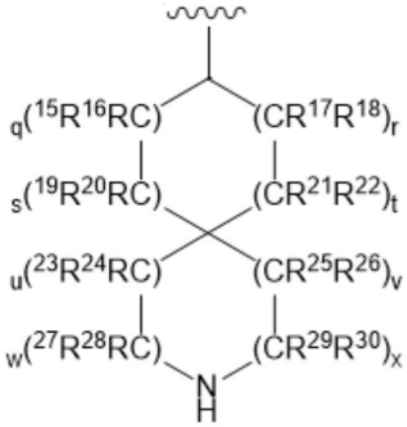
[0433] 条款26.根据条款25所述的化合物，其中R^7和R^8两者或R^9和R^{10}两者均为F，或其中R^7和R^8两者或R^9和R^{10}两者均为甲基。

[0434] 条款27.根据条款1至26中任一项所述的化合物，其中R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}中的至少一个为卤素、羟基、C_1-C_7烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7烷氧基或螺稠合环烷基。

[0435] 条款28.根据条款27所述的化合物，其中R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}中的至少一个为F、羟基、甲基、甲氧基、-CHF_2、-CF_3、螺稠合环丙基、螺稠合环丁基或螺稠合环戊基。

[0436] 条款29.根据条款28所述的化合物，其中R^{11}和R^{12}两者或R^{13}和R^{14}两者均为F，或其中R^{11}和R^{12}两者或R^{13}和R^{14}两者均为甲基。

[0437] 条款30.根据条款1至15中任一项所述的化合物，其中R^6为

[0438] 

(Ib)。

[0439] 条款31.根据条款1至15或30中任一项所述的化合物，其中q、r、s、t、u、v、w和x独立地为0、1或2。

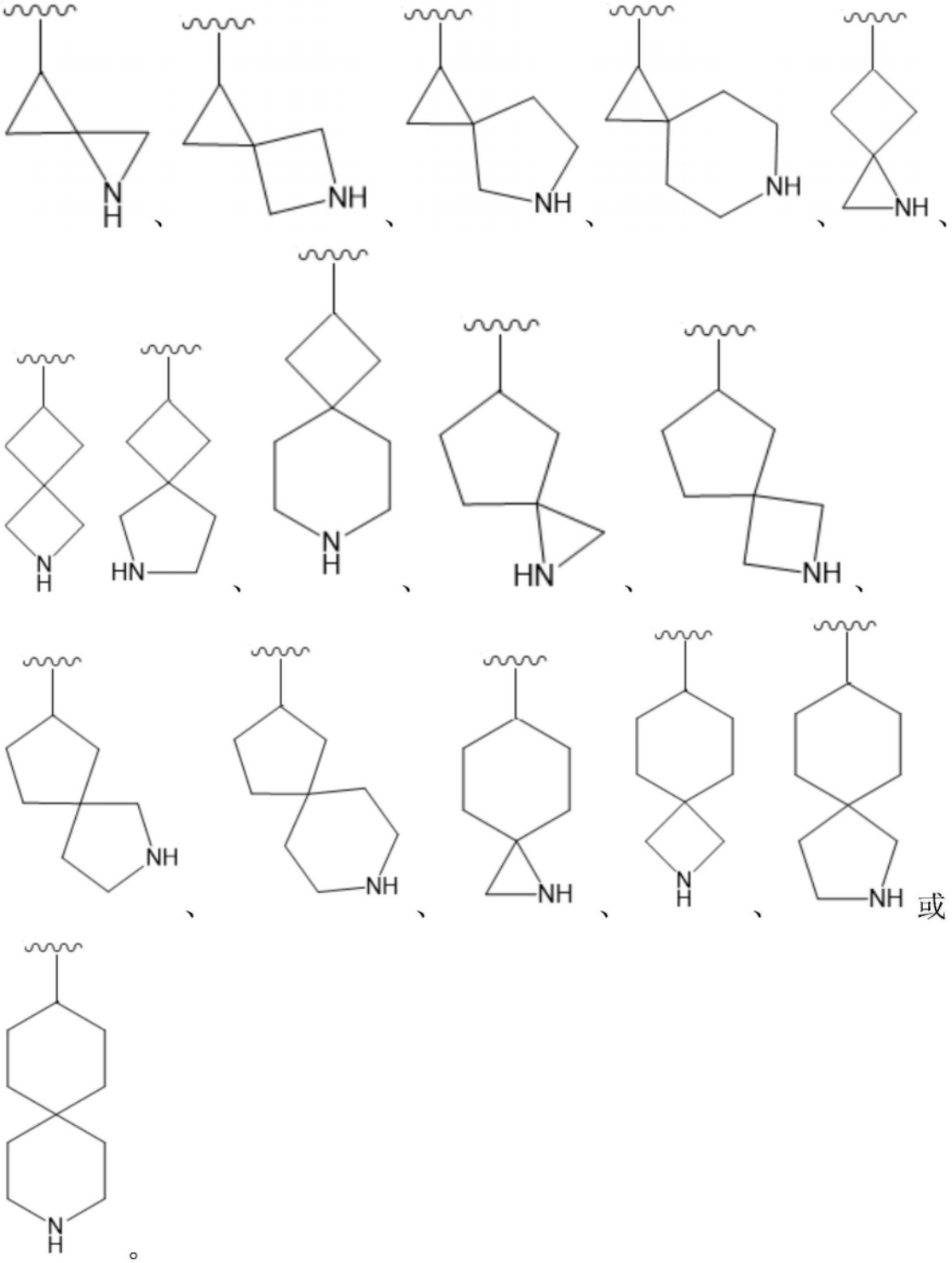
[0440] 条款32.根据条款1至15或30至31中任一项所述的化合物，其中q为0或1，其中r为0或1，其中s为0或1，其中t为0或1，其中u为0或1，其中v为0或1，其中w为0或1，并且其中x为0或1。

[0441] 条款33.根据条款1至15或30至32中任一项所述的化合物，其中R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{29}、R^{29}和R^{30}独立地选自H、卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_1-C_7烷氧基或螺稠合环烷基，所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-

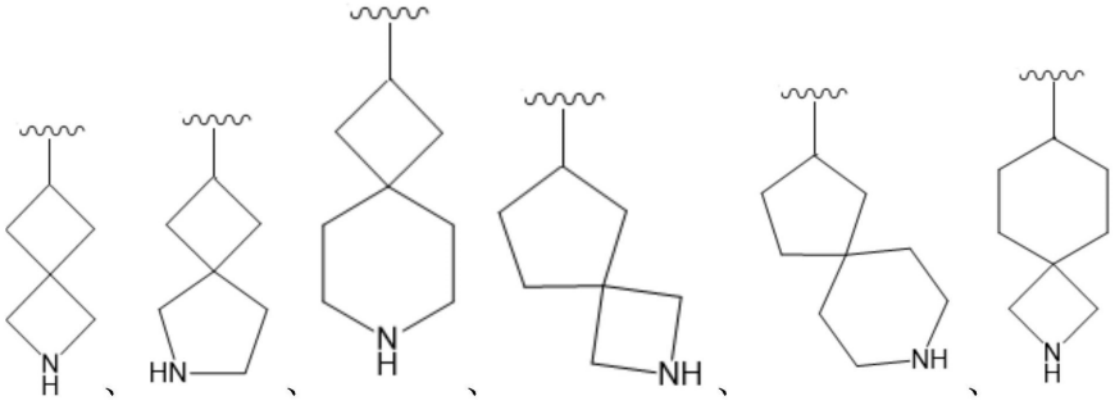
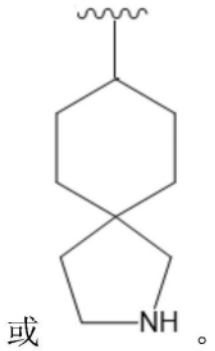
CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_2-C_6烷氧基或螺稠合环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[0442] 条款34.根据条款1至15或30至33中任一项所述的化合物，其中R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{29}、R^{29}和R^{30}中的一个或多个为H，或其中R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{29}、R^{29}和R^{30}全部为H。

[0443] 条款35.根据条款1至15或30至34中任一项所述的化合物，其中R^6为：



[0444] 条款36.根据条款1至15或30至35中任一项所述的化合物，其中R^6为：

[0445] 

或 。

[0446] 条款37.根据条款1至36中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自化合物1至107,如表1至9中所列的。

[0447] 条款38.根据条款1至37中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自化合物1、化合物9、化合物19、化合物20、化合物21、化合物26、化合物31、化合物38、化合物45、化合物56、化合物60、化合物61、化合物62、化合物63、化合物81、化合物84、化合物96、化合物97和化合物99。

[0448] 条款39.根据条款1至38中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自化合物9、化合物19、化合物20、化合物21、化合物26、化合物31、化合物38、化合物45、化合物56、化合物60、化合物61、化合物62、化合物63、化合物81、化合物84、化合物96、化合物97和化合物99。

[0449] 条款40.一种组合物,其包括根据条款1至39中任一项所述的化合物。

[0450] 条款41.根据条款40所述的组合物,其中所述化合物的量为约0.0001%(按组合物总重量计)至约99%。

[0451] 条款42.根据条款40或条款41所述的组合物,其进一步包括配方成分、佐剂或载体。

[0452] 条款43.根据条款40至42中任一项所述的组合物,其中所述组合物进一步包括BCL2抑制剂。

[0453] 条款44.根据条款40至42中任一项所述的组合物,其中所述组合物与包括BCL2抑制剂的第二组合物组合使用。

[0454] 条款45.根据条款40至44中任一项所述的组合物,其中所述BCL2包括维奈托克或其盐、异构体、衍生物或类似物。

[0455] 条款46.根据条款40至45中任一项所述的组合物,其中所述组合物与以下中的一种或多种组合使用:化疗、DNA甲基转移酶抑制剂/低甲基化剂、蒽环霉素、组蛋白脱乙酰酶

(HDAC)抑制剂、嘌呤核苷类似物(抗代谢物)、异柠檬酸脱氢酶1或2(IDH1和/或IDH2)抑制剂、抗体-药物缀合物、mAb/免疫疗法、CAR-T细胞疗法、Plk抑制剂、MEK抑制剂、CDK9抑制剂、CDK8抑制剂、视黄酸受体激动剂、TP53激活剂、平滑受体拮抗剂、ERK抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、糖皮质激素受体调节剂或EZH2抑制剂或其一种或多种组合。

[0456] 条款47.根据条款40至46中任一项所述的组合物,其中所述DNA甲基转移酶抑制剂/低甲基化剂包括氮杂胞苷、地西他滨、阿糖胞苷和/或瓜地他滨;其中所述蒽环霉素包括柔红霉素、依达比星、阿霉素、米托蒽醌、表柔比星和/或CPX-351(固定5:1摩尔比的阿糖胞苷和柔红霉素的组合);其中所述组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂包括伏立诺他、帕比司他、丙戊酸和/或普伐他汀;其中所述嘌呤核苷类似物(抗代谢物)包括氟达拉滨、克拉屈滨和/或氯法拉滨;其中所述异柠檬酸脱氢酶1或2(IDH1和/或IDH2)抑制剂包括伊沃西替尼和/或埃纳西替尼;其中所述抗体-药物缀合物包括抗CD33(例如Ac225林妥珠单抗、瓦达斯图希单抗或吉妥珠单抗-奥佐加米星)和/或抗CD45(例如I^{131}阿匹司他单抗);其中所述mAb/免疫疗法包括抗CD70(例如ARGX-110、古妥珠单抗)、双特异性抗体(例如福特珠单抗(CD123xCD3))、抗CTLA4(例如伊匹单抗)、抗PD1/PDL1(例如纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、PDR001、MBG453)和/或抗CD47(例如5F9(莫洛利单抗));其中所述Plk抑制剂包括沃拉塞替和/或瑞哥塞替;其中所述MEK抑制剂包括曲美替尼、科比替尼、司美替尼、匹马塞替尼和/或瑞法替尼;其中所述CDK9抑制剂包括阿伏西迪和/或沃鲁西林;其中所述CDK8抑制剂包括SEL120;其中所述视黄酸受体激动剂包括ATRA(全反式视黄酸)和/或SY-1425(选择性RARα激动剂);其中所述TP53激活剂包括APR-246(Eprenetappot);其中所述平滑受体拮抗剂包括格拉吉布;其中所述ERK抑制剂包括ERK2/MAPK1或ERK1/MAPK3抑制剂,所述抑制剂包括里塞替尼、SCH772984、拉弗替尼、MK-8353和/或VTX-11e;其中所述PI3K抑制剂包括非美司他(CUDC-907)、阿培利西布、莱尼奥西布(CDZ-173)、匹拉西布(XL147、SAR245408)和/或比米拉西布(PQR-309);其中所述mTOR抑制剂包括双米拉利西布(PQR-309)、沙帕尼西替布(TAK-228、INK-128)、瑞达福莫司(MK-8669、AP-23573)、依维莫司和/或维斯特替布(AZD2014);其中所述糖皮质激素受体调节剂包括激动剂,所述激动剂包括泼尼松、倍氯米松、甲基强的松龙、强的松、氟替卡松、布地奈德、地塞米松和/或皮质醇,和/或拮抗剂,所述拮抗剂包括米非司酮、米力可利和/或奥那普利,和/或另一结合配体,所述结合配体包括金刚龙(VBP15);和/或其中所述EZH2抑制剂包括他泽美司他。

[0457] 条款48.一种向受试者提供化合物的方法,所述化合物包括一种或多种组合物的一次或多次施用,所述组合物包括根据条款1至39中任一项所述的化合物,其中如果存在多于一次施用,则所述组合物可以相同或不同。

[0458] 条款49.根据条款48所述的方法,其中所述一种或多种组合物中的至少一种进一步包括配方成分。

[0459] 条款50.根据条款48或条款49所述的方法,其中所述一种或多种组合物中的至少一种包括根据条款40至47中任一项所述的组合物。

[0460] 条款51.根据条款48至50中任一项所述的方法,其中所述一次或多次施用中的至少一次包括肠胃外施用、粘膜施用、静脉内施用、皮下施用、局部施用、皮内施用、口服施用、舌下施用、鼻内施用或肌内施用。

[0461] 条款52.根据条款48至51中任一项所述的方法,其中如果存在多于一次施用,则用

于至少一次施用的至少一种组合物不同于至少一种其它施用的组合物。

[0462] 条款53.根据条款48至52中任一项所述的方法,其中将所述一种或多种组合物中的至少一种的化合物以约0.005mg/kg受试者体重至约50mg/kg受试者体重的量施用于所述受试者。

[0463] 条款54.根据条款48至53中任一项所述的方法,其中所述受试者为哺乳动物,优选地其中所述被试者为人、啮齿动物或灵长类动物。

[0464] 条款55.一种用于治疗疾病或病症的方法,所述方法包括向受试者一次或多次施用一种或多种组合物,所述组合物包括根据条款1至39中任一项所述的化合物,其中如果存在多于一次施用,则所述组合物可以相同或不同。

[0465] 条款56.根据条款55所述的方法,其中所述疾病或病症对白介素1受体相关激酶(IRAK)抑制或fms样酪氨酸激酶3(FLT3)抑制中的至少一种有应答。

[0466] 条款57.根据条款55或条款56所述的方法,其中所述一种或多种组合物中的至少一种进一步包括配方成分。

[0467] 条款58.根据条款55至57中任一项所述的方法,其中所述一种或多种组合物中的至少一种包括根据条款40至47中任一项所述的组合物。

[0468] 条款59.根据条款55至58中任一项所述的方法,其中所述一次或多次施用中的至少一次包括肠胃外施用、粘膜施用、静脉内施用、皮下施用、局部施用、皮内施用、透皮施用、口服施用、舌下施用、鼻内施用或肌内施用。

[0469] 条款60.根据条款55至59中任一项所述的方法,其中所述一次或多次施用中的至少一次包括口服施用。

[0470] 条款61.根据条款55至60中任一项所述的方法,其中如果存在多于一次施用,则用于至少一次施用的至少一种组合物不同于至少一种其它施用的组合物。

[0471] 条款62.根据条款55至61中任一项所述的方法,其中将所述一种或多种组合物中的至少一种的化合物以约0.005mg/kg受试者体重至约50mg/kg受试者体重的量施用于所述受试者。

[0472] 条款63.根据条款55至62中任一项所述的方法,其中所述受试者为哺乳动物,优选地其中所述被试者为人、啮齿动物或灵长类动物。

[0473] 条款64.根据条款55至63中任一项所述的方法,其中所述受试者需要治疗。

[0474] 条款65.根据条款55至64中任一项所述的方法,其中所述方法用于治疗造血系统癌症。

[0475] 条款66.根据条款55至65中任一项所述的方法,其中所述方法用于治疗骨髓增生异常综合征(MDS)和/或急性髓细胞性白血病(AML)。

[0476] 条款67.根据条款55至65中任一项所述的方法,其中所述方法用于治疗以下中的至少一种:淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、具有MYD88突变的DLBCL、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤。

[0477] 条款68.根据条款55至64中任一项所述的方法,其中所述方法用于治疗选自以下的至少一种癌症:多形性胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾

癌、膀胱癌、基底细胞癌、甲状腺癌、鳞状细胞癌、神经母细胞瘤、卵巢癌、肾细胞癌、肝细胞癌、结肠癌、胰腺癌、横纹肌肉瘤、脑膜瘤、胃癌(gastric cancer)、胶质瘤、口腔癌、鼻咽癌、直肠癌、胃癌(stomach cancer)和子宫癌,或一种或多种炎性疾病或自身免疫性疾病,其特征在于过度活跃的IRAK1和/或IRAK4或其组合。

[0478] 条款69.根据条款68所述的方法,其中所述方法用于治疗选自以下的一种或多种炎性疾病或自身免疫性疾病:慢性炎症(即与病毒和细菌感染相关)、脓毒症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、炎性肠病、多发性硬化症、牛皮癣、干燥综合征、强直性脊柱炎、系统性硬化症、1型糖尿病或其组合。

[0479] 条款70.根据条款55至66中任一项所述的方法,其中所述方法用于治疗MDS、具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS,或其中所述方法用于治疗相对于IRAK4-Short具有增强的IRAK4-Long表达和/或活性的AML,和/或其中所述AML不是由FLT3突变驱动而是表达IRAK4-Long。

[0480] 条款71.根据条款55至67中任一项所述的方法,其中所述方法用于治疗DLBCL,并且其中所述DLBCL包括DLBCL的L265P MYD88突变体(ABC)亚型。

[0481] 条款72.根据条款71所述的方法,其中所述方法进一步包括施用包括BTK抑制剂的组合物。

[0482] 条款73.根据条款71所述的方法,其中所述BTK抑制剂包括依鲁替尼。

[0483] 条款74.根据条款55至73中任一项所述的方法,其中所述受试者易患AML和/或MDS,和/或其中所述方法预防或改善未来的AML和/或MDS。

[0484] 条款75.根据条款55至74中任一项所述的方法,其中所述方法发生在一个或多个患有骨髓增生异常综合征、患有骨髓增生性疾病、发生化学暴露、暴露于电离辐射或治疗癌症之后。

[0485] 条款76.根据条款55至74中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括施用包括BCL2抑制剂的组合物,或其中包括根据条款1至39中任一项所述的化合物的至少一种所述组合物进一步包括BCL2抑制剂。

[0486] 条款77.根据条款55至76中任一项所述的方法,其中根据条款1至39中任一项所述的化合物和所述BCL2抑制剂可以在一种或多种组合物的一次或多次施用中一起或单独施用。

[0487] 条款78.根据条款55至77中任一项所述的方法,其中所述BCL2抑制剂包括维奈托克或其盐、异构体、衍生物或类似物。

[0488] 条款79.根据条款55至78中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括施用一种或多种另外的疗法,所述疗法选自一种或多种化疗、DNA甲基转移酶抑制剂/低甲基化剂、蒽环霉素、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、嘌呤核苷类似物(抗代谢物)、异柠檬酸脱氢酶1或2(IDH1和/或IDH2)抑制剂、抗体-药物缀合物、mAb/免疫疗法、CAR-T细胞疗法、Plk抑制剂、MEK抑制剂、CDK9抑制剂、CDK8抑制剂、视黄酸受体激动剂、TP53激活剂、平滑受体拮抗剂、ERK抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、糖皮质激素受体调节剂或EZH2抑制剂或其一种或多种组合。

[0489] 条款80.根据条款55至79中任一项所述的方法,其中所述DNA甲基转移酶抑制剂/低甲基化剂包括氮杂胞苷、地西他滨、阿糖胞苷和/或瓜地他滨;其中所述蒽环霉素包括柔

红霉素、依达比星、阿霉素、米托蒽醌、表柔比星和/或CPX-351(固定5:1摩尔比的阿糖胞苷和柔红霉素的组合);其中所述组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂包括伏立诺他、帕比司他、丙戊酸和/或普伐他汀;其中所述嘌呤核苷类似物(抗代谢物)包括氟达拉滨、克拉屈滨和/或氯法拉滨;其中所述异柠檬酸脱氢酶1或2(IDH1和/或IDH2)抑制剂包括伊沃西替尼和/或埃纳西替尼;其中所述抗体-药物缀合物包括抗CD33(例如Ac225林妥珠单抗、瓦达斯图希单抗或吉妥珠单抗-奥佐加米星)和/或抗CD45(例如I^{131}阿匹司他单抗);其中所述mAb/免疫疗法包括抗CD70(例如ARGX-110、古妥珠单抗)、双特异性抗体(例如福特珠单抗(CD123 xCD3))、抗CTLA4(例如伊匹单抗)、抗PD1/PDL1(例如纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、PDR001、MBG453)和/或抗CD47(例如5F9(莫洛利单抗));其中所述Plk抑制剂包括沃拉塞替和/或瑞哥塞替;其中所述MEK抑制剂包括曲美替尼、科比替尼、司美替尼、匹马塞替尼和/或瑞法替尼;其中所述CDK9抑制剂包括阿伏西迪和/或沃鲁西林;其中所述CDK8抑制剂包括SEL120;其中所述视黄酸受体激动剂包括ATRA(全反式视黄酸)和/或SY-1425(选择性RARα激动剂);其中所述TP53激活剂包括APR-246(Eprenetappot);其中所述平滑受体拮抗剂包括格拉吉布;其中所述ERK抑制剂包括ERK2/MAPK1或ERK1/MAPK3抑制剂,所述抑制剂包括里塞替尼、SCH772984、拉弗替尼、MK-8353和/或VTX-11e;其中所述PI3K抑制剂包括非美司他(CUDC-907)、阿培利西布、莱尼奥西布(CDZ-173)、匹拉西布(XL147、SAR245408)和/或比米拉西布(PQR-309);其中所述mTOR抑制剂包括双米拉利西布(PQR-309)、沙帕尼西替布(TAK-228、INK-128)、瑞达福莫司(MK-8669、AP-23573)、依维莫司和/或维斯特替布(AZD2014);其中所述糖皮质激素受体调节剂包括激动剂,所述激动剂包括泼尼松、倍氯米松、甲基强的松龙、强的松、氟替卡松、布地奈德、地塞米松和/或皮质醇,和/或拮抗剂,所述拮抗剂包括米非司酮、米力可利和/或奥那普利,和/或另一结合配体,所述结合配体包括金刚龙(VBP15);和/或其中所述EZH2抑制剂包括他泽美司他。

[0490] 条款81.根据条款1至39中任一项所述的化合物,其用于治疗疾病或病症的方法,所述方法包括通过施用包括所述化合物的一种或多种组合物来抑制IRAK和FLT3中的至少一种,其中如果存在多于一次施用,则所述组合物可以相同或不同。

[0491] 条款82.根据条款81所述的化合物,其中所述疾病或病症对白介素1受体相关激酶(IRAK)抑制或fms样酪氨酸激酶3(FLT3)抑制中的至少一种有应答。

[0492] 条款83.根据条款81或条款82所述化合物,其中所述一种或多种组合物中的至少一种进一步包括配方成分。

[0493] 条款84.根据条款81至83中任一项所述的化合物,其中所述一种或多种组合物中的至少一种包括根据条款40至47中任一项所述的组合物。

[0494] 条款85.根据条款81至84中任一项所述的化合物,其中所述一次或多次施用中的至少一次包括肠胃外施用、粘膜施用、静脉内施用、皮下施用、局部施用、皮内施用、透皮施用、口服施用、舌下施用、鼻内施用或肌内施用。

[0495] 条款86.根据条款81至85中任一项所述的化合物,其中所述一次或多次施用中的至少一次包括口服施用。

[0496] 条款87.根据条款81至86中任一项所述的化合物,其中如果存在多于一次施用,则用于至少一次施用的至少一种组合物不同于至少一种其它施用的组合物。

[0497] 条款88.根据条款81至87中任一项所述的化合物,其中将所述一种或多种组合物

中的至少一种的化合物以约0.005mg/kg受试者体重至约50mg/kg受试者体重的量施用于所述受试者。

[0498] 条款89.根据条款81至88中任一项所述的化合物,其中所述受试者为哺乳动物,优选地其中所述被试者为人、啮齿动物或灵长类动物。

[0499] 条款90.根据条款81至89中任一项所述的化合物,其中所述受试者需要治疗。

[0500] 条款91.根据条款81至90中任一项所述的化合物,其中所述方法用于治疗造血系统癌症。

[0501] 条款92.根据条款81至91中任一项所述的化合物,其中所述方法用于治疗MDS和/或AML。

[0502] 条款93.根据条款81至91中任一项所述的化合物,其中所述方法用于治疗以下中的至少一种:淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、具有MYD88突变的DLBCL、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤。

[0503] 条款94.根据条款81至90中任一项所述的化合物,其中所述方法用于治疗选自以下的至少一种癌症:多形性胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、膀胱癌、基底细胞癌、甲状腺癌、鳞状细胞癌、神经母细胞瘤、卵巢癌、肾细胞癌、肝细胞癌、结肠癌、胰腺癌、横纹肌肉瘤、脑膜瘤、胃癌(gastric cancer)、胶质瘤、口腔癌、鼻咽癌、直肠癌、胃癌(stomach cancer)和子宫癌,或一种或多种炎性疾病或自身免疫性疾病,其特征在于过度活跃的IRAK1和/或IRAK4或其组合。

[0504] 条款95.根据条款94所述的化合物,其中所述方法用于治疗选自以下的一种或多种炎性疾病或自身免疫性疾病:慢性炎症(即与病毒和细菌感染相关)、脓毒症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、炎性肠病、多发性硬化症、牛皮癣、干燥综合征、强直性脊柱炎、系统性硬化症、1型糖尿病或其组合。

[0505] 条款96.根据条款81至92中任一项所述的化合物,其中所述方法用于治疗MDS、具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS,或其中所述方法用于治疗相对于IRAK4-Short具有增强的IRAK4-Long表达和/或活性的AML,和/或其中所述AML不是由FLT3突变驱动而是表达IRAK4-Long。

[0506] 条款97.根据条款81至93中任一项所述的化合物,其中所述方法用于治疗DLBCL,并且其中所述DLBCL包括DLBCL的L265P MYD88突变体(ABC)亚型。

[0507] 条款98.根据条款97所述的化合物,其中所述方法进一步包括施用包括BTK抑制剂的组合物。

[0508] 条款99.根据条款98所述的化合物,其中所述BTK抑制剂包括依鲁替尼。

[0509] 条款100.根据条款81至99中任一项所述的化合物,其中所述受试者易患AML和/或MDS,和/或其中所述方法预防或改善未来的AML和/或MDS。

[0510] 条款101.根据条款81至100中任一项所述的化合物,其中所述方法发生在一个或多个患有骨髓增生异常综合征、患有骨髓增生性疾病、发生化学暴露、暴露于电离辐射或治疗癌症之后。

[0511] 条款102.根据条款81至101中任一项所述的化合物,其中所述方法进一步包括施

用包括BCL2抑制剂的组合物，或其中包括根据权利要求1至39中任一项所述的化合物的至少一种所述组合物进一步包括BCL2抑制剂。

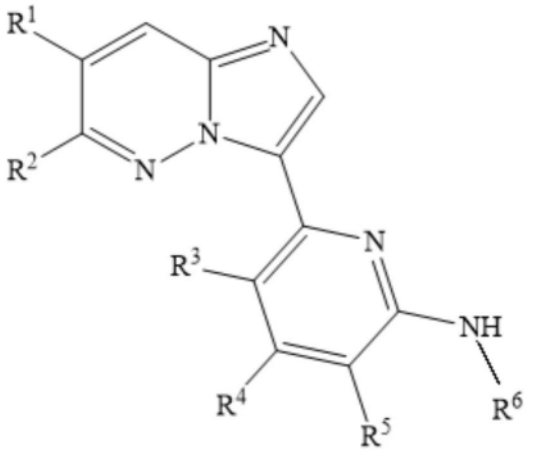
[0512] 条款103.根据条款81至102中任一项所述的化合物，其中根据权利要求1至39中任一项所述的化合物和所述BCL2抑制剂可以在一种或多种组合物的一次或多次施用中一起或单独施用。

[0513] 条款104.根据条款81至103中任一项所述的化合物，其中所述BCL2抑制剂包括维奈托克或其盐、异构体、衍生物或类似物。

[0514] 条款105.根据条款81至104中任一项所述的化合物，其中所述方法进一步包括施用一种或多种另外的疗法，所述疗法选自一种或多种化疗、DNA甲基转移酶抑制剂/低甲基化剂、蒽环霉素、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、嘌呤核苷类似物(抗代谢物)、异柠檬酸脱氢酶1或2(IDH1和/或IDH2)抑制剂、抗体-药物缀合物、mAb/免疫疗法、CAR-T细胞疗法、Plk抑制剂、MEK抑制剂、CDK9抑制剂、CDK8抑制剂、视黄酸受体激动剂、TP53激活剂、平滑受体拮抗剂、ERK抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、糖皮质激素受体调节剂或EZH2抑制剂或其一种或多种组合。

[0515] 条款106.根据条款81至105中任一项所述的化合物，其中所述DNA甲基转移酶抑制剂/低甲基化剂包括氮杂胞苷、地西他滨、阿糖胞苷和/或瓜地他滨；其中所述蒽环霉素包括柔红霉素、依达比星、阿霉素、米托蒽醌、表柔比星和/或CPX-351(固定5:1摩尔比的阿糖胞苷和柔红霉素的组合)；其中所述组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂包括伏立诺他、帕比司他、丙戊酸和/或普伐他汀；其中所述嘌呤核苷类似物(抗代谢物)包括氟达拉滨、克拉屈滨和/或氯法拉滨；其中所述异柠檬酸脱氢酶1或2(IDH1和/或IDH2)抑制剂包括伊沃西替尼和/或埃纳西替尼；其中所述抗体-药物缀合物包括抗CD33(例如Ac225林妥珠单抗、瓦达斯图希单抗或吉妥珠单抗-奥佐加米星)和/或抗CD45(例如I^{131}阿匹司他单抗)；其中所述mAb/免疫疗法包括抗CD70(例如ARGX-110、古妥珠单抗)、双特异性抗体(例如福特珠单抗(CD123xCD3))、抗CTLA4(例如伊匹单抗)、抗PD1/PDL1(例如纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、PDR001、MBG453)和/或抗CD47(例如5F9(莫洛利单抗))；其中所述Plk抑制剂包括沃拉塞替和/或瑞哥塞替；其中所述MEK抑制剂包括曲美替尼、科比替尼、司美替尼、匹马塞替尼和/或瑞法替尼；其中所述CDK9抑制剂包括阿伏西迪和/或沃鲁西林；其中所述CDK8抑制剂包括SEL120；其中所述视黄酸受体激动剂包括ATRA(全反式视黄酸)和/或SY-1425(选择性RARα激动剂)；其中所述TP53激活剂包括APR-246(Eprenetappot)；其中所述平滑受体拮抗剂包括格拉吉布；其中所述ERK抑制剂包括ERK2/MAPK1或ERK1/MAPK3抑制剂，所述抑制剂包括里塞替尼、SCH772984、拉弗替尼、MK-8353和/或VTX-11e；其中所述PI3K抑制剂包括非美司他(CUDC-907)、阿培利西布、莱尼奥西布(CDZ-173)、匹拉西布(XL147、SAR245408)和/或比米拉西布(PQR-309)；其中所述mTOR抑制剂包括双米拉利西布(PQR-309)、沙帕尼西替布(TAK-228、INK-128)、瑞达福莫司(MK-8669、AP-23573)、依维莫司和/或维斯特替布(AZD2014)；其中所述糖皮质激素受体调节剂包括激动剂，所述激动剂包括泼尼松、倍氯米松、甲基强的松龙、强的松、氟替卡松、布地奈德、地塞米松和/或皮质醇，和/或拮抗剂，所述拮抗剂包括米非司酮、米力可利和/或奥那普利，和/或另一结合配体，所述结合配体包括金刚龙(VBP15)；和/或其中所述EZH2抑制剂包括他泽美司他。

[0516] 条款201.一种式(I)化合物

[0517] 

(I)

[0518] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体、异构体的盐、前药或衍生物，

[0519] 其中：

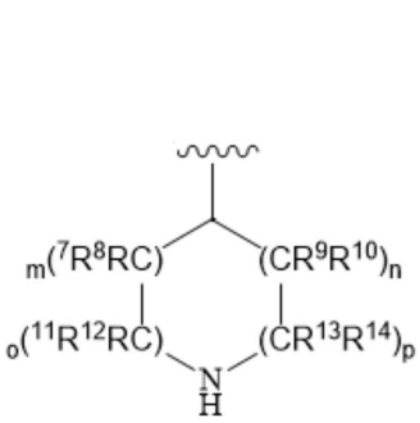
[0520] R^1选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、酰胺基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，其中所述酰胺基、甲酰氧基(-COH-)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被以下中的一个或多个取代：卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基；

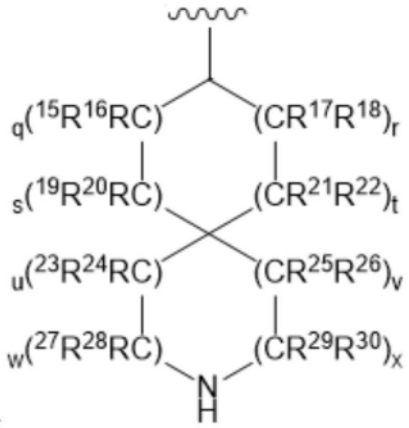
[0521] R^2选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、氨基、-O-芳基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、杂环基、螺稠合环烷基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，其中所述氨基、-O-芳基、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、杂环基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被以下中的一个或多个取代：卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7杂烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基、环烷基、杂环基、螺稠合环烷基、芳基、稠合环芳基、杂芳基、稠合环杂芳基或被环烷基取代的C_1-C_7烷基；

[0522] R^3、R^4和R^5各自独立地选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，其中所述甲酰氧基(-COH-)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被以下中的一个或多个取代：卤素、羟基、氧代、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、硝基(-NO_2)、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、氰基(-CN)、乙炔基(-CCH)、丙炔基、磺基(-SO_3H)、杂环基、芳基、杂芳基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-CO-吗啉-4-基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_1-C_7烷基、C_1-C_7卤代烷基、C_1-C_7全氟烷基、C_1-C_7烷氧基、C_1-C_7卤代烷氧基或被环烷

基取代的C_1-C_7烷基；

[0523] R^6为

[0524] 



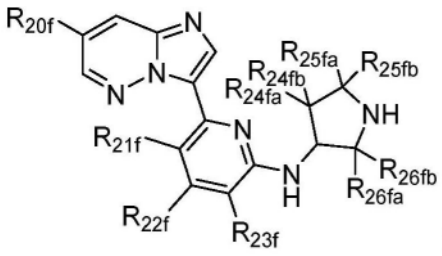
（Ia）或 （Ib）；

[0525] R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}各自独立地选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，其中所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个卤素取代；

[0526] R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{29}、R^{29}和R^{30}各自独立地选自H、卤素、羟基、氧代、-CN、甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基，其中所述甲酰氧基(-COH)、羧基(-CO_2H)、C_1-C_7烷基、C_2-C_7烯基、C_2-C_7炔基、C_1-C_7烷氧基、环烷基、螺稠合环烷基、杂环基、芳基、杂芳基或稠合环杂芳基任选地被一个或多个卤素取代；并且

[0527] m、n、o、p、q、r、s、t、u、v、w和x各自独立地选自0、1、2、3、4或5，其中q+r+s+t至少为1，并且其中u+v+w+x至少为1。

[0528] 条款202.根据条款201所述的化合物，其中所述式(I)化合物为式(IIf)化合物

[0529] 

式（IIf），

[0530] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；

[0531] 其中：

[0532] R_{20f}选自H、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和-O-(C_3-C_6环烷基)，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，并且其中C_3-C_6环烷基和-O-(C_3-C_6环烷基)各自任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代；

[0533] R_{21f}、R_{22f}和R_{23f}各自独立地选自H和卤素；并且

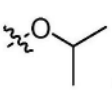
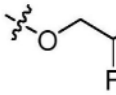
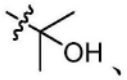
[0534] R_{24fa}、R_{24fb}、R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和R_{26fb}各自独立地选自H、卤素、-OH、C_1-C_6烷基和C_1-C_6

烷氧基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个卤素原子取代。

[0535] 条款203.根据条款202所述的化合物，其中R_{24fa}、R_{24fb}、R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和R_{26fb}中的一个或多个独立地选自卤素、-OH、任选地经取代的C_1-C_6烷基和任选地经取代的C_1-C_6烷氧基。

[0536] 条款204.根据条款202或203所述的化合物，其中R_{20f}为H。

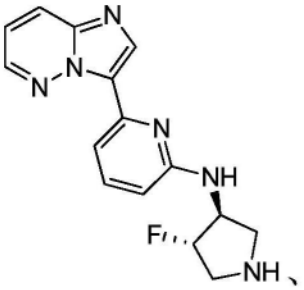
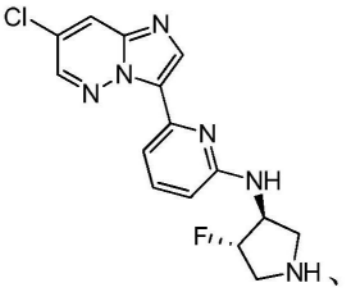
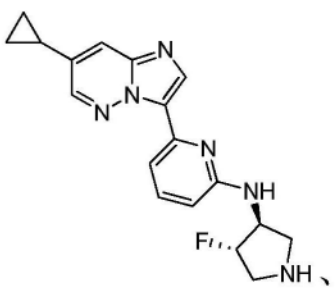
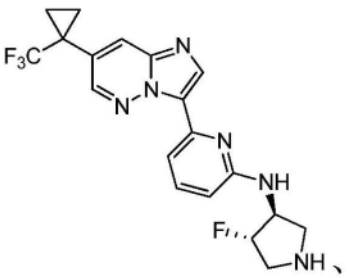
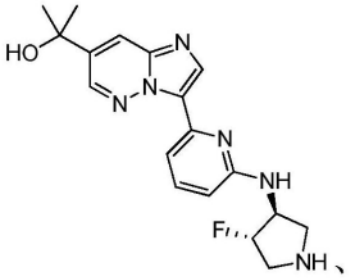
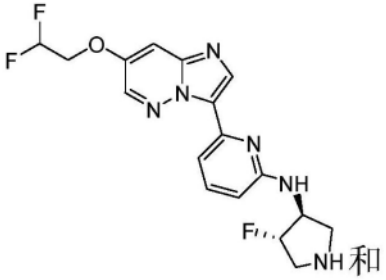
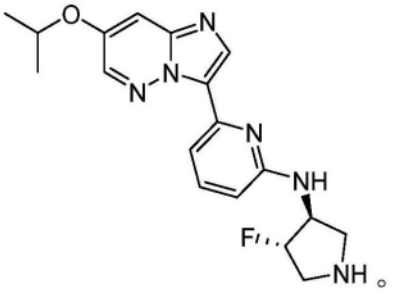
[0537] 条款205.根据条款202至204中任一项所述的化合物，其中(i)至(iii)中的至少一项适用：

[0538] (i)R_{20f}选自Cl、  、  、  、未经取代的C_3环烷基和  ；

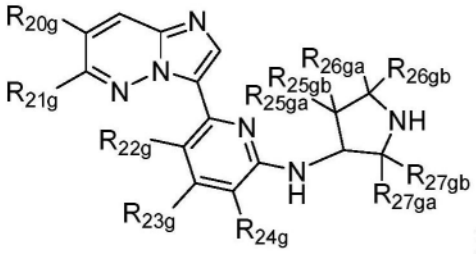
[0539] (ii)R_{21f}、R_{22f}和R_{23f}各自为H；

[0540] (iii)R_{25fa}、R_{25fb}、R_{26fa}和R_{26fb}各自为H，并且R_{24fa}和/或R_{24fb}为F。

[0541] 条款206.根据条款202至2055中任一项所述的化合物，其中所述化合物选自：

 、  、  、  、  、  和  。

[0542] 条款207.根据条款201所述的化合物，其中所述式(I)化合物为式(IIg)化合物

[0543] 
式（IIg），

[0544] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；

[0545] 其中：

[0546] R_{20g}选自H和C_1-C_6烷氧基；

[0547] R_{21g}选自卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基、-O-(C_6-C_{12}芳基)、C_3-C_9杂环基和-$NR_{28ga}R_{28gb}$，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，其中C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代，并且其中C_3-C_9杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、-OH和卤素；

[0548] R_{22g}、R_{23g}和R_{24g}各自独立地选自H和卤素；

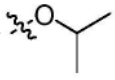
[0549] R_{25ga}、R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}各自独立地选自H、卤素、-OH、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个卤素原子取代；并且

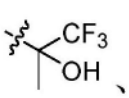
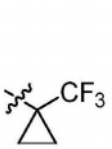
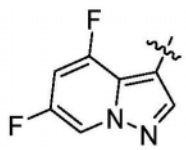
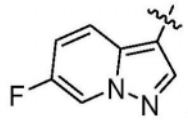
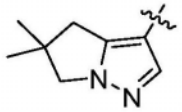
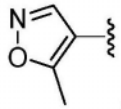
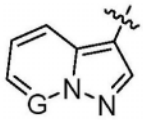
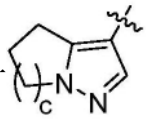
[0550] R_{28ga}和R_{28gb}各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基。

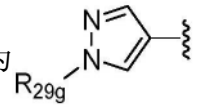
[0551] 条款208.根据条款207所述的化合物，其中R_{25ga}、R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}中的一个或多个独立地选自卤素、-OH、任选地经取代的C_1-C_6烷基和任选地经取代的C_1-C_6烷氧基。

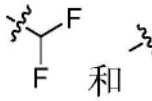
[0552] 条款209.根据条款207或208所述的化合物，其中R_{20g}为H。

[0553] 条款210.根据条款206至209中任一项所述的化合物，其中(i)至(ix)中的至少一项适用：

[0554] (i)R_{20g}选自-OCH_3和  ；

[0555] (ii)R_{21g}选自叔丁基、未经取代的C_3环烷基、吗啉基、氮杂环丁烷基、哌啶基、异噁唑基、Cl、-CF_3、-OCH_3、-O-苯基、  、  、  、  、  、  、  、  、  ，其中G为N或CH，并且  其中c为1或2；

[0556] (iii)R_{21g}为  其中R_{29g}选自H、异丙基、未经取代的C_3环烷基、氮杂环丁

烷基、四氢吡喃基-CH_3、  和  ；

[0557] (iv)R_{21g}为-$NR_{28ga}R_{28gb}$，其中R_{28ga}为H，并且R_{28gb}选自-CH_3、环丁基和环己基，或者其中R_{28ga}和R_{28gb}各自为-CH_3；

[0558] (v)R_{22g}、R_{23g}和R_{24g}各自为H；

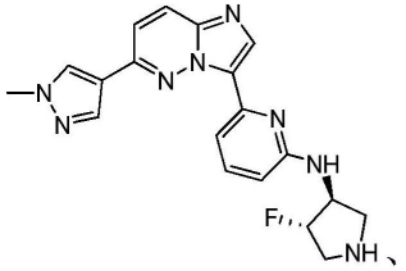
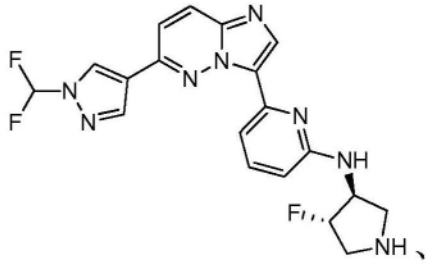
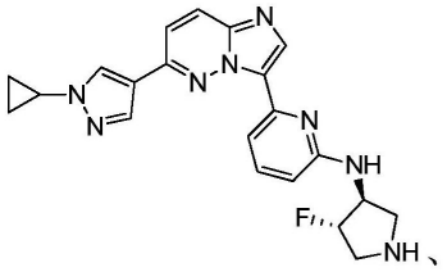
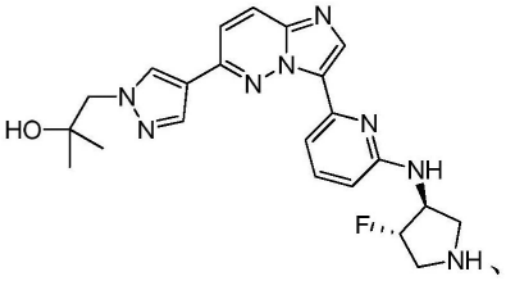
[0559] (vi)R_{22g}和R_{24g}各自为F，并且R_{23g}为H；

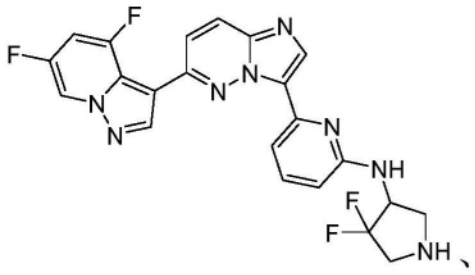
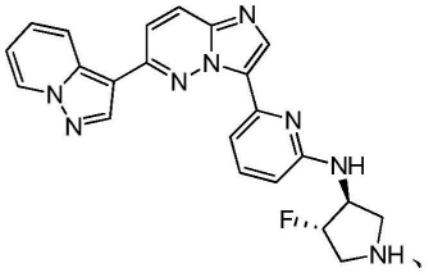
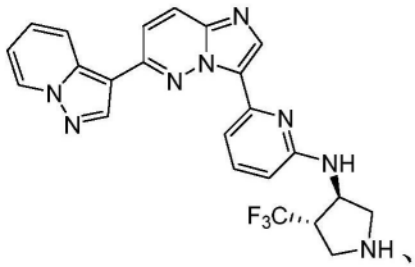
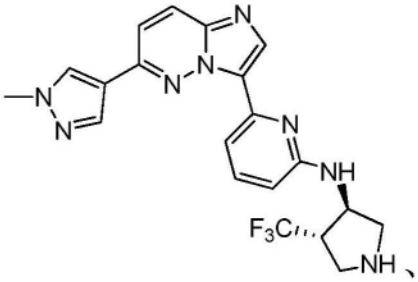
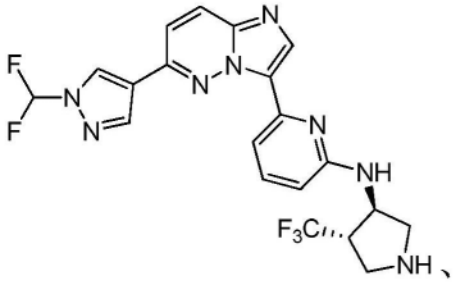
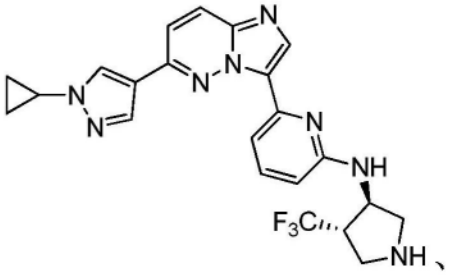
[0560] (vii)R_{22g}和R_{24g}各自为H，并且R_{23g}为F；

[0561] (viii)R_{25ga}、R_{25gb}、R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}各自为H；

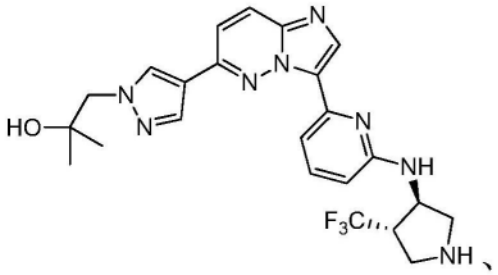
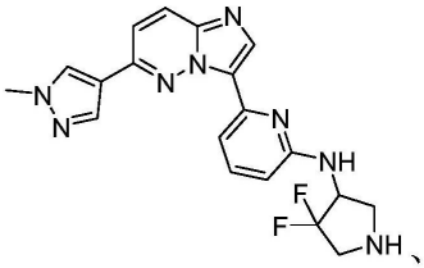
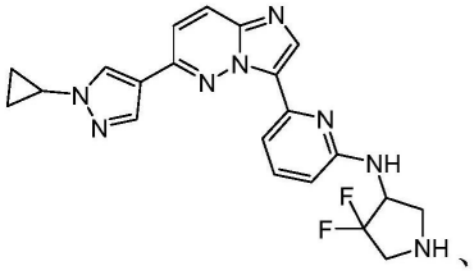
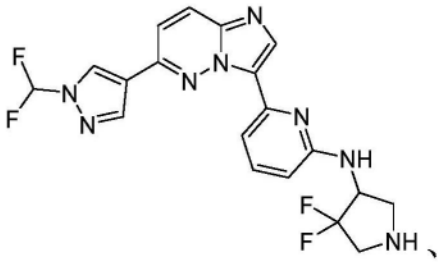
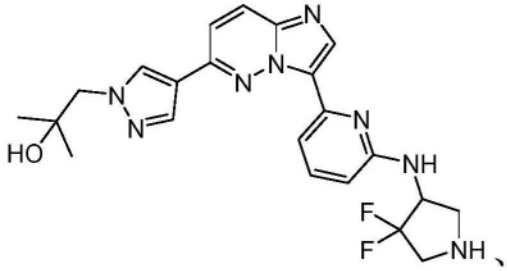
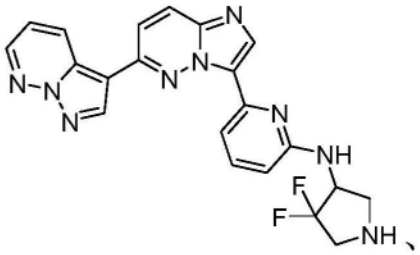
[0562] (ix)R_{26ga}、R_{26gb}、R_{27ga}和R_{27gb}各自为H，并且R_{25ga}和/或R_{25gb}选自F、-CH_3、-OH、-CF_3、  和-OCH_3。

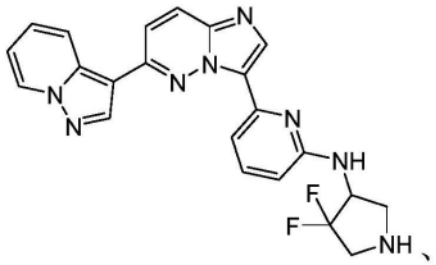
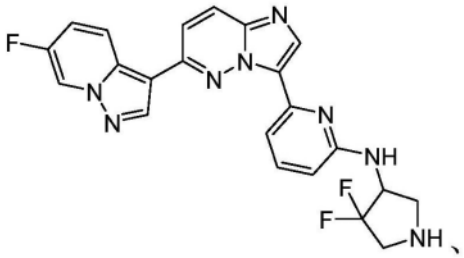
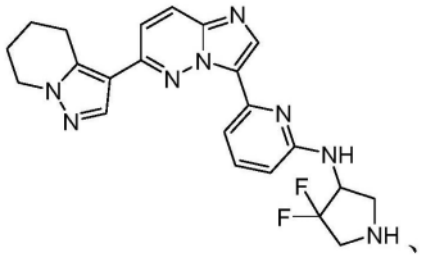
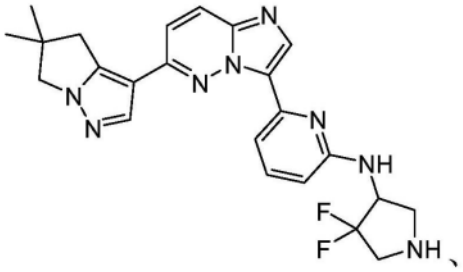
[0563] 条款211.根据条款207至210中任一项所述的化合物，其中所述化合物选自：

[0564]  、  、  、  、

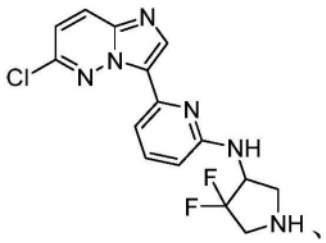
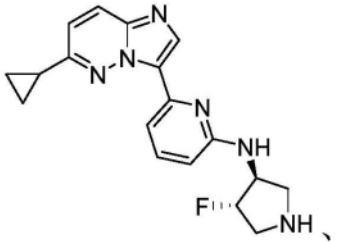
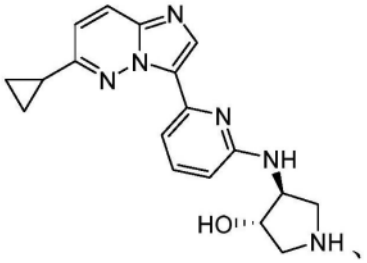
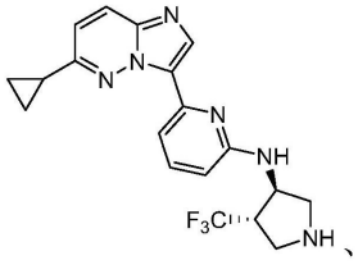
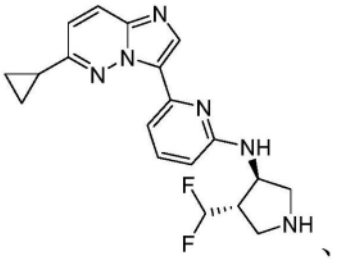
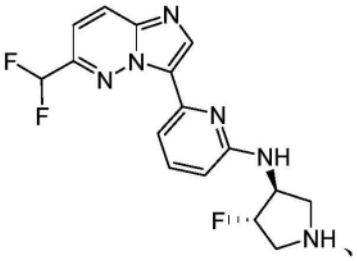
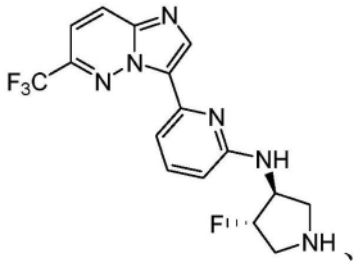
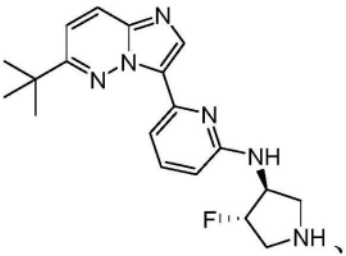
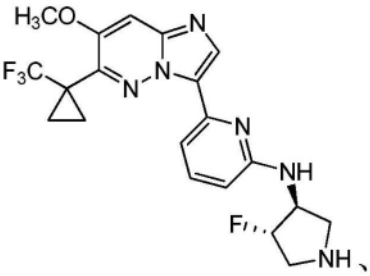







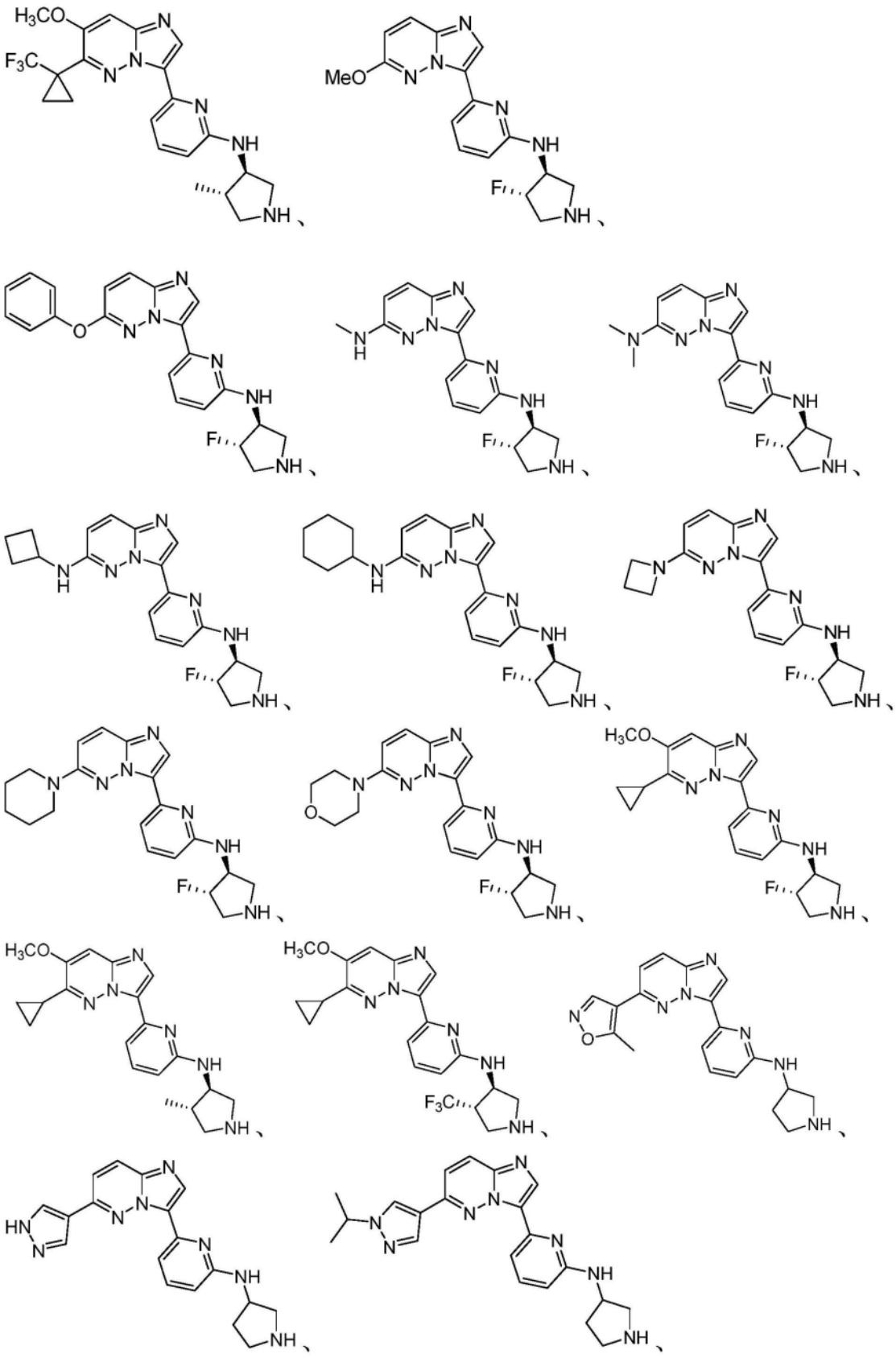
[0565]

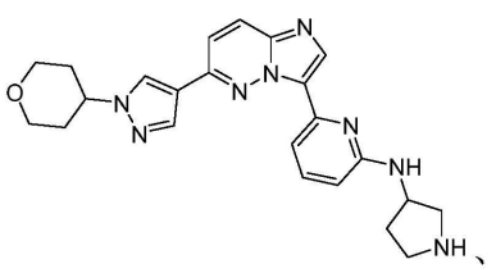
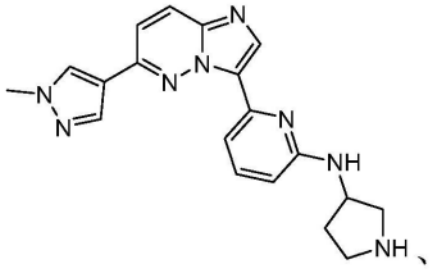
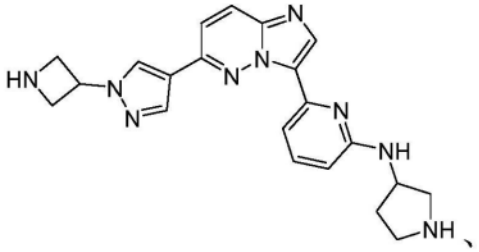
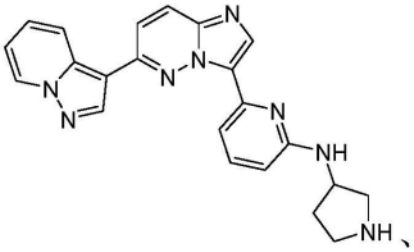
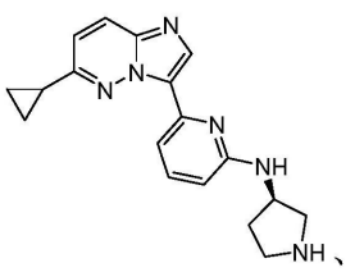
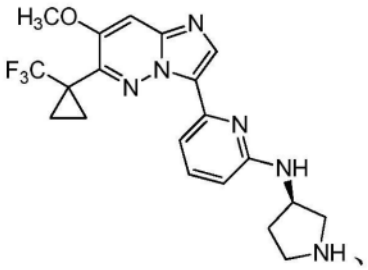
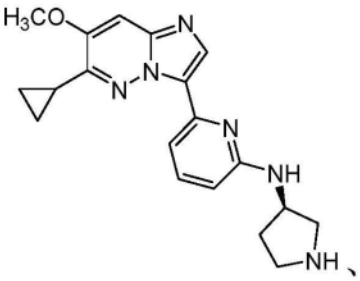
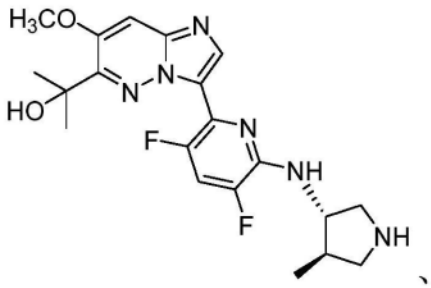
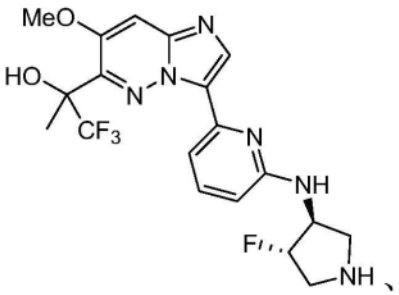
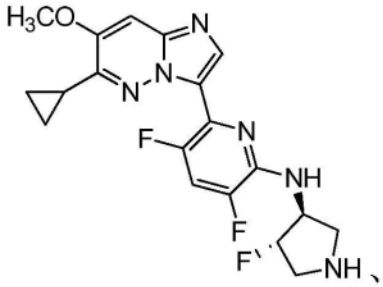
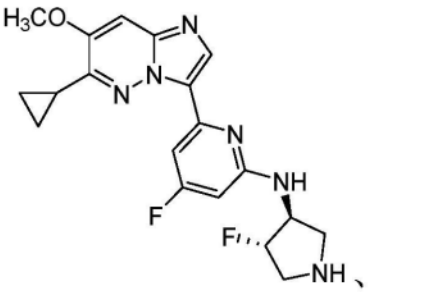





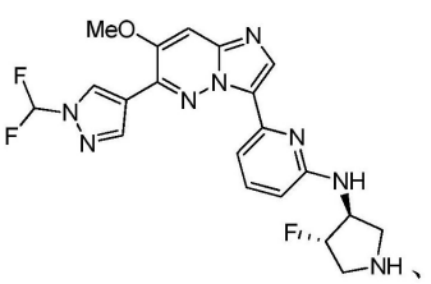
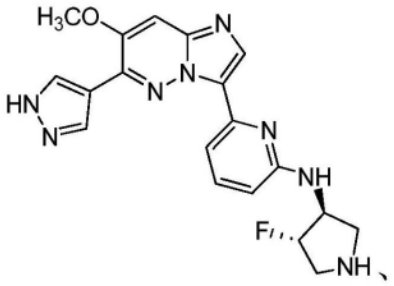
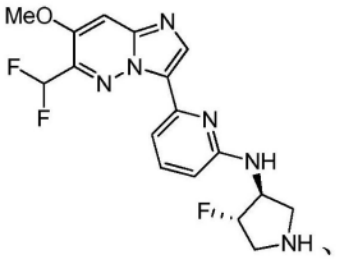
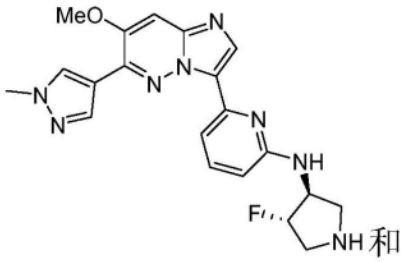
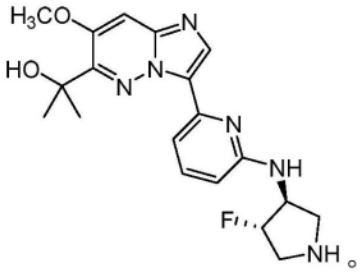
[0566]

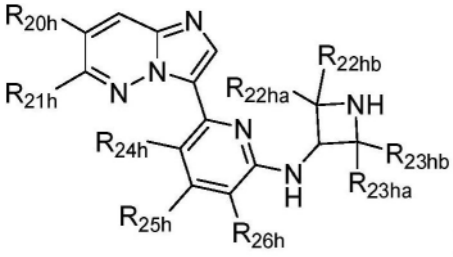
[0567] 

[0568]

[0569] 条款212.根据条款201所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(IIh)化合物

[0570] 
式(IIh),

[0571] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐;

[0572] 其中:

[0573] R_{20h}选自H和C_1-C_6烷氧基;

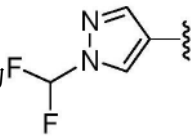
[0574] R_{21h}选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基,其中C_1-C_6烷基任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代,并且其中C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基各自任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C_1-C_6烷基、-OH和卤素;

[0575] R_{22ha}、R_{22hb}、R_{23ha}和R_{23hb}各自独立地选自H和C_1-C_6烷基,其中C_1-C_6烷基任选地被一个或多个卤素原子取代;并且

[0576] R_{24h}、R_{25h}和R_{26h}各自独立地选自H和卤素。

[0577] 条款213.根据条款212所述的化合物,其中(i)至(iv)中的至少一项适用:

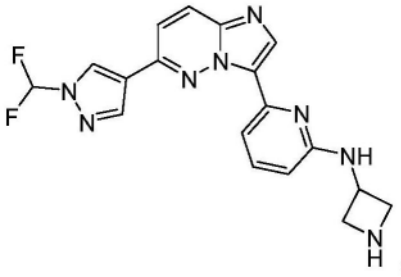
[0578] (i)R_{20h}为H;

[0579] (ii)R_{21h}为  ;

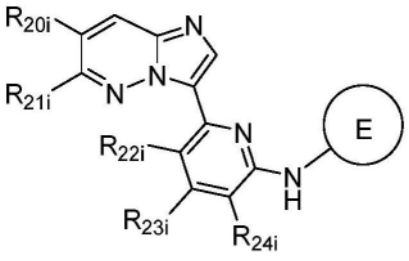
[0580] (iii)R_{22ha}、R_{22hb}、R_{23ha}和R_{23hb}各自为H;

[0581] (iii)R_{24h}、R_{25h}和R_{26h}各自为H。

[0582] 条款214.根据条款212或213所述的化合物,其中所述化合物为

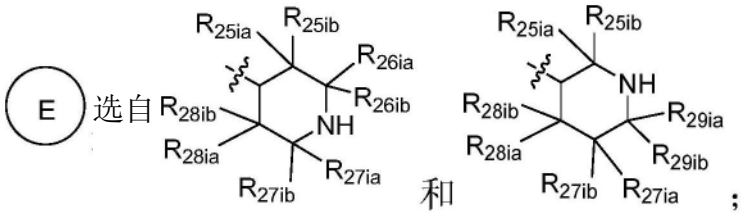
[0583]  。

[0584] 条款215.根据条款201所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(IIi)化合物

[0585]  式(IIi),

[0586] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐;

[0587] 其中:

[0588]  ;

[0589] R_{20i}选自H和C_1-C_6烷氧基;

[0590] R_{21i}选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基,其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代,其中C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代,并且其中C_3-C_9杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、-OH、-C=O和卤素;

[0591] R_{22i}、R_{23i}和R_{24i}各自独立地选自H和卤素;并且

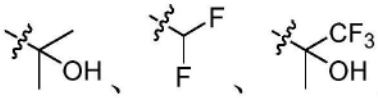
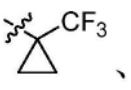
[0592] R_{25ia}、R_{25ib}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}各自独立地选自H、卤素、-OH或C_1-C_6烷基。

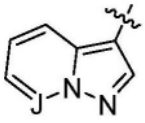
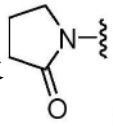
[0593] 条款216.根据条款215所述的化合物,其中R_{25ia}、R_{25ib}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}中的一个或多个独立地选自卤素、-OH和C_1-C_6烷基。

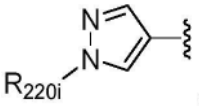
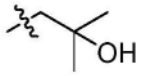
[0594] 条款217.根据条款215所述的化合物,其中R_{25ia}、R_{25ib}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}中的每一个为H。

[0595] 条款218.根据条款215至217中任一项所述的化合物,其中(i)至(xi)中的至少一项适用:

[0596] (i)R_{20i}选自H和-OCH_3;

[0597] (ii)R_{21i}选自  未经取代的C_3环烷基、  、

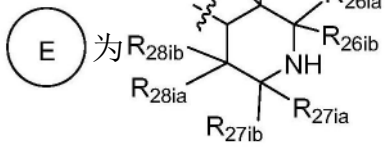
 ，其中J为N或CH，以及  ；

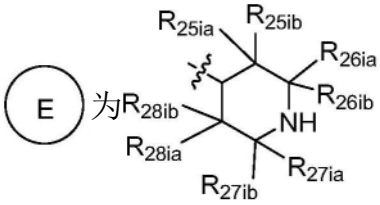
[0598] (iii)R_{21i}为  ，其中R_{220i}选自H、-CH_3、  、  和未经取代的C_3环烷基；

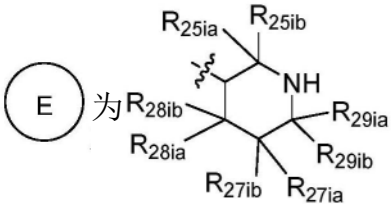
[0599] (iv)R_{22i}、R_{23i}和R_{24i}各自为H；

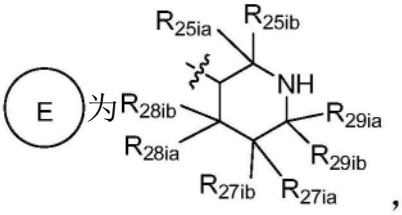
[0600] (v)R_{22i}和R_{24i}各自为F，并且R_{23i}为H；

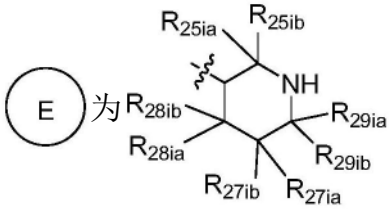
[0601] (vi)R_{22i}和R_{24i}各自为H，并且R_{23i}为F；

[0602] (vii)  ，R_{25ia}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}和R_{28ib}中的每一个为H，并且R_{25ib}为F；

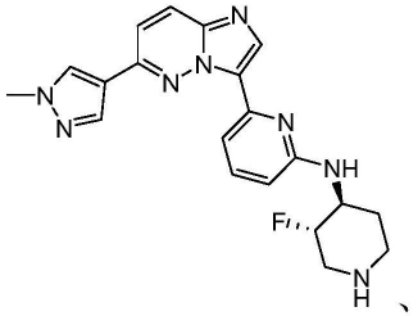
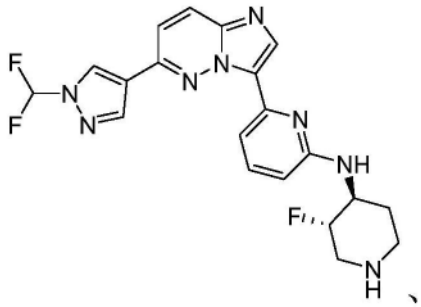
[0603] (viii)  ，R_{25ia}、R_{25ib}、R_{26ia}、R_{26ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}和R_{28ib}中的每一个为H；

[0604] (ix)  ，R_{25ia}、R_{25ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}中的每一个为H；

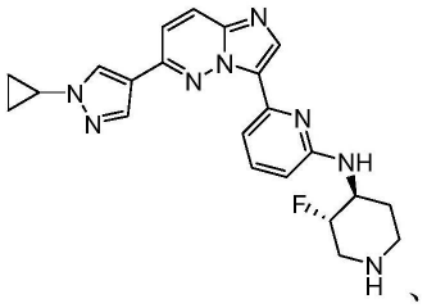
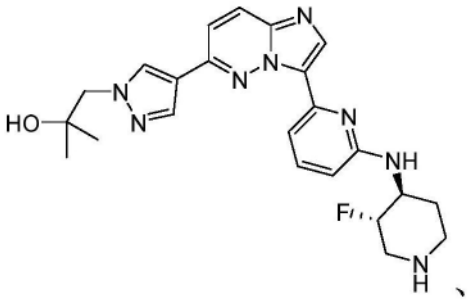
[0605] (x)  ，R_{25ia}、R_{25ib}、R_{27ia}、R_{27ib}、R_{28ia}、R_{29ia}和R_{29ib}中的每一个为H，并且R_{28ib}为F；

[0606] (xi)  ，R_{25ia}、R_{25ib}、R_{27ia}、R_{28ia}、R_{28ib}、R_{29ia}和R_{29ib}中的每一个为H，并且R_{27ib}为F。

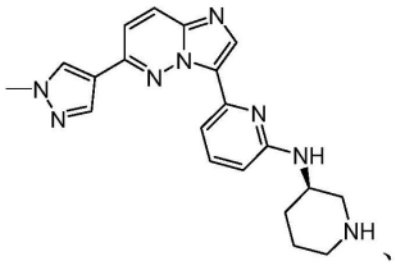
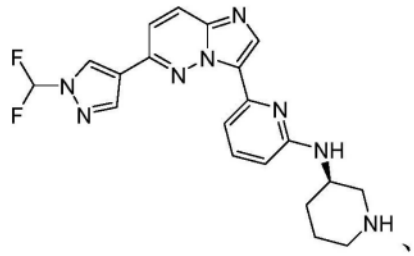
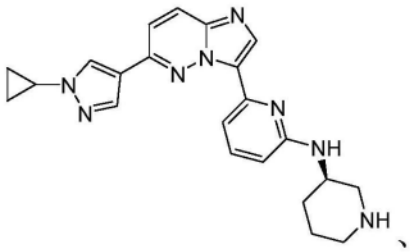
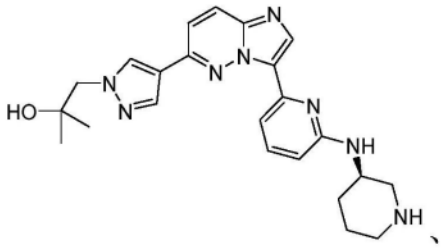
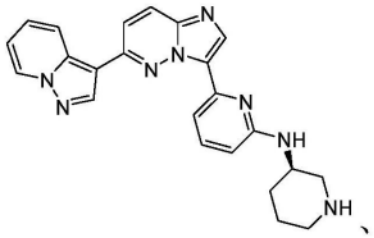
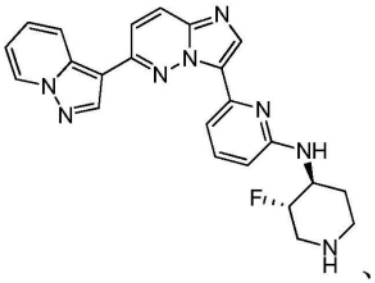
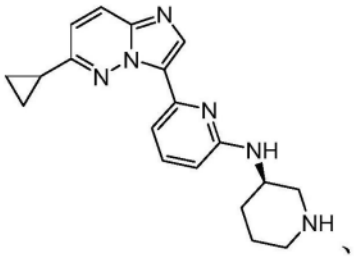
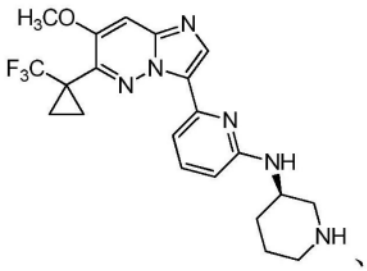
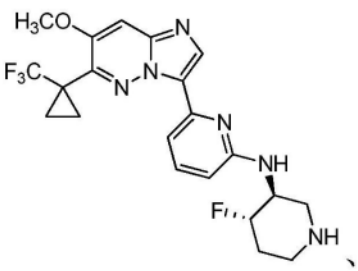
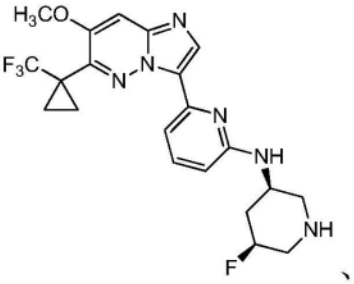
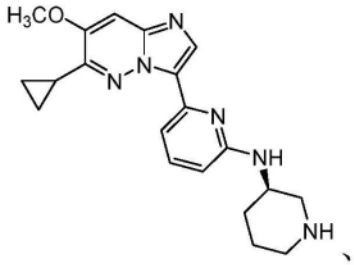
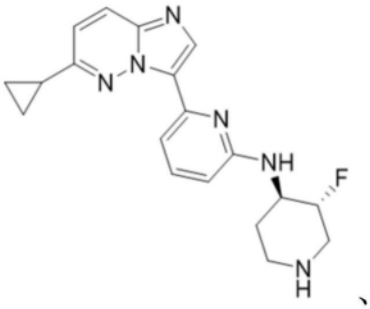
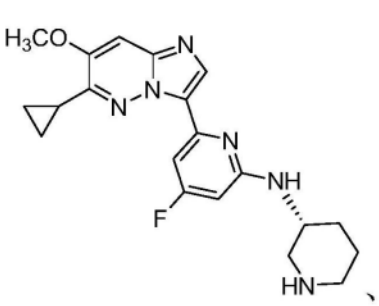
[0607] 条款219.根据条款215至218中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自:

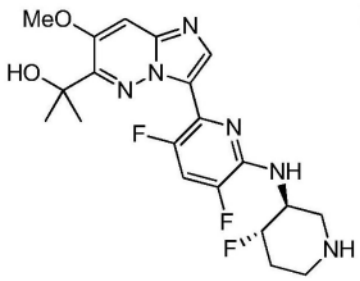
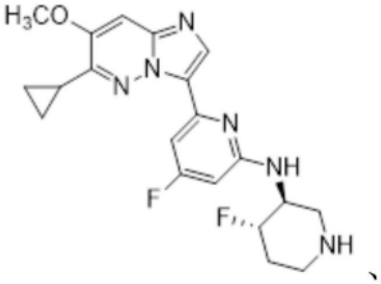
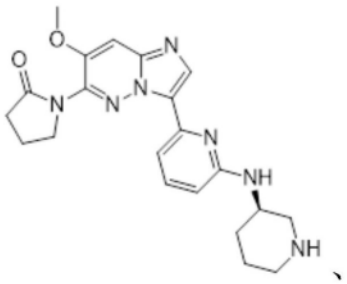
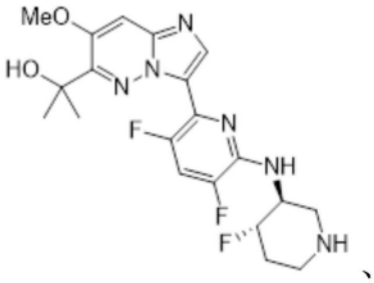
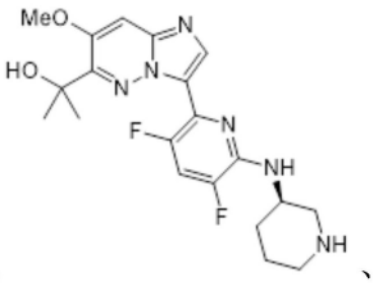
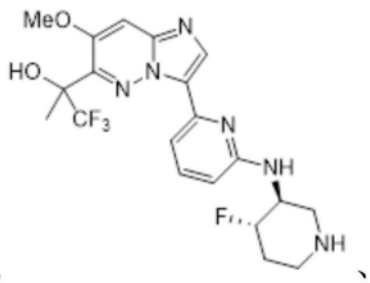
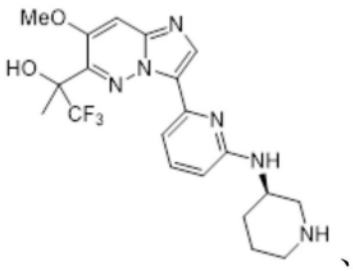
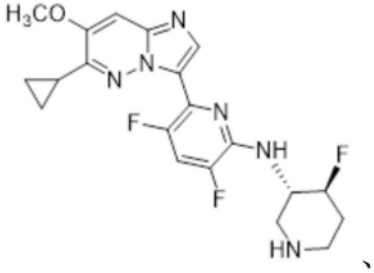
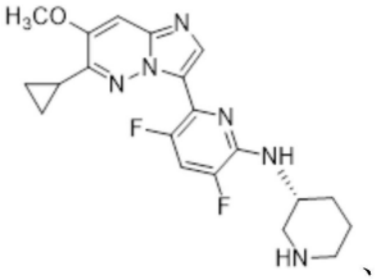
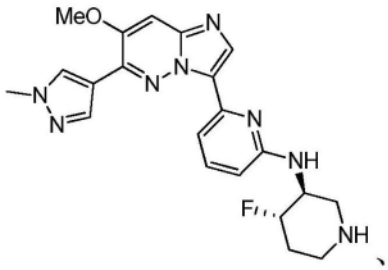
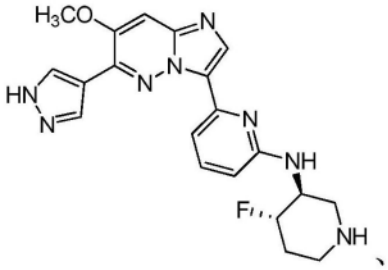
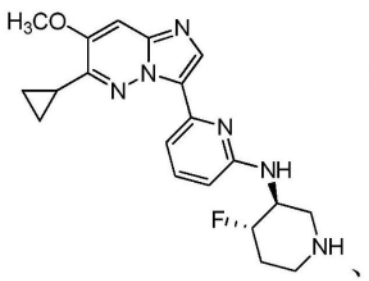
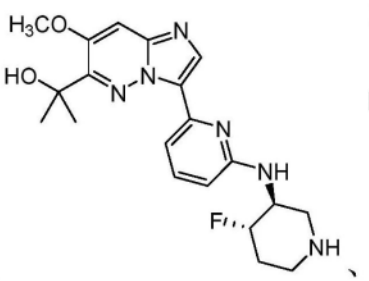
[0608]

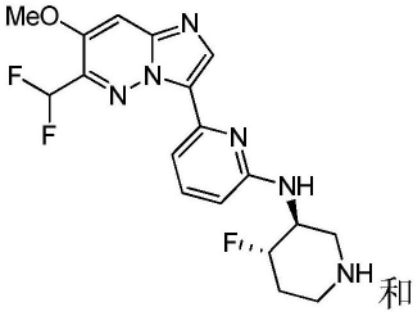
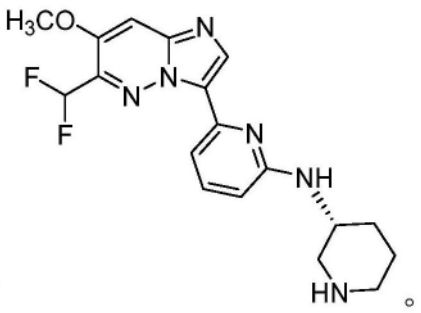



[0609]

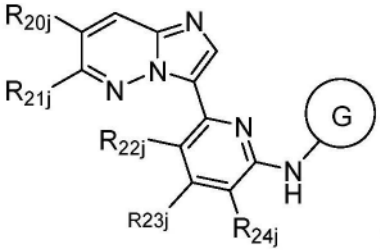














[0610]

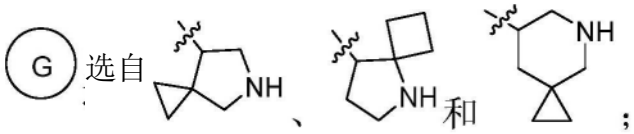



[0611] 条款220.根据条款201所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(IIj)化合物

[0612] 
式（IIj），

[0613] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；

[0614] 其中：

[0615] 
；

[0616] R_{20j}选自H和C_1-C_6烷氧基；

[0617] R_{21j}选自H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和C_3-C_6环烷基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自卤素和-OH的取代基取代，并且其中C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代；并且

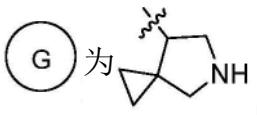
[0618] R_{22j}、R_{23j}和R_{24j}各自独立地选自H和卤素。

[0619] 条款221.根据条款220所述的化合物,其中(i)至(iv)中的至少一项适用：

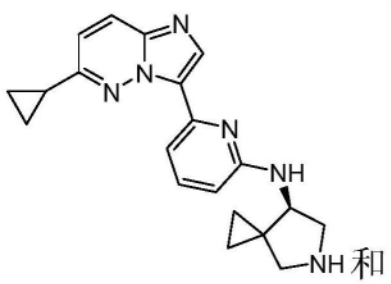
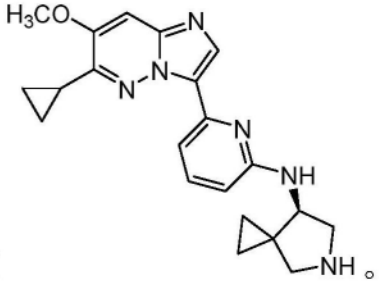
[0620] (i)R_{20j}选自H和-OCH_3；

[0621] (ii)R_{21j}为未经取代的C_3环烷基；

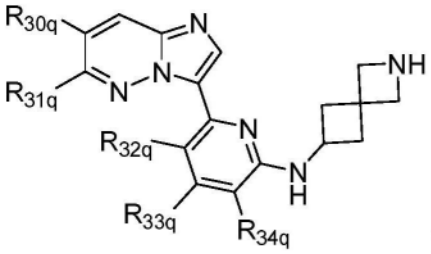
[0622] (iii)R_{22j}、R_{23j}和R_{24j}各自为H；

[0623] (iv) 
。

[0624] 条款222.根据条款220或221所述的化合物,其中所述化合物选自：

[0625] 


[0626] 条款223.根据条款201所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(IIIq)化合物

[0627] 

式（IIIq），

[0628] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；

[0629] 其中：

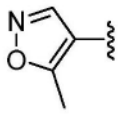
[0630] R_{30q}选自H和C_1-C_6烷氧基；

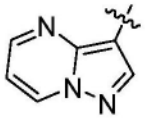
[0631] R_{31q}选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，其中C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代，并且其中C_3-C_9杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、C_6-C_{12}芳基、-OH、-C＝O和卤素；并且

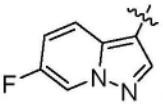
[0632] R_{32q}、R_{33q}和R_{34q}各自独立地选自H和卤素。

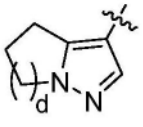
[0633] 条款224.根据条款223所述的化合物，其中(i)至(iv)中的至少一项适用：

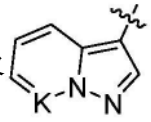
[0634] (i)R_{30q}为H；

[0635] (ii)R_{31q}选自 

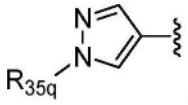
、 

、 

、 

，其中d为1或2，以及 

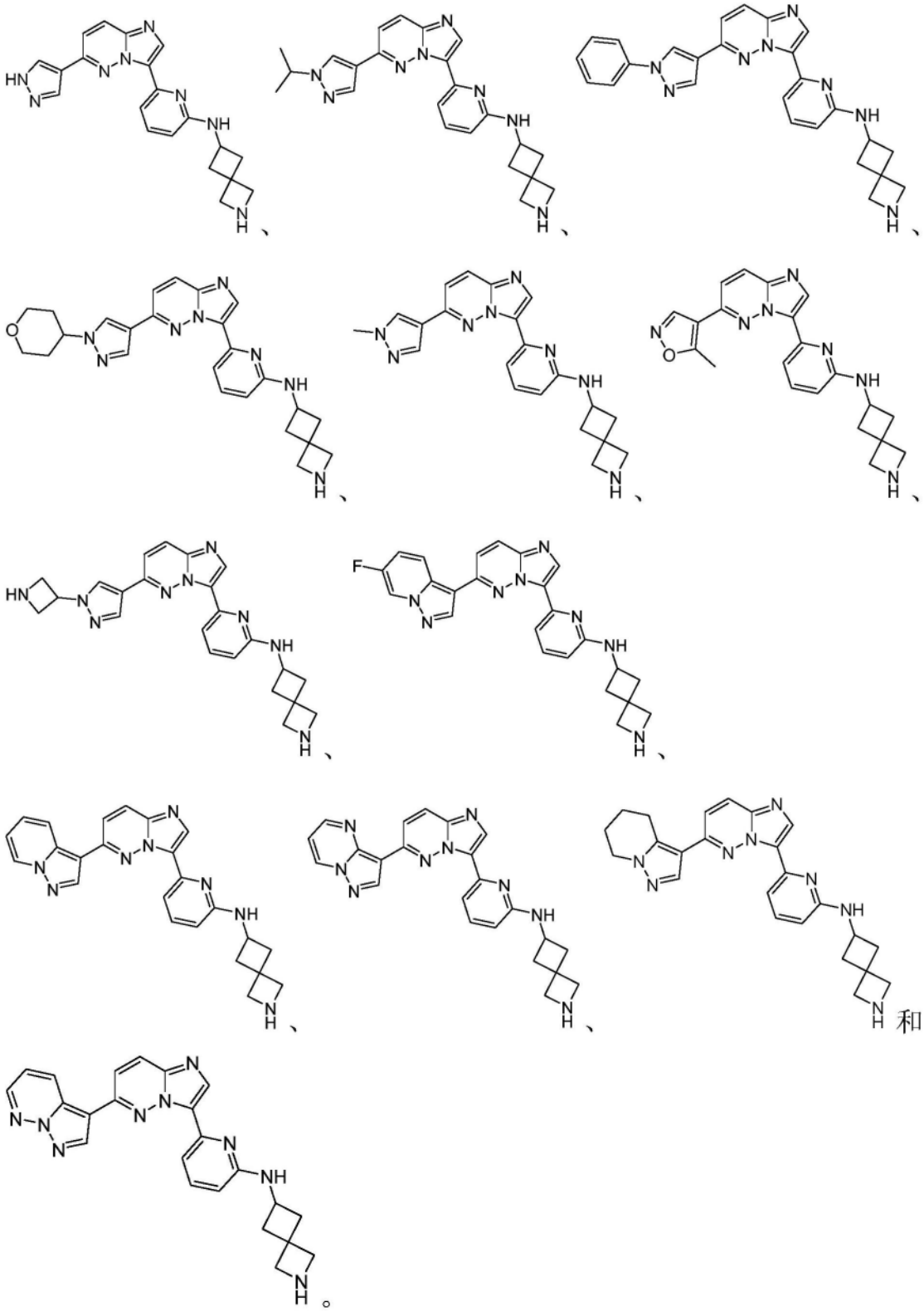
，其中K为N或CH；

[0636] (iii)R_{31q}为 

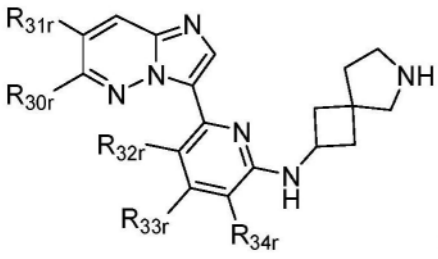
，其中R_{35q}选自H、-CH_3、异丙基、苯基、氮杂环丁烷基和四氢吡喃基；

[0637] (iv)R_{32q}、R_{33q}和R_{34q}各自为H。

[0638] 条款225.根据条款223或224所述的化合物，其中所述化合物选自：

[0639] 

[0640] 条款226.根据条款201所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(IIIr)化合物

[0641] 

式（IIIr），

[0642] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；

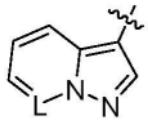
[0643] 其中：

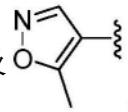
[0644] R_{30r}选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，其中C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代，并且其中C_3-C_9杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、C_6-C_{12}芳基、-OH、-C＝O和卤素；

[0645] R_{31r}选自H和C_1-C_6烷氧基；并且

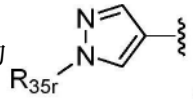
[0646] R_{32r}、R_{33r}和R_{34r}各自独立地选自H和卤素。

[0647] 条款227.根据条款226所述的化合物，其中(i)至(iv)中的至少一项适用：

[0648] (i)R_{30r}选自 

，其中L为N或CH，以及 

；

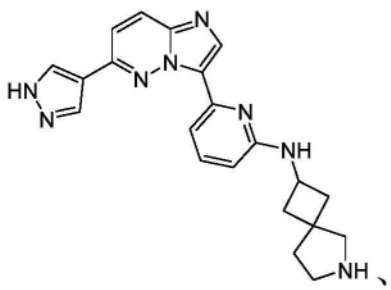
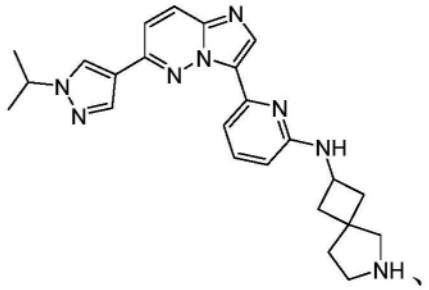
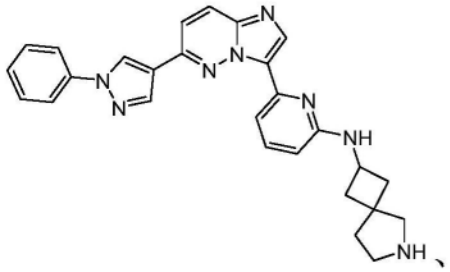
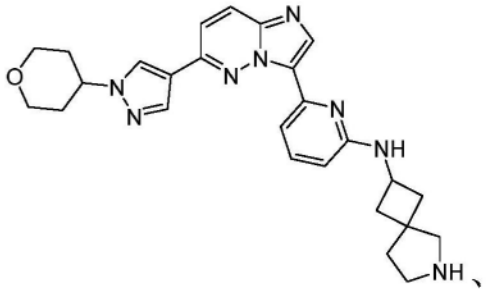
[0649] (ii)R_{30r}为 

，其中R_{35r}选自H、-CH_3、异丙基、苯基、氮杂环丁烷基和四氢吡喃基；

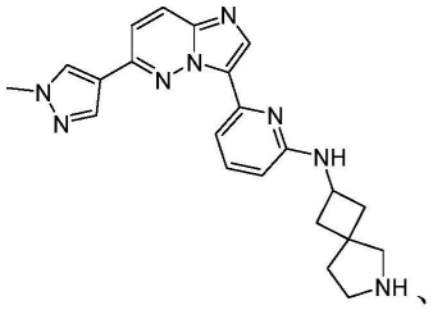
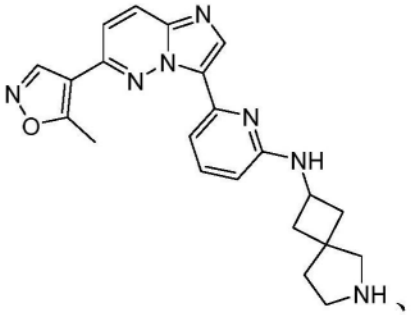
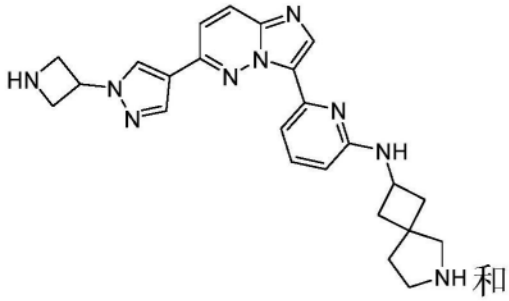
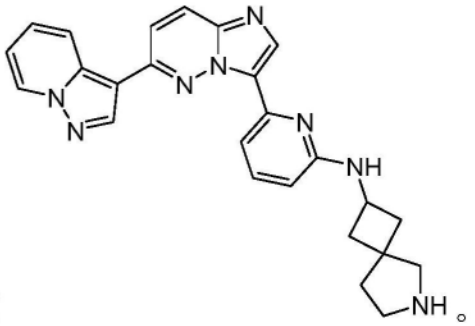
[0650] (iii)R_{31r}为H；

[0651] (iv)R_{32r}、R_{33r}和R_{34r}各自为H。

[0652] 条款228.根据条款226或条款227所述的化合物，其中所述化合物选自：

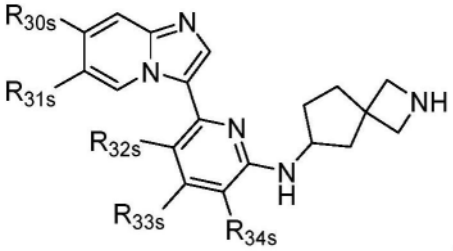
[0653]

和。

[0654] 条款229.根据条款201所述的化合物,其中所述式(I)化合物为式(IIIs)化合物

[0655]



式（IIIs），

[0656] 或其盐、酯、溶剂化物、光学异构体、几何异构体或异构体的盐；

[0657] 其中：

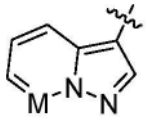
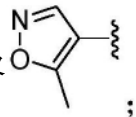
[0658] R_{30s}选自H和C_1-C_6烷氧基；

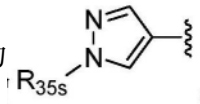
[0659] R_{31s}选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基和C_3-C_9杂环基，其中C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基各自任选地被一个或多个选自-OH和卤素的取代基取代，其中C_3-C_6环烷基任选地被一个或多个选自C_1-C_6烷基和卤素的取代基取代，并且其中C_3-C_9杂环基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_9杂环基、C_6-C_{12}芳基、-OH、-C＝O和卤素；并且

[0660] R_{32s}、R_{33s}和R_{34s}各自独立地选自H和卤素。

[0661] 条款230.根据条款229所述的化合物，其中(i)至(iv)中的至少一项适用：

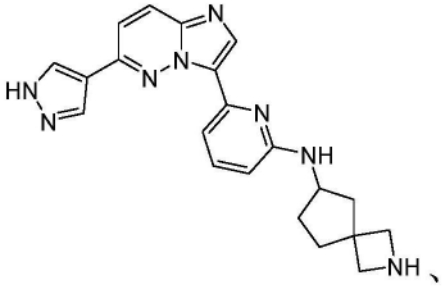
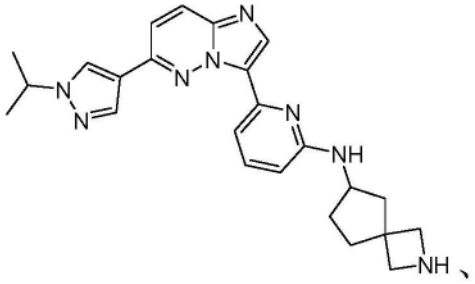
[0662] (i)R_{30s}为H；

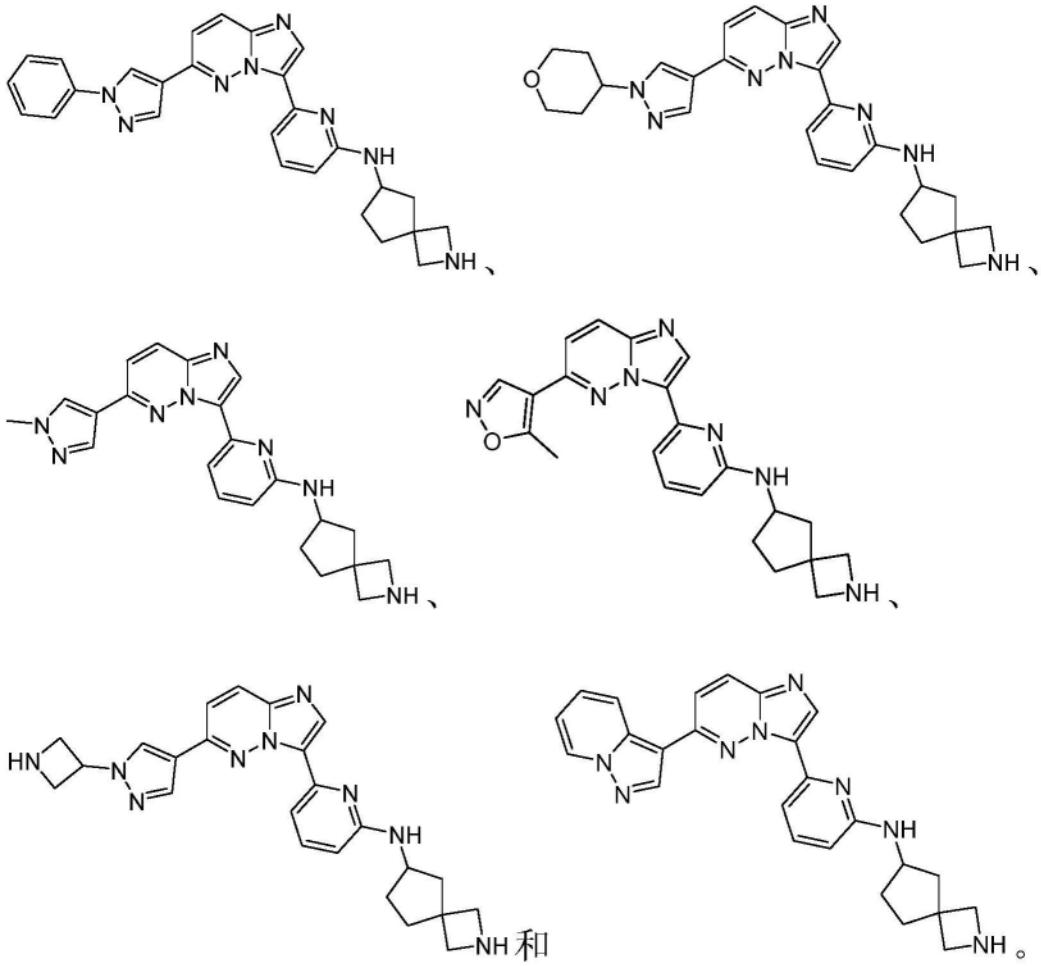
[0663] (ii)R_{31s}选自  ，其中M为N或CH，以及  ；

[0664] (iii)R_{31s}为  ，其中R_{35s}选自H、-CH_3、异丙基、苯基、氮杂环丁烷基和四氢吡喃基；

[0665] (iv)R_{32s}、R_{33s}和R_{34s}各自为H。

[0666] 条款231.根据条款229或230所述的化合物，其中所述化合物选自：

[0667]  、  、



[0668] 条款232.根据条款201至231中任一项所述的化合物,其中所述化合物为IRAK1、IRAK4和FLT3中的至少一种的抑制剂。

[0669] 条款233.根据条款201至132中任一项所述的化合物,其中所述化合物为IRAK1、IRAK4和FLT3中的至少两种的抑制剂。

[0670] 条款234.根据条款201至233中任一项所述的化合物,其中所述化合物为IRAK1和IRAK4的抑制剂。

[0671] 条款235.根据条款201至234中任一项所述的化合物,其中所述化合物为IRAK1、IRAK4和FLT3的抑制剂。

[0672] 条款236.根据条款232、233或235中任一项所述的化合物,其中FLT3选自WT FLT3、激活的FLT3和突变的FLT3。

[0673] 条款237.根据条款236所述的化合物,其中所述突变的FLT3为D835Y突变的FLT3或F691L突变的FLT3。

[0674] 条款238.一种组合物,所述组合物包括根据条款201至237中任一项所述的化合物,其中所述组合物进一步包括配方成分、佐剂或载体。

[0675] 条款239.根据条款238所述的组合物,其中所述组合物与以下中的一种或多种组合使用:化疗剂、BCL2抑制剂、免疫调节剂、BTK抑制剂、DNA甲基转移酶抑制剂/低甲基化剂、蒽环霉素、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、嘌呤核苷类似物(抗代谢物)、异柠檬酸脱氢酶1或2(IDH1和/或IDH2)抑制剂、抗体-药物缀合物、mAb/免疫疗法、Plk抑制剂、MEK抑制剂、CDK

抑制剂、CDK9抑制剂、CDK8抑制剂、视黄酸受体激动剂、TP53激活剂、CELMoD、平滑受体拮抗剂、包含ERK2/MAPK1或ERK1/MAPK3抑制剂的ERK抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、类固醇或糖皮质激素受体调节剂、EZH2抑制剂、刺猬(Hh)抑制剂、拓扑异构酶I抑制剂、拓扑异构酶II抑制剂、氨肽酶/白三烯A4水解酶抑制剂、FLT3/Axl/ALK抑制剂、FLT3/KIT/PDGFR、PKC和/或KDR抑制剂、Syk抑制剂、E选择素抑制剂、NEDD8激活剂、MDM2抑制剂、PLK1抑制剂、Aura A抑制剂、aurora激酶抑制剂、EGFR抑制剂、AuroraB/C/VEGFR1/2/3/FLT3/CSF-1R/Kit/PDGFRA/B抑制剂、AKT 1、2和/或3抑制剂、ABL1/2/SRC/EPHA2/LCK/YES1/KIT/PDGFRB/FYN抑制剂、法呢基转移酶抑制剂、BRAF/MAP2K1/MAP2K2抑制剂、Menin-KMT2A/MLL抑制剂和多激酶抑制剂。

[0676] 条款240.根据条款239所述的组合物,其中所述组合物与BCL2抑制剂组合使用。

[0677] 条款241.根据条款240所述的组合物,其中所述BCL2抑制剂为维奈托克或其药学上可接受的盐。

[0678] 条款242.一种治疗受试者的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据条款201至237中任一项所述的化合物或根据条款238至241中任一项所述的组合物。

[0679] 条款243.根据条款242所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用包括治疗有效量的根据条款201所述的化合物以及配方成分、佐剂或载体的组合物。

[0680] 条款244.根据条款242或243所述的方法,其中所述疾病或病症对白介素1受体相关激酶(IRAK)抑制和fms样酪氨酸激酶3(FLT3)抑制中的至少一种有应答。

[0681] 条款245.根据条款242至244中任一项所述的方法,其中所述施用包括肠胃外施用、粘膜施用、静脉内施用、皮下施用、局部施用、皮内施用、口服施用、舌下施用、鼻内施用或肌内施用。

[0682] 条款246.根据条款242至245中任一项所述的方法,其中将所述化合物以约0.005mg/kg受试者体重至约1,000mg/kg受试者体重的量施用于所述受试者。

[0683] 条款247.根据条款242至246中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症包括造血系统癌症。

[0684] 条款248.根据条款242至246中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症包括骨髓增生异常综合征(MDS)和/或急性髓细胞性白血病(AML)。

[0685] 条款249.根据条款242至246中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症包括淋巴瘤、白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、骨髓癌、非霍奇金氏淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、具有MYD88突变的DLBCL、滤泡性淋巴瘤或边缘区淋巴瘤。

[0686] 条款250.根据条款242至246中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症包括至少一种选自以下的癌症:多形性胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、前列腺癌、肺癌、乳腺癌、肾癌、膀胱癌、基底细胞癌、甲状腺癌、鳞状细胞癌、神经母细胞瘤、卵巢癌、肾细胞癌、肝细胞癌、结肠癌、胰腺癌、横纹肌肉瘤、脑膜瘤、胃癌(gastric cancer)、胶质瘤、口腔癌、鼻咽癌、直肠癌、胃癌(stomach cancer)和子宫癌,或一种或多种炎性疾病或自身免疫性疾病,其特征在于过度活跃的IRAK1和/或IRAK4或其组合。

[0687] 条款251.根据条款242至246中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症包括选自

以下的一种或多种炎性疾病或自身免疫性疾病:慢性炎症、脓毒症、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、炎性肠病、多发性硬化症、牛皮癣、干燥综合征、强直性脊柱炎、系统性硬化症、1型糖尿病或其组合。

[0688] 条款252.根据条款242至246中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症包括:

[0689] (i)MDS、具有剪接因子突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶1中具有突变的MDS、在异柠檬酸脱氢酶2中具有突变的MDS;或

[0690] (ii)具有剪接因子突变的AML、相对于IRAK4-Short具有增强的IRAK4-Long表达和/或活性的AML,和/或其中所述AML不是由FLT3突变驱动而是表达IRAK4-Long。

[0691] 条款253.根据条款252所述的方法,其中所述具有剪接因子突变的MDS包括在U2AF1或SF3B1中具有剪接因子突变的MDS,并且所述AML剪接因子突变包括在U2AF1或SF3B1中具有剪接因子突变的AML。

[0692] 条款254.根据条款242至246中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症包括DLBCL,并且其中所述DLBCL包括DLBCL的L265P MYD88突变体(ABC)亚型或DLBCL的S219C MYD88突变体(GCB)亚型。

[0693] 条款255.根据条款242至254中任一项所述的方法,其进一步包括向所述受试者施用选自以下的一种或多种另外的疗法:化疗剂、BCL2抑制剂、免疫调节剂、BTK抑制剂、DNA甲基转移酶抑制剂/低甲基化剂、蒽环霉素、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、嘌呤核苷类似物(抗代谢物)、异柠檬酸脱氢酶1或2(IDH1和/或IDH2)抑制剂、抗体-药物缀合物、mAb/免疫疗法、Plk抑制剂、MEK抑制剂、CDK抑制剂、CDK9抑制剂、CDK8抑制剂、视黄酸受体激动剂、TP53激活剂、CELMoD、平滑受体拮抗剂、包含ERK2/MAPK1或ERK1/MAPK3抑制剂的ERK抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂、类固醇或糖皮质激素受体调节剂、EZH2抑制剂、刺猬(Hh)抑制剂、拓扑异构酶I抑制剂、拓扑异构酶II抑制剂、氨肽酶/白三烯A4水解酶抑制剂、FLT3/Axl/ALK抑制剂、FLT3/KIT/PDGFR、PKC和/或KDR抑制剂、Syk抑制剂、E选择素抑制剂、NEDD8激活剂、MDM2抑制剂、PLK1抑制剂、Aura A抑制剂、aurora激酶抑制剂、EGFR抑制剂、AuroraB/C/VEGFR1/2/3/FLT3/CSF-1R/Kit/PDGFRA/B抑制剂、AKT 1、2和/或3抑制剂、ABL1/2/SRC/EPHA2/LCK/YES1/KIT/PDGFRB/FYN抑制剂、法呢基转移酶抑制剂、BRAF/MAP2K1/MAP2K2抑制剂、Menin-KMT2A/MLL抑制剂和多激酶抑制剂。

[0694] 条款256.根据条款255所述的方法,其中所述另外的疗法为BCL2抑制剂。

[0695] 条款257.根据条款256所述的方法,其中所述BCL2抑制剂为维奈托克或其药学上可接受的盐。

[0696] 条款258.根据条款242至257中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症为BCL2抑制剂耐药性疾病或病症。

[0697] 条款259.根据条款242至257中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症为维奈托克耐药性疾病或病症。

[0698] 条款260.根据条款242至257中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症为FLT3抑制剂耐药性疾病或病症。

[0699] 条款261.根据条款242至257中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症为BCL2抑制剂耐药性急性髓细胞性白血病(AML)。

[0700] 条款262.根据条款242至257中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症为维奈托

克耐药性急性髓细胞性白血病(AML)。

[0701] 条款263.根据条款242至257中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症为FLT3抑制剂耐药性急性髓细胞性白血病(AML)。

[0702] 条款264.根据条款242至257中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症为BCL2抑制剂耐药性难治性急性髓细胞性白血病(AML)。

[0703] 条款265.根据条款242至257中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症为维奈托克耐药性难治性急性髓细胞性白血病(AML)。

[0704] 条款266.根据条款242至257中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症为FLT3抑制剂耐药性难治性急性髓细胞性白血病(AML)。

[0705] 条款267.根据条款242至257中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症为BCL2抑制剂耐药性复发性急性髓细胞性白血病(AML)。

[0706] 条款268.根据条款242至257中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症为维奈托克耐药性复发性急性髓细胞性白血病(AML)。

[0707] 条款269.根据条款242至257中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症为FLT3抑制剂耐药性复发性急性髓细胞性白血病(AML)。

[0708] 条款270.根据条款255所述的方法,其中根据条款201至237中任一项所述的化合物或根据条款238至241中任一项所述的组合物和一种或多种另外的疗法在一次施用或一种组合物中一起施用。

[0709] 条款271.根据条款255所述的方法,其中根据条款201至237中任一项所述的化合物或根据条款238至241中任一项所述的组合物和所述一种或多种另外的疗法在多于一次施用或多于一种组合物中分开施用。

[0710] 条款272.根据条款242至271中任一项所述的方法,其中通过抑制所述受试者体内的IRAK1、IRAK4和FLT3中的至少一种来减轻所述疾病或病症。

[0711] 条款273.根据条款242至272中任一项所述的方法,其中通过抑制所述受试者体内的IRAK1、IRAK4和FLT3中的至少两种来减轻所述疾病或病症。

[0712] 条款274.根据条款242至273中任一项所述的方法,其中通过抑制所述受试者体内的IRAK1和IRAK4来减轻所述疾病或病症。

[0713] 条款275.根据条款242至273中任一项所述的方法,其中通过抑制所述受试者体内的IRAK1、IRAK4和FLT3来减轻所述疾病或病症。

[0714] 条款276.根据条款272、273或275中任一项所述的方法,其中FLT3选自WT FLT3、激活的FLT3和突变的FLT3。

[0715] 条款277.根据条款276所述的方法,其中所述突变的FLT3为D835Y突变的FLT3或F691L突变的FLT3。

[0716] 实例

[0717] 提供了以下非限制性实例以进一步说明本文所公开的本公开的实施例。本领域的技术人员应当理解,在随后的实例中公开的技术代表已经被发现在本公开的实践中挥良好作用并且因此可以被认为构成其实践模式的实例的方法。然而,根据本公开,此项技术的技术人员应当理解,在不脱离本公开的精神和范围的情况下,可以对所公开的具体实施例进行许多改变并且仍然获得相同或类似的结果。

[0718] 缩略语列表

[0719] 在随附的程序和方案中,除非另有说明,否则使用的缩略语具有以下含义:Ac=乙酸酯;aq、aq.=水溶液;Ar=芳基;BOC,Boc=叔丁氧基羰基;Bn=苄基;BSA=牛血清白蛋白;Bu=丁基,t-Bu=叔丁基;BuLi、n-BuLi=正丁基锂;CBZ、Cbz=苄氧羰基;conc、conc.=浓缩的;c-Bu=环丁基;c-Pr=环丙基;Cy=环已基;DAST=(二乙基氨基)三氟化硫;dba=二亚苄基丙酮;DCM=二氯甲烷;DIAD=偶氮二甲酸二异丙酯;DIBAL、DIBAL-H=氢化二异丁基铝;DIEA=二异丙基乙胺;DMAC、DMA=二甲基乙酰胺;DME=1,2-二甲氧基乙烷;DMEM=杜尔贝科改良伊格尔培养基(Dulbecco's modified eagle medium);DMAP=4-二甲基氨基吡啶;DMF=N,N-二甲基甲酰胺;DMSO=二甲亚砜;eq.=当量;EDC=N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N-乙基碳二亚胺;EDTA=乙二胺四乙酸;ESI=电喷雾电离;Et=乙基;EtOAc=乙酸乙酯;EtOH=乙醇;FBS=胎牛血清;h、hr=小时;HATU=N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲胺六氟磷酸盐N-氧化物;HOAc=乙酸;HOAt=3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇;HOBt=1H-苯并三唑-1-醇;HPLC=高压液相色谱法;HTRF=均相时间分辨荧光;IPA、i-PrOH=异丙醇;iPr=异丙基;LAH=氢化铝锂;LCMS=液相色谱法-质谱法;LHMDS=双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂;Me=甲基;MeOH=甲醇;min、min.=分钟;μW=微波;NaHMDS=双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠;NBS=1-溴吡咯烷-2,5-二酮;NCS=1-氯吡咯烷-2,5-二酮;NMP=N-甲基吡咯烷酮;NMR=核磁共振;OMs、mesyl=甲磺酰基;Oxone、OXONE=过硫酸钾;PBS=磷酸盐缓冲盐水;Pd2dba3=三(二亚苄基丙酮)二钯;Pd/C=活性碳载钯;Ph=苯基;PMB=4-甲氧基苄基;PMBCl=1-(氯甲基)-4-甲氧基苯;Pr=丙基;Py=吡啶基;RT、rt=室温;RuPhos Pd G3=(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II);sat.=饱和;TBAF=四丁基氟化铵;TBAI=四丁基碘化铵;t-Bu=叔丁基;TFA=三氟乙酸;THF=四氢呋喃;TLC=薄层色谱法;prep TLC=制备型薄层色谱法;Tosyl=甲苯磺酰基;triflate、OTf=三氟甲磺酸酯;triflic=三氟甲磺酸;Xantphos=4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽;XPhos Pd G2或XPhos-PD-G2=氯(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)。

[0720] 一般方法

[0721] 除非另有说明,否则所有反应都是在干燥氮气的气氛下在干燥的玻璃器皿中进行的。指定的反应温度是指反应浴的温度,而室温(rt)表示为25℃。除非另有说明,否则所有溶剂都是从奥德里奇化学公司(Aldrich ChemicalCo.)购买的无水质量的,并且按原样使用。可商购获得的起始材料和试剂为从商业供应商处购买的,并且按原样使用。

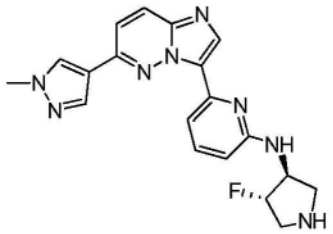
[0722] 用Sigma Aldrich TLC板(5×20cm,60 Å,250μm)进行分析薄层色谱法(TLC)。通过在254nm UV灯下照射来实现可视化。在硅胶上使用指示的溶剂系统的强制流动(液体)在Biotage KP-Sil预填充筒上并使用Biotage SP-1自动色谱法系统进行色谱法。在Varian Inova 400MHz光谱仪上记录^{1}HNMR光谱。化学位移以ppm为单位进行报告,其中溶剂共振作为内标(DMSO-d62.50 ppm(对于^{1}H))。数据报告如下:化学位移、多重性(s=单重态,d=双重态,t=三重态,q=四重态,quint=五重态,br=宽,m=多重态)、耦合常数和质子数。低分辨率质谱(电喷雾电离)为在与HPLC系统耦合的安捷伦科技(Agilent Technologies)6130四aurora谱仪上获得的。除非另有说明,否则列出的所有LCMS离子均为[M+H]。如果需

要,使用所述的柱和流动相通过半制备型HPLC纯化产物。在配备Luna®C18反相(3微米,3×75mm)柱的Agilent 1200系列LC/MS上分析样品的纯度,所述柱的流速为0.8毫升/分钟至1.0毫升/分钟,梯度为7分钟,并且运行时间为8.5分钟(方法1)。除非另有说明,否则流动相为乙腈(0.025%TFA)和H_2O(0.05%TFA)的混合物,温度维持在50℃。使用3μL注射液,通过220nm和254nm下的AUC进行定量(Agilent二极管阵列检测器),确定最终化合物的纯度>95%。

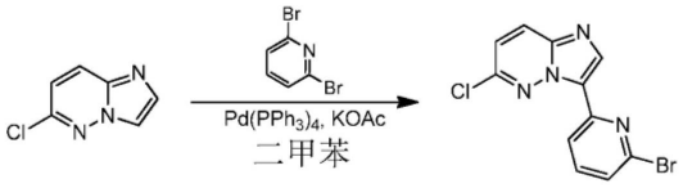
[0723] 实例1

[0724] 示例性合成程序第1号(化合物1至8)

[0725] 化合物1,N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺

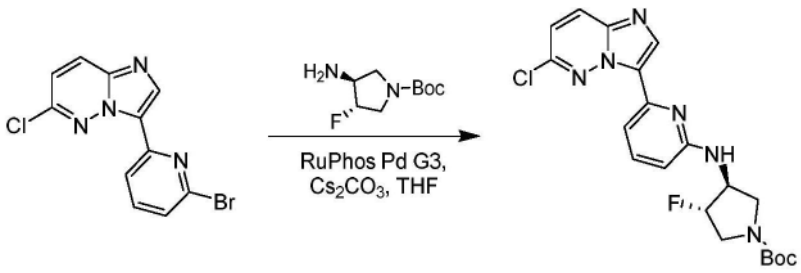
[0726] 

[0727] 步骤A.3-(6-溴-2-吡啶基)-6-氯-咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0728] 

[0729] 将2,6-二溴吡啶(23.14g,97.68mmol)、6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(5.00g,32.6mmol)、乙酸钾(6.39g,65.1mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(3.76g,3.26mmol)于二甲苯(150mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并且然后在140℃下在氮气气氛下搅拌15小时。然后将反应冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩。将所得粗产物在硅胶(石油醚中的0%至40%乙酸乙酯)上通过快速色谱法进行纯化以提供产物,然后用石油醚(9×10mL)将所述产物洗涤、过滤并在减压下浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 308.9$[M+H]^+$。

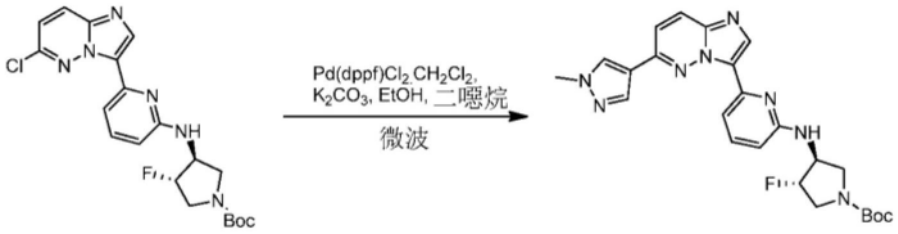
[0730] 步骤B.(3S,4S)-3-[[6-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0731] 

[0732] 将3-(6-溴-2-吡啶基)-6-氯-咪唑并[1,2-b]哒嗪(500mg,1.62mmol)、(3S,4S)-3-氨基-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(330mg,1.62mmol)、碳酸铯(1.58g,4.85mmol)和(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(135mg,0.162mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并且然后在80℃下在氮

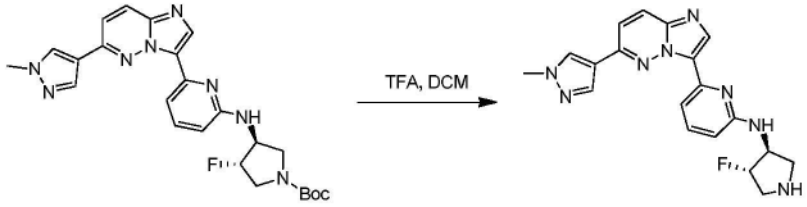
气气氛下搅拌2小时。然后将反应混合物冷却到室温，用水(20mL)稀释，并且用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将组合的有机层用饱和氯化钠水溶液(2×15mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥、过滤，并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0％至50％乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物：LCMS m/z 433.3[M+H]$^+$；^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 8.63-8.37(s,1H)，8.04-7.94(m,2H)，7.63(t,J＝7.9Hz,1H)，7.13(d,J＝9.4Hz,1H)，6.47(d,J＝8.1Hz,1H)，5.42-5.14(m,1H)，4.67-4.37(m,2H)，3.90(br dd,J＝5.0,11.7Hz,1H)，3.80-3.59(m,2H)，1.57-1.44(s,9H)。

[0733] 步骤C.(3S,4S)-3-氟-4-[[6-[6-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0734] 

[0735] 将(3S,4S)-3-[[6-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(60mg，0.139mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑(29mg，0.139mmol)、[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯(II)二氯甲烷络合物(11.3mg，0.014mmol)和碳酸钾(2M于水中，0.208mL)于乙醇(1mL)和二噁烷(2mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次，然后在90℃下通过微波加热20分钟。然后将反应混合物冷却到室温，过滤，并且在减压下浓缩以提供标题化合物：LCMS m/z 479.2[M+H]$^+$。

[0736] 步骤D.N-[(3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基]-6-[6-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]吡啶-2-胺

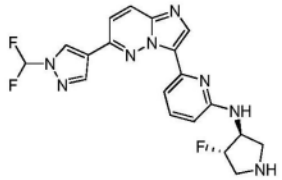
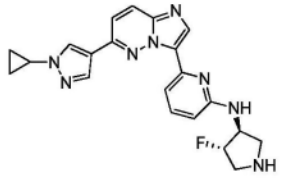
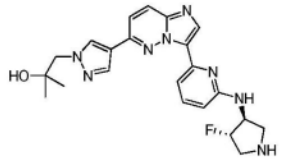
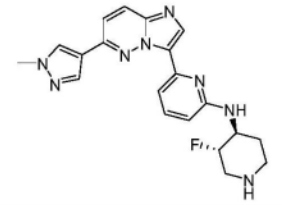
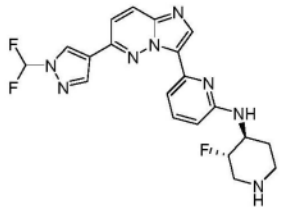
[0737] 

[0738] 向(3S,4S)-3-氟-4-[[6-[6-(1-甲基吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(60mg，0.125mmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.3mL，4.1mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时，并且然后过滤并在减压下浓缩。通过HPLC(Nano-micro Kromasil C18柱，3微米，100×40mm；8％至38％乙腈于含0.1％TFA的水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物：LCMS m/z 379.1[M+H]$^+$；^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.55-8.40(m,2H)，8.28-8.12(m,3H)，7.88(d,J＝9.5Hz,1H)，7.74(t,J＝7.9Hz,1H)，6.70(d,J＝8.3Hz,1H)，5.65-5.40(m,1H)，4.81(br d,J＝3.5Hz,1H)，4.04(s,3H)，3.91(dd,J＝6.2,12.7Hz,1H)，3.80-3.59(m,3H)。

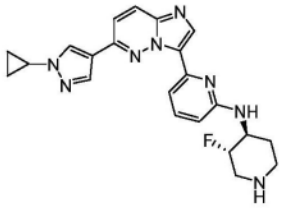
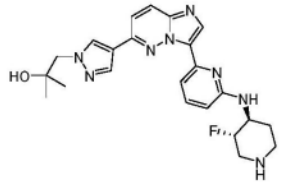
[0739] 表1中的化合物都是使用实例1中所描述的合成程序制备的。

[0740] 表1.根据实例1制备的另外的化合物。

[0741]

化合物编号	结构	IUPAC 名称	LCMS
2		6-(6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	415.0
3		6-(6-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	405.1
4		1-(4-(3-(6-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇	437.1
5		N-((3S,4S)-3-氟哌啶-4-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺	393.1
6		6-(6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-3-氟哌啶-4-基)吡啶-2-胺	429.0

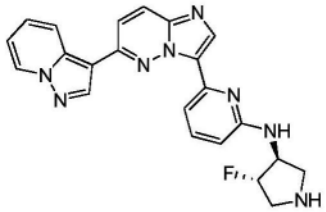
[0742]

7		6-(6-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-3-氟哌啶-4-基)吡啶-2-胺	419.1
8		1-(4-(3-(6-(((3S,4S)-3-氟哌啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇	451.1

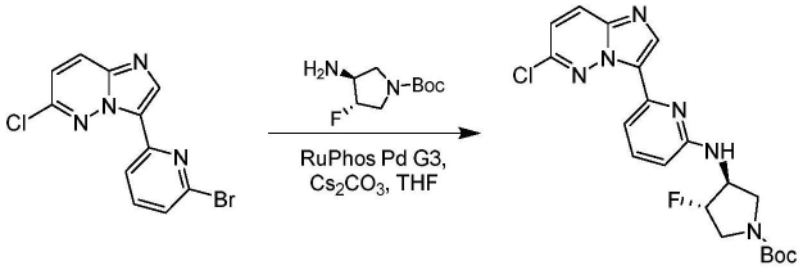
[0743] 实例2

[0744] 示例性合成程序第2号(化合物9至19)

[0745] 化合物9,N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-(6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺

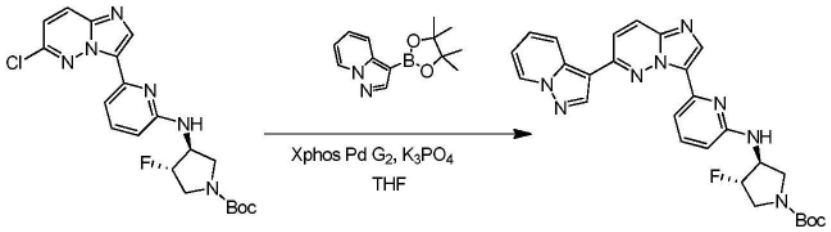
[0746] 

[0747] 步骤A.(3S,4S)-3-[[6-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0748] 

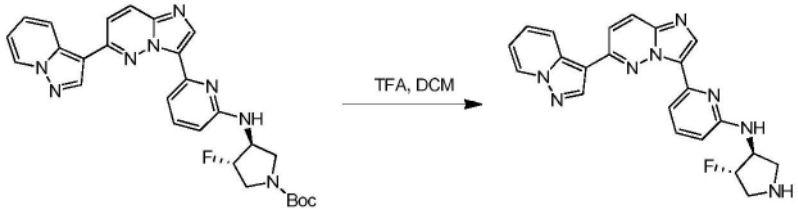
[0749] 将3-(6-溴-2-吡啶基)-6-氯-咪唑并[1,2-b]哒嗪(500mg,1.62mmol)、(3S,4S)-3-氨基-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(330mg,1.62mmol)、碳酸铯(1.58g,4.85mmol)和(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(135mg,0.162mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并且然后在80℃下在氮气气氛下搅拌2小时。然后将反应混合物冷却到室温,用水(20mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将组合的有机层用饱和氯化钠水溶液(2×15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至50%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 433.3$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 8.63-8.37(s,1H),8.04-7.94(m,2H),7.63(t,J=7.9Hz,1H),7.13(d,J=9.4Hz,1H),6.47(d,J=8.1Hz,1H),5.42-5.14(m,1H),4.67-4.37(m,2H),3.90(br dd,J=5.0,11.7Hz,1H),3.80-3.59(m,2H),1.57-1.44(s,9H)。

[0750] 步骤B.(3S,4S)-3-氟-4-[[6-(6-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0751] 

[0752] 将(3S,4S)-3-[[6-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.120g,0.277mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.074g,0.305mmol)、氯(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(0.022g,0.028mmol)和磷酸钾水溶液(1M,0.832mL)于四氢呋喃(2mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并且然后在80℃下通过微波加热1小时。然后将反应混合物冷却到室温,用水(5mL)稀释,并且用乙酸乙酯(2×5mL)萃取。将组合的有机层用饱和氯化钠水溶液(2×5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤,并且在减压下浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 515.4$[M+H]^+$。

[0753] 步骤C.N-[(3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基]-6-(6-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺

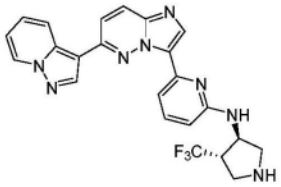
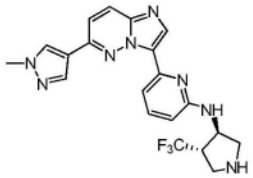
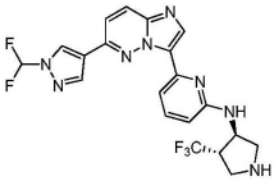
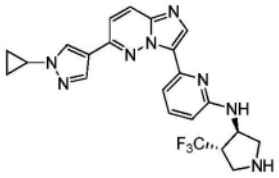
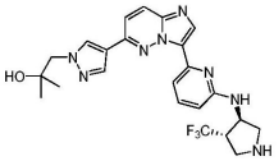
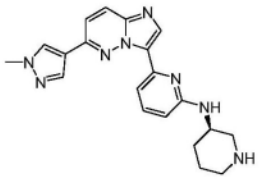
[0754] 

[0755] 向(3S,4S)-3-氟-4-[[6-(6-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.120g,0.233mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.770g,6.75mmol,0.500mL)。将混合物在20℃下搅拌2小时,并且然后过滤并在减压下浓缩。通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,5微米,150×30mm;15%至45%乙腈于含0.1%TFA的水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 415.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.74-8.65(m,2H),8.45-8.36(m,2H),8.19(d,J=9.7Hz,1H),8.04(d,J=9.7Hz,1H),7.95(d,J=7.4Hz,1H),7.75-7.67(m,1H),7.53(ddd,J=1.0,6.9,8.9Hz,1H),7.13(dt,J=1.3,6.9Hz,1H),6.70(d,J=8.2Hz,1H),5.60-5.42(m,1H),4.85-4.78(m,1H),3.90(dd,J=6.3,12.5Hz,1H),3.81-3.75(m,1H),3.71-3.60(m,2H)。

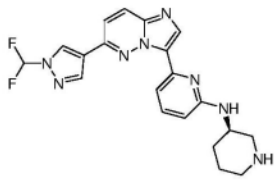
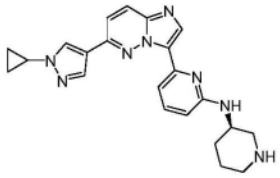
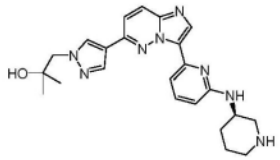
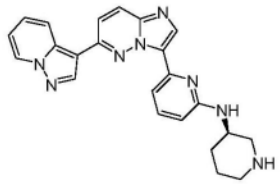
[0756] 表2中的化合物都是使用实例2中所描述的合成程序制备的。

[0757] 表2.根据实例2制备的另外的化合物。

[0758]

化合物编号	结构	IUPAC 名称	LCMS
10		6-(6-(吡唑并[[1,5-a]吡啶-3-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3R,4S)-4-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	465.1
11		6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3R,4S)-4-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	429.0
12		6-(6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3R,4S)-4-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	465.0
13		6-(6-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3R,4S)-4-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	455.0
14		2-甲基-1-(4-(3-(6-(((3R,4S)-4-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇	487.1
15		(R)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(哌啶-3-基)吡啶-2-胺	375.2

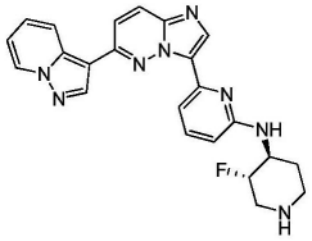
[0759]

16		(R)-6-(6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(哌啶-3-基)吡啶-2-胺	411.2
17		(R)-6-(6-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(哌啶-3-基)吡啶-2-胺	401.2
18		(R)-2-甲基-1-(4-(3-(6-(哌啶-3-基氨基)吡啶-2-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇	433.2
19		(R)-N-(哌啶-3-基)-6-(6-(吡唑并[[1,5-a]吡啶-3-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺	411.2

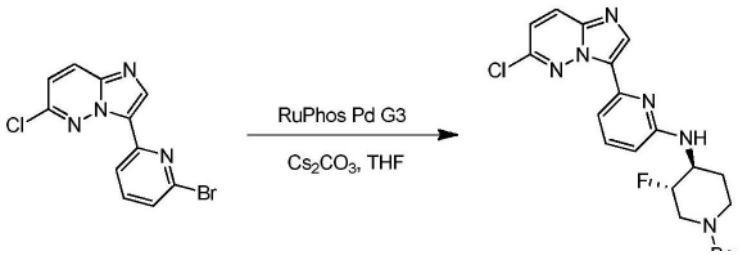
[0760] 实例3

[0761] 示例性合成程序第3号(化合物20)

[0762] 化合物20,N-((3S,4S)-3-氟哌啶-4-基)-6-(6-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺

[0763] 

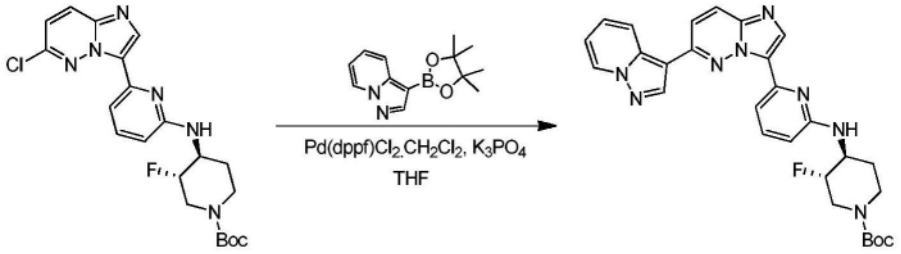
[0764] 步骤A.(3S,4S)-4-[[6-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0765] 

[0766] 将3-(6-溴-2-吡啶基)-6-氯-咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.150g,0.485mmol)、(3S,4S)-4-氨基-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.106g,0.485mmol)、(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(0.041g,0.048mmol)和碳酸铯(0.395g,1.21mmol)于四氢呋喃(4mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并且然后在80℃下在氮气气氛下搅拌10小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至100%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提

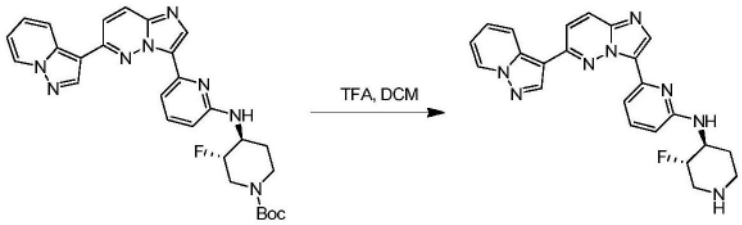
供标题化合物:LCMS m/z 447.3[M+H]$^+$。

[0767] 步骤B.(3S,4S)-3-氟-4-[[6-(6-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0768] 

[0769] 将(3S,4S)-4-[[6-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]-3-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.100g,0.224mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(0.055g,0.224mmol)、氯(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(0.018g,0.022mmol)和磷酸钾水溶液(1M,0.67mL)于THF(3mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并且然后在90℃下通过微波加热5小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 529.4[M+H]$^+$。

[0770] 步骤C.N-[(3S,4S)-3-氟-4-哌啶基]-6-(6-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺

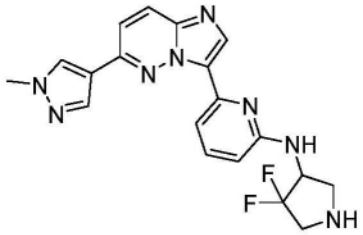
[0771] 

[0772] 向(3S,4S)-3-氟-4-[[6-(6-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.030g,0.057mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.058g,0.506mmol,0.038mL)。将混合物在20℃下搅拌2小时,并且然后过滤并在减压下浓缩。将所得粗产物通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,3微米,100×40mm;5%至25%乙腈于含0.1%TFA的水中)进行纯化以得到产物,将所述产物通过HPLC(Xtimate C18柱;3微米,100×40mm,15%至45%乙腈于10mM NH_4CO_3水溶液中)进一步纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 429.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.74-8.62(m,2H),8.52(d,J=8.9Hz,1H),8.29-8.15(m,1H),8.04(d,J=9.5Hz,1H),7.86-7.77(m,2H),7.61(t,J=7.9Hz,1H),7.53-7.38(m,1H),7.10(t,J=6.4Hz,1H),6.63(d,J=8.4Hz,1H),4.81-4.56(m,1H),4.39-4.21(m,1H),3.28(br d,J=3.3Hz,1H),3.15-2.98(m,1H),2.97-2.78(m,2H),2.43-2.24(m,1H),1.72-1.55(m,1H)。

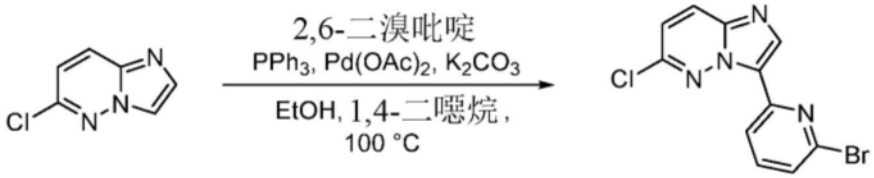
[0773] 实例4

[0774] 示例性合成程序第4号(化合物21至53)

[0775] 化合物21,N-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺

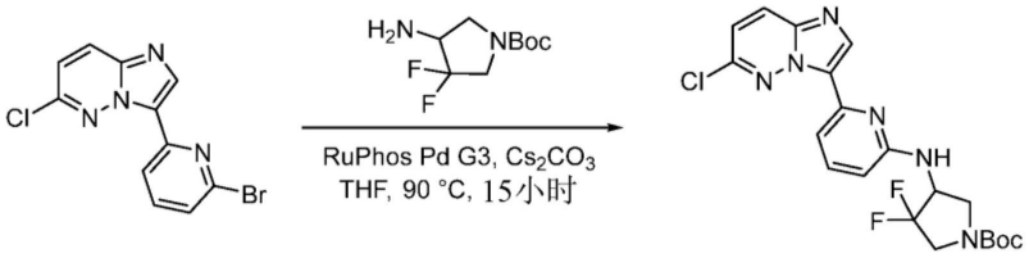
[0776] 

[0777] 步骤A.3-(6-溴吡啶-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0778] 

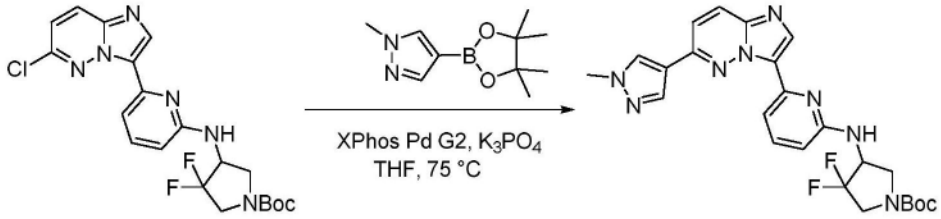
[0779] 向配备有磁力搅拌棒的厚壁可密封烧瓶中添加6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(1.00g,6.51mmol)、2,6-二溴吡啶(2.31g,9.77mmol)、三苯基膦(0.171g,0.651mmol)、碳酸钾(2.70g,19.54mmol)、乙酸钯(II)(0.073g,0.326mmol)、1,4-二噁烷(20mL)和乙醇(10mL)。将容器用聚四氟乙烯螺帽密封,并且温热到100℃。18小时后,将反应混合物冷却到室温,用乙酸乙酯(2×10mL)稀释,通过二氧化硅过滤,并且在减压下浓缩。然后通过在硅胶(己烷中的0%至100%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以得到标题化合物:LCMS m/z 308.9[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.52(d,J=7.9Hz,1H),8.44(s,1H),8.14(dd,J=9.5,0.7Hz,1H),7.84-7.77(m,1H),7.52(d,J=7.9Hz,1H),7.42(dd,J=9.5,0.7Hz,1H)。

[0780] 步骤B.4-((6-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)-3,3-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0781] 

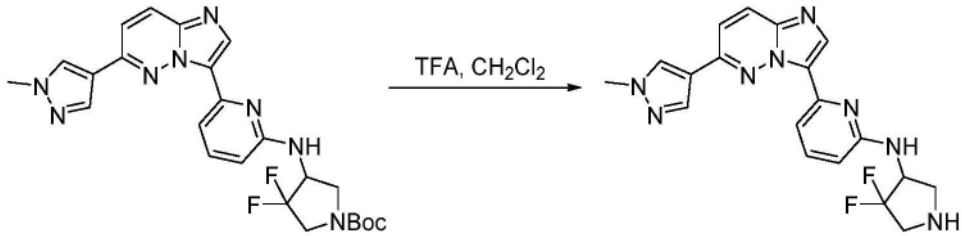
[0782] 向配备有磁力搅拌棒的厚壁可密封烧瓶中添加3-(6-溴吡啶-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.741g,2.39mmol)、4-氨基-3,3-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.532g,2.39mmol)、RuPhos Pd G3(0.200g,0.239mmol)和碳酸铯(2.34g,7.18mmol)。用橡胶隔膜密封容器,并且用氮气冲洗30分钟。然后通过注射器添加四氢呋喃(15mL,干燥并储存在4 Å分子筛上,通过用氮气喷射30分钟脱氧)。去除隔膜,并且用聚四氟乙烯螺帽迅速密封烧瓶。将反应混合物温热到90℃,持续15小时,然后冷却到室温,用乙酸乙酯(2×25mL)稀释,通过二氧化硅过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(己烷中的0%至100%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以产生标题化合物:LCMS m/z 451.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.53(s,1H),7.74(d,J=7.4Hz,1H),7.62(t,J=7.8Hz,1H),7.46-7.41(m,1H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),6.63(d,J=8.3Hz,1H),5.36-5.15(m,1H),4.03-3.44(m,5H),1.41(s,9H)。

[0783] 步骤C.3,3-二氟-4-((6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0784] 

[0785] 向配备有搅拌棒的微波小瓶中添加4-((6-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)-3,3-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.088g,0.196mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(0.081g,0.392mmol)和XPhos Pd G2(0.022g,0.029mmol)。用压力释放帽密封容器,并且用氮气吹扫30分钟。然后添加磷酸三钾水溶液(1.0M,0.783mL,0.783mmol,通过用氮气喷射30分钟脱氧)和四氢呋喃(1.5mL,干燥并储存在4 Å分子筛上,通过用氮气喷射30分钟脱氧),并且将所得反应温热到75℃。6小时后,将反应混合物冷却到室温,用乙酸乙酯(10mL)稀释,经硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(已烷中的0%至100%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以得到标题化合物:LCMS m/z496.9[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.52(s,1H),8.44(s,1H),8.23-8.15(m,2H),8.06-8.02(m,1H),7.65-7.61(m,1H),7.08(d,J=8.3Hz,1H),6.61(d,J=8.3Hz,1H),5.30(d,J=9.7Hz,1H),3.94(s,3H),3.92-3.85(m,2H),3.83-3.67(m,2H),3.26-3.11(m,1H),1.41(s,9H)。

[0786] 步骤D.N-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺

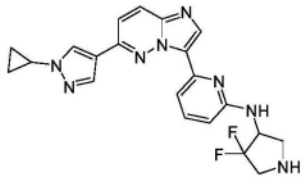
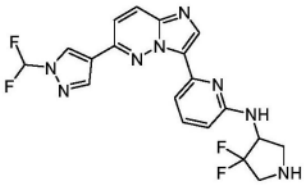
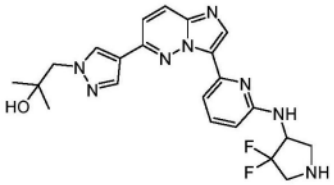
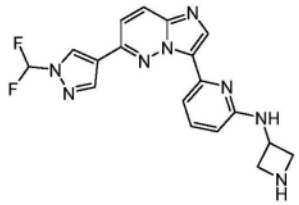
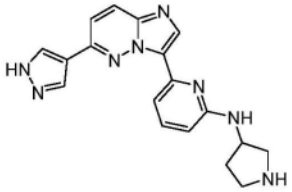
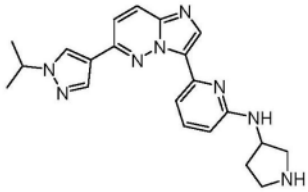
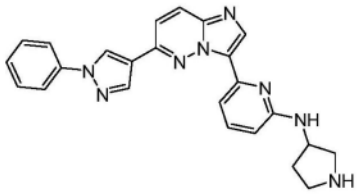
[0787] 

[0788] 向微波小瓶中添加3,3-二氟-4-((6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.166g,0.335mmol)、二氯甲烷(2.0mL)和三氟乙酸(1.0mL)。用压力释放帽密封小瓶,并且在室温下搅拌18小时。然后在减压下浓缩反应以得到粗产物,将所述粗产物通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,5微米,75×30mm;5%至40%乙腈于含0.1%TFA的水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 397.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.47(s,1H),8.41(s,1H),8.21-8.13(m,3H),7.81-7.70(m,2H),6.76-6.70(m,1H),5.48-5.24(m,1H),4.10-4.03(m,1H),4.02(s,3H),3.99-3.79(m,3H),3.50-3.35(m,2H)。

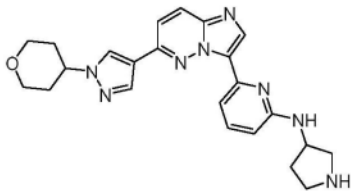
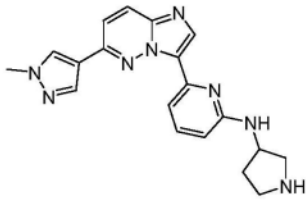
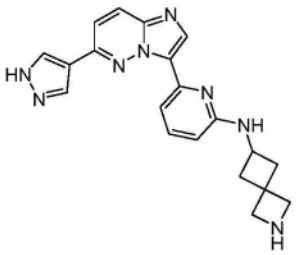
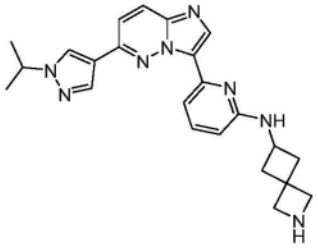
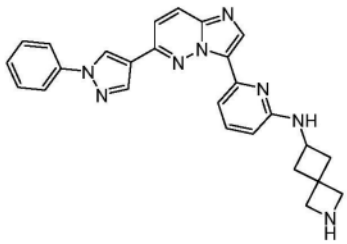
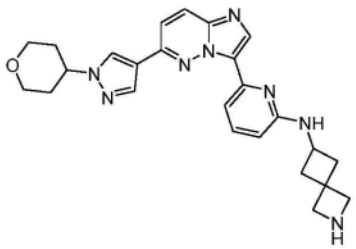
[0789] 表3中的化合物都是使用实例4中所描述的化学作用制备的。

[0790] 表3.根据实例4制备的另外的化合物。

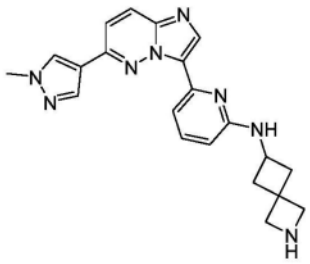
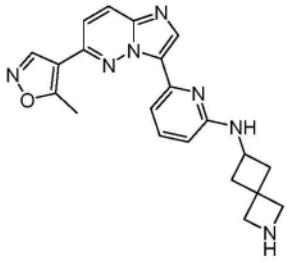
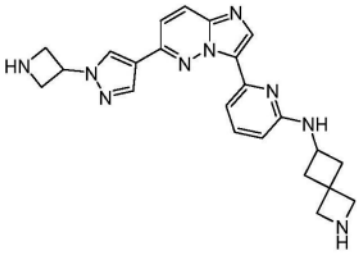
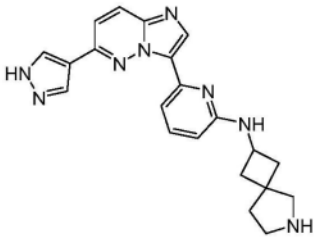
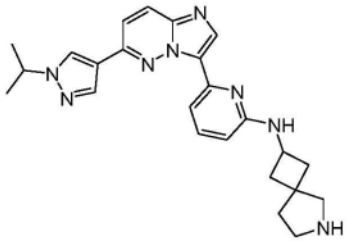
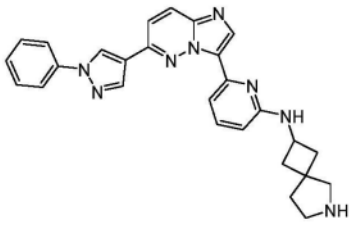
[0791]

化合物编号	结构	IUPAC 名称	LCMS
22		6-(6-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	423.2
23		6-(6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	433.2
24		1-(4-(3-(6-((4,4-二氟吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-6-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇	455.2
25		N-(氮杂环丁烷-3-基)-6-(6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺	383.1
26		6-(6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	347.1
27		6-(6-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	389.2
28		6-(6-(1-苯基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	423.2

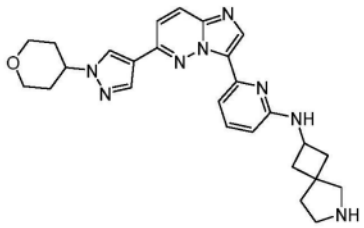
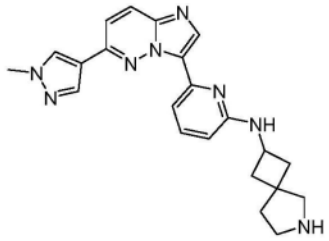
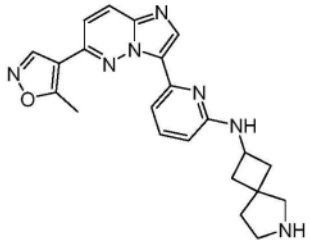
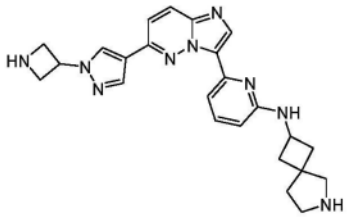
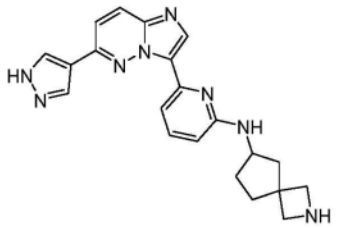
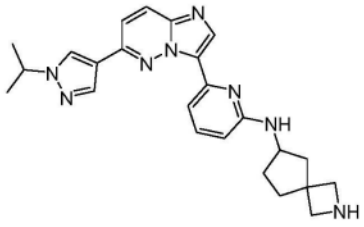
[0792]

29		N-(吡咯烷-3-基)-6-(6-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺	431.2
30		6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	361.2
31		N-(6-(6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.3]庚-6-胺	373.2
32		N-(6-(6-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.3]庚-6-胺	415.2
33		N-(6-(6-(1-苯基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.3]庚-6-胺	449.2
34		N-(6-(6-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.3]庚-6-胺	457.2

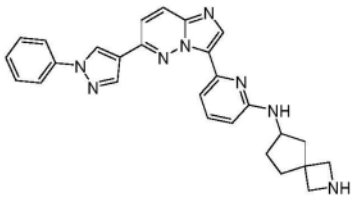
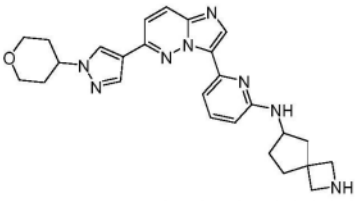
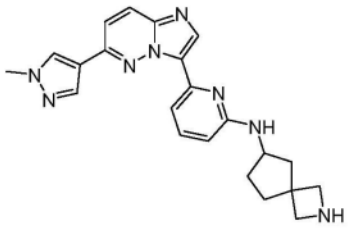
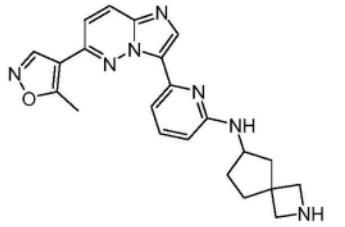
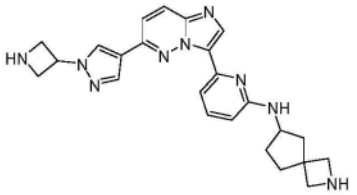
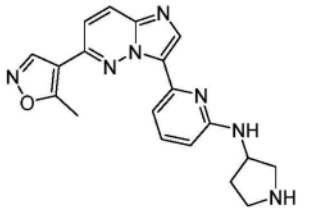
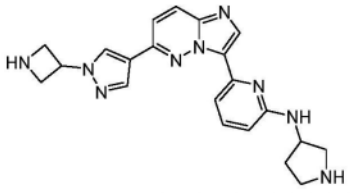
[0793]

35		N-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.3]庚-6-胺	387.2
36		N-(6-(6-(5-甲基异噁唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.3]庚-6-胺	388.2
37		N-(6-(6-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.3]庚-6-胺	428.2
38		N-(6-(6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-6-氮杂螺[[3.4]辛-2-胺	387.2
39		N-(6-(6-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-6-氮杂螺[[3.4]辛-2-胺	429.2
40		N-(6-(6-(1-苯基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-6-氮杂螺[[3.4]辛-2-胺	463.2

[0794]

41		N-(6-(6-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-6-氮杂螺[[3.4]辛-2-胺	471.3
42		N-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-6-氮杂螺[[3.4]辛-2-胺	401.2
43		N-(6-(6-(5-甲基异噁唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-6-氮杂螺[[3.4]辛-2-胺	402.2
44		N-(6-(6-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-6-氮杂螺[[3.4]辛-2-胺	442.2
45		N-(6-(6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.4]辛-6-胺	387.2
46		N-(6-(6-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.4]辛-6-胺	429.3

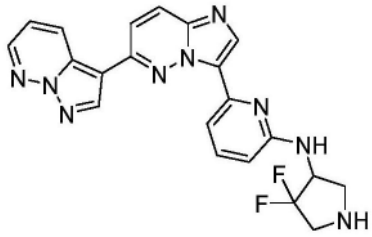
[0795]

47		N-(6-(6-(1-苯基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.4]辛-6-胺	463.2
48		N-(6-(6-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.4]辛-6-胺	471.3
49		N-(6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.4]辛-6-胺	401.2
50		N-(6-(6-(5-甲基异噁唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.4]辛-6-胺	402.2
51		N-(6-(6-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.4]辛-6-胺	442.2
52		6-(6-(5-甲基异噁唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	362.1
53		6-(6-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	402.2

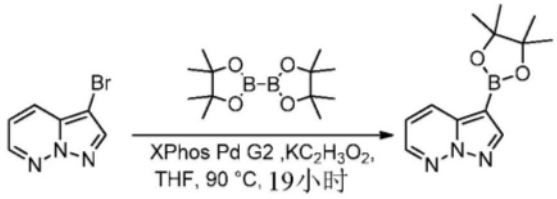
[0796] 实例5

[0797] 示例性合成程序第5号(化合物54至67)

[0798] 化合物54,N-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)-6-(6-(吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪3-基)吡啶-2-胺

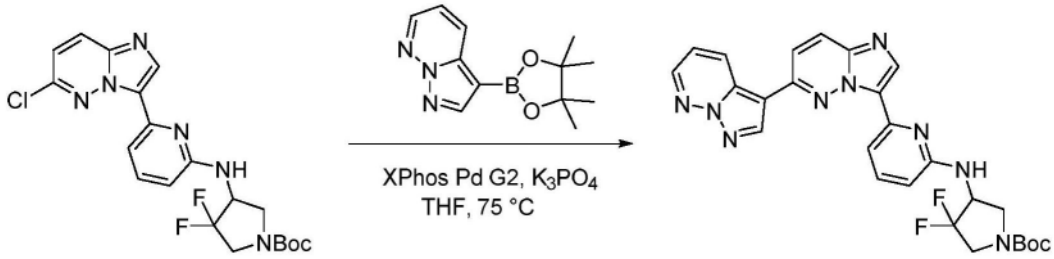
[0799] 

[0800] 步骤A.3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑并[1,5-b]哒嗪

[0801] 

[0802] 向配备有搅拌棒的微波小瓶中添加3-溴吡唑并[1,5-b]哒嗪(0.100g,0.505mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(0.256g,1.01mmol),乙酸钾(0.154g,1.57mmol)和XPhos Pd G2(0.019g,0.025mmol)。用压力释放帽密封容器,并且用氮气冲洗30分钟。添加四氢呋喃(3mL,干燥并储存在4 Å分子筛上,通过用氮气喷射30分钟脱氧),并且将反应温热到90℃。然后在18小时后,将反应冷却到室温,用乙酸乙酯(2×5mL)稀释,通过二氧化硅过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(已烷中的0%至100%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以得到标题化合物:LCMS m/z 246.1$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.42(d,J=4.5Hz,1H),8.38(d,J=9.0Hz,1H),8.22(s,1H),7.27(t,J=9.0,4.4Hz,1H),1.37(s,12H)。

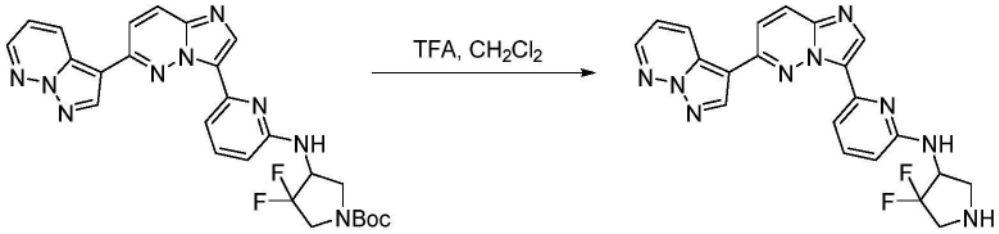
[0803] 步骤B.3,3-二氟-4-((6-(6-(吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪3-基)吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0804] 

[0805] 向配备有搅拌棒的微波小瓶中添加4-((6-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)-3,3-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.089g,0.197mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑并[1,5-b]哒嗪(0.097g,0.395mmol)和XPhos Pd G2(0.022g,0.030mmol)。用压力释放帽密封容器,并且用氮气冲洗30分钟。添加磷酸三钾水溶液(1.0M,0.790毫升,0.790mmol),通过用氮气喷射30分钟脱氧)和四氢呋喃(1.0mL,干燥并储存在4 Å分子筛上,通过用氮气喷射30分钟脱氧),并且将所得反应温热到75℃。然后在6小时后,将反应混合物冷却到室温,用乙酸乙酯(5mL)稀释,经硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(已烷中的0%至100%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以得到标题化合物:LCMS m/z 533.9$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.96(s,1H),8.84(dd,J=9.1,1.9Hz,1H),8.65(dd,J=4.5,1.8Hz,1H),8.39(s,1H),8.31(d,J=9.5Hz,1H),7.93(d,J=9.5Hz,1H),7.84(d,J=7.4Hz,1H),7.52(dd,J=9.1,4.5Hz,1H),7.15(d,J

＝8.4Hz,1H),6.66(d,J＝8.3Hz,1H),5.43-5.18(m,1H),3.98-3.66(m,4H),3.26-3.16(m,1H),1.41(s,9H)。

[0806] 步骤C.N-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)-6-(6-(吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪3-基)吡啶-2-胺

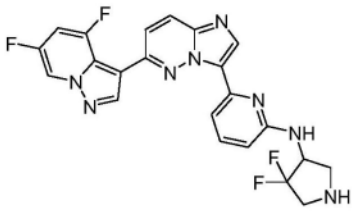
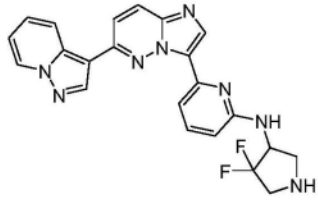
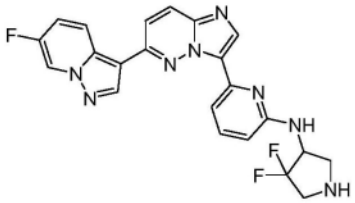
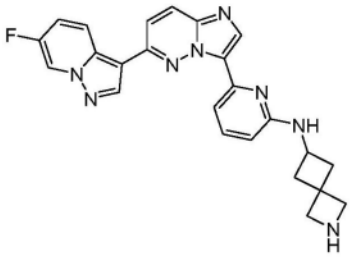
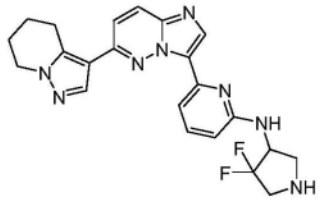
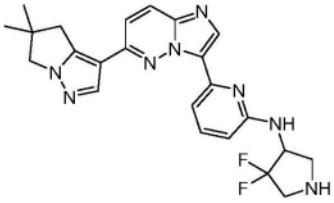
[0807] 

[0808] 向微波小瓶中添加3,3-二氟-4-((6-(6-(吡唑并[1,5-b]哒嗪-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.140g,0.262mmol)、二氯甲烷(2.0mL)和三氟乙酸(1.0mL)。用压力释放帽密封小瓶,并且在室温下搅拌过夜。然后在减压下浓缩反应以得到粗产物,将所述粗产物通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,5微米,75×30mm;5％至40％乙腈于含0.1％TFA的水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 434.2$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.89(dd,J＝9.1,2.1Hz,1H),8.78(s,1H),8.55(dd,J＝4.5,1.9Hz,1H),8.36(s,1H),8.18(d,J＝9.4Hz,1H),8.01-7.89(m,2H),7.74(dd,J＝8.4,7.4Hz,1H),7.47-7.40(m,1H),6.75(dd,J＝8.3,0.9Hz,1H),5.43-5.28(m,1H),4.97-4.86(m,1H),4.08-3.79(m,3H),3.50-3.35(m,2H)。

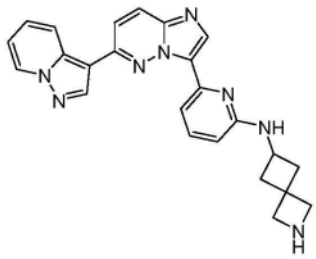
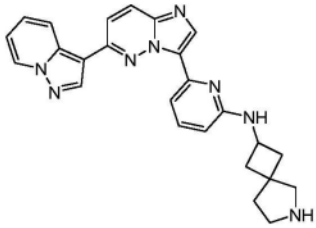
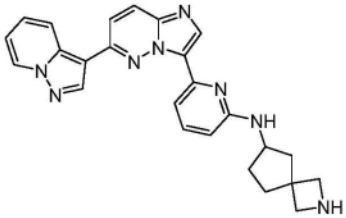
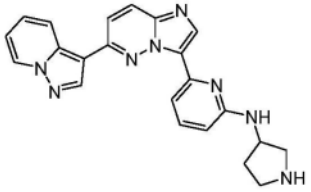
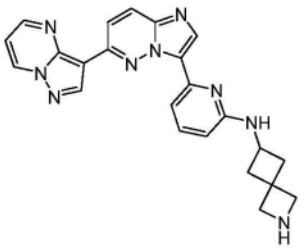
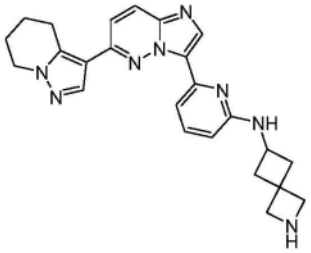
[0809] 表4中的化合物都是使用实例5中所描述的化学作用制备的。

[0810] 表4.根据实例5制备的另外的化合物。

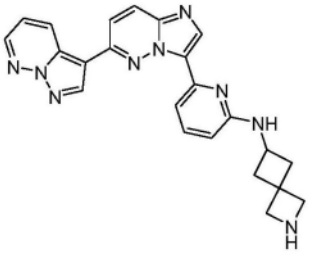
[0811]

化合物编号	结构	IUPAC 名称	LCMS
55		6-(6-(4,6-二氟吡唑并[[1,5-a]吡啶-3-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	469.1
56		N-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)-6-(6-(吡唑并[[1,5-a]吡啶-3-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺	433.2
57		N-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)-6-(6-(6-氟吡唑并[[1,5-a]吡啶-3-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺	450.8
58		N-(6-(6-(6-氟吡唑并[[1,5-a]吡啶-3-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.3]庚-6-胺	441.0
59		N-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)-6-(6-(4,5,6,7--四氢吡唑并[[1,5-a]吡啶-3-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺	437.2
60		N-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)-6-(6-(5,5-二甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[[1,2-b]吡唑-3-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺	451.2

[0812]

61		N-(6-(6-(吡唑并[[1,5-a]吡啶-3-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.3]庚-6-胺	423.2
62		N-(6-(6-(吡唑并[[1,5-a]吡啶-3-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-6-氮杂螺[[3.4]辛-2-胺	437.2
63		N-(6-(6-(吡唑并[[1,5-a]吡啶-3-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.4]辛-6-胺	437.2
64		6-(6-(吡唑并[[1,5-a]吡啶-3-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	397.2
65		N-(6-(6-(吡唑并[[1,5-a]嘧啶-3-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.3]庚-6-胺	424.0
66		N-(6-(6-(4,5,6,7-四氢吡唑并[[1,5-a]吡啶-3-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.3]庚-6-胺	427.0

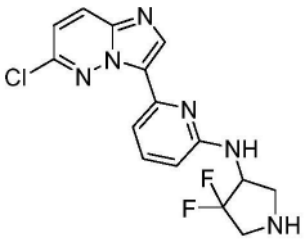
[0813]

67		N-(6-(6-(吡唑并[[1,5-b]哒嗪-3-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-2-氮杂螺[[3.3]庚-6-胺	424.0

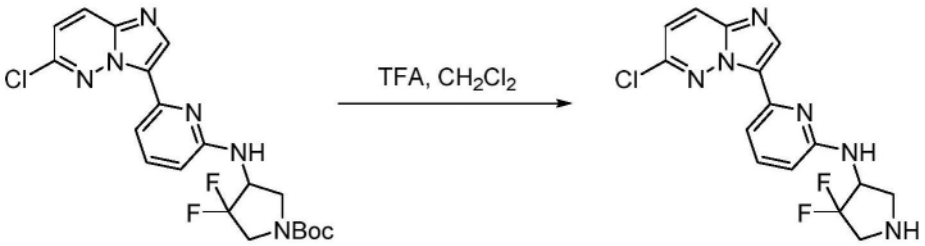
[0814] 实例6

[0815] 示例性合成程序第6号(化合物68)

[0816] 化合物68,6-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺

[0817] 

[0818] 步骤A.6-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(4,4-二氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺

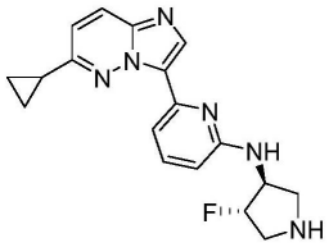
[0819] 

[0820] 向微波小瓶中依次添加4-((6-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)-3,3-二氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.049g,0.108mmol)、二氯甲烷(2.0mL)和三氟乙酸(1.0mL)。用压力释放帽密封小瓶,并且在室温下搅拌过夜。然后在减压下浓缩反应以得到粗产物,将所述粗产物通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,5微米,75×30mm;5%至25%乙腈于含0.1%TFA的水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 351.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.46(s,1H),8.15(d,J=9.3Hz,1H),7.93(d,J=7.7Hz,1H),7.73-7.65(m,1H),7.45-7.36(m,1H),6.75-6.67(m,1H),5.38-5.25(m,1H),4.11-3.79(m,3H),3.50-3.40(m,1H),3.21(d,J=7.4Hz,1H),1.34-1.28(m,1H)。

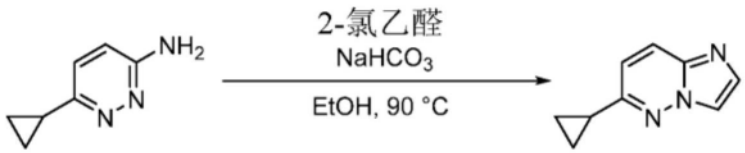
[0821] 实例7

[0822] 示例性合成程序第7号(化合物69至80)

[0823] 化合物69,6-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺

[0824] 

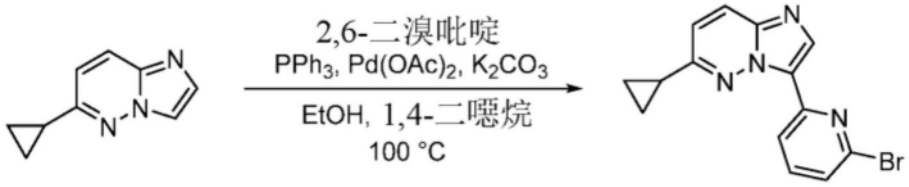
[0825] 步骤A.6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0826] 

[0827] 向配备有磁力搅拌棒的厚壁可密封烧瓶中添加6-环丙基哒嗪-3-胺(2.50g,18.5mmol)、碳酸氢钠(3.88g,46.2mmol)、乙醇(75mL)和2-氯乙醛(7.20mL,48.4mmol,45%

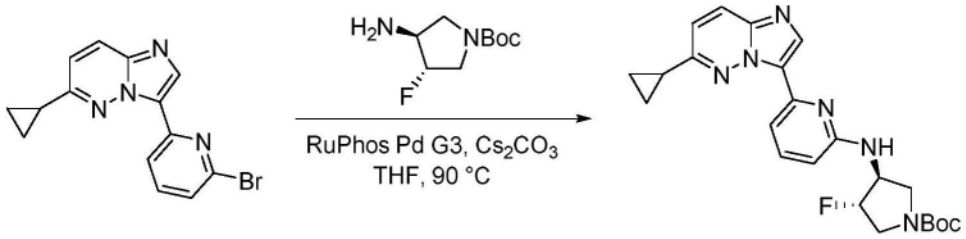
重量于H_2O中)。用聚四氟乙烯螺帽密封容器,并且将反应混合物温热到90℃。8小时后,将反应混合物冷却到室温,通过二氧化硅过滤,倒入水(20mL)中,并且用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(2×20mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(已烷中的0%至100%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以得到标题化合物:LCMS m/z160.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.95(d,J=1.3Hz,1H),7.83(d,J=9.4Hz,1H),7.62(d,J=1.3Hz,1H),7.09(d,J=9.4Hz,1H),2.22-2.07(m,1H),1.15-1.00(m,4H)。

[0828] 步骤B.3-(6-溴吡啶-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0829] 

[0830] 向配备有磁力搅拌棒的厚壁可密封烧瓶中添加6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.118g,0.739mmol)、2,6-二溴吡啶(0.263g,1.11mmol)、三苯基膦(0.019g,0.074mmol)、碳酸钾(0.307g,2.22mmol)、乙酸钯(II)(0.008g,0.037mmol)、1,4-二噁烷(2.0mL)和乙醇(1.0mL)。用聚四氟乙烯螺帽密封烧瓶,并且将反应混合物温热到100℃,持续9小时。然后将反应混合物冷却到室温,用乙酸乙酯(30mL)稀释,通过二氧化硅过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(已烷中的0%至100%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以递送标题化合物:LCMS m/z 316.9[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.57(d,J=7.8Hz,1H),8.30(s,1H),8.14(d,J=9.5Hz,1H),7.94-7.86(m,1H),7.56(d,J=7.9Hz,1H),7.28(d,J=9.4Hz,1H),2.38-2.23(m,1H),1.41-1.07(m,4H)。

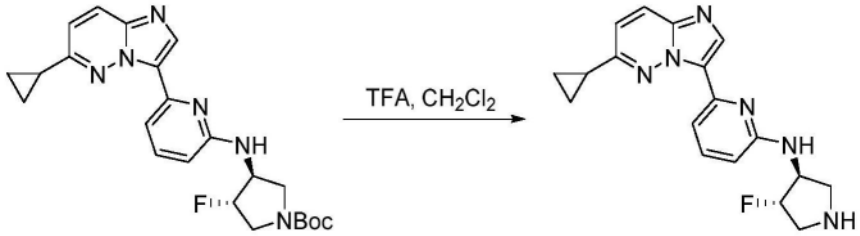
[0831] 步骤C.(3S,4S)-3-((6-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0832] 

[0833] 向配备有磁力搅拌棒的微波小瓶中添加3-(6-溴吡啶-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.094g,0.298mmol)、(3S,4S)-3-氨基-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.061g,0.298mmol)、(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(0.025g,0.030mmol)和碳酸铯(0.291g,0.894mmol)。用压力释放帽密封容器,并且用氮气冲洗30分钟。添加四氢呋喃(1.0mL,干燥并储存在4 Å分子筛上,通过用氮气喷射30分钟脱氧),并且将所得反应混合物温热到90℃。9小时后,将反应混合物冷却到室温,用乙酸乙酯(2×5mL)稀释,通过二氧化硅过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(已烷中的0%至100%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以产生标题化合物:LCMS m/z 439.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.25(s,1H),8.06(d,J=9.4Hz,1H),7.81(d,J=7.4Hz,1H),7.56(t,J=7.8Hz,1H),7.16(d,J=9.4Hz,1H),6.50(d,J=8.3Hz,1H),5.20

(d,J＝50.9Hz,1H),4.71-4.40(m,1H),3.80-3.36(m,5H),2.39-2.22(m,1H),1.40(s,9H),1.18-1.06(m,4H)。

[0834] 步骤D.6-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺

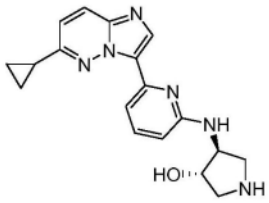
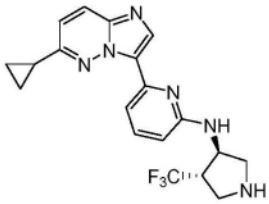
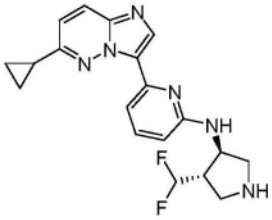
[0835] 

[0836] 向微波小瓶中添加(3S,4S)-3-((6-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.025g,0.058mmol)、二氯甲烷(1.0mL)和三氟乙酸(1.0mL)。用压力释放帽密封小瓶,并且将反应在室温下搅拌过夜。然后在减压下浓缩反应以得到粗产物,将所述粗产物通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,5微米,75×30mm;5%至30%乙腈于含0.1%三氟乙酸的水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 339.2$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.41(s,1H),8.16-8.05(m,1H),8.02(dt,J＝7.5,0.7Hz,1H),7.72-7.63(m,1H),7.45-7.35(m,1H),6.65(dt,J＝8.5,0.9Hz,1H),5.62-5.40(m,1H),4.81-4.73(m,1H),3.96-3.83(m,1H),3.80-3.54(m,4H),2.44-2.21(m,1H),1.35-1.11(m,5H)。

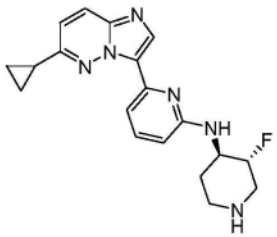
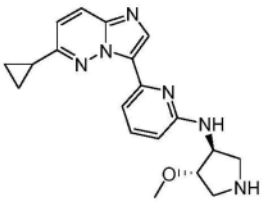
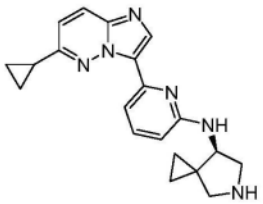
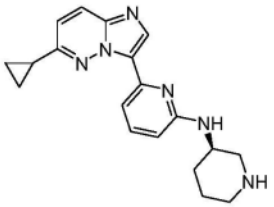
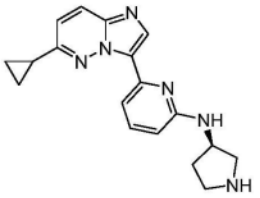
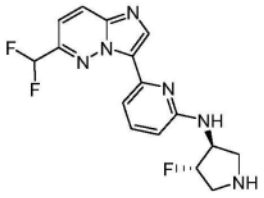
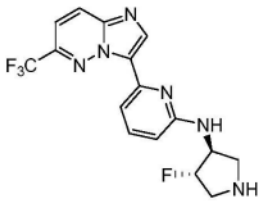
[0837] 表5中的化合物都是使用实例7中所描述的化学作用制备的。

[0838] 表5.根据实例7制备的另外的化合物。

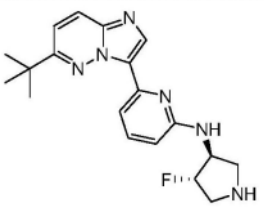
[0839]

化合物编号	结构	IUPAC 名称	LCMS
70		(3S,4S)-4-((6-(6-环丙基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-3-醇	337.2
71		6-(6-环丙基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3R,4S)-4-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	389.2
72		6-(6-环丙基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3R,4S)-4-(二氟甲基)吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	371.2

[0840]

73		6-(6-环丙基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3R,4R)-3-氟哌啶-4-基)吡啶-2-胺	353.2
74		6-(6-环丙基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-甲氧基吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	351.2
75		(R)-N-(6-(6-环丙基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-5-氮杂螺[[2.4]庚-7-胺	346.9
76		(R)-6-(6-环丙基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(哌啶-3-基)吡啶-2-胺	335.2
77		(R)-6-(6-环丙基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	320.9
78		6-(6-(二氟甲基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	449.0
79		N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-(6-(三氟甲基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺	367.1

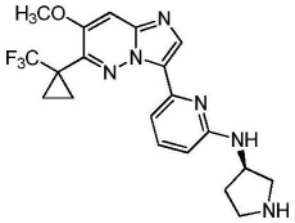
[0841]

80		6-(6-(叔丁基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	355.2

[0842] 实例8

[0843] 示例性合成程序第8号(化合物81至86)

[0844] 化合物81,(R)-6-(7-甲氧基-6-(1-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺

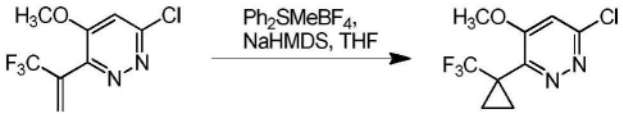
[0845] 

[0846] 步骤A.6-氯-4-甲氧基-3-[1-(三氟甲基)乙烯基]哒嗪

[0847] 

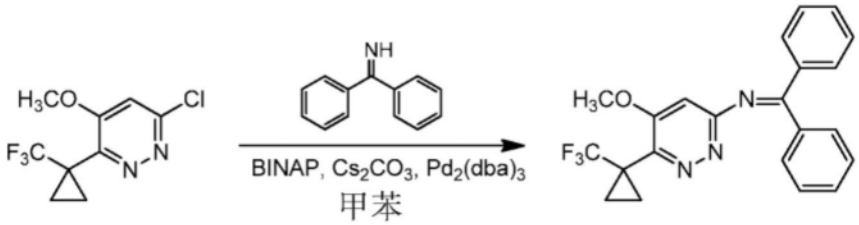
[0848] 将3,6-二氯-4-甲氧基-哒嗪(8.47g,47.3mmol)、4,4,6-三甲基-2-[1-(三氟甲基)乙烯基]-1,3,2-二氧杂环己硼烷(7.00g,31.5mmol),碳酸铯(25.68g,78.82mmol)和[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(2.31g,3.15mmol)于甲苯(120mL)和水(40mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并且然后在在90℃下在氮气气氛下搅拌10小时。然后将反应混合物冷却到室温,用水(50mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将组合的有机层用饱和氯化钠水溶液(2×50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至25%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 239.1[M+H]$^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.02(s,1H),6.40(d,J=1.3Hz,1H),6.16(d,J=1.1Hz,1H),3.98(s,3H)。

[0849] 步骤B.6-氯-4-甲氧基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]哒嗪

[0850] 

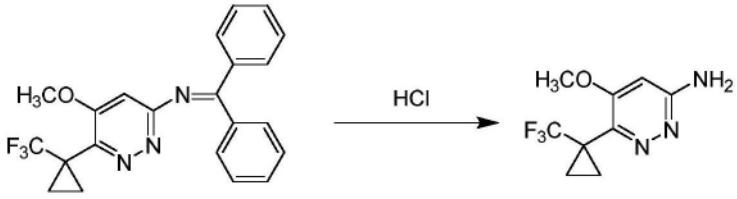
[0851] 向6-氯-4-甲氧基-3-[1-(三氟甲基)乙烯基]哒嗪(3.80g,15.9mmol)和甲基(二苯基)四氟硼酸锍(5.51g,19.1mmol)于四氢呋喃(100mL)中的冷却的0℃溶液中添加双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠于四氢呋喃(1M,31.85mL,31.85mmol)中的溶液。将所得混合物在0℃下搅拌30分钟,并且然后在2小时内温热到20℃。然后将反应混合物冷却到0℃,通过添加水(50mL)淬灭,并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将组合的有机层用饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至30%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 253.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.90-6.72(s,1H),3.89-3.77(s,3H),1.41-1.33(m,2H),1.14-1.05(m,2H)。

[0852] 步骤C.N-[5-甲氧基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]哒嗪-3-基]-1,1-二苯基-甲亚胺

[0853] 

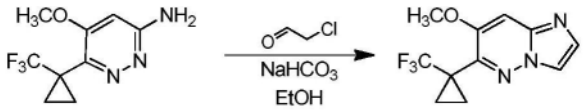
[0854] 将6-氯-4-甲氧基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]哒嗪(2.50g,9.90mmol)、二苯基甲亚胺(2.15g,11.9mmol,1.99mL)、碳酸铯(9.67g,29.7mmol)、(±)-2,2-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘(0.616g,0.990mmol)和三-(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.906g,0.990mmol)于甲苯(50mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并且然后在100℃下在氮气气氛下搅拌16小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至50%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 398.2[M+H]$^+$。

[0855] 步骤D.5-甲氧基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]哒嗪-3-胺

[0856] 

[0857] 向N-[5-甲氧基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]哒嗪-3-基]-1,1-二苯基-甲亚胺(3.00g,7.55mmol)于四氢呋喃(30mL)中的溶液中添加盐酸(6M,18.87mL)。将混合物在20℃下搅拌3小时,并且然后用乙酸乙酯(2×20mL)洗涤。通过添加氢氧化钠水溶液(6N,20mL)将水层碱化到pH=8至9,导致形成沉淀物。将所得混合物过滤,并且收集固体并在减压下干燥以提供标题化合物:LCMS m/z 234.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ6.03(br d,J=4.1Hz,1H),3.74(s,3H),1.34-1.21(m,2H),1.04(br s,2H)。

[0858] 步骤E.7-甲氧基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0859] 

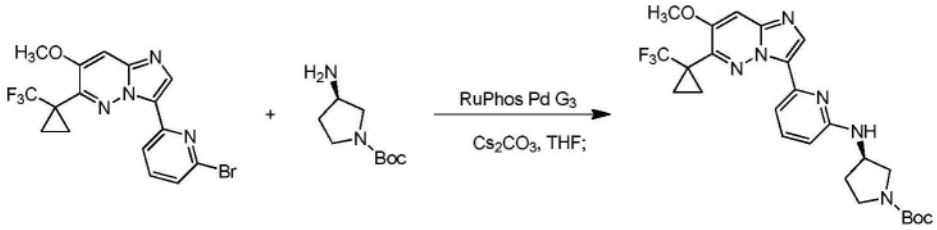
[0860] 向5-甲氧基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]哒嗪-3-胺(1.00g,4.29mmol)于乙醇(20mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(0.901g,10.72mmol)和2-氯乙醛(8.42g,42.9mmol,6.90mL,40%纯度)。将所得混合物在80℃下搅拌10小时。然后将反应冷却到室温,用水(25mL)稀释,并且用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将组合的有机层用饱和氯化钠水溶液(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至100%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 258.2[M+H]$^+$。

[0861] 步骤F.3-(6-溴-2-吡啶基)-7-甲氧基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0862] 

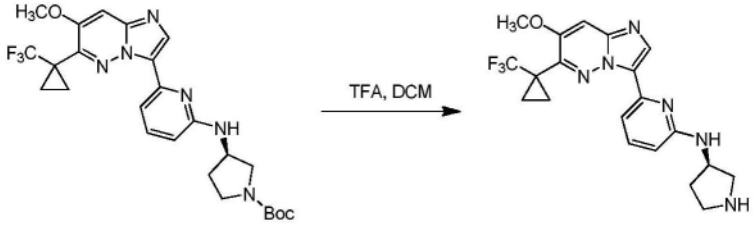
[0863] 将7-甲氧基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.30g,1.2mmol)、2,6-二溴吡啶(0.829g,3.50mmol)、碳酸钾(0.484g,3.50mmol)、三苯基膦(0.031g,0.117mmol)、乙酸钯(0.026g,0.117mmol)和2,2-二甲基丙酸(0.036g,0.350mmol)于甲苯(10mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫,并且然后在100℃下在氮气气氛下搅拌10小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至70%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 413.1[M+H]$^+$。

[0864] 步骤G.(3R)-3-[[6-[7-甲氧基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0865] 

[0866] 将3-(6-溴-2-吡啶基)-7-甲氧基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]咪唑并[1,2-b]哒嗪(20mg,0.048mmol)、(3R)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(9.0mg,0.048mmol,8.2uL)、(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(4.0mg,0.005mmol)和碳酸铯(39.4mg,0.121mmol)于四氢呋喃(2mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并且然后在80℃下在氮气气氛下搅拌2小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 519.3[M+H]$^+$。

[0867] 步骤H.6-[7-甲氧基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]吡啶-2-胺

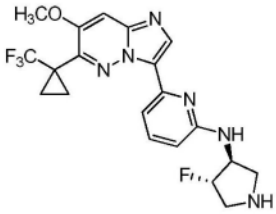
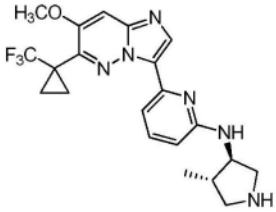
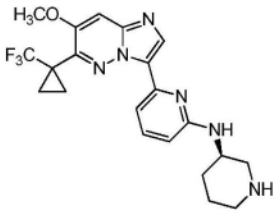
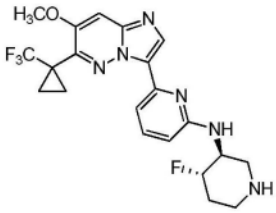
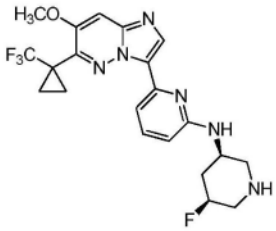
[0868] 

[0869] 向(3R)-3-[[6-[7-甲氧基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.030g,0.058mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.478g,4.19mmol,0.310mL)。将所得混合物在20℃下搅拌1小时,并且然后过滤并在减压下浓缩。通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,5微米,100×40mm;10%至38%乙腈于含0.1%TFA的水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 419.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.37(s,1H),7.87(d,J=7.5Hz,1H),7.70-7.59(m,2H),6.63(d,J=8.4Hz,1H),4.72-4.61(m,1H),4.11(s,3H),3.68(dd,J=6.0,12.1Hz,1H),3.57-3.38(m,3H),2.48-2.36(m,1H),2.22-2.08(m,1H),1.63-1.56(m,2H),1.48-1.35(m,2H)。

[0870] 表6中的化合物都是使用实例8中所描述的合成程序制备的。

[0871] 表6.根据实例8制备的另外的化合物。

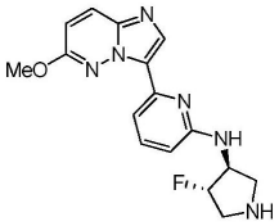
[0872]

化合物编号	结构	IUPAC 名称	LCMS
82		N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-(7-甲氧基-6-(1-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺	437.0
83		6-(7-甲氧基-6-(1-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3R,4S)-4-甲基吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	433.1
84		(R)-6-(7-甲氧基-6-(1-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(哌啶-3-基)吡啶-2-胺	433.1
85		N-((3S,4S)-4-氟哌啶-3-基)-6-(7-甲氧基-6-(1-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺	451.1
86		N-((3R,5S)-5-氟哌啶-3-基)-6-(7-甲氧基-6-(1-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺	451.1

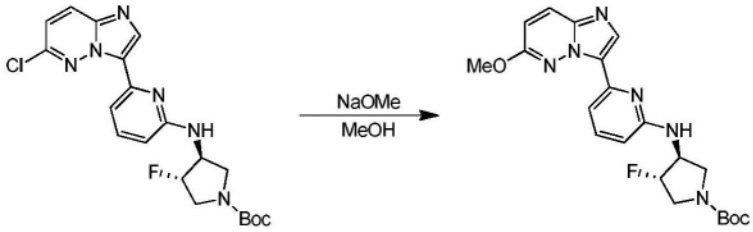
[0873] 实例9

[0874] 示例性合成程序第9号(化合物87)

[0875] 化合物87,N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺

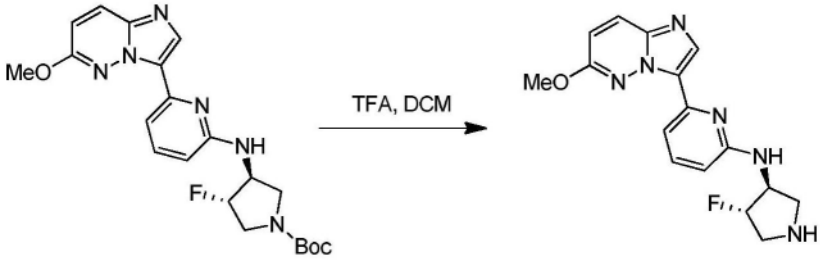
[0876] 

[0877] 步骤A.(3S,4S)-3-氟-4-((6-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0878] 

[0879] 向(3S,4S)-3-[[6-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.070g,0.162mmol)于甲醇(1mL)中的溶液中添加甲醇钠(0.087g,0.485mmol,30%纯度)。将所得反应在80℃下搅拌3小时,并且然后冷却到室温并在减压下浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 429.2$[M+H]^+$。

[0880] 步骤B.N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺

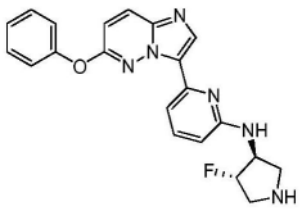
[0881] 

[0882] 向(3S,4S)-3-氟-4-[[6-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.080g,0.187mmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.770g,6.75mmol,0.500mL)。将反应在室温下搅拌1小时,并且然后在减压下浓缩。通过HPLC(Nano-micro Kromasil C18柱,3微米,80×25mm;7%至27%乙腈于含0.1%三氟乙酸的水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物::LCMS m/z 329.1$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.41(s,1H),8.14(d,J=9.9Hz,1H),8.07(d,J=7.1Hz,1H),7.69(t,J=7.9Hz,1H),7.24(d,J=9.7Hz,1H),6.68(d,J=8.2Hz,1H),5.60-5.40(m,1H),4.85-4.75(m,1H),4.18(s,3H),3.90(dd,J=6.1,12.9Hz,1H),3.77-3.72(m,1H),3.70-3.65(m,1H),3.64-3.56(m,1H)。

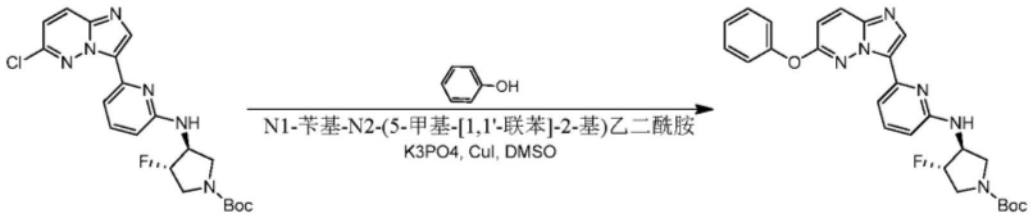
[0883] 实例10

[0884] 示例性合成程序第10号(化合物88)

[0885] 化合物88,N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-(6-苯氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺

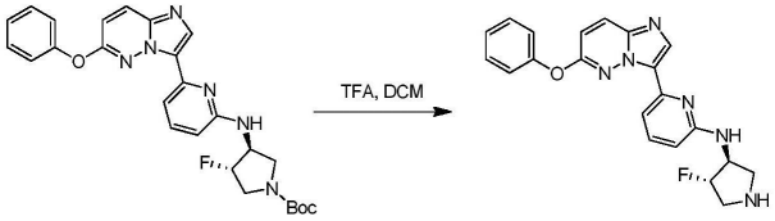
[0886] 

[0887] 步骤A.(3S,4S)-3-氟-4-((6-(6-苯氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0888] 

[0889] 将(3S,4S)-3-[[6-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.060g,0.139mmol)、苯酚(0.026g,0.277mmol,0.024mL)、磷酸钾(0.044g,0.208mmol)、碘化亚铜(1.3mg,0.007mmol)和N1-苄基-N2-(5-甲基-[1,1'-联苯]-2-基)乙二酰胺(5mg,0.007mmol)于二甲基亚砜(2mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,并且然后在120℃下在氮气气氛下搅拌18小时。然后将反应冷却到室温,用水(3mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。将组合的有机层经硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 491.2[M+H]$^+$。

[0890] 步骤B.N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-(6-苯氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺

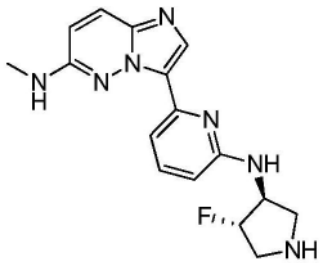
[0891] 

[0892] 向(3S,4S)-3-氟-4-[[6-(6-苯氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.070g,0.143mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加三氟乙酸(1.54g,13.5mmol,1.00mL)。将反应在20℃下搅拌2小时,并且然后在减压下浓缩。通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,5微米,150×30mm;20%至50%乙腈于含0.1%三氟乙酸的水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 391.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.38(br s,1H),8.23(d,J=9.8Hz,1H),7.60-7.52(m,2H),7.47-7.34(m,5H),7.29(t,J=7.8Hz,1H),6.55(d,J=8.3Hz,1H),5.57-5.37(m,1H),4.81-4.71(m,1H),3.88(dd,J=6.2,12.7Hz,1H),3.75-3.70(m,1H),3.68-3.62(m,1H),3.61-3.53(m,1H)。

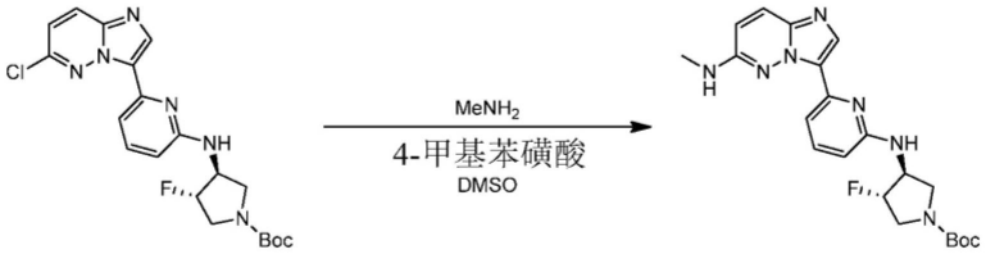
[0893] 实例11

[0894] 示例性合成程序第11号(化合物89至90)

[0895] 化合物89,3-(6-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)-N-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺

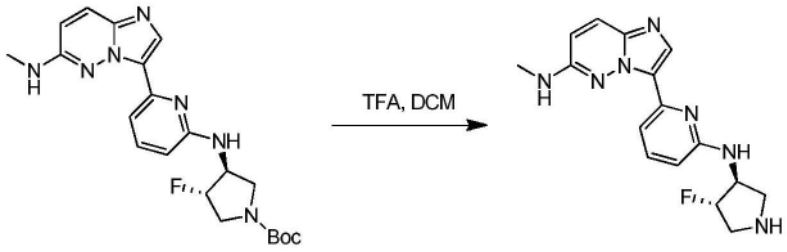
[0896] 

[0897] 步骤A.(3S,4S)-3-氟-4-((6-(6-(甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0898] 

[0899] 向(3S,4S)-3-[[6-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.050g,0.116mmol)和4-甲基苯磺酸(0.030g,0.173mmol)于二甲基亚砜(1mL)中的溶液中添加甲胺(0.062g,2.00mmol,0.50mL)。将反应物在100℃下搅拌12小时,并且然后冷却到室温,用水(2mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×3mL)萃取。将组合的有机层经硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 428.2[M+H]$^+$。

[0900] 步骤B.3-(6-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)-N-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺

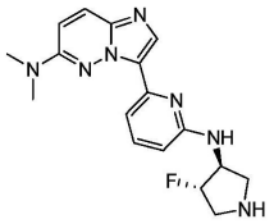
[0901] 

[0902] 向(3S,4S)-3-氟-4-[[6-[6-(甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.050g,0.117mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.770g,6.75mmol,0.50mL)。将反应在20℃下搅拌1小时,并且然后在减压下浓缩。通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,5微米,150×30mm;10%至40%乙腈于含0.1%TFA的水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 328.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.32(s,1H),8.19(d,J=7.6Hz,1H),7.91(d,J=9.8Hz,1H),7.67(t,J=7.9Hz,1H),7.15(d,J=9.9Hz,1H),6.68(d,J=8.3Hz,1H),5.57-5.37(m,1H),4.83-4.76(m,1H),3.89(dd,J=6.0,12.6Hz,1H),3.79-3.73(m,1H),3.70-3.63(m,1H),3.61-3.54(m,1H),3.04(s,3H)。

[0903] 表7中的化合物都是使用实例11中所描述的合成程序制备的。

[0904] 表7.根据实例11制备的另外的化合物。

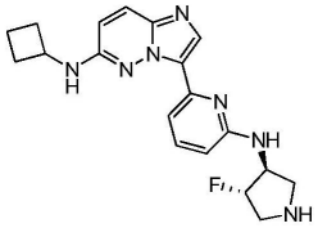
[0905]

化合物编号	结构	IUPAC 名称	LCMS
90		3-(6-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)-N,N-二甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	342.1

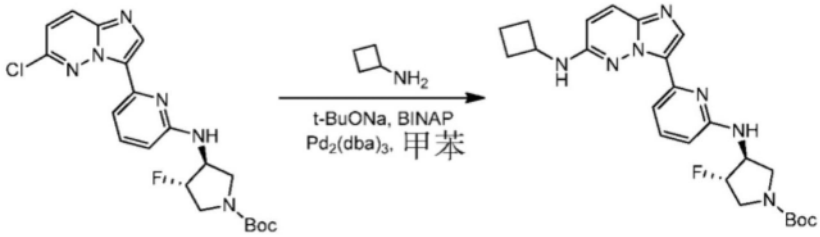
[0906] 实例12

[0907] 示例性合成程序第12号(化合物91至95)

[0908] 化合物91,N-环丁基-3-(6-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺

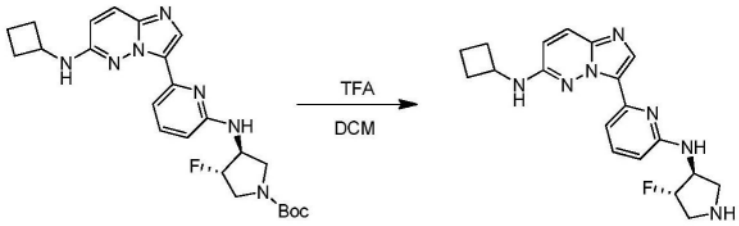
[0909] 

[0910] 步骤A.(3S,4S)-3-((6-(6-(环丁基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0911] 

[0912] 将(3S,4S)-3-[[6-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.070g,0.162mmol)、环丁胺(0.014g,0.194mmol,0.017mL)、叔丁醇钠(0.031g,0.323mmol)、(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基(0.010g,0.016mmol)和(1E,4E)-1,5-二苯基五-1,4-二烯-3-酮、钯(0.015g,0.016mmol)于甲苯(1mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,并且然后在100℃下在氮气气氛下搅拌15小时。然后将反应冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 468.3$[M+H]^+$。

[0913] 步骤B.N-环丁基-3-(6-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺

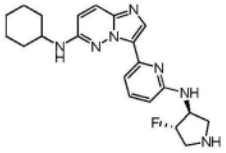
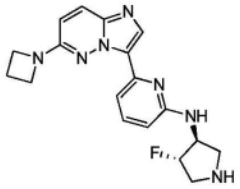
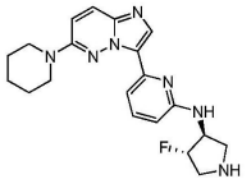
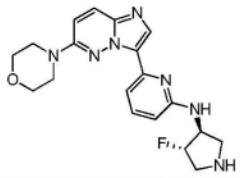
[0914] 

[0915] 向(3S,4S)-3-[[6-[6-(环丁基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]氨基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.070g,0.150mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.437g,3.83mmol,0.284mL)。将反应在20℃下搅拌1小时,并且然后在压力下浓缩。通过HPLC(Nano-micro Kromasil C18柱,3微米,80×25mm;13%至33%乙腈于含0.1%三氟乙酸的水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 368.1$[M+H]^+$;^{1}H NMR (400MHz,CD_3OD)δ8.30(s,1H),8.17(br d,J=7.3Hz,1H),7.91(br dd,J=1.5,9.8Hz,1H),7.70(br t,J=7.9Hz,1H),7.12(br dd,J=1.9,9.8Hz,1H),6.69(br d,J=8.3Hz,1H),5.61-5.35(m,1H),5.11-4.97(m,1H),4.38(quint,J=7.8Hz,1H),3.89(br dd,J=6.0,12.3Hz,1H),3.79-3.63(m,2H),3.62-3.35(m,2H),2.52(br s,2H),2.18-2.00(m,2H),1.92(br dd,J=5.3,9.3Hz,2H)。

[0916] 表8中的化合物都是使用实例12中所描述的合成程序制备的。

[0917] 表8.根据实例12制备的另外的化合物。

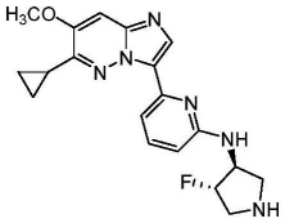
[0918]

化合物编号	结构	IUPAC 名称	LCMS
92		N-环己基-3-(6-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	396.1
93		6-(6-(氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	354.0
94		N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-(6-(哌啶-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺	382.1
95		N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-(6-吗啉代咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺	384.1

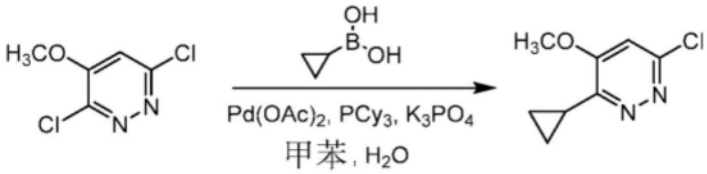
[0919] 实例13

[0920] 示例性合成程序第13号(化合物96至108)

[0921] 化合物96,6-(6-环丙基-7-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺

[0922] 

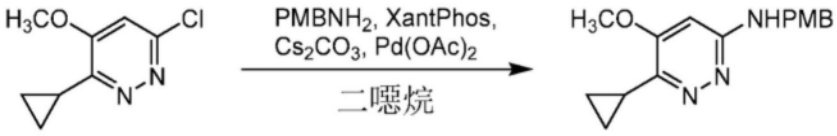
[0923] 步骤A.6-氯-3-环丙基-4-甲氧基哒嗪

[0924] 

[0925] 将3,6-二氯-4-甲氧基-哒嗪(10.00g,55.86mmol)、环丙基硼酸(7.20g,83.8mmol)、磷酸钾(35.57g,167.6mmol);乙酸钯(II)(1.25g,5.59mmol)和三环己基膦(2.35g,8.38mmol,2.72mL)于甲苯(100mL)和水(10mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,并且然后在100℃下在氮气气氛下搅拌16小时。然后将反应冷却到室温并在减压下浓缩。将所得粗产物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×80mL)萃取。然后将组合的有机层用饱和氯化钠水溶液(60mL)洗涤,经硫酸钠干燥、过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至20%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.69(s,1H),3.87(s,3H),2.33-2.25(m,1H),1.22-1.17(m,2H),1.07-

0.96(m,2H)。

[0926] 步骤B.6-环丙基-5-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)哒嗪-3-胺

[0927] 

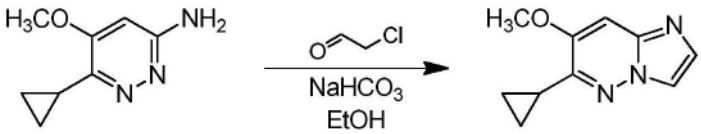
[0928] 将6-氯-3-环丙基-4-甲氧基-哒嗪(4.00g,21.7mmol)、(4-甲氧基苯基)甲胺(8.92g,65.0mmol,8.41mL)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基-9H-氧杂蒽(1.88g,3.25mmol),乙酸钯(II)(0.730g,3.25mmol)和碳酸铯(21.18g,65.00mmol)于二噁烷(50mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,并且然后在120℃下在氮气气氛下搅拌16小时。然后将反应冷却到室温,用水(40mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。将组合的有机层用饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥、过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至30%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 286.2[M+H]$^+$。

[0929] 步骤C.6-环丙基-5-甲氧基哒嗪-3-胺

[0930] 

[0931] 将6-环丙基-5-甲氧基-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]哒嗪-3-胺(3.00g,10.5mmol)于三氟乙酸(30mL)中的溶液在20℃下搅拌16小时。添加甲醇,导致固体沉淀。将所得混合物过滤,并且在减压下将母液浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 166.1[M+H]$^+$。

[0932] 步骤D.6-环丙基-7-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0933] 

[0934] 向6-环丙基-5-甲氧基-哒嗪-3-胺(1.00g,6.05mmol)和2-氯乙醛(4.75g,60.5mmol,3.89mL)于乙醇(2mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(1.02g,12.1mmol)。将所得反应混合物在80℃下搅拌4小时,并且然后冷却到室温并在减压下浓缩。将所得残留物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。然后将组合的有机层用饱和氯化钠水溶液(5mL)洗涤,经硫酸钠干燥、过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至50%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以得到标题化合物:LCMS m/z166.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.64-7.52(m,1H),7.40-7.29(m,1H),7.02(s,1H),3.88(s,3H),2.44-2.19(m,1H),1.10-1.02(m,2H),1.00-0.92(m,2H)。

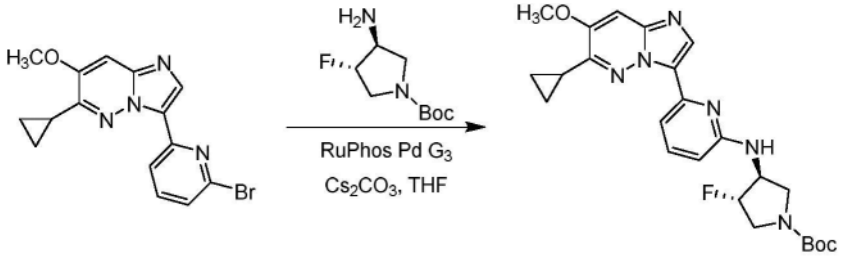
[0935] 步骤E.3-(6-溴吡啶-2-基)-6-环丙基-7-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0936] 

[0937] 将6-环丙基-7-甲氧基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.600g,3.17mmol)、2,6-二溴吡啶

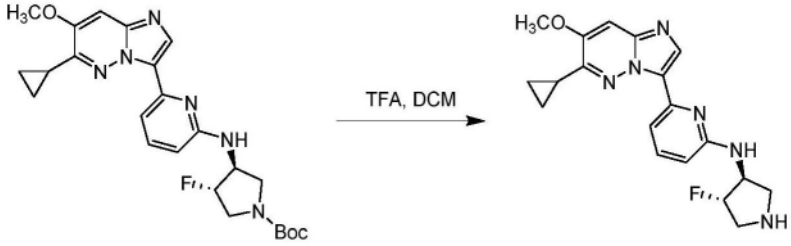
(2.25g,9.51mmol)、三苯基膦(0.125g,0.476mmol)、乙酸钯(II)(0.071g,0.317mmol)、碳酸钾(1.31g,9.51mmol)和2,2-二甲基丙酸(0.097g,0.951mmol,109uL)于甲苯(20mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,并且然后在100℃下在氮气气氛下搅拌16小时。然后将反应混合物冷却到室温并在减压下浓缩。将所得残留物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将组合的有机层用饱和氯化钠水溶液(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥、过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至50%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 345.1[M+H]$^+$。

[0938] 步骤F.(3S,4S)-3-[[6-(6-环丙基-7-甲氧基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0939] 

[0940] 将3-(6-溴-2-吡啶基)-6-环丙基-7-甲氧基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.080g,0.232mmol)、(3S,4S)-3-氨基-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.047g,0.232mmol)、(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(0.019g,0.023mmol)和碳酸铯(0.227g,0.695mmol)于四氢呋喃(3mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,并且然后在80℃下在氮气气氛下搅拌4小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 469.2[M+H]$^+$。

[0941] 步骤G.6-(6-环丙基-7-甲氧基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-[(3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基]吡啶-2-胺

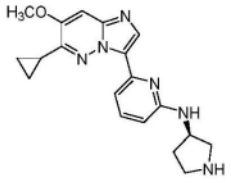
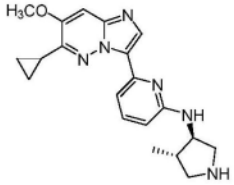
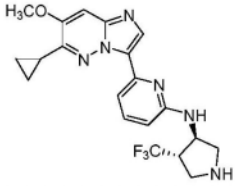
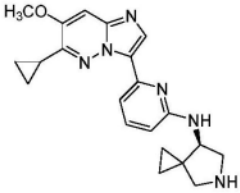
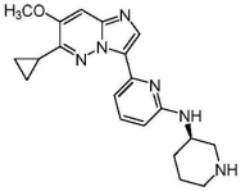
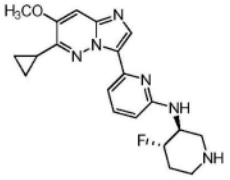
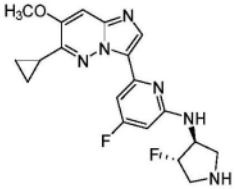
[0942] 

[0943] 向(3S,4S)-3-[[6-(6-环丙基-7-甲氧基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.100g,0.213mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加三氟乙酸(1.51g,13.2mmol,0.980mL)。将反应混合物在20℃下搅拌1小时,并且然后过滤并在减压下浓缩。通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,5微米,100×40mm;5%至35%乙腈于含0.1%三氟乙酸的水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 369.1[M+H]$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.33(s,1H),7.84(d,J=7.67Hz,1H),7.64-7.70(m,1H),7.61(s,1H),6.69(d,J=8.33Hz,1H),5.38-5.54(m,1H),4.80(br dd,J=13.48,4.49Hz,1H),4.17(s,3H),3.88(dd,J=12.61,6.03Hz,1H),3.71-3.75(m,1H),3.61-3.71(m,1H),3.58(dd,J=12.72,2.63Hz,1H),2.59-2.69(m,1H),1.27-1.31(m,4H)。

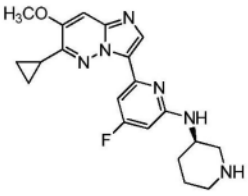
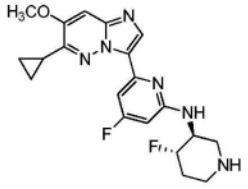
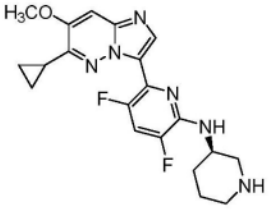
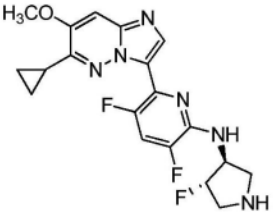
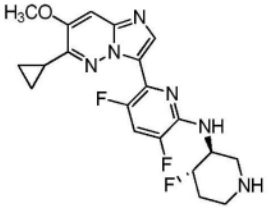
[0944] 表9中的化合物都是使用实例13中所描述的合成程序制备的。

[0945] 表9.根据实例13制备的另外的化合物。

[0946]

化合物编号	结构	IUPAC 名称	LCMS
97		(R)-6-(6-环丙基-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	351.1
98		6-(6-环丙基-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3R,4S)-4-甲基吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	365.1
99		6-(6-环丙基-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3R,4S)-4-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	419.1
100		(R)-N-(6-(6-环丙基-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-5-氮杂螺[[2.4]庚-7-胺	377.1
101		(R)-N-(6-(6-环丙基-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-5-氮杂螺[[2.4]庚-7-胺	365.1
102		6-(6-环丙基-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟哌啶-3-基)吡啶-2-胺	383.1
103		6-(6-环丙基-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-4-氟-N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	387.1

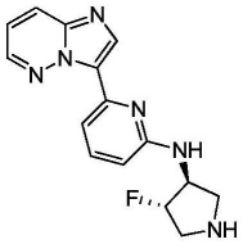
[0947]

104		(R)-6-(6-环丙基-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-4-氟-N-(哌啶-3-基)吡啶-2-胺	383.1
105		6-(6-环丙基-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-4-氟-N-((3S,4S)-4-氟哌啶-3-基)吡啶-2-胺	401.1
106		(R)-6-(6-环丙基-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,5-二氟-N-(哌啶-3-基)吡啶-2-胺	401.1
107		6-(6-环丙基-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,5-二氟-N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺	405.1
108		6-(6-环丙基-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-3,5-二氟-N-((3S,4S)-4-氟哌啶-3-基)吡啶-2-胺	419.1

[0948] 实例14

[0949] 示例性合成程序第14号(化合物109)

[0950] 化合物109,N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺

[0951] 

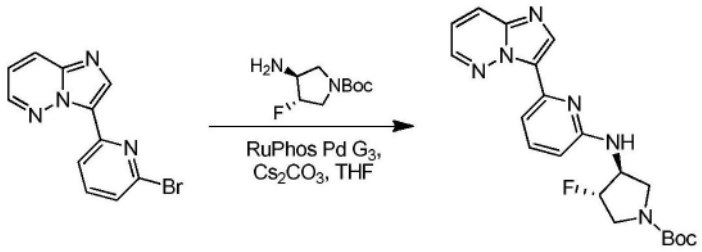
[0952] 步骤A.3-(6-溴-2-吡啶基)咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0953] 

[0954] 将咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.500g,4.20mmol)、2,6-二溴吡啶(2.98g,12.6mmol)、碳

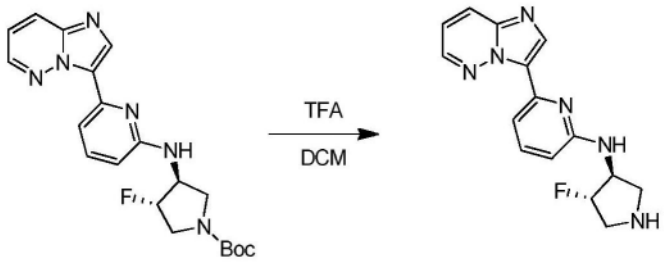
酸钾(1.74g,12.6mmol)、三苯基膦(0.220g,0.839mmol)、乙酸钯(II)(0.094g,0.420mmol)和2,2-二甲基丙酸(0.129g,1.26mmol,0.145mL)于甲苯(10mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,并且然后在100℃下在氮气气氛下搅拌16小时。然后将反应混合物冷却到室温,用水(20mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将组合的有机层用饱和氯化钠水溶液(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥、过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(二氯甲烷中的0%至10%甲醇)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以得到标题化合物:LCMS m/z 275.0[M+H]$^+$。

[0955] 步骤B.(3S,4S)-3-氟-4-[(6-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基-2-吡啶基)氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0956] 

[0957] 将3-(6-溴-2-吡啶基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.120g,0.436mmol)、(3S,4S)-3-氨基-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.071g,0.349mmol)、(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(0.036g,0.044mmol)和碳酸铯(0.426g,1.31mmol)于四氢呋喃(3mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,并且然后在80℃下在氮气气氛下搅拌4小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 399.2[M+H]$^+$。

[0958] 步骤C.N-[(3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基]-6-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基-吡啶-2-胺

[0959] 

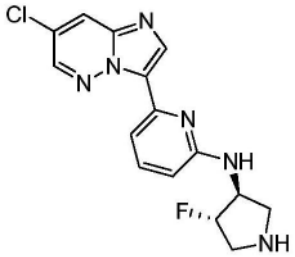
[0960] 向(3S,4S)-3-氟-4-[(6-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基-2-吡啶基)氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.120g,0.301mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加三氟乙酸(1.54g,13.5mmol,1.00mL)。将所得混合物在20℃下搅拌1小时,并且然后过滤并在减压下浓缩。通过HPLC(Phenomenex Gemini-NX C18柱,3微米,75×30mm;2%至20%乙腈于含0.1%三氟乙酸的水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 299.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ=8.81(dd,J=4.60,1.53Hz,1H),8.53(s,1H),8.28(dd,J=9.32,1.64Hz,1H),8.02(dd,J=7.45,0.66Hz,1H),7.65(dd,J=8.33,7.45Hz,1H),7.54-7.58(m,1H),6.66(dd,J=8.44,0.77Hz,1H),5.36-5.67(m,1H),4.75-4.82(m,1H),3.88(dd,J=12.61,6.25Hz,1H),3.72-3.77(m,1H),3.64-3.72(m,1H),3.60(dd,J=12.72,2.85Hz,1H)。

[0961] 实例15

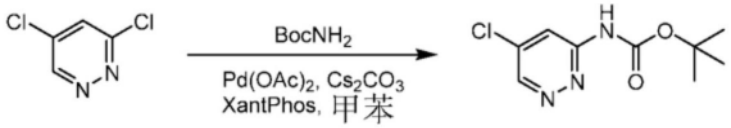
[0962] 示例性合成程序第15号(化合物110)

[0963] 化合物110,6-(7-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)

吡啶-2-胺

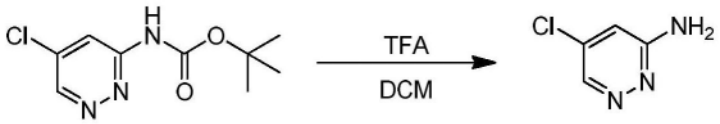
[0964] 

[0965] 步骤A.(5-氯哒嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0966] 

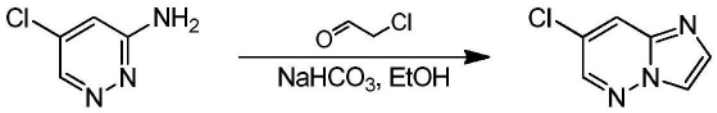
[0967] 将3,5-二氯哒嗪(2.00g,13.4mmol)、氨基甲酸叔丁酯(1.57g,13.4mol)、[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯(II)二氯甲烷络合物(1.10g,1.34mmol)、碳酸铯(13.12g,40.27mmol)和4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基-9H-氧杂蒽(0.777g,1.34mmol)于甲苯(20mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,并且然后在80℃下在氮气气氛下搅拌16小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩。将所得残留物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将组合的有机层用饱和氯化钠水溶液(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥、过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至30%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 230.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.79(s,1H),9.04(d,J=1.75Hz,1H),8.18(s,1H),1.49(s,9H)。

[0968] 步骤B.5-氯哒嗪-3-胺

[0969] 

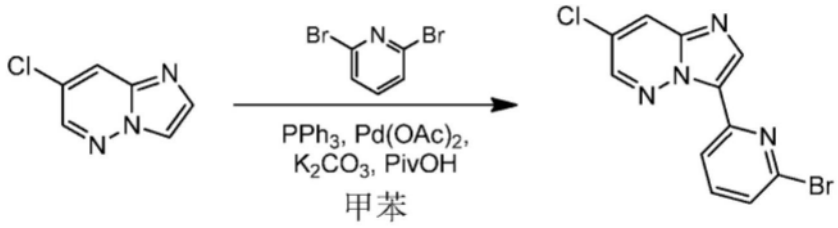
[0970] 将N-(5-氯哒嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.70g,7.40mmol)和三氟乙酸(15.4g,135mmol,10.0mL)于二氯甲烷(20mL)中的混合物在20℃下搅拌0.5小时。然后将反应混合物在减压下浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 259.0[M+H]$^+$。

[0971] 步骤C.7-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0972] 

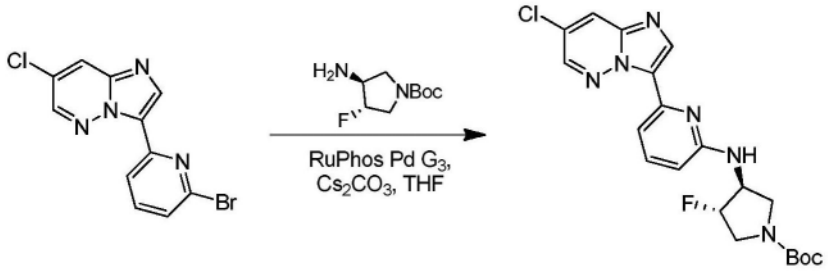
[0973] 向5-氯哒嗪-3-胺(1.30g,10.0mmol)和碳酸氢钠(1.69g,20.07mmol)于乙醇(20mL)中的溶液中添加2-氯乙醛(14.07g,71.70mmol,11.53mL,40%纯度)。将所得反应混合物在80℃下搅拌4小时,并且然后冷却到室温并在减压下浓缩。将所得残留物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将组合的有机层用饱和氯化钠水溶液(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥、过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至40%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 154.0[M+H]$^+$。

[0974] 步骤D.3-(6-溴吡啶-2-基)-7-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0975] 

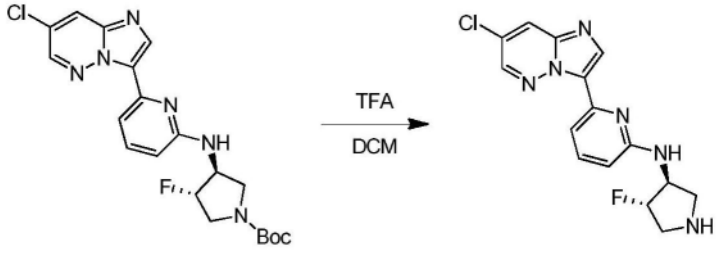
[0976] 将7-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.900g,5.86mmol)、2,6-二溴吡啶(4.16g,17.6mmol)、碳酸钾(2.43g,17.6mmol)、三苯基膦(0.231g,0.879mmol)、2,2-二甲基丙酸(0.180g,1.76mmol,0.202mL)和乙酸钯(II)(0.132g,0.586mmol)于甲苯(20mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,并且然后在100℃下在氮气气氛下搅拌16小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至55%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 311.0[M+H]$^+$。

[0977] 步骤E.(3S,4S)-3-((6-(7-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0978] 

[0979] 将3-(6-溴-2-吡啶基)-7-氯-咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.500g,1.62mmol)、(3S,4S)-3-氨基-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.330g,1.62mmol)、(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(0.135g,0.162mmol)和碳酸铯(1.58g,4.85mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,并且然后在80℃下在氮气气氛下搅拌2小时。然后将反应混合物冷却到室温,在减压下浓缩,并且通过硅胶(石油醚中的0%至50%乙酸乙酯)上的快速色谱法进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z433.1[M+H]$^+$。

[0980] 步骤F.6-(7-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺

[0981] 

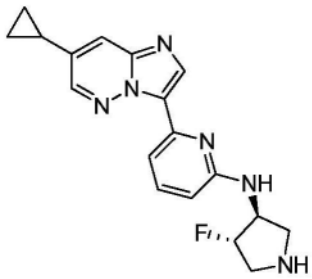
[0982] 向(3S,4S)-3-[[6-(7-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.080g,0.185mmol)于二氯甲烷(2mL)中的混合物中添加三氟乙酸(1.54g,13.5mmol,1.00mL)。将反应在20℃下搅拌0.5小时,并且然后在减压下浓缩。通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,5微米,100×40mm;1%至25%乙腈于含0.1%三氟乙酸的水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 333.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,

CD_3OD)δ8.66(d,J＝2.51Hz,1H),8.40(s,1H),8.22(d,J＝2.51Hz,1H),7.93(d,J＝7.53Hz,1H),7.61(dd,J＝8.22,7.59Hz,1H),6.61(d,J＝8.03Hz,1H),5.45-5.62(m,1H),4.73-4.81(m,1H),3.89(dd,J＝12.67,6.15Hz,1H),3.74(d,J＝2.26Hz,1H),3.59-3.70(m,2H)。

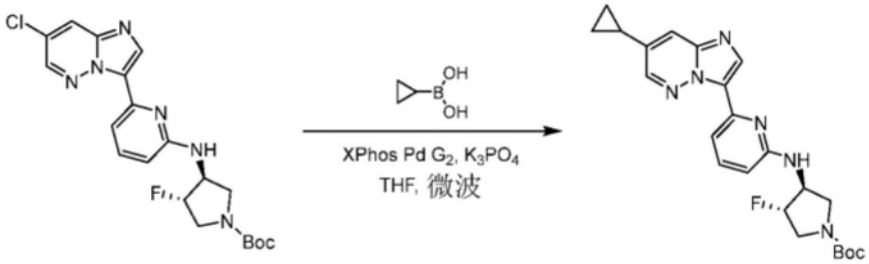
[0983] 实例16

[0984] 示例性合成程序第16号(化合物111)

[0985] 化合物111,6-(7-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺

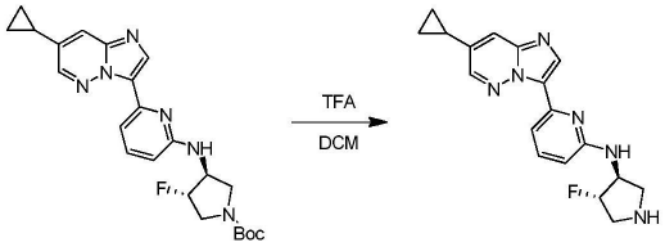
[0986] 

[0987] 步骤A.(3S,4S)-3-((6-(7-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0988] 

[0989] 将(3S,4S)-3-[[6-(7-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.080g,0.185mmol)、环丙基硼酸(0.024g、0.277mmol)、磷酸钾水溶液(1M,0.554mL,0.554mmol)和氯(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(0.015g,0.018mmol)于四氢呋喃(1mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,并且然后在90℃下在氮气气氛下通过微波加热0.5小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩以得到标题化合物:LCMS m/z 439.1$[M+H]^+$。

[0990] 步骤B.6-(7-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺

[0991] 

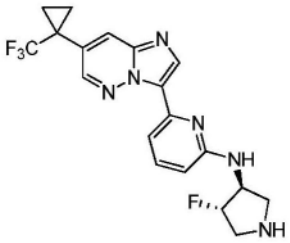
[0992] 向(3S,4S)-3-[[6-(7-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.100g,0.228mmol)于二氯甲烷(2mL)中的混合物中添加三氟乙酸(1.54g,13.5mmol,1.00mL)。将所得反应在20℃下搅拌0.5小时,并且然后在减压下浓缩。通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,5微米,100×40mm;1%至22%乙腈于含0.1%三氟乙酸的

水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 339.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.78(d,J=1.98Hz,1H),8.48(s,1H),7.99(d,J=7.28Hz,1H),7.93(d,J=1.98Hz,1H),7.67(t,J=7.94Hz,1H),6.69(d,J=8.38Hz,1H),5.41-5.60(m,1H),4.74-4.85(m,1H),3.89(dd,J=12.79,6.39Hz,1H),3.70-3.78(m,1H),3.65-3.69(m,1H),3.61(dd,J=12.68,2.76Hz,1H),2.17-2.32(m,1H),1.29-1.36(m,2H),1.05-1.11(m,2H)。

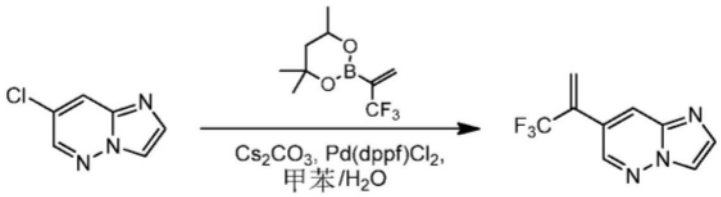
[0993] 实例17

[0994] 示例性合成程序第17号(化合物112)

[0995] 化合物112,N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-(7-(1-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺

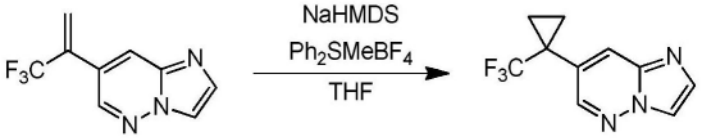
[0996] 

[0997] 步骤A.7-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0998] 

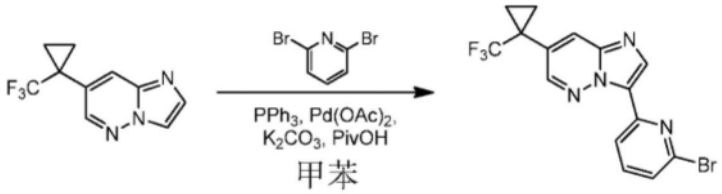
[0999] 将7-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.291g,1.89mmol)、4,4,6-三甲基-2-[1-(三氟甲基)乙烯基]-1,3,2-二氧杂环己硼烷(0.400g,1.80mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(0.132g,0.180mmol)和碳酸铯(1.47g,4.50mmol)于甲苯(3mL)和水(1.5mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,并且然后在在90℃下在氮气气氛下搅拌15小时。然后将反应冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至30%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 214.2[M+H]$^+$。

[1000] 步骤B.7-(1-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪

[1001] 

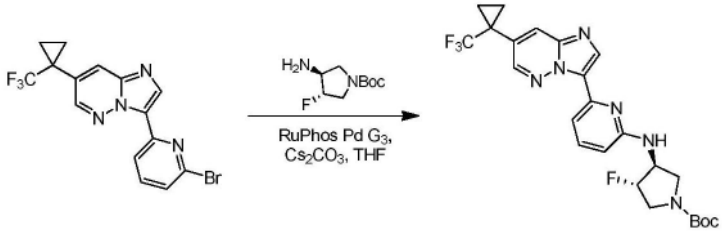
[1002] 向7-[1-(三氟甲基)乙烯基]咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.250g,1.17mmol)和甲基(二苯基)四氟硼酸锍(0.405g,1.41mmol)于四氢呋喃(3mL)中的冷却的0℃溶液中添加双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠于四氢呋喃(1M,2.35mL,2.35mmol)中的溶液。将所得反应在0℃下搅拌0.5小时,温热到20℃,并且搅拌另外2小时。然后将反应混合物通过在0℃下添加水(5mL)淬灭,并且用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将组合的有机层用饱和氯化钠水溶液(5mL)洗涤,经硫酸钠干燥、过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至30%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 228.1[M+H]$^+$。

[1003] 步骤C.3-(6-溴吡啶-2-基)-7-(1-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪

[1004] 

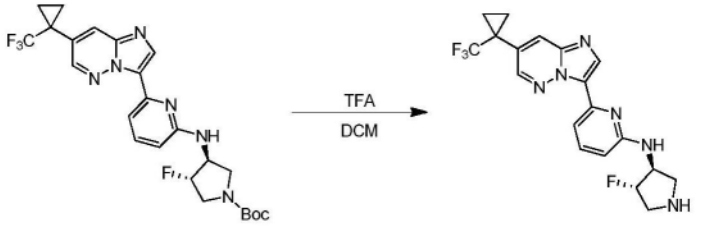
[1005] 将7-[1-(三氟甲基)环丙基]咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.130g,0.572mmol)、2,6-二溴吡啶(0.407g,1.72mmol)、乙酸钯(II)(0.013g,0.057mmol)、三苯基膦(0.023g,0.086mmol)、2,2-二甲基丙酸(0.018g,0.172mmol,0.020mL)和碳酸钾(0.237g,1.72mmol)于甲苯(1mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,并且然后在100℃下在氮气气氛下搅拌16小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至50%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 383.0[M+H]$^+$。

[1006] 步骤D.(3S,4S)-3-氟-4-((6-(7-(1-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1007] 

[1008] 将3-(6-溴-2-吡啶基)-7-[1-(三氟甲基)环丙基]咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.090g,0.235mmol)、(3S,4S)-3-氨基-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.048g,0.235mmol)、(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(0.020g,0.023mmol)和碳酸铯(0.230g,0.705mmol)于四氢呋喃(3mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,并且然后在80℃下在氮气气氛下搅拌2小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩以得到标题化合物:LCMS m/z 507.1[M+H]$^+$。

[1009] 步骤E.N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-(7-(1-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺

[1010] 

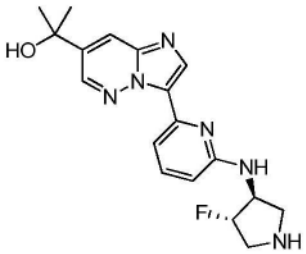
[1011] 向(3S,4S)-3-氟-4-[[6-[7-[1-(三氟甲基)环丙基]咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.100g,0.197mmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中添加三氟乙酸(1.54g,13.5mmol,1.00mL)。将所得反应在20℃下搅拌0.5小时,并且然后过滤并在减压下浓缩。通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,5微米,100×40mm;5%至36%乙腈于含0.1%三氟乙酸的水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 407.0[M+H]$^+$;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.81(d,J=1.76Hz,1H),8.50(s,1H),8.26(d,J=1.98Hz,1H),8.03(d,J=7.50Hz,1H),7.65(t,J=7.94Hz,1H),6.65(d,J=8.16Hz,1H),5.42-5.62(m,

1H),4.75-4.83(m,1H),3.90(dd,J=12.57,6.17Hz,1H),3.75(s,1H),3.66-3.69(m,1H),3.62(dd,J=12.68,2.76Hz,1H),1.53-1.60(m,2H),1.35(br s,2H)。

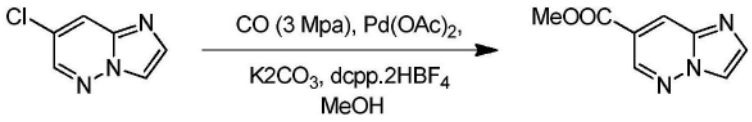
[1012] 实例18

[1013] 示例性合成程序第18号(化合物113)

[1014] 化合物113,2-(3-(6-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基)丙-2-醇

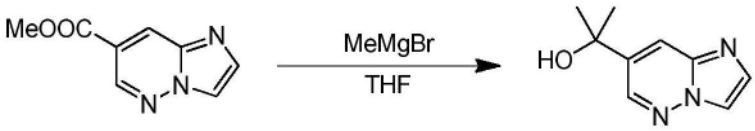
[1015] 

[1016] 步骤A.咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲酸甲酯

[1017] 

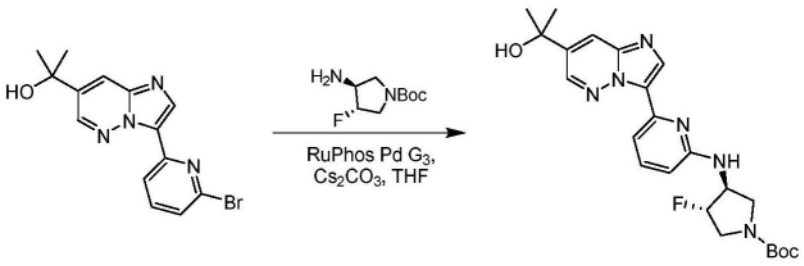
[1018] 将7-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.700g,4.56mmol)、碳酸钾(0.944g,6.84mmol)、乙酸钯(II)(0.205g,0.912mmol)和二环己基(3-二环己基膦酰基丙基)二四氟硼酸鏻(1.12g,1.82mmol)于甲醇(20mL)中的混合物脱气并用一氧化碳(3Mpa)吹扫3次,并且然后在80℃下在一氧化碳(3Mpa)气氛下搅拌15小时。然后将反应冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至50%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 178.2[M+H]$^+$。

[1019] 步骤B.2-咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基丙-2-醇

[1020] 

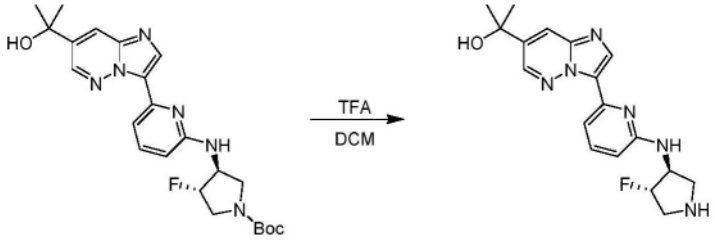
[1021] 向咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲酸甲酯(0.500g,2.82mmol)于四氢呋喃(15mL)中的冷却的0℃溶液中添加甲基溴化镁(3M于二乙醚中,5.64mL)。将所得反应在0℃下搅拌2小时,并且然后通过在0℃下添加水(15mL)淬灭,并且用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将组合的有机层用饱和氯化钠水溶液(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥、过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶上的快速色谱法(石油醚中的0%至80%乙酸乙酯)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:

[1022] 步骤C.(3S,4S)-3-氟-4-((6-(7-(2-羟基丙-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1023] 

[1024] 将2-[3-(6-溴-2-吡啶基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基]丙-2-醇(0.070g,0.210mmol)、(3S,4S)-3-氨基-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.043g,0.210mmol)、(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(0.018g,0.021mmol)和碳酸铯(0.205g,0.630mmol)于四氢呋喃(2mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,并且然后在80℃下在氮气气氛下搅拌2小时。然后将反应冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 457.2[M+H]$^+$。

[1025] 步骤D.N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-(6-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺

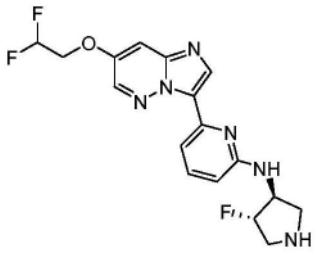
[1026] 

[1027] 向(3S,4S)-3-氟-4-[[6-[7-(1-羟基-1-甲基-乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.080g,0.175mmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.770g,6.75mmol,0.50mL)。将所得反应在20℃下搅拌0.5小时,并且然后在减压下浓缩。通过HPLC(Phenomenex Gemini-NX C18柱,3微米,75×30mm;1%至30%乙腈于含0.1%三氟乙酸的水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 357.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.03(s,1H),8.52(s,1H),8.36-8.20(m,1H),8.05(d,J=7.5Hz,1H),7.69(t,J=7.9Hz,1H),6.69(d,J=8.3Hz,1H),5.67-5.43(m,1H),4.99-4.95(m,1H),3.92(dd,J=6.1,12.7Hz,1H),3.79-3.75(m,1H),3.72-3.68(m,1H),3.67-3.61(m,1H),1.69(s,6H)。

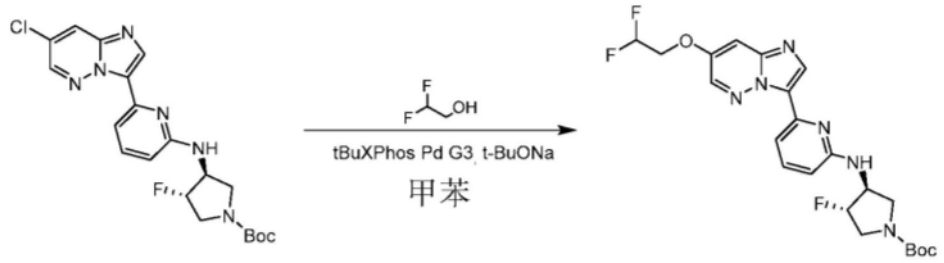
[1028] 实例19

[1029] 示例性合成程序第19号(化合物114至115)

[1030] 化合物114,6-(7-(2,2-二氟乙氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺

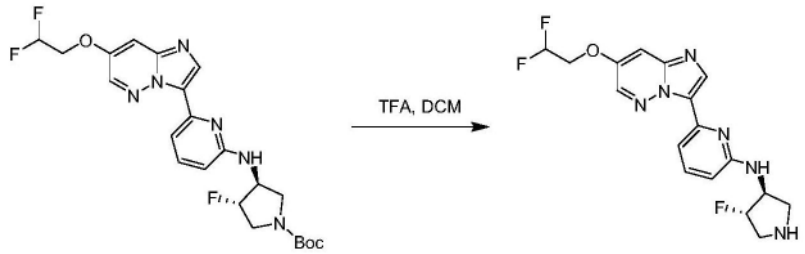
[1031] 

[1032] 步骤A.(3S,4S)-3-((6-(7-(2,2-二氟乙氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1033] 

[1034] 将(3S,4S)-3-[[6-(7-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-吡啶基]氨基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.080g,0.185mmol)、2,2-二氟乙醇(0.076g,0.924mmol)、叔丁醇钠(0.036g,0.370mmol)和[2-(2-氨基苯基)苯基]-甲基磺酰基氧基-钯二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦(0.015g,0.018mmol)于甲苯(3mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,并且然后在100℃下在氮气气氛下搅拌15小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 479.3[M+H]$^+$。

[1035] 步骤B.6-(7-(2,2-二氟乙氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺

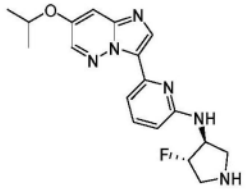
[1036] 

[1037] 向(3S,4S)-3-[[6-[7-(2,2-二氟乙氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]氨基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.080g,0.167mmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中添加三氟乙酸(1.23g,10.8mmol,0.80mL)。将所得反应在20℃下搅拌0.5小时,并且然后在减压下浓缩。通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,5微米,100×40mm;5%至29%乙腈于含0.1%三氟乙酸的水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 379.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.80(d,J=2.8Hz,1H),8.42(s,1H),7.93(d,J=7.5Hz,1H),7.81(d,J=2.9Hz,1H),7.67(t,J=7.9Hz,1H),6.70(d,J=8.4Hz,1H),6.54-6.19(m,1H),5.62-5.44(m,1H),4.81(br dd,J=4.1,14.6Hz,1H),4.60(dt,J=3.5,13.7Hz,2H),3.90(dd,J=6.2,12.7Hz,1H),3.80-3.73(m,1H),3.70-3.59(m,2H)。

[1038] 表10中的化合物都是使用实例19中所描述的合成程序制备的。

[1039] 表10.根据实例19制备的另外的化合物。

[1040]

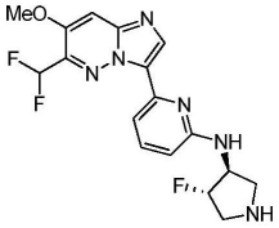
实例	结构	IUPAC 名称	LCMS
115		N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-(7-异丙氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺	357.1

[1041] 实例20

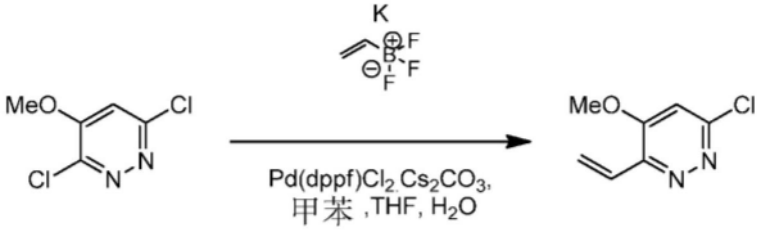
[1042] 示例性合成程序第20号(化合物116至118)

[1043] 化合物116,6-(6-(二氟甲基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-

4-氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺

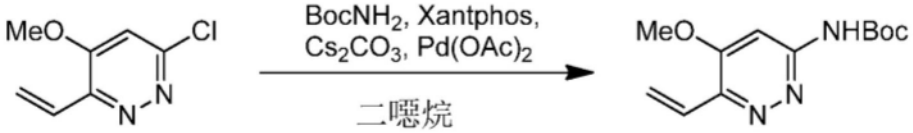
[1044] 

[1045] 步骤A.6-氯-4-甲氧基-3-乙烯基哒嗪

[1046] 

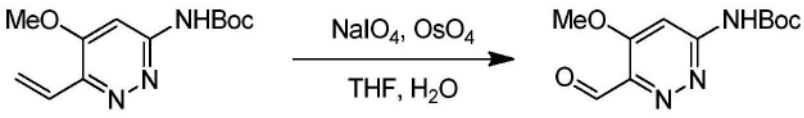
[1047] 将3,6-二氯-4-甲氧基-哒嗪(10.0g,55.9mmol)、三氟(乙烯基)硼酸钾(7.48g,55.9mmol)、[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(4.09g,5.59mmol)和碳酸铯(54.61g,167.6mmol)于四氢呋喃(210mL)、水(70mL)和甲苯(70mL)中的混合物用氮气吹扫,并且然后在100℃下加热16小时。然后将反应混合物冷却到室温,倒入水(200mL)中,并且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至100%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 171.2[M+H]$^+$。

[1048] 步骤B.(5-甲氧基-6-乙烯基哒嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1049] 

[1050] 将6-氯-4-甲氧基-3-乙烯基-哒嗪(4.00g,23.5mmol)、氨基甲酸叔丁酯(8.24g,70.3mmol)、乙酸钯(0.526g,2.34mmol)、(5-二苯基膦基-9,9-二甲基-氧杂蒽-4-基)-二苯基-膦(2.04g,3.52mmol)和碳酸铯(22.92g,70.34mmol)于二噁烷(50mL)中的混合物用氮气吹扫,并且然后在100℃下加热16小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至50%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 252.2[M+H]$^+$。

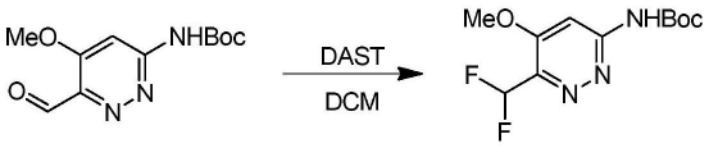
[1051] 步骤C.(6-甲酰氧基-5--甲氧基哒嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1052] 

[1053] 向N-(5-甲氧基-6-乙烯基-哒嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯(5.60g,22.3mmol)于二噁烷(45mL)和水(15mL)中的溶液中依次添加高碘酸钠(7.15g,33.4mmol,1.85mL)、四氧化锇(0.453g,1.78mmol)和2,6-二甲基吡啶(4.78g,44.6mmol,5.19mL)。将所得混合物在室温下搅拌16小时。然后通过添加饱和亚硫酸钠水溶液(50mL)将反应混合物淬灭,并且用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(2×50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至50%乙酸乙酯)上的快速色

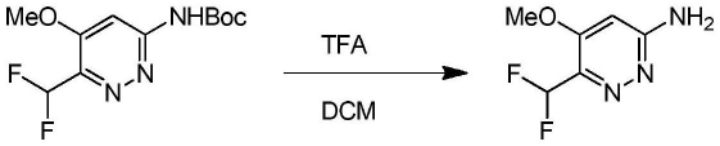
谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 254.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.99(s,1H),10.13(s,1H),7.82(s,1H),3.97(s,3H),1.51(s,9H)。

[1054] 步骤D.(6-(二氟甲基)-5-甲氧基哒嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1055] 

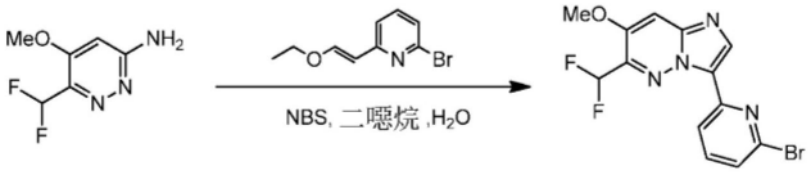
[1056] 向N-(6-甲酰氧基-5-甲氧基-哒嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.50g,5.92mmol)于二氯甲烷(15mL)中的冷却的0℃溶液中逐滴添加二乙基氨基-三氟化硫(1.91g,11.9mmol,1.57mL)。将所得混合物从冷浴中取出并搅拌10小时,同时缓慢温热到室温。然后将反应倒入水(10mL)中,并且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至40%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以得到标题化合物:LCMS m/z 276.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.89(s,1H),6.99-6.72(m,1H),4.02(s,3H),1.48(s,9H)。

[1057] 步骤E.(6-(二氟甲基)-5-甲氧基哒嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1058] 

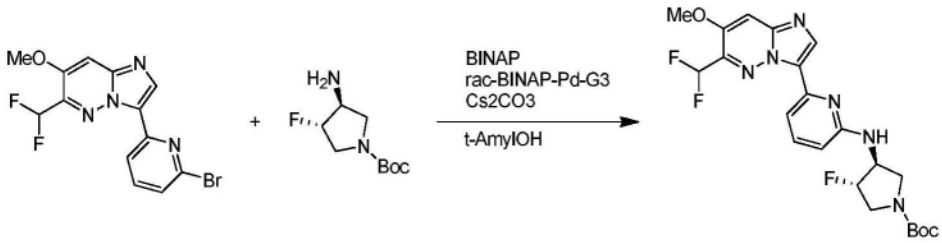
[1059] 向N-[6-(二氟甲基)-5-甲氧基-哒嗪-3-基]氨基甲酸叔丁酯(0.800g,2.91mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加三氟乙酸(4.62g,40.5mmol,3.00mL)。将所得反应在室温下搅拌1小时,并且然后在减压下浓缩以得到标题化合物:LCMS m/z 176.1[M+H]$^+$。

[1060] 步骤F.3-(6-溴吡啶-2-基)-6-(二氟甲基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪

[1061] 

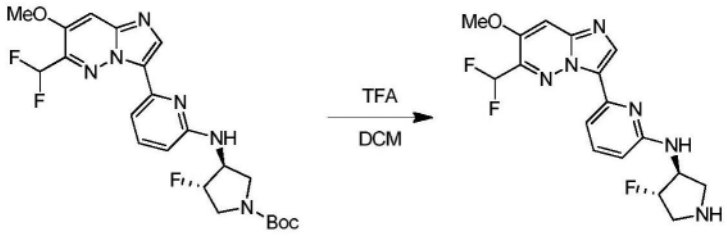
[1062] 向2-溴-6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]吡啶(2.15g,9.42mmol)于二噁烷(15mL)和水(5mL)中的溶液中添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(1.68g,9.42mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。然后添加6-(二氟甲基)-5-甲氧基-哒嗪-3-胺(1.10g,6.28mmol),并且将所得混合物在80℃下加热15小时。然后将反应冷却到室温,用水(20mL)稀释,并且用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(2×50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至100%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以得到标题化合物:LCMS m/z 354.9[M+H]$^+$。

[1063] 步骤G.(3S,4S)-3-((6-(6-(二氟甲基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1064] 

[1065] 将3-(6-溴-2-吡啶基)-6-(二氟甲基)-7-甲氧基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.070g,0.197mmol)、(3S,4S)-3-氨基-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.060g,0.296mmol)、碳酸铯(0.161g,0.493mmol)和[2-(2-氨基苯基)苯基]-甲基磺酰氧基-钯[1-(2-二苯基膦基-1-萘基)-2-萘基]-二苯基-膦(0.020g,0.020mmol)和[1-(2-二苯基膦基-1-萘基)-2-萘基]-二苯基-膦(0.012g,0.020mmol)于2-甲基丁-2-醇(3mL)中的混合物用氮气吹扫,并且然后在100℃下在氮气气氛下加热2小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩以得到标题化合物:LCMS m/z 479.1[M+H]$^+$。

[1066] 步骤H.6-(6-(二氟甲基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)吡啶-2-胺

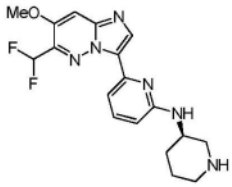
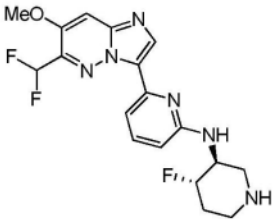
[1067] 

[1068] 向(3S,4S)-3-[[6-[6-(二氟甲基)-7-甲氧基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]氨基]-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.080g,0.167mmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.770g,6.75mmol,0.500mL)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时,并且然后在减压下浓缩。通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,5微米,150×30mm;1%至30%乙腈于含0.04%三氟乙酸的水中)对所得粗产物进行纯化以得到标题化合物:LCMS m/z379.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.44(s,1H),7.91-7.86(m,2H),7.70(t,J=7.9Hz,1H),7.30-7.04(m,1H),6.67(d,J=8.4Hz,1H),5.56-5.43(m,1H),4.85-4.76(m,1H),4.16(s,3H),3.87-3.74(m,1H),3.67-3.31(m,3H)。

[1069] 表11中的化合物都是使用实例20中所描述的合成程序制备的。

[1070] 表11.根据实例20制备的另外的化合物。

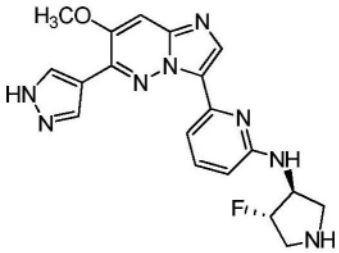
[1071]

实例	结构	IUPAC 名称	LCMS
117		(R)-6-(6-(二氟甲基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(哌啶-3-基)吡啶-2-胺	375.1
118		6-(6-(二氟甲基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟哌啶-3-基)吡啶-2-胺	393.0

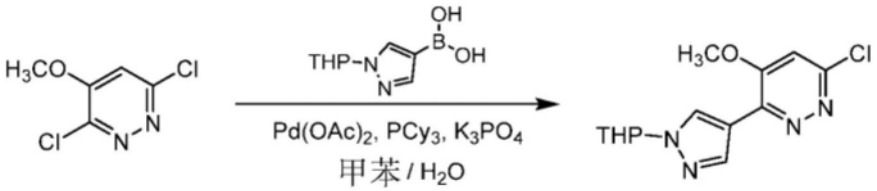
[1072] 实例21

[1073] 示例性合成程序第21号(化合物119至122)

[1074] 化合物119,N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺

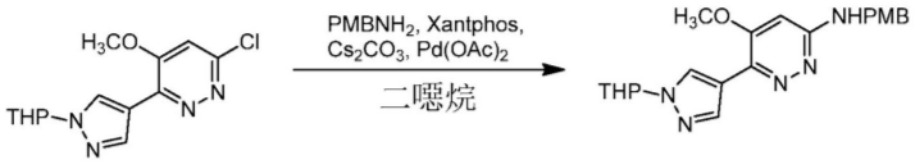
[1075] 

[1076] 步骤A.6-氯-4-甲氧基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)哒嗪

[1077] 

[1078] 将3,6-二氯-4-甲氧基哒嗪(6.00g,33.5mmol)、1-四氢吡喃-2-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑(8.86g,31.8mmol)、[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(2.45g,3.35mmol)和磷酸钾(28.46g,134.1mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(100mL)和水(20mL)中的混合物用氮气吹扫,并且然后在110℃下在氮气气氛下加热2小时。然后将反应混合物冷却到室温,用水(100mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将有机萃取物组合,依次用水(3×50mL)和饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至35%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 295.1$[M+H]^+$。

[1079] 步骤B.5-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-胺

[1080] 

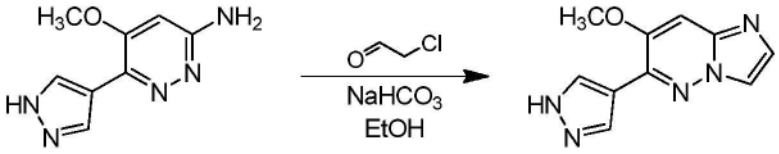
[1081] 将6-氯-4-甲氧基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)哒嗪(6.00g,20.4mmol)、(4-甲氧基苯基)甲胺(8.38g,61.1mmol,7.90mL)、乙酸钯(II)(0.457g,2.04mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基-9H--氧杂蒽(1.77g,3.05mmol)和碳酸铯(19.90g,61.07mmol)于二噁烷(100mL)中的混合物用氮气吹扫,并且然后在120℃下在氮气气氛下加热16小时。然后将反应混合物冷却到室温,用水(50mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至100%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z396.2[M+H]$^+$。

[1082] 步骤C.5-甲氧基-6-(1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-胺

[1083] 

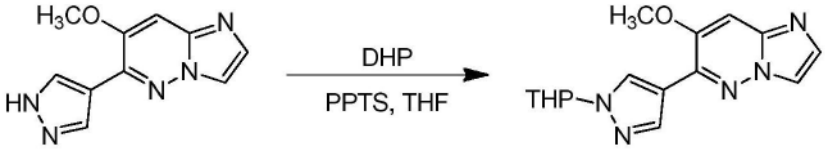
[1084] 将5-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-胺(2.00g,5.06mmol)于三氟乙酸(15mL)中的溶液在50℃下搅拌16小时。然后将反应混合物冷却到室温并在减压下浓缩。将所得粗产物用甲醇(2×5mL)洗涤,过滤,并且在减压下将滤液浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 192.2[M+H]$^+$。

[1085] 步骤D.7-甲氧基-6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪

[1086] 

[1087] 向5-甲氧基-6-(1H-吡唑-4-基)哒嗪-3-胺(1.50g,4.91mmol,TFA盐)和2-氯乙醛(4.82g,24.57mmol,3.95mL,40%纯度)于乙醇(20mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(0.826g,9.83mmol)。将所得反应在80℃下加热2小时。然后将反应冷却到室温,在减压下浓缩,用水(5mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×8mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(二氯甲烷中的0%至15%甲醇)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 216.2[M+H]$^+$。

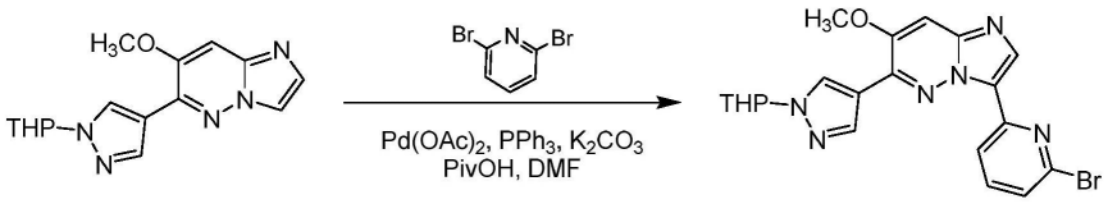
[1088] 步骤E.7-甲氧基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪

[1089] 

[1090] 向7-甲氧基-6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.600g,1.82mmol,TFA盐)于四氢呋喃(20mL)中的溶液中添加3,4-二氢-2H-吡喃(0.920g,10.9mmol)和4-甲基苯磺酸吡

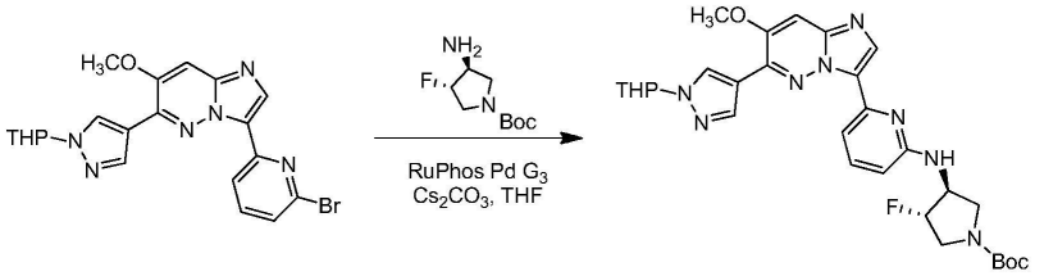
啶(0.458g,1.82mmol)。将所得反应在80℃下加热12小时,并且然后冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(二氯甲烷中的0%至10%甲醇)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 300.1[M+H]$^+$。

[1091] 步骤F.3-(6-溴吡啶-2-基)-7-甲氧基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪

[1092] 

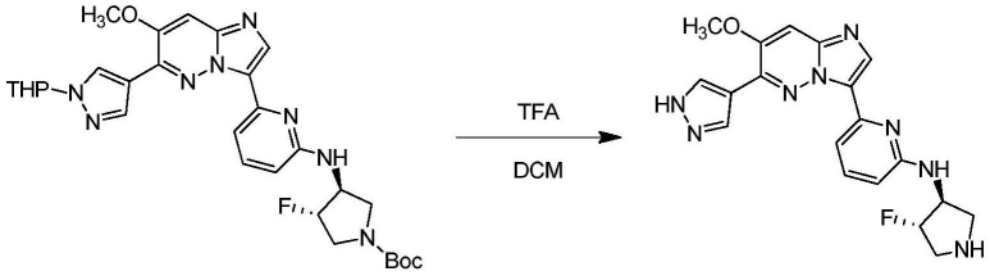
[1093] 将7-甲氧基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.200g,0.668mmol)、2,6-二溴吡啶(0.317g,1.34mmol)、碳酸钾(0.277g,2.00mmol)、2,2-二甲基丙酸(0.020g,0.200mmol)、三苯基膦(0.026g、0.100mmol)和乙酸钯(II)(0.015g,0.067mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的混合物用氮气吹扫,并且然后在100℃下在氮气气氛下加热16小时。然后将反应混合物冷却到室温,用水(20mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(二氯甲烷中的0%至15%甲醇)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z455.1[M+H]$^+$。

[1094] 步骤G.(3S,4S)-3-氟-4-((6-(7-甲氧基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1095] 

[1096] 将3-(6-溴-2-吡啶基)-7-甲氧基-6-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.035g,0.077mmol)、(3S,4S)-3-氨基-4-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.016g,0.077mmol)、(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(0.006g,0.008mmol)和碳酸铯(0.075g,0.231mmol)于四氢呋喃(2mL)中的混合物用氮气吹扫,并且然后在80℃下在氮气气氛下加热2小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 579.2[M+H]$^+$

[1097] 步骤H.N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-(7-甲氧基-6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺

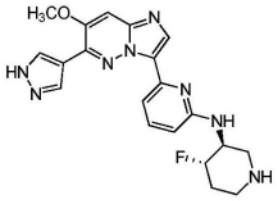
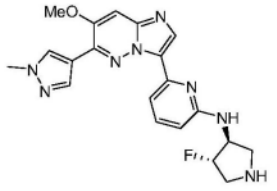
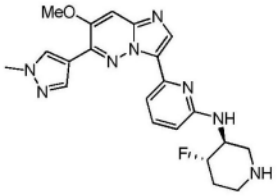
[1098] 

[1099] 向(3S,4S)-3-氟-4-((6-(7-甲氧基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.030g,0.052mmol)于二氯甲烷(3mL)的溶液中添加三氟乙酸(0.30mL)。将所得反应在室温下搅拌1小时,并且然后在减压下浓缩。通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,8微米,100×40mm;1%至26%乙腈于含0.04%三氟乙酸的水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 395.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.51(s,2H),8.41(s,1H),8.11(d,J=7.5Hz,1H),7.81-7.74(m,2H),6.74(d,J=8.3Hz,1H),5.65-5.44(m,1H),4.88-4.80(m,1H),4.28(s,3H),3.92(dd,J=6.1,12.8Hz,1H),3.80-3.75(m,1H),3.71-3.57(m,2H)。

[1100] 表12中的化合物都是使用实例21中所描述的合成程序制备的。

[1101] 表12.根据实例21制备的另外的化合物。

[1102]

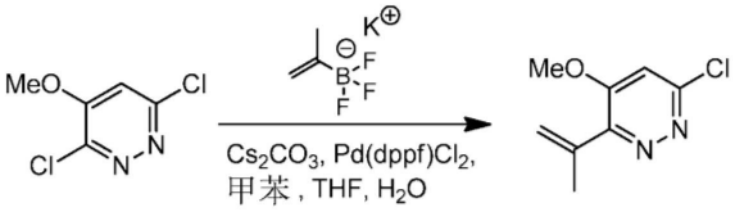
化合物编号	结构	IUPAC 名称	LCMS
120		N-((3S,4S)-4-氟哌啶-3-基)-6-(7-甲氧基-6-(1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺	409.2
121		N-((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)-6-(7-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺	409.0
122		N-((3S,4S)-4-氟哌啶-3-基)-6-(7-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-胺	423.2

[1103] 实例22

[1104] 示例性合成程序第22号(化合物123至128)

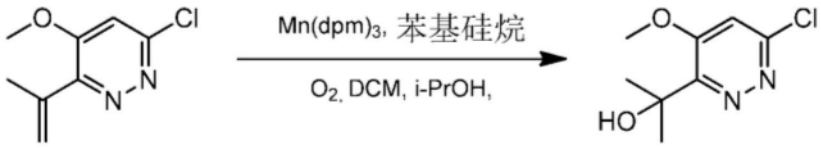
[1105] 化合物123,(R)-2-(7-甲氧基-3-(6-(哌啶-3-基氨基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)丙-2-醇

[1106] 步骤A.6-氯-4-甲氧基-3-(丙-1-烯-2-基)哒嗪

[1107] 

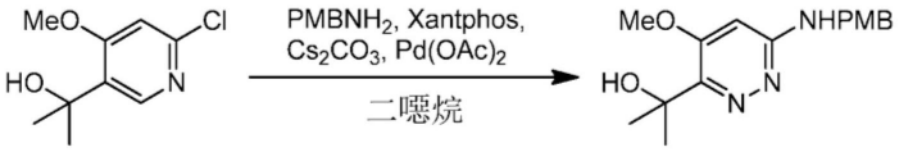
[1108] 将3,6-二氯-4-甲氧基-哒嗪(5.00g,27.9mmol)、三氟(异丙烯基)硼酸钾(3.72g,25.1mmol)、碳酸铯(27.30g,83.80mmol)和[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(2.04g,2.79mmol)于甲苯(60mL)、四氢呋喃(20mL)和水(20mL)中的混合物用氮气吹扫,并且然后在100℃下在氮气气氛下加热16小时。然后将反应混合物冷却到室温,用水(20mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×60mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至50%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 185.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.84(s,1H),5.70(d,J=0.6Hz,1H),5.55-5.49(m,1H),3.87(s,3H),2.20-2.16(m,3H)。

[1109] 步骤B.2-(6-氯-4-甲氧基哒嗪-3-基)丙-2-醇

[1110] 

[1111] 向6-氯-3-异丙烯基-4-甲氧基-哒嗪(3.00g,16.3mmol)于二氯甲烷(3mL)和丙-2-醇(15mL)中的溶液中添加苯基硅烷(3.34g,30.9mmol,3.81mL)。将所得混合物用氧气(16.3mmol)吹扫3次,并且然后添加三[(Z)-1-叔丁基-4,4-二甲基-3-氧代-戊-1-烯氧基]锰(0.983g,1.62mmol)。将所得反应混合物在0℃下在氧气气氛下搅拌30分钟,并且然后用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3×60mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至50%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 203.1[M+H]$^+$。

[1112] 步骤C.2-(4-甲氧基-6-((4-甲氧基苄基)氨基)哒嗪-3-基)丙-2-醇

[1113] 

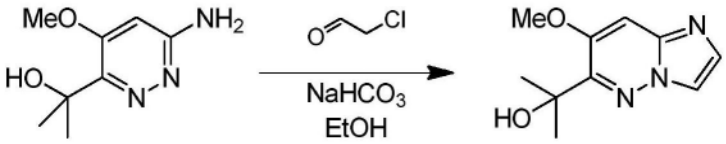
[1114] 将2-(6-氯-4-甲氧基-哒嗪-3-基)丙-2-醇(1.80g,8.88mmol)、(4-甲氧基苯基)甲胺(3.66g,26.7mmol,3.45mL)、乙酸钯(II)(0.199g,0.888mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基-9H--氧杂蒽(0.771g,1.33mmol)和碳酸铯(8.68g,26.7mmol)于二噁烷(20mL)中的混合物用氮气吹扫,并且然后在120℃下在氮气气氛下加热16小时。然后将反应混合物冷却到室温,用水(20mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(3×10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至70%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 304.2[M+H]$^+$。

[1115] 步骤D.2-(6-氨基-4-甲氧基哒嗪-3-基)丙-2-醇

[1116] 

[1117] 向2-[4-甲氧基-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]哒嗪-3-基]丙-2-醇(1.30g,4.29mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.489g,4.29mmol,0.317mL)。将所得反应在50℃下搅拌12小时,并且然后冷却到室温并在减压下浓缩。将所得粗产物用甲醇(3×20mL)洗涤并过滤,并且在减压下将滤液浓缩以得到标题化合物:LCMS m/z 184.3[M+H]$^+$。

[1118] 步骤E.2-(7-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)丙-2-醇

[1119] 

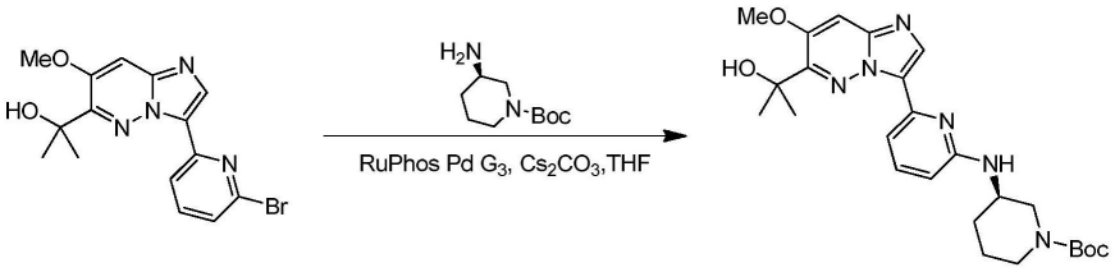
[1120] 向2-(6-氨基-4-甲氧基-哒嗪-3-基)丙-2-醇(0.800mg,4.37mmol)和2-氯乙醛(4.28g,21.8mmol,3.51mL,40%纯度)于乙醇(10mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(0.734g,8.73mmol)。将所得反应混合物在80℃下加热4小时。然后将反应冷却到室温并在减压下浓缩。将由此获得的残留物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(3×10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至70%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 208.0[M+H]$^+$。

[1121] 步骤F.2-(3-(6-溴吡啶-2-基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)丙-2-醇

[1122] 

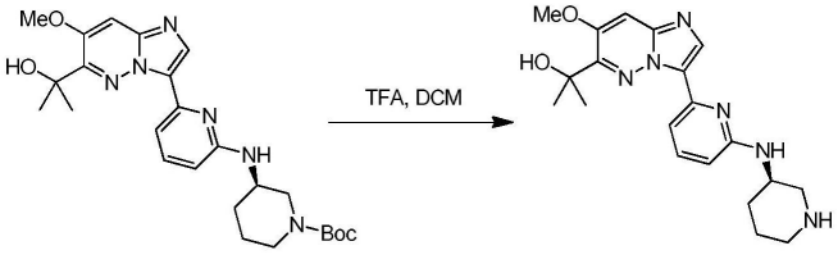
[1123] 向2-(7-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)丙-2-醇(0.240g,1.16mmol)和2,6-二溴吡啶(0.823g,3.47mmol)于甲苯(3mL)中的溶液中添加三苯基膦(0.046g,0.174mmol)、2,2-二甲基丙酸(0.035g,0.347mmol,0.040mL)、碳酸钾(0.480g,3.47mmol)和乙酸钯(II)(0.026g,0.116mmol)。将所得反应混合物在100℃下在氮气气氛下加热16小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至100%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z363.1[M+H]$^+$。

[1124] 步骤G.(R)-3-((6-(6-(2-羟基丙-2-基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1125] 

[1126] 将2-[3-(6-溴-2-吡啶基)-7-甲氧基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]丙-2-醇(0.030g,0.083mmol)、(3R)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.018g,0.091mmol)、(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(0.007g,0.008mmol)和碳酸铯(0.067g,0.206mmol)于四氢呋喃(5mL)中的混合物用氮气吹扫,并且然后在80℃下在氮气气氛下加热5小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 483.4$[M+H]^+$。

[1127] 步骤H.(R)-2-(7-甲氧基-3-(6-(哌啶-3-基氨基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)丙-2-醇

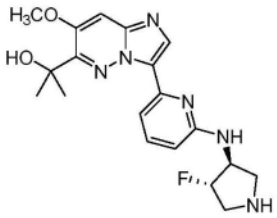
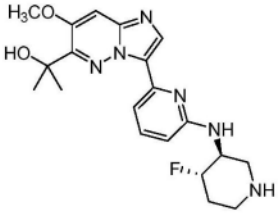
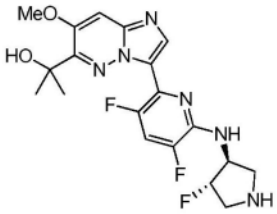
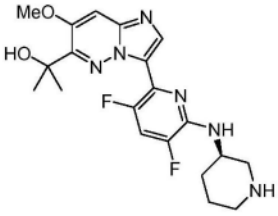
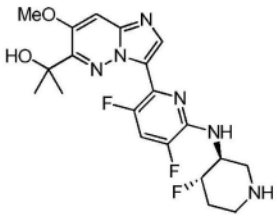
[1128] 

[1129] 向(3R)-3-[[6-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-7-甲氧基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.050g,0.104mmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.50mL)。将所得反应在室温下搅拌1小时,并且然后在减压下浓缩。通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,5微米,150×30mm;3%至30%乙腈于含0.04%三氟乙酸的水中)对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 383.2$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.45(s,1H),7.97(d,J=7.3Hz,1H),7.73(s,1H),7.62(s,1H),6.64(d,J=8.4Hz,1H),4.32(br s,1H),4.16(s,3H),3.68(br d,J=11.0Hz,1H),3.37(br s,1H),3.13-2.90(m,2H),2.21-2.07(m,2H),2.00-1.87(m,1H),1.78(s,7H)。

[1130] 表13中的化合物都是使用实例22中所描述的合成程序制备的。

[1131] 表13.根据实例22制备的另外的化合物。

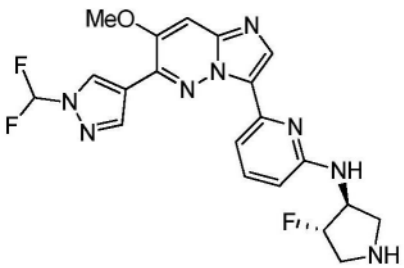
[1132]

化合物编号	结构	IUPAC 名称	LCMS
124		2-(3-(6-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-6-基)丙-2-醇	387.1
125		2-(3-(6-(((3S,4S)-4-氟哌啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-6-基)丙-2-醇	401.1
126		2-(3-(3,5-二氟-6-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-6-基)丙-2-醇	423.1
127		(R)-2-(3-(3,5-二氟-6-(哌啶-3-基氨基)吡啶-2-基)-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-6-基)丙-2-醇	419.1
128		2-(3-(3,5-二氟-6-(((3S,4S)-4-氟哌啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-6-基)丙-2-醇	437.1

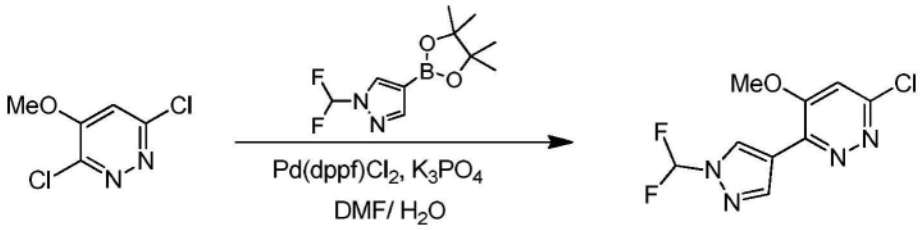
[1133] 实例23

[1134] 示例性合成程序第23号(化合物129至130)

[1135] 化合物129,6-(6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟哌啶-3-基)吡啶-2-胺

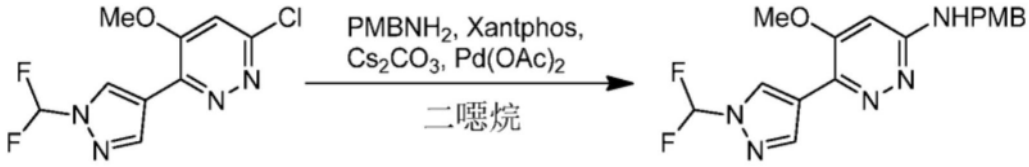
[1136] 

[1137] 步骤A.6-氯-3-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-甲氧基哒嗪

[1138] 

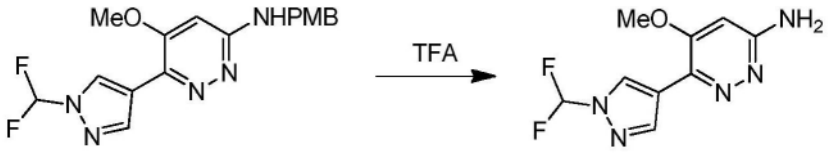
[1139] 将3,6-二氯-4-甲氧基-哒嗪(6.00g,33.5mmol)、1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡唑(8.18g,33.5mmol)、[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(2.45g,3.35mmol)和磷酸钾(28.46g,134.1mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(120mL)和水(25mL)中的混合物用氮气吹扫,并且然后在130℃下在氮气气氛下加热2小时。然后将反应混合物冷却到室温,用水(50mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(3×50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至100%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 261.2[M+H]$^+$。

[1140] 步骤B.6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲氧基-N-(4-甲氧基苄基)哒嗪-3-胺

[1141] 

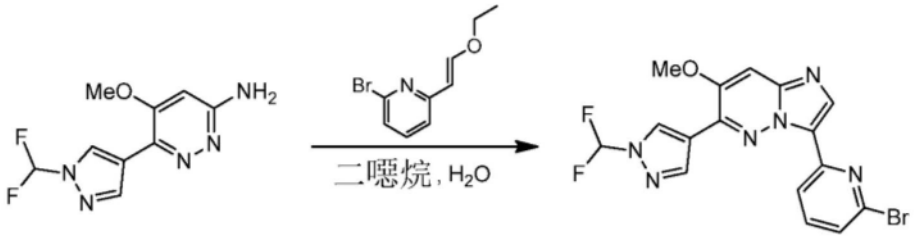
[1142] 将6-氯-3-[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]-4-甲氧基-哒嗪(1.50g,5.76mmol)、(4-甲氧基苯基)甲胺(2.37g,17.3mmol,2.23mL)、乙酸钯(II)(0.129g,0.576mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基-9H--氧杂蒽(0.500g,0.863mmol)和碳酸铯(5.63g,17.3mmol)于二噁烷(20mL)中的混合物用氮气吹扫,并且然后在120℃下在氮气气氛下加热16小时。然后将反应混合物冷却到室温,用水(20mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(3×10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至100%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 362.2[M+H]$^+$。

[1143] 步骤C.6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-5-甲氧基哒嗪-3-胺

[1144] 

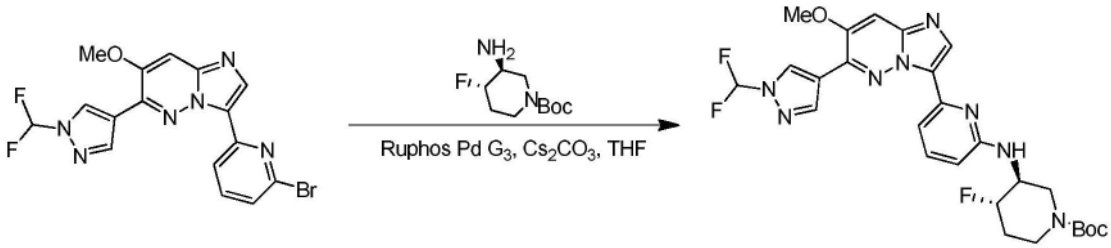
[1145] 将6-[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]-5-甲氧基-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]哒嗪-3-胺(0.500g,1.38mmol)于三氟乙酸(10mL)中的混合物在50℃下在氮气气氛下搅拌16小时。然后将反应混合物冷却到室温并在减压下浓缩。将由此获得的残留物用甲醇(3×10mL)洗涤,过滤,并且然后在减压下将滤液浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 242.2[M+H]$^+$。

[1146] 步骤D.3-(6-溴吡啶-2-基)-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪

[1147] 

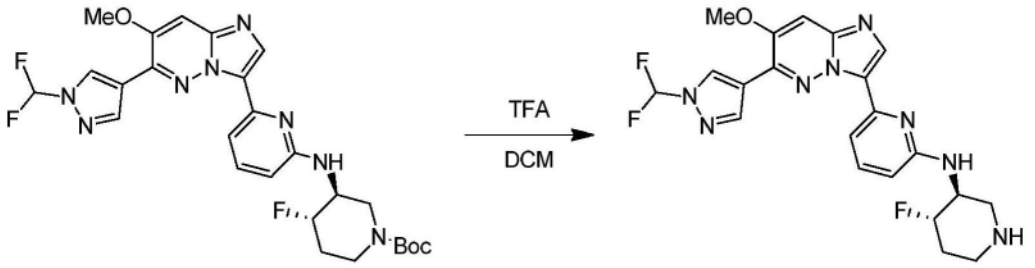
[1148] 向2-溴-6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]吡啶(1.05g,4.61mmol)于二噁烷(15mL)和水(5mL)中的溶液中添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(0.821g,4.61mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。然后添加6-[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]-5-甲氧基-哒嗪-3-胺(0.371g,1.54mmol),并且将所得反应在80℃下加热15小时。然后将反应混合物冷却到室温,用水(10mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(3×10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至50%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 423.1[M+H]$^+$。

[1149] 步骤E.(3S,4S)-3-((6-(6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1150] 

[1151] 将3-(6-溴-2-吡啶基)-6-[1-(二氟甲基)吡唑-4-基]-7-甲氧基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.050g,0.119mmol)、(3S,4S)-3-氨基-4-氟-哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.031g,0.142mmol)、(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(0.010g,0.012mmol)和碳酸铯(0.097g,0.297mmol)于四氢呋喃(3mL)中的混合物用氮气吹扫,并且然后在80℃下在氮气气氛下加热5小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 559.4[M+H]$^+$。

[1152] 步骤F.6-(6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟哌啶-3-基)吡啶-2-胺

[1153] 

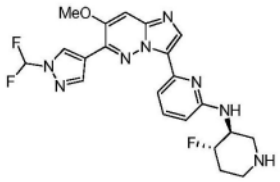
[1154] 向(3S,4S)-3-((6-(6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.050g,0.090mmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.50mL)。将所得反应在室温下搅拌1小时,并且然后在减压下浓缩。通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,5微米,150×30mm;1%至40%乙腈于含

0.04%三氟乙酸的水中)对所得粗产物进行纯化。LCMS m/z 459.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.90(s,1H),8.50(s,1H),8.46-8.41(m,1H),8.03-7.96(m,1H),7.74(s,3H),6.69(d,J=8.4Hz,1H),5.03-4.90(m,1H),4.63-4.47(m,1H),4.24(s,3H),3.73(d,J=12.8Hz,1H),3.54-3.43(m,1H),3.27-3.10(m,2H),2.60-2.35(m,1H),2.21-1.98(m,1H)。

[1155] 表14中的化合物都是使用实例23中所描述的合成程序制备的。

[1156] 表14.根据实例23制备的另外的化合物。

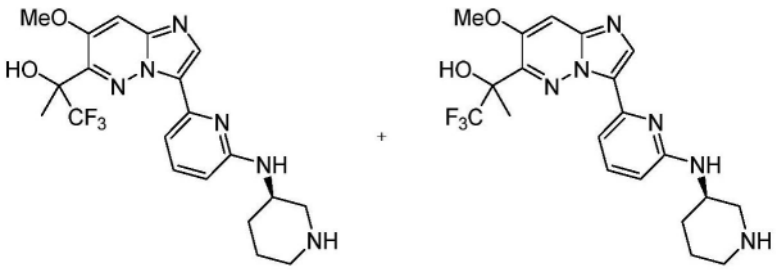
[1157]

化合物编号	结构	IUPAC 名称	LCMS
130		6-(6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-((3S,4S)-4-氟哌啶-3-基)吡啶-2-胺	459.1

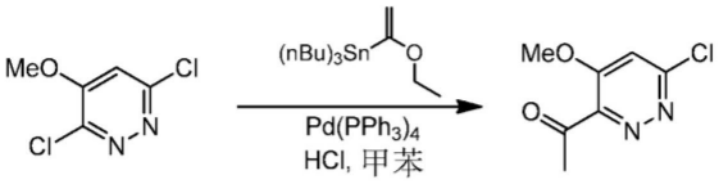
[1158] 实例24

[1159] 示例性合成程序第24号(化合物131至136)

[1160] 化合物131和132,1,1,1-三氟-2-(7-甲氧基-3-(6-((R)-哌啶-3-基氨基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)丙-2-醇的快速和慢速洗脱非对映异构体

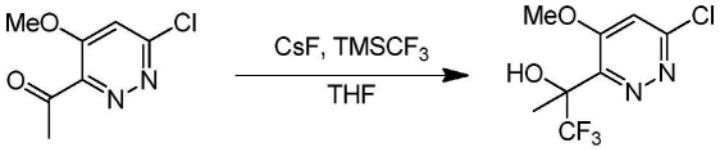
[1161] 

[1162] 步骤A.1-(6-氯-4-甲氧基哒嗪-3-基)乙酮

[1163] 

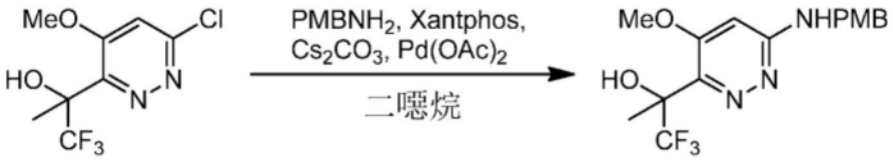
[1164] 将3,6-二氯-4-甲氧基-哒嗪(15.0g,83.8mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(30.26g,83.80mmol,28.28mL)和四(三苯基膦)钯(0)(9.68g,8.38mmol)于甲苯(150mL)中的混合物用氮气吹扫,并且然后在100℃下在氮气气氛下加热16小时。然后将反应混合物冷却到室温。添加盐酸(2M,210mL),并且将所得混合物在室温下搅拌1小时。然后通过添加20%氟化钾水溶液(100mL)将反应灭,并且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(3×50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至50%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 187.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.08(s,1H),3.99(s,3H),2.78(s,3H)。

[1165] 步骤B.2-(6-氯-4-甲氧基哒嗪-3-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

[1166] 

[1167] 向1-(6-氯-4-甲氧基-哒嗪-3-基)乙酮(4.00g,21.4mmol)于四氢呋喃(50mL)中的溶液中添加氟化铯(3.26g,21.4mmol)和三甲基(三氟甲基)硅烷(6.10g,42.9mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌8小时。然后添加盐酸(2M,10.72mL),并且将反应在室温下搅拌另外2小时。然后将反应用水(50mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(3×30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至50%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 257.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD):δ=7.56(s,1H),4.03(s,3H),1.85(d,J=0.9Hz,3H)。

[1168] 步骤C.1,1,1-三氟-2-(4-甲氧基-6-((4-甲氧基苄基)氨基)哒嗪-3-基)丙-2-醇

[1169] 

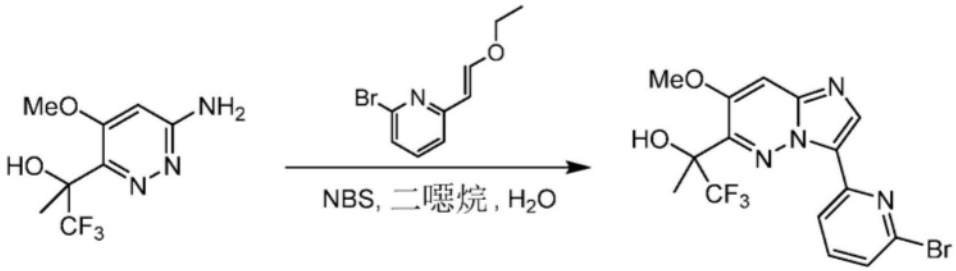
[1170] 将2-(6-氯-4-甲氧基-哒嗪-3-基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(3.50g,13.6mmol)、(4-甲氧基苯基)甲胺(5.61g,40.9mmol,5.30mL)、乙酸钯(II)(0.306g,1.36mmol)、4.5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基-9H--氧杂蒽(1.18g,2.05mmol)和碳酸铯(13.33g,40.92mmol)于二噁烷(30mL)中的混合物用氮气吹扫,并且然后在120℃下在氮气气氛下加热16小时。然后将反应混合物冷却到室温,用水(20mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(3×20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至50%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 358.2[M+H]$^+$。

[1171] 步骤D.2-(6-氨基-4-甲氧基哒嗪-3-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

[1172] 

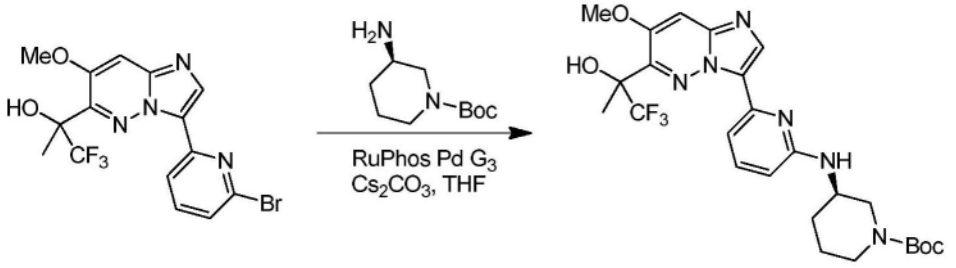
[1173] 将1,1,1-三氟-2-[4-甲氧基-6-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]哒嗪-3-基]丙-2-醇(3.50g,9.79mmol)于三氟乙酸(5mL)中的混合物在50℃下搅拌1小时。然后将反应混合物冷却到室温并在减压下浓缩。将由此获得的残留物用甲醇(3×30mL)洗涤并过滤,并且在减压下将滤液浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 238.2[M+H]$^+$。

[1174] 步骤E.2-(3-(6-溴吡啶-2-基)-7-甲氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

[1175] 

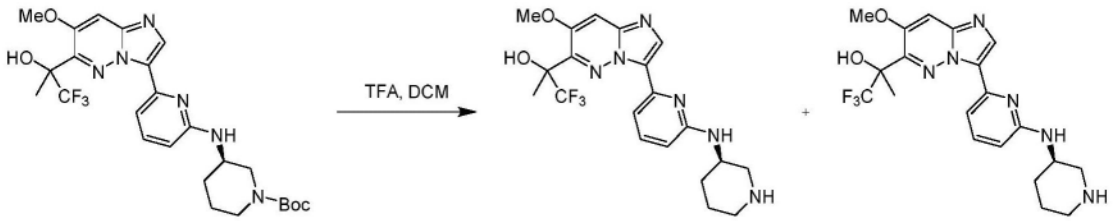
[1176] 向2-(6-氨基-4-甲氧基-哒嗪-3-基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(1.00g,4.22mmol)于二噁烷(15mL)和水(5mL)中的冷却的0℃溶液中添加N-溴代琥珀酰亚胺(2.25g,12.6mmol)。然后将反应从冷浴中取出并搅拌1小时,同时缓慢温热到室温。然后添加2-溴-6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]吡啶(2.88g,12.7mmol),并且将所得混合物在80℃下加热10小时。然后将反应混合物冷却到室温,用水(20mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至100%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 419.1[M+H]$^+$。

[1177] 步骤F.(3R)-3-((6-(7-甲氧基-6-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1178] 

[1179] 将2-[3-(6-溴-2-吡啶基)-7-甲氧基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇(0.100g,0.240mmol)、(3R)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.053g,0.264mmol)、碳酸铯(0.195g,0.599mmol)和(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(0.020g,0.024mmol)于四氢呋喃(5mL)中的混合物用氮气吹扫,并且然后在80℃下在氮气气氛下加热5小时。然后将反应混合物冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩以提供标题化合物:LCMS m/z 537.3[M+H]$^+$。

[1180] 步骤G.1,1,1-三氟-2-(7-甲氧基-3-(6-((R)-哌啶-3-基氨基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)丙-2-醇的快速和慢速洗脱非对映异构体

[1181] 

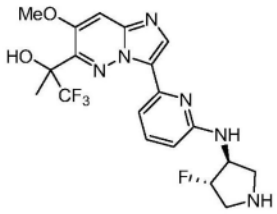
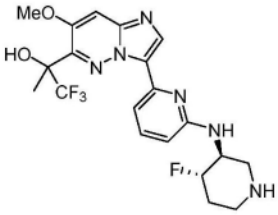
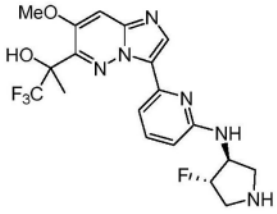
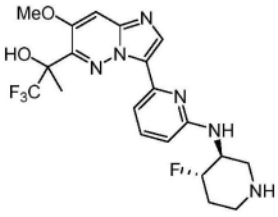
[1182] 向(3R)-3-[[6-[7-甲氧基-6-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-甲基-乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.100g,0.186mmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.50mL)。将所得反应在室温下搅拌16小时,并且然后在减压下浓缩。将所得粗产物通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,5微米,150×30mm;1%至37%乙腈于

含0.04%三氟乙酸的水中)进行纯化以得到产物,将所述产物通过SFC(Daicel Chiralpak IC柱,10微米,250×30mm;流动相:[0.1%氢氧化铵IPA];B%:60%至60%)进一步纯化以提供作为未知绝对构型的非对映异构体的标题化合物。快速洗脱非对映异构体:LCMS m/z 437.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.29(s,1H),7.80(d,J=7.5Hz,1H),7.55(s,2H),6.49(d,J=8.3Hz,1H),4.26-4.13(m,1H),4.05(s,3H),3.59(d,J=12.0Hz,1H),3.25-3.14(m,1H),2.99-2.73(m,2H),2.19-2.07(m,1H),2.06-1.97(m,1H),1.93(s,3H),1.81(s,1H),1.65(br d,J=10.5Hz,1H)。慢速洗脱非对映异构体:LCMS m/z 437.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.36(s,1H),7.85(d,J=7.4Hz,1H),7.66-7.47(m,2H),6.56(d,J=8.2Hz,1H),4.38-4.23(m,1H),4.09(s,3H),3.70(d,J=10.0Hz,1H),3.35(s,1H),3.12-2.91(m,2H),2.14(d,J=5.2Hz,1H),1.95(s,3H),1.92-1.84(m,1H),1.74(d,J=10.1Hz,1H),1.30(d,J=9.1Hz,1H)。

[1183] 表15中的化合物都是使用实例24中所描述的化学作用制备的。

[1184] 表15.根据实例24制备的另外的化合物。

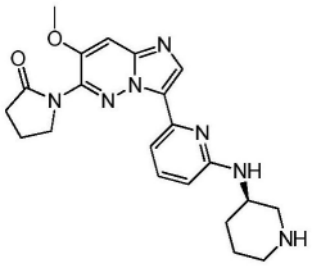
[1185]

化合物编号	结构	IUPAC 名称	LCMS
133		1,1,1-三氟-2-(3-(6-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-6-基)丙-2-醇的快速洗脱非对映异构体	441.1
134		1,1,1-三氟-2-(3-(6-(((3S,4S)-4-氟哌啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-6-基)丙-2-醇的快速洗脱非对映异构体	455.1
135		1,1,1-三氟-2-(3-(6-(((3S,4S)-4-氟吡咯烷-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-6-基)丙-2-醇的慢速洗脱非对映异构体	441.1
136		1,1,1-三氟-2-(3-(6-(((3S,4S)-4-氟哌啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲氧基咪唑并[[1,2-b]哒嗪-6-基)丙-2-醇的慢速洗脱非对映异构体	455.1

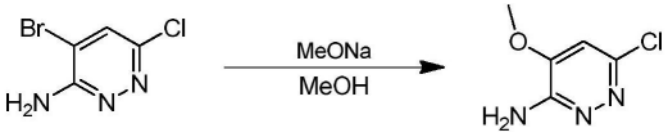
[1186] 实例25

[1187] 示例性合成程序第25号(化合物137)

[1188] 化合物137,(R)-1-(7-甲氧基-3-(6-(哌啶-3-基氨基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡咯烷-2-酮

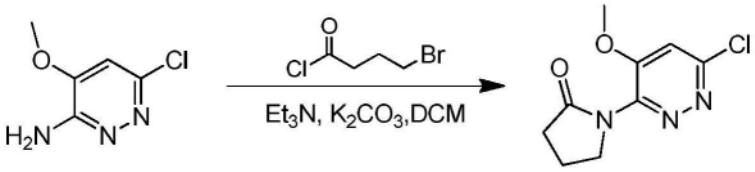
[1189] 

[1190] 步骤A.3-(6-溴-4-氟-2-吡啶基)-7-异丙氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶

[1191] 

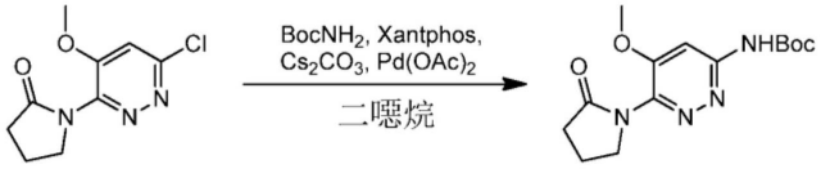
[1192] 在0℃下向4-溴-6-氯-哒嗪-3-胺(8.00g,38.4mmol)于甲醇(10mL)中溶液中添加甲醇钠(0.5M,154mL)。将所得混合物在室温下搅拌12小时,并且然后在减压下浓缩。将由此获得的残留物倒入水(50mL)中并用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至40%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 160.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ6.98(s,1H),3.98(s,3H)。

[1193] 步骤B.1-(6-氯-4-甲氧基哒嗪-3-基)吡咯烷-2-酮

[1194] 

[1195] 向6-氯-4-甲氧基-哒嗪-3-胺(2.00g,12.5mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加三乙胺(2.54g,25.1mmol,3.49mL)和4-溴丁酰氯(4.65g,25.1mmol,2.91mL)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。然后添加碳酸钾(2.60g,18.8mmol),并且将混合物在室温下搅拌另外15小时。然后将反应倾倒入水(30mL)中并用二氯甲烷(3×20mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过在硅胶(石油醚中的0%至50%乙酸乙酯)上的快速色谱法对所得粗产物进行纯化以提供标题化合物:LCMS m/z 227.9[M+H]$^+$。

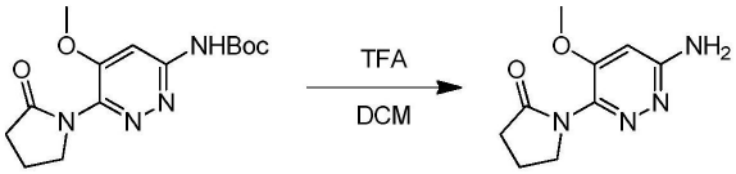
[1196] 步骤C.(5-甲氧基-6-(2-氧代吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[1197] 

[1198] 将1-(6-氯-4-甲氧基-哒嗪-3-基)吡咯烷-2-酮(1.80g,7.91mmol)、氨基甲酸叔丁酯(2.78g,23.7mmol)、乙酸钯(0.178g,0.791mmol)、(5-二苯基膦基-9,9-二甲基-氧杂蒽-4-基)-二苯基-膦(0.686g,1.19mmol)和碳酸铯(7.73g,23.7mmol)于二噁烷(20mL)中的混合物用氮气吹扫,并且然后在80℃下在氮气气氛下加热16小时。然后将反应冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩。通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,3微米,80×40mm;15%至35%乙腈于含0.04%三氟乙酸的水中)对所得粗产物进行纯化以得到标题化合物:LCMS m/z

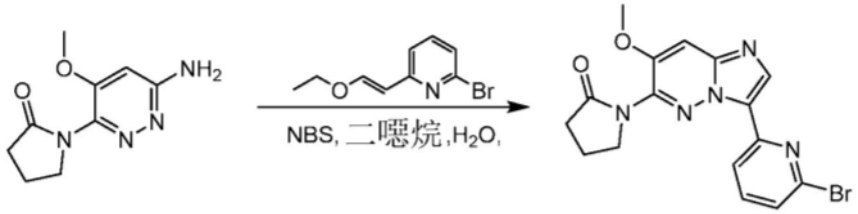
309.1[M+H]$^+$。

[1199] 步骤D.1-(6-氨基-4-甲氧基哒嗪-3-基)吡咯烷-2-酮

[1200] 

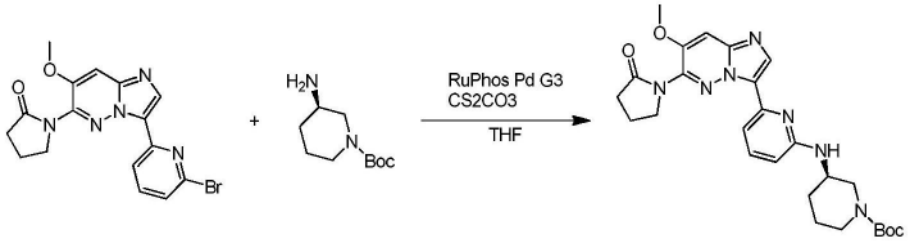
[1201] 向N-[5-甲氧基-6-(2-氧代吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基]氨基甲酸叔丁酯(0.050g,0.162mmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.770g,6.75mmol,0.50mL)。将所得反应在室温下搅拌2小时,并且然后过滤并在减压下浓缩以得到标题化合物:LCMS m/z 209.1[M+H]$^+$。

[1202] 步骤E.1-(6-氨基-4-甲氧基哒嗪-3-基)吡咯烷-2-酮

[1203] 

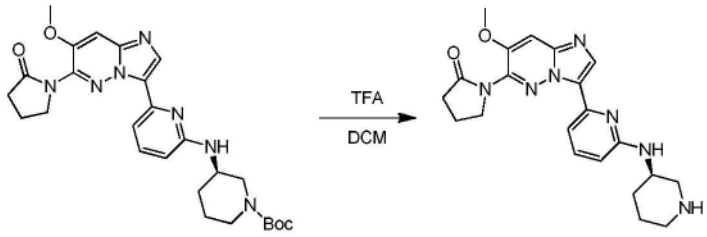
[1204] 向2-溴-6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]吡啶(0.082g,0.360mmol)于二噁烷(3mL)和水(1mL)中的溶液中添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(0.064g,0.360mmol)。将所得反应在室温下搅拌1小时。然后添加1-(6-氨基-4-甲氧基-哒嗪-3-基)吡咯烷-2-酮(0.050g,0.240mmol),并且将所得混合物在80℃下加热15小时。然后将反应冷却到0℃,通过添加2N氢氧化钠水溶液碱化到pH=9,并且用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。将有机萃取物组合,用饱和氯化钠水溶液(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩以得到标题化合物:LCMS m/z 387.9[M+H]$^+$。

[1205] 步骤F.(R)-3-((6-(7-甲氧基-6-(2-氧代吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1206] 

[1207] 将1-[3-(6-溴-2-吡啶基)-7-甲氧基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]吡咯烷-2-酮(0.030g,0.077mmol)、(3R)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.015g,0.077mmol)、(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(0.006g,0.008mmol)和碳酸铯(0.063g,0.193mmol)于四氢呋喃(2mL)中的混合物用氮气吹扫,并且然后在80℃下在氮气气氛下加热2小时。然后将反应冷却到室温,过滤,并且在减压下浓缩以得到标题化合物:LCMS m/z 508.2[M+H]$^+$。

[1208] 步骤G.(R)-1-(7-甲氧基-3-(6-(哌啶-3-基氨基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡咯烷-2-酮

[1209] 

[1210] 向(3R)-3-[[6-[7-甲氧基-6-(2-氧代吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-2-吡啶基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.040g,0.079mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.770g,6.75mmol,0.50mL)。将所得反应在室温下搅拌1小时,并且然后在减压下浓缩。通过HPLC(Phenomenex Luna C18柱,5微米,150×30mm;1%至30%乙腈于含0.04%三氟乙酸的水中)对所得粗产物进行纯化以得到标题化合物:LCMS m/z 408.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.36(s,1H),7.77-7.69(m,2H),7.58(dt,J=4.3,7.8Hz,1H),6.64-6.57(m,1H),4.88(d,J=2.0Hz,1H),4.34-4.24(m,1H),4.10-4.04(m,5H),3.67(br dd,J=3.2,12.1Hz,1H),3.38-3.33(m,1H),3.11-2.92(m,2H),2.68-2.62(m,2H),2.39-2.29(m,2H),2.17-2.05(m,2H),1.94-1.84(m,1H),1.77-1.68(m,1H)。

[1211] 实例26

[1212] 示例性化合物的生物学数据

[1213] 根据根据实例1至25制备的各种示例性化合物的激酶抑制数据使用以下获得:RBC热点激酶测定方案(Anastassiadis T等人,激酶催化活性的综合分析揭示了激酶抑制剂选择性的特征(Comprehensive assay ofkinase catalytic activity reveals features of kinase inhibitor selectivity).《自然生物技术(Nat Biotechnol.)》2011年10月30日;29(11):1039-45),如下文所描述的。此测定使用分离的激酶。此测定对于确定抑制剂对ATP和/或底物的竞争以及测量酶抑制的动力学非常有用。其还允许测量与分离的酶蛋白结合的相对亲和力,并且从而确定选择性。与测量ATP的竞争的激酶结合测定不同,热点激酶测定为一种测量催化活性的功能性测定;因此其测量相对功能效力,而与酶抑制的机制无关。此测定使用最容易表达的各种酶的形式,所述形式可能不一定为存在于细胞中的酶的形式。(有时羧基末端被截短以帮助表达,或如果其为受体激酶,则酶本身与受体中参与调节激酶活性的其它部分分离。)

[1214] 所用试剂如下:碱反应缓冲液;20mM Hepes(pH 7.5)、10mM MgCl2、1mM EGTA、0.01%Brij35、0.02mg/ml BSA、0.1mM Na3VO4、2mM DTT、1%DMSO。将所需的辅因子单独添加到每个激酶反应中。

[1215] 反应程序如下:

[1216] 1)在新制备的反应缓冲液中制备底物。

[1217] 2)将任何所需的辅因子递送到上述底物溶液中。

[1218] 3)将激酶递送到底物溶液中并轻轻混合。

[1219] 4)通过声学技术(Echo550;纳升范围)将化合物在100%DMSO中递送到激酶反应混合物中,然后在室温下温育20分钟。

[1220] 5)将^{33}P-ATP递送到反应混合物中以引发反应。

[1221] 6)将混合物在室温下温育2小时。

[1222] 7)通过P81过滤结合方法检测激酶活性。

[1223] 表16.根据实例26中描述的方案获得的生物学数据。

[1224]

化合物编号	IRAK1 IC50（nM）	IRAK4 IC50（nM）	FLT3 IC50（nM）
1	331	13	0.6
2	948	115	2
3	449	71	1
4	1360	114	3
5	266	51	5
6	296	62	4
7	284	52	4
8	704	586	8
9	81	7	< 0.5
11	860	21	< 0.5
12	2060	128	3
13	1840	106	2
14	1850	100	3
15	226	13	< 0.5
16	3060	157	< 0.5
17	1820	9	< 0.5
18	2440	1410	4

[1225]

19	194	3	< 0.5
20	3	< 0.5	< 0.5
21	497	38	6
22	678	44	6
23	1150	75	16
24	1640	261	17
26	114	20	0.9
27	1620	609	5
28	6580	2360	2
29	13000	2460	4
30	565	104	2
31	49	6	0.5
32	3410	630	9
33	>10000	3360	16
34	>10000	5070	16
35	2820	126	3
36	3780	2700	5
37	>10000	4320	7
38	23	2	< 0.5
39	2330	321	8
40	>10000	1300	9
41	>10000	3480	18
42	2220	113	3
44	>10000	4340	4
45	37	8	< 0.5
46	2180	985	6
47	>10000	3200	19
48	>10000	4080	12
49	1200	204	2
50	1060	2670	8
54	1690	8	< 0.5
55	6840	113	16
56	80	1	0.8
59	621	12	2
60	274	4	2
61	349	26	1
62	403	16	< 0.5
63	269	28	< 0.5
69	3970	45	3
70	5190	586	18
71	2650	36	0.8
72	3590	36	1
73	1830	292	10
74	5860	148	4
76	3140	345	0.6
78	1860	29	6
79	4570	21	3
80	3420	231	11
81	954	25	2

82	595	18	1
83	3670	25	0.8
84	536	83	1
86	937	37	2
87	1650	83	3
88	7240	959	22
89	8050	58	5
90	6290	61	4
91	1640	101	6
92	1640	1080	78
93	2680	39	4
94	1050	33	6
95	1180	24	4
96	153	3	0.6
97	253	2	0.6
98	375	2	< 0.5
99	821	0.5	0.6
100	1380	< 0.5	< 0.5
101	2320	11	< 0.5
102	109	1	< 0.5
103	218	16	< 0.5
104	1340	45	< 0.5
105	272	7	< 0.5
106	15	0.8	< 0.5
107	3	< 0.5	< 0.5
108	5	0.6	< 0.5
109	>10000	399	9
110	3710	190	6
111	774	131	4
114	3470	94	3
115	3190	323	9
116	25	< 0.5	< 0.5
117	383	4	< 0.5
118	70	2	< 0.5
119	75	< 0.5	< 0.5
120	85	< 0.5	< 0.5
121	778	11	1
122	537	37	0.7
126	135	4	< 0.5
127	146	16	< 0.5
128	129	6	< 0.5
129	1140	24	< 0.5
130	734	103	< 0.5
131	8200	424	< 0.5
132	>10000	1770	5
133	3320	< 0.5	< 0.5
134	8640	183	< 0.5
135	>10000	169	< 0.5
136	3140	10	< 0.5

[1226]

137	>10000	1980	13

[1227]

[1228] 实例27

[1229] 示例性化合物的生物学数据

[1230] 使用下文描述的DiscoverX KINOMEscan®活性位点定向竞争结合位点定向测定方案获得根据实例1至25制备的各种示例性化合物的激酶结合数据。与其它激酶竞争性结合位点测定不同，KINOMEscan®测定不需要ATP。因此，数据报告了热力学相互作用亲和力(K_d值)，而不是依赖于ATP浓度的IC_{50}值。测定使用蛋白激酶的DNA标记的版本，以及与固相载体结合的固定化配体。直接或间接阻止激酶与固定化配体结合的化合物减少了固相载体上捕获的激酶的量，这是使用超灵敏qPCR方法检测的。据报道，从测定中报告的亲和常数独立于所用的与固相载体偶联的固定化配体(参见Fabian,M.A.等人,(2005)《自然生物技术》23,329-336;Wodicka,L.M.等人,(2010)《化学生物学(Chem.Biol.)》17,1241-1249)。

[1231] 在源自BL21菌株的大肠杆菌宿主中制备激酶标记的T7噬菌体菌株。将大肠杆菌生长到对数期并用T7噬菌体感染，并且在32℃下振荡温育直到裂解。将裂解物离心并过滤以去除细胞碎片。剩余的激酶在HEK-293细胞中产生，并且随后用DNA标记用于qPCR检测。在室温下将链霉亲和素包被的磁珠用生物素化的小分子配体处理30分钟，以产生亲和树脂用于激酶测定。将配体化珠用过量的生物素封闭并用封闭缓冲液(SeaBlock(皮尔斯公司(Pierce))，1％BSA，0.05％吐温20，1mM DTT)洗涤以去除未结合的配体并减少非特异性结合。结合反应为通过在1x结合缓冲液(20％SeaBlock，0.17x PBS，0.05％吐温20，6mM DTT)中结合激酶、配体化亲和珠和测试化合物来组装的。在100％DMSO中将测试化合物制备为111x储备物。使用具有三个DMSO对照点的11点3倍化合物稀释系列确定K_d。通过声传递(非接触式分配)将用于K_d测量的所有化合物分布在100％DMSO中。然后将化合物直接稀释到测定中，使得DMSO的最终浓度为0.9％。所有反应都在聚丙烯384孔板中执行。每个都是0.02mL的最终体积。将测定板在室温下振荡温育1小时，并且用洗涤缓冲液(1x PBS，0.05％吐温20)洗涤亲和珠。然后将粒重新悬浮在洗脱缓冲液(1x PBS，0.05％吐温20，0.5μM非生物素化亲和配体)中，并且在室温下振荡温育30分钟。通过qPCR测量洗脱液中的激酶浓度。

[1232] 使用希尔方程(Hill equation)通过标准剂量-响应曲线计算结合常数(K_d)。将希尔斜率设置为-1。曲线采用非线性最小二乘拟合和列文伯格-马夸尔特算法(Levenberg-Marquardt algorithm)进行拟合。

[1233] 表17.根据实例27中描述的方案获得的生物学数据。

[1234]

化合物编号	FLT3 K_d (nM)	FLT3 D835H K_d (nM)	FLT3 D835V K_d (nM)	FLT3 D835Y K_d (nM)	FLT3 ITD K_d (nM)	FLT3 ITD,D835V K_d (nM)
96	0.31	0.23	0.12	0.46	1	0.07
97	0.19	0.18	0.067	0.063	0.19	0.034
102	0.13	0.21	0.11	0.16	0.54	0.045

[1235] 表18.根据实例27中描述的方案获得的生物学数据。

[1236]

化合物编号	FLT3 ITD, F691L K_d(nM)	FLT3 K663Q K_d (nM)	FLT3 N841I K_d (nM)	FLT3 R834Q K_d (nM)	FLT3 自动抑制 K_d (nM)
96	0.37	0.6	0.91	1.6	11
97	0.19	1.4	0.55	0.8	13
102	0.14	0.37	0.36	0.61	17

[1237] 实例28

[1238] 示例性化合物的生物学数据

[1239] 使用下文描述的反应生物学NanoBRET测定方案获得根据实例1至25制备的各种示例性化合物的激酶细胞效力数据。NanoBRET测定在完整细胞的情况下实时测量激酶的参与。与实例26至27中先前描述的生物化学激酶测定方法不同,NanoBRET测定在平衡条件下使用全长激酶在活的、未受损的细胞中存在细胞浓度的ATP的情况下测量结合和活性特征。因此,所述测定提供了预期在天然细胞环境中观察到的激酶效力和选择性的更相关的评估,其中效力通常显著低于在分离的生物化学测定中观察到(Vasta,J.D.等人,(2018)《细胞化学生物学(Cell Chem.Biol.)》25,206-214)。所述测定使用激酶-NanoLuc®融合载体,所述融合载体表达已添加荧光素酶标签的激酶蛋白,即细胞渗透荧光NanoBRET™示踪剂、NanoLuc®底物和细胞外NanoLuc®抑制剂。在荧光素酶标记的激酶表达后,只有在NanoBRET™示踪剂存在的情况下,细胞才会产生强烈的BRET信号。细胞外NanoLuc®抑制剂确保观察到的BRET信号仅来自活细胞。由于BRET信号具有严格的距离限制,如果化合物与NanoBRET™示踪剂竞争与激酶结构域的结合,则添加测试化合物将降低BRET信号。在制造商建立的适当示踪剂条件下,可以使用质量作用模型方程确定定量细胞内亲和力和相对效力。

[1240] HEK-293细胞购自ATCC公司(ATCC)。FuGENEHD转染试剂、激酶-NanoLuc融合质粒、转染载体DNA、NanoBRET示踪剂和稀释缓冲液、NanoBRETNano-Glo底物、细胞外NanoLuc抑制剂从普洛麦格公司(Promega)获得。

[1241] 按照普洛麦格公司测定方案(具有一些修改)进行测定。通过FuGENEHD转染试剂用激酶-NanoLuc融合载体DNA瞬时转染HEK-293细胞。通过Echo 550(加利福尼亚州森尼韦尔的Labcyte公司(LabcyteInc,Sunnyvale,CA))将测试化合物递送到384孔测定板中。采集转染的细胞并与NanoBRET示踪剂试剂混合,并且将其分配到384孔板中,并且在37℃下在5% CO_2细胞温育箱中温育1小时。将NanoBRETNano-Glo底物加细胞外NanoLuc抑制剂溶液添加到测定板的孔中,并且在室温下温育2分钟至3分钟。在EnVisionplate读板器中测量供体发射波长(460nm)和受体发射波长(600nm)。计算了BRET比率。BRET比率=[(受体样品÷供体样品)-(受体无示踪剂对照÷供体无示踪剂对照)]。用Prism GraphPad程序计算化合物的IC_{50}值。

[1242] NanoBRET™靶参与测定方案

[1243] 1.HEK-293细胞NanoLuc®融合载体DNA的瞬时转染

[1244] 1).在测定前适当培养HEK-293细胞(70%至80%汇合)。对HEK-293细胞进行胰蛋白酶消化并收集。

[1245] 2).制备脂质:DNA复合物如下:

[1246] a.在不含血清的Opti-MEM中制备10μg/ml的DNA溶液,所述溶液由以下比例的载体DNA和编码NanoLuc®融合的DNA组成。9.0μg/mL的转染载体DNA、1.0μg/mL的NanoLuc融合载体DNA和1mL的不含酚红的Opti-MEM。充分混合。

[1247] b.在每毫升DNA混合物中添加30μl的FuGENE HD转染试剂以形成脂质:DNA复合物。

[1248] c.通过倒置10次混合。

[1249] d.在环境温度下温育20分钟,使复合物形成。

[1250] 3).在无菌锥形管中,将1份脂质:DNA复合物与20份HEK-293

[1251] 细胞(悬浮)混合。通过倒置5次轻轻混合。

[1252] 4).将细胞+脂质:DNA复合物分配到无菌组织培养皿中并温育22小时至24小时。

[1253] 2.添加试验化合物(干板射击)

[1254] 通过Echo 550将每种测试化合物从化合物源板递送到384孔白NBS板的孔中。

[1255] 3.用NanoBRET™示踪剂试剂制备细胞

[1256] 1).通过抽吸从具有转染的HEK-293细胞的培养皿中去除培养基,用胰蛋白酶消化并允许细胞从培养皿中解离。

[1257] 2).使用含有血清的培养基中和胰蛋白酶,并且以200×g离心5分钟以沉淀细胞。在不含酚红的Opti-MEM中,将细胞密度调节到2×105个细胞/mL。

[1258] 3).制备具有示踪剂稀释缓冲液的完整20X NanoBRET™示踪剂试剂。

[1259] 4).将一份完整20X NanoBRET™示踪剂试剂分配到管中的20份细胞中。通过倒置10次轻轻混合。

[1260] 5).将细胞悬浮液分配到白色384孔NBS板中。将板在37℃,5%CO2下温育1小时。

[1261] 注:为背景校正步骤制备一组不具有示踪剂的单独样品。

[1262] 4.NanoBRET™测定

[1263] 1).从温育箱中取出板,并且在室温下平衡15分钟。

[1264] 2).在测量BRET之前,在测定培养基(Opti-MEMR I还原血清培养基,无酚红)中制备3X完整底物加抑制剂溶液。

[1265] 3).将3X完整底物加抑制剂溶液添加到384孔板的每个孔中。在室温下温育2分钟至3分钟。

[1266] 4).测量供体发射波长(460nm)和受体发射波长(600nm)(使用Envision 2104读板器)。

[1267] 5.BRET比率的确定

[1268] 为了生成原始BRET比值,将每个样品的受体发射值(600nm)除以供体发射值(460nm)。为了校正背景,从每个样品的BRET比率中减去在没有示踪剂的情况下的BRET比率(无示踪剂对照样品的平均值)。

[1269] NanoBRET™比率方程:

[1270] BRET比率=(受体样品÷供体样品)

[1271] NanoBRET™比率方程,包含任选的背景校正:

[1272] BRET比率=[(受体样品÷供体样品)-(受体无示踪剂对照÷供体无示踪剂对照)]

[1273] 归一化的Bret应答方程(%):

[1274] (化合物处理样品的BRET比率/DMSO对照样品的BRET比率)*100%

[1275] 6.IC_{50}值的确定

[1276] 基于S形剂量应答方程,使用GraphPad Prism4程序绘制IC_{50}曲线并计算IC_{50}值。

[1277] 表19.根据实例28中描述的方案获得的生物学数据。

[1278]

化合物编号	NanoBRET FLT3 IC_{50}(nM)	NanoBRET IRAK4 IC_{50}(nM)
9	367	54
19	142	511
96	18	2

99	3	3
102	4	2
106	<0.5	<0.5
107	4890	<0.5
108	<0.5	<0.5
126	1160	7
127	196	30
128	102	15
133	226	98

[1279] 实例29

[1280] 示例性化合物的生物学数据

[1281] 使用下文描述的NF-kB测定方案获得根据实例1至25制备的各种示例性化合物的细胞效力数据。NF-kB基因转录的激活为IRAK信号传导途径中的下游信号(Balka,K.R.和DeNardo,D.,《白细胞生物学杂志(J.Leukoc.Biol.)》(2019)105,339-351。因为THP-1细胞不含有激活的FLT3受体,所以对FLT3/IRAK1/IRAK4抑制剂化合物抑制NF-kB产生的能力的测量反映了通过IRAK1/4复合物阻断信号传导下游抑制信号传导的能力,并且不是包含FLT3激酶抑制的活性的复合测量。

[1282] 将携带稳定整合的NF-κB诱导型分泌的胚胎碱性磷酸酶(SEAP)报告构建体的THP-1-Blue NF-κB细胞(因维沃根公司(InvivoGen))以每孔1×10^5个细胞的浓度铺板。用Pam3CSK4(1ng/mL)或hIL1B(1ng/mL)刺激细胞。10分钟至20分钟后,用媒剂(DMSO)或系列稀释的测试化合物(每个测试化合物测试10个剂量,从1μM或3μM开始的1:10稀释系列)处理细胞,最终体积为200μL,在37℃下持续24小时。24小时后,将细胞离心,并且将20μL上清液与180μL QUANTI-Blue试剂在37℃下温育30分钟至60分钟。NF-κB诱导的基因表达水平在620nm的微板读板器中测量。

[1283] 表20.根据实例29中描述的方案获得的生物学数据。

[1284]

化合物编号	NF-κB Pam3SCK4 IC_{50}（nM）	NF-κB IL1B IC_{50}（nM）
96	93	121
99	121	340
102	135	254
106	63	59
107	18	15
108	30	13
116	20	46
118	76	216
126	92	121
127	254	359
128	108	196

[1285] 实例30

[1286] 示例性化合物的生物学数据

[1287] 使用下文描述的MOLM14 D835Y和MOLM14 F691L细胞活力测定方案获得根据实例1至25制备的各种示例性化合物的细胞效力数据。两种细胞系都具有激活的FLT3受体,每种

所述受体在激酶结构域中都携带另外的抗性突变(分别为D835Y和F691L)。来自携带这些激酶结构域抗性突变的患者的白血病对不抑制突变体激酶的FLT3抑制剂具有抗性。因为激活的FLT3受体驱动促有丝分裂应答,并且因为在生物化学激酶测定中的活性和在整个细胞的情况下的活性之间可能存在差异(Vasta,J.D.等人.,(2018)《细胞化学生物学》25,206-214),在生物化学测定中用已知抑制D835Y或F691L激酶的化合物在这些细胞系中证明抗增殖活性为证明活性提供了更相关的细胞背景。

[1288] MOLM14 D835Y和MOLM14 F691L细胞在补充有20%胎牛血清(FBS)的RPMI-1640培养基中生长。为了进行活力/细胞毒性评估,使用Multidrop Combi分配器(赛默飞世尔公司(ThermoFisher))将细胞接种到1536孔白色聚苯乙烯组织培养物处理的Greiner板中,最终体积为5μL生长培养基/孔,密度为1000个细胞/孔。在添加细胞后,通过1536针工具将23nL的测试化合物转移到单独的孔中(每个测试化合物测试22个剂量,具有从10μM开始的1:2稀释系列)。硼替佐米(最终浓度2.3μM)被用作细胞毒性的阳性对照。将板在标准温育箱条件下温育48小时,通过不锈钢垫圈盖覆盖以防止蒸发。在化合物添加48小时后,将3μL的细胞滴度Glo(普洛麦格公司)添加到每个孔中,并且在不锈钢盖就位的情况下在室温下将板温育15分钟。使用Viewlux成像仪(珀金埃尔默公司(PerkinElmer))以每板2秒的曝光时间获取发光读数。

[1289] 表21.根据实例30中描述的方案获得的生物学数据。

[1290]

化合物编号	MOLM14 D835Y IC_{50}（nM）	MOLM14 F691L IC_{50}（nM）
1	60	1680
9	101	N.D.
19	402	N.D.
20	333	N.D.
81	591	N.D.
82	357	N.D.
83	259	N.D.
84	179	N.D.
96	55	673
97	34	N.D.
99	17	269
100	20	N.D.
101	N.D.	596
102	34	388
103	205	1453
104	193	1154
105	231	1220
106	3	29
107	11	137
108	3	29
109	968	N.D.
110	591	N.D.
111	1007	N.D.
114	326	N.D.
116	77	1088
117	109	1369
118	61	770
119	103	1536
120	20	275
121	97	1369
122	49	686
126	109	1536
127	1220	6117
128	34	386
129	154	2170
130	137	1369
131	69	545
132	486	3440
133	86	969

[1291]

134	244	1724
135	386	4330
136	31	344

[1292] N.D.＝未进行实验

[1293] 实例31

[1294] 示例性化合物的药物筛选

[1295] 组合药物疗法有可能产生增强的效果和较低的副作用,这不是单独使用任一种药剂所能获得的,或者超出了两种不同药剂的不同浓度的相加效应。为了确定在FLT3耐药性的情况下是否在不同的药物组合中观察到增强的效果,如前所述进行了组合药物筛选(Mathews-Griner,L.A.等人,《美国国家科学院院刊(Proc.Nat.Acad.Sci.)》,2014,111:

2439-2454;Lin,G.L.等人,《科学转化医学(Sci.Trans.Med.)》,2019,11:eaaw0064)。简而言之,用Echo 550声学液体处理器(Labcyte公司(Labcyte))将10nL的化合物声学分配到1536孔白色聚苯乙烯组织培养物处理的板中。然后将MOLM14(D835Y)细胞在5μL的培养基中以500个细胞/孔的密度添加到含有化合物的板中。所有列出的药物都使用了10点定制浓度范围。将板在标准温育箱条件下温育48小时,通过不锈钢垫圈盖覆盖以防止蒸发。在化合物添加48小时后,将3μL的细胞滴度Glo(普洛麦格公司)添加到每个孔中,并且在不锈钢盖就位的情况下在室温下将板温育15分钟。使用Viewlux成像仪(珀金埃尔默公司(PerkinElmer))以每板2秒的曝光时间获取发光读数。结果可见于表22至23和图1A-3B。

[1296] 表22.在10×10的数据集中,在MOLM14(D835Y)细胞中获得的化合物96、99、102、106和108与维奈托克的组合疗法的总和过量HSA评分。

[1297]

化合物编号	总和过量 HSA	与维奈托克的相互作用
化合物 99	-789.42805	协同
化合物 96	-543.20363	
化合物 108	-480.37013	
化合物 106	-334.04079	
化合物 102	-188.83566	

[1298] 表22中化合物96、99、102、106和108的过量HSA评分用于定量MOLM14(D835Y)细胞系中增强的药理作用的药物相互作用。这是在位置835(D835Y)的酪氨酸激酶结构域中携带FLT3抗性突变的FLT3-ITD细胞系。表22总结了化合物96、99、102、106和108与维奈托克的组合结果。大的负总和过量HSA评分表明这些化合物中的每一种与维奈托克具有深刻的协同作用。

[1299] 在MOLM14(FLT3 ITD,D835Y)癌细胞模型的10×10数据集中获得了化合物106和维奈托克的组合分析。在此实验中,细胞活力(应答%)随着药物浓度的增加而降低(图1A),并且每种药物的剂量应答在组合中相对于每种药物单独的剂量应答增强。图1B测量作为过量HSA评分的协同作用程度,其中对于观察到的最大负过量HSA值的那些药物组合,协同程度最高。在MOLM14(FLT3 ITD,D835Y)癌细胞模型的10×10阵列中获得了化合物108和维奈托克的类似分析。图2B中的过量HSA评分说明当将15.6nM的维奈托克与0.8nM至1.6nM化合物108组合时协同作用最高。

[1300] 表23.在10×10数据集中,化合物96和在MOLM14(D835Y)细胞中获得的另外的药物活性化合物的组合疗法的总和过量HSA评分。

[1301]

药物活性化合物	分类	总和过量 HSA	与化合物 96 的相互作用
GSK-2982772	RIP1 激酶抑制剂	-576.96986	协同
维奈托克（ABT-199）	Bcl-2 抑制剂	-549.6211	
考帕利西（Copanlisib）	PI3K α/δ 抑制剂	-542.75374	
SPC-839	IKK β 抑制剂	-326.80008	
曲美替尼	Mek 1/2 抑制剂	-231.89354	
纳维托克（ABT-263）	Bcl-xL 抑制剂	-227.25427	
AMG-232	MDM2（hdm2）抑制剂	-222.93285	
他扎罗汀（Tazarotene）	视黄醇 RAR 激动剂	-188.98567	
CC-885	未知	-112.95338	
依博米德（Iberdomide）	IL-2 产生增强剂	-86.86499	
地塞米松	抗炎剂	-69.66678	
泼尼松	糖皮质激素类固醇	-46.09679	
CC-885	未知	-44.05192	
依博米德（Iberdomide）	IL-2 产生增强剂	29.61236	拮抗剂
吉西他滨（Gemcitabine）	核糖核苷酸还原酶抑制剂	30.68985	
他泽美司他	EZH2 抑制剂	74.35983	
甲氨蝶呤水合物	未知	80.4717	
依达奴林（Idasanutlin）	MDM2（hdm2）抑制剂	192.32547	

[1302]

奥马索龙（Omaveloxolone）	核因子红细胞 2 相关因子 2（NFE2 相关因子 2；NFE2L2；NRF2）激活剂	195.97179	
坏死性凋亡抑制素 2	RIP1 激酶抑制剂	288.72247	
S63845	Mcl-1 抑制剂	297.30249	
来那度胺	TNF-α 产生抑制剂	325.84003	
他米巴罗汀（Tamibarotene）	视黄醇 RAR 激动剂	850.38612	
甲基强的松龙	糖皮质激素类固醇	891.01205	
帕博西尼	CDK4/6 抑制剂	999.17097	
来那度胺	TNF-α 产生抑制剂	1288.82325	

[1303] 表23总结了化合物96与在10×10数据集中的MOLM14(FLT3 ITD,D835Y)细胞中获得的24种药物活性化合物的组合结果。某些药物组合为协同的,如负总和过量HSA评分所反映的,而其它药物组合为拮抗的,如正总和过量HSA评分所反映的。

[1304] 表22至23中化合物96、99、102、106和108的过量HSA评分用于定量增强的药理作用的药物相互作用。关于过量HSA评分的更多信息,可以在Vlot,Anna H.C.等人,《今日药物发现(Drug Discovery Today)》,2019,24(12):2286-2298中找到。虽然存在定量药物相互作用的其它方法,过量HSA方法为优选的,因为其不需要对所涉及的药物的作用机制或所比较的剂量-应答曲线的形状的相似性做出假设,并且不对计算算法提出任意要求,即两种药物在给定系统中产生相似的功效。然而,不同的方法可能会产生不同的数字评分,以及不同的

定义,即什么构成了与单纯的可加性和真正的药物协同作用的偏差。

[1305] 负过量HSA评分说明药物组合比单独的任一种药物都好(在所研究的浓度下),并且过量HSA评分为对在所研究浓度的整个矩阵中观察到的与可加性的总体偏差的测量。因此,值得注意的是,具有更深刻协同作用的药物组合为那些具有更大的负过量HSA评分的药物组合。然而,不应根据HSA评分之间的临界值来区分某些药物组合与其它药物组合的效用,因为评分本身只是相对指标,完全取决于实验设计,并且不是绝对数字。此外,什么构成具有临床意义的药物协同作用的概念仍在争论中,不仅在药理学家和医师之间,而且也在药物学家自身之间。

[1306] 组合疗法在多大程度上有可能产生增强的效果和较低的副作用,而这些副作用(这不是单独使用任何一种药剂获得的,或者超过两种不同药剂的不同浓度的相加效应)这取决于组合中使用的药物的性质,以及其最终用于治疗方案的特定剂量/浓度。理想地,当每种药剂的剂量/浓度可以以获得作为单一药剂的足够功效所需的显著更低的剂量施用时,副作用被最小化。图3A-3B展示了36种化合物在使用MOLM14(FLT3 ITD,D835Y)癌症细胞模型中的10×10阵列的细胞滴度Glo测定中与维奈托克协同作用的相对效力。根据所用的化合物的效力,需要不同量的化合物来充分增强7.8nM维奈托克对<5%的应答。虽然已知的FLT3抑制剂CG-806(Aptose)、吉特替尼半富马酸盐(Xospata®)、奎扎替尼(VANFLYTA®)和CA-4948(Curis)都与维奈托克协同作用,但化合物106和108在产生相同程度的协同作用方面的效力多30-300x(图3A-3B)。这些数据暗示化合物106和108在与维奈托克的药物组合中相对于已知的FLT3抑制剂将具有改进的治疗指数。关于化合物106和108与维奈托克的协同作用的这一发现将其与目前在临床上与维奈托克组合研究的已知FLT3抑制剂区分开来,而化合物106和化合物108的较高治疗指数意味着这些化合物可以以比已知FLT3抑制剂更低的剂量施用于受试者,并且与在不存在这些化合物的情况下使用维奈托克时使用的剂量相比,在组合的情况下可以使用低得多的维奈托克剂量。这种较低的剂量在组合疗法的情况下尤其有益,其中希望尽可能低的剂量,以避免药物组合中的复合毒性。

[1307] 本公开中使用的标题并不意味着暗示与标题有关的所有公开均在以所述标题开头的部分中找到。在整个说明书中都可以找到有关任何主题的公开。

[1308] 应注意的是,如“优选地”、“通常地”和“典型地”等术语在本文中并非用来限制所要求保护的公开的范围或暗示某些特征对于所要求保护的公开的结构或功能是关键的、必要的或者甚至是重要的。相反,这些术语仅旨在突出在本公开特定实施例中可利用或可不利用的替代或附加特征。

[1309] 上文所描述的各种方法和技术提供了多种执行本公开的方式。当然,应当理解,不一定所描述的所有目的或优点可以根据本文所描述的任何特定实施例来实现。因此,例如,本领域的技术人员将认识到,执行所述方法可以实现或优化如本文所教导的一个优点或一组优点,而不必实现如本文所教导或建议的其它目的或优点。本文提到了多种替代方案。应当理解,一些优选的实施例具体地包含一个、另一个或若干特征,而其它实施例具体地排除一个、另一个或若干特征,而还有一些实施例通过包含一个、另一个或若干有利特征,使某个特定特征变得不明显。

[1310] 此外,本领域的技术人员将认识到不同实施例的各种特征的适用性。类似地,上文

所讨论的各种要素、特征和步骤，以及每个此类要素、特征或步骤的其它已知等效物，可以由本领域普通技术人员进行各种组合使用，以根据本文所描述的原理执行所述方法。在不同的实施例中，可以具体地包含一些要素、特征和步骤而排除另一些。

[1311] 尽管已在某些实施例和实例中公开了本申请，本领域技术人员将理解，本公开的实施例不限于具体公开的实施例，并且可以拓展至其它替代性实施例、和/或其应用和修改以及其等效物。

[1312] 在一些实施例中，用于描述和要求本申请的某些实施例的表示成分的量、性质(如分子量、反应条件)等的数字应理解为在一些情况下用术语“约”来修饰。因此，在一些实施例中，在书面描述和所附权利要求书中所阐述的数值参数为近似值，所述近似值可以根据寻求通过特定实施例获得的所需性质而变化。在一些实施例中，数值参数应根据所报告的有效数字的数量并通过应用常规的舍入技术来解释。尽管阐述本申请的一些实施例的广泛范围的数值范围和参数是近似值，但是在具体实例中阐述的数值被尽可能精确地报告。

[1313] 在一些实施例中，在描述本申请的特定实施例的上下文中(特别是在以下某些权利要求的上下文中)使用的术语“一个/种(a/an)”和“所述(the)”以及类似的指示语可以被解释为涵盖单数和复数两者。本文中对值的范围的引用仅旨在充当一种单独指代落入所述范围内的每个单独的值的简化方法。除非本文另外指明，否则将每个单独的值并入本说明书中，就好像每个单独的值是在本文中单独引用的一样。除非本文中另外指明或明显与上下文相矛盾，否则本文所述的所有方法均可以以任何合适的顺序执行。相对于本文的某些实施例提供的任何和所有实例或示例性语言(例如，“如”)的使用仅旨在更好地阐明本申请，并且不对以其它方式要求保护的本申请的范围构成限制。如本公开或权利要求书中所使用的，除非另有说明，“另一个”意指至少第二或更多。如本公开中所使用的，短语“如”、“例如(for example)”和“例如(e.g.)”意指“例如但不限于”，因为术语(“如”、“例如”或“例如”)之后的列表提供了一些实例，但是列表不一定是完全包含性的列表。词语“包括”意指词语“包括”之后的条目可以包含另外的未叙述的要素或步骤；即“包括”不排除另外的未叙述的步骤或要素。说明书中的任何语言都不应当被解释为指示任何未要求保护的要素为实践本申请所必需的。

[1314] 在某些情况下，本文所公开的序列包含在公开可用的数据库中，如GENBANK®和SWISSPROT。除非另有说明或显而易见，否则对此类公开可用数据库的引用是对截至本申请提交之日的数据库的最新版本的引用。

[1315] 除非另有说明，否则说明书和权利要求书中使用的表示成分数量、性质(如反应条件)等的所有数字应理解为在所有情况下都被术语“约”修饰。因此，除非有相反地指示，否则说明书和权利要求书中阐述的数值参数是可以根据寻求通过目前公开的主题获得的期望性质来变化的近似值。如本文所使用的，当提及质量、重量、时间、体积、浓度或百分比的值或量时，术语“约”意指涵盖偏离指定量在一些实施例中±20%、在一些实施例中±10%、在一些实施例中±5%、在一些实施例中±1%、在一些实施例中±0.5%以及在一些实施例中±0.1%的变化，因为这种变化适合于执行所公开的方法。

[1316] 本文描述了本申请的优选实施例。在阅读上述描述后，对于本领域的普通技术人员来说，这些优选的实施例的变化是显而易见的。经考虑的是，熟练的技术人员可以采用此类变化，并且以不同于本文具体描述的方式来实践本申请。因此，在适用法律允许的情况

下，本申请的许多实施例包含在所附权利要求中叙述的主题的所有修改和等效物。此外，除非本文另有说明或与上下文明显矛盾，否则上述要素的所有可能变化的任何组合都涵盖在本申请中。

[1317] 所有专利、专利申请、专利申请公开和其它材料，如本文引用的文章、书籍、规范、公开、文档、事物和/或等等，出于所有目的，特此通过引用整体并入本文，除了那些与这些材料相关联的任何起诉文件历史、与本发明文档不一致或冲突的任何材料、或可能在现在或以后对本发明文档相关的权利要求的最广泛范围具有限制影响的任何材料。举例来说，如果在与并入材料中的任何材料相关联的描述、定义和/或术语使用和与本发明文档相关联的描述、定义和/或术语使用之间存在任何不一致或冲突，以本发明文档中的描述、定义和/或术语使用为准。

[1318] 最后，应理解，本文所公开的本公开的实施例旨在对本申请的实施例的原理进行说明。可以采用的其它修改处于在本申请的范围内。因此，作为举例而非限制，可以根据本文的教导，使用本申请的实施例的替代性配置。因此，本申请的实施例不限于所示和所描述的那样。

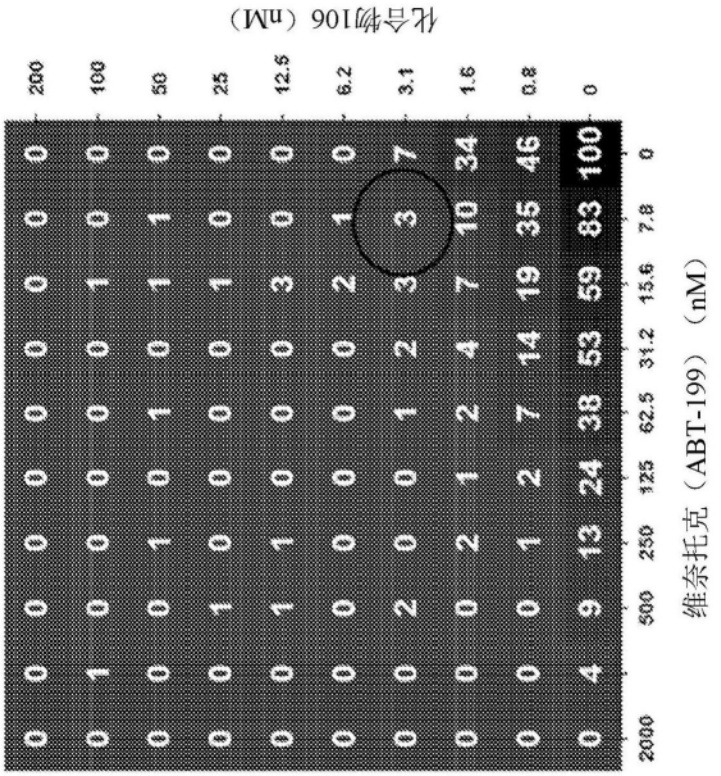

化合物106（nM）
200 100 50 25 12.5 6.2 3.1 1.6 0.8 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 1 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 1 0 0 0 0 0 0
0 0 1 0 0 0 0 0 0 0
0 0 1 1 0 0 0 0 0 0
0 0 2 0 0 1 2 3 7
0 0 0 2 1 2 4 7 10 34
0 0 0 1 2 7 14 19 35 46
0 4 9 13 24 38 53 59 83 100
2000 500 250 125 62.5 31.2 15.6 7.8 0
维奈托克（ABT-199）（nM）

图1A

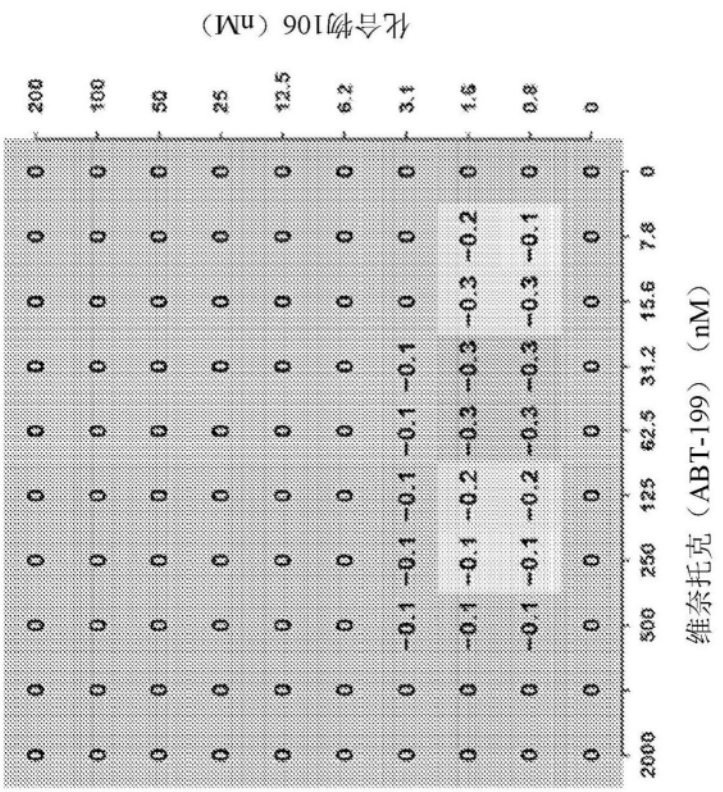

化合物106（nM）
200 100 50 25 12.5 6.2 3.1 1.6 0.8 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 −0.1 −0.1 −0.1 −0.1 −0.1 0 0 0
0 0 −0.1 −0.1 −0.1 −0.2 −0.3 −0.3 −0.2 0
0 0 −0.1 −0.1 −0.2 −0.3 −0.3 −0.3 −0.1 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
2000 500 250 125 62.5 31.2 15.6 7.8 0
维奈托克（ABT-199）（nM）

图1B

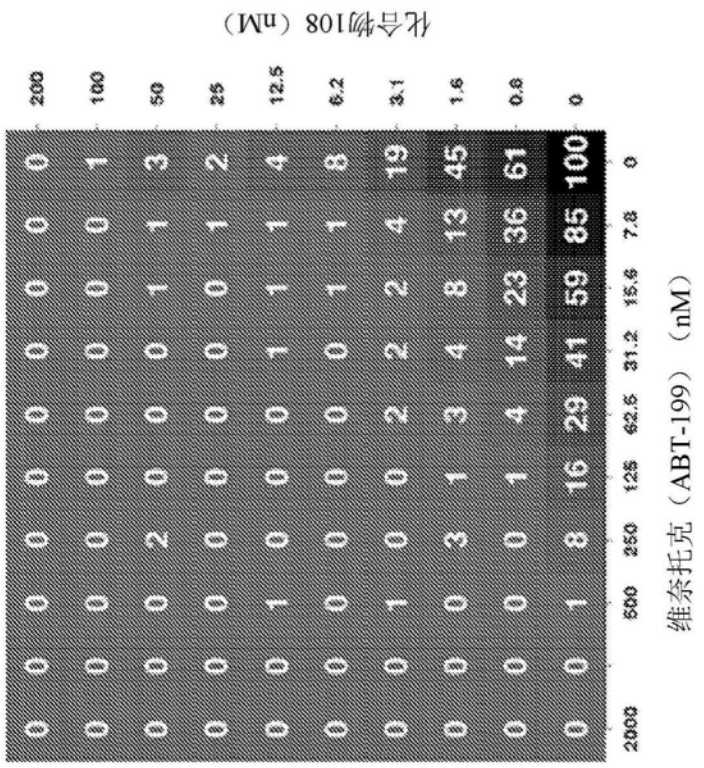

化合物108（nM）
200 100 50 25 12.5 6.2 3.1 1.6 0.8 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
2000 500 250 125 62.5 31.2 15.6 7.8 0
维奈托克（ABT-199）（nM）

图2A

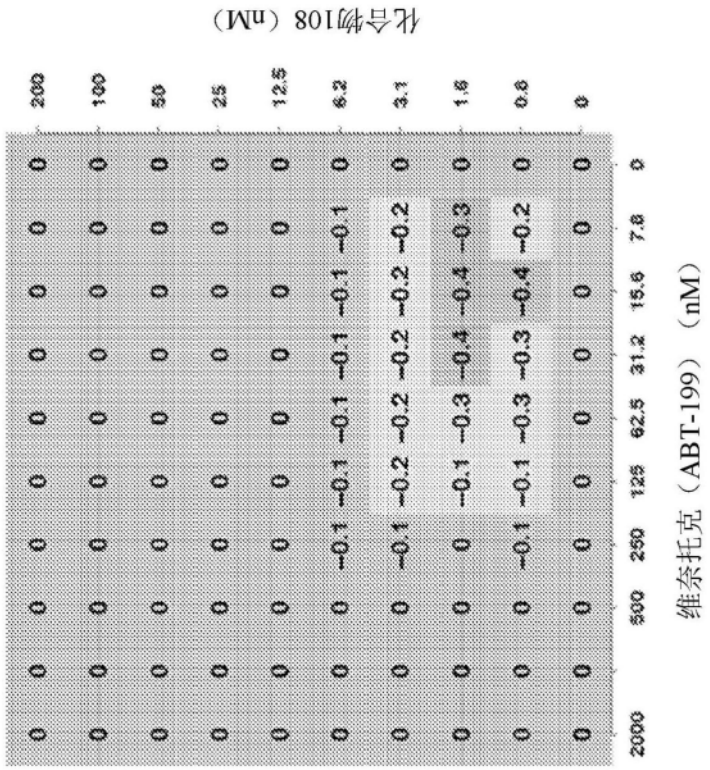

化合物108（nM）
200 100 50 25 12.5 6.2 3.1 1.6 0.8 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
2000 500 250 125 62.5 31.2 15.6 7.8 0
维奈托克（ABT-199）（nM）

图2B

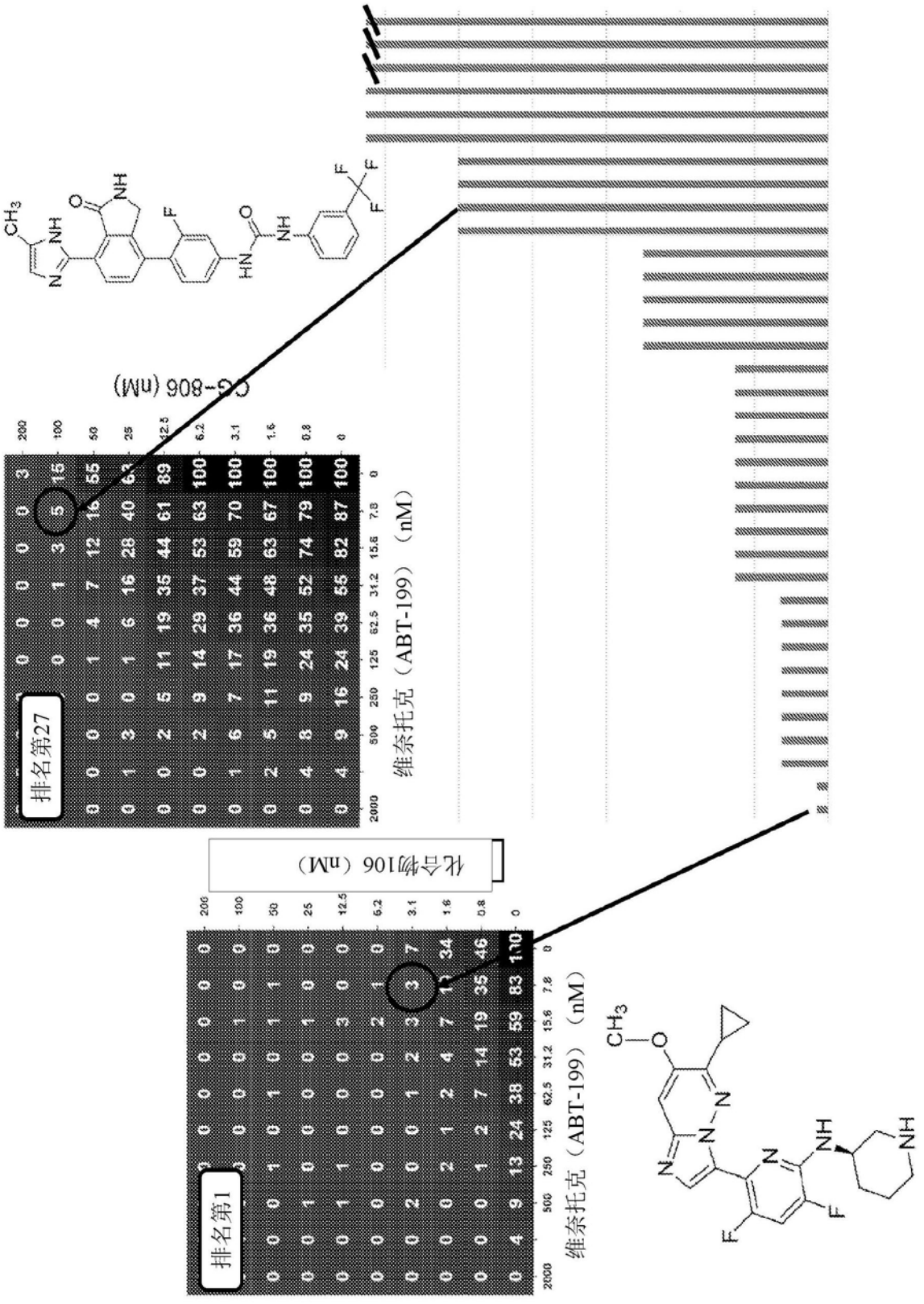


图3A

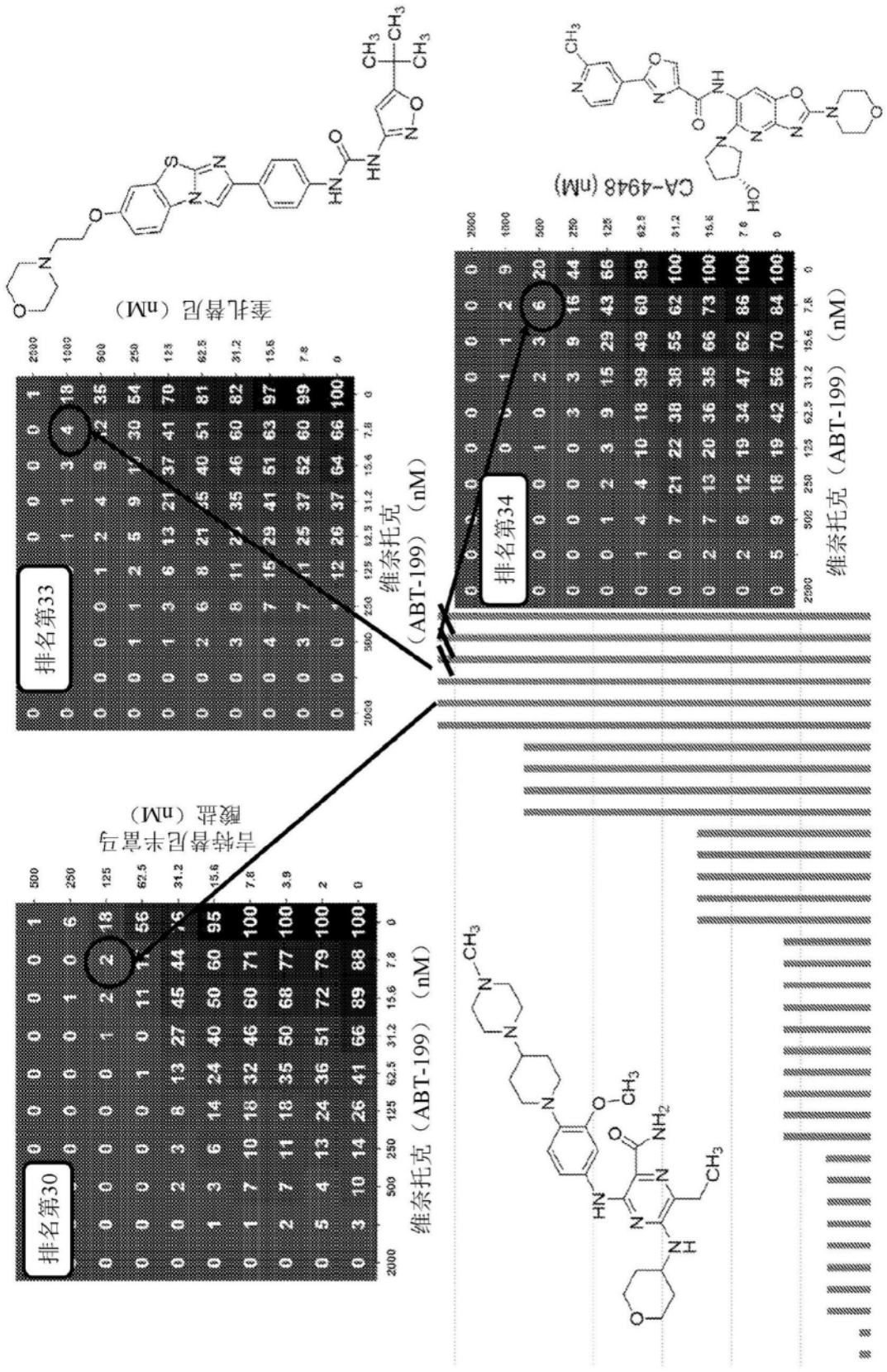

排名第30
排名第33
排名第34
维奈托克（ABT-199）（nM）
吉特替尼半富马酸盐（nM）
苯扎替尼（nM）
CA-4948（nM）

图3B