



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117295737 A

(43) 申请公布日 2023. 12. 26

(21) 申请号 202280032882.2

B · S · 德拉巴尔

(22) 申请日 2022.03.04

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限  
责任公司 11287

(30) 优先权数据

63/157,230 2021.03.05 US

专利代理师 范海云

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.11.03

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/070970 2022.03.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/187856 EN 2022.09.09

(71) 申请人 林伯士萨顿公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 N · 凯拉 I · 林奈伊 S · 沃德

G · 威沙特 B · 惠特克 W · 辛科

S · 沃茨 M · A · 阿什韦尔

权利要求书8页 说明书191页

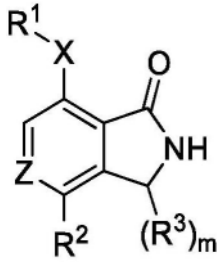
(54) 发明名称

HPK1拮抗剂和其用途

(57) 摘要

本发明提供了化合物、其组合物和使用其抑制HPK1并治疗HPK1介导的病症的方法。

1. 一种式I的化合物:



I

或其药学上可接受的盐,其中:

Z是CR或N;

X是共价键、-O-、-S-、-NR--、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NR-、-S(O)-、-S(O)NR-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR-、-C(O)N(R)O-、-OC(O)-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)O-、-N(R)C(O)-、-N(R)S(O)<sub>2</sub>-;或者X是C<sub>1-4</sub>二价饱和或不饱和的直链或支链烃链,其中所述链的一个或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下替代:-C(R)<sub>2</sub>-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)<sub>2</sub>-;

R<sup>1</sup>选自H;C<sub>1-6</sub>脂肪族;苯基;3-7元饱和或部分不饱和的单环碳环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的单环杂环;以及具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元饱和或部分不饱和的双环杂环;其中的每一者被R<sup>c</sup>的q个实例取代;

R<sup>2</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>脂肪族;苯基;3-7元饱和或部分不饱和的单环碳环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;以及具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的单环杂环;其中的每一者被R<sup>c</sup>的q个实例取代;或者R<sup>2</sup>选自-OR、-SR、-NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-S(O)R、-S(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(NR)NR<sub>2</sub>、-N(R)NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>R、-N=S(O)R<sub>2</sub>、-S(NR)(O)R和-N(R)S(O)R;

R<sup>3</sup>的每个实例独立地是氢或任选地经取代的C<sub>1-6</sub>脂肪族基团;

R<sup>c</sup>的每个实例独立地是氧代、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR、-SR、-NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-S(O)R、-S(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(NR)NR<sub>2</sub>、-N(R)NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>R、-N=S(O)R<sub>2</sub>、-S(NR)(O)R、-N(R)S(O)R、-N(R)CN、-P(O)(R)NR<sub>2</sub>、-P(O)(R)OR或-P(O)R<sub>2</sub>;或者R<sup>c</sup>的每个实例独立地是任选地经取代的选自以下的基团:C<sub>1-6</sub>脂肪族;苯基;萘基;3-7元饱和或部分不饱和的单环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧、磷、硅和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-8元饱和或部分不饱和的桥连双环;具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6-11元饱和或部分不饱和的螺环;或具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6-11元饱和或部分不饱和的双环杂环;其中的每一者被R的r个实例和R<sup>d</sup>的s个实例取代;

R<sup>d</sup>的每个实例独立地是氧代、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR、-SR、-NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-S(O)

R、-S(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(NR)NR<sub>2</sub>、-N(R)NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>R、-N=S(O)R<sub>2</sub>、-S(NR)(O)R、-N(R)S(O)R、-N(R)CN、-P(O)(R)NR<sub>2</sub>、-P(O)(R)OR或-P(O)R<sub>2</sub>;

每个R独立地是氢、-CN、卤素或任选地经取代的选自以下的基团:C<sub>1-6</sub>脂肪族;苯基;萘基;3-7元饱和或部分不饱和的单环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的单环杂环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和的双环杂环;具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-8元饱和或部分不饱和的桥连双环;具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6-10元饱和或部分不饱和的螺环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6-11元饱和或部分不饱和的双环杂环;或者:

同一氮上的两个R基团与氮一起以形成除氮外还具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的4-7元单环饱和、部分不饱和的或杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和的双环杂环;

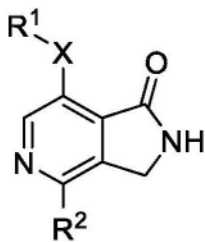
m是0、1或2;

每个q独立地是0、1、2、3或4;

每个r独立地是0、1、2、3或4;并且

每个s独立地是0、1、2、3或4。

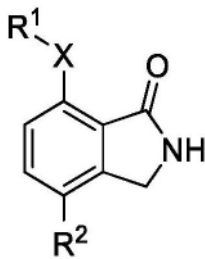
2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式II:



## II

或其药学上可接受的盐。

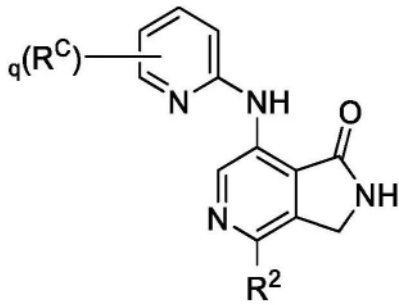
3. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式V:



## V

或其药学上可接受的盐。

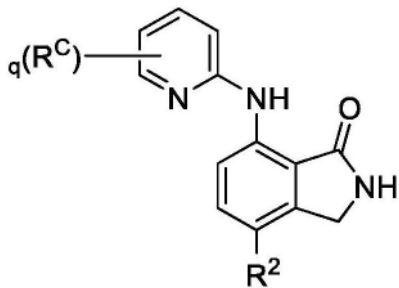
4. 根据权利要求2所述的化合物,其中所述化合物具有式IV:



## IV

或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求3所述的化合物,其中所述化合物具有式VII:



## VII

或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求1所述的化合物,其中X是-NR-。

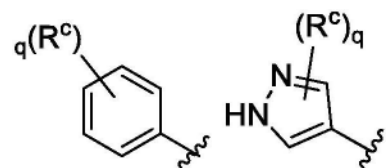
7. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>脂肪族,其被R<sup>C</sup>的q个实例取代;苯基,其被R<sup>C</sup>的q个实例取代;3-7元饱和或部分不饱和的单环碳环,其被R<sup>C</sup>的q个实例取代;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环,其被R<sup>C</sup>的q个实例取代;或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的单环杂环,其被R<sup>C</sup>的q个实例取代。

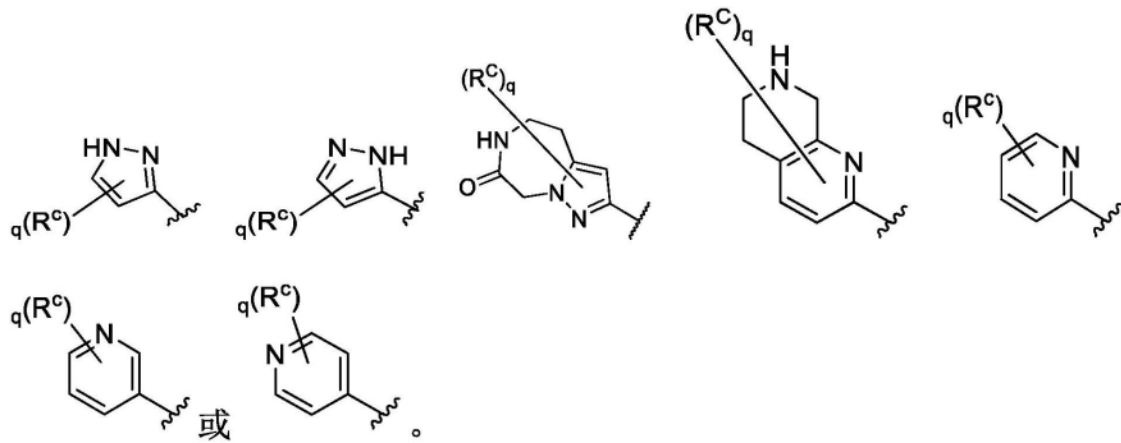
8. 根据权利要求7所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环,其中的每一者被R<sup>C</sup>的q个实例取代。

9. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是苯基、呋喃基、呋吡基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、吗啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、-1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、氧杂环丁烷基、嘧啶基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基或咕吨基;其中的每一者被R<sup>C</sup>的q个实例取代。

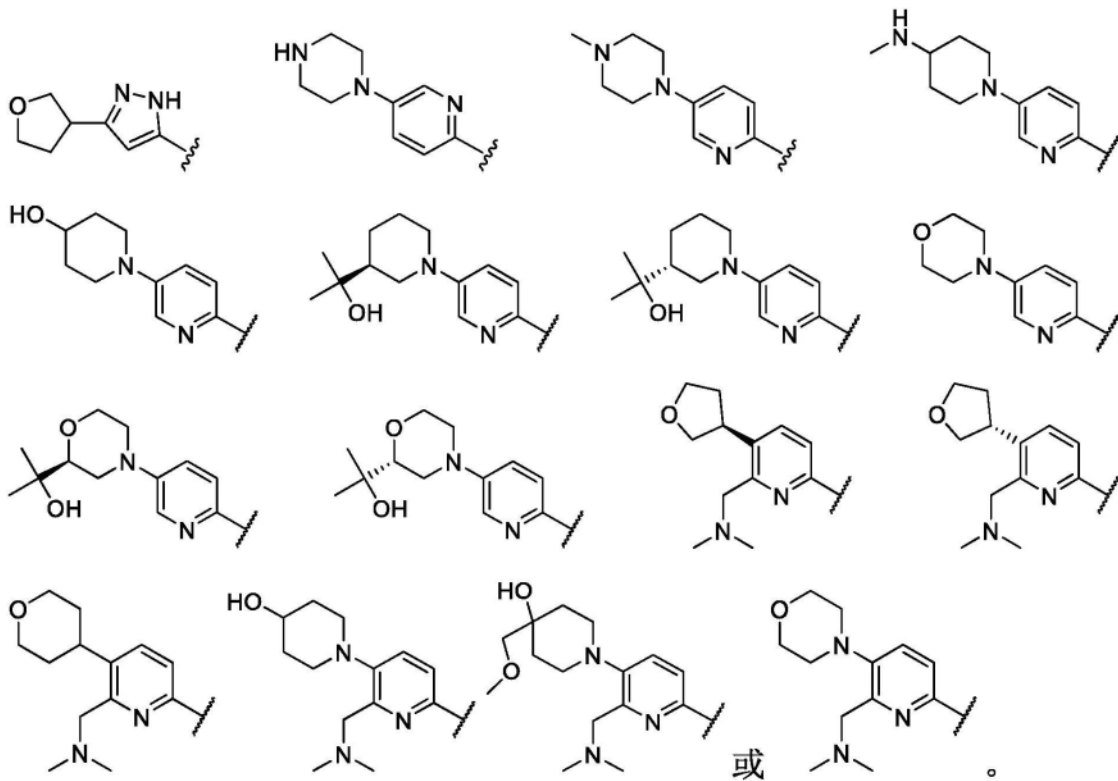
10. 根据权利要求9所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是苯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基;其中的每一者被R<sup>C</sup>的q个实例取代。

11. 根据权利要求1所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是





12. 根据权利要求1所述的化合物,其中 $R^1$ 是



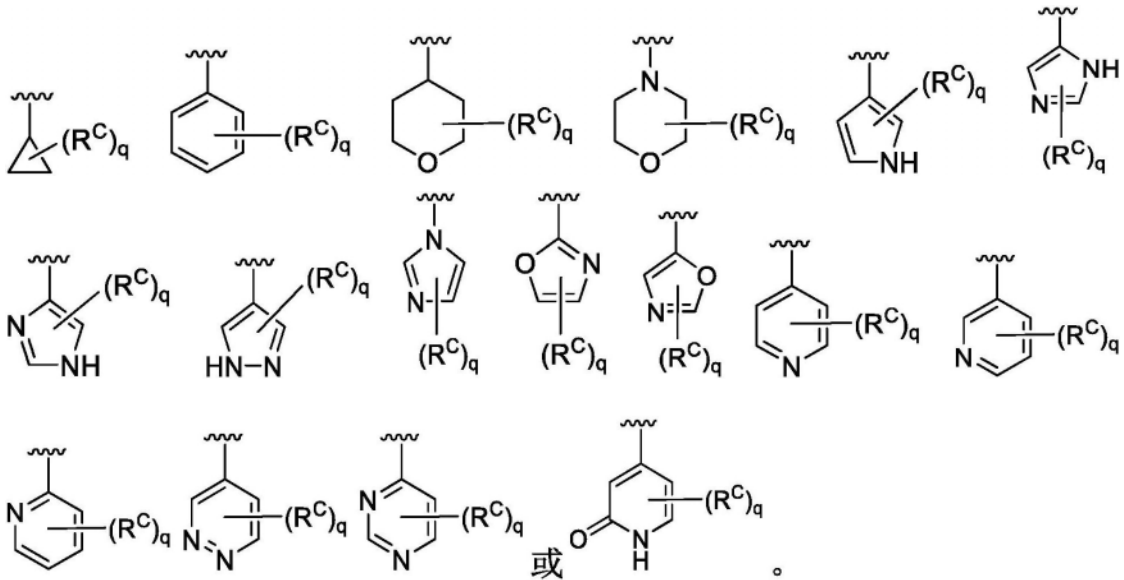
13. 根据权利要求1所述的化合物,其中 $R^2$ 是 $C_{1-6}$ 脂肪族;苯基;3-7元饱和或部分不饱和的单环碳环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;以及具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的单环杂环;其中的每一者被 $R^c$ 的 $q$ 个实例取代;或者 $R^2$ 选自 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 和 $-C(O)NR_2$ 。

14. 根据权利要求13所述的化合物,其中 $R^2$ 是甲基、乙基、正丙基、*i*-Pr、*n*-Bu、*s*-Bu、*t*-Bu、直链或支链戊基、直链或支链己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、苯基、呋喃基、咪唑基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、异噻唑基、异噻唑基、吗啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基;1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、氧杂环丁烷基、嘧啶基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、吡嗪基、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、吡啶-酮、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、四氢吡喃基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻

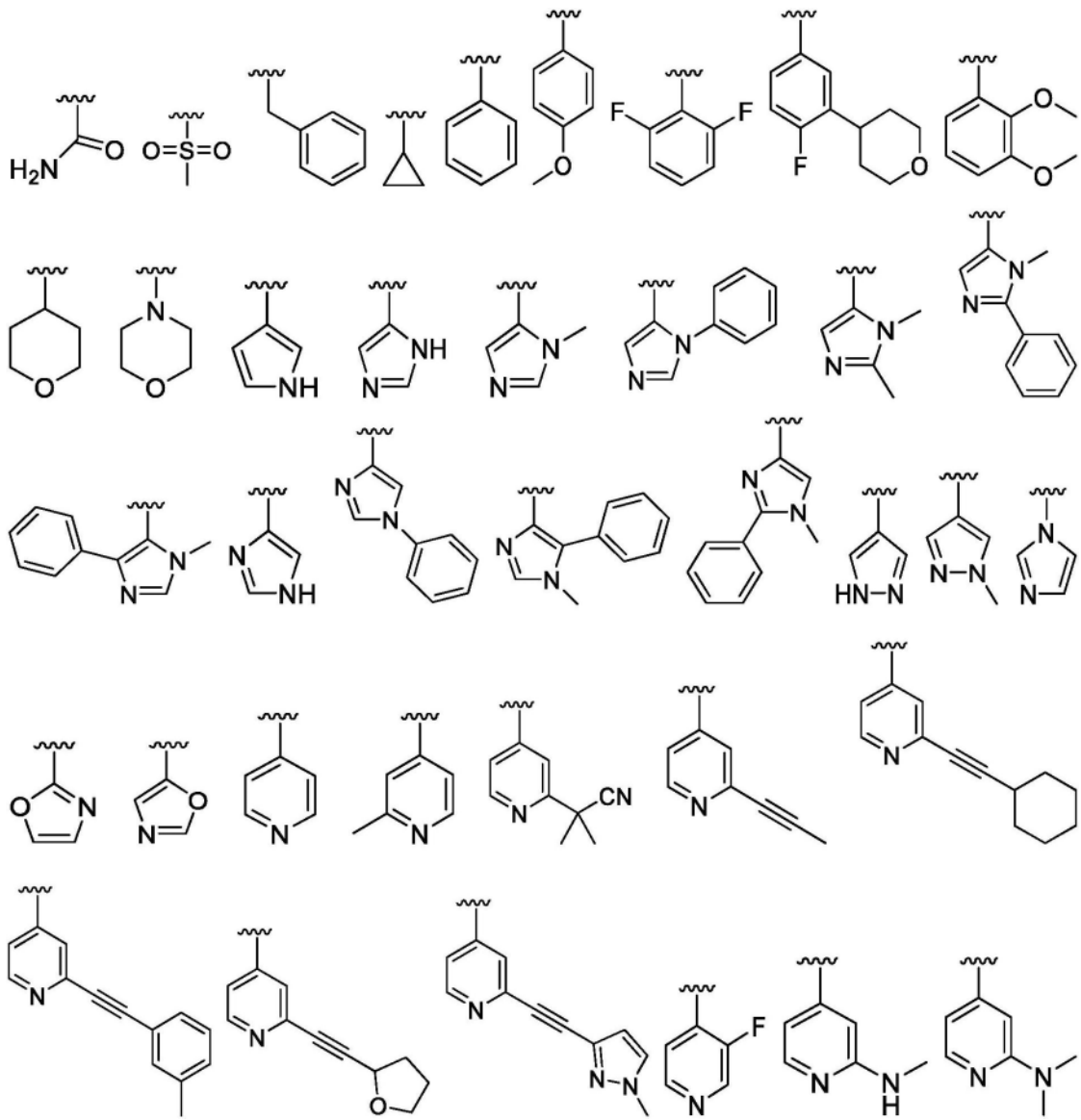
二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻唑基、噻吩基、苯硫基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、氧杂环丁烷基或氮杂环丁烷基；其中的每一者被 $R^C$ 的 $q$ 个实例取代，或者 $R^2$ 选自 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 和 $-C(O)NR_2$ 。

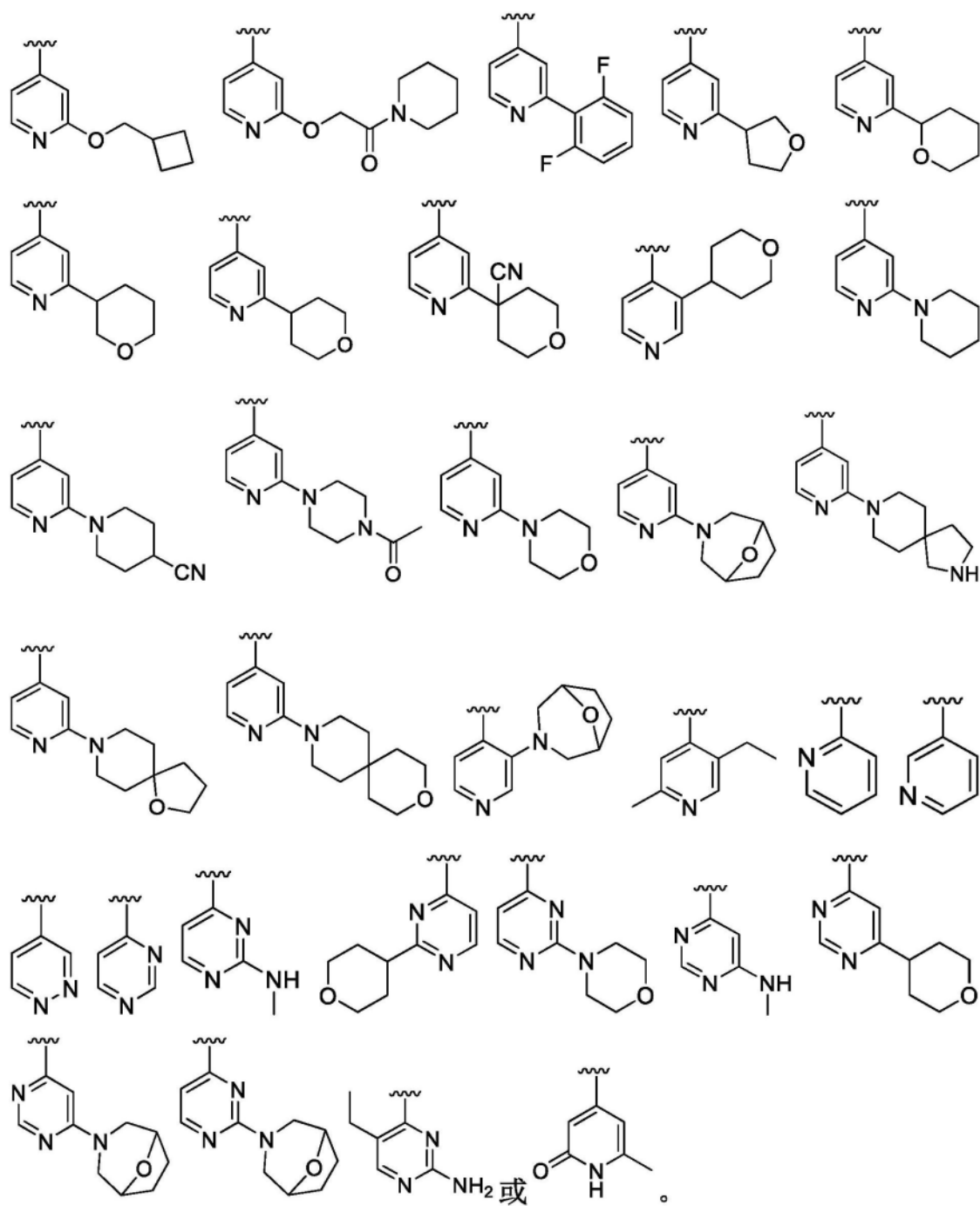
15. 根据权利要求13所述的化合物，其中 $R^2$ 是甲基、环丙基、苯基、咪唑基、吗啉基、噁唑基、吡唑基、吡嗪基、吡啶基、吡啶基、吡啶-酮、嘧啶基、吡咯基或四氢吡喃；其中的每一者被 $R^C$ 的 $q$ 个实例取代；或者 $R^2$ 选自 $-S(O)_2R$ 和 $-C(O)NR_2$ 。

16. 根据权利要求13所述的化合物，其中 $R^2$ 是



17. 根据权利要求13所述的化合物，其中 $R^2$ 与其 $R^C$ 取代基一起是





18. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自表1中描绘的化合物或其药学上可接受的盐。

19. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载剂、佐剂或媒介物。

20. 根据权利要求1所述的化合物或根据权利要求19所述的药物组合物,其用作药物。

21. 一种抑制生物样品中的HPK1的方法,所述方法包含使所述样品与根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求19所述的药物组合物接触。

22. 一种在患者中治疗HPK1介导的病症、疾病或病状的方法,其包含向所述患者施用根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求19所述的药物组合物。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述病症是增殖性病症。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述增殖性病症是癌症。
25. 根据权利要求23所述的方法,其中所述增殖性病症与HPK1中的一个或多个激活突变相关。
26. 根据权利要求22所述的方法,其中所述疾病是慢性病毒感染。
27. 一种在患者中增加疫苗接种的功效的方法,其包含向所述患者施用根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求19所述的药物组合物作为佐剂。
28. 一种根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求19所述的药物组合物的用途,其用于制备用于在患者中治疗HPK1介导的病症、疾病或病状的药物。
29. 根据权利要求28所述的用途,其中所述病症是增殖性病症。
30. 根据权利要求29所述的用途,其中所述增殖性病症是癌症。
31. 根据权利要求29所述的用途,其中所述增殖性病症与HPK1中的一个或多个激活突变相关。
32. 根据权利要求28所述的用途,其中所述疾病是慢性病毒感染。
33. 一种根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求19所述的药物组合物的用途,其作为佐剂用于制备用于在患者中增加疫苗接种的的功效的药物。

## HPK1拮抗剂和其用途

[0001] 相关申请交叉引用

[0002] 本申请要求2021年3月5日提交的美国临时申请第63/157,230号的优先权的权益,其全部内容通过引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及可用于拮抗造血祖细胞激酶1 (HPK1)的化合物和方法。本发明还提供了包含本发明的化合物的药学上可接受的组合物和使用所述组合物治疗各种病症的方法。

### 背景技术

[0004] 造血祖细胞激酶1 (HPK1) 另外被称为有丝分裂原激活的蛋白激酶激酶激酶激酶1 (MAP4K1), 是Ste20丝氨酸/苏氨酸激酶超家族的造血细胞受限成员。MAP4K家族包括MAP4K1/HPK1、MAP4K2/GCK、MAP4K3/GLK、MAP4K4/HGK、MAP4K5/KHS和MAP4K6/MINK。HPK1是MEKK/JNK/SAPK信号传导通路的组织特异性上游激活剂。

[0005] HPK1特别受关注,这是因为其主要在造血细胞,如T细胞、B细胞、巨噬细胞、树突状细胞、嗜中性粒细胞和肥大细胞中表达 (Hu, M.C. 等人,《基因与发育 (Genes Dev)》,1996.10 (18):第2251-64页;Kiefer, F. 等人,《欧洲分子生物学学会杂志 (EMBO J)》,1996.15 (24):第7013-25页)。已经显示在以下各者活化时诱导HPK1激酶活性:T细胞受体 (TCR) (Liou, J. 等人,《免疫学 (Immunity)》,2000.12 (4):第399-408页)、B细胞受体 (BCR) (Liou, J. 等人,《免疫学》,2000.12 (4):第399-408页)、转化生长因子受体 (TGF-PR) (Wang, W. 等人,《生物化学杂志 (J Biol Chem)》,1997.272 (36):第22771-5页;Zhou, G. 等人,《生物化学杂志》,1999.274 (19):第13133-8页)或Gs偶联PGE2受体 (EP2和EP4) (Ikegami, R. 等人,《免疫学杂志 (J Immunol)》,2001.166 (7):第4689-96页)。如此,HPK1调控各种免疫细胞的不同功能。HPK1还是树突状细胞激活以及T和B细胞应答的负调控因子的实例,其可以被靶向以增强抗肿瘤免疫。HPK1主要由造血细胞表达,包含早期祖细胞。在T细胞中,据信HPK1通过使Ser376处的SLP76 (Di Bartolo等人, (2007)《实验医学杂志 (JEM)》204:681-691)和Thr254处的Gads进行磷酸化从而降低信号传导微簇的持久性来对T细胞激活进行负调控,这募集了与磷酸化的SLP76和Gads结合的14-3-3蛋白,从而从含LAT的微簇中释放SLP76-Gads-14-3-3复合物 (Lasserre等人, (2011)《细胞生物学杂志 (J Cell Biol)》195(5):839-853)。HPK1还可以响应于通常由肿瘤分泌的前列腺素E2而被激活,从而有助于肿瘤细胞从免疫系统逃逸。

[0006] HPK1在调控各种免疫细胞的功能方面很重要,并且其与自身免疫性疾病和抗肿瘤免疫有关 (Shui, J.W. 等人,《自然免疫学 (Nat Immunol)》,2007.8 (1):第84-91页;Wang, X. 等人,《生物化学杂志》,2012.287 (14):第11037-48页)。

### 发明内容

[0007] 现已发现,本发明的化合物和其药学上可接受的组合物作为HPK1拮抗剂是有效

的。在某些实施例中,本发明提供了本文所呈现的式的化合物。

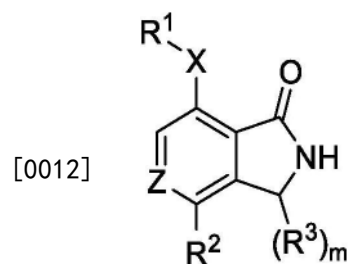
[0008] 本发明的化合物和其药学上可接受的组合物可用于治疗与对涉及HPK1激酶的信号传导途径的调控相关的各种疾病、病症或病状。此类疾病、病症或病状包括本文所描述的疾病、病症或病状。

[0009] 本发明所提供的化合物还可用于:对生物学和病理学现象中的HPK1酶的研究;对存在于身体组织中的细胞内信号转导通路的研究;以及对新的HPK1抑制剂或其他激酶、信号传导通路和细胞因子水平的调控因子的体外或体内比较评价。

### 具体实施方式

[0010] 1. 本发明的某些实施例的一般描述:

[0011] 在某些方面,本发明提供了一种式I化合物:



I

[0013] 或其药学上可接受的盐,其中X、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和m中的每一者单独或组合如上文所定义并如本文的实施例中所述。

[0014] 在一些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含式I的化合物和药学上可接受的载剂、佐剂或稀释剂。

[0015] 在一些实施例中,本发明提供了一种治疗HPK1介导的疾病、病症或病状的方法,其包含向有此需要的患者施用式I的化合物或其药学上可接受的盐。

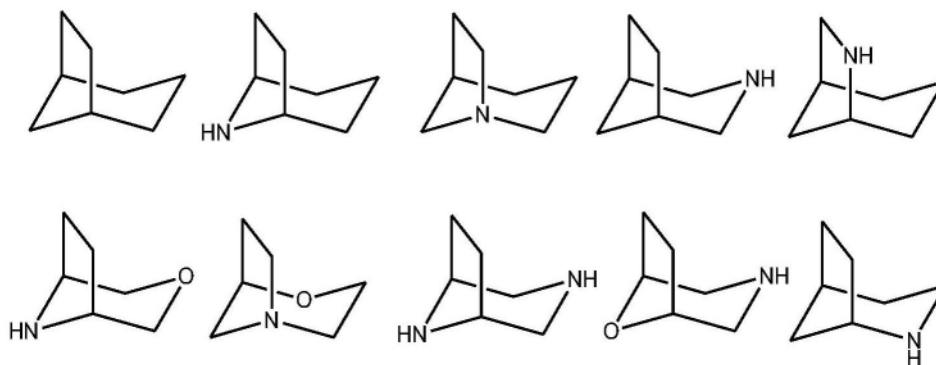
[0016] 2. 化合物和定义:

[0017] 本发明的化合物包括本文总体上描述的化合物并且通过本文公开的类别、子类和种类进一步说明。除非另有指示,否则如本文所使用的,以下定义应适用。出于本发明的目的,化学元素根据元素周期表(Periodic Table of the Elements)CAS版《化学和物理手册(Handbook of Chemistry and Physics)》第75版进行标识的。此外,有机化学的一般原理描述于《有机化学(Organic Chemistry)》,Thomas Sorrell,索萨利托的大学科学书籍出版社(University Science Books,Sausalito):1999以及《玛奇高等有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)》,第5版,编辑:Smith,M.B.和March,J.,纽约的约翰·威立父子出版公司(John Wiley&Sons,New York):2001,所述文献的全部内容特此通过引用并入。

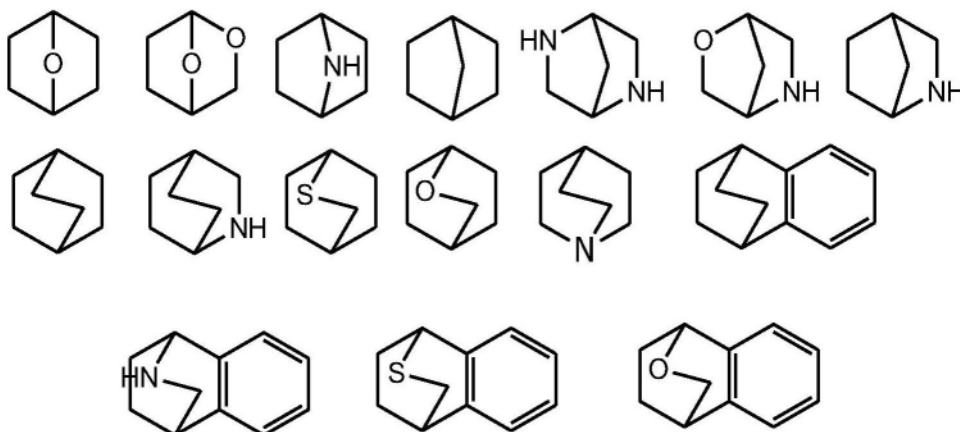
[0018] 如本文所使用的,术语“脂肪族”或“脂肪族基团”意指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元的直链(即,无支链)或支链、经取代或未经取代的烃链,或者完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但不是与分子的其余部分具有单个连接点的芳香族(在本文中也称为“碳环”、“脂环族”或“环烷基”)的单环烃或双环烃。除非另有说明,否则脂肪族基团含有1-6个脂肪族碳原子。在一些实施例中,脂肪族基团含有1-5个脂肪族碳原子。在其他实施例中,

脂肪族基团含有1-4个脂肪族碳原子。在仍其他实施例中,脂肪族基团含有1-3个脂肪族碳原子,并且在又其他实施例中,脂肪族基团含有1-2个脂肪族碳原子。在一些实施例中,“脂环族”(或“碳环”或“环烷基”)是指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但不是与分子的其余部分具有单个连接点的芳香族的单环 $C_3$ - $C_6$ 烃。合适的脂肪族基团包括但不限于直链或支链的经取代的或未经取代的烷基、烯基、炔基和其杂化物,如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0019] 如本文所使用的,术语“桥连双环”是指具有至少一个桥的任何双环体系,即,碳环或杂环,饱和或部分不饱和的。如IUPAC所定义的,“桥”是无支链的原子链或连接两个桥头的原子或价键,其中“桥头”是环体系的与三个或更多个骨架原子(不包括氢)结合的任何骨架原子。在一些实施例中,桥连双环基团具有7-12个环成员和0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。此类桥连双环基团在本领域中是众所周知的并且包括下文阐述的那些基团,其中每个基团在任何可取代的碳或氮原子处与分子的其余部分连接。除非另有说明,否则桥连双环基团任选地被一个或多个针对脂肪族基团列出的取代基取代。另外或可替代地,桥连双环基团的任何可取代氮都是任选地经取代的。示例性桥连双环包括:



[0020]



[0021] 术语“低级烷基”是指 $C_{1-4}$ 直链或支链烷基。示例性低级烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。

[0022] 术语“低级卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 直链或支链烷基。

[0023] 术语“杂原子”意指氧、硫、氮、磷或硅中的一者或多者(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式或;杂环的可取代氮,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或 $NR^+$ (如在N取代的吡咯烷基中))。

[0024] 如本文所使用的,术语“不饱和的”意味着某一部分具有一个或多个不饱和单元。



四氢呋喃基、四氢苯硫基吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二氧杂环己烷基、二氧戊环基、二氮杂卓基、氧氮杂卓基、硫杂卓基、吗啉基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷和奎宁环基。术语“杂环”、“杂环基(heterocyclyl)”、“杂环基环”、“杂环基(heterocyclic group)”、“杂环部分”和“杂环基团”在本文中可互换地使用并且还包含杂环基环与一个或多个芳基环、杂芳基环或脂环族环稠合的基团,如吡啶基、3H-吡啶基、苯并二氢吡喃基、菲啶基或四氢喹啉基。杂环基可以是单环的或双环的。术语“杂环烷基”是指被杂环基取代的烷基,其中烷基和杂环基部分独立地是任选地经取代的。

[0033] 如本文所使用的,术语“部分不饱和的”是指包含至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和的”旨在涵盖具有多个不饱和位点的环,但不旨在包含芳基或杂芳基部分,如本文所定义的。

[0034] 如本文所描述的,本发明的化合物可以含有“任选地经取代的”部分。通常,术语“经取代的”,无论前面是否有术语“任选地”,都意味着指定部分的一个或多个氢被合适的取代基替代。除非另有说明,否则“任选地经取代的”基团可以在基团的每个可取代位置处具有适当的取代基,并且在任何给定结构中的多于一个位置可以被多于一个选自指定组的取代基取代时,在每个位置处,取代基可以相同或不同。本发明所设想的取代基的组合优选地是导致形成稳定或化学上可行的化合物的那些取代基的组合。如本文所使用的,术语“稳定的”是指这样的化合物:这些化合物在经历允许其被生产、被检测并且在某些实施例中恢复、被纯化并且被用于本文公开的目的中的一个或多个的条件时,其基本上不会变化。

[0035] “任选地经取代的”基团的可取代碳原子上的合适的单价取代基独立地是卤素;- $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$ ; - $\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ ; - $\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$ ,其可以被 $\text{R}^\circ$ 取代; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ,其可以被 $\text{R}^\circ$ 取代; - $\text{CH}=\text{CHPh}$ ,其可以被 $\text{R}^\circ$ 取代; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -吡啶基,其可以被 $\text{R}^\circ$ 取代; - $\text{NO}_2$ ; - $\text{CN}$ ; - $\text{N}_3$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ; - $\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ; - $\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ; - $\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ; - $\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ; - $\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ; - $\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{NR}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ; - $\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ; - $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ ; - $\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ; - $\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ ; - $\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ; - $\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ; - $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ ; - $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ; - $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ; - $\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ; - $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$ ; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ ; - $\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$ ; - $\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ; - $\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ ; - $\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$ ; - $\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ; - $\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ ; - $\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ ; - $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$ ; - $\text{SiR}^\circ_3$ ; - $(\text{C}_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ; 或- $(\text{C}_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ,其中每个 $\text{R}^\circ$ 可以如下文定义地被取代,并且独立地是氢, $\text{C}_{1-6}$ 脂肪族,- $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,- $\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ,- $\text{CH}_2$ - (5-6元杂芳基环),或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和的或芳基环,或者,尽管有上述定义,两个独立出现的 $\text{R}^\circ$ 与其中间原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和的或芳基单环或双环,其可以如下文定义地被取代。

[0036]  $\text{R}^\circ$  (或通过两个独立出现的 $\text{R}^\circ$ 与其中间原子一起形成的环)上合适的单价取代基独立地是卤素,- $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\circ$ ,-(卤代 $\text{R}^\circ$ ),- $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$ ,- $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\circ$ ,- $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$ ,- $\text{O}$ (卤代 $\text{R}^\circ$ ),- $\text{CN}$ ,- $\text{N}_3$ ,- $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ,- $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,- $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ,- $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\circ$ ,-

$(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{OSiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$ 、 $(\text{C}_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 或 $-\text{SSR}^\bullet$ ,其中每个 $\text{R}^\bullet$ 是未经取代的或者在前面带有“卤代”的情况下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地选自 $\text{C}_{1-4}$ 脂肪族; $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ;或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和的或芳基环。 $\text{R}^\circ$ 的饱和碳原子上的合适的二价取代基包含 $=\text{O}$ 和 $=\text{S}$ 。

[0037] “任选地经取代的”基团的饱和碳原子上的合适的二价取代基包含以下: $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}^*_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}$ -或 $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}$ -,其中每个独立出现的 $\text{R}^*$ 选自氢; $\text{C}_{1-6}$ 脂肪族,其可以如下文所定义地被取代;或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的5-6元饱和、部分不饱和的或芳基环。与“任选地经取代的”基团的邻位可取代碳结合的合适的二价取代基包含: $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_{2-3}\text{O}$ -,其中每个独立出现的 $\text{R}^*$ 选自氢; $\text{C}_{1-6}$ 脂肪族,其可以如下文所定义地被取代;或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的5-6元饱和、部分不饱和的或芳基环。

[0038]  $\text{R}^*$ 的脂肪族基团上的合适的取代基包含卤素; $-\text{R}^\bullet$ ; $-(\text{卤代}\text{R}^\bullet)$ ; $-\text{OH}$ ; $-\text{OR}^\bullet$ ; $-\text{O}(\text{卤代}\text{R}^\bullet)$ ; $-\text{CN}$ ; $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ ; $-\text{NH}_2$ ; $-\text{NHR}^\bullet$ ; $-\text{NR}^\bullet_2$ 或 $-\text{NO}_2$ ,其中每个 $\text{R}^\bullet$ 未被取代或者在前面带有“卤代”的情况下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地是 $\text{C}_{1-4}$ 脂肪族; $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ;或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和的或芳基环。

[0039] “任选地经取代的”基团的取代氮上的合适的取代基包含 $-\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ ;其中每个 $\text{R}^\dagger$ 独立地是氢; $\text{C}_{1-6}$ 脂肪族,其可以如下文所定义地被取代;未经取代的 $-\text{OPh}$ ;或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的5-6元饱和、部分不饱和的或芳基环,或者,尽管有上述定义,两个独立出现的 $\text{R}^\dagger$ 与其中间原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的3-12元饱和、部分不饱和的或芳基单环或双环。

[0040]  $\text{R}^\dagger$ 的脂肪族基团上的合适的取代基独立地是卤素; $-\text{R}^\bullet$ ; $-(\text{卤代}\text{R}^\bullet)$ ; $-\text{OH}$ ; $-\text{OR}^\bullet$ ; $-\text{O}(\text{卤代}\text{R}^\bullet)$ ; $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 或 $-\text{NO}_2$ ,其中每个 $\text{R}^\bullet$ 未被取代或者在前面带有“卤代”的情况下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地是 $\text{C}_{1-4}$ 脂肪族, $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和的或芳基环。

[0041] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合于与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏响应等并与合理的利益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐在本领域中是众所周知的。例如,S.M.Berge等人在通过引用并入本文的《药物科学杂志(J.Pharmaceutical Sciences)》,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐。本发明的化合物的药学上可接受的盐包含衍生自适合的无机和有机酸和碱的盐。药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例是氨基与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和过氯酸)或有机酸(如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸或丙二酸)形成的盐,或通过使用本领域中所用的其他方法(如离子交换)形成的盐。其他药学上可接受的盐包含己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑、磺酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷

基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸、己酸盐、氢碘酸、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸钠、十一酸盐、戊酸盐等。

[0042] 衍生自适当碱的盐包含碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包含钠、锂、钾、钙、镁等。适当的情况下，另外的药学上可接受的盐包含使用如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐的抗衡离子形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0043] 除非另有说明，否则本文描述的结构也意味着包含结构的所有异构(例如，对映体、非对映体和几何体(或构象))形式；例如，每个不对称中心的R和S构型、Z和E双键异构体以及Z和E构象异构体。因此，本发明的化合物的单一立体化学异构体以及对映、非对映和几何(或构象)混合物处于本发明的范围内。除非另有说明，否则本发明的化合物的所有互变异构形式均在本发明的范围内。另外，除非另有说明，否则本文所描绘的结构也意在包含不同之处仅为存在一个或多个同位素富集原子的化合物。例如，具有包含用氘或氚替代氢或用 $^{13}\text{C}$ -或 $^{14}\text{C}$ -富集碳替代碳的本发明结构的化合物都在本发明的范围内。根据本发明，此类化合物可以用作例如分析工具、生物测定中的探针或治疗剂。在某些实施例中，所提供化合物的弹头部分 $R^1$ 包括一个或多个氘原子。在某些实施例中，所提供化合物的环B可以被一个或多个氘原子取代。

[0044] 除非标记为绝对配置，否则如所绘制的结构代表相对配置。本发明考虑了单独的对映异构体和外消旋混合物。

[0045] 如本文所使用的，“HPK1拮抗剂”或“HPK1抑制剂”是一种降低、抑制或以其他方式降低HPK1的生物活性中的一种或多种生物活性(例如，丝氨酸/苏氨酸激酶活性、在TCR激活时到TCR复合物的募集、与蛋白结合配偶体，如SLP76的相互作用)的分子。使用HPK1拮抗剂的拮抗不一定指示HPK1活性的完全消除。相反，与适当的对照相比，活性可以减少统计学上显著的量，包含例如减少HPK1活性的至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、95%或100%。在一些实施例中，HPK1拮抗剂降低、抑制或以其他方式降低HPK1的丝氨酸/苏氨酸激酶活性。在这些实施例中的一些实施例中，HPK1拮抗剂降低、抑制或以其他方式减少HPK1介导的SLP76和/或Gads的磷酸化。本发明所公开的化合物直接结合至HPK1并且抑制其激酶活性。

[0046] “特异性拮抗剂”是指一种降低、抑制或以其他方式降低所定义的靶标活性的药剂，所述靶标的活性高于不相关靶标的活性。例如，HPK1特异性拮抗剂降低HPK1的至少一种生物活性的量在统计学上大于所述拮抗剂对任何其他蛋白(例如，其他丝氨酸/苏氨酸激酶)的抑制作用。在一些实施例中，拮抗剂对靶标的 $IC_{50}$ 是拮抗剂对非靶标的 $IC_{50}$ 的约90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、5%、1%、0.1%、0.01%、0.001%或更低。本发明所公开的化合物可以是或者可以不是特异性HPK1拮抗剂。特异性HPK1拮抗剂降低HPK1的生物活性的量在统计学上大于所述拮抗剂对任何其他蛋白(例如，其他丝氨酸/苏氨酸激酶)的抑制作用。在某些实施例中，HPK1拮抗剂特异性抑制HPK1的丝氨酸/苏氨酸激酶活性。在这些实施例中的一些实施例中，HPK1拮抗剂对HPK1的 $IC_{50}$ 是HPK1拮抗剂对另一丝氨酸/苏

氨酸激酶或其他类型激酶(例如,酪氨酸激酶)的 $IC_{50}$ 的约90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、0.1%、0.01%、0.001%或更低。

[0047] 可以将本发明的化合物与可检测部分拴系。应当理解,此类化合物可用作成像剂。本领域的普通技术人员将认识到,可检测部分可以通过合适的取代基与所提供化合物连接。如本文所使用的,术语“合适的取代基”是指能够与可检测部分共价连接的部分。此类部分对于本领域的普通技术人员来说是众所周知的并且包含含有例如羧酸盐部分、氨基部分、硫醇部分或羟基部分的基团,仅举几例。应当理解,此类部分可以直接或通过拴系基团如二价饱和或不饱和烃链与所提供化合物连接。在一些实施例中,此类部分可以通过点击化学连接。在一些实施例中,此类部分可以任选地在铜催化剂存在的情况下通过叠氮化物与炔烃的1,3-环加成来连接。使用点击化学的方法在本领域中是已知的并且包含Rostovtsev等人,《应用化学国际版(Angew.Chem.Int.Ed.)》2002,41,2596-99和Sun等人,《生物缀合化学(Bioconjugate Chem.)》2006,17,52-57。

[0048] 如本文所使用的,术语“可检测部分”与术语“标记”可互换地使用并且涉及能够被检测的任何部分,例如初级标记和次级标记。如放射性同位素(例如,氘、 $^{32}P$ 、 $^{33}P$ 、 $^{35}S$ 或 $^{14}C$ )、质量标签和荧光标记等初级标记是无需进一步修饰就可以被检测到的信号产生报告基团。可检测部分还包含发光和磷光基团。

[0049] 如本文所使用的,术语“次级标记”是指如生物素和各种蛋白质抗原等需要存在第二中间体以产生可检测信号的部分。对于生物素来说,次级中间体可以包含链霉亲和素-酶缀合物。对于抗原标记来说,次级中间体可以包含抗体-酶缀合物。一些荧光基团充当次级标记,因为其在非辐射荧光共振能量转移(FRET)的过程中将能量转移到另一个基团,并且第二基团产生检测到的信号。

[0050] 如本文所使用的,术语“荧光标记”、“荧光染料”和“荧光团”是指吸收限定激发波长下的光能并且发射不同波长下的光能的部分。荧光标记的实例包含但不限于:Alexa Fluor染料(Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660和Alexa Fluor 680)、AMCA、AMCA-S、BODIPY染料(BODIPY FL、BODIPY R6 G、BODIPY TMR、BODIPY TR、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665)、羧基罗丹明6G、羧基-X-罗丹明(ROX)、瀑布蓝(Cascade Blue)、瀑布黄(Cascade Yellow)、香豆素343、花菁染料(Cy3、Cy5、Cy3.5、Cy5.5)、丹酰、Dapoxyl、二烷基氨基香豆素、4',5'-二氯-2',7'-二甲氧基-荧光素、DM-NERF、伊红、赤藓红、荧光素、FAM、羟基香豆素、IRDye(IRD40、IRD 700、IRD 800)、JOE、丽丝胺罗丹明B(Lissamine rhodamine B)、马里纳蓝(Marina Blue)、甲氧基香豆素、萘基荧光素、俄勒冈绿488(Oregon Green 488)、俄勒冈绿500、俄勒冈绿514、太平洋蓝(Pacific Blue)、PyMP0、苾、罗丹明B、罗丹明6G、罗丹明绿、罗丹明红、Rhodol绿、2',4',5',7'-四-溴砷-荧光素、四甲基-罗丹明(TMR)、羧基四甲基罗丹明(TAMRA)、德克萨斯红(Texas Red)、德克萨斯红-X。

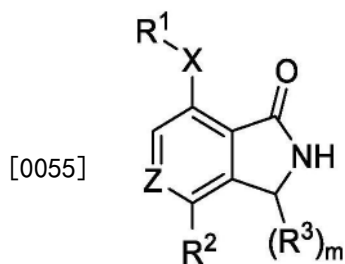
[0051] 如本文所使用的,术语“质量标签”是指能够使用质谱法(MS)检测技术借助于质量被唯一检测到的任何部分。质量标签的实例包含电泳释放标签,如N-[3-[4'-[(对甲氧基四氟苯甲基)氧基]苯基]-3-甲基甘油基]异吡啶酸、4'-[2,3,5,6-四氟-4-(五氟苯氧基)]甲基苯乙酮和其衍生物。美国专利4,650,750、4,709,016、5,360,8191、5,516,931、5,602,

273、5,604,104、5,610,020和5,650,270中描述了这些质量标签的合成和用途。质量标签的其他实例包含但不限于核苷酸、双脱氧核苷酸、不同长度和碱基组成的寡核苷酸、寡肽、寡糖和不同长度和单体组成的其他合成聚合物。适当质量范围(100-2000道尔顿)的大量中性和带电的有机分子(生物分子或合成化合物)也可以用作质量标签。

[0052] 如本文所使用的,术语“可测量的亲和力”和“可测量地抑制”意指包括本发明的化合物或其组合物和HPK1蛋白激酶的样品与在所述化合物或其组合物不存在的情况下包括HPK1蛋白激酶的等效样品之间的HPK1蛋白激酶活性的可测量变化。

[0053] 3. 示例性实施例的描述:

[0054] 如上文所描述的,在某些实施例中,本发明提供了一种式I的化合物:



I

[0056] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0057] Z是CR或N;

[0058] X是共价键、-O-、-S-、-NR-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NR-、-S(O)-、-S(O)NR-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR-、-C(O)N(R)O-、-OC(O)-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)O-、-N(R)C(O)-、-N(R)S(O)<sub>2</sub>-; 或者X是C<sub>1-4</sub>二价饱和或不饱和的直链或支链烃链,其中所述链的一个或两个亚甲基单元任选地且独立地被以下替代:-C(R)<sub>2</sub>-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)<sub>2</sub>-;

[0059] R<sup>1</sup>选自H;C<sub>1-6</sub>脂肪族;苯基;3-7元饱和或部分不饱和的单环碳环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的单环杂环;以及具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元饱和或部分不饱和的双环杂环;其中的每一者被R<sup>C</sup>的q个实例取代;

[0060] R<sup>2</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>脂肪族;苯基;3-7元饱和或部分不饱和的单环碳环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;以及具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的单环杂环;其中的每一者被R<sup>C</sup>的q个实例取代;或者R<sup>2</sup>选自-OR、-SR、-NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-S(O)R、-S(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(NR)NR<sub>2</sub>、-N(R)NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>R、-N=S(O)R<sub>2</sub>、-S(NR)(O)R和-N(R)S(O)R;

[0061] R<sup>3</sup>的每个实例独立地是氢或任选地经取代的C<sub>1-6</sub>脂肪族基团;

[0062] R<sup>C</sup>的每个实例独立地是氧化、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR、-SR、-NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-S(O)R、-S(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(NR)NR<sub>2</sub>、-N(R)NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>R、-N=S(O)R<sub>2</sub>、-S(NR)(O)R、-N(R)S(O)R、-N(R)CN、-P(O)(R)NR<sub>2</sub>、-P(O)(R)OR或-P(O)R<sub>2</sub>;或者R<sup>C</sup>的每个实例独立地是任选地经取代的选自以下的基团:C<sub>1-6</sub>脂肪族;苯基;萘基;3-7元饱和

或部分不饱和的单环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧、磷、硅和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的单环杂环;或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-8元饱和或部分不饱和的桥连双环;具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6-11元饱和或部分不饱和的螺环;或具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6-11元饱和或部分不饱和的双环杂环;其中的每一者被R的r个实例和R<sup>D</sup>的s个实例取代;

[0063] R<sup>D</sup>的每个实例独立地是氧代、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR、-SR、-NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-S(O)R、-S(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(NR)NR<sub>2</sub>、-N(R)NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>R、-N=S(O)R<sub>2</sub>、-S(NR)(O)R、-N(R)S(O)R、-N(R)CN、-P(O)(R)NR<sub>2</sub>、-P(O)(R)OR或-P(O)R<sub>2</sub>;

[0064] 每个R独立地是氢、-CN、卤素或任选地经取代的选自以下的基团:C<sub>1-6</sub>脂肪族;苯基;萘基;3-7元饱和或部分不饱和的单环碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的单环杂环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和的双环杂环;具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-8元饱和或部分不饱和的桥连双环;具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6-10元饱和或部分不饱和的螺环;具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6-11元饱和或部分不饱和的双环杂环;或者:

[0065] 同一氮上的两个R基团与氮一起以形成除氮外还具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的任选地经取代的4-7元单环饱和、部分不饱和的或杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和的双环杂环;

[0066] m是0、1或2;

[0067] 每个q独立地是0、1、2、3或4;

[0068] 每个r独立地是0、1、2、3或4;并且

[0069] 每个s独立地是0、1、2、3或4。

[0070] 如上文总体上所定义的,Z是CR或N。

[0071] 在一些实施例中,Z是CR。在一些实施例中,Z是N。在一些实施例中,Z是CH。

[0072] 在一些实施例中,Z选自下表1中所描绘的那些。

[0073] 如上文总体上所定义的,X是共价键、-O-、-S-、-NR-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NR-、-S(O)-、-S(O)NR-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR-、-C(O)N(R)O-、-OC(O)-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)O-、-N(R)C(O)-、-N(R)S(O)<sub>2</sub>-;或者X是C<sub>1-4</sub>二价饱和或不饱和的直链或支链烃链,其中所述链的一个或两个亚甲基单元任选地并且独立地被以下替代:-C(R)<sub>2</sub>-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)<sub>2</sub>-。

[0074] 在某些实施例中,X是-O-、-S-、-NR-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NR-、-S(O)-、-S(O)NR-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR-、-C(O)N(R)O-、-OC(O)-、-OC(O)NR-、-N(R)C(O)O-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)NR-、-N(R)C(NR)NR-、-N(R)NR-、-N(R)S(O)<sub>2</sub>NR-或-N(R)S(O)<sub>2</sub>-。



基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基或咕吨基；其中的每一者被 $R^C$ 的 $q$ 个实例取代。

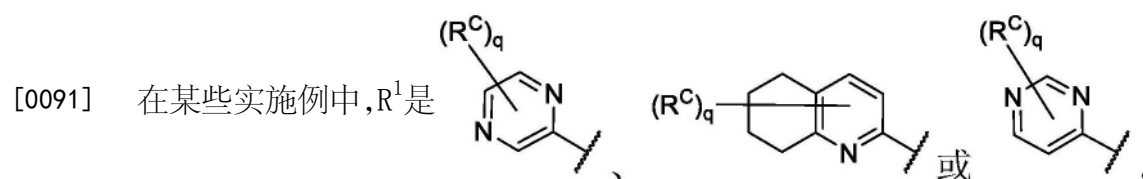
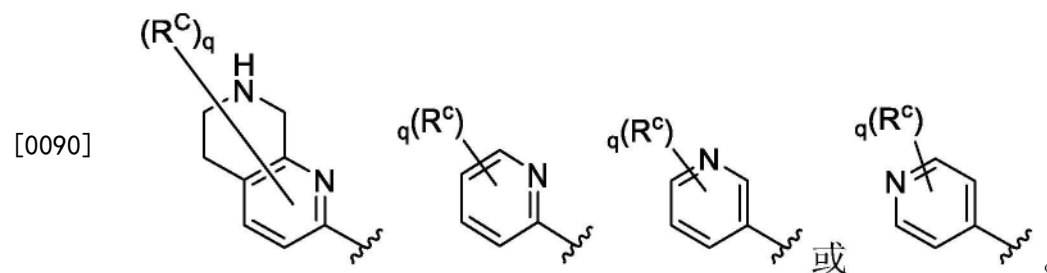
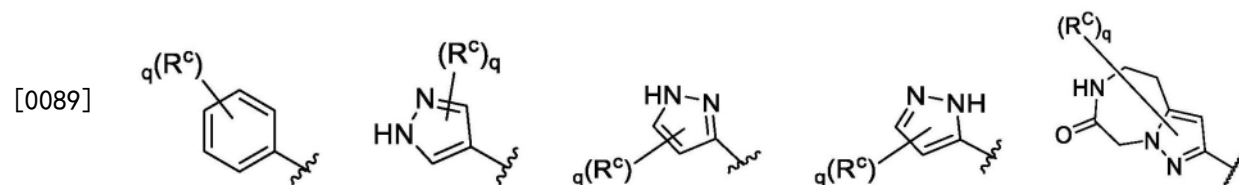
[0084] 在某些实施例中， $R^1$ 是呋喃基、呋吡基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、异噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、氧杂环丁烷基、嘧啶基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基或1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基；其中的每一者被 $R^C$ 的 $q$ 个实例取代。

[0085] 在某些实施例中， $R^1$ 是苯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基，其中的每一者被 $R^C$ 的 $q$ 个实例取代。

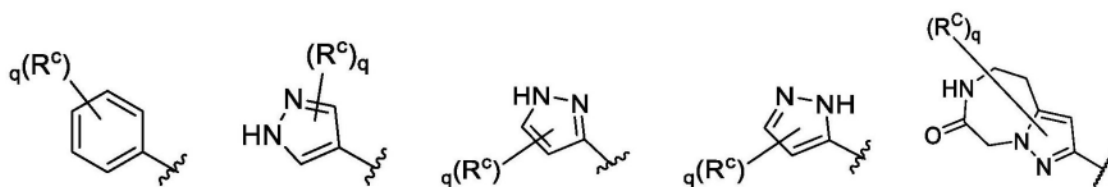
[0086] 在某些实施例中， $R^1$ 是吡唑基或吡啶基，其中的每一者被 $R^C$ 的 $q$ 个实例取代。

[0087] 在某些实施例中， $R^1$ 是吡唑基或吡啶基；其中的每一者被 $R^C$ 的 $q$ 个实例取代；其中每个 $R^C$ 独立地是卤素、-CN、-OR、-S(O)<sub>2</sub>R、-C(O)NR<sub>2</sub>，或者 $R^C$ 的每个实例独立地是任选地经取代的选自以下的基团： $C_{1-6}$ 脂肪族；具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-10元饱和或部分不饱和的桥连双环；具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6-12元饱和或部分不饱和的螺环；3-7元饱和或部分不饱和的单环碳环；具有1-2个独立地选自氮、氧、磷、硅和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的单环杂环；或者两个 $R^C$ 基团与其各自所连接的原子一起形成桥连的、稠合的或螺环的5-6元芳基环；3-7元饱和或部分不饱和的单环碳环；具有1-2个独立地选自氮、氧、磷、硅和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的单环杂环；其中 $R^C$ 的每个实例独立地任选地被R和 $R^D$ 取代。

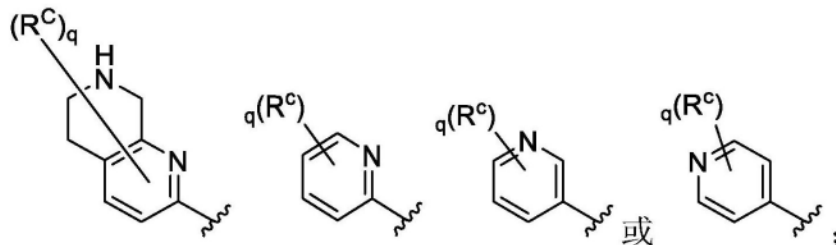
[0088] 在某些实施例中， $R^1$ 是



[0092] 在某些实施例中， $R^1$ 是

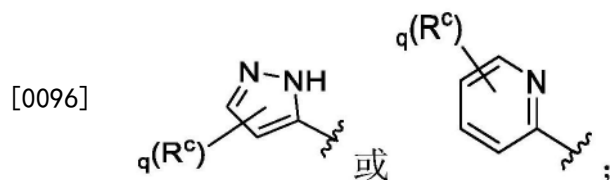


[0093]



[0094] 其中 $R^c$ 的每个实例独立地是具有1-2个独立地选自氮、氧、磷、硅和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的单环杂环；或具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-8元饱和或部分不饱和的桥连双环；其中的每一者被 $R$ 的 $r$ 个实例和 $R^d$ 的 $s$ 个实例取代。

[0095] 在某些实施例中, $R^1$ 是

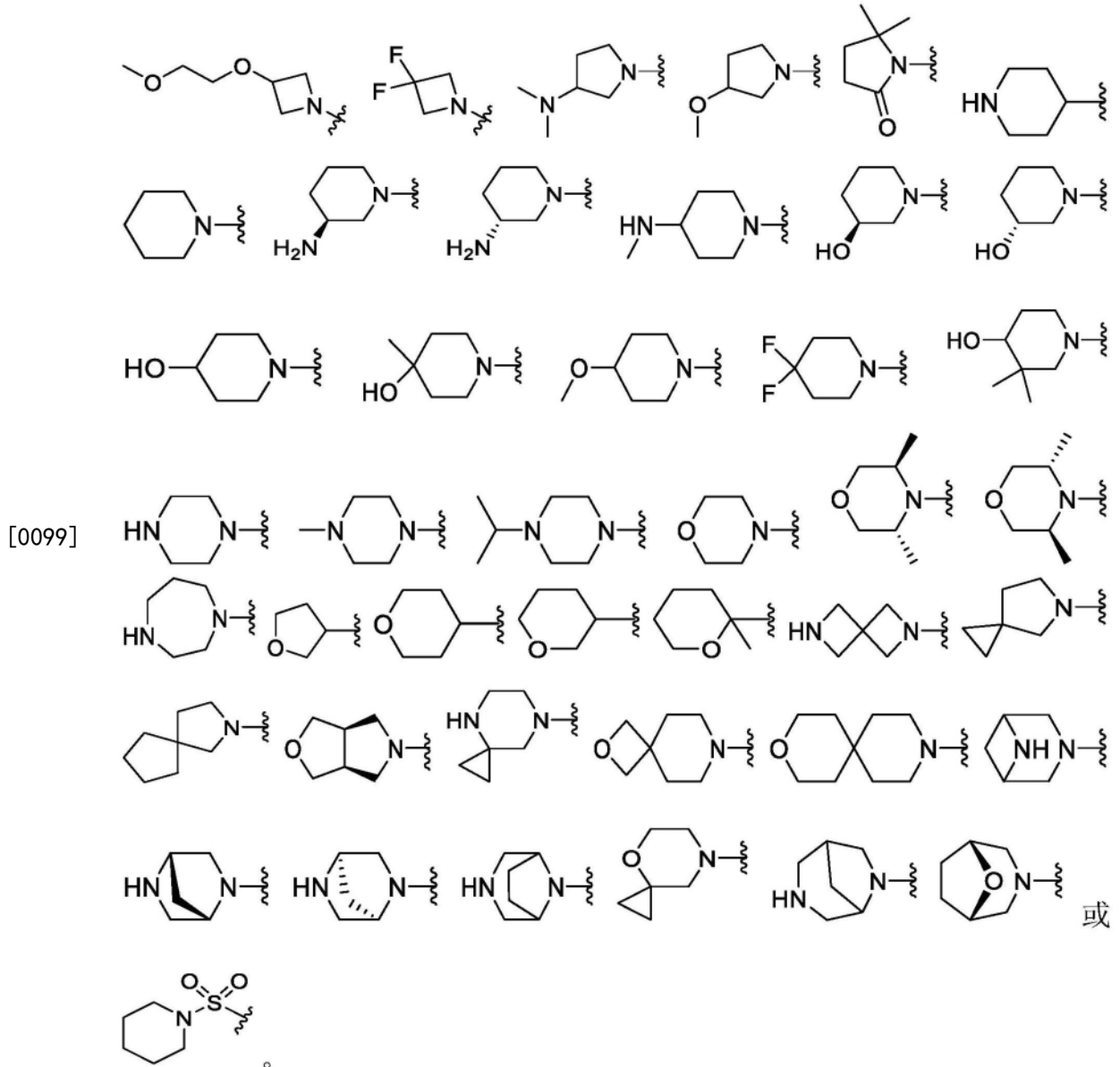


[0096]

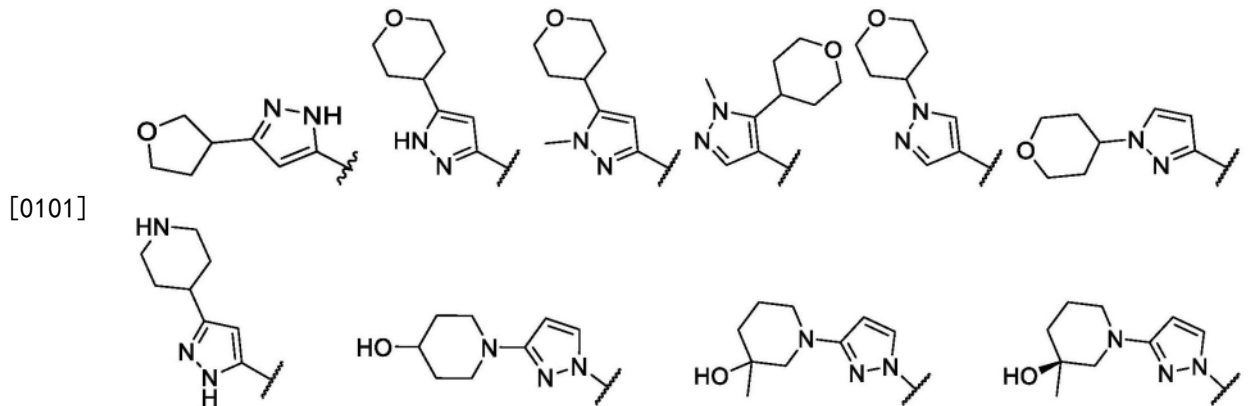
[0097] 其中 $R^c$ 的每个实例独立地是 -Me、-Et、-CN、-F、-OMe、-S(O)<sub>2</sub>Me、

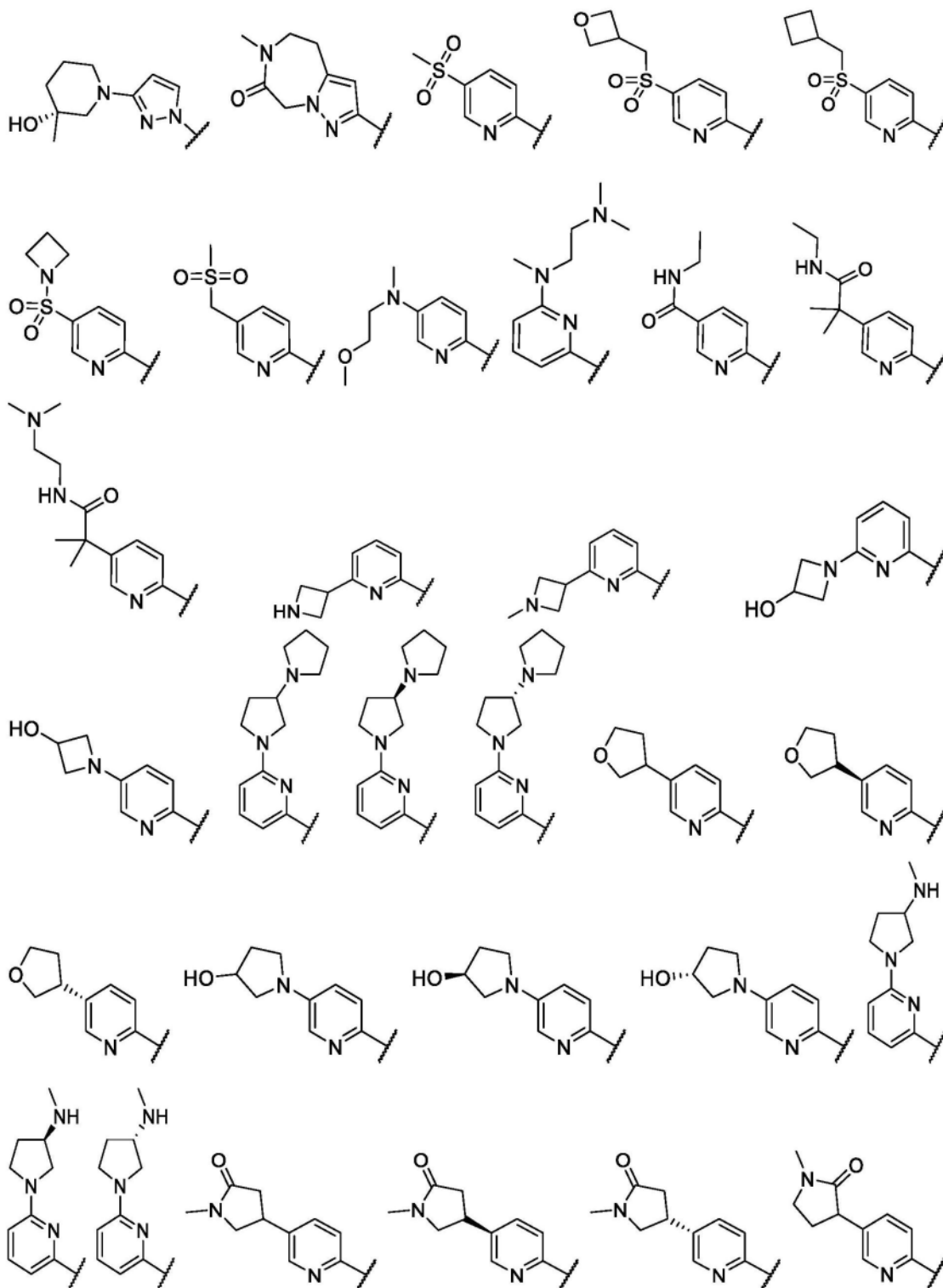
[0098]



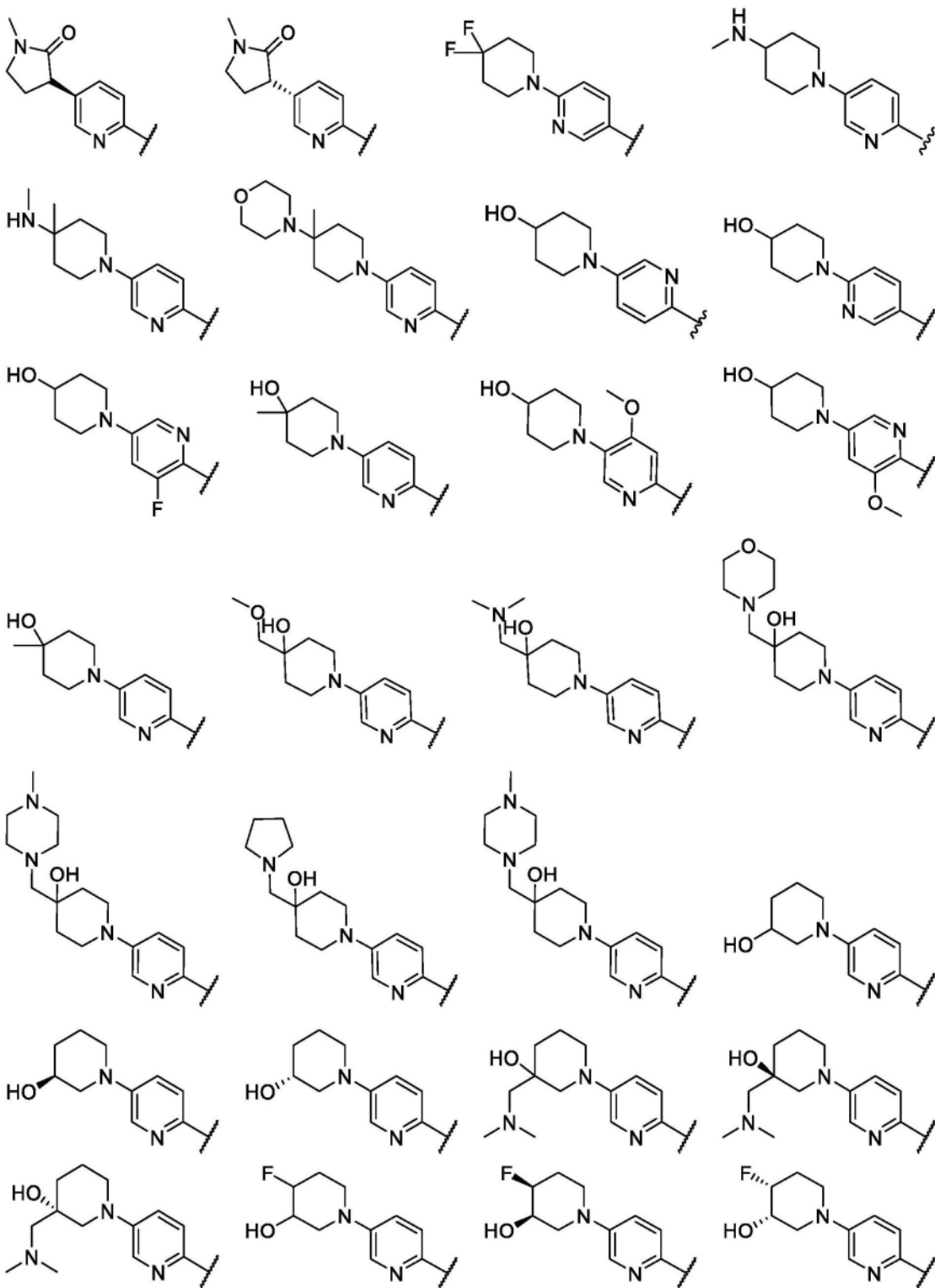


[0100] 在某些实施例中,  $R^1$  与其  $R^C$  取代基一起是

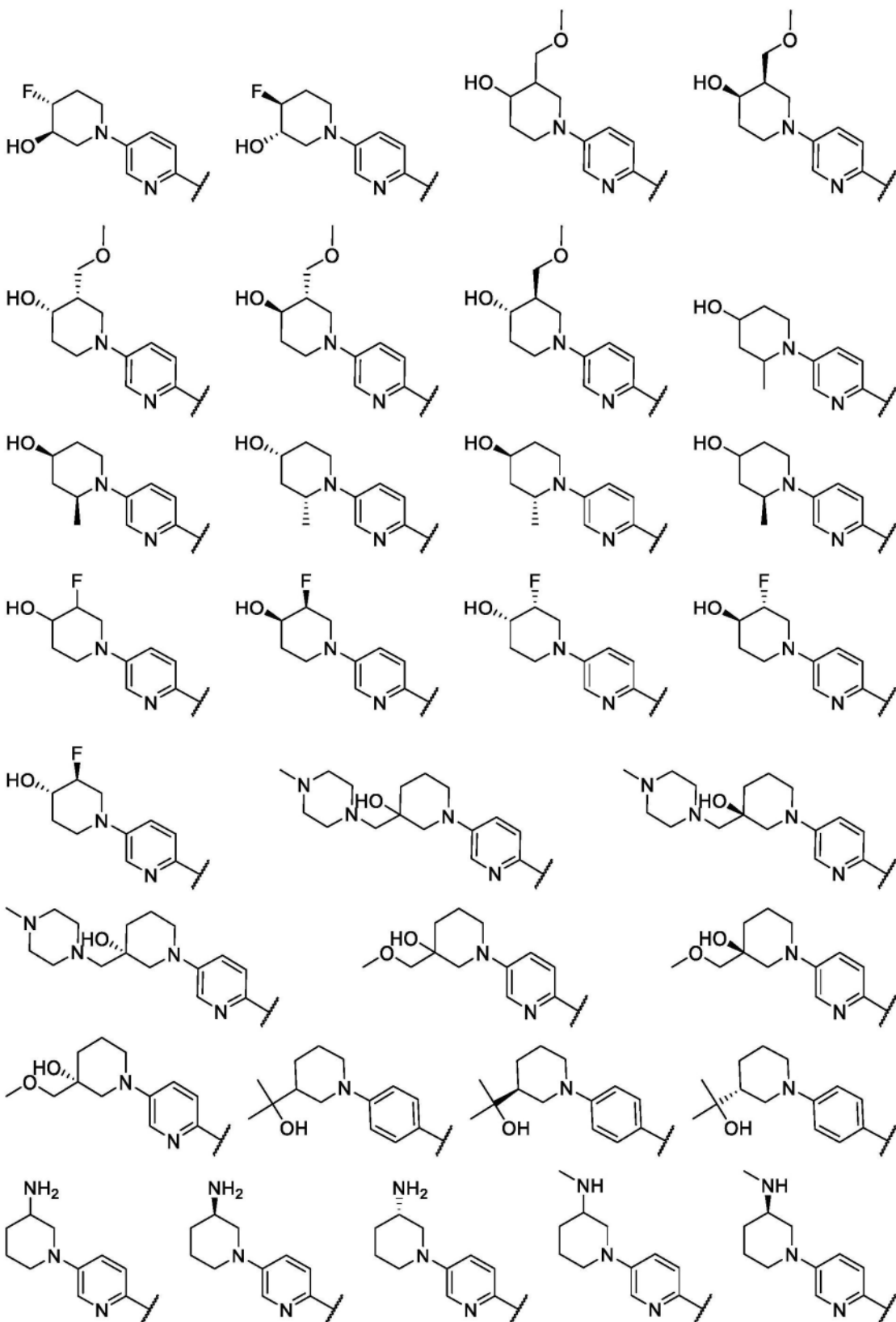




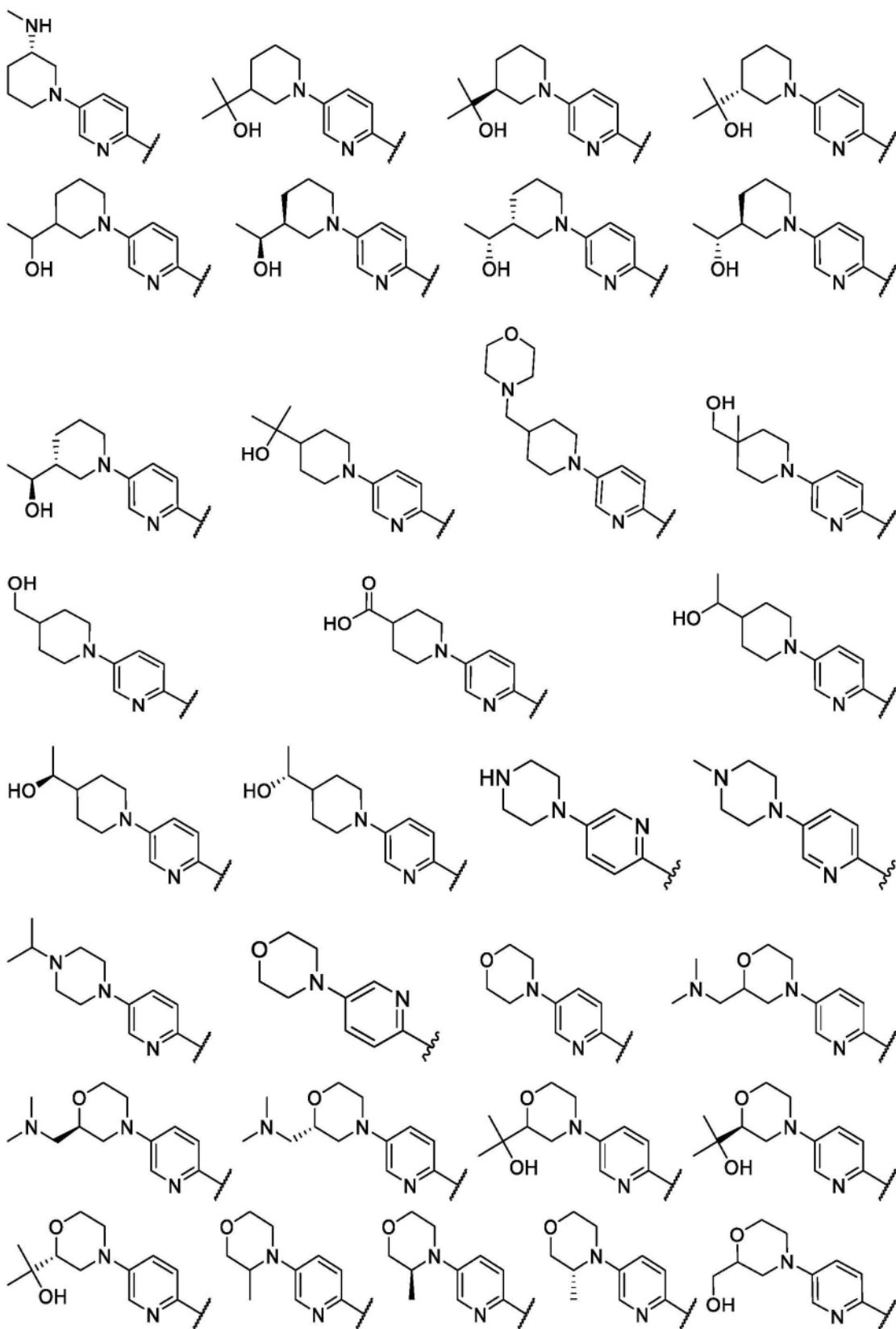
[0103]



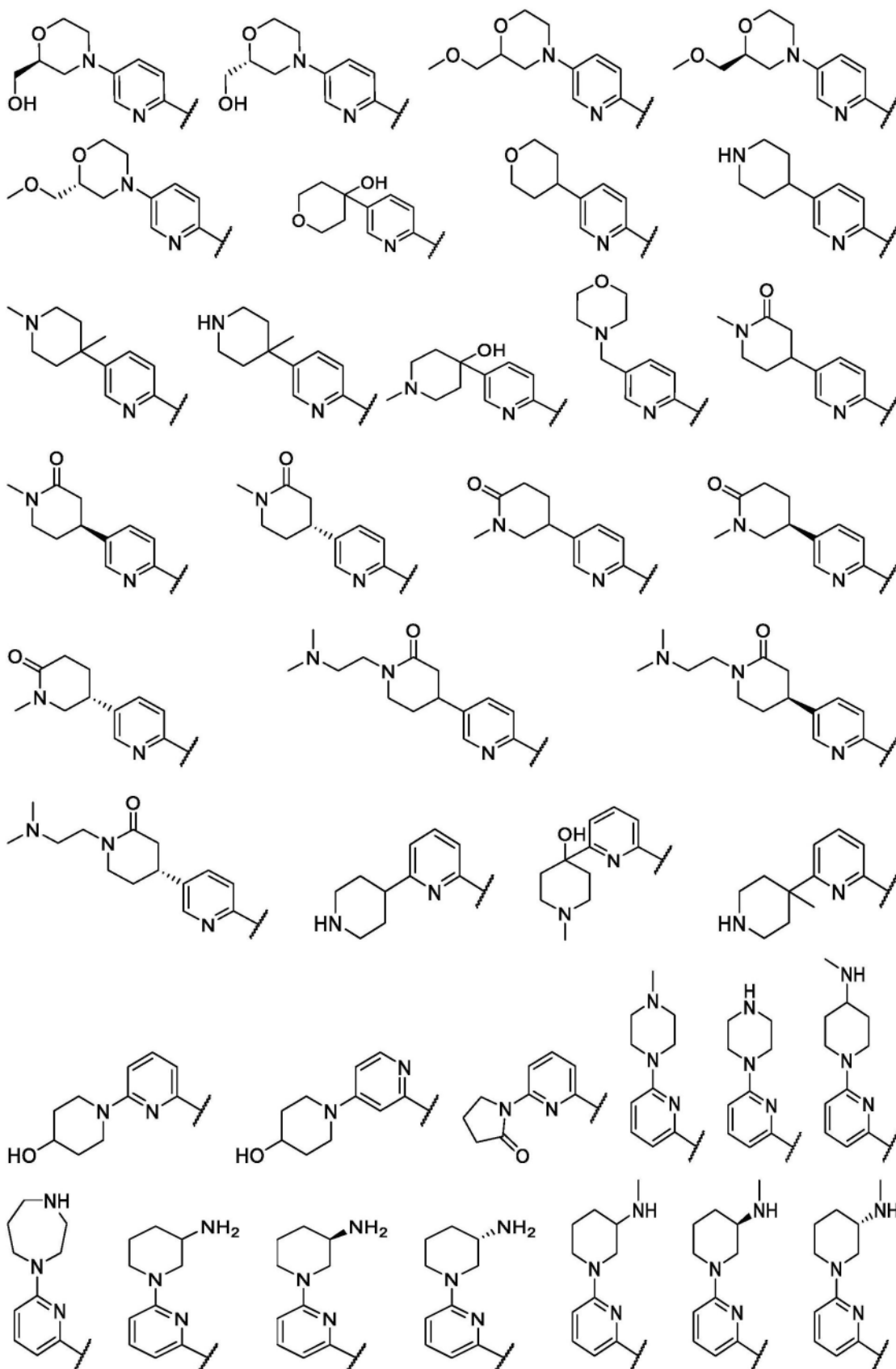
[0104]

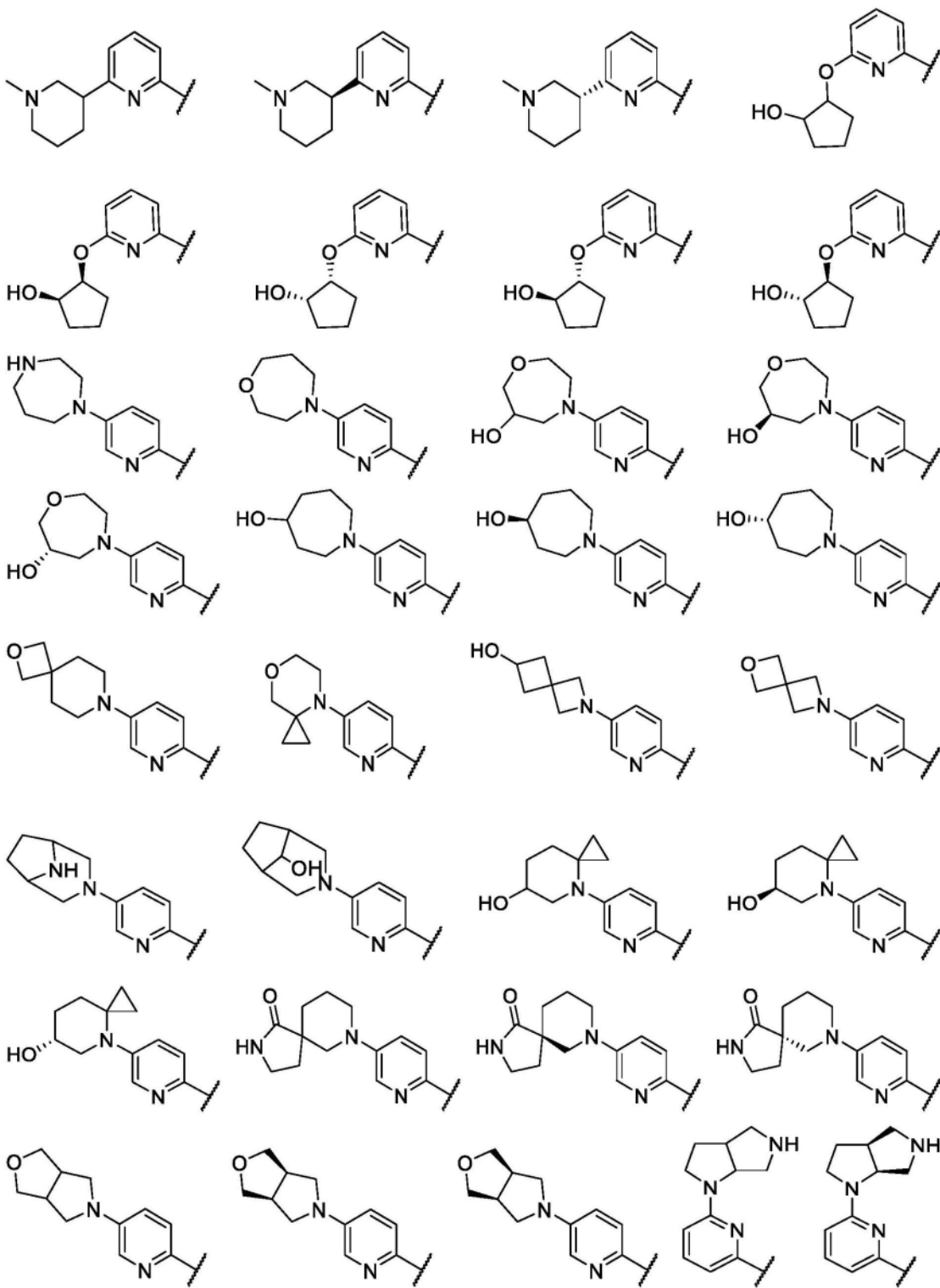


[0105]



[0106]

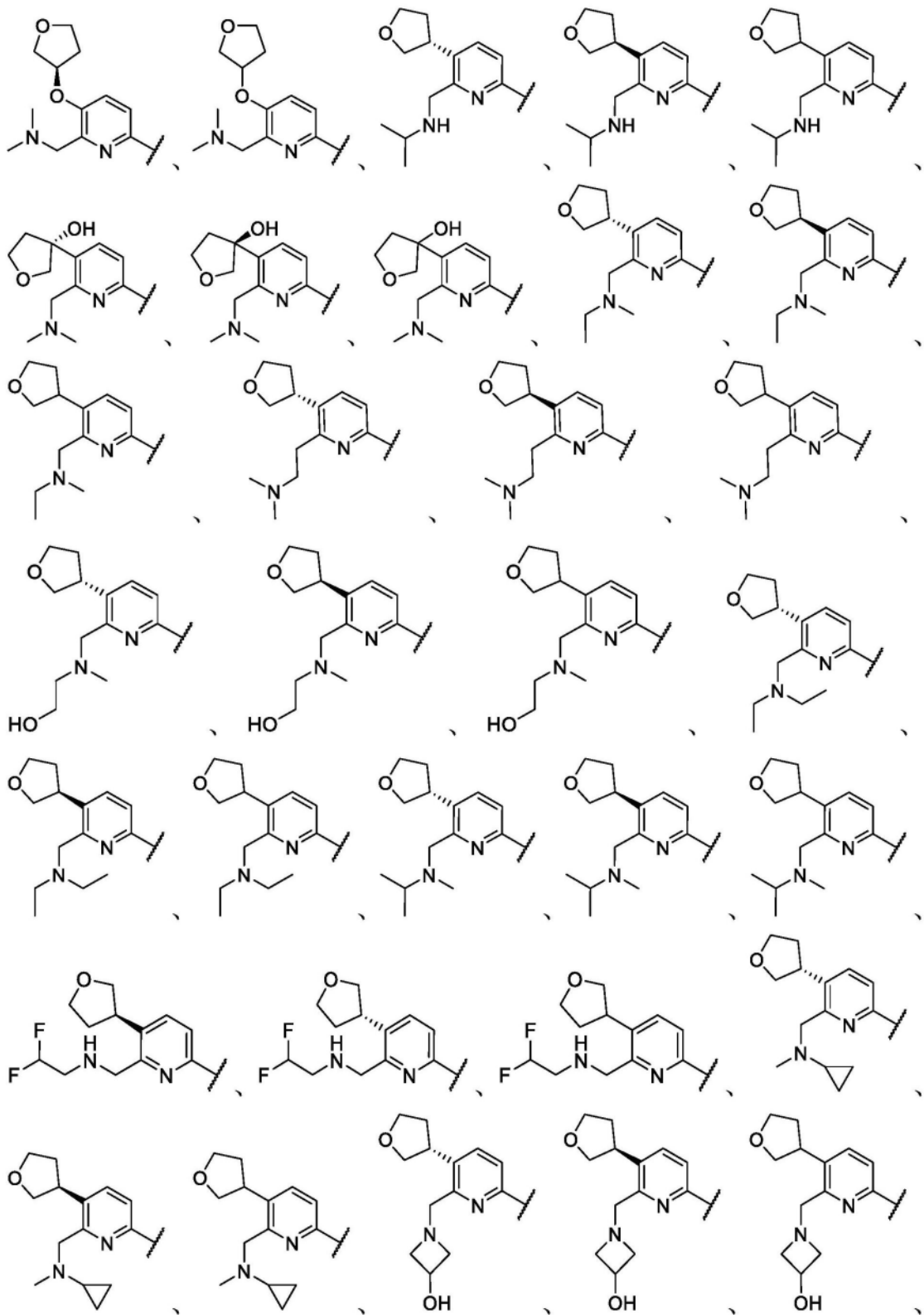


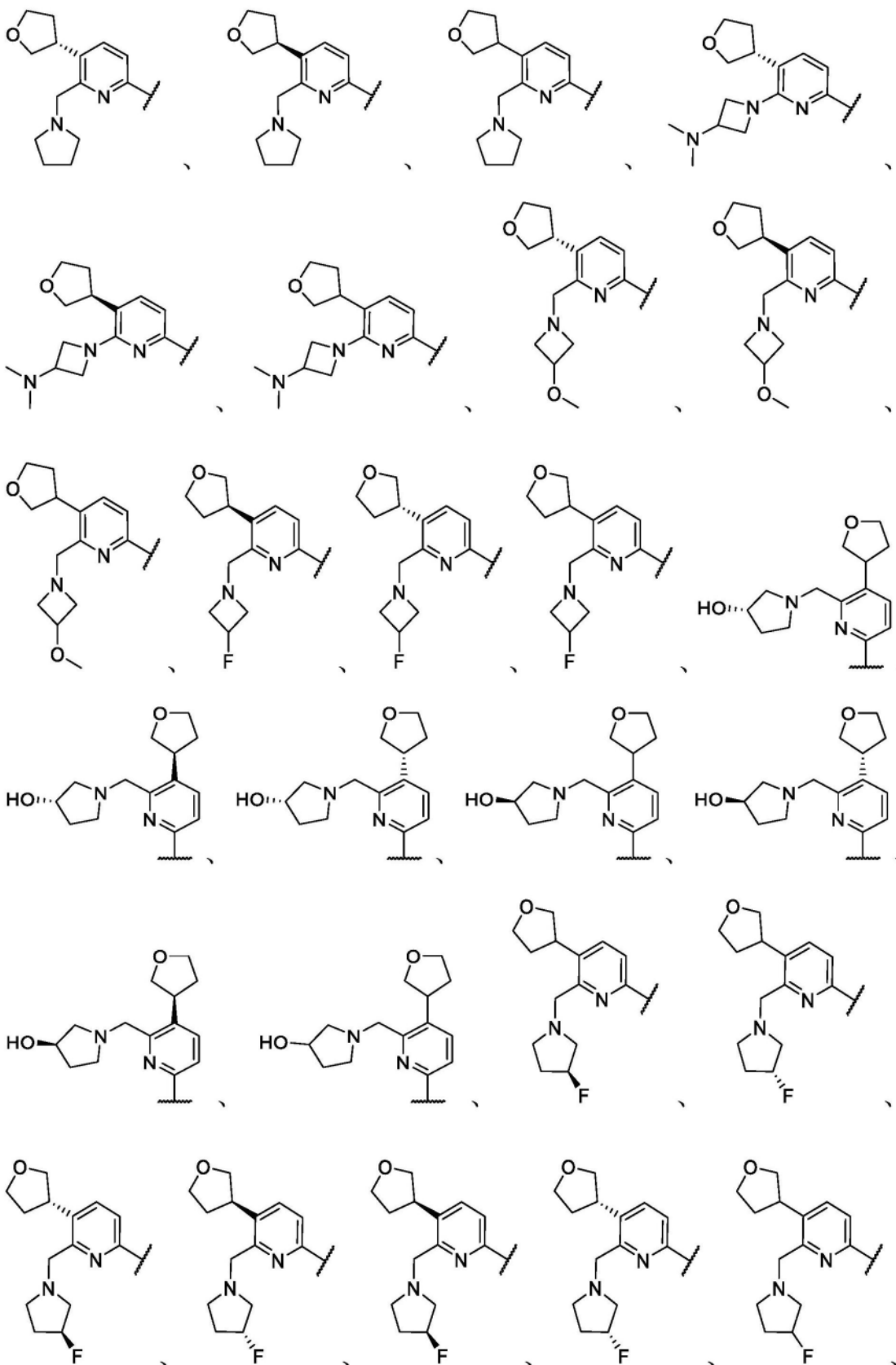


[0107]

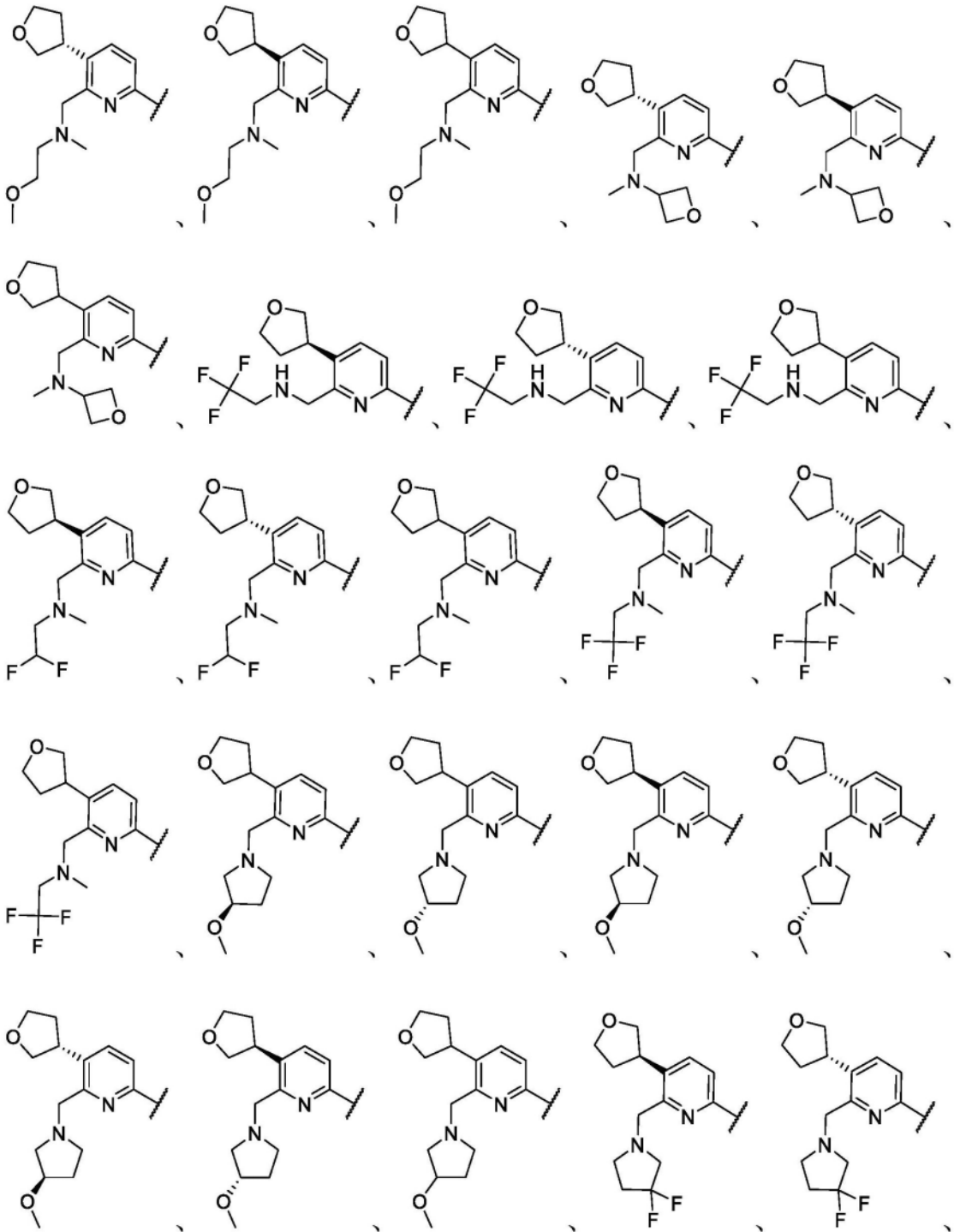


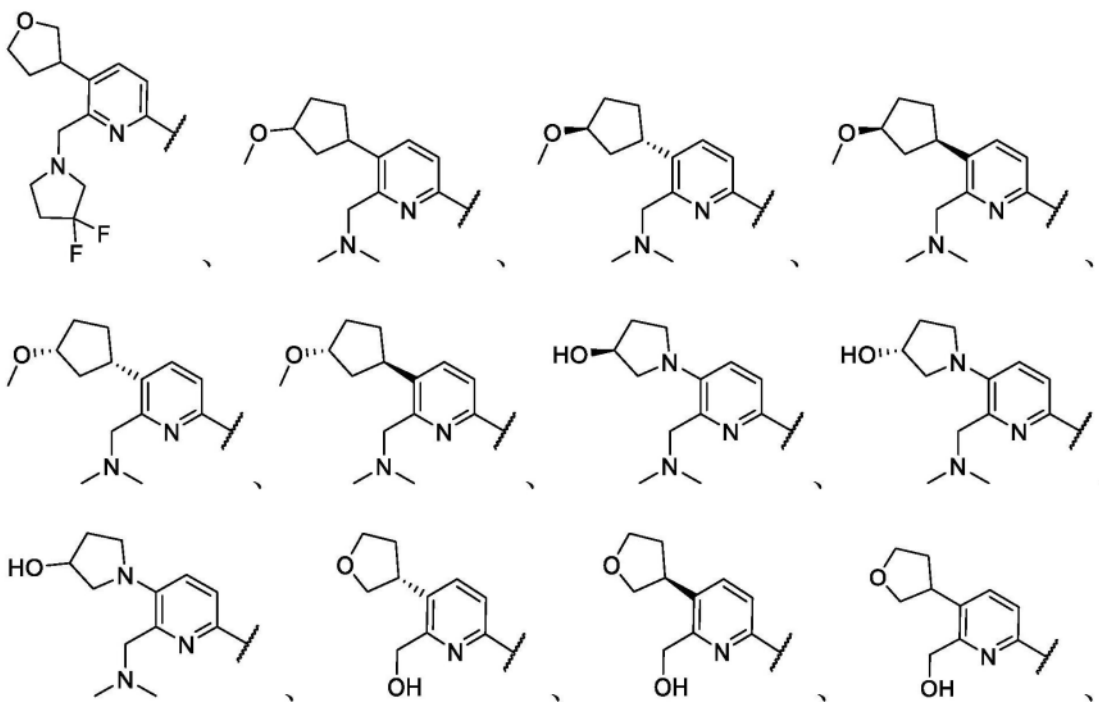
[0110]



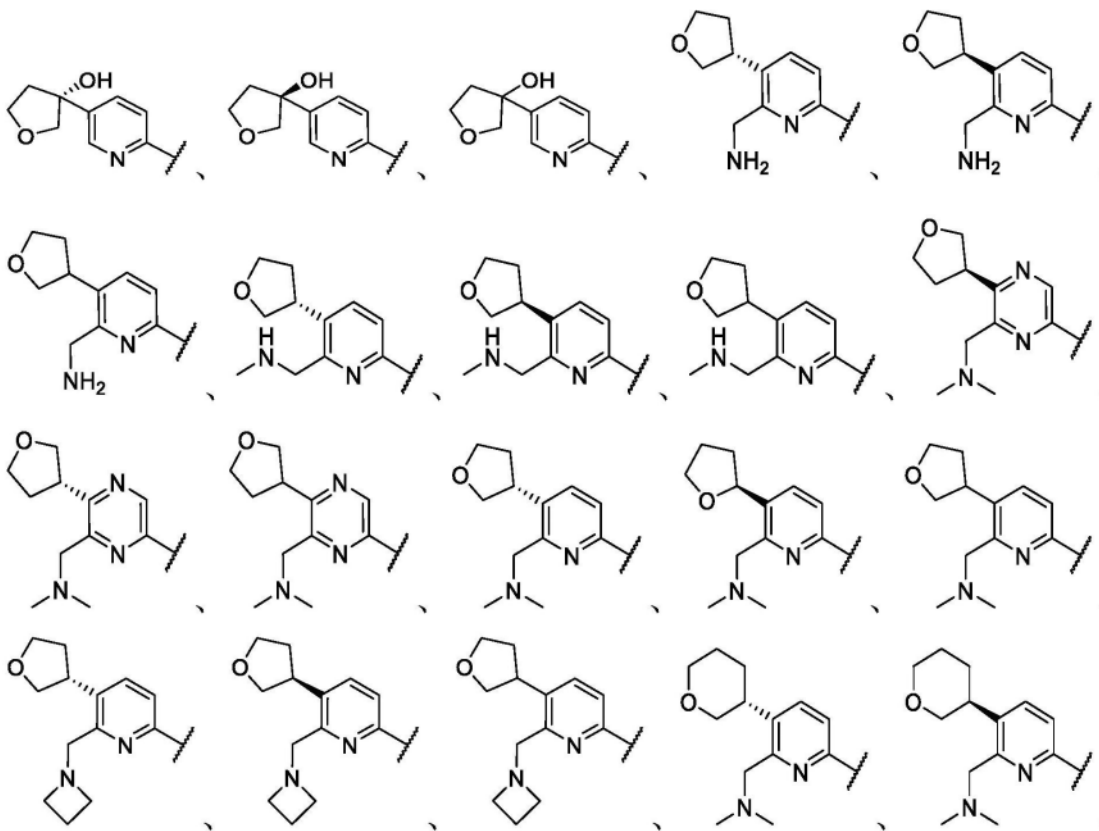


[0112]

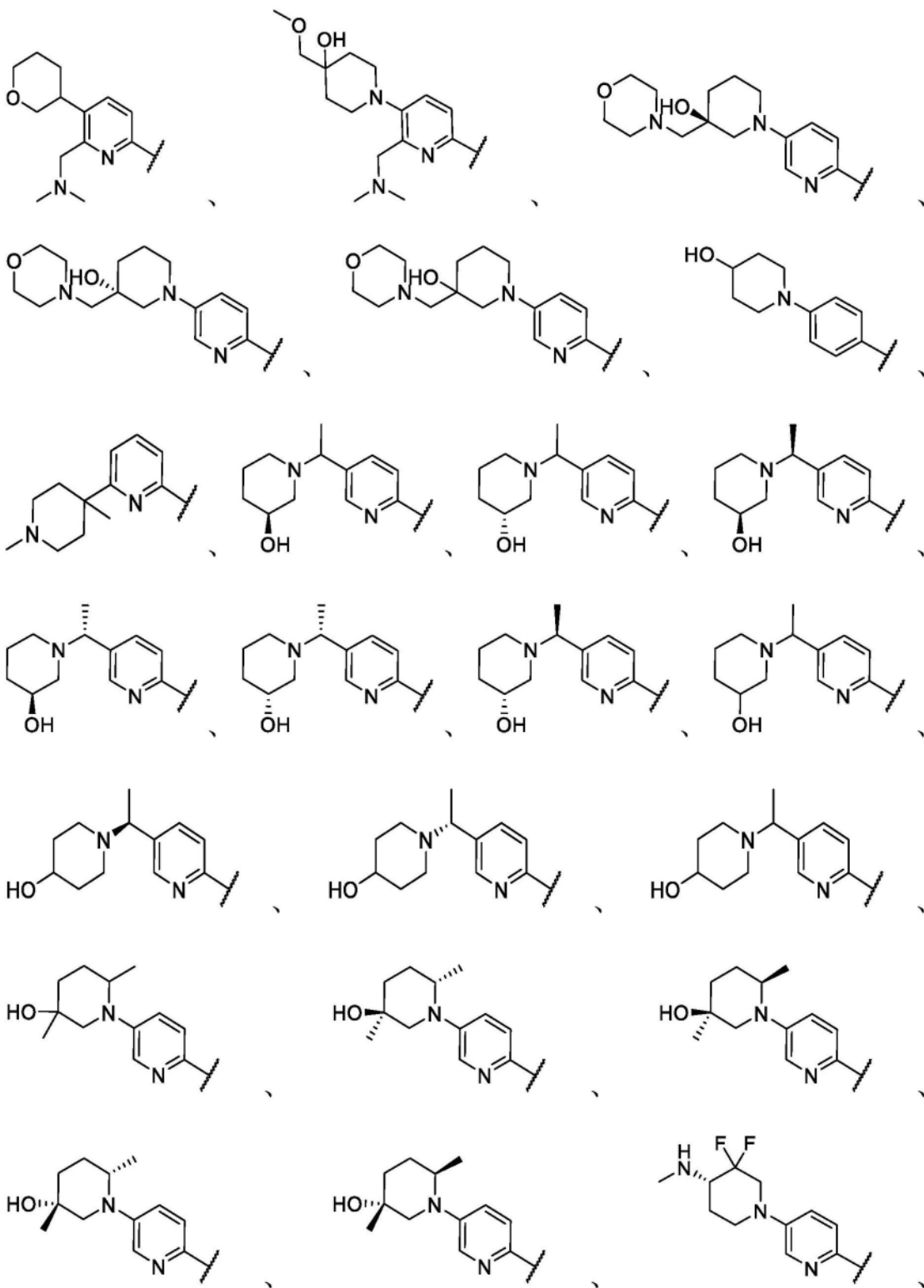


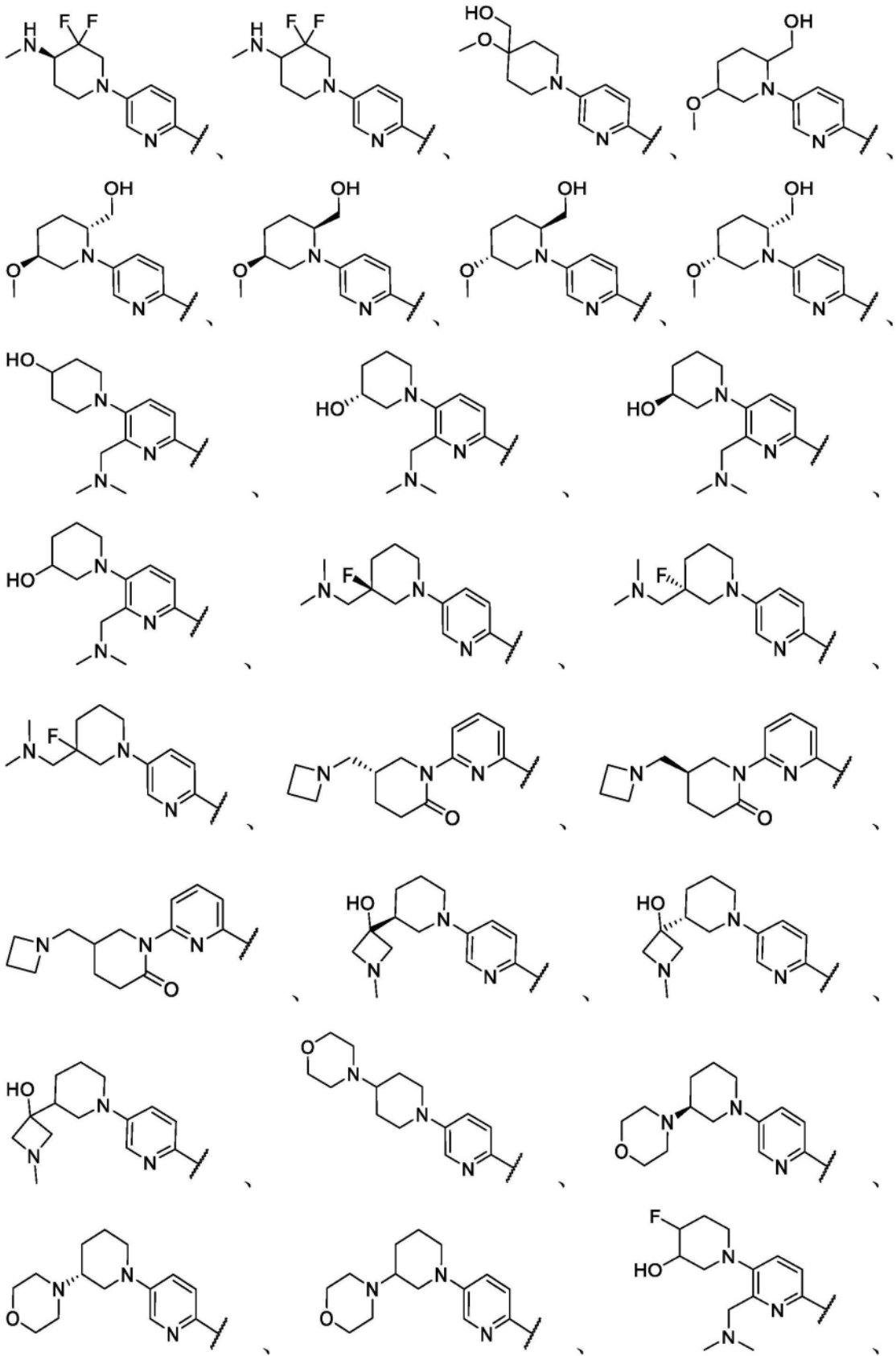


[0113]

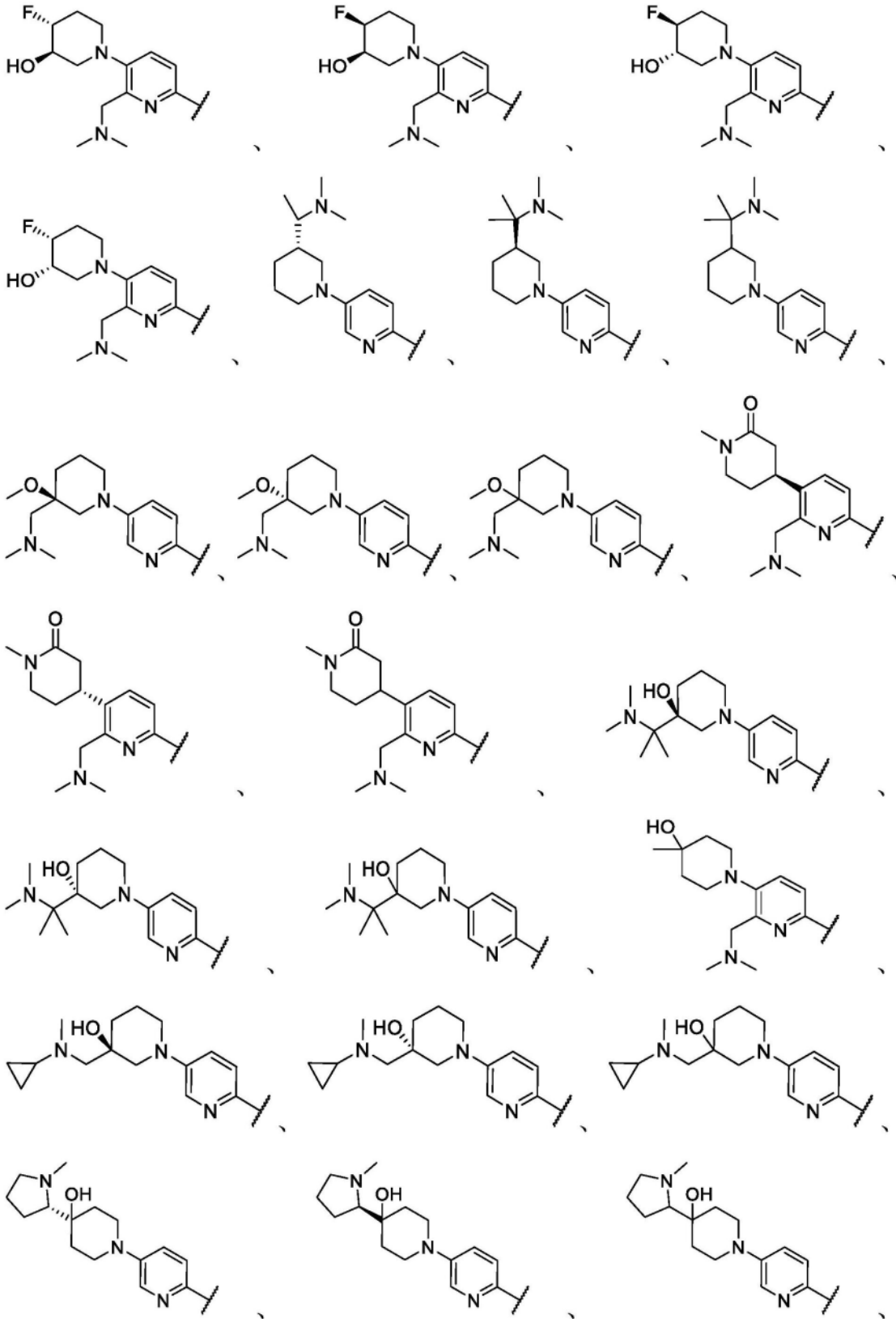


[0114]



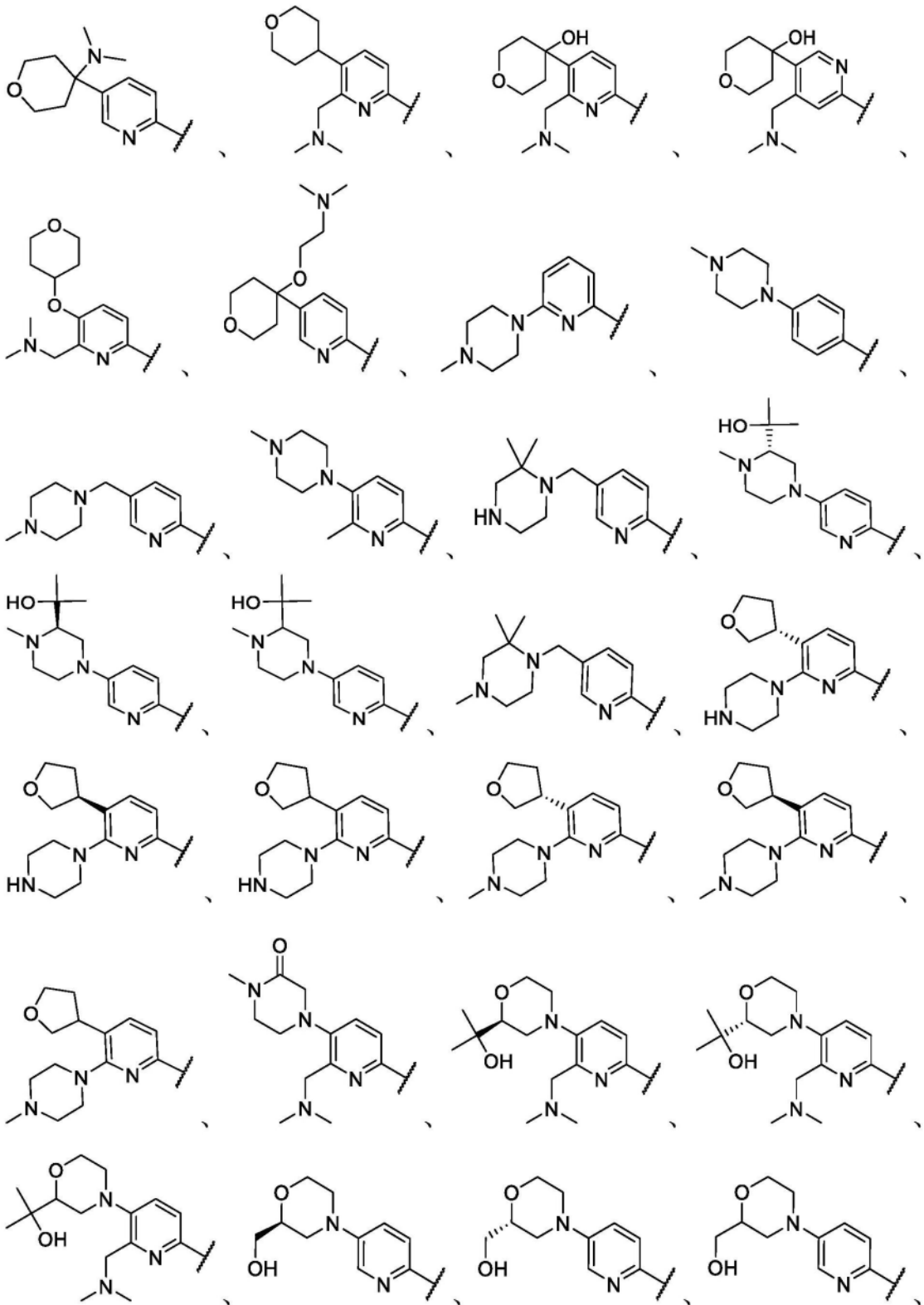


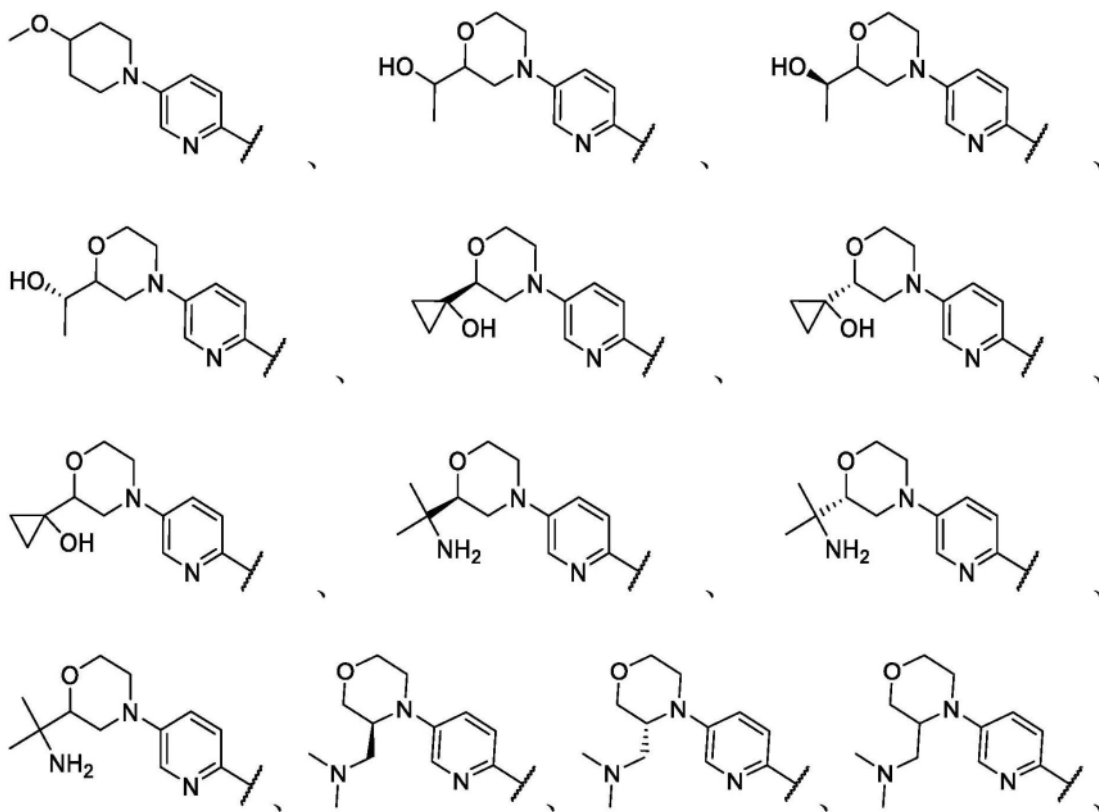
[0115]



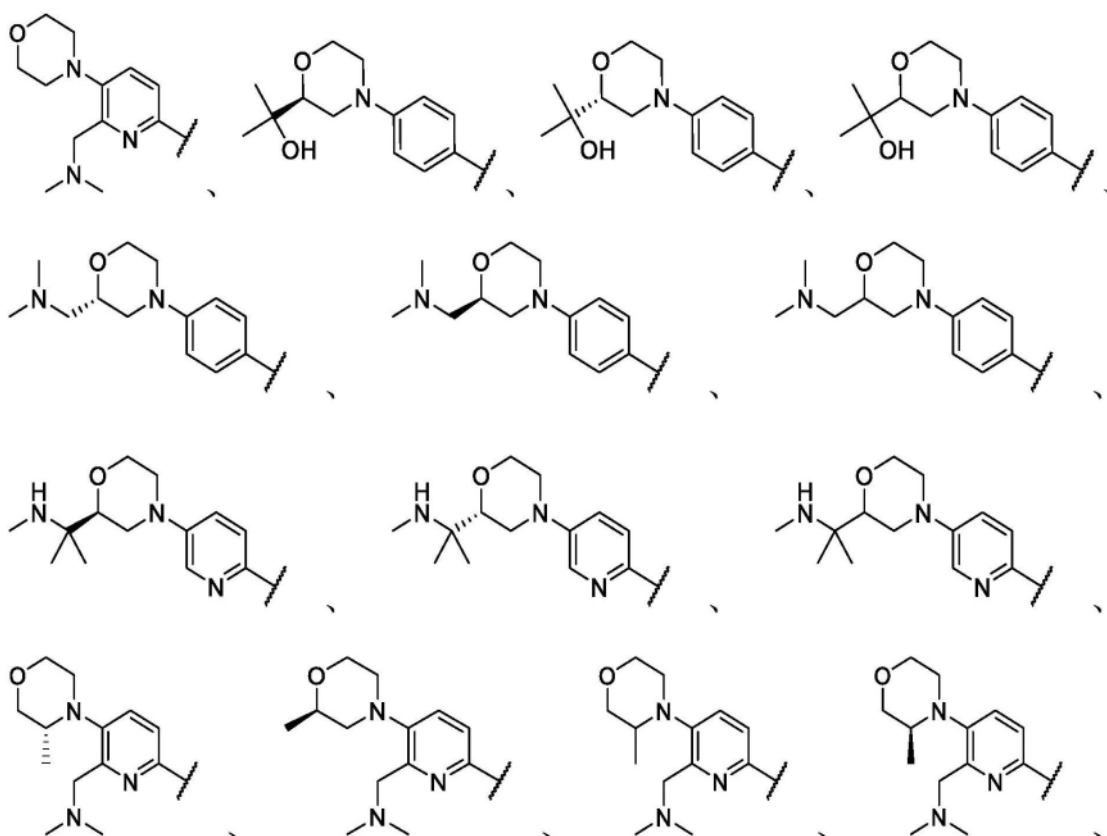
[0116]

[0117]



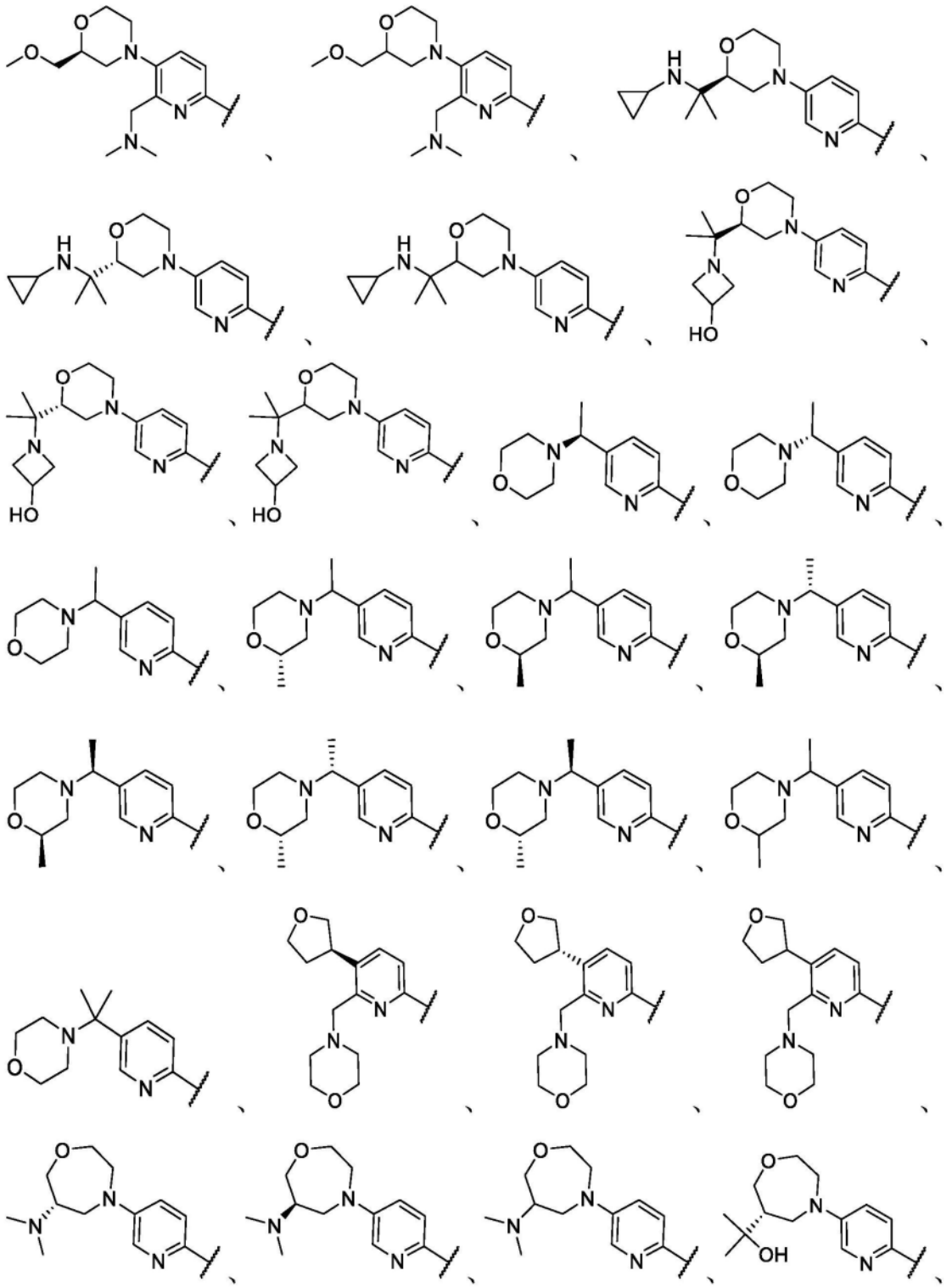


[0118]

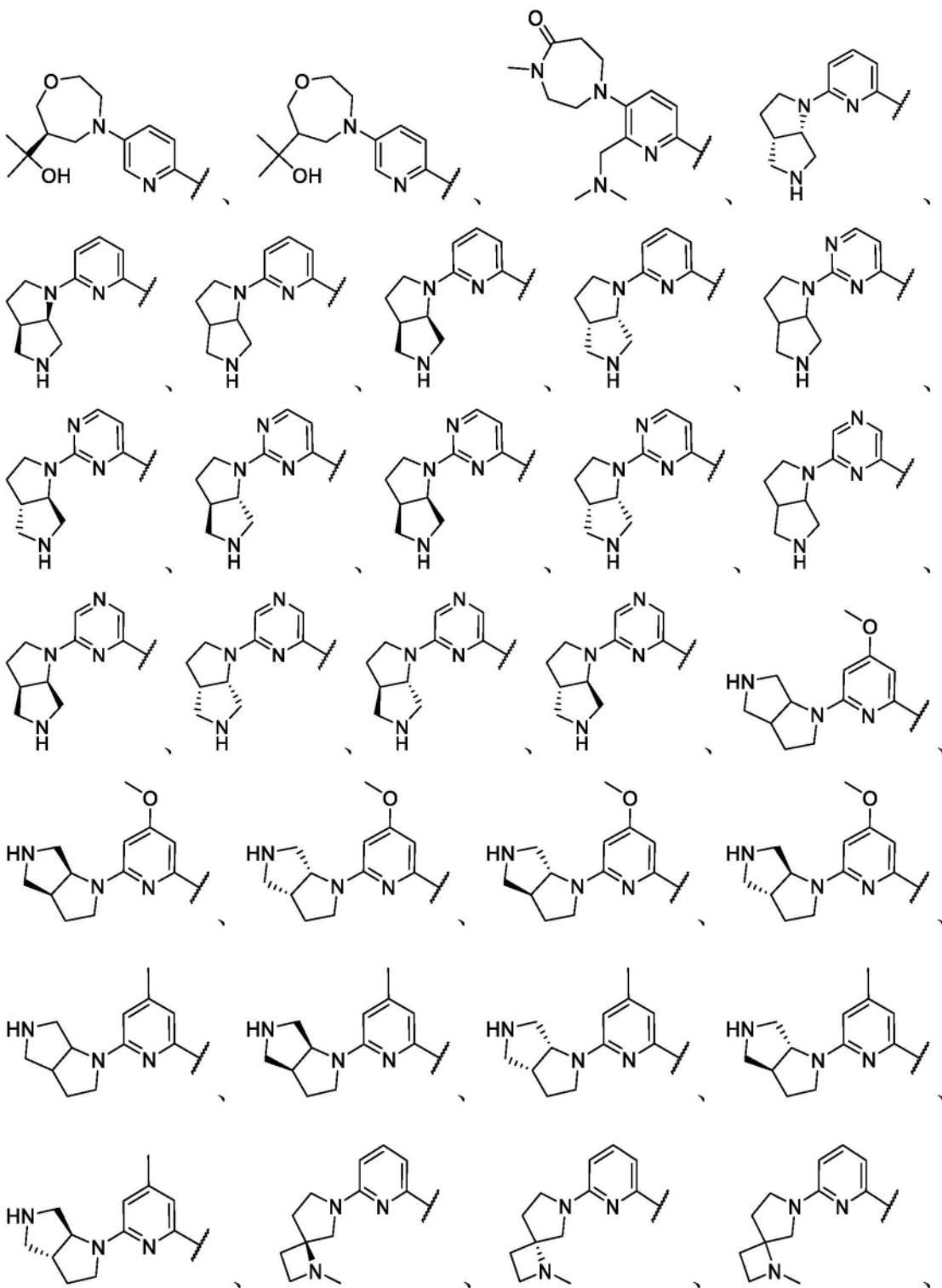


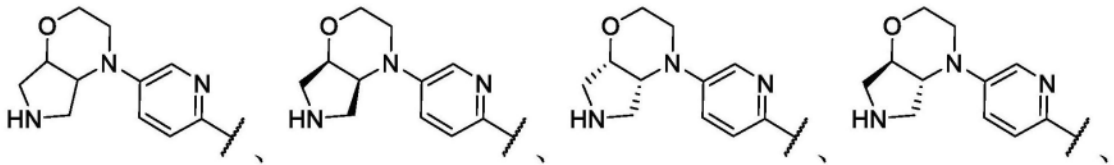
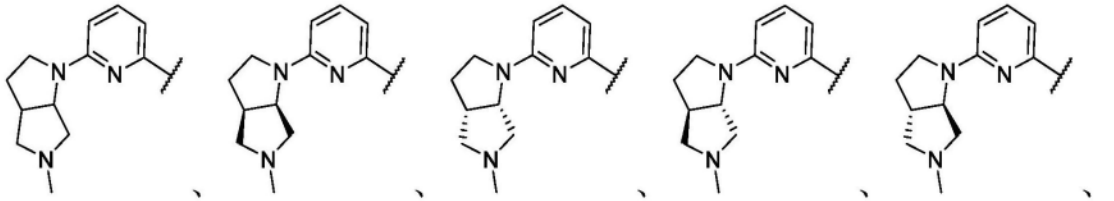
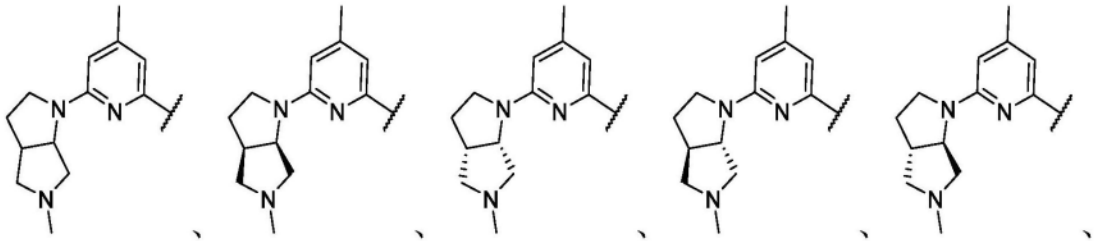


[0120]

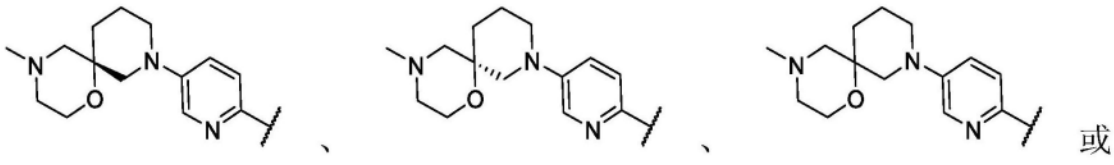
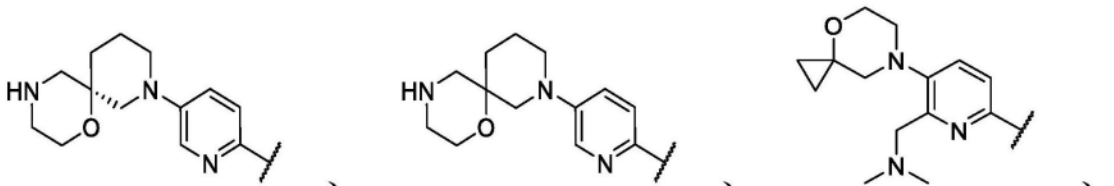
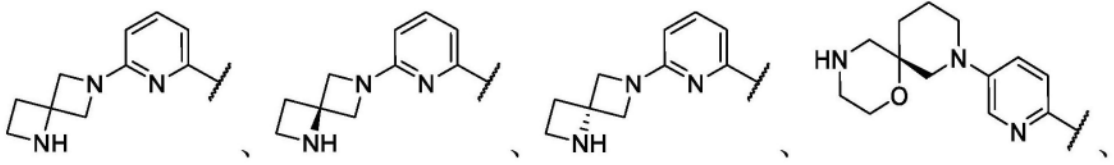
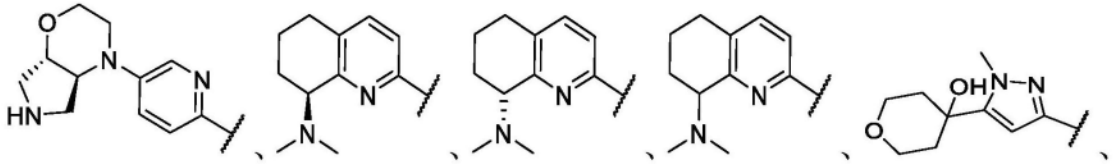


[0121]

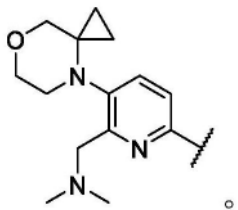




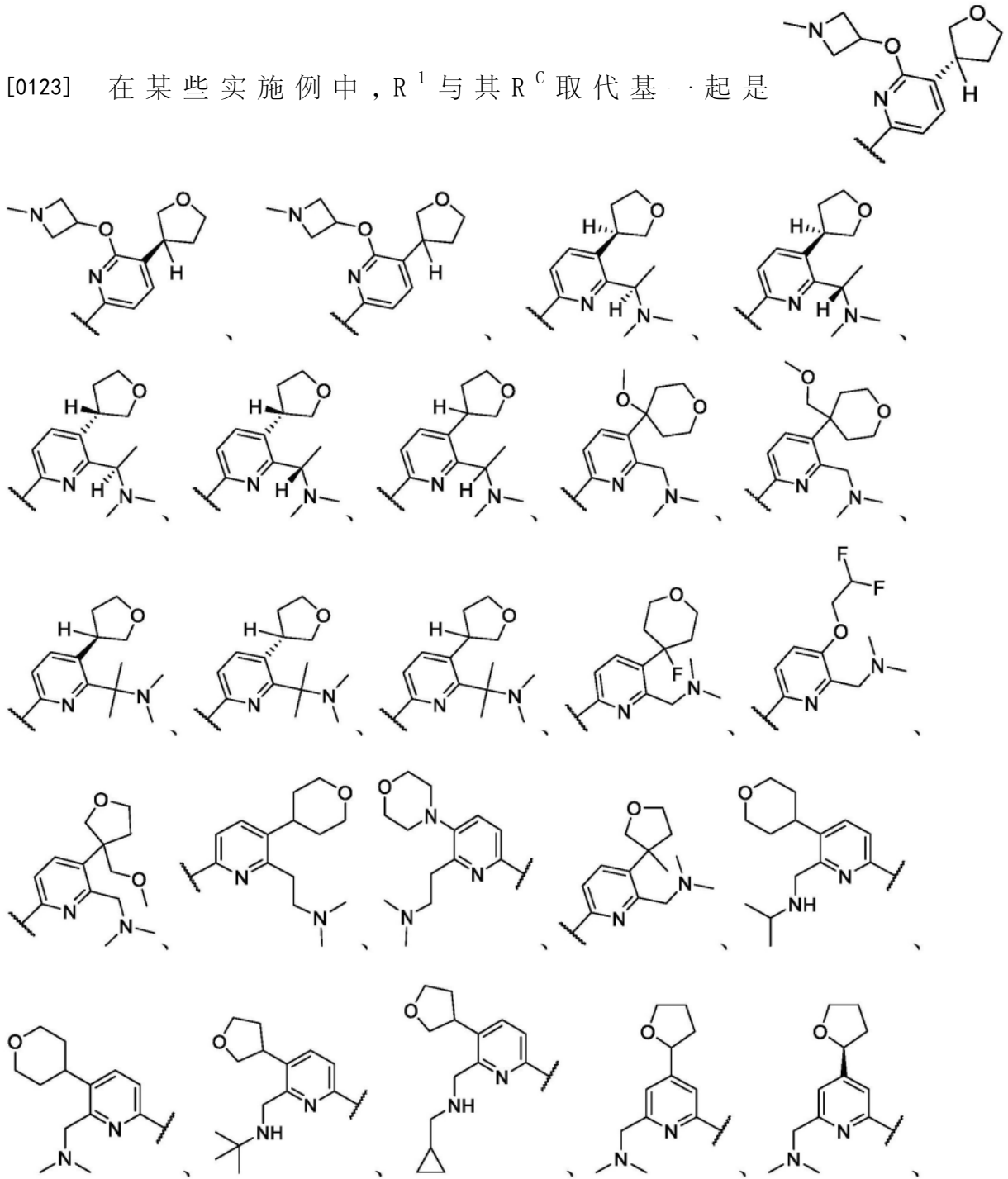
[0122]



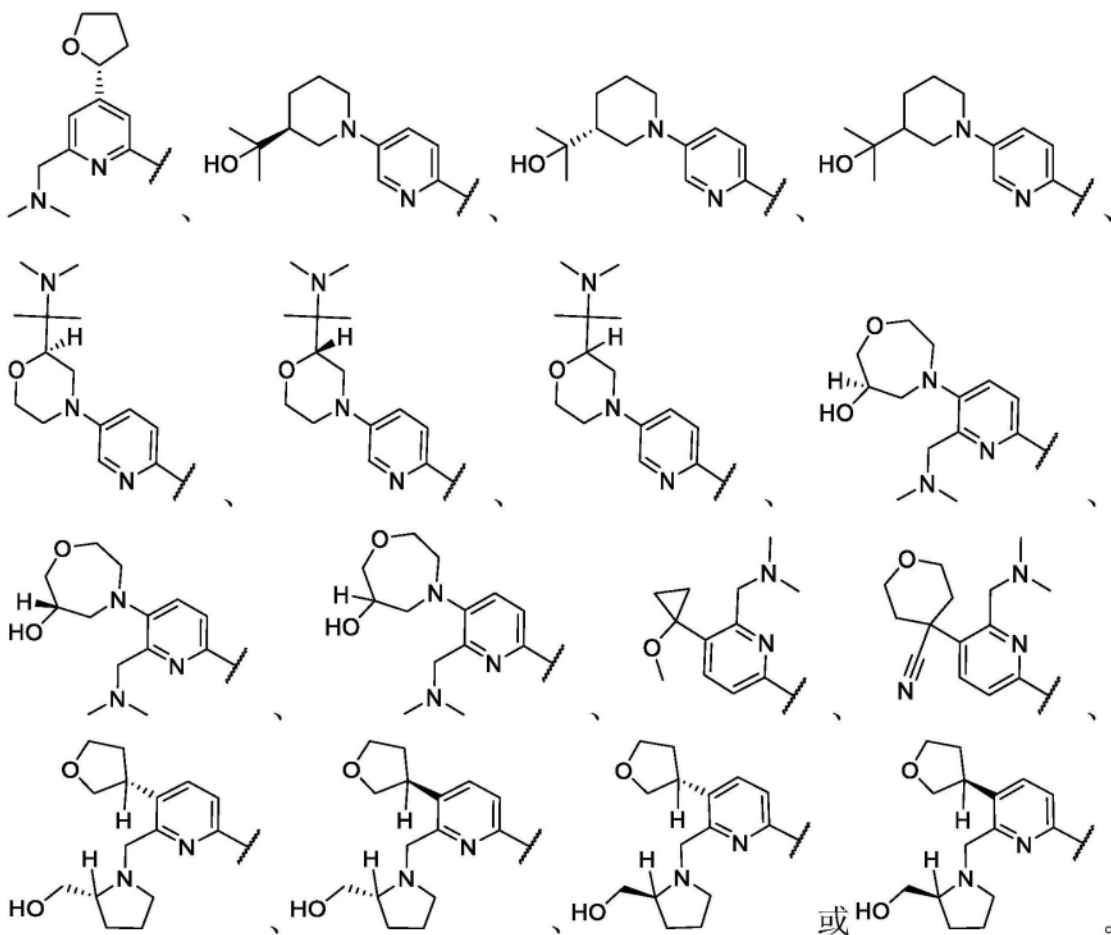
或



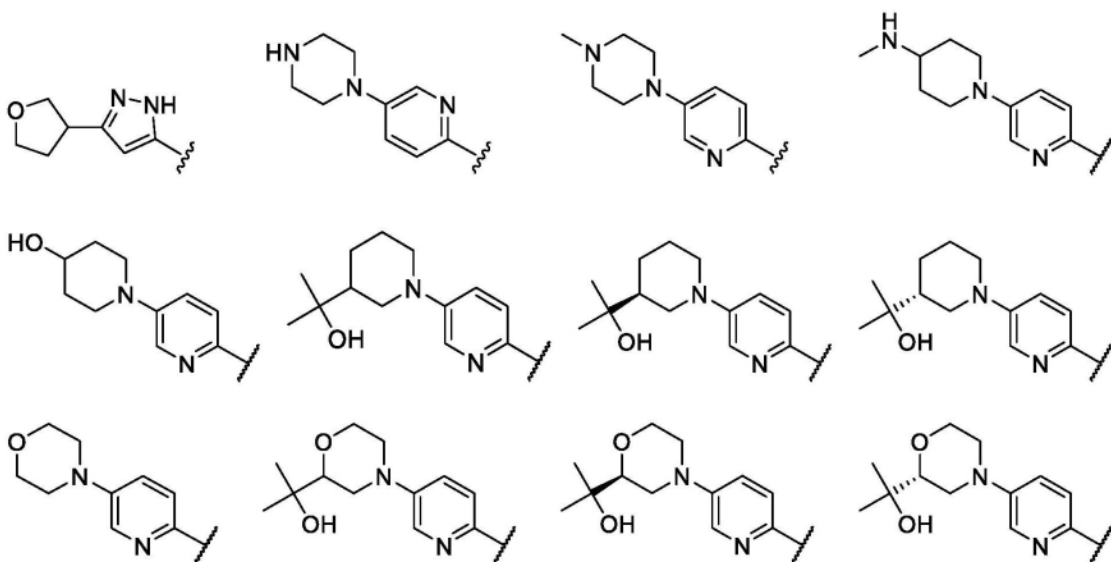
[0123] 在某些实施例中,  $R^1$  与其  $R^C$  取代基一起是



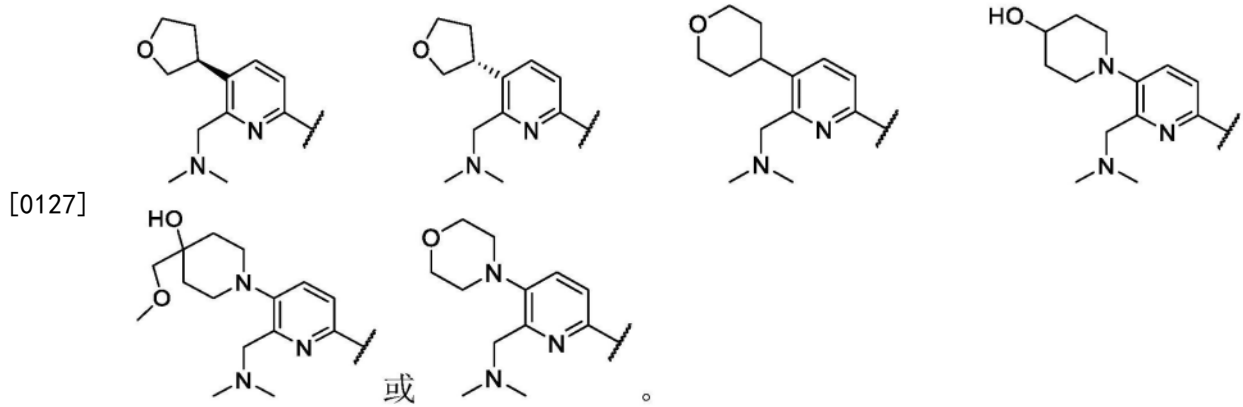
[0124]



[0125] 在一些实施例中, R<sup>1</sup>是



[0126]



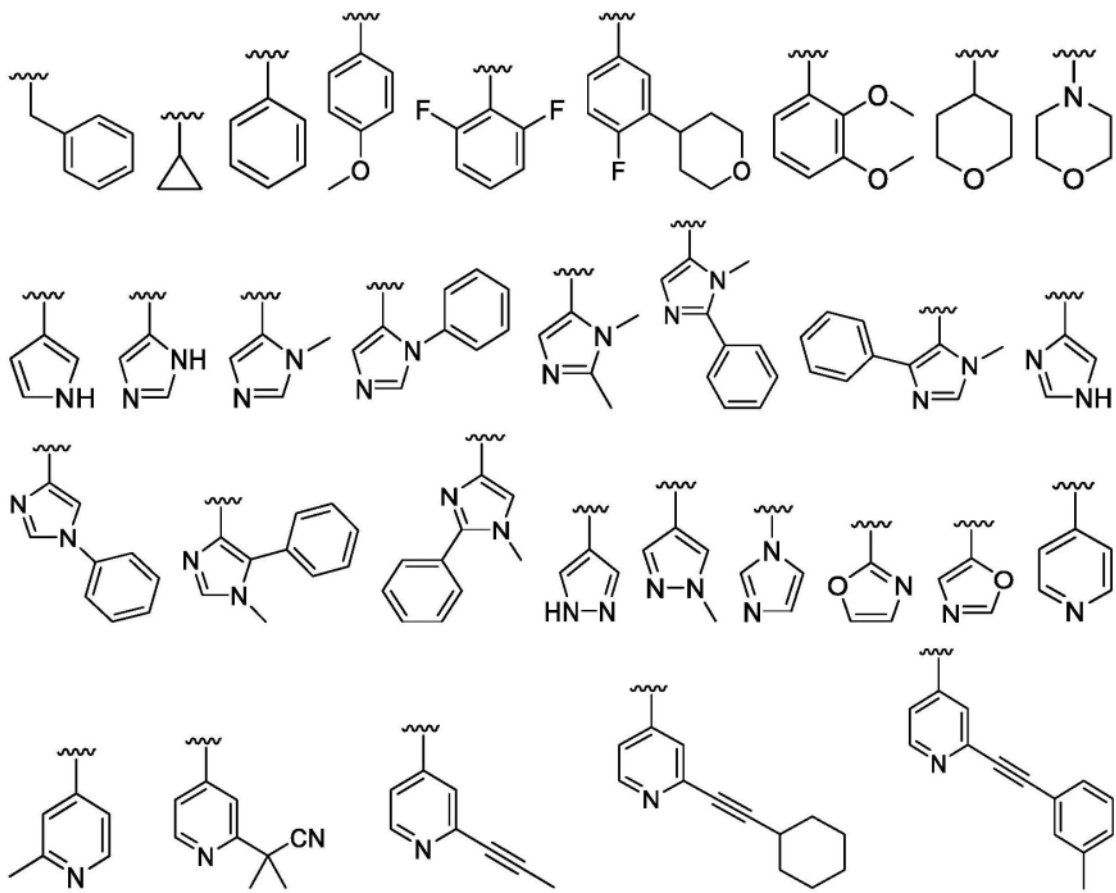
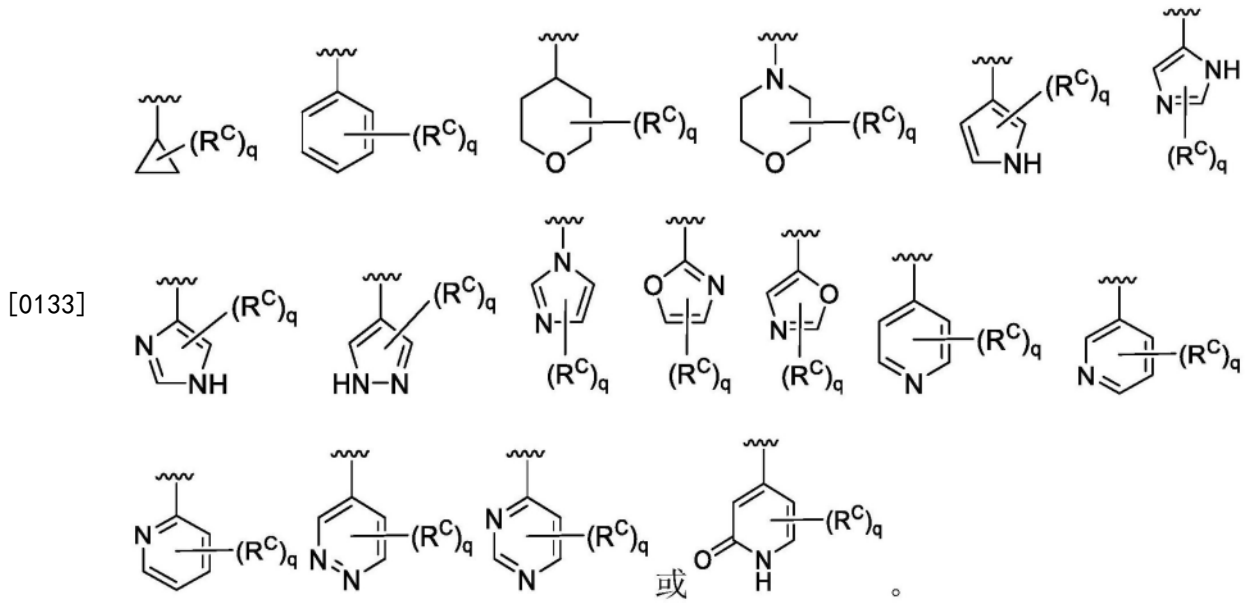
[0128] 在一些实施例中,  $R^1$  选自下表1中所描绘的那些。

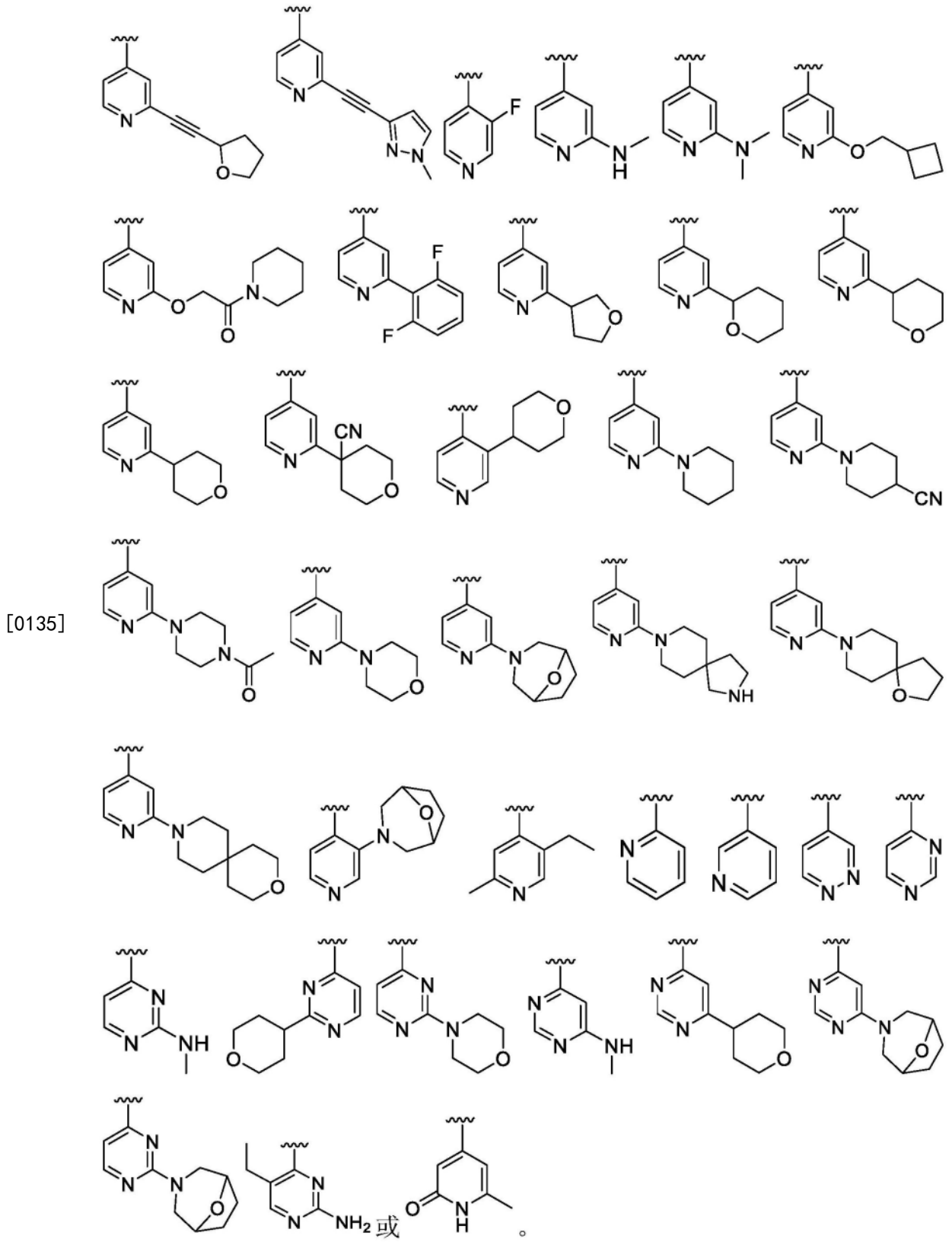
[0129] 在一些实施例中,  $R^2$  是  $C_{1-6}$  脂肪族; 苯基; 3-7元饱和或部分不饱和的单环碳环; 具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环; 以及具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的单环杂环; 其中的每一者被  $R^C$  的  $q$  个实例取代; 或者  $R^2$  选自  $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$  和  $-C(O)NR_2$ 。

[0130] 在某些实施例中,  $R^2$  是甲基、乙基、正丙基、*i*-Pr、*n*-Bu、*s*-Bu、*t*-Bu、直链或支链戊基、直链或支链己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、苯基、呋喃基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑基、异噻唑基、异噻唑基、吗啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基; 1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、氧杂环丁烷基、嘧啶基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡嗪基、吡啶烷基、吡啶啉基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、吡啶-酮、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、四氢吡喃基、6H-1,2,5-噁二嗪基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑基、噁吩基、苯硫基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、氧杂环丁烷基或氮杂环丁烷基; 其中的每一者被  $R^C$  的  $q$  个实例取代, 或者  $R^2$  选自  $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$  和  $-C(O)NR_2$ 。

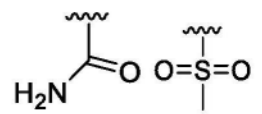
[0131] 在某些实施例中,  $R^2$  是甲基、环丙基、苯基、咪唑基、吗啉基、噁唑基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、吡啶基、吡啶-酮、嘧啶基、吡咯烷基或四氢吡喃基; 其中的每一者被  $R^C$  的  $q$  个实例取代; 或者  $R^2$  选自  $-S(O)_2R$  和  $-C(O)NR_2$ 。

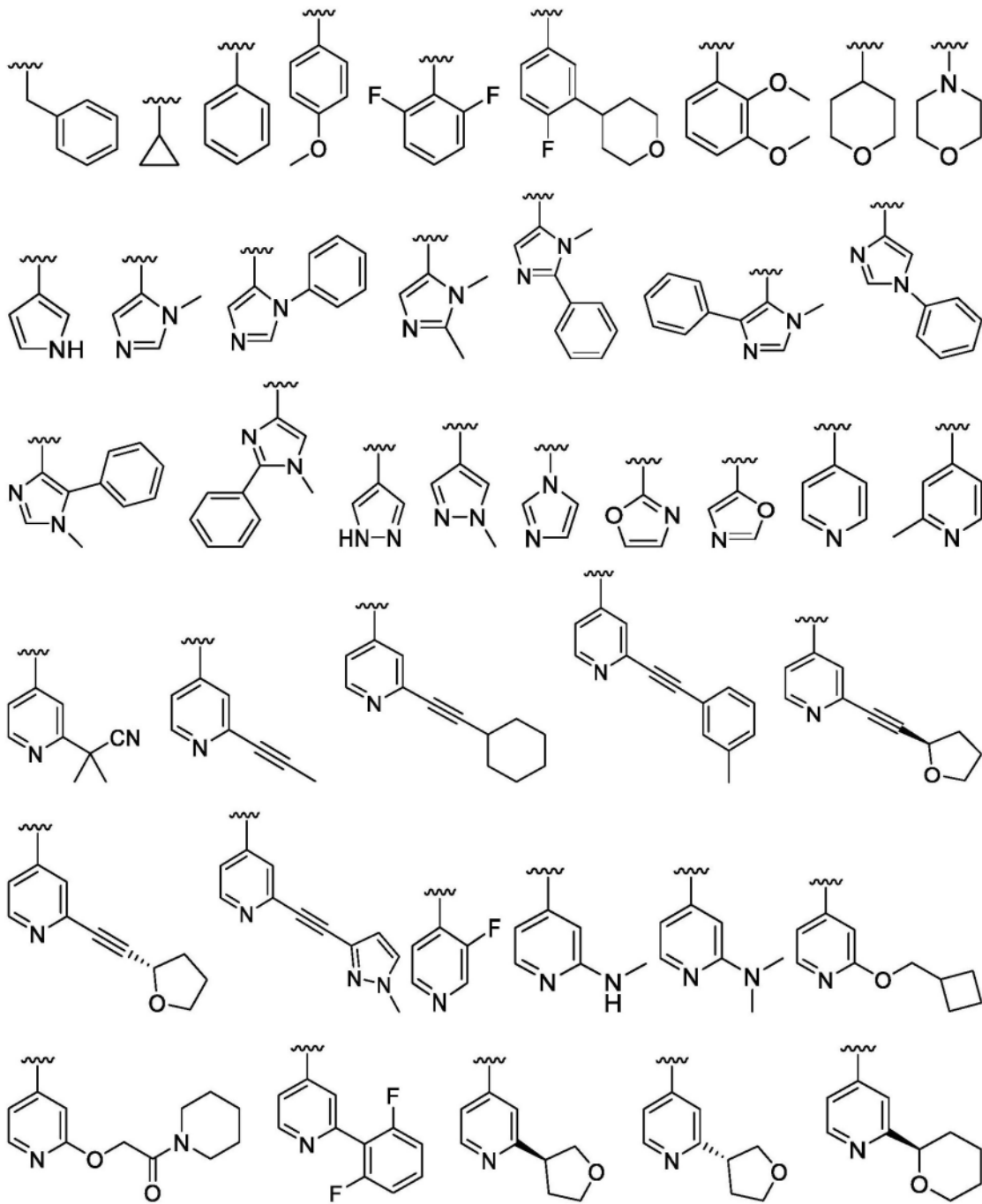
[0132] 在某些实施例中,  $R^2$  是

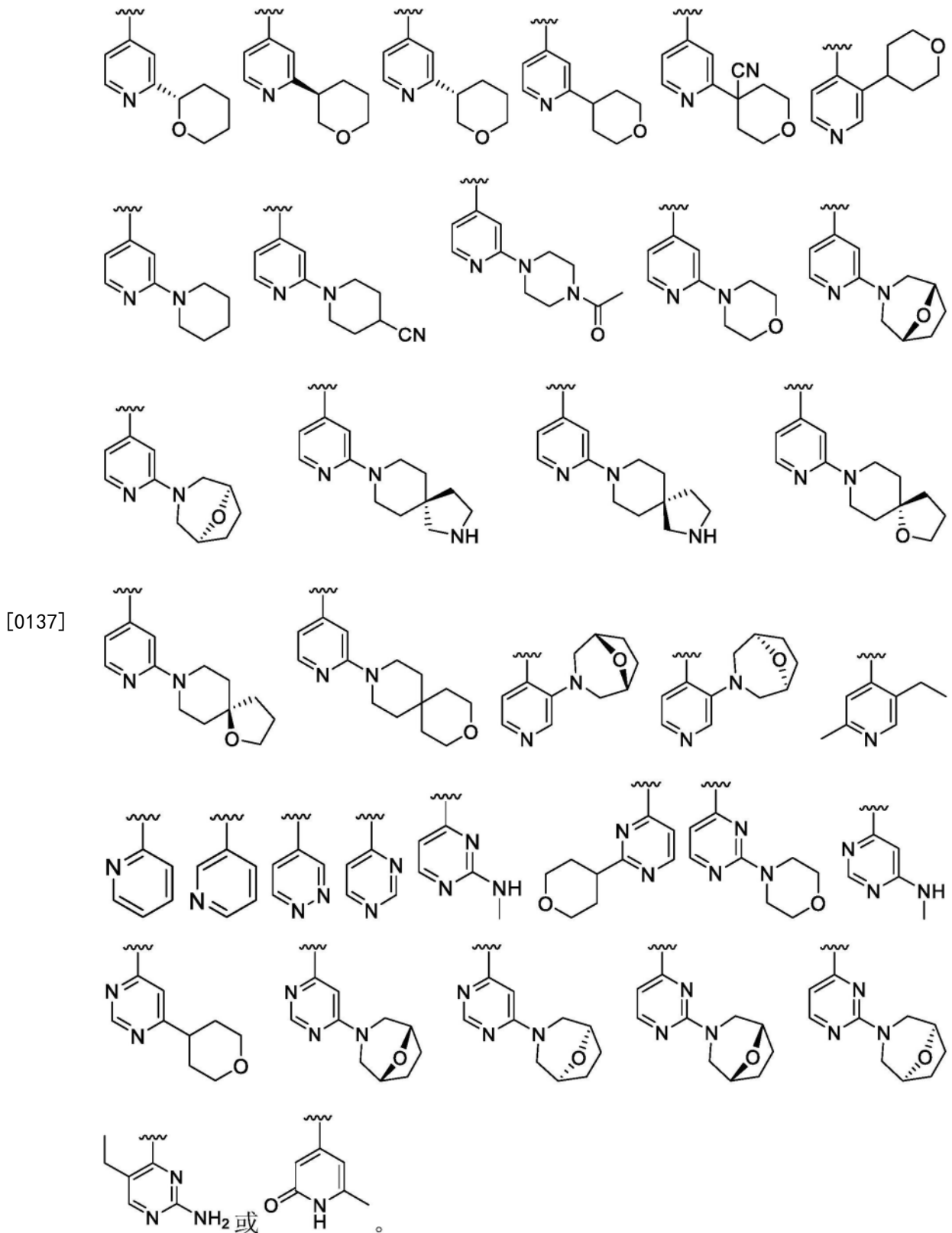






[0136] 在某些实施例中，R<sup>2</sup> 与其 R<sup>C</sup> 取代基一起是







[0142] 在一些实施例中,  $R^3$  是甲基。在一些实施例中,  $R^3$  是 。在一些实施例中,  $R^3$  是 .

[0143] 在一些实施例中,  $R^3$  选自下表1中所描绘的那些。

[0144] 如上文总体上所定义的,  $R^c$  的每个实例独立地是氧代、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR、-SR、-NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-S(O)R、-S(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(NR)NR<sub>2</sub>、-N(R)NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>R、-N=S(O)R<sub>2</sub>、-S(NR)(O)R、-N(R)S(O)R、-N(R)CN、-P(O)(R)NR<sub>2</sub>、-P(O)(R)OR或-P(O)R<sub>2</sub>; 或者  $R^c$  的每个实例独立地是任选地经取代的选自以下的基团: C<sub>1-6</sub>脂肪族; 苯基; 萘基; 3-7元饱和或部分不饱和的单环碳环; 具有1-2个独立地选自氮、氧、磷、硅和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的单环杂环; 或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环; 具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环; 具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-8元饱和或部分不饱和的桥连双环; 具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6-10元饱和或部分不饱和的螺环; 或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6-11元饱和或部分不饱和的双环杂环; 其中的每一者被R的r个实例和R<sup>d</sup>的s个实例取代;

[0145] 在一些实施例中,  $R^c$  的每个实例独立地是氧代、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR、-SR、-NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-S(O)R、-S(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(NR)NR<sub>2</sub>、-N(R)NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>R、-N=S(O)R<sub>2</sub>、-S(NR)(O)R、-N(R)S(O)R、-N(R)CN、-P(O)(R)NR<sub>2</sub>、-P(O)(R)OR或-P(O)R<sub>2</sub>; 或者  $R^c$  的每个实例独立地是任选地经取代的选自以下的基团: C<sub>1-6</sub>脂肪族; 苯基; 萘基; 3-7元饱和或部分不饱和的单环碳环; 具有1-2个独立地选自氮、氧、磷、硅和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的单环杂环; 或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环; 具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环; 具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-8元饱和或部分不饱和的桥连双环; 具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6-10元饱和或部分不饱和的螺环; 或具有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6-11元饱和或部分不饱和的双环杂环。

[0146] 在一些实施例中,  $R^c$  的每个实例独立地是氧代、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR、-SR、-NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-S(O)R、-S(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(NR)NR<sub>2</sub>、-N(R)NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>R、-N=S(O)R<sub>2</sub>、-S(NR)(O)R、-N(R)S(O)R、-N(R)CN、-P(O)(R)NR<sub>2</sub>、-P(O)(R)OR或-P(O)R<sub>2</sub>。

[0147] 在一些实施例中,  $R^c$  的每个实例是任选地经取代的选自以下的基团: C<sub>1-6</sub>脂肪族; 苯基; 萘基; 3-7元饱和或部分不饱和的单环碳环; 具有1-2个独立地选自氮、氧、磷、硅和硫的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的单环杂环; 或具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环; 具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环; 具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-8元饱和或部分不饱和的桥连双环; 具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6-10元饱和或部分不饱和的螺环; 或具有1-2个

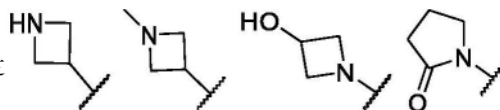
独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6-11元饱和或部分不饱和的双环杂环。

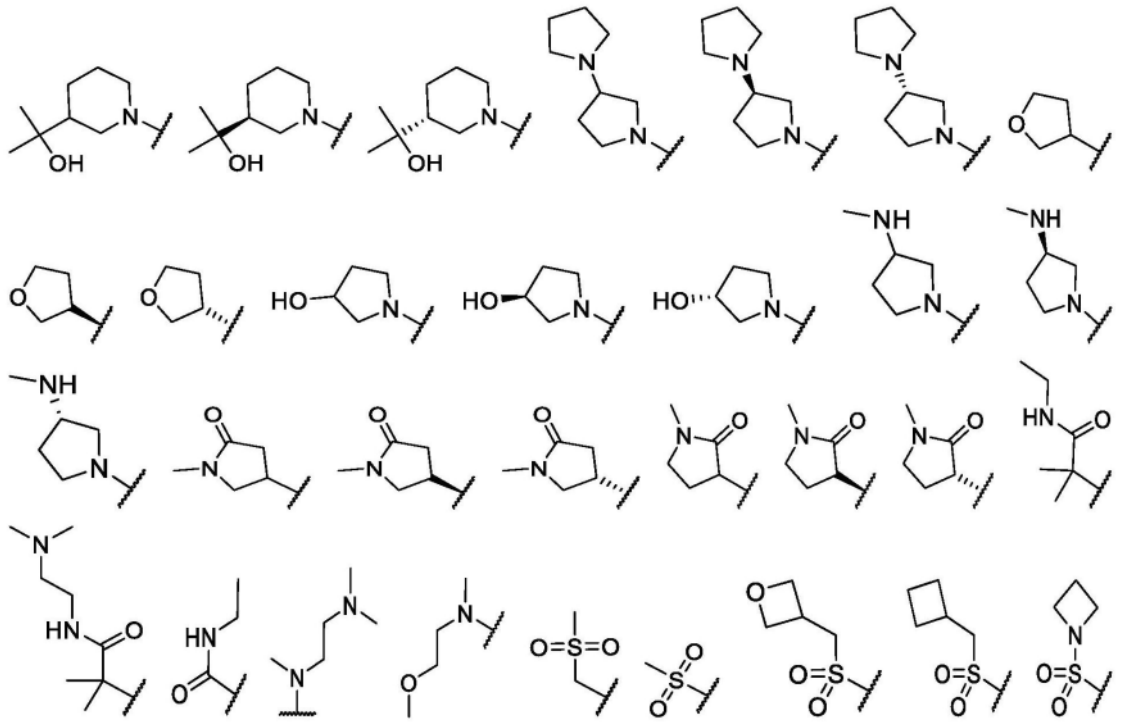
[0148] 在一些实施例中,每个 $R^C$ 独立地是具有0-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6-11元饱和或部分不饱和的螺环;其被R的r个实例和 $R^D$ 的s个实例取代。

[0149] 在一些实施例中,每个 $R^C$ 独立地是具有1-3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的6-11元饱和或部分不饱和的双环杂环;其被R的r个实例和 $R^D$ 的s个实例取代。

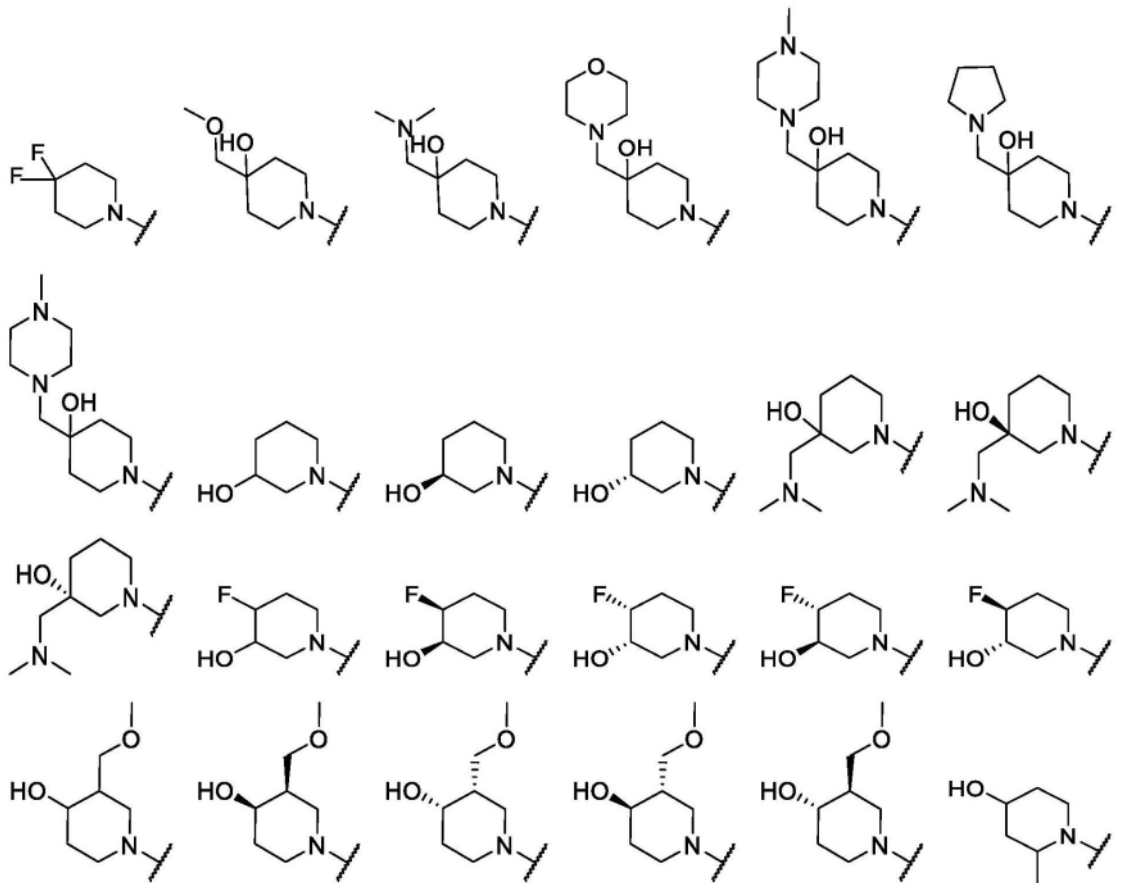
[0150] 在一些实施例中,每个 $R^C$ 独立地是甲基、氧代、氟或甲氧基。

[0151] 在一些实施例中,每个 $R^C$ 独立地是

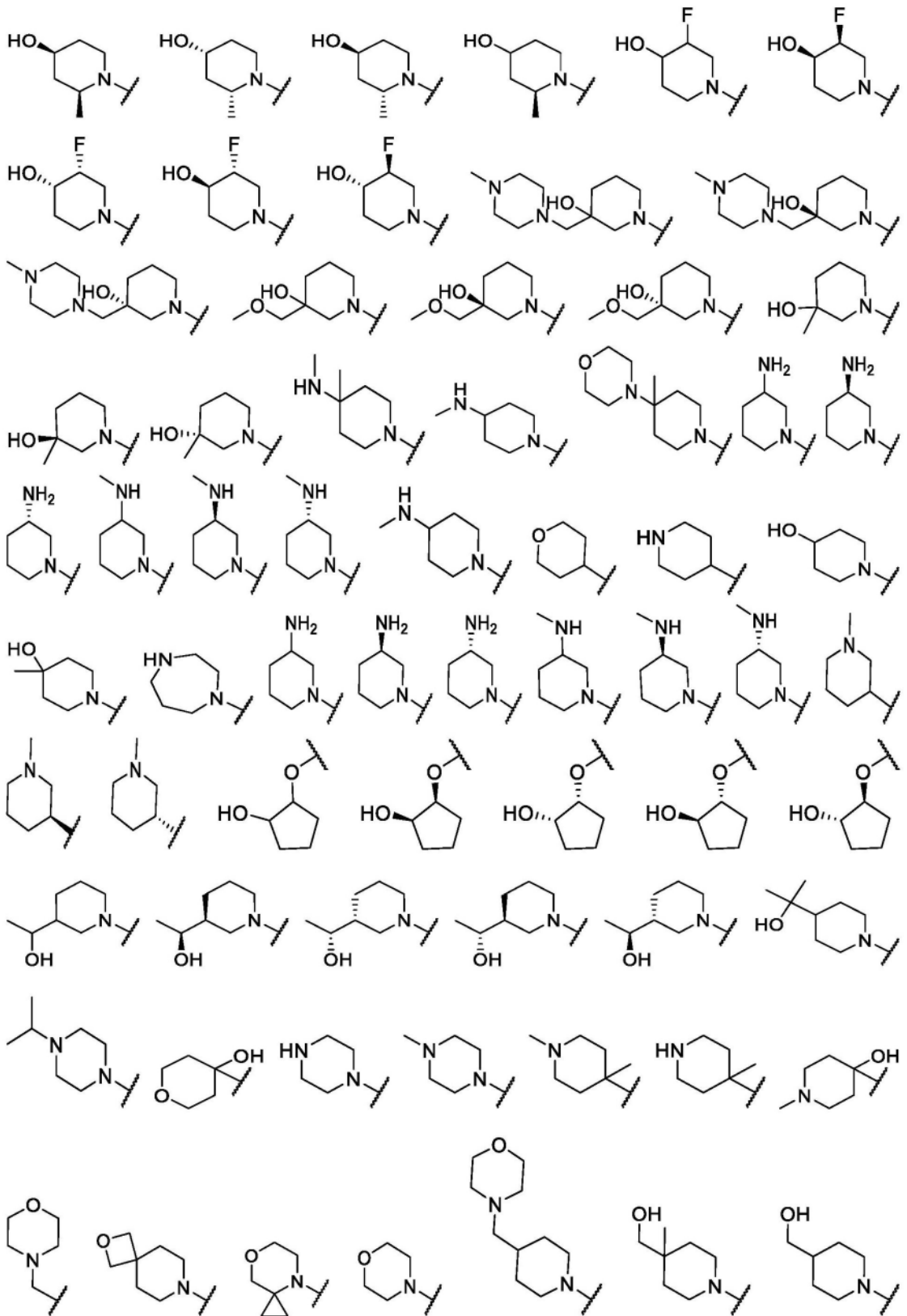


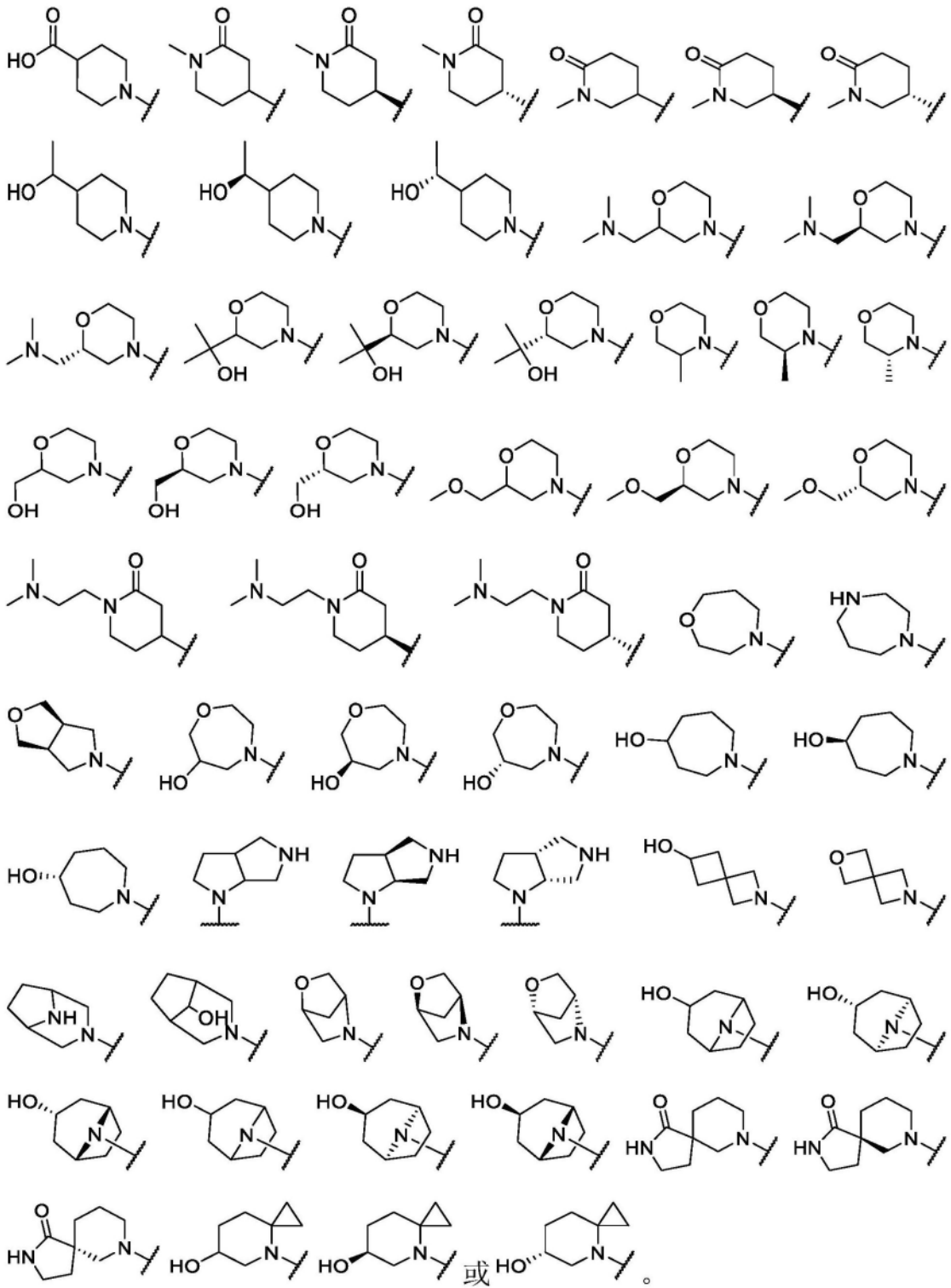


[0152]

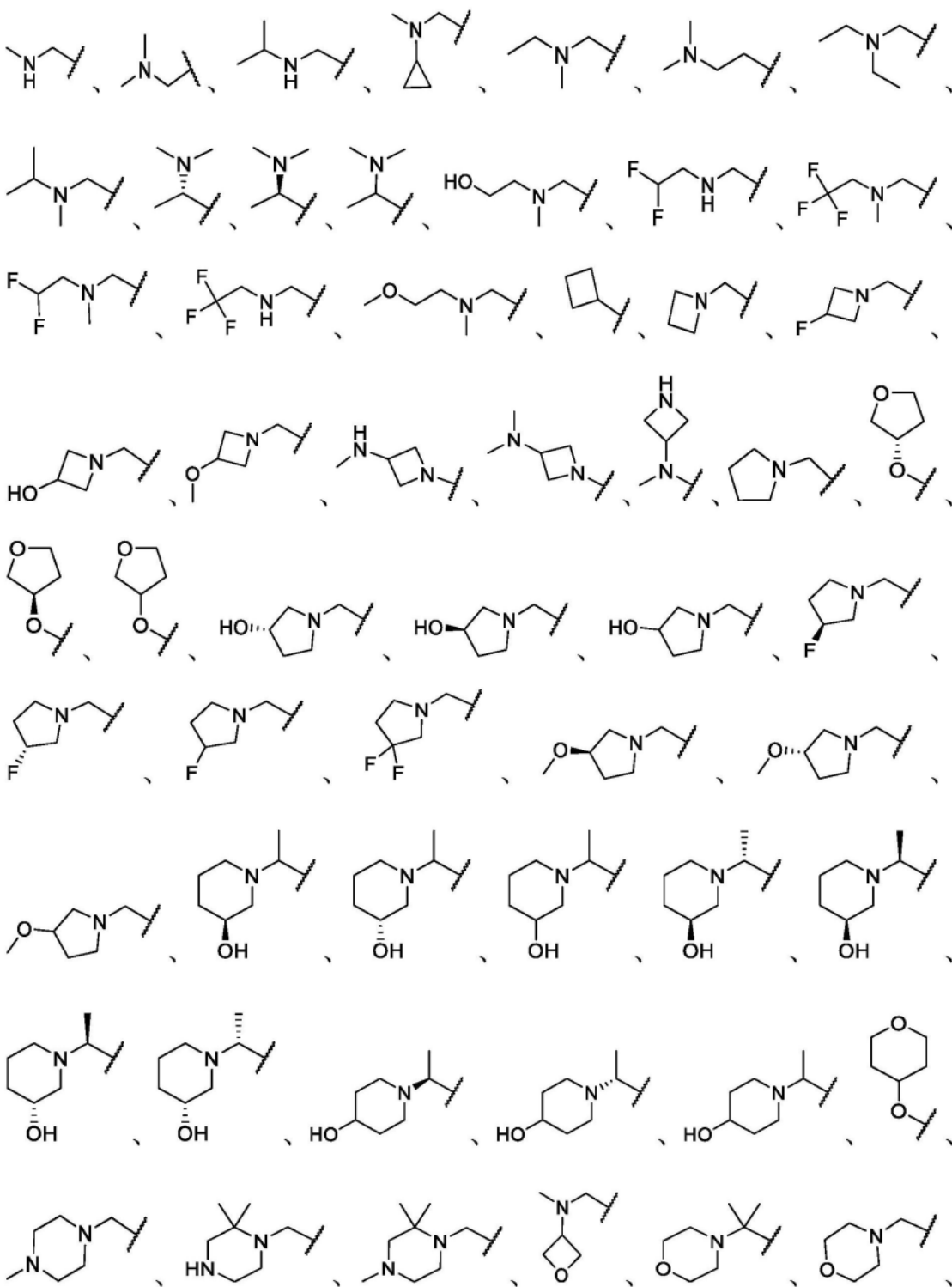


[0153]

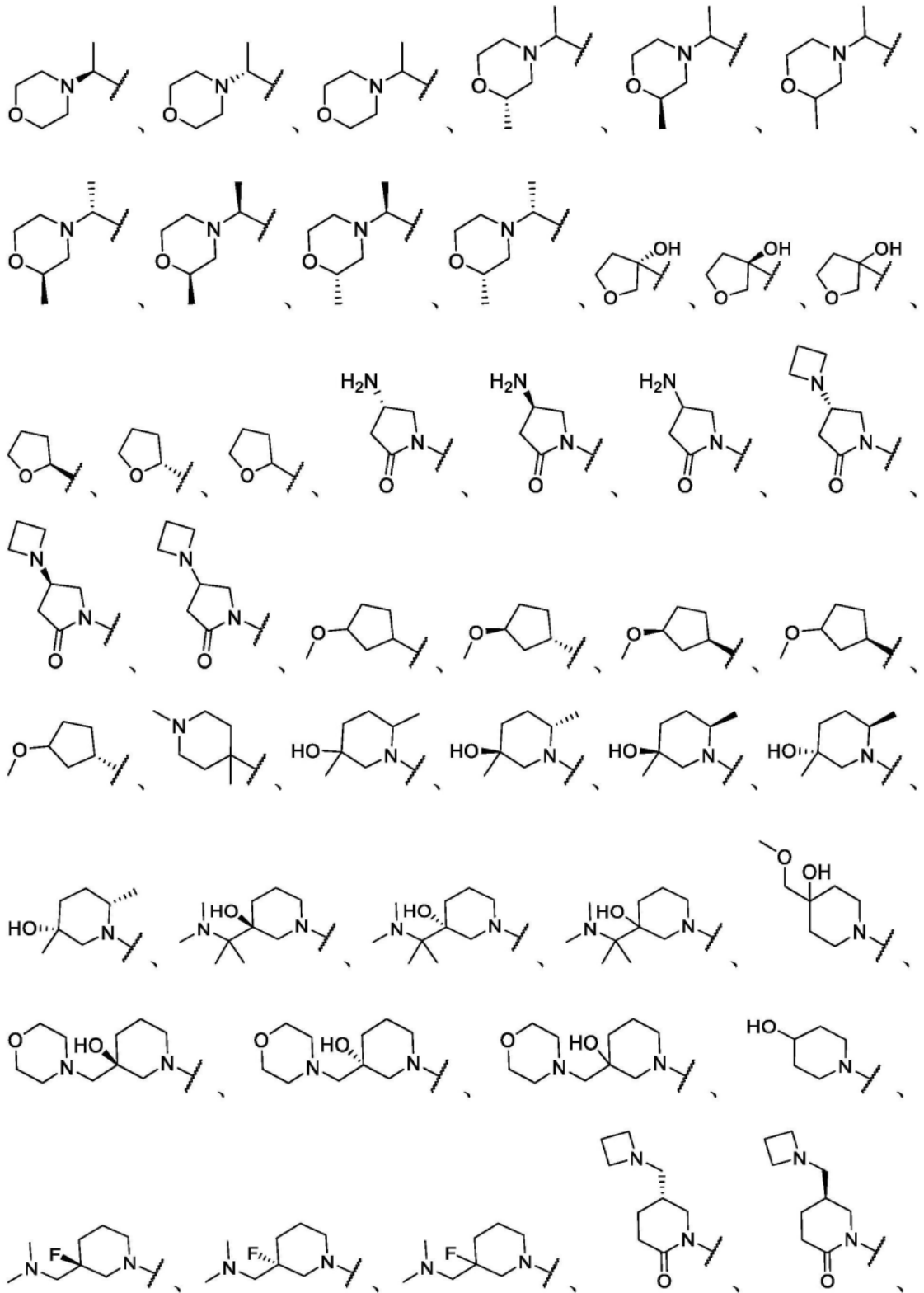




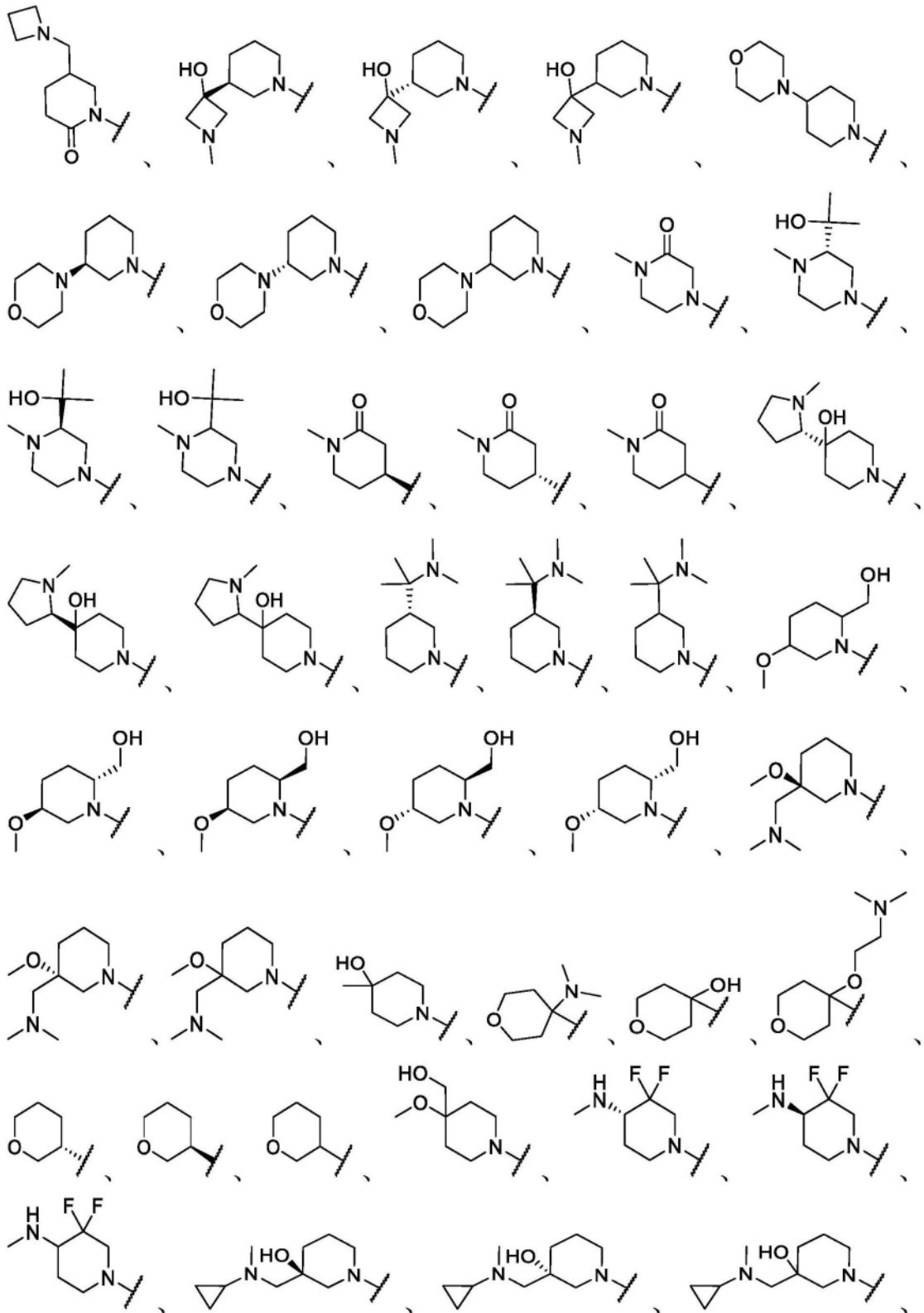
[0157]



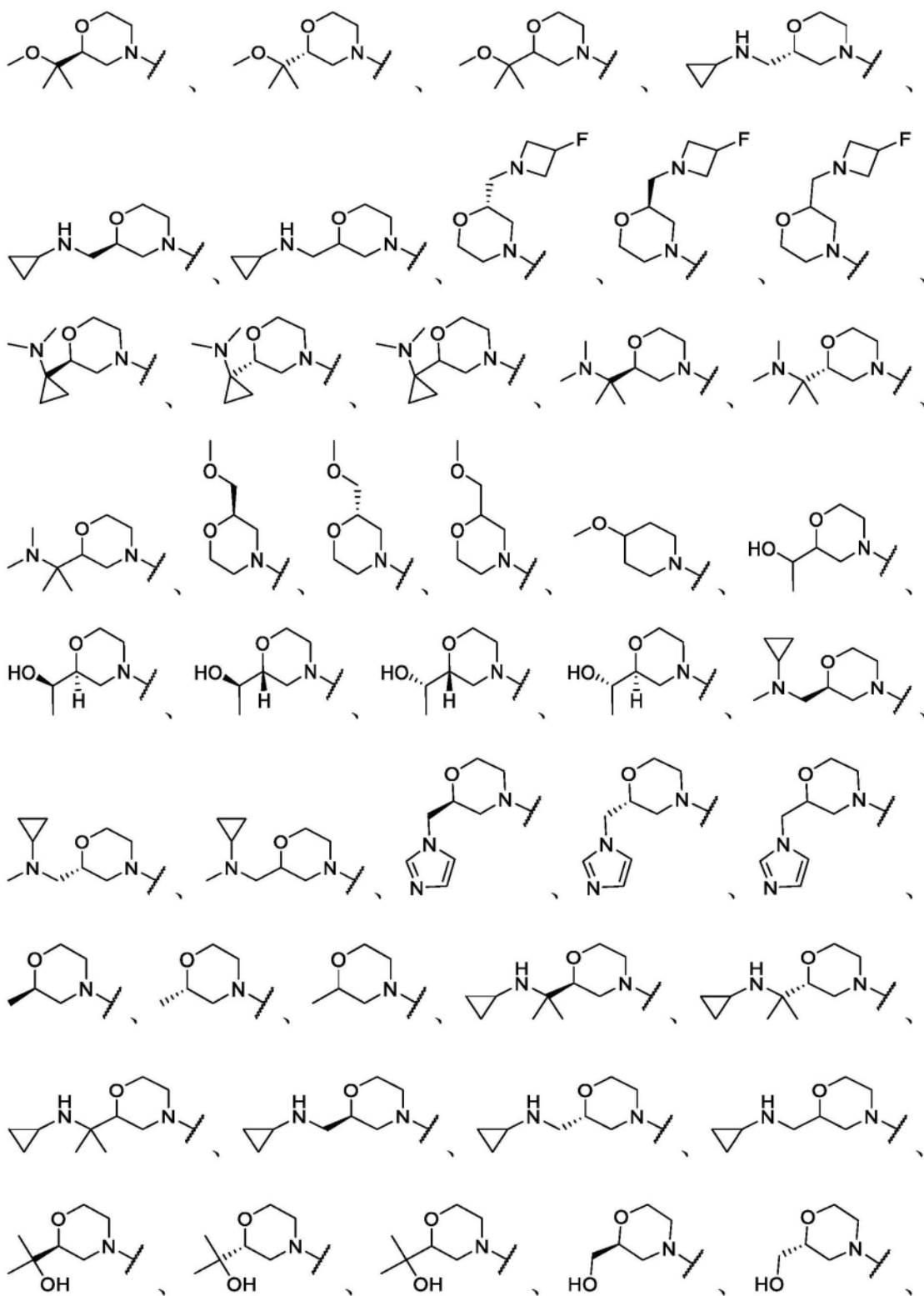
[0158]

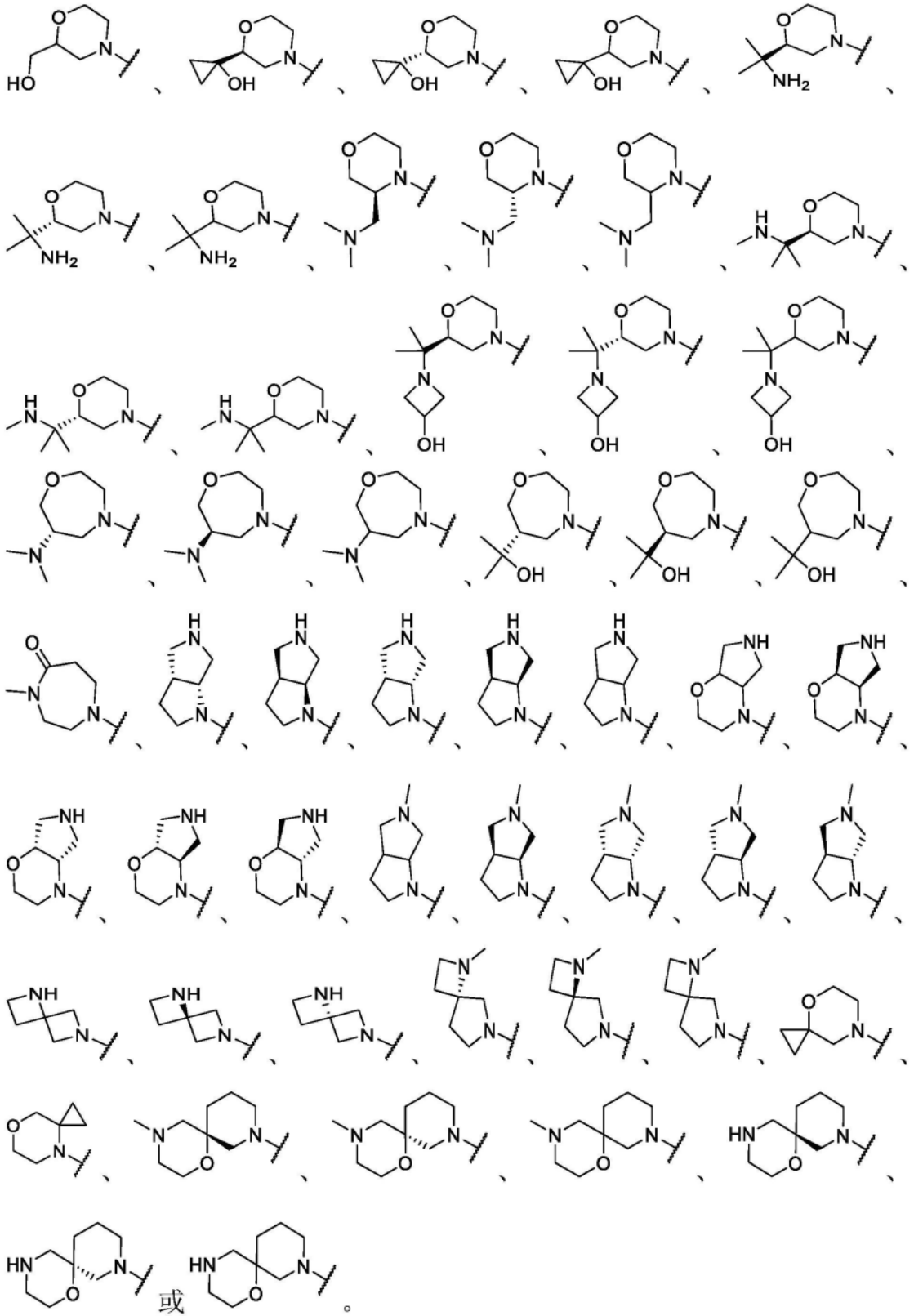


[0159]



[0160]

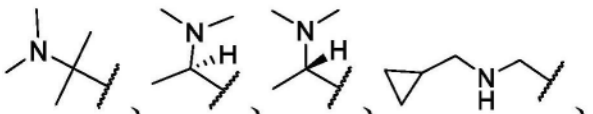


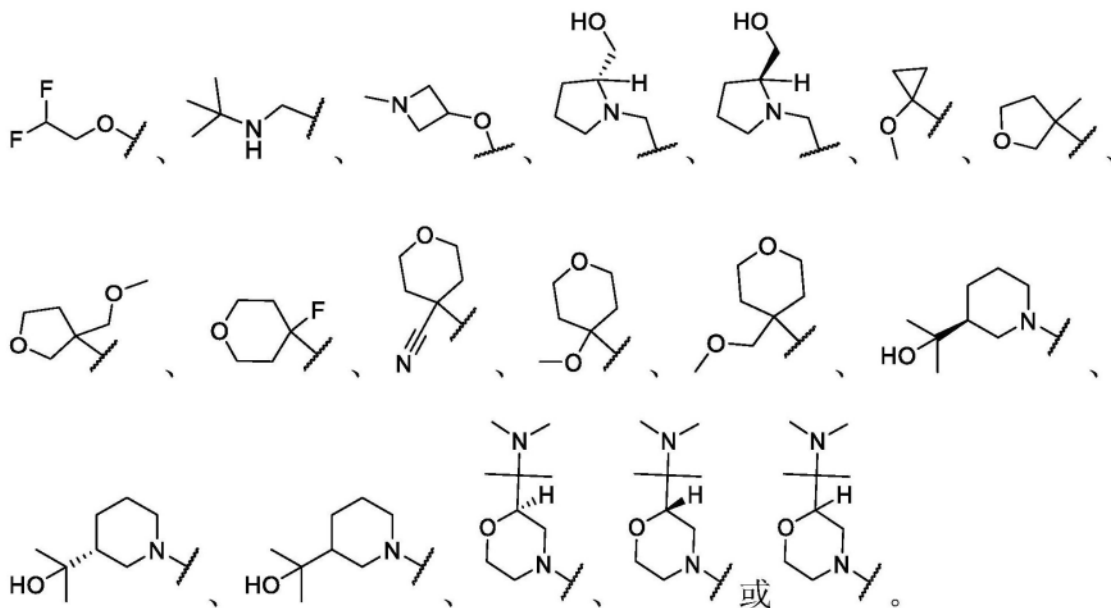


[0161]

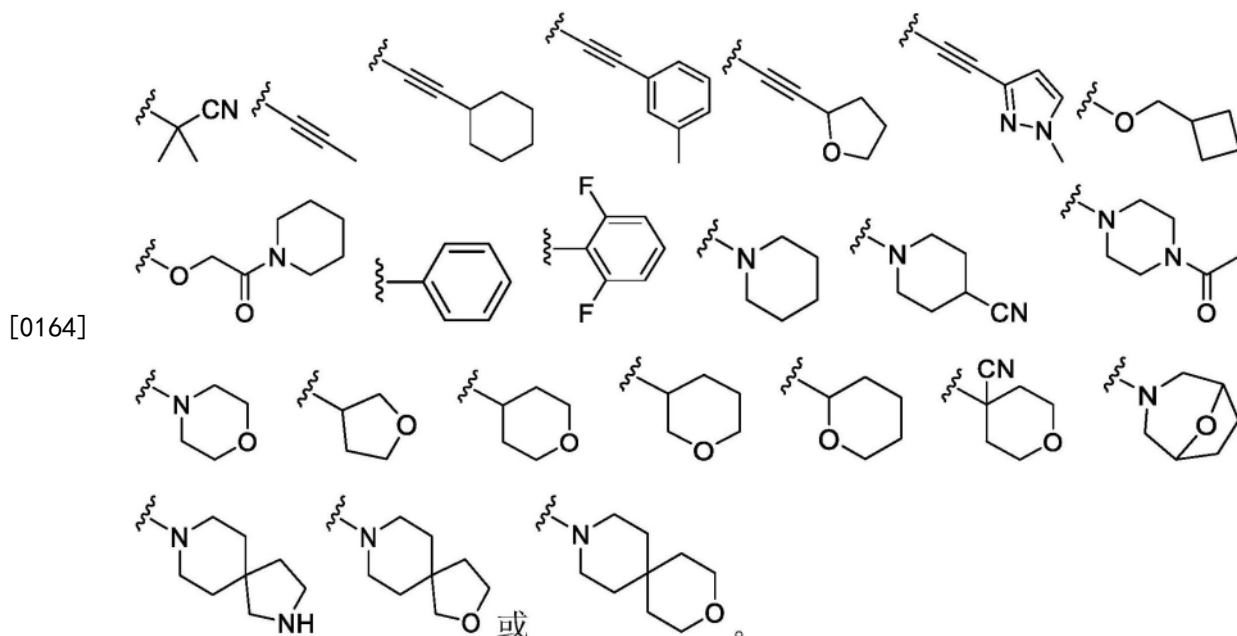
[0162]

在一些实施例中,每个R<sup>C</sup>独立地是





[0163] 在某些实施例中,每个 $R^C$ 独立地是 -Me、-Et、-F、-OMe、-NH<sub>2</sub>、-NHMe、-N(Me)<sub>2</sub>、



[0165] 在一些实施例中, $R^C$ 的每个实例选自下表1中描绘的那些。

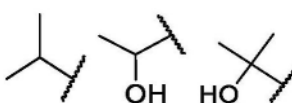
[0166] 如上文总体上所定义的, $R^D$ 的每个实例独立地是氧代、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR、-SR、-NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-S(O)R、-S(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(NR)NR<sub>2</sub>、-N(R)NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>R、-N=S(O)R<sub>2</sub>、-S(NR)(O)R、-N(R)S(O)R、-N(R)CN、-P(O)(R)NR<sub>2</sub>、-P(O)(R)OR或-P(O)R<sub>2</sub>。

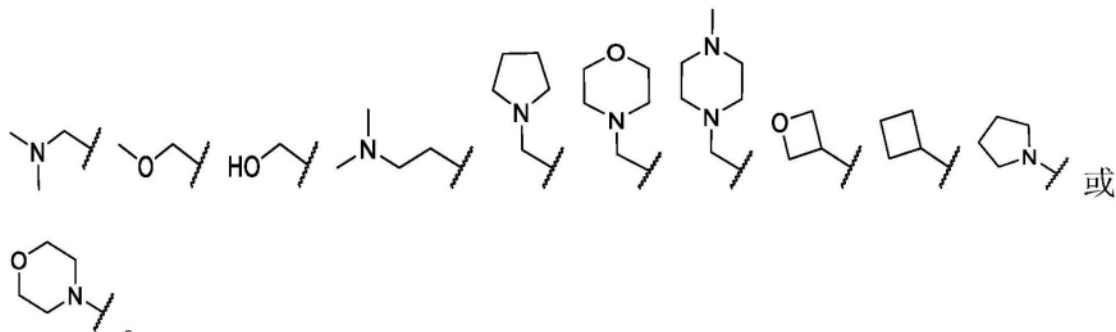
[0167] 在一些实施例中, $R^D$ 是氧代、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR、-SR、-NR<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-S(O)R、-S(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR<sub>2</sub>、-N(R)C(NR)NR<sub>2</sub>、-N(R)NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-N(R)S(O)<sub>2</sub>R、-N=S(O)R<sub>2</sub>、-S(NR)(O)R、-N(R)S(O)R、-N(R)CN、-P(O)(R)NR<sub>2</sub>、-P(O)(R)OR或-P(O)R<sub>2</sub>。

[0168] 在一些实施例中, $R^D$ 是羟基、氟或甲氧基。



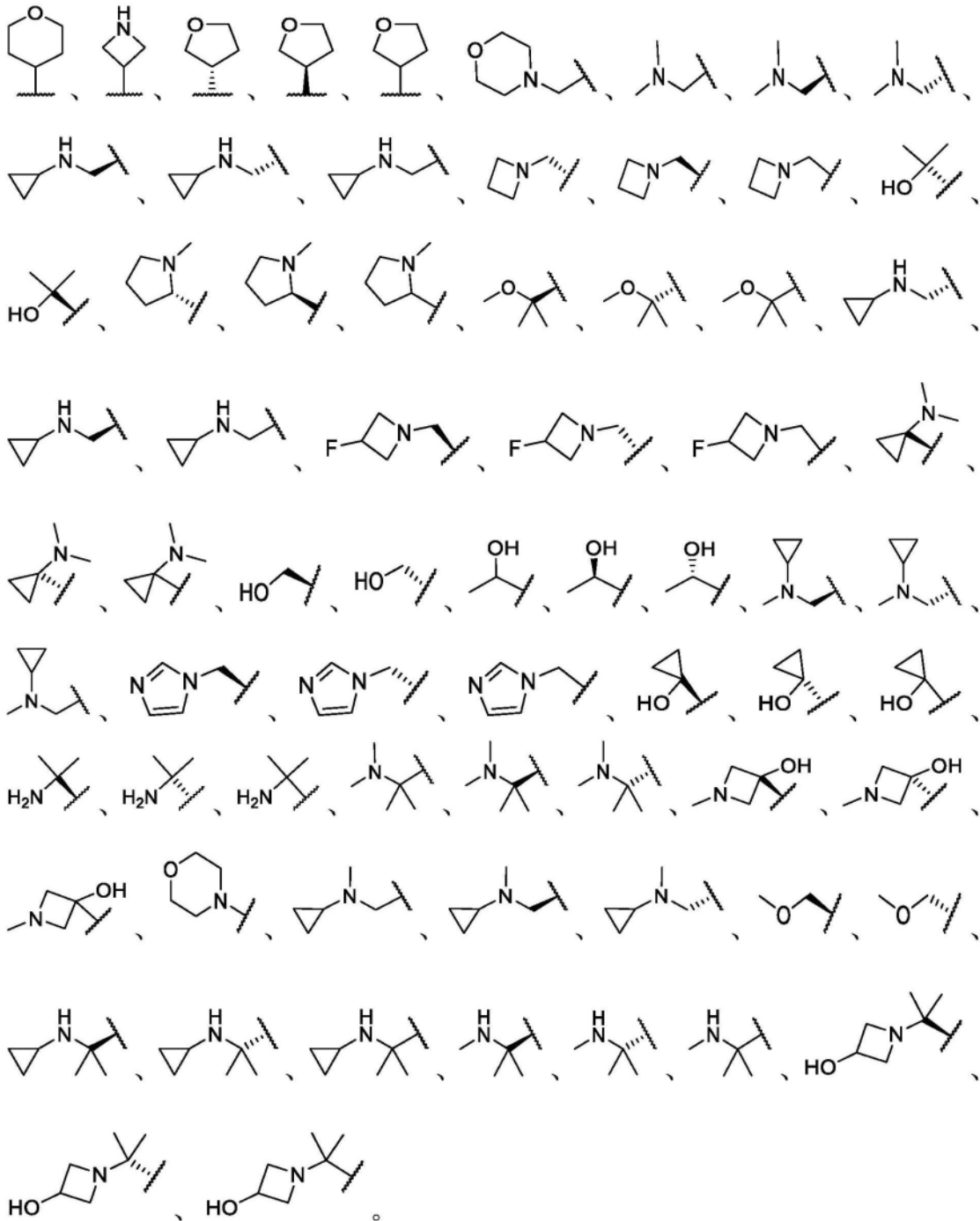
选自氮、氧和硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；具有1-4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的7-12元饱和或部分不饱和的双环杂环。

[0176] 在一些实施例中，R是甲基。在一些实施例中，R是 



[0177] 在一些实施例中，R是乙基。

[0178] 在一些实施例中，R是 



[0179] 在一些实施例中,R选自下表1中所描绘的那些。

[0180] 如上文总体上所定义的,与碳结合的每个氢可以任选地且独立地被氘替代。

[0181] 在一些实施例中,与碳结合的氢被氘替代。

[0182] 如上文总体上所定义的,m是0、1或2。

[0183] 在一些实施例中,m是0。在一些实施例中,m是1。在一些实施例中,m是2。

[0184] 在一些实施例中,m选自下表1中所描绘的那些。

[0185] 如上文总体上所定义的,q是0、1、2、3或4。在一些实施例中,q是0。在一些实施例中,q是1、2、3或4。在一些实施例中,q是1。在一些实施例中,q是2。在一些实施例中,q是3。在一些实施例中,q是4。

[0186] 在一些实施例中,q是1、2或3。在一些实施例中,q是1或2。

[0187] 在一些实施例中,q选自下表1中所描绘的那些。

[0188] 如上文总体上所定义的,r是0、1、2、3或4。在一些实施例中,r是0。在一些实施例中,r是1、2、3或4。在一些实施例中,r是1。在一些实施例中,r是2。在一些实施例中,r是3。在一些实施例中,r是4。

[0189] 在一些实施例中,r是1或2。在一些实施例中,r是2或3。在一些实施例中,r是2、3或4。

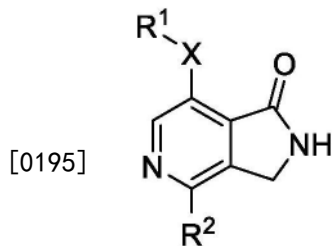
[0190] 在一些实施例中,r选自下表1中所描绘的那些。

[0191] 如上文总体上所定义的,s是0、1、2、3或4。在一些实施例中,s是0。在一些实施例中,s是1、2、3或4。在一些实施例中,s是1。在一些实施例中,s是2。在一些实施例中,s是3。在一些实施例中,s是4。

[0192] 在一些实施例中,s是1或2。在一些实施例中,s是2或3。在一些实施例中,s是2、3或4。

[0193] 在一些实施例中,s选自下表1中所描绘的那些。

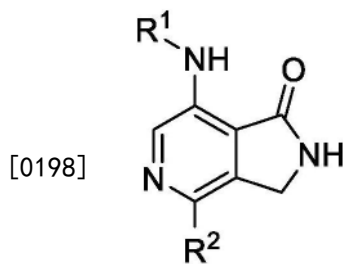
[0194] 在一些实施例中,本发明提供了一种式II的化合物:



## II

[0196] 或其药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>中的每一个单独或组合如上文所定义并如本文的实施例中所述。

[0197] 在一些实施例中,本发明提供了一种式III的化合物:

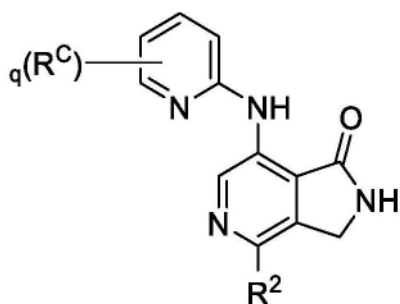


## III

[0199] 或其药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>中的每一个单独或组合如上文所定义并如本文的实施例中所述。

[0200] 在一些实施例中,本发明提供了一种式IV的化合物:

[0201]

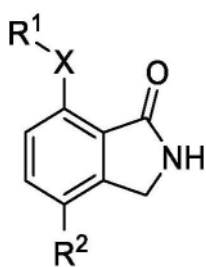


## IV

[0202] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 和 $R^C$ 中的每一个单独或组合如上文所定义并如本文的实施例中所述。

[0203] 在一些实施例中,本发明提供了一种式V的化合物:

[0204]



## V

[0205] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 和X中的每一个单独或组合如上文所定义并如本文的实施例中所述。

[0206] 在一些实施例中,本发明提供了一种式VI的化合物:

[0207]

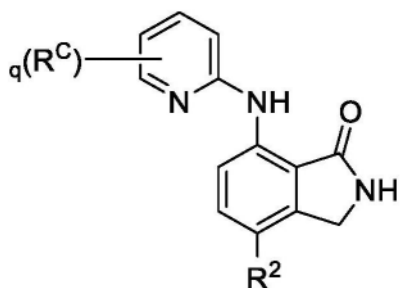


## VI

[0208] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 和 $R^2$ 中的每一个单独或组合如上文所定义并如本文的实施例中所述。

[0209] 在一些实施例中,本发明提供了一种式VII的化合物:

[0210]



## VII

[0211] 或其药学上可接受的盐,其中R<sup>2</sup>和R<sup>6</sup>中的每一个单独或组合如上文所定义并如本文的实施例中所描述。

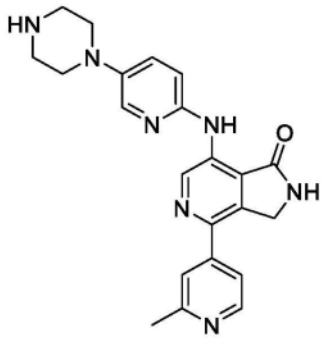
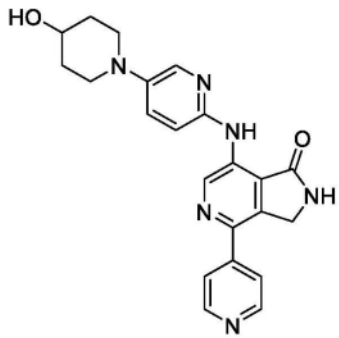
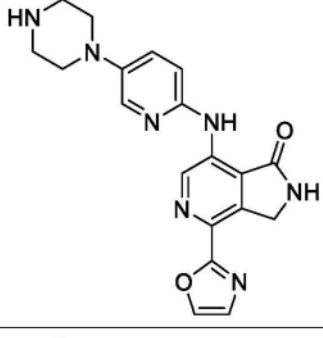
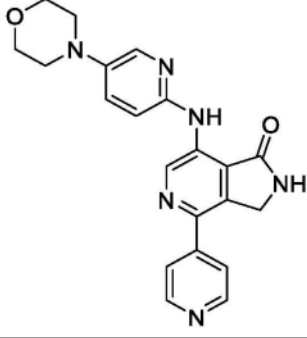
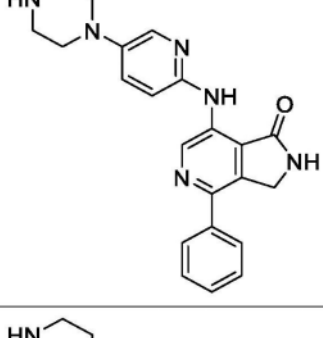
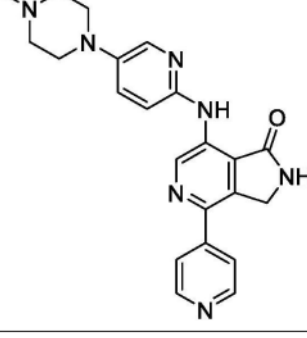
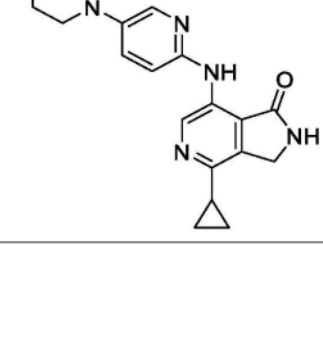
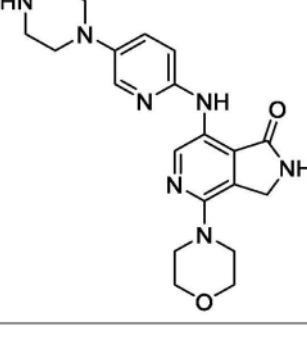
[0212] 在下表1中列出了本发明的示例性化合物。

[0213] 表1:所选化合物

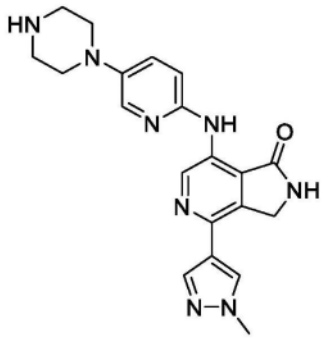
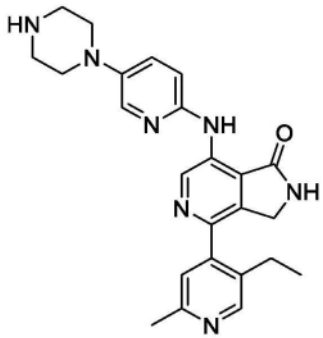
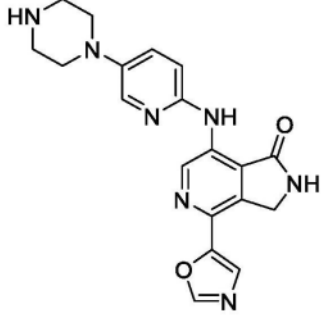
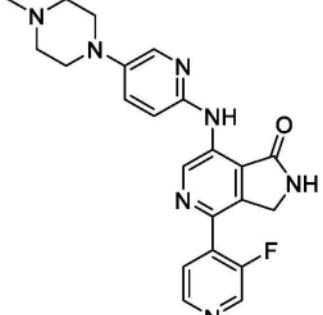
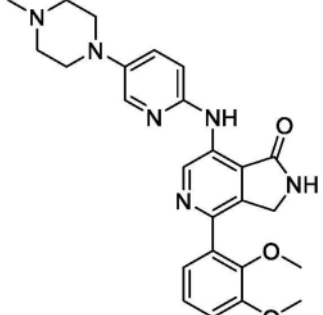
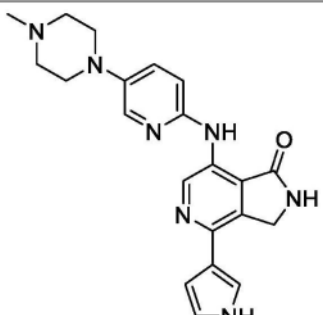
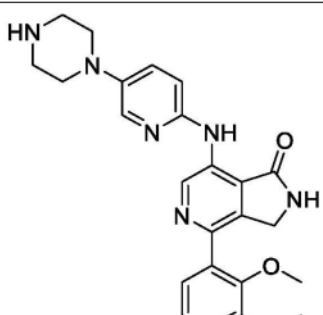
[0214]

I-#	结构	I-#	结构
I-1		I-5	
I-2		I-6	
I-3		I-7	
I-4		I-8	

[0215]

I-#	结构	I-#	结构
I-9		I-13	
I-10		I-14	
I-11		I-15	
I-12		I-16	

[0216]

I-#	结构	I-#	结构
I-17		I-21	
I-18		I-22	
I-19		I-23	
I-20			

[0217]

I-#	结构	I-#	结构
I-24		I-27	
I-25		I-28	
I-26		I-29	
I-26		I-30	

[0218]

I-#	结构	I-#	结构
I-31		I-35	
I-32		I-36	
I-33		I-37	
I-34		I-38	

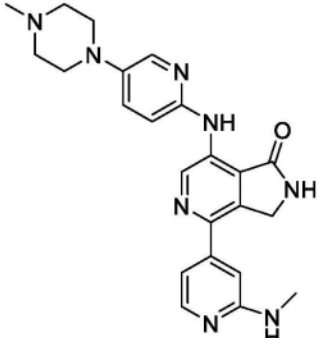
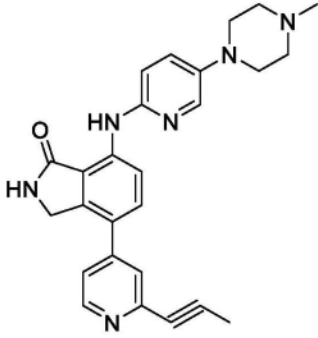
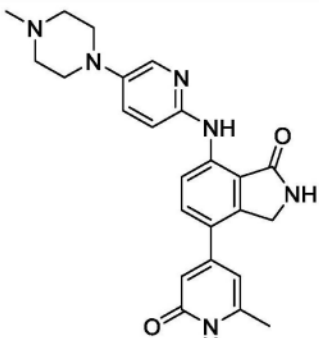
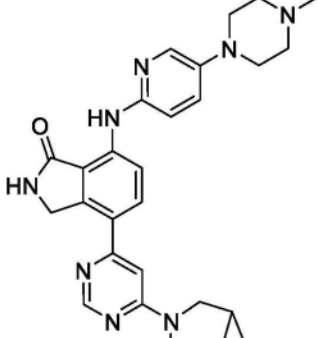
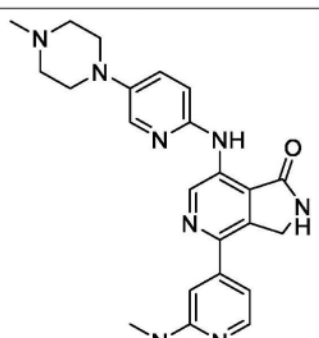
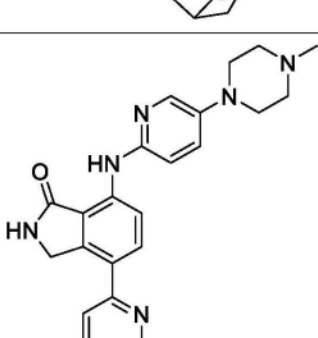
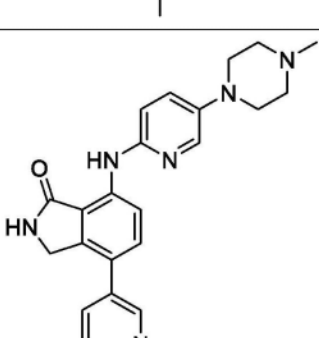
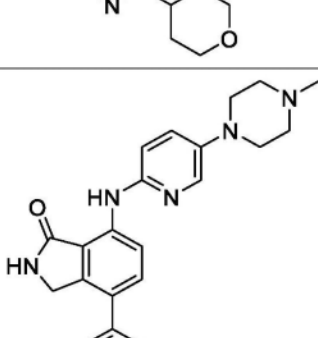
[0219]

I-#	结构	I-#	结构
I-39		I-43	
I-40		I-44	
I-41		I-45	
I-42		I-46	

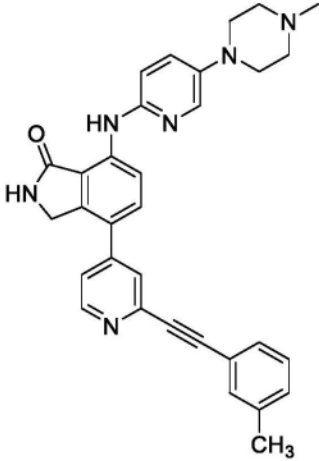
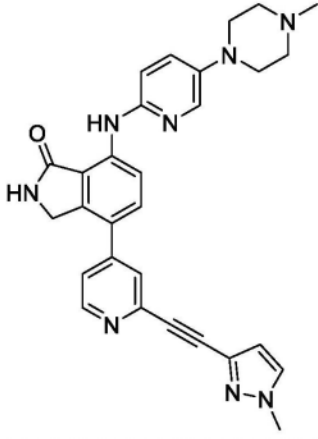
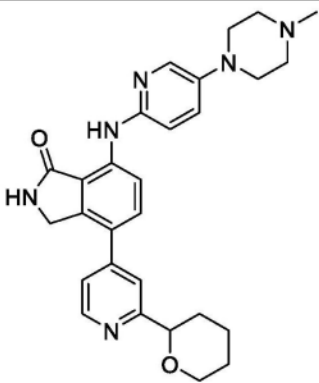
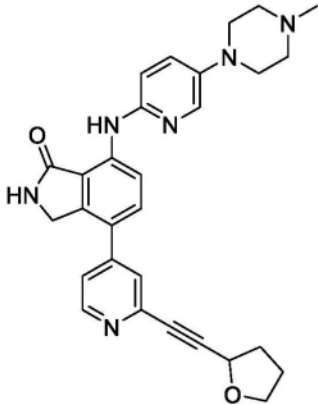
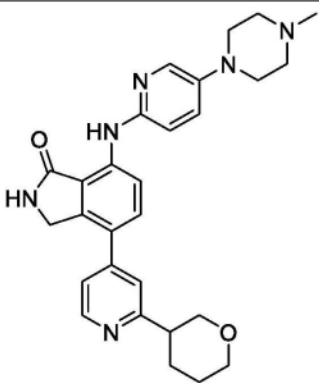
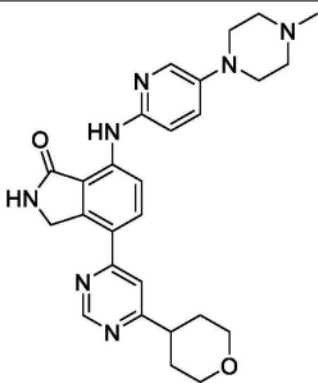
[0220]

I-#	结构	I-#	结构
I-47		I-51	
I-48		I-52	
I-49		I-53	
I-50		I-54	

[0221]

I-#	结构	I-#	结构
I-56		I-60	
I-57		I-61	
I-58		I-62	
I-59		I-63	

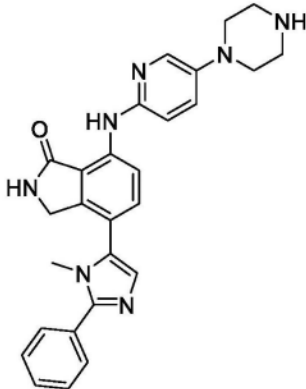
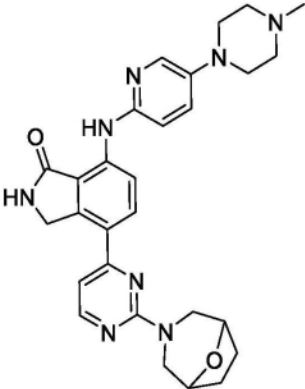
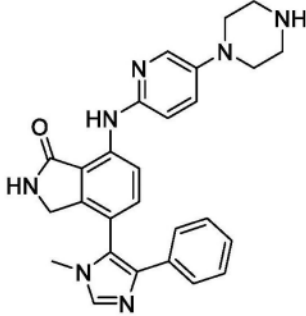
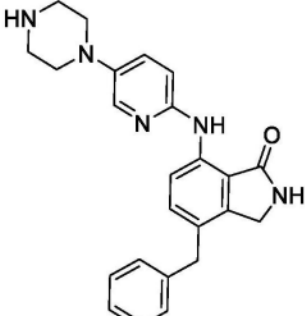
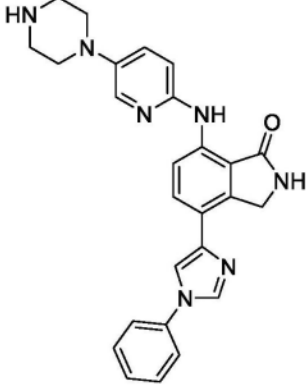
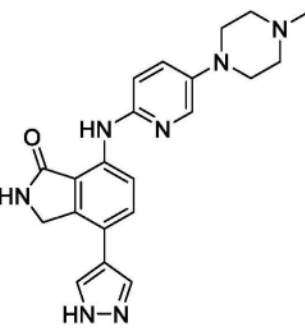
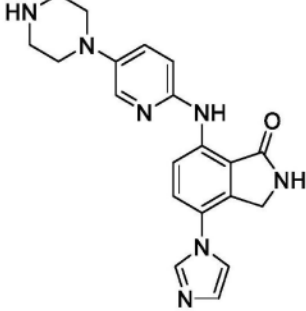
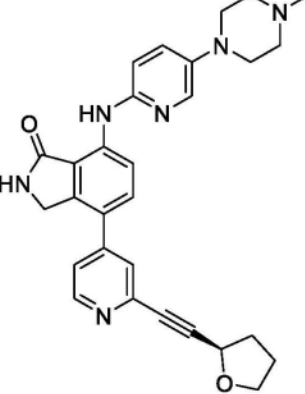
[0222]

I-#	结构	I-#	结构
I-64		I-67	
I-65		I-68	
I-66		I-69	

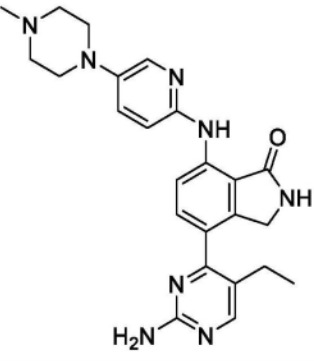
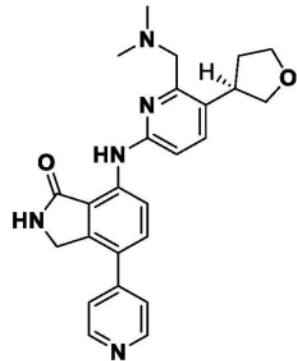
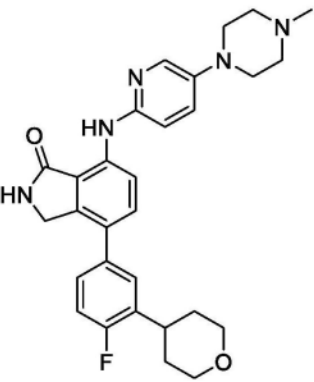
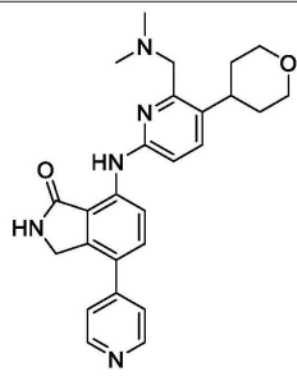
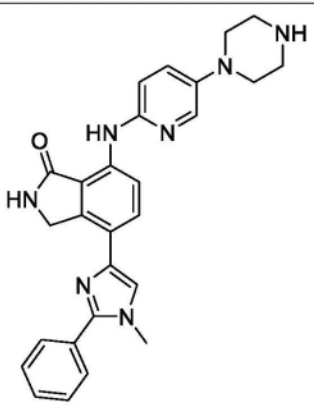
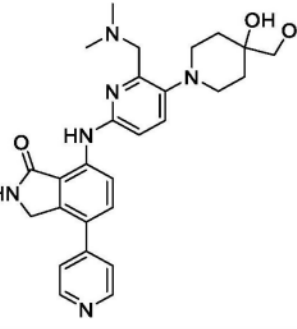
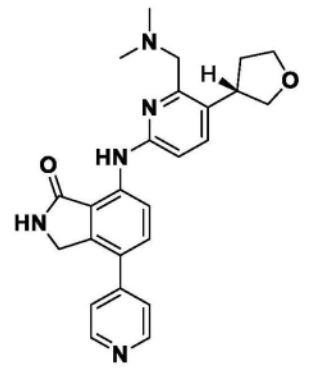
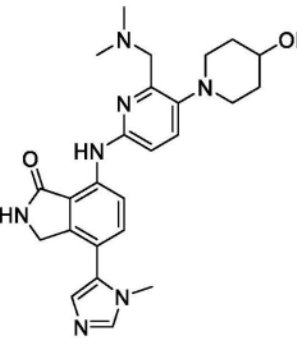
[0223]

I-#	结构	I-#	结构
I-70		I-74	
I-71		I-75	
I-72		I-76	
I-73		I-77	

[0224]

I-#	结构	I-#	结构
I-78		I-82	
I-79		I-83	
I-80		I-84	
I-81		I-85	

[0225]

I-#	结构	I-#	结构
I-86		I-90	
I-87		I-91	
I-88		I-92	
I-89		I-93	

I-#	结构	I-#	结构
I-94		I-97	
[0226] I-95		I-98	
I-96			

[0227] 在一些实施例中,本发明提供了上表1中列出的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,本发明提供了上表1中列出的化合物。在一些实施例中,本发明提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括上表1中列出的化合物或其药学上可接受的盐连同药学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂。

[0228] 在一些实施例中,本发明提供了如上文所定义的式I化合物或其药学上可接受的盐或者如上文所定义的包括式I化合物的药物组合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载剂、佐剂或媒介物,其用作药剂。

[0229] 在一些实施例中,本发明还提供了本文所描述的式I化合物或本文所描述的药物组合物,其用于如本文所描述的用于抑制HPK1的方法、如本文所描述的用于增强有需要的受试者的免疫应答的方法和/或如本文所描述的用于治疗HPK1依赖性病症的方法。

[0230] 在一些实施例中,本发明还提供本文所描述的式I化合物或本文所描述的药物组合物,其用于如本文所描述的用于抑制HPK1的方法。

[0231] 在一些实施例中,本发明还提供了本文所描述的式I化合物或本文所描述的药物组合物,其用于如本文所描述的用于增强有需要的受试者的免疫应答的方法。

[0232] 在一些实施例中,本发明还提供本文所描述的式I化合物或本文所描述的药物组合物,其用于如本文所描述的用于治疗HPK1依赖性病症的方法。

[0233] 在一些实施例中,本发明还提供了本文所描述的式I化合物或本文所描述的药物

组合物的用途,其用于制造用于抑制HPK1的药物、用于增强有需要的受试者的免疫应答的药物和/或用于治疗HPK1依赖性病症的药物。

[0234] 在一些实施例中,本发明还提供本文所描述的式I化合物或本文所描述的药物组合物的用途,其用于制造用于抑制HPK1的药物。

[0235] 在一些实施例中,本发明还提供了本文所描述的式I化合物或本文所描述的药物组合物的用途,其用于制造用于增强有需要的受试者的免疫应答的药物。

[0236] 在一些实施例中,本发明还提供本文所描述的式I化合物或本文所描述的药物组合物的用途,其用于制造治疗HPK1依赖性病症的药物。

[0237] 在一些实施例中,本发明还提供了本文所描述的式I用途化合物或本文所描述的药物组合物的用途,其用于如本文所描述的用于抑制HPK1的方法、如本文所描述的用于增强有需要的受试者的免疫应答的方法和/或如本文所描述的用于治疗HPK1依赖性病症的方法。

[0238] 在一些实施例中,本发明还提供本文所描述的式I化合物或本文所描述的药物组合物的用途,其用于如本文所描述的用于抑制HPK1的方法。

[0239] 在一些实施例中,本发明还提供了本文所描述的式I化合物或本文所描述的药物组合物的用途,其用于如本文所描述的用于增强有需要的受试者的免疫应答的方法。

[0240] 在一些实施例中,本发明还提供本文所描述的式I化合物或本文所描述的药物组合物的用途,其用于如本文所描述的用于治疗HPK1依赖性病症的方法。

[0241] 4.提供本发明化合物的一般方法

[0242] 本发明的化合物通常可以通过本领域的技术人员已知的针对类似化合物的合成和/或半合成方法以及通过本文的实例中详细描述的方法来制备或分离。

[0243] 5.用途、调配物和施用

[0244] 药学上可接受的组合物

[0245] 根据另一个实施例,本发明提供了一种组合物,所述组合物包括本发明化合物或其药学上可接受的衍生物以及药学上可接受的载剂、佐剂或媒介物。本发明的组合物中的化合物的量为使得有效地在生物样品或患者中可测量地抑制HPK1或其突变体。在某些实施例中,本发明的组合物中的化合物的量为使得有效地在生物样品或患者中可测量地抑制HPK1或其突变体。在某些实施例中,本发明的组合物被调配成向需要此类组合物的患者施用。在一些实施例中,本发明的组合物被调配成用于向患者口服施用。

[0246] 如本文所使用的,术语“患者”意指动物,优选地哺乳动物并且最优选地人。

[0247] 术语“药学上可接受的载剂、佐剂或媒介物”是指不会破坏与其一起调配的化合物的药理学活性的无毒载体、佐剂或媒介物。可以在本发明的组合物中使用的药学上可接受的载剂、佐剂或媒介物包含但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

[0248] “药学上可接受的衍生物”意指本发明的化合物的在向接受者施用后能够直接或间接提供本发明的化合物或其抑制活性代谢物或残余物的任何无毒盐、酯、酯盐或其他衍

生物。

[0249] 如本文所使用的,术语“其抑制活性代谢物或残余物”意味着其代谢物或残余物也是HPK1或其突变体的抑制剂。

[0250] 本文所公开的主题包含本发明的化合物的前药、代谢物、衍生物和药学上可接受的盐。代谢物包含通过包括使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间段的方法而产生的化合物。如果本发明的化合物是碱,则期望的药学上可接受的盐可以通过本领域中可用的任何合适的方法来制备,例如,用以下酸处理游离碱:如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、甲磺酸磷酸等无机酸;或如乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸等有机酸;如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等吡喃糖苷酸;如柠檬酸或酒石酸等 $\alpha$ -羟基酸;如天冬氨酸或谷氨酸等氨基酸;如苯甲酸或肉桂酸等芳香族酸;如对甲苯磺酸或乙磺酸等磺酸等。如果本发明的化合物为酸,则期望的药学上可接受的盐可以通过任何合适的方法来制备,例如,用如胺(伯、仲或叔)等无机或有机碱、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等处理游离酸。合适的盐的说明性实例包含但不限于衍生自如甘氨酸和精氨酸等氨基酸;氨、伯胺、仲胺和叔胺;以及如哌啶、吗啉或哌嗪等环胺的有机盐;以及衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

[0251] 本发明的化合物可以呈“前药”的形式,其包含具有可以在体内代谢的部分的化合物。一般而言,前药在体内通过酯酶或通过其他机制代谢为活性药物。前药及其用途的实例在本领域中是众所周知的(例如,参见Berge等人,(1977)、“药用盐(Pharmaceutical Salts)”、《药物科学杂志(J.Pharm.Sci.)》66:1-19)。前药可以在化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或者通过使经纯化的化合物以其游离酸形式或羟基与合适的酯化剂单独反应来制备。羟基可以通过用羧酸处理转化成酯。前药部分的实例包含经取代的和未经取代的、支链的或无支链的低级烷基酯部分(例如,丙酸酯)、低级烯基酯、二低级烷基-氨基低级烷基酯(例如,二甲基氨基乙基酯)、酰氨基低级烷基酯(例如,乙酰基氧基甲基酯)、酰氧基低级烷基酯(例如,新戊酰氧基甲基酯)、芳基酯(苯基酯)、芳基-低级烷基酯(例如,苄基酯)、经取代的(例如,用甲基、卤基或甲氧基取代基)芳基和芳基-低级烷基酯、酰胺、低级烷基酰胺、二低级烷基酰胺和羟基酰胺。还包含通过其他体内机制转化为活性形式的前药。在各方面中,本发明的化合物是本文任何式的前药。

[0252] 本发明的组合物可以口服施用、肠胃外施用、通过吸入喷雾施用、局部施用、经直肠施用、经鼻施用、经颊施用、经阴道施用或通过植入式储药器施用。如本文所使用的,术语“肠胃外”包含皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。优选地,组合物口服、腹腔内或静脉内施用。本发明的组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性的悬浮液。这些悬浮液可以使用适当的分散剂或湿润剂以及悬浮剂根据本领域中已知的技术进行调配。无菌可注射制剂还可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中例如作为1,3-丁二醇中的溶液的无菌可注射溶液或悬浮液。可以采用的可接受的媒介物和溶剂中有水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。

[0253] 出于此目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包含合成的甘油单酯或甘油二酯。如油酸等脂肪酸及其甘油酯衍生物可用于制备可注射物,天然的药学上可接受的油,如橄榄油或蓖麻油,特别是以其聚氧乙烯化形式也是如此。这些油溶液或悬浮液还可以含有

长链醇稀释剂或分散剂,如羧甲基纤维素或通常用于调配药学上可接受的剂型(包含乳液和悬浮液)的类似分散剂。出于调配目的,还可以使用其他常用的表面活性剂如吐温(Tween)、司盘(Span)和其他乳化剂或通常用于制造药学上可接受的固体、液体或其他剂型的生物利用度增强剂。

[0254] 本发明的药学上可接受的组合物可以以任何口服可接受的剂型口服施用,所述剂型包含但不限于胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在用于口服使用的片剂的情况下,常用的载体包含乳糖和玉米淀粉。还典型地添加了润滑剂如硬脂酸镁。对于胶囊形式的口服施用,有用的稀释剂包含乳糖和干玉米淀粉。当口服使用需要水性悬浮液时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果期望的话,还可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0255] 可替代地,对于直肠施用,本发明的药学上可接受的组合物可以以栓剂的形式施用。可以通过将药剂与合适的非刺激性赋形剂混合来制备这些栓剂,所述赋形剂在室温下呈固体但在直肠温度下呈液体并且因此将在直肠中融化以释放药物。此类材料包含可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0256] 本发明的药学上可接受的组合物还可以局部施用,尤其是在治疗靶标包含易于通过局部施涂接近的区域或器官时,包含眼部、皮肤或下部肠道的疾病。用于这些区域或器官中的每个区域或器官的合适的局部调配物是易于制备的。

[0257] 针对下部肠道的局部施涂可以以直肠栓剂调配品(见上文)或适当的灌肠剂调配物的形式实现。还可以使用局部透皮贴剂。

[0258] 对于局部施涂,提供的药学上可接受的组合物可以在含有悬浮或溶解于一种或多种载体中的活性组分的适当软膏中调配。用于局部施用本发明的化合物的载体包含但不限于矿物油、液体凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。可替代地,提供的药学上可接受的组合物可以在含有悬浮或溶解于一种或多种药学上可接受的载剂中的活性组分的合适的洗液或乳膏中调配。合适的载体包含但不限于矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苧醇和水。

[0259] 对于眼科使用,提供的药学上可接受的组合物可以调配为等渗的、pH调节的无菌盐水中的微粒化悬浮液,或优选地等渗的、pH调节的无菌盐水中的溶液(具有或不具有如苯扎氯铵等防腐剂)。可替代地,对于眼科使用,可以将药学上可接受的组合物在如凡士林等软膏中调配。

[0260] 本发明的药学上可接受的组合物还可以通过鼻用气溶胶或通过吸入施用。此类组合物根据药物调配领域中熟知的技术制备并且可以采用苯甲醇或其他合适的防腐剂、用于增强生物利用度的吸收促进剂、氟碳化合物和/或其他常规增溶剂或分散剂制备成盐水中的溶液。

[0261] 更优选地,本发明的药学上可接受的组合物被调配成用于口服施用。此类调配物可以与或不与食物一起施用。在一些实施例中,本发明的药学上可接受的组合物不与食物一起施用。在其他实施例中,本发明的药学上可接受的组合物与食物一起施用。

[0262] 可以与载体材料组合以产生单一剂型的组合物的本发明的化合物的量将根据被治疗的主体、特定的施用方式而有所不同。优选地,所提供的组合物应当配制为使得可以向接受这些组合物的患者施用0.01至100mg/kg体重/天之间的剂量的抑制剂。

[0263] 还应当理解的是,用于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于各种因素,

包含所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合和治疗医师的判断以及被治疗的特定疾病的严重程度。组合物中的本发明的化合物的量还将取决于组合物中的特定化合物。

[0264] 化合物和药学上可接受的组合物的用途

[0265] 本文所描述的化合物和组合物通常可用于抑制一种或多种酶的激酶活性。在一些实施例中,由本发明的化合物和方法抑制的激酶是HPK1。

[0266] 本发明所公开的化合物用于抑制酶HPK1的活性。HPK1是Ste20相关丝氨酸/苏氨酸激酶的生发中心激酶亚家族的成员。HPK1通过磷酸化和激活MAP3K蛋白,包含MEKK1、MLK3和TAK1充当MAP4K,从而激活MAPK-Jnk。

[0267] 在一个实施例中,本文所公开的主题涉及一种抑制HPK1的方法,所述方法包括使HPK1与有效量的本发明的化合物或本文所描述的药物组合物接触。

[0268] 在某些实施例中,本文所公开的主题涉及一种用于增强有需要的受试者的免疫应答的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用有效量的本发明的化合物或本文所描述的药物组合物。在此实施例的某些方面中,相对于施用化合物或药物组合物之前,受试者的T细胞具有增强的引发性、增强的激活、增强的迁移、增强的增殖、增强的存活和增强的溶细胞活性中的至少一种。在此实施例的某些方面中,相对于施用化合物或药物组合物之前,T细胞激活以 $\gamma$ -IFN+CD8 T细胞的升高的频率或T细胞的增强的IL-2或颗粒酶B产生水平为特征。在此实施例的某些方面中,相对于施用化合物或药物组合物之前,T细胞的数量升高。在此实施例的某些方面中,T细胞是抗原特异性CD8 T细胞。在此实施例的某些方面中,相对于施用化合物或药物组合物之前,受试者中的抗原呈递细胞的成熟和激活增强。在此实施例的某些方面中,抗原呈递细胞是树突状细胞。在此实施例的某些方面中,抗原呈递细胞的成熟以CD83+树突状细胞的增加的频率为特征。在此实施例的某些方面中,抗原呈递细胞的激活的以树突状细胞上的CD80和CD86的升高的表达为特征。

[0269] 本发明所公开的化合物直接与HPK1结合并抑制其激酶活性。在一些实施例中,本发明所公开的化合物降低、抑制或以其他方式降低HPK1介导的SLP76和/或Gads的磷酸化。

[0270] 本发明所公开的化合物可以是或者可以不是特异性HPK1拮抗剂。特异性HPK1拮抗剂降低HPK1的生物活性的量在统计学上大于所述拮抗剂对任何其他蛋白(例如,其他丝氨酸/苏氨酸激酶)的抑制作用。在某些实施例中,本发明所公开的化合物特异性地抑制HPK1的丝氨酸/苏氨酸激酶活性。在这些实施例中的一些实施例中,HPK1拮抗剂对HPK1的 $IC_{50}$ 是HPK1拮抗剂对另一丝氨酸/苏氨酸激酶或其他类型激酶(例如,酪氨酸激酶)的 $IC_{50}$ 的约90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、0.1%、0.01%、0.001%或更低。

[0271] 本发明所公开的化合物可以用于一种用于抑制HPK1的方法。此类方法包括使HPK1与有效量的本发明所公开的化合物接触。“接触”是指使化合物与分离的HPK1酶或表达HPK1的细胞(例如,T细胞、B细胞、树突状细胞)足够接近,使得化合物能够与HPK1的活性结合并抑制所述活性。化合物可以在体外或通过向受试者施用化合物在体内与HPK1接触。

[0272] 本领域已知的测量HPK1激酶活性的任何方法都可以用于确定HPK1是否已被抑制,包含体外激酶测定;用对HPK1的磷酸化靶标,如SLP76和Gads具有特异性的抗体进行免疫印迹;或HPK1激酶活性的下游生物效应的测量,如将14-3-3蛋白募集到磷酸化的SLP7和Gads,将SLP76-Gads-14-3-3复合物从含LAT的微簇中释放,或T或B细胞激活。

[0273] 本发明所公开的化合物可以用于治疗HPK1依赖性病症。如本文所使用的,“HPK1依赖性病症”是一种病理病状,其中HPK1活性对于病理病状的发生或维持是必要的。在一些实施例中,HPK1依赖性病症是癌症。

[0274] 本发明所公开的化合物还用于增强有需要的受试者的免疫应答。此类方法包括施用有效量的本发明的化合物。

[0275] 如本文所使用的,“增强免疫应答”是指对抗原的任何免疫原性应答的改进。对抗原的免疫原性应答的改进的非限制性实例包含树突状细胞的增强的成熟或迁移、T细胞(例如,CD4 T细胞、CD8 T细胞)的增强的激活、增强的T细胞(例如,CD4 T细胞、CD8 T细胞)增殖、增强的B细胞增殖、T细胞和/或B细胞的增加的存活率、抗原呈递细胞(例如,树突状细胞)的改进的抗原呈递、改进的抗原清除、T细胞的增加的细胞因子产生(例如,白细胞介素-2)、对前列腺素E2诱导的免疫抑制的抗性增加,以及增强的CD8 T细胞的引发和/或细胞溶解活性。

[0276] 在一些实施例中,相对于施用本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢物或衍生物之前,受试者的CD8 T细胞具有增强的引发、激活、增殖和/或细胞溶解活性。在一些实施例中,CD8 T细胞引发以CD8 T细胞中升高的CD44表达和/或增强的细胞溶解活性为特征。在一些实施例中,CD8 T细胞激活以 $\gamma$ -IFN<sup>+</sup>CD8 T细胞的升高的频率为特征。在一些实施例中,CD8 T细胞是抗原特异性T细胞。

[0277] 在一些实施例中,相对于施用本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢物或衍生物之前,受试者的抗原呈递细胞具有增强的成熟和激活。在一些实施例中,抗原呈递细胞是树突状细胞。在一些实施例中,抗原呈递细胞的成熟以CD83<sup>+</sup>树突状细胞的增加频率为特征。在一些实施例中,抗原呈递细胞的激活以树突状细胞上的CD80和CD86的升高的表达为特征。

[0278] 在一些实施例中,相对于施用式I或Ia的化合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢物或衍生物之前,受试者的细胞因子IL-10和/或趋化因子IL-8,鼠KC的人同源物的血清水平降低。

[0279] TCR的参与导致HPK1激活,其充当TCR诱导的AP-1应答通路的负调控因子。据信HPK1通过使Ser376处的SLP76(Di Bartolo等人,(2007)《实验医学杂志》204:681-691)和Thr254处的Gads进行磷酸化从而降低信号传导微簇的持久性来对T细胞激活进行负调控,这募集了与磷酸化的SLP76和Gads结合的14-3-3蛋白,从而从含LAT的微簇中释放SLP76-Gads-14-3-3复合物,导致T细胞功能障碍,包含无反应性和耗竭(Lasserre等人,(2011)《细胞生物学杂志》195(5):839-853)。

[0280] 在一些实施例中,对受试者施用本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢物或衍生物增强了T细胞功能。

[0281] 因此,本发明所公开的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢物或衍生物用于治疗T细胞功能障碍性病症。“T细胞功能障碍性病症”是指T细胞的特征在于对抗原刺激应答性降低的病症或病状。在特定实施例中,T细胞功能障碍性病症是与HPK1激酶活性的增加特异性相关的病症。在另一实施例中,T细胞功能障碍性病症是T细胞无反应性或分泌细胞因子、增殖或执行细胞溶解活性的能力降低的病症。在具体方面,应答性降低导致对表达免疫原的病原体或肿瘤的无效控制。以T细胞功能障碍为特征的T细胞功能障碍性病

症的实例包含未解决的急性感染、慢性感染和肿瘤免疫。

[0282] 因此,本发明所公开的化合物可以用于治疗期望增强免疫原性的病状,如增加用于治疗癌症的肿瘤免疫原性。

[0283] 在免疫功能障碍的上下文中,术语“功能障碍”是指对抗原刺激的免疫应答性降低的状态。术语包含耗竭和/或无反应性两者的共同要素,其中可能发生抗原识别,但随后的免疫应答对控制感染或肿瘤生长无效。

[0284] 如本文所使用的,术语“功能障碍”还包含对抗原识别的难治性或无应答性,具体地将抗原识别翻译成下游T细胞效应子功能,如增殖、细胞因子产生(例如,IL-2、 $\gamma$ -IFN)和/或靶细胞杀伤的能力受损。

[0285] 术语“无反应性”是指对抗原刺激无应答性的状态,这是由于通过T细胞受体递送的信号不完整或不足(例如,在没有ras激活的情况下,细胞内<sup>+</sup>增加)。在没有共刺激的情况下,在用抗原刺激时也可能导致T细胞无反应性,从而导致细胞即使在共刺激的背景下也难以被抗原随后激活。通过白细胞介素-2的存在通常可以改变无应答性状态。无反应T细胞不经历克隆扩增和/或获取效应子功能。

[0286] 术语“耗竭”是指T细胞耗竭,这是一种T细胞功能障碍状态,由许多慢性感染和癌症期间发生的持续TCR信号传导引起。耗竭与无反应性的区别在于,耗竭不是通过不完整或有缺陷的信号传导,而是通过持续的信号传导产生的。耗竭由差的效应子功能、抑制性受体的持续表达和不同于功能性效应子或记忆T细胞的状态的转录状态定义。耗竭阻止了对感染和肿瘤的最佳控制。耗竭可以由外源性负调控通路(例如,免疫调控细胞因子)和细胞内源性负调控(共刺激)通路(PD-1、B7-H3、B7-H4等)两者引起。

[0287] “免疫原性”是指特定物质激发免疫应答的能力。肿瘤具有免疫原性,并且增强肿瘤免疫原性有助于通过免疫应答清除肿瘤细胞。

[0288] “增强T细胞功能”意指诱导、导致或刺激T细胞以具有持续或扩增的生物功能,或更新或重新激活耗竭或失活的T细胞。增强T细胞功能的实例包含:细胞因子(例如, $\gamma$ -干扰素、IL-2、IL-12和TNF $\alpha$ )的分泌增加;增殖增加;相对于干预前的此类水平,抗原应答性(例如,病毒、病原体或肿瘤清除)增加;以及CD8 T细胞的效应子颗粒产生,如颗粒酶B增加。在一个实施例中,增强水平为至少50%,可替代地为60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%。测量这种增强的方式是本领域普通技术人员已知的。

[0289] “肿瘤免疫”是指肿瘤逃避免疫识别和清除的过程。因此,作为一种治疗概念,当这种逃避减弱时,肿瘤免疫就被“治疗”了,并且肿瘤被免疫系统识别和攻击。肿瘤识别的实例包含肿瘤结合、肿瘤缩小和肿瘤清除。

[0290] 本公开提供了调节(例如,抑制)HPK1活性的方法,所述方法包括向患者施用本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0291] 在一方面,本文提供了一种用于治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢物或衍生物。

[0292] 在本文所描述的方法中,将本发明的化合物或其药物组合物施用于患有癌症的受试者。

[0293] 在某些实施例中,本文所公开的主题涉及一种用于治疗HPK1依赖性病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本发明的化合物或本文所描述的药物组合

物。在此实施例的某些方面中,HPK1依赖性病症是癌症。在此实施例的某些方面中,癌症包括选自以下组成的组的至少一种癌症:结直肠癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌、恶性血液肿瘤和肾细胞癌。在此实施例的某些方面中,癌症具有升高的T细胞浸润水平。在此实施例的某些方面中,相对于施用化合物或组合物之前,受试者的癌症细胞选择性地具有升高的MHC I类抗原表达。

[0294] 在一些实施例中,本文公开的主题涉及一种用于治疗慢性病毒感染的方法。在一些实施例中,本文公开的主题涉及HPK1抑制剂作为辅助疗法用于增加疫苗接种的用途的用途。

[0295] 在一些实施例中,本发明提供药物组合物,所述药物组合物包括有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药以及药学上可接受的载剂。

[0296] 在某些方面,本发明提供了一种治疗细胞增殖性病症的方法,所述细胞增殖性病症包含癌症、良性乳头状瘤病、妊娠滋养细胞疾病和良性肿瘤性疾病,如皮肤乳头状瘤(疣)和生殖器乳头状瘤。

[0297] 在一方面,本发明提供了一种治疗受试者的细胞增殖性病症的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药。

[0298] 在某些实施例中,细胞增殖性病症是癌症。

[0299] 可使用本公开的化合物治疗的癌症的非限制性实例包含但不限于骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内恶性黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门癌、胃癌、睾丸癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌(Carcinoma of the endometrium)、子宫内膜癌(endometrial cancer)、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、慢性或急性白血病(包含急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病)、儿童实体瘤、淋巴管性淋巴瘤、膀胱癌、肾癌或输尿管癌、肾盂癌、中枢神经系统肿瘤(CNS)、原发性CNS淋巴瘤、肿瘤血管、脊髓轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、环境诱发的癌症(包含由石棉诱发的癌症)以及所述癌症的组合。

[0300] 在一些实施例中,可使用本公开的化合物治疗的癌症包含但不限于实体瘤(例如,前列腺癌、结肠癌、食管癌、子宫内膜癌、卵巢癌、子宫癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、头颈癌、甲状腺癌、胶质母细胞瘤、肉瘤、膀胱癌等)、血液癌(例如,淋巴瘤、白血病,如急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓系白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓系白血病(CML)、DLBCL、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包含复发或难治性NHL和复发性滤泡)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)或多发性骨髓瘤)以及所述癌症的组合。

[0301] 在某些实施例中,癌症是脑癌、白血病、皮肤癌、前列腺癌、甲状腺癌、结肠癌、肺癌或肉瘤。在另一实施例中,癌症选自以下组成的组:神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、副神经节瘤、幕上原始神经外胚层肿瘤、急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征、慢性髓系白血病、黑色素瘤、乳腺、前列腺、甲状腺、结肠、肺、中枢软骨肉瘤、中枢和骨膜软骨瘤、纤维肉瘤和胆管癌。

[0302] 在某些实施例中,癌症选自脑癌和脊柱癌、头颈癌、白血病和血癌、皮肤癌、生殖系

统癌、胃肠系统癌、肝癌和胆管癌、肾癌和膀胱癌、骨癌、肺癌、恶性间皮瘤、肉瘤、淋巴瘤、腺癌、甲状腺、心脏肿瘤、生殖细胞肿瘤、恶性神经内分泌(类癌)肿瘤、中线道癌以及未知原发性癌(发现了转移性癌症但最初的癌症部位未知的癌症)。在特定实施例中,癌症存在于成年患者中;在另外的实施例中,癌症存在于小儿患者中。在特定实施例中,癌症是AIDS相关的。

[0303] 在另外的实施例中,癌症选自脑癌和脊柱癌。在特定实施例中,癌症选自由以下组成的组:间变性星形细胞瘤、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤和感觉性神经母细胞瘤(嗅觉母细胞瘤)。在特定实施例中,脑癌选自由以下组成的组:星形细胞瘤(例如,毛细胞性星形细胞瘤、室管膜下巨细胞星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、星形细胞瘤、巨细胞胶质母细胞瘤、胶质母细胞瘤、继发性胶质母细胞瘤、原发性成人胶质母细胞瘤和原发性小儿胶质母细胞瘤)、少突神经胶质瘤(例如,少突神经胶质瘤和间变性少突神经胶质瘤)、少突星形细胞瘤(例如,少突星形细胞瘤和间变性少突星形细胞瘤)、室管膜瘤(例如,黏液乳头状室管膜瘤和间变性室管膜瘤)、髓母细胞瘤、原始神经外胚层肿瘤、神经鞘瘤、脑膜瘤、非典型脑膜瘤、间变性脑膜瘤、垂体腺瘤、脑干胶质瘤、小脑星形细胞瘤、小脑星形细胞瘤/恶性胶质瘤、视通路和下丘脑胶质瘤和原发性中枢神经系统淋巴瘤。在这些实施例的具体实例中,脑癌选自由以下组成的组:神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、副神经节瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤(sPNET)。

[0304] 在具体实施例中,癌症选自头颈癌,包含鼻咽癌、鼻腔和副鼻窦癌、下咽癌、口腔癌(例如,鳞状细胞癌、淋巴瘤和肉瘤)、唇癌、口咽癌、唾液腺肿瘤、喉癌(例如,喉鳞状细胞癌、横纹肌肉瘤),以及眼部癌症或眼癌。在特定实施例中,眼癌选自由眼内黑色素瘤和视网膜母细胞瘤组成的组。

[0305] 在具体实施例中,癌症选自白血病和血液癌。在具体实施例中,癌症选自由以下组成的组:骨髓增殖性肿瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤、急性髓系白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、慢性髓系白血病(CML)、骨髓增殖性肿瘤(MPN)、MPN后AML,MDS后AML,del(5q)-相关高风险MDS或AML,胚期慢性髓系白血病、血管免疫母细胞淋巴瘤、急性淋巴母细胞白血病、朗格汉斯细胞组织细胞增多症(Langerans cell histiocytosis)、毛细胞白血病以及包含浆细胞瘤和多发性骨髓瘤的浆细胞肿瘤。本文所提及的白血病可以是急性的或慢性的。

[0306] 在具体实施例中,癌症选自皮肤癌。在特定实施例中,皮肤癌选自由以下组成的组:黑色素瘤、鳞状细胞癌和基底细胞癌。

[0307] 在具体实施例中,癌症选自生殖系统癌。在特定实施例中,癌症选自由以下组成的组:乳腺癌、宫颈癌、阴道癌、卵巢癌、前列腺癌、阴茎癌和睾丸癌。在这些实施例的具体实例中,癌症是选自由导管癌和叶状肿瘤组成的组的乳腺癌。在这些实施例的具体实例中,乳腺癌可以是男性乳腺癌或女性乳腺癌。在这些实施例的具体实例中,癌症是选自由鳞状细胞癌和腺癌组成的组的宫颈癌。在这些实施例的具体实例中,癌症是选自由上皮癌组成的组的卵巢癌。

[0308] 在具体实施例中,癌症选自胃肠系统癌。在特定实施例中,癌症选自由以下组成的组:食管癌、胃癌(gastric cancer)(也称为胃癌(stomach cancer))、胃肠类癌肿瘤、胰腺癌、胆囊癌、结直肠癌和肛门癌。在这些实施例的实例中,癌症选自由以下组成的组:食管鳞状细胞癌、食管腺癌、胃腺癌、胃肠类癌肿瘤、胃肠间质瘤、胃淋巴瘤、胃肠淋巴瘤、胰腺实体

假乳头状瘤、胰母细胞瘤、胰岛细胞瘤、包含腺泡细胞癌和导管腺癌的胰腺癌、胆囊腺癌、结直肠腺癌和肛门鳞状细胞癌。

[0309] 在具体实施例中,癌症选自肝癌和胆管癌。在特定实施例中,癌症是肝癌(肝细胞癌)。在特定实施例中,癌症是胆管癌(bile duct cancer)(胆管癌(CHolangiocarcinoma));在这些实施例的实例中,胆管癌选自由肝内胆管癌和肝外胆管癌组成的组。

[0310] 在具体实施例中,癌症选自肾癌和膀胱癌。在特定实施例中,癌症是选自由以下组成的组的肾癌:肾细胞癌、威尔姆氏瘤(Wilms tumor)和移行细胞癌。在特定实施例中,癌症是选自由以下组成的组的膀胱癌:尿路上皮癌(移行细胞癌)、鳞状细胞癌和腺癌。

[0311] 在具体实施例中,癌症选自骨癌。在特定实施例中,骨癌选自由以下组成的组:骨肉瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)和脊索瘤。

[0312] 在具体实施例中,癌症选自肺癌。在特定实施例中,肺癌选自由以下组成的组:非小细胞肺癌、小细胞肺癌、支气管肿瘤和胸膜肺母细胞瘤。

[0313] 在具体实施例中,癌症选自恶性间皮瘤。在特定实施例中,癌症选自由上皮间皮瘤和肉瘤组成的组。

[0314] 在具体实施例中,癌症选自肉瘤。在特定实施例中,肉瘤选自由以下组成的组:中枢软骨肉瘤、中枢和骨膜软骨瘤、纤维肉瘤、肌腱鞘透明细胞肉瘤和卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)。

[0315] 在具体实施例中,癌症选自淋巴瘤。在特定实施例中,癌症选自由以下组成的组:霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)(例如,里德-斯泰伯格氏细胞(Reed-Sternberg cell))、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、蕈样真菌病、塞扎里综合征(Sezary syndrome)、原发性中枢神经系统淋巴瘤)、皮肤T细胞淋巴瘤和原发性中枢神经系统淋巴瘤。

[0316] 在具体实施例中,癌症选自腺癌。在特定实施例中,癌症选自由以下组成的组:肾上腺皮质癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、垂体瘤、胸腺瘤和胸腺癌。

[0317] 在具体实施例中,癌症选自甲状腺癌。在特定实施例中,甲状腺癌选自由以下组成的组:甲状腺髓样癌、甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡状癌。

[0318] 在具体实施例中,癌症选自生殖细胞肿瘤。在特定实施例中,癌症选自由以下组成的组:恶性颅外生殖细胞肿瘤和恶性性腺外生殖细胞肿瘤。在这些实施例的具体实例中,恶性性腺外生殖细胞肿瘤选自由非精原细胞瘤和精原细胞瘤组成的组。

[0319] 在具体实施例中,癌症选自心脏肿瘤。在特定实施例中,心脏肿瘤选自由以下组成的组:恶性畸胎瘤、淋巴瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、软骨肉瘤、婴儿纤维肉瘤和滑膜肉瘤。

[0320] 在具体实施例中,细胞增殖性病症选自良性乳头状瘤病、良性肿瘤性疾病和妊娠滋养细胞疾病。在具体实施例中,良性肿瘤性疾病选自皮肤乳头状瘤(疣)和生殖器乳头状瘤。在特定实施例中,妊娠滋养细胞疾病选自由以下组成的组:葡萄胎和妊娠滋养细胞肿瘤(例如,侵袭性葡萄胎、绒毛膜癌、胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养细胞肿瘤)。

[0321] 在一些实施例中,受试者患有黑色素瘤。黑色素瘤可以处于早期或晚期。在一些实施例中,受试者患有结直肠癌。结直肠癌可以处于早期或晚期。在一些实施例中,受试者患有非小细胞肺癌。非小细胞肺癌可以处于早期或晚期。在一些实施例中,受试者患有胰腺癌。胰腺癌可以处于早期或晚期。在一些实施例中,受试者患有血液恶性肿瘤。血液恶性肿

瘤可以处于早期或晚期。在一些实施例中,受试者患有卵巢癌。卵巢癌可以处于早期或晚期。在一些实施例中,受试者患有乳腺癌。乳腺癌可以处于早期或晚期。在一些实施例中,受试者患有肾细胞癌。肾细胞癌可以处于早期或晚期。在一些实施例中,癌症具有升高水平的T细胞浸润。

[0322] 在一些实施例中,可用本公开的化合物治疗的癌症包含黑色素瘤(例如,转移性恶性黑色素瘤)、肾癌(例如,透明细胞癌)、前列腺癌(例如,激素难治性前列腺腺癌)、乳腺癌、三阴性乳腺癌、结肠癌和肺癌(例如,非小细胞肺癌和小细胞肺癌)。另外地,本公开包含其生长可以使用本公开的化合物而得以抑制的难治性或复发性恶性肿瘤。

[0323] 此在一些实施例中,可使用本公开的化合物治疗的疾病和适应症包含但不限于血液癌、肉瘤、肺癌、胃肠道癌、泌尿生殖道癌、肝癌、骨癌、神经系统癌、妇科癌和皮肤癌。

[0324] 示例性血液癌包含淋巴瘤和白血病,如急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病(APL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包含复发性或难治性NHL和复发性滤泡性NHL)、霍奇金淋巴瘤、骨髓增殖性疾病(例如,原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症(PV)和原发性血小板增多症(ET))、骨髓发育不良综合征(MDS)、T细胞急性淋巴细胞性淋巴瘤(T-ALL)、多发性骨髓瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、毛细细胞淋巴瘤、慢性骨髓性淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)。

[0325] 示例性肉瘤包含软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、纤维肉瘤、脂肪肉瘤、粘液瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、纤维瘤、脂肪瘤、错构瘤和畸胎瘤。

[0326] 示例性肺癌包含非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌、支气管癌(鳞状细胞癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、软骨瘤性错构瘤和间皮瘤。

[0327] 示例性胃肠道癌包含食道癌(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺癌(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌、舒血管肠肽瘤)、小肠癌(腺癌、淋巴瘤、类癌、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠癌(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)和结直肠癌。

[0328] 示例性泌尿生殖道癌包含肾癌(腺癌、威尔姆氏瘤[肾母细胞瘤])、膀胱和尿道癌(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)和睾丸癌(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎瘤、畸胎瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤)。

[0329] 示例性肝癌包含肝癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤和血管瘤。

[0330] 示例性骨癌包含例如骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤。

[0331] 示例性神经系统癌包含头骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄色瘤、畸形性骨炎)、脑脊膜癌(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质过多)、脑癌(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、胶质母细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、少突胶质瘤、神经鞘瘤、

视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)和脊髓癌(神经纤维瘤、脑膜瘤、胶质瘤、肉瘤)以及神经母细胞瘤和埃尔米特-杜多斯病(Lhermitte-Duclos disease)。

[0332] 示范性妇科癌包含子宫癌(子宫内膜癌)、宫颈癌(宫颈癌、前肿瘤子宫颈非典型增生)、卵巢癌(卵巢癌(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类的癌症)、粒膜细胞肿瘤、塞-莱二氏细胞瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、阴门癌(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道癌(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)和输卵管(癌)。

[0333] 示例性皮肤癌包含黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、梅克尔细胞皮肤癌(Merkel cell skin cancer)、痣发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤和痣发育不良痣。在一些实施例中,可使用本公开的化合物治疗的疾病和适应症包含但不限于镰状细胞病(例如,镰状细胞贫血)、三阴性乳腺癌(TNBC)、骨髓增生异常综合征、睾丸癌、胆管癌、食管癌和尿路上皮癌。

[0334] 示例性头颈癌包含胶质母细胞瘤、黑色素瘤、横纹肌肉瘤、淋巴肉瘤、骨肉瘤、鳞状细胞癌、腺癌、口腔癌、喉癌、鼻咽癌、鼻癌和副鼻窦癌、甲状腺癌和甲状旁腺癌。

[0335] 在一些实施例中,HPK1抑制剂可以用于治疗产生PGE2(例如,Cox-2过表达的肿瘤)和/或腺苷(CD73和CD39过表达的肿瘤)的肿瘤。Cox-2的过表达已在许多肿瘤中被检测到,如结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌和肺癌,在这些癌症中,其与不良预后相关。据报道,COX-2在血液学癌症模型,如RAJI(伯基特氏淋巴瘤)和U937(急性原发性白血病)以及患者的母细胞中过表达。CD73在各种人癌症中上调,包含结肠癌、肺癌、胰腺癌和卵巢癌。重要的是,在乳腺癌中,较高的CD73表达水平与肿瘤新生血管形成、侵入性和转移以及较短的患者存活时间相关。

[0336] 在一些实施例中,本发明的化合物可用于预防本文所提及的疾病中的任何疾病或降低患上所述疾病的风险;例如,预防可能被预先诊断出疾病、病状或病症但尚未经历或显示出疾病的病理学或症状学的个体的疾病、病状或病症或降低患上所述疾病、病状或病症的风险。

[0337] 本发明所公开的化合物可以以本领域已知的任何合适的方式施用。在一些实施例中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢物或衍生物通过静脉内、肌肉内、皮下、局部、口服、经皮、腹膜内、眶内、植入、吸入、鞘内、心室内、瘤内或鼻内施用。

[0338] 在一些实施例中,HPK1拮抗剂是连续施用的。在其他实施例中,HPK1拮抗剂是间歇地施用的。此外,用有效量的HPK1拮抗剂治疗受试者可以包含单次治疗或者可以包含一系列治疗。

[0339] 应当理解,活性化合物的适当剂量取决于在普通技术医师或兽医的知识范围内的许多因素。活性化合物的剂量将变化,例如取决于受试者的年龄、体重、总体健康、性别和饮食、施用时间、施途径、排泄率和任何药物组合。

[0340] 还应理解,用于治疗的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢物或衍生物的有效剂量可在特定治疗过程内增加或减少。剂量的变化可以由诊断测定的结果产生并变得显而易见。

[0341] 在一些实施例中,HPK1拮抗剂以介于约0.001 $\mu$ g/kg与约1000mg/kg之间的剂量施用于受试者,包含但不限于约0.001 $\mu$ g/kg,0.01 $\mu$ g/kg,0.05 $\mu$ g/kg,0.1 $\mu$ g/kg,0.5 $\mu$ g/kg,1 $\mu$

g/kg, 10 $\mu$ g/kg, 25 $\mu$ g/kg, 50 $\mu$ g/kg, 100 $\mu$ g/kg, 250 $\mu$ g/kg, 500 $\mu$ g/kg, 1mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 25mg/kg, 50mg/kg, 100mg/kg和200mg/kg。

[0342] 在本文所描述的方法中,方法可以进一步包括向受试者施用化疗剂。在此实施例的某些方面中,化疗剂与化合物或组合物同时施用于受试者。在此实施例的某些方面中,化疗剂在施用化合物或组合物之前施用于受试者。在此实施例的某些方面中,化疗剂在施用化合物或组合物之后施用于受试者。

[0343] 如本文所使用的,术语“治疗(treatment、treat和treating)”是指逆转、缓解、延迟如本文所描述的疾病或病症或其一种或多种症状的发作或抑制其进展。在一些实施例中,可以在产生一种或多种症状后施用治疗。在其他实施例中,可以在不存在症状的情况下施用治疗。例如,可以在症状发作之前(例如,根据症状历史和/或根据遗传或其他易感因素)向易感个体施用治疗。还可以在症状消退后继续治疗,例如以预防或延缓其复发。

[0344] 术语“施用(administration)”或“施用(administering)”包含将化合物引入到受试者中以执行其预期功能的途径。可以使用的施用途径的实例包含注射(皮下、静脉内、胃肠外、腹膜内、鞘内)、局部、口服、吸入、直肠和透皮。

[0345] 术语“有效量”包含以剂量计并且持续所需的时间段可有效地实现所期望的结果的量。化合物的有效量可以根据如受试者的疾病状态、年龄和体重等因素以及化合物在受试者中引发期望的应答的能力而变化。剂量方案可以调整以提供最佳的治疗应答。

[0346] 如本文所使用的,短语“全身施用(systemic administration和administered systemically)”和“外周施用(peripheral administration和administered peripherally)”意指施用化合物、药物或其他材料,使得其进入患者的系统,并且因此经历代谢和其他类似过程。

[0347] 短语“治疗有效量”意指本发明的化合物(i)治疗或预防特定疾病、病状或病症,(ii)减轻、改善或消除特定疾病、病状或病症的一种或多种症状,或者(iii)预防或延迟本文描述的特定疾病、病状或病症的一种或多种症状的发作的量。在癌症的情况下,治疗有效量的药物可以减少癌细胞的数量;减小肿瘤大小;抑制(即,在某种程度上减慢并且优选地停止)癌细胞浸润到外周器官中;抑制(即,在某种程度上减慢并且优选地停止)肿瘤转移;在某种程度上抑制肿瘤生长;和/或在某种程度上缓解与癌症相关的一种或多种症状。在药物可以阻止生长和/或杀死现有癌细胞的程度上,药物可以是细胞抑制性的和/或细胞毒性的。对于癌症疗法,功效可以例如通过评估疾病进展时间(TTP)和/或确定应答率(RR)来测量。

[0348] 术语“受试者”是指如哺乳动物等动物,包含但不限于灵长类动物(例如,人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。在某些实施例中,受试者是人。

[0349] 组合疗法

[0350] 根据要治疗的特定病状或疾病,通常为了治疗所述病症而施用的另外的治疗剂可以与本发明的化合物和组合物组合施用。如本文所使用的,通常为了治疗特定疾病或病状而施用的另外治疗剂被称为“适合于所治疗的疾病或病状”。

[0351] 在某些实施例中,所提供组合或其组合物与另一种治疗剂组合施用。

[0352] 还可以与本发明的组合结合的药剂的实例包含但不限于:用于阿尔茨海默氏病(Alzheimer's Disease)的治疗,如Aricept<sup>®</sup>和Exelon<sup>®</sup>;用于HIV的治疗,如利托那韦

(Ritonavir); 用于帕金森氏病 (Parkinson's Disease) 的治疗, 如L-DOPA/卡比多巴 (Carbidopa)、恩他卡朋 (entacapone)、罗匹尼罗 (Ropinirole)、普拉克索 (pramipexole)、溴隐亭 (bromocriptine)、培高利特 (pergolide)、三己芬迪 (trihexephendyl) 和金刚胺; 用于治疗多发性硬化 (MS) 的药剂, 如 $\beta$ 干扰素 (例如, Avonex<sup>®</sup>和Rebif<sup>®</sup>)、Copaxone<sup>®</sup>和米托蒽醌 (mitoxantrone); 用于哮喘的治疗, 如沙丁胺醇和Singulair<sup>®</sup>; 用于治疗精神分裂症的药剂, 如再普乐 (zyprexa)、理斯必妥 (Risperdal)、思乐康 (seroquel) 和氟哌啶醇 (haloperidol); 消炎剂, 如皮质类固醇、TNF阻断剂、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺胺吡啶; 免疫调节和免疫抑制剂, 如环孢菌素、他克莫司 (tacrolimus)、雷帕霉 (Rapamycin)、麦考酚酸酯 (mycophenolate mofetil)、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶; 神经营养因子, 如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻断剂、利鲁唑 (Riluzole) 和抗帕金森氏病剂; 用于治疗心血管疾病的药剂, 如 $\beta$ -阻断剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸盐、钙离子通道阻断剂和他汀类药物 (statins); 用于治疗肝病的药剂, 如皮质类固醇、消胆胺、干扰素和抗病毒剂; 用于治疗血液病症的药剂, 如皮质类固醇、抗白血病剂和生长因子; 延长或改善药代动力学的药剂, 如细胞色素P450抑制剂 (即, 代谢分解的抑制剂) 和CYP3A4抑制剂 (例如, 酮康唑 (ketokenazole) 和利托那韦); 以及用于治疗免疫缺陷病症的药剂, 如 $\gamma$ 球蛋白。

[0353] 在某些实施例中, 本发明的组合疗法或其药学上可接受的组合物与单克隆抗体或siRNA治疗剂组合施用。

[0354] 这些另外的药剂可以作为多剂量方案的一部分与所提供组合疗法分开施用。可替代地, 那些药剂可以是单个剂型的一部分, 其与本发明的化合物一起混合在单个组合物中。如果作为多剂量方案的一部分施用, 则所述两种活性剂可以同时、顺序地或在彼此相隔一段时间 (通常彼此相隔五小时) 内递送。

[0355] 如本文所使用的, 术语“组合”、“组合的”和相关术语是指根据本发明同时或顺序施用治疗剂。例如, 可以将本发明的组合与另一种治疗剂以单独的单位剂型同时或者顺序地施用或者以单个单位剂型一起施用。

[0356] 存在于本发明的组合物中的另外的治疗剂的量将不超过通常在包括所述治疗剂作为唯一活性剂的组合物中施用的量。优选地, 本发明公开的组合物中另外的治疗剂的量将在包括所述药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中通常存在的量的约50%到100%的范围内。

[0357] 在一个实施例中, 本发明提供了一种包括式I化合物和一种或多种另外的治疗剂的组合物。治疗剂可以与式I化合物一起施用或可以在施用式I化合物之前或之后施用。下文进一步详细地描述了适合的治疗剂。在某些实施例中, 可以在治疗剂之前至多5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时或18小时施用式I化合物。在其他实施例中, 可以在治疗剂之后至多5分钟、10分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时或18小时施用式I化合物。

[0358] 在另一个实施例中, 本发明提供了一种通过向有需要的患者施用式I化合物和一

种或多种另外的治疗剂来治疗炎症性疾病、病症或病状的方法。此类另外的治疗剂可以是小分子或重组生物药剂并且包含例如对乙酰氨基酚、非甾体消炎药 (NSAIDS) (如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸 (Lodine®) 和塞来昔布)、秋水仙碱 (Colcrys®)、皮质类固醇 (如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、氢化可的松等)、丙磺舒、别嘌醇、非布索坦 (Uloric®)、柳氮磺吡啶 (Azulfidine®)、抗疟疾药 (如羟基氯喹 (Plaquenil®) 和氯喹 (Aralen®)、甲氨蝶呤 (Rheumatrex®)、金盐 (如硫代葡萄糖金 (Solganal®)、硫代苹果酸金 (Myochrysin®) 和金诺芬 (Ridaura®))、D-青霉胺 (Depen® 或 Cuprimine®)、硫唑嘌呤 (Imuran®)、环磷酰胺 (Cytosan®)、苯丁酸氮芥 (Leukeran®)、环孢菌素 (Sandimmune®)、来氟米特 (Arava®) 和“抗TNF”药剂 (如依那西普 (Enbrel®)、英夫利昔单抗 (Remicade®)、戈利木单抗 (Simponi®)、赛妥珠单抗聚乙二醇 (Cimzia®) 和阿达木单抗 (Humira®))、“抗IL-1”药剂 (如阿那白滞素 (Kineret®) 和利纳西普 (Arcalyst®))、卡那单抗 (Ilaris®)、抗Jak抑制剂 (如托法替尼)、抗体 (如利妥昔单抗 (Rituxan®))、“抗T细胞”药剂 (如阿巴西普 (Orencia®))、“抗IL-6”药剂 (如托珠单抗 (Actemra®))、双氯芬酸、可的松、透明质酸 (Synvisc® 或 Hyalgan®)、单克隆抗体 (如他尼珠)、抗凝剂 (如肝素) (Calcinparine® 或 Liquaemin®) 和华法林 (Coumadin®)、止泻药 (如地芬诺酯 (Lomotil®) 和洛哌丁胺 (Imodium®))、胆汁酸结合剂 (如消胆胺)、阿洛司琼 (Lotronex®)、鲁比前列酮 (Amitiza®)、泻药 (如镁乳剂、聚乙二醇 (MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol® 和 Senokot®)、抗胆碱能药或抗痉挛药 (如双环胺 (Bentyl®)、Singulair®)、 $\beta$ -2激动剂 (如沙丁胺醇 (Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇 (Xopenex®)、奥西那林 (Alupent®)、醋酸吡布特罗 (Maxair®)、硫酸特布他林 (Brethaire®)、昔萘酸沙美特罗 (Serevent®) 和福莫特罗 (Foradil®))、抗胆碱能药 (如异丙托溴铵 (Atrovent®) 和噻托溴铵 (Spiriva®))、吸入性皮质类固醇 (如二丙酸倍氯米松 (Beclovent®、Qvar® 和 Vanceril®)、曲安奈德 (Azmecort®)、莫米松 (Asthmanex®)、布地奈德 (Pulmocort®) 和氟尼缩松 (Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®、Dulera®、色甘酸钠 (Intal®))、甲基黄嘌呤 (如茶碱 (Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®) 和氨茶碱)、IgE抗体 (如奥马珠单抗 (Xalair®))、核苷逆转录酶抑制剂 (如齐多夫定 (Retrovir®)、阿巴卡韦 (Ziagen®)、阿巴卡韦/拉米夫定 (Epzicom®)、阿巴卡韦/拉米夫定/齐多夫定 (Trizivir®)、地达诺新 (Videx®)、恩曲他滨 (Emtriva®)、拉米夫定 (Epivir®)、拉米夫定/齐多夫定 (Emtriva®)、司他夫定 (Zerit®) 和扎西他滨 (Hivid®))、非核苷类逆转录酶抑制剂 (如地拉夫定 (Rescriptor®)、依法韦仑 (Sustiva®)、奈韦拉平 (Viramune®) 和依曲韦林

(Intelence®)、核苷酸逆转录酶抑制剂(如替诺福韦(Viread®)、蛋白酶抑制剂(如氨普那韦(Agenerase®)、阿扎那韦(Reyataz®)、达鲁那韦(Prezista®)、膦沙那韦(Lexiva®)、茛地那韦(Crixivan®)、洛匹那韦和利托那韦(Kaletra®)、奈非那韦(Viracept®)、利托那韦(Norvir®)、沙奎那韦(Fortovase®或Invirase®)和替拉那韦(Aptivus®)、进入抑制剂(如恩夫韦肽(Fuzeon®)和马拉韦罗(Selzentry®)、整合酶抑制剂(如雷特格韦(Isentress®)、阿霉素(Hydrodaunorubicin®)、长春新碱(Oncovin®)、硼替佐米(Velcade®)和与来那度胺(Revlimid®)组合的地塞米松(Decadron®)或其任何一种或多种组合。

[0359] 在另一个实施例中,本发明提供了一种治疗类风湿性关节炎的方法,所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和一种或多种选自以下的另外的治疗剂:非甾体消炎药(NSAIDS)(如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸(Lodine®)和塞来昔布)、皮质类固醇(如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、氢化可的松等)、柳氮磺吡啶(Azulfidine®)、抗疟疾药(如羟基氯喹(Plaquenil®)和氯喹(Aralen®)、甲氨蝶呤(Rheumatrex®)、金盐(如硫代葡萄糖金(Solganal®)、硫代苹果酸金(Myochrysin®)和金诺芬(Ridaura®)、D-青霉胺(Depen®或Cuprimine®)、硫唑嘌呤(Imuran®)、环磷酰胺(Cytosan®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、环孢菌素(Sandimmune®)、来氟米特(Arava®)和“抗TNF”药剂(如依那西普(Enbrel®)、英夫利昔单抗(Remicade®)、戈利木单抗(Simponi®)、赛妥珠单抗聚乙二醇(Cimzia®)和阿达木单抗(Humira®))、“抗IL-1”药剂(如阿那白滞素(Kineret®)和利纳西普(Arcalyst®)、抗体(如利妥昔单抗(Rituxan®))、“抗T细胞”药剂(如阿巴西普(Orencia®))以及“抗IL-6”药剂(如托珠单抗(Actemra®))。

[0360] 在一些实施例中,本发明提供了一种治疗骨关节炎的方法,所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和一种或多种选自以下的另外的治疗剂:对乙酰氨基酚、非甾体消炎药(NSAIDS)(如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸(Lodine®)和塞来昔布)、双氯芬酸、可的松、透明质酸(Synvisc®或Hyalgan®)以及单克隆抗体(如他尼珠)。

[0361] 在一些实施例中,本发明提供了一种治疗皮肤红斑狼疮或系统性红斑狼疮的方法,所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和一种或多种选自以下的另外的治疗剂:对乙酰氨基酚、非甾体消炎药(NSAIDS)(如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依托度酸(Lodine®)和塞来昔布)、皮质类固醇(如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、氢化可的松等)、抗疟疾药(如羟基氯喹(Plaquenil®)和氯喹(Aralen®)、环磷酰胺(Cytosan®)、甲氨蝶呤(Rheumatrex®)、硫唑嘌呤(Imuran®)和抗凝剂(如肝素(Calcinparine®)或Liquaemin®)和华法林(Coumadin®)。

[0362] 在一些实施例中,本发明提供了一种治疗克罗恩氏病、溃疡性结肠炎或炎症性肠病的方法,所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和一种或多种选自以下的另外的

治疗剂：氨水杨酸（Asacol®）、柳氮磺吡啶（Azulfidine®）、止泻药（如地芬诺酯（Lomotil®）和洛哌丁胺（Imodium®））、胆汁酸结合剂（如消胆胺）、阿洛司琼（Lotronex®）、鲁比前列酮（Amitiza®）、泻药（如镁乳剂、聚乙二醇（MiraLax®）、Dulcolax®、Correctol®和Senokot®）以及抗胆碱能药或抗痉挛药（如双环胺（Bentyl®））、抗TNF疗法、类固醇和抗生素（如甲硝哒唑或环丙沙星）。

[0363] 在一些实施例中，本发明提供了一种治疗哮喘的方法，所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和一种或多种选自以下的另外的治疗剂：Singulair®、 $\beta$ -2激动剂（如沙丁胺醇（Ventolin® HFA、Proventil® HFA）、左旋沙丁胺醇（Xopenex®）、奥西那林（Alupent®）、醋酸吡布特罗（Maxair®）、硫酸特布他林（Brethaire®）、昔萘酸沙美特罗（Serevent®）和福莫特罗（Foradil®））、抗胆碱能药（如异丙托溴铵（Atrovent®）和噻托溴铵（Spiriva®））、吸入性皮质类固醇（如泼尼松、泼尼松龙、二丙酸倍氯米松（Beclovent®、Qvar®和Vanceril®）、曲安奈德（Azmecort®）、莫米松（Asthmanex®）、布地奈德（Pulmocort®）和氟尼缩松（Aerobid®）、Afviar®、Symbicort®和Dulera®、色甘酸钠（Intal®））、甲基黄嘌呤（如茶碱（Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®）和氨茶碱）以及IgE抗体（如奥马珠单抗（Xalair®））。

[0364] 在一些实施例中，本发明提供了一种治疗COPD的方法，所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和一种或多种选自以下的另外的治疗剂： $\beta$ -2激动剂，如沙丁胺醇（Ventolin® HFA、Proventil® HFA）、左旋沙丁胺醇（Xopenex®）、奥西那林（Alupent®）、醋酸吡布特罗（Maxair®）、硫酸特布他林（Brethaire®）、羟萘甲酸沙美特罗（Serevent®）和福莫特罗（Foradil®）；抗胆碱剂，如异丙托溴铵（Atrovent®）和噻托溴铵（Spiriva®）；甲基黄嘌呤，如茶碱（Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®）和胺茶碱；吸入皮质类固醇，如强的松、泼尼松龙、二丙酸倍氯米松（Beclovent®、Qvar®和Vanceril®）、曲安奈德（Azmecort®）、莫米松（Asthmanex®）、布地奈德（Pulmocort®）、氟尼缩松（Aerobid®）、Afviar®、Symbicort®和Dulera®。

[0365] 在另一个实施例中，本发明提供了一种治疗血液系统恶性肿瘤的方法，所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和一种或多种选自以下的另外的治疗剂：利妥昔单抗（Rituxan®）、环磷酰胺（Cytoxan®）、阿霉素（Hydrodaunorubicin®）、长春新碱（Oncovin®）、泼尼松、刺猬信号传导抑制剂、BTK抑制剂、JAK/泛JAK抑制剂、PI3K抑制剂、SYK抑制剂和其组合。

[0366] 在另一个实施例中，本发明提供了一种治疗实体瘤的方法，所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和一种或多种选自以下的另外的治疗剂：利妥昔单抗（Rituxan®）、环磷酰胺（Cytoxan®）、阿霉素（Hydrodaunorubicin®）、长春新

碱(**Oncovin®**)、泼尼松、刺猬信号传导抑制剂、BTK抑制剂、JAK/泛JAK抑制剂、PI3K抑制剂、SYK抑制剂和其组合。

[0367] 在另一个实施例中,本发明提供了一种治疗血液系统恶性肿瘤的方法,所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和刺猬(Hh)信号传导途径抑制剂。在一些实施例中,血液系统恶性肿瘤是DLBCL (Ramirez等人,“定义促进在弥漫性大B细胞淋巴瘤中激活刺猬信号传导的致病因素(Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma)”《白血病研究(Leuk.Res.)》(2012),所述文献于7月17日在线发布并通过全文引用的方式并入本文)。

[0368] 在另一个实施例中,本发明提供了一种治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的方法,所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和选自以下的一种或多种另外的治疗剂:利妥昔单抗(**Rituxan®**)、环磷酰胺(**Cytosan®**)、多柔比星(**Hydrodaunorubicin®**)、长春新碱(**Oncovin®**)、泼尼松、刺猬信号传导抑制剂和其组合。

[0369] 在另一个实施例中,本发明提供了一种治疗多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和选自以下的一种或多种另外的治疗剂与来那度胺(lenalidomide) (**Revlimid®**)的组合:硼替佐米(bortezomib) (**Velcade®**)和地塞米松(dexamethasone) (**Decadron®**)、刺猬信号传导抑制剂、BTK抑制剂、JAK/泛JAK抑制剂、TYK2抑制剂、PI3K抑制剂、SYK抑制剂。

[0370] 在另一个实施例中,本发明提供了一种治疗疾病或减轻其严重程度的方法,所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和BTK抑制剂,其中所述疾病选自炎症性肠病、关节炎、皮肤红斑狼疮、系统性红斑狼疮(SLE)、血管炎、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、骨关节炎、史迪尔氏病(Still's disease)、幼年型关节炎、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、奥德氏甲状腺炎(Ord's thyroiditis)、格里夫氏病(Graves'disease)、自身免疫性甲状腺炎、舍格伦氏综合征、多发性硬化、系统性硬化、神经莱姆病、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)、急性播散性脑脊髓炎、爱迪生氏病(Addison's disease)、眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、自身免疫性胃炎、恶性贫血、乳糜泻、古德帕斯彻氏综合征(Goodpasture's syndrome)、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、瑞特氏综合征(Reiter's syndrome)、高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎、温自身免疫性溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、银屑病、普秃、贝赛特氏病、慢性疲劳、自主神经紊乱、膜性肾小球肾病、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、寻常天疱疮、大疱性类天疱疮、神经性肌强直、硬皮病、外阴痛、过度增殖性疾病、移植器官或组织排斥、获得性免疫缺陷综合征(AIDS,也称为HIV)、1型糖尿病、移植物抗宿主病、移植、输血、过敏反应、过敏(例如,对植物花粉、乳胶、药物、食物、昆虫毒物、动物毛发、动物皮屑、尘螨或蟑螂等过敏)、I型超敏反应、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎和异位性皮炎、哮喘、阑尾炎、异位性皮炎、哮喘、过敏、睑缘炎、毛细支气管炎、支气管炎、粘液囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、慢性移植物排斥、结肠炎、结膜炎、克罗恩氏病、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维织炎、胃炎、胃肠炎、亨-舍二氏紫癜(Henoch-Schonlein

purpura)、肝炎、化脓性汗腺炎、免疫球蛋白A肾病、间质性肺病、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、胃炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、肺部感染、多肌炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎、B细胞增殖性病症例如弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、急性淋巴细胞白血病、B细胞幼淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、多发性骨髓瘤(也称为浆细胞骨髓瘤)、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤/白血病或淋巴瘤样肉芽肿病、乳腺癌、前列腺癌或肥大细胞癌(例如,肥大细胞瘤、肥大细胞白血病、肥大细胞肉瘤、系统性肥大细胞增多症)、骨癌、结肠直肠癌、胰腺癌、骨和关节疾病,包括但不限于类风湿性关节炎、血清阴性脊椎关节病(包含强直性脊柱炎、银屑病关节炎和瑞特氏病)、贝赛特氏病、干燥综合征、系统性硬化、骨质疏松症、骨癌、骨转移、血栓栓塞性病症(例如,心肌梗塞、心绞痛、血管成形术后再闭塞、血管成形术后再狭窄、主动脉冠状动脉旁路术后再闭塞、主动脉冠状动脉旁路术后再狭窄、中风、短暂性缺血、外周动脉闭塞性病症、肺栓塞、深静脉血栓形成)、炎性骨盆疾病、尿道炎、皮肤晒伤、鼻窦炎、肺炎、脑炎、脑膜炎、心肌炎、肾炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、肠炎、皮炎、牙龈炎、阑尾炎、胰腺炎、胆囊炎、无丙种球蛋白血症、银屑病、过敏、克罗恩氏病、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、舍格伦氏综合征、组织移植排斥、移植器官超急性排斥、哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、自身免疫性多腺体疾病(也称为自身免疫性多腺体综合征)、自身免疫性脱发、恶性贫血、肾小球肾炎、皮肌炎、多发性硬化、硬皮病、血管炎、自身免疫性溶血性和血小板减少症、肺出血肾炎综合征、动脉粥样硬化、爱迪生氏病、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、糖尿病、败血性休克、皮肤红斑狼疮、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、幼年型关节炎、骨关节炎、慢性特发性血小板减少性紫癜、沃登斯通巨球蛋白血症、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、异位性皮炎、退行性关节疾病、白癜风、自身免疫性垂体功能减退、格林-巴利综合征、贝赛特氏病、硬皮病、蕈样肉芽肿、急性炎症反应(如急性呼吸窘迫综合征和缺血/再灌注损伤)和格里夫氏病。

[0371] 在另一个实施例中,本发明提供了一种治疗疾病或减轻其严重程度的方法,所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和PI3K抑制剂,其中所述疾病选自癌症、神经退行性病症、血管生成性病症、病毒性疾病、自身免疫性疾病、炎症性病症、激素相关疾病、与器官移植相关的病状、免疫缺陷性病症、破坏性骨病症、增殖性病症、感染性疾病、与细胞死亡相关的病状、凝血酶诱导的血小板聚集、慢性粒细胞性白血病(CML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、肝病、涉及T细胞激活的病理免疫病状、心血管病症和CNS病症。

[0372] 在另一个实施例中,本发明提供了一种治疗疾病或减轻其严重程度的方法,所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和PI3K抑制剂,其中所述疾病选自脑、肾(例如,肾细胞癌(RCC))、肝、肾上腺、膀胱、乳腺、胃、胃肿瘤、卵巢、结肠、直肠、前列腺、胰腺、肺、阴道、子宫内膜、宫颈、睾丸、泌尿生殖道、食道、喉、皮肤、骨或甲状腺的良性或恶性肿瘤、癌或实体瘤、肉瘤、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、多发性骨髓瘤或胃肠癌,尤其是结肠癌或结肠直肠癌或颈部和头部肿瘤、表皮过度增殖、银屑病、前列腺增生、瘤形成、上皮性瘤形成、

腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤(包含例如非霍奇金淋巴瘤(NHL)和霍奇金淋巴瘤(还称为霍奇金病或霍奇金病))、乳腺癌、滤泡癌、未分化癌、乳突癌、精原细胞瘤、黑色素瘤或白血病,疾病包括考登综合征(Cowden syndrome)、埃尔米特-杜多斯病(Lhermitte-Dudos disease)和版纳扬-佐纳综合征(Bannayan-Zonana syndrome)、或PI3K/PKB途径异常激活的疾病、任何类型或起源的哮喘,包含内源性(非过敏性)哮喘和外源性(过敏性)哮喘、轻度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支气管炎性哮喘、运动诱发性哮喘、职业性哮喘和细菌感染后诱发的哮喘、急性肺损伤(ALI)、成人/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性阻塞性肺部、气道或肺病(COPD、COAD或COLD),包含慢性支气管炎或与其相关的呼吸困难、肺气肿以及由其他药物治疗,特别是其他药物吸入性治疗引起的气道高敏性恶化、任何类型或起源的支气管炎,包含但不限于急性、花生仁吸入性、卡他性、格鲁布性、慢性或结核性支气管炎、任何类型或起源的尘肺病(炎性(通常是职业性)肺疾病,经常伴有气道阻塞,无论是慢性的还是急性的,并且由反复吸入灰尘引起),包含例如铝尘肺、煤肺病、石棉肺、石末肺、睫毛脱落、铁尘肺、矽肺、烟尘肺和棉尘肺、洛弗勒综合征(Loffler's syndrome)、嗜酸性粒细胞肺炎、寄生虫(特别是后生动物)感染(包含热带嗜酸性粒细胞增多症)、支气管肺性曲霉病、结节性多动脉炎(包含丘尔-斯特劳斯综合征(CHurg-Strauss syndrome))、嗜酸性肉芽肿和由药物反应引起的影响气道的嗜酸性粒细胞相关病状、银屑病、接触性皮炎、异位性皮炎、斑秃、多形性红斑、疱疹样皮炎、硬皮病、白癜风、超敏性血管炎、荨麻疹、大疱性类天疱疮、红斑狼疮、天疱疮、后天性大疱性表皮松解、结膜炎、干燥性角膜结膜炎和春季结膜炎、影响鼻部的疾病(包含过敏性鼻炎)以及涉及自身免疫反应或具有自身免疫成分或病因的炎性疾病,包含自身免疫血液系统病状(例如,溶血性贫血、再生障碍性贫血、纯红细胞再生障碍性贫血和特发性血小板减少症)、皮肤红斑狼疮、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多软骨炎、硬皮病、韦格内肉芽肿(Wegener granulomatosis)、皮肌炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、史蒂文-约翰逊综合征(Steven-Johnson syndrome)、特发性脂肪泻、自身免疫性炎性肠病(例如,溃疡性结肠炎和克罗恩病)、内分泌眼科疾病、格里夫氏病、结节病、牙槽炎、慢性过敏性肺炎、多发性硬化、原发性胆汁性肝硬化、葡萄膜炎(前葡萄膜和后葡萄膜)、干燥性角膜结膜炎和春季角膜结膜炎、间质性肺纤维化、银屑病关节炎和肾小球肾炎(伴和不伴肾病综合征),例如包含特发性肾病综合征或微小病变肾病、再狭窄、心脏肥大、动脉粥样硬化、心肌梗死、缺血性中风和充血性心力衰竭、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿氏病(Huntington's disease)和脑缺血以及由创伤性损伤、谷氨酸盐神经毒性和缺氧引起的神经退行性疾病。

[0373] 在一些实施例中,本发明提供了一种治疗疾病或减轻其严重程度的方法,所述方法包括向有需要的患者施用式I化合物和Bcl-2抑制剂,其中所述疾病是炎症性病征、自身免疫性病征、增殖性病征、内分泌病征、神经系统病征或与移植相关的病征。在一些实施例中,所述病征是增殖性病征、狼疮或狼疮肾炎。在一些实施例中,所述增殖性病征是慢性淋巴细胞性白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤、霍奇金氏病、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、骨髓增生异常综合征、淋巴瘤、血液系统赘瘤或实体瘤。

[0374] 在一些实施例中,所述疾病是自身免疫性病征、炎症性病征、增殖性病征、内分泌病征、神经系统病征或与移植相关的病征。在一些实施例中,JH2结合化合物是式I的化合物。其他合适的JH2结构域结合化合物包括W02014074660A1、W02014074661A1、

W02015089143A1中描述的那些,这些文献各自的全部内容通过引用并入本文。合适的JH1结构域结合化合物包括W02015131080A1(其全部内容通过引用并入本文)中描述的那些。

[0375] 根据本发明的方法,可以使用有效治疗以下或减轻其严重程度的任何量和任何施用途来施用化合物和组合物:自身免疫性疾病、炎症性疾病、增殖性疾病、内分泌疾病、神经系统疾病或与移植相关的病症。需要的精确量将因受试者根据受试者的物种、年龄和总体病状、感染的严重程度、特定药剂、其施用方式等而有所不同。本发明化合物优选地以剂量单位形式调配以便于施用和剂量均一性。如本文所使用的,表达“剂量单位形式”是指适合于待治疗患者的物理上离散的药剂单位。然而,应理解的是,本发明的化合物和组合物的总日用量将在合理的医学判断的范围内由主治医师决定。任何特定患者或生物体的具体有效剂量水平将取决于多种因素,包含所治疗的病症和病症的严重程度;所采用的特定化合物的活性;所采用的特定组合物;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;所采用的特定化合物的施用时间、施用途和排泄率;治疗的持续时间;与所采用的特定化合物组合或同时使用的药物以及医学领域熟知的类似因素。如本文所使用的,术语“患者”意指动物,优选地哺乳动物并且最优选地人。

[0376] 本发明的药学上可接受的组合物可以根据所治疗的感染的严重程度通过口服、经直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹腔内、局部(如通过粉末、软膏或滴剂)、经颊、以口腔喷雾或鼻用喷雾的形式等向人和其他动物施用。在某些实施例中,本发明的化合物可以以约0.01mg/kg到约50mg/kg并且优选地约1mg/kg到约25mg/kg受试者体重/天的剂量水平每天一次或多次口服或肠胃外施用,以获得期望的治疗效果。

[0377] 用于口服施用的液体剂型包含但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性化合物以外,液体剂型还可以含有本领域中常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体地,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨醇酐的脂肪酸酯和其混合物。除了惰性稀释剂,口服组合物还可以包含佐剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和香剂。

[0378] 可注射制剂(例如,无菌可注射水性或油性悬浮液)可以根据已知技术、使用适合的分散剂或湿润剂和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂还可以是肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如像1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的媒介物和溶剂中有水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包含合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,使用脂肪酸如油酸来制备可注射物。

[0379] 可注射调配物可以例如通过滤过细菌截留过滤器,或通过并入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌,所述无菌固体组合物可以在使用前溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中。

[0380] 为了延长本发明的化合物的效果,通常期望减缓来自皮下或肌肉注射的化合物的吸收。这可以通过使用水溶性差的晶体或非晶形材料的液体悬浮液来实现。由此,化合物的吸收速率取决于其溶解速率,所述溶解速率进而可以取决于晶体大小和晶型。可替代地,通过将化合物溶解或悬浮在油性媒介物中来实现肠胃外施用的化合物形式的延迟吸收。通过

在可生物降解的聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微囊基质来制备可注射储库型(depot)形式。根据化合物与聚合物的比率以及所采用的特定聚合物的性质,可以对化合物释放速率进行控制。其他可生物降解的聚合物的实例包含聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型可注射调配物还通过将化合物截留在与人体组织相容的脂质体或微乳液中来制备。

[0381] 用于直肠或阴道施用的组合物优选地是栓剂,其可以通过将本发明的化合物与合适的非刺激性赋形剂或载体(如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)相混合来制备,所述赋形剂或载体在室温下为固体但在体温下为液体并且因此可在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。

[0382] 用于口服施用的固体剂型包含胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒剂。在此类固体剂型中,活性化合物与以下混合:至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体,如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a) 填充剂或增充剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇以及硅胶;b) 粘结剂,例如,羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、以及阿拉伯胶;c) 保湿剂,如甘油;d) 崩解剂,如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐以及碳酸钠;e) 溶液阻滞剂,如石蜡;f) 吸收促进剂,如季铵化合物;g) 湿润剂,例如,鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯;h) 吸附剂,如高岭土和膨润土;以及i) 润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包括缓冲剂。

[0383] 类似类型的固体组合物还可以用作软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中的填充剂,所述明胶胶囊使用如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂以及颗粒剂的固体剂型可以制备有包衣和外壳,如肠溶包衣和药物调配领域中所熟知的其他包衣。所述剂型可以任选地含有乳浊剂并且其组成还可以使得所述剂型仅或者优先在肠道的特定部分中任选地以延迟的方式释放活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包含聚物质和蜡。类似类型的固体组合物也可以用作软填充明胶胶囊和硬填充明胶胶囊中的填充剂,所述明胶胶囊使用如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0384] 活性化合物还可以与如上所述的一种或多种赋形剂一起呈微包囊形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和外壳(如肠溶包衣、释放控制包衣和药物调配领域中所熟知的其他包衣)来制备。在此类固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂(如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。在正常的情况下,除了惰性稀释剂以外,此类剂型还可以包括另外的物质,例如压片润滑剂和其他压片助剂,如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,所述剂型还可以包括缓冲剂。所述剂型可以任选地含有乳浊剂并且其组成还可以使得所述剂型仅或者优先在肠道的特定部分中任选地以延迟的方式释放活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包含聚物质和蜡。

[0385] 用于本发明的化合物的局部或经皮施用的剂型包含软膏、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载剂和任何所需要的防腐剂或可能需要的缓冲液混合。眼科调配物、滴耳剂和滴眼剂也被考虑处于本发明的范围内。另外,本发明考虑了透皮贴剂的用途,所述透皮贴剂具有使化合物以受控方式递送到身体的附加优点。此类剂型可以通过将化合物溶解或分散于适当介质中来制备。还可以使用吸收促进剂来增加所述化合物穿过皮肤的流量。速率可以通过提供速率控制膜

或将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0386] 根据一个实施例,本发明涉及一种抑制生物样品中的蛋白激酶活性的方法,所述方法包括使所述生物样品与本发明的化合物或包括所述化合物的组合物接触的步骤。

[0387] 根据另一个实施例,本发明涉及一种抑制生物样品中的HPK1或其突变体活性的方法,所述方法包括使所述生物样品与本发明的化合物或包括所述化合物的组合物接触的步骤。在某些实施例中,本发明涉及一种不可逆地抑制生物样品中的HPK1或其突变体活性的方法,所述方法包括使所述生物样品与本发明化合物或包括所述化合物的组合物接触的步骤。

[0388] 如本文所使用的,术语“生物样品”包含但不限于:细胞培养物或其提取物;从哺乳动物或其提取物中获得的活检材料;以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、眼泪或其他体液或其提取物。

[0389] 抑制生物样品中的HPK1(或其突变体)活性可用于本领域的技术人员已知的各种目的。此类目的的实例包含但不限于输血、器官移植、生物样本储存和生物测定。

[0390] 本发明的另一个实施例涉及一种抑制患者的蛋白激酶活性的方法,所述方法包括向所述患者施用本发明的化合物或包括所述化合物的组合物的步骤。

[0391] 根据另一个实施例,本发明涉及一种抑制患者的HPK1或其突变体活性的方法,所述方法包括向所述患者施用本发明的化合物或包括所述化合物的组合物的步骤。根据某些实施例,本发明涉及一种可逆地或不可逆地抑制患者的HPK1中的一种或多种或其突变体活性的方法,所述方法包括向所述患者施用本发明的化合物或包括所述化合物的组合物的步骤。在其他实施例中,本发明提供了一种用于治疗有需要的患者的由HPK1或其突变体介导的病症的方法,所述方法包括向所述患者施用本发明的化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。此类病症在本文中详细描述。

[0392] 根据要治疗的特定病状或疾病,本发明的组合物中还可以存在通常为了治疗所述病状而施用的另外的治疗剂。如本文所使用的,通常为了治疗特定疾病或病状而施用的另外的治疗剂被称为“适合于所治疗的疾病或病状”。

[0393] 本发明的化合物还可以与其他治疗性化合物组合使用以产生优势。在一些实施例中,其他治疗性化合物是抗增殖化合物。此类抗增殖化合物包含但不限于:芳香酶抑制剂;抗雌激素;拓扑异构酶I抑制剂;拓扑异构酶II抑制剂;微管活性化合物;烷基化化合物;组蛋白脱乙酰酶抑制剂;诱导细胞分化过程的化合物;环加氧酶抑制剂;MMP抑制剂;mTOR抑制剂;抗肿瘤抗代谢物;铂化合物;靶向蛋白质或脂质激酶/降低其活性的化合物和另外的抗血管生成化合物;靶向蛋白质或脂质磷酸酶、降低或抑制其活性的化合物;促性腺激素释放激素激动剂;抗雄激素类;甲硫氨酸氨肽酶抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;二膦酸盐;生物应答调节剂;抗增殖抗体;乙酰肝素酶抑制剂;Ras致癌同种型的抑制剂;端粒酶抑制剂;蛋白酶体抑制剂;用于治疗血液系统恶性肿瘤的化合物;靶向Flt-3、降低或抑制其活性的化合物;Hsp90抑制剂,如来自康福玛医药公司(Conforma Therapeutics)的17-AAG(17-烯丙基氨基格尔德霉素,NSC330507)、17-DMAG(17-二甲氨基乙基氨基-17-去甲氧基-格尔德霉素,NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010;替莫唑胺(Temodal<sup>®</sup>);驱动蛋白纺锤体蛋白抑制剂,如来自葛兰素史克公司(GlaxoSmithKline)的SB715992或SB743921、或来自康拜那托雷克斯公司(CombinatoRx)的喷他脒/氯丙嗪;MEK抑制剂,如来自阿莱生物制药

公司(Array BioPharma)的ARRY142886、来自阿斯利康公司(AstraZeneca)的AZD6244、来自辉瑞公司(Pfizer)的PD181461以及甲酰四氢叶酸。如本文所使用的,术语“芳香酶抑制剂”涉及抑制雌激素产生,例如分别将底物雄烯二酮和睾酮转化为雌酮和雌二醇的化合物。所述术语包含但不限于:类固醇,尤其是阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)和福美司坦(formestane),以及特别是非类固醇,尤其是氨鲁米特(氨基glutethimide)、洛太米特(Roglethimide)、吡啶吡多米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睾内酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏氯唑(vorozole)、法偭唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)和来曲唑(letrozole)。依西美坦以商标名Aromasin<sup>TM</sup>销售。福美司坦以商标名Lentaron<sup>TM</sup>销售。法偭唑以商标名Afema<sup>TM</sup>销售。阿那曲唑以商标名Arimidex<sup>TM</sup>销售。来曲唑以商标名Femara<sup>TM</sup>或Femar<sup>TM</sup>销售。氨鲁米特以商标名Orimeten<sup>TM</sup>销售。包括作为芳香酶抑制剂的化学治疗剂的本发明的组合物尤其可用于治疗激素受体阳性肿瘤,如乳腺肿瘤。

[0394] 如本文所使用的,术语“抗雌激素”涉及拮抗雌激素受体水平的雌激素的作用的化合物。术语包含但不限于它莫西芬(tamoxifen)、氟维司群(fulvestrant)、雷洛昔芬(Raloxifene)和盐酸雷洛昔芬(Raloxifene hydrochloride)。它莫西芬以商标名Nolvadex<sup>TM</sup>销售。盐酸雷洛昔芬以商标名Evista<sup>TM</sup>销售。氟维司群可以以商标名Faslodex<sup>TM</sup>施用。包括作为抗雌激素的化学治疗剂的本发明的组合尤其可用于治疗雌激素受体阳性肿瘤,如乳腺肿瘤。

[0395] 如本文所使用的,术语“抗雄激素”涉及能够抑制雄激素的生物学作用的任何物质并且包含但不限于比卡鲁胺(bicalutamide)(Casodex<sup>TM</sup>)。如本文所使用的,术语“促性腺激素释放激素激动剂”包含但不限于阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)和乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)。戈舍瑞林可以以商标名Zoladex<sup>TM</sup>施用。

[0396] 如本文所使用的,术语“拓扑异构酶I抑制剂”包含但不限于:拓扑替康(topotecan)、吉马替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜树碱(Camptothecin)和其类似物、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱共轭物PNU-166148。伊立替康可以例如按照例如以商标Camptosar<sup>TM</sup>销售的形式施用。拓扑替康以商标名Hycamptin<sup>TM</sup>销售。

[0397] 如本文所使用的,术语“拓扑异构酶II抑制剂”包含但不限于蒽环霉素,如阿霉素(包含脂质体调配物,如Caelyx<sup>TM</sup>)、道诺霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)和奈莫柔比星(nemorubicin)、蒽醌——米托蒽醌(mitoxantrone)和洛索蒽醌(losoxantrone)、以及波多菲洛毒素(podophillotoxine)——依托泊苷(etoposide)和替尼泊苷(teniposide)。依托泊苷以商标名Etopophos<sup>TM</sup>销售。替尼泊苷以商标名VM 26-Bristol销售。阿霉素以商标名Acriblastin<sup>TM</sup>或Adriamycin<sup>TM</sup>销售。表柔比星以商标名Farmorubicin<sup>TM</sup>销售。伊达比星以商标名Zavedos<sup>TM</sup>销售。米托蒽醌以商标名Novantron销售。

[0398] 术语“微管活性剂”涉及微管稳定化合物、微管去稳定化合物和微管蛋白聚合抑制剂,包含但不限于:紫杉烷(taxane),如紫杉醇(paclitaxel)和多西他赛(docetaxel);长春花生物碱,如长春碱或硫酸长春碱、长春新碱或硫酸长春新碱和长春瑞滨(vinorelbine);盘皮海绵内酯(discodermolide);秋水仙碱和埃博霉素和其衍生物。紫杉醇以商标名Taxol<sup>TM</sup>销售。多西他赛以商标名Taxotere<sup>TM</sup>销售。硫酸长春碱以商标名Vinblastin R.P<sup>TM</sup>销售。硫酸长春新碱以商标名Farmistin<sup>TM</sup>销售。

[0399] 如本文所使用的,术语“烷化剂”包含但不限于环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑(melphalan)或亚硝基脲(BCNU或Gliadel)。环磷酰胺以商标名Cyclostin™销售。异环磷酰胺以商标名Holoxan™销售。

[0400] 术语“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”或“HDAC抑制剂”涉及抑制组蛋白脱乙酰酶并具有抗增殖活性的化合物。这包含但不限于辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)。

[0401] 术语“抗肿瘤抗代谢物”包含但不限于5-氟尿嘧啶或5-FU、卡培他滨(Capecitabine)、吉西他滨(gemcitabine)、DNA去甲基化化合物,如5-氮杂胞苷和地西他滨(decitabine)、甲氨蝶呤和依达曲沙(edatrexate)和叶酸拮抗剂,如培美曲塞(pemetrexed)。卡培他滨以商标名Xeloda™销售。吉西他滨以商标名Gemzar™销售。

[0402] 如本文所使用的,术语“铂化合物”包含但不限于卡铂、顺铂(Cis-platin)、顺铂(Cisplatinum)和奥沙利铂(oxaliplatin)。卡铂可以以例如以商标Carboplat™销售的形式施用。奥沙利铂可以以例如以商标Eloxatin™销售的形式施用。

[0403] 如本文所使用的,术语“靶向蛋白质或脂质激酶/降低其活性的化合物或另外的抗血管生成化合物”包含但不限于:蛋白酪氨酸激酶和/或丝氨酸和/或苏氨酸激酶抑制剂或脂质激酶抑制剂,如a) 靶向血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、降低或抑制其活性的化合物,如靶向PDGFR、降低或抑制其活性的化合物,尤其是抑制PDGF受体的化合物,如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,如伊马替尼、SU101、SU6668和GFB-111;b) 靶向成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、降低或抑制其活性的化合物;c) 靶向胰岛素样生长因子受体I(IGF-IR)、降低或抑制其活性的化合物,如靶向IGF-IR、降低或抑制其活性的化合物,尤其是抑制IGF-I受体的激酶活性的化合物、或靶向IGF-I受体或其生长因子的细胞外结构域的抗体;d) 靶向Trk受体酪氨酸激酶家族、降低或抑制其活性的化合物或肝配蛋白B4抑制剂;e) 靶向AxI受体酪氨酸激酶家族、降低或抑制其活性的化合物;f) 靶向Ret受体酪氨酸激酶、降低或抑制其活性的化合物;g) 靶向Kit/SCFR受体酪氨酸激酶、降低或抑制其活性的化合物,如伊马替尼;h) 靶向作为PDGFR家族的一部分的C-kit受体酪氨酸激酶、降低或抑制其活性的化合物,如靶向c-Kit受体酪氨酸激酶家族、降低或抑制其活性的化合物,尤其是抑制c-Kit受体的化合物,如伊马替尼;i) 靶向c-Abl家族成员、其基因融合产物(例如,BCR-Abl激酶)和突变体、降低或抑制其活性的化合物,如靶向c-Abl家族成员及其基因融合产物,如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物、降低或抑制其活性的化合物,如伊马替尼或尼罗替尼(AMN107);PD180970;AG957;NSC 680410;来自帕克戴维(ParkeDavis)的PD173955;或达沙替尼(dasatinib)(BMS-354825);j) 靶向丝氨酸/苏氨酸激酶的蛋白激酶C(PKC)和Raf家族、降低或抑制其成员;MEK、SRC、JAK/泛JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、BTK和TEC家族的成员;和/或包含星形孢菌素衍生物的细胞周期蛋白依赖性激酶家族(CDK)的成员的活性的化合物,如米哚妥林;另外的化合物的实例包含UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔藓抑素(Bryostatins 1)、哌立福辛(Perifosine);伊莫福新(ilmofosine);R0 318220和R0 320432;G0 6976;Isis 3521;LY333531/LY379196;异喹啉化合物;FTI;PD184352或QAN697(P13K抑制剂)或AT7519(CDK抑制剂);k) 靶向蛋白酪氨酸激酶抑制剂、降低或抑制其活性的化合物,如靶向蛋白酪氨酸激酶抑制剂、降低或抑制其活性的化合物包含甲磺酸伊马替尼(Gleevec™)或酪氨酸磷酸化抑制剂,如酪氨酸磷酸化抑制剂A23/RG-50810;AG 99;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 213;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 1748;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 490;酪氨酸

磷酸化抑制剂B44;酪氨酸磷酸化抑制剂B44(+)-对映体;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 555;AG 494;酪氨酸磷酸化抑制剂AG 556、AG957和阿达弗斯汀(adaphostin) (4-[(2,5-二羟基苯基)甲基]氨基)-苯甲酸金刚烷基酯;NSC 680410、阿达弗斯汀);l) 靶向受体酪氨酸激酶(作为同源或异源二聚体的EGFR<sub>1</sub>、ErbB2、ErbB3、ErbB4)及其突变体的表皮生长因子家族、降低或抑制其活性的化合物,如靶向表皮生长因子受体家族、降低或抑制其活性的化合物尤其是抑制EGF受体酪氨酸激酶家族成员,如EGF受体、ErbB2、ErbB3和ErbB4或结合到EGF或EGF相关配体、CP 358774、ZD 1839、ZM 105180的化合物、蛋白质或抗体;曲妥珠单抗(trastuzumab) (Herceptin<sup>TM</sup>)、西妥昔单抗(Cetuximab) (Erbitux<sup>TM</sup>)、易瑞沙(Iressa)、特罗凯(Tarceva)、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3;以及7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物;m) 靶向c-Met受体、降低或抑制其活性的化合物,如靶向c-Met、降低或抑制其活性的化合物,尤其是抑制c-Met受体的激酶活性的化合物、或靶向c-Met的细胞外结构域或结合到HGF的抗体;n) 靶向一种或多种JAK家族成员(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2和/或泛JAK)的激酶、降低或抑制活性的化合物,包含但不限于PRT-062070、SB-1578、巴瑞克替尼(baricitinib)、帕克替尼(pacritinib)、莫美罗替尼(momelotinib)、VX-509、AZD-1480、TG-101348、托法替尼(tofacitinib)以及鲁索替尼;o) 靶向PI3K激酶(PI3K)的激酶、降低或抑制其活性的化合物,包含但不限于ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕尼西(buparlisib)、皮克特尼西(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、达托尼西(dactolisib)、XL-147、XL-765和艾代拉尼西;以及q) 靶向、降低或抑制刺猬蛋白(Hh)或平滑受体(SMO)途径的信号传导作用的化合物,包含但不限于环杷明、维莫德吉、伊曲康唑(itraconazole)、伊莫德吉(erismodegib)和IPI-926(萨瑞德吉(saridegib))。

[0404] 如本文所使用的,术语“PI3K抑制剂”包含但不限于对磷脂酰肌醇-3-激酶家族中的一种或多种酶具有抑制活性的化合物,所述酶包含但不限于PI3K $\alpha$ 、PI3K $\gamma$ 、PI3K $\delta$ 、PI3K $\beta$ 、PI3K-C2 $\alpha$ 、PI3K-C2 $\beta$ 、PI3K-C2 $\gamma$ 、Vps34、p110- $\alpha$ 、p110- $\beta$ 、p110- $\gamma$ 、p110- $\delta$ 、p85- $\alpha$ 、p85- $\beta$ 、p55- $\gamma$ 、p150、p101和p87。可在本发明中使用的PI3K抑制剂的实例包含但不限于:ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕尼西、皮克特尼西、PF-4691502、BYL-719、达托尼西、XL-147、XL-765和艾代拉尼西。

[0405] 如本文所使用的,术语“BTK抑制剂”包含但不限于对布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)具有抑制活性的化合物,包含但不限于AVL-292和依鲁替尼(ibrutinib)。

[0406] 如本文所使用的,术语“SYK抑制剂”包含但不限于对脾酪氨酸激酶(SYK)具有抑制活性的化合物,包含但不限于PRT-062070、R-343、R-333、埃克塞尔(Excellair)、PRT-062607和福坦替尼(Fostamatinib)。

[0407] 如本文所使用的,术语“Bcl-2抑制剂”包含但不限于对B细胞淋巴瘤2蛋白质(Bcl-2)具有抑制活性的化合物,包含但不限于ABT-199、ABT-731、ABT-737、阿朴棉子酚(apogossypol)、艾森塔(Ascenta)的pan-Bcl-2抑制剂、姜黄素(和其类似物)、双Bcl-2/Bcl-xL抑制剂(无限制药公司(Infinity Pharmaceuticals)/诺华制药公司(Novartis Pharmaceuticals))、奥利默森钠(Genasense) (G3139)、HA14-1(和其类似物;参见WO 2008118802)、纳威托克斯(navitoclax)(和其类似物,参见US7390799)、NH-1(沈阳药科大学(Shenyang Pharmaceutical University))、奥巴托克斯(obatoclax)(和其类似物,参见

WO 2004106328)、S-001(誉衡药业(Gloria Pharmaceuticals))、TW系列化合物(密歇根大学(Univ.of Michigan))和维奈托克斯(venetoclax)。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂是小分子治疗剂。在一些实施例中,Bcl-2抑制剂是拟肽。

[0408] BTK抑制化合物的另外的实例和可通过此类化合物与本发明的化合物组合地治疗的病状可以在WO 2008039218和WO 2011090760中找到,所述文献的全部内容通过引用并入本文。

[0409] SYK抑制化合物的另外的实例和可通过此类化合物与本发明的化合物组合地治疗的病状可以在WO 2003063794、WO 2005007623和WO 2006078846中找到,所述文献的全部内容通过引用并入本文。

[0410] PI3K抑制化合物的另外的实例和可通过此类化合物与本发明的化合物组合地治疗的病状可以在WO 2004019973、WO 2004089925、WO 2007016176、US8138347、WO 2002088112、WO 2007084786、WO 2007129161、WO 2006122806、WO 2005113554和WO 2007044729中找到,所述文献的全部内容通过引用并入本文。

[0411] JAK抑制化合物的另外的实例和可通过此类化合物与本发明的化合物组合地治疗的病状可以在WO 2009114512、WO 2008109943、WO 2007053452、WO 2000142246和WO 2007070514中找到,所述文献的全部内容通过引用并入本文。

[0412] 另外的抗血管生成化合物包含针对其活性具有另一种机制例如与蛋白质或脂质激酶抑制无关的化合物例如沙利度胺(thalidomide)(Thalomid<sup>TM</sup>)和TNP-470。

[0413] 可用于与本发明的化合物组合使用的蛋白酶体抑制剂的实例包含但不限于硼替佐米(bortezomib)、双硫仑(disulfiram)、表焙儿茶素-3-没食子酸盐(epigallocatechin-3-gallate,EGCG)、盐孢菌酰胺A(salinosporamide A)、卡非佐米(Carfilzomib)、ONX-0912、CEP-18770和MLN9708。

[0414] 靶向蛋白质或脂质磷酸酶、降低或抑制其活性的化合物是例如磷酸酶1、磷酸酶2A或CDC25的抑制剂如冈田酸或其衍生物。

[0415] 诱导细胞分化过程的化合物包含但不限于视黄酸、 $\alpha$ - $\gamma$ -或 $\delta$ -生育酚或 $\alpha$ - $\gamma$ -或 $\delta$ -生育三烯酚。

[0416] 如本文所使用的,术语环氧酶抑制剂包含但不限于Cox-2抑制剂、5-烷基取代的2-芳基氨基苯乙酸和衍生物,如塞来昔布(Celebrex<sup>TM</sup>)、罗非昔布(Rofecoxib)(Vioxx<sup>TM</sup>)、依托昔布(etoricoxib)、伐地昔布(valdecoxib)或5-烷基-2-芳基氨基苯乙酸,如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯氨基)苯乙酸、罗美昔布(lumiracoxib)。

[0417] 如本文所使用的,术语“二膦酸盐”包含但不限于依替膦酸(etridonic acid)、氯膦酸(Clodronic acid)、替鲁膦酸(tiludronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿仑膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic acid)、利塞膦酸(Risedronic acid)和唑来膦酸(zoledronic acid)。依替膦酸以商标名Didronel<sup>TM</sup>销售。氯膦酸以商标名Bonfos<sup>TM</sup>销售。替鲁膦酸以商标名Skelid<sup>TM</sup>销售。帕米膦酸以商标名Aredia<sup>TM</sup>销售。阿仑膦酸以商标名Fosamax<sup>TM</sup>销售。伊班膦酸以商标名Bondranat<sup>TM</sup>销售。利塞膦酸以商标名Actonel<sup>TM</sup>销售。唑来膦酸以商标名Zometa<sup>TM</sup>销售。术语“mTOR抑制剂”涉及抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)并具有抗增殖活性的化合物,如西罗莫司(sirolimus)(Rapamune<sup>®</sup>)、依维莫司(everolimus)(Certican<sup>TM</sup>)、CCI-779和ABT578。

[0418] 如本文所使用的,术语“乙酰肝素酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制硫酸肝素降解的化合物。术语包含但不限于PI-88。如本文所使用的,术语“生物响应调节剂”是指淋巴因子或干扰素。

[0419] 如本文所使用的,术语“Ras致癌同种型的抑制剂”如H-Ras、K-Ras或N-Ras是指靶向Ras、降低或抑制Ras的致癌活性的化合物;例如,“法呢基转移酶抑制剂”,如L-744832、DK8G557或R115777 (Zarnestra™)。如本文所使用的,术语“端粒酶抑制剂”是指靶向端粒酶、降低或抑制其活性的化合物。靶向端粒酶、降低或抑制其活性的化合物尤其是抑制端粒酶受体的化合物,如端粒抑素。

[0420] 如本文所使用的,术语“甲硫氨酸氨肽酶抑制剂”是指靶向甲硫氨酸氨肽酶、降低或抑制其活性的化合物。靶向甲硫氨酸氨肽酶、降低或抑制其活性的化合物包含但不限于班格酰胺 (bengamide) 或其衍生物。

[0421] 如本文所使用的,术语“蛋白酶体抑制剂”是指靶向蛋白酶体、降低或抑制其活性的化合物。靶向蛋白酶体、降低或抑制其活性的化合物包含但不限于硼替佐米 (Velcade™) 和MLN 341。

[0422] 如本文所使用的,术语“基质金属蛋白酶抑制剂”或(“MMP”抑制剂)包含但不限于:胶原拟肽和非拟肽抑制剂、四环素衍生物,例如异羟肟酸拟肽抑制剂巴马司他 (batimastat) 和其可口服生物利用类似物马马司他 (marimastat) (BB-2516)、普马司他 (prinomastat) (AG3340)、马他司他 (metastat) (NSC 683551)、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

[0423] 如本文所使用的,术语“用于治疗血液系统恶性肿瘤的化合物”包含但不限于:FMS样酪氨酸激酶抑制剂,其是靶向FMS样酪氨酸激酶受体 (F1t-3R)、降低或抑制其活性的化合物;干扰素、1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶 (arabinofuransylcytosine, ara-c) 和硫亚砷 (bisulfan); ALK抑制剂,其是靶向、减少或抑制间变型淋巴瘤激酶和Bcl-2抑制剂的化合物。

[0424] 靶向FMS样酪氨酸激酶受体 (F1t-3R)、降低或抑制其活性的化合物尤其是抑制F1t-3R受体激酶家族的成员的化合物、蛋白质或抗体,如PKC412、米哌妥林、星形孢菌素衍生物、SU11248和MLN518。

[0425] 如本文所使用的,术语“HSP90抑制剂”包含但不限于靶向、降低或抑制HSP90的固有ATP酶活性的化合物;通过泛素蛋白酶体途径降解、靶向、降低或抑制HSP90客户蛋白的化合物。靶向HSP90、降低或抑制其固有ATP酶活性的化合物尤其是抑制HSP90的ATP酶活性的化合物、蛋白质或抗体,如17-烯丙基氨基、17-去甲氧基格尔德霉素 (17AAG)、格尔德霉素衍生物;其他格尔德霉素相关化合物;根赤壳菌素和HDAC抑制剂。

[0426] 如本文所使用的,术语“抗增殖抗体”包含但不限于曲妥珠单抗 (Herceptin™)、曲妥珠单抗DM1、爱必妥 (erbitux)、贝伐珠单抗 (bevacizumab) (Avastin™)、利妥昔单抗 (Rituxan®)、PR064553 (抗CD40) 和2C4抗体。抗体是指完整的单克隆抗体、多克隆抗体、由至少2种完整抗体形成的多特异性抗体和抗体片段,只要其表现出期望的生物活性即可。

[0427] 对于急性髓性白血病 (AML) 的治疗,本发明化合物可以与标准白血病疗法组合使用,特别是与用于治疗AML的疗法组合使用。具体地,本发明的化合物可以与例如法呢基转移酶抑制剂和/或可用于治疗AML的如道诺霉素、亚德里亚霉素、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米

托蒽醌、伊达比星、卡铂 (Carboplatinum) 和 PKC412 等其他药物组合施用。在一些实施例中, 本发明提供了一种治疗与 ITD 和/或 D835Y 突变相关的 AML 的方法, 所述方法包括将本发明的化合物与一种或多种 FLT3 抑制剂一起施用。在一些实施例中, FLT3 抑制剂选自喹杂替尼 (quizartinib) (AC220)、星形孢菌素衍生物 (例如, 米哌妥林或来他替尼 (lestaurtinib))、索拉非尼 (sorafenib)、坦度替尼 (tandutinib)、LY-2401401、LS-104、EB-10、法米替尼 (famitinib)、NOV-110302、NMS-P948、AST-487、G-749、SB-1317、S-209、SC-110219、AKN-028、非达替尼 (fedratinib)、陶扎色替 (tozasertib) 和舒尼替尼 (sunitinib)。在一些实施例中, FLT3 抑制剂选自喹杂替尼、米哌妥林、来他替尼、索拉非尼和舒尼替尼。

[0428] 其他抗白血病化合物包含例如嘧啶类似物 Ara-C, 其是脱氧胞苷的 2'- $\alpha$ -羟基核糖 (阿拉伯糖苷) 衍生物。还包含次黄嘌呤、6-巯基嘌呤 (6-MP) 和磷酸氟达拉滨的嘌呤类似物。靶向组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 抑制剂、降低或抑制其活性的化合物如丁酸钠和辛二酰苯胺异羟肟酸 (SAHA) 抑制被称为组蛋白脱乙酰酶的酶的活性。特异性 HDAC 抑制剂包含 MS275、SAHA、FK228 (原名为 FR901228)、曲古抑菌素 A 和 US 6,552,065 中公开的化合物, 包含但不限于 N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其药学上可接受的盐和 N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基){2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺或其药学上可接受的盐, 尤其是乳酸盐。如本文所使用的, 生长抑素受体拮抗剂是指靶向、治疗或抑制生长抑素受体的化合物, 如奥曲肽和 SOM230。肿瘤细胞损伤方法指的是如电离辐射等方法。上文和下文所提及的术语“电离辐射”意指作为电磁射线 (如 X 射线和  $\gamma$  射线) 或粒子 (如  $\alpha$  和  $\beta$  粒子) 产生的电离辐射。电离辐射在辐射疗法中提供, 但不限于此, 并且是本领域已知的。参见 Hellman, 放射疗法的原则 (Principles of Radiation Therapy), 《癌症: 肿瘤学原理与实践 (Cancer, in Principles and Practice of Oncology)》, 德维塔 (Devita) 等人编辑, 第 4 版, 第 1 卷, 第 248-275 页 (1993)。

[0429] 还包含 EDG 粘结剂和核糖核苷酸还原酶抑制剂。如本文所使用的, 术语“EDG 粘结剂”是指一类调节淋巴细胞再循环的免疫抑制剂, 如 FTY720。术语“核糖核苷酸还原酶抑制剂”是指嘧啶或嘌呤核苷类似物, 包含但不限于: 氟达拉滨 (fludarabine) 和/或胞嘧啶阿拉伯糖苷 (ara-C)、6-硫鸟嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈滨、6-巯基嘌呤 (特别是针对 ALL 与 ara-C 组合使用) 和/或喷司他丁 (pentostatin)。核糖核苷酸还原酶抑制剂特别是羟基脲或 2-羟基-1H-异吡啶-1,3-二酮衍生物。

[0430] 还特别地包含 VEGF 的那些化合物、蛋白质或单克隆抗体, 如 1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基) 酞嗪或其药学上可接受的盐、1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基) 酞嗪琥珀酸盐; Angiostatin<sup>TM</sup>; Endostatin<sup>TM</sup>; 邻氨基苯甲酸酰胺; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; 贝伐珠单抗; 或抗 VEGF 抗体或抗 VEGF 受体抗体, 如 rhuMAb 和 RHUFAb、VEGF 适体如玛库刚 (Macugen); FLT-4 抑制剂、FLT-3 抑制剂、VEGFR-2 IgG1 抗体、血管增生核酶 (Angiozyme) (RPI 4610) 和贝伐珠单抗 (Avastin<sup>TM</sup>)。

[0431] 如本文所使用的, 光动力疗法是指使用被称为光敏化合物的某些化学物质来治疗或预防癌症的疗法。光动力疗法的实例包含用如 Visudyne<sup>TM</sup> 和 卟吩姆钠 (porfimer sodium) 等化合物进行的治疗。

[0432] 如本文所使用的, 血管生成抑制类固醇是指阻断或抑制血管生成的化合物例如阿奈可他 (anecortave)、去炎松 (triamcinolone)、氢化可的松、11- $\alpha$ -表氢化皮质醇 (11- $\alpha$ -

epihydrocortisol)、脱氧皮甾醇(Cortexolone)、 $17\alpha$ -羟孕酮、皮质酮、去氧皮质酮、睾酮、雌酮和地塞米松。

[0433] 含有皮质类固醇的植入物是指如氟轻松和地塞米松等化合物。

[0434] 其他化学治疗化合物包括但不限于植物生物碱、激素化合物和拮抗剂;生物应答调节剂,优选地淋巴因子或干扰素;反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物;shRNA或siRNA;或其他化合物或具有其他或未知作用机理的化合物。

[0435] 本发明的化合物还可用作共同治疗化合物,以用于与如消炎药、支气管扩张药物或抗组胺药物等其他药物组合使用,尤其用于治疗如上文所提及的阻塞性或炎症性气道疾病,例如作为此类药物的治疗活性增效剂或作为减少此类药物的所需给药或潜在副作用的方法。本发明的化合物可以与其他药物以固定药物组合物的形式混合或者其可以在其他药物之前、同时或之后单独施用。因此,本发明包含如上文描述的本发明的化合物与消炎药、支气管扩张药物、抗组胺药物或止咳药物的组合,本发明的所述化合物和所述药物在相同或不同的药物组合物中。

[0436] 合适的消炎药包含类固醇,特别是糖皮质类固醇,如布地奈德、二丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、环索奈德(Ciclesonide)或糠酸莫米松(mometasone furoate);非类固醇糖皮质激素受体激动剂;LTB<sub>4</sub>拮抗剂,如LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL 284、ONO 4057、SB 209247;LTD<sub>4</sub>拮抗剂,如孟鲁司特(montelukast)和扎鲁司特(zafirlukast);PDE4抑制剂,如西洛司特(Cilomilast)(Ariflo®葛兰素史克公司(GlaxoSmithKline))、罗氟司特(Roflumilast)(百克顿公司(Byk Gulden))、V-11294A(纳普公司(Napp))、BAY19-8004(拜耳公司(Bayer))、SCH-351591(先灵-葆雅公司(Schering-Plough))、阿罗茶碱(Arofylline)(艾美罗医用药物公司(Almirall Prodesfarma))、PD189659/PD168787(帕克戴维公司(Parke-Davis))、AWD-12-281(爱斯达制药公司(Asta Medica))、CDC-801(新基公司(Celgene))、SeICID(TM)CC-10004(新基公司)、VM554/UM565(弗纳利斯公司(Vernalis))、T-440(塔纳贝公司(Tanabe))、KW-4490(协和发酵工业公司(Kyowa Hakko Kogyo));A<sub>2a</sub>激动剂;A<sub>2b</sub>拮抗剂;以及 $\beta$ -2肾上腺素受体激动剂,如沙丁胺醇(羟甲叔丁肾上腺素)、奥西那林、特布他林、沙美特罗、非诺特罗(fenoterol)、丙卡特罗(procaterol)以及尤其福莫特罗和其药学上可接受的盐。合适的支气管扩张药物包含抗胆碱能或抗毒蕈碱化合物,特别是异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托铵盐和CHF 4226(凯西公司(CHiesi))以及格隆溴铵(glycopyrrolate)。

[0437] 合适的抗组胺药物包含盐酸西替利嗪(Cetirizine hydrochloride)、对乙酰氨基酚、富马酸氯马斯汀(Clemastine fumarate)、异丙嗪(promethazine)、氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)和盐酸非索芬那定(fexofenadine)、阿伐斯汀(activastine)、阿司咪唑(astemizole)、氮拉斯汀(azelastine)、依巴司汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、咪唑司汀(mizolastine)和特非拉丁(tefenadine)。

[0438] 本发明的化合物与消炎药的其他可用组合是与例如以下趋化因子受体的拮抗剂的组合:CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9和CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5,特别是CCR-5拮抗剂,如先灵-葆雅公司(Schering-Plough)拮抗剂SC-351125、SCH-55700和SCH-D和武田公司(Takeda)拮抗剂,如N-[[4-[[[6,7-二氢-2-

(4-甲基苯基)-5H-苯并-环庚烯-8-基]羰基]氨基]苯基]-甲基]四氢-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-氯化铵(TAK-770)。

[0439] 通过代号、通用名或商标名标识的活性化合物的结构可以取自标准纲要“默克索引(The Merck Index)”的实际版本或数据库,例如国际专利(Patents International)(例如,IMS世界出版物(IMS World Publications))。

[0440] 示例性的免疫肿瘤学药剂/

[0441] 在一些实施例中,一种或多种其他治疗剂是免疫肿瘤学药剂。如本文所用,术语“免疫肿瘤学药剂”是指有效增强、刺激和/或上调受试者的免疫应答的药剂。在一些实施例中,将免疫肿瘤学药剂与本发明的化合物一起施用在治疗癌症方面具有协同效应。

[0442] 免疫肿瘤学药剂可以是例如小分子药物、抗体或生物分子或小分子。生物免疫肿瘤学药剂的实例包括但不限于癌症疫苗、抗体和细胞因子。在一些实施例中,抗体是单克隆抗体。在一些实施例中,单克隆抗体是人源化的或人类的。

[0443] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是(i)刺激性(包括共刺激性)受体的激动剂或(ii)T细胞上的抑制性(包括共抑制性)信号的拮抗剂,这两者都导致扩增抗原特异性T细胞应答。

[0444] 某些刺激分子和抑制分子是免疫球蛋白超级家族(IgSF)的成员。结合至共刺激性或共抑制性受体的膜结合配体的一个重要家族是B7家族,其包括B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)和B7-H6。结合至共刺激性或共抑制性受体的另一个膜结合配体家族是结合至同源TNF受体家族成员的TNF家族分子,其包括CD40和CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT $\beta$ R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素 $\alpha$ /TNF $\beta$ 、TNFR2、TNF $\alpha$ 、LT $\beta$ R、淋巴毒素 $\alpha$ 1 $\beta$ 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

[0445] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是抑制T细胞活化的细胞因子(例如IL-6、IL-10、TGF- $\beta$ 、VEGF和其他免疫抑制性细胞因子)或刺激T细胞活化以用于刺激免疫应答的细胞因子。

[0446] 在一些实施例中,本发明的化合物和免疫肿瘤学药剂的组合可以刺激T细胞应答。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是:(i)抑制T细胞活化的蛋白质的拮抗剂(例如,免疫检查点抑制剂),例如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1和TIM-4;或(ii)刺激T细胞活化的蛋白质的激动剂,例如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3和CD28H。

[0447] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是NK细胞上的抑制受体的拮抗剂或NK细胞上的活化受体的激动剂。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是KIR的拮抗剂,例如利瑞鲁单抗(lirilumab)。

[0448] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是抑制或耗尽巨噬细胞或单核细胞的药剂,包括但不限于CSF-1R拮抗剂,如CSF-1R拮抗剂抗体,包括RG7155(W011/70024、W011/107553、W011/131407、W013/87699、W013/119716、W013/132044)或FPA-008(W011/140249;

W013169264;W014/036357)。

[0449] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂选自连接阳性共刺激性受体的激动剂;通过抑制受体减弱信号传导的阻断剂、拮抗剂和全身性增加抗肿瘤T细胞频率的一种或多种药剂;克服肿瘤微环境内的独特免疫抑制途径(例如,阻断抑制受体接合(例如,PD-L1/PD-1相互作用)、耗尽或抑制Tregs(例如,使用抗CD25单克隆抗体(例如,达利珠单抗)或通过离体抗CD25珠耗尽)、抑制代谢酶(例如IDO)或逆转/预防T细胞能量或耗尽)的药剂;和触发先天性免疫活化和/或肿瘤部位处的炎症的药剂。

[0450] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是CTLA-4拮抗剂。在一些实施例中,CTLA-4拮抗剂是拮抗性CTLA-4抗体。在一些实施例中,拮抗性CTLA-4抗体是YERVOY(伊派利单抗(ipilimumab))或曲美单抗(tremelimumab)。

[0451] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是PD-1拮抗剂。在一些实施例中,PD-1拮抗剂通过输注施用。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是特异性地结合至程序性死亡-1(PD-1)受体并抑制PD-1活性的抗体或其抗原结合部分。在一些实施例中,PD-1拮抗剂是拮抗性PD-1抗体。在一些实施例中,拮抗性PD-1抗体是OPDIVO(纳武单抗)、KEVITRUDA(派姆单抗)或MEDI-0680(AMP-514;W02012/145493)。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂可以是匹地利珠单抗(pidilizumab)(CT-011)。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是由与IgG1的Fc部分融合的PD-L2(B7-DC)的细胞外结构域组成的重组蛋白,被称为AMP-224。

[0452] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是PD-L1拮抗剂。在一些实施例中,PD-L1拮抗剂是拮抗性PD-L1抗体。在一些实施例中,PD-L1抗体是MPDL3280A(RG7446;W02010/077634)、德瓦鲁单抗(MEDI4736)、BMS-936559(W02007/005874)和MSB0010718C(W02013/79174)。

[0453] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是LAG-3拮抗剂。在一些实施例中,LAG-3拮抗剂是拮抗性LAG-3抗体。在一些实施例中,LAG3抗体是BMS-986016(W010/19570,W014/08218),或IMP-731或IMP-321(W008/132601,W0009/44273)。

[0454] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是CD137(4-1BB)激动剂。在一些实施例中,CD137(4-1BB)激动剂是激动性CD137抗体。在一些实施例中,CD137抗体是乌瑞鲁单抗(urelumab)或PF-05082566(W012/32433)。

[0455] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是GITR激动剂。在一些实施例中,GITR激动剂是激动性GITR抗体。在一些实施例中,GITR抗体是BMS-986153、BMS-986156、TRX-518(W0006/105021、W0009/009116)或MK-4166(W011/028683)。

[0456] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是吡啶胺(2,3)-双加氧酶(IDO)拮抗剂。在一些实施例中,IDO拮抗剂选自艾卡咪司他(epacadostat)(INCB024360,Incyte);因多莫得(indoximod)(NLG-8189,新联基因公司(NewLink Genetics Corporation));卡博替尼(Capmanitib)(INC280,诺华);GDC-0919(基因泰克/罗氏(Genentech/Roche));PF-06840003(辉瑞);BMS:F001287(Bristol-Myers Squibb(Bristol-Myers Squibb));Phy906/KD108(Phytoceutica);分解犬尿氨酸的酶(Kynase,IkenaOncology,先前称为Kyn治疗剂);以及NLG-919(W009/73620、W0009/1156652、W011/56652、W012/142237)。

[0457] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是OX40激动剂。在一些实施例中,OX40激动剂是激动性OX40抗体。在一些实施例中,OX40抗体是MEDI-6383或MEDI-6469。

[0458] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是OX40L拮抗剂。在一些实施例中,OX40L拮抗剂

是拮抗性OX40抗体。在一些实施例中,OX40L拮抗剂是RG-7888(W006/029879)。

[0459] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是CD40激动剂。在一些实施例中,CD40激动剂是激动性CD40抗体。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是CD40拮抗剂。在一些实施例中,CD40拮抗剂是拮抗性CD40抗体。在一些实施例中,CD40抗体是鲁卡木单抗(lucatumumab)或达西珠单抗(dacetuzumab)。

[0460] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是CD27激动剂。在一些实施例中,CD27激动剂是激动性CD27抗体。在一些实施例中,CD27抗体是瓦里木单抗(varlilumab)。

[0461] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是MGA271(针对B7H3)(W011/109400)。

[0462] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是阿巴伏单抗(abagovomab)、阿达木单抗(adecatumumab)、阿夫妥珠单抗(afutuzumab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、麻安莫单抗(anatumomab mafenatox)、阿泊珠单抗(apolizumab)、阿特珠单抗(atezolimumab)、艾维路单抗(avelumab)、布林莫单抗(blinatumomab)、BMS-936559、卡托莫西单抗(Catumaxomab)、德瓦鲁单抗、艾帕斯塔(epacadostat)、依帕珠单抗(epratuzumab)、因多莫得、奥英妥珠单抗(inotuzumab ozogamicin)、伊特鲁单抗(intelumumab)、伊派利单抗(ipilimumab)、伊萨土西单抗(isatuximab)、拉立珠单抗(lambrolizumab)、MED14736、MPDL3280A、纳武单抗、奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)、奥卡拉珠单抗(ocaratuzumab)、奥伐木单抗(ofatumumab)、奥拉他单抗(olatatumab)、派立珠单抗、皮立珠单抗(pidilizumab)、利妥昔单抗(Rituximab)、替西单抗(ticilimumab)、萨马里珠单抗(samalizumab)或曲美单抗。

[0463] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是免疫刺激性药剂。例如,阻断PD-1和PD-L1抑制轴的抗体可以释放活化的肿瘤反应性T细胞,并且已经在临床试验中展示以诱导不断增加的肿瘤组织学中的持久抗肿瘤响应,包括一些通常不被视为免疫疗法敏感的肿瘤类型。参见例如,Okazaki, T.等人(2013)《自然免疫学(Nat. Immunol.)》,14,1212-1218;Zou等人(2016)《科学转化医学(Sci. Transl. Med.)》,8. 抗PD-1抗体纳武单抗(OPDIVO<sup>®</sup>, Bristol-Myers Squibb,也被称为ONO-4538、MDX1106和BMS-936558)已经显示出在先前抗血管生成疗法期间或之后经历疾病进展的患有RCC的患者中改善总存活率的潜力。

[0464] 在一些实施例中,免疫调节性治疗剂特异性地诱导肿瘤细胞的凋亡。可以用于本发明中的经批准的免疫调节性治疗剂包括泊利度胺(POMALYST<sup>®</sup>, Celgene);来那度胺(REVLIMID<sup>®</sup>, Celgene);巨大戟醇甲基丁烯酸酯(PICATO<sup>®</sup>, LEO Pharma)。

[0465] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是癌症疫苗。在一些实施例中,癌症疫苗选自西普鲁塞-T(sipuleucel-T)(PROVENGE<sup>®</sup>, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals),其已被批准用于治疗无症状或最少症状的转移性耐去势(激素难治性)前列腺癌;以及talimogene laherparepvec(IMLYGIC<sup>®</sup>, 拜维/安津(BioVex/Amgen), 先前被称为T-VEC),一种批准用于治疗黑色素瘤中不可切除的皮肤、皮下和结节病变的经基因修饰的溶瘤病毒疗法。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂选自溶瘤病毒疗法,例如pexastimogene devacirepvec(PexaVec/JX-594, SillaJen/前身为Jennerex生物治疗公司(SillaJen/formerly Jennerex Biotherapeutics)),一种经工程改造以表达GM-CSF的用于肝细胞癌(NCT02562755)和黑色素瘤(NCT00429312)的胸苷激酶-(TK-)缺乏牛痘病毒;pelareorep(REOLYSIN<sup>®</sup>, 溶瘤生物科技公司(Oncolytics Biotech)),一种在包括结直肠癌

(NCT01622543)、前列腺癌(NCT01619813)、头颈部鳞状细胞癌(NCT01166542)、胰腺癌(NCT00998322)和非小细胞肺癌(NSCLC)(NCT 00861627)的多种癌症中在未经RAS活化的细胞中不复制的呼吸性肠孤儿病毒(呼肠孤病毒)的变体;enadenotucirev(NG-348, PsiOxus, 以前称为ColoAd1), 一种在卵巢癌(NCT02028117)、转移性或晚期上皮肿瘤(例如结直肠癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌和唾液腺癌)(NCT02636036)中的经工程改造以表达对T细胞受体CD3蛋白具有特异性的全长CD80和抗体片段的腺病毒;ONCOS-102(Targovax/前身为Oncos(Targovax/formerly Oncos)), 一种在黑色素瘤(NCT03003676)和腹膜疾病、结直肠癌或卵巢癌(NCT02963831)中经工程改造以表达GM-CSF的腺病毒;GL-ONC1(GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), 在腹膜癌病(NCT01443260)、输卵管癌、卵巢癌(NCT 02759588)中研究的经工程改造以分别表达 $\beta$ -半乳糖苷酶( $\beta$ -gal)/ $\beta$ 葡萄糖醛酸苷酶或 $\beta$ -gal/人类钠碘同向运输蛋白(human sodium iodide symporter; hNIS)的牛痘病毒;或CG0070(Cold Genesys), 一种在膀胱癌(NCT02365818)中经工程改造以表达GM-CSF的腺病毒。

[0466] 在一些实施例中, 免疫肿瘤学药剂选自JX-929(SillaJen/前身为Jennerex生物治疗公司), 一种经工程改造以表达胞嘧啶脱胺酶的缺乏TK和牛痘生长因子的牛痘病毒, 其能够将前药5-氟胞嘧啶转化成细胞毒性药物5-氟尿嘧啶;TG01和TG02(Targovax/前身为Oncos), 靶向难以治疗的RAS突变的基于肽的免疫治疗药剂;和TILT-123(TILT生物治疗公司), 一种经工程改造的腺病毒, 其被称为:Ad5/3-E2F-delta24-hTNF $\alpha$ -IRES-hIL20;以及VSV-GP(维乐治疗公司(Vira Therapeutics)), 一种经工程改造以表达淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)的糖蛋白(GP)的水疱性口炎病毒(VSV), 其可以进一步被工程改造以表达被设计以产生抗原特异性CD8<sup>+</sup>T细胞响应的抗原。

[0467] 在一些实施例中, 免疫肿瘤学药剂是经工程改造以表达嵌合抗原受体或CAR的T细胞。经工程改造以表达此类嵌合抗原受体的T细胞被称为CAR-T细胞。

[0468] 已经构建了由结合结构域组成的CAR, 所述结合结构域可以来源于天然配体、来源于对细胞表面抗原特异性的单克隆抗体的单链可变片段(scFv), 融合至作为T细胞受体(TCR)的功能性末端的胞内结构域, 例如能够在T淋巴细胞中产生活化信号的来自TCR的CD3- $\zeta$ 信号传导结构域。在抗原结合时, 此类CAR连接至效应细胞中的内源性信号传导通路, 并且生成类似于由TCR复合物引发的激活信号的激活信号。

[0469] 例如, 在一些实施例中, CAR-T细胞是美国专利8,906,682(June等人; 据此通过引用以其整体并入)中描述的细胞之一, 该美国专利公开了CAR-T细胞, 所述CAR-T细胞被工程改造为包含具有抗原结合结构域(例如结合至CD19的结构域)的细胞外结构域, 其融合至T细胞抗原受体复合物 $\zeta$ 链(例如CD3 $\zeta$ )的细胞内信号传导结构域。当在T细胞中表达时, CAR能够基于抗原结合特异性重新引导抗原识别。在CD19的情况下, 抗原在恶性B细胞上表达。当前超过200个在各种适应症中采用CAR-T的临床试验正在进展中。[<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>]。

[0470] 在一些实施例中, 免疫刺激性药剂是视网膜酸受体相关孤儿受体 $\gamma$ (ROR $\gamma$ t)的活化剂。ROR $\gamma$ t是在CD4<sup>+</sup>(Th17)和CD8<sup>+</sup>(Tc17)T细胞的17型效应亚群的分化和维持以及表达IL-17的先天性免疫细胞亚群如NK细胞的分化中具有关键作用的转录因子。在一些实施例中, ROR $\gamma$ t的活化剂是LYC-55716(Lycera), 其目前正在用于治疗实体瘤(NCT02929862)的临床试验中进行评估。

[0471] 在一些实施例中,免疫刺激性药剂是toll样受体(TLR)的激动剂或活化剂。合适的TLR活化剂包括TLR9的激动剂或活化剂,例如SD-101(Dynavax)。SD-101是免疫刺激性CpG,其正在针对B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和其他淋巴瘤(NCT02254772)进行研究。可以用于本发明中的TLR8的激动剂或活化剂包括莫托莫德(VTX-2337,VentiRx Pharmaceuticals),其正在针对头颈部鳞状细胞癌(NCT02124850)和卵巢癌(NCT02431559)进行研究。

[0472] 可以用于本发明中的其他免疫肿瘤学药剂包括乌瑞鲁单抗(BMS-663513,Bristol-Myers Squibb),一种抗CD137单克隆抗体;瓦里木单抗(varlilumab)(CDX-1127,Celldex Therapeutics),一种抗CD27单克隆抗体;BMS-986178(Bristol-Myers Squibb),一种抗OX40单克隆抗体;利瑞路单抗(lirilumab)(IPH2102/BMS-986015,Innate Pharma,Bristol-Myers Squibb),一种抗KIR单克隆抗体;莫利珠单抗(monalizumab)(IPH2201,Innate Pharma,AstraZeneca),一种抗NKG2A单克隆抗体;安利西单抗(andedaliximab)(GS-5745,吉利德科学公司(Gilead Sciences)),一种抗MMP9抗体;MK-4166(默克公司(Merck&Co.)),一种抗GITR单克隆抗体。

[0473] 在一些实施例中,免疫刺激性药剂选自埃罗妥珠单抗(elotuzumab)、米伐木肽(mifamurtide)、toll样受体的激动剂或活化剂和ROR  $\gamma$  t的活化剂。

[0474] 在一些实施例中,免疫刺激性治疗剂是重组人白介素15(RhIL-15)。rhIL-15已在临床中作为黑色素瘤和肾细胞癌(NCT01021059和NCT01369888)和白血病(NCT02689453)的疗法进行测试。在一些实施例中,免疫刺激性药剂是重组人白介素12(RhIL-12)。在一些实施例中,基于IL-15的免疫疗法是异源二聚体IL-15(hetIL-15,Novartis/Admune),一种由内源性IL-15的合成形式与可溶性IL-15结合蛋白IL-15受体 $\alpha$ 链复合构成的融合复合物(IL15:sIL-15RA),其已经在1期临床试验中针对黑色素瘤、肾细胞癌、非小细胞肺癌和头颈部鳞状细胞癌(NCT02452268)进行测试。在一些实施例中,重组人白介素12(RhIL-12)是NM-IL-12(Neumedicines公司)、NCT02544724或NCT02542124。

[0475] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂选自Jerry L.Adams等人,“免疫肿瘤学中小分子的巨大机会(Big opportunities for small molecules in immuno-oncology)”,《癌症疗法(Cancer Therapy)》2015,第14卷,第603-622页中所述的免疫肿瘤学药剂,该文献的内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂选自Jerry L.Adams等人的表1中描述的实例。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是靶向选自Jerry L.Adams等人的表2中列出的那些的靶向免疫肿瘤学标靶的小分子。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是选自Jerry L.Adams等人的表2中列出的小分子药剂的小分子药剂。

[0476] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂选自Peter L.Toogood,“小分子免疫肿瘤学治疗药剂(Small molecule immuno-oncology therapeutic agents)”,《生物有机与药物化学快报(Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters)》2018,第28卷,第319-329页中所述的小分子免疫肿瘤学药剂,该文献的内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是靶向如Peter L.Toogood中所述的通路的药剂。

[0477] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂选自Sandra L.Ross等人,“Bi特异性T细胞接合子(BITE®)抗体构建体可以介导旁观者肿瘤细胞杀伤”,PLoS ONE 12(8):e0183390中描述的免疫肿瘤学药剂,该文献的内容通过引用以其整体并入本文。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是双特异性T细胞接合子(BITE®)抗体构建体。在一些实施例中,双特异性T细

胞接合子(BITE®)抗体构建体是CD19/CD3双特异性抗体构建体。在一些实施例中,双特异性T细胞接合子(BITE®)抗体构建体是EGFR/CD3双特异性抗体构建体。在一些实施例中,双特异性T细胞接合子(BITE®)抗体构建体活化T细胞。在一些实施例中,双特异性T细胞接合子(BITE®)抗体构建体活化T细胞,其释放诱导细胞间粘附分子1(ICAM-1)和FAS在旁观者细胞上的上调的细胞因子。在一些实施例中,双特异性T细胞接合子(BITE®)抗体构建体活化T细胞,所述T细胞导致诱导旁观者细胞裂解。在一些实施例中,旁观者细胞在实体瘤中。在一些实施例中,正在裂解的旁观者细胞接近BITE®活化的T细胞。在一些实施例中,旁观者细胞包含肿瘤相关抗原(TAA)阴性癌细胞。在一些实施例中,旁观者细胞包含EGFR阴性癌细胞。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是阻断PD-L1/PD1轴和/或CTLA4的抗体。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是离体扩增的肿瘤浸润性T细胞。在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是双特异性抗体构建体或嵌合抗原受体(CAR),其将T细胞与肿瘤相关表面抗原(TAA)直接连接。

[0478] 示例性的免疫检查点抑制剂

[0479] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是如本文所述的免疫检查点抑制剂。

[0480] 如本文所用,术语“检查点抑制剂”涉及可用于预防癌细胞避开患者的免疫系统的药剂。抗肿瘤免疫破坏的主要机制之一被称为“T细胞耗竭”,其由长期暴露于引起抑制性受体的上调的抗原引起。这些抑制性受体用作免疫检查点以便防止不受控制的免疫反应。

[0481] PD-1以及例如细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)、B和T淋巴细胞衰减因子(BTLA; CD272)、T细胞免疫球蛋白和粘蛋白域-3(Tim-3)、淋巴细胞活化基因-3(Lag-3; CD223)和其他受体的共抑制性受体经常被称为检查点调节因子。它们充当分子“门卫”,其允许细胞外信息指示细胞周期进展和其他细胞内信号传导过程是否应进行。

[0482] 在一些实施例中,免疫检查点抑制剂是针对PD-1的抗体。PD-1结合至程序性细胞死亡1受体(PD-1),以防止受体结合至抑制性配体PDL-1,从而超越肿瘤抑制宿主抗肿瘤免疫应答的能力。

[0483] 在一些实施例中,检查点抑制剂是生物治疗剂或小分子。在一些实施例中,检查点抑制剂是单克隆抗体、人源化抗体、完全人抗体、融合蛋白或其组合。在一些实施例中,检查点抑制剂抑制选自CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配体或其组合的检查点蛋白。在一些实施例中,检查点抑制剂与选自CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK 1、CHK2、A2aR、B-7家族配体或其组合的检查点蛋白的配体相互作用。在一些实施例中,检查点抑制剂是免疫刺激性药剂、T细胞生长因子、白介素、抗体、疫苗或其组合。在一些实施例中,白介素是IL-7或IL-15。在一些实施例中,白介素是糖基化IL-7。在另一个方面,疫苗是树突状细胞(DC)疫苗。

[0484] 检查点抑制剂包括以统计学显著的方式阻断或抑制免疫系统的抑制通路的任何药剂。此类抑制剂可以包括小分子抑制剂,或者可以包括结合至免疫检查点受体或抗体并阻断或抑制免疫检查点受体或抗体的抗体或其抗原结合片段,所述免疫检查点受体或抗体结合至免疫检查点受体配体并阻断或抑制免疫检查点受体配体。可以作为阻断或抑制目标的说明性检查点分子包括但不限于CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、

GAL9、LAG3、TIM3、VISTA、KIR、2B4 (属于CD2家族分子并且在所有NK、 $\gamma\delta$ 和记忆CD8<sup>+</sup> ( $\alpha\beta$ ) T细胞上表达)、CD160 (还被称为BY55)、CGEN-15049、CHK 1和CHK2激酶、A2aR和各种B-7家族配体。B7家族配体包括但不限于B7-1、B7-2、B7-DC、B7-H1、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H5、B7-H6和B7-H7。检查点抑制剂包括抗体或其抗原结合片段、其他结合蛋白、生物治疗剂或小分子,其结合至并阻断或抑制以下中的一或多者的活性:CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD 160和CGEN-15049。说明性的免疫检查点抑制剂包括但不限于曲美单抗(CTLA-4阻断抗体)、抗OX40、PD-L1单克隆抗体(抗B7-H1;MEDI4736)、MK-3475(PD-1阻断剂)、纳武单抗(抗PD1抗体)、CT-011(抗PD1抗体)、BY55单克隆抗体、AMP224(抗PDL1抗体)、BMS-936559(抗PDL1抗体)、MPLDL3280A(抗PDL1抗体)、MSB0010718C(抗PDL1抗体)和伊匹单抗(抗CTLA-4检查点抑制剂)。检查点蛋白配体包括但不限于PD-L1、PD-L2、B7-H3、B7-H4、CD28、CD86和TIM-3。

[0485] 在某些实施例中,免疫检查点抑制剂选自PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂和CTLA-4拮抗剂。在一些实施例中,检查点抑制剂选自纳武单抗(OPDIVO®)、伊匹单抗(YERVOY®)和派立珠单抗(KEYTRUDA®)。在一些实施例中,检查点抑制剂选自纳武单抗(抗PD-1抗体,OPDIVO®,Bristol-Myers Squibb);派立珠单抗(抗PD-1抗体,KEYTRUDA®,Merck);伊匹单抗(抗CTLA-4抗体,YERVOY®,Bristol-Myers Squibb);德瓦鲁单抗(抗PD-L1抗体,IMFINZI®,AstraZeneca)和阿特殊单抗(抗PD-L1抗体,TECENTRIQ®,Genentech)。

[0486] 在一些实施例中,检查点抑制剂选自由以下组成的群组:兰利珠单抗(lambrolizumab)(MK-3475)、纳武单抗(BMS-936558)、皮立珠单抗(CT-011)、AMP-224、MDX-1105、MEDI4736、MPDL3280A、BMS-936559、伊匹单抗、利瑞路单抗、IPH2101、帕博利珠单抗(KEYTRUDA®)和曲美单抗。

[0487] 在一些实施例中,免疫检查点抑制剂是REGN2810(Regeneron),一种在患有基底细胞癌(NCT03132636)、NSCLC(NCT03088540)、皮肤鳞状细胞癌(NCT02760498)、淋巴瘤(NCT02651662)和黑色素瘤(NCT03002376)的患者中测试的抗PD-1抗体;皮立珠单抗(CureTech),又称为CT-011,一种在临床试验中用于弥漫性大B细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤的结合至PD-1的抗体;阿维鲁单抗(avelumab)(BAVENCIO®,Pfizer/Merck KGaA),又称为MSB0010718C),一种在临床试验中用于非小细胞肺癌、梅克尔氏细胞癌、间皮瘤、实体瘤、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、头颈癌和胃癌的完全人类IgG1抗PD-L1抗体;或PDR001(Novartis),一种在临床试验中用于非小细胞肺癌、黑色素瘤、三阴性乳癌和晚期或转移性实体瘤的结合至PD-1的抑制性抗体。曲美单抗(CP-675,206;Astrazeneca)是已经在针对多种适应症的临床试验中进行研究的针对CTLA-4的全人类单克隆抗体,所述适应症包括:间皮瘤、结直肠癌、肾癌、乳癌、肺癌和非小细胞肺癌、胰管腺癌、胰脏癌、生殖细胞癌、头颈部鳞状细胞癌、肝细胞癌、前列腺癌、子宫内膜癌、肝脏中的转移癌、肝癌、大B细胞淋巴瘤、卵巢癌、宫颈癌、转移性多形性甲状腺癌、尿道上皮癌、输卵管癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、软组织肉瘤和黑色素瘤。AGEN-1884(Agenus)是在针对晚期实体瘤(NCT02694822)的1期临床试验中研究的抗CTLA4抗体。

[0488] 在一些实施例中,检查点抑制剂是含有蛋白质-3(TIM-3)的T细胞免疫球蛋白粘蛋

白的抑制剂。可以用于本发明中的TIM-3抑制剂包括TSR-022、LY3321367和MBG453。TSR-022 (Tesaro)是在实体瘤(NCT02817633)中进行研究的抗TIM-3抗体。LY3321367(Eli Lilly)是在实体瘤(NCT03099109)中进行研究的抗TIM-3抗体。MBG453(Novartis)是在晚期恶性肿瘤(NCT02608268)中进行研究的抗TIM-3抗体。

[0489] 在一些实施例中,检查点抑制剂是具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体或TIGIT(一种在某些T细胞和NK细胞上的免疫受体)的抑制剂。可以用于本发明中的TIGIT抑制剂包括BMS-986207(Bristol-Myers Squibb)、抗TIGIT单克隆抗体(NCT02913313);OMP-313M32(Oncomed);和抗TIGIT单克隆抗体(NCT03119428)。

[0490] 在一些实施例中,检查点抑制剂是淋巴细胞活化Gene-3(LAG-3)的抑制剂。可以用于本发明中的LAG-3抑制剂包括BMS-986016和REGN3767和IMP321。BMS-986016(Bristol-Myers Squibb),一种抗LAG-3抗体,正在神经胶质母细胞瘤和神经胶质肉瘤(NCT02658981)中进行研究。REGN3767(Regeneron),也是一种抗LAG-3抗体,并且正在恶性肿瘤(NCT03005782)中研究。IMP321(Immutep S.A.)是LAG-3-Ig融合蛋白,其正在黑色素瘤(NCT02676869)、腺癌(NCT02614833)和转移性乳腺癌(NCT00349934)中进行研究。

[0491] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括OX40激动剂。正在临床试验中进行研究的OX40激动剂包括PF-04518600/PF-8600(辉瑞)、一种在转移性肾癌(NCT03092856)和晚期癌症和肿瘤(NCT02554812;NCT05082566)中的激动性抗OX40抗体;GSK3174998(默克),一种在1期癌症试验(NCT02528357)中的激动性抗OX40抗体;MEDI0562(Medimmune/AstraZeneca),一种在晚期实体瘤(NCT02318394和NCT02705482)中的抗OX40抗体;MEDI6469,一种在患有结直肠癌(NCT02559024)、乳癌(NCT01862900)、头颈癌(NCT02274155)和转移性前列腺癌(NCT01303705)的患者中的激动性抗OX40抗体(Medimmune/AstraZeneca);以及BMS-986178(Bristol-Myers Squibb),一种在晚期癌症(NCT02737475)中的激动性抗OX40抗体。

[0492] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括CD137(也被称为4-1BB)激动剂。正在临床试验中进行研究的CD137激动剂包括乌图木单抗(utomilumab)(PF-05082566,辉瑞),一种在弥漫性大B细胞淋巴瘤(NCT02951156)以及晚期癌症和肿瘤(NCT02554812和NCT05082566)中的激动性抗CD137抗体;乌瑞鲁单抗(BMS-663513,Bristol-Myers Squibb),一种在黑色素瘤和皮肤癌(NCT02652455)以及神经胶质母细胞瘤和神经胶质肉瘤(NCT02658981)中的激动性抗CD137抗体;以及CTX-471(Compass Therapeutics),一种在转移性或局部晚期恶性病(NCT03881488)中的激动性抗CD137抗体。

[0493] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括CD27激动剂。正在临床试验中进行研究的CD27激动剂包括:瓦里木单抗(varlilumab)(CDX-1127,Celldex Therapeutics),头颈部鳞状细胞癌、卵巢癌、结直肠癌、肾细胞癌和神经胶质母细胞瘤(NCT02335918)、淋巴瘤(NCT01460134)以及神经胶质瘤和星形细胞瘤(NCT02924038)中的激动性抗CD27抗体。

[0494] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(GITR)激动剂。正在临床试验中进行研究的GITR激动剂包括:TRX518(Leap Therapeutics),一种在恶性黑色素瘤和其他恶性实体瘤(NCT01239134和NCT02628574)中的激动性抗GITR抗体;GWN323(诺华),一种在实体瘤和淋巴瘤(NCT02740270)中的激动性抗GITR抗体;INCAGN01876(Incyte/Agenus),一种在晚期癌症(NCT02697591和NCT03126110)中的激动性抗GITR抗体;MK-4166(默克),一种在实体瘤(NCT02132754)中的激动性抗GITR

抗体;和MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca),一种在晚期实体瘤 (NCT02583165) 中的具有人类IgG1 Fc结构域的激动性六聚GITR-配体分子。

[0495] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括诱导型T细胞共刺激剂 (IC0,也被称为CD278) 激动剂。正在临床试验中进行研究的ICOS激动剂包括:MEDI-570 (Medimmune),一种在淋巴瘤 (NCT02520791) 中的激动性抗ICOS抗体;GSK3359609 (默克),一种在1期 (NCT02723955) 中的激动性抗ICOS抗体;JTX-2011 (Jounce Therapeutics),一种在1期 (NCT02904226) 中的激动性抗ICOS抗体。

[0496] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括杀伤性IgG样受体 (KIR) 抑制剂。正在临床试验中进行研究的KIR抑制剂包括:利瑞路单抗 (lirilumab) (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb),一种在白血病 (NCT01687387、NCT02399917、NCT02481297、NCT02599649)、多发性骨髓瘤 (NCT02252263) 和淋巴瘤 (NCT01592370) 中的抗KIR抗体;骨髓瘤 (NCT01222286和NCT01217203) 中的IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma);以及IPH4102 (Innate Pharma),一种在淋巴瘤 (NCT02593045) 中的与长胞质尾部的三个结构域结合的抗KIR抗体 (KIR3DL2)。

[0497] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括CD47与信号调节性蛋白 $\alpha$  (SIRPa) 之间的相互作用的CD47抑制剂。正在临床试验中进行研究的CD47/SIRPa抑制剂包括:ALX-148 (Alexo Therapeutics),一种在1期 (NCT03013218) 中的结合至CD47并防止CD47/SIRPa介导的信号传导的(SIRPa)的拮抗性变体;TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics),一种在1期临床试验 (NCT02890368和NCT02663518) 中的通过连接SIRPa的CD47结合结构域的N端与人类IgG1的Fc结构域而产生、通过结合人类CD47而起作用并且预防其递送其“不许吞噬 (do not eat)”信号至巨噬细胞的可溶性重组融合蛋白;CC-90002 (Celgene),一种在白血病 (NCT02641002) 中的抗CD47抗体;以及在结直肠赘瘤和实体瘤 (NCT02953782)、急性骨髓白血病 (NCT02678338) 以及淋巴瘤 (NCT02953509) 中的Hu5F9-G4 (Forty Seven公司 (Forty Seven, Inc.))。

[0498] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括CD73抑制剂。正在临床试验中进行研究的CD73抑制剂包括MEDI9447 (Medimmune),一种在实体瘤 (NCT02503774) 中的抗CD73抗体;以及BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb),一种在实体瘤 (NCT02754141) 中的抗CD73抗体。

[0499] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括干扰素基因刺激蛋白 (STING,还被称为跨膜蛋白173或TMEM173) 的激动剂。正在临床试验中进行研究的STING的激动剂包括:MK-1454 (默克),一种在淋巴瘤 (NCT03010176) 中的激动性合成环状二核苷酸;和ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/诺华),一种在1期 (NCT02675439和NCT03172936) 中的激动性合成环状二核苷酸。

[0500] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括CSF1R抑制剂。正在临床试验中进行研究的CSF1R抑制剂包括:吡昔替尼 (pexidartinib) (PLX3397, Plexxikon),一种在结直肠癌、胰腺癌、转移性和晚期癌症 (NCT02777710) 以及黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、胃肠基质瘤 (GIST) 和卵巢癌 (NCT02452424) 中的CSF1R小分子抑制剂;以及IMC-CS4 (LY3022855, 礼来 (Lilly)),一种在胰腺癌 (NCT03153410)、黑色素瘤 (NCT03101254) 和实体瘤 (NCT02718911) 中的抗CSF-1R抗体;以及BLZ945 (4-[2((1R,2R)-2-羟基环己基氨基)-苯并噻唑-6-基氧基]-吡啶-2-羧酸甲基酰胺,诺华),一种在晚期实体瘤 (NCT02829723) 中的

CSF1R的口服可用的抑制剂。

[0501] 可以用于本发明中的检查点抑制剂包括NKG2A受体抑制剂。正在临床试验中进行研究的NKG2A受体包括莫纳珠单抗(monalizumab) (IPH2201, Innate Pharma), 一种在头颈癌瘤(NCT02643550)和慢性淋巴细胞性白血病(NCT02557516)中的抗NKG2A抗体。

[0502] 在一些实施例中,免疫检查点抑制剂选自纳武单抗、帕博利珠单抗、伊匹单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、阿特珠单抗或皮立珠单抗。

[0503] 本发明化合物还可以与已知的治疗方法,例如施用激素或放射物组合使用。在某些实施例中,所提供化合物用作放射增敏剂,尤其用于治疗对放射疗法表现出不良敏感性的肿瘤。

[0504] 本发明的化合物可以单独施用或与一种或多种其他治疗化合物组合施用,可能的组合疗法采取固定组合的形式或本发明的化合物与一种或多种其他治疗化合物的施用交错或彼此独立给予或固定组合与一种或多种其他治疗化合物的组合施用。除此之外或另外,本发明的化合物可以与化学疗法、放射疗法、免疫疗法、光疗法、外科手术介入或这些的组合组合地施用以特别用于肿瘤疗法。长期疗法同样是不可能的,如在如上所述的其他治疗策略的背景下的辅助疗法一样。其他可能的治疗是在肿瘤消退后维持患者状态的疗法,或甚至是化学预防疗法,例如在有风险的患者中。

[0505] 这些另外的药剂可以作为多剂量方案的一部分与含本发明化合物的组合物分开施用。可替代地,那些药剂可以是单个剂型的一部分,其与本发明的化合物一起混合在单个组合物中。如果作为多剂量方案的一部分施用,则所述两种活性剂可以同时、顺序地或在彼此相隔一段时间(通常彼此相隔五小时)内递送。

[0506] 如本文所使用的,术语“组合”、“组合的”和相关术语是指根据本发明同时或顺序施用治疗剂。例如,可以将本发明的化合物与另一种治疗剂以单独的单位剂型同时或者顺序地施用或者以单次单位剂型一起施用。因此,本发明提供了一种单次单位剂型,所述剂型包括本发明的化合物、另外的治疗剂以及药学上可接受的载剂、佐剂或媒介物。

[0507] 可以与载体材料组合以产生单次剂型的本发明化合物和另外的治疗剂(在包括如上所述的另外的治疗剂的那些组合物中)两者的量将根据所治疗的主体和特定施用方式而有所不同。优选地,本发明的组合物应当被配置为使得可以施用0.01至100mg/kg体重/天剂量的本发明的化合物。

[0508] 在包括另外的治疗剂的那些组合物中,所述另外的治疗剂和本发明的化合物可以协同发挥作用。因此,此类组合物中另外的治疗剂的量将小于仅利用所述治疗剂的单一疗法中所需的量。在此类组合物中,可以施用剂为0.01-1,000 $\mu$ g/kg体重/天的另外治疗剂。

[0509] 存在于本发明的组合物中的另外的治疗剂的量将不超过通常在包括所述治疗剂作为唯一活性剂的组合物中施用的量。优选地,本发明公开的组合物中另外的治疗剂的量将在包括所述药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中通常存在的量的约50%到100%的范围内。

[0510] 本发明的化合物或其药物组合物还可以掺入到用于涂覆可植入医疗装置如假体、人工瓣膜、血管移植物、支架和导管的组合物中。例如,血管支架已被用于克服再狭窄(损伤后血管壁的再变窄)。然而,使用支架或其他可植入装置的患者会有凝块形成或血小板激活的风险。这些不期望的效果可以通过用包括激酶抑制剂的药学上可接受的组合物预涂覆装

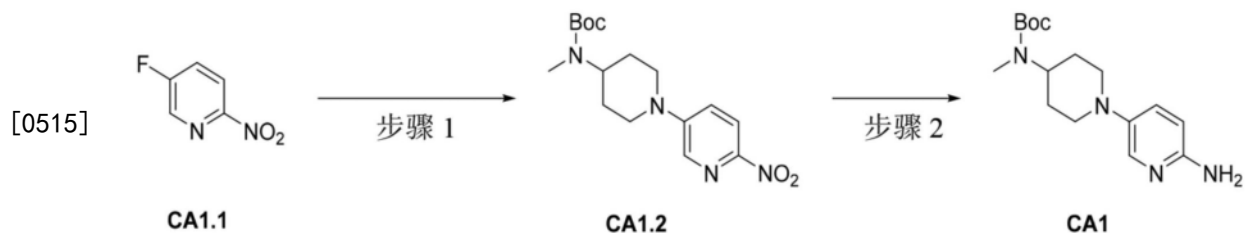
置来进行防止或减轻。涂覆有本发明的化合物的可植入装置是本发明的另一个实施例。

[0511] 例示

[0512] 如在下文的实例中描绘的,在某些示例性实施例中,根据以下一般程序制备化合物。应理解的是,尽管一般方法描绘了本发明的某些化合物的合成,但是以下一般方法和本领域普通技术人员已知的其他方法可以应用于如本文所描述的所有化合物和这些化合物中的每种化合物的子类 and 种类。本发明的另外的化合物通过与本文在实例中所描述的方法和本领域技术人员已知的方法基本上类似的方法制备。

[0513] 中间体的制备

[0514] 方法CA1- (1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(CA1)的合成



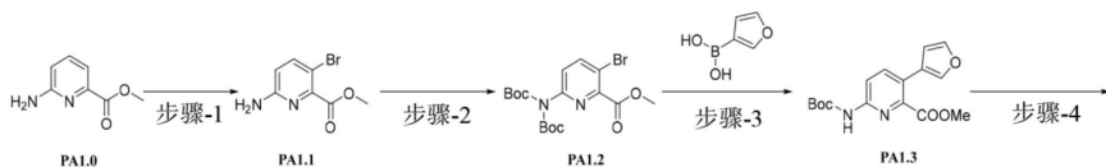
[0516] 步骤1. 甲基(1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(CA1.2)

[0517] 向反应小瓶中装入5-氟-2-硝基-吡啶(CA1.1) (0.66g, 4.67mmol)、甲基(哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(1.00g, 4.67mmol)和N,N-二异丙基乙胺(8.1mL, 46.66mmol)和DMSO(10mL)。在120°C下搅拌1.5小时之后,将反应混合物冷却至室温并倒入水(50mL)中。通过过滤收集沉淀物,并且在真空下干燥,以得到呈黄色固体的期望的产物(CA1.2) (1.6g, 100%)。m/z=275.2[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO): δ8.32(d, J=2.8Hz, 1H), 8.21-8.17(m, 1H), 7.54(dd, J=3.0, 9.3Hz, 1H), 4.28-4.20(m, 3H), 3.11(t, J=11.5Hz, 2H), 2.71(s, 3H), 1.79-1.66(m, 4H), 1.46-1.43(m, 9H)。

[0518] 步骤2. (1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(CA1)

[0519] 在Pd/C的情况下,将甲基(1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(CA1.2) (1.6g, 4.76mmol)在甲醇(30mL)中的溶液在大气压下氢化6小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,并且用甲醇洗涤。将滤液在真空中浓缩,以得到呈粉红色固体的产物(CA1) (1.25g, 86%)。m/z=245.1[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO): δ7.67(d, J=2.5Hz, 1H), 7.21(dd, J=3.0, 8.8Hz, 1H), 6.44(d, J=8.8Hz, 1H), 5.43(s, 2H), 3.89-3.88(m, 1H), 3.44(d, J=11.6Hz, 2H), 2.75(s, 3H), 2.64(d, J=11.6Hz, 2H), 1.89-1.76(m, 2H), 1.63(d, J=11.1Hz, 2H), 1.46(s, 9H)。

[0520] 方法PA1-5-环戊基-6-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-胺(PA1)的制备



[0521]



[0522] 步骤1:6-氨基-3-溴吡啶甲酸甲酯 (PA1.1)

[0523] 在室温下,在30分钟内向6-氨基吡啶甲酸甲酯 (PA1.0) (500g, 3289.4mmol, 1.0当量) 在乙腈 (12.5L) 中的溶液中分批添加N-溴代琥珀酰胺 (644g, 3618.4mmol, 1.1当量)。在室温下搅拌30分钟之后,将反应混合物用10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液 (3.0L) 淬灭,并且浓缩以去除乙腈。将残余物用10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液 (20L) 稀释,并且用在己烷中的50% 乙酸乙酯 (10L x 5) 提取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。用在己烷中的25% 乙酸乙酯的 (1L) 研磨残余物,以得到PA1.1。MS (ES) :  $m/z$  231-233  $[\text{M}+2]^+$ ,注:也形成了其他区域异构体 (6-氨基-5-溴吡啶甲酸甲酯),并且它经由二氧化硅纯化分离。通过 $^1\text{H}$  NMR和NOE分析来确认所需的区域异构体。

[0524] 步骤2:3-溴-6-(双(叔丁氧基羰基)氨基)吡啶甲酸甲酯 (PA1.2)

[0525] 向6-氨基-3-溴吡啶甲酸甲酯 (PA1.1) (1100g, 4782.6mmol, 1.0当量) 在THF (20L) 中的溶液中添加DMAP (116.7g, 956.5mmol, 0.2当量) 和Boc酸酐 (2502g, 11478.2mmol, 2.4当量)。在75°C下搅拌1.5小时之后,将反应物蒸发,并且将残余物用盐水溶液 (10L) 稀释,并且用乙酸乙酯 (2x 10L) 提取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,用在己烷中的5% 乙酸乙酯洗脱。将分离的材料用己烷 (4L) 研磨,以得到呈白色固体的PA1.2 (1700g, 82.79%)。MS (ES) :  $m/z$  431-433  $[\text{M}+2]^+$ 。

[0526] 步骤3:6-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-3-(呋喃-3-基)吡啶甲酸甲酯 (PA1.3)

[0527] 向用氮气流脱气20分钟的3-溴-6-(双(叔丁氧基羰基)氨基)吡啶甲酸酯 (PA1.2) (730g, 1693.7mmol, 1.0当量) 和呋喃硼酸 (379g, 3387.4mmol, 2.0当量) 和磷酸三钾 (1078.3g, 5086.2mmol, 3.0当量) 在1-4二噁烷 (5.85L) 和水 (1.46L) 中的溶液中添加双(三苯基膦)二氯化钯(II) (59.5g, 84.8mmol, 0.05当量)。在120°C下搅拌15分钟之后,将反应冷却至室温,并且收集有机层。将有机层通过硅藻土床过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用在己烷中的6.0%至10% 乙酸乙酯洗脱。通过正戊烷 (500mL) 研磨分离的材料,以得到PA1.3。MS (ES) :  $m/z$  418  $[\text{M}+1]^+$ 。

[0528] 步骤4:6-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-3-(四氢呋喃-3-基)吡啶甲酸甲酯 (PA1.4)

[0529] 向6-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-3-(呋喃-3-基)吡啶甲酸甲酯 (PA1.3) (191g, 456.9mmol, 1.0当量) 在甲醇 (1140mL) 和THF (955mL) 中的溶液中添加甲酸铵 (115.1g, 182.5mmol, 4.0当量)、乙酸 (133.7mL, 0.7V) 和20% 潮湿碳载氢氧化钯 (133.7g, 1:0.7W/W)。在氢气气氛下在室温下搅拌24小时之后,将反应混合物与通过相同方法制备的6个相同规模的其他批次合并。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并且将滤液在减压下浓缩。将滤液用

饱和碳酸氢钠(10L)溶液中和,并且用DCM(10L×3)提取,以得到PA1.4(1251g和92.6%)。MS (ES):m/z 423[M+1]<sup>+</sup>

[0530] 步骤5: (6-(羟基甲基)-5-(四氢呋喃-3-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(PA1.5)

[0531] 向6-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-3-(THF-3-基)吡啶甲酸甲酯(PA1.4)(250g, 592.4mmol, 1.0当量)在乙醇(2500mL)中的溶液中分批添加硼氢化钠(135g, 355.4mmol, 6.0当量)。在60℃下搅拌2小时之后,将反应混合物在减压下浓缩,用水(10L)稀释,并且用DCM(4x 10L)提取。将合并的有机层用盐水(10L)洗涤,通过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,并且在减压下浓缩,以得到PA1.5。将产物与以由相同方法制备的相同规模的4个其他批次合并。(640g, 73.49%),作为在室温下在2天后变为白色固体的无色胶状液体。MS (ES):m/z 295.0[M+1]<sup>+</sup>。

[0532] 步骤6和7: (6-((二甲基氨基)甲基)-5-(四氢呋喃-3-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(PA1.6)

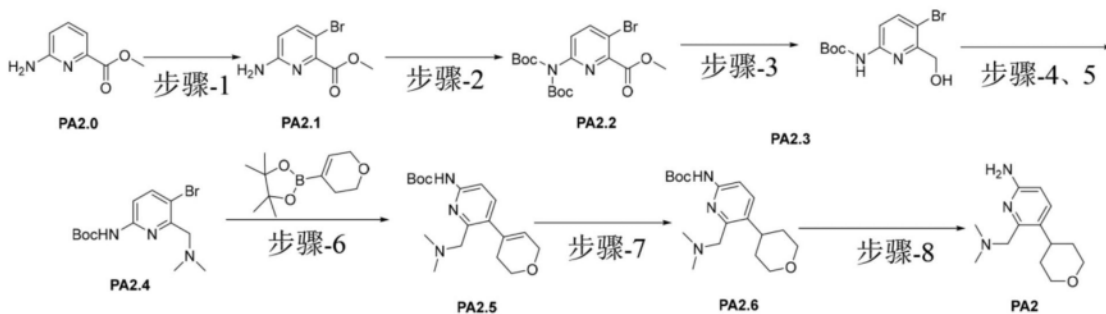
[0533] 在0℃下向(6-(羟甲基)-5-(THF-3-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(PA1.5)(440g, 149.6mmol, 1.0当量)在DCM(6.5L)中的溶液中逐滴添加N,N-二异丙基乙胺(581.4g, 448.9mmol, 3.0当量)。在搅拌20分钟之后,在0℃下缓慢添加甲磺酰氯(257.04g, 2244mmol, 1.5当量)。在0℃至室温下搅拌2小时之后,将反应混合物用DM水(1L)淬灭并且通过DCM(3x 2L)提取。将合并的有机层用盐水(10L)洗涤,穿过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,并且在减压下浓缩,以得到甲磺酸化中间体。将产物与通过相同方法制备的1个其他批次(200g规模)合并。(呈浅黄色液体的700g-粗品, 86.44%)。MS (ES):m/z 373.35[M+1]<sup>+</sup>。

[0534] 在室温下向甲磺酸化中间体(350g, 940.0mmol, 1.0当量)在乙腈(3.5L)中的溶液中逐滴添加N,N-二异丙基乙胺(529.23g, 423.0mmol, 4.5当量)和二甲胺盐酸盐(152.41g, 1880.0mmol和2.0当量)。在90℃下搅拌3小时之后,蒸发反应混合物以去除乙腈。将残余物在DM水(1500mL)中淬灭,并且通过DCM(3x 3L)提取。将合并的有机层用盐水(10L)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且在减压下浓缩,以得到PA1.6。将产物与通过相同方法制备的相同规模的其他1批合并。呈棕色半固体(700g, 定量产率)。MS (ES):m/z 322.39[M+1]<sup>+</sup>。

[0535] 步骤8: 5-环戊基-6-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-胺(PA1)

[0536] 在0℃下,向(6-((二甲基氨基)甲基)-5-(THF-3-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(PA1.6)(700g, 2180.7mmol, 1.0当量)在DCM(5.0L)中的溶液中添加三氟乙酸(2.1L, 3体积)。在70℃下搅拌2小时之后,将反应混合物蒸发。将残余物在DM水(2L)中稀释,并且通过庚烷(2x 1L)提取。将水层用10%氢氧化钠溶液中和,并且通过在DCM(4x 3L)中的15%甲醇提取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。将残余物用在己烷(1L)中的20%乙酸乙酯和二乙醚(500mL)研磨,以得到呈浅棕色固体的PA1。(330g, 68.47%)。MS (ES):m/z 222.30[M+1]<sup>+</sup>。

[0537] 方法PA2-6-((二甲基氨基)甲基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺(PA2)的制备



[0538]

[0539] 步骤1.6-氨基-3-溴吡啶甲酸甲酯 (PA2.1)

[0540] 在室温下,在30分钟内,向6-氨基吡啶甲酸甲酯 (PA2.0) (500g, 3289.4mmol, 1.0当量) 在乙腈 (12.5L) 中的溶液中分批添加N-溴代琥珀酰亚胺 (644g, 3618.4mmol, 1.1当量)。在室温下搅拌30分钟之后,将反应混合物用10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液 (3L) 淬灭并且蒸发以去除乙腈。将残余物用10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液 (20L) 稀释,并且用在己烷中的50% 乙酸乙酯 (10L x 5) 提取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。用在己烷中的25% 乙酸乙酯研磨残余物,以得到PA2.1 (6-氨基-3-溴吡啶甲酸甲酯)。将产物与以由相同方法制备的500g+250g+250g=总1.5kg规模的3个其他批次合并 (1300g, 57.07%)。MS (ES) :  $m/z$  231-233 [ $M+2$ ]<sup>+</sup>。注意:也形成了其他区域异构体 (6-氨基-5-溴吡啶甲酸甲酯),并且它可以经由二氧化硅纯化进行分离。通过<sup>1</sup>H NMR和NOE分析确认所需的区异构体。

[0541] 步骤2.3-溴-6-(双(叔丁氧基羰基)氨基)吡啶甲酸甲酯 (PA2.2)

[0542] 向6-氨基-3-溴吡啶甲酸甲酯 (PA2.1) (1100g, 4782.6mmol, 1.0当量) 在THF (20L) 中的溶液中添加DMAP (116.7g, 956.5mmol, 0.2当量) 和Boc酸酐 (2502g, 11478.2mmol, 2.4当量)。在75°C下搅拌1.5小时之后,将反应混合物在真空中浓缩,用盐水溶液稀释,并且用乙酸乙酯 (2x 10L) 提取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,用在己烷中的5% 乙酸乙酯洗脱。将分离的材料用己烷 (4L) 研磨,以得到呈白色固体的PA2.2 (1700g, 82.79%)。MS (ES) :  $m/z$  431-433 [ $M+2$ ]<sup>+</sup>。

[0543] 步骤3.(5-溴-6-(羟基甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (PA2.3)

[0544] 向3-溴-6-(双(叔丁氧基羰基)氨基)吡啶甲酸甲酯 (PA2.2) (50g, 116.27mmol, 1.0当量) 在乙醇 (200mL) 中的溶液中分批添加硼氢化钠 (26.3g, 697.6mmol, 6.0当量)。在70°C下搅拌2小时之后,将反应混合物在真空中浓缩,并且用水 (200mL) 缓慢淬灭,并提取到DCM (3x 150mL) 中。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤,穿过疏水过滤器,并且在减压下浓缩,以得到呈白色固体的PA2.3 (27g, 79%)。MS (ES) :  $m/z$  395 [ $M+1$ ]<sup>+</sup>

[0545] 步骤4、5.(5-溴-6-(二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (PA2.4)

[0546] 在0°C下向 (5-溴-6-(羟基甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (PA2.3) (22.2g, 73.2mmol, 1.0当量) 和N,N-二异丙基乙胺 (33.3g, 256.3mmol, 3.5当量) 在DCM (200mL) 中的溶液中添加甲烷磺酰氯 (12.5g, 109.8mmol, 1.5当量)。在搅拌30分钟之后,将反应用水 (100mL) 淬灭,并且用乙酸乙酯 (3x 40mL) 提取。将合并的有机层用盐水洗涤,穿过疏水过滤器,并且在减压下浓缩,以得到甲磺酸酯中间体。

[0547] 向溶解于乙腈 (200mL) 中的甲磺酸酯中间体中添加二甲胺 (15g, 183.0mmol, 2.5当量) 和N,N-二异丙基乙胺 (33.3g, 256.3mmol, 3.5当量)。在70°C下搅拌1小时之后,将反应用水 (100mL) 淬灭,并且提取到乙酸乙酯 (3x 40mL) 中。将合并的有机层用盐水洗涤,通过疏水

过滤器,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用50%乙酸乙酯/己烷洗脱,以得到(PA2.4) (17.0g, 94.3%)。MS (ES):  $m/z$  330  $[M+H]^+$

[0548] 步骤6. (5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(PA2.5)

[0549] 向(5-溴-6((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(PA2.4) (50g, 151.5mmol, 1.0当量)在1,4-二噁烷:水(400mL:100mL)中的溶液中添加2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(47.7g, 227.2mmol, 1.5当量)和磷酸三钾(96.3g, 454.5mmol, 3.0当量)。在用 $N_2$ 脱气15分钟之后,添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II) (11.9g, 15.1mmol, 0.1当量)。在140℃下搅拌4小时之后,将反应混合物冷却至室温,用水(1L)稀释,并且用乙酸乙酯(2x 2L)提取。将合并的有机提取物用盐水(1L)洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,用在DCM中的2.1%甲醇洗脱,以得到PA2.5 (40g, 79%), MS (ES):  $m/z$  334.2  $[M+H]^+$

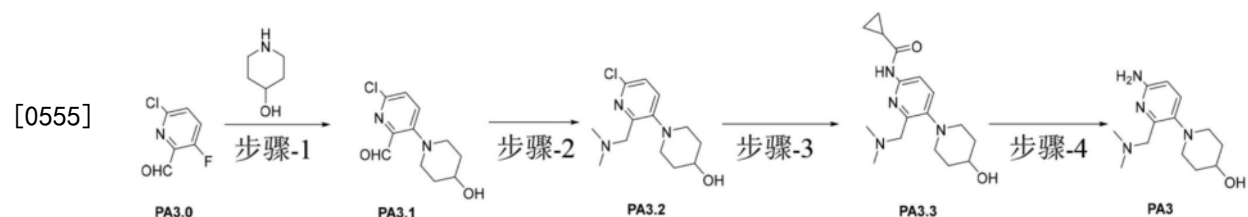
[0550] 步骤7. (6-((二甲基氨基)甲基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(PA2.6)

[0551] 向氢氧化钡(130g)在甲醇(600mL)和THF(40mL)中的悬浮液中添加(5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-((二甲基氨基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(PA2.5) (130g, 1.0当量)。在室温下使氢气吹扫通过反应混合物4小时。在反应完成之后,将反应混合物通过硅藻土床过滤,并用甲醇洗涤。将滤液在减压下浓缩,以得到PA2.6 (120g, 91.75%)。MS (ES):  $m/z$  336.2  $[M+H]^+$

[0552] 步骤8. 6-((二甲基氨基)甲基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺(PA2)

[0553] 向(6-((二甲基氨基)甲基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(PA2.6) (120g, 356.9mmol, 1.0当量)在DCM(1.2L)中的溶液中缓慢添加三氟乙酸(360mL)。在55℃下搅拌2小时之后,将反应混合物使用饱和氢氧化钠溶液中和,并且用在DCM中的10%甲醇(4x 10L)提取。将合并的有机层在减压下浓缩,以得到PA2 (66g, 78.40%)。MS (ES):  $m/z$  236.1  $[M+H]^+$

[0554] 方法PA3-1-(6-氨基-2-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇(PA3)的制备



[0556] 步骤1. 6-氯-3-(4-羟基哌啶-1-基)吡啶甲醛(PA3.1)

[0557] 向6-氯-3-氟吡啶甲醛PA3.0 (1.0g, 6.28mmol, 1.0当量)和哌啶-4-醇(1.0g, 10.04mmol, 1.6当量)在 $N,N$ -二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中添加碳酸钾(2.6g, 18.84mmol, 3.0当量)。在100℃下搅拌1小时之后,将反应混合物冷却至室温,用冰冷的水(100mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3x 40mL)提取。将合并的有机提取物用盐水(80mL)洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,用在己烷中的30%乙酸乙酯梯度洗脱,以得到PA3.1 (1.2g, 79.54%), MS (ES):  $m/z$  241.07  $[M+H]^+$

[0558] 步骤2.1- (6-氯-2-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇 (PA3.2)

[0559] 在0℃下,向用二甲胺气体吹扫30分钟的PA3.1 (1.2g, 5.00mmol, 1.0当量) 在1,2-二氯乙烷 (20mL) 和乙酸 (2.4mL) 中的冷却的溶液中分批添加三乙酰氧基硼氢化钠 (7.4g, 35mmol, 7.0当量)。在室温下搅拌16小时之后,将反应混合物用冰冷的水 (100mL) 稀释,并且用DCM (4x 40mL) 提取。将合并的有机提取物用盐水 (90mL) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,用在DCM中的3.0% 甲醇梯度洗脱,以得到PA3.2 (0.450g, 33.46%), MS (ES) :m/z 270.2 [M+H]<sup>+</sup>

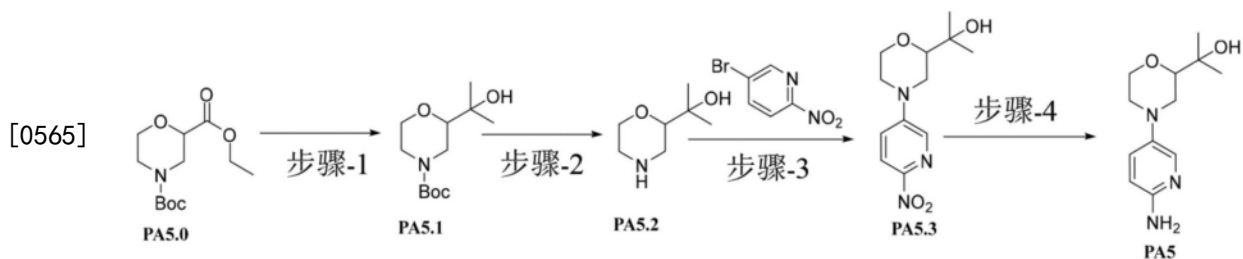
[0560] 步骤3.N- (6-((二甲基氨基)甲基)-5-(4-羟基哌啶-1-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺 (PA3.3)

[0561] 向1- (6-氯-2-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇PA3.2 (0.45g, 1.67mmol, 1.0当量) 在1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加环丙基甲酰胺 (0.156g, 1.83mmol, 1.1当量) 和碳酸钾 (0.691g, 5.01mmol, 3.0当量)。在用氮气脱气10分钟之后,在氮气气氛下添加4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基咕吨 (0.19g, 0.334mmol, 0.2当量) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.152g, 0.167mmol, 0.1当量)。在120℃下搅拌4小时之后,将反应混合物用水 (100mL) 稀释,并且提取到乙酸乙酯 (100mL x 3) 中。将合并的有机层用盐水溶液 (50mL) 洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物使用combi-flash二氧化硅纯化,用7% 甲醇/DCM洗脱,以得到PA3.3 (0.3g, 66%)。MS (ES) :m/z 360.35 [M+H]<sup>+</sup>。

[0562] 步骤4.1- (6-氨基-2-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇 (PA3)

[0563] 向N- (6-((二甲基氨基)甲基)-5-(4-羟基哌啶-1-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺 (0.5g, 1.85mmol, 1.0当量) 在甲醇 (7mL) 中的溶液中添加5N氢氧化钠 (2.2mL, 11.1mmol, 6.0当量) 的溶液。在60℃下搅拌16小时之后,将反应混合物倒入冰冷的水中 (100mL), 并且用10% 氯仿/异丙醇 (100mL x 3) 提取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。将残余物通过用二乙醚 (20mL x 2) 研磨进行纯化,以得到PA3 (0.3g, 76.3%)。MS (ES) :m/z 251.35 [M+H]<sup>+</sup>

[0564] 方法PA5-2- (4- (6-氨基吡啶-3-基)吗啉-2-基)丙-2-醇 (PA5) 的制备



[0566] 步骤1.2- (2-羟基丙-2-基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (PA5.1)

[0567] 在0℃下,向吗啉-2,4-二羧酸4- (叔丁基) 酯2-乙酯 (PA5.0) (10g, 38.61mmol, 1.0当量) 在THF (100mL) 中的溶液中逐滴添加甲基溴化镁溶液 (在乙醚中的3.0M) (100mL)。在室温下搅拌15分钟之后,将反应混合物在水 (500mL) 中淬灭,并且用乙酸乙酯 (3x 100mL) 提取。将合并的有机提取物用盐水 (200mL) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。残余物在无需进一步纯化的情况下被用于下一步骤。PA5.1 (12.0g, 定量%) MS (ES) :m/z 245.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0568] 步骤2.2- (吗啉-2-基)丙-2-醇 (PA5.2)

[0569] 在0℃下,向(PA5.1) (10.0g, 40.81mmol, 1.0当量)在DCM(100mL)中的溶液中逐滴添加三氟乙酸(35mL)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。在反应完成后,将反应混合物在减压下浓缩,用DCM(250mL)提取。将有机层在减压下浓缩,以得到固体材料,其在无需进一步纯化的情况下被用于下一步骤。PA5.2(13g, 定量%)MS(ES):m/z 146.1[M+H]<sup>+</sup>

[0570] 步骤3.2-(4-(6-硝基吡啶-3-基)吗啉-2-基)丙-2-醇(PA5.3)

[0571] 向5-溴-2-硝基吡啶(7.0g, 0.034mol, 1.0当量)在1,4-二噁烷(65.0mL)中的溶液中添加2-(吗啉-2-基)丙-2-醇(PA5.2) (4.96g, 0.034mol, 1.0当量)和磷酸三钾(21.65g, 0.102mol, 3.0当量)。在用氩气脱气20分钟之后,添加三(二亚苄基丙酮)钯(0) (3.1g, 0.0034mmol, 0.1当量)和xantphos(39.3g, 0.068mol, 0.2当量)。在120℃下搅拌3小时之后,将反应混合物倒入水(250mL)中,并且用乙酸乙酯(300mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水溶液(200mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(在己烷中的0-40%乙酸乙酯梯度洗脱)纯化,以得到PA5.3(5.0g, 38.80%)。MS(ES):m/z 267.12(M+H)<sup>+</sup>。

[0572] 步骤4.2-(4-(6-氨基吡啶-3-基)吗啉-2-基)丙-2-醇(PA5)

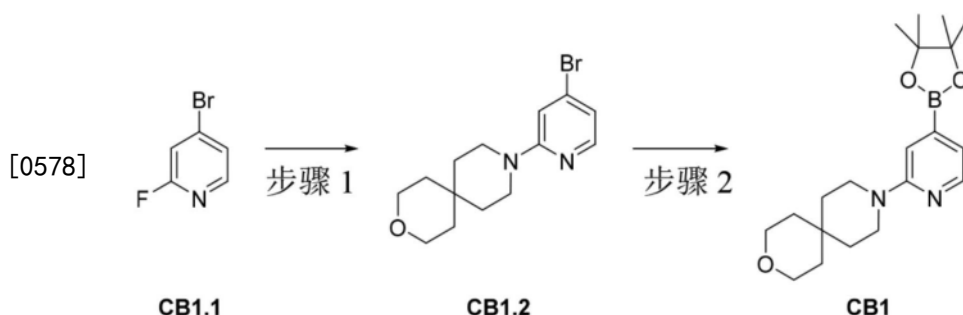
[0573] 在氮气气氛下,向10% Pd/C(2.2g)在甲醇(50mL)中的悬浮液中添加2-(4-(6-硝基吡啶-3-基)吗啉-2-基)丙-2-醇(PA5.3) (4.0g, 14.97mmol, 1.0当量)在甲醇(10mL)中的溶液。在将H<sub>2</sub>(气体)鼓泡到反应混合物中3小时之后,将反应混合物通过硅藻土床过滤并且用甲醇洗涤。将滤液在减压下浓缩,以得到PA5(2.2g, 61.9%)。MS(ES):m/z 237.18[M+H]<sup>+</sup>。

[0574] 表A1中的下列苯胺中间体根据如上文所描述的任何中间体方法PA1-PA5制备。

[0575] 表A1

#	结构	方法	#	结构	方法
[0576] PA4		1-(6-氨基-2-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)-4-(甲氧基甲基)哌啶-4-醇与PB3相同	PA6		2-(1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-3-基)丙-2-醇与PB5相同
PA9		6-((二甲基氨基)甲基)-5-吗啉代吡啶-2-胺与PB3相同			

[0577] 方法CB1-9-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)-3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷(CB1)的合成



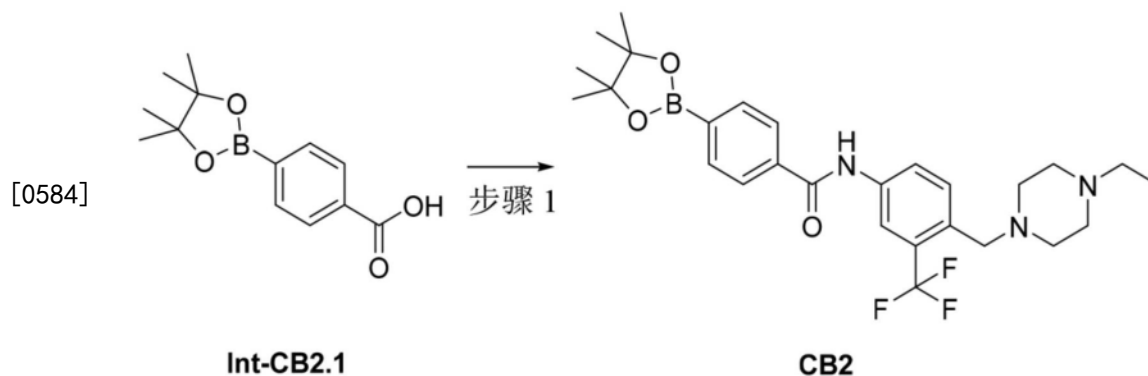
[0579] 步骤1.9-(4-溴吡啶-2-基)-3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷(CB1.2)

[0580] 向微波小瓶中装入4-溴-2-氟吡啶(CB1.1) (300mg, 1.7mmol)、3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷(291mg, 1.8mmol)、THF (3.0mL) 和三乙胺(862mg, 8.5mmol)。在150℃下在微波中搅拌40分钟之后,将反应混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释,并且用水(10mL)洗涤。将水层用乙酸乙酯(10mL)提取。将合并的有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并且在真空下浓缩。将残余物通过二氧化硅色谱法纯化(在环己烷中的0-50%乙酸乙酯的梯度洗脱),以得到呈白色固体的(CB1.2) (317mg, 60%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDC13) d 7.97(d, J=5.3Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 6.72(d, J=5.3Hz, 1H), 3.70(t, J=5.3Hz, 4H), 3.52(t, J=5.8Hz, 4H), 1.63(t, J=5.5Hz, 4H), 1.58-1.53(m, 4H)。

[0581] 步骤2.9-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)-3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷(CB1)

[0582] 向反应小瓶中装入9-(4-溴吡啶-2-基)-3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷(CB1.2) (317mg, 1.0mmol)、双(频那醇)二硼(310mg, 1.2mmol)、乙酸钾(250mg, 2.5mmol),并且添加二噁烷(5mL)。[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II),与二氯甲烷的复合物(42mg, 0.05mmol)。在110℃下搅拌过夜之后,将混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,并且用水(20mL)洗涤。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,穿过Isolute®疏水性玻璃料并且在真空下浓缩。将残余物通过二氧化硅色谱法(在异己烷中的0-100%乙酸乙酯的梯度洗脱)纯化,以得到呈黄色油状物的(CB1) (143mg, 40%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDC13) d 8.21(d, J=4.3Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 6.91(d, J=4.9Hz, 1H), 3.70(t, J=5.1Hz, 4H), 3.58-3.52(m, 4H), 1.67-1.61(m, 4H), 1.59-1.52(m, 4H), 1.34(s, 12H)。

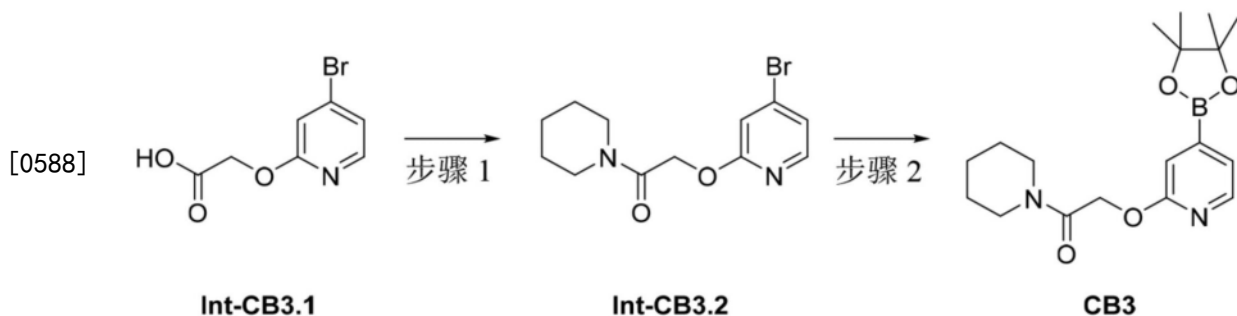
[0583] 方法CB2-N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺(CB2)的合成



[0585] 步骤1.N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酰胺(CB2)

[0586] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸(CB2.1) (518mg, 2.0mmol)和4-(4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺(500mg, 1.7mmol)在DMF(4mL)和DIPEA(910μL, 5.22mmol)的溶液中添加HATU(992mg, 2.61mmol)。在室温下搅拌过夜之后,将混合物用乙酸乙酯稀释,并且依次用NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水和盐水洗涤。收集有机层并干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并蒸发至干燥,得到呈黄色油状物的粗制(CB2) (900mg, 定量)。产物在无需进一步纯化的情况下被用于下一步骤。 $m/z = 518.2 [M+H]^+$

[0587] 方法CB3-1-(哌啶-1-基)-2-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙-1-酮(CB3)的合成



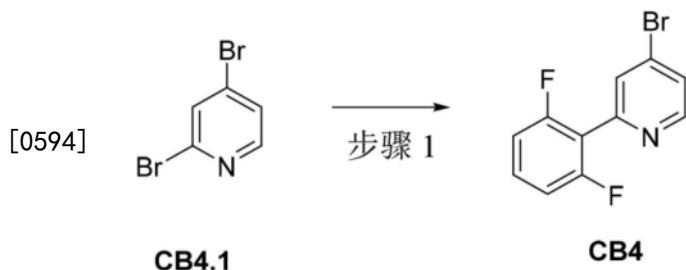
[0589] 步骤1.2-((4-溴吡啶-2-基)氧基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮(CB3.2)

[0590] 向2-((4-溴吡啶-2-基)氧基)乙酸(CB3.1)(162mg,0.6mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加1-羟基苯并三唑水合物(120mg,0.8mmol)和N(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(170mg,0.8mmol)。在室温下搅拌1小时之后,添加哌啶(81 $\mu$ L,0.8mmol)。在搅拌2天之后,将混合物用二乙醚稀释,用水洗涤,穿过Isolute®疏水性玻璃料,并且在真空下浓缩,以得到呈透明油状物的CB3.2(74mg,36%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)d 8.07(d,J=5.6Hz,1H),7.29-7.25(m,1H),7.24(s,1H),5.11(s,2H),3.45(s,4H),1.68-1.60(m,4H),1.48-1.44(m,2H)。

[0591] 步骤2.1-(哌啶-1-基)-2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)氧基)乙-1-酮(CB3)

[0592] 按照方法CB1的步骤2中概述的程序,使用2-((4-溴吡啶-2-基)氧基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮(CB3.2)进行反应,以得到呈棕色油状物的粗制(CB3),其在无需纯化的情况下被直接用于下一步骤。

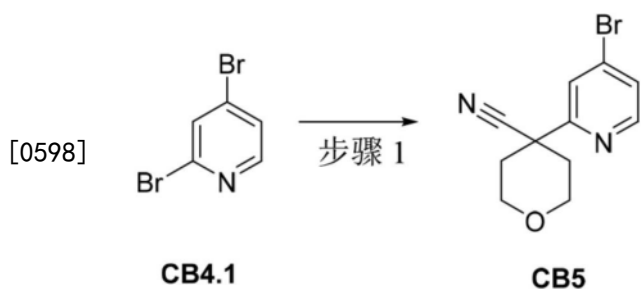
[0593] 方法CB4-4-溴-2-(2,6-二氟苯基)吡啶(CB4)的合成



[0595] 步骤1.4-溴-2-(2,6-二氟苯基)吡啶(CB4)

[0596] 在氮气气氛-78 $^{\circ}$ C下,向1-溴-2,6-二氟苯(530mg,2.7mmol)在THF(5mL)中的溶液中逐滴添加异丙基氯化镁-氯化锂复合物(1.3M在THF中,2.3mL,2.9mmol)。在搅拌1小时之后,添加氯化锌(在THF中的2M,2.1mL,4.2mmol)。在0 $^{\circ}$ C下搅拌30分钟之后,添加2,4-二溴吡啶(CB4.1)(500mg,2.1mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(122mg,0.1mmol)在THF(7mL)中的搅拌的悬浮液。在室温下搅拌过夜之后,将混合物用乙酸乙酯稀释,并且用水和盐水洗涤。将有机相干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤并且在真空下浓缩。将残余物通过二氧化硅色谱法纯化,用在环己烷中的25%乙酸乙酯洗脱,以得到呈无色油状物的CB4(281mg,49%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC13)d 8.58(d,J=5.3Hz,1H),7.70-7.67(m,1H),7.53-7.48(m,1H),7.43-7.33(m,1H),7.02(t,J=7.8Hz,2H)。

[0597] 方法CB5-4-(4-溴吡啶-2-基)四氢-2H-吡喃-4-腈(CB5)的合成



[0599] 步骤1.4-(4-溴吡啶-2-基)四氢-2H-吡喃-4-腈(CB5)

[0600] 在氮气气氛-78℃下,向用THF(10mL)稀释的LDA(在THF/庚烷/乙苯中的2M,1.6mL,3.1mmol)溶液中逐滴添加4-氰基四氢-4H-吡喃(340μL,3.1mmol)。在-78℃下搅拌1小时之后,逐滴添加2,4-二溴吡啶(CB4.1)(600mg,2.5mmol)在THF(5mL)中的溶液。在升温至室温并且然后搅拌另外4小时之后,将反应用氯化铵水溶液淬灭并且用乙酸乙酯(×2)提取。将合并的有机提取物用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤,并且在减压下蒸发。将残余物通过二氧化硅色谱法(在环己烷中的0-100%乙酸乙酯的梯度洗脱)纯化,以得到呈白色固体的CB5(649mg,95%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC13)d 8.44(d,J=5.3Hz,1H),7.63-7.61(m,1H),7.38(dd,J=1.5,5.3Hz,1H),4.15-4.08(m,2H),3.64-3.55(m,2H),2.13-1.99(m,2H),1.95-1.86(m,2H)。

[0601] 表A2中的下列硼酸盐中间体根据如上文所描述的中间体方法CB1制备。

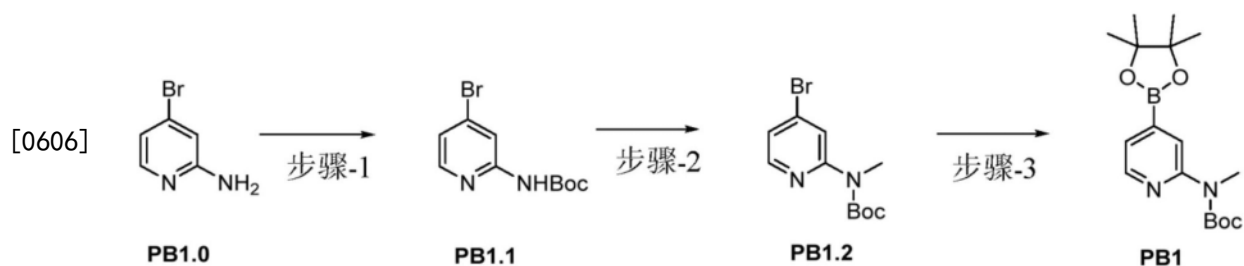
[0602] 表A2

[0603]

中间体 CB	结构	代表性的合成方法
CB6		使用 2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯的方法 CB1 (步骤 1)
CB7		使用 2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷的方法 CB1 (步骤 1)
CB8		使用 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷的方法 CB1
CB9		使用-氯-5-乙基-2-甲基吡啶的方法 CB1 (仅步骤 2)

[0605] 方法PB1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)氨基

## 甲酸叔丁酯(PB1)的制备



[0607] 步骤1: (4-溴吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(PB1.1)

[0608] 向溶解于DCM中的4-溴吡啶-2-胺(PB1.0) (1.0g, 5.376mmol, 1.0当量)中加入DMAP (0.066g, 0.5376, 0.1当量)和三乙胺(1.64g, 16.1mmol, 3.0当量)。在搅拌10分钟之后,添加Boc酸酐(1.4g, 6.451, 1.2当量)。在搅拌30分钟之后,将反应混合物转移到水(100mL)中,并且用DCM(100mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水溶液(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。经由二氧化硅纯化来纯化残余物,用在甲醇中的2% DCM洗脱,以得到PB1.1 (1.5g, 95.2%)。MS(ES):m/z 274.23[M+2]<sup>+</sup>。

[0609] 步骤2. (4-溴吡啶-2-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(PB1.2)

[0610] 在0℃下,向PB1.1(1.5g, 5.49mmol, 1.0当量)在THF(10mL)中的溶液中添加60%氢化钠(0.438g, 18.25mmol, 2.0当量)。在0℃下搅拌30分钟之后,添加碘甲烷(0.56mL, 6.09mmol, 1.2当量)。在室温下搅拌30分钟之后,将反应混合物转移到冰冷的水(100mL)中,并且用乙酸乙酯(100mL x 3)提取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。将残余物研磨(20mL乙醚和10mL戊烷)以得到PB1.2(1.5g, 95.12%)。MS(ES):m/z 288.34[M+H]<sup>+</sup>

[0611] 步骤3. (4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(PB1)

[0612] 在室温下,向PB1.2(1.5g, 5.24mmol, 1.0当量)和双频那醇合二硼烷(2.66g, 10.48mmol, 2.0当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中添加乙酸钾(1.69g, 17.30mmol, 3.3当量)。在使用氩气脱气20分钟之后,添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钪(II)与DCM(0.427g, 0.52mmol, 0.1当量)复合物。在90℃下搅拌6小时之后,将混合物倒入水(100mL)中,并且用乙酸乙酯(100mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,用在己烷中的15%乙酸乙酯洗脱,以得到PB1(0.350g, 20.16%)。MS(ES):m/z 335.18[M+2]<sup>+</sup>

[0613] 方法PB2- (2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)硼酸(PB2)的制备

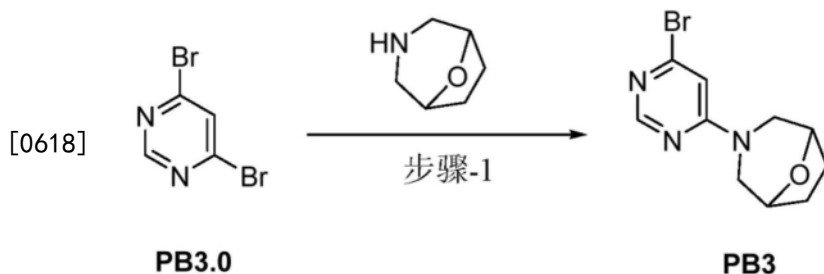


[0615] 步骤1. (2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)硼酸(PB2)

[0616] 向4-溴-N,N-二甲基吡啶-2-胺(PB2.0) (0.5g, 2.48mmol, 1.0当量)在干燥的1,4-二噁烷(5mL)中的搅拌的溶液中加入双频那醇合二硼烷(0.95g, 3.73mmol, 1.5当量)和乙酸

钾(0.730g, 7.46mmol, 3.0当量)。在氩气气氛下脱气15分钟之后,添加[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨(II)(0.110g, 0.12mmol, 0.05当量)和三环己基膦(0.05g, 0.20mmol, 0.08当量)。在氩气气氛下脱气10分钟并且在85℃下搅拌3小时之后,将反应混合物在减压下浓缩,以得到PB2,其因此在无需纯化的情况下被用于下一步骤。(0.400g, 定量产率)。MS (ES): m/z 167.08 [M+H]<sup>+</sup>

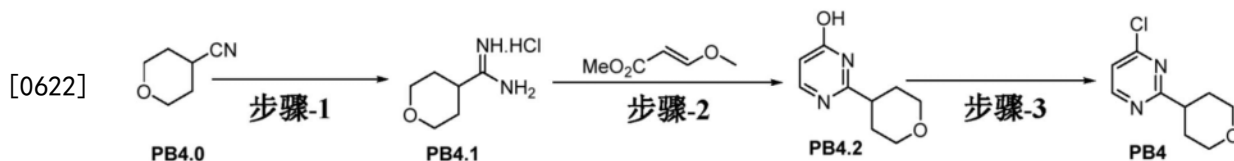
[0617] 方法PB3-3-(6-溴嘧啶-4-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(PB3)的制备



[0619] 3-(6-溴嘧啶-4-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(PB3)的步骤1.

[0620] 向4,6-二溴嘧啶(PB3.0)(0.25g, 1.051mmol, 1.0当量)在二噁烷(15mL)中的溶液中添加8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.1432g, 1.26mmol, 1.2当量)和三乙胺(0.23g, 2.21mmol, 2.0当量)。在室温下搅拌1小时之后,将反应进程用水(50mL)稀释,并提取到乙酸乙酯(50mL x 3)中。将合并的有机层用盐水溶液(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,用在己烷中的6-8%的乙酸乙酯洗脱,以得到PB3(0.38g, 定量产率)MS (ES): m/z 272.17 [M+H]<sup>+</sup>

[0621] 方法PB4-4-氯-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶(PB4)的制备



[0623] 步骤1. 四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺盐酸盐(PB4.1)

[0624] 将四氢2H-吡喃-4-腈(PB4.0)(3.0g, 0.024mol, 1.0当量)在甲醇中的溶液用HCl气体吹扫1小时。在冰箱中冷却过夜之后,过滤反应混合物并用甲醇洗涤。将滤液在减压下浓缩,以得到PB4.1(3.5g, 78.76%)MS (ES): m/z 164.07 [M+H]<sup>+</sup>

[0625] 步骤2. 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-4-醇(PB4.2)

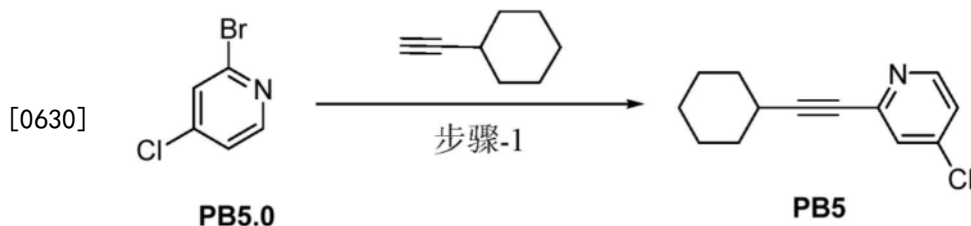
[0626] 向四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺盐酸盐(PB4.1)(3.5g, 0.027mol, 1.0当量)在N,N-二甲基甲酰胺(35mL)中的溶液中添加(E)-3-甲氧基丙烯酸甲酯(4.68g, 0.032mol, 1.2当量)和碳酸钾(7.5g, 0.054mol, 2.0当量)。在120℃下搅拌2小时之后,将反应混合物用水(100mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3x 100mL)提取。将合并的有机层用盐水溶液(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,以得到PB4.2(2.5g, 65.26%)MS (ES): m/z 180.09 [M+H]<sup>+</sup>

[0627] 步骤3. 4-氯-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶(PB4)

[0628] 向2-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-4-醇(PB4.2)(1.0g, 5.61mmol, 1.0当量)的溶液中添加三氯氧磷(3.2mL, 27.7mmol, 5.0当量)。在100℃下搅拌1小时之后,将反应混合物用碳酸氢钠水溶液(100mL)中和,并且用乙酸乙酯(3x 100mL)提取。将合并的有机层用盐水溶液(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,以得到PB4(0.8g, 72.57%)MS (ES): m/

z198.06 [M+H]<sup>+</sup>

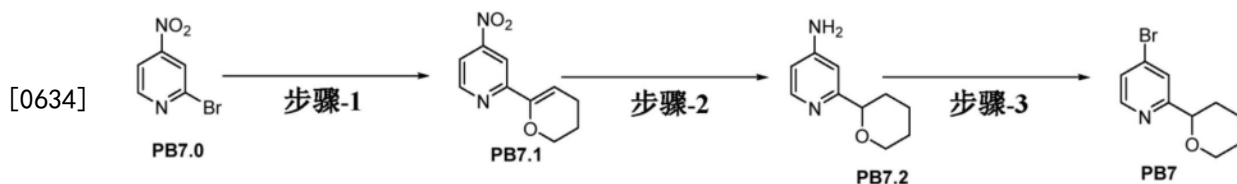
[0629] 方法PB5-4-氯-2-(环己基乙炔基)吡啶 (PB5) 的制备



[0631] 步骤1.4-氯-2-(环己基乙炔基)吡啶 (PB5)

[0632] 向2-溴-4-氯吡啶 (PB5.0) (2.48g, 12.9mmol, 1.5当量)、乙炔基环己烷 (1.0g, 8.62mmol, 1.0当量) 和N,N'-二甲基乙二胺 (0.3g, 3.4mmol, 0.4当量) 在甲苯中的溶液中加入碳酸铯 (5.6g, 17.24mmol, 2.0当量) 和氯化铁 (0.2g, 1.29mmol, 0.15当量)。在135℃下搅拌16小时之后, 将反应混合物用水 (100mL) 稀释, 并且用乙酸乙酯 (100mL x 3) 提取。将合并的有机层用盐水溶液 (100mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化, 用在己烷中的2%乙酸乙酯洗脱, 以得到PB5 (1.2g, 59%) MS (ES) : m/z 219.08 [M+H]<sup>+</sup>

[0633] 方法PB7-4-溴-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)吡啶 (PB7) 的制备



[0635] 步骤1.2-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)-4-硝基吡啶 (PB7.1)

[0636] 向2-溴-4-硝基吡啶 (PB7.0) (1.0g, 4.92mmol, 1.0当量) 在1,4-二噁烷 (8mL) 和水 (2mL) 中的搅拌溶液中添加2-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (1.2g, 5.9mmol, 1.2当量) 和碳酸铯 (3.2g, 9.8mmol, 2.0当量)。在氩气氛下脱气15分钟之后, 添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(II) (0.40g, 0.49mmol, 0.1当量)。在氩气氛下脱气10分钟并且在100℃下搅拌1小时之后, 将反应混合物用水 (100mL) 淬灭, 并且用乙酸乙酯 (100mL x 3) 提取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化, 用在己烷中的10%乙酸乙酯洗脱, 以得到PB7.1 (0.62g, 61.04%) MS (ES) : m/z 207.24 [M+H]<sup>+</sup>

[0637] 步骤2.2-(四氢-2H-吡喃-2-基)吡啶-4-胺 (PB7.2)

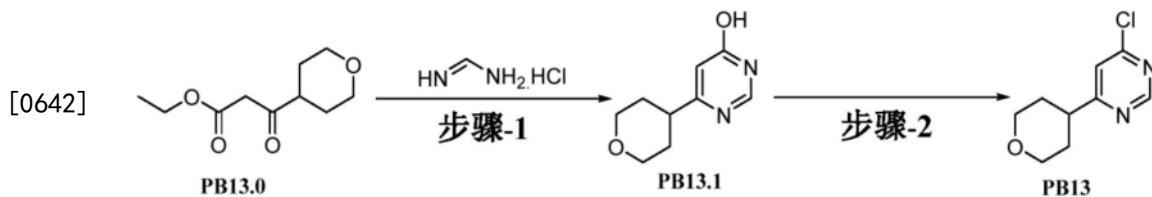
[0638] 在氩气氛下, 向10%碳载钨与50%水分 (0.3g) 在甲醇 (2mL) 中的悬浮液中添加 PB7.1 (0.62g, 3.0mmol, 1.0当量) 在甲醇 (3mL) 中的溶液。在将氢气鼓泡到反应混合物中4小时之后, 将反应混合物通过硅藻土过滤, 并且用甲醇洗涤。将滤液在减压下浓缩, 以得到 PB7.2 (0.5g, 93.30%) MS (ES) : m/z 179.20 [M+H]<sup>+</sup>

[0639] 步骤3.4-溴-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)吡啶 (PB7)

[0640] 在0℃下, 向PB7.2 (0.2g, 1.12mmol, 1.0当量) 在乙酸 (3mL) 中的33% HBr中的搅拌的溶液中逐滴添加NaNO<sub>2</sub> (0.309g, 4.48mmol, 4.0当量) 的水溶液。在0℃下搅拌15分钟之后, 分批添加Cu(I)Br (0.161g, 1.12mmol, 1.0当量)。在0℃下搅拌30分钟之后, 将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液中和至约pH 8, 并且用乙酸乙酯 (50mL x 3) 提取。将合并的有机层用盐

水溶液 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化, 用在 DCM 中的 2% 甲醇洗脱, 以得到 PB7 (0.15g, 55.21%)。MS (ES) : m/z 243.16 [M+H]<sup>+</sup>。

[0641] 方法 P13-4-溴-6-(四氢-2H-吡喃-4-基) 嘧啶 (PB13) 的制备



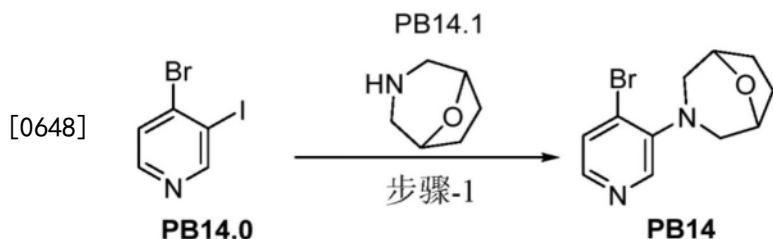
[0643] 步骤 1.6-(四氢-2H-吡喃-4-基) 嘧啶-4-醇 (PB13.1)

[0644] 向 3-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基) 丙酸乙酯 (PB13.0) (1.0g, 5.0mmol, 1.0 当量) 和甲酰胺盐酸盐 (0.6g, 6.0mmol, 1.2 当量) 在甲醇中的溶液中添加甲醇钠 (30% 甲醇) (1.34g, 25.0mmol, 5.0 当量)。在室温下搅拌 16 小时之后, 将反应混合物用水 (100mL) 稀释, 并且用乙酸乙酯 (100mL x3) 提取。将合并的有机层用盐水溶液 (100mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化, 用在 DCM 中的 2% 甲醇洗脱, 以得到 PB13.1 (0.85g, 94.5%) MS (ES) : m/z 180.09 [M+H]<sup>+</sup>。

[0645] 步骤 2.4-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基) 嘧啶 (PB13)

[0646] 向四氢-2H-吡喃-4-基) 嘧啶-4-醇 (PB13.1) (0.8g, 4.4mmol, 1.0 当量) 的溶液中添加三氯氧磷 (8mL)。在 90℃ 下搅拌 1 小时之后, 将反应混合物用饱和碳酸氢钠 (50mL) 和水 (50mL) 猝灭, 并且用乙酸乙酯 (100mL x3) 提取。将合并的有机层用盐水溶液 (100mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩, 以得到 PB13 (0.75g, 85.05%) MS (ES) : m/z 198.09 [M+H]<sup>+</sup>。

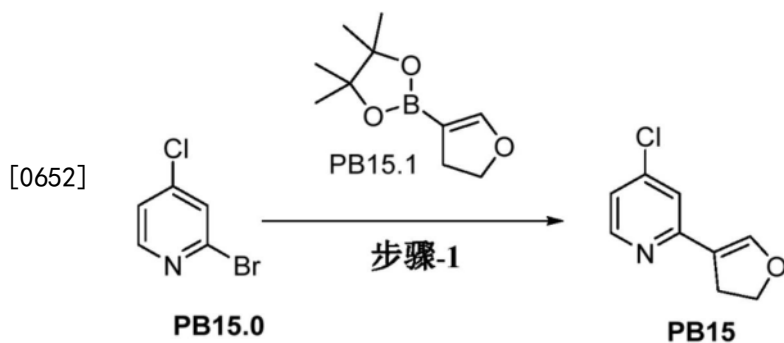
[0647] 方法 P14-3-(4-溴吡啶-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷 (PB14) 的制备



[0649] 步骤 1.3-(4-溴吡啶-3-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷 (PB14)

[0650] 向 PB14.0 (0.50g, 1.76mmol, 1.0 当量) 和 PB14.1 (0.339g, 1.76mmol, 1.1 当量) 在甲苯 (5mL) 中的溶液中添加叔丁醇钠 (0.304g, 3.1mmol, 1.8 当量)。在氩气下脱气 20 分钟之后, 添加三(二亚苄基丙酮) 二钯 (0) (0.048g, 0.05mmol, 0.03 当量) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (0.111g, 0.19mmol, 0.1 当量)。在 110℃ 下搅拌 16 小时之后, 将反应混合物转移到水 (50mL) 中, 并且用乙酸乙酯 (50mL x 3) 提取。将合并的有机层用盐水溶液 (20mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化, 用在己烷中的 15-20% 乙酸乙酯洗脱, 以得到 PB14 (0.250g, 53.07%) MS (ES) : m/z 269.7 [M+H]<sup>+</sup>。

[0651] 方法 P15-4-氯-2-(4,5-二氢咪喃-3-基) 吡啶 (PB15) 的制备



[0653] 步骤1.4-氯-2-(4,5-二氢呋喃-3-基)吡啶 (PB15)

[0654] 向2-溴-4-氯吡啶 (PB15.0) (0.5g, 2.6mmol, 1.0当量) 和2-(4,5-二氢呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷PB15.1 (0.61g, 3.1mmol, 1.2当量) 在二噁烷中的溶液中添加碳酸铯 (0.3g, 1.04mmol, 2.0当量)。在室温下在氩气气氛下脱气15分钟之后, 添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II) (0.19g, 0.26mmol, 0.1当量)。在110°C下搅拌2小时之后, 将反应混合物用水 (50mL) 稀释, 并且用乙酸乙酯 (50mL x 3) 提取。将合并的有机层用盐水溶液 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化, 用在己烷中的20%乙酸乙酯洗脱, 以得到PB15 (0.35g, 74.17%) MS (ES) : m/z 181.03 [M+H]<sup>+</sup>。

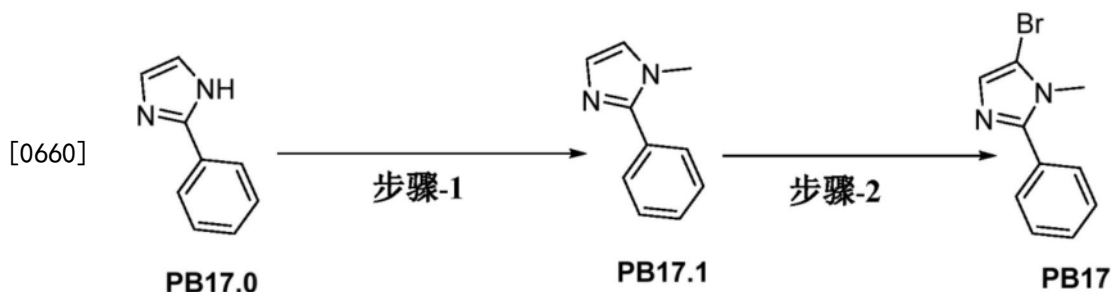
[0655] 方法PB16-4-碘-1-甲基-5-苯基-1H-咪唑 (PB16) 的制备



[0657] 步骤1.4-碘-1-甲基-5-苯基-1H-咪唑 (PB16)

[0658] 向1-甲基-5-苯基-1H-咪唑 (PB16.0) (0.25g, 1.58mmol, 1.0当量) 在DCM中的溶液中添加N-碘代琥珀酰亚胺 (0.7g, 3.1mmol, 2.0当量) 和三氟乙酸 (0.1mL)。在室温下搅拌16小时之后, 将反应混合物用碳酸氢钠水溶液 (50mL) 中和, 并且用乙酸乙酯 (50mL x 3) 提取。将合并的有机层用盐水溶液 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物使用柱色谱法纯化, 用在DCM中的1%甲醇洗脱, 以得到PB16 (0.32g, 71.2%) MS (ES) : m/z 283.9 [M+H]<sup>+</sup>。

[0659] 方法PB17-5-溴-1-甲基-2-苯基-1H-咪唑 (PB17) 的制备



[0661] 步骤1.1-甲基-2-苯基-1H-咪唑 (PB17.1)

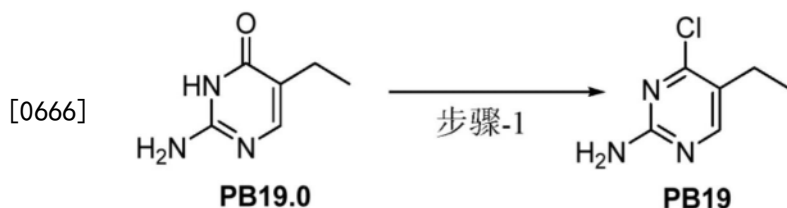
[0662] 向2-苯基-1H-咪唑 (PB17.0) (1.0g, 6.94mmol, 1.0当量) 在丙酮 (25mL) 中的溶液中添加氢氧化钾 (1.1g, 20.82mmol, 3.0当量)。在室温下搅拌10分钟之后, 添加碘甲烷 (1.5g,

10.41mmol, 1.5当量)。在反应完成之后,将反应混合物用水(100mL)稀释,并且用乙酸乙酯(100mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水溶液(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,以得到PB17.1(0.92g, 84.3%) MS (ES) :m/z 158.09[M+H]<sup>+</sup>。

[0663] 步骤2.5-溴-1-甲基-2-苯基-1H-咪唑(PB17)

[0664] 向1-甲基-2-苯基-1H-咪唑(PB17.1)(0.8g, 5.05mmol, 1.0当量)在乙酸异丙酯(20mL)中的溶液中添加碳酸钾(0.13mg, 1.01mmol, 0.2当量)。在室温下搅拌10分钟之后,分批添加N-溴代琥珀酰亚胺(0.85g, 4.81mmol, 0.95当量)。在室温下搅拌3小时之后,将反应混合物用水(100mL)稀释,并且用乙酸乙酯(100mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水溶液(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,以得到PB17(0.6g, 50%) MS (ES) :m/z 237.99[M+H]<sup>+</sup>。

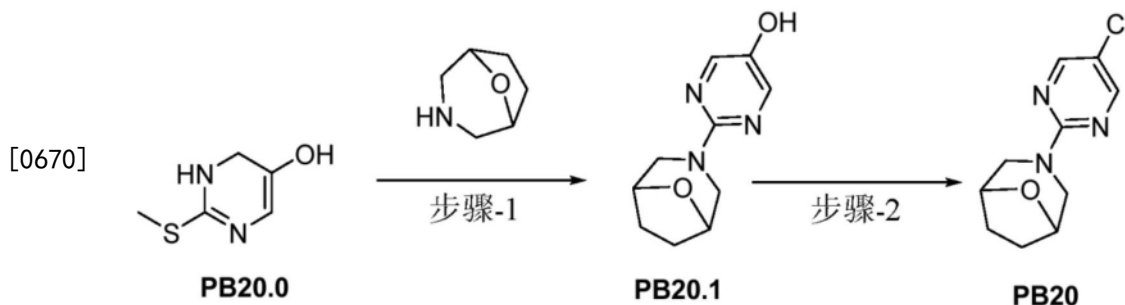
[0665] 方法PB19-4-氯-5-乙基嘧啶-2-胺(PB19)的制备



[0667] 步骤1.4-氯-5-乙基嘧啶-2-胺(PB19)

[0668] 在室温下,向2-氨基-5-乙基嘧啶-4(3H)-酮(PB19.0)(1.0g, 7.19mmol, 1.0当量)在氯仿(10mL)和3至5滴N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中添加三氯氧磷(1.5mL)。在70℃下搅拌6小时之后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭,用水(100mL)稀释,并且用乙酸乙酯(100mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水溶液(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,以得到PB19(0.9g, 79.47%) MS (ES) :m/z 159.04[M+H]<sup>+</sup>。

[0669] 方法PB20-3-(5-氯嘧啶-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(PB20)的制备



[0671] 步骤1.2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)嘧啶-5-醇(PB20.1)

[0672] 向2-(甲基硫基)-1,6-二氢嘧啶-5-醇(PB20.0)(0.4g, 2.81mmol, 1.0当量)在二甘醇二甲醚(6mL)中的溶液中添加8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.36g, 3.36mmol, 1.15当量)。在150℃下搅拌18小时之后,将反应混合物在减压下浓缩,以得到PB13(0.300g, 52.18%) MS (ES) :m/z 208.23[M+H]<sup>+</sup>。

[0673] 步骤2.3-(5-氯嘧啶-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(PB20)

[0674] 向2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)嘧啶-5-醇(PB20.1)(0.8g, 3.86mmol, 1.0当量)的溶液中添加三氯氧磷(8mL)。在90℃下搅拌1小时之后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠(50mL)和水(50mL)淬灭,并且用乙酸乙酯(100mL x 3)提取。将合并的有机

层用盐水溶液(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,以得到PB20(0.70g, 80.35%)MS(ES):m/z 226.6[M+H]<sup>+</sup>。

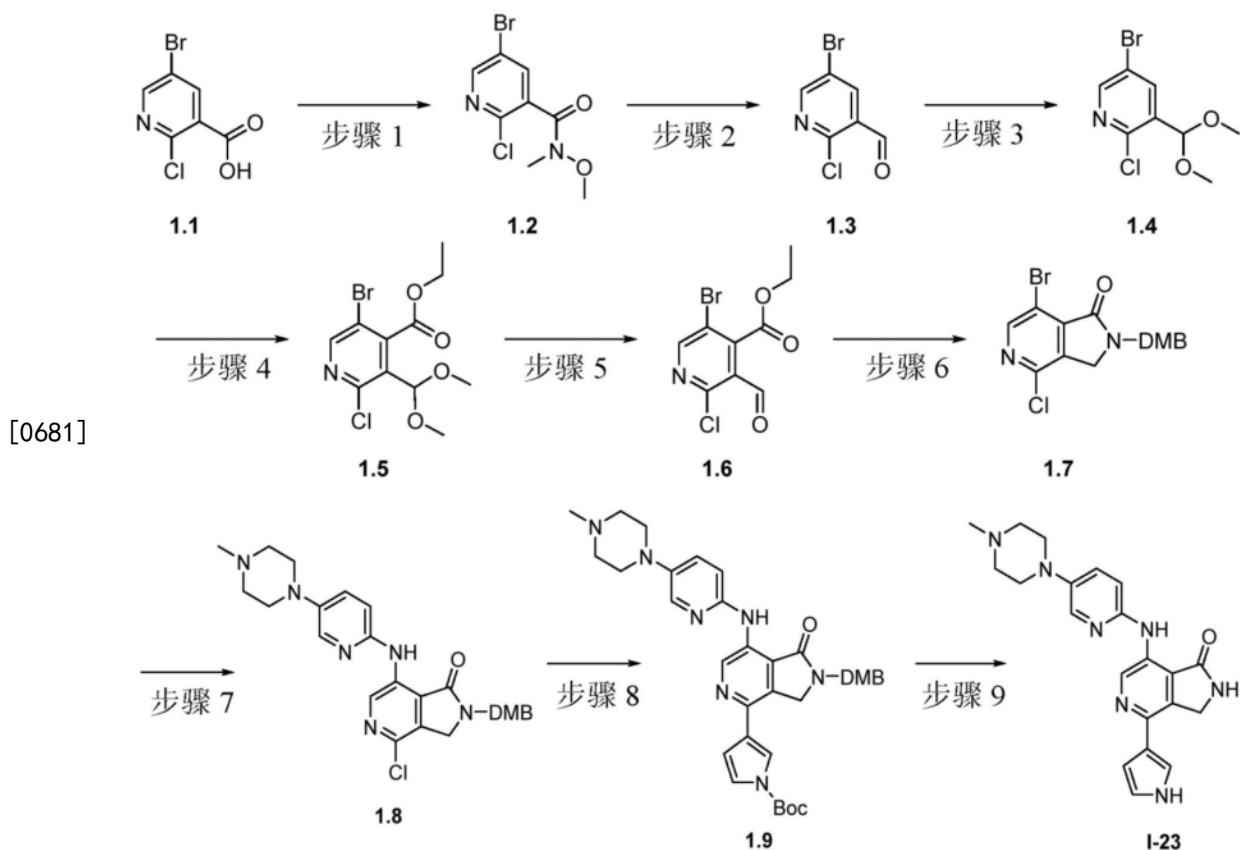
[0675] 表A3中的下列苯胺中间体根据如上文所描述的任何中间体方法PB1-PB20制备。

[0676] 表A3.

#	结构	方法	#	结构	方法
[0677] PB6		4-氯-2-(间甲苯基乙炔基)吡啶 与 PB5 相同	PB8		4-溴-2-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶 与 PB7 相同
PB9		4-溴-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶 与 PB7 相同	PB10		4-(5-溴-2-氟苯基)四氢-2H-吡喃 与 PB7 相同
[0678] PB11		4-氯-2-((1-甲基-1H-咪唑-3-基)乙炔基)吡啶 与 PB5 相同	PB12		4-氯-2-((四氢呋喃-2-基)乙炔基)吡啶 与 PB5 相同
PB18		5-碘-1-甲基-4-苯基-1H-咪唑 与 PB17 相同			

[0679] 实例1.方法A

[0680] 7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-4-(1H-吡咯-3-基)-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(I-23)的合成



[0682] 步骤1.5-溴-2-氯-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺 (1.2)

[0683] 将5-溴-2-氯烟酸 (1.1) (4.00g, 16.92mmol) 在亚硫酸氯 (20mL) 中的混合物在80℃下加热2小时。将混合物在真空中浓缩,并且与甲苯 (2×10mL) 共沸。将残余物用DCM提取并冷却至0℃。将混合物用N,0-二甲基羟基胺盐酸盐 (2.06g, 21.15mmol) 处理,随后用三乙胺 (7.1mL, 50.75mmol) 处理。在搅拌1小时之后,将混合物用DCM稀释,用10%柠檬酸溶液、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且在真空中浓缩,以得到呈淡橙色固体的1.2 (3.81g, 81%)。m/z=280.9[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.50 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.39 (s, 3H)。

[0684] 步骤2.5-溴-2-氯烟醛 (1.3)

[0685] 在氮气气氛-10℃下,向5-溴-2-氯-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺 (1.2) (3.80g, 13.59mmol) 在干燥THF (30mL) 中的溶液中逐滴添加LiAlH<sub>4</sub> (在THF中的1M溶液, 5.4mL, 5.44mmol)。在升温至室温并搅拌18小时之后,将反应冷却至0℃,在添加1M KHSO<sub>4</sub>溶液后小心淬灭,并且提取到EtOAc (3×20mL) 中。将合并的提取物用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (在异-己烷中的0-25%梯度洗脱EtOAc) 纯化,以得到呈白色固体的1.3 (2.31g, 77%)。m/z=220.9[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ10.37 (s, 1H), 8.66 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.33 (d, J=2.6Hz, 1H)。

[0686] 步骤3.5-溴-2-氯-3-(二甲氧基甲基)吡啶 (1.4)

[0687] 向5-溴-2-氯烟醛 (1.3) (18.66g, 84.6mmol) 在MeOH (50mL) 中的溶液中添加对-甲苯磺酸 (1.61g, 0.85mmol) 和原甲酸三甲酯 (37mL, 338.4mmol)。在回流下搅拌2小时之后,在真空中除去溶剂,并且用EtOAc (100mL) 提取残余物。将有机溶液用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (2×100mL)、水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在真空中浓缩,以得到呈

透明油状物的1.4 (16g, 70%)。m/z=267.5[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.42 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.41 (s, 6H)。

[0688] 步骤4.5-溴-2-氯-3-(二甲氧基甲基)异烟酸乙酯(1.5)

[0689] 在-78℃下,向LDA(在THF/庚烷/乙苯中的2M, 5.16mL, 10.32mmol)在干燥的THF (25mL)中的脱气的溶液中逐滴添加5-溴-2-氯-3-(二甲氧基甲基)吡啶(1.4) (2.5g, 9.38mmol)在干燥和脱气的THF (10mL)中的溶液。在30分钟之后,逐滴添加氯甲酸乙酯(2.68mL, 28.14mmol)。在-50℃下搅拌40分钟之后,将反应用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(25mL)淬灭,并且允许升温至室温。将混合物用乙酸乙酯(2×25mL)提取,并且将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法(在异-己烷中的0-50%梯度洗脱EtOAc)纯化,以得到呈黄色油状物的1.5 (2.01g, 63%)。m/z=339.7[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.52 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.43 (q, 2H), 3.41 (s, 6H), 1.41 (t, 3H)

[0690] 步骤5.5-溴-2-氯-3-甲酰基烟酸乙酯(1.6)

[0691] 向5-溴-2-氯-3-(二甲氧基甲基)异烟酸乙酯(1.5) (6.9g, 20.4mmol)在MeCN (200mL)和H<sub>2</sub>O (4mL)中的溶液中添加四氟硼酸锂(在MeCN中的1M, 20.4mL, 20.4mmol)。在90℃下搅拌16小时之后,将反应混合物用DCM稀释,并且用H<sub>2</sub>O (2×30mL)洗涤。将溶剂在真空中去除,以得到呈橙色油状物的1.6 (5.8g, 97%)。m/z=293.6[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ10.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 4.53 (q, 2H), 3.41 (s, 6H), 1.44 (t, 3H)。

[0692] 步骤6.7-溴-4-氯-2-(2,4-二甲氧基苄基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(1.7)

[0693] 向5-溴-2-氯-3-甲酰基烟酸乙酯(1.6) (5.8g, 19.83mmol)在DCM(40mL)中的溶液中添加乙酸(3.4mL, 59.48mmol)。在室温下搅拌几分钟之后,逐滴添加2,4-二甲氧基苄基胺(3.28mL, 21.81mmol)。在3小时后,分批添加氰基硼氢化钠(1.87g, 29.74mmol)。在室温下搅拌1小时之后,然后将混合物通过硅藻土的衬垫过滤,并且在真空中去除溶剂。将残余物通过柱色谱法(在异己烷中的0-60%梯度洗脱EtOAc)纯化,以得到呈黄色油状物的1.7 (3.5g, 44%)。m/z=366.5[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.53 (s, 1H), 7.28 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.49-6.42 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。

[0694] 步骤7.4-氯-2-(2,4-二甲氧基苄基)-7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(1.8)

[0695] 向7-溴-4-氯-2-(2,4-二甲氧基苄基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(1.7) (2g, 5.03mmol)在干燥的1,4-二噁烷(60mL)中的溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.27g, 10.06mmol)和5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(1.06g, 5.54mmol)。在用N<sub>2</sub>流吹扫10分钟之后,添加Xantphos (350mg, 0.604mmol)和Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (461mg, 0.503mmol)并且再次脱气10分钟。在120℃下搅拌2小时后,将反应混合物冷却至室温,倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(30mL)中,通过硅藻土垫过滤,并且用乙酸乙酯(2×25mL)提取。将合并的有机相用盐水(25mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(在异己烷中的0-100%梯度洗脱EtOAc)纯化,以得到呈深橙色固体的1.8 (1.6g, 62%)。m/z=478.1[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) : δ9.41-9.38 (m, 1H), 8.53 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.08 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.19-3.13 (m, 4H), 2.53-2.47 (m, 4H), 2.28 (s,

3H), 1.59 (s, 9H)。

[0696] 步骤8.3- (2- (2,4-二甲氧基苄基) -7- ((5- (4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 氨基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-基) -1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯 (1.9)

[0697] 向4-氯-2- (2,4-二甲氧基苄基) -7- ((5- (4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 氨基) -2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮 (1.8) (300mg, 0.58mmol) 和3- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯 (190mg, 0.64mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 和水 (1mL) 中的混合物中添加Pd (dppf) Cl<sub>2</sub>·1DCM复合物 (48mg, 10mol%) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (480mg, 1.47mmol)。在用氮气脱气并且在100°C下搅拌6小时之后,用EtOAc (20mL) 稀释反应混合物。将收集的有机溶液用水 (15mL) 和盐水 (15mL) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (在DCM中的0-10%梯度洗脱MeOH) 纯化,以得到呈橙色残余物的1.9 (270mg, 71%), 其被直接用于下一步骤中。

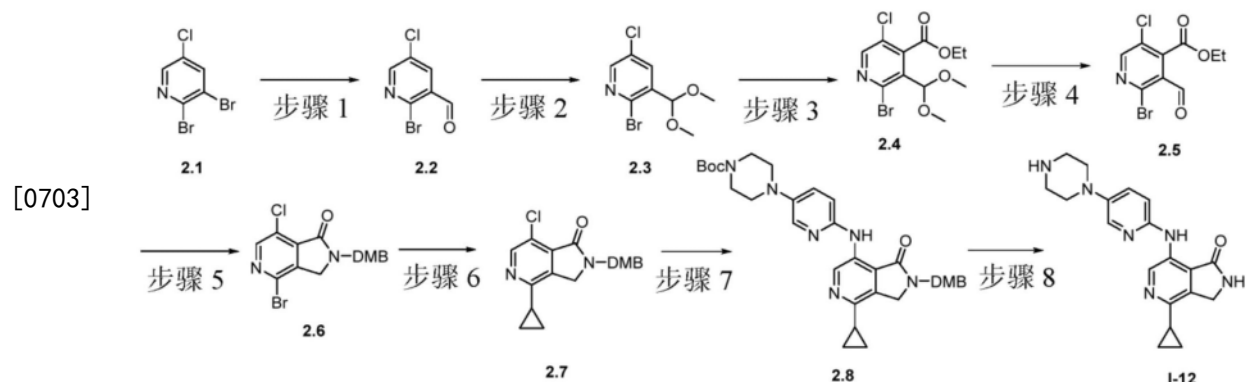
[0698] 步骤9.7- [[5- (4-甲基哌嗪-1-基) -2-吡啶基]氨基] -4- (1H-吡咯-3-基) -2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮 (I-23)

[0699] 向5mL微波小瓶装入3- (2- (2,4-二甲氧基苄基) -7- ((5- (4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 氨基) -1-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-基) -1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯 (1.9) (270mg, 0.42mmol) 和TFA (5mL)。在微波炉中在160°C下搅拌10分钟之后,将混合物在真空下浓缩,并且通过制备型HPLC纯化残余物,以得到呈橙色固体的标题化合物 (I-23) (12mg, 7%)。m/z = 390 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 11.16 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 2.7, 9.0Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.5Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.54-3.48 (m, 5H), 3.30-3.28 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 3H), 2.64 (s, 2H)。

[0700] 实例2.方法B.

[0701] 4-环丙基-7 ((5- (哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 氨基) -2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-

[0702] 酮 (I-12) 的合成



[0704] 步骤1.2-溴-5-氯烟醛 (2.2)

[0705] 在氮气气氛-40°C下,用异丙基氯化镁 (在THF中的2M, 50.8mL, 101.59mmol) 逐滴处理2,3-二溴-5-氯吡啶 (2.1) (25.29g, 93.21mmol) 在THF (200mL) 中的溶液。在搅拌1小时之后,逐滴添加DMF (21.1mL, 272.20mmol)。在30分钟内升温至室温之后,用1M HCl淬灭反应并且提取到叔丁基甲基醚 (3×) 中。将合并的提取物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在真空中浓缩,以得到呈米黄色固体的2.2 (20.35g, 99%)。m/z = 221.2

$[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 10.29 (s, 1H), 8.54 (d,  $J=2.8$ Hz, 1H), 8.13 (d,  $J=2.8$ Hz, 1H)。

[0706] 步骤2.2-溴-5-氯烟醛 (2.3)

[0707] 向2-溴-5-氯烟醛 (2.2) (25.40g, 115.22mmol) 在甲醇 (300mL) 中的溶液中添加原甲酸三乙酯 (37.8mL, 345.66mmol) 和对-甲苯磺酸一水合物 (2.19g, 11.52mmol)。在回流下搅拌18小时之后, 将冷却的混合物在真空中浓缩并且穿过二氧化硅垫, 用在异己烷中的20% EtOAc洗脱, 以得到呈黄色油状物的2.3 (28.61g, 93%)。  $m/z=267.2$   $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 8.32 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.89 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.41 (s, 6H)。

[0708] 步骤3.2-溴-5-氯-3-(二甲氧基甲基)异烟酸乙酯 (2.4)

[0709] 在氮气气氛-50℃下, 在40分钟内向LDA (在THF/庚烷/乙苯中的2M, 69.8mL, 139.5mmol) 在干燥THF (130mL) 中的溶液中逐滴添加2-溴-5-氯-3-(二甲氧基甲基)吡啶 (2.3) (28.60g, 107.31mmol) 在干燥THF (70mL) 中的溶液。在添加之后, 将混合物再搅拌40分钟, 然后逐滴添加氯甲酸乙酯 (30.7mL, 321.93mmol)。在-50℃下搅拌40分钟之后, 将反应用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液淬灭, 并且提取到EtOAc (3×) 中。将合并的提取物用盐水洗涤, 经 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (在异己烷中的0-30%梯度洗脱EtOAc) 纯化, 以得到呈浅黄色油状物的2.4 (26.51g, 73%)。  $m/z=339.6$   $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 8.38 (s, 1H), 5.50-5.49 (m, 1H), 4.42 (q,  $J=7.2$ Hz, 2H), 3.43-3.42 (m, 6H), 1.40 (dd,  $J=7.2, 7.2$ Hz, 3H)。

[0710] 步骤4.2-溴-5-氯-3-甲酰基烟酸乙酯 (2.5)

[0711] 2-溴-5-氯-3-(二甲氧基甲基)异烟酸乙酯 (2.4) (26.50g, 78.27mmol) 和四氟硼酸锂 (10.27g, 109.57mmol) 在乙腈 (250mL) 和水 (15mL) 中的混合物。在75℃下搅拌18小时之后, 将冷却的混合物在真空中浓缩, 用EtOAc提取, 用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤, 经 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (在异己烷中的0-30%梯度洗脱EtOAc) 纯化, 以得到呈黄色油状物的2.5 (13.94g, 61%)。  $m/z=293.5$   $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO):  $\delta$ 8.62 (s, 1H), 7.21 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

[0712] 步骤5.4-溴-7-氯-2-(2,4-二甲氧基苄基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮 (2.6)

[0713] 向2-溴-5-氯-3-甲酰基烟酸乙酯 (2.5) (13.93g, 47.62mmol) 和乙酸 (8.18mL, 142.87mmol) 在DCM (200mL) 中的溶液中添加 $MgSO_4$ 和2,4-二甲氧基苄基胺 (7.87mL, 52.38mmol)。在室温下搅拌18小时之后, 分批添加硼氢化钠 (2.70g, 71.43mmol)。在搅拌2小时之后, 将混合物用DCM稀释, 用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤, 经 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (在DCM中的0-50%梯度洗脱EtOAc) 纯化。用二乙醚研磨所获得的黄色残余物, 以得到呈白色固体的2.6 (7.12g, 38%)。  $m/z=398.6$   $[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO):  $\delta$ 8.61 (s, 1H), 7.20 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 6.64 (d,  $J=2.3$ Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J=2.1, 8.2$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)。

[0714] 步骤6.7-氯-4-环丙基-2-(2,4-二甲氧基苄基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮 (2.7)

[0715] 向用氮气脱气的4-溴-7-氯-2-(2,4-二甲氧基苄基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-

c]吡啶-1-酮(2.6) (200mg, 0.503mmol) 和Pd(PPh)<sub>4</sub> (58mg, 0.05mmol) 在干燥THF (8mL) 中的混合物中添加环丙基溴化锌(在THF中的0.5M, 2.02mL, 1.01mmol)。在室温下搅拌18小时之后, 将反应用NH<sub>4</sub>Cl淬灭, 并且用EtOAc (×2) 提取。将合并的提取物用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(在异己烷中的0-50%梯度洗脱EtOAc) 纯化, 以得到呈黄色残余物的2.7 (26.51g, 73%)。m/z = 359.6 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ8.54 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 2.0, 8.3Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.3Hz, 4H)。

[0716] 步骤7.4- (6-((4-环丙基-2-(2,4-二甲氧基苄基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-7-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2.8)

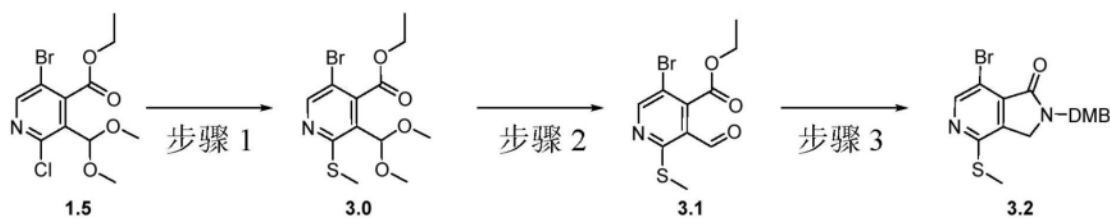
[0717] 按照实例1方法A的步骤7中概述的程序, 使用7-氯-4-环丙基-2-(2,4-二甲氧基苄基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(2.7) 和4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯进行反应, 以得到呈黄色残余物的2.8, 其被直接用于下一步骤中。

[0718] 步骤8.4-环丙基-7-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(I-12)

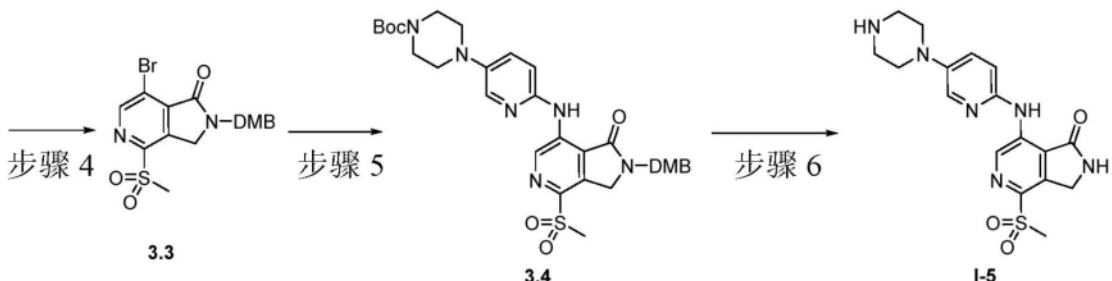
[0719] 按照实例1方法A的步骤9中概述的程序, 使用4-(6-((4-环丙基-2-(2,4-二甲氧基苄基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-7-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2.8) 进行反应, 以得到呈橙色固体的(I-12)。m/z = 351 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ9.54 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 7.97 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2.8, 9.1Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.1Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.06-3.00 (m, 4H), 2.88 (dd, J = 4.5, 4.5Hz, 4H), 2.25-2.18 (br, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.04-0.93 (m, 4H)。

[0720] 实例3.方法C

[0721] 4-(甲磺酰基)-7-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(I-5)的合成



[0722]



[0723] 步骤1: 5-溴-3-(二甲氧基甲基)-2-(甲基硫基)异烟酸乙酯(3.0)

[0724] 向5-溴-2-氯-3-(二甲氧基甲基)异烟酸乙酯(1.5) (500mg, 1.48mmol) 在DMF (15mL) 中的溶液中添加硫代甲醇钠(114mg, 1.62mmol)。在室温下搅拌18小时之后, 将混合物用NaHCO<sub>3</sub>淬灭, 并且提取到DCM中。将收集的有机溶液经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。将

残余物通过柱色谱法(在异己烷中的0-50%梯度洗脱EtOAc)纯化,以得到呈无色油状物的3.0(160mg,62%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.55(1H,d,J=2.0Hz),5.44-5.42(1H,m),4.45-4.36(2H,m),3.45-3.36(6H,m),2.56(3H,s),1.42-1.36(3H,m)。

[0725] 步骤2.5-溴-3-甲酰基-2-(甲基硫基)异烟酸乙酯(3.1)

[0726] 按照实例1方法A的步骤5中概述的程序,使用5-溴-3-(二甲氧基甲基)-2-(甲基硫基)异烟酸乙酯(3.0)进行反应,以得到粗品3.1,其在无需进一步纯化的情况下被直接用于下一步骤。

[0727] 步骤3.7-溴-2-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(甲基硫基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(3.2)

[0728] 按照实例1方法A的步骤6中概述的程序,使用5-溴-3-甲酰基-2-(甲基硫基)异烟酸乙酯(3.1)进行反应,以得到3.2,其在无需进一步纯化的情况下被直接用于下一步骤。

[0729] 步骤4.7-溴-2-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(甲磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(3.3)

[0730] 在0℃下,向7-溴-2-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(甲基硫基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(3.2)(470mg,1.15mmol)在DCM(50mL)中的溶液中分批添加mCPBA(436mg,2.53mmol)。在室温下搅拌2小时之后,将反应混合物用DCM稀释,用饱和NaHCO<sub>3</sub>洗涤,通过相分离器干燥并且在真空中浓缩,以得到标题化合物(3.3)(470mg,93%),其在没有纯化的情况下被使用。

[0731] 步骤5.4-(6-((2-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(甲磺酰基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-7-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3.4)

[0732] 按照实例1方法A的步骤7中概述的程序,使用7-溴-2-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(甲磺酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(3.3)和4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯进行反应,以得到呈黄色固体的(3.4),其被直接用于下一步骤中。

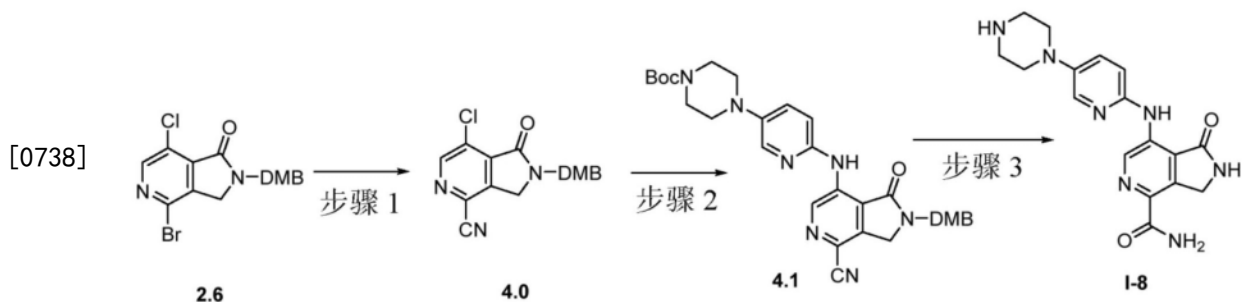
[0733] 步骤6.4-甲磺酰基-7-[(5-哌嗪-1-基-2-吡啶基)氨基]-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(I-5)

[0734] 按照实例1方法A的步骤9中概述的程序进行反应,以得到粗产物,所述粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈黄色固体的(I-5)。m/z=389[M+H]<sup>+</sup>,<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO):δ9.77(s,1H),9.68(s,1H),9.22(s,1H),8.28(s,1H),8.07(d,J=2.9Hz,1H),7.49(dd,J=3.0,9.0Hz,1H),7.13(d,J=8.9Hz,1H),4.68(s,2H),3.24(s,3H),3.16-3.12(m,4H),2.95(dd,J=5.0,5.0Hz,4H)。

[0735] 实例4.方法D

[0736] 1-氧代-7-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-

[0737] 甲酰胺(I-8)的合成



[0739] 步骤1.7-氯-2-(2,4-二甲氧基苄基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-腈(4.0)

[0740] 将4-溴-7-氯-2-(2,4-二甲氧基苄基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(2.6) (550mg, 1.38mmol) 和氰化铜(I) (130mg, 1.45mmol) 在用氮气脱气的DMF中的混合物在110℃下加热4小时。将冷却的混合物用DCM稀释,用饱和NaHCO<sub>3</sub>洗涤,通过相分离器干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法(在异己烷中的0-70% EtOAc梯度洗脱)纯化,以得到呈浅棕色固体的4.0(130mg, 27%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.70-8.68(1H, m), 7.30-7.27(1H, m), 6.50-6.44(2H, m), 4.76(2H, s), 4.49(2H, s), 3.87(3H, s), 3.81(3H, s)。

[0741] 步骤2.4-(6-((4-氰基-2-(2,4-二甲氧基苄基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-7-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(4.1)

[0742] 按照实例1方法A的步骤7中概述的程序,使用7-氯-2-(2,4-二甲氧基苄基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-腈(4.0)和4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯进行反应,以得到呈深黄色固体的4.1,其被直接用于下一步骤中。 $m/z=586[M+H]^+$ 。

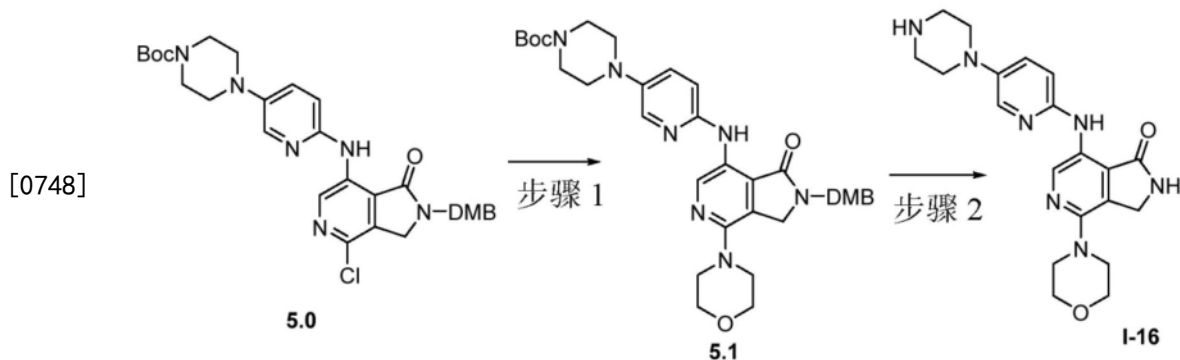
[0743] 步骤3.1-氧代-7-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-4-甲酰胺(I-8)

[0744] 按照实例1方法A的步骤9中概述的程序进行反应,以得到粗产物,所述粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈黄色固体的纯(I-8)。 $m/z=586[M+H]^+$ , <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) : δ 9.72(s, 1H), 9.53(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.04(d, J=3.0Hz, 1H), 7.94(d, J=1.8Hz, 1H), 7.49-7.44(m, 2H), 7.07(d, J=8.9Hz, 1H), 4.68(s, 2H), 3.08(dd, J=5.0, 5.0Hz, 4H), 2.92-2.88(m, 4H)。

[0745] 实例5.方法E

[0746] 4-吗啉代-7-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶

[0747] -1-酮(I-16)的合成



[0749] 步骤1.4-(6-((2-(2,4-二甲氧基苄基)-4-吗啉代-1-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-7-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(5.1)

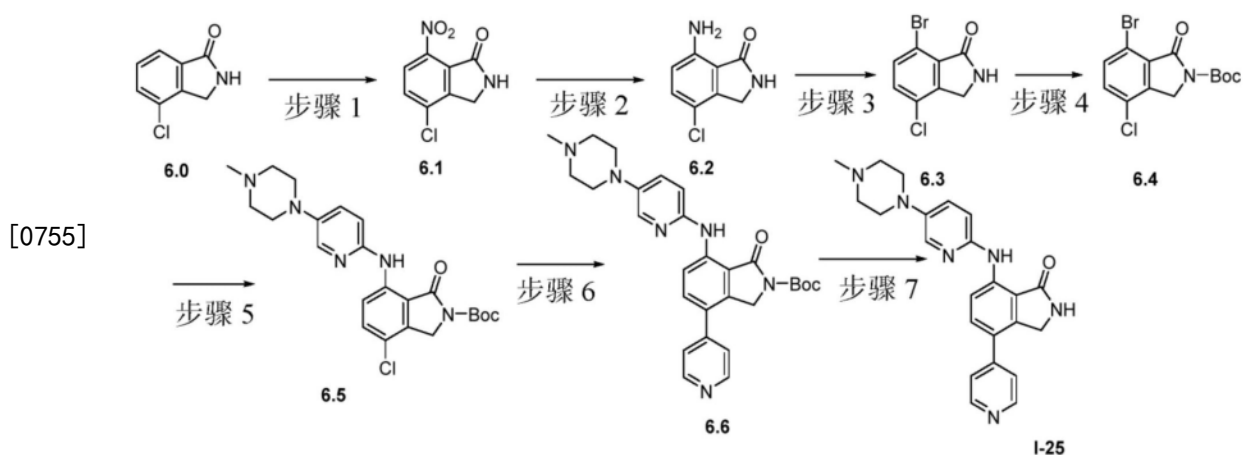
[0750] 将4-(6-((4-氯-2-(2,4-二甲氧基苄基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-7-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(5.0)(根据实例1方法A的步骤7,使用4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯,250mg,0.42mmol制备)、吗啉(55mg,0.63mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (342mg,1.05mmol)、Xantphos(29mg,0.05mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38mg,0.042mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的混合物用氮气脱气,并且在微波中在130℃下加热2小时。将反应用 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 淬灭并且提取到DCM中。将有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法(在DCM中的0-35%梯度洗脱MeOH)纯化,以得到呈橙色残余物的5.1(180mg,66%),其在无需进一步纯化的情况下被用于下一步骤中。

[0751] 步骤2.4-吗啉代-7((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(I-16)

[0752] 按照实例1方法A的步骤9中概述的程序进行反应,以得到粗产物,所述粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈黄色固体的I-16。 $m/z=396[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO):  $\delta$ 9.35(s, 1H), 9.13(d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 8.38(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.94(d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 7.41(dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.56(s, 2H), 3.78(dd,  $J=4.5, 4.5\text{Hz}$ , 4H), 3.36(dd,  $J=4.5, 4.5\text{Hz}$ , 4H), 3.02(dd,  $J=4.5, 4.5\text{Hz}$ , 4H), 2.90(dd,  $J=4.5, 4.5\text{Hz}$ , 4H)。

[0753] 实例6.方法F

[0754] 7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-4-(4-吡啶基)异吲哚啉-1-酮(I-25)的合成



[0756] 步骤1.4-氯-7-硝基异吲哚啉-1-酮(6.1)

[0757] 在0℃下,将4-氯异吲哚啉-1-酮(6.0)(10g,59.67mmol)在浓 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (20mL,375.2mmol)中的溶液中用发烟 $\text{HNO}_3$ (3.6mL,71.60mmol)在浓 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (20mL,375.2mmol)中的溶液逐滴处理。在0℃下搅拌2小时和在室温下搅拌过夜之后,将溶液倒入冰冷的水(250mL)中。通过过滤收集沉淀物,用水洗涤,并且在真空中干燥,以得到呈浅黄色固体的6.1(12.68g,100%)。 $m/z=213.5[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO):  $\delta$ 9.17(s, 1H), 7.98-7.90(m, 2H), 4.47-4.46(m, 2H)。

[0758] 步骤2.7-氨基-4-氯异吲哚啉-1-酮(6.2)

[0759] 向溶解在乙醇(250mL)和水(50mL)中的4-氯-7-硝基异吲哚啉-1-酮(6.1)

(12.68g, 59.65mmol) 的混合物中添加铁粉(9.99g, 178.94mmol) 和 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15.95g, 298.23mmol)。在回流下搅拌1.5小时之后,将混合物通过硅藻土热过滤,并且用25% MeOH在DCM(2L)中的热溶液洗涤。将滤液在真空中浓缩,然后用水稀释。通过过滤收集沉淀物,用水和DCM洗涤,并且在真空中干燥,以得到呈棕色固体的标题化合物(6.2) (8.93g, 82%)。  $m/z=183.2[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO) :  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.63-6.59 (m, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.23 (s, 2H)。

[0760] 步骤3.7-溴-4-氯异吲哚啉-1-酮(6.3)

[0761] 在0℃下,向7-氨基-4-氯异吲哚啉-1-酮(6.2) (3.60g, 19.71mmol) 在HBr (47%, 20mL) 中的悬浮液中逐滴添加 $\text{NaNO}_2$  (2.72g, 39.43mmol) 在水(20mL) 中的溶液。在冷却搅拌40分钟之后,添加CuBr (3.11g, 21.69mmol)。在80℃下搅拌40分钟之后,将反应混合物冷却至室温并倒入冰水中。通过过滤收集所得的沉淀物。使用 $\text{NH}_4\text{OH}$ 溶液(以28.0-30.0%  $\text{NH}_3$ 为基础) 通过研磨来纯化粗产物,并且通过过滤收集所得的固体,用水洗涤,并且在真空中干燥,以得到呈淡棕色固体的6.3 (4.28g, 87%)。  $m/z=247.5[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO) :  $\delta$  9.02-8.96 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 4.39-4.37 (m, 2H)。

[0762] 步骤4.7-溴-4-氯-1-氧代异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(6.4)

[0763] 向7-溴-4-氯异吲哚啉-1-酮(6.3) (4.27g, 17.32mmol) 在THF(30mL) 中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(4.54g, 20.79mmol) 和DMAP (2.65g, 21.65mmol)。在室温下搅拌30分钟之后,将溶液用乙酸乙酯(50mL) 和水(25mL) 稀释。收集有机相,并且将水相用乙酸乙酯(2×50mL) 提取。将合并的有机层用盐水(30mL) 洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。残余物通过柱色谱法(在异己烷中的0-50%梯度洗脱EtOAc) 纯化,以得到6.4 (5.20g, 87%), 其在无需进一步纯化的情况下被用于下一步骤。 $m/z=347.6[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.62-7.58 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 1.16 (s, 9H)。

[0764] 步骤5.4-氯-7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(6.5)

[0765] 向在7-溴-4-氯-1-氧代异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(6.4) (2g, 5.77mmol)、5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(1.39g, 7.21mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5.64g, 17.31mmol) 和Xantphos (0.40g, 0.69mmol) 在干燥的1,4-二噁烷(8mL) 中并且在 $\text{N}_2$ 流下脱气15分钟的混合物中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.53g, 0.57mmol)。在110℃下搅拌6小时之后,将反应混合物冷却至室温,然后用乙酸乙酯(25mL) 和水(20mL) 稀释。将水相用乙酸乙酯(2×25mL) 提取。将合并的有机提取物用盐水(20mL) 洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。残余物通过柱色谱法(在DCM中的0-20%梯度洗脱MeOH) 纯化。然后用二乙醚研磨残余物,并且通过过滤收集所得的固体,以得到呈米黄色固体的6.5 (2.09g, 79%)。  $m/z=458.2[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO) :  $\delta$  9.41-9.38 (m, 1H), 8.53 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.08 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.75 (s, 2H), 3.19-3.13 (m, 4H), 2.53-2.47 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.59 (s, 9H)。

[0766] 步骤6.7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代-4-(吡啶-4-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(6.6)

[0767] 向微波小瓶中装入4-氯-7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(6.5) (200mg, 0.43mmol)、4-吡啶基硼酸(64mg, 0.52mmol) 和1,4-二

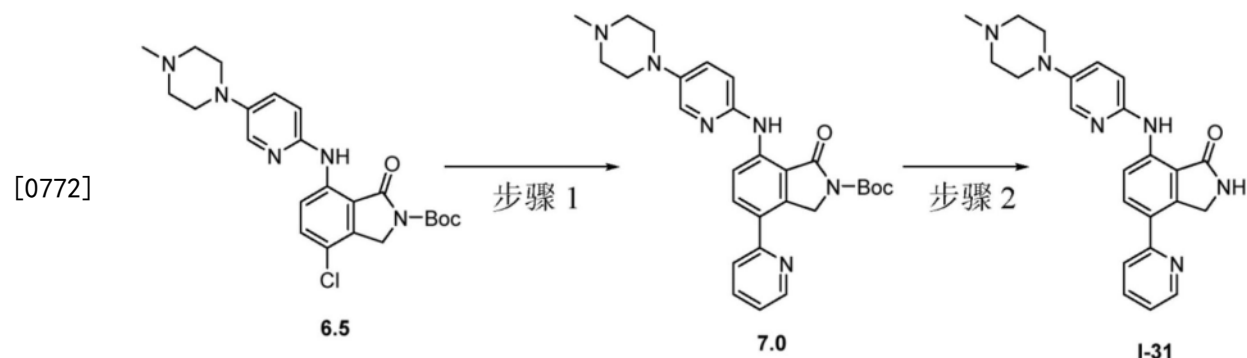
噶烷/水 (3mL, 5:1溶液)。K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (324mg, 1.5mmol)。在用N<sub>2</sub>吹扫15分钟之后,添加XPhos Pd G2 (34mg, 10%mmol)。在150℃下在微波中搅拌15分钟之后,将混合物用EtOAc (10mL) 稀释,用水 (10mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。粗产物 (6.6) (228mg) 在无需进一步纯化的情况下就进入下一步骤。

[0768] 步骤7.7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-4-(4-吡啶基)异吲哚啉-1-酮 (I-25)

[0769] 向溶解在DCM (5mL) 中的7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代-4-(吡啶-4-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (6.6) (228mg) 的溶液中添加TFA (2mL)。在室温下搅拌30分钟之后,将混合物在真空下浓缩。使残余物穿过Isolute®SCX筒(在DCM中的梯度洗脱0-25% 7N甲醇氨)、然后用DCM研磨,以得到呈淡黄色固体的所需产物 (I-25) (97mg, 56%, 经两个步骤)。m/z=401 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ10.13 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.74 (d, J=6.0Hz, 2H), 8.59 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.10 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 3H), 7.54 (dd, J=3.1, 9.0Hz, 1H), 7.05 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.85-3.75 (m, 3H), 3.19-3.18 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.89 (s, 3H)。

[0770] 实例7.方法G

[0771] 7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-4-(2-吡啶基)异吲哚啉-1-酮 (I-31) 的合成



[0773] 步骤1:7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代-4-(吡啶-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (7.0)

[0774] 向10mL微波小瓶装入 (6.5) (100mg, 0.21mmol)、双(频那醇合)二硼 (60mg, 0.23mmol)、XPhos Pd G2 (1.6mg, 0.001mmol)、XPhos (0.9mg, 0.001mmol)、固体K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (126mg, 0.59mmol) 和EtOH (5mL)。将混合物用N<sub>2</sub>吹扫5分钟,然后密封并在室温下搅拌3小时。添加2-溴吡啶 (38mg, 0.24mmol) 和3M K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (200μL, 0.59mmol), 并且将反应在40℃下搅拌过夜。在冷却之后,将反应混合物直接加载到Biotage-是olute®HM-N上,并且通过硅胶色谱法(在DCM中的0-25%梯度洗脱MeOH)纯化,以得到呈黄色固体的7.0,其被直接用于下一反应而无需分析。

[0775] 步骤2:7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-4-(2-吡啶基)异吲哚啉-1-酮 (I-31)

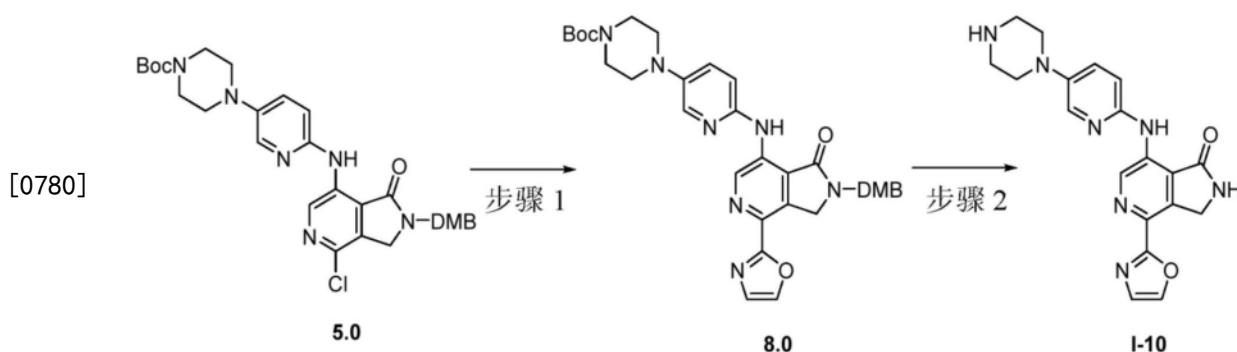
[0776] 按照实例6方法F的步骤7中概述的程序,使用7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代-4-(吡啶-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (7.0) 进行反应。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈淡黄色固体的所需化合物 (I-31) (17mg, 20%, 经两个步骤)。m/z

$=401 [M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO) :  $\delta$ 10.04 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.66 (d,  $J=4.8$ Hz, 1H), 8.50 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.02 (d,  $J=3.0$ Hz, 1H), 7.94-7.85 (m, 1H), 7.45 (dd,  $J=3.1, 9.0$ Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.96 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.13 (dd,  $J=4.9, 4.9$ Hz, 4H), 2.49 (dd,  $J=4.9, 4.9$ Hz, 4H), 2.25 (s, 3H)。

[0777] 实例8.方法H

[0778] 4-噁唑-2-基-7-[ (5-哌嗪-1-基-2-吡啶基) 氨基]-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮

[0779] (I-10)的合成



[0781] 步骤1.4-(6-((2-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(噁唑-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-7-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(8.0)

[0782] 在 $-78^{\circ}C$ 下,向噁唑(0.22mL, 3.36mmol)在THF(4mL)中的氮气吹扫的溶液中逐滴添加nBuLi(2.5M, 1.5mL, 3.70mmol)。在搅拌20分钟之后,逐滴添加氯化锌(1.9mL, 3.70mmol)。在 $-78^{\circ}C$ 下搅拌15分钟并且然后升温至室温之后,在室温下,将混合物逐滴添加到4-(6-((4-氯-2-(2,4-二甲氧基苄基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-7-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(5.0)(200mg, 0.36mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(39mg, 0.033mmol)在THF(4mL)中的溶液中。在 $50^{\circ}C$ 下搅拌18小时并且然后在 $80^{\circ}C$ 下搅拌24小时之后,用 $NH_4Cl$ 水溶液处理混合物,过滤,并且将有机相在真空中浓缩。残余物通过二氧化硅色谱法(在二乙醚中的0-100%梯度洗脱乙酸乙酯)纯化,并且通过二氧化硅色谱法(在DCM中的0-20%梯度洗脱甲醇)进一步纯化,以得到呈黄色油状物的8.0(190mg, 90%),其被直接用于下一步骤中。 $m/z=628.1 [M+H]^+$ 。

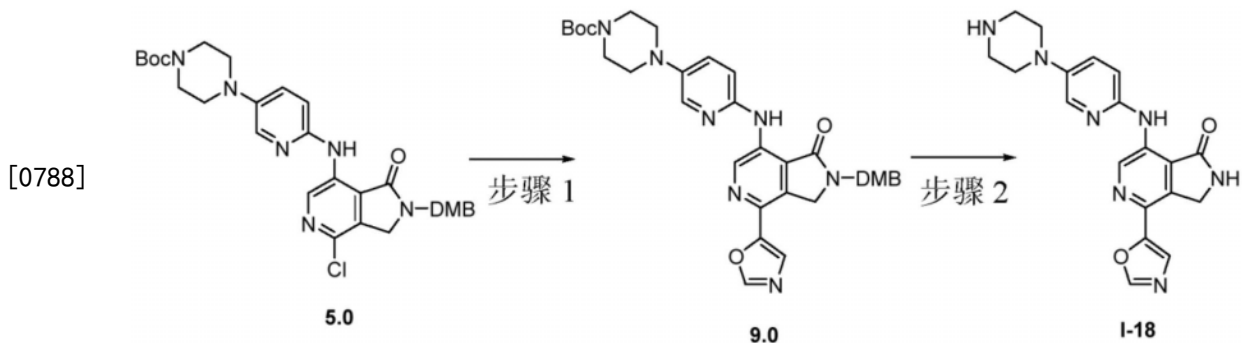
[0783] 步骤2.4-噁唑-2-基-7-[ (5-哌嗪-1-基-2-吡啶基) 氨基]-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(I-10)

[0784] 按照实例1方法A的步骤9中概述的程序,使用4-(6-((2-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(噁唑-2-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-7-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(8.0)进行反应,以得到粗产物,所述粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈黄色固体的纯(I-10)。 $m/z=378 [M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO) :  $\delta$ 9.80 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.07 (d,  $J=2.8$ Hz, 1H), 7.49 (d,  $J=2.3$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.09 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.19-3.16 (m, 4H), 2.99 (s, 4H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.34 (dd,  $J=1.8, 1.8$ Hz, 1H)。

[0785] 实例9.方法I

[0786] 4-噁唑-5-基-7-[ (5-哌嗪-1-基-2-吡啶基) 氨基]-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮

[0787] (I-18)的合成



[0789] 步骤1. 4-(6-((2-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(噁唑-5-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-7-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(9.0)

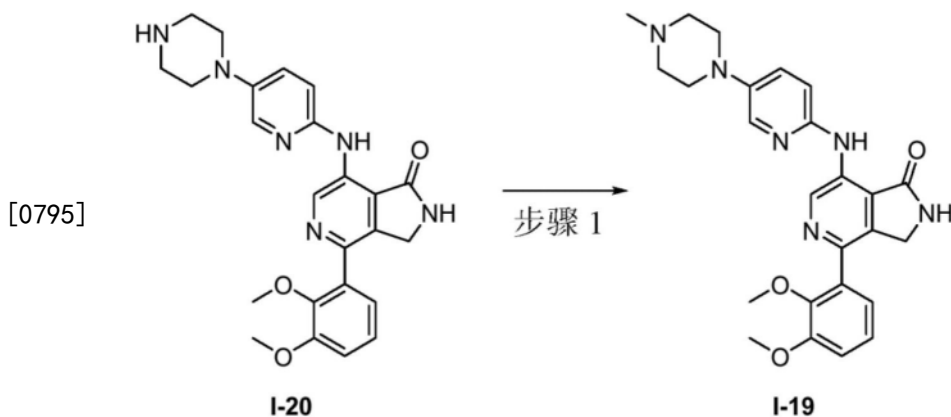
[0790] 向反应管中装入在DMA (2.1mL) 中的4-(6-((4-氯-2-(2,4-二甲氧基苄基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-7-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(5.0) (250mg, 0.42mmol)、噁唑(55 $\mu$ L, 0.84mmol)、cataCXium® A (15mg, 0.04mmol)、碳酸钾(174mg, 1.2mmol)、新戊酸(17mg, 0.16mmol)和Pd(OAc)<sub>2</sub>(4mg, 0.02mmol)。将混合物用氮气吹扫,然后在110 $^{\circ}$ C下加热过夜。在真空下去除溶剂,并且通过二氧化硅色谱法(在异己烷中的梯度洗脱0-100%乙酸乙酯)纯化残余物,以得到呈暗红色固体的9.0(187mg),其如在下一步骤中那样使用。

[0791] 步骤2. 4-噁唑-5-基-7-[[5-(哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(I-18)

[0792] 按照实例1方法A的步骤9中概述的程序,使用4-(6-((2-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(噁唑-5-基)-1-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-7-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(9.0)进行反应,以得到粗产物,所述粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈黄色固体的(I-18)。m/z=378[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) d 9.80(s, 1H), 9.42(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.05(d, J=2.8Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.48(dd, J=2.9, 9.0Hz, 1H), 7.08(d, J=8.8Hz, 1H), 4.73(s, 2H), 3.08(dd, J=4.8, 4.8Hz, 4H), 2.90(dd, J=5.2, 5.2Hz, 4H)。

[0793] 实例10.方法J

[0794] 4-(2,3-二甲氧基苄基)-7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(I-19)的合成

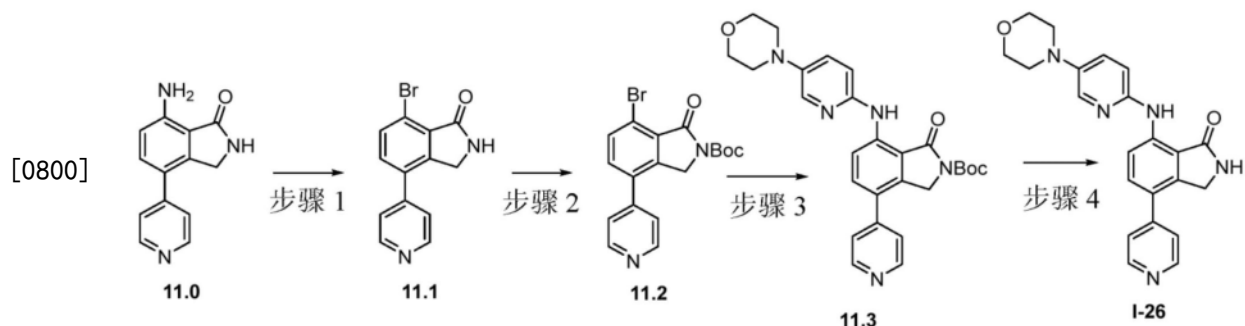


[0796] 步骤1.4-(2,3-二甲氧基苯基)-7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(I-19)

[0797] 向4-(2,3-二甲氧基苯基)-7-[(5-哌嗪-1-基-2-吡啶基)氨基]-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(I-20) (50mg, 0.11mmol) 在甲醇(5mL)中的溶液中添加乙酸(0.05mL)、甲醛溶液(37%, 0.01mL, 0.22mmol)和氰基硼氢化钠(7.7mg, 0.12mmol)。在室温下搅拌2小时之后,将混合物在真空中浓缩,并且将残余物重新溶解在DCM中并用水洗涤。将有机相在真空中浓缩,并且通过二氧化硅色谱法(在环己烷中的0-100%梯度洗脱乙酸乙酯)纯化残余物,以得到呈黄色固体的10(35mg, 67%)。m/z=461[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO): δ9.73(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.01(d, J=3.0Hz, 1H), 7.45(dd, J=2.6, 8.9Hz, 1H), 7.20-7.11(m, 2H), 7.04-7.00(m, 2H), 4.31(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.50(s, 4H), 3.11(dd, J=4.5, 4.5Hz, 4H), 2.48(t, J=4.5Hz, 4H), 2.23(s, 3H)。

[0798] 实例11.方法K

[0799] 7-[(5-吗啉代-2-吡啶基)氨基]-4-(4-吡啶基)异吲哚啉-1-酮(I-26)的合成



[0801] 步骤1.7-溴-4-(吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮(11.1)

[0802] 在-5℃下,将亚硝酸钠(337mg, 4.8mmol)在水(2mL)中的溶液逐滴添加到7-氨基-4-(吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮(11.0) (550mg, 2.4mmol)在氢溴酸(47%溶液, 12mL)中的搅拌的悬浮液中。然后添加溴化铜(I) (385mg, 2.6mmol)。在80℃下搅拌45分钟之后,允许混合物冷却并用水稀释以促进产物沉淀。通过真空过滤收集沉淀物。将粗产物通过用NH<sub>4</sub>OH溶液(以28.0-30.0% NH<sub>3</sub>计)研磨来纯化,并且通过真空过滤、用水洗涤来收集所得的沉淀。将固体在40℃下在真空中干燥过夜,以得到呈米黄色固体的11.1(648mg, 91%)。m/z=290[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.96(s, 1H), 8.73(d, J=2.1Hz, 2H), 7.88-7.83(m, 1H), 7.72-7.65(m, 3H), 4.57(s, 2H)。

[0803] 步骤2.7-溴-1-氧代-4-(吡啶-4-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(11.2)

[0804] 向7-溴-4-(吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮(11.1) (525mg, 1.8mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(476mg, 2.1mmol)和DMAP(226mg, 2.1mmol)。在室温下搅拌过夜之后,将反应在真空下蒸发至干燥。将残余物通过二氧化硅色谱法(在DCM中的梯度洗脱0-100%乙酸乙酯)纯化,以得到呈浅黄色泡沫的11.2(645mg, 91%)。m/z=390[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78-8.72(m, 2H), 7.80-7.76(m, 1H), 7.50-7.45(m, 1H), 7.38-7.33(m, 2H), 4.76(s, 2H), 1.60(s, 9H)。

[0805] 步骤3.7-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-1-氧代-4-(吡啶-4-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(11.3)

[0806] 按照实例6方法F的步骤5中概述的程序,使用7-溴-1-氧代-4-(吡啶-4-基)异吲哚

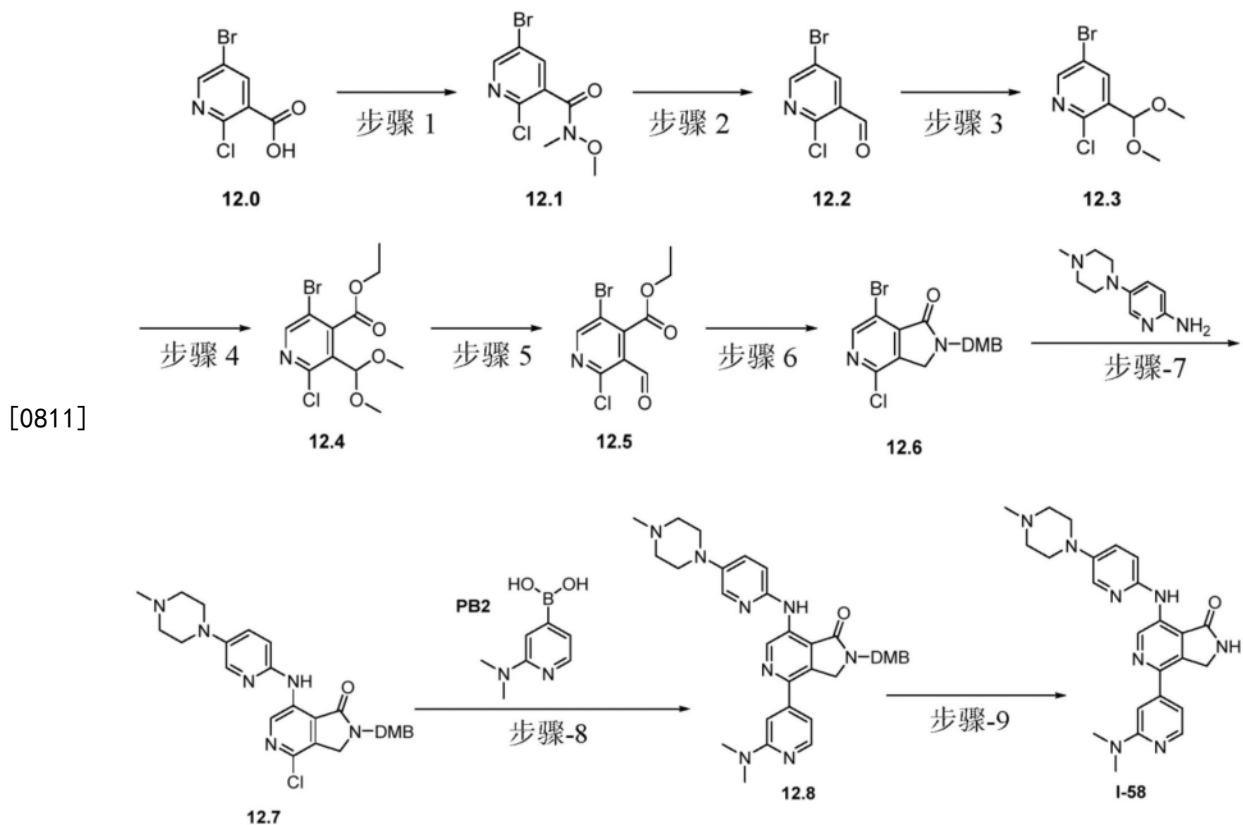
啉-2-羧酸叔丁酯(11.2)和5-吗啉代吡啶-2-胺进行反应,以得到呈橙色残余物的粗(11.3),其被直接用于下一步骤中。 $m/z=488[M+H]^+$ 。

[0807] 步骤4.7-[(5-吗啉代-2-吡啶基)氨基]-4-(4-吡啶基)异吲哚啉-1-酮(I-26)

[0808] 按照实例6方法F的步骤7中概述的程序,使用7-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-1-氧代-4-(吡啶-4-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(11.3)进行反应,以得到粗产物,所述粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈黄色固体的纯I-26。 $m/z=388[M+H]^+$ ,  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO):  $\delta$ 10.07(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.72(d,  $J=5.8$ Hz, 2H), 8.59(d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.07(d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.83(d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 7.77(d,  $J=5.8$ Hz, 2H), 7.50(dd,  $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.03(d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 4.70(s, 2H), 3.81(dd,  $J=4.3, 4.3$ Hz, 4H), 3.14(dd,  $J=4.5, 4.5$ Hz, 4H)。

[0809] 实例12.方法AP

[0810] 4-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(I-58)的制备



[0812] 步骤-1.5-溴-2-氯-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺(12.1)

[0813] 将5-溴-2-氯烟酸(12.0)(4.00g, 16.92mmol)在亚硫酸氯(20mL)中的混合物在80℃下加热2小时。将反应混合物在真空中浓缩,并且与甲苯(2x 10mL)共沸。

[0814] 在0℃下,向在DCM中的中间体酰氯中加入N,N-二甲基羟基胺盐酸盐(2.06g, 21.15mmol)和三甲胺(7.1mL, 50.75mmol)。在搅拌1小时后,将混合物用DCM稀释。将有机溶液用10%柠檬酸溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥,并且在真空中浓缩,以得到呈淡橙色固体的12.1(3.81g, 81%)。MS(ES):  $m/z=280.9[M+H]^+$ 。

[0815] 步骤-2.5-溴-2-氯烟醛(12.2)

[0816] 在氮气气氛-10℃下,用LiAlH<sub>4</sub>(1M溶液在THF中,5.4mL,5.44mmol)逐滴处理5-溴-2-氯-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺(12.1)(3.80g,13.59mmol)在干燥THF(30mL)中的溶液。在升温至室温并搅拌18小时后,将反应冷却至0℃,在添加1M KHSO<sub>4</sub>溶液的情况下小心淬灭,并且提取到乙酸乙酯(3x 20mL)中。将合并的提取物用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(在己烷中的0-25%梯度洗脱乙酸乙酯)纯化,以得到呈白色固体的12.3(2.31g,77%)。MS(ES):m/z=220.9[M+H]<sup>+</sup>。

[0817] 步骤-3.5-溴-2-氯-3-(二甲氧基甲基)吡啶(12.3)

[0818] 向5-溴-2-氯烟碱醛(12.2)(18.66g,84.6mmol)在甲醇(50mL)中的溶液中加入对甲苯磺酸(1.61g,0.85mmol)和原甲酸三甲酯(37mL,338.4mmol)。在回流下搅拌2小时后,在真空中去除溶剂,并且将残余物溶于乙酸乙酯(100mL)中。将有机溶液用饱和碳酸氢钠水溶液(2×100mL)、水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在真空中浓缩,以得到呈透明油状物的12.3(16g,70%)。MS(ES):m/z=267.5[M+H]<sup>+</sup>。

[0819] 步骤-4.5-溴-2-氯-3-(二甲氧基甲基)异烟酸乙酯(12.4)

[0820] 在-78℃下,向LDA(在THF/庚烷/乙苯中的2.0M,5.16mL,10.32mmol)在干燥的THF(25mL)中的脱气的溶液中逐滴添加5-溴-2-氯-3-(二甲氧基甲基)吡啶(12.3)(2.5g,9.38mmol)在干燥和脱气的THF(10mL)中的溶液。在30分钟后,逐滴添加氯甲酸乙酯(2.68mL,28.14mmol)。在-50℃下搅拌40分钟后,将反应用饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)淬灭,升温至室温,并且用乙酸乙酯(2×25mL)提取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法(在己烷中的0-50%梯度洗脱乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色油状物的12.4(2.01g,63%)。MS(ES):m/z=339.7[M+H]<sup>+</sup>。

[0821] 步骤-5.5-溴-2-氯-3-甲酰基烟酸乙酯(12.5)

[0822] 向5-溴-2-氯-3-(二甲氧基甲基)异烟酸乙酯(12.4)(6.9g,20.4mmol)在乙腈(200mL)和水(4mL)中的溶液中添加四氟硼酸锂(1.0M在乙腈中,20.4mL,20.4mmol)。在90℃下搅拌16小时后,浓缩混合物并且用DCM提取。将有机溶液用水(2×30mL)洗涤,并且在真空中浓缩,以得到呈橙色油状物的12.5(5.8g,97%)。m/z=293.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0823] 步骤-6.7-溴-4-氯-2-(2,4-二甲氧基苄基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(12.6)

[0824] 在室温下,向5-溴-2-氯-3-(二甲氧基甲基)异烟酸乙酯(12.5)(5.8g,19.83mmol)与乙酸(3.4mL,59.48mmol)在DCM(40mL)中的溶液中逐滴添加2,4-二甲氧基苄基胺(3.28mL,21.81mmol)。在搅拌3小时后,分批添加氰基硼氢化钠(1.87g,29.74mmol)。在搅拌1小时后,通过硅藻土垫过滤混合物。在真空中去除溶剂,并且将残余物通过柱色谱法(在己烷中的0-60%梯度洗脱乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色油状物的12.6(3.5g,44%)。m/z=366.5[M+H]<sup>+</sup>

[0825] 步骤-7.4-氯-2-(2,4-二甲氧基苄基)-7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(12.7)

[0826] 向7-溴-4-氯-2-(2,4-二甲氧基苄基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(12.6)(2g,5.03mmol)在干燥的1,4-二噁烷(60mL)中的溶液中添加碳酸铯(3.27g,10.06mmol)和5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(在W02015131080中所述的制备,1.06g,5.54mmol)。在用N<sub>2</sub>流吹扫10分钟后,添加Xantiphos(350mg,0.604mmol)和三(二亚苄基丙

酮)二钨(0)(461mg,0.503mmol)。在脱气10分钟并且然后在120℃下搅拌2小时之后,将反应混合物冷却至室温,倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(30mL)中,通过硅藻土垫过滤,并且用乙酸乙酯(2×25mL)提取。将合并的有机相用盐水(25mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(在己烷中的0-100%梯度洗脱乙酸乙酯)纯化,以得到呈深橙色固体的12.7(1.6g,62%)。MS(ES):m/z=478.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0827] 步骤-8.4-氯-2-(3,4-二甲基苄基)-7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(12.8)

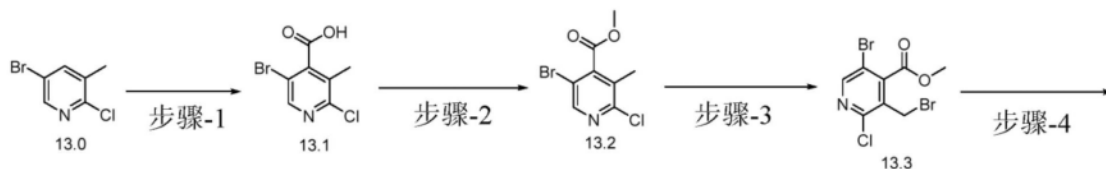
[0828] 在室温下,向4-氯-2-(2,4-二甲氧基苄基)-7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(12.7)(0.250g,4.91mmol,1.0当量)和(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)硼酸(PB2)(0.330g,1.98mmol,4.0当量)在1,4-二噁烷(5.0mL)和水(2.5mL)的溶液中添加磷酸三钾(0.32g,1.47mmol,3.0当量)。在使用氩气脱气20分钟之后,添加X-Phos氨基联苯氯化钨预催化剂(0.04g,0.05mmol,0.1当量)。在微波中在100℃下搅拌15分钟之后,将反应混合物用水淬灭,并且用乙酸乙酯提取。将合并的提取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,用在DCM中的3.5%甲醇洗脱,以得到12.8(0.130g,10.99%)MS(ES):m/z 595.40[M+H]<sup>+</sup>。

[0829] 步骤-9.4-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(I-58)

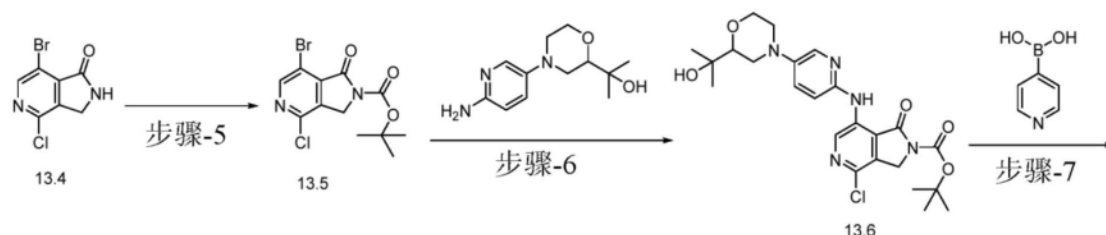
[0830] 在室温下,向(12.8)(0.15g,0.252mmol,1.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中添加三氟甲磺酸(0.7mL)和三氟乙酸(0.7mL)。在室温下搅拌2小时之后,将反应混合物在减压下浓缩,用NaHCO<sub>3</sub>中和,并且用乙酸乙酯(20mL x 3)提取。将合并的提取物用盐水溶液(25mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。使用SUNFIRE C18(250\*19)mm 5μ,流速15mL/min,通过制备型HPLC纯化残余物,使用的流动相为(A)0.1%三氟乙酸水溶液和(B)100%乙腈。梯度溶剂B在40分钟内为0-50%。将冻干的TFA盐溶解在甲醇(3mL)中,并且用与聚合物结合的四烷基碳酸铵(碱性树脂)中和,以得到游离碱I-58。(0.044g,39.24%)MS(ES):m/z 223.35[M+H]<sup>+</sup>

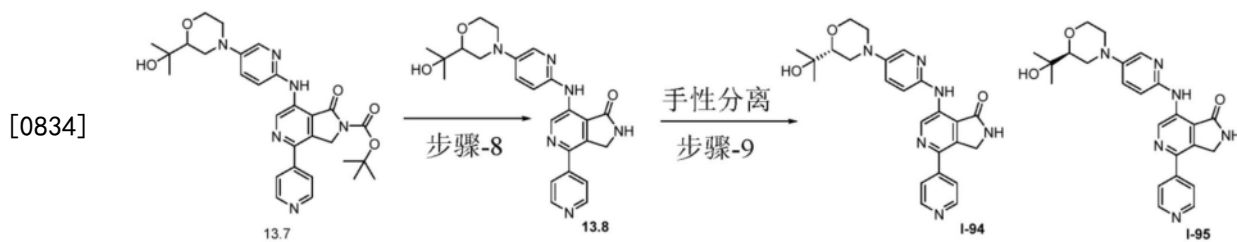
[0831] 实例13.方法BP

[0832] (R)-7-((5-(2-(2-羟基丙烷-2-基)吗啉代)吡啶-2-基)氨基)-4-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(I-94)和(S)-7-((5-(2-(2-羟基丙烷-2-基)吗啉代)吡啶-2-基)氨基)-4-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(I-95)的制备



[0833]





[0835] 步骤-1.5-溴-2-氯-3-甲基异烟酸 (13.1)

[0836] 在氮气气氛-78℃下,向5-溴-2-氯-3-甲基吡啶 (13.0) (2.5g, 12.135mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中逐滴添加二异丙酰胺锂(在THF中的2M溶液, 6.6mL, 13.34mmol)。在搅拌30分钟后,用CO<sub>2</sub>气体吹扫反应30分钟。在升温至室温并搅拌45分钟之后,将反应混合物与相同规模的48个其他批次合并。将混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (25mL) 淬灭并且用乙酸乙酯 (3 × 20mL) 提取。将水层用HCl酸化至pH ~ 4, 并且用在氯仿中的30%异丙醇提取。将合并的有机提取物经硫酸钠干燥, 并且在真空下浓缩, 以得到呈白色固体材料的13.1 (79.87g, 53.7%)。MS (ES) : m/z 250.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0837] 步骤-2.5-溴-2-氯-3-甲基异烟酸甲酯 (13.2)

[0838] 在氮气气氛室温下,向5-溴-2-氯-3-甲基异烟酸 (13.1) (20g, 80.0mmol) 在干燥的N,N-二甲基甲酰胺 (200mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (22.08g, 160.0mmol) 并且逐滴添加碘甲烷 (17.02g, 120.0mmol)。在室温下搅拌16小时后,将反应混合物与相同规模的3个其他批次合并。将合并的混合物用水淬灭, 并且用乙酸乙酯 (2 × 25mL) 提取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法 (在己烷中的0-2% 梯度洗脱乙酸乙酯) 纯化, 以得到呈无色油状物的13.2 (65g, 76.94%)。MS (ES) : m/z 265.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0839] 步骤-3.5-溴-3-(溴甲基)-2-氯异烟酸甲酯 (13.3)

[0840] 向5-溴-2-氯-3-甲基异烟酸甲酯 (13.2) (10g, 37.87mmol) 在四氯化碳 (90mL) 中的溶液中添加N-溴代琥珀酰亚胺 (13.4g, 75.75mmol) 和偶氮二异丁腈 (0.62g, 3.787mmol)。在80℃下搅拌16小时后,将反应混合物与相同规模的5个其他批次合并。在真空下去除溶剂, 并且将残余物通过柱色谱法 (在己烷中的0-2% 梯度洗脱乙酸乙酯) 纯化, 以得到呈白色固体的13.3 (75g, 96.28%)。MS (ES) : m/z 344 [M+H]<sup>+</sup>。

[0841] 步骤-4.7-溴-4-氯-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮 (13.4)

[0842] 在0℃下,向5-溴-3-(溴甲基)-2-氯异烟酸甲酯 (13.3) (18g, 61.64mmol) 在甲醇 (70mL) 中的搅拌的溶液中通入氨气。在1小时后,将反应混合物与相同规模的3个其他批次合并并过滤。将残余物用甲醇洗涤, 并且在真空下干燥, 以得到呈棕色固体的13.4 (36g, 69.38%)。MS (ES) m/z 247-249 [M+2]<sup>+</sup>

[0843] 步骤-5.7-溴-4-氯-1-氧代-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,4-c]

[0844] 吡啶-2-羧酸叔丁酯 (13.5)

[0845] 在室温下,向7-溴-4-氯-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮 (13.4) (5g, 20.24mmol) 在1,4-二噁烷 (250mL) 中的溶液中添加DMAP (0.24g, 2.024mmol) 和Boc酸酐 (5.0g, 23.27mmol)。在室温下搅拌1小时之后,将反应混合物与相同规模的13个其他批次合并。将合并的应应用水 (750mL) 稀释, 并且用乙酸乙酯 (3 × 500mL) 提取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 并且在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法 (在己烷中的0-5% 梯度洗脱乙酸

乙酯)纯化,以得到呈白色固体的13.5(40g,79.11%)。MS(ES):m/z 347-349[M+2]<sup>+</sup>

[0846] 步骤-6.4-氯-7-((5-(2-(2-羟基丙烷-2-基)吗啉代)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羧酸叔丁酯(13.6)

[0847] 按照方法AP1(步骤-7)中描述的代表性程序,使用7-溴-4-氯-1-氧代-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羧酸叔丁酯和2-(4-(6-氨基吡啶-3-基)吗啉-2-基)丙-2-醇进行步骤-6的反应,以得到2.6(0.50g,62.85%)。MS(ES):m/z505.2[M+H]<sup>+</sup>

[0848] 步骤-7.7-((5-(2-(2-羟基丙-2-基)吗啉代)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代-4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羧酸叔丁酯(13.7)

[0849] 按照方法PA1(步骤-8)中描述的代表性程序,使用4-氯-7-((5-(2-(2-羟基丙-2-基)吗啉代)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羧酸叔丁酯(13.6)和吡啶-4-基硼酸进行步骤-7的反应,以得到13.7(0.267g,64.21%)。MS(ES):m/z 547.2[M+H]<sup>+</sup>

[0850] 步骤8.7-((5-(2-(2-羟基丙-2-基)吗啉代)吡啶-2-基)氨基)-4-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(13.8)

[0851] 在室温下,向7-((5-(2-(2-羟基丙-2-基)吗啉代)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代-4-(吡啶-4-基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-羧酸叔丁酯(13.7)(0.350g,64.02mmol,1.0当量)在DCM(30mL)中的溶液中添加在1-4二噁烷(10mL)中的4M盐酸。在55°C下搅拌2小时后,将反应混合物在真空中蒸发。将残余物倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(100mL)中,并且用5%甲醇/DCM(30mL×3)提取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在减压下浓缩。将残余物用二乙醚研磨,以得到13.8(0.190g,55.76%)。MS(ES):m/z 447.2[M+H]<sup>+</sup>

[0852] 步骤-9.(R)-7-((5-(2-(2-羟基丙-2-基)吗啉代)吡啶-2-基)氨基)-4-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(I-94)和(S)-7-((5-(2-(2-羟基丙-2-基)吗啉代)吡啶-2-基)氨基)-4-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(I-95)

[0853] 13.8(190mg外消旋物)使用CHIRALPAK IH(250\*21.0)mm,5微米,80.0mL/min的柱流速和在100巴的ABPR通过在Waters SFC 200和UV检测器上的手性制备型HPLC纯化进行分离。流动相为(A)液态二氧化碳(液态CO<sub>2</sub>)和(B)丙烷-2-醇:乙腈(50:50)中的0.1% DEA,以得到化合物I-94(25mg)m/z=447.2[M+H]<sup>+</sup>和I-95(13mg)m/z=447.2[M+H]<sup>+</sup>,立体化学被任意分配。

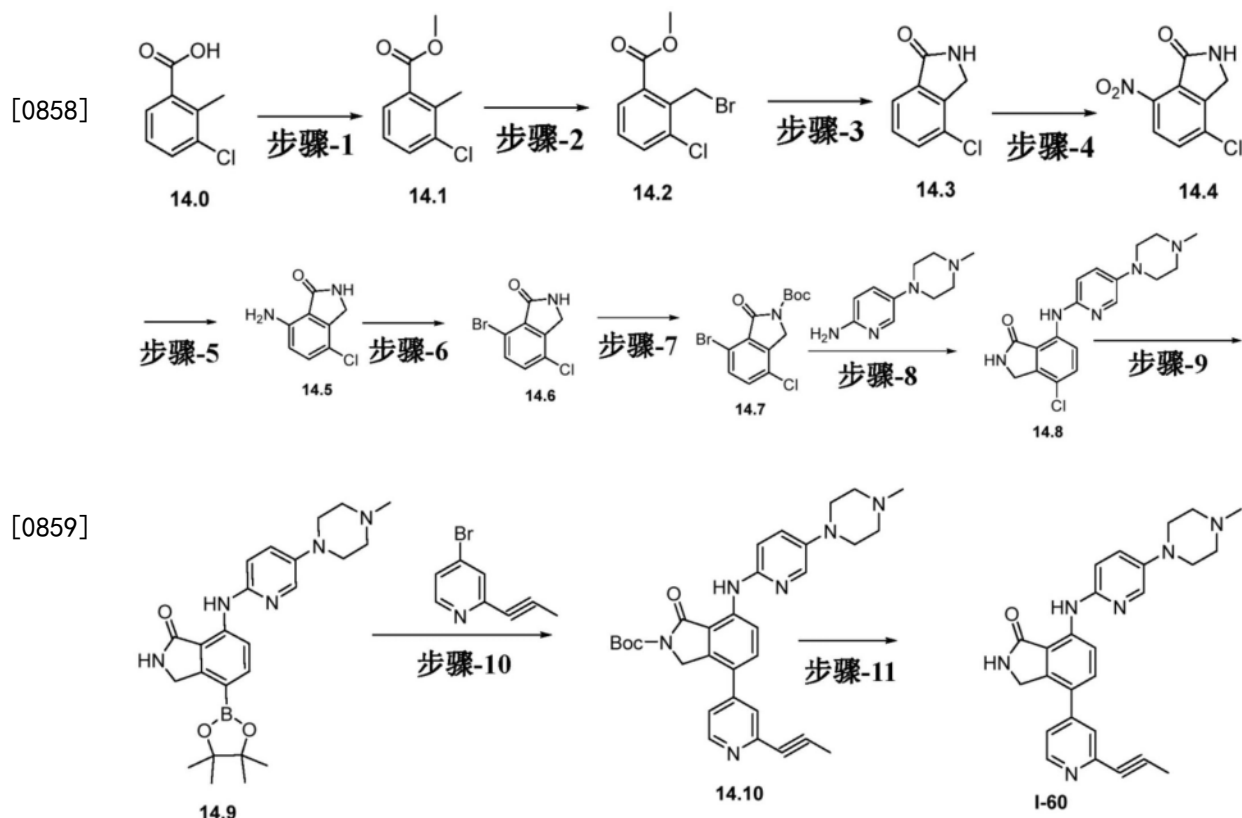
[0854] I-94 <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.90(s,1H),9.59(s,1H),9.27(s,1H),8.72-8.66(m,1H),8.07(d,J=3.0Hz,2H),7.92-7.85(m,1H),7.49(dd,J=9.0,3.0Hz,2H),7.10(d,J=9.0Hz,2H),4.86(s,1H),4.52(s,2H),4.02(d,J=11.3Hz,1H),3.72-3.59(m,2H),3.50(d,J=12.0Hz,1H),2.57(s,1H),1.25(s,1H),1.16(d,J=22.6Hz,6H),0.86(s,1H)。

[0855] I-95 <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.90(s,0H),9.59(s,0H),9.27(s,0H),8.69(d,J=5.2Hz,1H),8.08(d,J=3.0Hz,0H),7.88(d,J=5.4Hz,1H),7.49(dd,J=9.0,3.0Hz,0H),7.10(d,J=9.0Hz,1H),4.86(s,1H),4.52(s,0H),4.02(d,J=11.4Hz,1H),3.72-3.59(m,1H),3.55-3.42(m,1H),2.62(s,0H),2.55(d,J=10.5Hz,1H),1.55(s,0H),1.25(s,1H),1.16(d,J=22.6Hz,3H)。

[0856] 实例14.方法CP

[0857] 7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(2-(丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)

## 异吲哚啉-1-酮(I-60)的制备



[0860] 步骤-1.3-氯-2-甲基苯甲酸甲酯(14.1)

[0861] 在室温下,向3-氯-2-甲基苯甲酸(14.0)(26.1)(300g,1.75mol)在N,N-二甲基甲酰胺(2500mL)中的溶液中添加碳酸钾(606g,4.39mol)和碘甲烷(275g,1.93mol)。在搅拌16小时之后,将反应用水淬灭,并且用乙酸乙酯提取。将合并的提取物用盐水(1000mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩,以得到呈淡棕色液体的14.1(320g,98.16%)。MS(ES):m/z 185.7[M+1]<sup>+</sup>

[0862] 步骤-2.2-(溴甲基)-3-氯苯甲酸甲酯(14.2)

[0863] 在室温下,向获得的3-氯-2-甲基苯甲酸甲酯(14.1)(320g,1.72mol)在四氯化碳(3000mL)中的悬浮液中添加N-溴代琥珀酰亚胺(336.2g,1.88mol)和过氧化苯甲酰(0.798g,0.0032mol)。在氮气下在90℃下搅拌4小时之后,将反应混合物倒入冰/水(约5000mL)中,并且用乙酸乙酯提取。将合并的提取物用盐水(1L)洗涤,经硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩,以得到呈淡棕色液体14.2(400g,87.71%)。MS(ES):m/z 263.5,265.6[M]<sup>+</sup>, [M+2]<sup>+</sup>

[0864] 步骤3.4-氯异吲哚啉-1-酮(14.3)

[0865] 在0℃下,用NH<sub>3</sub>吹扫2-(溴甲基)-3-氯苯甲酸甲酯(14.2)(400g,1.51mol)在甲醇(3000mL)中的溶液1小时。在室温下搅拌16小时后,将反应混合物在真空下浓缩并且用水(1L)稀释。过滤所得的固体并且在真空下干燥,以得到呈白色固体3.3(200g,78.74%)。MS(ES):m/z 168.6[M+1]<sup>+</sup>

[0866] 步骤-4.4-氯-7-硝基异吲哚啉-1-酮(14.4)

[0867] 在-10℃下,向4-氯-异吲哚啉-1-酮(14.3)(200g,1.19mol)在浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1200mL)的

溶液中逐滴添加HNO<sub>3</sub> (69-72%水溶液) (120mL)。在冷搅拌2小时并且然后升温至室温持续2小时之后,将反应混合物倒入冰/水(约4000mL)中。通过过滤收集沉淀物,用水(2L)洗涤,并且在真空下干燥,以得到浅黄色固体的14.4(245g,96.84%)。MS(ES):m/z 213.7[M+1]<sup>+</sup>

[0868] 步骤-5.7-氨基-4-氯异吲哚啉-1-酮(14.5)

[0869] 向4-氯-7-硝基异吲哚啉-1-酮(14.4)(245g,1.15mol)在乙醇(2500mL)和水(500mL)的混合物中添加铁粉(322g,5.75mol)和氯化铵(372.67g,6.90mol)。在回流下搅拌2小时后,将混合物通过硅藻土床过滤,用乙酸乙酯和DCM(1:1)(约5L)洗涤滤饼。将滤液在真空下浓缩至低体积。通过过滤收集沉淀物,并用水(100mL)洗涤,并且在真空下干燥,以得到呈棕色固体的14.5(200g,95.23%)。MS(ES):m/z 183.5[M+1]<sup>+</sup>

[0870] 步骤-6.4-氯-7-溴异吲哚啉-1-酮(14.6)

[0871] 在-10℃下,向7-氨基-4-氯异吲哚啉-1-酮(14.5)(100g,0.547mol)在HBr(47%,500mL)中的悬浮液中逐滴添加亚硝酸钠(75.5g,1.09mol)在水(500mL)中的溶液。在冷搅拌60分钟后,添加溴化铜(I)(86.04g,0.60mol)。在80℃下搅拌40分钟后,将反应混合物倒入冰上。通过过滤收集沉淀物,用水(100mL)洗涤,并且在真空下干燥,以得到呈淡棕色固体的标题化合物14.6(120g,89.55%)。MS(ES):m/z 487.52[M+1]<sup>+</sup>

[0872] 步骤-7.7-溴-4-氯-1-氧代异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(14.7)

[0873] 在0℃下,向4-氯-7-溴异吲哚啉-1-酮(14.6)(120g,0.487mol)在THF(1500mL)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(159g,0.731mol)和4-二甲基氨基吡啶(74g,0.60mol)。在室温下搅拌4小时之后,将混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯提取。将合并的有机溶液用盐水(500mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(梯度:在DCM中的0-2%乙酸乙酯)纯化,以得到呈白色固体的14.7(130g,77.38%)。MS(ES):m/z 246.6,248.6[M]<sup>+</sup>, [M+2]<sup>+</sup>

[0874] 步骤-8.4-氯-7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)异吲哚啉-1-酮(14.8)

[0875] 在室温下,向7-溴-4-氯-1-氧代异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(14.7)(1.3g,3.75mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(13mL)中的溶液中添加5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(0.723g,3.75mmol,1.0当量)和碳酸铯(3.7g,11.25mmol,3.0当量)。在用氮气流脱气20分钟后,添加4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(0.433g,0.75mmol,0.2当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.34g,0.35mmol,0.1当量)。在90℃下搅拌2小时后,将反应冷却至室温;通过硅藻土床过滤并用乙酸乙酯(700mL)洗涤。将有机层用DM水(500mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在减压下浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用1.5%至2.7%的甲醇/DCM洗脱,以得到呈橙色固体的3.8(0.85g,63.33%)。MS(ES):m/z 358.3[M+1]<sup>+</sup>

[0876] 步骤-9.7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-1-酮(14.9)

[0877] 向14.8(0.85g,2.37mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(8.0mL)中的溶液中添加双(频那醇合)二硼(1.2g,4.74mmol,2.0当量)和乙酸钾(0.69g,7.11mmol,3.0当量)。在用氮气流脱气20分钟之后,添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(0.18g,0.237mmol,0.1当量)。在90℃下搅拌2小时后,将反应冷却至室温,并且通过硅藻土床过滤,其用乙酸乙酯(150mL)洗涤。将有机层用DM水(50mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用3.0%至15%甲醇/DCM洗

脱。将分离的产物用己烷研磨,以得到呈棕色固体的14.9(0.8g,74.95%)。MS(ES):m/z 450.3[M+1]<sup>+</sup>。

[0878] 步骤-10.7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代-4-(2-(丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯14.10)

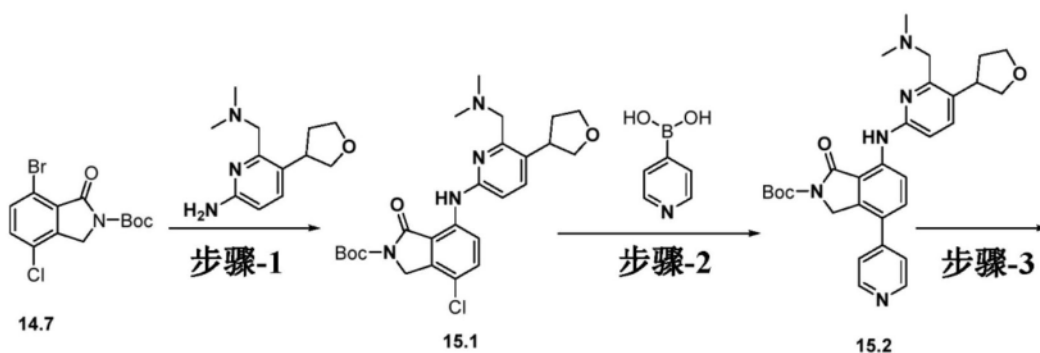
[0879] 向14.9(0.75g,1.66mmol,1.0当量)在1,4二噁烷(0.75mL)和水(1.5mL)中的溶液中添加4-溴-2-(丙-1-炔-1-基)吡啶(0.39g,1.99mmol,1.2当量)和磷酸三钾(1.05g,4.98mmol,3.0当量)。在用氮气流脱气20分钟之后,添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钼(II)(0.13g,0.16mmol,0.1当量)和2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(0.039g,0.083mmol,0.05当量)在100℃下搅拌3小时后,将反应冷却至室温;通过硅藻土床过滤,其用乙酸乙酯(30mL)洗涤。分离水层,并且将有机层在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用2.0%至3.0%甲醇/DCM洗脱。将分离的材料用二乙醚研磨,以得到呈淡黄色固体的14.10(0.5g,55.62%)。MS(ES):m/z 540.2[M+1]<sup>+</sup>

[0880] 步骤-11.7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(2-(丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮(I-60)

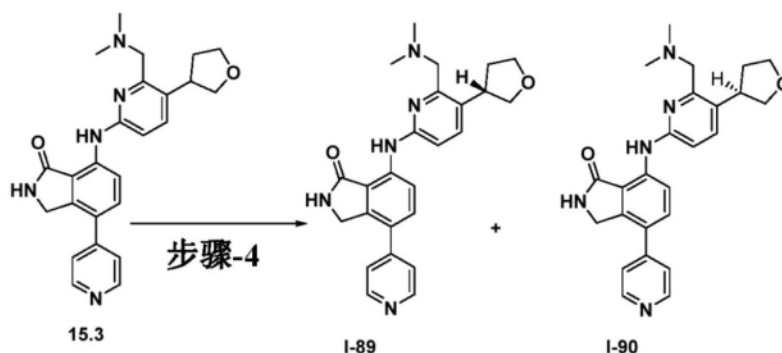
[0881] 按照方法PA2(步骤-8)中描述的代表性程序,使用7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代-4-(2-(丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯进行步骤-11的反应,以得到I-60(0.025g,54.27%)。MS(ES):m/z439.1[M+H]<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.99(s,1H),8.86(s,1H),8.54(dd,J=10.6,7.0Hz,2H),8.02(d,J=3.1Hz,1H),7.75(d,J=8.6Hz,1H),7.64(s,1H),7.56(d,J=5.2Hz,1H),7.45(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),6.96(d,J=8.9Hz,1H),4.63(s,2H),3.17(s,4H),2.34(s,3H),2.11(s,3H),1.27(d,J=18.7Hz,2H)。

[0882] 实例15.方法DP

[0883] (S)-7-((6-((二甲基氨基)甲基)-5-(THF-3-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮(I-89)和(R)-7-((6-((二甲基氨基)甲基)-5-(THF-3-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮(I-90)的制备



[0884]



[0885] 步骤-1. 4-氯-7-((6-((二甲氨基)甲基)-5-(THF-3-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (15.1)

[0886] 在室温下,向7-溴-4-氯-1-氧代异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (14.7) (0.500g, 1.44mmol, 1.0当量) 在甲苯 (5mL) 中的溶液中添加4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (0.350g, 1.58mmol, 1.1当量) 和碳酸钾 (0.596g, 4.32mmol, 3.0当量)。在用氩气脱气10分钟后,添加4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (0.166g, 0.288mmol, 0.2当量) 和三(二亚苄基)钼 (0) (0.131, 0.144mmol, 0.1当量)。在脱气5分钟并且然后在110℃下搅拌1小时之后,将反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释,用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并且在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,用在DCM中的10%甲醇洗脱,以得到15.1 (0.500, 71.17%)。m/z=488.5[M+H]<sup>+</sup>。

[0887] 步骤-2. 7-((6-((二甲氨基)甲基)-5-(THF-3-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代-4-(吡啶-4-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (15.2)

[0888] 在室温下,向4-氯-7-((6-((二甲氨基)甲基)-5-(THF-3-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (15.1) (0.500g, 1.026mmol, 1.0当量) 在1,4-二噁烷 (4mL) 和水 (1mL) 的混合物中的溶液中添加吡啶-4-基硼酸 (0.151g, 1.23mmol, 1.2当量) 和磷酸三钾 (0.652g, 3.07mmol, 3.0当量)。在用氩气脱气5分钟之后,添加氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钼(II) (0.080g, 0.102mmol, 0.1当量)。在脱气2分钟并且然后在100℃下搅拌25分钟之后,将反应混合物冷却至室温,用水 (100mL) 稀释,并且用乙酸乙酯 (2×50mL) 提取。将合并的有机提取物用盐水 (50mL) 洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(在DCM中的0-2%梯度洗脱甲醇)纯化,以得到15.2 (0.40g, 73.56%)。m/z=530.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0889] 步骤-3. 7-((6-((二甲氨基)甲基)-5-(THF-3-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代-4-(吡啶-4-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (15.3)

[0890] 在室温下,向7-(6-((二甲氨基)甲基)-5-((THF-3-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧

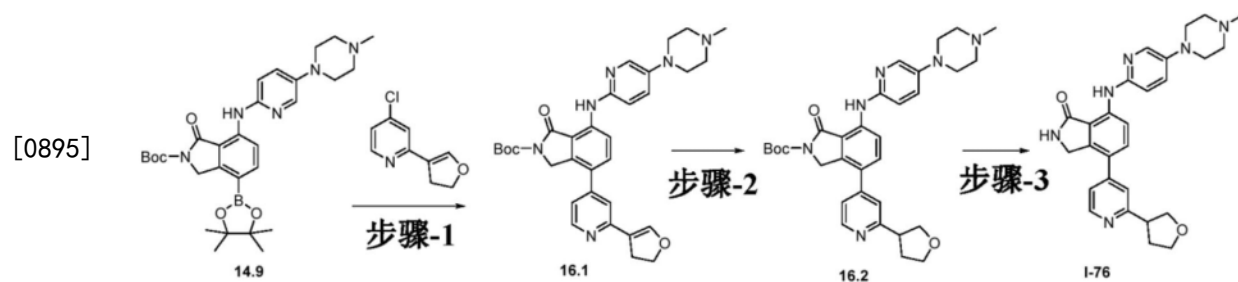
代-4-(吡啶-4-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(15.2)(0.150g)在DCM(5mL)中的溶液中添加在二噁烷(3mL,2体积)的4M HCl。在搅拌30分钟之后,将反应混合物通过DCM(50mL)稀释且并用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,用在DCM中的10%甲醇洗脱,以得到15.3(0.09g,73.99%)。m/z=430.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0891] 步骤-4. (S)-7-((6-((二甲基氨基)甲基)-5-(THF-3-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮(I-89)和(R)-7-((6-((二甲基氨基)甲基)-5-(THF-3-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮(I-90)

[0892] 15.3(90mg外消旋物)在Waters SFC 200和UV检测器上使用Chiralpak IH(250\*21.0)mm,5微米,80.0mL/分钟的柱流量和在100巴的ABPR进行分离,其中流动相为(A)液态二氧化碳(液态CO<sub>2</sub>)和(B)在丙烷-2-醇:乙腈(50:50)中的0.1% DEA,以得到化合物I-89(35mg)m/z=430.2[M+H]<sup>+</sup>和I-90(35mg)m/z=430.2[M+H]<sup>+</sup>立体化学任意分配。I-89:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ10.15(s,1H),8.90(s,1H),8.74(d,J=8.7Hz,1H),8.65-8.59(m,2H),7.77(d,J=8.6Hz,1H),7.70-7.59(m,3H),6.93(d,J=8.5Hz,1H),4.63(s,2H),4.03-3.91(m,2H),3.80(q,J=7.6Hz,2H),3.63(d,J=12.1Hz,1H),3.56-3.48(m,2H),2.55(s,1H),2.21(s,6H),1.96-1.84(m,1H);I-90:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ10.15(s,1H),8.90(s,1H),8.74(d,J=8.6Hz,1H),8.68-8.59(m,2H),7.77(d,J=8.7Hz,1H),7.69-7.59(m,3H),6.93(d,J=8.4Hz,1H),4.63(s,2H),4.03-3.91(m,2H),3.80(q,J=7.6Hz,2H),3.63(d,J=12.0Hz,2H),3.56-3.48(m,1H),2.45(s,1H),2.28(ddt,J=12.4,7.8,4.0Hz,6H),2.21(s,1H)。

[0893] 实例16.方法EP.

[0894] 7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(2-(四氢呋喃-3-基)吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮(I-76)的制备



[0896] 步骤-1.4-(2-(4,5-二氢咪喃-3-基)吡啶-4-基)-7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(16.1)

[0897] 向7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(14.9)(0.3g,0.546mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加4-氯-2-(4,5-二氢咪喃-3-基)吡啶(0.098g,0.546mmol,1.0当量)和磷酸三钾(0.23g,1.05mmol,2.0当量)。在用氩气搅拌脱气20分钟之后,添加Xphos(0.026g,0.054mmol,0.1当量)和氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(0.043g,0.054mmol,0.1当量)。在100℃下搅拌1小时之后,将反应混合物倒入水(100mL)中,并且用乙酸乙酯(3x 50mL)提取。将合并的有机层用盐水溶液(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法

纯化,用在DCM中的3-4%甲醇洗脱,以得到16.1(0.15g,48.31%)。MS(ES):m/z 569.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0898] 步骤-2.7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代-4-(2-(四氢呋喃-3-基)吡啶-4-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(16.2)

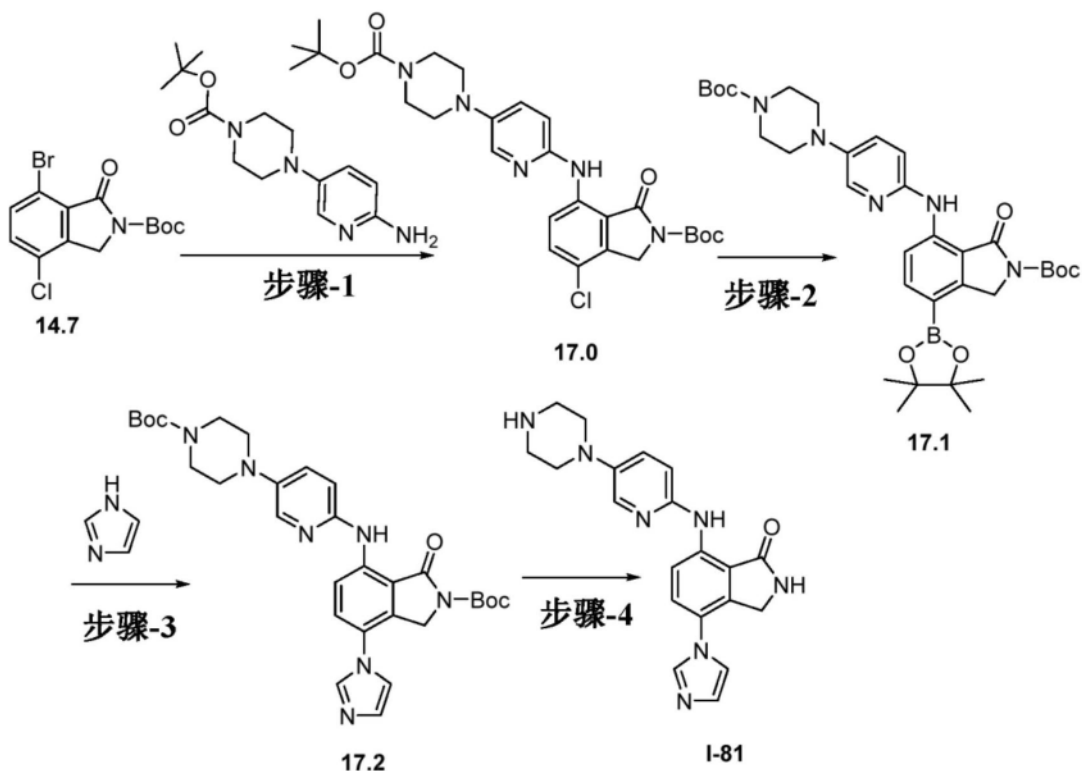
[0899] 在室温下,在氮气下,向4-(2-(4,5-二氢呋喃-3-基)吡啶-4-基)-7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(16.1)(0.11g,0.19mmol,1.0当量)在甲醇(5mL)中的溶液中添加10%碳载钯(50%重量基础;0.05g)。在用氢气鼓泡1小时后,将反应混合物通过硅藻土床过滤,并且将滤液在减压下浓缩,以得到呈浅黄色固体的5.2。(0.1g,90.59%)。MS(ES):m/z 571.7[M+H]<sup>+</sup>。

[0900] 步骤-3.7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(2-(四氢呋喃-3-基)吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮(I-76)

[0901] 在0℃下,向7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代-4-(2-(THF-3-基)吡啶-4-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(16.2)(0.1g,1.0当量)在DCM(2mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.3mL)。在室温下搅拌30分钟之后,将反应混合物倒入水50mL中,用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)中和,并且用DCM(3x 30mL)提取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC使用以下纯化:X-SELECT苯基HEXYL(150\*19)mm,5微米以及流动相:(A)0.1%甲酸水溶液和(B)100%乙腈,在22分钟内用0-40% B洗脱。将所需的级分冻干,以得到I-76的甲酸盐。将盐溶解到甲醇(3mL)中,用与聚合物结合的四烷基碳酸铵(碱性树脂)中和并且浓缩,以得到I-76的游离碱(0.015g,18.19%)。MS(ES):m/z 471.7[M+H]<sup>+</sup>,LCMS纯度:97%,HPLC纯度:97%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.97(d,J=5.7Hz,1H),8.86(s,1H),8.55(dd,J=14.6,6.9Hz,2H),8.02(d,J=3.0Hz,1H),7.73(d,J=8.6Hz,1H),7.53(s,1H),7.46(t,J=5.9Hz,1H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),4.64(s,2H),4.12(t,J=7.9Hz,1H),3.96(td,J=8.1,4.9Hz,1H),3.82(dt,J=34.5,7.6Hz,1H),3.63(p,J=7.9Hz,1H),3.13(d,J=5.1Hz,4H),2.27(s,6H)。

[0902] 实例17.方法FP.

[0903] 4-(1H-咪唑-1-基)-7-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)异吲哚啉-1-酮(I-81)的制备



[0904]

[0905] 步骤-1.7-((5-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-4-氯-1-氧代异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(17.0)

[0906] 向7-溴-4-氯-1-氧代异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(14.7)(2.0g,5.7mmol,1.0当量)在甲苯(20mL)中的溶液中添加4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2.08g,7.5mmol,1.3当量)和碳酸钾(2.4g,17.3mmol,3.0当量)。在用氮气脱气10分钟之后,在氮气气氛下添加4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(0.17g,28mmol,0.05当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0.53g,0.57mmol,0.1当量)。在100℃下搅拌4小时之后,将反应混合物用水稀释,并提取到乙酸乙酯中。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物使用combi-flash二氧化硅纯化,用20%乙酸乙酯/己烷洗脱,以得到17.0(1.8g,57.34%)MS(ES):m/z544.55[M+H]<sup>+</sup>

[0907] 步骤-2.7-((5-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(17.1)

[0908] 向17.0(0.6g,1.1mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(10mL)中的搅拌的溶液中添加双频那醇合二硼烷(0.56g,2.20mmol,2.0当量)和乙酸钾(0.32g,3.3mmol,3.0当量)。在氩气气氛下脱气20分钟后,添加2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯氨基联苯氯化钯预催化剂(0.09g,0.10mmol,0.1当量)。在氩气气氛下再次脱气20分钟后,将反应混合物在110℃下在微波中搅拌15分钟。在反应完成后,过滤反应混合物,并且将滤液用于下一步。17.1MS(ES):m/z535.6[M+H]<sup>+</sup>

[0909] 步骤-3.7-((5-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(1H-咪唑-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(17.2)

[0910] 向17.1(反应混合物)在1,4-二噁烷(5mL)和甲醇(30mL)中的搅拌的溶液中添加咪唑(0.22g,3.3mmol,1.0当量)和氧化铜(0.007g,0.04mmol,0.1当量)。在室温下搅拌16小时

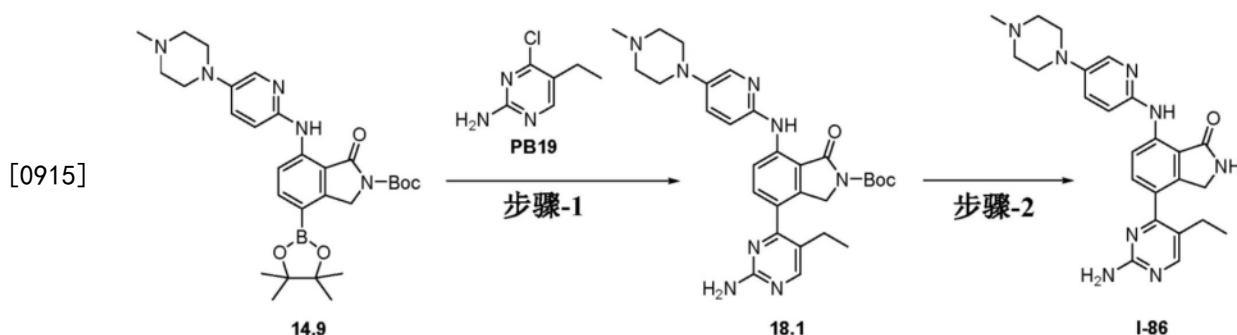
之后,将反应混合物用水淬灭,并且用乙酸乙酯提取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,以得到17.2 (0.15g, 55.20%)。MS (ES):  $m/z$  576.49 [M+H]<sup>+</sup>。

[0911] 步骤-4.4- (1H-咪唑-1-基)-7-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)异吲哚啉-1-酮 (I-81)

[0912] 在室温下,向17.2 (0.15g, 0.2mmol, 1.0当量) 在DCM (5mL) 中的溶液中添加在二噁烷 (2.0mL) 中的4.0M盐酸。在室温下搅拌15分钟之后,将反应混合物用水 (30mL) 稀释,用饱和碳酸氢钠溶液中和,并且用DCM提取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,用在DCM中的10%甲醇洗脱,以得到I-81 (0.080g, 32.23%) MS (ES):  $m/z$  188.82 [M-H]<sup>+</sup>, LCMS纯度: 98.30%, HPLC纯度: 94.56%, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.77 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.52 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.42 (dt, J=9.7, 4.9Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.03-2.96 (m, 3H), 2.84 (t, J=4.8Hz, 3H)。

[0913] 实例18.方法GP

[0914] 4-(2-氨基-5-乙基嘧啶-4-基)-7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)异吲哚啉-1-酮 (I-86) 的制备



[0916] 步骤-1.4-(2-氨基-5-乙基嘧啶-4-基)-7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (18.1)

[0917] 向溶解在二甲氧基乙烷 (3mL) 中的7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯 (14.9) (0.529g, 1.1mmol, 1.5当量)、(PB19) (0.150g, 0.9mmol, 1.0当量) 的溶液中添加2M碳酸钠溶液 (1mL)。在使用氮气脱气15分钟后,添加Ttrakis (0.055g, 0.04mmol, 0.05当量)。在微波中在120°C下搅拌30分钟之后,将反应混合物转移到水 (50mL) 中,并且用乙酸乙酯 (3x50mL) 提取。将合并的有机层用盐水溶液 (30mL) 洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,以得到18.1 (0.200g, 33.38%)。MS (ES):  $m/z$  545.29 [M+H]<sup>+</sup>。

[0918] 步骤-2.4-(2-氨基-5-乙基嘧啶-4-基)-7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)异吲哚啉-1-酮 (I-86)

[0919] 向 (18.1) (0.09g, 0.1mmol, 1.0当量) 在DCM (1.0mL) 中的溶液中添加在二噁烷 (1mL) 中的4M HCl。在室温下搅拌20分钟之后,将反应混合物用水稀释,并用饱和碳酸氢钠溶液 (30mL) 中和,并且用DCM (3x20mL) 提取。将合并的有机层用盐水溶液 (20mL) 洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化,用在DCM中的10%甲醇洗脱,以得到I-86 (0.020g, 27.22%) MS (ES): 446m/z [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.39

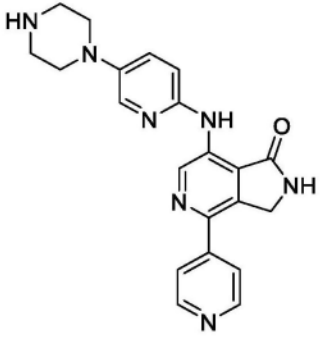
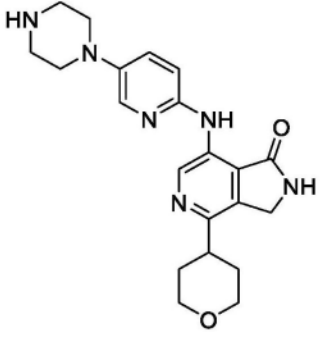
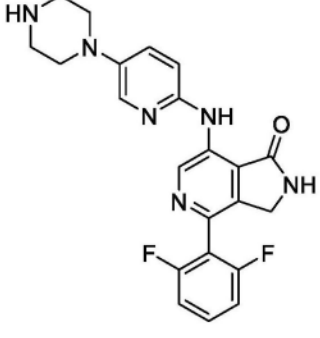
(d, J=8.6Hz, 1H) , 8.24 (s, 1H) , 8.02 (d, J=3.0Hz, 1H) , 7.72 (s, 1H) , 7.51 (d, J=8.6Hz, 1H) , 7.43 (dd, J=8.9, 3.0Hz, 1H) , 6.98 (d, J=8.9Hz, 1H) , 4.48 (s, 2H) , 3.38 (s, 1H) , 3.21 (t, J=4.8Hz, 3H) , 2.69 (t, J=4.8Hz, 3H) , 2.57 (q, J=7.5Hz, 2H) , 2.40 (s, 3H) , 1.10 (t, J=7.5Hz, 2H) 。

[0920] 实例19. 本发明的另外的化合物

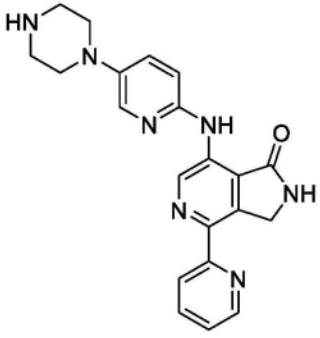
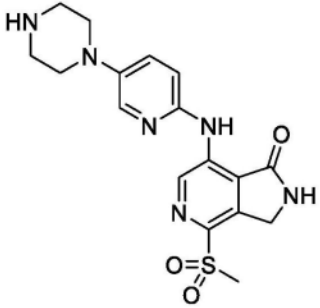
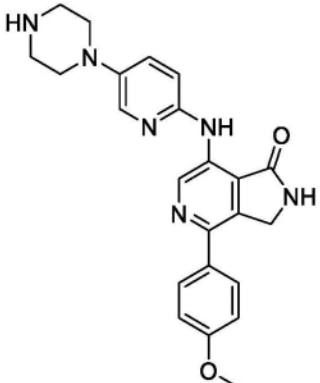
[0921] 表2中的本发明的化合物根据上文方法A-K、AP、BP、CP、DP、EP、FP和GP中概述的程序用已知文献/市售的试剂或用所列的中间体制备。在写出试剂的情况下,所述化合物是文献中已知的/可商购获得的。

[0922] 表2.

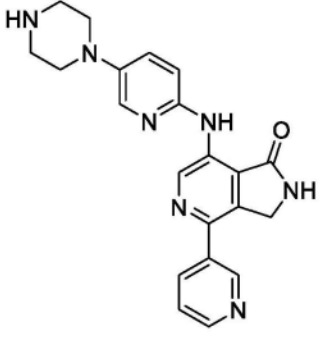
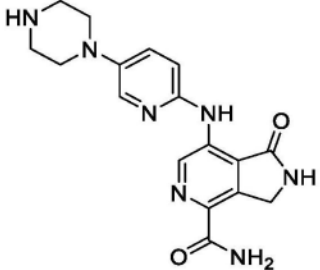
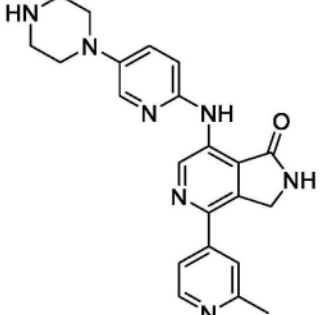
[0923]

I-#	结构	名称	LCMS	<sup>1</sup> H NMR	方法 SM
I-1		7-[(5-哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基-4-(4-吡啶基)-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 388 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.90 (s, 1 H), 9.62 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 8.71-8.68 (m, 2 H), 8.54-8.54 (m, 1 H), 8.11 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.89-7.87 (m, 2 H), 7.53 (dd, J = 3.1, 9.0 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 3.36-3.29 (m, 4 H), 3.24 (d, J = 2.9 Hz, 4 H).	A 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 4-吡啶基硼酸
I-2		7-[(5-哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基-4-(四氢吡喃-4-基)-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 395.334 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.51 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.88 (dd, J = 3.2, 11.1 Hz, 2 H), 3.38 (dt, J = 3.2, 11.1 Hz, 2 H), 3.11 (s, 1 H), 2.95-2.90 (m, 4 H), 2.86 (ddd, J = 3.9, 7.8, 15.5 Hz, 1 H), 2.80-2.75 (m, 4 H), 1.86-1.74 (m, 2 H), 1.60 (dd, J = 1.9, 12.9 Hz, 2 H).	B 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (四氢-2H-吡喃-4-基)溴化锌 (II)
I-3		4-(2,6-二氟苯基)-7-[(5-哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 423 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.80 (s, 1 H), 9.34 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.63-7.54 (m, 1 H), 7.47 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 2 H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 3.19-3.11	B 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (2,6-二氟苯基)溴

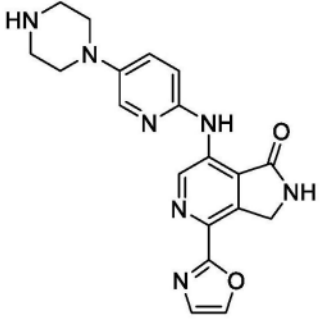
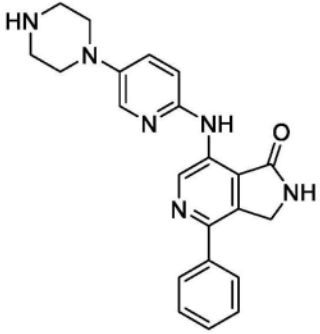
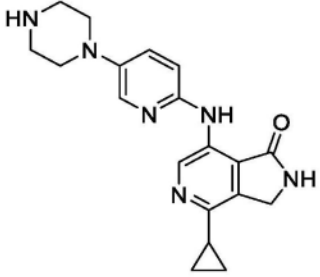
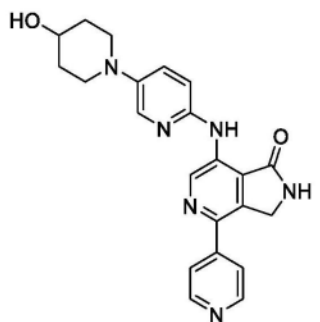
[0924]

				(m, 4 H), 3.00-2.95 (m, 4 H).	化锌
I-4		7-[(5-哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基-4-(2-吡啶基)-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	$m/z = 388$ [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.91 (s, 1 H), 8.68 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.93-7.88 (m, 1 H), 7.53 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 4.9, 6.7 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 3.40-3.37 (m, 1 H), 3.36 (d, J = 2.9 Hz, 4 H), 3.24 (d, J = 2.9 Hz, 4 H), 3.11 (s, 1 H).	B 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 2-吡啶基氯化锌
I-5		4-甲磺酰基-7-[(5-哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	$m/z = 389$ [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.77 (s, 1 H), 9.68 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.07 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.16-3.12 (m, 4 H), 2.95 (dd, J = 5.0, 5.0 Hz, 4 H).	C 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯
I-6		4-(4-甲氧基苯基)-7-[(5-哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	$m/z = 417$ [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.79 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.46 (dd, J = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 7.08-7.00 (m, 3 H), 4.73 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.16-3.10 (m, 4 H), 2.98 (dd, J = 4.8, 4.8 Hz, 4 H).	B 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 4-甲氧基苯基氯化锌

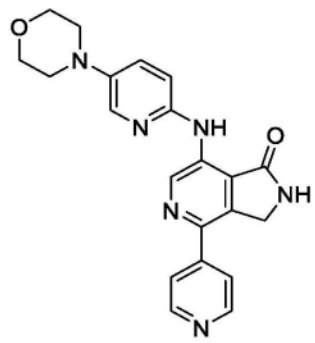
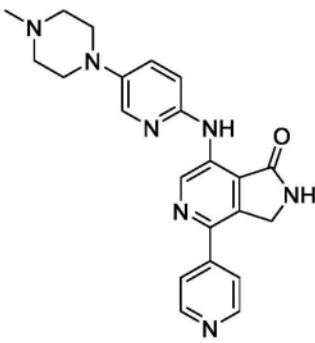
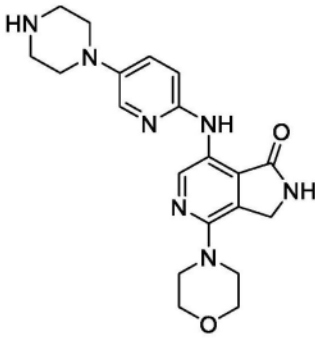
[0925]

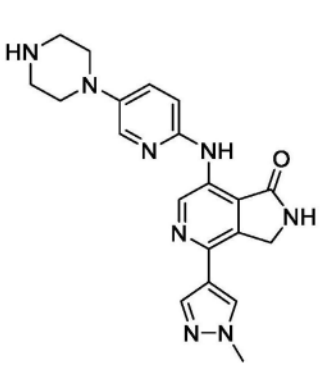
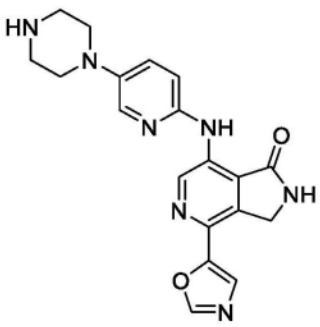
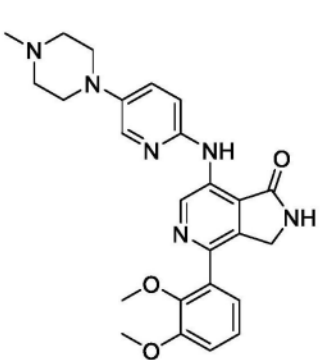
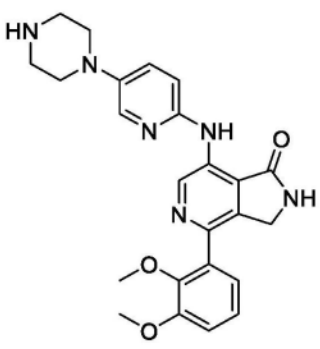
I-7		7-[(5-哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基-4-(3-吡啶基)-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 388 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.78 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 9.01 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.53 (dd, J = 1.6, 4.7 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.21-8.17 (m, 1 H), 7.96 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 4.9, 8.2 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.72 (s, 2 H), 3.05 (dd, J = 5.0, 5.0 Hz, 4 H), 2.89 (dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 4 H).	B 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 3-吡啶基氯化锌
I-8		1-氧代-7-[(5-哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-4-甲酰胺	m/z = 354 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.72 (s, 1 H), 9.53 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.49-7.44 (m, 2 H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 3.08 (dd, J = 5.0, 5.0 Hz, 4 H), 2.92-2.88 (m, 4 H).	D 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯
I-9		4-(2-甲基-4-吡啶基)-7-[(5-哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 402 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.90 (s, 1 H), 9.66 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 8.73 (br, 1 H), 8.60 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J = 2.8, 9.0 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 3.35 (dd, J = 4.1, 4.1 Hz, 4 H), 3.29 (d, J = 2.9 Hz, 4 H), 2.62 (s, 3 H).	A 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (2-甲基吡啶-4-基)亚硼酸

[0926]

I-10		4-哌啶-2-基-7-[(5-哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 378 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.80 (s, 1 H), 8.27 (s, 2 H), 8.07 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.72 (s, 2 H), 3.19-3.16 (m, 4 H), 2.99 (s, 4 H), 2.71-2.68 (m, 1 H), 2.34 (dd, J = 1.8, 1.8 Hz, 1 H).	H 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 噁唑
I-11		4-苯基-7-[(5-哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 387 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.83 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.53-7.41 (m, 4 H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 3.12-3.08 (m, 4 H), 2.97-2.92 (m, 4 H).	B 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 苯基氯化锌
I-12		4-环丙基-7-[(5-哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 351 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.54 (s, 1 H), 9.01 (s, 2 H), 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 2.8, 9.1 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 3.06-3.00 (m, 4 H), 2.88 (dd, J = 4.5, 4.5 Hz, 4 H), 2.25-2.18 (br, 1 H), 2.09-2.01 (m, 1 H), 1.04-0.93 (m, 4 H).	B 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 环丙基氯化锌
I-13		7-[[5-(4-羟基-1-哌啶)-2-吡啶基]氨基]-4-(4-吡啶基)-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 403 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.78 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.60 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 7.38 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.66-4.62 (m, 1 H), 3.57 (dd, J = 4.0, 7.8 Hz, 1 H), 3.48-3.36 (m, 2 H), 2.81-2.72 (m, 2 H).	B 1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-醇 溴(4-吡啶基)锌

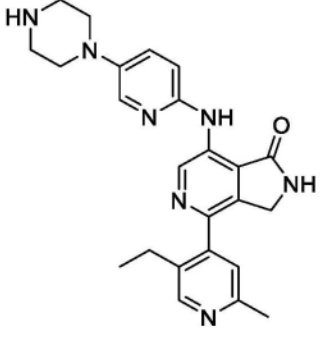
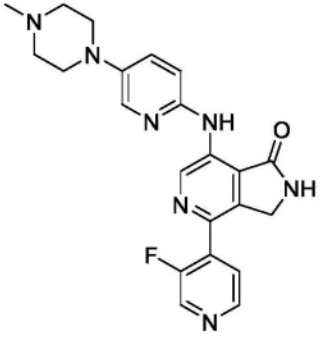
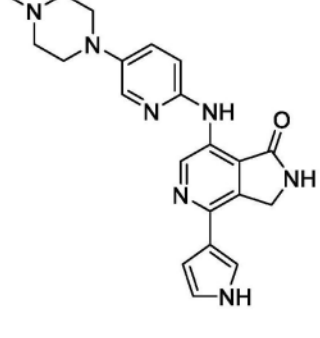
[0927]

				H), 1.76 (d, J = 9.3 Hz, 2 H), 1.50-1.38 (m, 2 H).	
I-14		7-[(5-吗啉代-2-吡啶基)氨基]-4-(4-吡啶基)-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 389 [M+H] <sup>+</sup> .	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.99 (s, 1 H), 9.68 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.79 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 8.17 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 7.59 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 3.88 (dd, J = 4.5, 4.5 Hz, 4 H), 3.23 (dd, J = 4.4, 4.4 Hz, 4 H).	B 5-吗啉代吡啶-2-胺 溴(4-吡啶基)锌
I-15		7-[(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基)氨基]-4-(4-吡啶基)-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 402 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.91 (s, 1 H), 9.59 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 8.72 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 8.09 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 7.51 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.88 (s, 2 H), 3.18 (dd, J = 4.4, 4.4 Hz, 4 H), 2.53 (dd, J = 4.4, 4.4 Hz, 4 H), 2.29 (s, 3 H).	B 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 溴(4-吡啶基)锌
I-16		4-吗啉代-7-[(5-哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 396 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.35 (s, 1 H), 9.13 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 8.38 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 7.41 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 3.78 (dd, J = 4.5, 4.5 Hz, 4 H), 3.36 (dd, J = 4.5, 4.5 Hz, 4 H), 3.02 (dd, J = 4.5, 4.5 Hz, 4 H), 2.90 (dd, J = 4.5, 4.5 Hz, 4 H).	E 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 吗啉

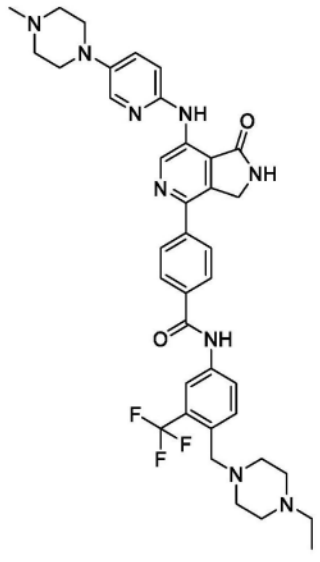
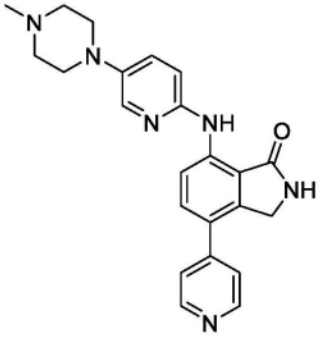
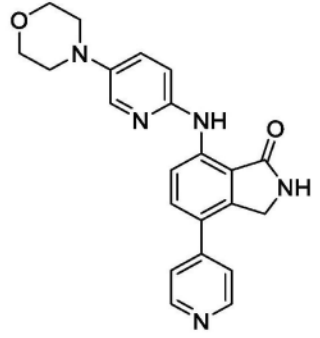
I-17		4-(1-甲基吡啶-4-基)-7-[(5-哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 391 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.67 (s, 1 H), 8.36-8.32 (m, 1 H), 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.45 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.14-3.11 (m, 6 H), 3.01-3.01 (m, 4 H).	A 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯  (1-甲基-1H-吡啶-4-基)硼酸
I-18		4-噁唑-5-基-7-[(5-哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 378 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.80 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.05 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (dd, J=2.9, 9.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.08 (dd, J=4.8, 4.8 Hz, 4H), 2.90 (dd, J=5.2, 5.2 Hz, 4H).	I 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯  噁唑
I-19		4-(2,3-二甲氧基苯基)-7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 461 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.73 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 2.6, 8.9 Hz, 1 H), 7.20-7.11 (m, 2 H), 7.04-7.00 (m, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.50 (s, 4 H), 3.11 (dd, J = 4.5, 4.5 Hz, 4 H), 2.48 (t, J = 4.5 Hz, 4 H), 2.23 (s, 3 H).	J 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯  (2,3-二甲氧基苯基)硼酸
I-20		4-(2,3-二甲氧基苯基)-7-[(5-哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 447 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.78 (s, 1 H), 9.33 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1 H), 7.20-7.12 (m, 2 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 3.14 (dd, J = 5.0, 5.0 Hz, 4 H), 3.01 (d, J	A 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯  (2,3-二甲氧基苯基)硼酸

[0928]

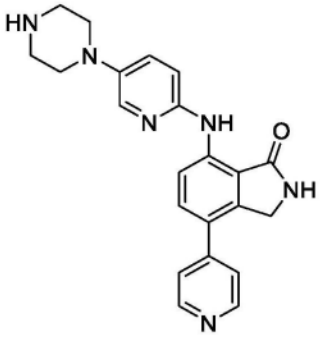
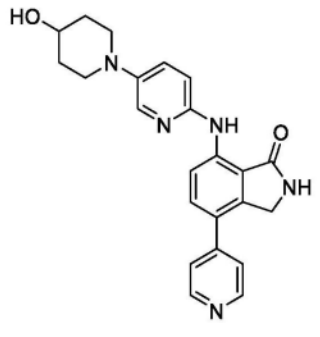
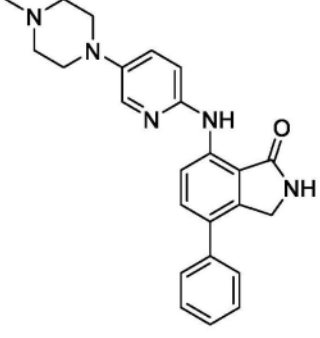
[0929]

I-21		4-(5-乙基-2-甲基-4-吡啶基)-7-[(5-哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 430 [M+H] <sup>+</sup> ,	= 2.9 Hz, 4 H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.72 (s, 1 H), 9.25 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.94 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 2.8, 9.1 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 6.95 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 2.98-2.92 (m, 4 H), 2.78 (dd, J = 4.8, 4.8 Hz, 4 H), 2.54 (m, 2 H), 2.41 (m, 4 H), 0.90 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 3 H).	A 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 CB9
I-22		4-(3-氟-4-吡啶基)-7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 420 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.86 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J = 5.0, 6.5 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 3.14 (dd, J = 4.8, 4.8 Hz, 4 H), 2.49 (dd, J = 4.8, 4.8 Hz, 4 H), 2.24 (s, 3 H).	B 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 (3-氟吡啶-4-基)溴化锌
I-23		7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-4-(1H-吡咯-3-基)-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 390 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.16 (s, 1 H), 9.68 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 8.06 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1 H), 7.29-7.26 (m, 1 H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.54-3.48 (m, 5 H), 3.30-3.28 (m, 2 H), 3.07-3.02 (m, 3 H), 2.64 (s, 2 H).	A 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯

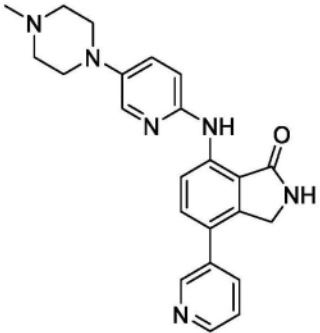
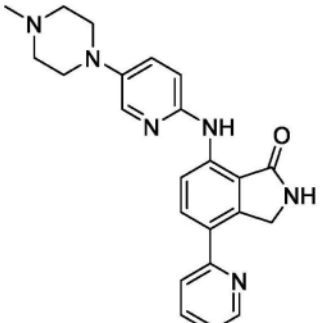
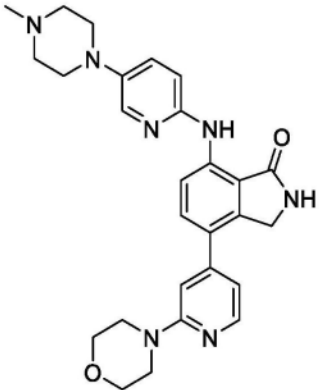
[0930]

I-24		N-[4-[(4-乙基哌嗪-1-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基]-4-[7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-1-氧代-2,3-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-4-基]苯甲酰胺	m/z = 714 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.63 (s, 1 H), 9.91 (s, 1 H), 9.55 (s, 1 H), 9.25 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.19-8.06 (m, 6 H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.87 (s, 2 H), 3.88-3.66 (m, 6 H), 3.22-3.15 (m, 4 H), 2.46 (s, 6 H), 2.42-2.34 (m, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.05 (dd, J = 7.1, 7.1 Hz, 3 H).	A 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 CB2
I-25		7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-4-(4-吡啶基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 401 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.13 (s, 1 H), 9.94 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.74 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 8.59 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.86-7.82 (m, 3 H), 7.54 (dd, J = 3.1, 9.0 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 3.85-3.75 (m, 3 H), 3.19-3.18 (m, 2 H), 3.08-2.99 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H).	F 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 4-吡啶基硼酸
I-26		7-[(5-吗啉代-2-吡啶基)氨基]-4-(4-吡啶基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 388 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.07 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.72 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 8.59 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 7.50 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.70 (s, 2 H), 3.81 (dd, J = 4.3, 4.3 Hz, 4 H), 3.14 (dd, J = 4.5, 4.5 Hz, 4 H).	L 5-吗啉代吡啶-2-胺 4-吡啶基硼酸

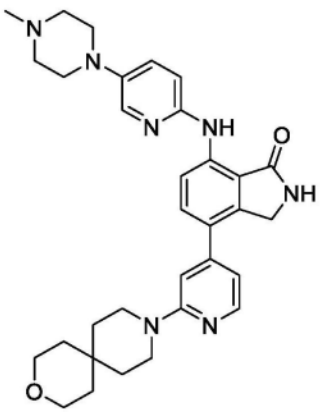
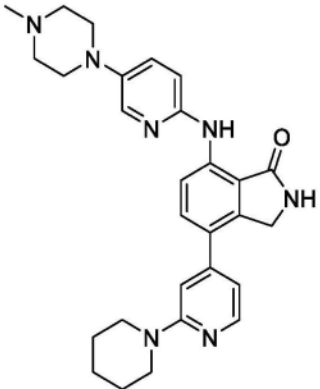
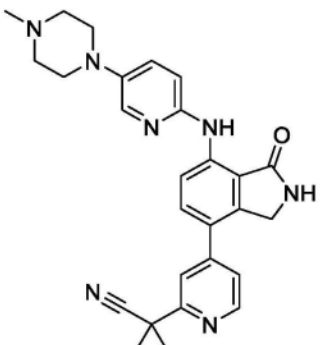
[0931]

I-27		7-[(5-哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基-4-(4-吡啶基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 387 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.96 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.63 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 8.53 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.62-7.60 (m, 2 H), 7.42 (dd, J = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.02 (dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 4 H), 2.86 (dd, J = 4.8, 4.8 Hz, 4 H), 2.29-2.29 (m, 1 H).	F 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 4-吡啶基硼酸
I-28		7-[[5-(4-羟基-1-哌嗪)-2-吡啶基]氨基]-4-(4-吡啶基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 402 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.99 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.67 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 8.56 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 7.48 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.73 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 3.50 (dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 2 H), 3.22 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 2.92-2.84 (m, 2 H), 1.88 (d, J = 9.3 Hz, 2 H), 1.62-1.50 (m, 2 H).	L 1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-醇 4-吡啶基硼酸
I-29		7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-4-苯基-异吲哚啉-1-酮	m/z = 400 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.90 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.52 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 7.55-7.44 (m, 3 H), 7.40 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.18-3.12 (m, 4 H), 2.58-2.50 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H).	F 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 苯基硼酸

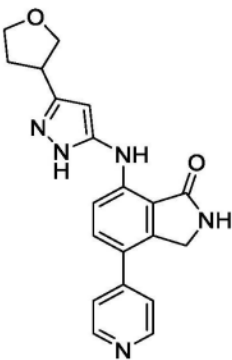
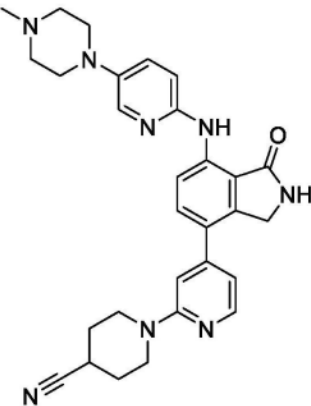
[0932]

I-30		7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-4-(3-吡啶基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 401 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.93 (s, 1 H), 8.86-8.81 (m, 2 H), 8.62-8.53 (m, 2 H), 8.08-8.03 (m, 2 H), 7.70-7.66 (m, 1 H), 7.56-7.46 (m, 2 H), 7.01-6.96 (m, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 3.18-3.13 (m, 4 H), 2.55-2.45 (m, 4 H), 2.30-2.27 (m, 3 H).	F 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 吡啶-3-基硼酸
I-31		7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-4-(2-吡啶基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 401 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.04 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.66 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.94-7.85 (m, 1 H), 7.45 (dd, J = 3.1, 9.0 Hz, 1 H), 7.32-7.27 (m, 1 H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 3.13 (dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 4 H), 2.49 (dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 4 H), 2.25 (s, 3 H).	G 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 2-溴吡啶
I-32		7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-4-(2-吗啉代-4-吡啶基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 486 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.97 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.90 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.73 (dd, J = 4.8, 4.8 Hz, 4 H), 3.52 (dd, J = 4.8, 4.8 Hz, 4 H), 3.26-3.25 (br, 2 H), 3.18 (s, 1 H), 2.96 (br, 4 H), 2.56 (br, 4 H).	F 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 2-吗啉代-吡啶-4-亚硼酸频那醇酯

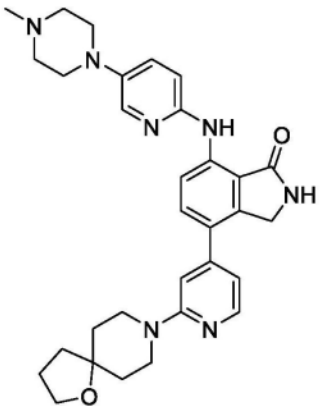
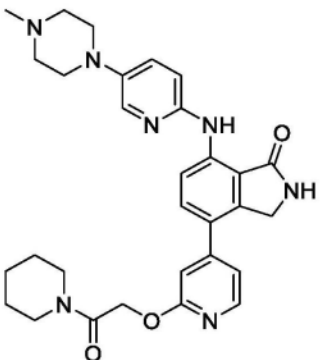
[0933]

I-33		7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-4-[2-(3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)-4-吡啶基]异吲哚啉-1-酮	m/z = 554.3 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.92 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.48 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.80 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.62-3.55 (m, 8 H), 3.12 (dd, J = 5.0, 5.0 Hz, 4 H), 2.48 (dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 1.58-1.47 (m, 8 H).	F 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 CB1
I-34		7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-4-[2-(1-哌啶)-4-吡啶基]异吲哚啉-1-酮	m/z = 484 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.95 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.52 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 2.9, 8.7 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 6.82 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.63-3.59 (m, 4 H), 3.15 (dd, J = 5.1, 5.1 Hz, 4 H), 2.52 (dd, J = 5.1, 5.1 Hz, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 1.67-1.62 (m, 6 H).	F 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 2-哌啶基吡啶-4-硼酸
I-35		2-甲基-2-[4-[7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-4-基]-2-吡啶基]丙腈	m/z = 468 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.02 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.69 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 3.19-3.15 (m, 4	F 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 2-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼

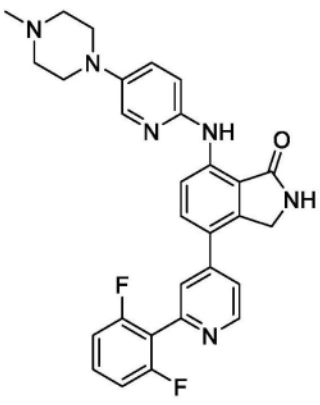
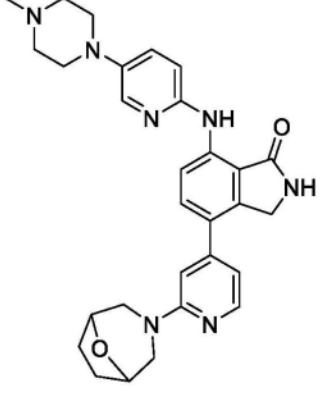
[0934]

				H), 2.58-2.50 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 1.82 (s, 6 H).	杂环戊烷-2-基]吡啶-2-基]丙腈
I-36		4-(4-吡啶基)-7-[(3-四氢呋喃-3-基-1H-吡唑-5-基)氨基]异吲哚啉-1-酮	$m/z = 362$ [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): $\delta$ 9.43 (s, 1 H), 8.61 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 5.98 (s, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.01 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1 H), 3.92-3.76 (m, 2 H), 3.62 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1 H), 3.53-3.44 (m, 3 H), 2.35-2.25 (m, 1 H), 2.05-1.95 (m, 1 H).	K 3-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-5-胺 4-吡啶基硼酸
I-37		1-[4-[7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-1-氧代-异吲哚啉-4-基]-2-吡啶基]哌啶-4-腈	$m/z = 509$ [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): $\delta$ 8.52 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.88 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 3.95-3.85 (m, 2 H), 3.46 (dd, J = 9.6, 9.6 Hz, 2 H), 3.40-3.34 (m, 4 H), 3.20-3.16 (m, 6 H), 2.76 (s, 3 H), 2.09 (s, 1 H), 1.96 (dd, J = 2.9, 6.4 Hz, 2 H), 1.82-1.74 (m, 2 H).	F 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-吡啶基]-4-哌啶腈

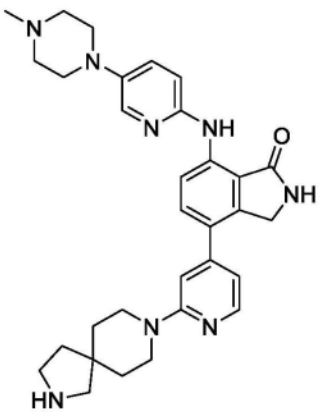
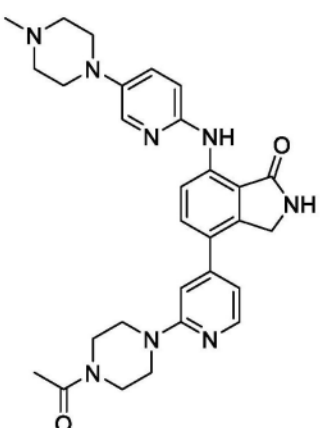
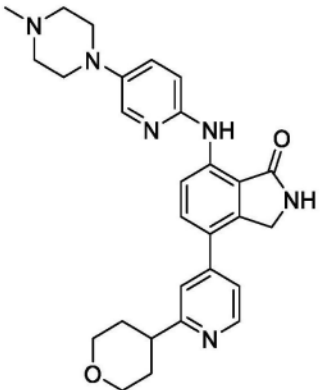
[0935]

I-38		7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-4-[2-(1-氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)-8-基]-4-吡啶基]异吲哚啉-1-酮	m/z = 540.3 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.95 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.51 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.84-3.77 (m, 4 H), 3.62-3.55 (m, 2 H), 3.15 (dd, J = 4.5, 4.5 Hz, 4 H), 2.52 (dd, J = 4.5, 4.5 Hz, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 1.98-1.91 (m, 2 H), 1.75 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 2 H), 1.63 (dd, J = 5.3, 5.3 Hz, 4 H).	F 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 CB7
I-39		7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-4-[2-[2-氧代-2-(1-哌啶)乙氧基]-4-吡啶基]异吲哚啉-1-酮	m/z = 542 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.00 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 3.0, 9.1 Hz, 1 H), 7.27-7.25 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 3.47 (dd, J = 5.1, 5.1 Hz, 4 H), 3.19-3.13 (m, 4 H), 2.53-2.48 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 1.67-1.64 (m, 4 H), 1.50 (s, 2 H).	F 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 CB3

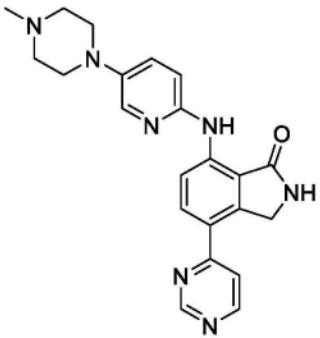
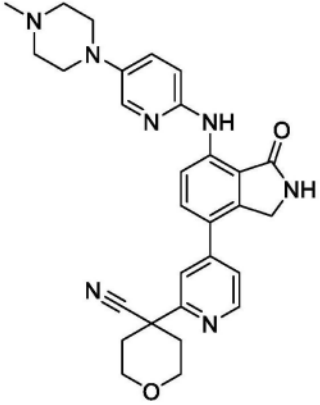
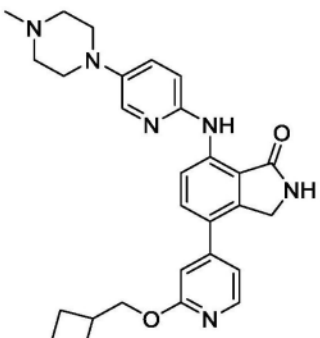
[0936]

I-40		4-[2-(2,6-二氟苯基)-4-吡啶基]-7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]异吲哚啉-1-酮	m/z = 513.2 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.12 (s, 1 H), 9.91-9.87 (m, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.82 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.90-7.82 (m, 2 H), 7.73 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 7.65-7.55 (m, 2 H), 7.32 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 2 H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.72 (s, 2 H), 3.84 (d, J = 13.1 Hz, 2 H), 3.25 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 3.03 (dd, J = 11.6, 11.6 Hz, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 2.38 (s, 1 H).	G 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 CB4
I-41		7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-4-[2-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-4-吡啶基]异吲哚啉-1-酮	m/z = 512.2 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.92 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.48 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 3.1, 9.0 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.45 (d, J = 1.9 Hz, 2 H), 3.92 (d, J = 12.2 Hz, 2 H), 3.12 (dd, J = 4.8, 4.8 Hz, 4 H), 2.97 (dd, J = 2.4, 12.3 Hz, 2 H), 2.50-2.46 (m, 3 H), 2.34 (dd, J = 1.8, 1.8 Hz, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 1.87-1.77 (m, 4 H).	F 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 CB9

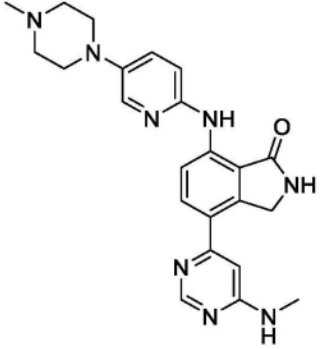
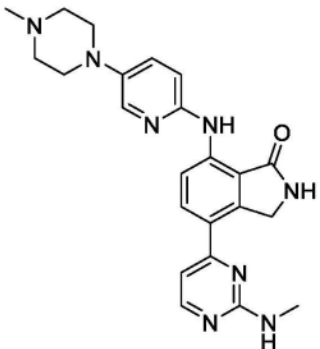
[0937]

I-42		4-[2-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)-4-吡啶基]-7-[[5-(4-甲基哌啶-1-基)-2-吡啶基]氨基]异吲哚啉-1-酮	m/z = 539 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.96 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.52 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.70-3.65 (m, 6 H), 3.29-3.22 (m, 2 H), 3.17-3.15 (m, 4 H), 3.04 (s, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.90-1.85 (m, 2 H), 1.64 (s, 6 H).	F 5-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-胺 CB6
I-43		4-[2-(4-乙酰基哌啶-1-基)-4-吡啶基]-7-[[5-(4-甲基哌啶-1-基)-2-吡啶基]氨基]异吲哚啉-1-酮	m/z = 527 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.97 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 2.8, 9.1 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.93 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.70-3.65 (m, 2 H), 3.60 (s, 6 H), 3.16 (dd, J = 4.7, 4.7 Hz, 4 H), 2.46 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H).	F 5-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-胺 1-[4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-吡啶基]-1-哌嗪基]乙酮
I-44		7-[[5-(4-甲基哌啶-1-基)-2-吡啶基]氨基]-4-(2-四氢吡啶-4-基)-4-吡啶基]异吲哚啉-1-酮	m/z = 485 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.96 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.56-8.50 (m, 2 H), 8.01 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.49-7.43 (m, 3 H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 4.02-3.96 (m, 2 H), 3.53-3.44 (m, 2 H), 3.12 (dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 4 H), 3.06-2.97 (m,	G 5-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-胺 4-溴-2-(四氢2H-吡啶-4-基)吡啶

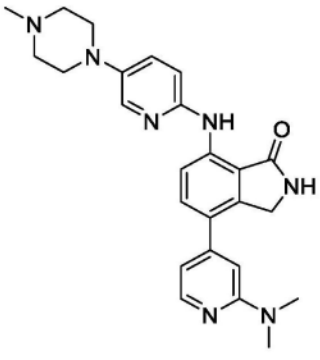
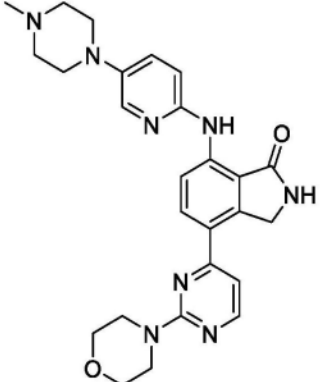
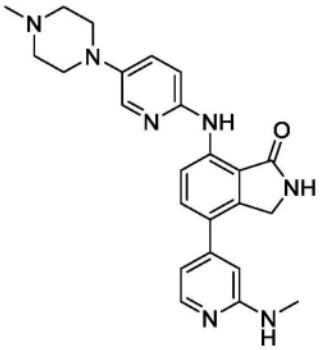
[0938]

				1 H), 2.48 (dd, J = 5.0, 5.0 Hz, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 1.88-1.79 (m, 4 H).	
I-45		7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-4-咪唑-1-酮	m/z = 402 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.23 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.82 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.56 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 3.11-3.04 (m, 4 H), 2.68-2.67 (m, 4 H), 2.56 (s, 3 H).	G 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 4-氯咪唑
I-46		4-[4-[7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-1-氧代-异咪唑啉-4-基]-2-吡啶基]四氢吡喃-4-腈	m/z = 510 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.07 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.73 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.50-7.44 (m, 2 H), 6.97 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.11-4.06 (m, 2 H), 3.76-3.67 (m, 2 H), 3.15 (dd, J = 5.1, 5.1 Hz, 4 H), 2.61-2.56 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 2.22 (dd, J = 3.7, 8.8 Hz, 4 H).	G 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 CB5
I-47		4-[2-(环丁基甲氧基)-4-吡啶基]-7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]异咪唑-1-酮	m/z = 485.2 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.00 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 2.8, 9.1 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 4.33 (d, J = 6.8 Hz, 2 H),	F 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 2-(环丁基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

[0939]

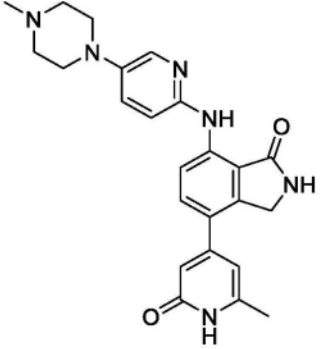
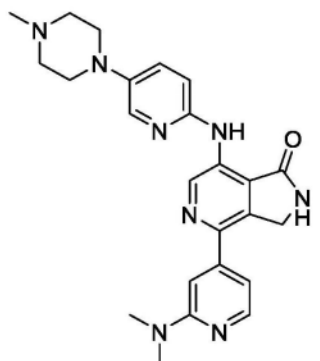
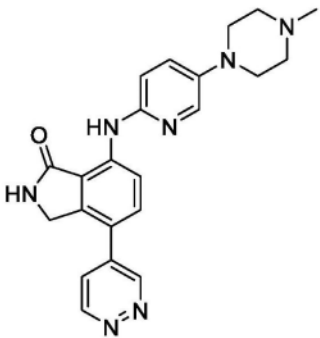
				3.21-3.14 (m, 4 H), 2.84-2.72 (m, 1 H), 2.62-2.58 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 2.18-2.09 (m, 2 H), 2.00-1.84 (m, 4 H).	二氧杂硼 杂环戊烷 -2-基)-吡 啶
I-48		4-[6-(甲 基氨基) 吡啶 -4-yl]-7- [[5-(4-甲 基哌嗪-1- 基)-2-吡 啶基]氨基] 异吲 哚啉-1-酮	m/z = 431 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.07 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.47 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 8.02 (d, J = 3.0 Hz, 2 H), 7.45 (dd, J = 3.0, 8.9 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 3.13 (dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 4 H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 2.49 (dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 4 H), 2.25 (s, 3 H).	G 5-(4-甲基 哌嗪-1- 基)吡啶 -2-胺  6-氯 -4-(甲基 氨基)嘧 啶
I-49		4-[2-(甲 基氨基) 吡啶 -4-yl]-7- [[5-(4-甲 基哌嗪-1- 基)-2-吡 啶基]氨基] 异吲 哚啉-1-酮	m/z = 431 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.33 (s, 1 H), 9.91-9.86 (m, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.57 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.65 (br, 1 H), 7.58 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.91 (s, 2 H), 3.86 (d, J = 13.1 Hz, 2 H), 3.65-3.59 (m, 1 H), 3.26 (dd, J = 2.3, 5.1 Hz, 2 H), 3.04 (dd, J = 12.0, 12.0 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.93(s, 3 H).	G 5-(4-甲基 哌嗪-1- 基)吡啶 -2-胺  4-溴-N-甲 基-2-嘧啶 胺

[0940]

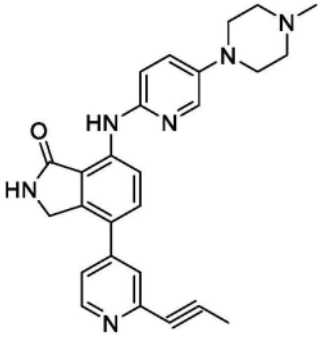
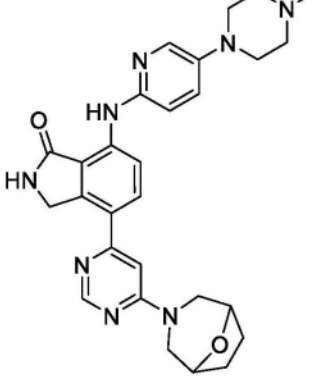
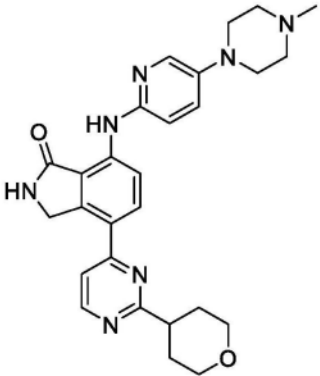
I-50		4-[2-(二甲基氨基)-4-吡啶基]-7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]异吲哚啉-1-酮	m/z = 444 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.92 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.49 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 3.1, 9.0 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.11 (dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 4 H), 2.48 (dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 4 H), 3.08 (s, 6 H), 2.24 (s, 3 H).	G 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 4-溴-2-(二甲基氨基)吡啶
I-51		7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]-4-(2-吗啉代嘧啶-4-基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 487 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.14 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.48 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.443(d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 3.74 (dd, J = 4.6, 13.3 Hz, 7 H), 3.13 (dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 4 H), 2.48 (dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 4 H), 2.24 (s, 3 H).	G 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 4-氯-2-(吗啉-4-基)嘧啶
I-52		4-[2-(甲基氨基)-4-吡啶基]-7-[[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶基]氨基]异吲哚啉-1-酮	m/z = 430 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) 9.83 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.96-7.89 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 2.9, 9.0 Hz), 6.86 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.62 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.49 (1H, s), 6.41-6.37 (1H, m), 4.46 (2H, s), 3.03 (4H, dd, J = 4.7, 4.7 Hz), 2.73 (3H, d, J = 4.8	G 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 4-溴-N-甲基-2-吡啶胺

				Hz), 2.41-2.35 (4H, m), 2.16 (3H, s).	
I-53		7-[[5-[4-(甲基氨基)-1-哌啶]-2-吡啶基]氨基]-4-(4-吡啶基)异吲哚啉-1-酮	$m/z = 415$ [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO): $\delta$ 9.95 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 8.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.63-7.60 (m, 2 H), 7.44 (dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.58-3.53 (m, 2 H), 2.77-2.68 (m, 2 H), 2.44-2.34 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 1.90 (dd, $J = 2.8, 12.5$ Hz, 2 H), 1.58-1.58 (m, 1 H), 1.42-1.31 (m, 2 H).	F CA1 4-吡啶基 硼酸
[0941] I-54		4-(3-甲基咪唑-4-基)-7-[[5-(4-甲基哌啶-1-基)-2-吡啶基]氨基]异吲哚啉-1-酮	$m/z = 404$ [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) 9.79 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.52 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J=2.8, 8.9$ Hz), 7.12 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 4.37 (2H, s), 3.61 (3H, s), 3.14 - 3.08 (4H, m), 2.50 - 2.44 (4H, m), 2.24 (3H, s);	F 5-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-胺 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-咪唑
I-56		4-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)-7-((5-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡	$m/z = 431.1$ [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.82 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.06 (dd, $J = 14.4, 4.2$ Hz, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.03 (dd, $J = 15.8, 7.3$ Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.14 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.34 (t,	AP 5-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-2-胺 PB1

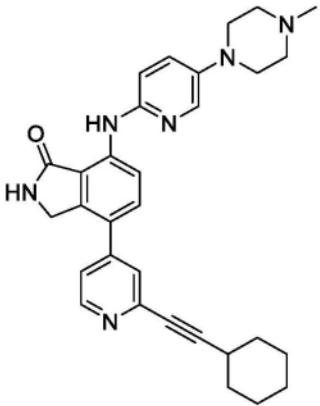
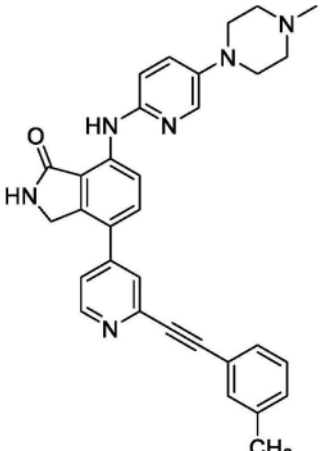
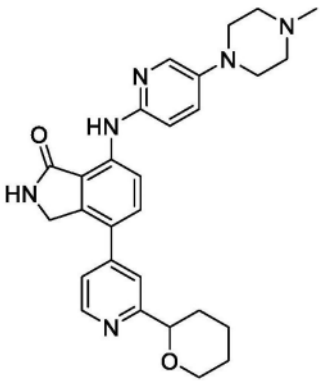
[0942]

		咯并 [3,4-c]吡 啶-1-酮		$J = 5.0 \text{ Hz}$ , 4H 2.84 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 3H), 2.25 (s, 3H).	
I-57		4-(6-甲基 -2-氧代 -1,2-二氢 吡啶-4- 基)-7-((5- 基)-4-甲基哌 嗪-1-基) 吡啶-2- 基)氨基) 异吲哚啉 -1-酮	$m/z =$ 431.1 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.57 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J =$ 3.0 Hz, 1H), 7.61 (d, $J =$ 8.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 9.0, 3.1 \text{ Hz}$ , 1H), 6.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.11 (t, $J = 4.9 \text{ Hz}$ , 3H), 2.47 (s, 3H), 2.47 (d, $J = 10.1 \text{ Hz}$ , 4H), 2.23 (d, $J = 4.6 \text{ Hz}$ , 4H).	CP 5-(4-甲基 哌嗪-1- 基)吡啶 -2-胺 4-溴-6-甲 基吡啶-2 (1H)-酮
I-58		4-(2-(二甲 基氨基)吡 啶-4- 基)-7-((5- 基)-4-甲基哌 嗪-1-基) 吡啶-2- 基)氨基) 基)-2,3-二 氢-1H-吡 咯并 [3,4-c]吡 啶-1-酮	$m/z =$ 445.1 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.83 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.04 (d, $J =$ 12.7 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.44 (s, 4H), 3.29 (s, 4H), 3.15 - 3.05 (m, 4H), 2.26 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 2H), 1.23 (s, 2H),	AP 5-(4-甲基 哌嗪-1- 基)吡啶 -2-胺 PB2
I-59		7-((5-(4- 甲基哌嗪 -1-基)吡 啶-2-基) 氨基)-4-(哒 嗪-4-基) 异吲哚啉 -1-酮	$m/z =$ 402.3 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.03 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.25 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$ , 1H), 8.92 (s, 1H), 8.57 (d, $J =$ 8.7 Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 3.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.89 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 2H), 7.46 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$ , 1H), 6.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.14 (s, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.26 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H).	CP 5-(4-甲基 哌嗪-1- 基)吡啶 -2-胺 4-溴哒嗪

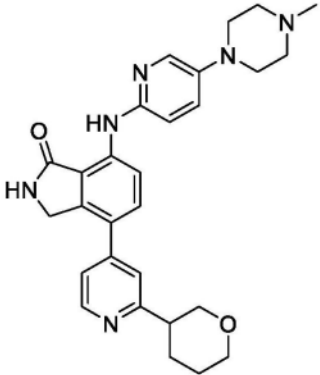
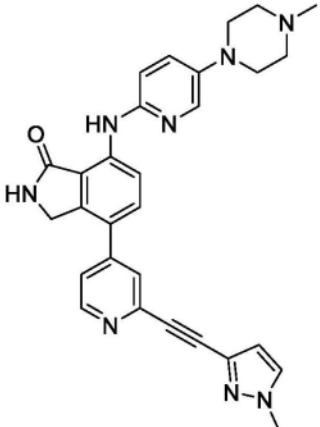
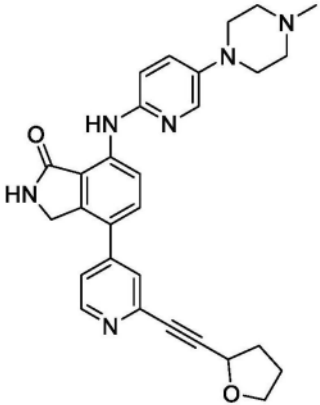
[0943]

I-60		7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(2-(丙-1-炔-1-基)吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 439.3 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.99 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.54 (dd, <i>J</i> = 10.6, 7.0 Hz, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.17 (s, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.27 (d, <i>J</i> = 18.7 Hz, 2H).	CP 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 4-溴-2-(丙-1-炔-1-基)吡啶
I-61		4-(6-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)嘧啶-4-基)-7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 513.57 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.09 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.13 (s, 4H), 3.11 (d, <i>J</i> = 19.3 Hz, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.70 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H).	CP 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 PB3
I-62		7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-4-基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 486.64 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.15 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.97 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 3.50 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 3.11 (s, 5H), 2.50 (s, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.95 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.87 (tt, <i>J</i> = 13.0,	CP 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 PB4

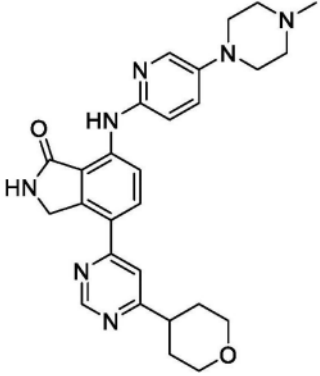
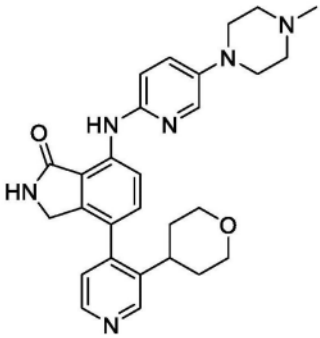
[0944]

I-63		4-(2-(环己基乙炔基)吡啶-4-基)-7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 507.57 [M+H] <sup>+</sup> ,	6.3 Hz, 2H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.99 (s, 0H), 8.85 (s, 1H), 8.53 (dd, <i>J</i> = 10.9, 6.8 Hz, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.64 - 7.53 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.13 (s, 4H), 2.70 (s, 1H), 2.51(s,4H)2.28 (s, 3H), 1.88 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.72 (s, 2H), 1.52 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 3H),1.24(s,3H)	CP 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 PB5
I-64		7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(2-(间甲苯乙炔基)吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 515.57 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.00 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.51(s,4H)2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H),	CP 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 PB6
I-65		7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 485.42 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.95 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.51 (dd, <i>J</i> = 10.0, 6.9 Hz, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H),7.448(d,2H) 7.42(d,2H) 6.95 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 11.1, 2.3 Hz, 1H), 4.07 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H),3.61-3.53(m,1H) 3.11 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.013 (d,	CP 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 PB7

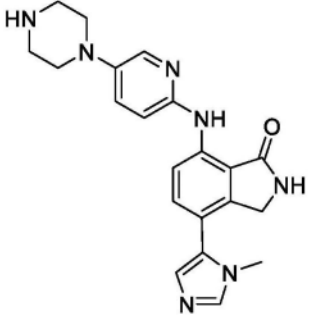
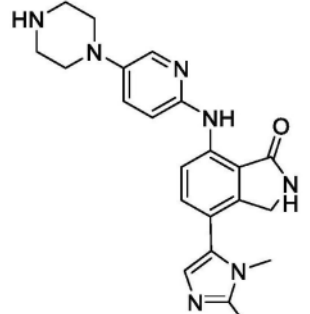
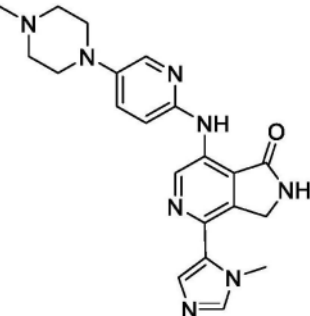
[0945]

				1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.57 (s, 1H).	
I-66		7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 485.42 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.96 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 (m, <i>J</i> = 8.8, 4.3 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 2H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.42 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 3.61 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 3.13 (s, 4H), 2.28(s,3H)2.015 (d, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.67 - 1.49 (m, 2H), 1.58 (s, 2H).	CP 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 PB8
I-67		4-(2-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙炔基)吡啶-4-基)-7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 505.6 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.01 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (t, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.52 (s, 4H), 2.25 (s, 3H).	CP 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 PB11
I-68		7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(2-((THF-2-基)乙炔基)吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 495.6 [M+H] <sup>+</sup> , 手性 HPLC 方法 X: 保留时间 = 19.34min & 23.76min	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.99 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 25.1, 6.9 Hz, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.86 (dd, <i>J</i> = 7.4, 4.7 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H),	CP 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 PB12

[0946]

		酮		3.94 - 3.73 (m, 2H), 3.12 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.49(s,4H)2.24 (s, 4H), 2.02 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.03 - 1.87 (m, 1H).	
I-69		7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-4-基)异吲哚啉-1-酮	$m/z = 486.42$ [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.17 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 9.0$ , 3.0 Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.00 (dd, $J = 11.3$ , 3.2 Hz, 2H), 3.49 (td, $J = 10.9$ , 5.4 Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.48 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.85 (td, $J = 9.1$ , 7.6, 3.6 Hz, 4H).	CP 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 PB13
I-70		7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮	$m/z = 485.11$ [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.79 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H), 8.48 (dd, $J = 19.5$ , 6.7 Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.9$ , 3.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 6.7$ , 5.2 Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.86 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.48 (s, 1H), 2.48 (d, $J = 9.9$ Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.79 (dd, $J = 13.1$ , 9.0 Hz, 2H), 1.59 (s, 2H).	CP 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 PB9

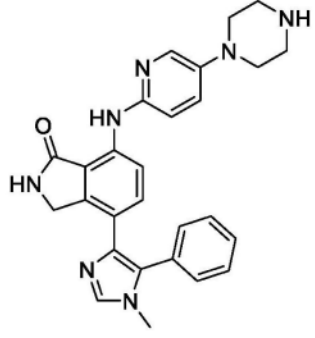
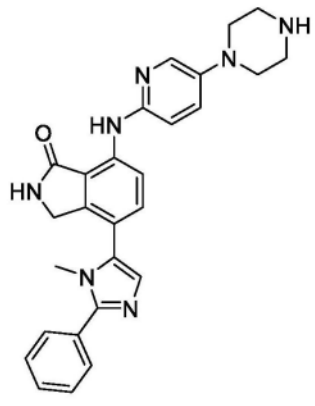
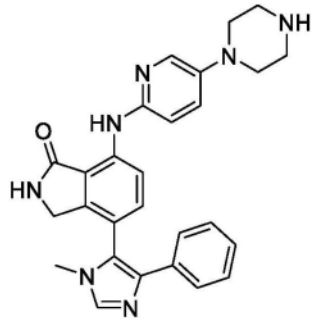
[0947]

I-71		4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-7-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)异咪唑啉-1-酮	m/z = 390 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.79 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.18 (s, 1H) 3.01 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 2.86 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 4H), 1.25 (s, 1H).	DP 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-咪唑
I-72		4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-7-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)异咪唑啉-1-酮	m/z = 404.36 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.79 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.18 (s, 1H) 3.01 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 2.86 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 4H), 2.51 (s, 3H) 1.25 (s, 1H).	DP 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 1,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-咪唑
I-73		4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	m/z = 405.5 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.79 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.11 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.46 (s, 16H), 2.23 (s, 2H).	BP 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂

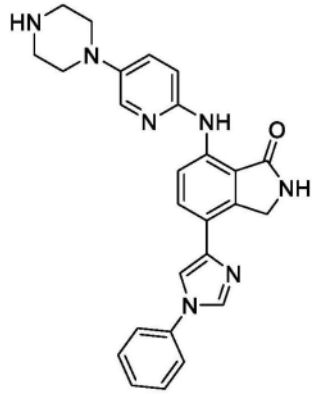
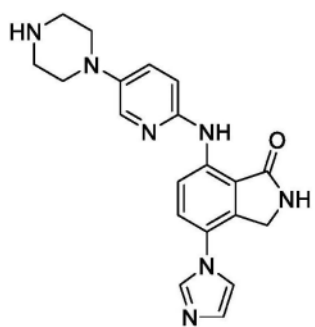
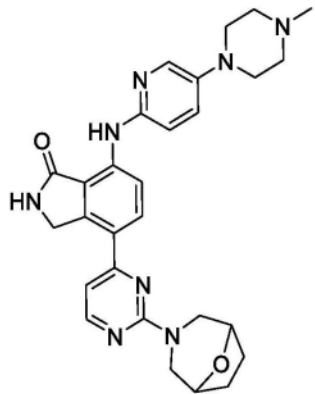
[0948]

					环戊烷 -2- 基)-1H- 咪唑
I-74		4-(3-(8-氧 杂-3-氮杂 双环 [3.2.1]辛 烷-3-基) 吡啶-4- 基)-7-((5-( 4-甲基哌 嗪-1-基) 吡啶-2- 基)氨基) 异吲哚啉 -1-酮	m/z = 512.5 [M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.78 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 23.4, 7.8 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.87 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 2.72 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H).	CP  5-(4-甲基 哌嗪-1- 基)吡啶 -2-胺  PB14
I-75		4-(1-苯基 -1H-咪唑 -5-基)-7- ((5-(哌嗪 -1-基)吡 啶-2-基) 氨基)异吲 哚啉-1-酮	m/z = 452.47[M +H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.74 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.44 (dt, <i>J</i> = 14.2, 7.3 Hz, 4H), 7.36 (d, <i>J</i> = 19.8 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 8.8, 6.1 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.98 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.83 (s, 3H).	CP  4-(6-氨基 吡啶-3- 基)哌嗪 -1-羧酸 叔丁酯  5-碘-1-苯 基-1H-咪 唑
I-76		7-((5-(4- 甲基哌嗪 -1-基)吡 啶-2-基) 氨基)-4- (2-(THF-3 -基)吡啶 -4-基)异 吲哚啉-1- 酮	m/z = 471.44[M +H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.97 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 14.6, 6.9 Hz, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.12 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.96 (td, <i>J</i> = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 3.82 (dt, <i>J</i> = 34.5, 7.6 Hz, 1H), 3.63 (p, <i>J</i> = 7.9	EP  5-(4-甲基 哌嗪-1- 基)吡啶 -2-胺  PB15

[0949]

				Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.27 (s, 6H).	
I-77		4-(1-甲基-5-苯基-1H-咪唑-4-基)-7-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)异吲哚啉-1-酮	$m/z = 466.35[M + H]^+$	$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.79 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 7H), 7.38 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 21.2$ Hz, 7H).	CP 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 PB16
I-78		4-(1-甲基-2-苯基-1H-咪唑-5-基)-7-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)异吲哚啉-1-酮	$m/z = 466.35[M + H]^+$	$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.84 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.62 - 7.41 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.39 (s, 4H), 3.09 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H).	CP 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 PB17
I-79		4-(1-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5-基)-7-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)异吲哚啉-1-酮	$m/z = 466.23[M + H]^+$	$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.82 (s, 1H), 8.61 - 8.53 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 24.9, 8.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.21 (s, 4H), 3.11 (s, 3H).	CP 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 PB18

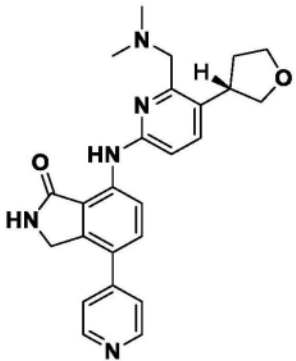
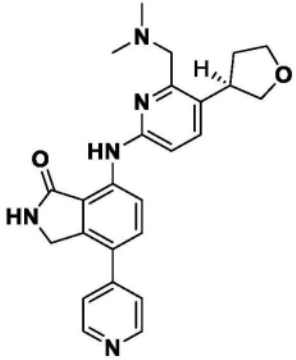
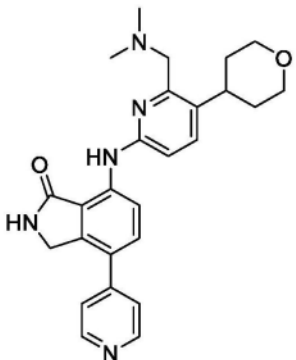
[0950]

I-80		4-(1-苯基-1H-咪唑-4-基)-7-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 452.23[M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.82 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.46 - 8.36 (m, 1H), 8.08 - 7.94 (m, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.56 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 2.86 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 4H).	CP 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 4-溴-1-苯基-1H-咪唑
I-81		4-(1H-咪唑-1-基)-7-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 376.44[M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.77 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.42 (dt, <i>J</i> = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.03 - 2.96 (m, 3H), 2.84 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H).	FP 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 1H-咪唑
I-82		4-(2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)咪唑-4-基)-7-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 513.54[M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.16 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.46 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 4.21 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 6H), 2.74 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.86 (s, 1H), 1.74 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H).	CP 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 PB20

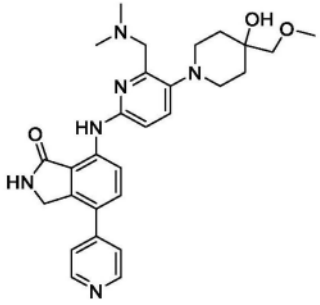
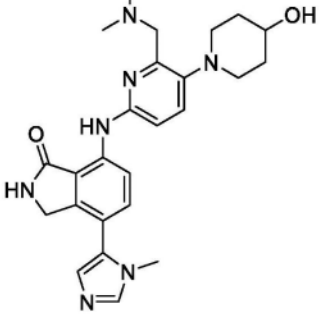
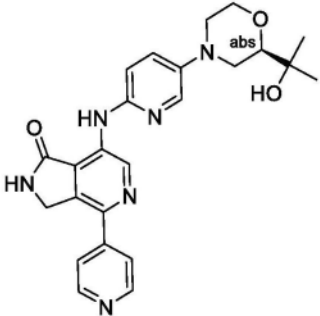




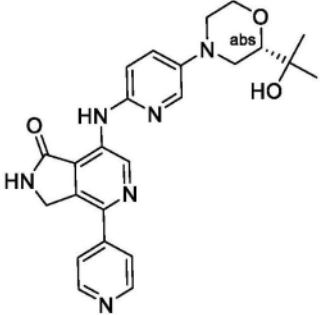
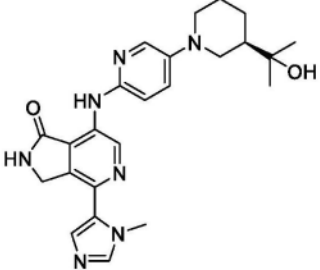
[0953]

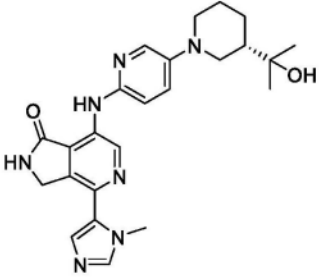
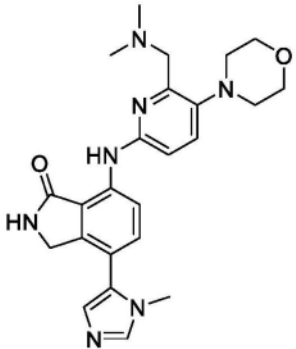
				Hz, 4H), 2.86 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H).	唑
I-89		(S)-7-((6-(二甲基氨基)乙基)-5-(噻唑-3-基)吡啶-2-基)氨基-4-(吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮	$m/z = 430.2[M+H]^+$ , 手性 HPLC 方法 A2: 保留时间 = 6.1min	$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.15 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 3H), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.03 - 3.91 (m, 2H), 3.80 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.63 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.96 - 1.84 (m, 1H).	DP PA1 吡啶-4-基硼酸
I-90		(R)-7-((6-(二甲基氨基)乙基)-5-(噻唑-3-基)吡啶-2-基)氨基-4-(吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮	$m/z = 430.2[M+H]^+$ , 手性 HPLC 方法 A2: 保留时间 = 6.56min	$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.15 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.68 - 8.59 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 3H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.03 - 3.91 (m, 2H), 3.80 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.63 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.28 (ddt, $J = 12.4, 7.8, 4.0$ Hz, 6H), 2.21 (s, 1H).	DP PA1 吡啶-4-基硼酸
I-91		7-((6-(二甲基氨基)乙基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)氨基-4-(吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮	$m/z = 444.2[M+H]^+$ ,	$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.14 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.68 - 8.59 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 3H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.97 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.44 (dt, $J = 13.1, 6.6$ Hz, 2H), 2.22 (d, $J = 6.2$	DP PA2 吡啶-4-基硼酸

[0954]

I-92		7-((6-((二甲基氨基)甲基)-5-(4-羟基-4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(吡啶-4-基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 503.2[M+H] <sup>+</sup> ,	Hz, 6H), 1.64 (s, 4H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.10 (s, 0H), 8.90 (s, 0H), 8.71 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 0H), 8.65 - 8.59 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 0H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 0H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 0H), 4.63 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.53 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H).	DP PA4 吡啶-4-基硼酸
I-93		7-((6-((二甲基氨基)甲基)-5-(4-羟基哌啶-1-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)异吲哚啉-1-酮	m/z = 462.2[M+H] <sup>+</sup> ,	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.93 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 8.7, 3.2 Hz, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.14 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2H), 2.72 (t, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.87 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 1.58 (q, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2H).	CP PA3 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-咪唑
I-94		(R)-7-((5-(2-(2-羟基丙烷-2-基)吗啶代)吡啶-2-基)氨基)-4-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡	m/z = 447.2[M+H] <sup>+</sup> , 手性 HPLC 方法 A2: 保留时间 = 7.2min	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.90 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.0 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.02 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.50 (d, <i>J</i> =	BP PA5 吡啶-4-基硼酸

[0955]

		啉-1-酮		12.0 Hz, 1H), 2.57 (s, 1H), 1.25 (s, 1H), 1.16 (d, $J = 22.6$ Hz, 6H), 0.86 (s, 1H).	
I-95		(S)-7-((5-(2-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)氨基)-2-基)氨基)-4-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	$m/z = 447.2[M+H]^+$ , 手性 HPLC 方法 A2: 保留时间 = 7.05min	$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.90 (s, 0H), 9.59 (s, 0H), 9.27 (s, 0H), 8.69 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 3.0$ Hz, 0H), 7.88 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 0H), 7.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.52 (s, 0H), 4.02 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 2.62 (s, 0H), 2.55 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.55 (s, 0H), 1.25 (s, 1H), 1.16 (d, $J = 22.6$ Hz, 3H).	BP PA5 吡啶-4-基硼酸
I-96		(R)-7-((5-(3-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-1-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮	$m/z = 448.0[M+H]^+$ , 手性 HPLC 方法 A3: 保留时间 = 24.0min	$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.81 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 12.4, 2.8$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.86 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.28 - 1.02 (m, 6H).	BP PA6 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-咪唑

[0956]	 <p>I-97</p>	<p>(S)-7-((5-(3-(2-羟基丙烷-2-基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)氨基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮</p>	<p>m/z = 448.2[M+H]<sup>+</sup>, 手性 HPLC 方法 A3: 保留时间 = 39.29min</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.79 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.008 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 3.63 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 2.58 (dd, <i>J</i> = 12.4, 2.8 Hz, 3H), 2.44 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 1.86 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.28 - 1.02 (m, 6H).</p>	<p>BP PA6 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-咪唑</p>
	 <p>I-98</p>	<p>7-((6-((二甲基氨基)甲基)-5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)异吲哚啉-1-酮</p>	<p>m/z = 448.2[M+H]<sup>+</sup>,</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.97 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.95 (t, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 2.41 (s, 6H).</p>	<p>CP PA9 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-咪唑</p>

[0957] 制备型HPLC条件

[0958] 使用Waters Fractionlynx制备型HPLC系统(2525泵,2996/2998UV/VIS检测器,2767液体处理器)或Gilson制备型HPLC系统(322泵,155UV/VIS探测器,GX-281液体处理器)使用反相HPLC纯化某些化合物。

[0959] 用于化合物的制备型纯化的柱是10um 19×150mm的Waters Sunfire OBD、Phenomenex Luna苯基己基或Waters Xbridge苯基。

[0960] 基于乙腈和甲醇溶剂系统在酸性或碱性条件下选择合适的聚焦梯度。所使用的标准梯度在1分钟为5% ACN至20%,保持2.5分钟,在12.5分钟变为80% ACN,保持7.5分钟。随后在初始条件下再平衡3分钟。使用20mL/min的流速。

[0961] 在纯化步骤之前对所有化合物进行分析筛选。每个样品在酸性和碱性两种条件下运行(2ul注射,5/95梯度持续2.25分钟)。然后由分析员根据期望产物洗脱的位置和实现的分离来决定使用什么pH和哪个梯度。

[0962] 在酸性/碱性条件下使用的改性剂分别为甲酸(0.1% V/V)和碳酸氢铵(10mM),或者如果需要,则为TFA(0.1% V/V)。

[0963] 纯化由Waters FractionLynx软件通过在210-400nm处监测来控制,并在260nm处触发阈值收集值和如在ESI条件下观察到的靶分子离子的存在。所收集的级分通过LCMS(具有Waters SQD的Waters Acquity系统)进行分析。含有期望产物的级分通过Genevac裂解法干燥过夜,并使用BioPharma货架冷冻干燥机进一步干燥。

[0964] 由于复杂的混合物,化合物中的一些化合物可能经过了二次纯化过程以达到期望纯度。更聚焦的梯度或等度条件可能已用于更具挑战性的分离。

[0965] 制备型SFC条件

[0966] 某些化合物使用超临界流体色谱法(SFC),使用Waters Thar Prep100制备型SFC系统(P200 CO<sub>2</sub>泵,2545改性剂泵,2998UV/VIS检测器,具有堆叠注射模块的2767液体处理器)或Waters Thar-Investigator半制备型系统(Waters流体递送模块,2998UV/VIS检测器、Waters级分收集模块)纯化。在使用Waters 2767液体处理器的情况下,所述液体处理器充当自动采样器和级分收集器两者。

[0967] 基于甲醇、乙醇或异丙醇溶剂系统,在未改性或碱性条件下选择合适的等度方法。所用的标准方法是改性剂/CO<sub>2</sub>,100ml/min(或视情况而定),120巴背压,40℃柱温,其中具体的改性剂组成如方法开发所说明的。

[0968] 在纯化步骤之前对所有化合物进行分析筛选。每个样品在未改性和碱性两种条件下(2.0ul注射,5/55梯度持续2.25分钟)在乙醇、甲醇和异丙醇中运行。如有必要,还可以对如乙腈、乙酸乙酯和THF等扩展溶剂的二次筛选进行审查。然后由分析员根据期望产物洗脱的位置和实现的分离来决定使用什么pH和哪个等度条件。

[0969] 在碱性条件下使用的改性剂是二乙胺(0.1% V/V)。可以使用替代性改性剂,如甲酸(0.1% V/V)、乙酸(0.1% V/V)等作为酸性改性剂。

[0970] 纯化通过Waters FractionLynx或Waters ChromScope软件在210-400nm处监测来控制,并在适当的波长处触发阈值收集值。所收集的级分通过SFC(具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统或具有Waters QDa的Waters UPCC)进行分析。含有期望产物的级分通过真空离心浓缩,并使用Biopharma货架冷冻干燥机进一步干燥。

[0971] 所有样品均通过非手性系统预纯化,并且在SFC手性纯化前进行纯度检查。

[0972] 化合物中的一些化合物经过了二次纯化过程以便达到所需的ee%或de%纯度。

[0973] 手性HPLC分析方法A1

[0974] 在Agilent 1260系列HPLC和PDA检测器上分析手性化合物。所使用的柱为Chiralpak Ox-H(250\*4.6mm),5微米,柱流速为1.0mL/min。所使用的流动相为(A)在正己烷中的0.1% DEA和(B)丙烷-2-醇:乙腈(70:30)。在366nm Lambdamax处记录UV光谱。等度比如下表A4中所述。

[0975] 表A4-分析方法A1等度比

[0976]

时间(分钟)	A%	B%
0.01	65	35
25.0	65	35

[0977] 手性分析方法A2

[0978] 在Agilent 1260系列HPLC和PDA检测器上分析手性化合物。所使用的柱为CHIRALPAK IC(250\*4.6mm),5微米,柱流速为1.0ml/min。所使用的流动相为(A)在正己烷中

的0.1% DEA和(B)在丙烷2-醇:乙腈(50:50)中的0.1% DEA。在347nm Lambdamax处记录UV光谱。等度比如下表A5中所述。

[0979] 表A5-分析方法A2等度比

时间(分钟)	A%	B%
0.01	65	35
10.0	65	35

[0981] 手性HPLC分析方法A3

[0982] 在Agilent 1100系列HPLC和PDA检测器上分析手性化合物。所使用的柱为Chiralpak IG(250\*4.6)mm,5微米,柱流速为1.0mL/min。所使用的流动相为(A)在甲醇中的0.1%二乙胺和(B)在乙腈中的0.1%二乙胺。在306nm Lambda max处记录UV光谱。等度比如下表A6中所述。

[0983] 表A6-分析方法A3等度比

时间(分钟)	A%	B%
0.01	50	50
50.0	50	50

[0985] 实例20.HPK1生化酶测定。

[0986] HPK1生化酶测定:HPK1酶抑制作用使用微流体迁移率转变测定进行测量。在含有1.5nM HPK1(英杰公司(Invitrogen))的384孔板中,在测定缓冲液(Carna Biosciences;pH 7.4)中进行反应。在十点曲线中滴定所测试的化合物(最高最终测定浓度3 $\mu$ M),并在反应开始前通过添加稀释于补充MgCl<sub>2</sub>的测定缓冲液中的ATP(1mM最终浓度)和底物(1 $\mu$ M最终浓度;Carna Biosciences)与酶/底物混合物预温育30分钟(最终测定浓度为5mM)。在室温下温育60分钟后,通过添加60 $\mu$ l/孔终止缓冲液(Carna Biosciences)和使用卡尺EZ读取器(Caliper EZ Reader)(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer),英国)的信号测定来终止反应。

[0987] 表3示出了本发明的所选化合物在HPK1生物化学酶测定中的活性。

[0988] 表3

[0989]

化合物	HPK1 1000UMATP 卡尺 IC <sub>50</sub> (nM) A < 1000 nM B 1000 nM - 5000 nM
I-1	A
I-2	B
I-3	B
I-4	B
I-5	B
I-6	B
I-7	B
I-8	B
I-9	B
I-10	B
I-11	B
I-12	B
I-13	B

化合物	HPK1 1000UMATP 卡尺 IC <sub>50</sub> (nM) A < 1000 nM B 1000 nM - 5000 nM
I-14	B
I-15	B
I-16	B
I-17	B
I-18	B
I-19	B
I-20	B
I-21	B
I-22	B
I-23	A
I-24	A
I-25	A
I-26	A

[0990]

化合物	HPK1 1000UMATP 卡尺 IC <sub>50</sub> (nM) A < 1000 nM B 1000 nM - 5000 nM	化合物	HPK1 1000UMATP 卡尺 IC <sub>50</sub> (nM) A < 1000 nM B 1000 nM - 5000 nM
I-27	A	I-59	A
I-28	A	I-60	A
I-29	A	I-61	B
I-30	A	I-62	B
I-31	A	I-63	A
I-32	A	I-64	A
I-33	B	I-65	B
I-34	A	I-66	B
I-35	A	I-67	A
I-36	A	I-68	A
I-37	A	I-69	A
I-38	B	I-70	B
I-39	A	I-71	A
I-40	B	I-72	A
I-41	B	I-73	A
I-42	A	I-74	B
I-43	B	I-75	A
I-44	B	I-76	B
I-45	A	I-77	B
I-46	A	I-78	A
I-47	A	I-79	A
I-48	A	I-80	B
I-49	A	I-81	B
I-50	A	I-82	B
I-51	B	I-83	B
I-52	A	I-84	A
I-53	A	I-85	A
I-54	A	I-86	B
I-56	A	I-87	B
I-57	A	I-88	B
I-58	B		

[0991] 虽然我们已经描述了本发明的许多实施例,但显而易见的是,我们的实例可以被改变以提供利用本发明的化合物和方法的其他实施例。因此,应当理解,本发明的范围将由所附权利要求书而非已通过实例表示的特定实施例限定。