



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 115515589 A

(43) 申请公布日 2022. 12. 23

(21) 申请号 202180027810.4

(22) 申请日 2021.02.12

(30) 优先权数据

62/977,040 2020.02.14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.10.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/018040 2021.02.12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/163629 EN 2021.08.19

(71) 申请人 萨克生物研究学院

地址 美国加利福尼亚州

申请人 桑德福伯纳姆普雷比医学发现研究所

(72) 发明人 尼古拉斯·D·P·科斯福德

尼科尔·A·巴卡斯

米切尔·瓦莫斯 鲁本·J·肖

艾莉森·S·林佩特

索尼娅·N·布伦

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

专利代理师 刘慧 金海霞

(51) Int.Cl.

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 239/00 (2006.01)

C07D 239/70 (2006.01)

(54) 发明名称

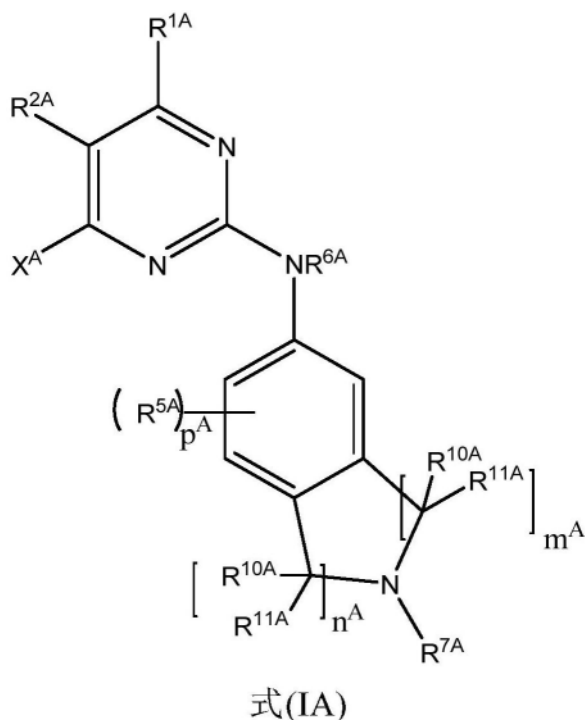
ULK1/2抑制剂及其使用方法

(57) 摘要

本公开涉及用于治疗 and 预防包括癌症在内的ULK介导的疾病的化合物、组合物、制剂及其使用方法。

权利要求书54页 说明书179页

1. 一种具有式 (IA) 的结构的化合物：



其中：

R^{1A} 是 H、卤素或取代或未取代的烷基；

R^{2A} 是 H、卤代烷基、 $-C(=O)R^A$ 、 NH_2 或卤素；

X^A 是 $-NR^{3A}R^{4A}$ 或 $-OR^{4A}$ ；

R^{3A} 是 H、取代或未取代的烷基，或是与 R^{4A} 上的取代基形成杂环的键；

R^{4A} 是芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基；

其中 R^{4A} 的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-SR^A$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A OR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A R^A$ 、 $-OC(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)R^A$ 、 $-NR^A C(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

其中 R^{4A} 的环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-SR^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-S(=O)_2 R^A$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 R^A$ 、 $-S(=O)_2 NR^A R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A OR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-OC(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)R^A$ 、 $-NR^A C(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

每个 R^{5A} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-SR^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-S(=O)_2 R^A$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 R^A$ 、 $-S(=O)_2 NR^A R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A OR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A R^A$ 、 $-OC(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)R^A$ 、 $-NR^A C(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

R^{6A} 是H或取代或未取代的烷基；

R^{7A} 是 $-S(=O)R^A$ 、 $-S(=O)_2R^A$ 、 $-S(=O)_2NR^AR^A$ 、 $-C(=O)NR^AR^A$ 、 $-C(=O)R^{71A}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^{72A}$ 、 $-C(=O)NR^AOR^A$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基；

每个 R^{10A} 和 R^{11A} 独立地是H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、羟基、卤素，或者同一个原子上的 R^{10A} 和 R^{11A} 联结以形成环烷基或杂环烷基，或者同一个原子上的 R^{10A} 和 R^{11A} 合在一起形成氧代基；

R^{71A} 是H、-CN、取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、取代或未取代的 C_3 - C_{10} 烷基、取代或未取代的 C_4 - C_{10} 环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

R^{72A} 是H、-CN、取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、直链 C_3 - C_5 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

每个 R^A 独立地是H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

n^A 是1或2；

m^A 是1或2；其中n与m之和是2或3；

p^A 是0-3的整数；并且

稠合环系统中的氮任选地被 C_1 - C_6 烷基季铵化，

或其可药用盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中 R^{1A} 是H、卤素或 C_1 - C_6 烷基。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物，其中 R^{1A} 是H或氟。

4. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物，其中 R^{1A} 是H。

5. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物，其中 R^{2A} 是H、 C_1 - C_6 卤代烷基或卤素。

6. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物，其中 R^{2A} 是 $-CF_3$ 或卤素。

7. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物，其中 R^{2A} 是 $-CF_3$ 、-Cl或-Br。

8. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物，其中 R^{2A} 是 $-CF_3$ 。

9. 根据权利要求1-7中的任一项所述的化合物，其中 R^{2A} 是Br。

10. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物，其中 X^A 是 $-NR^{3A}R^{4A}$ 。

11. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物，其中 R^{3A} 是H或 C_1 - C_6 烷基。

12. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物，其中 R^{3A} 是H或 $-CH_3$ 。

13. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物，其中 R^{3A} 是H。

14. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物，其中 R^{4A} 是芳基或杂芳基；其中 R^{4A} 的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-SR^A$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^AR^A$ 、 $-NR^AS(=O)_2R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^AOR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^AR^A$ 、 $-OC(=O)NR^AR^A$ 、 $-NR^AC(=O)NR^AR^A$ 、 $-NR^AS(=O)_2NR^AR^A$ 、 $-NR^AC(=O)R^A$ 、 $-NR^AC(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。

15. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物，其中 R^{4A} 是芳基或杂芳基；其中 R^{4A} 的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-NR^AR^A$ 、 $-C$

(=O)R^A、-OC(=O)R^A、-C(=O)C(=O)R^A、-C(=O)OR^A、-C(=O)NR^AOR^A、-OC(=O)OR^A、-C(=O)NR^AR^A、-OC(=O)NR^AR^A、-NR^AC(=O)NR^AR^A、-NR^AC(=O)R^A、-NR^AC(=O)OR^A、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。

16. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中R^{4A}是芳基或杂芳基;其中R^{4A}的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、-CN、-OR^A、-NR^AR^A、-C(=O)R^A、-OC(=O)R^A、-C(=O)OR^A、-C(=O)NR^AOR^A、-C(=O)NR^AR^A、-NR^AC(=O)R^A、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。

17. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中R^{4A}是芳基或杂芳基;其中R^{4A}的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、-OR^A、-C(=O)R^A、-C(=O)NR^AR^A、-NR^AC(=O)R^A或取代或未取代的烷基。

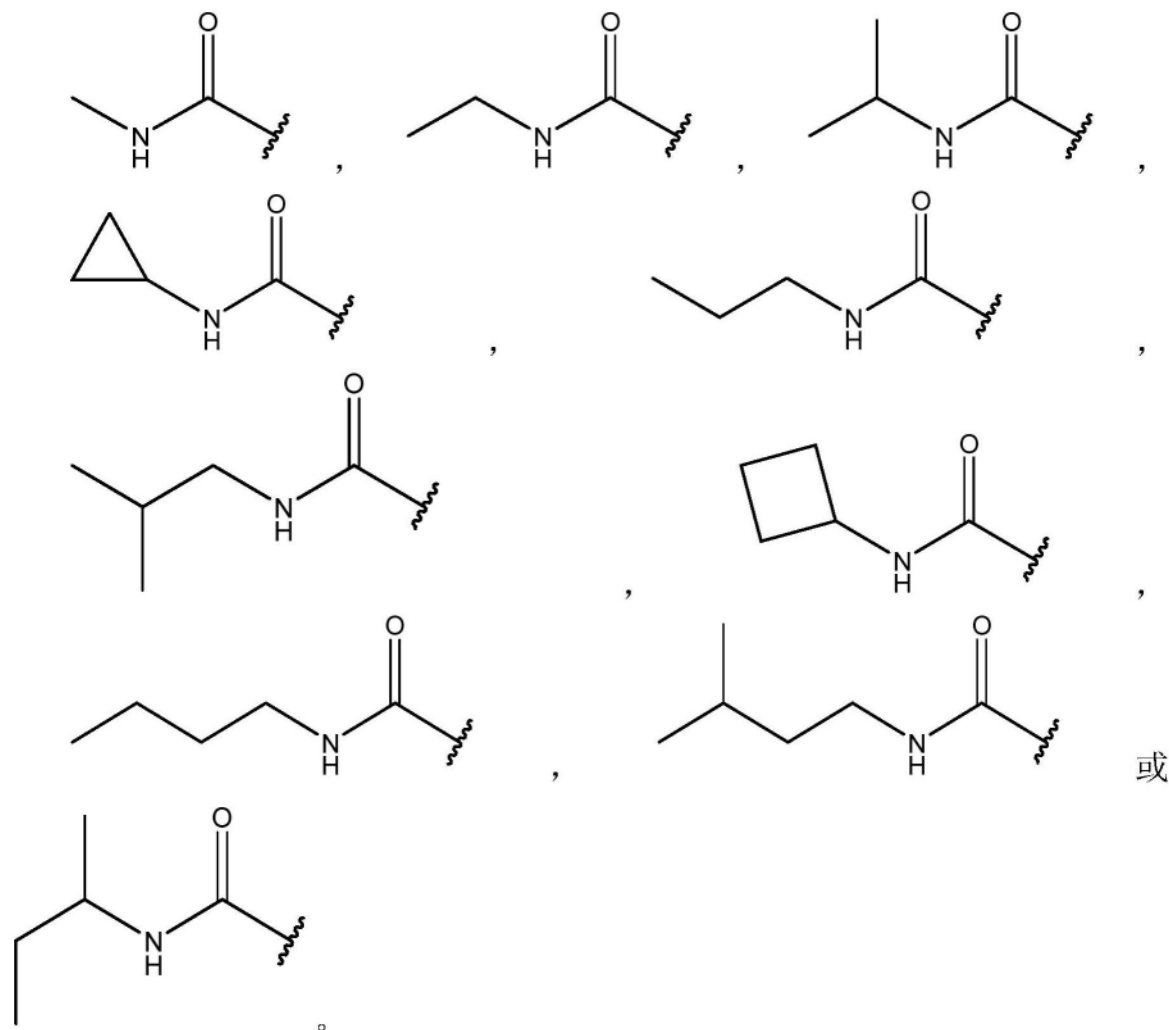
18. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中R^{4A}是芳基或杂芳基;其中R^{4A}的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、-OR^A、-C(=O)NR^AR^A或取代或未取代的烷基。

19. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中R^{4A}是6元芳基或杂芳基。

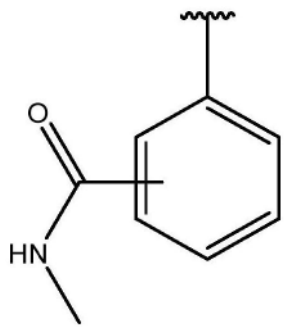
20. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中R^{4A}是苯基、吡啶基或嘧啶基。

21. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中R^{4A}是苯基。

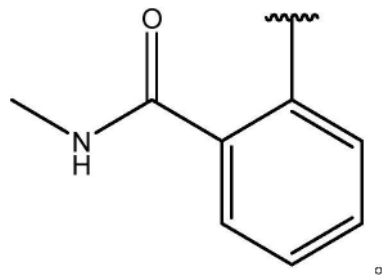
22. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中R^{4A}是被下述基团取代的苯基:



23. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物, 其中 R^{4A} 是



24. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物, 其中 R^{4A} 是



25. 根据权利要求1-13中的任一项所述的化合物, 其中 R^{4A} 是环烷基或杂环烷基, 其中 R^{4A} 的环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自卤素、-CN、-OR^A、-NR^AR^A、-C(=O)R^A、-OC(=O)R^A、-C(=O)C(=O)R^A、-C(=O)OR^A、-C(=O)NR^AOR^A、-OC(=O)OR^A、-C(=O)NR^AR^A、-OC(=O)NR^AR^A、-NR^AC(=O)NR^AR^A、-NR^AC(=O)R^A、-NR^AC(=O)OR^A、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。

26. 根据权利要求1-13或25中的任一项所述的化合物, 其中 R^{4A} 是任选地被一个或多个取代基取代的环烷基, 所述取代基选自卤素、-CN、-OR^A、-NR^AR^A、-C(=O)R^A、-OC(=O)R^A、-C(=O)C(=O)R^A、-C(=O)OR^A、-C(=O)NR^AOR^A、-OC(=O)OR^A、-C(=O)NR^AR^A、-OC(=O)NR^AR^A、-NR^AC(=O)NR^AR^A、-NR^AC(=O)R^A、-NR^AC(=O)OR^A、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。

27. 根据权利要求1-13或25-26中的任一项所述的化合物, 其中 R^{4A} 是任选地被一个或多个取代基取代的环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 所述取代基选自卤素、-CN、-OR^A、-NR^AR^A、-C(=O)R^A、-OC(=O)R^A、-C(=O)C(=O)R^A、-C(=O)OR^A、-C(=O)NR^AOR^A、-OC(=O)OR^A、-C(=O)NR^AR^A、-OC(=O)NR^AR^A、-NR^AC(=O)NR^AR^A、-NR^AC(=O)R^A、-NR^AC(=O)OR^A、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。

28. 根据权利要求1-13或25-27中的任一项所述的化合物, 其中 R^{4A} 是任选地被一个或多个取代基取代的环丙基, 所述取代基选自卤素、-CN、-OR^A、-NR^AR^A、-C(=O)R^A、-OC(=O)R^A、-C(=O)C(=O)R^A、-C(=O)OR^A、-C(=O)NR^AOR^A、-OC(=O)OR^A、-C(=O)NR^AR^A、-OC(=O)NR^AR^A、-NR^AC(=O)NR^AR^A、-NR^AC(=O)R^A、-NR^AC(=O)OR^A、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。

29. 根据权利要求1-13或25-28中的任一项所述的化合物, 其中 R^{4A} 是任选地被一个或多个取代基取代的环丙基, 所述取代基选自卤素、-OR^A、-C(=O)R^A、-C(=O)OR^A、-C(=O)NR^AR^A或取代或未取代的烷基。

30. 根据权利要求1-13或25-29中的任一项所述的化合物, 其中 R^{4A} 是任选地被一个或多个

个取代基取代的环丙基,所述取代基选自 $-OR^A$ 或取代或未取代的烷基。

31. 根据权利要求1-13或25-30中的任一项所述的化合物,其中 R^{4A} 是环丙基,所述环丙基任选地被OH或 C_1-C_6 烷基取代。

32. 根据权利要求1-13或25-31中的任一项所述的化合物,其中每个 R^{4A} 是未取代的环丙基。

33. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中每个 R^{5A} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A OR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A R^A$ 、 $-OC(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)R^A$ 、 $-NR^A C(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。

34. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中每个 R^{5A} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。

35. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中每个 R^{5A} 独立地是卤素、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^A$ 或取代或未取代的 C_1-C_6 烷基。

36. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中p是0或1。

37. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中p是0。

38. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中 R^{6A} 是H或 $-CH_3$ 。

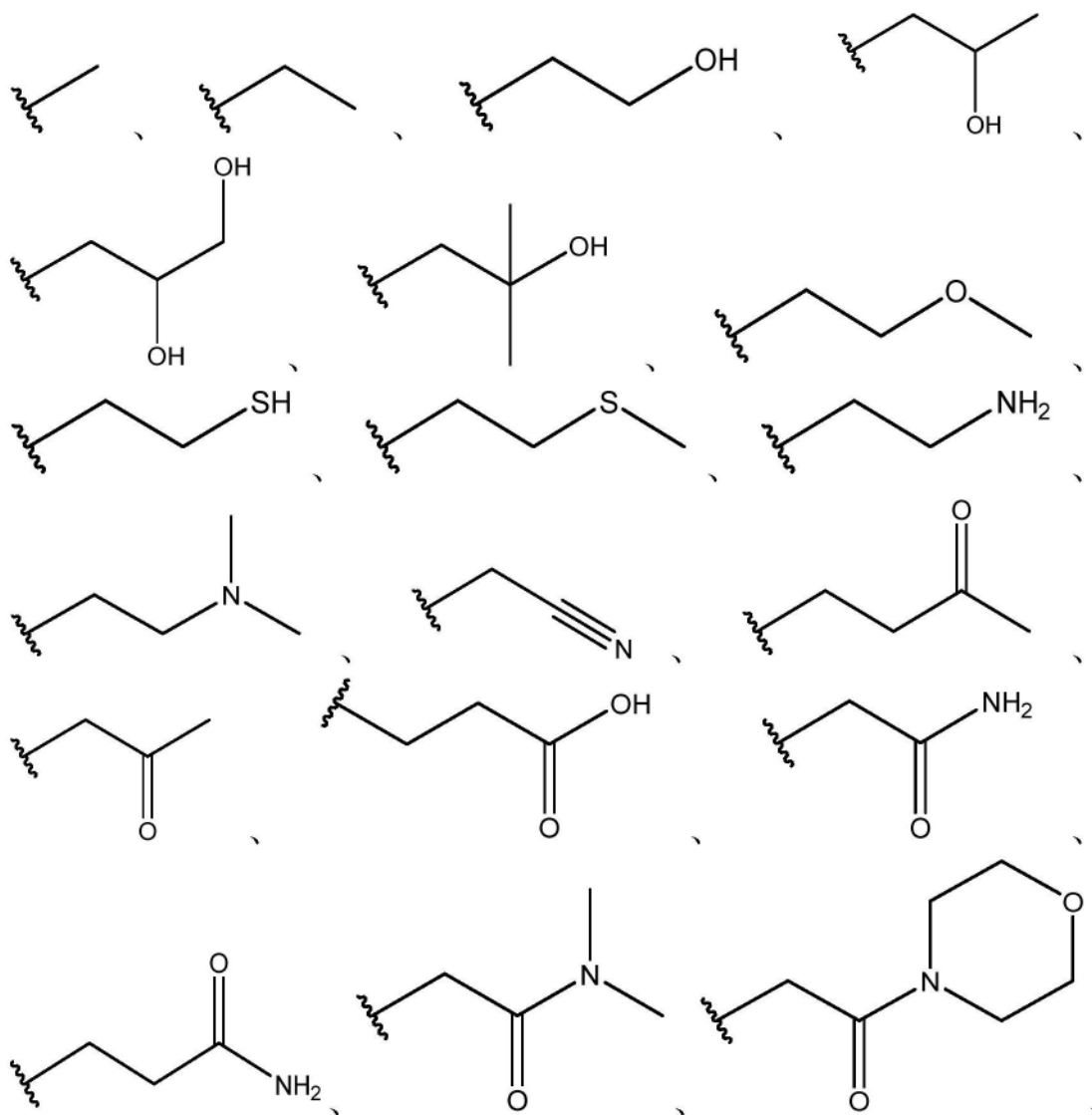
39. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中 R^{6A} 是H。

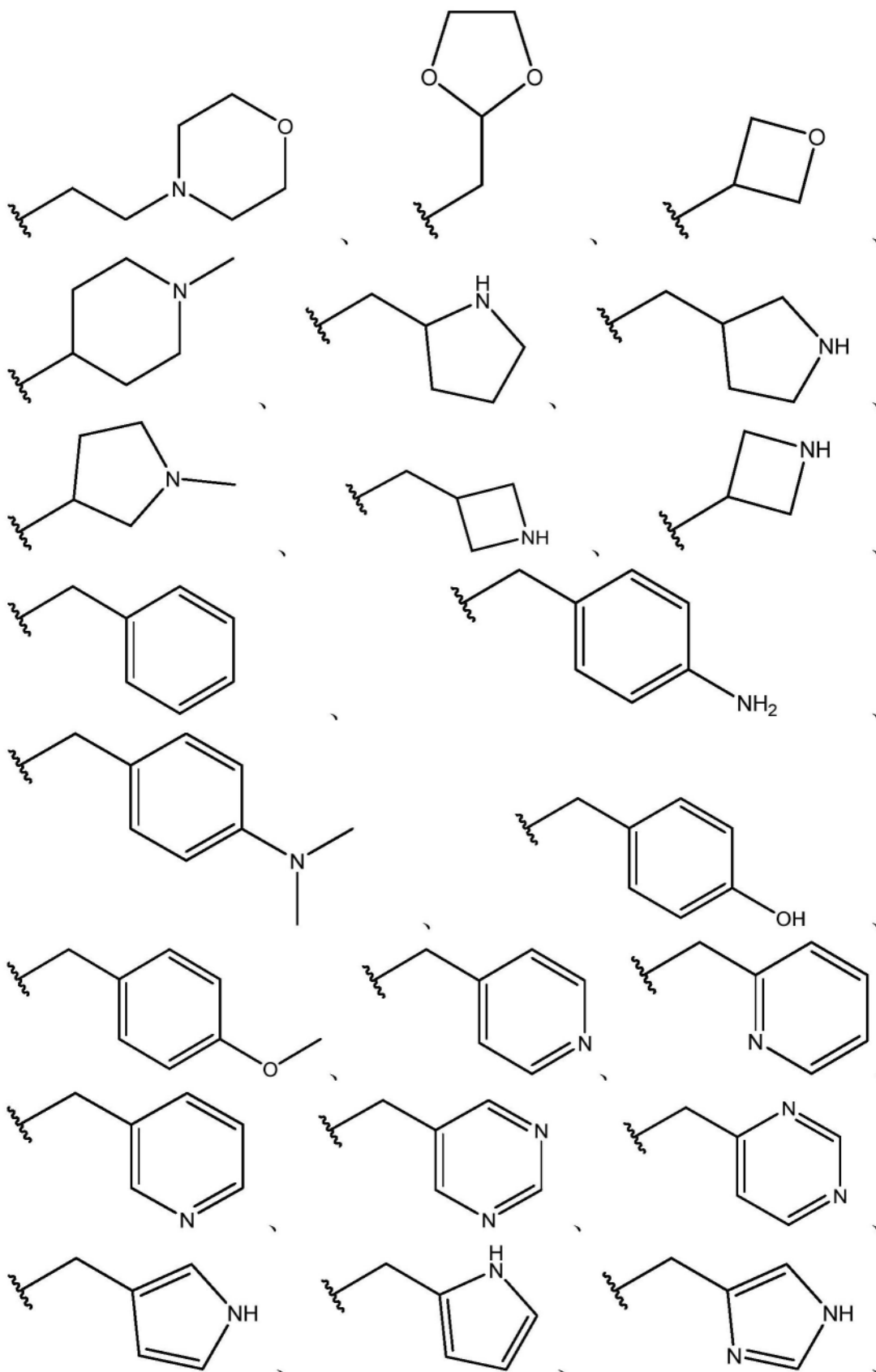
40. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中 R^{7A} 是 $-S(=O)_2 R^A$ 、 $-S(=O)_2 NR^A R^A$ 、 $-C(=O)NR^A R^A$ 、 $-C(=O)R^{71A}$ 、 $-C(=O)OR^{72A}$ 、 $-C(=O)NR^A OR^A$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基或取代或未取代的 C_2-C_8 杂环烷基。

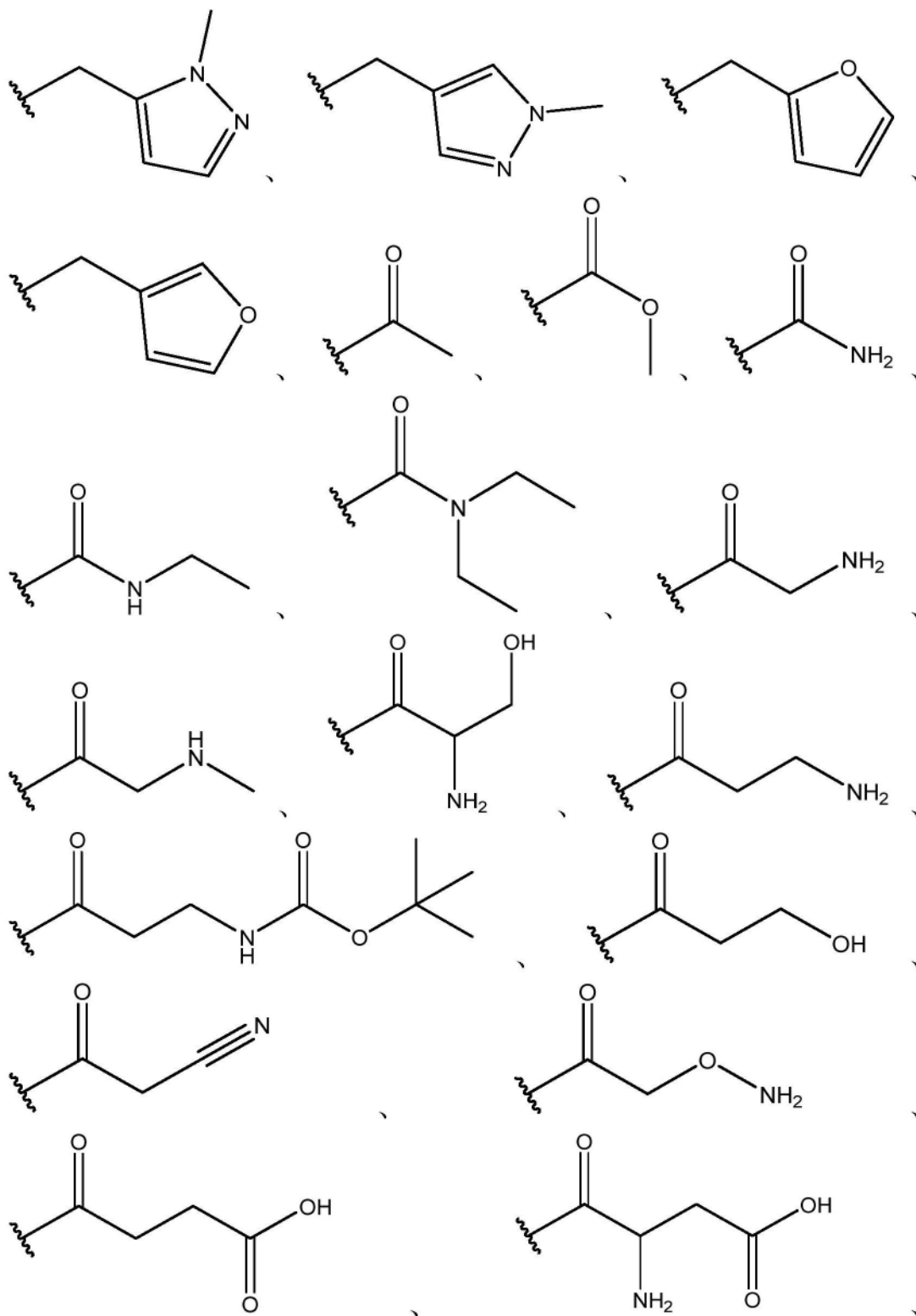
41. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中 R^{7A} 是 $-S(=O)_2 R^A$ 、 $-S(=O)_2 NR^A R^A$ 、 $-C(=O)R^{71A}$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_2-C_8 杂环烷基。

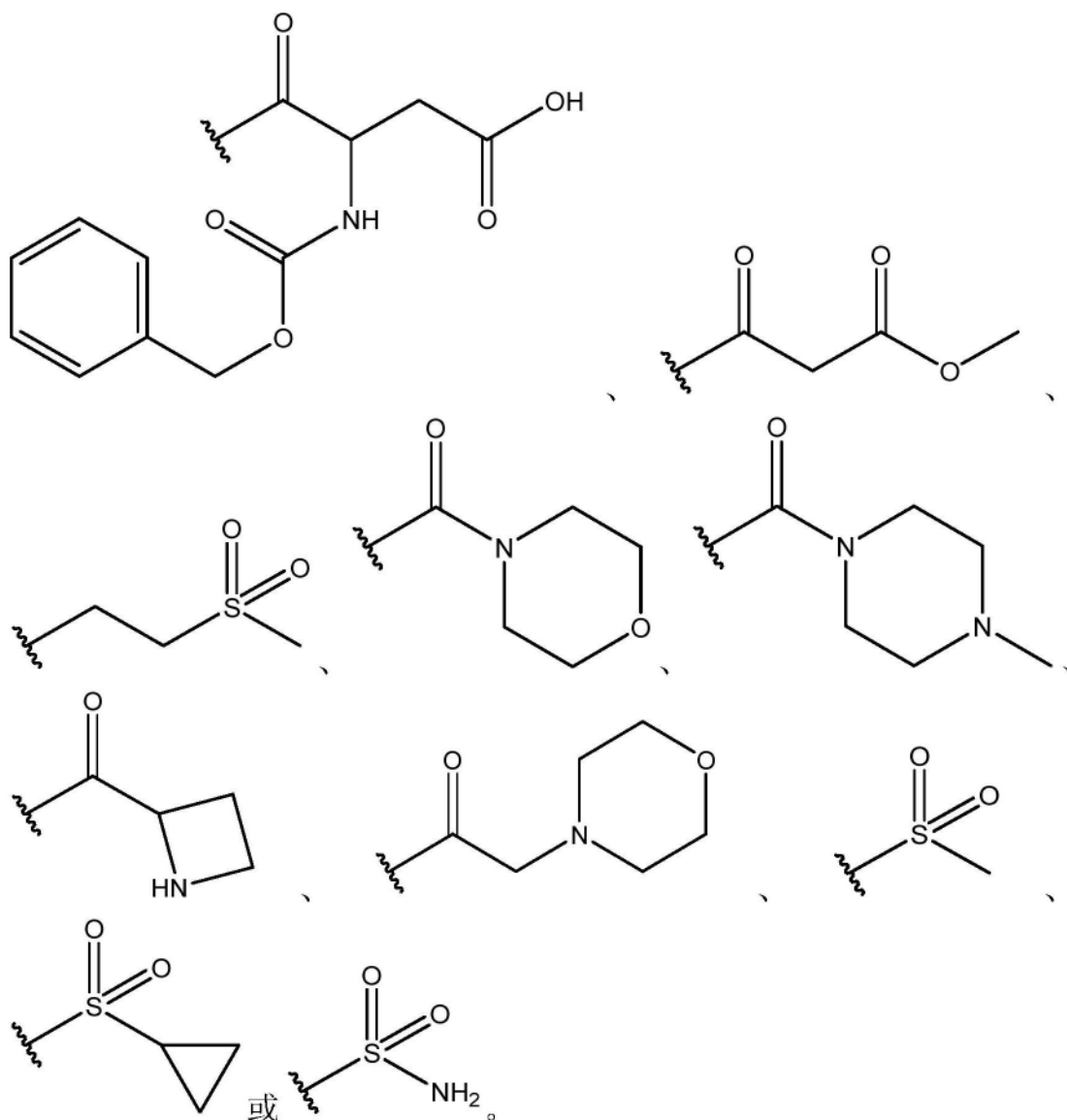
42. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物,其中 R^{7A} 是 $-C(=O)R^{71A}$ 或取代或未取代的 C_1-C_6 烷基。

43. 根据权利要求1-40中的任一项所述的化合物,其中 R^{7A} 是:









44. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^{10A} 和 R^{11A} 独立地是H或取代或未取代的烷基, 或者同一个原子上的 R^{10A} 和 R^{11A} 联结以形成环烷基, 或者同一个原子上的 R^{10A} 和 R^{11A} 合在一起形成氧代基。

45. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^{10A} 和 R^{11A} 独立地是H或取代或未取代的烷基, 或者同一个原子上的 R^{10A} 和 R^{11A} 合在一起形成氧代基。

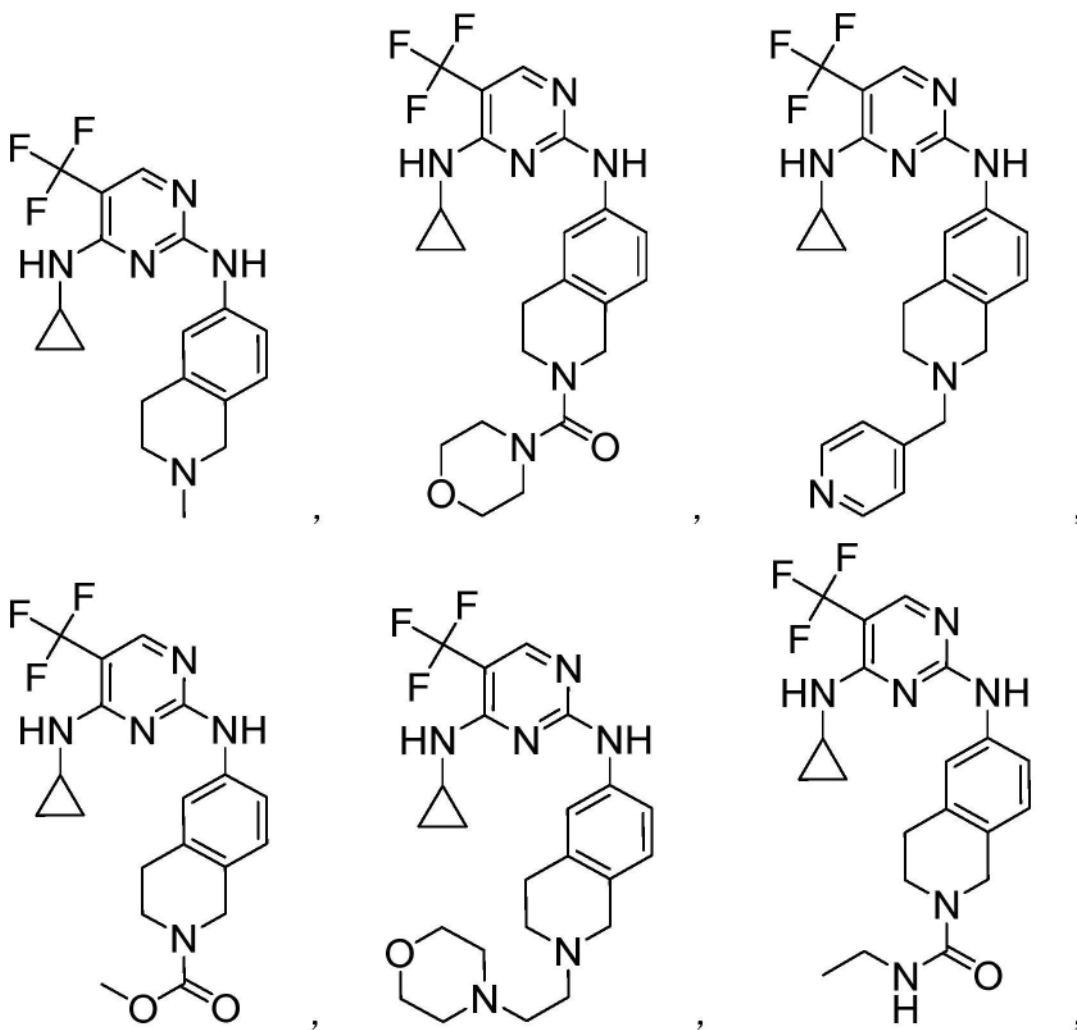
46. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^{10A} 和 R^{11A} 独立地是H。

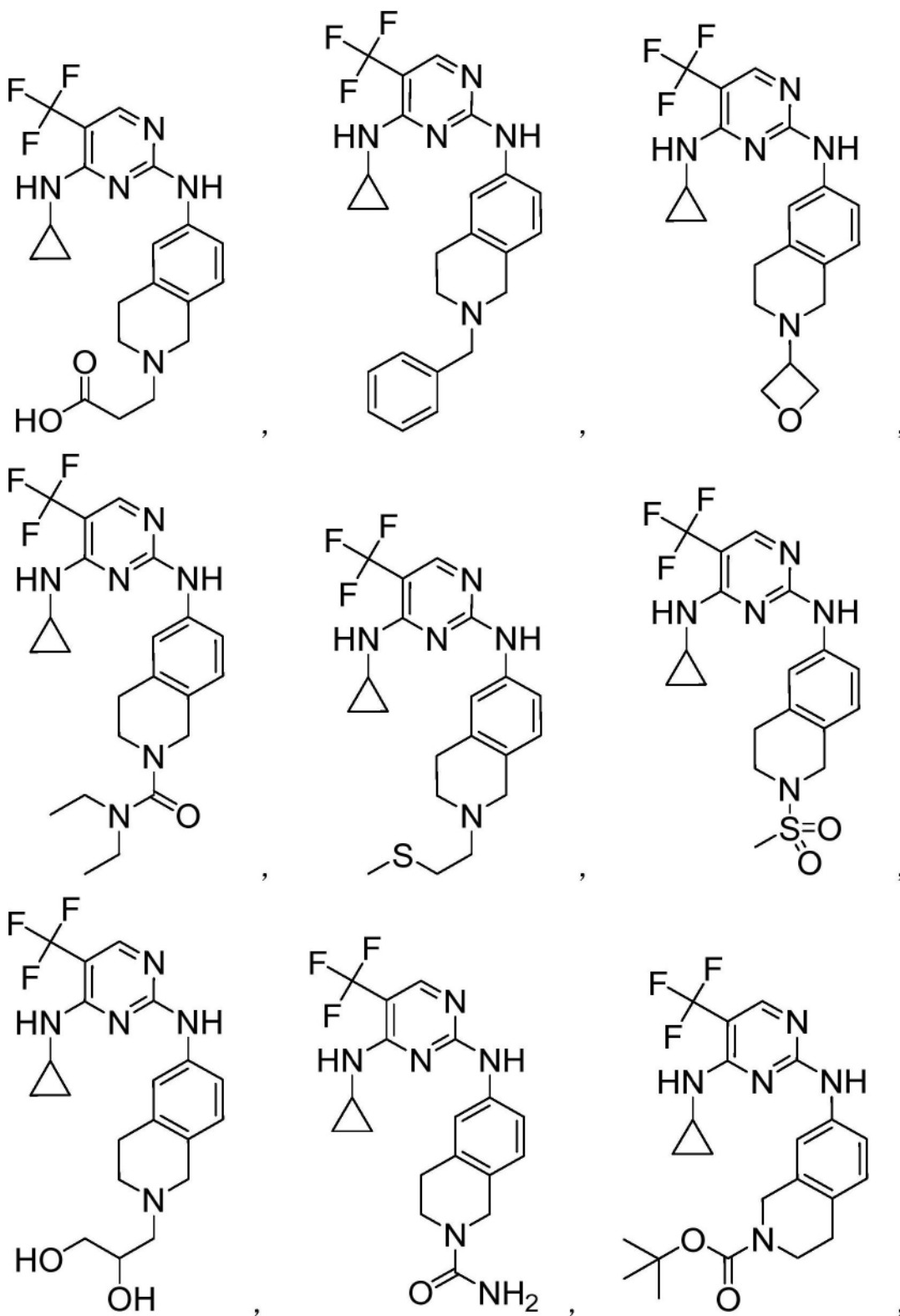
47. 根据前述权利要求中的任一项所述的化合物, 其中 n^A 是1并且 m^A 是1。

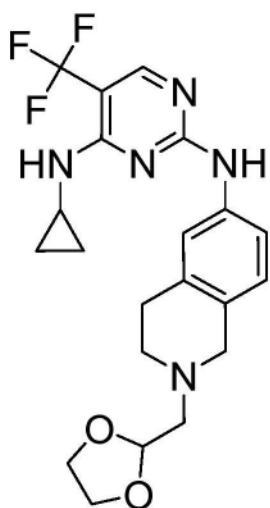
48. 根据权利要求1-46中的任一项所述的化合物, 其中 n^A 是1并且 m^A 是2。

49. 根据权利要求1-46中的任一项所述的化合物, 其中 n^A 是2并且 m^A 是1。

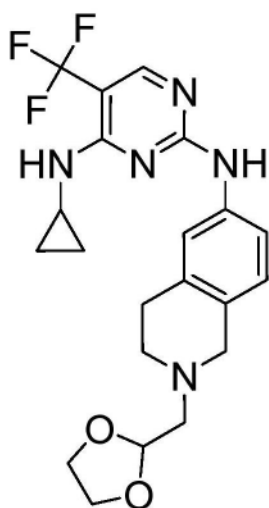
50. 一种化合物, 其具有下述结构:



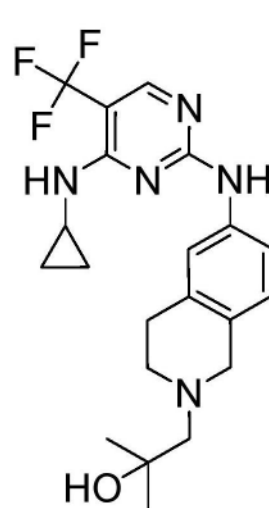




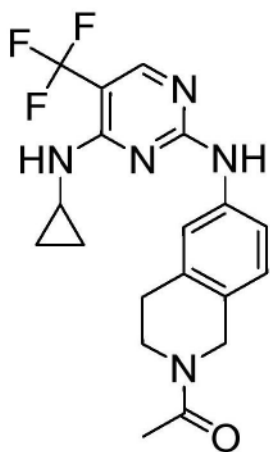
,



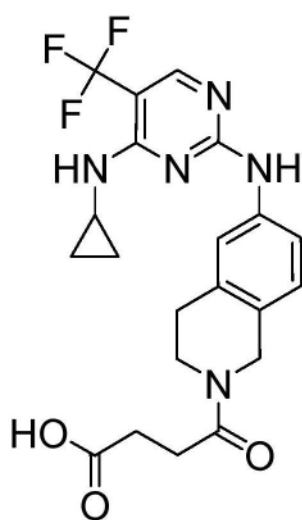
,



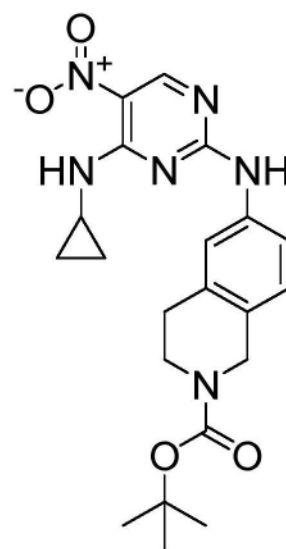
,



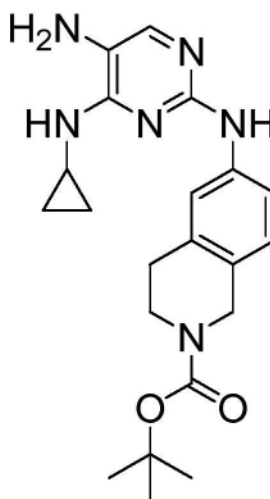
,



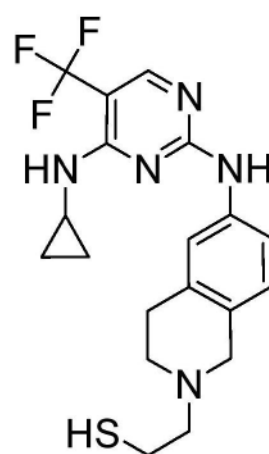
,



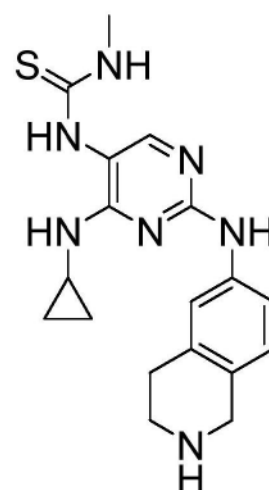
,



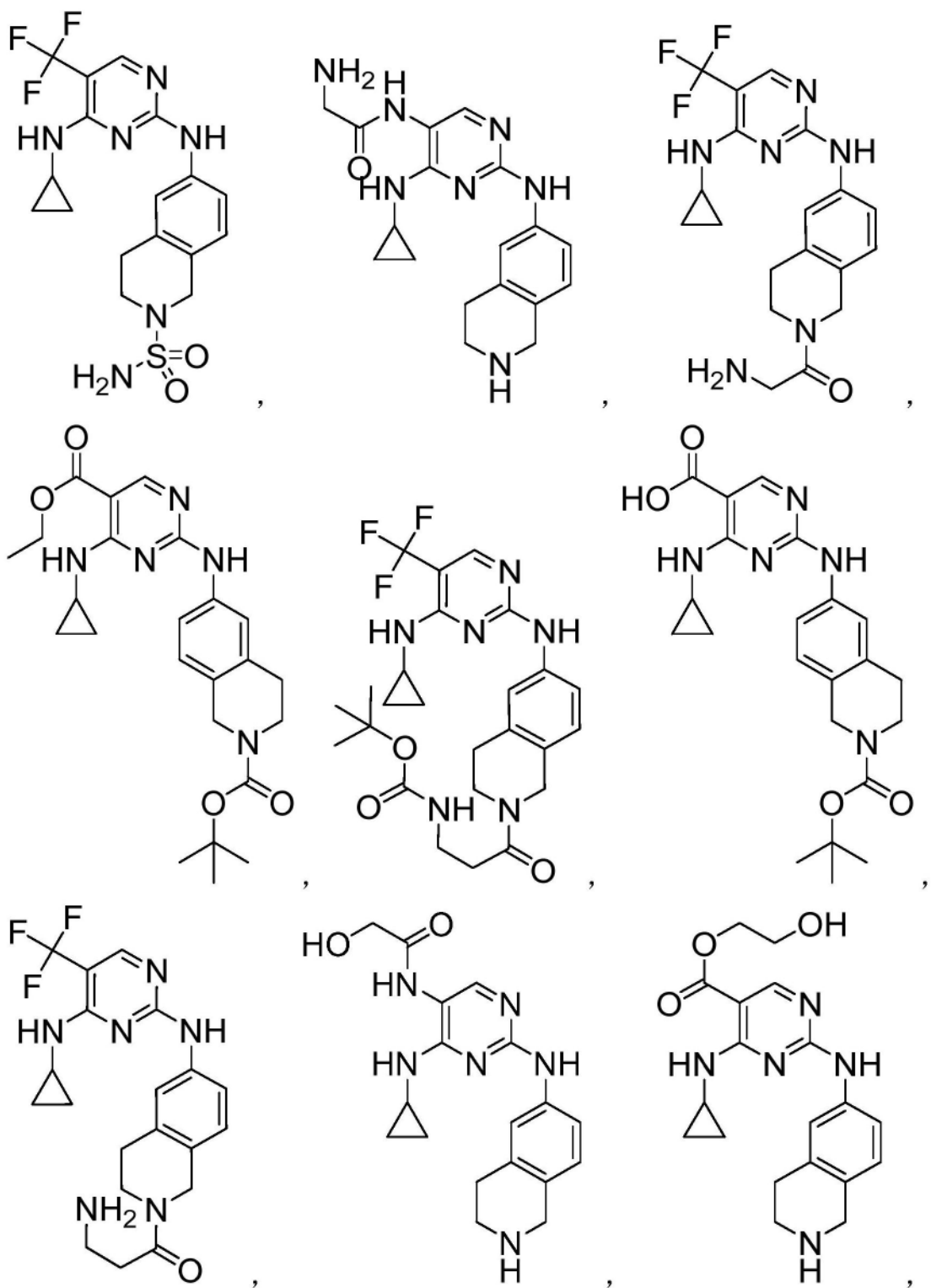
,

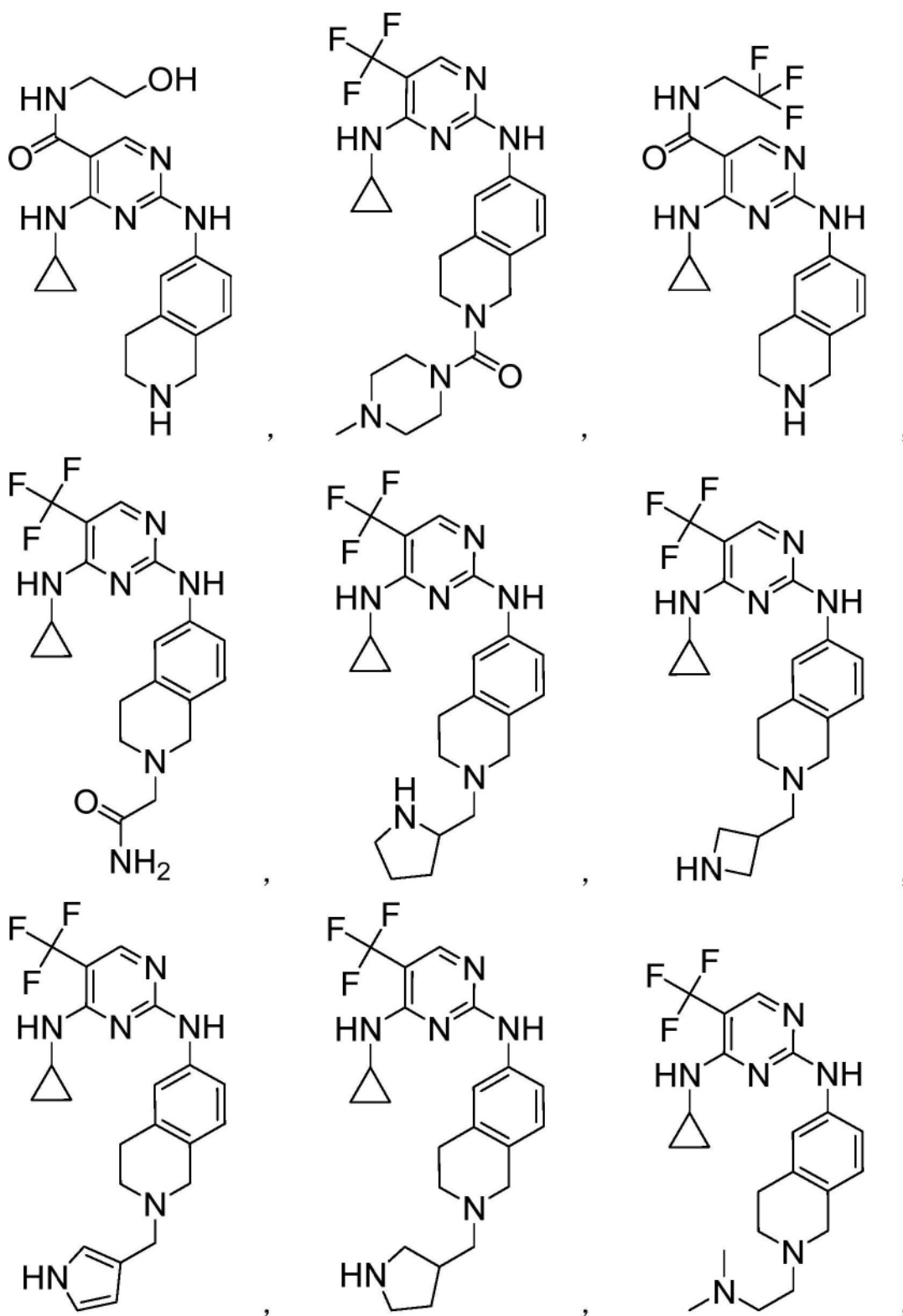


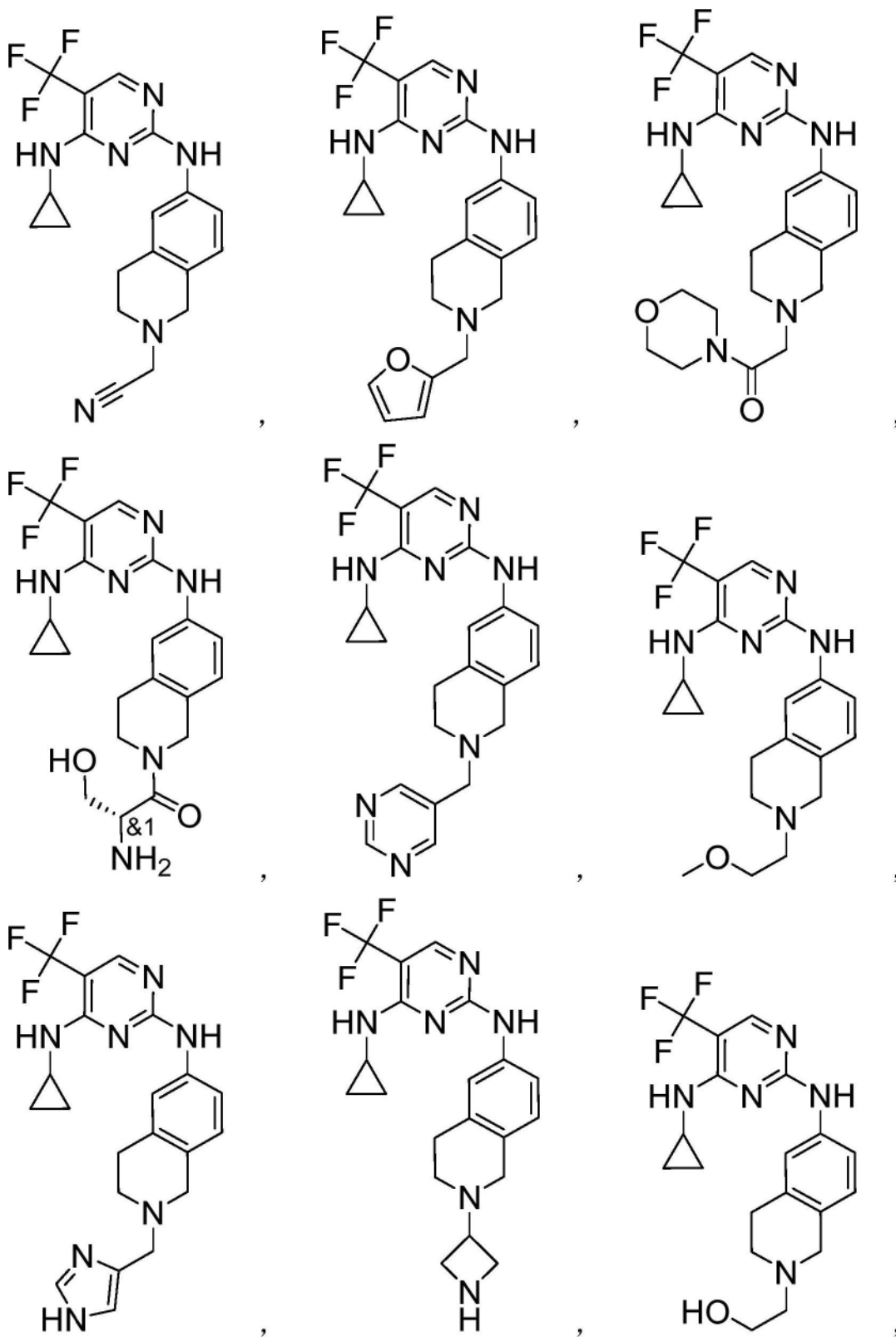
,

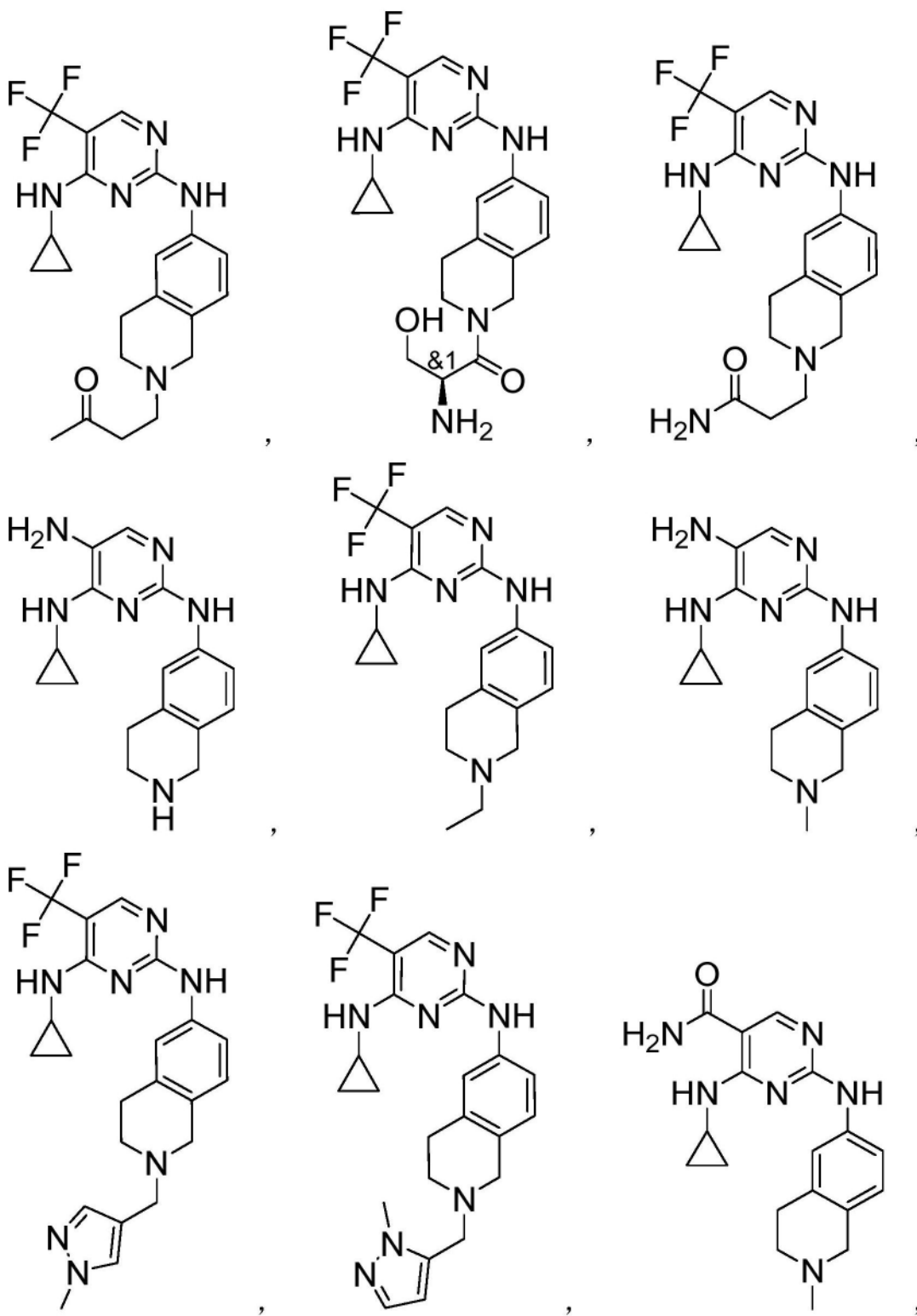


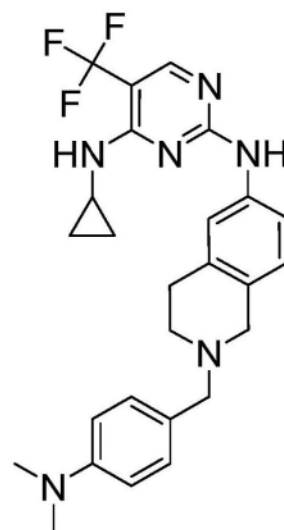
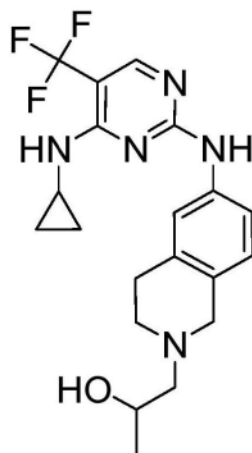
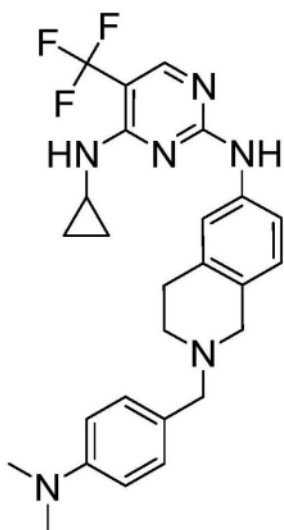
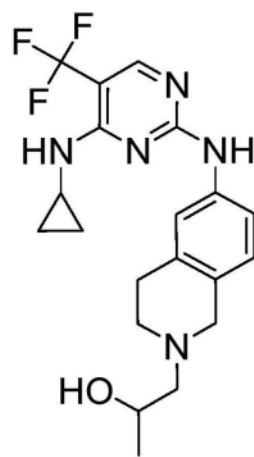
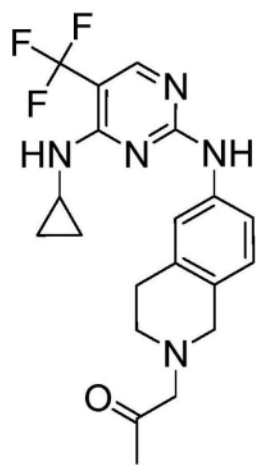
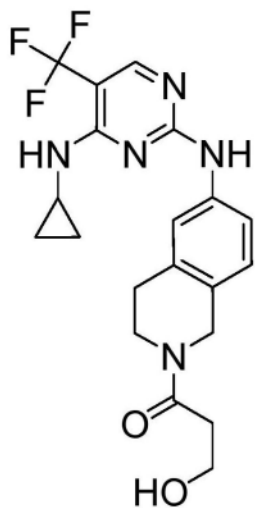
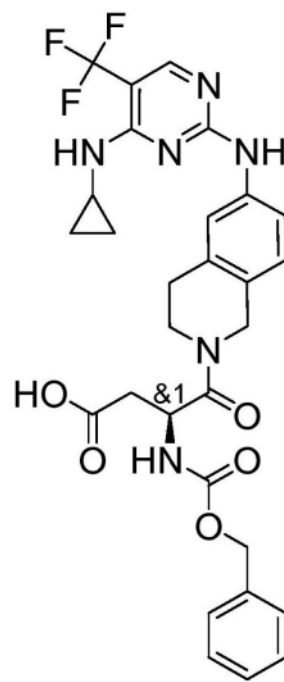
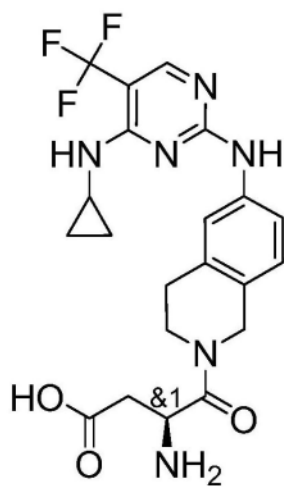
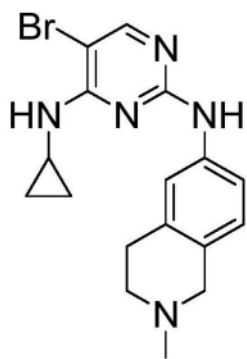
,

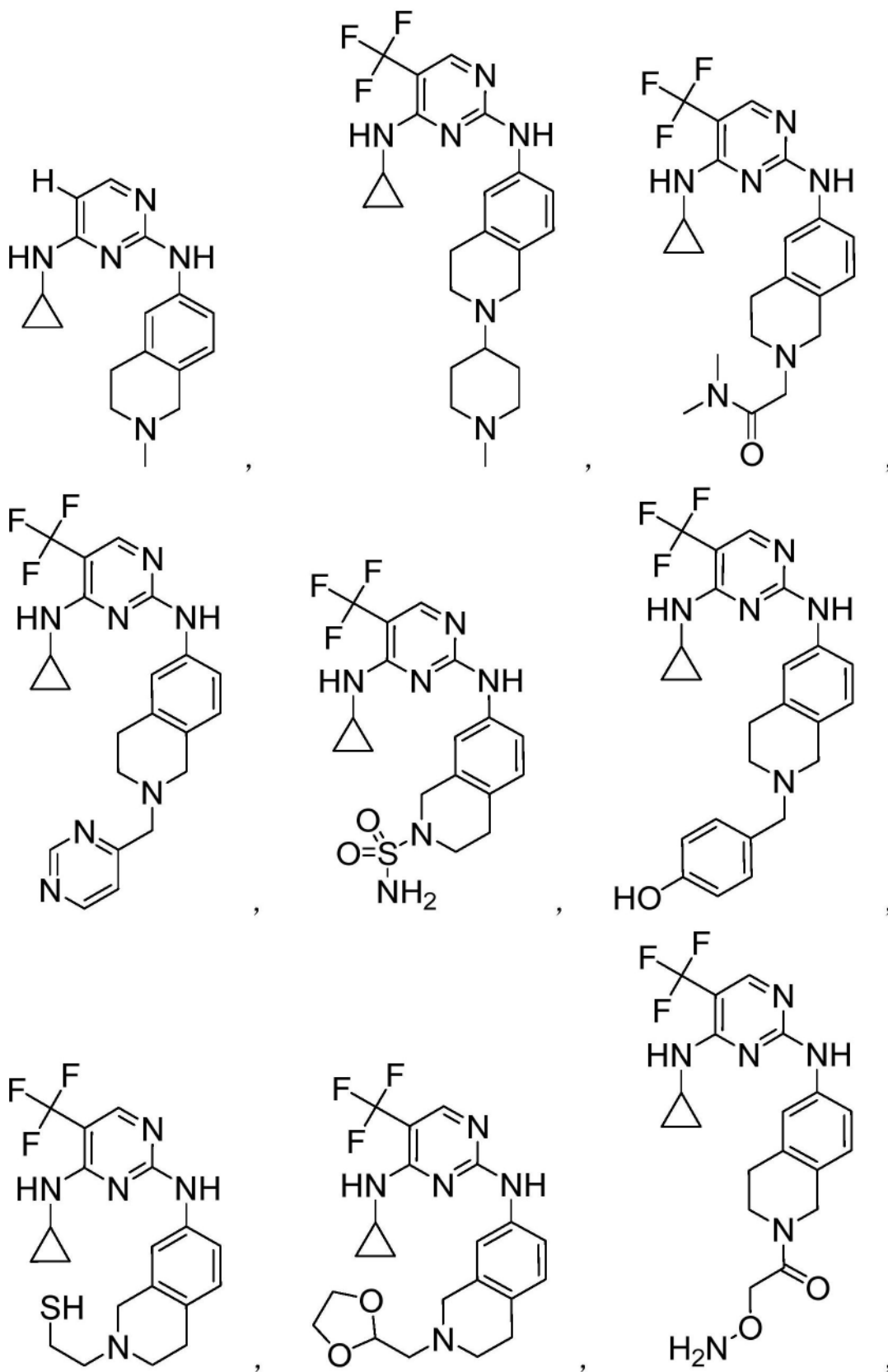


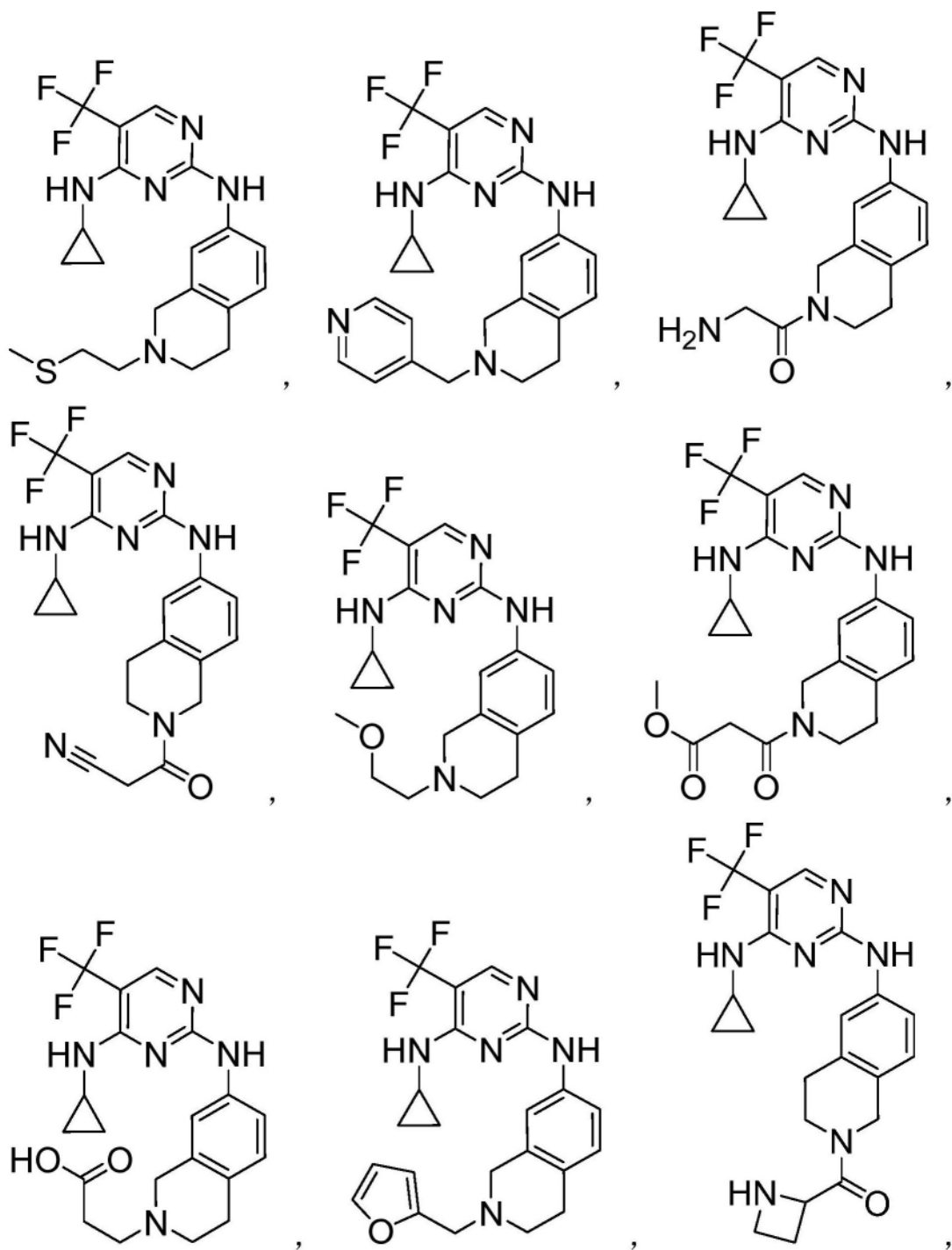


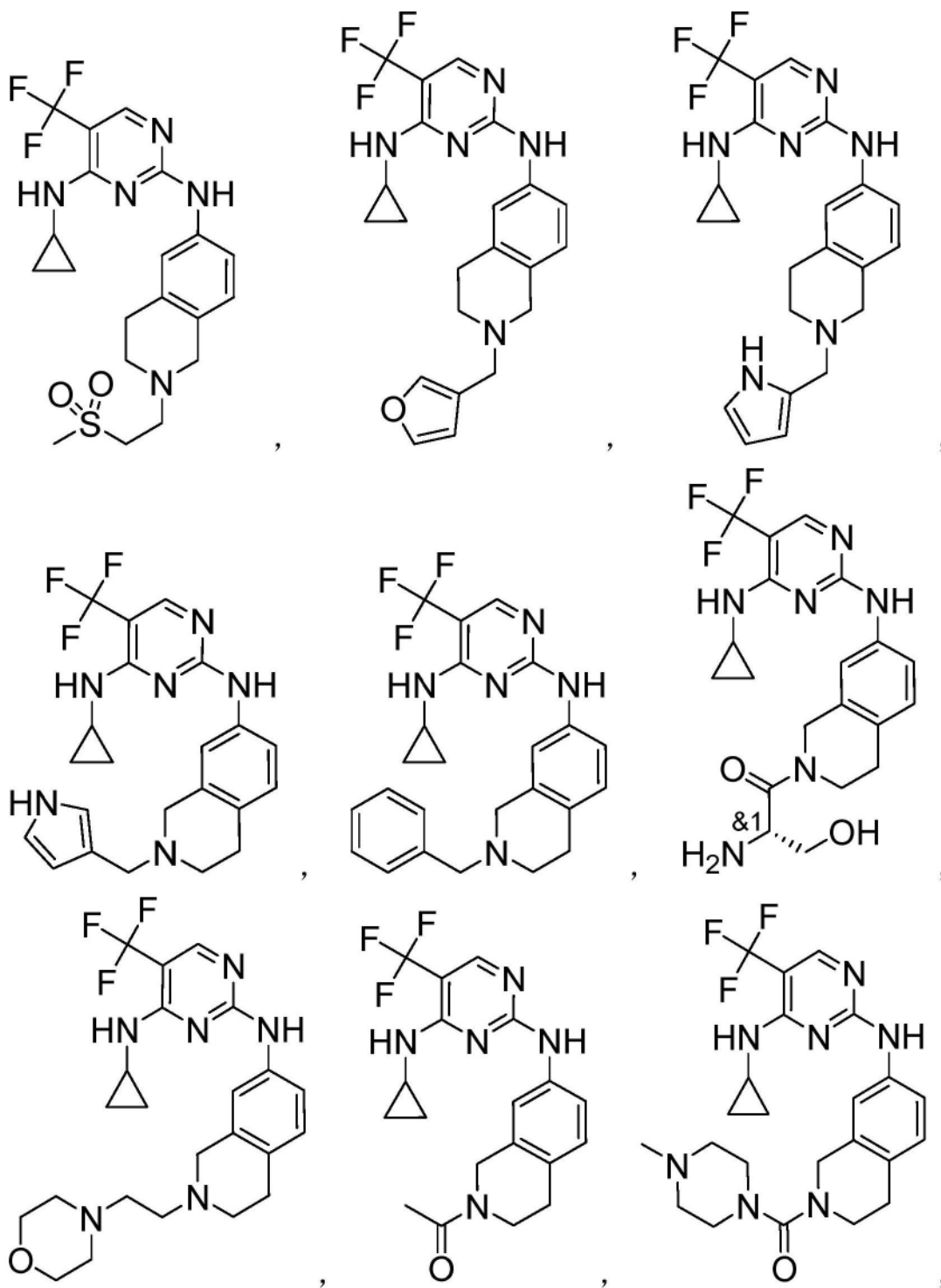


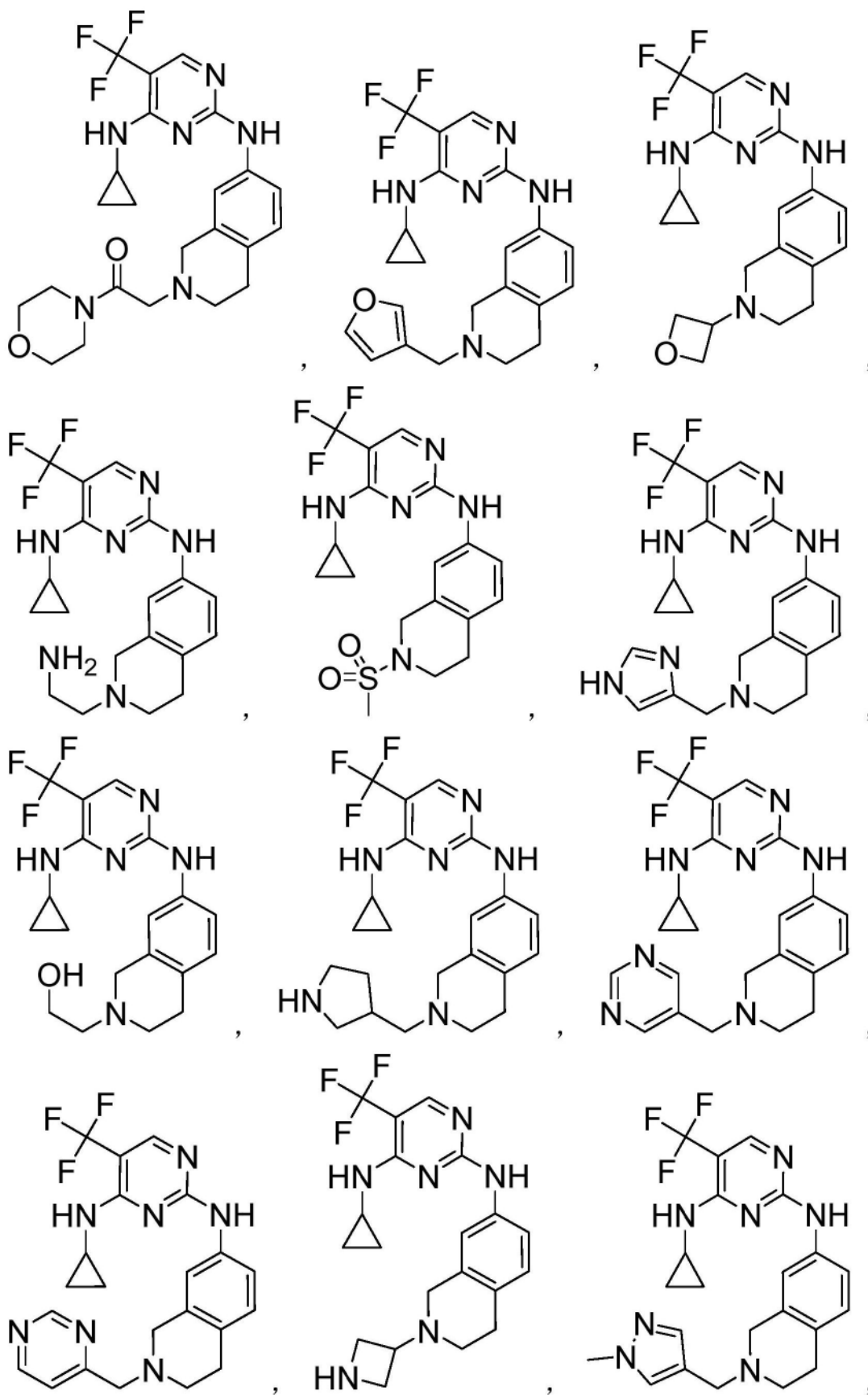


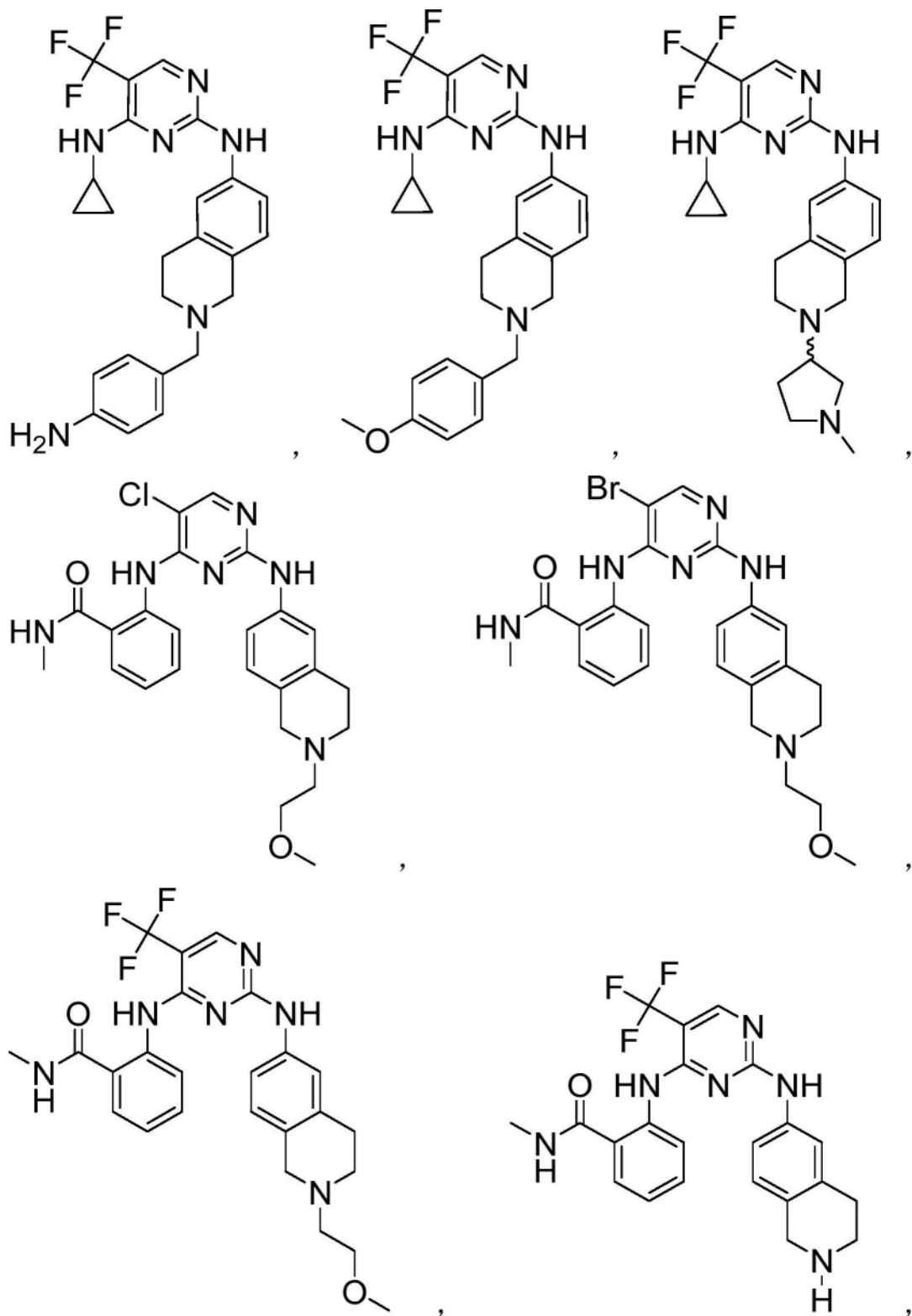


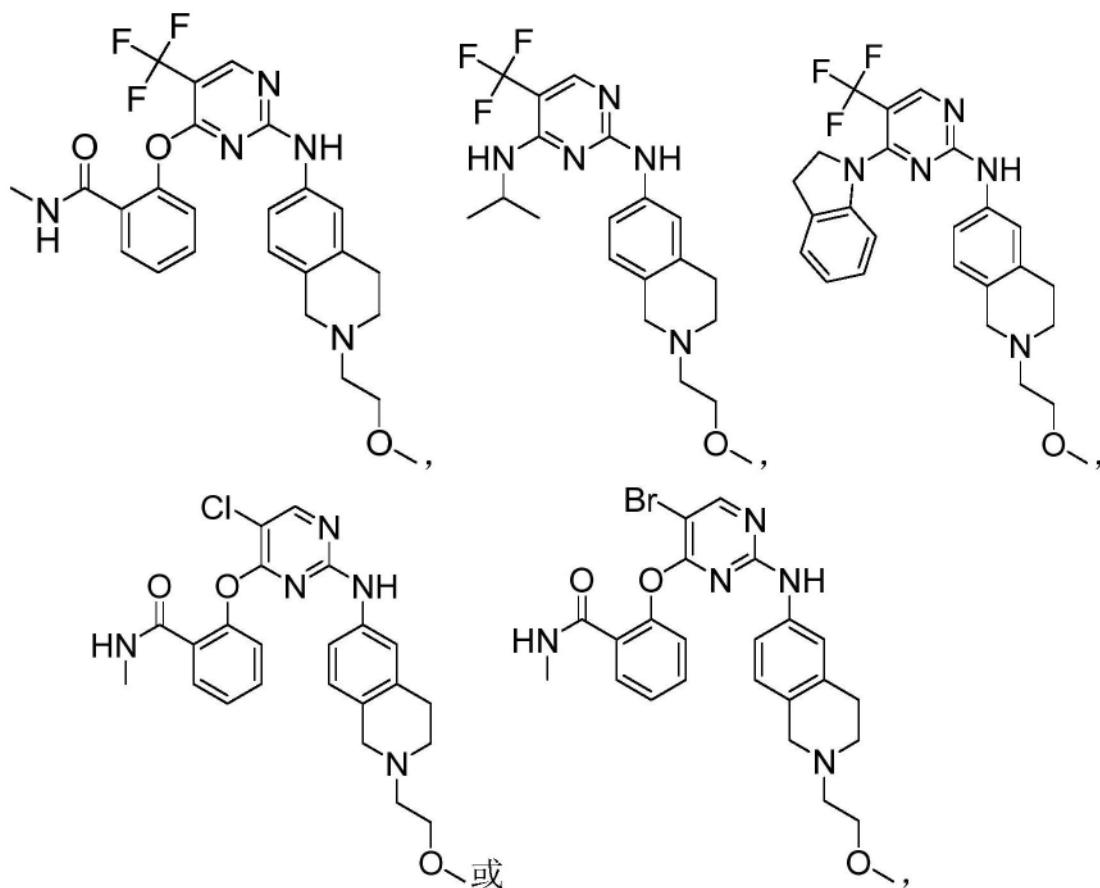






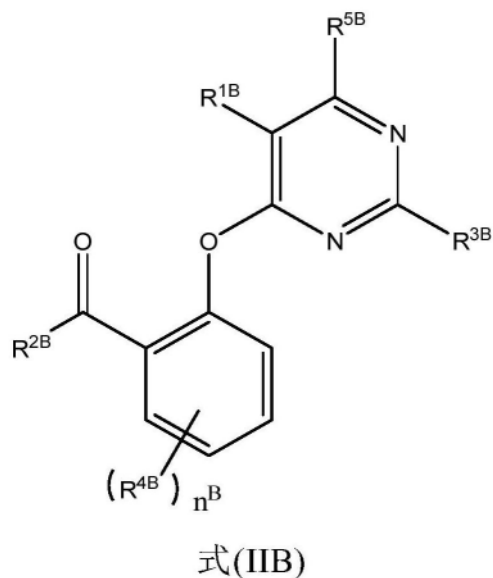






或其可药用盐。

51. 一种化合物, 其具有式 (IIB) 的结构:



其中:

R^{1B} 是 H、卤素、取代或未取代的烷基或取代或未取代的卤代烷基;

R^{2B} 是取代的 C_2 烷基、取代或未取代的 C_3-C_{10} 烷基、 $-NR^{21B}R^{22B}$ 或 $-OR^{23B}$;

R^{3B} 是 $-OR^{31B}$ 、 $-SR^{31B}$ 或 $-NR^{32B}R^{33B}$;

每个 R^{4B} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^B$ 、 $-SR^B$ 、 $-S(=O)R^B$ 、 $-S(=O)_2R^B$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^B R^B$ 、 $-NR^B S(=$

$O)_2R^B$ 、 $-S(=O)_2NR^BR^B$ 、 $-C(=O)R^B$ 、 $-OC(=O)R^B$ 、 $-C(=O)C(=O)R^B$ 、 $-C(=O)OR^B$ 、 $-C(=O)NR^BOR^B$ 、 $-OC(=O)OR^B$ 、 $-C(=O)NR^BR^B$ 、 $-OC(=O)NR^BR^B$ 、 $-NR^BC(=O)NR^BR^B$ 、 $-NR^BS(=O)_2NR^BR^B$ 、 $-NR^BC(=O)R^B$ 、 $-NR^BC(=O)OR^B$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

R^{5B} 是H或卤素；

R^{21B} 是 $-OR^{26B}$ 、 $NR^{27B}R^{28B}$ 、取代的甲基或取代或未取代的 C_2-C_{10} 烷基；

R^{22B} 是H或取代或未取代的烷基；或

R^{21B} 和 R^{22B} 与它们附连到的氮原子合在一起形成取代或未取代的含有至少一个选自O、N和S的额外杂原子的杂环烷基；

R^{23B} 是H或取代或未取代的烷基；

R^{26B} 是H或取代或未取代的烷基；

R^{27B} 和 R^{28B} 各自独立地是H或取代或未取代的烷基；或者

R^{27B} 和 R^{28B} 与它们附连到的氮原子合在一起形成取代或未取代的杂环烷基；

R^{31B} 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

R^{32B} 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

R^{33B} 是H或取代或未取代的烷基；或者

R^{32B} 和 R^{33B} 与它们附连到的氮原子合在一起形成取代或未取代的杂环烷基；

每个 R^B 独立地是H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；并且

n^B 是0-4的整数；

或其可药用盐。

52. 根据权利要求51所述的化合物，其中 R^{1B} 是卤素或 C_1-C_6 卤代烷基。

53. 根据权利要求51或52所述的化合物，其中 R^{1B} 是Cl、Br或 $-CF_3$ 。

54. 根据权利要求51-53中的任一项所述的化合物，其中 R^{1B} 是 $-CF_3$ 。

55. 根据权利要求51-53中的任一项所述的化合物，其中 R^{1B} 是Br。

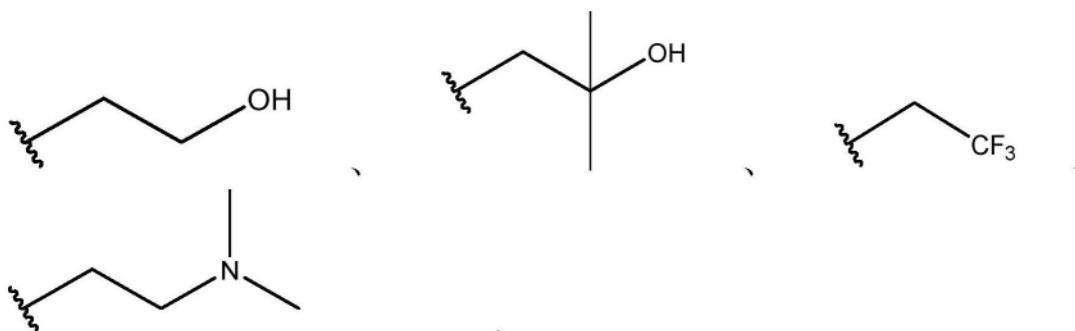
56. 根据权利要求51-55中的任一项所述的化合物，其中 R^{2B} 是 $-NR^{21B}R^{22B}$ 或 $-OR^{23B}$ 。

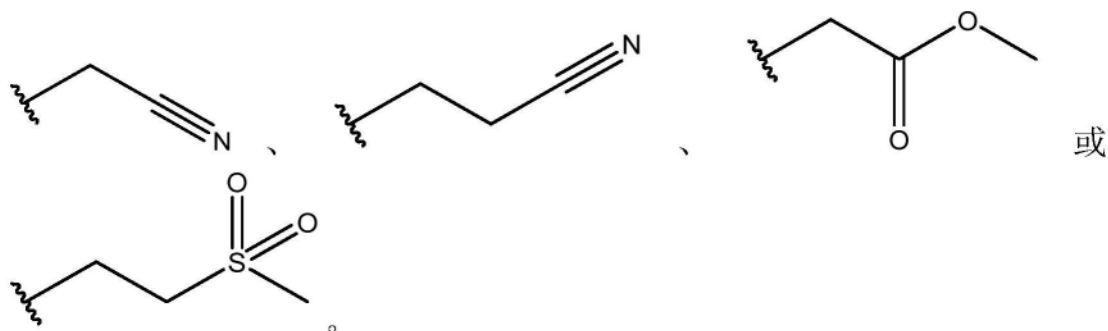
57. 根据权利要求51-56中的任一项所述的化合物，其中 R^{2B} 是 $-NR^{21B}R^{22B}$ 。

58. 根据权利要求51-57中的任一项所述的化合物，其中 R^{21B} 是取代的甲基或取代或未取代的 C_2-C_6 烷基。

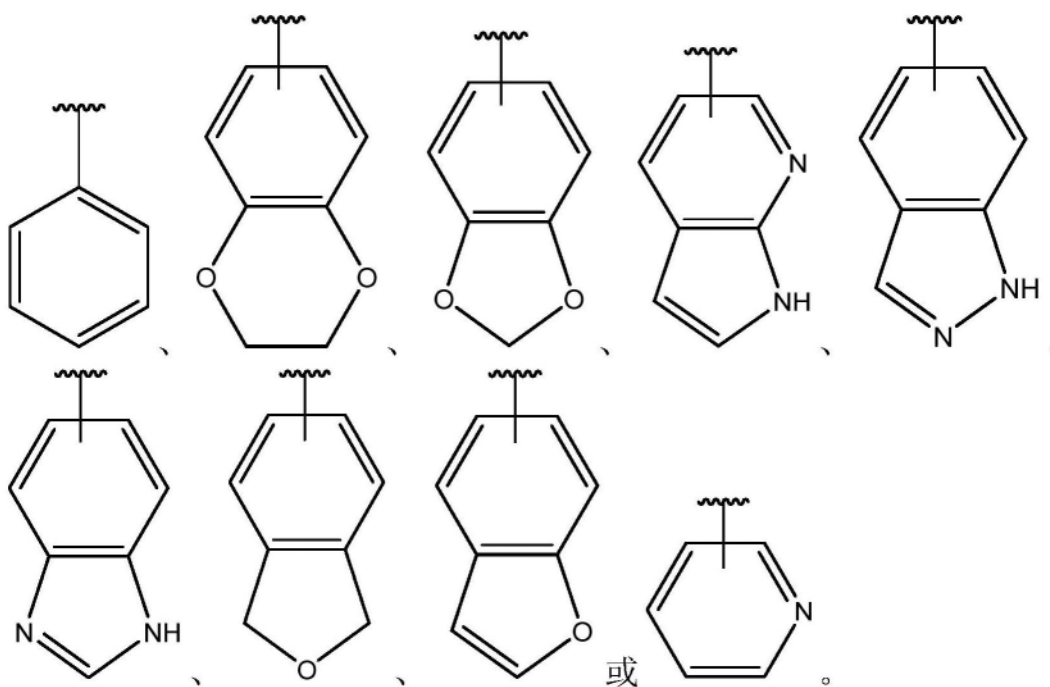
59. 根据权利要求51-58中的任一项所述的化合物，其中 R^{21B} 是取代的甲基或取代的 C_2-C_4 烷基。

60. 根据权利要求51-59中的任一项所述的化合物，其中 R^{21B} 是

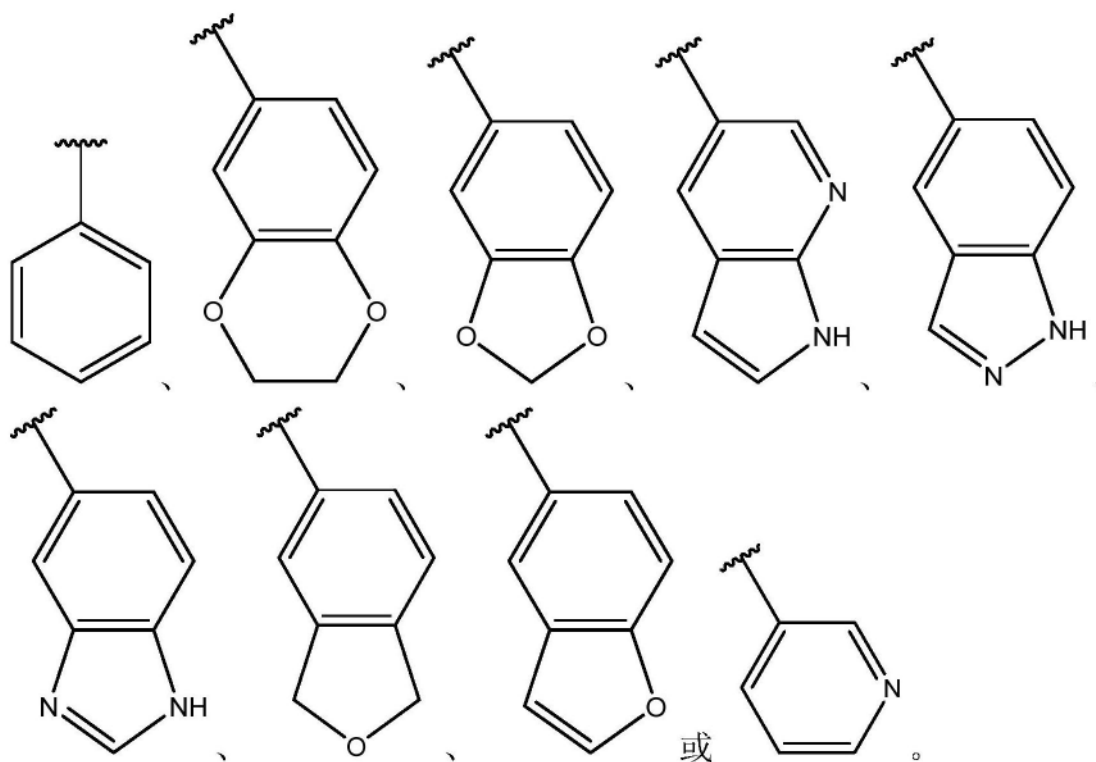




61. 根据权利要求51-60中的任一项所述的化合物, 其中 R^{22B} 是H或 $-CH_3$ 。
62. 根据权利要求51-61中的任一项所述的化合物, 其中 R^{22B} 是 $-CH_3$ 。
63. 根据权利要求51-61中的任一项所述的化合物, 其中 R^{22B} 是H。
64. 根据权利要求51-56中的任一项所述的化合物, 其中 R^{2B} 是 $-OR^{23B}$ 。
65. 根据权利要求51-56或64中的任一项所述的化合物, 其中 R^{23B} 是H或 $-CH_3$ 。
66. 根据权利要求51-56或64-65中的任一项所述的化合物, 其中 R^{23B} 是 $-CH_3$ 。
67. 根据权利要求51-66中的任一项所述的化合物, 其中 R^{3B} 是 $-NR^{32B}R^{33B}$ 。
68. 根据权利要求51-67中的任一项所述的化合物, 其中 R^{32B} 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基, 其中所述芳基或杂芳基是:



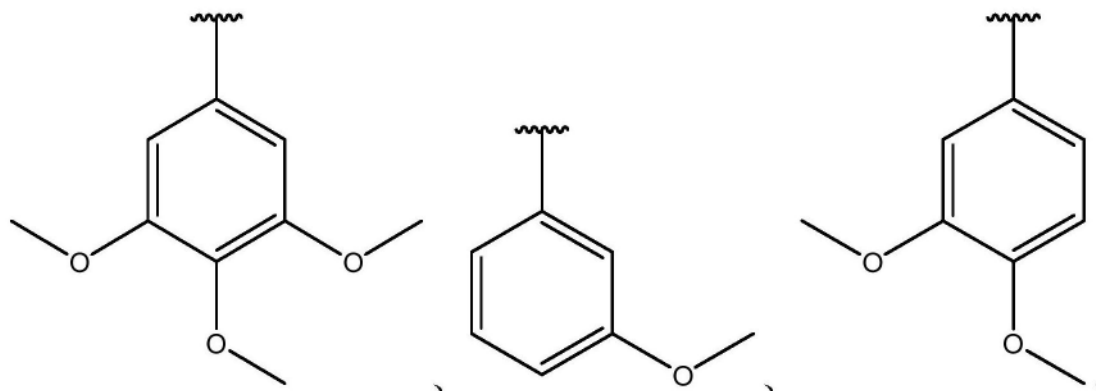
69. 根据权利要求51-68中的任一项所述的化合物, 其中 R^{32B} 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基, 其中所述芳基或杂芳基是

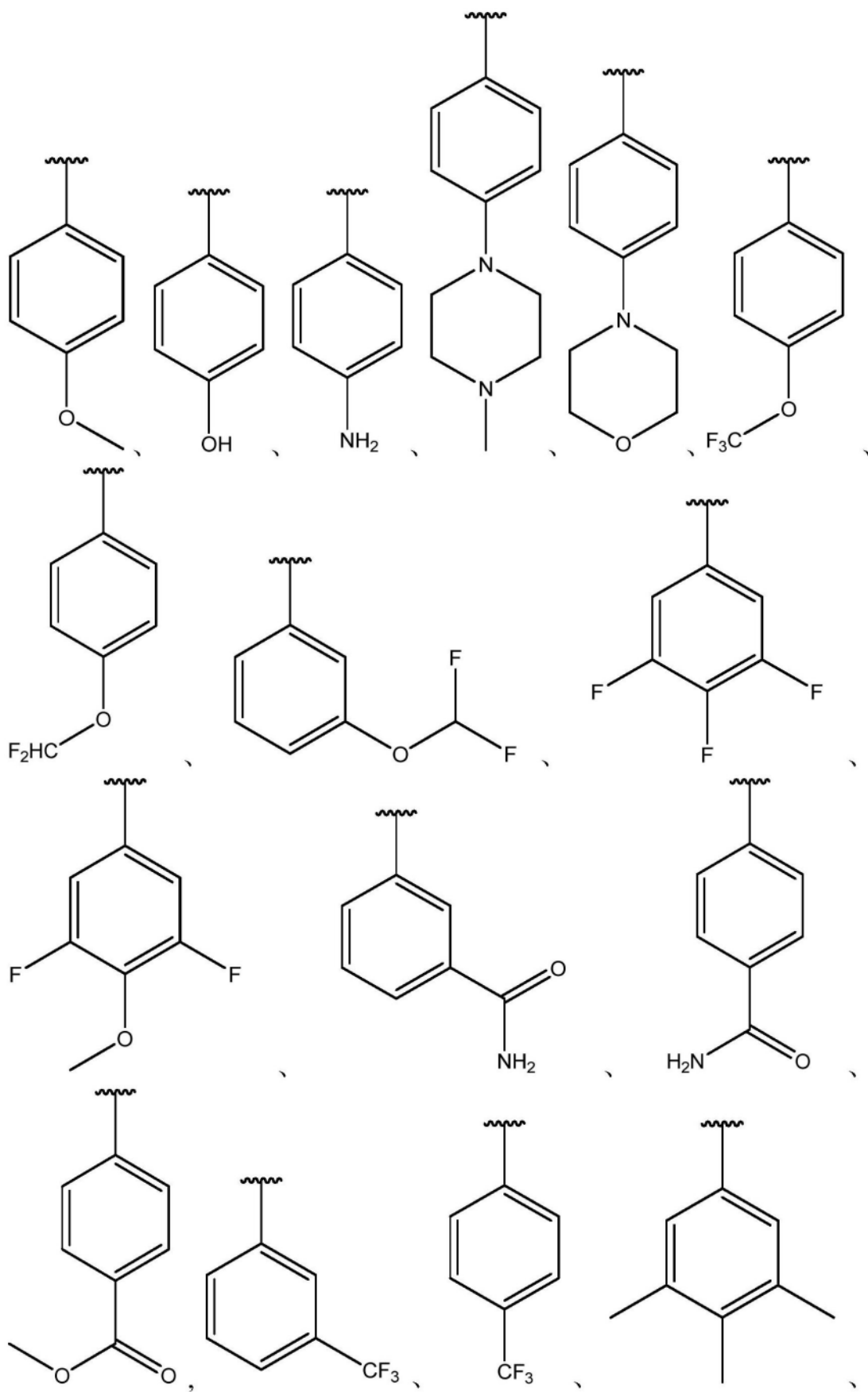


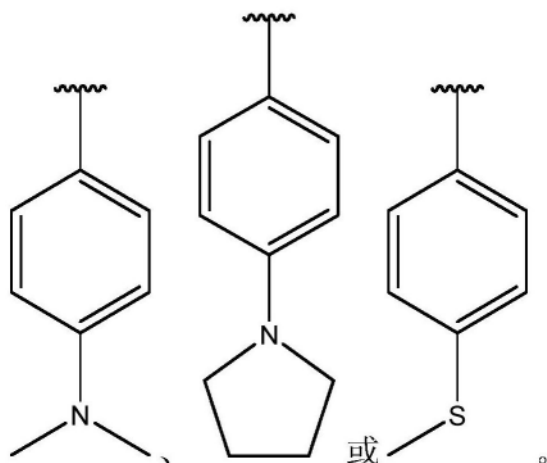
70. 根据权利要求51-67中的任一项所述的化合物, 其中 R^{32B} 是任选地被一个或多个取代基取代的芳基, 所述取代基选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^B$ 、 $-\text{SR}^B$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^B$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^B$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^B\text{OR}^B$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(=\text{O})\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(=\text{O})\text{OR}^B$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

71. 根据权利要求51-70中的任一项所述的化合物, 其中 R^{32B} 是任选地被一个或多个取代基取代的苯基, 所述取代基选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^B$ 、 $-\text{SR}^B$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^B$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^B$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^B\text{OR}^B$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(=\text{O})\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(=\text{O})\text{OR}^B$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。

72. 根据权利要求51-71中的任一项所述的化合物, 其中 R^{32B} 是:







73. 根据权利要求51-72中的任一项所述的化合物, 其中 R^{33B} 是H或 C_1-C_6 烷基。

74. 根据权利要求51-73中的任一项所述的化合物, 其中 R^{33B} 是H或 $-CH_3$ 。

75. 根据权利要求51-74中的任一项所述的化合物, 其中 R^{33B} 是H。

76. 根据权利要求51-75中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^{4B} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^B$ 、 $-C(=O)R^B$ 、 $-OC(=O)R^B$ 、 $-OC(=O)OR^B$ 、 $-C(=O)NR^B R^B$ 、 $-OC(=O)NR^B R^B$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。

77. 根据权利要求51-76中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^{4B} 独立地是卤素、 $-OR^B$ 或 C_1-C_6 烷基。

78. 根据权利要求51-77中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^{4B} 独立地是 $-OR^B$ 。

79. 根据权利要求51-78中的任一项所述的化合物, 其中 n^B 是0、1或2。

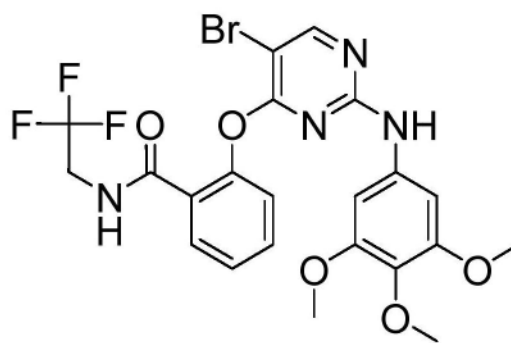
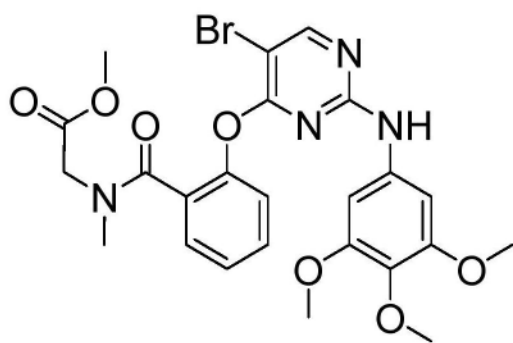
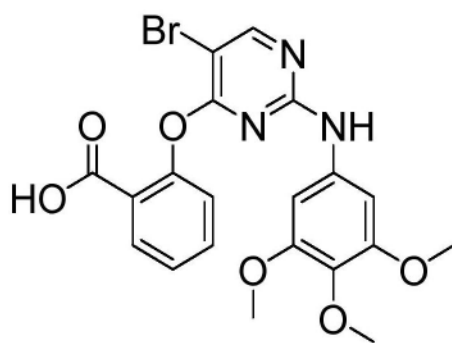
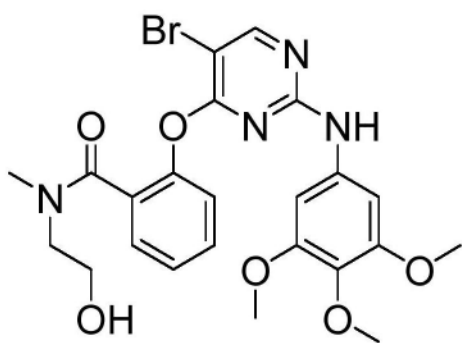
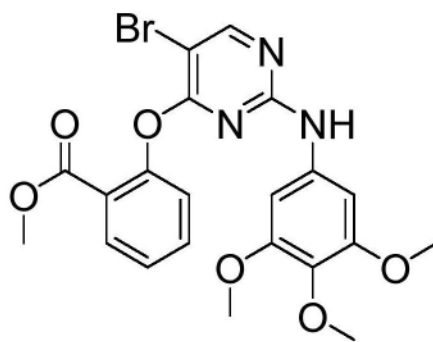
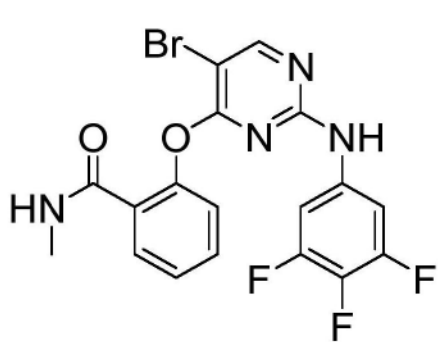
80. 根据权利要求51-79中的任一项所述的化合物, 其中 n^B 是0或1。

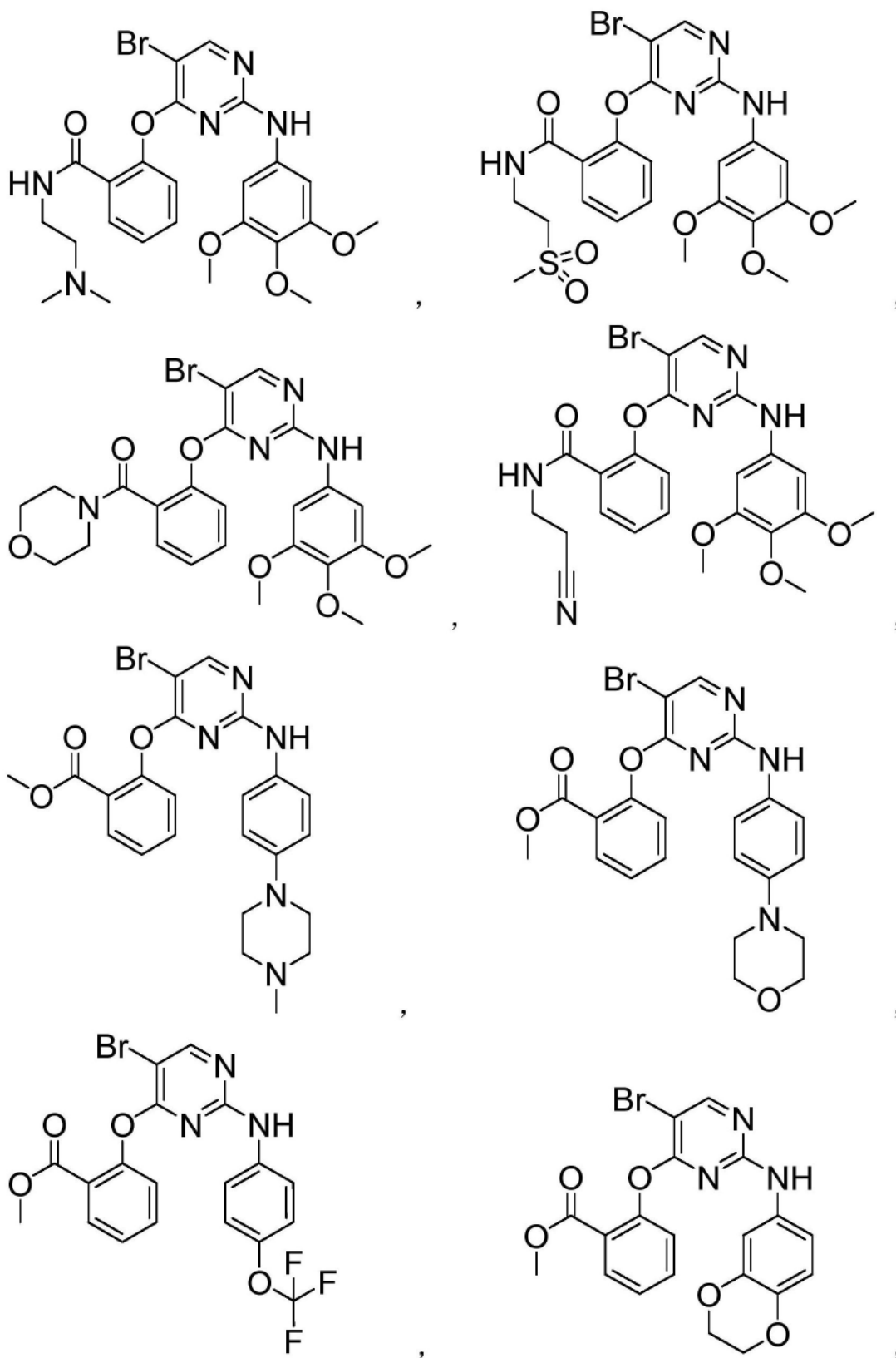
81. 根据权利要求51-80中的任一项所述的化合物, 其中 n^B 是0。

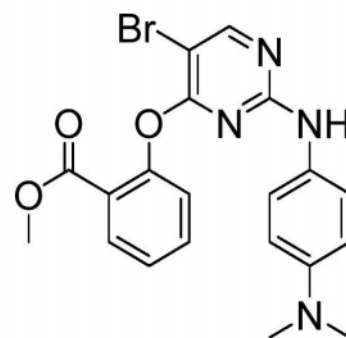
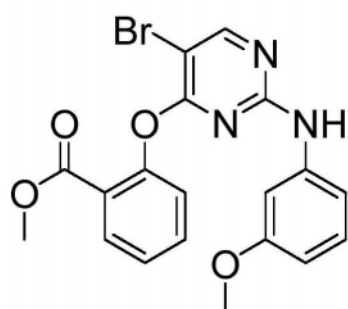
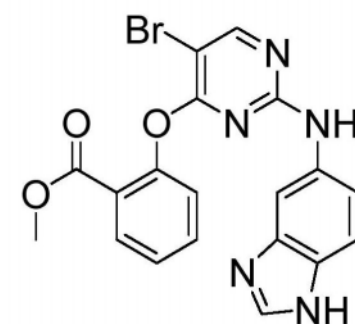
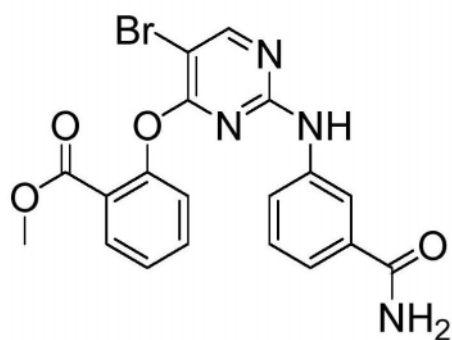
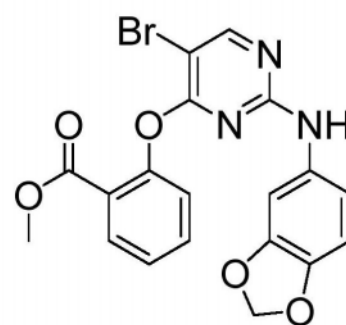
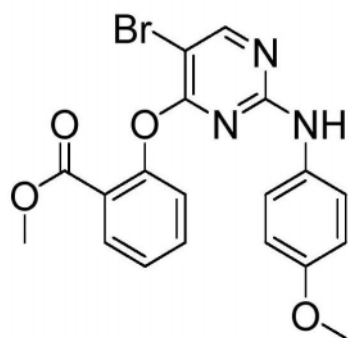
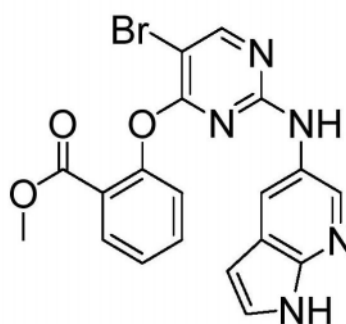
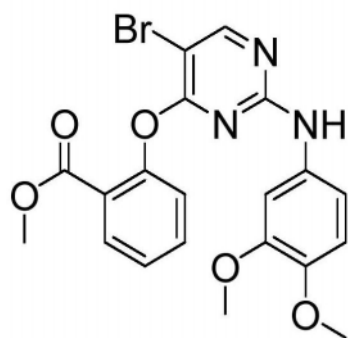
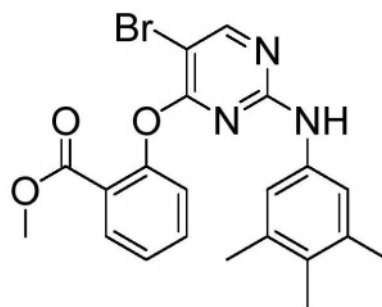
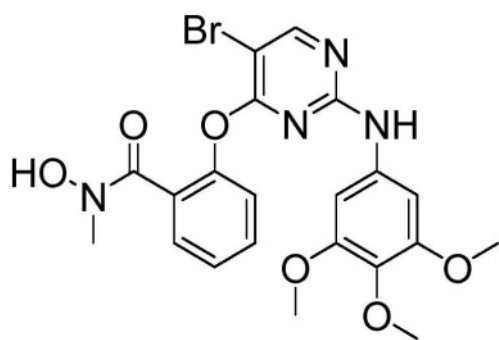
82. 根据权利要求51-81中的任一项所述的化合物, 其中 R^{5B} 是H或F。

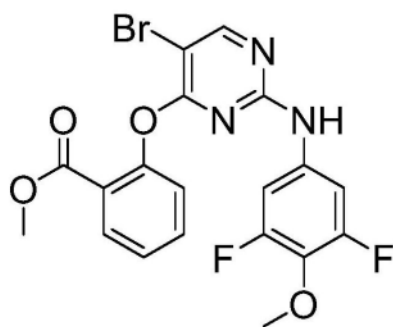
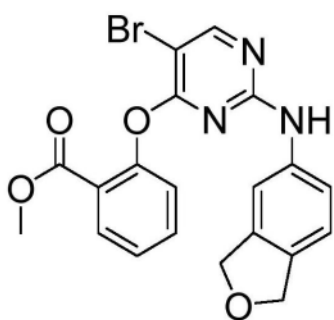
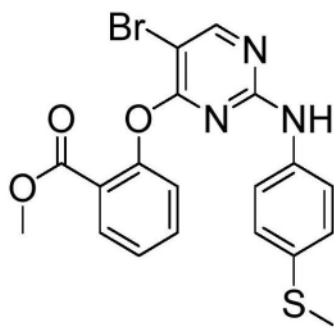
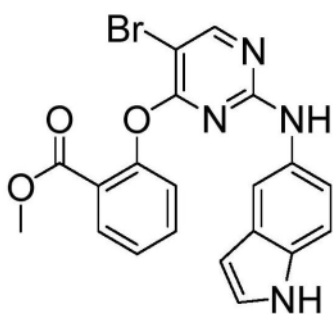
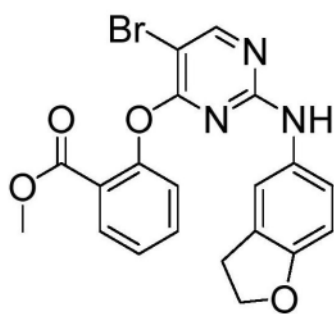
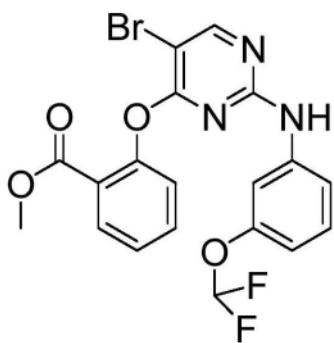
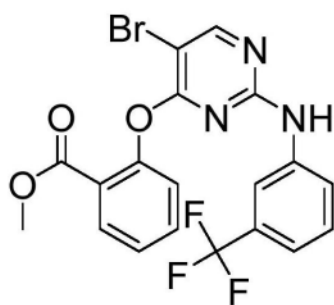
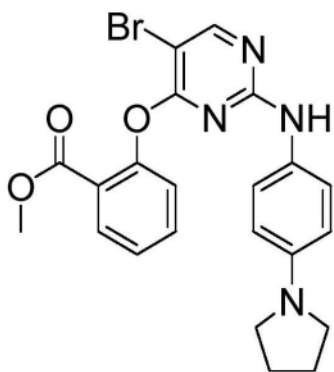
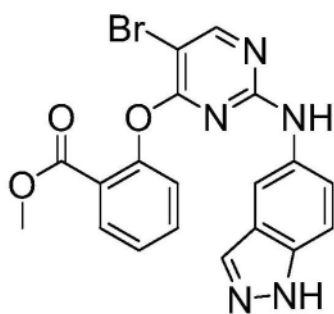
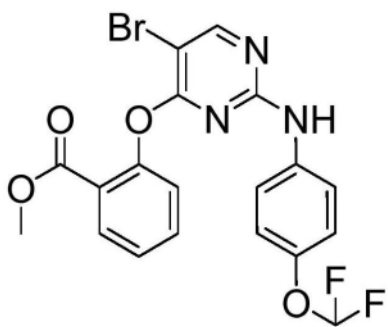
83. 根据权利要求51-82中的任一项所述的化合物, 其中 R^{5B} 是H。

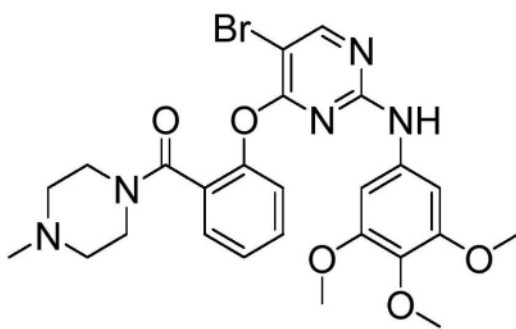
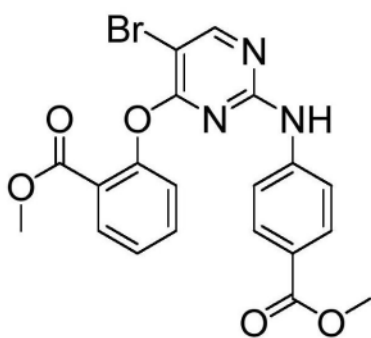
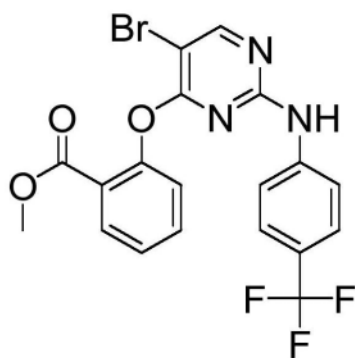
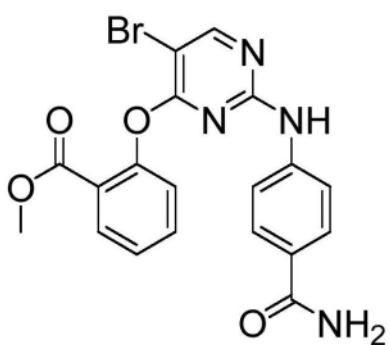
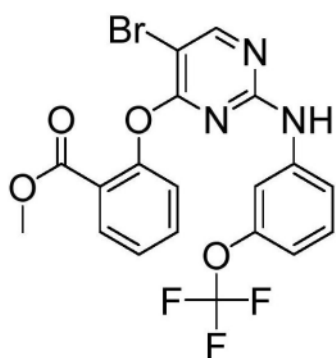
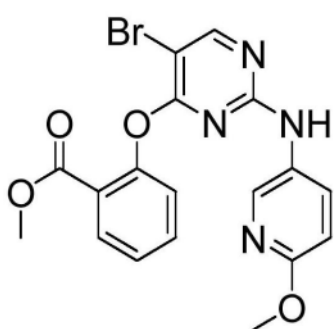
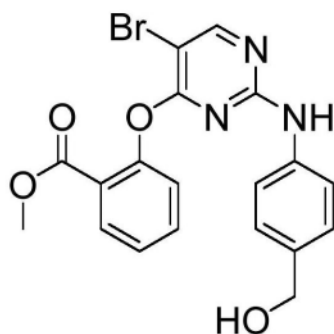
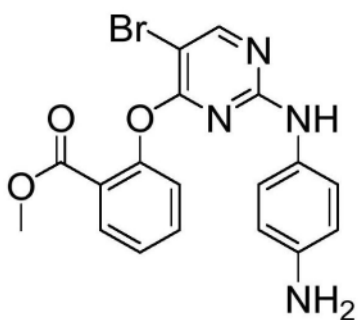
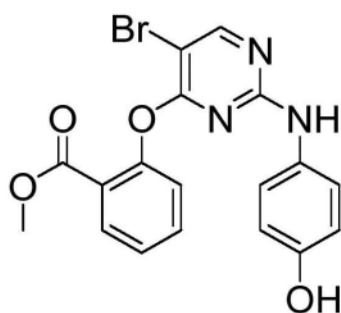
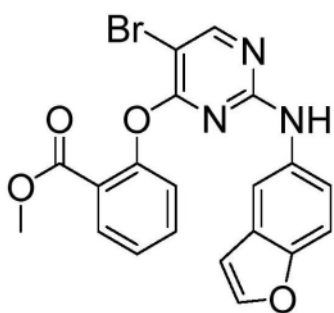
84. 一种化合物, 其具有下述结构:

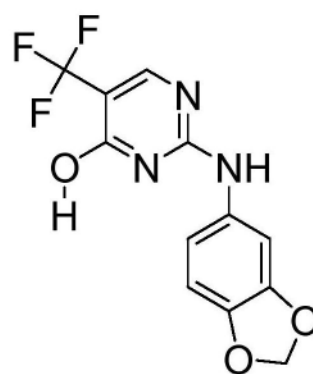
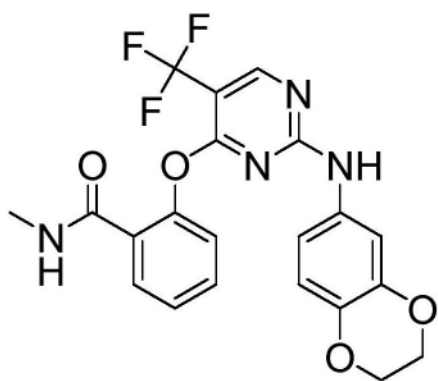
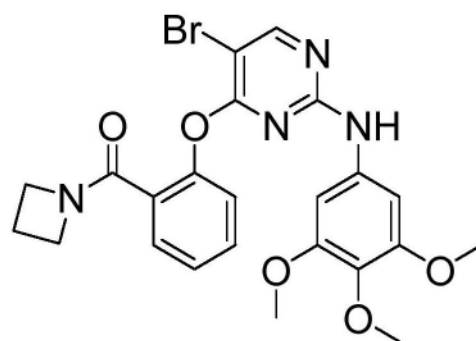
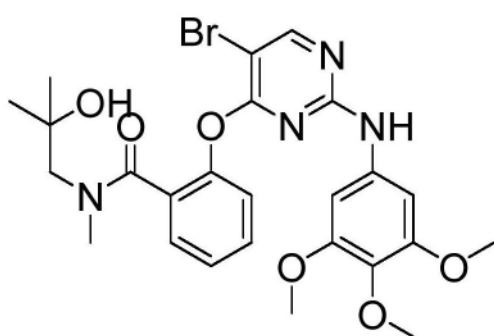
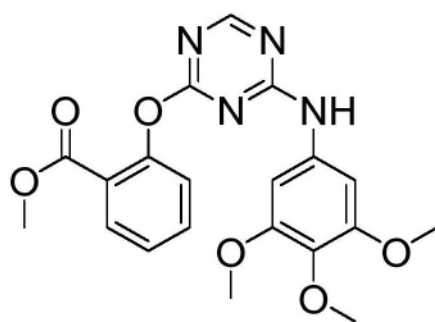
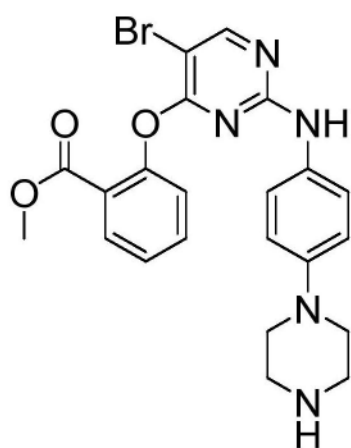
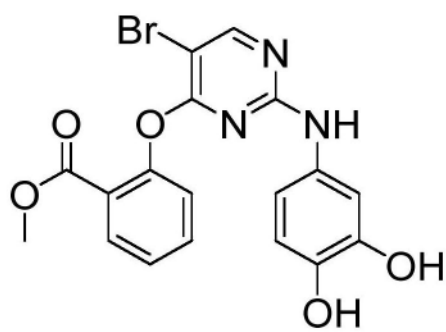
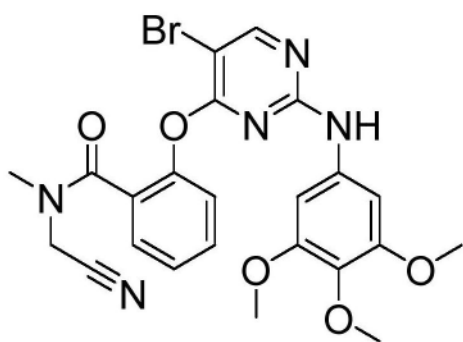




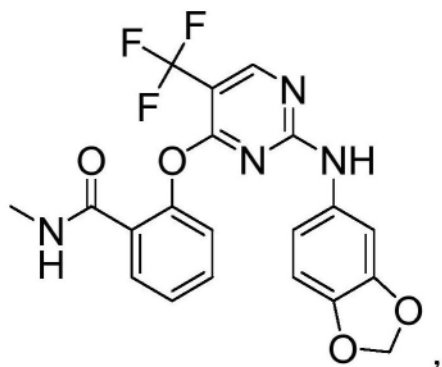






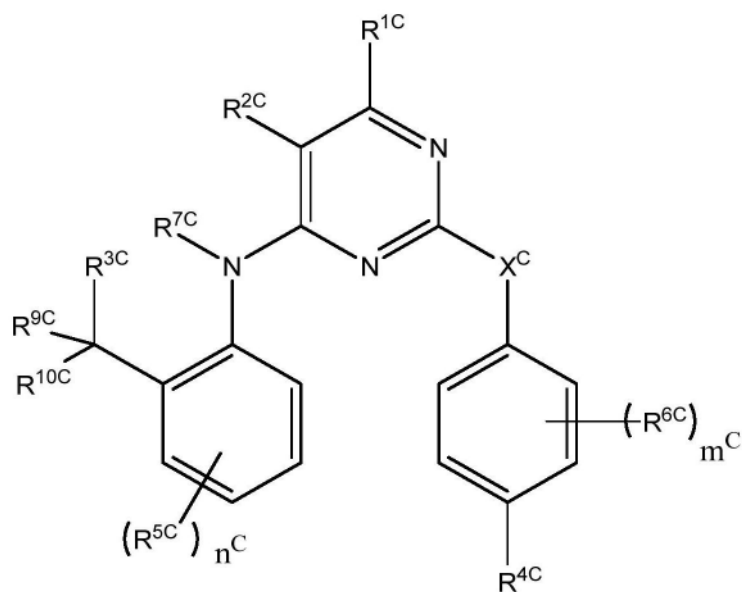


或



或其可药用盐。

85. 一种化合物, 其具有式 (IIIC) 的结构:



式(IIIC)

其中:

R^{1C} 是 H、取代或未取代的烷基或卤素;

R^{2C} 是 H、卤素、取代或未取代的烷基或取代或未取代的卤代烷基;

R^{3C} 是 $-NR^C R^C$ 、 $-OR^C$ 、 $-O(C=O)R^C$ 、 $-O(C=O)NR^C R^C$ 、 $-NR^C(C=O)NR^C R^C$ 、 $-NR^C(C=O)R^C$ 或 $-SR^C$;

R^{4C} 是 $-NR^{41C}R^{42C}$ 、 $-OR^{43C}$ 、 $-C(=O)OR^{44C}$ 、 $-C(=O)NR^C R^C$ 或 $-NR^C(C=O)R^C$;

每个 R^{5C} 和 R^{6C} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^C$ 、 $-SR^C$ 、 $-S(=O)R^C$ 、 $-S(=O)_2R^C$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^C R^C$ 、 $-NR^C S(=O)_2R^C$ 、 $-S(=O)_2NR^C R^C$ 、 $-C(=O)R^C$ 、 $-OC(=O)R^C$ 、 $-C(=O)C(=O)R^C$ 、 $-C(=O)OR^C$ 、 $-C(=O)NR^C OR^C$ 、 $-OC(=O)OR^C$ 、 $-C(=O)NR^C R^C$ 、 $-OC(=O)NR^C R^C$ 、 $-NR^C C(=O)NR^C R^C$ 、 $-NR^C S(=O)_2NR^C R^C$ 、 $-NR^C C(=O)R^C$ 、 $-NR^C C(=O)OR^C$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

R^{7C} 是 H 或取代或未取代的烷基;

X^C 是 $-O-$ 或 $-NR^{8C}-$;

R^{8C} 是 H 或取代或未取代的烷基;

R^{9C} 和 R^{10C} 各自独立地是 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

或者 R^{9C} 和 R^{10C} 与它们附连到的碳原子合在一起形成取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基；

R^{41C} 和 R^{42C} 各自独立地是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个 R^{45C} 取代；

或者 R^{41C} 和 R^{42C} 与它们附连到的氮原子合在一起形成取代或未取代的杂环烷基；

R^{43C} 是氢、-CN、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个 R^{45C} 取代；

R^{44C} 是取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

每个 R^{45C} 独立地是氧代基、卤素、-CN、-OR^C、-S(=O)₂R^C、-S(=O)₂NR^CR^C、-C(=O)R^C、-OC(=O)R^C、-C(=O)OR^C、-OC(=O)OR^C、-C(=O)NR^CR^C、-OC(=O)NR^CR^C、-NR^CC(=O)NR^CR^C、-NR^CC(=O)R^C、烷基、卤代烷基或羟基烷基；

每个 R^C 独立地是H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

n^C 是0-4的整数；

m^C 是0-4的整数；并且

前提是当 R^{4C} 是-OMe并且 R^{2C} 是卤素时， R^{3C} 不是OH，

或其可药用盐。

86. 根据权利要求85所述的化合物，其中 R^{1C} 是H或卤素。

87. 根据权利要求85或86所述的化合物，其中 R^{1C} 是H或F。

88. 根据权利要求85-87中的任一项所述的化合物，其中 R^{1C} 是H。

89. 根据权利要求85-88中的任一项所述的化合物，其中 R^{2C} 是卤素或C₁-C₆卤代烷基。

90. 根据权利要求85-89中的任一项所述的化合物，其中 R^{2C} 是Br、Cl或-CF₃。

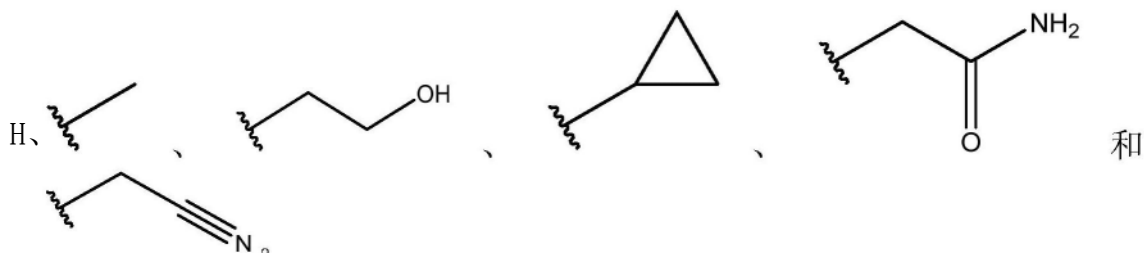
91. 根据权利要求85-90中的任一项所述的化合物，其中 R^{2C} 是Br。

92. 根据权利要求85-91中的任一项所述的化合物，其中 R^{3C} 是-NR^CR^C、-OR^C、-O(C=O)R^C或-O(C=O)NR^CR^C。

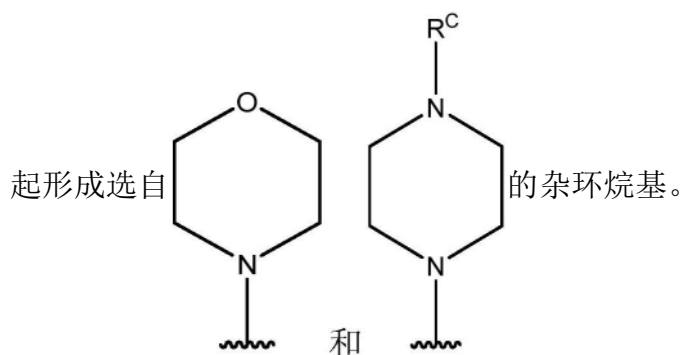
93. 根据权利要求85-92中的任一项所述的化合物，其中 R^{3C} 是-NR^CR^C或-O(C=O)NR^CR^C。

94. 根据权利要求85-93中的任一项所述的化合物，其中 R^{3C} 是-NR^CR^C，并且每个 R^C 独立地是氢、取代或未取代的C₁-C₆烷基或取代或未取代的环烷基，或者两个 R^C 与它们附连到的氮原子合在一起形成取代或未取代的杂环烷基。

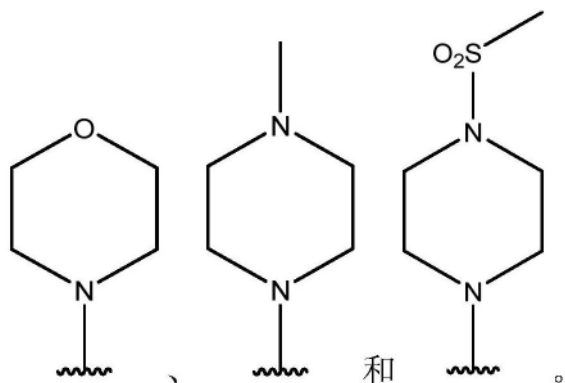
95. 根据权利要求85-94中的任一项所述的化合物，其中 R^{3C} 是-NR^CR^C，每个 R^C 独立地选自



96. 根据权利要求85-94中的任一项所述的化合物，其中 R^{3C} 是-NR^CR^C，并且两个 R^C 合在一



97. 根据权利要求 85 - 94 或 96 中的任一项所述的化合物, 其中 R^{3C} 选自

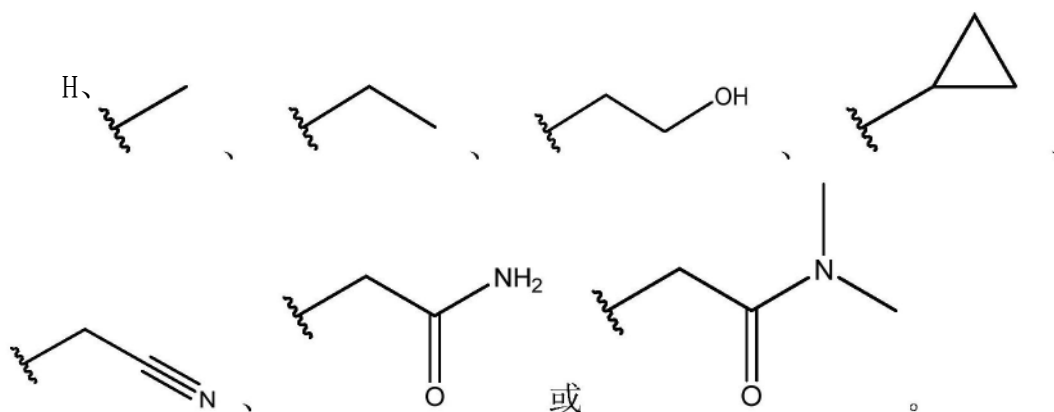


98. 根据权利要求 85-92 中的任一项所述的化合物, 其中 R^{3C} 是 $-OR^C$ 或 $-O(C=O)R^C$ 。

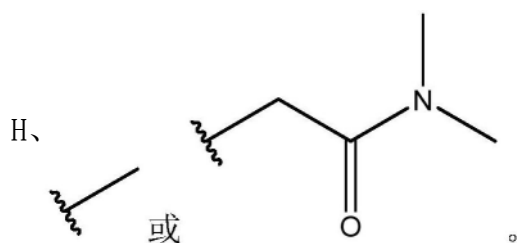
99. 根据权利要求 85-92 或 98 中的任一项所述的化合物, 其中 R^{3C} 是 OR^C , 并且 R^{3C} 的 R^C 是氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。

100. 根据权利要求 85-92 或

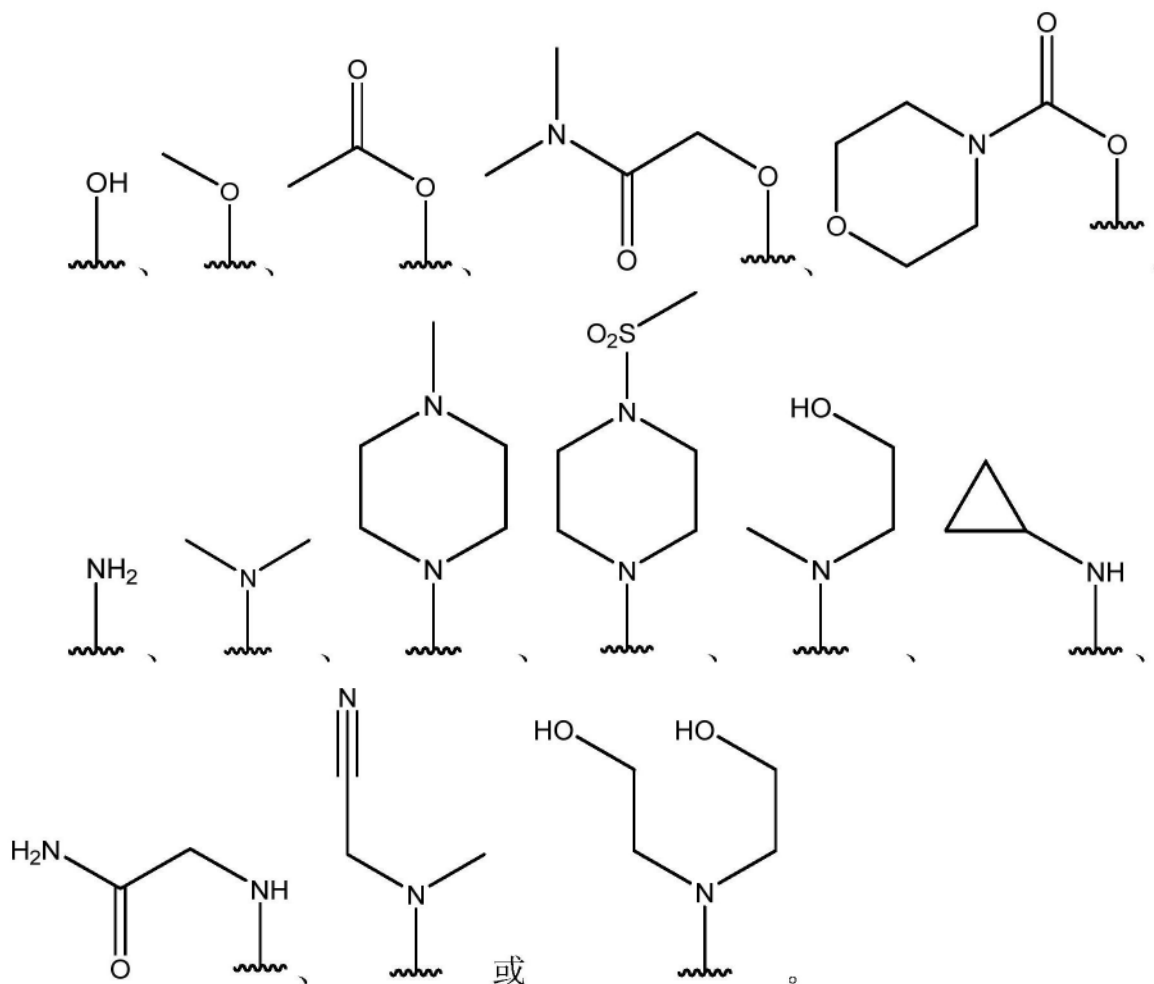
98-99 中的任一项所述的化合物, 其中 R^{3C} 是 $-OR^C$ 或 $-O(C=O)R^C$, 并且 R^{3C} 的 R^C 是



101. 根据权利要求 85-92 或 98-100 中的任一项所述的化合物, 其中 R^{3C} 是 $-OR^C$ 或 $-O(C=O)R^C$, 并且 R^{3C} 的 R^C 是



102. 根据权利要求85-92中的任一项所述的化合物,其中 R^{3C} 是



103. 根据权利要求85-102中的任一项所述的化合物,其中 R^{4C} 是 $-NR^{41C}R^{42C}$ 、 $-OR^{43C}$ 、 $-C(=O)NR^{44C}$ 或 $-NR^{44C}C(=O)R^{45C}$ 。

104. 根据权利要求85-103中的任一项所述的化合物,其中 R^{4C} 是 $-NR^{41C}R^{42C}$ 。

105. 根据权利要求85-104中的任一项所述的化合物,其中 R^{41C} 和 R^{42C} 各自独立地是氢、烷基或环烷基,其中所述烷基或环烷基任选地被一个或多个 R^{45C} 取代;

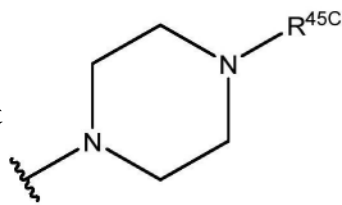
或者 R^{41C} 和 R^{42C} 与它们附连到的氮原子合在一起形成取代或未取代的杂环烷基。

106. 根据权利要求85-105中的任一项所述的化合物,其中每个 R^{41C} 和 R^{42C} 独立地是H、

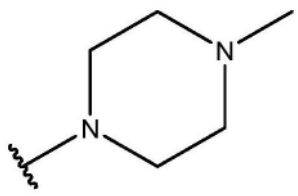


107. 根据权利要求85-105中的任一项所述的化合物,其中 R^{41C} 和 R^{42C} 与它们附连到的氮

原子合在一起形成杂环烷基,其中所述杂环烷基是



108. 根据权利要求85-105或107中的任一项所述的化合物,其中 R^{41C} 和 R^{42C} 与它们附连到的氮原子合在一起形成



109. 根据权利要求85-103中的任一项所述的化合物,其中 R^{4C} 是 $-OR^{43C}$ 。

110. 根据权利要求85-103或109中的任一项所述的化合物,其中 R^{43C} 是氢或任选地被一个或多个 R^{45C} 取代的 C_1-C_6 烷基。

111. 根据权利要求85-103或109-110中的任一项所述的化合物,其中 R^{43C} 是H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 CF_3 。

112. 根据权利要求85-103中的任一项所述的化合物,其中 R^{4C} 是 $-C(=O)NR^{41C}R^{42C}$ 。

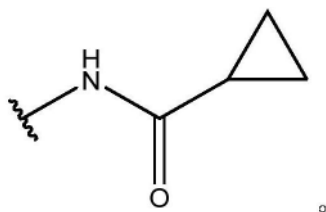
113. 根据权利要求85-103或112中的任一项所述的化合物,其中 R^{41C} 和 R^{42C} 各自独立地是氢、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、或环烷基;其中每个烷基或环烷基独立地任选被一个或多个 R^{45C} 取代。

114. 根据权利要求85-103或112-113中的任一项所述的化合物,其中 R^{41C} 和 R^{42C} 各自独立地是H、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

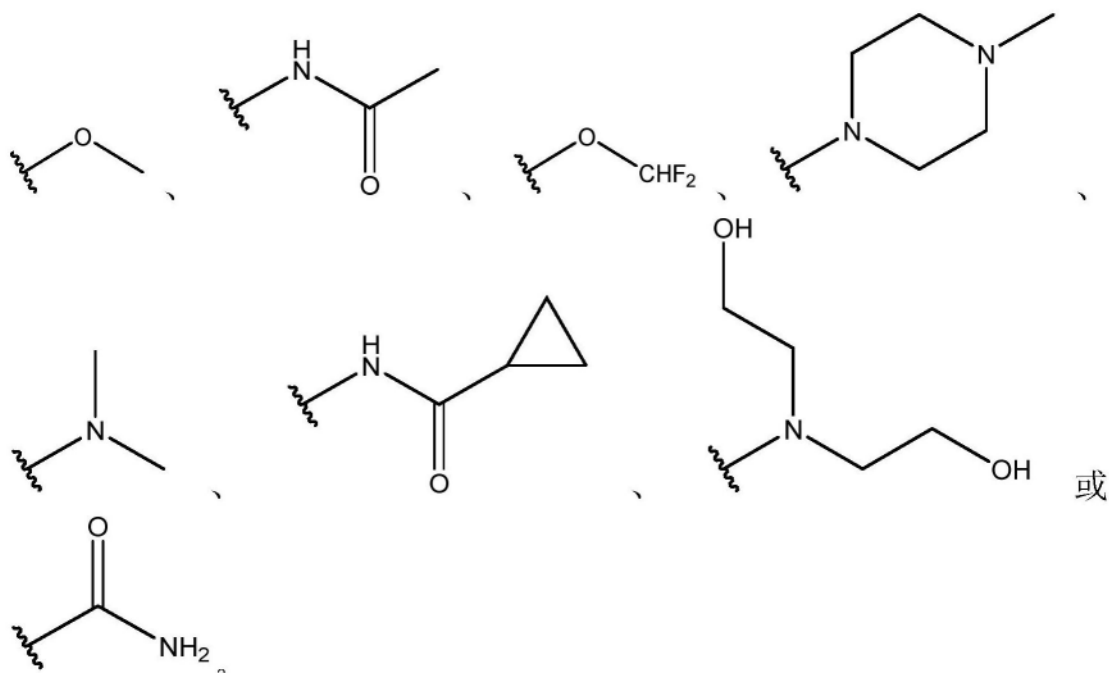
115. 根据权利要求85-103中的任一项所述的化合物,其中 R^{4C} 是 $-NR^C(=O)R^C$ 。

116. 根据权利要求85-103或115中的任一项所述的化合物,其中 R^{4C} 是 $-NR^C(=O)R^C$,并且 R^{4C} 的一个 R^C 是H或 $-CH_3$, R^{4C} 的另一个 R^C 是取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。

117. 根据权利要求85-103或115-116中的任一项所述的化合物,其中 R^{4C} 是



118. 根据权利要求85-103中的任一项所述的化合物,其中 R^{4C} 是



119. 根据权利要求85-118中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^{5C} 独立地是卤素、-CN、-OR^C、-NR^CR^C、-NR^CS(=O)₂R^C、-S(=O)₂NR^CR^C、-OC(=O)OR^C、-C(=O)NR^CR^C、-OC(=O)NR^CR^C、-NR^CC(=O)R^C或取代或未取代的烷基。

120. 根据权利要求85-119中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^{5C} 独立地是卤素、-CN、-OR^C或取代或未取代的烷基。

121. 根据权利要求85-120中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^{5C} 独立地是卤素或-OR^C。

122. 根据权利要求85-121中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^{5C} 独立地是-O(C₁-C₆烷基)。

123. 根据权利要求85-122中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^{5C} 独立地是-OCH₃。

124. 根据权利要求85-123中的任一项所述的化合物, 其中 n^C 是0、1或2。

125. 根据权利要求85-124中的任一项所述的化合物, 其中 n^C 是0或1。

126. 根据权利要求85-125中的任一项所述的化合物, 其中 n^C 是0。

127. 根据权利要求85-126中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^{6C} 独立地是卤素、-CN、-OR^C、-C(=O)R^C、-OC(=O)R^C-C(=O)OR^C、-OC(=O)OR^C、-OC(=O)NR^CR^C或取代或未取代的烷基。

128. 根据权利要求85-127中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^{6C} 独立地是卤素或-OR^C。

129. 根据权利要求85-128中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^{6C} 是-O(C₁-C₆烷基)。

130. 根据权利要求85-129中的任一项所述的化合物, 其中 m^C 是0、1或2。

131. 根据权利要求85-130中的任一项所述的化合物, 其中 m^C 是2。

132. 根据权利要求85-131中的任一项所述的化合物, 其中 m^C 是2并且 R^{6C} 是-OCH₃。

133. 根据权利要求85-130中的任一项所述的化合物, 其中 m^C 是0或1。

134. 根据权利要求85-130或133中的任一项所述的化合物, 其中 m^C 是0。

135. 根据权利要求85-134中的任一项所述的化合物, 其中 R^{7c} 是H或 $-CH_3$ 。

136. 根据权利要求85-135中的任一项所述的化合物, 其中R^{7C}是H。

137. 根据权利要求85-136中的任一项所述的化合物, 其中 X^C 是 $-NR^8-$ 。

138. 根据权利要求85-137中的任一项所述的化合物, 其中R^{8c}是H或-CH₃。

139. 根据权利要求85-138中的任一项所述的化合物, 其中R^{8C}是H。

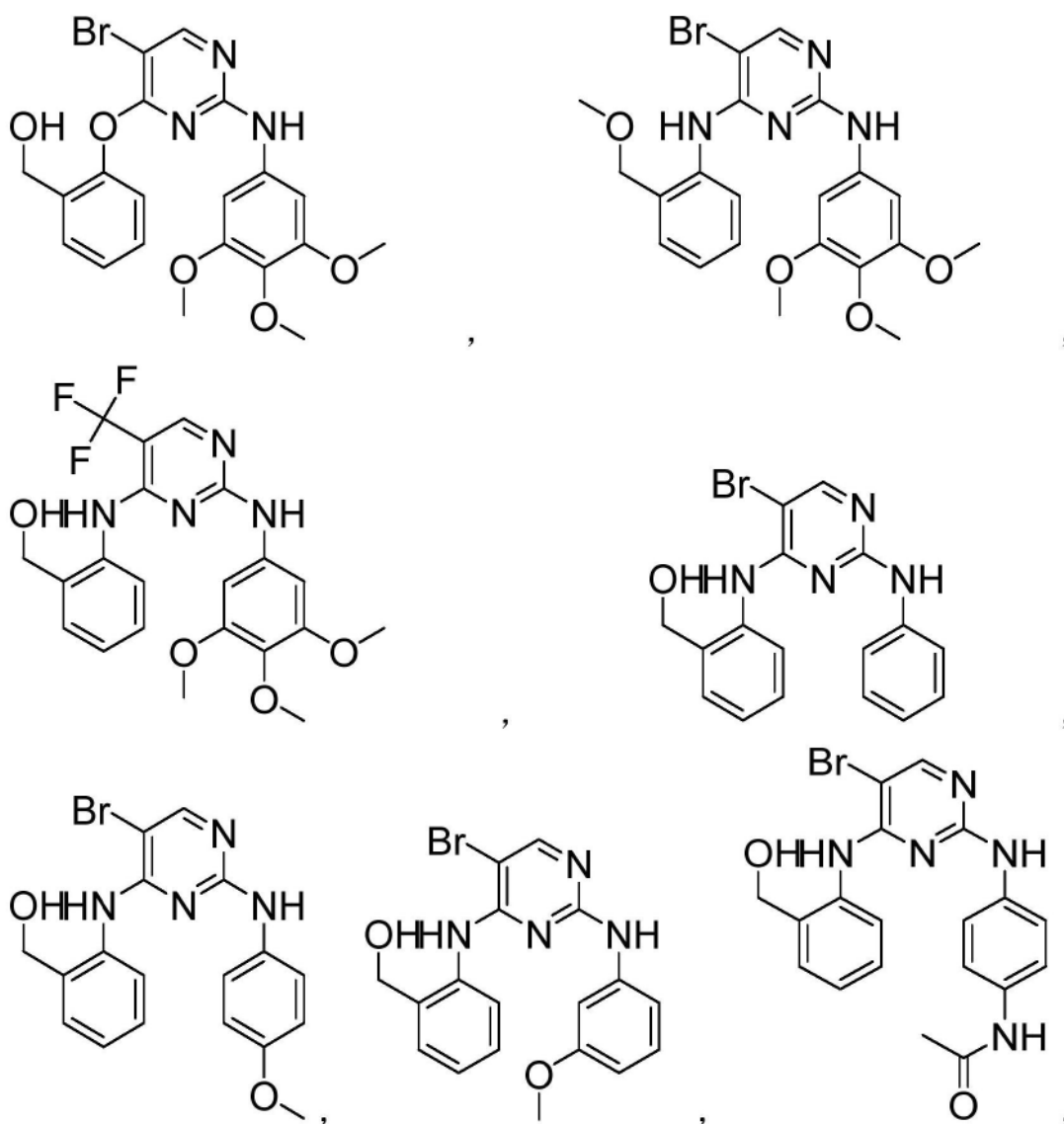
140. 根据权利要求85-139中的任一项所述的化合物, 其中R^{9C}和R^{10C}各自独立地是H或取代或未取代的烷基。

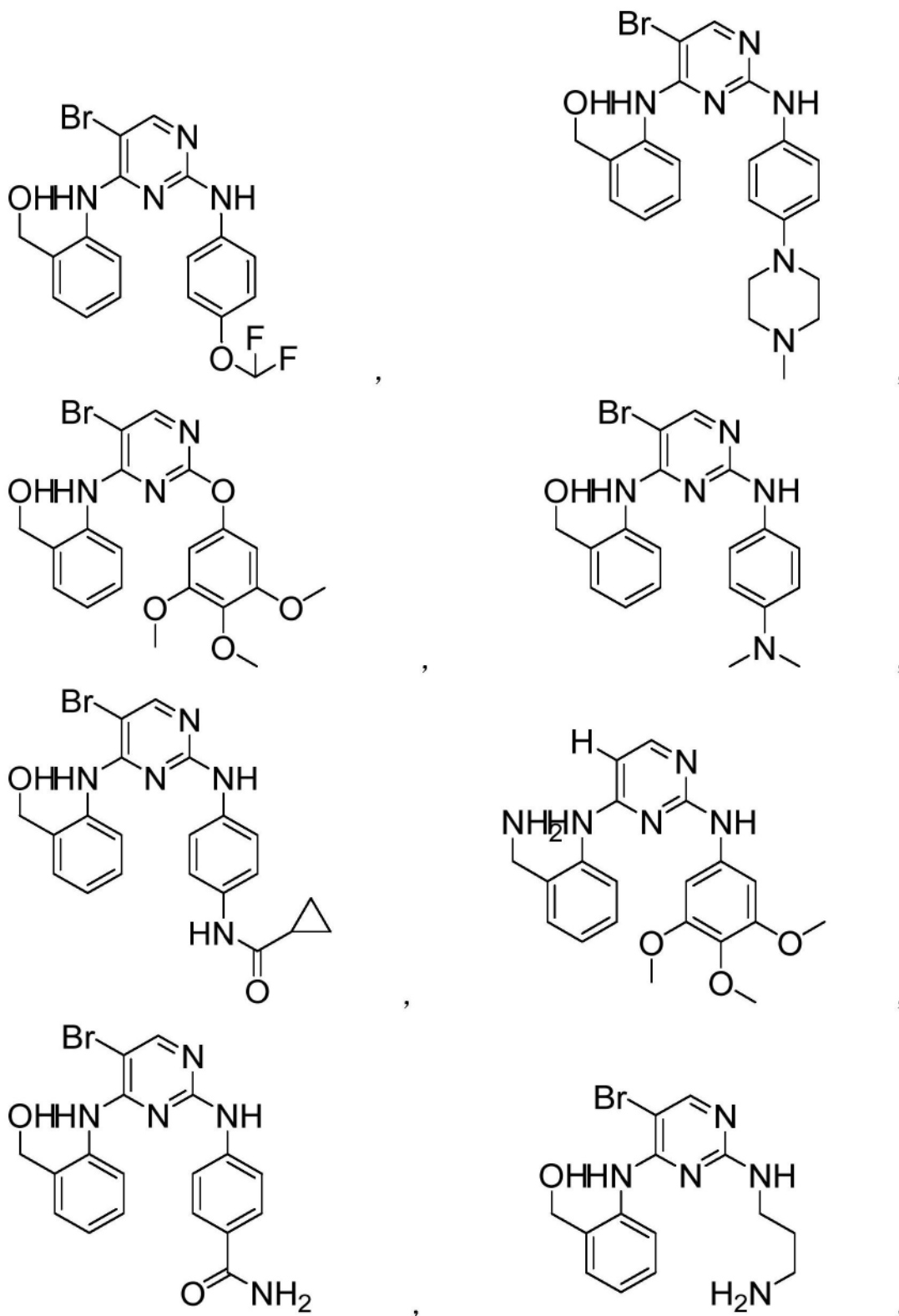
141. 根据权利要求85-140中的任一项所述的化合物, 其中R^{9c}和R^{10c}各自独立地是H或C₁-C₆烷基。

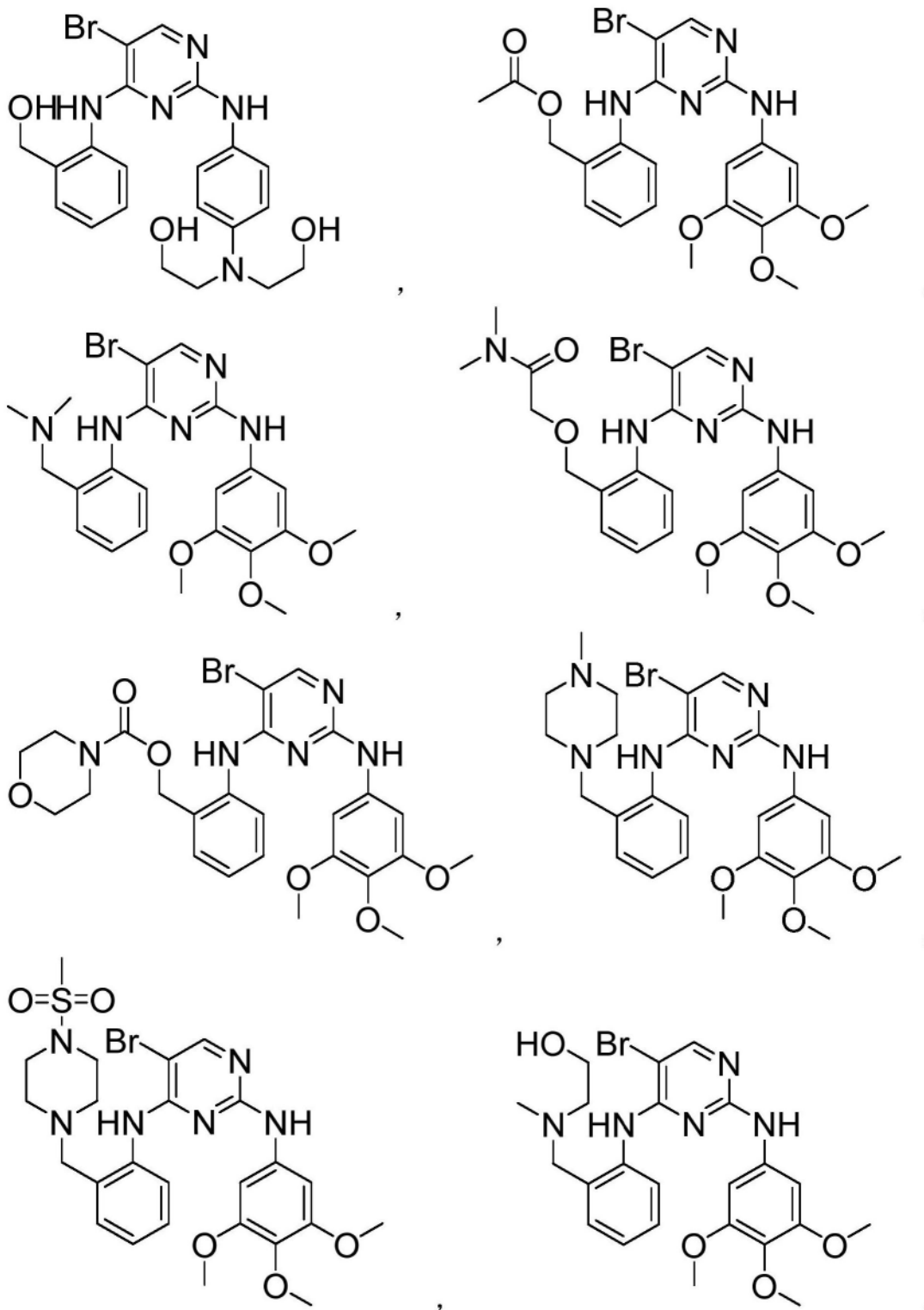
142. 根据权利要求85-141中的任一项所述的化合物, 其中 R^{9C} 是 $-CH_3$ 并且 R^{10C} 是H。

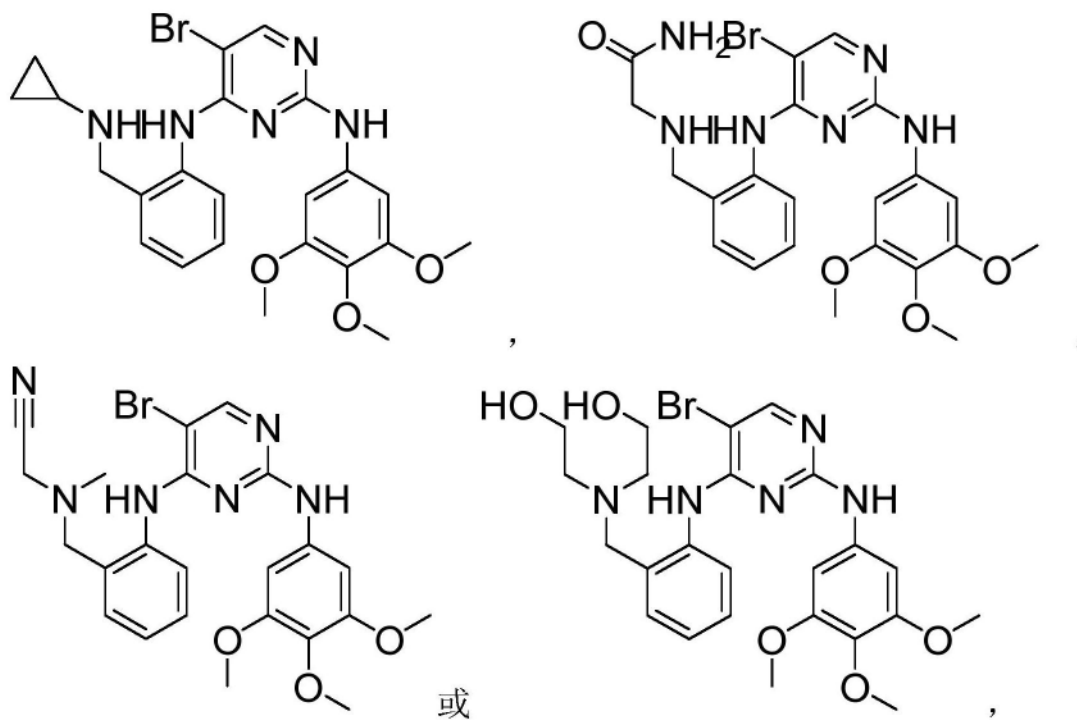
143. 根据权利要求85-141中的任一项所述的化合物, 其中 R^{9C} 和 R^{10C} 各自是H。

144. 一种化合物, 其具有下述结构:



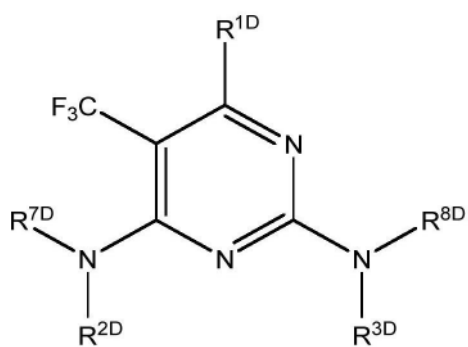






或其可药用盐。

145. 一种化合物, 其具有式 (IVD) 的结构:

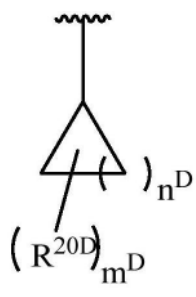


式(IVD)

其中:

R^{1D} 是 H 或卤素;

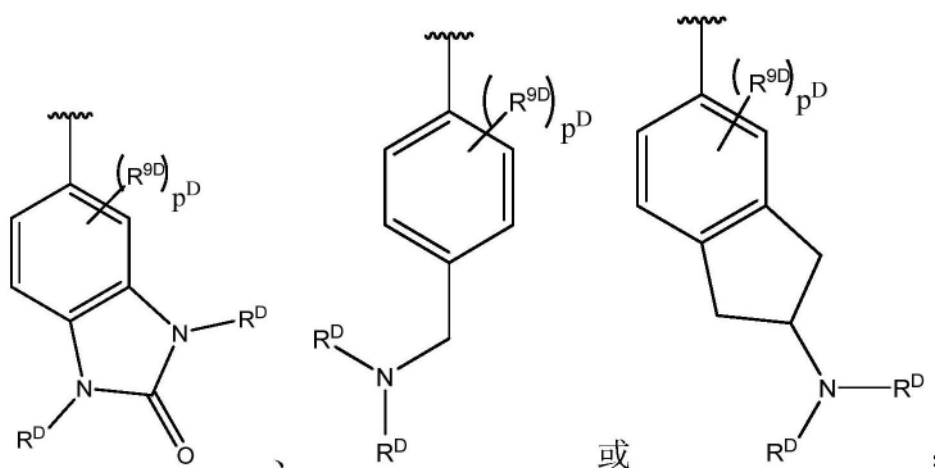
R^{2D} 是



m^D 是 1 至 3 的整数;

n^D 是 1 至 6 的整数;

R^{3D} 是



R^{7D} 和 R^{8D} 各自独立地是H或取代或未取代的烷基；

每个 R^{9D} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^D$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^D$ 、 $-\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^D$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{NR}^D\text{C}(=\text{O})\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{NR}^D\text{C}(=\text{O})\text{R}^D$ 、烷基、卤代烷基或羟基烷基；

p^D 是0至2的整数；

每个 R^{20D} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^D$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^D$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{NR}^D\text{C}(=\text{O})\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{NR}^D\text{C}(=\text{O})\text{R}^D$ 、烷基、卤代烷基或羟基烷基；

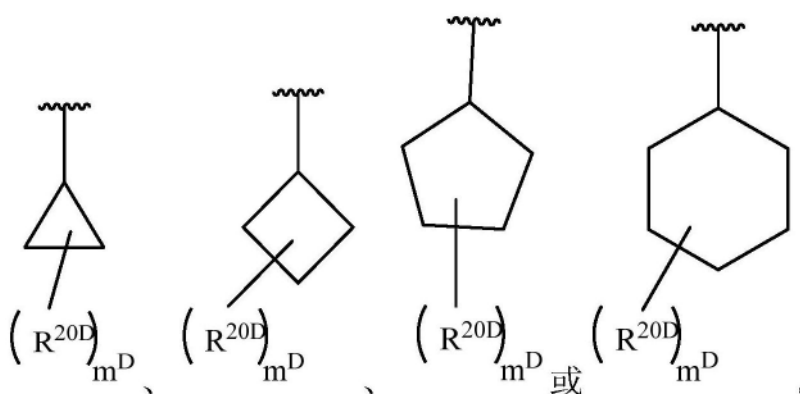
每个 R^D 独立地是H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基，

或其可药用盐。

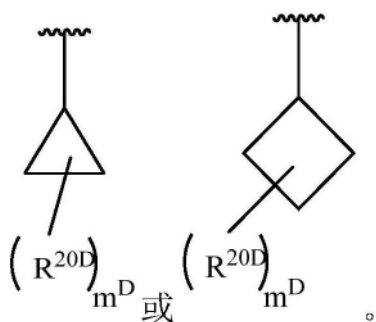
146. 根据权利要求145所述的化合物，其中 R^{1D} 是H或氟。

147. 根据权利要求145或146中的任一项所述的化合物，其中 R^{1D} 是H。

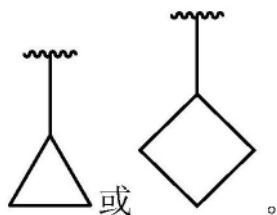
148. 根据权利要求145-147中的任一项所述的化合物，其中 R^{2D} 是



149. 根据权利要求145-148中的任一项所述的化合物，其中 R^2 是



150. 根据权利要求145-149中的任一项所述的化合物,其中 R^2 是



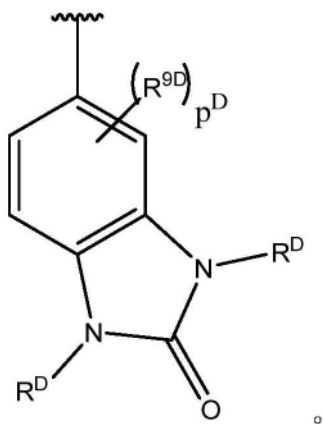
151. 根据权利要求145-149中的任一项所述的化合物,其中每个 R^{20D} 独立地是卤素、-CN、-OR^D、-C(=O)R^D、-OC(=O)R^D、-OC(=O)OR^D、-OC(=O)NR^DR^D、-NR^DC(=O)R^D或C₁-C₆烷基。

152. 根据权利要求145-149或151中的任一项所述的化合物,其中每个 R^{20D} 独立地是卤素、-CN、-OR^D或C₁-C₆烷基。

153. 根据权利要求145-149或151-152中的任一项所述的化合物,其中 m^D 是0或1。

154. 根据权利要求145-153中的任一项所述的化合物,其中 m^D 是0。

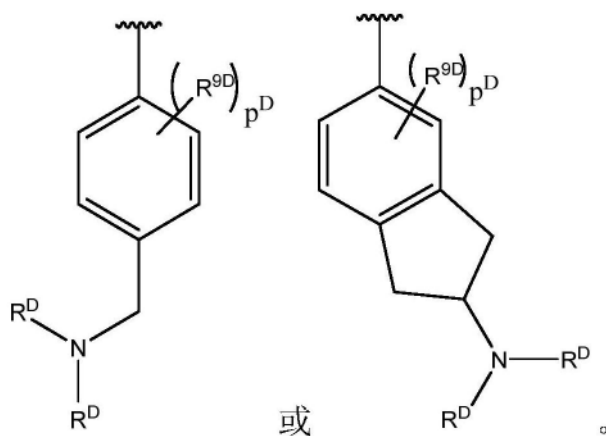
155. 根据权利要求145-154中的任一项所述的化合物,其中 R^{3D} 是



156. 根据权利要求145-155中的任一项所述的化合物,其中每个 R^D 独立地是H或-CH₃。

157. 根据权利要求145-156中的任一项所述的化合物,其中每个 R^D 独立地是H。

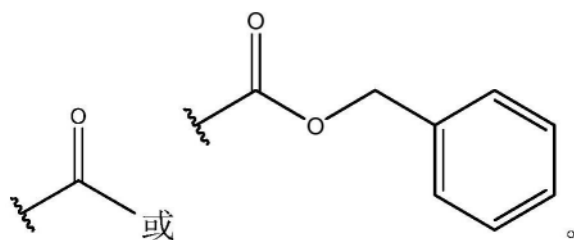
158. 根据权利要求145-154中的任一项所述的化合物,其中 R^{3D} 是



159. 根据权利要求145-154或158中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^D 独立地是氢、 $-C(=O)C_1-C_6$ 烷基、 $-C(=O)OC_1-C_6$ 烷基或 C_1-C_6 烷基, 其中每个 R^D 的每个烷基是取代或未取代的。

160. 根据权利要求145-154或158-159中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^D 和 R^D 独立地是H或 $-CH_3$ 。

161. 根据权利要求145-154或158-159中的任一项所述的化合物, 其中一个 R^D 是H, 一个 R^D 是



162. 根据权利要求145-161中的任一项所述的化合物, 其中 R^{7D} 和 R^{8D} 各自独立地是H或 $-CH_3$ 。

163. 根据权利要求145-162中的任一项所述的化合物, 其中 R^{7D} 和 R^{8D} 各自独立地是H。

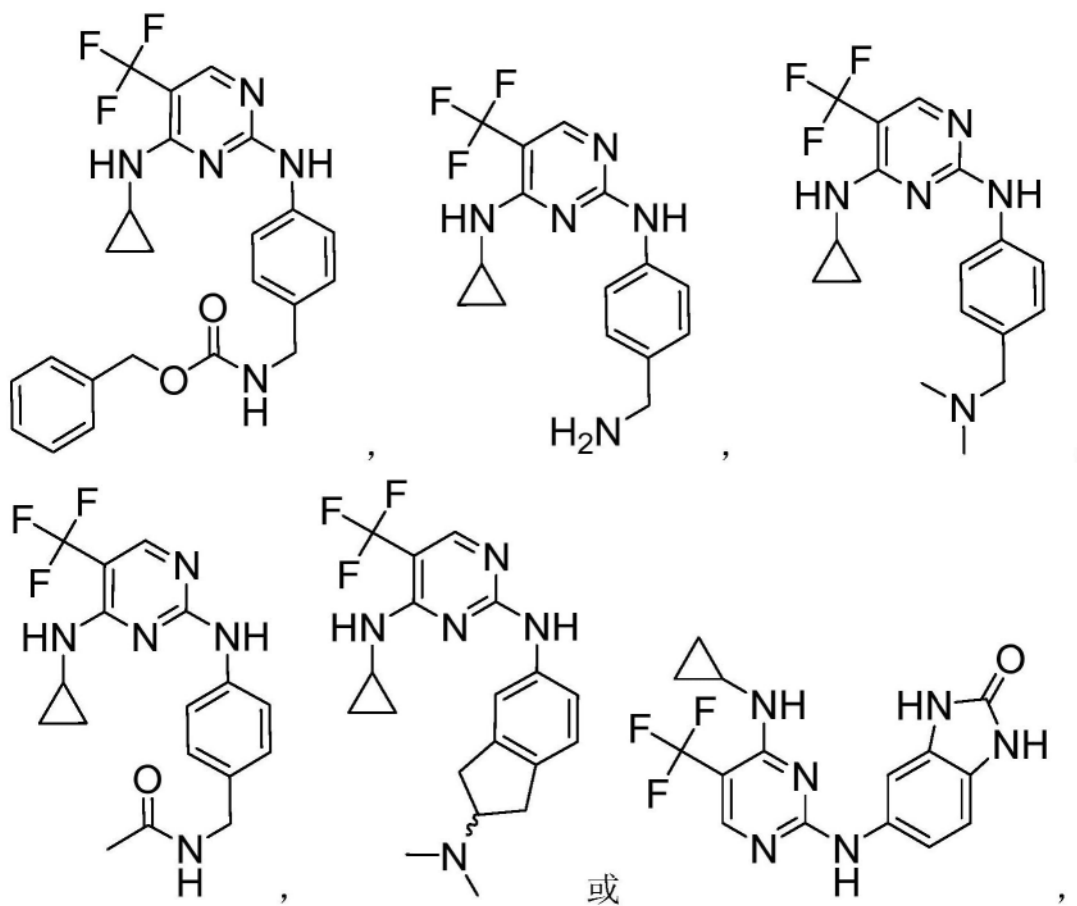
164. 根据权利要求145-163中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^{9D} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^D$ 、 $-NR^D R^D$ 、 $-C(=O)R^D$ 、 $-OC(=O)R^D$ 、 $-OC(=O)OR^D$ 、 $-C(=O)NR^D R^D$ 、 $-NR^D C(=O)R^D$ 或 C_1-C_6 烷基。

165. 根据权利要求145-164中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^{9D} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^D$ 或 C_1-C_6 烷基。

166. 根据权利要求145-165中的任一项所述的化合物, 其中 p^D 是0或1。

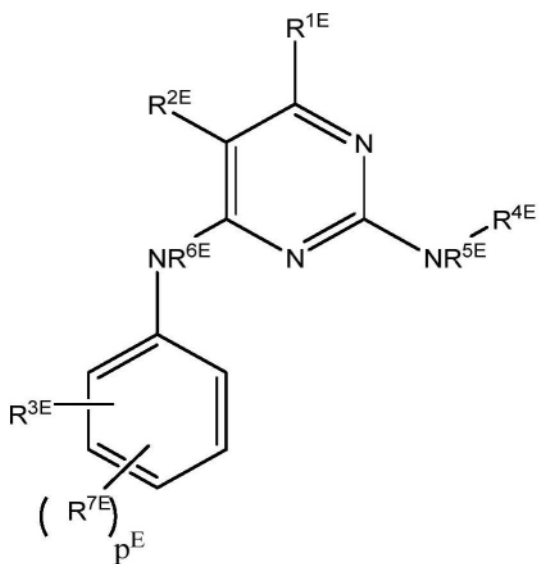
167. 根据权利要求145-166中的任一项所述的化合物, 其中 p^D 是0。

168. 一种化合物, 其具有下述结构:



或其可药用盐。

169. 一种化合物, 其具有式 (VE) 的结构:

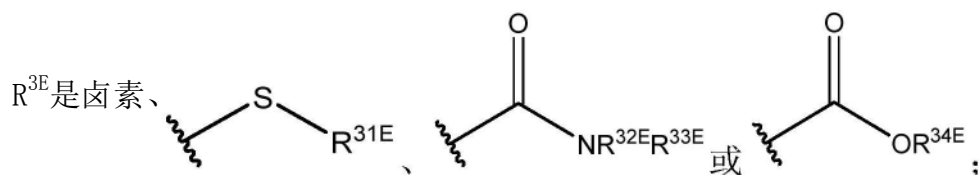


式(VE)

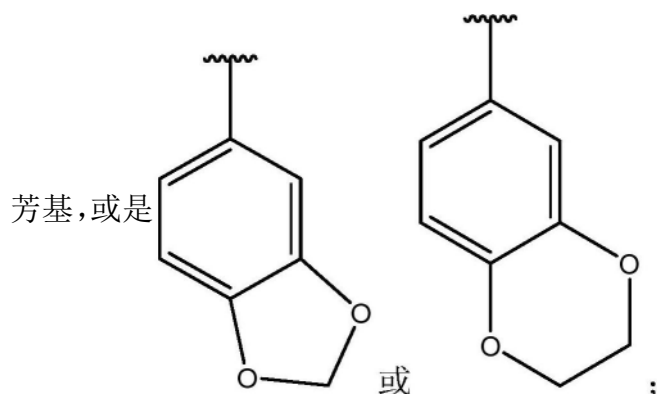
其中:

$\text{R}^{1\text{E}}$ 是 H、腈基或卤素;

$\text{R}^{2\text{E}}$ 是卤素、腈基、甲基、环丙基或 -CF_3 ;



R^{4E}是被一个或多个-OR^{35E}、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基取代的



R^{5E} 和 R^{6E} 各自独立地是H或 C_1-C_6 烷基;

每个R^{7E}独立地是卤素、-CN、-OR^E、-S(=O)₂R^E、-NR^ER^E、-S(=O)₂NR^ER^E、-C(=O)R^E、-OC(=O)R^E、-C(=O)OR^E、-OC(=O)OR^E、-C(=O)NR^ER^E、-OC(=O)NR^ER^E、-NR^EC(=O)NR^ER^E、-NR^EC(=O)R^E、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆羟基烷基；

p^E 是 0 至 3 的整数;

R^{31E} 是H、 C_1 - C_6 烷基、或环烷基；

R^{32E}和R^{33E}各自独立地是H、取代或未取代的C₁-C₆烷基、或环烷基；

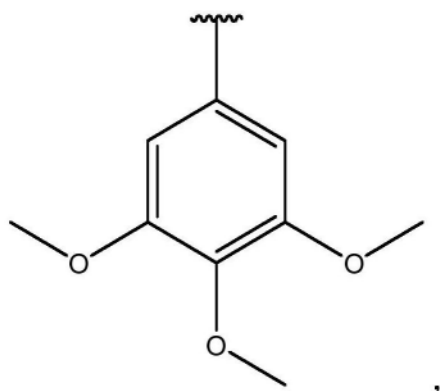
R^{34E} 是H、 C_1 - C_6 烷基、或环烷基；

每个R^{35E}独立地是取代或未取代的烷基或取代或未取代的杂烷基；

每个R^E独立地是氢、C₁-C₆烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个卤素、-OH、-NH₂、取代的氨基、环烷基、氧代基或C₁-C₆烷基取代；

其中当 R^{3E} 是S时, R^{2E} 不是Br;并且

其中当 R^{3E} 是  时, R^{2E} 不是Cl并且 R^{4E} 不是



或其可药用盐。

170. 根据权利要求169所述的化合物, 其中 R^{1E} 是H或F。

171. 根据权利要求169或170中的任一项所述的化合物, 其中 R^{1E} 是H。

172. 根据权利要求169-171中的任一项所述的化合物, 其中 R^{2E} 是Cl、Br或 $-CF_3$ 。

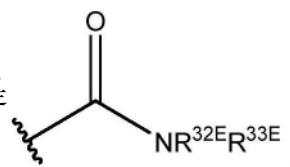
173. 根据权利要求169-172中的任一项所述的化合物, 其中 R^{2E} 是Br或 $-CF_3$ 。

174. 根据权利要求169-173中的任一项所述的化合物, 其中 R^{3E} 是 $-SR^{31E}$ 。

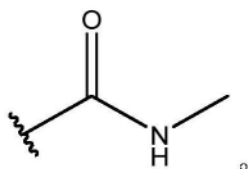
175. 根据权利要求169-174中的任一项所述的化合物, 其中 R^{3E} 是 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 或 $-SCH_2CH_3$ 。

176. 根据权利要求169-175中的任一项所述的化合物, 其中 R^{3E} 是 $-SCH_3$ 。

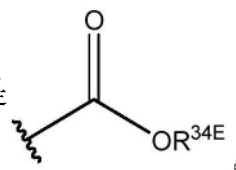
177. 根据权利要求169-173中的任一项所述的化合物, 其中 R^{3E} 是



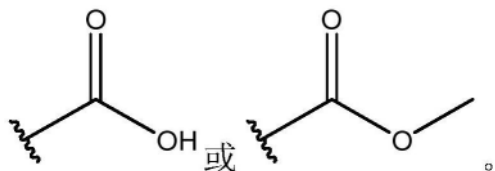
178. 根据权利要求169-173或177中的任一项所述的化合物, 其中 R^{3E} 是



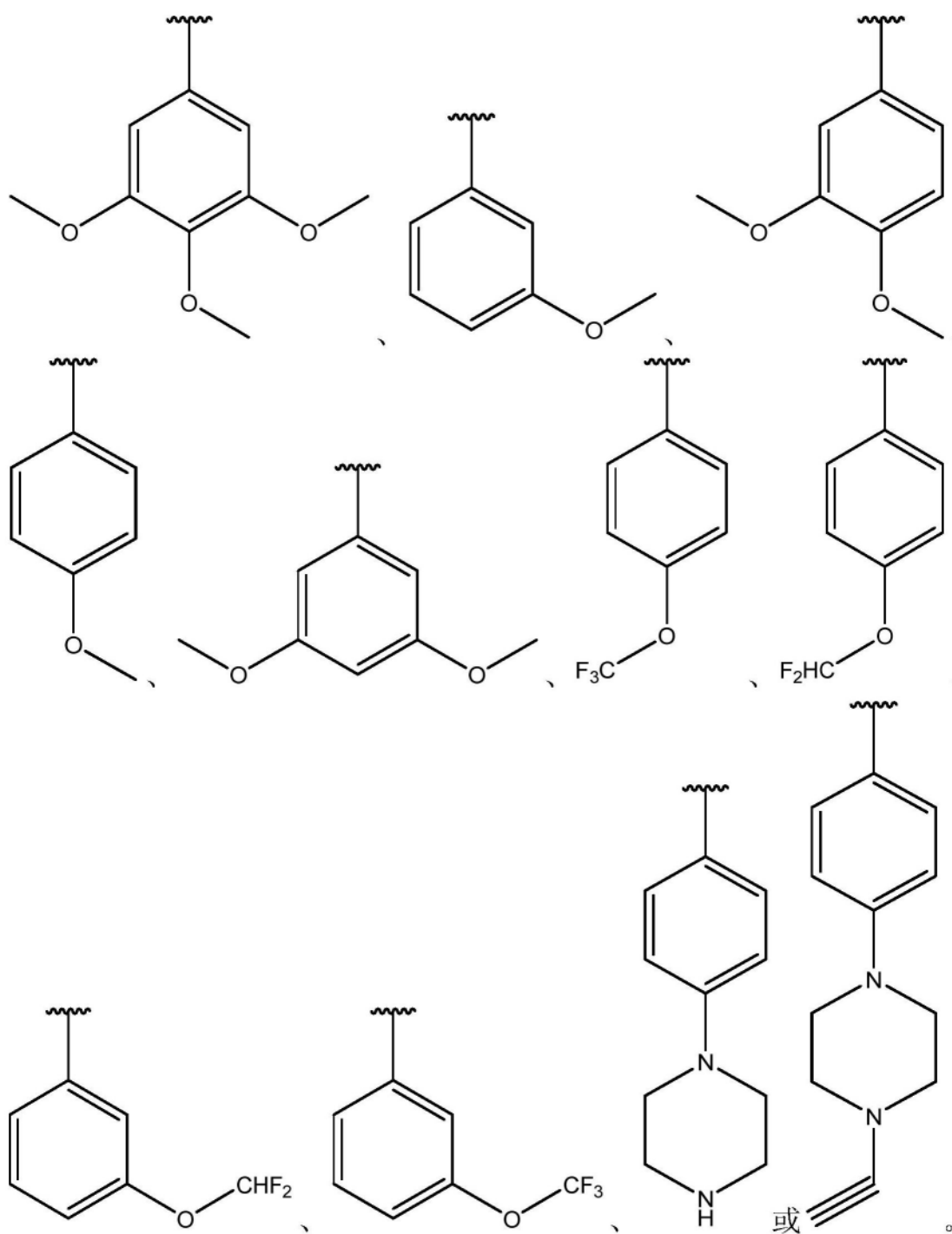
179. 根据权利要求169-173中的任一项所述的化合物, 其中 R^{3E} 是



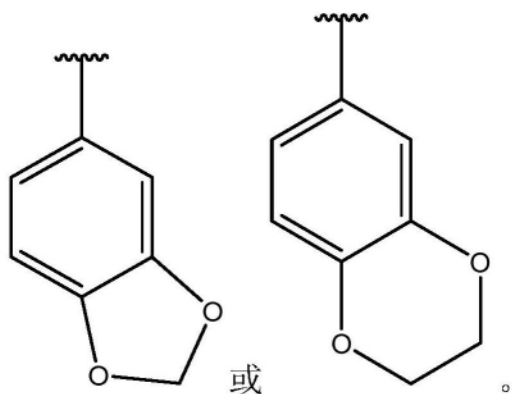
180. 根据权利要求169-173或179中的任一项所述的化合物, 其中 R^{3E} 是



181. 根据权利要求169-180中的任一项所述的化合物, 其中 R^{4E} 是



182. 根据权利要求 169 - 180 中的任一项所述的化合物, 其中 R^{4E} 是



183. 根据权利要求169-182中的任一项所述的化合物, 其中 R^{5E} 和 R^{6E} 各自独立地是H或- CH_3 。

184. 根据权利要求169-183中的任一项所述的化合物, 其中 R^{5E} 和 R^{6E} 各自独立地是H。

185. 根据权利要求169-184中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^{7E} 独立地是卤素、-CN、- OR^E 、- $NR^E R^E$ 、- $C(=O)R^E$ 、- $OC(=O)R^E$ 、- $C(=O)OR^E$ 、- $C(=O)NR^E R^E$ 或 C_1-C_6 烷基。

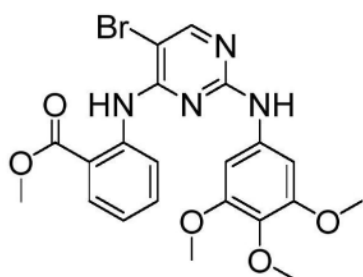
186. 根据权利要求169-185中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^{7E} 独立地是卤素、- OR^E 、- $OC(=O)R^E$ 或 C_1-C_6 烷基。

187. 根据权利要求169-186中的任一项所述的化合物, 其中每个 R^{7E} 独立地是卤素或- OCH_3 。

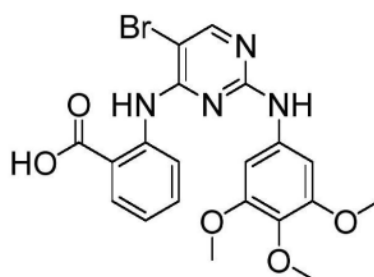
188. 根据权利要求169-187中的任一项所述的化合物, 其中 p^E 是0或1。

189. 根据权利要求169-188中的任一项所述的化合物, 其中 p^E 是0。

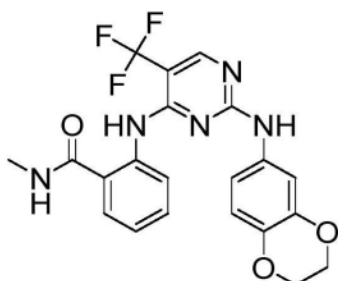
190. 一种化合物, 其具有下述结构:



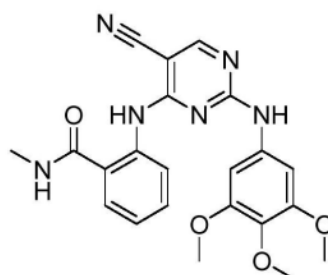
,



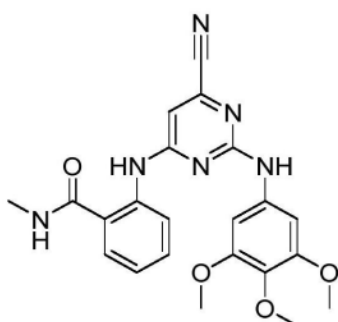
,



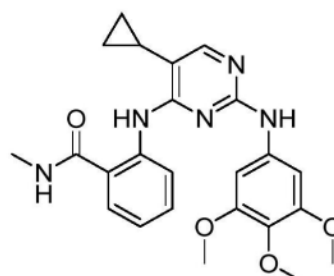
,



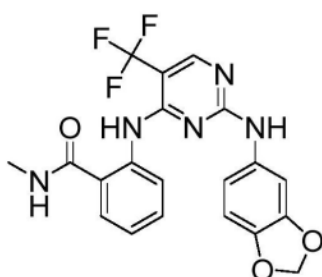
,



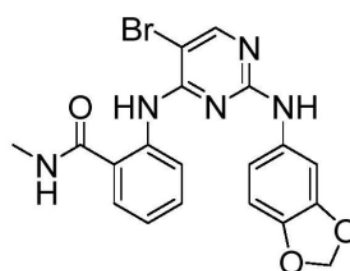
,



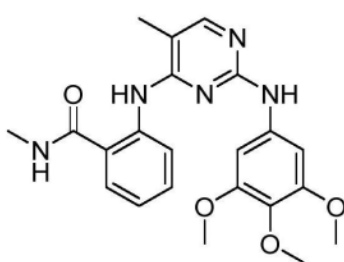
,



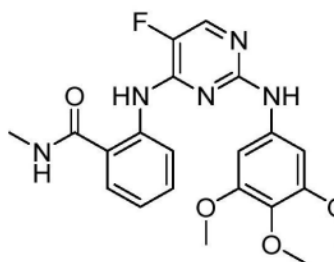
,



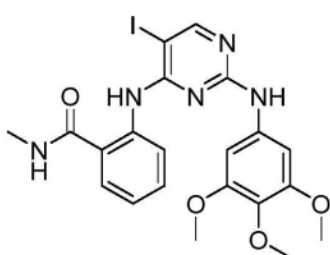
,



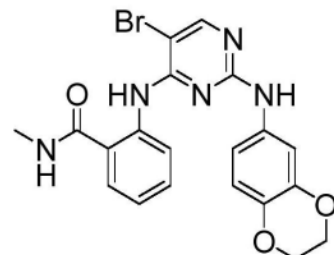
,



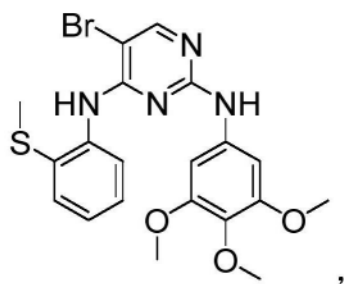
,



,



或



或其可药用盐。

191. 一种药物组合物,其包含前述权利要求中的任一项所述的化合物或其可药用盐和可药用载体。

192. 一种在有需要的受试者中治疗ULK1介导的疾病的方法,所述方法包括向所述受试者给药根据权利要求1-190中的任一项所述的化合物或根据权利要求191所述的药物组合物。

193. 根据权利要求192所述的方法,其中所述ULK1介导的疾病的特征在于异常自噬。

194. 根据权利要求193所述的方法,其中所述异常自噬由治疗诱导。

195. 根据权利要求192-194中的任一项所述的方法,其中所述疾病是癌症。

196. 根据权利要求195所述的方法,其中所述癌症是肺癌、乳腺癌或胰腺癌。

197. 根据权利要求196所述的方法,其中所述肺癌是非小细胞肺癌,所述乳腺癌是三阴性乳腺癌,或者所述胰腺癌是胰腺导管腺癌。

198. 根据权利要求192-194中的任一项所述的方法,其中所述疾病是结节性硬化症(TSC)或淋巴管平滑肌瘤病(LAM)。

199. 根据权利要求192-198中的任一项所述的方法,其中所述化合物与另外的治疗剂共同给药。

200. 根据权利要求199所述的方法,其中所述标准护理疗法是mTOR抑制剂、卡铂、MEK抑制剂或PARP抑制剂。

201. 根据权利要求199-200中的任一项所述的方法,其中所述另外的治疗剂是标准护理疗法。

202. 根据权利要求192-201中的任一项所述的方法,其中给药所述化合物或药物组合物在所述受试者中降解ATG13。

203. 权利要求1-190中的任一项所述的化合物在制备用于治疗ULK1介导的疾病的药物中的用途。

204. 权利要求1-190中的任一项所述的化合物,其用于治疗ULK1介导的疾病。

ULK1/2抑制剂及其使用方法

[0001] 与相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年2月14日提交的题为“ULK1/2抑制剂及其使用方法”(Inhibitors of ULK1/2 and Methods of Using Same)的美国临时申请号62/977,040的优先权,所述临时申请的公开内容整体通过参考并入本文。

[0003] 关于联邦资助的研究的陈述

[0004] 本发明在NIH/NCI授予的T32资助号1T32CA211036的政府支持下做出。美国政府在本发明中具有一定权利。

背景技术

[0005] 自噬是一种消除受损蛋白质、蛋白质复合物和细胞器的中心细胞机制。这种保守的过程除了在胚胎发育期间为维持适合的细胞和组织稳态以及在防御病原体中所需之外,还在细胞对营养剥夺和其他胁迫的反应中发挥至关重要的作用。自噬途径的缺陷与包括传染病、神经变性障碍和癌症在内的某些人类病理有关。尽管具有这些高度保守的基本细胞功能,但对于不同运载物如何启动自噬的分子和生化细节以及从自噬体启动到最终与溶酶体融合的步骤的协调,仍知之甚少。

发明内容

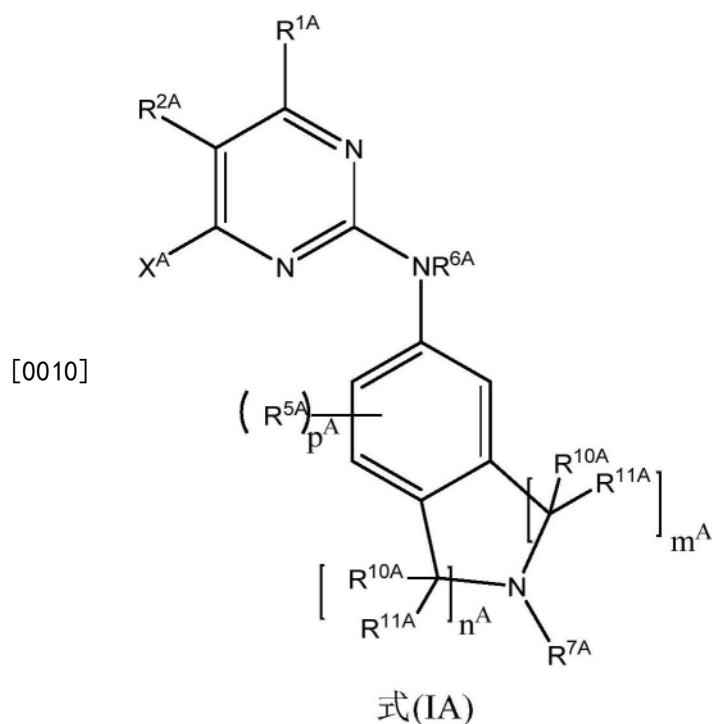
[0006] 本文提供了unc-51样自噬活化激酶(ULK)蛋白的抑制剂。在某些实施方式中,所述抑制剂抑制ULK1。在某些实施方式中,所述抑制剂对ULK1特异。在某些实施方式中,所述抑制剂抑制ULK1和ULK2两者。在某些情况下,本文提供的抑制剂可用于治疗包括癌症在内的各种不同疾病。

[0007] 在许多情况下,ULK1和ULK2是在哺乳动物细胞中调节自噬的重要蛋白质。在某些情况下,ULK1和ULK2在营养剥夺的条件下被几种上游信号激活,随后启动自噬。已在营养剥夺的背景中研究了自噬启动中对ULK1和ULK2需求。尽管ULK1对于自噬来说似乎是最必不可少的,但在某些情况下,ULK1和ULK2显示出高的功能冗余性。ULK1和ULK2的激酶结构域享有78%的序列同源性,表明在某些情况下,ULK2可能在某些情况下补偿ULK1的丧失。在某些情况下,只有ULK1和ULK2两者都被抑制,营养依赖性自噬才可能被消除。在某些情况下,单独的ULK1抑制足以例如提供治疗益处,例如在本文提供的任何方法中使癌细胞中的自噬正常化,或其他有益结果。在其他情况下,ULK1和ULK2的抑制产生治疗益处,例如肿瘤缩小、肿瘤细胞死亡或肿瘤生长速度减慢。

[0008] 在某些实施方式中,本文提供的化合物是ULK的抑制剂。在某些实施方式中,所述化合物抑制ULK1。在某些实施方式中,所述化合物对ULK1特异。在某些实施方式中,所述化合物抑制ULK1和ULK2两者。在某些实施方式中,本文提供的疾病可以用特异性针对ULK1的抑制剂治疗。在某些情况下,ULK2可以补偿ULK1功能的丧失。在某些实施方式中,本文提供的疾病需要使用抑制ULK1和ULK2两者的化合物治疗。

[0009] 在某些实施方式中,本文提供了可用作ULK抑制剂的化合物。在某些实施方式中,

所述化合物可用于治疗包括癌症在内的各种不同疾病。一方面,本公开提供了一种具有式(IA)的结构的化合物:



[0011] 其中:

[0012] R^{1A} 是H、卤素或取代或未取代的烷基;

[0013] R^{2A} 是H、卤代烷基、 $-C(=O)R^A$ 、 NH_2 或卤素;

[0014] X^A 是 $-NR^{3A}R^{4A}$ 或 $-OR^{4A}$;

[0015] R^{3A} 是H、取代或未取代的烷基,或是与 R^{4A} 上的取代基形成杂环的键;

[0016] R^{4A} 是芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基;

[0017] 其中 R^{4A} 的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-SR^A$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A OR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A R^A$ 、 $-OC(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)R^A$ 、 $-NR^A C(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

[0018] 其中 R^{4A} 的环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-SR^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-S(=O)_2 R^A$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 R^A$ 、 $-S(=O)_2 NR^A R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A OR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-OC(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)R^A$ 、 $-NR^A C(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

[0019] 每个 R^{5A} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-SR^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-S(=O)_2 R^A$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 R^A$ 、 $-S(=O)_2 NR^A R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A OR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A R^A$ 、 $-OC(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)R^A$ 、 $-NR^A C(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

[0020] R^{6A} 是H或取代或未取代的烷基；

[0021] R^{7A} 是H、 $-S(=O)R^A$ 、 $-S(=O)_2R^A$ 、 $-S(=O)_2NR^AR^A$ 、 $-C(=O)NR^AR^A$ 、 $-C(=O)R^{71A}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^{72A}$ 、 $-C(=O)NR^AOR^A$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基；

[0022] 每个 R^{10A} 和 R^{11A} 独立地是H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、羟基、卤素，或者同一个原子上的 R^{10A} 和 R^{11A} 联结以形成环烷基或杂环烷基，或者同一个原子上的 R^{10A} 和 R^{11A} 合在一起形成氧代基；

[0023] R^{71A} 是H、-CN、取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、取代或未取代的 C_3 - C_{10} 烷基、取代或未取代的 C_4 - C_{10} 环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0024] R^{72A} 是H、-CN、取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、直链 C_3 - C_5 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0025] 每个 R^A 独立地是H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0026] n^A 是1或2；

[0027] m^A 是1或2；其中n与m之和是2或3；

[0028] p^A 是0-3的整数；并且

[0029] 稠合环系统中的氮任选地被 C_1 - C_6 烷基季铵化，

[0030] 或其可药用盐。

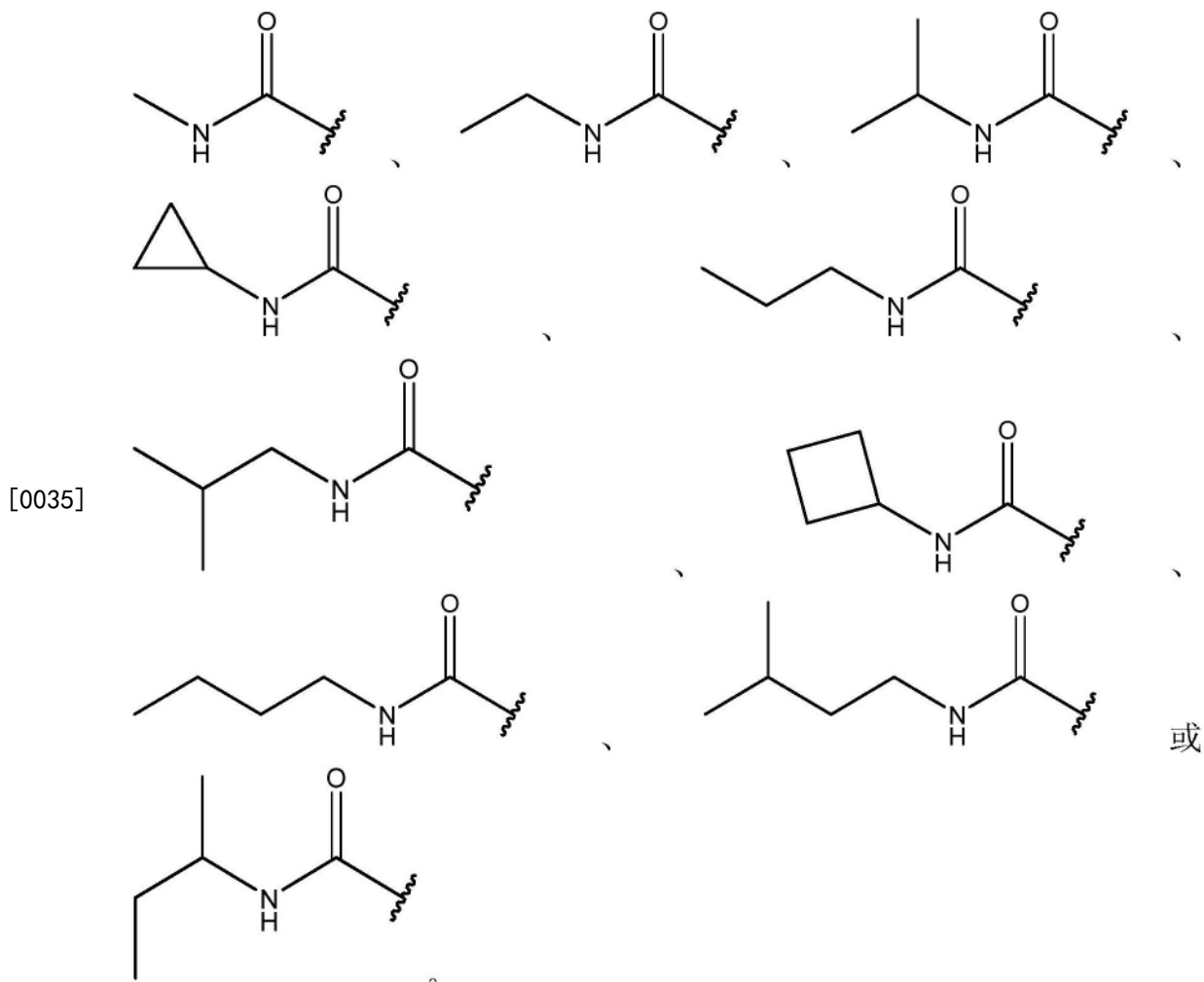
[0031] 在某些实施方式中， R^{1A} 是H、卤素或 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方式中， R^{1A} 是H或氟。在某些实施方式中， R^{1A} 是H。

[0032] 在某些实施方式中， R^{2A} 是H、 C_1 - C_6 卤代烷基或卤素。在某些实施方式中， R^{2A} 是 $-CF_3$ 或卤素。在某些实施方式中， R^{2A} 是 $-CF_3$ 、-Cl或-Br。在某些实施方式中， R^{2A} 是 $-CF_3$ 。在某些实施方式中， R^{2A} 是Br。

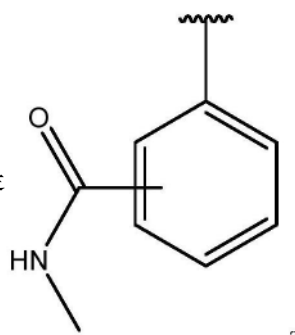
[0033] 在某些实施方式中， X^A 是 $-NR^{3A}R^{4A}$ 。在某些实施方式中， R^{3A} 是H或 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方式中， R^{3A} 是H或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中， R^{3A} 是H。

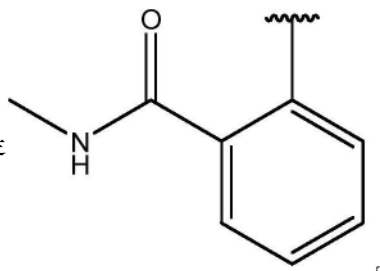
[0034] 在某些实施方式中， R^{4A} 是芳基或杂芳基，其中 R^{4A} 的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、-CN、 $-OR^A$ 、 $-SR^A$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^AR^A$ 、 $-NR^AS(=O)_2R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^AOR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^AR^A$ 、 $-OC(=O)NR^AR^A$ 、 $-NR^AC(=O)NR^AR^A$ 、 $-NR^AS(=O)_2NR^AR^A$ 、 $-NR^AC(=O)R^A$ 、 $-NR^AC(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。在某些实施方式中， R^{4A} 是芳基或杂芳基，其中 R^{4A} 的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、-CN、 $-OR^A$ 、 $-NR^AR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^AOR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^AR^A$ 、 $-OC(=O)NR^AR^A$ 、 $-NR^AC(=O)NR^AR^A$ 、 $-NR^AC(=O)R^A$ 、 $-NR^AC(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。在某些实施方式中， R^{4A} 是芳基或杂芳基。在某些实施方式中， R^{4A} 的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、-CN、 $-OR^A$ 、 $-NR^AR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^AOR^A$ 、 $-C(=O)NR^AR^A$ 、 $-NR^AC(=O)R^A$ 、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。在某些实施方式中， R^{4A} 是芳基或

杂芳基, 其中 R^{4A} 的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自卤素, $-OR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)NR^AR^A$ 、 $-NR^AC(=O)R^A$ 或取代或未取代的烷基。在某些实施方式中, R^{4A} 是芳基或杂芳基, 其中 R^{4A} 的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自卤素、 $-OR^A$ 、 $-C(=O)NR^AR^A$ 或取代或未取代的烷基。在某些实施方式中, R^{4A} 是6元芳基或杂芳基。在某些实施方式中, R^{4A} 是苯基、吡啶基或嘧啶基。在某些实施方式中, R^{4A} 是苯基。在某些实施方式中, R^{4A} 是被下述基团取代的苯基:



[0036] 在某些实施方式中, R^{4A} 是





[0037] 在某些实施方式中, R^{4A} 是

[0038] 在某些实施方式中, R^{4A} 是任选地被一个或多个取代基取代的环烷基或杂环烷基, 所述取代基选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-C(=O) R^A$ 、 $-OC(=O) R^A$ 、 $-C(=O) C(=O) R^A$ 、 $-C(=O) OR^A$ 、 $-C(=O) NR^A OR^A$ 、 $-OC(=O) OR^A$ 、 $-C(=O) NR^A R^A$ 、 $-OC(=O) NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O) NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O) R^A$ 、 $-NR^A C(=O) OR^A$ 、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。在某些实施方式中, R^{4A} 是任选地被一个或多个取代基取代的环烷基, 所述取代基选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-C(=O) R^A$ 、 $-OC(=O) R^A$ 、 $-C(=O) C(=O) R^A$ 、 $-C(=O) OR^A$ 、 $-C(=O) NR^A OR^A$ 、 $-OC(=O) OR^A$ 、 $-C(=O) NR^A R^A$ 、 $-OC(=O) NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O) NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O) R^A$ 、 $-NR^A C(=O) OR^A$ 、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。在某些实施方式中, R^{4A} 是任选地被一个或多个取代基取代的环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 所述取代基选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-C(=O) R^A$ 、 $-OC(=O) R^A$ 、 $-C(=O) C(=O) R^A$ 、 $-C(=O) OR^A$ 、 $-C(=O) NR^A OR^A$ 、 $-OC(=O) OR^A$ 、 $-C(=O) NR^A R^A$ 、 $-OC(=O) NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O) NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O) R^A$ 、 $-NR^A C(=O) OR^A$ 、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。在某些实施方式中, R^{4A} 是任选地被一个或多个取代基取代的环丙基, 所述取代基选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-C(=O) R^A$ 、 $-OC(=O) R^A$ 、 $-C(=O) C(=O) R^A$ 、 $-C(=O) OR^A$ 、 $-C(=O) NR^A OR^A$ 、 $-OC(=O) OR^A$ 、 $-C(=O) NR^A R^A$ 、 $-OC(=O) NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O) NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O) R^A$ 、 $-NR^A C(=O) OR^A$ 、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基取代。在某些实施方式中, R^{4A} 是任选地被一个或多个取代基取代的环丙基, 所述取代基选自卤素、 $-OR^A$ 、 $-C(=O) R^A$ 、 $-C(=O) OR^A$ 、 $-C(=O) NR^A R^A$ 或取代或未取代的烷基。在某些实施方式中, R^{4A} 是任选地被一个或多个取代基取代的环丙基, 所述取代基选自 $-OR^A$ 或取代或未取代的烷基。在某些实施方式中, R^{4A} 是任选地被 OH 或 C_1-C_6 烷基取代的环丙基。在某些实施方式中, R^{4A} 是未取代的环丙基。

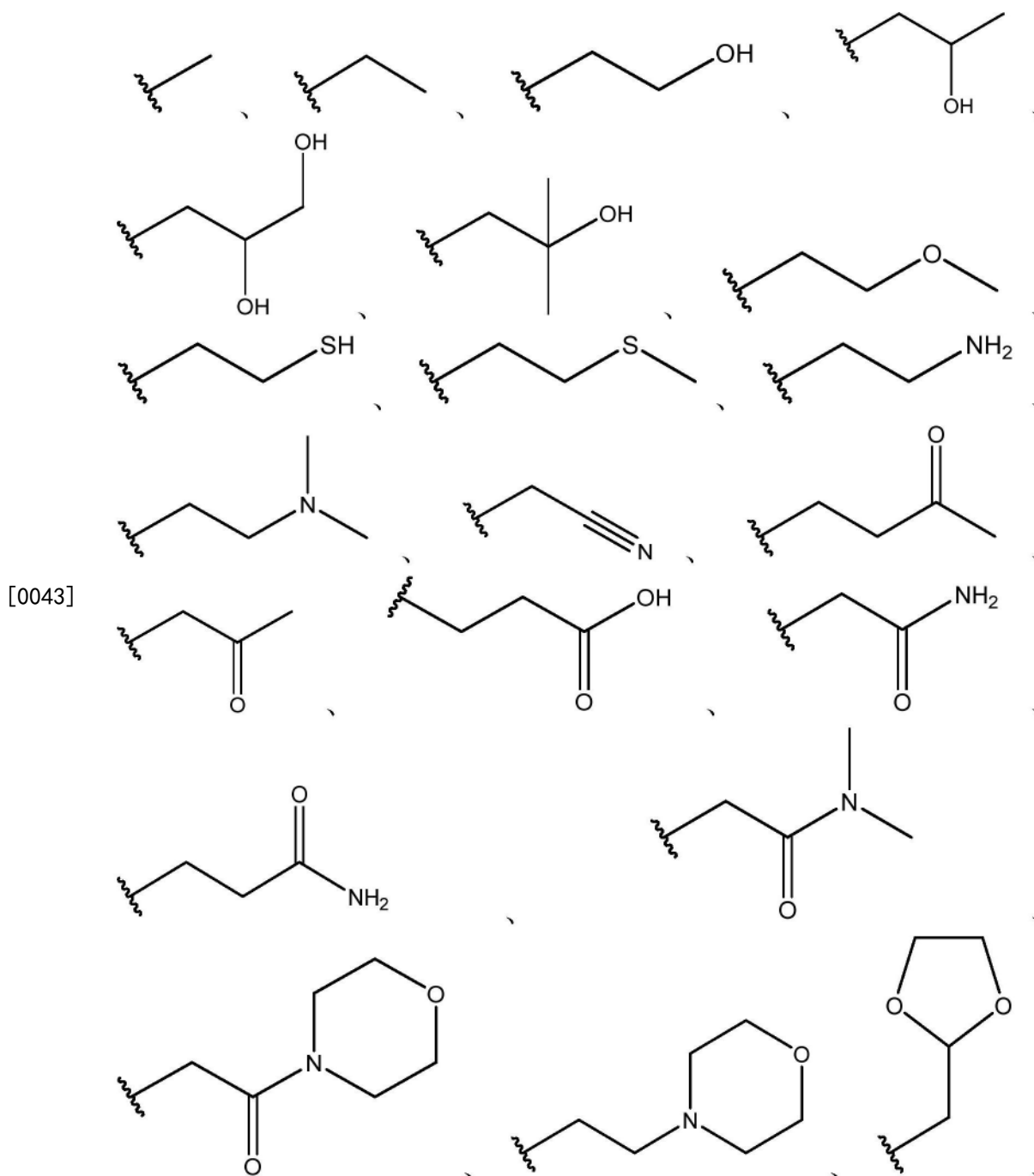
[0039] 在某些实施方式中,每个 R^{5A} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-NR^AR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^AOR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^AR^A$ 、 $-OC(=O)NR^AR^A$ 、 $-NR^AC(=O)NR^AR^A$ 、 $-NR^AS(=O)_2NR^AR^A$ 、 $-NR^AC(=O)R^A$ 、 $-NR^AC(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。在某些实施方式中,每个 R^{5A} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-NR^AR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。在某些实施方式中,每个 R^{5A} 独立地是卤素、 $-OR^A$ 、 $-NR^AR^A$ 或未取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0040] 在某些实施方式中, p^A 是 0 或 1。在某些实施方式中, p^A 是 0。

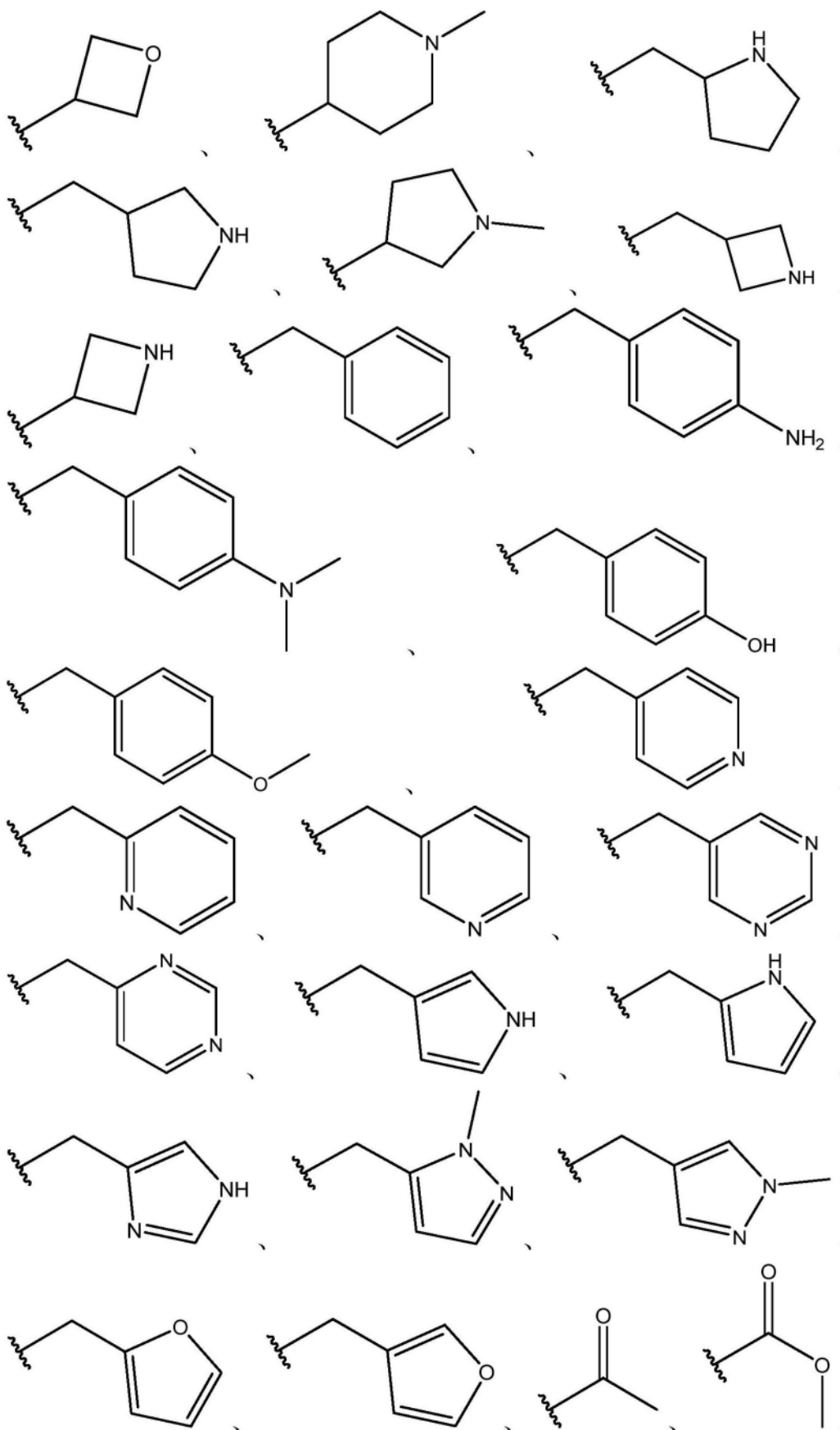
[0041] 在某些实施方式中, R^{6A} 是 H 或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中, R^{6A} 是 H。

[0042] 在某些实施方式中, R^{7A} 是 $-S(=O)_2R^A$ 、 $-S(=O)_2R^A$ 、 $-S(=O)_2NR^AR^A$ 、 $-C(=O)NR^AR^A$ 、 $-C(=O)R^{71A}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^{72A}$ 、 $-C(=O)NR^AOR^A$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。在某些实施方式中, R^{7A} 是 $-S(=O)_2R^A$ 、 $-S(=O)_2NR^AR^A$ 、 $-C(=O)NR^AR^A$ 、 $-C(=O)R^{71A}$ 、 $-C(=O)OR^{72A}$ 、 $-C(=O)NR^AOR^A$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_9 环烷基或取代或未取代的 C_3 - C_9 杂环烷基。在某些实施方式中, R^{7A}

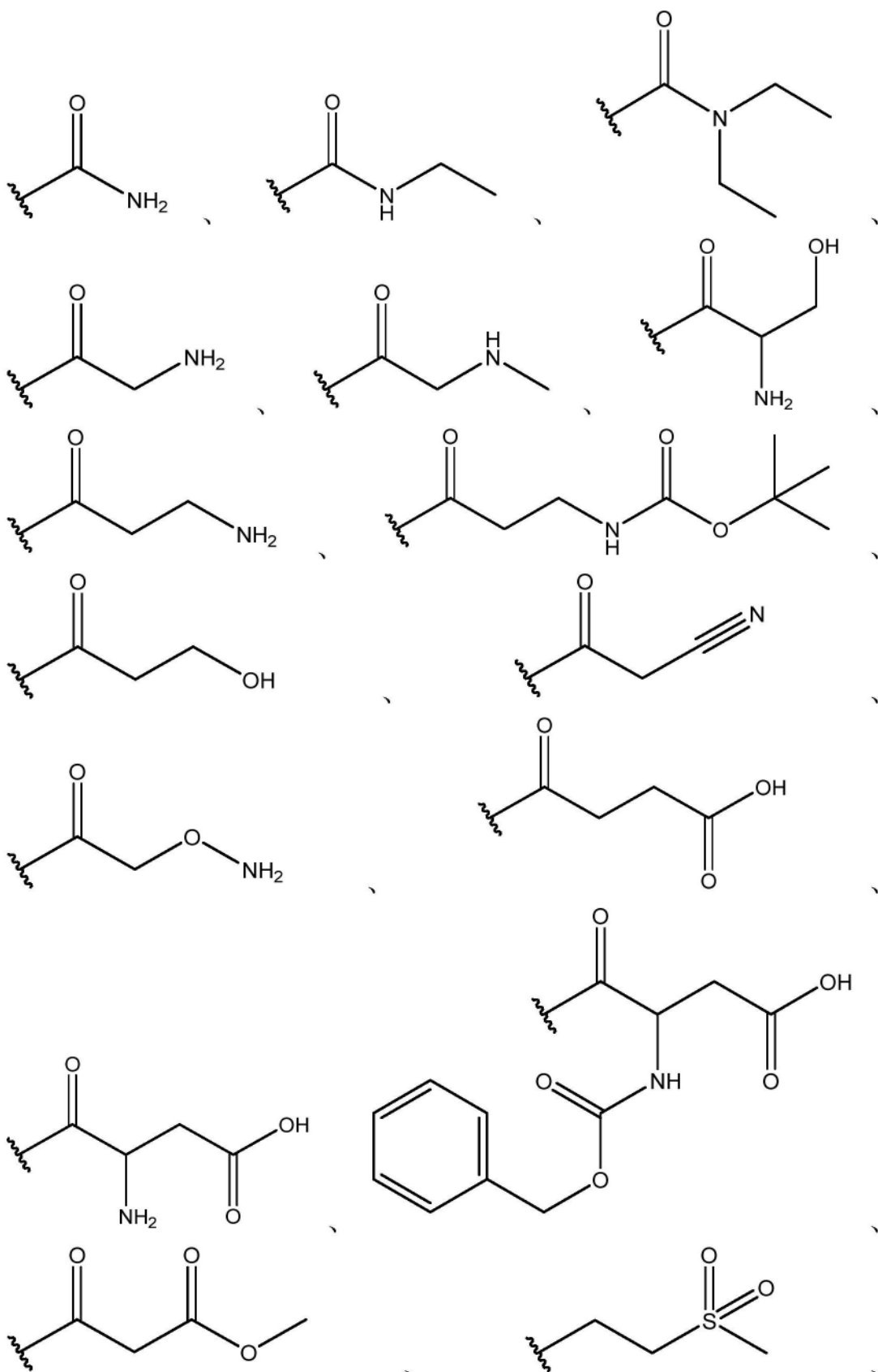
是 $-S(=O)_2R^A$ 、 $S(=O)_2NR^AR^A$ 、 $-C(=O)R^{71A}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基。在某些实施方式中, R^{7A} 是 $-C(=O)R^{71A}$ 或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方式中, R^{7A} 是任选地被羟基或烷氧基取代的 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方式中, R^{7A} 是 H。在某些实施方式中, R^{7A} 是

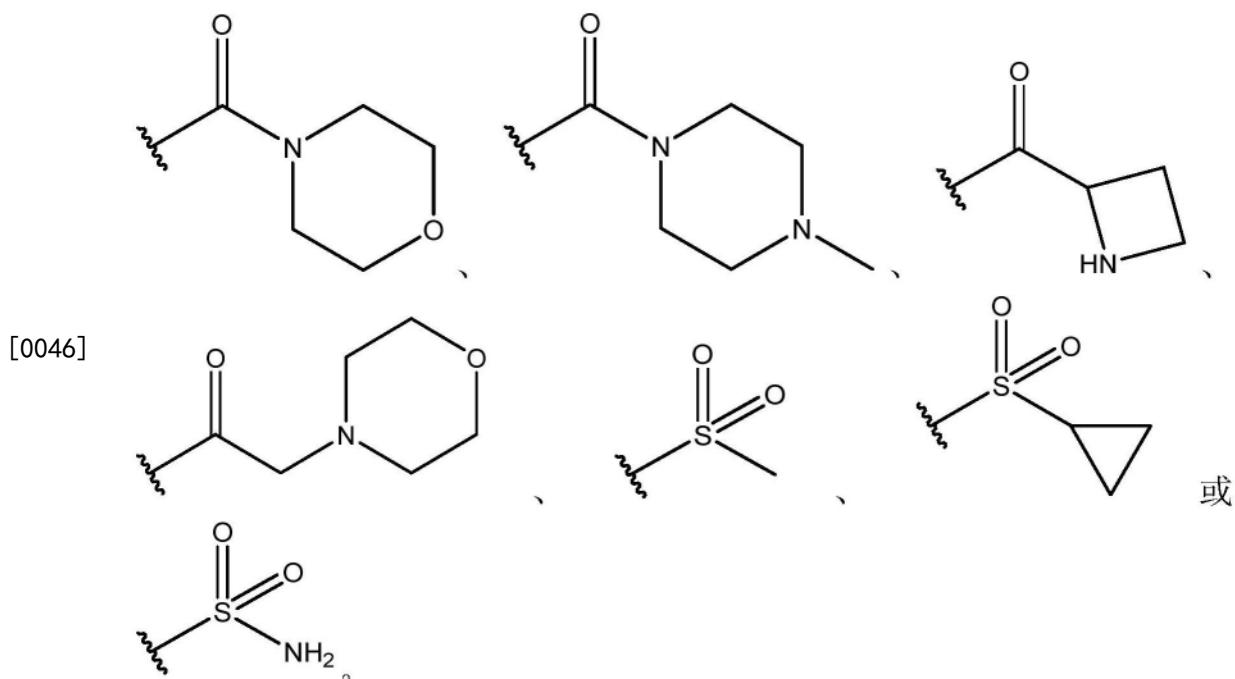


[0044]



[0045]

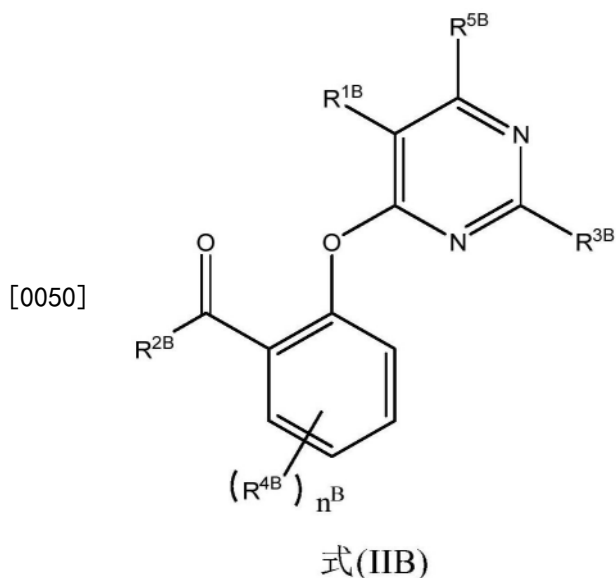




[0047] 在某些实施方式中,每个 R^{10A} 和 R^{11A} 独立地是H或取代或未取代的烷基,或者同一个原子上的 R^{10A} 和 R^{11A} 联结以形成环烷基,或者同一个原子上的 R^{10A} 和 R^{11A} 合在一起形成氧代基。在某些实施方式中,每个 R^{10A} 和 R^{11A} 独立地是H或取代或未取代的烷基,或者同一个原子上的 R^{10A} 和 R^{11A} 合在一起形成氧代基。在某些实施方式中,每个 R^{10A} 和 R^{11A} 独立地是H。

[0048] 在某些实施方式中, n^A 是1并且 m^A 是1。在某些实施方式中, n^A 是1并且 m^A 是2。在某些实施方式中, n^A 是2并且 m^A 是1。

[0049] 一方面,本发明提供了一种具有式(IIB)的结构的化合物:



[0051] 其中:

[0052] R^{1B} 是H、卤素、取代或未取代的烷基或取代或未取代的卤代烷基;

[0053] R^{2B} 是取代的 C_2 烷基、取代或未取代的 C_3-C_{10} 烷基、 $-NR^{21B}R^{22B}$ 或 $-OR^{23B}$;

[0054] R^{3B} 是 $-OR^{31B}$ 、 $-SR^{31B}$ 或 $-NR^{32B}R^{33B}$;

[0055] 每个 R^{4B} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^B$ 、 $-SR^B$ 、 $-S(=O)R^B$ 、 $-S(=O)_2R^B$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^B R^B$ 、 $-NR^B S$

$(=O)_2R^B$ 、 $-S(=O)_2NR^BR^B$ 、 $-C(=O)R^B$ 、 $-OC(=O)R^B$ 、 $-C(=O)C(=O)R^B$ 、 $-C(=O)OR^B$ 、 $-C(=O)NR^B$ 、 $-OC(=O)OR^B$ 、 $-C(=O)NR^BR^B$ 、 $-OC(=O)NR^BR^B$ 、 $-NR^BC(=O)NR^BR^B$ 、 $-NR^BS(=O)_2NR^BR^B$ 、 $-NR^BC(=O)R^B$ 、 $-NR^BC(=O)OR^B$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0056] R^{5B} 是H或卤素；

[0057] R^{21B} 是 $-OR^{26B}$ 、 $-NR^{27B}R^{28B}$ 、取代的甲基或取代或未取代的 C_2-C_{10} 烷基；

[0058] R^{22B} 是H或取代或未取代的烷基；或者

[0059] R^{21B} 和 R^{22B} 与它们附连到的氮原子合在一起形成取代或未取代的含有至少一个选自O、N和S的另外的杂原子的杂环烷基；

[0060] R^{23B} 是H或取代或未取代的烷基；

[0061] R^{26B} 是H或取代或未取代的烷基；

[0062] R^{27B} 和 R^{28B} 各自独立地是H或取代或未取代的烷基；或者

[0063] R^{27B} 和 R^{28B} 与它们附连到的氮原子合在一起形成取代或未取代的杂环烷基；

[0064] R^{31B} 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0065] R^{32B} 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0066] R^{33B} 是H或取代或未取代的烷基；或者

[0067] R^{32B} 和 R^{33B} 与它们附连到的氮原子合在一起形成取代或未取代的杂环烷基；

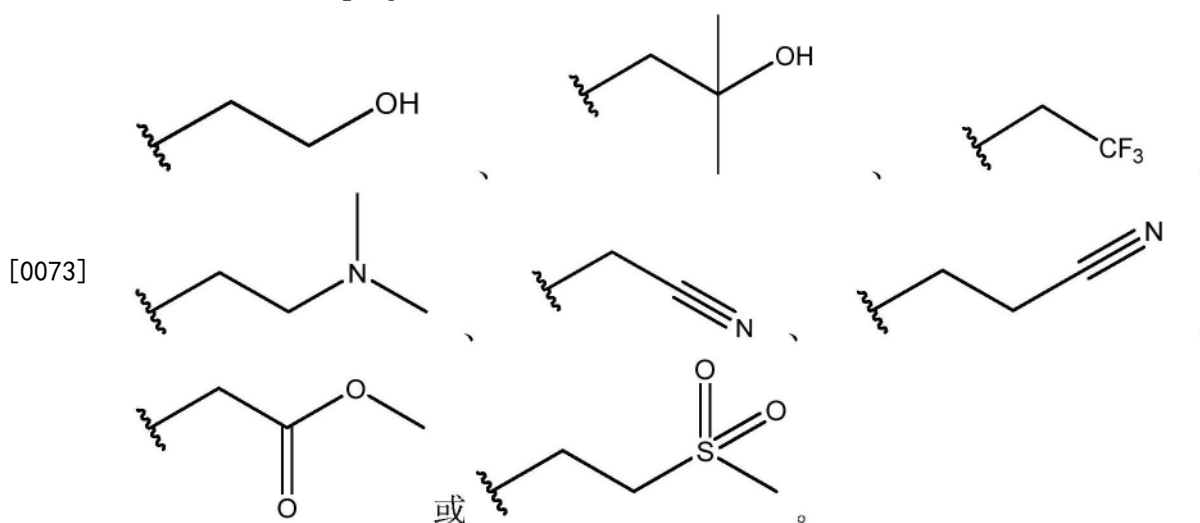
[0068] 每个 R^B 独立地是H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；并且

[0069] n^B 是0-4的整数；

[0070] 或其可药用盐。

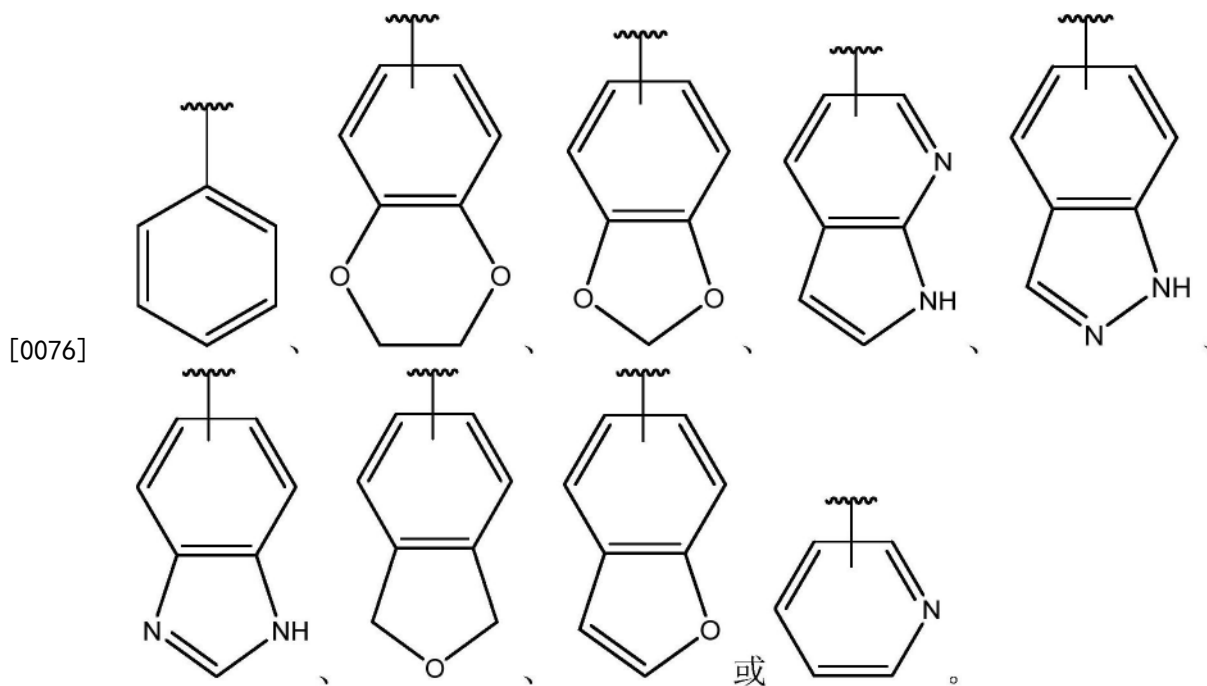
[0071] 在某些实施方式中， R^{1B} 是卤素或 C_1-C_6 卤代烷基。在某些实施方式中， R^{1B} 是Cl、Br或 $-CF_3$ 。在某些实施方式中， R^{1B} 是 $-CF_3$ 。在某些实施方式中， R^{1B} 是Br。

[0072] 在某些实施方式中， R^{2B} 是 $-NR^{21B}R^{22B}$ 或 $-OR^{23B}$ 。在某些实施方式中， R^{2B} 是 $-NR^{21B}R^{22B}$ 。在某些实施方式中， R^{21B} 是取代的甲基或取代或未取代的 C_2-C_6 烷基。在某些实施方式中， R^{21B} 是取代的甲基或取代的 C_2-C_4 烷基。在某些实施方式中， R^{21B} 是

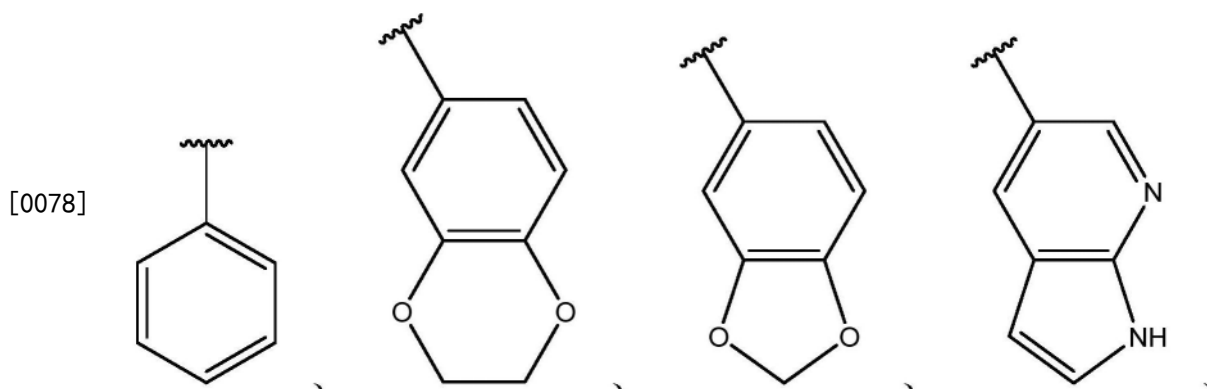


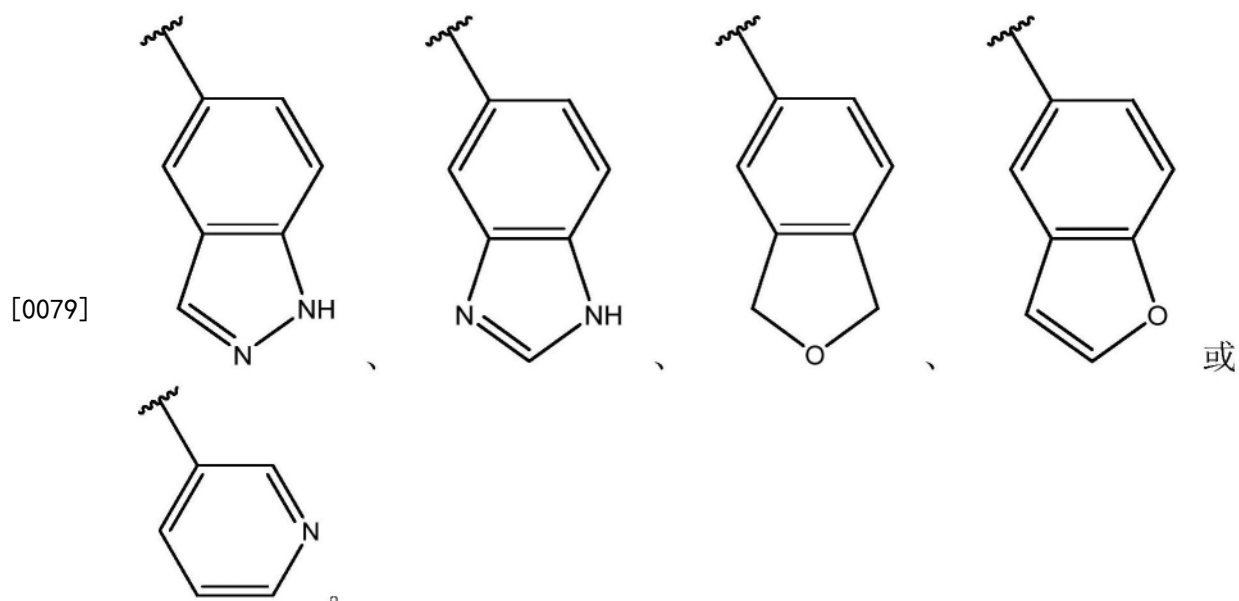
[0074] 在某些实施方式中， R^{22B} 是H或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中， R^{22B} 是 $-CH_3$ 。在某些实施方式中， R^{22B} 是H。

[0075] 在某些实施方式中, R^{2B} 是 $-OR^{23B}$ 。在某些实施方式中, R^{23B} 是 H 或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中, R^{23B} 是 $-CH_3$ 。在某些实施方式中, R^{3B} 是 $-NR^{32B}R^{33B}$ 。在某些实施方式中, R^{32B} 是取代的或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基, 其中所述芳基或杂芳基是



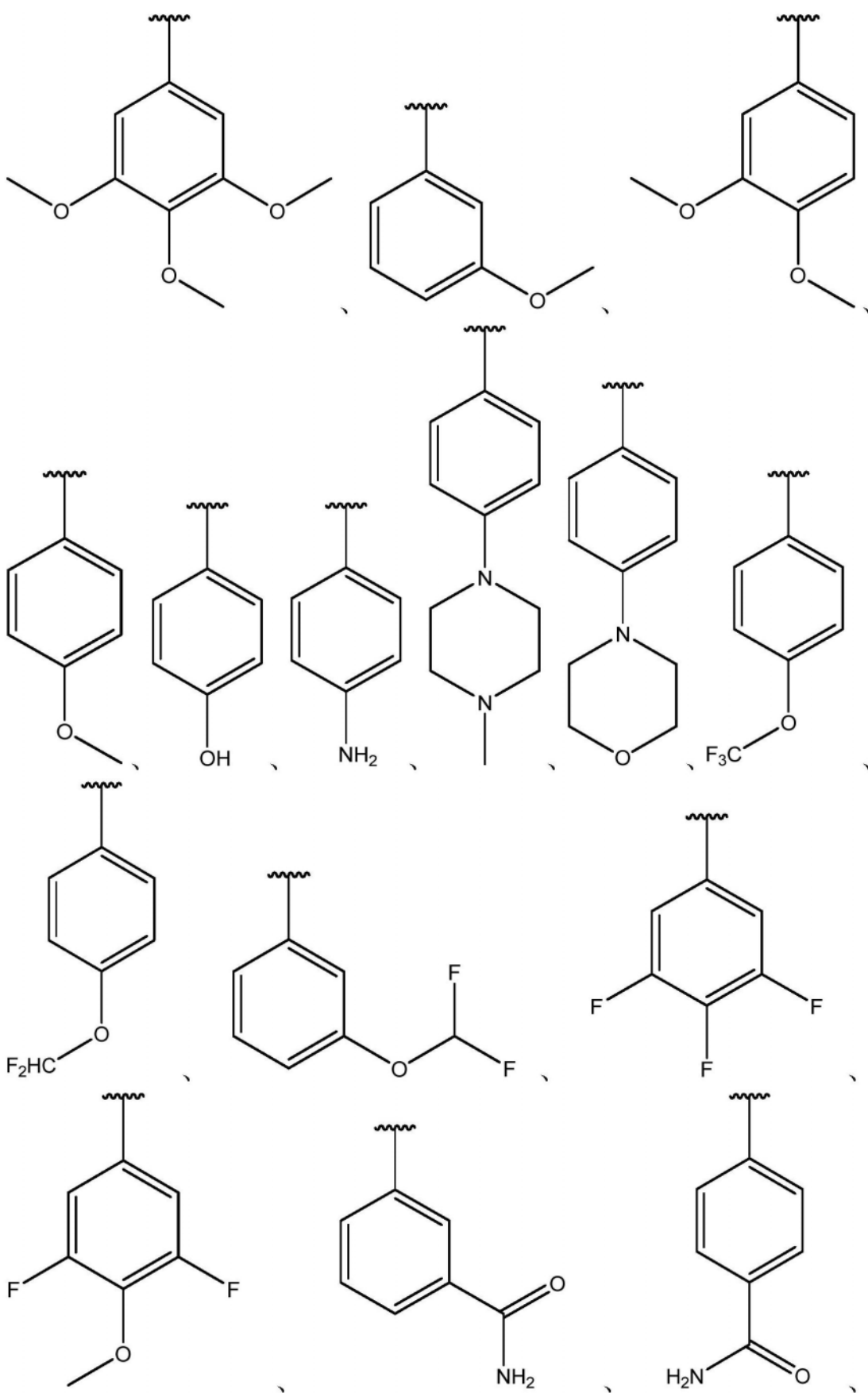
[0077] 在某些实施方式中, R^{32B}是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基, 其中所述芳基或杂芳基是

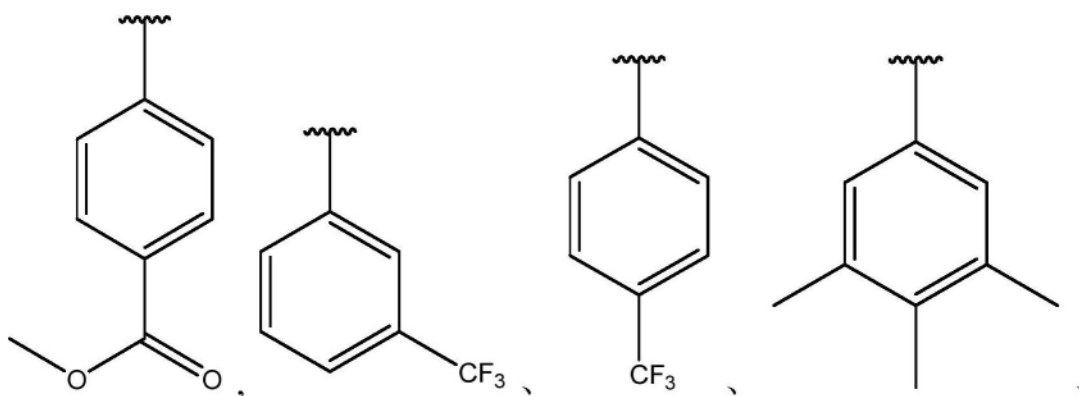




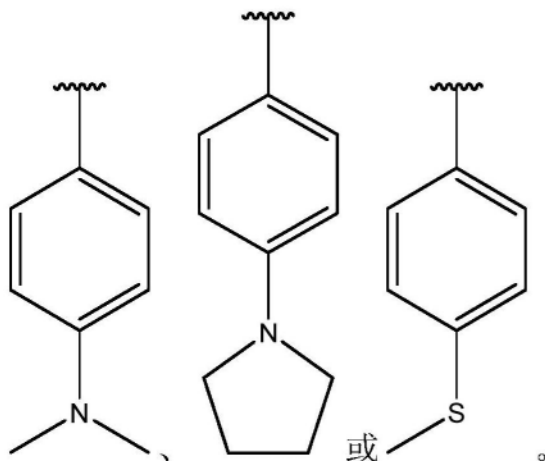
[0080] 在某些实施方式中, R^{32B} 是任选地被一个或多个取代基取代的芳基, 所述取代基选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^B$ 、 $-\text{SR}^B$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^B$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^B$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^B\text{OR}^B$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(=\text{O})\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(=\text{O})\text{OR}^B$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。在某些实施方式中, R^{32B} 是任选地被一个或多个取代基取代的苯基, 所述取代基选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^B$ 、 $-\text{SR}^B$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^B$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^B$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^B\text{OR}^B$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^B$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(=\text{O})\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^B\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(=\text{O})\text{R}^B$ 、 $-\text{NR}^B\text{C}(=\text{O})\text{OR}^B$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。在某些实施方式中, R^{32B} 是

[0081]





[0082]

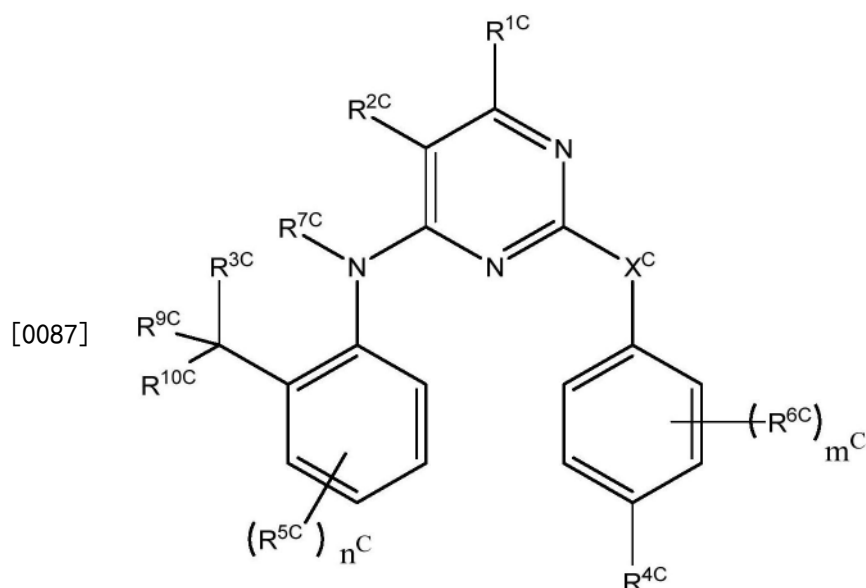


[0083] 在某些实施方式中, R^{33B} 是 H 或 C_1-C_6 烷基。在某些实施方式中, R^{33B} 是 H 或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中, R^{33B} 是 H。在某些实施方式中, R^{4B} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^B$ 、 $-C(=O)R^B$ 、 $-OC(=O)R^B$ 、 $-C(=O)NR^B R^B$ 、 $-OC(=O)NR^B R^B$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在某些实施方式中, 每个 R^{4B} 独立地是卤素、 $-OR^B$ 或 C_1-C_6 烷基。在某些实施方式中, 每个 R^{4B} 独立地是 $-OR^B$ 。

[0084] 在某些实施方式中, n^B 是 0、1 或 2。在某些实施方式中, n^B 是 0 或 1。在某些实施方式中, n^B 是 0。

[0085] 在某些实施方式中, R^{5B} 是 H 或 F。在某些实施方式中, R^{5B} 是 H。

[0086] 一方面, 本文提供了一种式 (IIIC) 的化合物:



式(III C)

[0088] 其中：

[0089] R^{1C} 是H、取代或未取代的烷基或卤素；

[0090] R^{2C} 是H、卤素、取代或未取代的烷基或取代或未取代的卤代烷基；

[0091] R^{3C} 是 $-NR^C R^C$ 、 $-OR^C$ 、 $-O(C=O)R^C$ 、 $-O(C=O)NR^C R^C$ 、 $-NR^C(C=O)NR^C R^C$ 、 $-NR^C(C=O)R^C$ 或 $-SR^C$ ；

[0092] R^{4C} 是 $-NR^{41C}R^{42C}$ 、 $-OR^{43C}$ 、 $-C(=O)OR^{44C}$ 、 $-C(=O)NR^C R^C$ 或 $-NR^C C(=O)R^C$ ；

[0093] 每个 R^{5C} 和 R^{6C} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^C$ 、 $-SR^C$ 、 $-S(=O)R^C$ 、 $-S(=O)_2R^C$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^C R^C$ 、 $-NR^C S(=O)_2R^C$ 、 $-S(=O)_2NR^C R^C$ 、 $-C(=O)R^C$ 、 $-OC(=O)R^C$ 、 $-C(=O)C(=O)R^C$ 、 $-C(=O)OR^C$ 、 $-C(=O)NR^C OR^C$ 、 $-OC(=O)OR^C$ 、 $-C(=O)NR^C R^C$ 、 $-OC(=O)NR^C R^C$ 、 $-NR^C C(=O)NR^C R^C$ 、 $-NR^C S(=O)_2NR^C R^C$ 、 $-NR^C C(=O)R^C$ 、 $-NR^C C(=O)OR^C$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0094] R^{7C} 是H或取代或未取代的烷基；

[0095] X^C 是 $-O-$ 或 $-NR^{8C}-$ ；

[0096] R^{8C} 是H或取代或未取代的烷基；

[0097] R^{9C} 和 R^{10C} 各自独立地是H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0098] 或者 R^{9C} 和 R^{10C} 与它们附连到的碳原子合在一起形成取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基；

[0099] R^{41C} 和 R^{42C} 各自独立地是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个 R^{45C} 取代；

[0100] 或者 R^{41C} 和 R^{42C} 与它们附连到的氮原子合在一起形成取代或未取代的杂环烷基；

[0101] R^{43C} 是氢、 $-CN$ 、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个 R^{45C} 取代；

[0102] R^{44C} 是取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0103] 每个 R^{45C} 独立地是氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^C$ 、 $-S(=O)_2R^C$ 、 $-S(=O)_2NR^C R^C$ 、 $-C(=O)R^C$ 、 $-OC(=O)R^C$ 、 $-C(=O)OR^C$ 、 $-OC(=O)OR^C$ 、 $-C(=O)NR^C R^C$ 、 $-OC(=O)NR^C R^C$ 、 $-NR^C C(=O)NR^C R^C$ 、 $-NR^C C(=O)R^C$ 、烷基、卤代烷基或羟基烷基；

[0104] 每个 R^C 独立地是H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0105] n^C 是0-4的整数；

[0106] m^C 是0-4的整数；并且

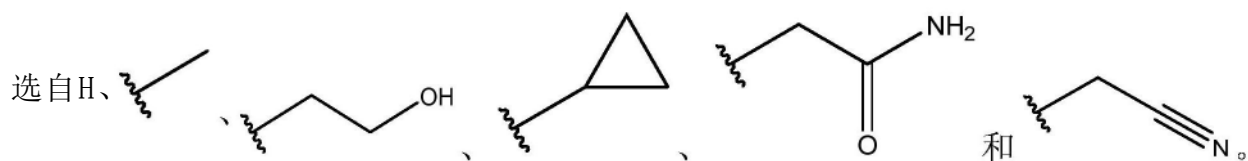
[0107] 前提是当 R^{4C} 是 $-OMe$ 并且 R^{2C} 是卤素时， R^{3C} 不是OH，

[0108] 或其可药用盐。

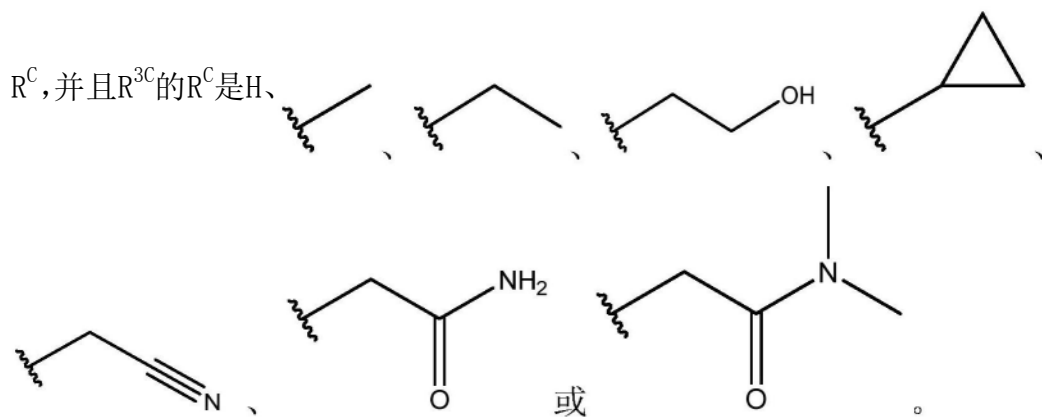
[0109] 在某些实施方式中， R^{1C} 是H或卤素。在某些实施方式中， R^{1C} 是H或F。在某些实施方式中， R^{1C} 是H。

[0110] 在某些实施方式中， R^{2C} 是卤素或 C_1 - C_6 卤代烷基。在某些实施方式中， R^{2C} 是Br、Cl或 $-CF_3$ 。在某些实施方式中， R^{2C} 是Br。

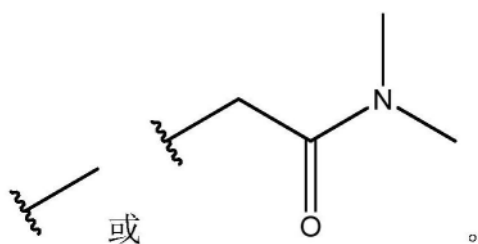
[0111] 在某些实施方式中， R^{3C} 是 $-NR^C R^C$ 、 $-OR^C$ 、 $-O(C=O)R^C$ 或 $-O(C=O)NR^C R^C$ 。在某些实施方式中， R^{3C} 是 $-NR^C R^C$ 或 $-O(C=O)NR^C R^C$ 。在某些实施方式中， R^{3C} 是 $-NR^C R^C$ ，并且每个 R^C 独立地是氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的环烷基，或者两个 R^C 与它们附连到的氮原子合在一起形成取代或未取代的杂环烷基。在某些实施方式中， R^{3C} 是 $-NR^C R^C$ ，每个 R^C 独立地



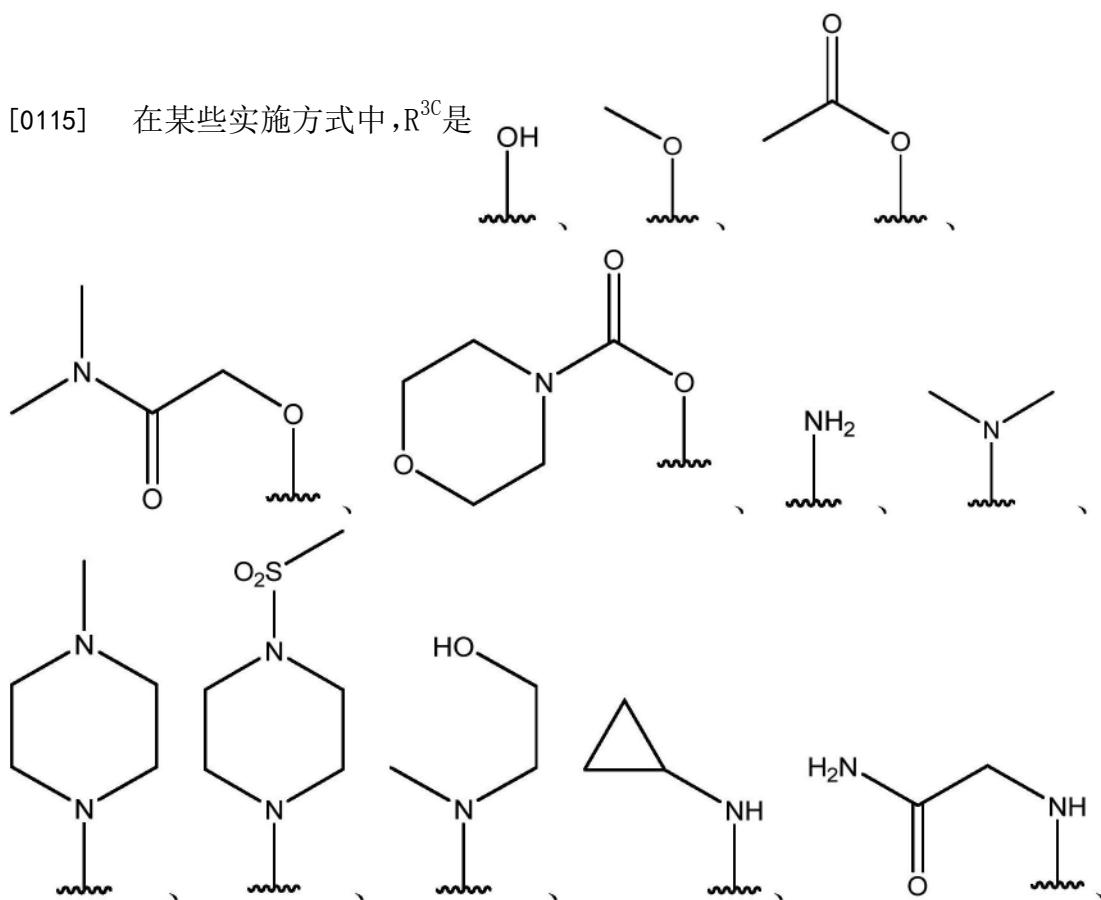
的 R^C 是氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。在某些实施方式中, R^{3C} 是 $-OR^C$ 或 $-O(C=O)R^C$ 、

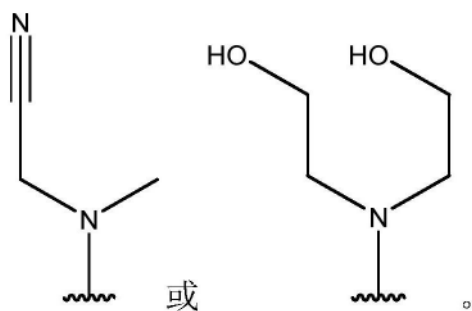


[0114] 在某些实施方式中, R^{3C} 是 $-OR^C$ 或 $-O(C=O)R^C$, 并且 R^{3C} 的 R^C 是H、

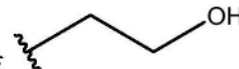


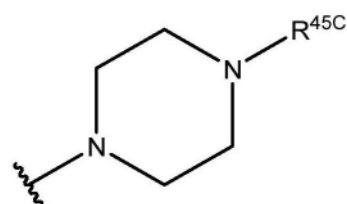
[0115] 在某些实施方式中, R^{3C} 是



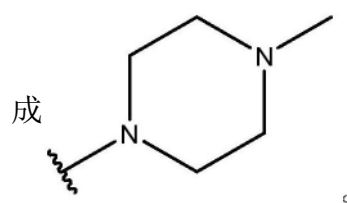


[0116] 在某些实施方式中, R^{4C} 是 $-NR^{41C}R^{42C}$ 、 $-OR^{43C}$ 、 $-C(=O)NR^C R^C$ 或 $-NR^C C(=O)R^C$ 。

[0117] 在某些实施方式中, R^{4C} 是 $-NR^{41C}R^{42C}$ 。在某些实施方式中, R^{41C} 和 R^{42C} 各自独立地是氢、烷基或环烷基, 其中所述烷基或环烷基任选地被一个或多个 R^{45C} 取代, 或者 R^{41C} 和 R^{42C} 与它们附连到的氮原子合在一起形成取代或未取代的杂环烷基。在某些实施方式中, R^{41C} 和 R^{42C} 独立地是 H、、 或 。在某些实施方式中, R^{41C} 和 R^{42C} 与



在某些实施方式中, R^{41C} 和 R^{42C} 与它们附连到的氮原子合在一起形

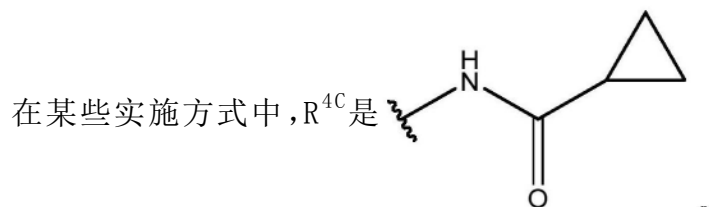


成

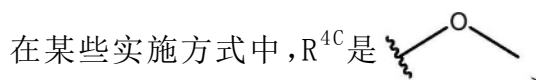
[0118] 在某些实施方式中, R^{4C} 是 $-OR^{43C}$ 。在某些实施方式中, R^{43C} 是氢或任选地被一个或多个 R^{45C} 取代的 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方式中, R^{43C} 是 H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 CF_3 。

[0119] 在某些实施方式中, R^{4C} 是 $-C(=O)NR^{41C}R^{42C}$ 。在某些实施方式中, R^{41C} 和 R^{42C} 各自独立地是氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、或环烷基; 其中每个烷基或环烷基独立地任选被一个或多个 R^{45C} 取代。在某些实施方式中, R^{41C} 和 R^{42C} 各自独立地是 H、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

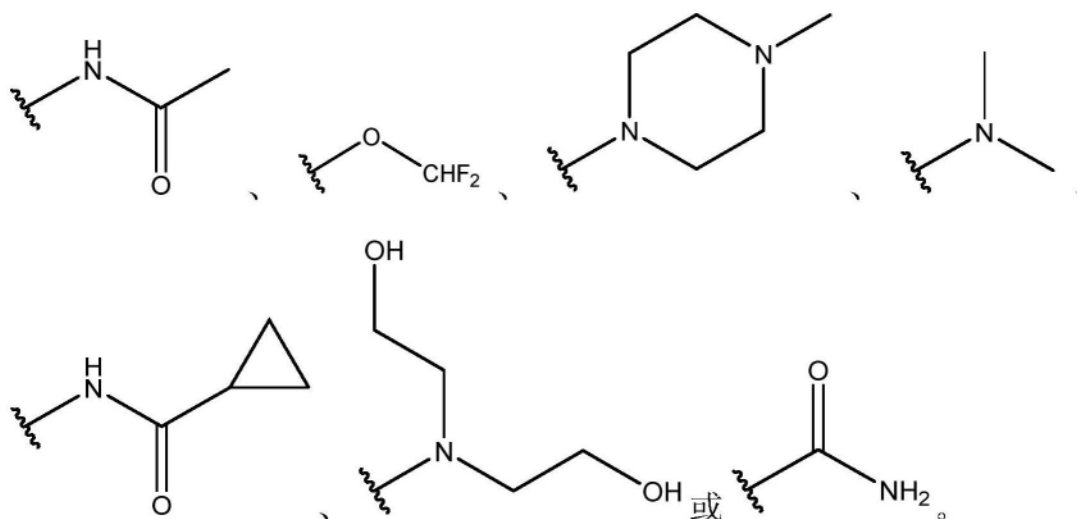
[0120] 在某些实施方式中, R^{4C} 是 $-NR^C C(=O)R^C$ 。在某些实施方式中, R^{4C} 是 $-NR^C C(=O)R^C$, 并且 R^{4C} 的一个 R^C 是 H 或 $-CH_3$, R^{4C} 的另一个 R^C 是取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。



在某些实施方式中, R^{4C} 是



在某些实施方式中, R^{4C} 是



[0121] 在某些实施方式中,每个 R^{5C} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^C$ 、 $-\text{NR}^C\text{R}^C$ 、 $-\text{NR}^C\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^C$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^C\text{R}^C$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^C$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^C\text{R}^C$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^C\text{R}^C$ 、 $-\text{NR}^C\text{C}(=\text{O})\text{R}^C$ 或取代或未取代的烷基。在某些实施方式中,每个 R^{5C} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^C$ 或取代或未取代的烷基。在某些实施方式中,每个 R^{5C} 独立地是卤素或 $-\text{OR}^C$ 。在某些实施方式中,每个 R^{5C} 独立地是 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 。在某些实施方式中,每个 R^{5C} 独立地是 $-\text{OCH}_3$ 。

[0122] 在某些实施方式中, n^C 是0、1或2。在某些实施方式中, n^C 是0或1。在某些实施方式中, n^C 是0。

[0123] 在某些实施方式中,每个 R^{6C} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^C$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^C$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^C$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^C$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^C$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^C\text{R}^C$ 或取代或未取代的烷基。在某些实施方式中,每个 R^{6C} 独立地是卤素或 $-\text{OR}^C$ 。在某些实施方式中,每个 R^{6C} 是 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 。

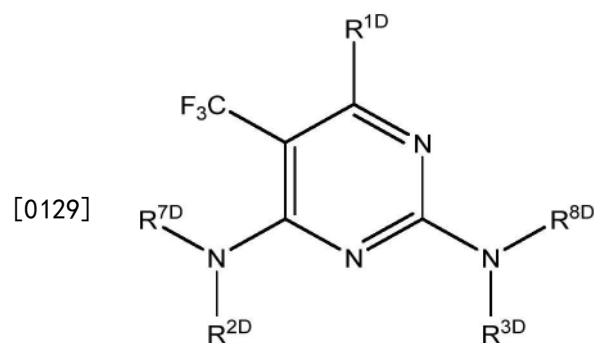
[0124] 在某些实施方式中, m^C 是0、1或2。在某些实施方式中, m^C 是2。在某些实施方式中, m^C 是2并且 R^{6C} 是 $-\text{OCH}_3$ 。在某些实施方式中, m^C 是0或1。在某些实施方式中, m^C 是0。

[0125] 在某些实施方式中, R^{7C} 是H或 $-\text{CH}_3$ 。在某些实施方式中, R^{7C} 是H。

[0126] 在某些实施方式中, X^C 是 $-\text{NR}^{8-}$ 。在某些实施方式中, R^{8C} 是H或 $-\text{CH}_3$ 。在某些实施方式中, R^{8C} 是H。

[0127] 在某些实施方式中, R^{9C} 和 R^{10C} 各自独立地是H或取代或未取代的烷基。在某些实施方式中, R^{9C} 和 R^{10C} 各自独立地是H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在某些实施方式中, R^{9C} 是 $-\text{CH}_3$ 并且 R^{10C} 是H。在某些实施方式中, R^{9C} 和 R^{10C} 各自是H。

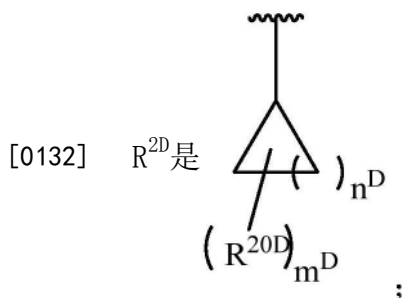
[0128] 一方面,本文提供了一种具有式(IVD)的结构的化合物:



式(IVD)

[0130] 其中：

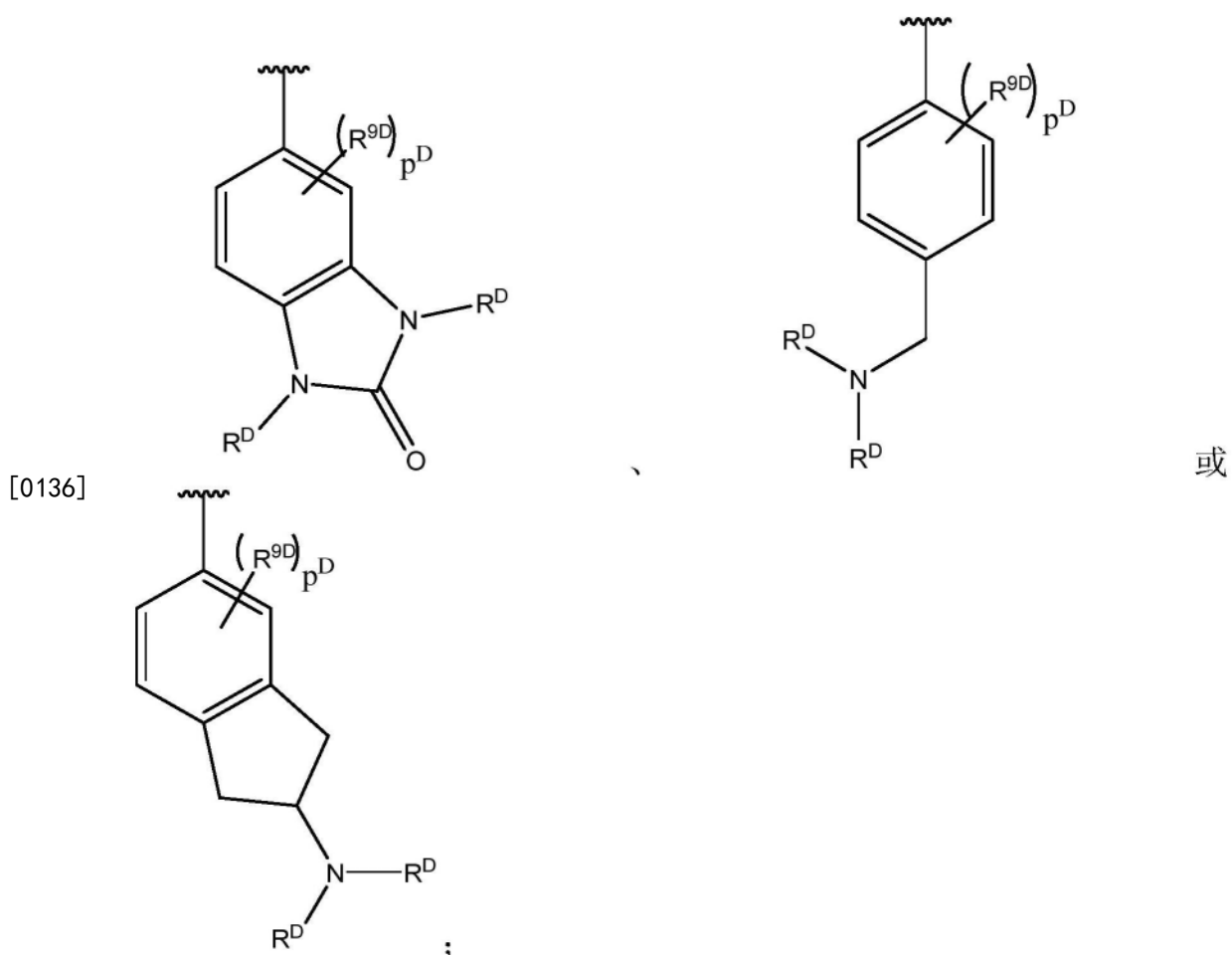
[0131] R^{1D} 是 H 或卤素；



[0133] m^D 是 1 至 3 的整数；

[0134] n^D 是 1 至 6 的整数；

[0135] R^{3D} 是



[0137] R^{7D} 和 R^{8D} 各自独立地是 H 或取代或未取代的烷基；

[0138] 每个 R^{9D} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^D$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^D$ 、 $-\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^D$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{NR}^D\text{C}(=\text{O})\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{NR}^D\text{C}(=\text{O})\text{R}^D$ 、烷基、卤代烷基或羟基烷基；

[0139] p^D 是 0 至 2 的整数；

[0140] 每个 R^{20D} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^D$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^D$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{NR}^D\text{C}(=\text{O})\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{NR}^D\text{C}(=\text{O})\text{R}^D$ 、烷基、卤代

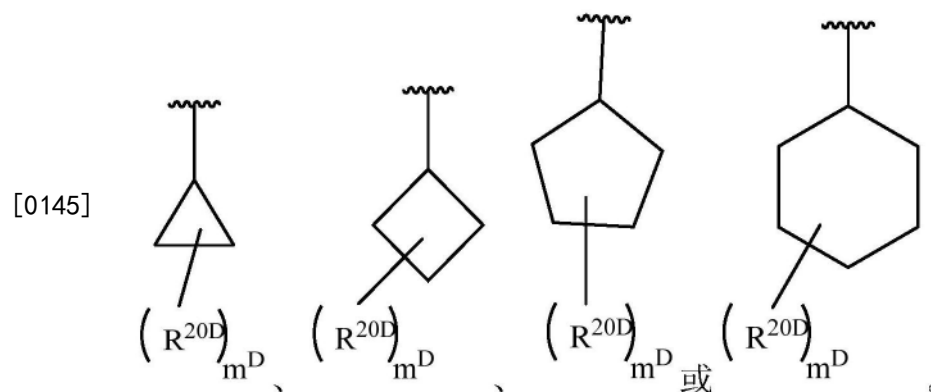
烷基或羟基烷基;并且

[0141] 每个 R^D 独立地是H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基,

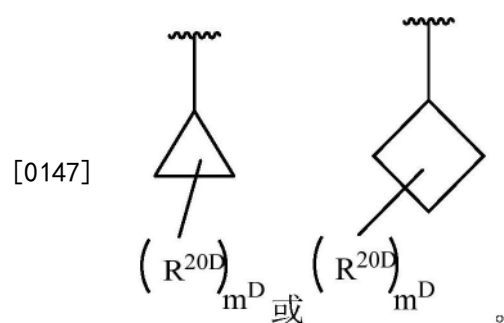
[0142] 或其可药用盐。

[0143] 在某些实施方式中, R^{1D} 是H或氟。在某些实施方式中, R^{1D} 是H。

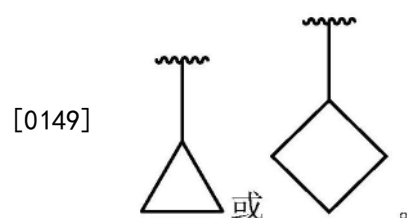
[0144] 在某些实施方式中, R^{2D} 是



[0146] 在某些实施方式中, R^2 是



[0148] 在某些实施方式中, R^2 是

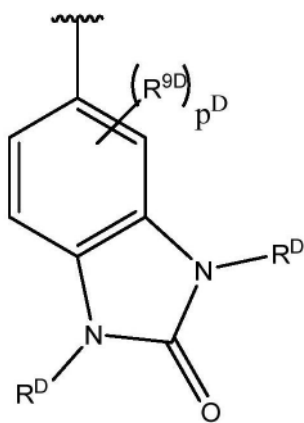


[0150] 在某些实施方式中,每个 R^{20D} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^D$ 、 $-C(=O)R^D$ 、 $-OC(=O)R^D$ 、 $-OC(=O)OR^D$ 、 $-OC(=O)NR^D R^D$ 、 $-NR^D C(=O)R^D$ 或 C_1-C_6 烷基。在某些实施方式中,每个 R^{20D} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^D$ 或 C_1-C_6 烷基。

[0151] 在某些实施方式中, m^D 是0或1。在某些实施方式中, m^D 是0。

[0152] 在某些实施方式中, R^{3D} 是

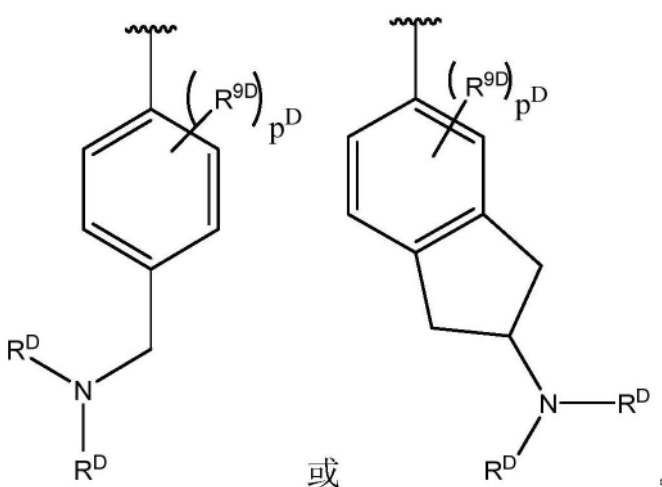
[0153]



[0154] 在某些实施方式中,每个 R^D 独立地是H或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中,每个 R^D 独立地是H。

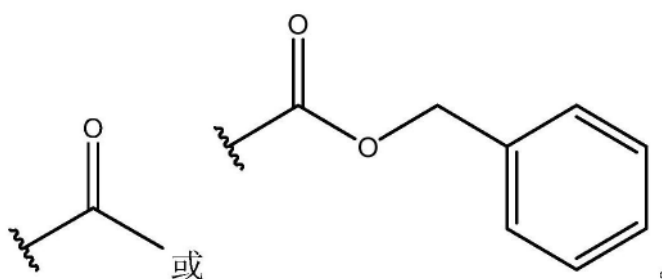
[0155] 在某些实施方式中, R^{3D} 是

[0156]



[0157] 在某些实施方式中,每个 R^D 独立地是氢、 $-C(=O)C_1-C_6$ 烷基、 $-C(=O)OC_1-C_6$ 烷基或 C_1-C_6 烷基,其中每个 R^D 的每个烷基是取代或未取代的。在某些实施方式中,每个 R^D 和 R^D 独立地是H或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中,一个 R^D 是H,并且一个 R^D 是

[0158]

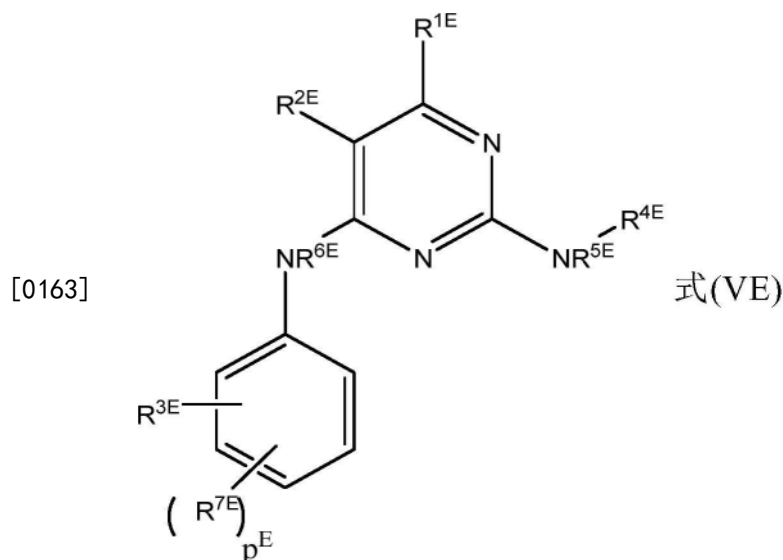


[0159] 在某些实施方式中, R^{7D} 和 R^{8D} 各自独立地是H或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中, R^{7D} 和 R^{8D} 各自独立地是H。

[0160] 在某些实施方式中,每个 R^{9D} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^D$ 、 $-NR^D R^D$ 、 $-C(=O)R^D$ 、 $-OC(=O)R^D$ 、 $-OC(=O)OR^D$ 、 $-C(=O)NR^D R^D$ 、 $-NR^D C(=O)R^D$ 或 C_1-C_6 烷基。在某些实施方式中,每个 R^{9D} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^D$ 或 C_1-C_6 烷基。

[0161] 在某些实施方式中, p^D 是0或1。在某些实施方式中, p^D 是0。

[0162] 一方面,本文提供了一种具有式(VE)的结构化合物:

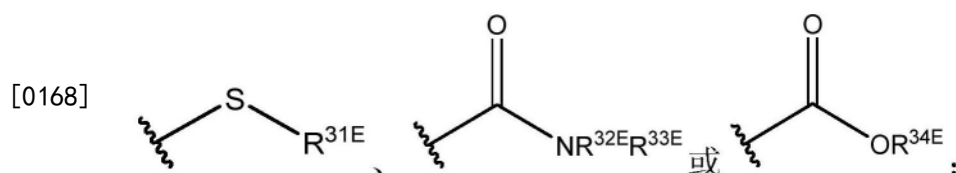


[0164] 其中:

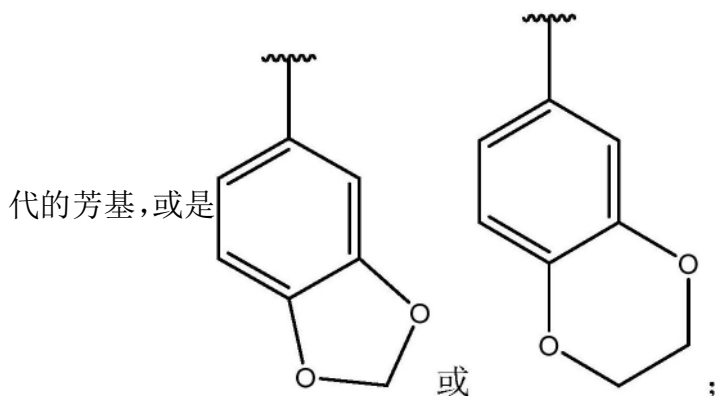
[0165] R^{1E} 是H、腈基或卤素;

[0166] R^{2E} 是卤素、腈基、甲基、环丙基或 $-CF_3$;

[0167] R^{3E} 是卤素、



[0169] R^{4E} 是被一个或多个 $-OR^{35E}$ 、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基取



[0170] R^{5E} 和 R^{6E} 各自独立地是H或 C_1-C_6 烷基;

[0171] 每个 R^{7E} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^E$ 、 $-S(=O)_2R^E$ 、 $-NR^ER^E$ 、 $-S(=O)_2NR^ER^E$ 、 $-C(=O)R^E$ 、 $-OC(=O)R^E$ 、 $-C(=O)OR^E$ 、 $-OC(=O)OR^E$ 、 $-C(=O)NR^ER^E$ 、 $-OC(=O)NR^ER^E$ 、 $-NR^EC(=O)NR^ER^E$ 、 $-NR^EC(=O)R^E$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 羟基烷基;

[0172] p^E 是0至3的整数;

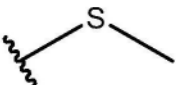
[0173] R^{31E} 是H、 C_1-C_6 烷基、或环烷基;

[0174] R^{32E} 和 R^{33E} 各自独立地是H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、或环烷基;

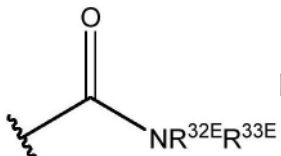
[0175] R^{34E} 是H、 C_1-C_6 烷基、或环烷基;

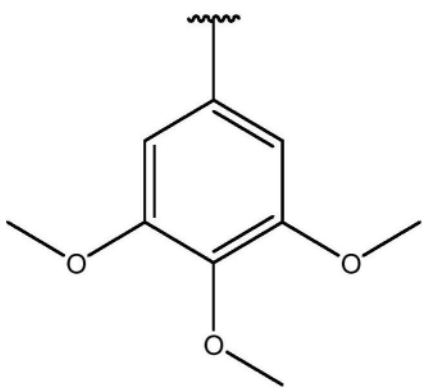
[0176] 每个 R^{35E} 独立地是取代或未取代的烷基或取代或未取代的杂烷基;

[0177] 每个 R^E 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个卤素、-OH、-NH₂、取代的氨基、环烷基、氧代基或 C_1 - C_6 烷基取代；

[0178] 其中当 R^{3E} 是时， R^{2E} 不是Br；并且

[0179] 其中当 R^{3E} 是

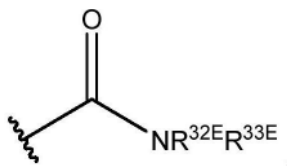
[0180] 时， R^{2E} 不是Cl并且 R^{4E} 不是

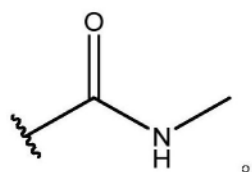
[0181] ,

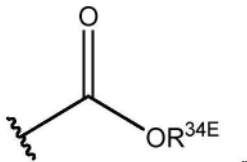
[0182] 或其可药用盐。

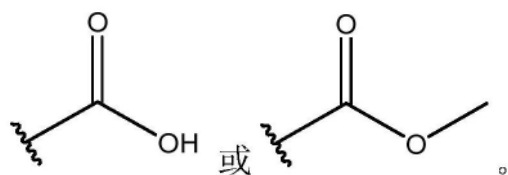
[0183] 在某些实施方式中， R^{1E} 是H或F。在某些实施方式中， R^{1E} 是H。

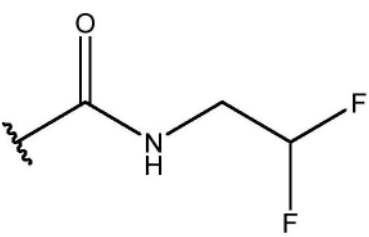
[0184] 在某些实施方式中， R^{2E} 是Cl、Br或- CF_3 。在某些实施方式中， R^{2E} 是Br或- CF_3 。在某些实施方式中， R^{3E} 是-S R^{31E} 。在某些实施方式中， R^{3E} 是-SH、-SCH₃或-SCH₂CH₃。在某些实施方式中， R^{3E} 是-SCH₃。

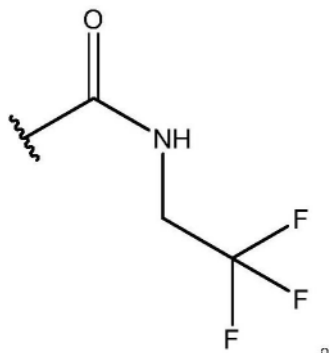
[0185] 在某些实施方式中， R^{3E} 是。在某些实施方式中， R^{3E} 是

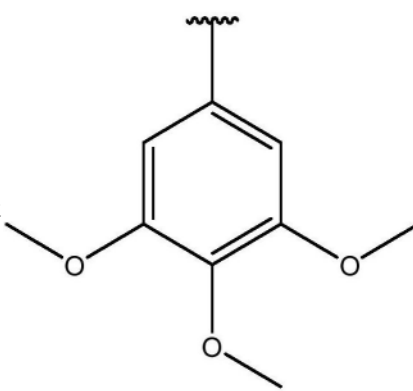


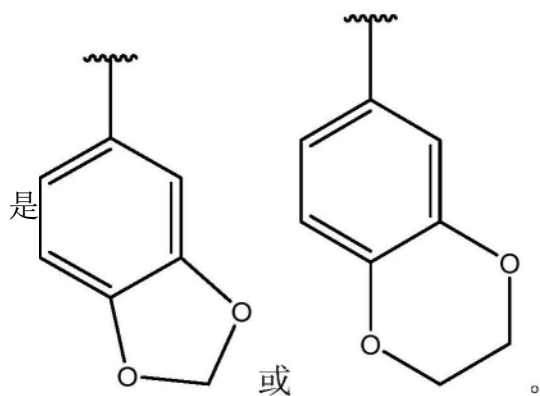
[0186] 在某些实施方式中， R^{3E} 是。在某些实施方式中， R^{3E} 是

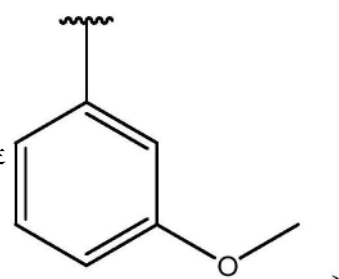


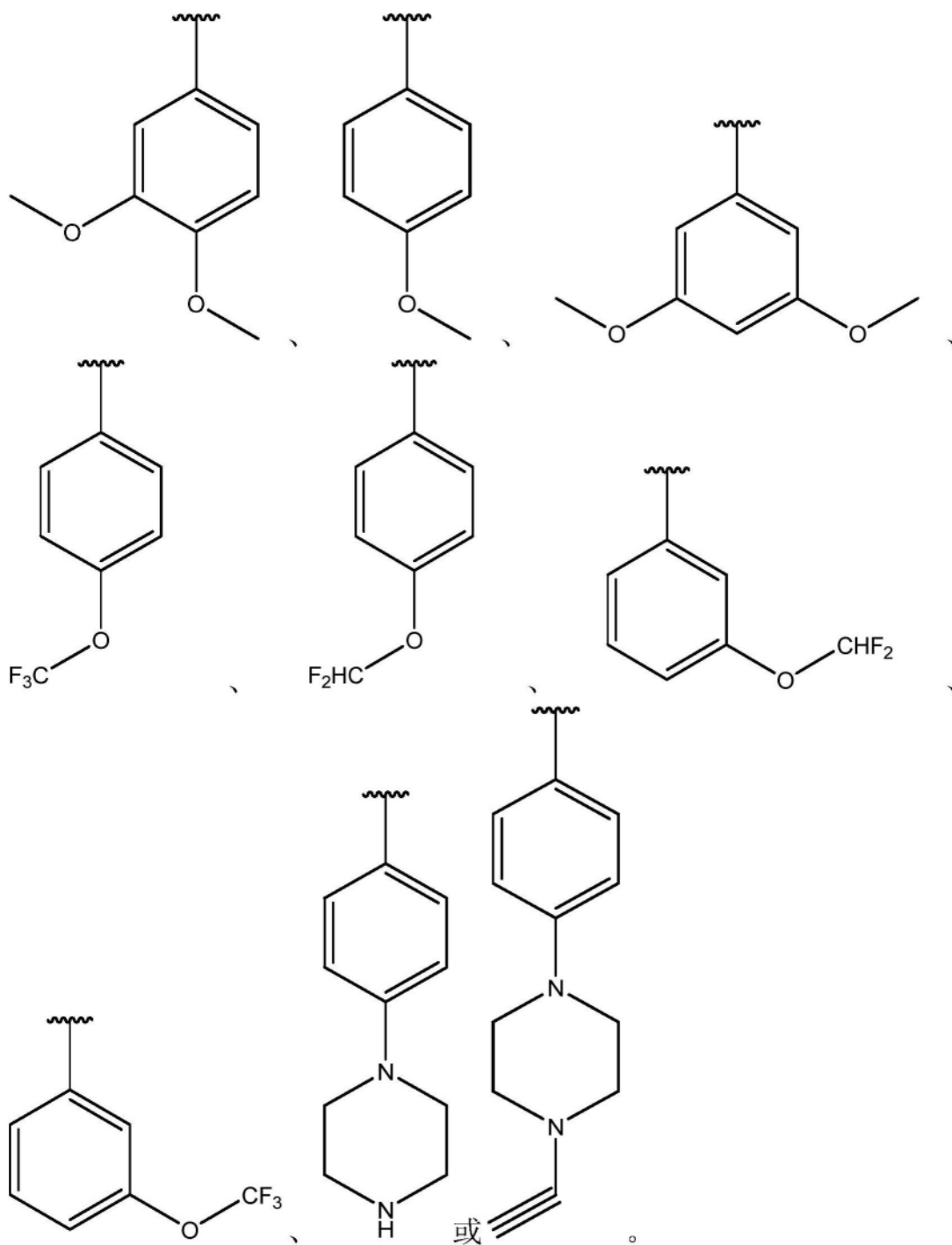
[0187] 在某些实施方式中, R^{3E} 是  在某些实施方式中, R^{3E} 是



[0188] 在某些实施方式中, R^{4E} 是  在某些实施方式中, R^{4E} 是

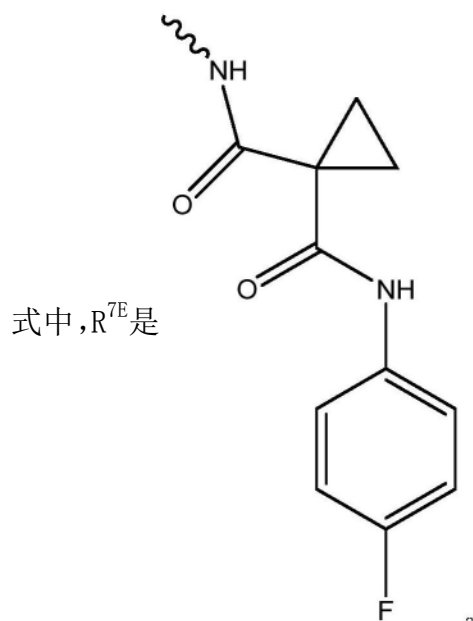


[0189] 在某些实施方式中, R^{4E} 是  、



[0190] 在某些实施方式中, R^{5E} 和 R^{6E} 各自独立地是 H 或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中, R^{5E} 和 R^{6E} 各自独立地是 H。

[0191] 在某些实施方式中, 每个 R^{7E} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^E$ 、 $-NR^E R^E$ 、 $-C(=O)R^E$ 、 $-OC(=O)R^E$ 、 $-C(=O)OR^E$ 、 $-C(=O)NR^E R^E$ 或 C_1-C_6 烷基。在某些实施方式中, 每个 R^{7E} 独立地是卤素、 $-OR^E$ 、 $-OC(=O)R^E$ 或 C_1-C_6 烷基。在某些实施方式中, R^{7E} 独立地是卤素或 $-OCH_3$ 。在某些实施方式中,



[0192] 在某些实施方式中, p^E 是 0 或 1。在某些实施方式中, p^E 是 0。

[0193] 一方面, 本文提供了一种药物组合物, 其包含本文提供的化合物中的任一者的化合物或其可药用盐以及可药用载体。在某些实施方式中, 所述药物组合物被配制用于静脉内或腹膜内注射。

[0194] 一方面, 本文提供了一种在有需要的受试者中治疗 ULK1 或 ULK2 介导的疾病的方法, 所述方法包括向所述受试者给药本文提供的化合物中的任一者的化合物或药物组合物。在某些实施方式中, 所述 ULK1 或 ULK2 介导的疾病的特征在于异常自噬。在某些实施方式中, 所述异常自噬由治疗诱导的。

[0195] 在某些实施方式中, 所述疾病是癌症。在某些实施方式中, 所述癌症是肺癌或胰腺癌。在某些实施方式中, 所述肺癌是非小细胞肺癌 (NSCLC)。在某些实施方式中, 所述癌症是胰腺癌。在某些实施方式中, 所述胰腺癌是胰腺导管腺癌 (PDAC)。在某些实施方式中, 所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中, 所述乳腺癌是三阴性乳腺癌 (TNBC)。

[0196] 在某些实施方式中, 所述疾病是结节性硬化症 (TSC) 或淋巴管平滑肌瘤病 (LAM)。

[0197] 在某些实施方式中, 所述化合物与另外的治疗剂共同给药。在某些实施方式中, 所述另外的治疗剂是 mTOR 抑制剂。在某些实施方式中, 所述另外的治疗剂是卡铂。在某些实施方式中, 所述另外的治疗剂是 MEK 抑制剂。在某些实施方式中, 所述另外的治疗剂是曲美替尼。在某些实施方式中, 所述另外的治疗剂是 PARP 抑制剂。在某些实施方式中, 所述另外的治疗剂是奥拉帕尼。在某些实施方式中, 所述另外的治疗剂是标准护理疗法。

[0198] 在某些实施方式中, 给药所述化合物在所述受试者中降解 ATG13。

[0199] 发明详述

[0200] 定义

[0201] 除非另有定义, 否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。本文提到的所有专利和出版物通过参考并入本文。

[0202] 当在本说明书和权利要求书中使用时, 没有具体数目的指称包括复数指称物, 除非上下文另有明确叙述。

[0203] “烷基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链自由基, 其可以任选地因具有

一个或多个双键或叁键而不饱和,并优选地具有1至15个碳原子(即 C_1-C_{15} 烷基)。在某些实施方式中,烷基包含1至6个碳原子(即 C_1-C_6 烷基)。在其他实施方式中,烷基包含1至3个碳原子(即 C_1-C_3 烷基)。在某些实施方式中,所述烷基选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、1-戊基(正戊基)。烷基通过单键附连到分子的其余部分。除非另有指明,否则术语“烷基”及其等同物涵盖直链、支链和/或环状烷基。在某些情况下,“烷基”包含环状和非环(直链和/或支链)烷基组分。当烷基被描述为“直链”时,所指称的烷基不被另外的烷基取代并且是非支链的。当烷基被描述为“饱和”时,所指称的烷基不含任何碳-碳双键或叁键(例如烯烃或炔烃)。

[0204] “亚烷基”或“亚烷基链”是指二价烷基。

[0205] “芳基”是指芳香族单环或芳香族多环烃环系统。所述芳香族单环或芳香族多环烃环系统只含有氢和碳和5至18个碳原子,其中所述环系统中的至少一个环是芳香族的,即它含有符合休克尔理论的环状、离域($4n+2$) π -电子体系。芳基所源自的环系统包括但不限于诸如苯、茚、茚满、茚、萘满和萘。

[0206] 术语“ C_{x-y} ”或“ C_x-C_y ”当与化学组成部分例如烷基、烯基或炔基相结合使用时,意在包括在链中含有x至y个碳的基团。例如,术语“ C_{x-y} 烷基”是指在链中含有x至y个碳的饱和或不饱和烃基,包括直链烷基和支链烷基。术语“ C_{x-y} 烯基”和“ C_{x-y} 炔基”是指在长度和可能的取代方面与上述烷基类似,但分别含有至少一个双键或叁键的不饱和脂族基团。

[0207] “环烷基”是指其中环的每个原子都是碳的饱和环。环烷基可以包括单环和多环例如3至10元单环、6至12元稠合双环、6至12元螺环和6至12元桥接环。在某些实施方式中,环烷基包含3至10个碳原子。在其他实施方式中,环烷基包含5至7个碳原子。环烷基可以通过单键附连到分子的其余部分。单环环烷基的实例包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环环烷基基团包括例如金刚烷基、降冰片基(即双环[2.2.1]庚基)、降冰片烯基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基等。

[0208] “卤”或“卤素”或“卤化物”意味着氟、氯、溴或碘。在某些实施方式中,卤素是氟、氯或溴。

[0209] “卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的如上所定义的烷基基团,例如三氟甲基、二氯甲基、溴甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氯甲基-2-氟乙基等。在某些实施方式中,所述卤代烷基基团的烷基部分如上所述任选被取代。

[0210] “杂烷基”是指其中烷基的一个或多个碳被杂原子代替的烷基。示例性的杂原子包括N、O、Si、P、B和S原子,优选为N、O和S。注意,杂原子的化合价可能不与碳原子的化合价相同,因此例如烷基的亚甲基(CH_2)可以被杂烷基中的NH基团、S基团、O基团等代替。

[0211] “亚杂烷基”是指其中亚烷基的一个或多个碳被杂原子代替的亚烷基。示例性的杂原子包括N、O、Si、P、B和S原子,优选为N、O和S。

[0212] “杂环烷基”是指具有碳原子和至少一个杂原子的饱和或不饱和(例如非芳香族)环(例如其中一个或多个碳基团被杂原子取代的环烷基)。示例性的杂原子包括N、O、Si、P、B和S原子。杂环烷基可以包括单环和多环例如3至10元单环、6至12元稠合双环、6至12元螺环和6至12元桥接环。所述杂环烷基自由基中的杂原子任选被氧化。如果存在的话,一个或多个氮原子任选被季铵化。杂环烷基可以通过所述杂环烷基的化合价允许的任何原子(例如

所述杂环烷基的任何碳或氮原子) 附连到分子的其余部分。杂环烷基自由基的实例包括但不限于二氧杂环戊烷基、噻吩基[1,3]二硫杂环己烷、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、噻吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。

[0213] “杂芳基”是指包含碳原子和一个或多个杂原子的芳香环。示例性杂原子包括N、O、Si、P、B和S原子。当在本文中使用时, 杂芳基环可以选自单环或双环和稠合或桥接环系统, 其中所述环系统中的至少一个环是芳香族的, 即它含有符合休克尔理论的环状、离域 ($4n+2$) π -电子体系。所述杂芳基自由基中的杂原子可以任选被氧化。如果存在的话, 一个或多个氮原子任选被季铵化。杂芳基可以通过所述杂芳基的化合价允许的任何原子 (例如所述杂芳基的碳或氮原子) 附连到分子的其余部分。杂芳基的实例包括但不限于氮杂环庚三烯基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并二氧杂环戊烷基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二氧杂环己烷基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烷基、苯并二氧杂环己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基 (苯并硫苯基)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噌啉基、环戊二烯并[d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]噻唑啉基、5,6-二氢苯并[h]噌啉基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚三烯并[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛三烯并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛三烯并[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛三烯并[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、吡啶基、异吡啶基、异噻啉基、中氮茛基、异噁唑基、5,8-甲桥-5,6,7,8-四氢噻唑啉基、蔡啶基、1,6-蔡啶酮基、噁二唑基、2-氧代氮杂环庚三烯基、噁唑基、氧杂环丙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]噻唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、噻唑啉基、噻啉基、噻啉基、异噻啉基、四氢噻啉基、5,6,7,8-四氢噻唑啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚三烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基和硫苯基 (即噻吩基)。

[0214] 术语“盐”或“可药用盐”是指源自于本领域中公知的各种不同有机和无机平衡离子的盐。可药用酸加成盐可以用无机酸和有机酸形成。产生盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。产生盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。可药用碱加成盐可以用无机和有机碱形成。产生盐的无机碱包括例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等。产生盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺、取代胺包括天然存在的取代胺、环状胺、碱性离子交换树脂等, 具体来说例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在某些实施方式中, 所述可药用碱加成盐选自铵、钾、钠、钙

和镁盐。

[0215] 短语“可药用”在本文中用于指称那些在合理的医学判断范围内适合于与人类和动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症，与合理的利益/风险比相称的化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0216] 当在本文中使用时，短语“可药用赋形剂”或“可药用载体”意味着可药用材料、组合物或介质，例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封剂。每种载体在与制剂的其他成分相容并且对患者无害的意义上是“可接受的”。充当可药用载体的材料的一些实例包括：(1) 糖类，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；(2) 淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；(3) 纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和纤维素乙酸酯；(4) 黄耆胶粉；(5) 麦芽；(6) 明胶；(7) 滑石；(8) 赋形剂，例如可可脂和栓剂用蜡；(9) 油类，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；(10) 二醇类，例如丙二醇；(11) 多元醇，例如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇；(12) 酯类，例如油酸乙酯和月桂酸乙酯；(13) 琼脂；(14) 缓冲剂，例如氢氧化镁和氢氧化铝；(15) 海藻酸；(16) 无热原水；(17) 等渗盐水；(18) 林格氏溶液；(19) 乙醇；(20) 磷酸盐缓冲溶液；和(21) 在药物制剂中使用的其他无毒相容性物质。

[0217] 在某些实施方式中，与疾病或障碍相关的术语“预防”可以是指统计样品中，相对于未治疗的对照样本在治疗过的样本中减少所述障碍或病症的发生或相对于未治疗的对照样本延迟所述障碍或病症的发作或降低其一种或多种症状的严重程度的化合物。

[0218] 术语“取代的”是指组成部分用取代基代替了所述结构的一个或多个碳或杂原子上的氢。应该理解，“取代”或“被…取代”包括隐含的前提条件，即这种取代符合所述被取代原子和取代基的允许化合价，并且所述取代产生稳定的化合物，例如它不通过例如重排、环化、消除等自发地经历转化。当在本文中使用时，设想了术语“取代的”包括有机化合物的所有容许的取代基。从广义上讲，所述容许的取代基包括有机化合物的无环和环状、支链和非支链、碳环和杂环、芳香族和非芳香族取代基。所述容许的取代基可以是一个或多个，并且对于适合的有机化合物来说可以是相同或不同的。出于本公开的目的，杂原子例如氮可以具有氢取代基和/或本文描述的有机化合物的满足所述杂原子的化合价的任何容许的取代基。

[0219] 取代基可以包括本文描述的任何取代基，例如卤素、羟基、羰基（例如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基）、硫代羰基（例如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯）、烷氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、亚磷酸酯、氨基、酰氨基、脒、亚氨基、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰胺基、磺酰基、芳烷基、碳环、杂环、环烷基、杂环烷基、芳香族和杂芳族组成部分。在某些实施方式中，取代基可以包括本文描述的任何取代基，例如卤素、羟基、氧代基(=O)、硫代基(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亚氨基(=N-H)、肟基(=N-OH)、肼基(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a（其中t是1或2）、-R^b-S(O)_tR^a（其中t是1或2）、-R^b-S(O)_tOR^a（其中t是1或2）和-R^b-S(O)_tN(R^a)₂（其中t是1或2）；以及烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基和杂芳基烷基，其任一者可以任选地被烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代基(=O)、硫代基(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亚氨基(=N-H)、肟基(=N-OH)、肼基(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC

(O) -R^a、-R^b-OC(O) -OR^a、-R^b-OC(O) -N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O) R^a、-R^b-C(O) OR^a、-R^b-C(O) N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O) N(R^a)₂、-R^b-N(R^a) C(O) OR^a、-R^b-N(R^a) C(O) R^a、-R^b-N(R^a) S(O)_t R^a (其中t是1或2)、-R^b-S(O)_t R^a (其中t是1或2)、-R^b-S(O)_t OR^a (其中t是1或2) 和 -R^b-S(O)_t N(R^a)₂ (其中t是1或2) 取代; 其中每个R^a独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 其中每个R^a在化合价允许的情况下可以任选地被烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代基(=O)、硫代基(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亚氨基(=N-H)、胍基(=N-OH)、胍基(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O) -R^a、-R^b-OC(O) -OR^a、-R^b-OC(O) -N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O) R^a、-R^b-C(O) OR^a、-R^b-C(O) N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O) N(R^a)₂、-R^b-N(R^a) C(O) OR^a、-R^b-N(R^a) C(O) R^a、-R^b-N(R^a) S(O)_t R^a (其中t是1或2)、-R^b-S(O)_t R^a (其中t是1或2)、-R^b-S(O)_t OR^a (其中t是1或2) 和 -R^b-S(O)_t N(R^a)₂ (其中t是1或2) 取代; 并且其中每个R^b独立地选自直接连键或直链或支链亚烷基、亚烯基或亚炔基链, 并且每个R^c是直链或支链亚烷基、亚烯基或亚炔基链。

[0220] 当在本文中使用时, 术语“治疗”可以包括减轻、缓和或改善疾病或病症症状, 预防额外的症状, 改善或预防症状的根本病因, 抑制所述疾病或病症, 例如预防性和/或治疗性地阻止所述疾病或病症的发展、缓解所述疾病或病症、导致所述疾病或病症消退、缓解由所述疾病或病症引起的病症或停止所述疾病或病症的症状。

[0221] 本发明的化合物还包括这些化合物、它们的可药用盐和活性代谢物的具有相同类型的活性的结晶和无定形形式, 包括例如所述化合物的多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、非溶剂化多晶型物(包括无水物)、构象多晶型物和无定形形式及其混合物。

[0222] 自噬

[0223] 在某些情况下, 自噬是细胞对营养丧失的一种反应, 其中细胞分解各种不同的蛋白质和细胞器以提供细胞生存所需的构件和关键代谢物。在某些情况下, 自噬在许多组织中通过除去由于细胞损伤而随时间积累的蛋白质聚集体和有缺陷的细胞器, 起到重要的稳态作用。尽管遗传学首先定义了在所有真核生物中保守的自噬的核心组分, 但关于不同自噬复合物如何相互调节的分子详情以及参与自噬诱导的生物化学事件的精确时空顺序, 通常被认为目前知之甚少。

[0224] 在健康个体中, 在某些情况下, 正常的自噬是在发育的关键时间和对营养胁迫的反应中用于平衡能量来源的重要过程。在某些情况下, 自噬在移除错误折叠或聚集的蛋白质、清除受损细胞器例如线粒体、内质网和过氧化物酶体以及消除细胞内病原体中也发挥看家作用。因此, 自噬通常被认为是一种生存机制。在各种不同情况下, 自噬在移除特定细胞器、核糖体和蛋白质聚集体中是非选择性或选择性的。除了消除细胞内聚集体和受损细胞器之外, 在某些情况下, 自噬促进细胞衰老和细胞表面抗原呈递, 针对基因组不稳定性提供保护, 并且防止或抑制坏死, 使其在预防、治疗或抑制疾病例如癌症、神经变性、心肌病、糖尿病、肝病、自身免疫疾病和感染中发挥重要作用。

[0225] 在某些情况下, 自噬途径的缺陷与包括传染病、神经变性障碍和癌症在内的许多人类病理相关。在某些情况下, 在癌症发展的不同阶段自噬的作用不同; 例如, 在某些情况下, 最初自噬对癌症具有预防作用, 但一旦肿瘤发生, 癌细胞在某些情况下利用自噬来保护其自己的细胞。在某些癌症中, 引起不受控制的细胞生长、导致肿瘤或其他癌性组织形成的突变也招致自噬的改变。在某些情况下, 癌细胞中这些自噬途径的改变导致癌细胞的生存

能力和耐久性的提高。在某些情况下,这导致细胞对标准的癌症治疗做出响应抵抗凋亡和细胞死亡,从而降低癌症治疗剂的功效。在某些情况下,所述治疗剂不是杀死癌细胞,而是仅起到停止癌组织生长的作用,使癌组织在治疗后进入细胞抑制期。因此,在某些情况下,癌性组织在治疗期间未被杀死,仅仅是生长停止。在治疗停止后,所述癌性组织能够恢复生长,从而增加患者的症状和并发症。有鉴于此,在某些情况下,添加破坏自噬的治疗剂具有将癌细胞的细胞抑制反应转变成癌细胞死亡的作用。

[0226] 在某些癌症中,由癌症引起的自噬的变化对于癌细胞存活来说是重要的。由于导致癌症的突变引起不受控制的细胞生长,因此在某些情况下,这些细胞依靠自噬来适当调节营养物的消耗,以确保细胞在引起健康细胞死亡的条件下存活。因此,在细胞中抑制自噬的方法在某些情况下提出了一种不需另外的癌症治疗剂即可治疗癌症的方法。

[0227] ULK1和ULK2

[0228] 在许多情况下,ULK1和/或ULK2是在哺乳动物细胞中调节自噬的重要蛋白。在某些情况下,ULK1和/或ULK2在营养剥夺条件下被几种上游信号激活,随后启动自噬。已在营养剥夺的背景中研究了在自噬启动中对ULK1和/或ULK2的需求。

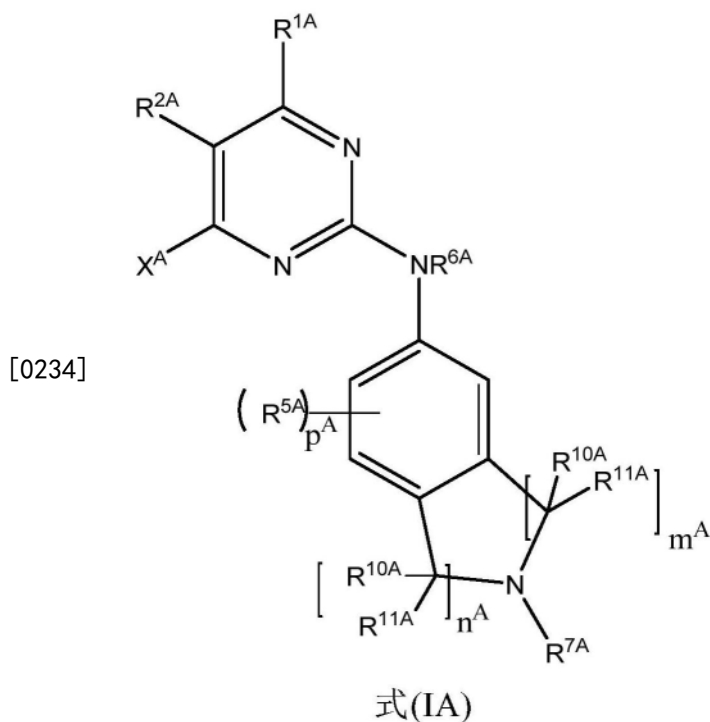
[0229] 在某些情况下,合并了ULK1、ATG(自噬相关蛋白)13(ATG13)、FIP200(200kDa的黏着斑激酶家族相互作用蛋白)和ATG101的ULK1复合体是当自噬反应启动时,参与自噬体引发和形成的第一批蛋白复合体之一。此外,据认为ULK1这种丝氨酸/苏氨酸激酶独一无二地作为自噬途径的核心保守组分,使其成为用于开发控制自噬的化合物的特别独特的机会性靶点。对于抑制ULK1的药剂的临床治疗指数来说同样重要的是,被遗传工程改造以完全缺少ULK1的小鼠在具有显著疾病的情况下存活。因此,在许多情况下,ULK1选择性激酶抑制剂被正常组织良好耐受,但不被变得依赖于ULK1介导的自噬而生存的肿瘤细胞耐受。

[0230] 在某些情况下,当ULK1功能被抑制时,ULK2接管ULK1的功能角色。因此,在某些情况下,需要对ULK1和ULK2两者均有效的抑制剂来减轻这种效应。

[0231] 化合物

[0232] 本公开提供了用于治疗各种不同疾病的化合物及其盐和制剂。在某些实施方式中,所述化合物是ULK抑制剂。在某些实施方式中,本公开的化合物是ULK1抑制剂。在某些实施方式中,本公开的化合物是特异性ULK1抑制剂。在某些实施方式中,所述化合物是ULK1和ULK2两者的抑制剂。

[0233] 一方面,本公开提供了一种具有式(IA)的结构的化合物:



[0235] 其中：

[0236] R^{1A} 是H、卤素或取代或未取代的烷基；

[0237] R^{2A} 是H、卤代烷基、 $-C(=O)R^A$ 、 NH_2 或卤素；

[0238] X^A 是 $-NR^{3A}R^{4A}$ 或 $-OR^{4A}$ ；

[0239] R^{3A} 是H、取代或未取代的烷基，或是与 R^{4A} 上的取代基形成杂环的键；

[0240] R^{4A} 是芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基；

[0241] 其中 R^{4A} 的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-SR^A$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A OR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A R^A$ 、 $-OC(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)R^A$ 、 $-NR^A C(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0242] 其中 R^{4A} 的环烷基或杂环烷基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-SR^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-S(=O)_2 R^A$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 R^A$ 、 $-S(=O)_2 NR^A R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A OR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-OC(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)R^A$ 、 $-NR^A C(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0243] 每个 R^{5A} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-SR^A$ 、 $-S(=O)R^A$ 、 $-S(=O)_2 R^A$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 R^A$ 、 $-S(=O)_2 NR^A R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A OR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A R^A$ 、 $-OC(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)R^A$ 、 $-NR^A C(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0244] R^{6A} 是H或取代或未取代的烷基；

[0245] R^{7A} 是 $-S(=O)R^A$ 、 $-S(=O)_2R^A$ 、 $-S(=O)_2NR^AR^A$ 、 $-C(=O)NR^AR^A$ 、 $-C(=O)R^{71A}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^{72A}$ 、 $-C(=O)NR^AOR^A$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基；

[0246] 每个 R^{10A} 和 R^{11A} 独立地是 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、羟基、卤素，或者同一个原子上的 R^{10A} 和 R^{11A} 联结以形成环烷基或杂环烷基，或者同一个原子上的 R^{10A} 和 R^{11A} 合在一起形成氧代基；

[0247] R^{71A} 是 H、-CN、取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、取代或未取代的 C_3 - C_{10} 烷基、取代或未取代的 C_4 - C_{10} 环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0248] R^{72A} 是 H、-CN、取代或未取代的甲基、取代或未取代的乙基、直链 C_3 - C_5 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0249] 每个 R^A 独立地是 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0250] n^A 是 1 或 2；

[0251] m^A 是 1 或 2；其中 n 与 m 之和是 2 或 3；

[0252] p^A 是 0-3 的整数，并且

[0253] 稠合环系统中的氮任选地被 C_1 - C_6 烷基季铵化，

[0254] 或其可药用盐。

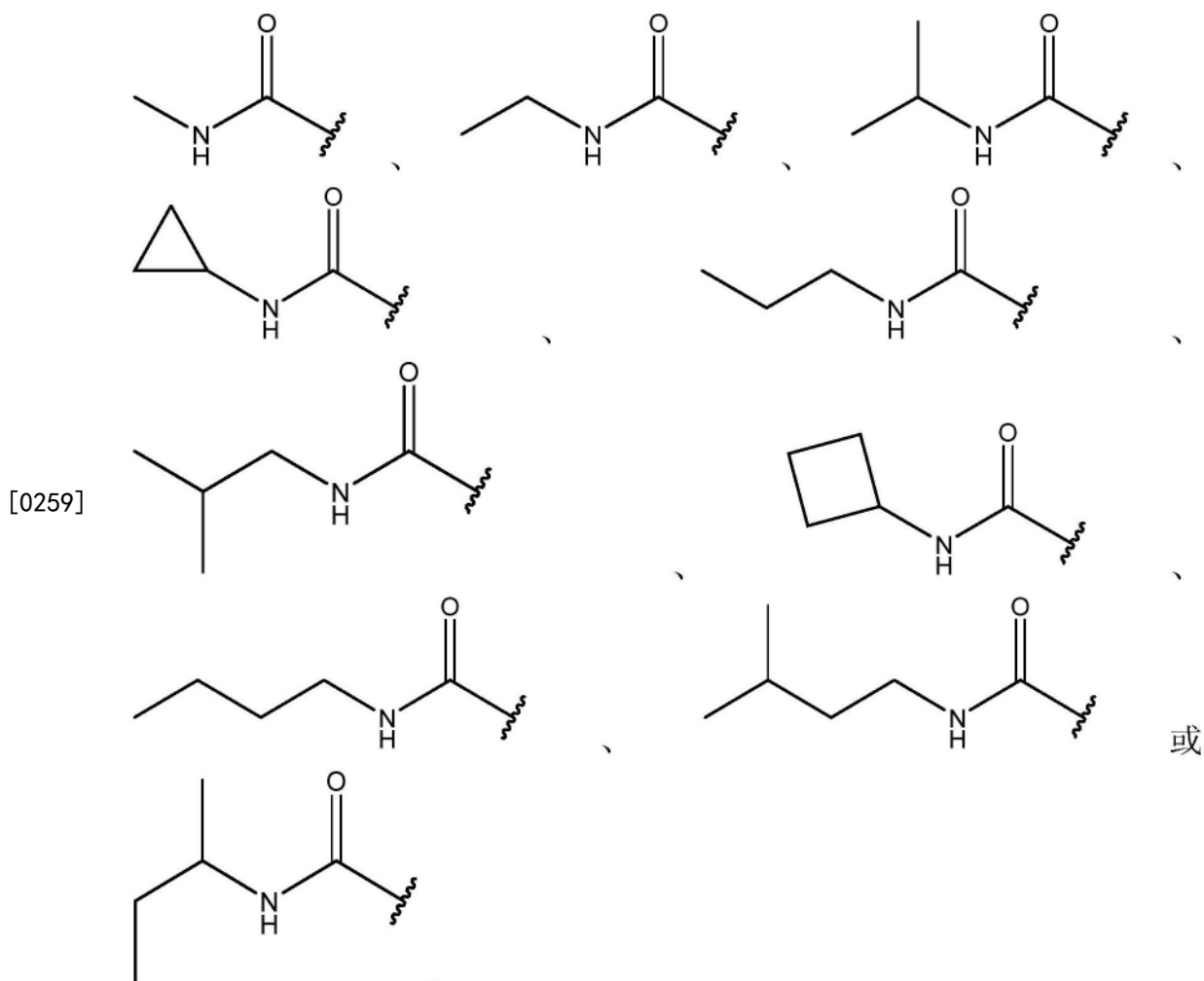
[0255] 在某些实施方式中， R^{1A} 是 H、卤素或 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方式中， R^{1A} 是 H 或氟。在某些实施方式中， R^{1A} 是 H。在某些实施方式中， R^{1A} 是氟。

[0256] 在某些实施方式中， R^{2A} 是 H、 C_1 - C_6 卤代烷基或卤素。在某些实施方式中， R^{2A} 是 $-CF_3$ 或卤素。在某些实施方式中， R^{2A} 是 $-CF_3$ 、-Cl 或 -Br。在某些实施方式中， R^{2A} 是 $-CF_3$ 。在某些实施方式中， R^{2A} 是 Br。在某些实施方式中， R^{2A} 是 Cl。在某些实施方式中， R^{2A} 是卤素。

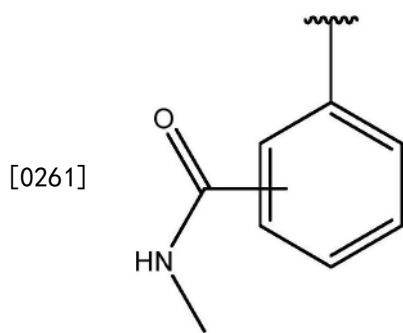
[0257] 在某些实施方式中， X^A 是 $-NR^{3A}R^{4A}$ 。在某些实施方式中， R^{3A} 是 H 或 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方式中， R^{3A} 是 H 或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中， R^{3A} 是 H。在某些实施方式中， R^{3A} 是 H 或 C_1 - C_3 烷基。在某些实施方式中， R^{3A} 是 H、甲基或乙基。

[0258] 在某些实施方式中， R^{4A} 是芳基或杂芳基，其中 R^{4A} 的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、-CN、 $-OR^A$ 、 $-SR^A$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^AR^A$ 、 $-NR^AS(=O)_2R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^AOR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^AR^A$ 、 $-OC(=O)NR^AR^A$ 、 $-NR^AC(=O)NR^AR^A$ 、 $-NR^AS(=O)_2NR^AR^A$ 、 $-NR^AC(=O)R^A$ 、 $-NR^AC(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。在某些实施方式中， R^{4A} 是芳基或杂芳基，其中 R^{4A} 的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、-CN、 $-OR^A$ 、 $-NR^AR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^AOR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^AR^A$ 、 $-OC(=O)NR^AR^A$ 、 $-NR^AC(=O)NR^AR^A$ 、 $-NR^AC(=O)R^A$ 、 $-NR^AC(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。在某些实施方式中， R^{4A} 是芳基或杂芳基。在某些实施方式中， R^{4A} 的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、-CN、 $-OR^A$ 、 $-NR^AR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^AOR^A$ 、 $-C(=O)NR^AR^A$ 、 $-NR^AC(=O)R^A$ 、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。在某些实施方式中， R^{4A} 是芳基或

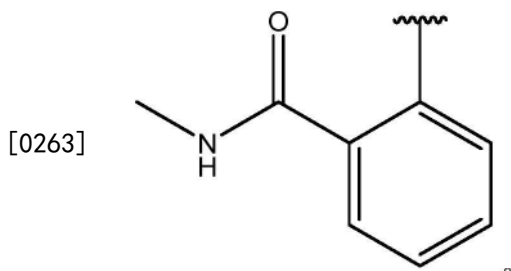
杂芳基,其中 R^{4A} 的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、 $-OR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)NR^AR^A$ 、 $-NR^AC(=O)R^A$ 或取代或未取代的烷基。在某些实施方式中, R^{4A} 是芳基或杂芳基,其中 R^{4A} 的芳基或杂芳基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、 $-OR^A$ 、 $-C(=O)NR^AR^A$ 或取代或未取代的烷基。在某些实施方式中, R^{4A} 是6元芳基或杂芳基。在某些实施方式中, R^{4A} 是6元芳基或6元杂芳基。在某些实施方式中, R^{4A} 是苯基、吡啶基或嘧啶基。在某些实施方式中, R^{4A} 是苯基。在某些实施方式中, R^{4A} 是被下述基团取代的苯基:



[0260] 在某些实施方式中, R^{4A} 是



[0262] 在某些实施方式中, R^{4A} 是



[0264] 在某些实施方式中, R^{4A} 是任选地被一个或多个取代基取代的环烷基或杂环烷基, 所述取代基选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A OR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A R^A$ 、 $-OC(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)R^A$ 、 $-NR^A C(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。在某些实施方式中, R^{4A} 是任选地被一个或多个取代基取代的环烷基, 所述取代基选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A OR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A R^A$ 、 $-OC(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)R^A$ 、 $-NR^A C(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。在某些实施方式中, R^{4A} 是任选地被一个或多个取代基取代的环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 所述取代基选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A OR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A R^A$ 、 $-OC(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)R^A$ 、 $-NR^A C(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。在某些实施方式中, R^{4A} 是任选地被一个或多个取代基取代的环丙基, 所述取代基选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A OR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A R^A$ 、 $-OC(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)R^A$ 、 $-NR^A C(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。在某些实施方式中, R^{4A} 是任选地被一个或多个取代基取代的环丙基或环丁基, 所述取代基选自卤素、 $-OR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A R^A$ 或取代或未取代的烷基。在某些实施方式中, R^{4A} 是任选地被一个或多个取代基取代的环丙基, 所述取代基选自卤素、 $-OR^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A R^A$ 或取代或未取代的烷基。在某些实施方式中, R^{4A} 是任选地被一个或多个取代基取代的环丙基或环丁基, 所述取代基选自 $-OR^A$ 或取代或未取代的烷基。在某些实施方式中, R^{4A} 是任选地被一个或多个取代基取代的环丙基, 所述取代基选自 $-OR^A$ 或取代或未取代的烷基。在某些实施方式中, R^{4A} 是任选地被 OH 或 C_1-C_6 烷基取代的环丙基。在某些实施方式中, R^{4A} 是未取代的环丙基。在某些实施方式中, R^{4A} 是未取代的环丁基。

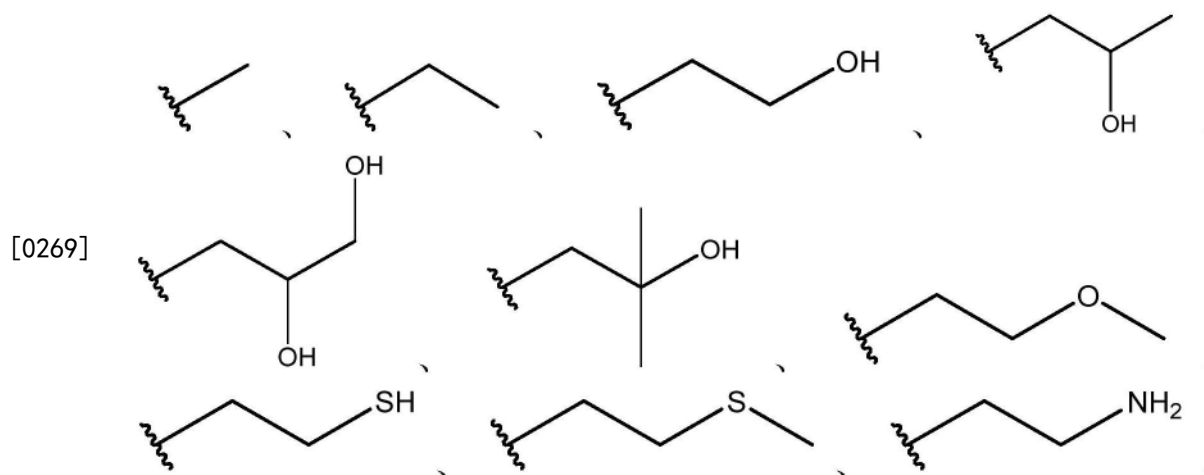
[0265] 在某些实施方式中, 每个 R^{5A} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A OR^A$ 、 $-OC(=O)OR^A$ 、 $-C(=O)NR^A R^A$ 、 $-OC(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)NR^A R^A$ 、 $-NR^A S(=O)_2 NR^A R^A$ 、 $-NR^A C(=O)R^A$ 、 $-NR^A C(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。在某些实施方式中, 每个 R^{5A} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^A$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-OC(=O)R^A$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。在某些实施方式中, 每个 R^{5A} 独立地是卤素、 $-OR^A$ 、 $-NR^A R^A$ 或未取代的 C_1-C_6 烷基。

[0266] 在某些实施方式中, p^A 是 0 或 1。在某些实施方式中, p^A 是 0。在某些实施方式中, p^A 是 2。在某些实施方式中, p^A 是 1。在某些实施方式中, p^A 是 1 或 2。

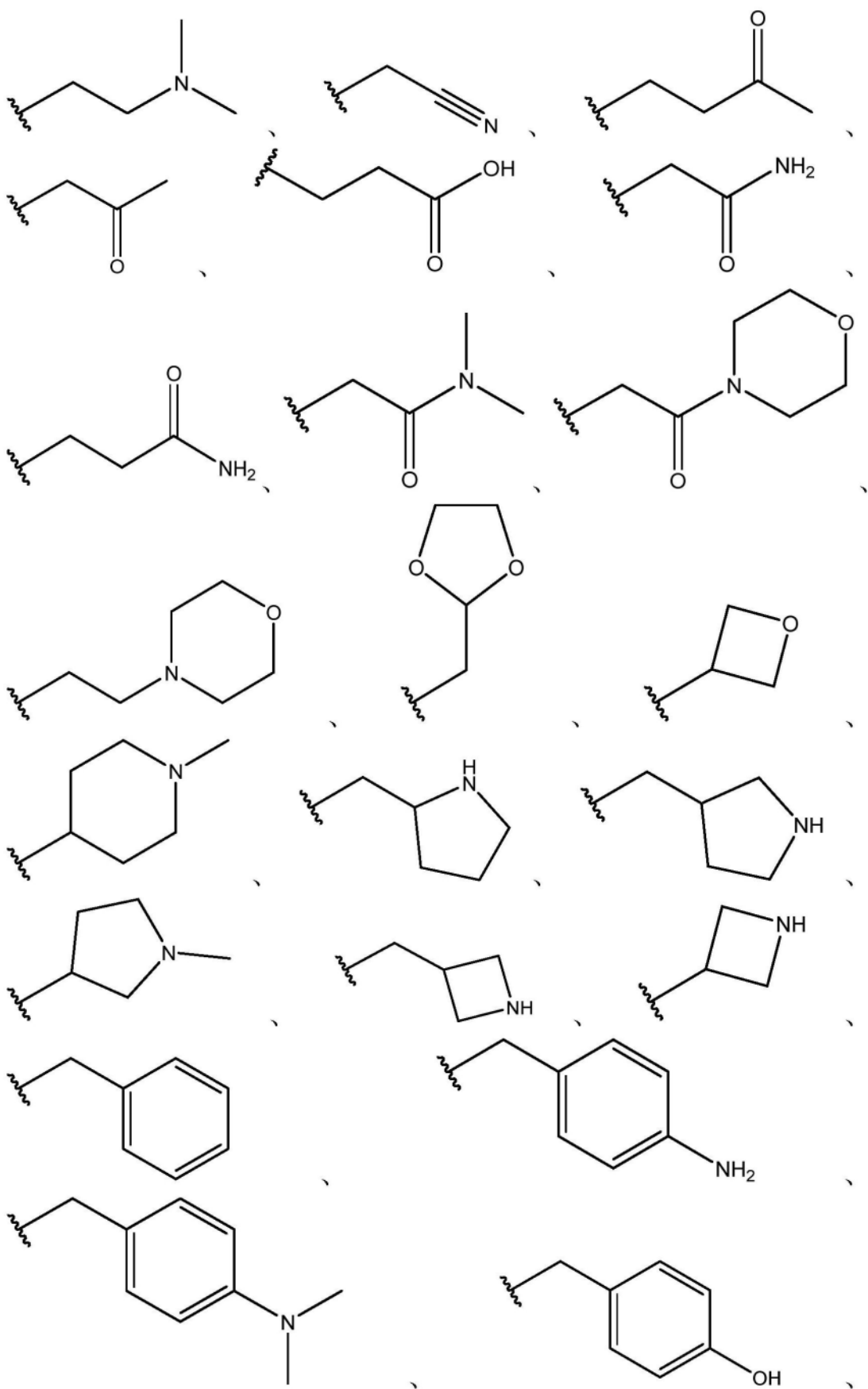
[0267] 在某些实施方式中, R^{6A} 是 H 或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中, R^{6A} 是 H 。在某些实施方式中,

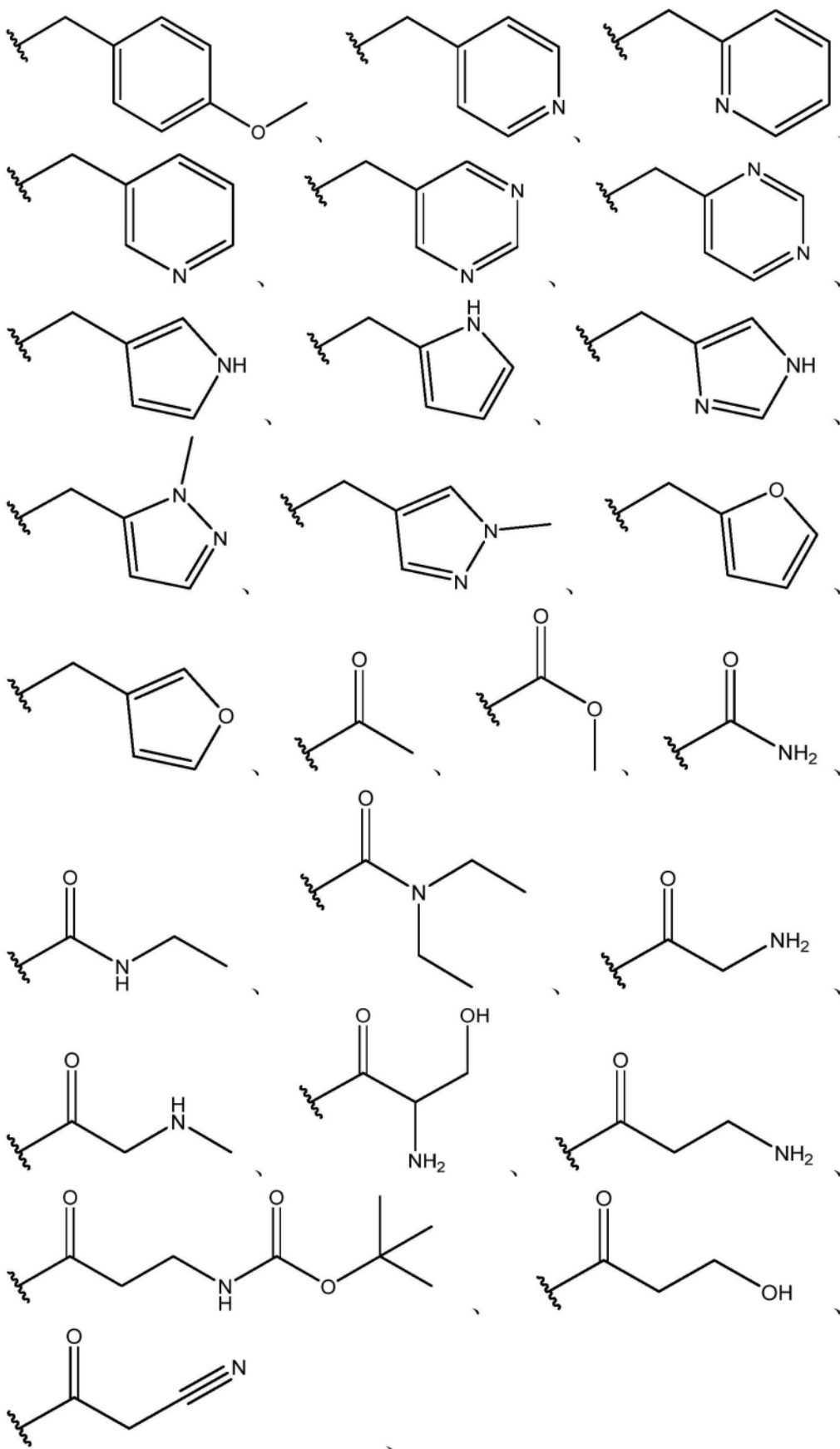
R^{6A} 是 H 或 C_1 - C_3 烷基。在某些实施方式中, R^{6A} 是 C_1 - C_3 烷基。在某些实施方式中, R^{6A} 是 $-CH_3$ 。

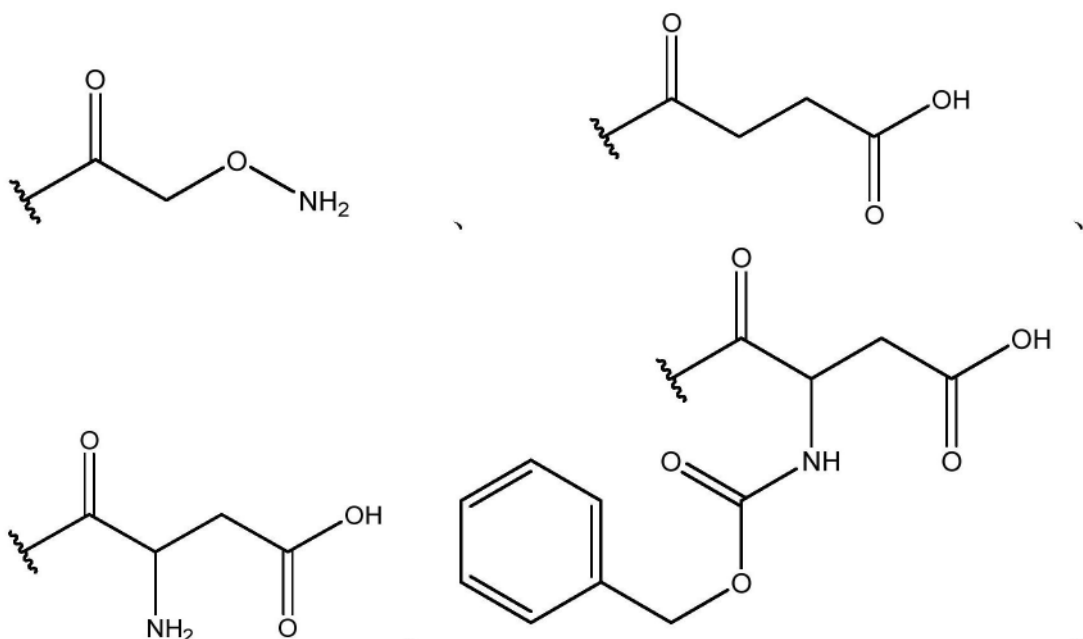
[0268] 在某些实施方式中, R^{7A} 是 $-S(=O)_2R^A$ 、 $-S(=O)_2NR^AR^A$ 、 $-C(=O)NR^AR^A$ 、 $-C(=O)R^{71A}$ 、 $-C(=O)OR^{72A}$ 、 $-C(=O)NR^AOR^A$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基或取代或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基。在某些实施方式中, R^{7A} 是 $-S(=O)_2R^A$ 、 $-S(=O)_2NR^AR^A$ 、 $-C(=O)R^{71A}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基。在某些实施方式中, R^{7A} 是 $-S(=O)_2R^A$ 、 $-S(=O)_2NR^AR^A$ 、 $-C(=O)NR^AR^A$ 、 $-C(=O)R^{71A}$ 、 $-C(=O)OR^{72A}$ 、 $-C(=O)NR^AOR^A$ 、取代或未取代的饱和 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基或取代或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基。在某些实施方式中, R^{7A} 是 $-S(=O)_2R^A$ 、 $-S(=O)_2NR^AR^A$ 、 $-C(=O)R^{71A}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基。在某些实施方式中, R^{7A} 是 $-S(=O)_2R^A$ 、 $-S(=O)_2NR^AR^A$ 、 $-C(=O)R^{71A}$ 、取代或未取代的饱和 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基。在某些实施方式中, R^{7A} 是取代或未取代的饱和 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方式中, R^{7A} 是取代或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基。在某些实施方式中, R^{7A} 是 $-C(=O)R^{71A}$ 或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方式中, R^{7A} 是



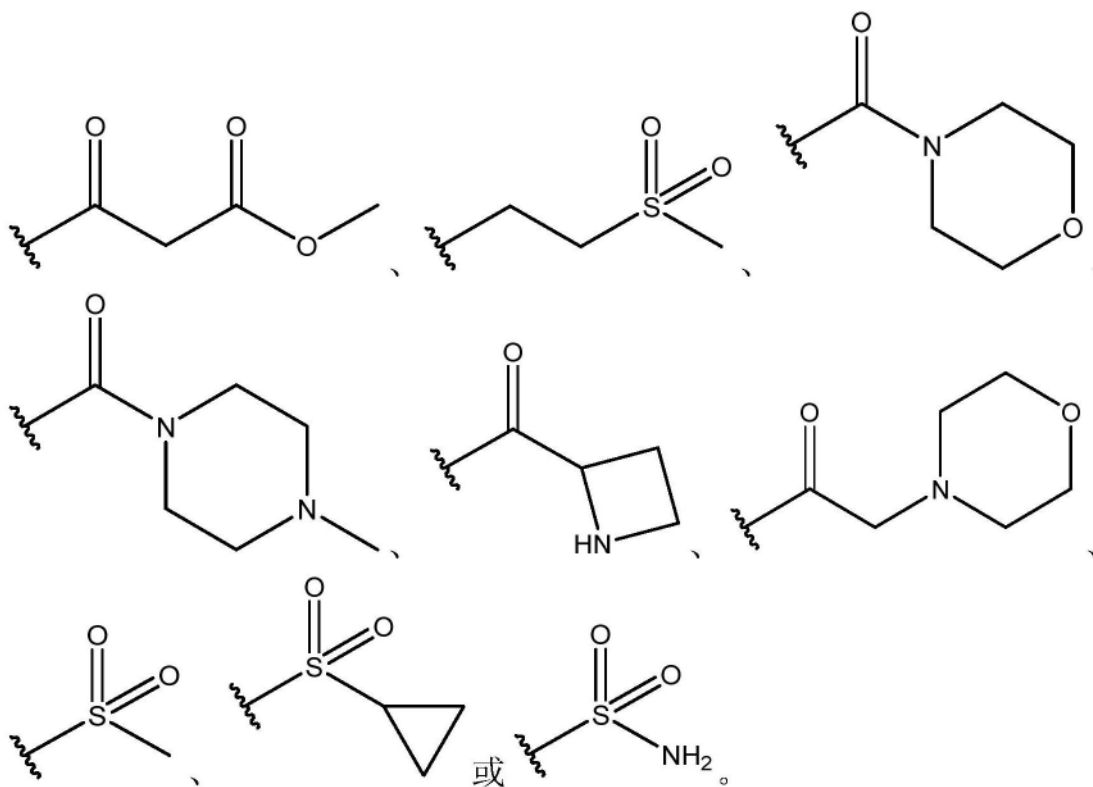
[0270]







[0272]



[0273] 在某些实施方式中,每个 $\text{R}^{10\text{A}}$ 和 $\text{R}^{11\text{A}}$ 独立地是H或取代或未取代的烷基,或者同一个原子上的 $\text{R}^{10\text{A}}$ 和 $\text{R}^{11\text{A}}$ 联结以形成环烷基,或者同一个原子上的 $\text{R}^{10\text{A}}$ 和 $\text{R}^{11\text{A}}$ 合在一起形成氧代基。在某些实施方式中,每个 $\text{R}^{10\text{A}}$ 和 $\text{R}^{11\text{A}}$ 独立地是H或取代或未取代的烷基,或者同一个原子上的 $\text{R}^{10\text{A}}$ 和 $\text{R}^{11\text{A}}$ 合在一起形成氧代基。在某些实施方式中,每个 $\text{R}^{10\text{A}}$ 和 $\text{R}^{11\text{A}}$ 独立地是H或甲基。在某些实施方式中,每个 $\text{R}^{10\text{A}}$ 和 $\text{R}^{11\text{A}}$ 独立地是H。

[0274] 在某些实施方式中, n^{A} 是1并且 m^{A} 是1。在某些实施方式中, n^{A} 是1并且 m^{A} 是2。在某些实施方式中, n^{A} 是2并且 m^{A} 是1。

[0275] 本文设想了上文为各种不同变量描述的基团的任何组合。在整个本说明书中,基

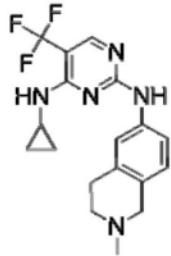
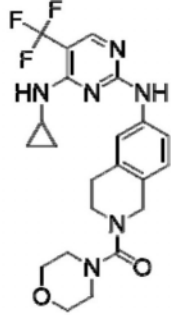
团及其取代基由本领域技术人员选择,以提供稳定的组成部分和化合物。

[0276] 说明性的式I的化合物和相关类似物示出在表1中(以及它们的ULK1抑制测定法的相应 IC_{50} 值)。对于ADP Glo测定法来说, IC_{50} 用nM为单位表示,其中A表示 $IC_{50} < 1nM$,B表示 $10nM > IC_{50} > 1nM$,并且C表示 $IC_{50} > 10nM$ 。NT指示所述化合物未被测试。ULK1抑制测定法在含有2ug/mL重组人类ULK1蛋白(1-649,SignalChem#U01-11G)和80ug/mL髓鞘碱性蛋白(MBP,Sigma-Aldrich#M1891)的5uL反应体积中,在25uM ATP(Sigma-Aldrich A7699)存在下进行。在1小时后评估ULK 1抑制。化合物在16种剂量的 IC_{50} 模式下,使用3倍连续稀释和30uM的起始剂量进行一式三份测试。在所述测定法中使用星孢菌素这种非选择性蛋白激酶抑制剂作为阳性对照。

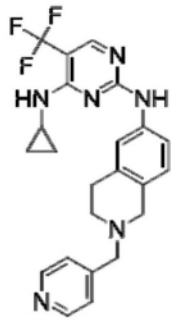
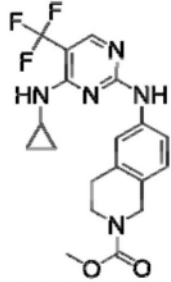
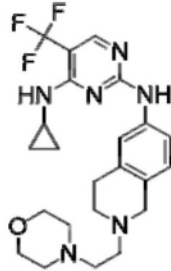
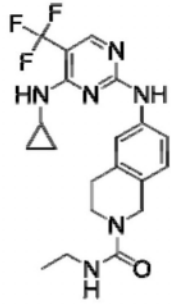
[0277] IC_{50} 也可以通过ULK1 NanoBRET测定法,按照下述方案来测量:使用jetPRIME转染试剂(Polyplus Transfection#114-15),将人类胚胎肾细胞(HEK293T)用NanoLuc®-ULK1融合载体(Promega#NV2211)转染。24h后,将细胞用胰蛋白酶处理,并重悬浮在Opti-MEM® I (1X)减血清培养基(Gibco,#11058-021)中。将每孔大约7,000个细胞(在34uL总体积中)重新在非结合性表面384孔板中铺板。按照制造商的指导制备完全NanoBRET 20X Tracer K-5试剂,并向384孔板(测定板)的每个孔添加2uL。将所述测定板在轨道摇床上以700rpm混合15秒。将化合物以200X的终浓度在100%DMSO中连续稀释,然后在测定培养基(Opti-MEM® I,减血清培养基)中稀释到10X终浓度。接下来,向测定板的每个孔添加4uL 10x测试化合物,然后以700rpm混合15秒。将测定板在37°C和5%CO₂温箱中温育2h,然后平衡到RT 15min。按照制造商的指导制备3X完全底物加抑制剂溶液,其中细胞外NanoLuc®抑制剂浓度为60uM,以20uM的工作浓度使用。将所述3X完全底物加上抑制剂溶液混合,向测定板添加20uL/孔,并在RT温育2-3min。使用与测定法相容的照度计(参见制造商的技术指标)测量供体发射波长(450nm)和受体发射波长(610nm)。

[0278] 表1

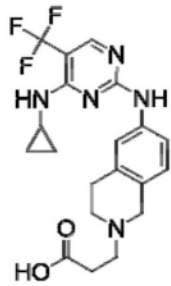
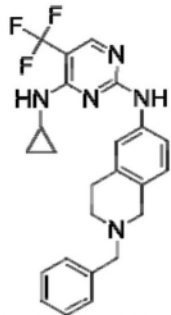
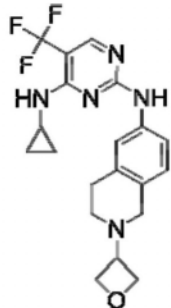
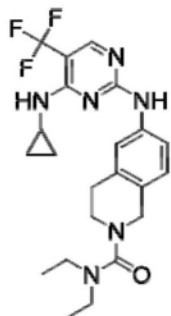
[0279]

化合物 编号	结构	ULK1 IC ₅₀ ADP Glo (A < 1 nM, 1 nM < B < 10 nM, C > 10 nM)	ULK1 IC ₅₀ NanoBRET(A < 100 nM, B > 100 nM)
A1		A	
A2		B	

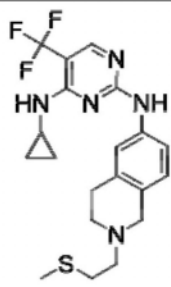
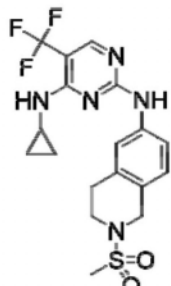
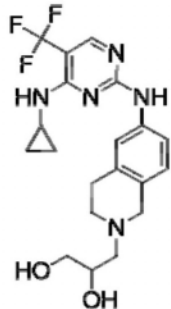
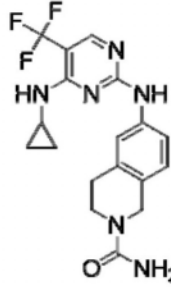
[0280]

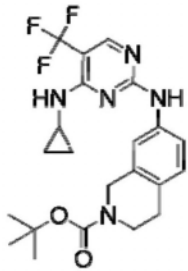
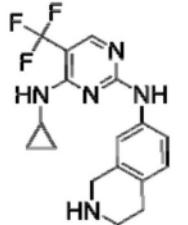
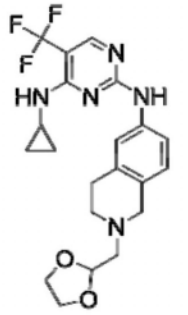
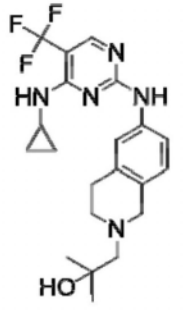
A3		A	
A4		B	
A5		A	
A6		B	

[0281]

A7		A	
A8		A	
A9		B	
A10		B	

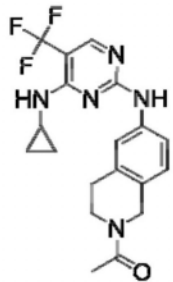
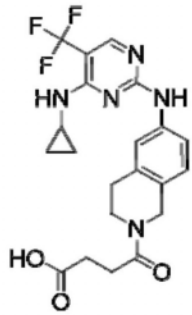
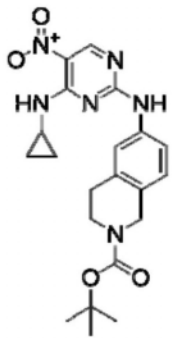
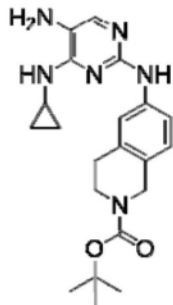
[0282]

A11		A	
A12		B	
A13		C	
A14		B	

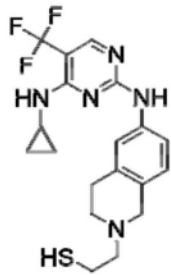
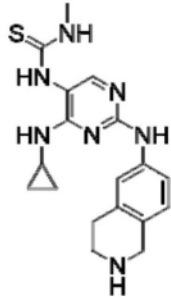
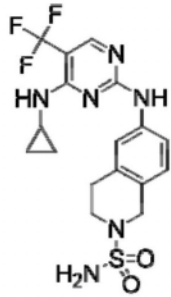
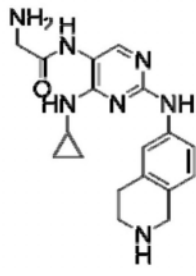
A15		B	
A16		A	
A17		A	
A18		A	

[0283]

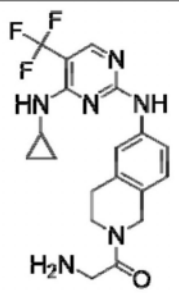
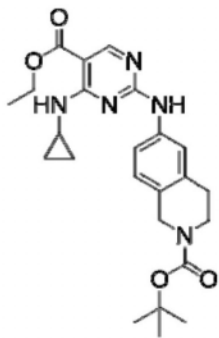
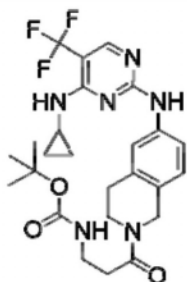
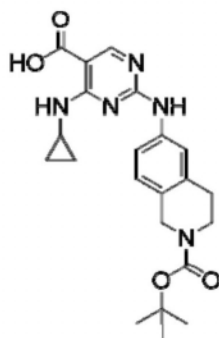
[0284]

A19		A	A
A20		A	
A21		C	
A22		C	

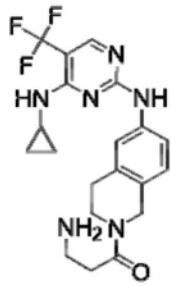
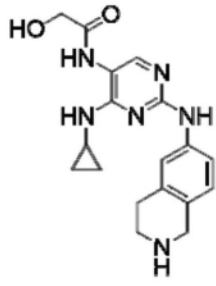
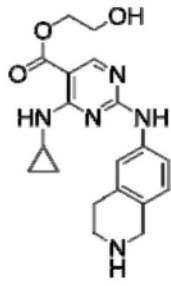
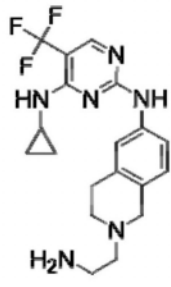
[0285]

A23		A	
A24		C	
A25		A	
A26		C	

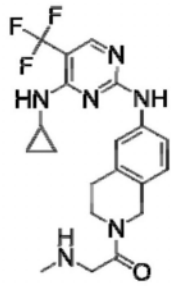
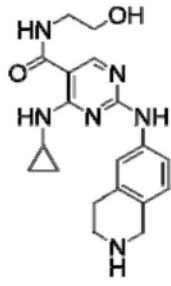
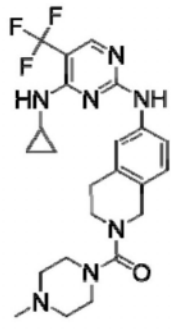
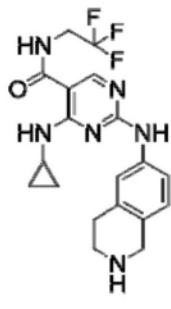
[0286]

A27		A	
A28		C	
A29		A	
A30		C	

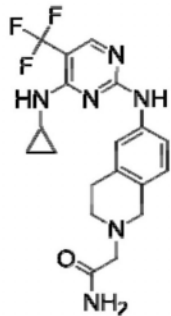
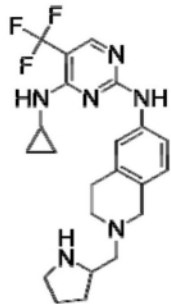
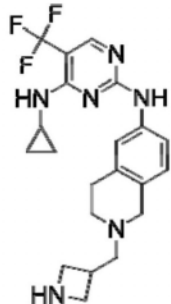
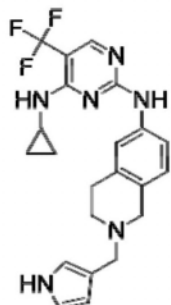
[0287]

A31		A	
A32			
A33		C	
A34		A	

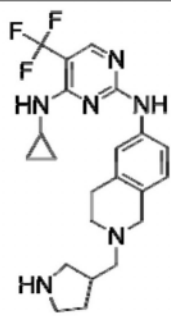
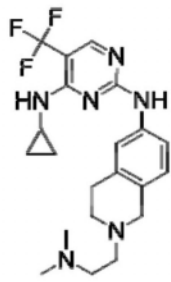
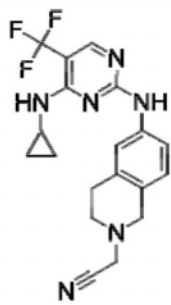
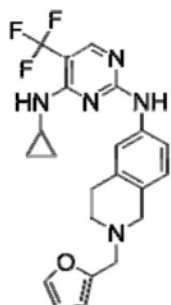
[0288]

A35		A	
A36		C	
A37		A	
A38		C	

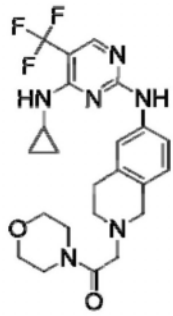
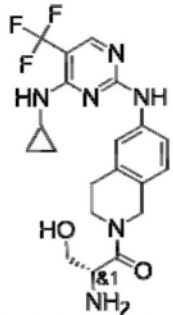
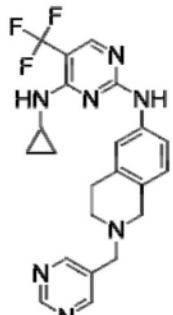
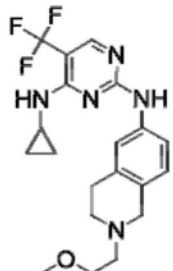
[0289]

A39		C	
A40		B	
A41		A	
A42		A	

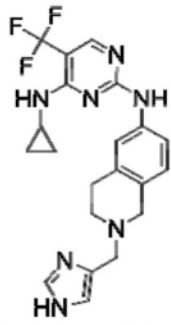
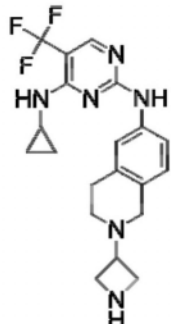
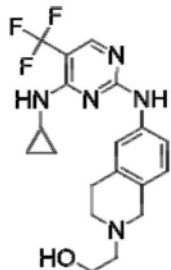
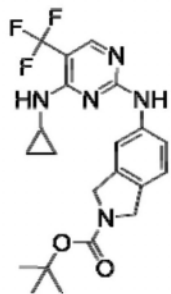
[0290]

A43		A	
A44		A	
A45		A	
A46		A	

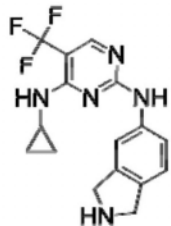
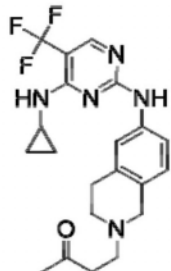
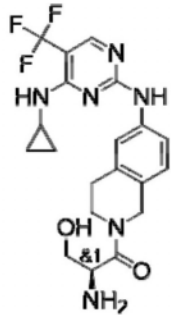
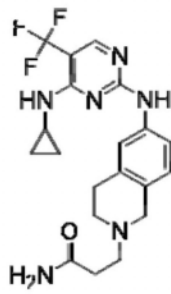
[0291]

A47		A	A
A48		A	
A49		A	
A50		A	

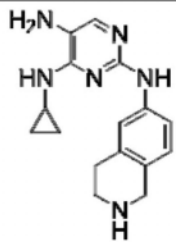
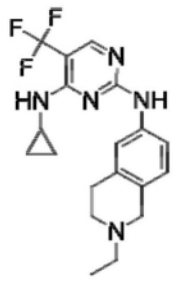
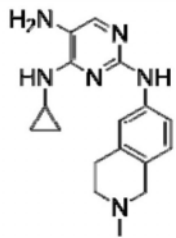
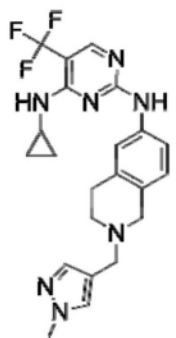
[0292]

A51		A	A
A52		A	
A53		A	
A54		B	

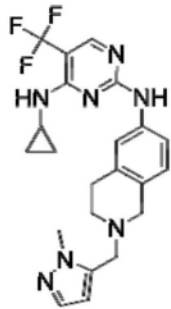
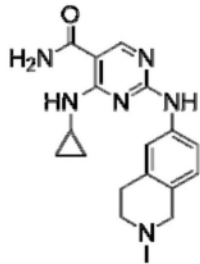
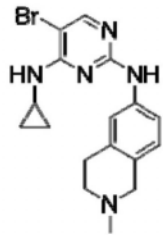
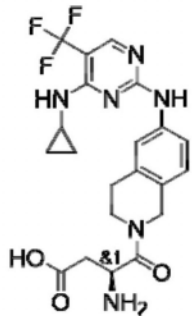
[0293]

A55		A	A
A56		A	
A57		B	
A58		A	

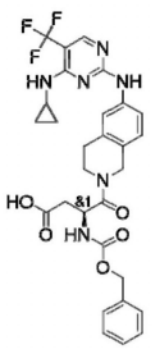
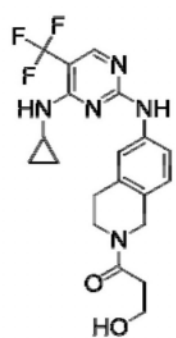
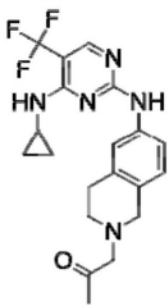
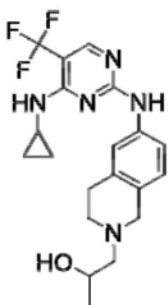
[0294]

A59		C	
A60		B	
A61		C	
A62		A	

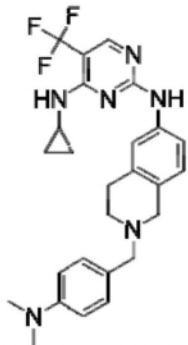
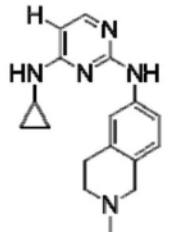
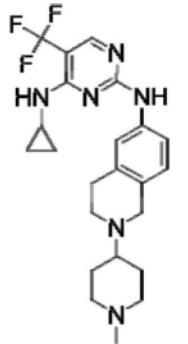
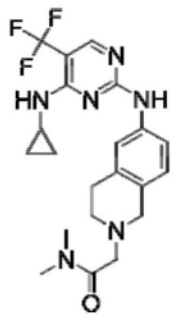
[0295]

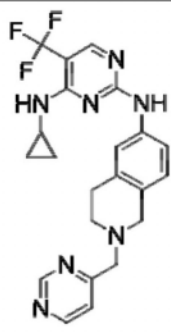
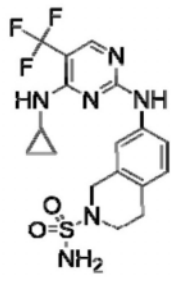
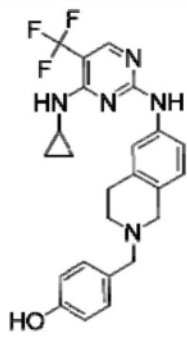
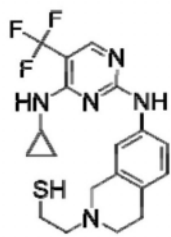
A63		A	
A64		A	
A65		A	
A66		A	

[0296]

A67		A	
A68		A	
A69		A	
A70		A	

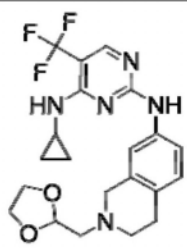
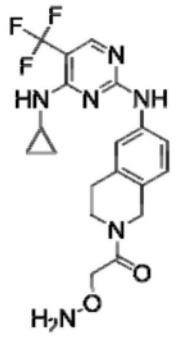
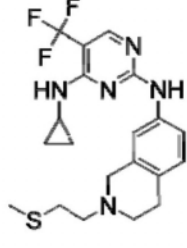
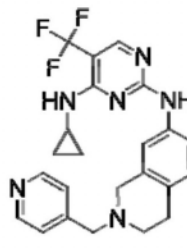
[0297]

A71		A	
A72		C	
A73		A	
A74		A	

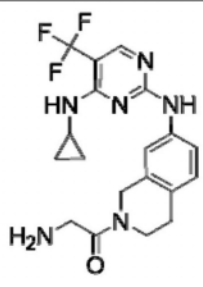
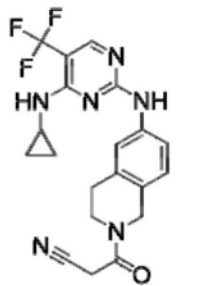
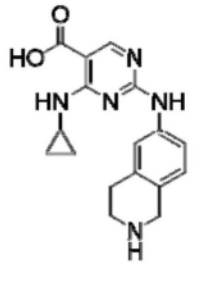
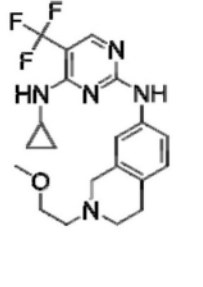
A75		A	
A76		B	
A77		A	
A78		A	

[0298]

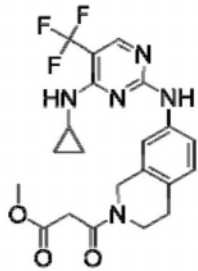
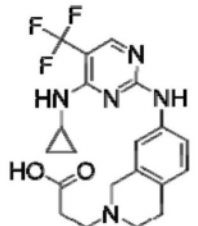
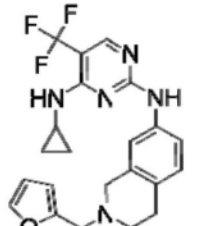
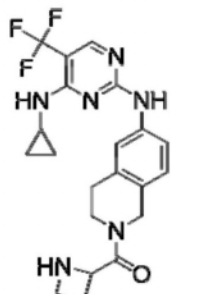
[0299]

A79		B	
A80		B	
A81		A	
A82		A	

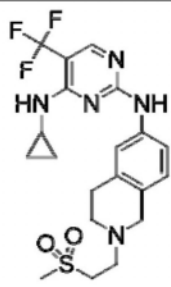
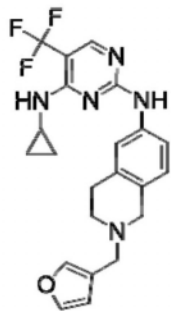
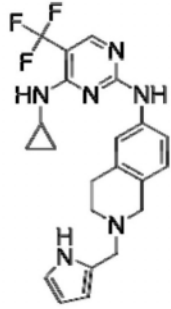
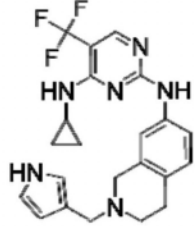
[0300]

A83		B	
A84		B	B
A85		C	
A86		A	

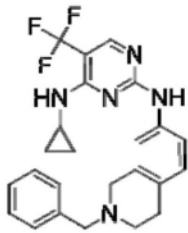
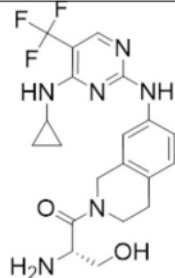
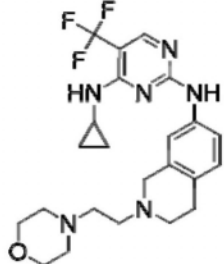
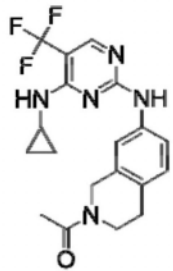
[0301]

A87		B	
A88		B	
A89		B	
A90		B	

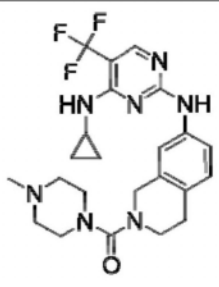
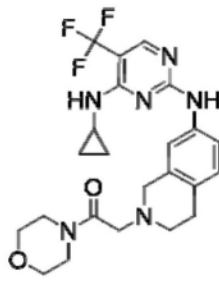
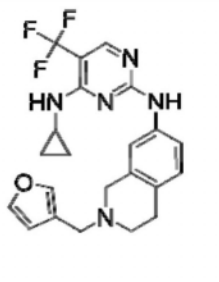
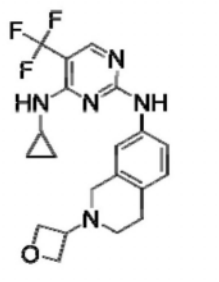
[0302]

A91		B	
A92		B	
A93		B	
A94		B	

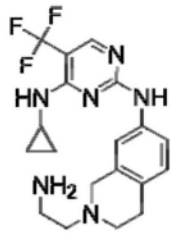
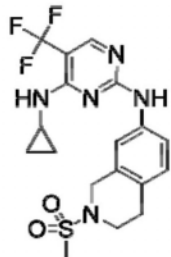
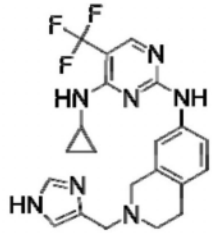
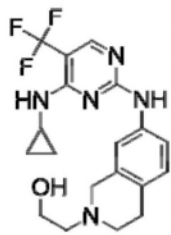
[0303]

A95		C	
A96		C	
A97		B	
A98		B	

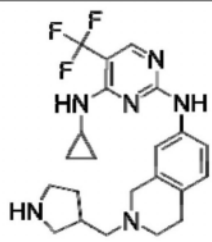
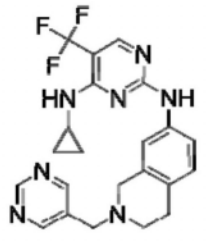
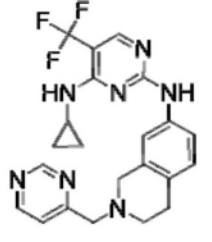
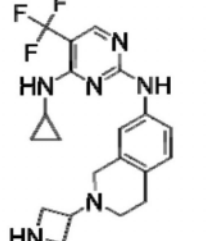
[0304]

A99		B	
A100		A	
A101		A	
A102		B	

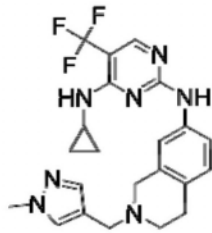
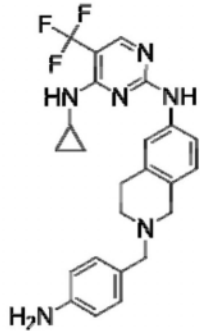
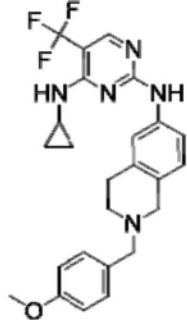
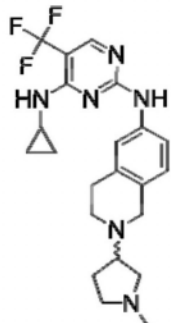
[0305]

A103		B	
A104		B	
A105		B	
A106		B	

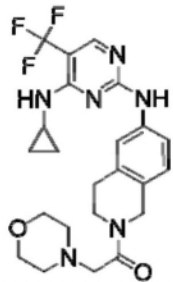
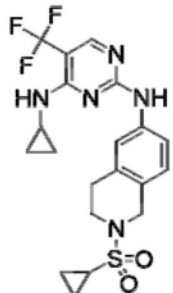
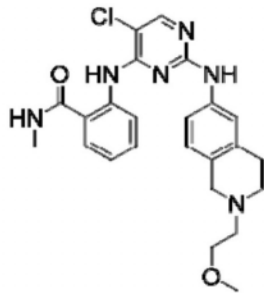
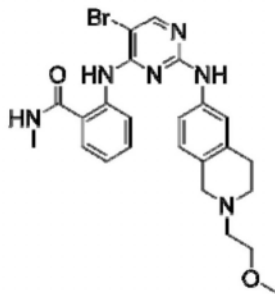
[0306]

A107		C	
A108		A	
A109		A	
A110		A	

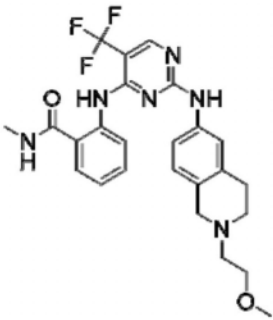
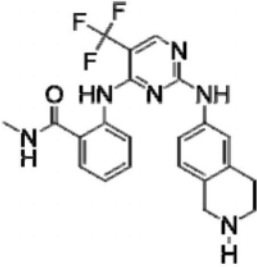
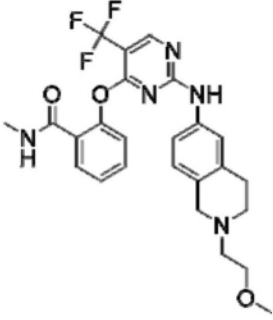
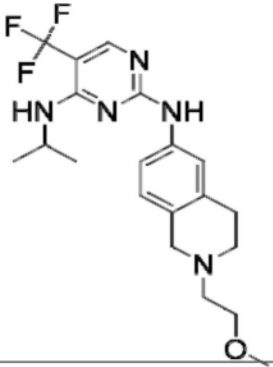
[0307]

A111		B	
A112		C	
A113		A	
A114		A	

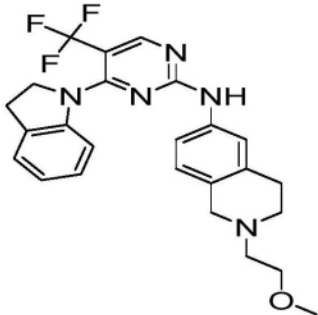
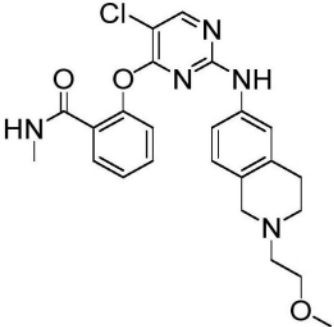
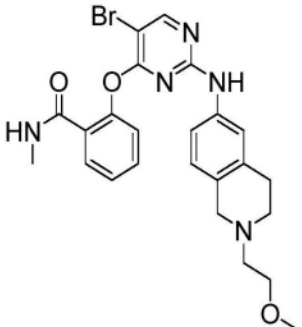
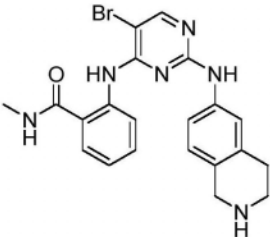
[0308]

A115		B	
A116		B	
A117		B	A
A118		B	A

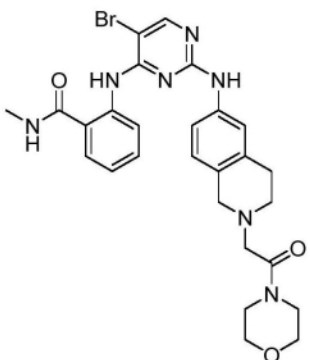
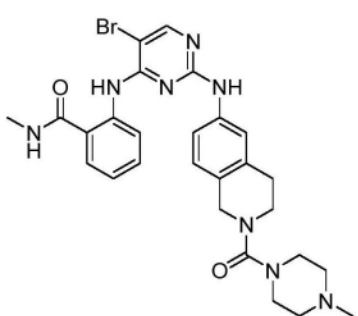
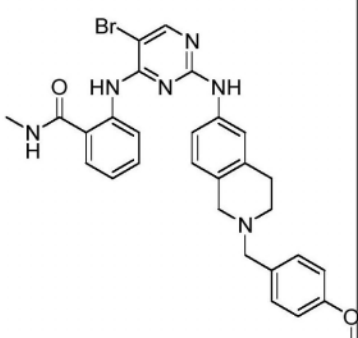
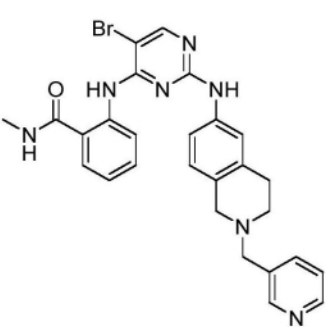
[0309]

A119		B	A
A120		B	A
A121		C	
A122		B	A

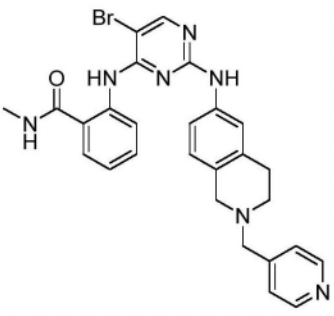
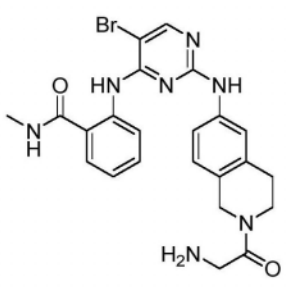
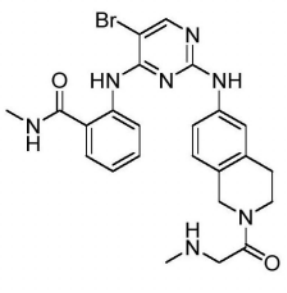
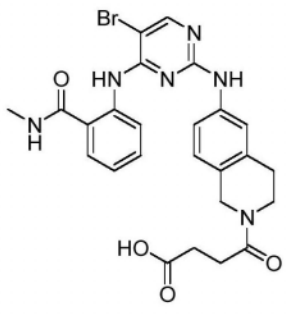
[0310]

A123		C	
A124		C	
A125		C	
A126		C	

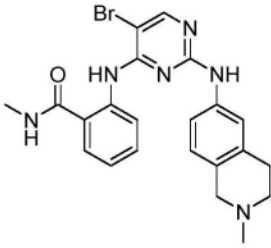
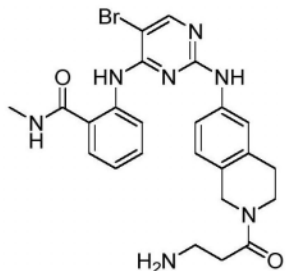
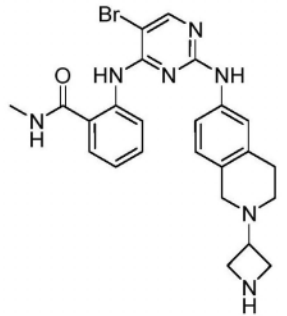
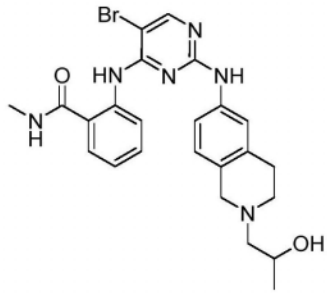
[0311]

A127		C	
A128		C	
A129		C	
A130		C	

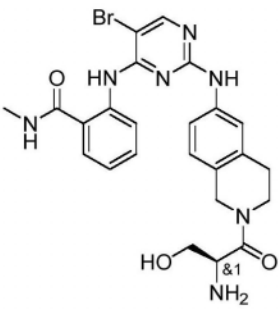
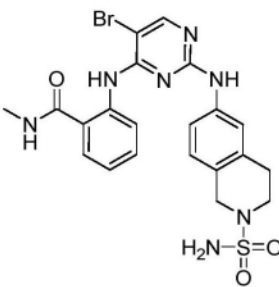
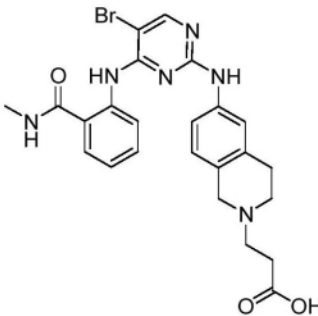
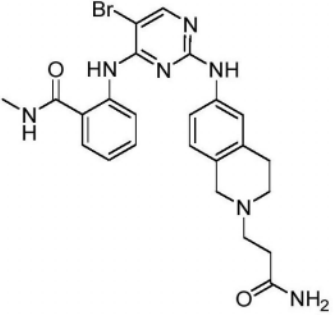
[0312]

A131		C	
A132		C	
A133		C	
A134		C	

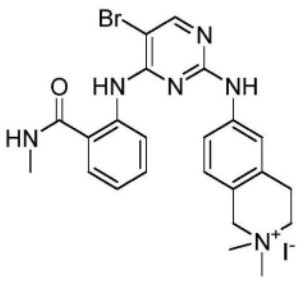
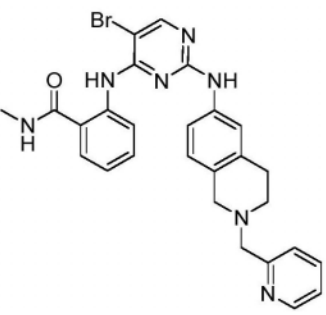
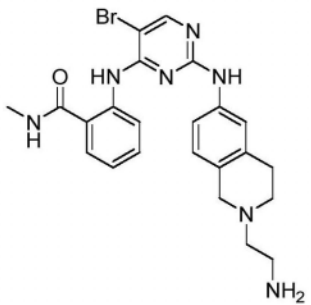
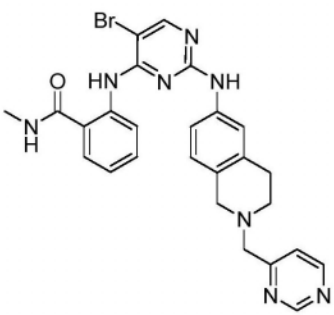
[0313]

A135		C	
A136		C	
A137		C	
A138		C	

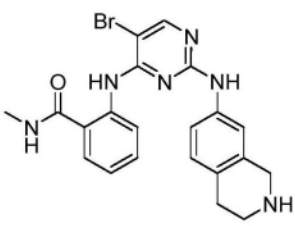
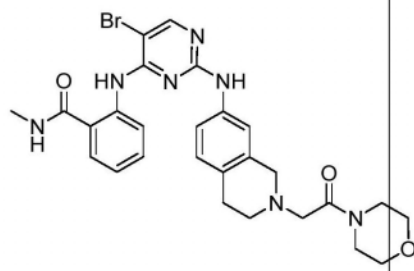
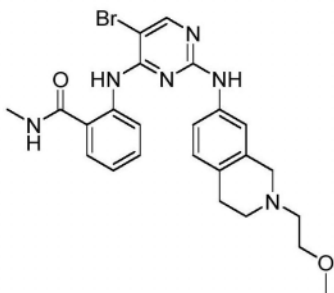
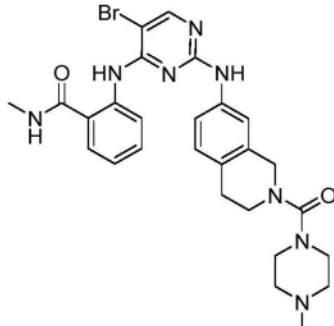
[0314]

A139		C	
A140		C	
A141		C	
A142		C	

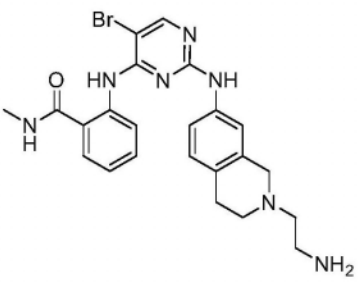
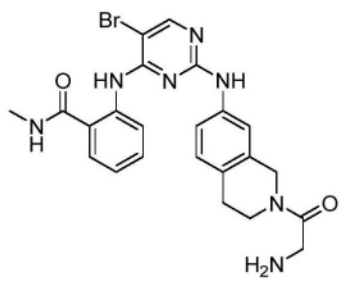
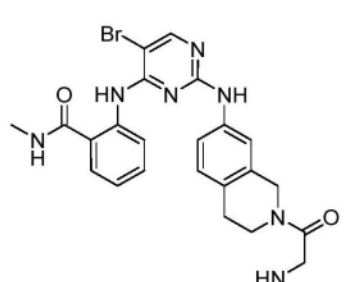
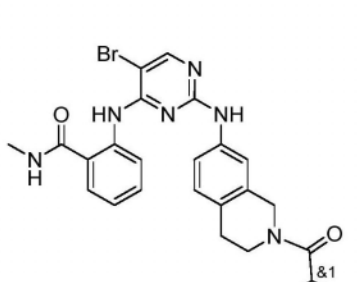
[0315]

A143		C	
A144		C	
A145		C	
A146		C	

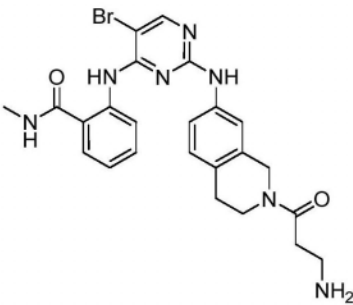
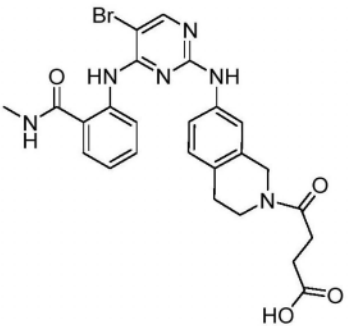
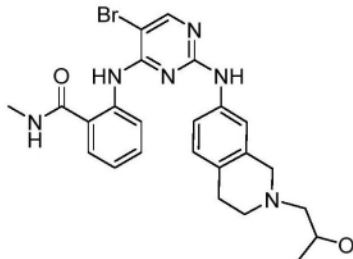
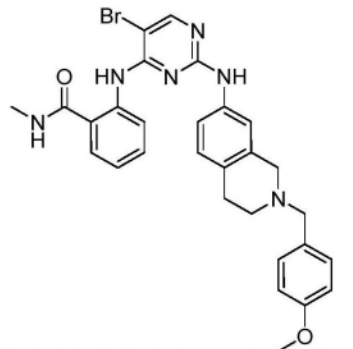
[0316]

A147		C	
A148		C	
A149		C	
A150		C	

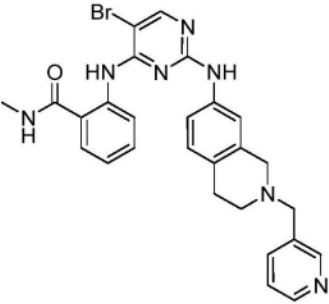
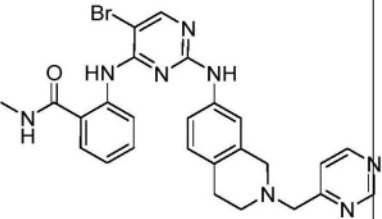
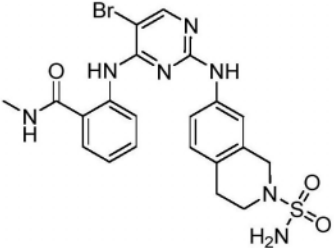
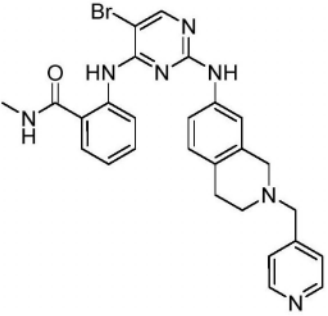
[0317]

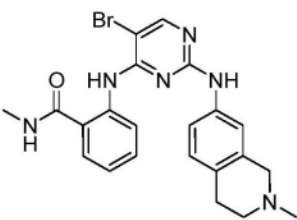
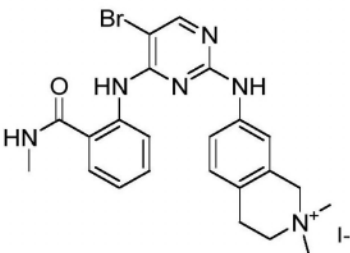
A151		C	
A152		C	
A153		C	
A154		C	

[0318]

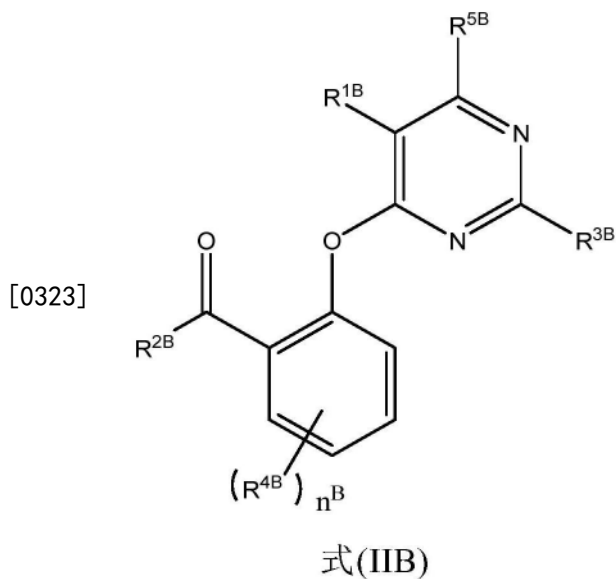
A155		C	
A156		C	
A157		C	
A158		C	

[0319]

A159		C	
A160		C	
A161		C	
A162		C	

A167		C	
A168		C	

[0322] 一方面, 本文提供了一种具有式 (IIB) 的结构化合物:



[0324] 其中:

[0325] R^{1B} 是 H、卤素、取代或未取代的烷基或取代或未取代的卤代烷基;

[0326] R^{2B} 是取代的 C_2 烷基、取代或未取代的 C_3-C_{10} 烷基、 $-NR^{21B}R^{22B}$ 或 $-OR^{23B}$;

[0327] R^{3B} 是 $-OR^{31B}$ 、 $-SR^{31B}$ 或 $-NR^{32B}R^{33B}$;

[0328] 每个 R^{4B} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^B$ 、 $-SR^B$ 、 $-S(=O)R^B$ 、 $-S(=O)_2R^B$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^B R^B$ 、 $-NR^B S(=O)_2R^B$ 、 $-S(=O)_2NR^B R^B$ 、 $-C(=O)R^B$ 、 $-OC(=O)R^B$ 、 $-C(=O)C(=O)R^B$ 、 $-C(=O)OR^B$ 、 $-C(=O)NR^B OR^B$ 、 $-OC(=O)OR^B$ 、 $-C(=O)NR^B R^B$ 、 $-OC(=O)NR^B R^B$ 、 $-NR^B C(=O)NR^B R^B$ 、 $-NR^B S(=O)_2NR^B R^B$ 、 $-NR^B C(=O)R^B$ 、 $-NR^B C(=O)OR^B$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

[0329] R^{5B} 是 H 或卤素;

[0330] R^{21B} 是 $-OR^{26B}$ 、 $NR^{27B}R^{28B}$ 、取代的甲基或取代或未取代的 C_2-C_{10} 烷基；

[0331] R^{22B} 是 H 或取代或未取代的烷基；或者

[0332] R^{21B} 和 R^{22B} 与它们附连到的氮原子合在一起形成取代或未取代的含有选自 O、N 和 S 的至少一个另外的杂原子的杂环烷基；

[0333] R^{23B} 是 H 或取代或未取代的烷基；

[0334] R^{26B} 是 H 或取代或未取代的烷基；

[0335] R^{27B} 和 R^{28B} 各自独立地是 H 或取代或未取代的烷基；或者

[0336] R^{27B} 和 R^{28B} 与它们附连到的氮原子合在一起形成取代或未取代的杂环烷基；

[0337] R^{31B} 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0338] R^{32B} 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0339] R^{33B} 是 H 或取代或未取代的烷基；或者

[0340] R^{32B} 和 R^{33B} 与它们附连到的氮原子合在一起形成取代或未取代的杂环烷基；

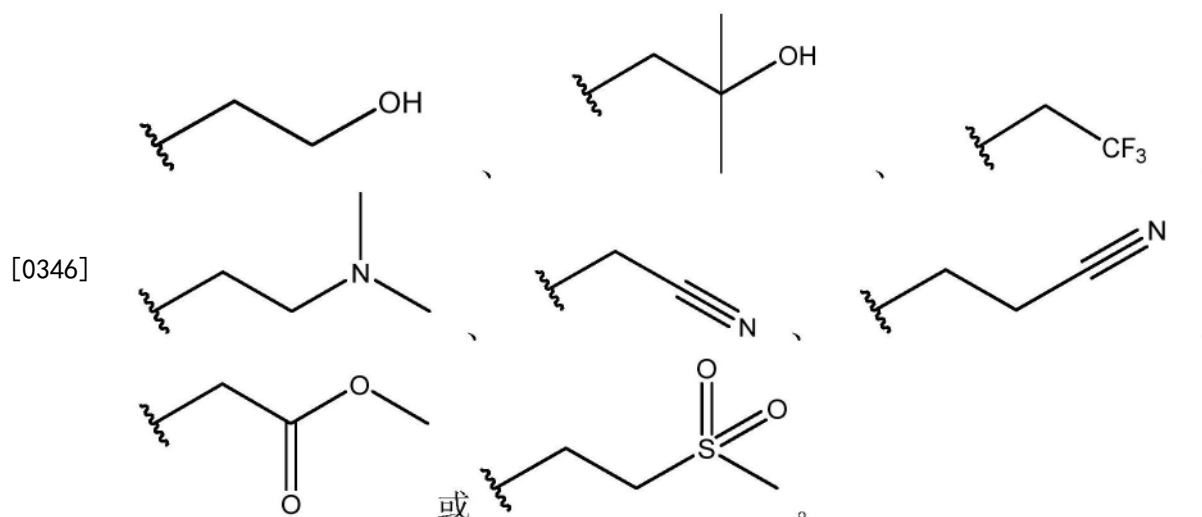
[0341] 每个 R^B 独立地是 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；并且

[0342] n^B 是 0-4 的整数；

[0343] 或其可药用盐。

[0344] 在某些实施方式中， R^{1B} 是卤素或 C_1-C_6 卤代烷基。在某些实施方式中， R^{1B} 是 Cl、Br 或 $-CF_3$ 。在某些实施方式中， R^{1B} 是 $-CF_3$ 。在某些实施方式中， R^{1B} 是 Br。在某些实施方式中， R^{1B} 是 Cl。

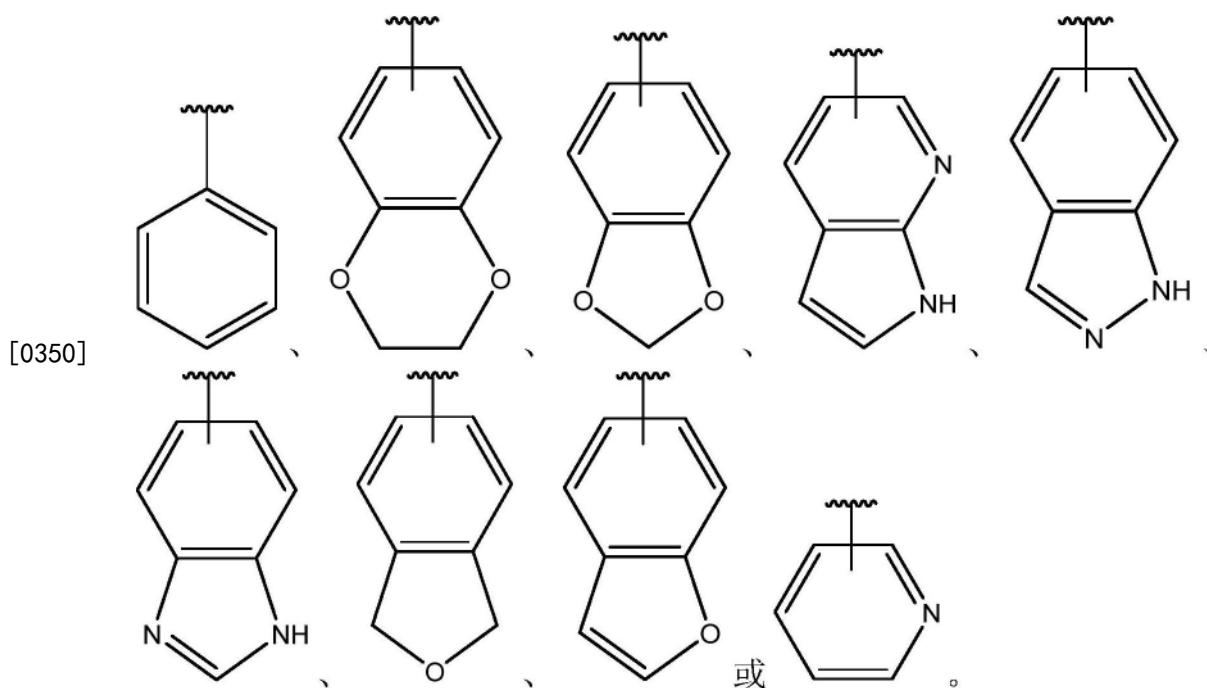
[0345] 在某些实施方式中， R^{2B} 是 $-NR^{21B}R^{22B}$ 或 $-OR^{23B}$ 。在某些实施方式中， R^{2B} 是 $-NR^{21B}R^{22B}$ 。在某些实施方式中， R^{21B} 是取代的甲基或取代或未取代的 C_2-C_6 烷基。在某些实施方式中， R^{21B} 是取代的甲基或取代的 C_2-C_4 烷基。在某些实施方式中， R^{21B} 是取代的 C_2-C_4 烷基。在某些实施方式中， R^{21B} 是



[0347] 在某些实施方式中， R^{22B} 是 H 或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中， R^{22B} 是 $-CH_3$ 。在某些实施方式中， R^{22B} 是 H。在某些实施方式中， R^{22B} 是 H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ 。

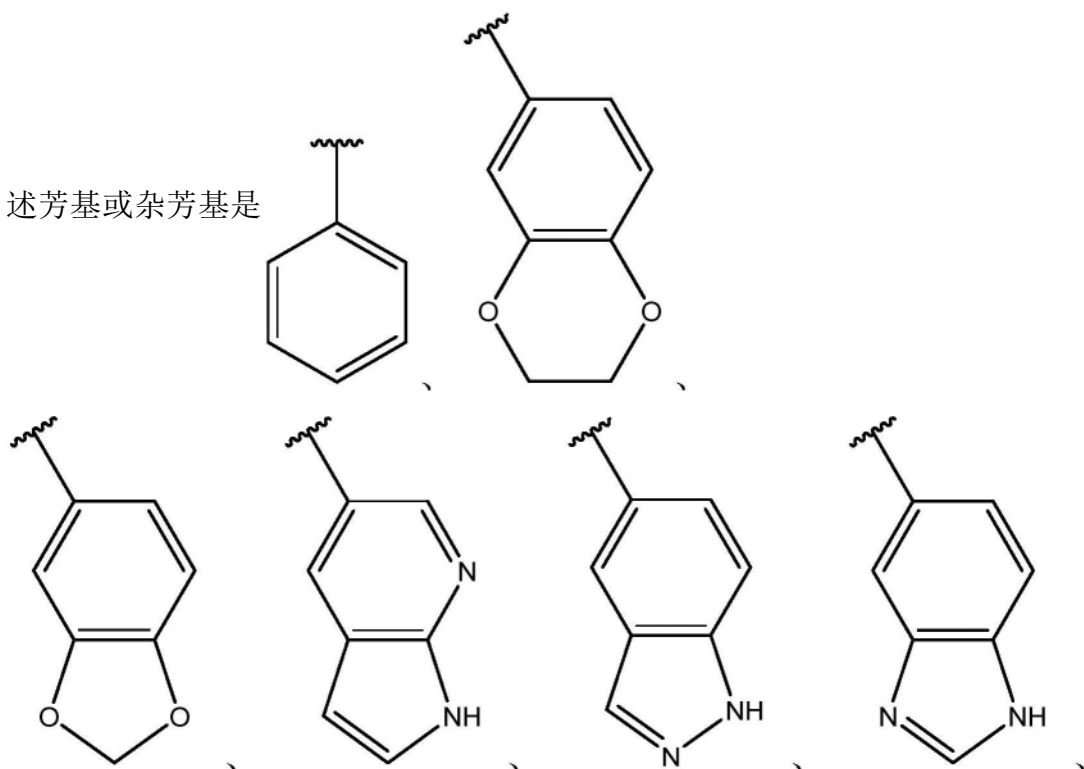
[0348] 在某些实施方式中， R^{2B} 是 $-OR^{23B}$ 。在某些实施方式中， R^{23B} 是 H 或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中， R^{23B} 是 $-CH_3$ 。在某些实施方式中， R^{23B} 是 H。在某些实施方式中， R^{23B} 是 H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ 。

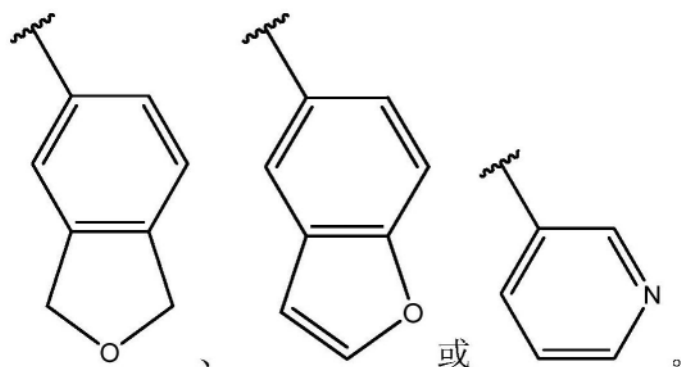
[0349] 在某些实施方式中, R^{3B} 是 $-NR^{32B}R^{33B}$ 。在某些实施方式中, R^{32B} 是取代或未取代的与5或6元环稠合的芳基。在某些实施方式中, R^{32B} 是取代或未取代的与5或6元环稠合的杂芳基。在某些实施方式中, R^{32B} 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基, 其中所述芳基或杂芳基是



[0351] 在某些实施方式中, R^{32B} 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基, 其中所

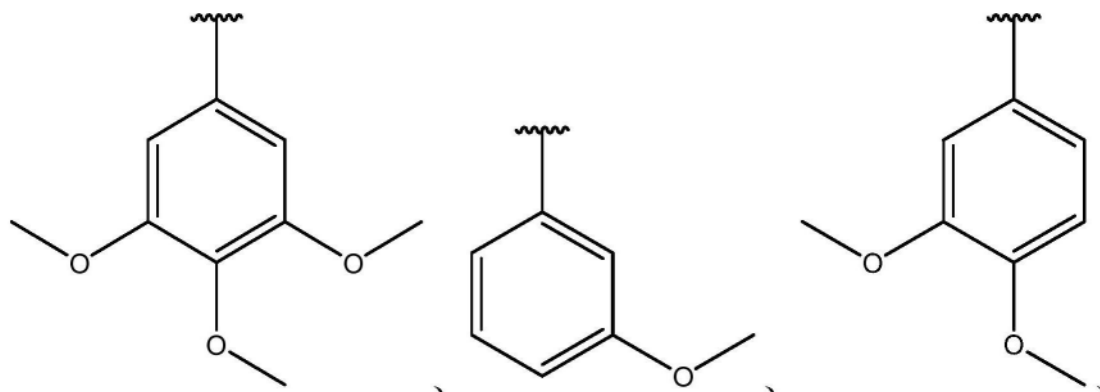
述芳基或杂芳基是



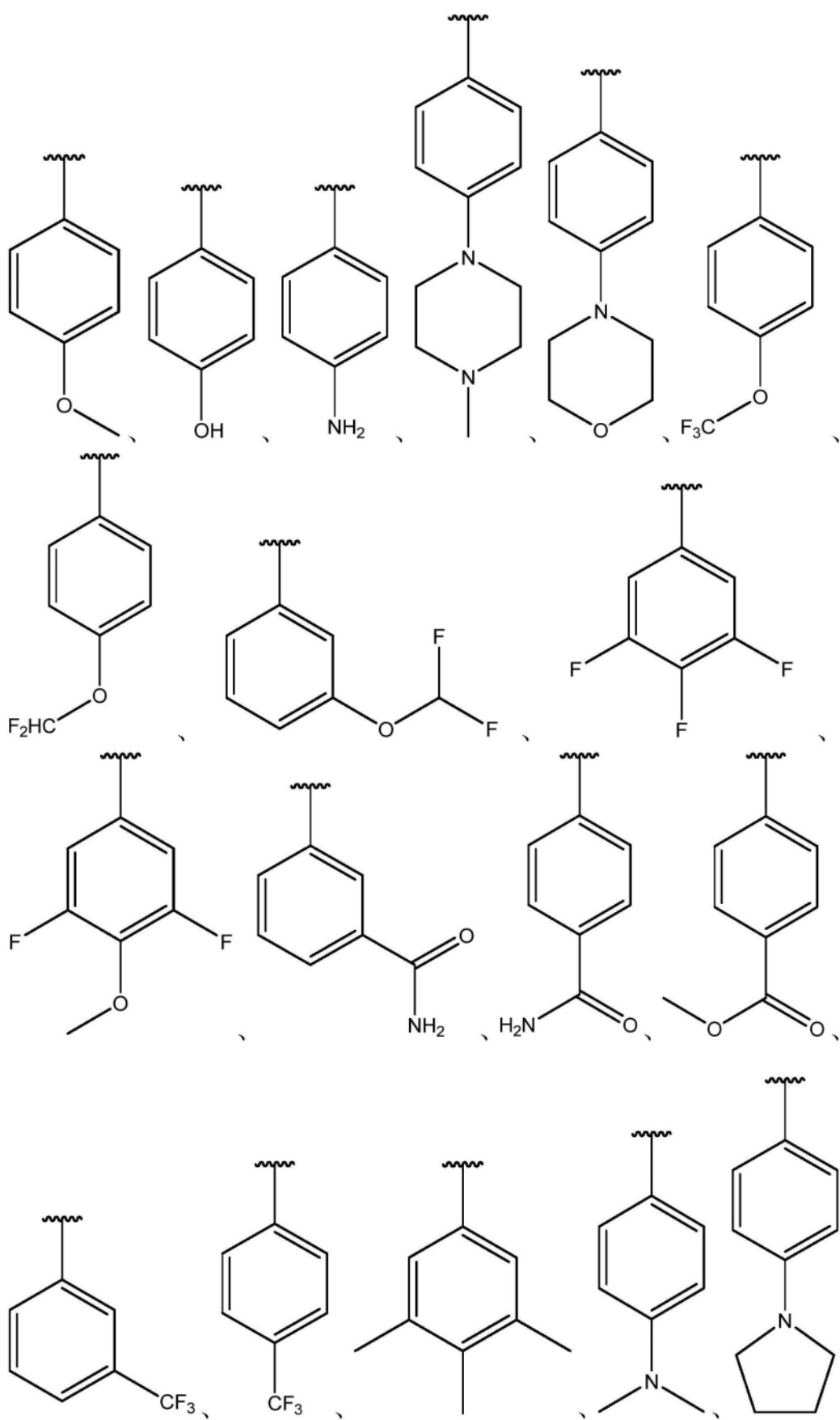


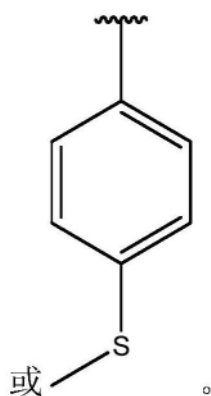
或杂芳基。

[0352] 在某些实施方式中， R^{32B} 是任选地被一个或多个取代基取代的芳基，所述取代基选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^B$ 、 $-SR^B$ 、 $-S(=O)R^B$ 、 $-S(=O)_2R^B$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^BR^B$ 、 $-NR^BS(=O)_2R^B$ 、 $-S(=O)_2NR^BR^B$ 、 $-C(=O)R^B$ 、 $-OC(=O)R^B$ 、 $-C(=O)C(=O)R^B$ 、 $-C(=O)OR^B$ 、 $-C(=O)NR^BOR^B$ 、 $-OC(=O)OR^B$ 、 $-C(=O)NR^BR^B$ 、 $-OC(=O)NR^BR^B$ 、 $-NR^BC(=O)NR^BR^B$ 、 $-NR^BS(=O)_2NR^BR^B$ 、 $-NR^BC(=O)R^B$ 、 $-NR^BC(=O)OR^B$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。在某些实施方式中， R^{32B} 是任选地被一个或多个取代基取代的苯基，所述取代基选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^B$ 、 $-SR^B$ 、 $-S(=O)R^B$ 、 $-S(=O)_2R^B$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^BR^B$ 、 $-NR^BS(=O)_2R^B$ 、 $-S(=O)_2NR^BR^B$ 、 $-C(=O)R^B$ 、 $-OC(=O)R^B$ 、 $-C(=O)C(=O)R^B$ 、 $-C(=O)OR^B$ 、 $-C(=O)NR^BOR^B$ 、 $-OC(=O)OR^B$ 、 $-C(=O)NR^BR^B$ 、 $-OC(=O)NR^BR^B$ 、 $-NR^BC(=O)NR^BR^B$ 、 $-NR^BS(=O)_2NR^BR^B$ 、 $-NR^BC(=O)R^B$ 、 $-NR^BC(=O)OR^B$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。在某些实施方式中， R^{32B} 是



[0353]





[0354] 在某些实施方式中, R^{33B} 是 H 或 C_1-C_6 烷基。在某些实施方式中, R^{33B} 是 H 或 C_1-C_3 烷基。在某些实施方式中, R^{33B} 是 H 或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中, R^{33B} 是 H。在某些实施方式中, R^{33B} 是 $-CH_3$ 。

[0355] 在某些实施方式中, R^{4B} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^B$ 、 $-C(=O)R^B$ 、 $-OC(=O)R^B$ 、 $-OC(=O)OR^B$ 、 $-C(=O)NR^B R^B$ 、 $-OC(=O)NR^B R^B$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在某些实施方式中, 每个 R^{4B} 独立地是卤素、 $-OR^B$ 或 C_1-C_6 烷基。在某些实施方式中, 每个 R^{4B} 独立地是 $-OR^B$ 。

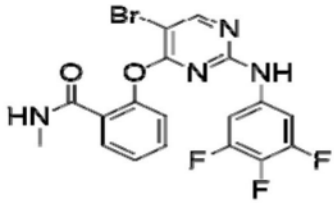
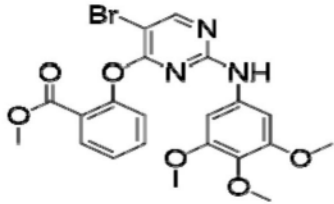
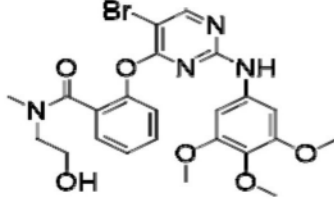
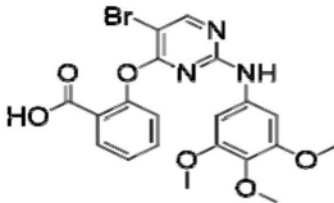
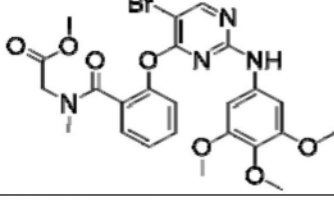
[0356] 在某些实施方式中, n^B 是 0、1 或 2。在某些实施方式中, n^B 是 0 或 1。在某些实施方式中, n^B 是 0。在某些实施方式中, n^B 是 1。在某些实施方式中, n^B 是 2。在某些实施方式中, n^B 是 3。在某些实施方式中, n^B 是 4。

[0357] 在某些实施方式中, R^{5B} 是 H 或 F。在某些实施方式中, R^{5B} 是 H。在某些实施方式中, R^{5B} 是 F。

[0358] 本文设想了上文为各种不同变量描述的基团的任何组合。在整个本说明书中, 基团及其取代基由本领域技术人员选择, 以提供稳定的组成部分和化合物。

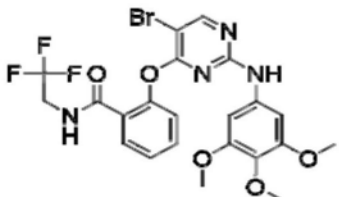
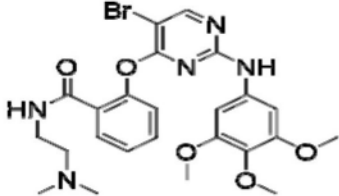
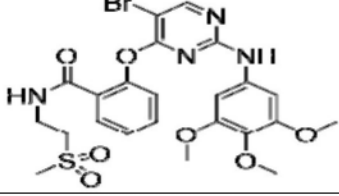
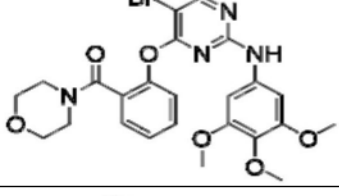
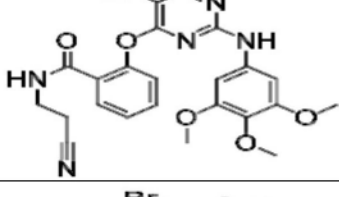
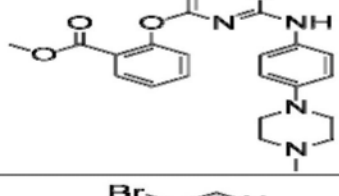
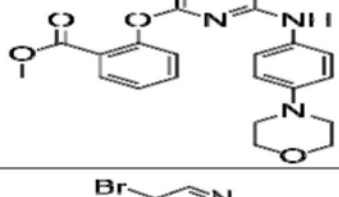
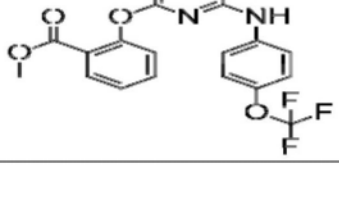
[0359] 说明性的式 II 的化合物和相关类似物示出在表 2 中 (以及它们的 ULK1 抑制测定法的相应 IC_{50} 值)。 IC_{50} 用 nM 为单位表示, 其中 A 表示 $IC_{50} < 100nM$, B 表示 $1000nM > IC_{50} > 20nM$, 并且 C 表示 $IC_{50} > 1000nM$ 。NT 指示所述化合物未被测试。

[0360] 表 2

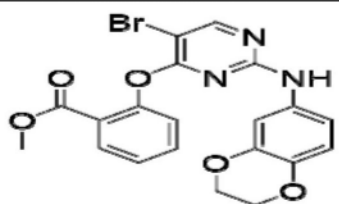
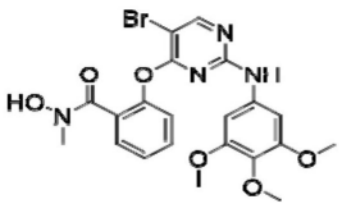
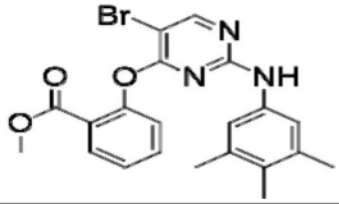
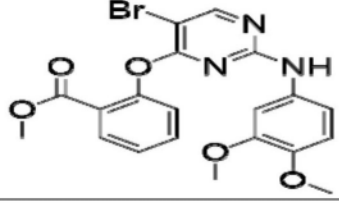
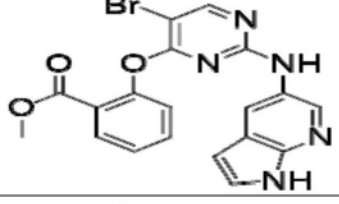
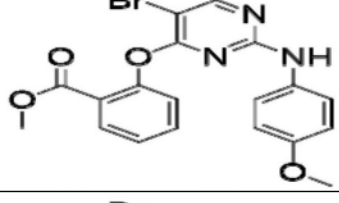
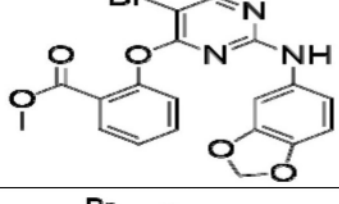
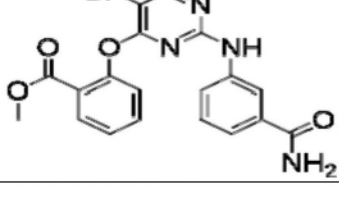
化合物编号	结构	ULK1 IC ₅₀ ADP-Glo (A < 100 nM, 100nM < B < 1000 nM, C > 1000 nM)
B1		C
B2		A
B3		B
B4		B
B5		B

[0361]

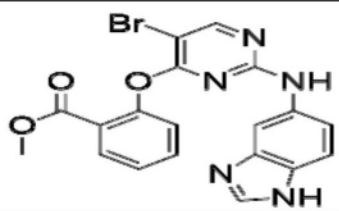
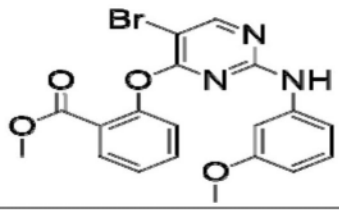
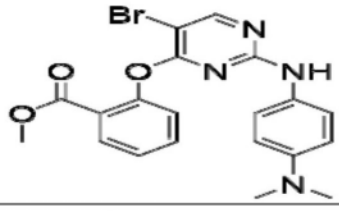
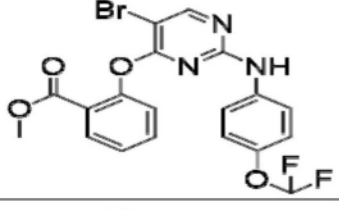
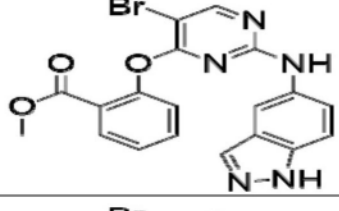
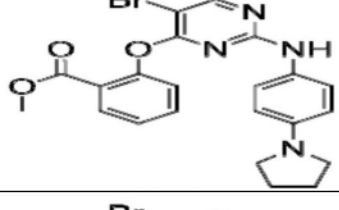
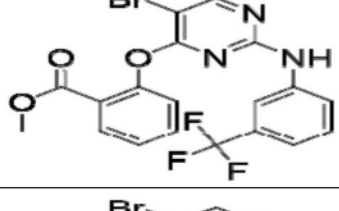
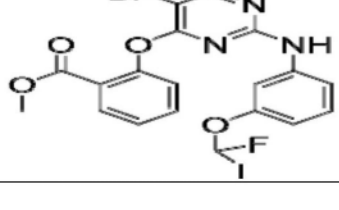
[0362]

B6		B
B7		C
B8		C
B9		C
B10		C
B11		A
B12		C
B13		C

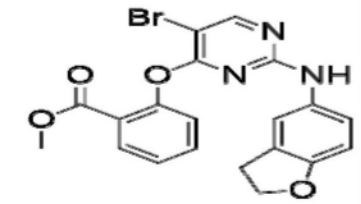
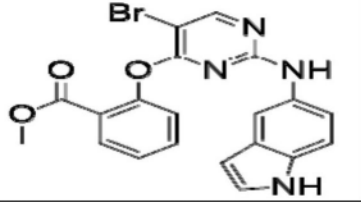
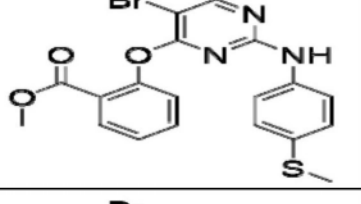
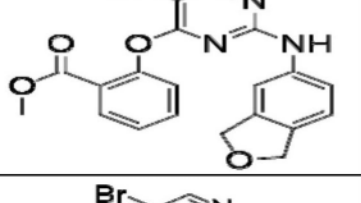
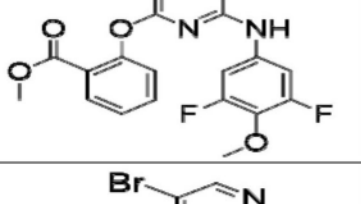
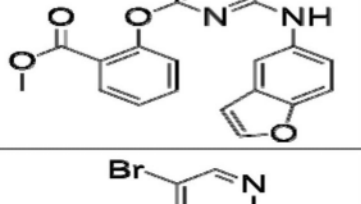
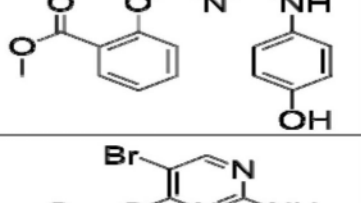
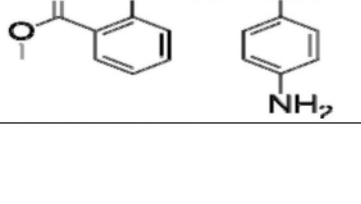
[0363]

B14		C
B15		A
B16		C
B17		C
B18		C
B19		C
B20		C
B21		C

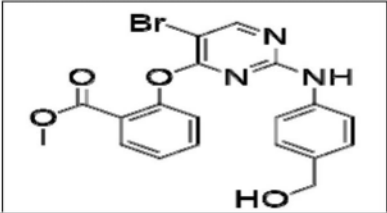
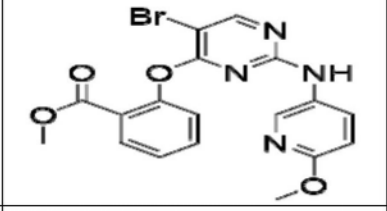
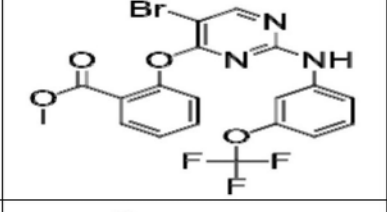
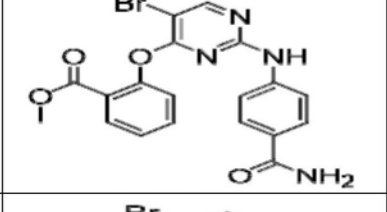
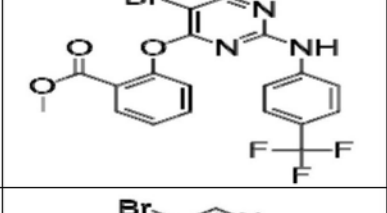
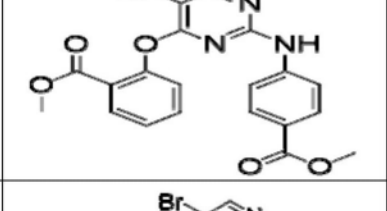
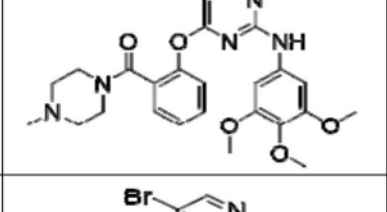
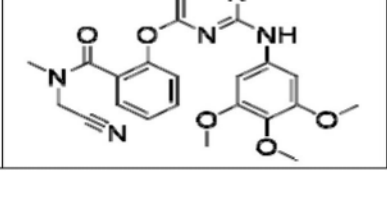
[0364]

B22		C
B23		C
B24		B
B25		C
B26		B
B27		C
B28		C
B29		C

[0365]

B30		C
B31		C
B32		C
B33		C
B34		C
B35		C
B36		C
B37		B

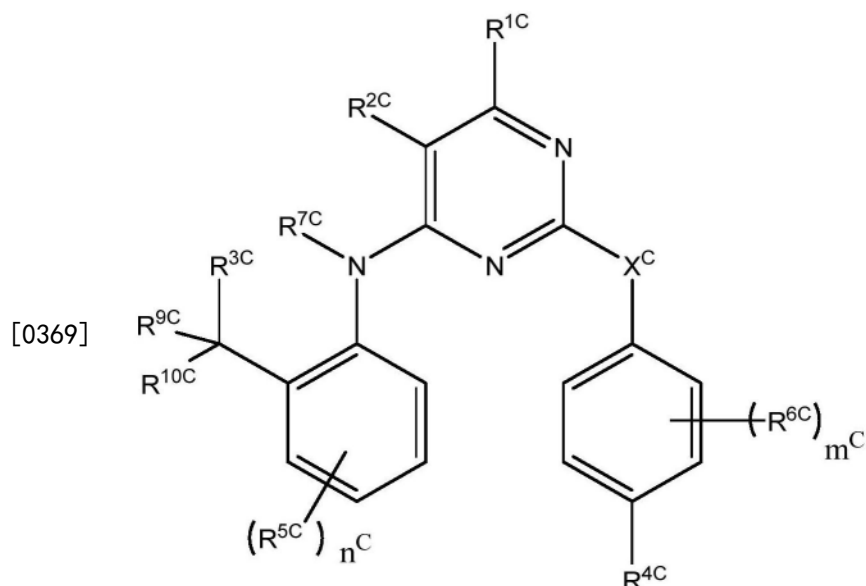
[0366]

B38		C
B39		C
B40		C
B41		C
B42		C
B43		C
B44		C
B45		B

[0367]

B46		C
B47		C
B48		C
B49		C
B50		C
B51		C
B52		C
B53		C

[0368] 一方面,本文提供了一种式(IIIC)的化合物:



式(IIIc)

[0370] 其中：

[0371] R^{1C} 是H、取代或未取代的烷基或卤素；

[0372] R^{2C} 是H、卤素、取代或未取代的烷基或取代或未取代的卤代烷基；

[0373] R^{3C} 是 $-NR^C R^C$ 、 $-OR^C$ 、 $-O(C=O)R^C$ 、 $-O(C=O)NR^C R^C$ 、 $-NR^C(C=O)NR^C R^C$ 、 $-NR^C(C=O)R^C$ 或 $-SR^C$ ；

[0374] R^{4C} 是 $-NR^{41C}R^{42C}$ 、 $-OR^{43C}$ 、 $-C(=O)OR^{44C}$ 、 $-C(=O)NR^C R^C$ 或 $-NR^C C(=O)R^C$ ；

[0375] 每个 R^{5C} 和 R^{6C} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^C$ 、 $-SR^C$ 、 $-S(=O)R^C$ 、 $-S(=O)_2R^C$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^C R^C$ 、 $-NR^C S(=O)_2R^C$ 、 $-S(=O)_2NR^C R^C$ 、 $-C(=O)R^C$ 、 $-OC(=O)R^C$ 、 $-C(=O)C(=O)R^C$ 、 $-C(=O)OR^C$ 、 $-C(=O)NR^C OR^C$ 、 $-OC(=O)OR^C$ 、 $-C(=O)NR^C R^C$ 、 $-OC(=O)NR^C R^C$ 、 $-NR^C C(=O)NR^C R^C$ 、 $-NR^C S(=O)_2NR^C R^C$ 、 $-NR^C C(=O)R^C$ 、 $-NR^C C(=O)OR^C$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0376] R^{7C} 是H或取代或未取代的烷基；

[0377] X^C 是 $-O-$ 或 $-NR^{8C}-$ ；

[0378] R^{8C} 是H或取代或未取代的烷基；

[0379] R^{9C} 和 R^{10C} 各自独立地是H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0380] 或者 R^{9C} 和 R^{10C} 与它们附连到的碳原子合在一起形成取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基；

[0381] R^{41C} 和 R^{42C} 各自独立地是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个 R^{45C} 取代；

[0382] 或者 R^{41C} 和 R^{42C} 与它们附连到的氮原子合在一起形成取代或未取代的杂环烷基；

[0383] R^{43C} 是氢、 $-CN$ 、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个 R^{45C} 取代；

[0384] R^{44C} 是取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0385] 每个 R^{45C} 独立地是氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^C$ 、 $-S(=O)_2R^C$ 、 $-S(=O)_2NR^C R^C$ 、 $-C(=O)R^C$ 、 $-OC(=O)R^C$ 、 $-C(=O)OR^C$ 、 $-OC(=O)OR^C$ 、 $-C(=O)NR^C R^C$ 、 $-OC(=O)NR^C R^C$ 、 $-NR^C C(=O)NR^C R^C$ 、 $-NR^C C(=O)R^C$ 、烷基、卤代烷基或羟基烷基；

[0386] 每个 R^C 独立地是H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0387] n^C 是0-4的整数；

[0388] m^C 是0-4的整数；并且

[0389] 前提是当 R^{4C} 是 $-OMe$ 并且 R^{2C} 是卤素时， R^{3C} 不是OH，

[0390] 或其可药用盐。

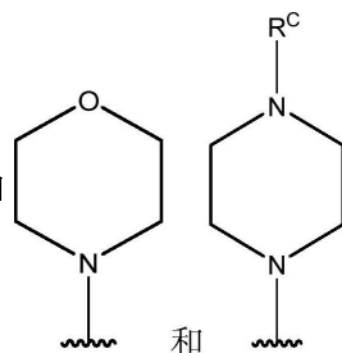
[0391] 在某些实施方式中， R^{1C} 是H或卤素。在某些实施方式中， R^{1C} 是H或F。在某些实施方式中， R^{1C} 是H。在某些实施方式中， R^{1C} 是F。

[0392] 在某些实施方式中， R^{2C} 是卤素或 C_1 - C_6 卤代烷基。在某些实施方式中， R^{2C} 是Br、Cl或 $-CF_3$ 。在某些实施方式中， R^{2C} 是Br。在某些实施方式中， R^{2C} 是Cl。在某些实施方式中， R^{2C} 是 $-CF_3$ 。

[0393] 在某些实施方式中， R^{3C} 是 $-NR^C R^C$ 、 $-OR^C$ 、 $-O(C=O)R^C$ 或 $-O(C=O)NR^C R^C$ 。在某些实施方式中， R^{3C} 是 $-NR^C R^C$ 或 $-O(C=O)NR^C R^C$ 。在某些实施方式中， R^{3C} 是 $-NR^C R^C$ ，并且每个 R^C 独立地是氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的环烷基，或者两个 R^C 与它们附连到的氮原子合在一起形成取代或未取代的杂环烷基。在某些实施方式中， R^{3C} 是 $-NR^C R^C$ ，每个 R^C 独立地

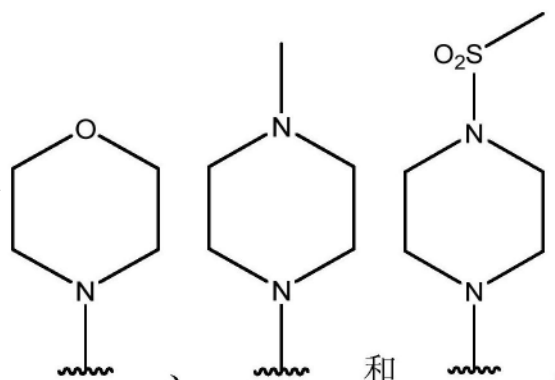


在某些实施方式中， R^{3C} 是 $-NR^C R^C$ ，并且两个 R^C 合在一起形成选自

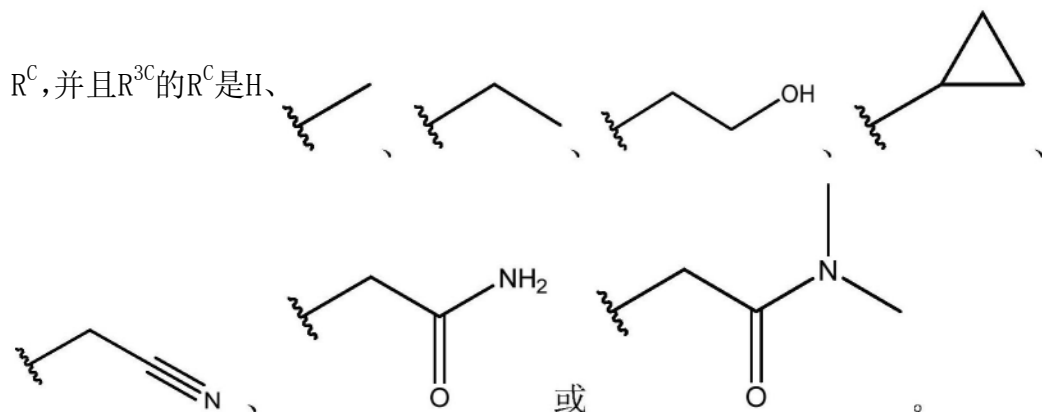


杂环烷基。

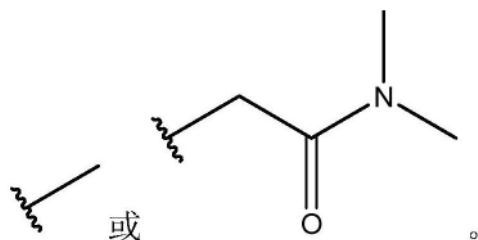
[0394] 在某些实施方式中， R^{3C} 选自



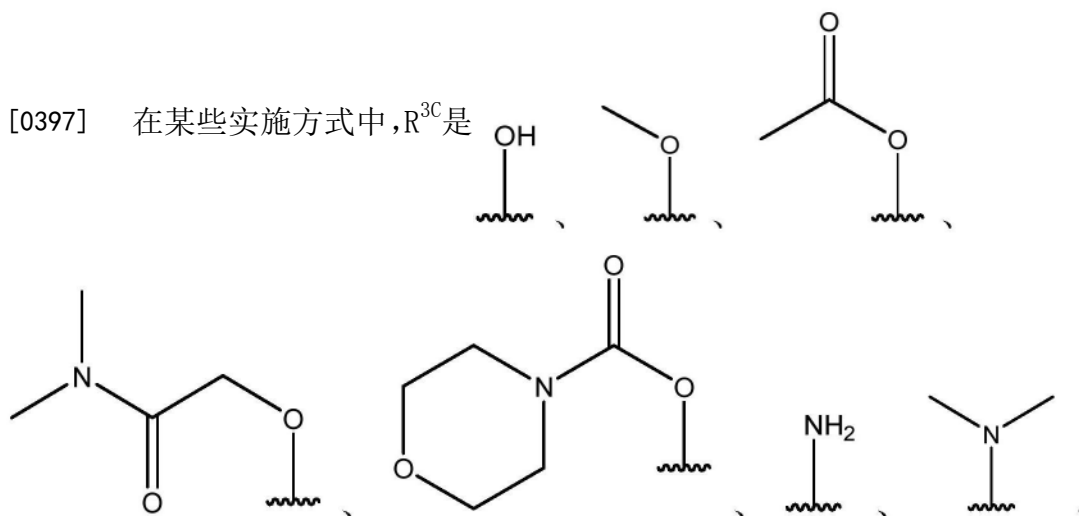
[0395] 在某些实施方式中, R^{3C} 是 $-OR^C$ 或 $-O(C=O)R^C$ 。在某些实施方式中, R^{3C} 是 OR^C , 并且 R^C 的 R^C 是氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。在某些实施方式中, R^{3C} 是 $-OR^C$ 或 $-O(C=O)$

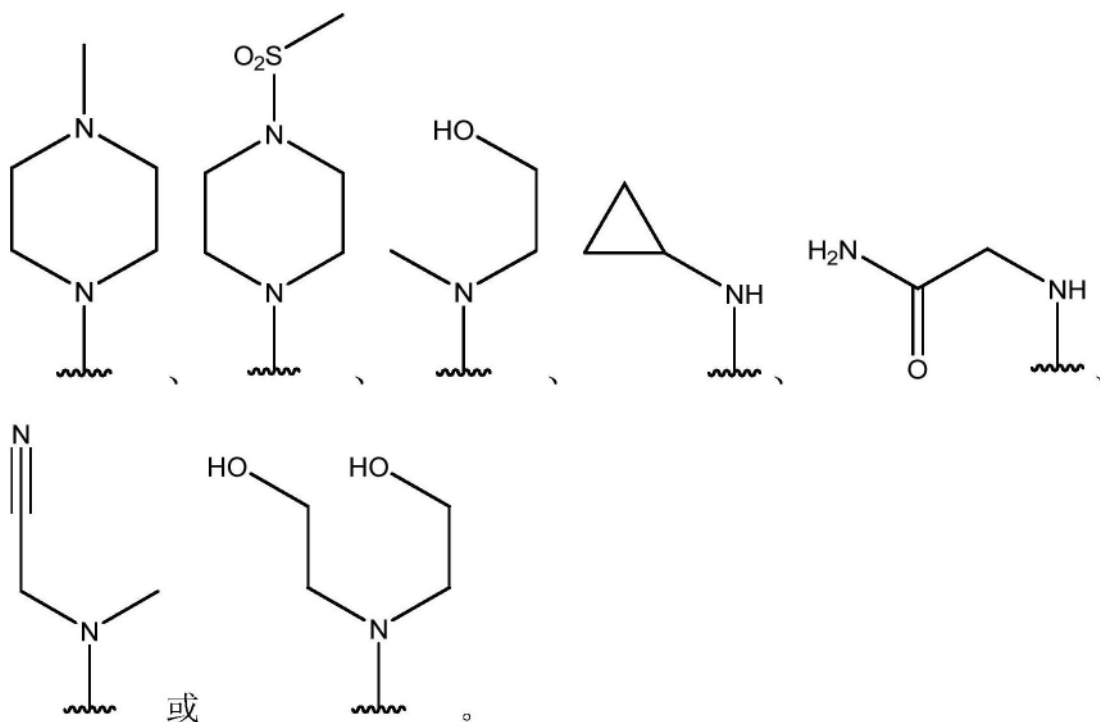


[0396] 在某些实施方式中, R^{3C} 是 $-OR^C$ 或 $-O(C=O)R^C$, 并且 R^{3C} 的 R^C 是 H、

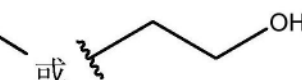


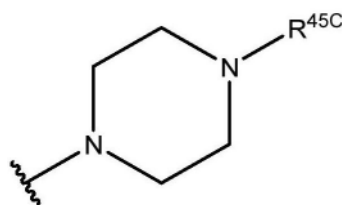
[0397] 在某些实施方式中, R^{3C} 是



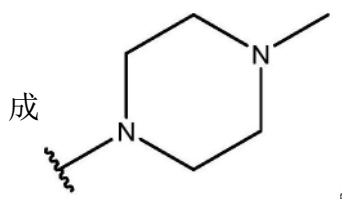


[0398] 在某些实施方式中, R^{4C} 是 $-NR^{41C}R^{42C}$ 、 $-OR^{43C}$ 、 $-C(=O)NR^C$ 或 $-NR^C(=O)R^C$ 。

[0399] 在某些实施方式中, R^{4C} 是 $-NR^{41C}R^{42C}$ 。在某些实施方式中, R^{41C} 和 R^{42C} 各自独立地是氢、烷基或环烷基, 其中所述烷基或环烷基任选地被一个或多个 R^{45C} 取代, 或者 R^{41C} 和 R^{42C} 与它们附连到的氮原子合在一起形成取代或未取代的杂环烷基。在某些实施方式中, R^{41C} 和 R^{42C} 独立地是 H、、 或 。在某些实施方式中, R^{41C} 和 R^{42C} 与



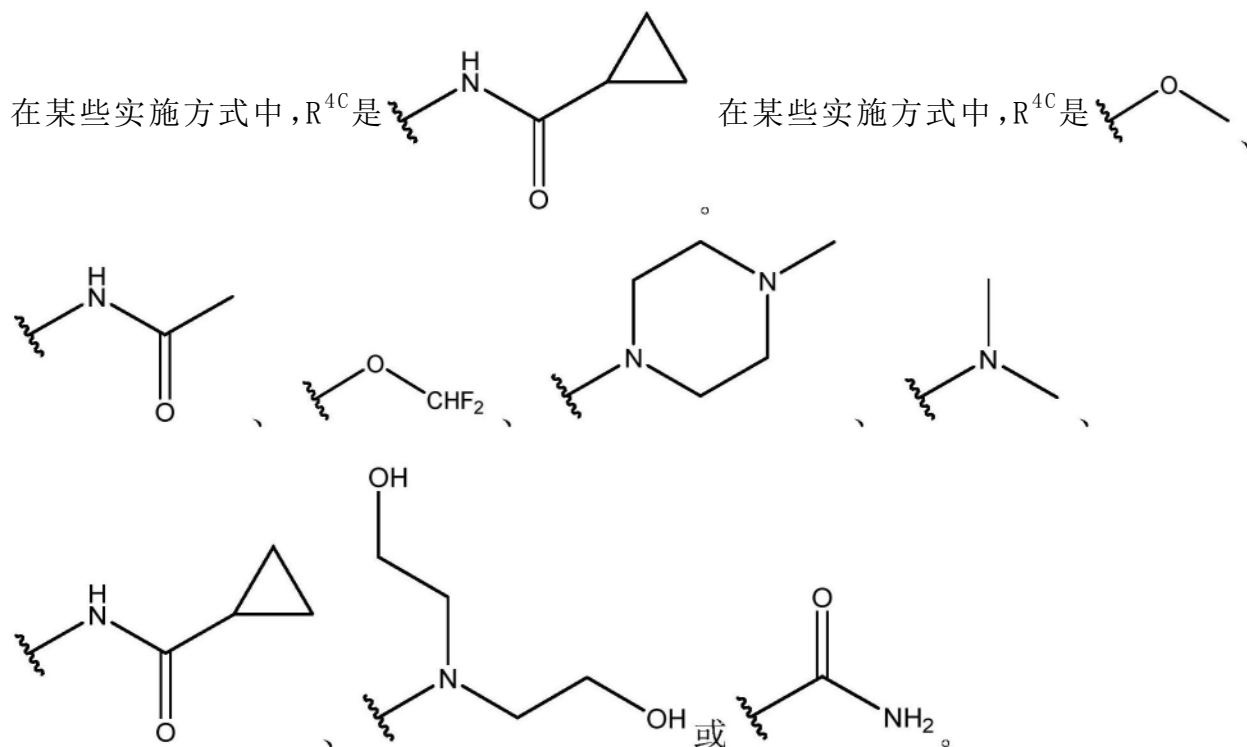
在某些实施方式中, R^{41C} 和 R^{42C} 与它们附连到的氮原子合在一起形



[0400] 在某些实施方式中, R^{4C} 是 $-OR^{43C}$ 。在某些实施方式中, R^{43C} 是氢或任选地被一个或多个 R^{45C} 取代的 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方式中, R^{43C} 是 H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 CF_3 。

[0401] 在某些实施方式中, R^{4C} 是 $-C(=O)NR^{41C}R^{42C}$ 。在某些实施方式中, R^{41C} 和 R^{42C} 各自独立地是氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、或环烷基; 其中每个烷基或环烷基独立地任选被一个或多个 R^{45C} 取代。在某些实施方式中, R^{41C} 和 R^{42C} 各自独立地是 H、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

[0402] 在某些实施方式中, R^{4C} 是 $-NR^C(=O)R^C$ 。在某些实施方式中, R^{4C} 是 $-NR^C(=O)R^C$, 并且 R^{4C} 的一个 R^C 是 H 或 $-CH_3$, R^{4C} 的另一个 R^C 是取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。



[0403] 在某些实施方式中, 每个 R^{5C} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^C$ 、 $-\text{NR}^C\text{R}^C$ 、 $-\text{NR}^C\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^C$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^C\text{R}^C$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^C$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^C\text{R}^C$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^C\text{R}^C$ 、 $-\text{NR}^C\text{C}(=\text{O})\text{R}^C$ 或取代或未取代的烷基。在某些实施方式中, 每个 R^{5C} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^C$ 或取代或未取代的烷基。在某些实施方式中, 每个 R^{5C} 独立地是卤素或 $-\text{OR}^C$ 。在某些实施方式中, 每个 R^{5C} 独立地是 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 。在某些实施方式中, 每个 R^{5C} 独立地是 $-\text{OCH}_3$ 。

[0404] 在某些实施方式中, n^C 是 0、1 或 2。在某些实施方式中, n^C 是 0 或 1。在某些实施方式中, n^C 是 0。在某些实施方式中, n^C 是 1。在某些实施方式中, n^C 是 2。在某些实施方式中, n^C 是 3。

[0405] 在某些实施方式中, 每个 R^{6C} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^C$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^C$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^C$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^C$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^C$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^C\text{R}^C$ 或取代或未取代的烷基。在某些实施方式中, 每个 R^{6C} 独立地是卤素或 $-\text{OR}^C$ 。在某些实施方式中, 每个 R^{6C} 是 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 。在某些实施方式中, 每个 R^{6C} 是 $-\text{OCH}_3$ 。

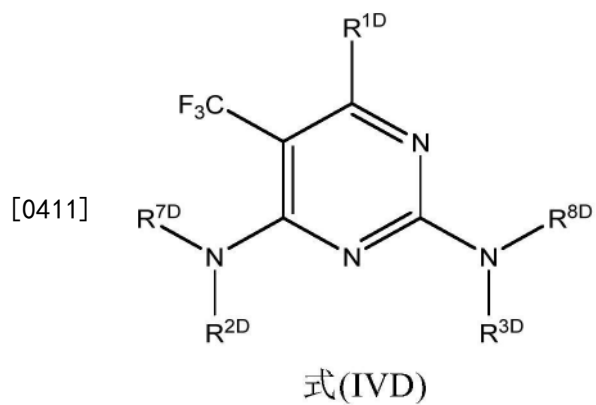
[0406] 在某些实施方式中, m^C 是 0、1 或 2。在某些实施方式中, m^C 是 2。在某些实施方式中, m^C 是 2 并且每个 R^{6C} 是 $-\text{OCH}_3$ 。在某些实施方式中, m^C 是 0 或 1。在某些实施方式中, m^C 是 0。在某些实施方式中, m^C 是 1。在某些实施方式中, m^C 是 3。

[0407] 在某些实施方式中, R^{7C} 是 H 或 $-\text{CH}_3$ 。在某些实施方式中, R^{7C} 是 H。在某些实施方式中, R^{7C} 是 $-\text{CH}_3$ 。在某些实施方式中, R^{7C} 是 H 或 C_1-C_3 烷基。

[0408] 在某些实施方式中, X^C 是 $-\text{NR}^{8-}$ 。在某些实施方式中, R^{8C} 是 H 或 $-\text{CH}_3$ 。在某些实施方式中, R^{8C} 是 H。在某些实施方式中, R^{8C} 是 $-\text{CH}_3$ 。在某些实施方式中, R^{8C} 是 H 或 C_1-C_3 烷基。

[0409] 在某些实施方式中, R^{9C} 和 R^{10C} 各自独立地是 H 或取代或未取代的烷基。在某些实施方式中, R^{9C} 和 R^{10C} 各自独立地是 H 或 C_1-C_6 烷基。在某些实施方式中, R^{9C} 是 $-\text{CH}_3$ 并且 R^{10C} 是 H。在某些实施方式中, R^{9C} 和 R^{10C} 各自是 H。在某些实施方式中, R^{9C} 和 R^{10C} 各自独立地是 H 或 $-\text{CH}_3$ 。

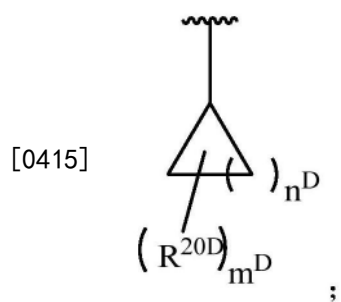
[0410] 一方面, 本文提供了一种具有式 (IVD) 的结构化合物:



[0412] 其中：

[0413] R^{1D} 是H或卤素；

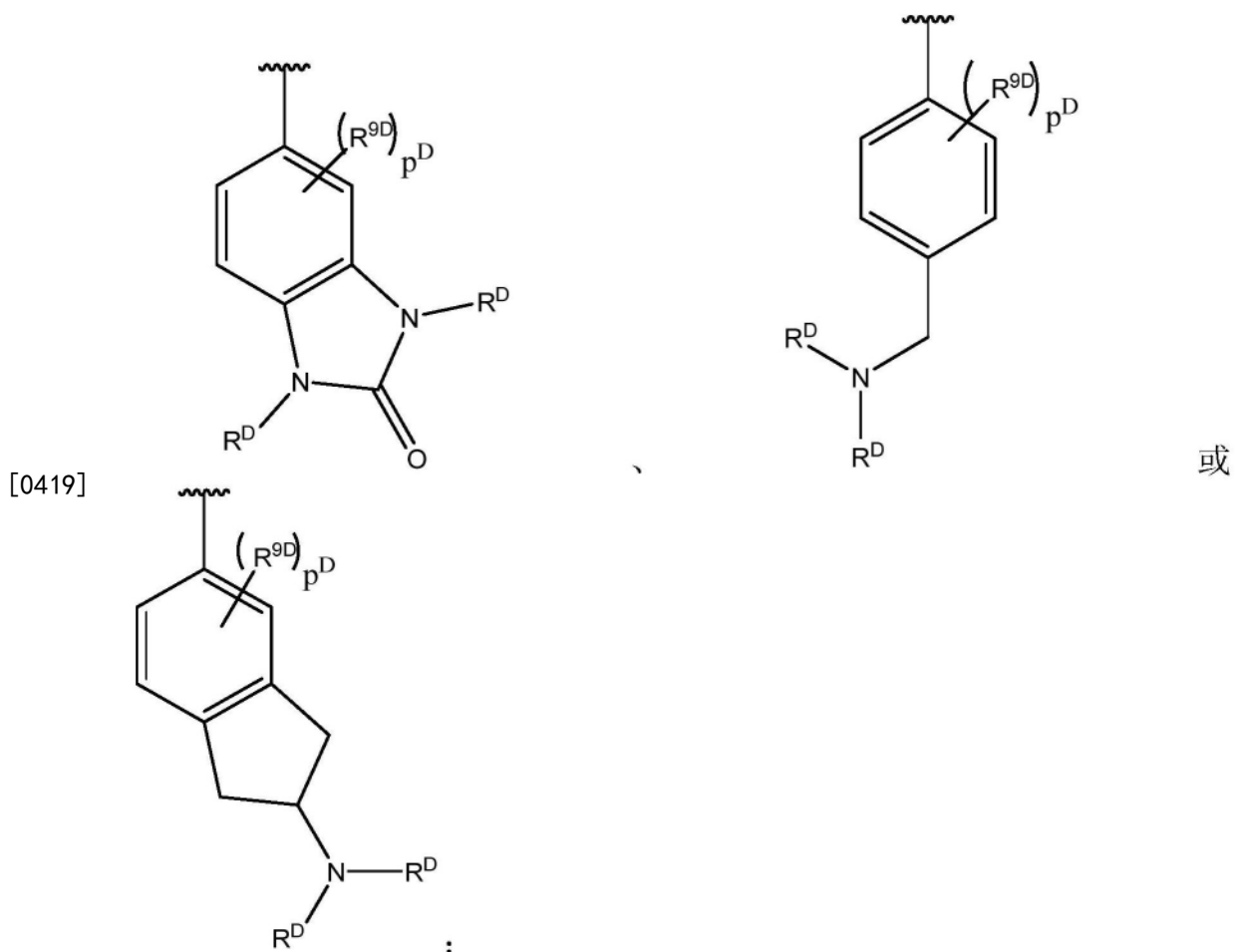
[0414] R^{2D} 是



[0416] m^D 是1至3的整数；

[0417] n^D 是1至6的整数；

[0418] R^{3D} 是



[0420] R^{7D} 和 R^{8D} 各自独立地是H或取代或未取代的烷基；

[0421] 每个 R^{9D} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^D$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^D$ 、 $-\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^D$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{NR}^D\text{C}(=\text{O})\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{NR}^D\text{C}(=\text{O})\text{R}^D$ 、烷基、卤代烷基或羟基烷基；

[0422] p^D 是0至2的整数；

[0423] 每个 R^{20D} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^D$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^D$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{NR}^D\text{C}(=\text{O})\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{NR}^D\text{C}(=\text{O})\text{R}^D$ 、烷基、卤代烷基或羟基烷基；并且

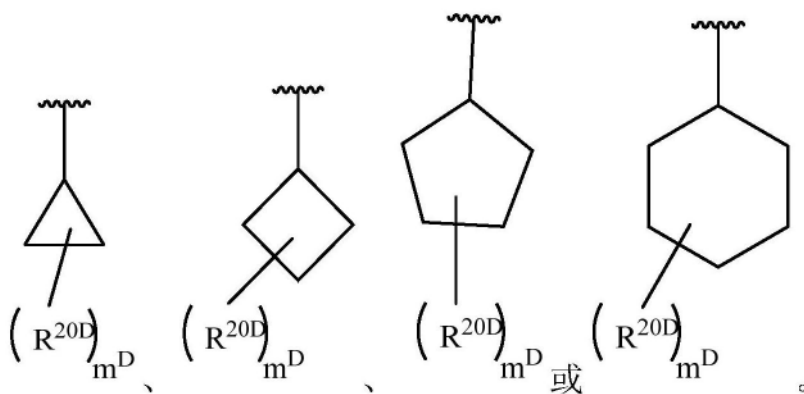
[0424] 每个 R^D 独立地是H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基，

[0425] 或其可药用盐。

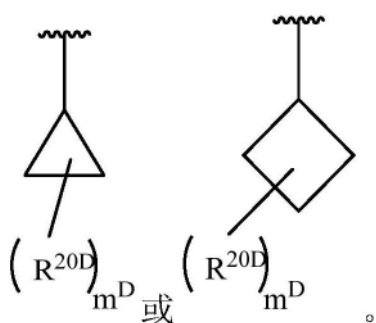
[0426] 在某些实施方式中， R^{1D} 是H或氟。在某些实施方式中， R^{1D} 是H。在某些实施方式中， R^{1D} 是氟。

[0427] 在某些实施方式中， R^{2D} 是

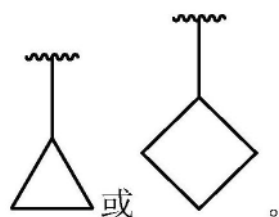
[0428]

[0429] 在某些实施方式中, R^2 是

[0430]

[0431] 在某些实施方式中, R^2 是

[0432]

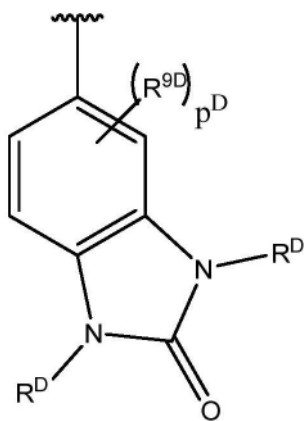


[0433] 在某些实施方式中, 每个 R^{20D} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^D$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{NR}^D\text{C}(=\text{O})\text{R}^D$ 或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方式中, 每个 R^{20D} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^D$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^D$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^D\text{R}^D$ 、 $-\text{NR}^D\text{C}(=\text{O})\text{R}^D$ 或 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方式中, 每个 R^{20D} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^D$ 或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方式中, 每个 R^{20D} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^D$ 或 C_1 - C_6 烷基。

[0434] 在某些实施方式中, m^D 是 0 或 1。在某些实施方式中, m^D 是 0。在某些实施方式中, m^D 是 1。

[0435] 在某些实施方式中, R^{3D} 是

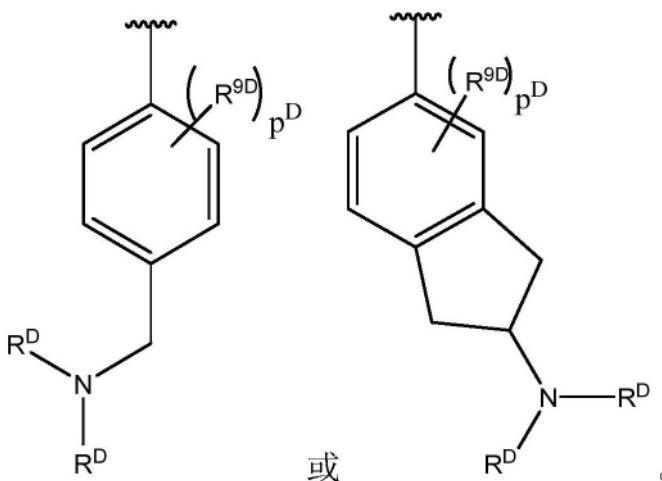
[0436]



[0437] 在某些实施方式中,每个 R^D 独立地是H或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中,每个 R^D 独立地是H。在某些实施方式中,每个 R^{3D} 的 R^D 独立地是H或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中,每个 R^{3D} 的 R^D 独立地是H。

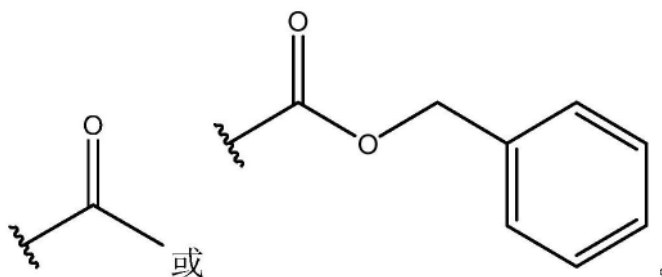
[0438] 在某些实施方式中, R^{3D} 是

[0439]



[0440] 在某些实施方式中,每个 R^D 独立地是氢、 $-C(=O)C_1-C_6$ 烷基、 $-C(=O)OC_1-C_6$ 烷基或 C_1-C_6 烷基,其中每个 R^D 的每个烷基是取代或未取代的。在某些实施方式中,每个 R^D 独立地是H或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中,每个 R^{3D} 的 R^D 独立地是氢、 $-C(=O)C_1-C_6$ 烷基、 $-C(=O)OC_1-C_6$ 烷基或 C_1-C_6 烷基,其中每个 R^D 的每个烷基是取代或未取代的。在某些实施方式中, R^{3D} 的每个 R^D 独立地是H或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中, R^{3D} 的一个 R^D 是H, R^{3D} 的一个 R^D 是

[0441]



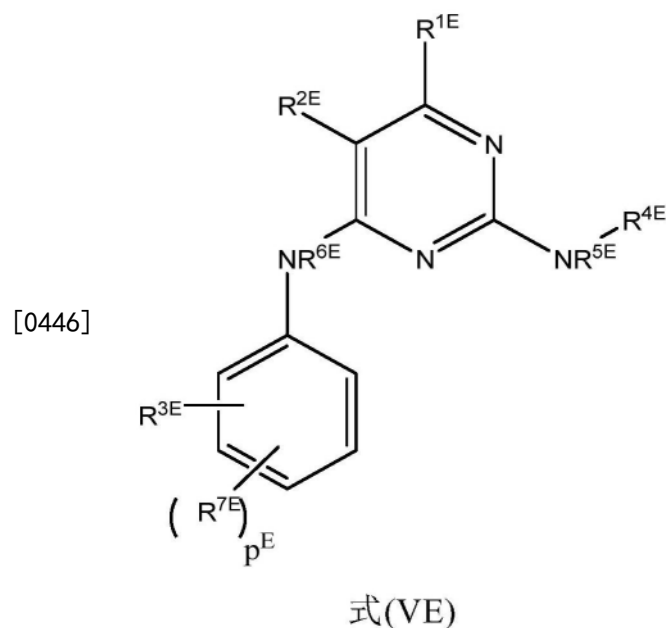
[0442] 在某些实施方式中, R^{7D} 和 R^{8D} 各自独立地是H或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中, R^{7D} 和 R^{8D} 各自独立地是H。

[0443] 在某些实施方式中,每个 R^{9D} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^D$ 、 $-NR^D R^D$ 、 $-C(=O)R^D$ 、 $-OC(=O)R^D$ 、 $-OC(=O)OR^D$ 、 $-C(=O)NR^D R^D$ 、 $-NR^D C(=O)R^D$ 或 C_1-C_6 烷基。在某些实施方式中,每个 R^{9D} 独立

地是卤素、-CN、-OR^D或C₁-C₆烷基。

[0444] 在某些实施方式中，p^D是0或1。在某些实施方式中，p^D是0。在某些实施方式中，p^D是1。

[0445] 一方面，本文提供了一种具有式 (VE) 的结构化合物：



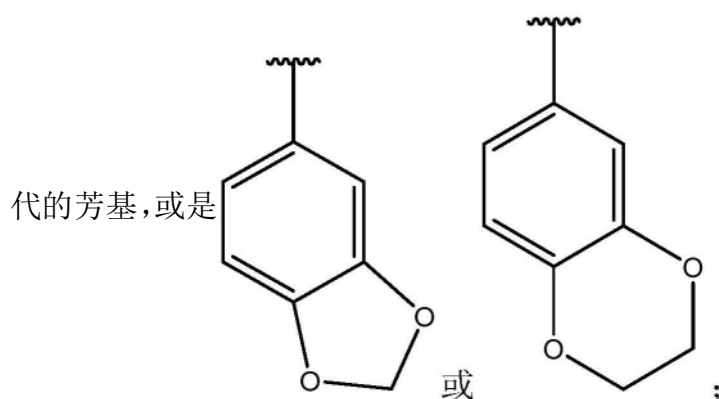
[0447] 其中：

[0448] R^{1E}是H、腈基或卤素；

[0449] R^{2E}是卤素、腈基、甲基、环丙基或-CF₃；

[0450] R^{3E}是卤素、、 或 ；

[0451] R^{4E}是被一个或多个-OR^{35E}、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基取



[0452] R^{5E}和R^{6E}各自独立地是H或C₁-C₆烷基；

[0453] 每个R^{7E}独立地是卤素、-CN、-OR^E、-S(=O)₂R^E、-NR^ER^E、-S(=O)₂NR^ER^E、-C(=O)R^E、-OC(=O)R^E、-C(=O)OR^E、-OC(=O)OR^E、-C(=O)NR^ER^E、-OC(=O)NR^ER^E、-NR^EC(=O)NR^ER^E、-NR^EC(=O)R^E、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆羟基烷基；

[0454] p^E是0至3的整数；

[0455] R^{31E} 是H、 C_1-C_6 烷基、或环烷基；

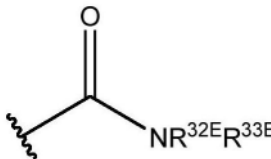
[0456] R^{32E} 和 R^{33E} 各自独立地是H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、或环烷基；

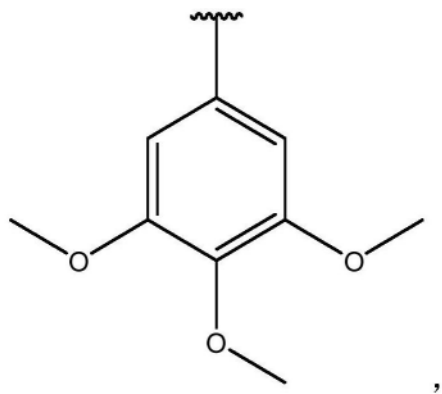
[0457] R^{34E} 是H、 C_1-C_6 烷基、或环烷基；

[0458] 每个 R^{35E} 独立地是取代或未取代的烷基或取代或未取代的杂烷基；

[0459] 每个 R^E 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选被一个或多个卤素、-OH、-NH₂、取代的氨基、环烷基、氧代基或 C_1-C_6 烷基取代；

[0460] 其中当 R^{3E} 是时， R^{2E} 不是Br；并且

[0461] 其中当 R^{3E} 是时， R^{2E} 不是Cl并且 R^{4E} 不是

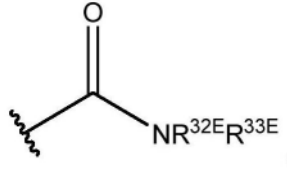


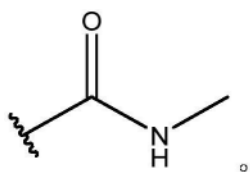
[0462] 或其可药用盐。

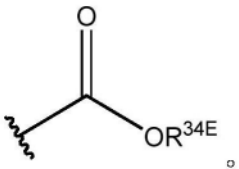
[0463] 在某些实施方式中， R^{1E} 是H或F。在某些实施方式中， R^{1E} 是H。在某些实施方式中， R^{1E} 是腈基。

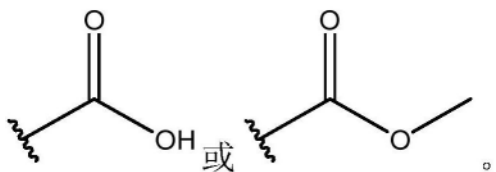
[0464] 在某些实施方式中， R^{2E} 是Cl、Br或- CF_3 。在某些实施方式中， R^{2E} 是Br或- CF_3 。在某些实施方式中， R^{2E} 是F。在某些实施方式中， R^{2E} 是I。在某些实施方式中， R^{2E} 是腈基。在某些实施方式中， R^{2E} 是甲基。在某些实施方式中， R^{2E} 是环丙基。

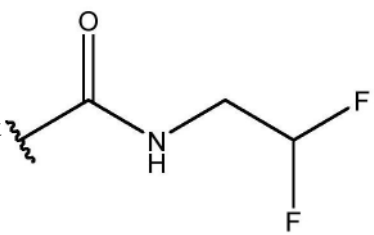
[0465] 在某些实施方式中， R^{3E} 是-S R^{31E} 。在某些实施方式中， R^{3E} 是-SH、-SCH₃或-SCH₂CH₃。在某些实施方式中， R^{3E} 是-SCH₃。

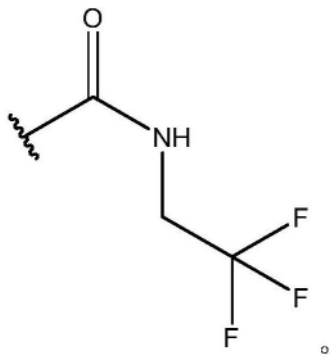
[0466] 在某些实施方式中， R^{3E} 是在某些实施方式中， R^{3E} 是



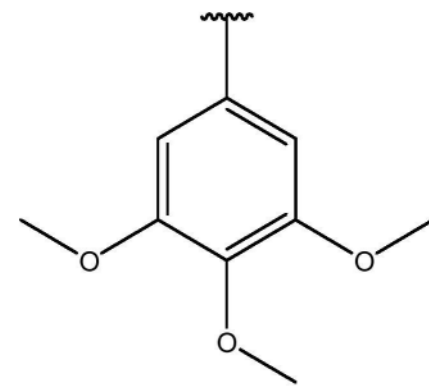
[0467] 在某些实施方式中, R^{3E} 是  在某些实施方式中, R^{3E} 是

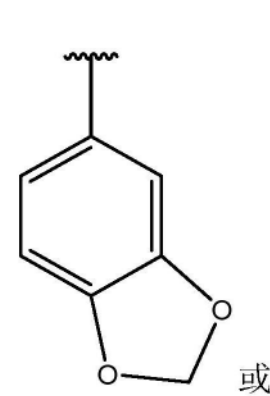
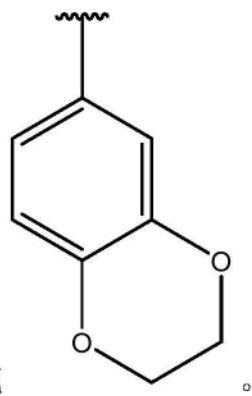


[0468] 在某些实施方式中, R^{3E} 是  在某些实施方式中, R^{3E} 是



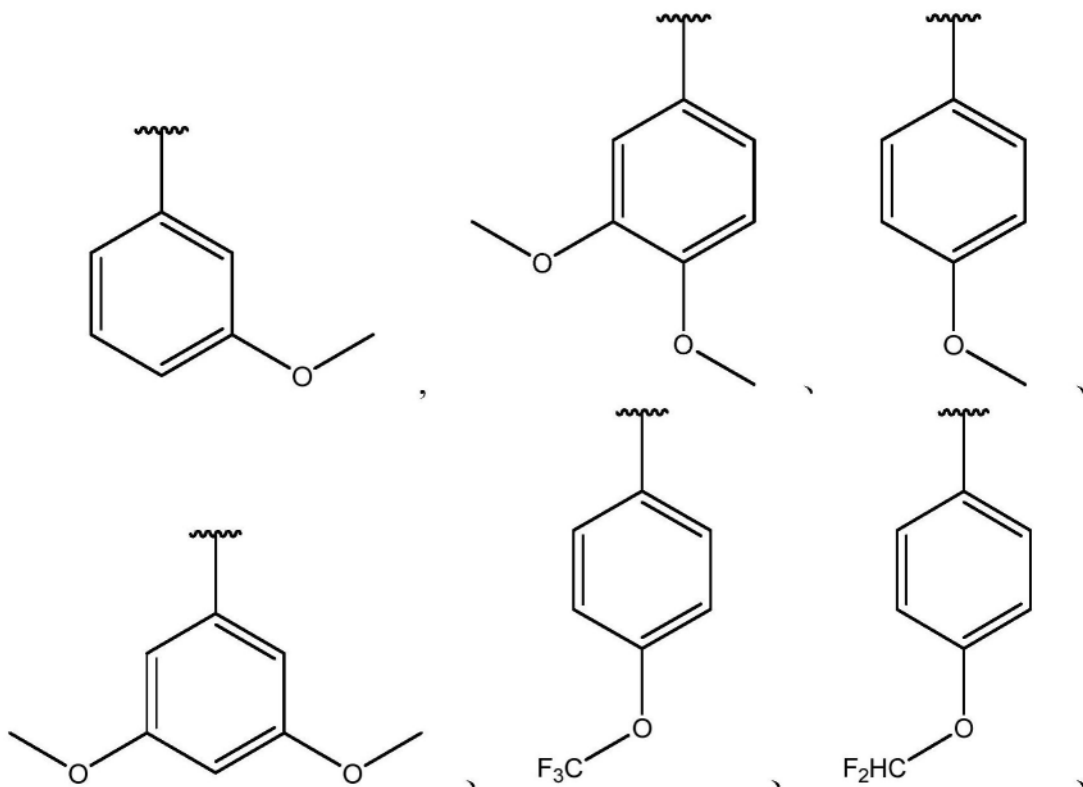
[0469] 在某些实施方式中, R^{4E} 是

[0470]  在某些实施方式中, R^{4E} 是

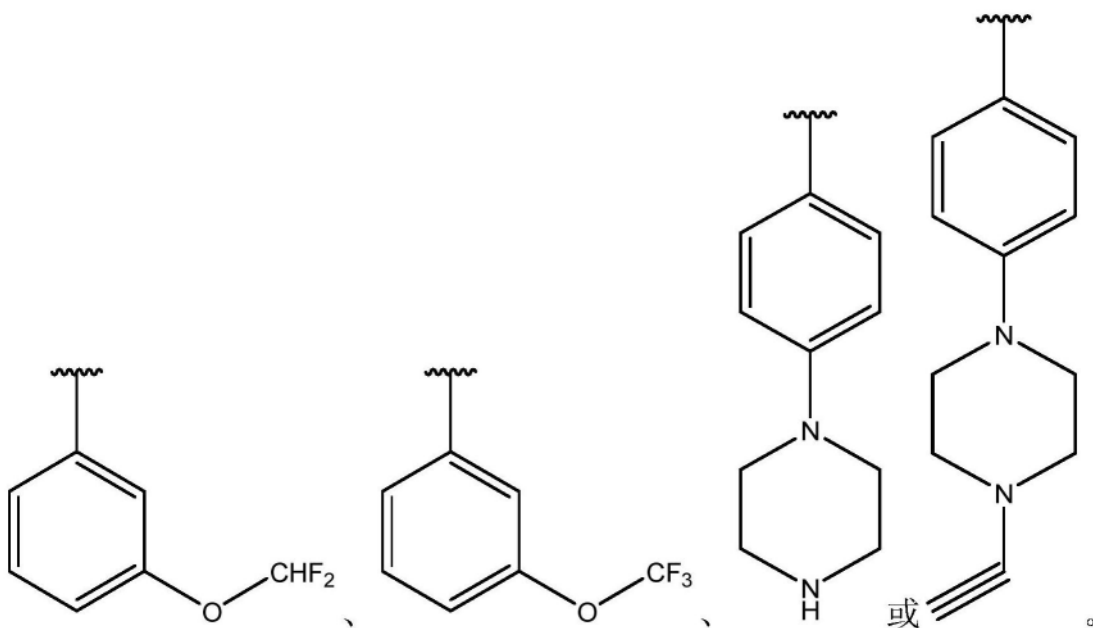
[0471]  或 。

[0472] 在某些实施方式中, R^{4E} 是

[0473]

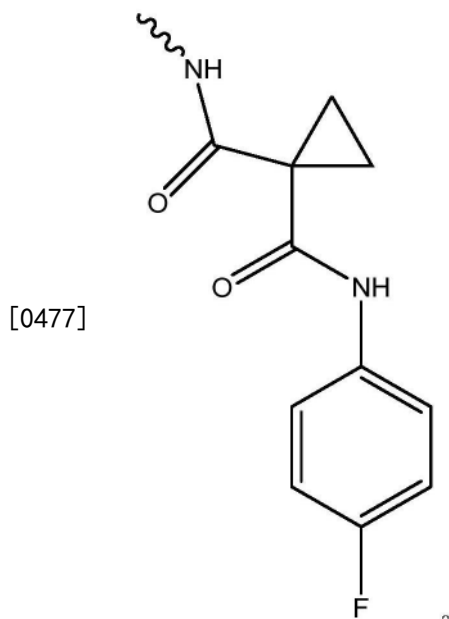


[0474]



[0475] 在某些实施方式中, R^{5E} 和 R^{6E} 各自独立地是 H 或 $-CH_3$ 。在某些实施方式中, R^{5E} 和 R^{6E} 各自独立地是 H。

[0476] 在某些实施方式中, 每个 R^{7E} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^E$ 、 $-NR^E R^E$ 、 $-C(=O)R^E$ 、 $-OC(=O)R^E$ 、 $-C(=O)OR^E$ 、 $-C(=O)NR^E R^E$ 、或 C_1-C_6 烷基。在某些实施方式中, 每个 R^{7E} 独立地是卤素、 $-OR^E$ 、 $-OC(=O)R^E$ 或 C_1-C_6 烷基。在某些实施方式中, R^{7E} 独立地是卤素或 $-OCH_3$ 。在某些实施方式中, R^{7E} 是



[0478] 在某些实施方式中, p^E 是 0 或 1。在某些实施方式中, p^E 是 0。在某些实施方式中, p^E 是 1。

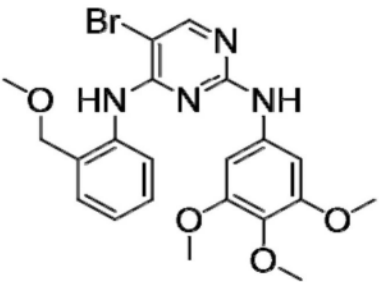
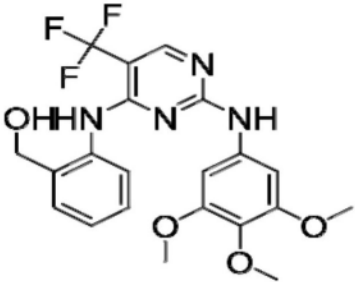
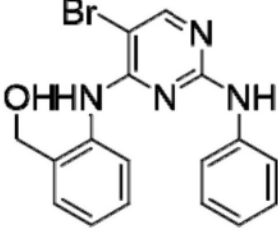
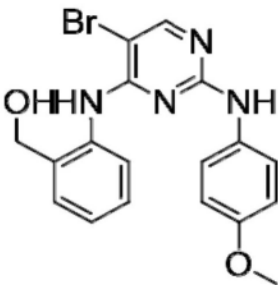
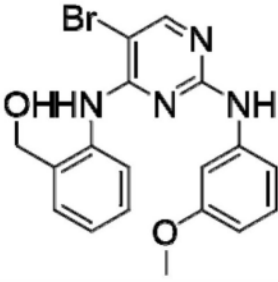
[0479] 本文设想了上文为各种不同变量描述的基团的任何组合。在整个本说明书中, 基团及其取代基由本领域技术人员选择, 以提供稳定的组成部分和化合物。

[0480] 说明性的式 III 的化合物和相关类似物 (C1-C27)、式 IV 的化合物和相关类似物 (D1-D6) 和式 V 的化合物和相关类似物 (E1-E13) 示出在表 3 中 (以及它们的 ULK1 抑制测定法的相应 IC_{50} 值)。对于 ADP Glo 测定法来说, IC_{50} 用 nM 为单位表示, 其中 A 表示 $IC_{50} < 5 \text{ nM}$, B 表示 $5 \text{ nM} < IC_{50} < 100 \text{ nM}$, 并且 C 表示 $IC_{50} > 100 \text{ nM}$ 。nanoBRET 测定法的 IC_{50} 用 nM 为单位表示, 其中 A < 100 nM 并且 B > 100 nM。NT 指示所述化合物未被测试。

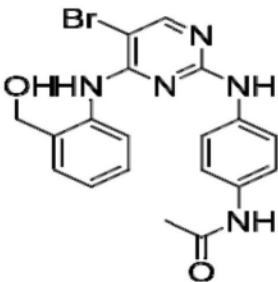
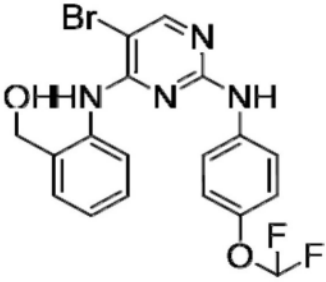
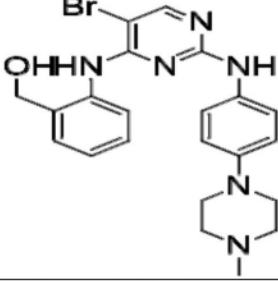
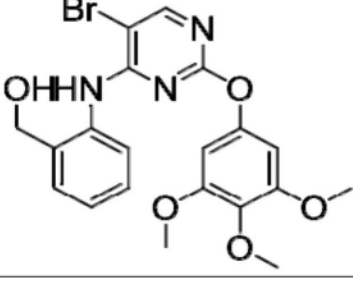
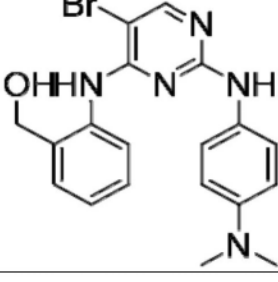
[0481] 表 3

化合物 编号	结构	ULK1 IC_{50} ADP-Glo (A < 5 nM, 5 nM < B < 100 nM, C > 100 nM)	ULK1 IC_{50} NanoBRET (A < 100 nM, B > 100 nM)
C1		C	

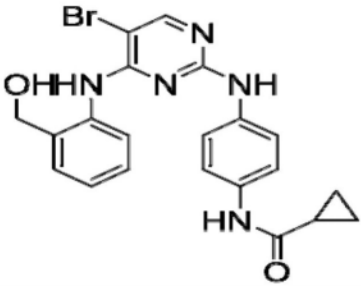
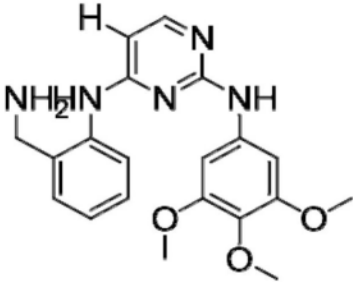
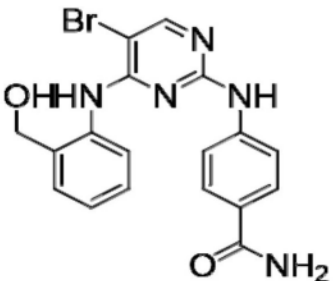
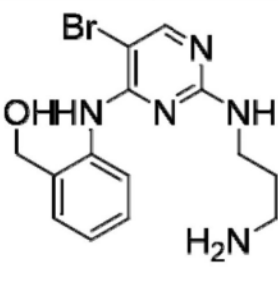
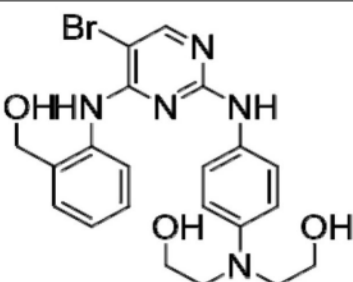
[0483]

C2		A	
C3		A	
C4		C	
C5		B	
C6		A	

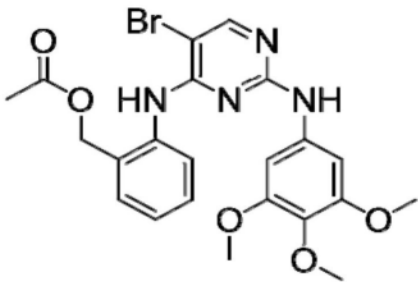
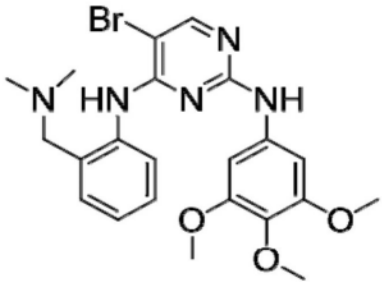
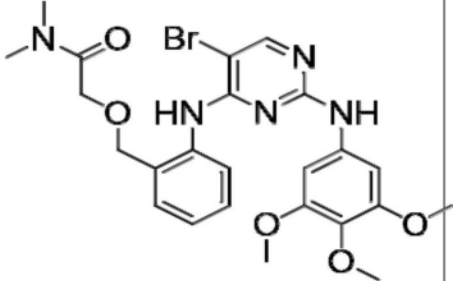
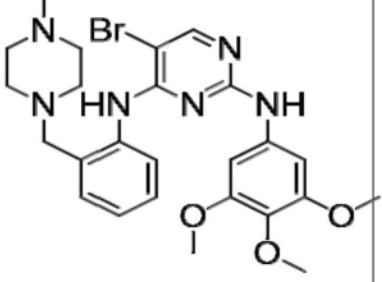
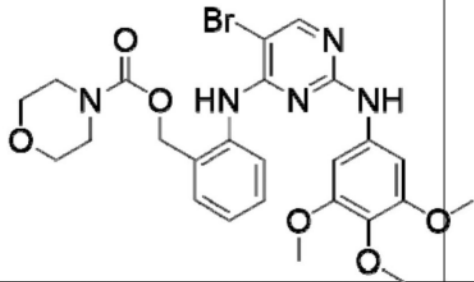
[0484]

C7		B	
C8		B	
C9		A	
C10		C	
C11		A	

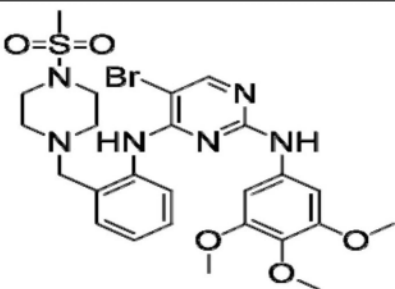
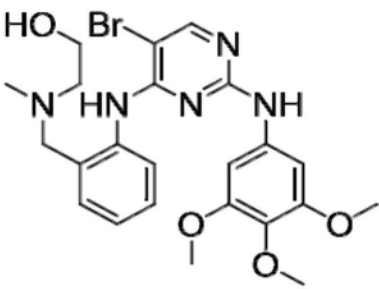
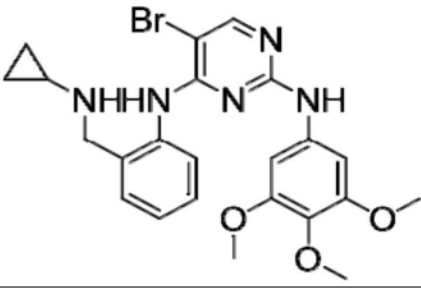
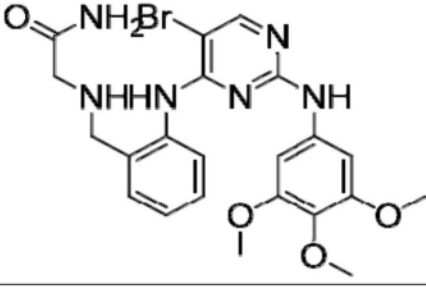
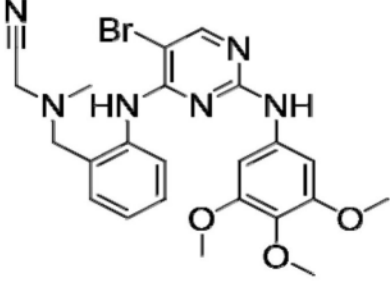
[0485]

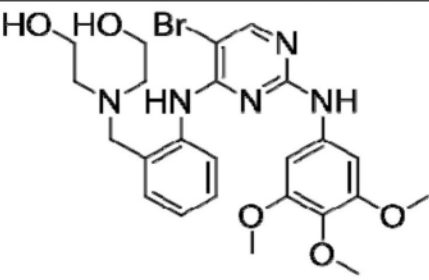
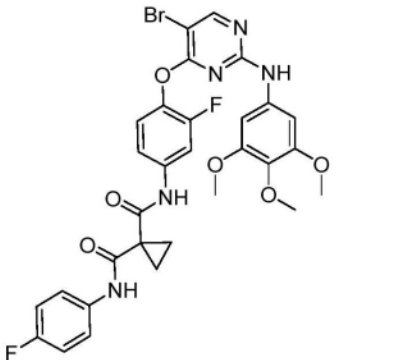
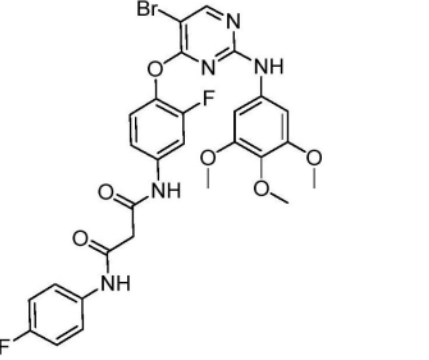
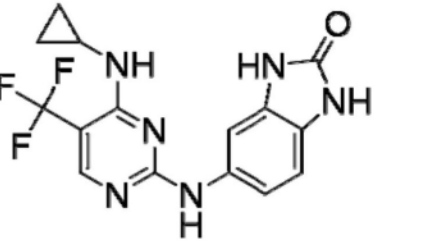
C12		A	
C13		C	
C14		B	
C15		C	
C16		A	

[0486]

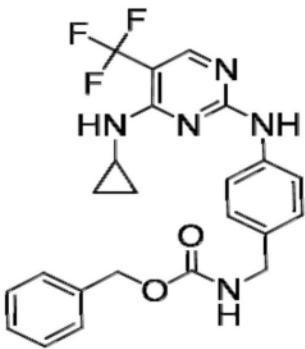
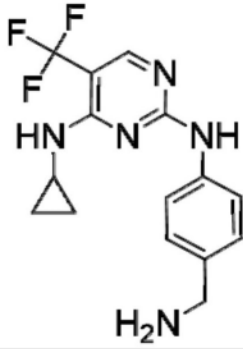
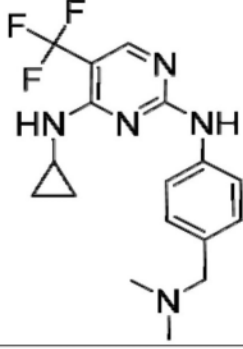
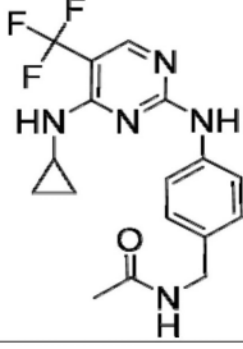
C17		B	
C18		B	
C19		C	
C20		C	
C21		C	

[0487]

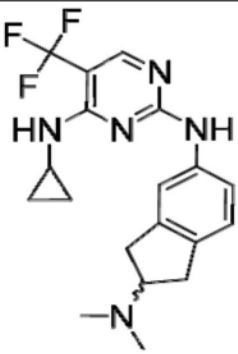
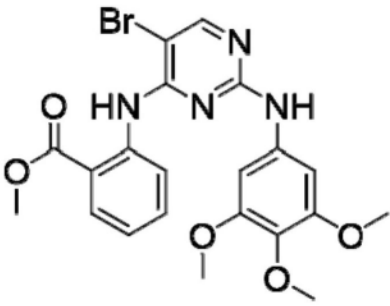
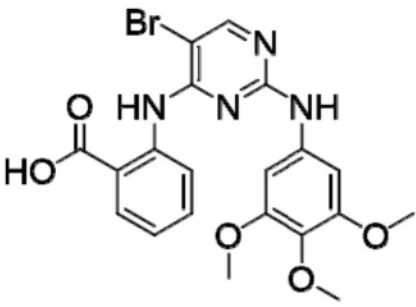
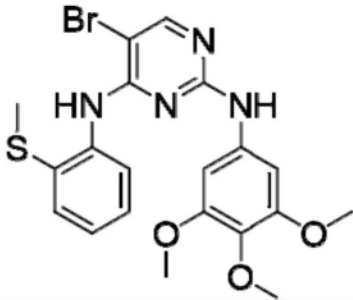
C22		C	
C23		B	
C24		C	
C25		B	
C26		B	

C27		B	
C28		C	
[0488] C29		C	
D1		B	

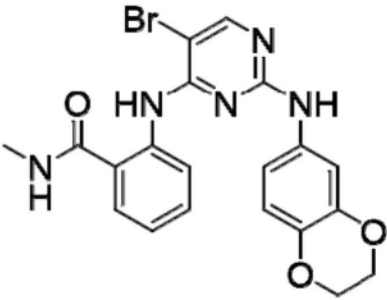
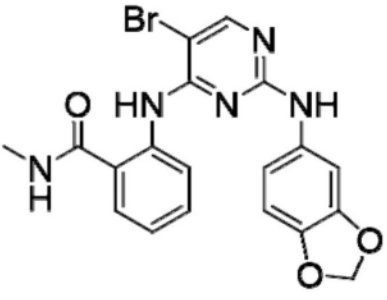
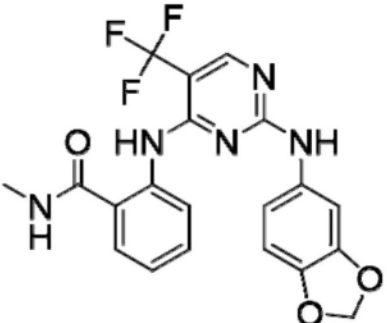
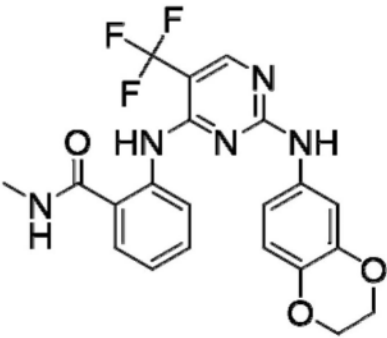
[0489]

D2		A	
D3		A	
D4		A	
D5		B	

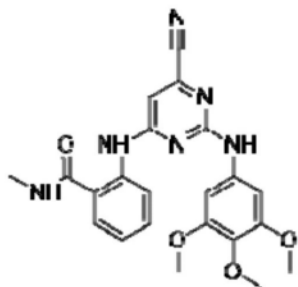
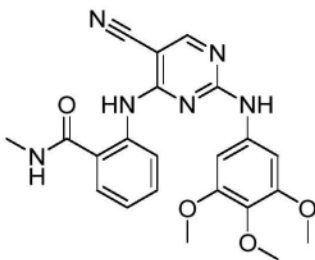
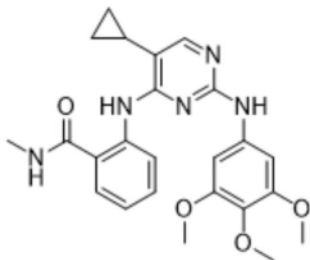
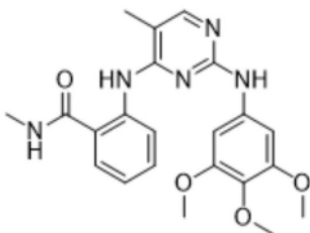
[0490]

D6		A	
E1		A	
E2		A	
E3		B	

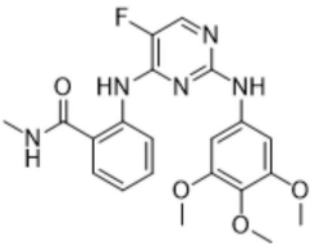
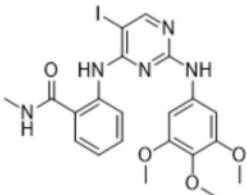
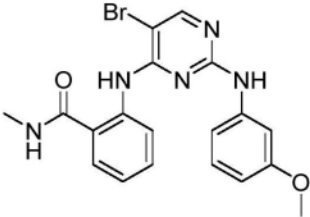
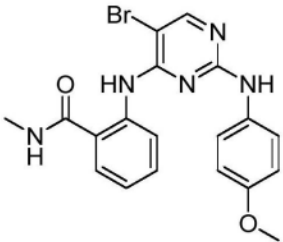
[0491]

E4		B	B
E5		B	B
E6		B	B
E7		B	B

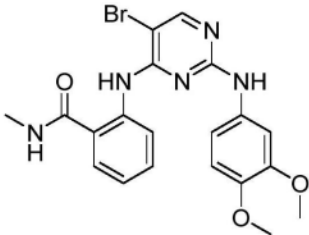
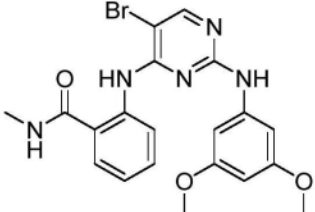
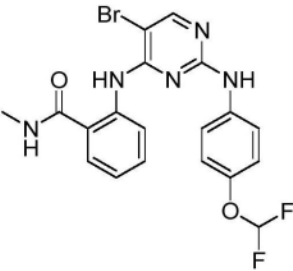
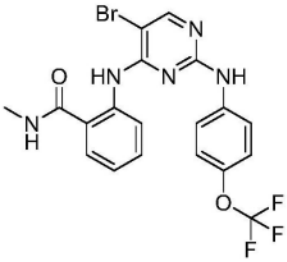
[0492]

E8		C	
E9			A
E10			B
E11			B

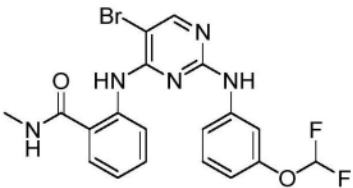
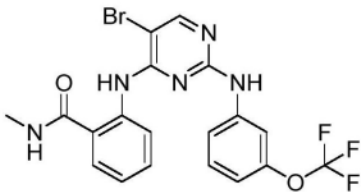
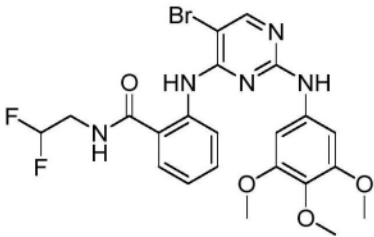
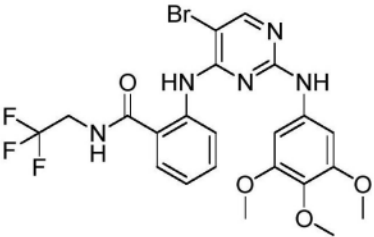
[0493]

E12		B
E13		A
E14		B
E15		C

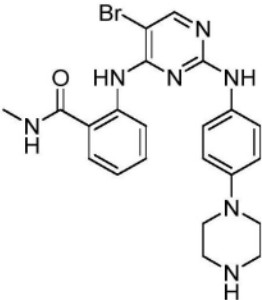
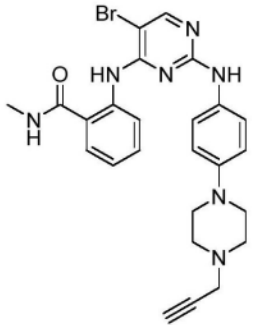
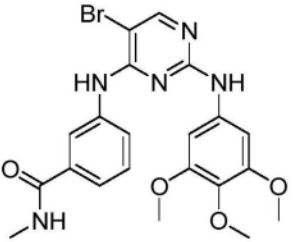
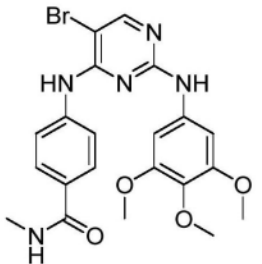
[0494]

E16		B	
E17		B	
E18		C	
E19		C	

[0495]

E20		C	
E21		B	
E22		B	
E23		B	

[0496]

E24		B	
E25		B	
E26		C	
E27		C	

晶或层析分离或其任何组合来进行 (Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, 《对映异构体、外消旋体和拆分》 (Enantiomers, Racemates and Resolutions), John Wiley And Sons, Inc., 1981, 在此为本公开通过参考并入)。立体异构体也可以通过立体选择性合成来获得。

[0506] 根据另一个实施方式, 本公开提供了生产上文定义的化合物的方法。所述化合物可以使用任何适合的技术来合成。有利情况下, 这些化合物从容易获得的起始原料方便地合成。可用于合成本文描述的化合物的合成化学转化和方法在本领域中是已知的, 并包括例如在下述文献中所描述的: R. Larock, 《综合有机转化》 (Comprehensive Organic Transformations) (1989); T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, 《有机合成中的保护基团》 (Protective Groups in Organic Synthesis), 第2版 (1991); L. Fieser 和 M. Fieser, 《Fieser 和 Fieser 的有机合成试剂》 (Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis) (1994); 和 L. Paquette 主编, 《有机合成试剂百科全书》 (Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis) (1995)。通常, 本文描述的化合物的合成和ULK1抑制活性的测量使用与以前在PCT国际申请号PCT/US2015/046777中描述的类似的方法来进行, 所述申请整体通过参考并入本文。

[0507] 药物制剂

[0508] 本发明的化合物可以以各种不同形式、包括本文中详述的那些形式给药。使用所述化合物的治疗可以是联合疗法或辅助疗法的组分, 即需要所述药物的受试者或患者用所述疾病的另一种药物与一种或多种本发明的化合物相结合来治疗或给药。在某些实施方式中, 这种联合疗法是顺序疗法, 其中所述患者首先用一种药物然后用另一种药物治疗, 或者所述两种药物同时给药。在某些实施方式中, 取决于所使用的剂型, 存在着通过相同的途径或通过两种或更多种不同给药途径的独立给药。

[0509] 在本文中使用, “可药用载体” 是用于将本发明的化合物递送到动物或人类的可药用溶剂、悬浮剂或介质。所述载体可以是液体或固体, 并考虑计划的给药方式进行选择。脂质体也是可药用载体。

[0510] 在治疗中给药的化合物的剂量将随着多种因素而变, 例如特定化疗药剂的药代动力学特征及其给药方式和途径, 接受者的年龄、性别、代谢率、吸收效率、健康状况和体重, 症状的性质和程度, 同时给药的治疗的类型, 治疗的频率, 以及所需的治疗效果。

[0511] 在本发明的方法中使用的化合物的剂量单元可以包含单一化合物或其与另外的药剂的混合物。在某些实施方式中, 所述化合物在口服剂型中作为片剂、胶囊、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酞剂、酞剂、混悬剂、糖浆和乳液给药。所述化合物也可以以静脉内 (推注或输注)、腹膜内、皮下或肌肉内形式给药, 或者例如通过注射、局部施用或其他方法直接引入到感染部位中或其上, 全都使用制药领域的普通技术人员公知的剂型。

[0512] 在本发明的方法中使用的化合物可以与适合的药物稀释剂、增量剂、赋形剂或载体 (在本文中被合称为可药用载体) 混合给药, 所述可药用载体根据所打算的给药形式适合地选择, 并被选择成与传统制药实践相一致。所述单元将采取适合于口服、直肠、局部、静脉内或直接注射或肠胃外给药的形式。在某些实施方式中, 所述化合物被单独地或者与可药用载体混合给药。在某些实施方式中, 这种载体是固体或液体, 并且载体的类型通常基于所使用的给药类型来选择。在某些实施方式中, 所述活性药剂以片剂或胶囊、脂质体的形式、

作为团聚的粉剂或以液体形式共同给药。适合的固体载体的实例包括乳糖、蔗糖、明胶和琼脂。胶囊或片剂易于配制,易于吞咽或咀嚼;其他固体形式包括颗粒剂和散装粉剂。片剂可以含有适合的粘合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、调味剂、流动诱导剂和熔化剂。适合的液体剂型的实例包括在水、可药用脂肪或油、醇类或包括酯类在内的其他有机溶剂中的溶液或悬液,乳液,糖浆或酏剂,悬液,溶液和/或从非泡腾颗粒剂重构的悬液以及从泡腾颗粒剂重构的泡腾制剂。此类液体剂型可以含有例如适合的溶剂、防腐剂、乳化剂、悬浮剂、稀释剂、甜味剂、增稠剂和熔化剂。口服剂型任选地含有调味剂和着色剂。肠胃外和静脉内形式还可以包括矿物质和使它们与所选的注射或递送系统的类型相容的其他材料。

[0513] 本发明的各个方面包括制品或药剂盒,其包含本文描述的活性药剂及其制剂以及使用说明书。制品或药剂盒还可以含有至少一种另外的试剂,例如化疗药物等。制品和药剂盒通常包括说明了它们的内含物的目标用途的标签。当在本文中使用时,术语“标签”包括在药剂盒上或与药剂盒一起提供或以其他方式伴随药剂盒的任何书写的或记录的材料。

[0514] 用于制备在本发明中有用的剂型的技术和组合物描述在下面的参考文献中:《现代制药学》(Modern Pharmaceutics),第9和10章(Banker&Rhodes主编,1979);《药物剂型:片剂》(Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets)(Lieberman等,1981);Ansel,《药物剂型简介》(Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms),第2版,(1976);《Remington制药学》(Remington's Pharmaceutical Sciences),第17版(Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985);《制药学进展》(Advances in Pharmaceutical Sciences)(David Ganderton, Trevor Jones主编,1992);《制药学进展》(Advances in Pharmaceutical Sciences) Vol.7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity主编,1995);《用于药物剂型的水性聚合物包衣》(Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms)(《药物和制药学》(Drugs and the Pharmaceutical Sciences)丛书36(James McGinity主编,1989);《药物颗粒载体:治疗学应用:药物和制药学》(Pharmaceutical Particulate Carriers:Therapeutic Applications:Drugs and the Pharmaceutical Sciences), Vol 61 (Alain Rolland主编,1993);《药物向胃肠道的递送》(Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract)(Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J.G. Hardy, S.S. Davis, Clive G. Wilson主编);《现在制药学药物和制药学》(Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences), Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes主编)。所有上述出版物通过参考并入本文。

[0515] 在本发明的方法中使用的化合物也可以以脂质体递送系统例如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡的形式给药。脂质体可以从各种不同的磷脂例如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱形成。所述化合物可以作为组织靶向性乳液的组分给药。

[0516] 在本发明的方法中使用的化合物也可以与可溶性聚合物偶联,作为可靶向药物载体或作为前体药物。此类聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酯-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺-苯酚或被棕榈酰残基取代的聚氧乙烯-聚赖氨酸。此外,可以将所述化合物与一类可生物降解的聚合物偶联,所述聚合物可用于实现药物的受控释放,例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基酰化物和交联或两亲性嵌段共聚物。

[0517] 肠胃外和静脉内形式也可以包括矿物质和使它们与所选的注射或递送系统类型相容的其他材料。

[0518] 设想了本文公开的每个实施方式都适用于每个其他公开的实施方式。因此，本文描述的各个不同要素的所有组合都在本发明的范围之内。

[0519] 本公开的方法

[0520] 在某些情况下，ULK抑制剂被用于和/或可用于治疗癌症和/或ULK介导的障碍。令人吃惊的是，在某些情况下，ULK抑制剂作为单一疗法有效。在某些情况下，所述ULK抑制剂抑制ULK1。在某些情况下，所述ULK抑制剂是ULK1特异性抑制剂。在某些情况下，所述ULK抑制剂抑制ULK1和ULK2两者。在其他情况下，也令人吃惊的是，ULK抑制剂被用于/可用于增强或改善标准护理疗法。

[0521] 单一疗法

[0522] 一方面，本文提供了一种使用ULK抑制剂治疗疾病或障碍的方法。在各种不同实施方式中，所述ULK抑制剂被单独给药以治疗疾病或障碍。在某些实施方式中，所述方法包括向有需要的受试者给药治疗有效量的ULK抑制剂。在某些情况下，所述ULK抑制剂抑制ULK1。在某些情况下，所述ULK抑制剂是ULK1特异性抑制剂。在某些情况下，所述ULK抑制剂抑制ULK1和ULK2两者。

[0523] 在某些实施方式中，所述ULK抑制剂作为单一疗法给药。在某些实施方式中，所述ULK抑制剂是给药到所述患者用于治疗所述疾病或障碍的唯一治疗剂。在某些实施方式中，所述ULK抑制剂是给药到所述患者的唯一抗癌药剂。在某些实施方式中，所述ULK抑制剂与作为药物制剂的一部分的另外的无活性成分一起作为单一疗法给药。在某些情况下，所述ULK抑制剂抑制ULK1。在某些情况下，所述ULK抑制剂是ULK1特异性抑制剂。在某些情况下，所述ULK抑制剂抑制ULK1和ULK2两者。

[0524] 在某些实施方式中，所述疾病或障碍的特征在于异常自噬。在某些实施方式中，所述异常自噬是治疗诱导的。在某些实施方式中，所述疾病或障碍是难治性的。在某些实施方式中，所述疾病或障碍难以用非ULK抑制剂治疗剂治疗。在实施方式中，所述疾病或障碍对使用非ULK抑制剂治疗剂的治疗有抗性。

[0525] 在某些实施方式中，所述用ULK抑制剂作为单一疗法治疗的疾病或障碍是癌症。在某些情况下，所述ULK抑制剂抑制ULK1。在某些情况下，所述ULK抑制剂是ULK1特异性抑制剂。在某些情况下，所述ULK抑制剂抑制ULK1和ULK2两者。在某些实施方式中，所述癌症是肺癌。在特定实施方式中，所述肺癌是非小细胞肺癌。在某些实施方式中，所述是晚期非小细胞肺癌。在某些实施方式中，所述癌症包括肿瘤。在某些实施方式中，所述非小细胞肺癌包括肿瘤。在某些实施方式中，所述非小细胞肺癌的特征在于异常自噬。在某些实施方式中，所述肺癌是难治性的。在某些实施方式中，所述肺癌对使用卡铂的治疗是难治的。在某些实施方式中，所述非小细胞肺癌是难治性的。在某些实施方式中，所述非小细胞肺癌对使用卡铂的治疗是难治的。在某些实施方式中，所述肺癌的特征在于细胞抑制。

[0526] 在某些实施方式中，所述癌症是胰腺癌。在某些实施方式中，所述胰腺癌包括肿瘤。在某些实施方式中，所述胰腺癌的特征在于异常自噬。在某些实施方式中，所述胰腺癌是难治性的。在某些实施方式中，所述胰腺癌的特征在于细胞抑制。在某些实施方式中，所述胰腺癌是胰腺导管腺癌(PDAC)。

[0527] 在某些实施方式中,所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中,所述乳腺癌包括肿瘤。在某些实施方式中,所述乳腺癌的特征在于异常自噬。在某些实施方式中,所述乳腺癌是难治性的。在某些实施方式中,所述乳腺癌的特征在于细胞抑制。在某些实施方式中,所述乳腺癌是三阴性乳腺癌。

[0528] 在某些实施方式中,所述用ULK抑制剂作为单一疗法治病的疾病或障碍是淋巴管平滑肌瘤病。在某些实施方式中,所述用ULK抑制剂作为单一疗法治病的疾病或障碍是结节性硬化症。在某些情况下,所述ULK抑制剂抑制ULK1。在某些情况下,所述ULK抑制剂是ULK1特异性抑制剂。在某些情况下,所述ULK抑制剂抑制ULK1和ULK2两者。

[0529] 在某些实施方式中,给药ULK抑制剂减缓所述疾病或障碍的进展。在某些实施方式中,给药ULK抑制剂将所述疾病或障碍的进展减缓至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%。在某些实施方式中,进展通过肿瘤生长来测量。在某些实施方式中,给药ULK抑制剂停止癌细胞生长。在某些实施方式中,给药ULK抑制剂减小肿瘤体积。在某些情况下,所述ULK抑制剂抑制ULK1。在某些情况下,所述ULK抑制剂是ULK1特异性抑制剂。在某些情况下,所述ULK抑制剂抑制ULK1和ULK2两者。

[0530] 在某些实施方式中,所述治疗方法包括在所述受试者中减少ATG13的磷酸化。在某些实施方式中,所述方法包括在所述受试者的患病组织中降解ATG13。在某些实施方式中,给药所述ULK抑制剂降解ATG13。

[0531] 在某些实施方式中,所述受试者在KRAS、PTEN、TSC1、TSC2、PIK3CA、P53、STK11(也被称为LKB1)、KEAP1、NRF2、ALK4、GNAS或EGFR中的至少一者中包含突变。在某些实施方式中,所述受试者在SMAD4、p16/CDKM2A或BRCA2中的至少一者中包含突变。

[0532] 联合疗法

[0533] 本文提供的化合物或其可药用盐可以与一种或多种治疗剂联合给药。

[0534] 本文还描述了联合疗法。在某些情况下,本发明的联合疗法包含ULK抑制剂和另外的治疗剂。在某些情况下,所述ULK抑制剂抑制ULK1。在某些情况下,所述ULK抑制剂是ULK1特异性抑制剂。在某些情况下,所述ULK抑制剂抑制ULK1和ULK2两者。在某些实施方式中,当与单独使用所述另外的治疗剂的治疗相比时,存在额外的治疗益处。在某些情况下,所述ULK抑制剂与另外的治疗剂的组合关闭了自噬途径。这允许在患病组织中增加细胞死亡,因为一旦用ULK抑制剂关闭所述途径后,所述患病细胞将不能依靠自噬过程存活。在某些实施方式中,ULK抑制剂的添加允许成功地治疗原本用所述另外的治疗剂自身难以治疗的疾病。在某些实施方式中,所述ULK抑制剂的添加提高了所述另外的治疗剂的功效。在某些实施方式中,所述ULK抑制剂的添加与所述另外的治疗剂具有协同效应。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是标准护理疗法。

[0535] 一方面,本文提供了一种使用ULK抑制剂和另外的治疗剂治疗疾病或障碍的方法。在某些实施方式中,所述方法包括向有需要的受试者给药治疗有效量的ULK抑制剂。在某些实施方式中,所述方法包括向有需要的受试者给药治疗有效量的ULK抑制剂和治疗有效量的另外的治疗剂。在某些情况下,所述ULK抑制剂抑制ULK1。在某些情况下,所述ULK抑制剂是ULK1特异性抑制剂。在某些情况下,所述ULK抑制剂抑制ULK1和ULK2两者。

[0536] 在某些实施方式中,所述疾病或障碍是淋巴管平滑肌瘤病。在某些实施方式中,所

述疾病或障碍是结节性硬化症。

[0537] 在某些实施方式中,所述疾病或障碍是癌症。在某些实施方式中,所述疾病或障碍是难治性癌症。在某些实施方式中,所述癌症包括肿瘤。在某些实施方式中,所述癌症对使用卡铂的治疗是难治的。在某些实施方式中,所述癌症难以用曲美替尼治疗。在某些实施方式中,所述癌症难以用MEK抑制剂治疗。在某些实施方式中,癌症是胰腺癌。在某些实施方式中,所述癌症是肺癌。在某些实施方式中,所述肺癌是非小细胞肺癌。在某些实施方式中,所述癌症难以用mTOR抑制剂治疗。在某些实施方式中,所述癌症难以用雷帕霉素治疗。在某些实施方式中,所述癌症是对使用雷帕霉素类似物的治疗是难治的。

[0538] 在某些实施方式中,所述癌症是胰腺癌,并且所述另外的治疗剂是曲美替尼。在某些实施方式中,所述癌症是胰腺癌,并且所述另外的治疗剂是MEK抑制剂。在某些实施方式中,所述MEK抑制剂是曲美替尼、考比替尼、比美替尼或司美替尼。在某些实施方式中,所述癌症是胰腺癌,并且所述另外的治疗剂是吉西他滨。在某些实施方式中,所述癌症是胰腺癌,并且所述另外的治疗剂是核苷类似物。在某些实施方式中,所述癌症是胰腺癌,并且所述另外的治疗剂是吉西他滨、依维莫司、埃罗替尼或舒尼替尼。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是FOLFIRINOX (5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸、伊立替康和奥沙利铂)、吉西他滨或吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是卡培他滨、甲酰四氢叶酸、nab-紫杉醇、纳米脂质体伊立替康、吉西他滨/nab-紫杉醇、派姆单抗或顺铂。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是卡培他滨、甲酰四氢叶酸、nab-紫杉醇、纳米脂质体伊立替康、吉西他滨/nab-紫杉醇、派姆单抗或顺铂。在某些实施方式中,所述胰腺癌是胰腺导管腺癌(PDAC)。在某些实施方式中,所述患有胰腺癌的受试者在SMAD4、p16/CDKM2A或BRCA2中的至少一者中包含突变。在某些实施方式中,所述癌症是胰腺癌,并且所述另外的治疗剂是标准护理疗法。

[0539] 在某些实施方式中,所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中,所述癌症是乳腺癌,并且所述另外的治疗剂是标准护理疗法。在某些实施方式中,所述癌症是乳腺癌,并且所述另外的治疗剂是阿那曲唑、依西美坦、来曲唑或他莫昔芬。在某些实施方式中,所述癌症是乳腺癌,并且所述另外的治疗剂是聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂。在某些实施方式中,所述PARP抑制剂是奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕尼或他拉唑帕尼。在某些实施方式中,所述乳腺癌是三阴性乳腺癌(TNBC)。

[0540] 在某些实施方式中,所述癌症是肺癌,并且所述另外的治疗剂是卡铂。在某些实施方式中,所述癌症是肺癌,并且所述另外的治疗剂是卡铂类似物。在某些实施方式中,所述癌症是非小细胞肺癌,并且所述另外的治疗剂是卡铂。在某些实施方式中,所述癌症是非小细胞肺癌,并且所述另外的治疗剂是卡铂类似物。在某些实施方式中,所述卡铂类似物是顺铂或双环铂。在某些实施方式中,所述癌症是肺癌,并且所述另外的治疗剂是埃罗替尼、吉非替尼、奥希替尼或克唑替尼。在某些实施方式中,所述癌症是非小细胞肺癌,并且所述另外的治疗剂是埃罗替尼、吉非替尼、奥希替尼或克唑替尼。在某些实施方式中,所述癌症是肺癌,并且所述另外的治疗剂是培美曲塞、多西他赛或派姆单抗。在某些实施方式中,所述癌症是非小细胞肺癌,并且所述另外的治疗剂是培美曲塞、多西他赛或派姆单抗。在某些实施方式中,所述癌症是肺癌,并且所述另外的治疗剂是吉西他滨、硼替佐米、曲妥珠单抗、长春瑞滨、多柔比星、伊立替康、替西罗莫司、舒尼替尼、纳武单抗或贝伐单抗。在某些实施方

式中,所述癌症是肺癌,并且所述另外的治疗剂是卡铂/吉西他滨、卡铂/紫杉醇/西妥昔单抗、顺铂/培美曲塞、顺铂/多西他赛、顺铂/多西他赛/贝伐单抗、依维莫司/nab-紫杉醇或曲美木单抗/德瓦鲁单抗。在某些实施方式中,所述癌症是非小细胞肺癌,并且所述另外的治疗剂是吉西他滨、硼替佐米、曲妥珠单抗、长春瑞滨、多柔比星、伊立替康、替西罗莫司、舒尼替尼、纳武单抗或贝伐单抗。在某些实施方式中,所述癌症是非小细胞肺癌,并且所述另外的治疗剂是卡铂/吉西他滨、卡铂/紫杉醇/西妥昔单抗、顺铂/培美曲塞、顺铂/多西他赛、顺铂/多西他赛/贝伐单抗、依维莫司/nab-紫杉醇或曲美木单抗/德瓦鲁单抗。在某些实施方式中,所述患有肺癌的受试者包含在KRAS、PTEN、TSC1、TSC2、PIK3CA、P53、STK11(也被称为LKB1)、KEAP1、NRF2、ALK4、GNAS或EGFR中的突变。

[0541] 在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是卡铂。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是卡铂或卡铂类似物。在某些实施方式中,所述卡铂类似物是顺铂或双环铂。

[0542] 在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是埃罗替尼、吉非替尼、奥希替尼或克唑替尼。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是培美曲塞、多西他赛或派姆单抗。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是卡铂/吉西他滨、卡铂/紫杉醇/西妥昔单抗、顺铂/培美曲塞、顺铂/多西他赛、顺铂/多西他赛/贝伐单抗、依维莫司/nab-紫杉醇或曲美木单抗/德瓦鲁单抗。

[0543] 在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是阿那曲唑、依西美坦、来曲唑或他莫昔芬。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂。在某些实施方式中,所述PARP抑制剂是奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕尼或他拉唑帕尼。

[0544] 在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是吉西他滨、依维莫司、埃罗替尼或舒尼替尼。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是核苷类似物。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是FOLFIRINOX(5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸、伊立替康和奥沙利铂)、吉西他滨或吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是卡培他滨、甲酰四氢叶酸、nab-紫杉醇、纳米脂质体伊立替康、吉西他滨/nab-紫杉醇、派姆单抗或顺铂。

[0545] 在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是MEK抑制剂。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是曲美替尼。在某些实施方式中,所述MEK抑制剂是曲美替尼、考比替尼、比美替尼或司美替尼。

[0546] 在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是吉西他滨。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是核苷类似物。

[0547] 在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是mTOR抑制剂。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是雷帕霉素。在某些实施方式中,mTOR抑制剂是雷帕霉素、西罗莫司、替西罗莫司、依维莫司、瑞达福莫司、NVPBEZ235、BGT226、XL765、GDC0980、SF1126、PKI587、PF04691502、GSK2126458、INK128、TORKiCC223、OSI027、AZD8055、AZD2014和Palomid 529、二甲双胍或AICAR(5-氨基-1-P-D-呋喃核糖基-咪唑-4-甲酰胺)。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂是雷帕霉素类似物。

[0548] 在某些实施方式中,所述疾病或障碍是淋巴管平滑肌瘤病,并且所述另外的治疗剂是mTOR抑制剂。在某些实施方式中,所述疾病或障碍是结节性硬化症,并且所述另外的治疗剂是mTOR抑制剂。

[0549] 在某些实施方式中,所述另外的治疗剂以前在没有ULK抑制剂的情况下被给药到

所述受试者。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂诱导细胞抑制反应。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂在没有ULK抑制剂的情况下给药时诱导细胞抑制反应。在某些实施方式中,所述另外的治疗剂在疾病组织中诱导细胞抑制反应。在某些实施方式中,当所述另外的治疗剂在没有ULK抑制剂的情况下给药时,所述另外的治疗剂在患病组织中诱导细胞抑制反应。在某些情况下,所述ULK抑制剂抑制ULK1。在某些情况下,所述ULK抑制剂是ULK1特异性抑制剂。在某些情况下,所述ULK抑制剂抑制ULK1和ULK2两者。

[0550] 在某些实施方式中,所述受试者在用所述ULK抑制剂治疗之前用所述另外的治疗剂治疗。在某些实施方式中,在给药所述ULK抑制剂之前,停止使用所述另外的治疗剂的治疗。在某些实施方式中,使用所述另外的治疗剂的治疗在患病组织中产生细胞抑制反应。

[0551] 在某些实施方式中,所述ULK抑制剂和所述另外的治疗剂被同时给药。在某些实施方式中,所述ULK抑制剂和所述另外的治疗剂在治疗开始时被一起给药。在某些情况下,所述ULK抑制剂抑制ULK1。在某些情况下,所述ULK抑制剂是ULK1特异性抑制剂。在某些情况下,所述ULK抑制剂抑制ULK1和ULK2两者。

[0552] 在某些实施方式中,所述疾病或障碍的特征在于异常自噬。在某些实施方式中,所述异常自噬是治疗诱导的。在某些实施方式中,所述疾病或障碍是难治性的。在某些实施方式中,所述疾病或障碍对使用另外的治疗剂的治疗来说是难治的。在实施方式中,所述疾病或障碍对使用另外的治疗剂的治疗具有抗性。

[0553] 在某些实施方式中,给药ULK抑制剂减缓所述疾病或障碍的进展。在某些实施方式中,当与给药所述另外的治疗剂和ULK抑制剂相比时,给药ULK抑制剂减缓所述疾病或障碍的进展。在某些实施方式中,给药ULK抑制剂将所述疾病或障碍的进展减缓至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%。在某些实施方式中,当与给药所述另外的治疗剂和ULK抑制剂相比时,给药ULK将所述疾病或障碍减缓至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%。在某些实施方式中,所述疾病或障碍的进展包括肿瘤的生长。在某些实施方式中,进展通过肿瘤生长来测量。在某些实施方式中,给药ULK抑制剂停止癌细胞生长。在某些实施方式中,给药ULK抑制剂减小肿瘤体积。在某些情况下,所述ULK抑制剂抑制ULK1。在某些情况下,所述ULK抑制剂是ULK1特异性抑制剂。在某些情况下,所述ULK抑制剂抑制ULK1和ULK2两者。

[0554] 在某些实施方式中,给药ULK抑制剂将所述另外的治疗剂的功效增强至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%。在某些实施方式中,当与没有ULK抑制剂的情况下给药所述另外的治疗剂相比时,给药ULK抑制剂将所述另外的治疗剂的功效增强至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%。在某些实施方式中,所述功效通过肿瘤生长速率的变化来测量。在某些实施方式中,功效通过肿瘤体积的减小来测量。在某些情况下,所述ULK抑制剂抑制ULK1。在某些情况下,所述ULK抑制剂是ULK1特异性抑制剂。在某些情况下,所述ULK抑制剂抑制ULK1和ULK2两者。

[0555] 在某些实施方式中,所述治疗方法包括在所述受试者中减少ATG13的磷酸化。在某些实施方式中,所述方法包括在所述受试者的患病组织中降解ATG13。在某些实施方式中,给药ULK抑制剂引起ATG13的降解。

[0556] 在某些实施方式中,所述受试者在KRAS、PTEN、TSC1、TSC2、PIK3CA、P53、STK11(也被称为LKB1)、KEAP1、NRF2、ALK4、GNAS或EGFR中的至少一者中包含突变。在某些实施方式中,所述受试者在SMAD4、p16/CDKM2A或BRCA2中的至少一者中包含突变。

[0557] ULK1抑制剂对其有用的其他适应症描述在PCT国际申请号PCT/US2015/046777中,所述申请整体通过参考并入本文。

实施例

[0558] 化学合成

[0559] 在微波辐射下进行的反应在CEM Discover微波反应器中,使用CEM 10mL反应容器或ChemGlass厚壁压力容器(100mL, 38mm×190mm)进行。反应进程通过反相HPLC和/或薄层层析(TLC)来监测。液相色谱-质谱使用Waters或Shimadzu 2010EV LCMS仪器,使用水和乙腈或掺有0.1%甲酸的甲醇来进行。TLC使用硅胶60F254预涂板(0.25mm)进行。快速层析使用硅胶(32-63μm粒度)或氧化铝(活化的,碱性,~150筛目尺寸)来进行。自动层析纯化使用预装二氧化硅或C18柱(来自于RediSep和Luknova)进行,并使用ISCO Companion系统洗脱。反相纯化使用水和乙腈或掺有0.1%甲酸的甲醇来进行。所有终产物化合物使用这两种层析方法之一来纯化。化合物的纯度和表征通过TLC、液相色谱-质谱(LC-MS)和核磁共振(NMR)分析技术的组合来确立。¹H和¹³C NMR谱在Joel 400波谱仪上,分别在400MHz和101MHz下获得。化学位移以δ(ppm)为单位报告,并且与氘代溶剂信号内部参比。

[0560] LC-MS条件

[0561] 在实施例31-73中,在带有SQ质量检测器和PDA eλ检测器的Waters ACQUITY UPLC上进行HPLC-MS分析。使用的柱是Phenomenex Kinetex C18柱(1.7μm, 2.1×50mm)。流动相由洗脱剂A(水, 0.05% TFA)和洗脱剂B(CH₃CN, 0.05% TFA)组成,并且洗脱以0.5mL/min进行。初始条件是90%A,然后在1.75min内从90%A线性减少到10%A,然后在0.25min内从10%A至90%A。总运行时间为2分钟。

[0562] 使用的缩略语:质谱(MS),碳载钯(Pd-C),乙腈(MeCN),二氯甲烷(DCM),二乙醚(Et₂O),乙酸乙酯(EtOAc),乙醇(EtOH),甲醇(MeOH),四氢呋喃(THF)和三氟乙酸(TFA)。

[0563] 在全文中,下述缩略语和术语具有所指明的含义:

[0564] BOC或Boc=叔丁氧基羰基

[0565] DCM=二氯甲烷

[0566] DIPEA或DIEA=N,N-二异丙基乙基胺

[0567] EDCI.HCl=1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐

[0568] eq=当量

[0569] Et=乙基

[0570] EtOAc或EA=乙酸乙酯

[0571] EtOH=乙醇

[0572] g=克

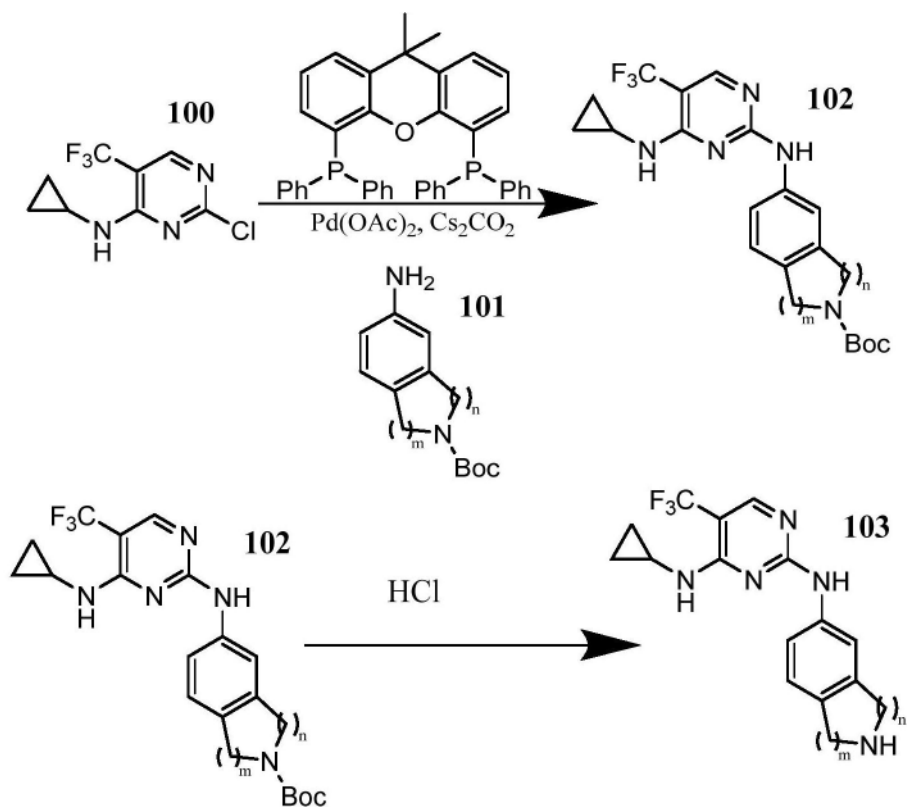
[0573] h或hr(s)=小时

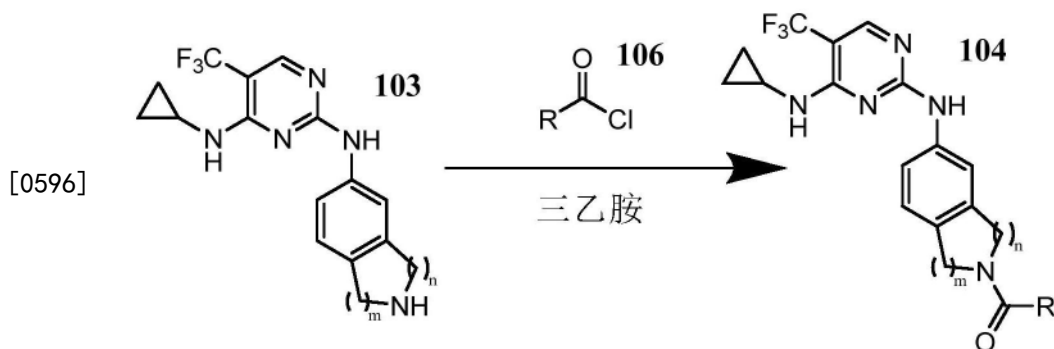
[0574] HOBT=羟基苯并三唑

[0575] HPLC=高压液相色谱

- [0576] kg或Kg=千克
 [0577] L或l=升
 [0578] LC/MS=LCMS=液相色谱-质谱
 [0579] LRMS=低分辨率质谱
 [0580] m/z=质荷比
 [0581] Me=甲基
 [0582] MeOH=甲醇
 [0583] mg=毫克
 [0584] min(s)=分钟
 [0585] mL=毫升
 [0586] mmol=毫摩尔
 [0587] RP-HPLC=反相高压液相色谱
 [0588] rt或RT=室温
 [0589] THF=四氢呋喃
 [0590] TLC=薄层层析
 [0591] UV=紫外
 [0592] 实施例1:式(IA)的化合物的合成
 [0593] 式(IA)化合物可以按照下述通用方案1来合成。
 [0594] 方案1

[0595]



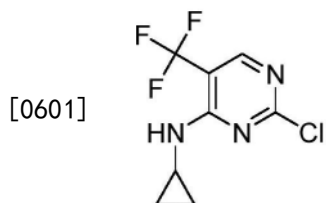


[0597] 用火焰干燥烧瓶和搅拌棒。在加热之前将氮气鼓泡通过试剂和溶剂。将2-氯-N-环丙基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺100 (0.100g, 0.421mmol)、二乙酰氧基钯 (2.83mg, 0.013mmol)、Boc保护的烷基-氨基苯胺101 (0.463mmol) 和碳酸铯 (0.178g, 0.547mmol) 在1,4-二噁烷 (2ml) 中混合。将混合物在130℃微波处理20min。使用MeOH通过硅藻土过滤, 然后浓缩。添加丙酮并过滤出固体; 产物在滤液中, 将其浓缩。在硅胶上通过快速层析进行纯化 (DCM-EtOAc) 后回收产物102。

[0598] 将中间体102和盐酸水溶液 (0.489ml, 1.468mmol, 3M水溶液) 在甲醇 (1ml) 中混合。加热至60℃16h, 然后浓缩。将固体用DCM洗涤, 以给出产物103。

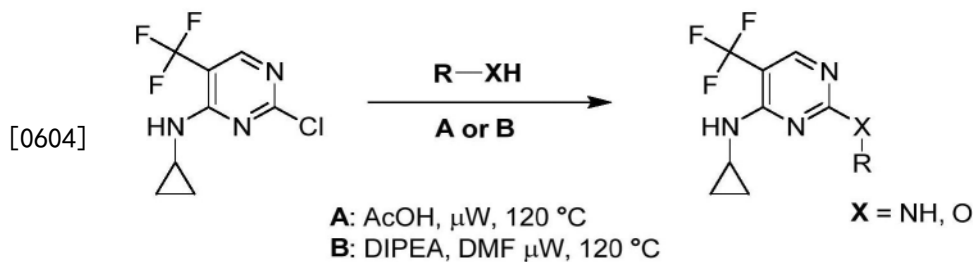
[0599] 为了得到酰化化合物104, 将化合物103、酰氯106和三乙胺 (0.026ml, 0.187mmol) 在DMF (3ml) 中混合。加热至60℃8h。添加MeOH并浓缩。在硅胶上快速层析 (DCM-EtOAc) 后回收产物。

[0600] 未被方案1的合成路线覆盖的其余化合物通过类似的方法制备。



[0602] 2-氯-N-环丙基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺。将2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶 (1.00g, 4.61mmol)、环丙胺 (0.32ml, 4.61mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (0.80ml, 4.61mmol) 在乙腈 (15ml) 中的溶液在38mL压力容器中在70℃微波处理10分钟。然后将反应混合物真空浓缩, 并通过自动反相层析 (水-乙腈洗脱剂) 进行纯化。棕褐色固体 (0.349g, 32% 得率)。LC-MS (ESI) 计算值C₈H₈ClF₃N₃ [M+H]⁺: 238.04; 实测值238.30。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.39 (s, 1H), 7.93 (d, J=3.6Hz, 1H, 1H), 2.88 (dq, J=7.2, 3.6Hz, 1H), 0.79-0.72 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆): δ162.66, 159.73, 155.42, 123.34 (q, J=271Hz), 105.31 (q, J=32Hz), 24.72, 6.30。

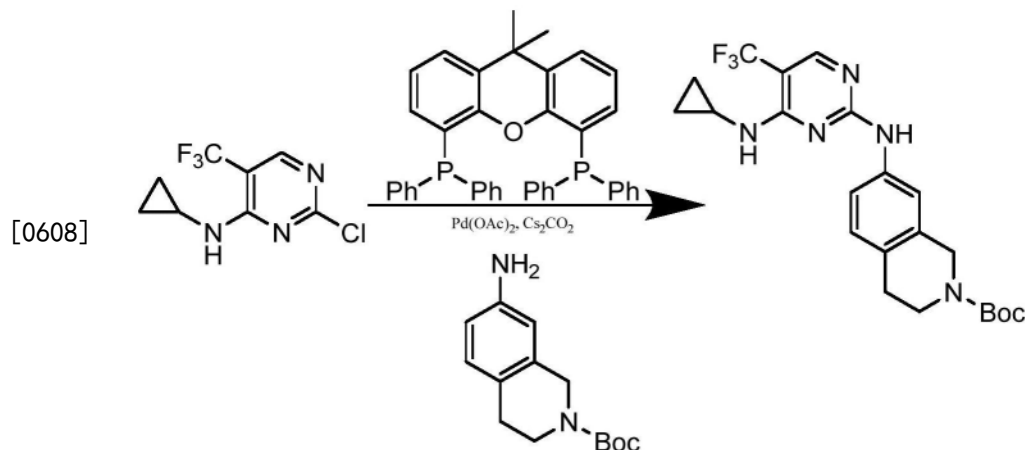
[0603] 方案A



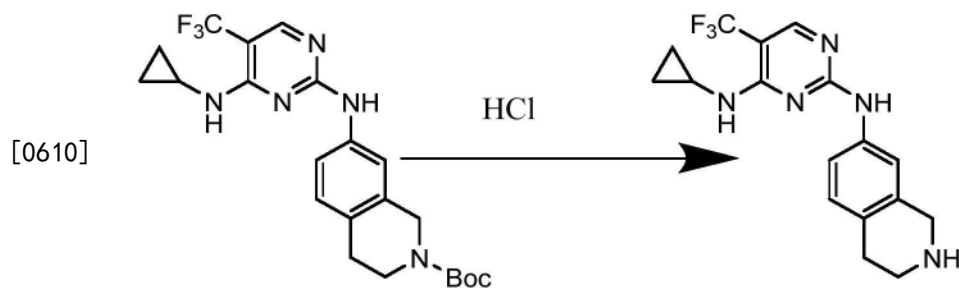
[0605] 方案A中的化合物的通用方法

[0606] 将2-氯-N-环丙基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺(1.0当量)和适合的苯胺或苯酚(1.0当量)在乙酸(2ml)中的溶液在120℃微波处理10分钟,然后真空浓缩。将粗产物通过自动反相层析进行纯化,得到标题化合物(方法1A)。将2-氯-N-环丙基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺(1.0当量)、适合的苯胺或苯酚(1.2当量)和N,N-二异丙基乙胺(1.2当量)在DMF中的溶液在120℃微波处理10min。将反应混合物真空浓缩并将粗产物通过自动反相层析进行纯化,得到标题化合物(方法1B)。

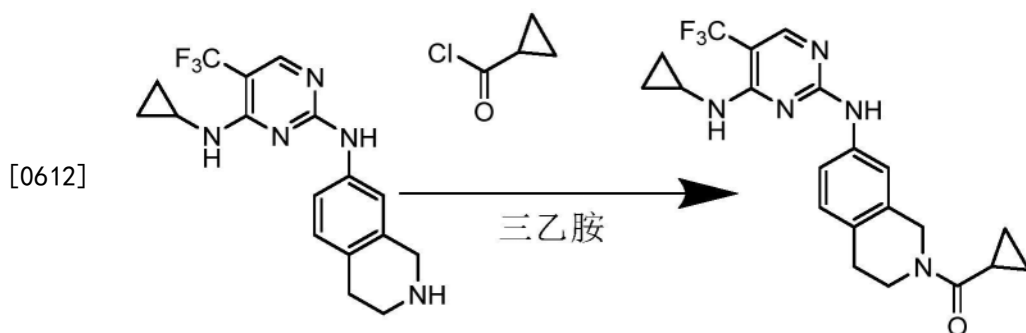
[0607] 实施例2:环丙基(6-((4-(环丙基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮的制备



[0609] 用火焰干燥烧瓶和搅拌棒。在加热前将氮气鼓泡通过试剂和溶剂。将2-氯-N-环丙基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺(0.100g,0.421mmol)、二乙酰氧基钯(2.83mg,0.013mmol)、6-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(0.115g,0.463mmol)和碳酸铯(0.178g,0.547mmol)在1,4-二噁烷(2ml)中混合。将混合物在130℃微波处理20min。使用MeOH通过硅藻土过滤,然后浓缩。添加丙酮并过滤固体;产物在滤液中,将其浓缩。在硅胶上快速层析(DCM-EtOAc)后分离到166mg产物。MS计算值 $[C_{22}H_{26}F_3N_5O_2+H]^+$:450.21,实测值450.55。



[0611] 将6-((4-(环丙基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(0.132g,0.294mmol)和盐酸水溶液(0.489ml,1.468mmol,3M水溶液)在甲醇(1ml)中混合。加热至60℃16h,然后浓缩。将固体用DCM洗涤,给出109mg产物。MS计算值 $[C_{17}H_{18}F_3N_5+H]^+$:350.16,实测值350.05

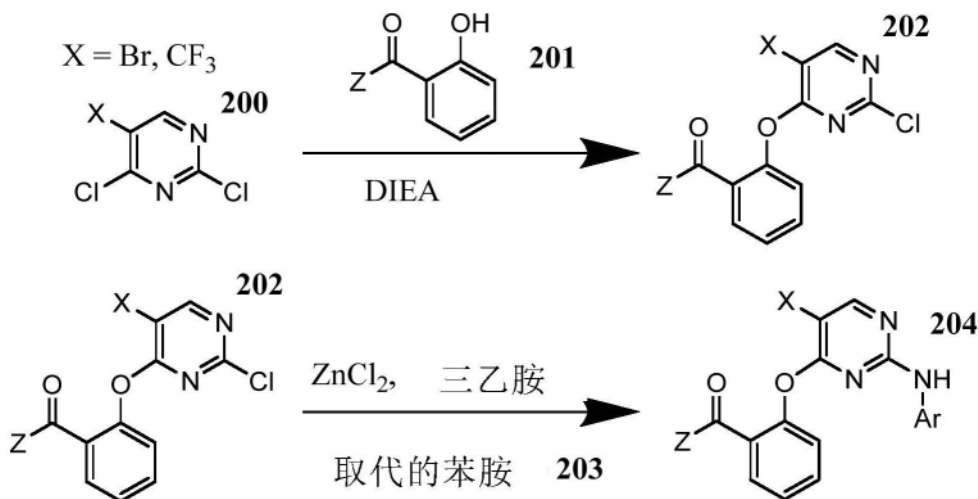


[0613] 将N4-环丙基-N2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4-二胺·HCl (0.018g, 0.047mmol)、环丙烷羰基氯 (4.23μl, 0.047mmol) 和三乙胺 (0.026ml, 0.187mmol) 在DMF (3ml) 中混合。加热至60℃8h。添加MeOH并浓缩。在硅胶上快速层析 (DCM-EtOAc) 后回收8mg产物。MS计算值 $[C_{21}H_{22}F_3N_5O+H]^+$: 418.19, 实测值418.00。

[0614] 实施例3: 式 (IIB) 的化合物的合成

[0615] 式 (IIB) 的化合物可以按照下述通用方案2合成。

[0616] 方案2

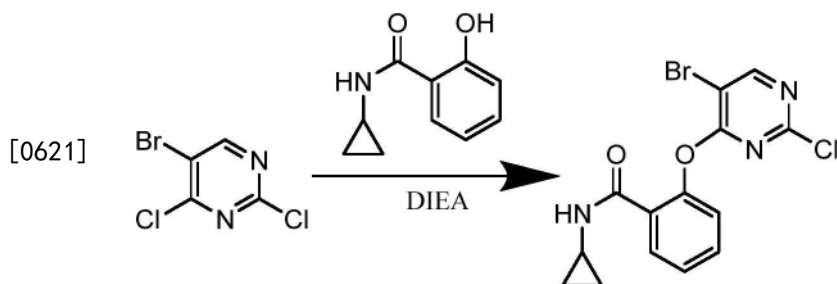


[0617]

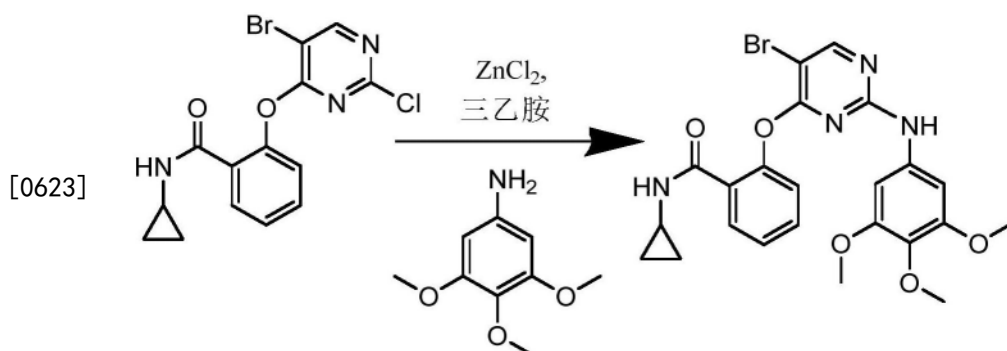
[0618] 将二氯嘧啶200 (0.65mmol)、取代的苯氧基化合物201 (0.65mmol) 和三乙胺 (0.72mmol) 在乙腈 (3ml) 中混合。将混合物在100℃微波处理10min, 然后浓缩, 得到粗品中中间体202, 其原样使用。

[0619] 将中间体202 (0.6mmol) 和氯化锌 (II) (0.6mmol) 在1,2-二氯乙烷 (3mL) 和叔丁醇 (0.5ml) 中混合。添加三乙胺 (0.66mmol) 和取代的苯胺203 (0.6mmol)。将混合物在120℃微波处理20min, 然后浓缩。然后通过自动反相层析纯化并收集产物204。

[0620] 实施例4: 2-((5-溴-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-N-环丙基苯甲酰胺的制备



[0622] 将5-溴-2,4-二氯嘧啶 (0.150g, 0.658mmol)、N-环丙基-2-羟基苯甲酰胺 (0.117g, 0.658mmol) 和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.126ml, 0.724mmol) 在乙腈 (3ml) 中混合。将混合物在100℃微波处理10min, 然后浓缩并原样使用。MS计算值 $[C_{14}H_{11}BrClN_3O_2+H]^+$: 367.98, 实测值367.70。

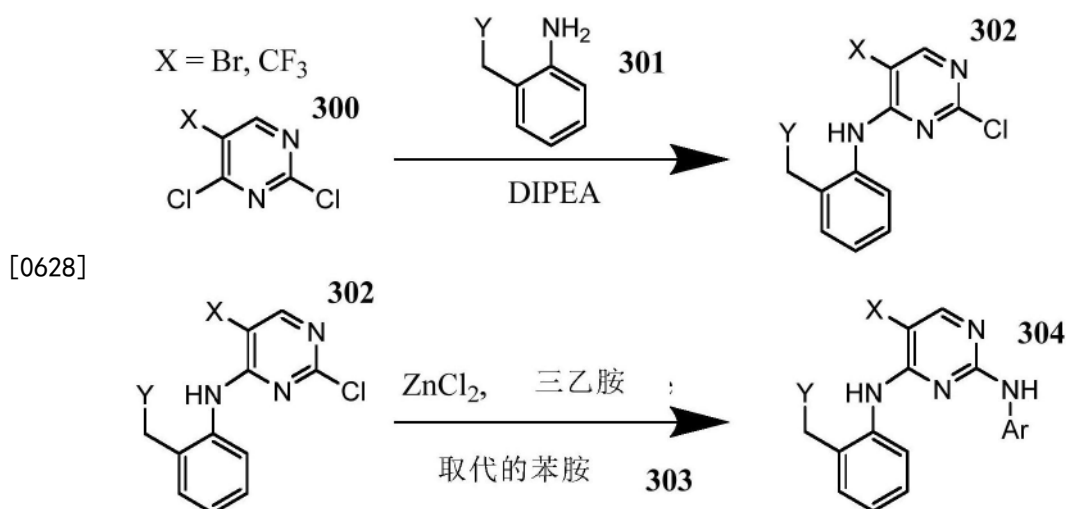


[0624] 将2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氧基)-N-环丙基苯甲酰胺 (0.230g, 0.624mmol) 和氯化锌 (II) (0.085g, 0.624mmol) 在1,2-二氯乙烷 (3ml) 和叔丁醇 (0.5ml) 中混合。添加三乙胺 (0.096ml, 0.686mmol) 和3,4,5-三甲氧基苯胺 (0.114g, 0.624mmol)。将混合物在120℃微波处理20min, 然后浓缩。在自动反相层析 (水-MeCN) 后回收得到67mg产物。MS计算值 $[C_{23}H_{23}BrN_4O_5+H]^+$: 515.10, 实测值515.05。

[0625] 实施例5: 式 (IIIC) 的化合物的合成

[0626] 式 (IIIC) 的化合物可以按照下述通用方案3合成。

[0627] 方案3

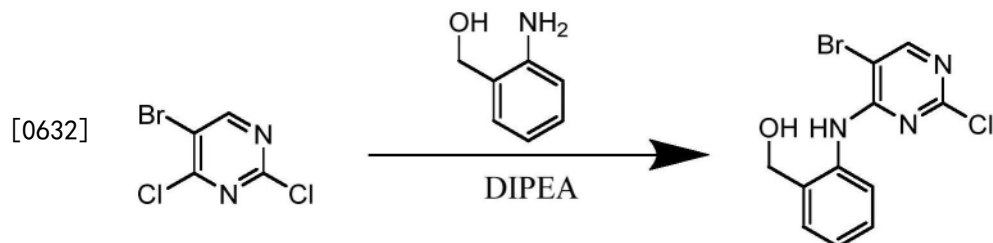


[0629] 将5-X-2,4-二氯嘧啶300 (0.439mmol)、取代的苯胺301 (0.439mmol) 和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.084ml, 0.483mmol) 在乙腈 (2ml) 中混合。将混合物在100℃微波处理

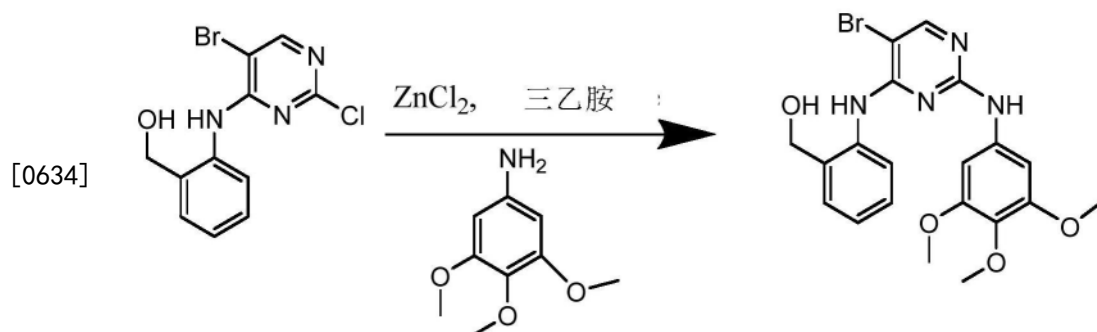
20min,然后浓缩,得到粗品中间体302,其原样用于下一步中。

[0630] 将中间体302 (0.4mmol) 和氯化锌 (II) (0.065g,0.477mmol) 在1,2-二氯乙烷 (2ml) 中混合。30min后,添加三乙胺 (0.072ml,0.517mmol) 和取代的苯胺303 (0.4mmol)。将混合物在140℃微波处理20min,然后浓缩。使用自动反相层析 (水-MeCN中的10%THF) 纯化所述材料,给出产物304。

[0631] 实施例6: (2-((5-溴-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲醇的制备

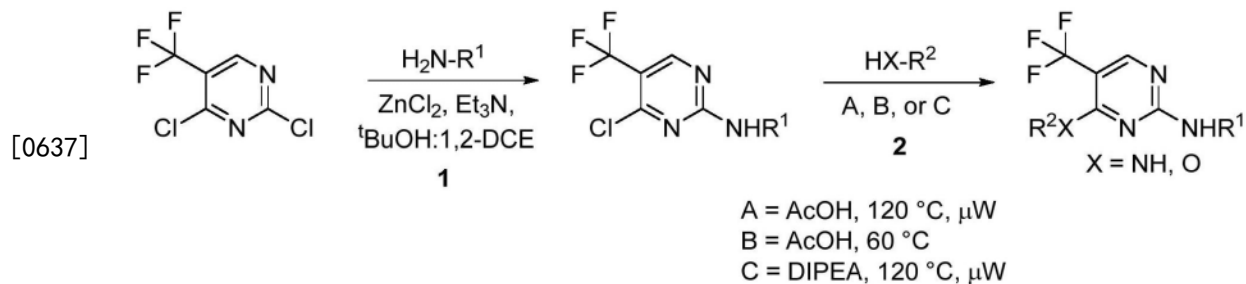


[0633] 将5-溴-2,4-二氯嘧啶 (0.100g,0.439mmol)、(2-氨基苯基)甲醇 (0.054g,0.439mmol) 和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.084ml,0.483mmol) 在乙腈 (2ml) 中混合。将混合物在100℃微波处理20min,然后浓缩并原样使用。MS计算值 $[C_{11}H_9BrClN_3O+H]^+$:313.97,实测值313.60。



[0635] 将(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲醇 (0.125g,0.397mmol) 和氯化锌 (II) (0.065g,0.477mmol) 在1,2-二氯乙烷 (2ml) 中混合。30min后,添加三乙胺 (0.072ml,0.517mmol) 和3,4,5-三甲氧基苯胺 (0.073g,0.397mmol)。将混合物在140℃微波处理20min,然后浓缩。使用自动反相层析 (水-MeCN中的10%THF) 纯化所述材料,给出半纯材料。将它通过在硅胶上快速层析 (DCM-EtOAc) 进一步纯化,给出22mg产物。MS计算值 $[C_{20}H_{21}BrN_4O_4+H]^+$:461.08,实测值460.90。

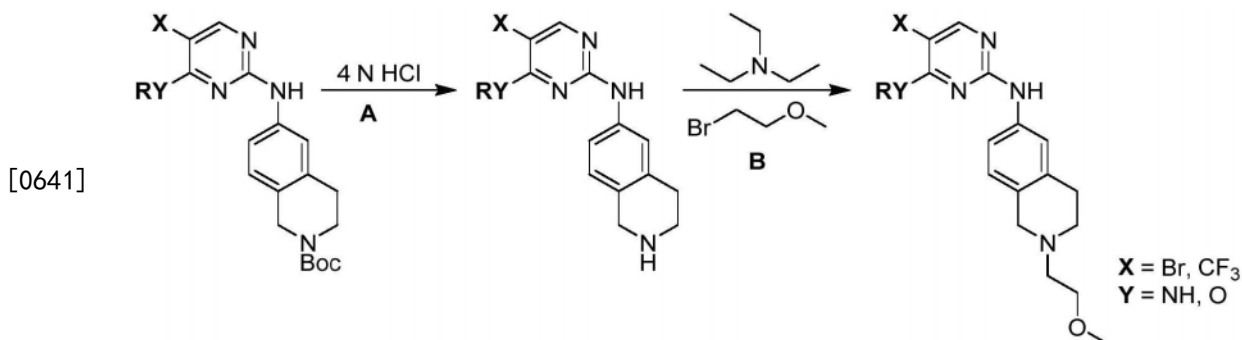
[0636] 实施例7:通用合成方案



[0638] 通用方案1: N^2,N^4 -二芳基-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4-二胺和 N^2 -烷基, N^4 -芳基-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4-二胺衍生物的合成

[0639] 方法1-用于合成4-氯-5-三氟甲基-N-芳基嘧啶-2-胺衍生物的通用程序(示出在通用方案1中)。在0℃下向2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(1.0当量)在1,2-二氯乙烷:叔丁醇(1:1)中的溶液添加氯化锌(1.2当量)。1小时后,向反应混合物添加1,2-二氯乙烷:叔丁醇(1:1,10ml)中的适合的苯胺(1.0当量)和三乙胺(1.2当量)。3小时后,将反应混合物真空浓缩以得到粗产物。将所述粗产物通过自动正相层析进行纯化,得到所需的4-氯-5-三氟甲基-N-芳基嘧啶-2-胺衍生物。

[0640] 方法2-用于合成 N^2, N^4 -二芳基-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4-二胺和 N^2 -烷基, N^4 -芳基-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4-二胺衍生物的通用程序(使用通用方案1中示出的反应条件A、B或C)。将4-氯-5-三氟甲基-N-芳基嘧啶-2-胺衍生物(1.0当量)和适合的苯胺或苯酚(1.1当量)在乙酸(2ml)中的溶液在120℃微波处理10分钟,然后真空浓缩。将粗产物通过自动层析进行纯化(方法2a)。将4-氯-5-三氟甲基-N-芳基嘧啶-2-胺衍生物(1.0当量)和适合的苯胺或苯酚(1.1当量)在乙酸中的溶液在60℃加热。然后将反应混合物真空浓缩并通过自动层析纯化粗产物,得到所需的 N^2, N^4 -二芳基-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4-二胺衍生物(方法2b)。将4-氯-5-三氟甲基-N-芳基嘧啶-2-胺衍生物(1.0当量)、适合的苯胺或苯酚(1.2当量)和N,N-二异丙基乙胺(1.2当量)在DMF(2ml)中的溶液在120℃微波处理,然后真空浓缩。将粗产物通过自动层析进行纯化(方法2c)。



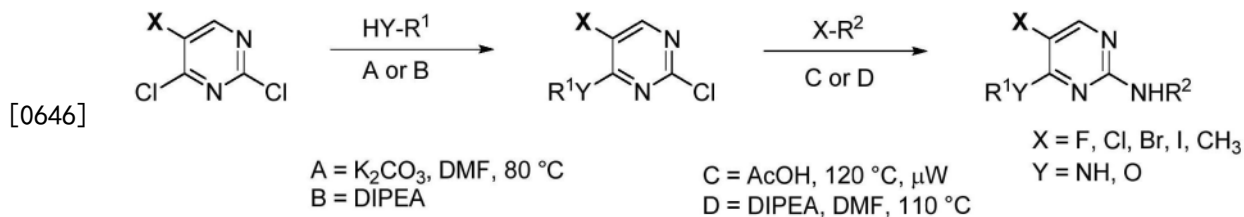
[0642] 通用方案2: N^2 -(2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)- Y^4 -(芳基/烷基)-5-卤代嘧啶-2,4-二胺和 N^2 -(2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)- Y^4 -(芳基/烷基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4-二胺衍生物的合成

[0643] 方法3-用于合成 N^2 -(2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)- Y^4 -(芳基/烷基)-5-卤代嘧啶-2,4-二胺和 N^2 -(2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)- Y^4 -(芳基/烷基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4-二胺衍生物的通用程序(使用通用方案2中示出的反应条件A和B)

[0644] 将中间体6-((N^4 -(芳基/烷基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(1.0当量)用盐酸在有机溶剂(甲醇或二噁烷,1-4M)中的溶液处理2小时,并将反应混合物真空浓缩(方法3a)。随后将粗品盐用于下一步骤,或者将HCl盐中和并纯化,以得到游离胺 N^2 -(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)- Y^4 -(芳基/烷基)-5-(三氟甲基/卤代)嘧啶-2,4-二胺。

[0645] 将 N^2 -(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)- Y^4 -(芳基/烷基)-5-(三氟甲基/卤代)嘧啶-2,4-二胺(1.0当量)、1-溴-2-甲氧基乙烷(1.2当量)和三乙胺(4.0当量)在DMF(5ml)中的溶液在60℃加热4小时。然后将反应混合物真空浓缩,并将粗产物通过自动正相层析进行纯化,

得到所需的嘧啶-2,4-二胺衍生物(方法3b)。



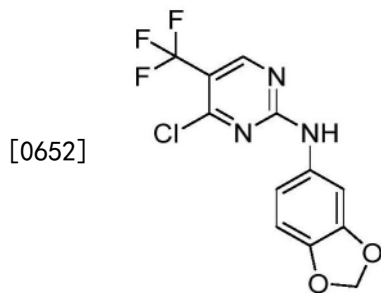
[0647] 通用方案3: N^2, N^4 -二芳基-5-卤代嘧啶-2,4-二胺衍生物的合成方法4-用于合成2-氯-5-卤- Y^4 -芳基嘧啶-4-胺和2-氯-5-甲基- Y^4 -芳基嘧啶-4-胺的通用程序(使用通用方案3中示出的反应条件A或B)

[0648] 将适合的苯胺或苯酚(1.0当量)、2,4-二氯-5-(X)嘧啶(1.3当量)和碳酸钾(1.3当量)在DMF中的溶液在80℃加热4小时。将反应混合物冷却至室温,真空浓缩并在水中研磨。通过过滤收集得到的沉淀物,提供所需的2-氯-芳基嘧啶衍生物。所述粗产物不需进一步纯化用于下一步骤(方法4a)。将适合的苯胺或苯酚(1.0当量)、2,4-二氯-5-(X)嘧啶(1.1当量)和N,N-二异丙基乙胺(1.5当量)在有机溶剂(DMF、乙醇或正丁醇)中的溶液在80℃加热。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将粗品固体溶解在乙酸乙酯(20ml)中并用水洗涤(3x5ml)。将有机级分在硫酸钠上干燥并浓缩,得到粗产物,其不需进一步纯化用于后续步骤中(方法4b)。

[0649] 方法5-用于5-卤- N^2, Y^4 -二芳基嘧啶-2,4-二胺和 N^2, Y^4 -二芳基-5-甲基-嘧啶-2,4-二胺衍生物合成的通用程序(使用通用方案3中示出的反应条件C或D)

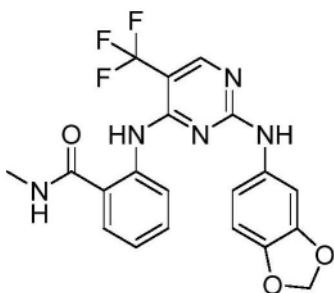
[0650] 将2-氯-5-(卤代/甲基)- Y^4 -芳基嘧啶-4-胺(1.0当量)和适合的苯胺(1.1当量)在乙酸(2ml)中的溶液在120℃微波处理10分钟,然后真空浓缩。将粗产物通过自动层析进行纯化(方法5a)。将2-氯-5-(卤代/甲基)- Y^4 -芳基嘧啶-4-胺(1.0当量)、适合的苯胺(1.1当量)和N,N-二异丙基乙胺(1.1当量)在DMF中的溶液在110℃加热。然后将反应混合物真空浓缩,并将粗产物通过自动层析进行纯化,得到所需的嘧啶-2,4-二胺衍生物(方法5b)。

[0651] 实施例8:化合物E6的合成



[0653] N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺。标题化合物如下制备:按照方法1将2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(1.00g, 4.61mmol)、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-胺(664mg, 4.84mmol)、氯化锌(754mg, 5.53mmol)和三乙胺(0.77ml, 5.6mmol)在1,2-二氯乙烷:叔丁醇(1:1, 40ml)中反应,以提供作为灰白色固体的标题化合物(1.03g, 70%)。LC-MS (ESI) 计算值 $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 318.03; 实测值: 317.90。

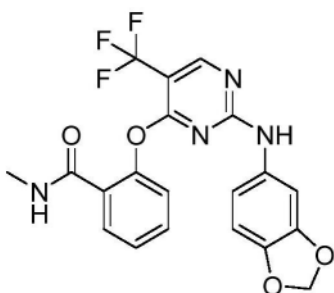
[0654]



[0655] 2-((2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(化合物E6)。标题化合物如下制备:按照方法2a将N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(250mg,0.79mmol)和2-氨基-N-甲基苯甲酰胺(130mg,0.87mmol)反应。将粗产物通过自动反相层析进行纯化,得到作为白色固体的标题化合物(95mg,28%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{20}H_{17}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$:432.13;实测值:432.95。

[0656] 实施例9:化合物B52的合成

[0657]



[0658] 2-((2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)-N-甲基苯甲酰胺(B52)。标题化合物如下制备:按照方法2c将N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(250mg,0.79mmol)、2-羟基-N-甲基苯甲酰胺(144mg,0.94mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.16ml,0.94mmol)在120℃反应80分钟。将粗产物通过自动反相层析进行纯化,得到作为白色固体的标题化合物(71mg,21%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{20}H_{16}F_3N_4O_4$ $[M+H]^+$:433.11;实测值:433.50。

[0659] 实施例10:化合物B53的合成

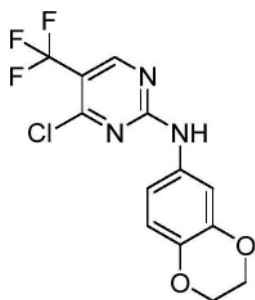
[0660]



[0661] 2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-醇(B53)。标题化合物如下制备:按照方法2a将N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(252mg,0.79mmol)和2-羟基-N-甲基苯甲酰胺(132mg,0.87mmol)在120℃反应40分钟。将粗产物通过自动反相层析进行纯化,得到作为白色固体的标题化合物(76mg,32%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{12}H_9F_3N_3O_3$ $[M+H]^+$:300.06;实测值:300.40。

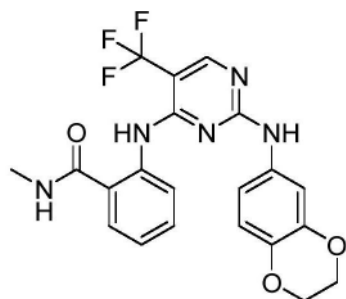
[0662] 实施例11:化合物E7的合成

[0663]



[0664] 4-氯-N-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺。标题化合物如下制备:按照方法1将2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(400mg,1.84mmol)、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-胺(293mg,1.94mmol)、氯化锌(301mg,2.21mmol)和三乙胺(0.31ml,2.21mmol)在1,2-二氯乙烷:叔丁醇(1:1,20ml)中反应,以提供作为黄色固体的标题化合物(582mg,95%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{13}H_{10}ClF_3N_3O_2[M+H]^+$:332.04;实测值:331.95。

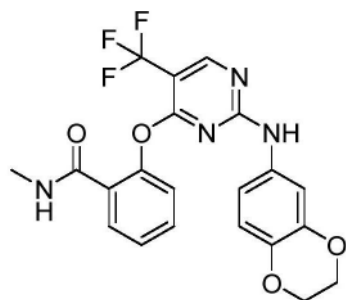
[0665]



[0666] 2-((2-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(E7)。标题化合物如下制备:按照方法2a将4-氯-N-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(250mg,0.75mmol)和2-氨基-N-甲基苯甲酰胺(125mg,0.83mmol)反应。将粗产物通过自动反相层析进行纯化,得到作为棕色固体的标题化合物(153mg,46%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{21}H_{19}F_3N_5O_3[M+H]^+$:446.14;实测值:447.65。

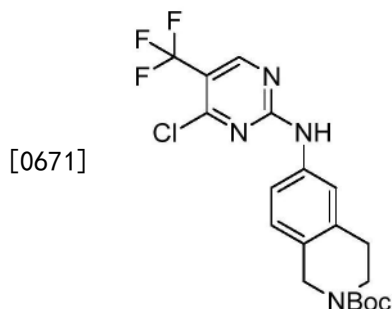
[0667] 实施例12:化合物B51的合成

[0668]

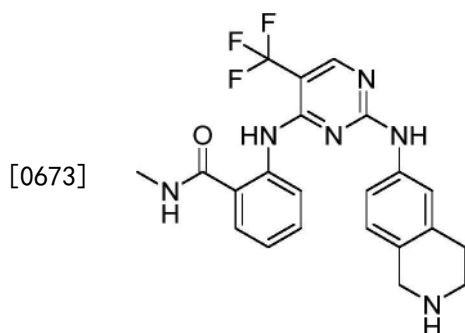


[0669] 2-((2-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)-N-甲基苯甲酰胺(B51)。标题化合物如下制备:按照方法2c将4-氯-N-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(200mg,0.60mmol)、2-羟基-N-甲基苯甲酰胺(110mg,0.73mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.13ml,0.73mmol)在120℃反应30分钟。将粗产物通过自动反相层析进行纯化,得到作为白色固体的标题化合物(79mg,29%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{21}H_{18}F_3N_4O_4[M+H]^+$:447.13;实测值:447.90。

[0670] 实施例13:化合物A120的合成

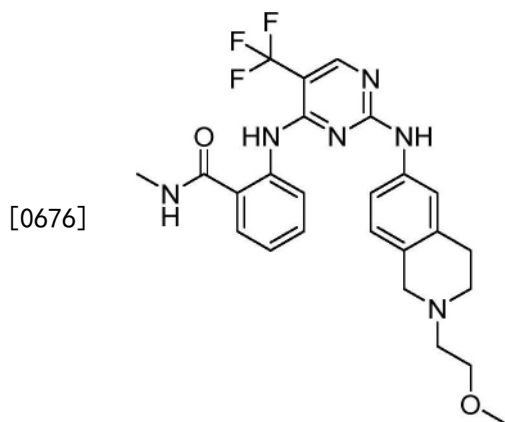


[0672] 6-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯。标题化合物如下制备:按照方法1将2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(2.00g,9.22mmol)、6-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(2.29g,9.22mmol)、氯化锌(1.51g,11mmol)和三乙胺(1.5ml,11mmol)在1,2-二氯乙烷:叔丁醇(1:1,90ml)中反应,以提供作为白色固体的标题化合物(3.86g,98%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{19}H_{21}ClF_3N_4O_2 [M-C_4H_7]^+$:373.07;实测值:373.40。



[0674] N-甲基-2-((2-((1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯甲酰胺(A120)。标题化合物如下制备:按照方法2a将6-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(320mg,0.75mmol)和2-氨基-N-甲基苯甲酰胺(123mg,0.82mmol)反应。将粗产物通过自动反相层析进行纯化,得到作为白色固体的标题化合物(156mg,47%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{22}H_{22}F_3N_6O [M+H]^+$:443.18;实测值:443.65。

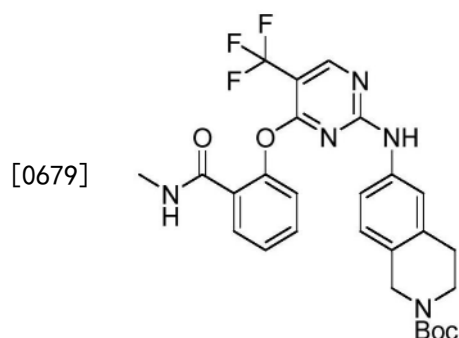
[0675] 实施例14:化合物A119的合成



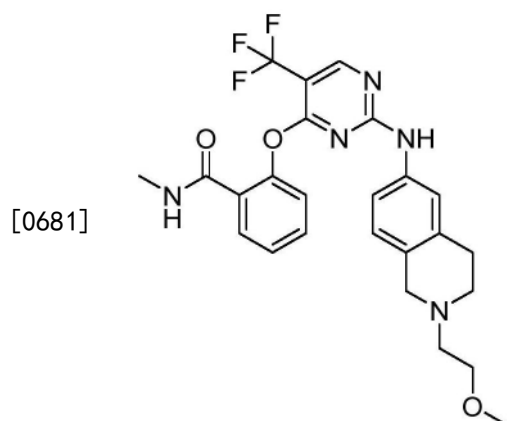
[0677] 2-((2-((2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(A119)。标题化合物如下制备:按照方法3b将N-甲基-2-((2-((1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯甲酰胺

(154mg, 0.349mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(40 μ L, 0.43mmol)和三乙胺(0.19ml, 1.40mmol)反应。将粗产物通过自动反相层析进行纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(36mg, 21%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{25}H_{28}F_3N_6O_2$ $[M+H]^+$: 501.22; 实测值: 501.30。

[0678] 实施例15: 化合物A121的合成



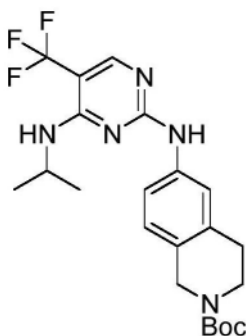
[0680] 6-((4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯。标题化合物如下制备:按照方法2c将6-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(320mg, 0.746mmol)、2-羟基-N-甲基苯甲酰胺(124mg, 0.821mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.16ml, 0.895mmol)在120℃反应60分钟,得到作为有色固体的标题化合物(311mg, 77%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{27}H_{29}F_3N_5O_4$ $[M+H]^+$: 544.22; 实测值: 544.70。



[0682] 2-((2-((2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)-N-甲基苯甲酰胺。标题化合物如下制备:类似于方法3b将6-((4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(310mg, 0.57mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(64 μ L, 0.68mmol)和三乙胺(0.32ml, 2.28mmol)的反应在80℃加热18小时。将粗产物通过自动反相层析进行纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(132mg, 46%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{25}H_{27}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$: 502.21; 实测值: 502.60。

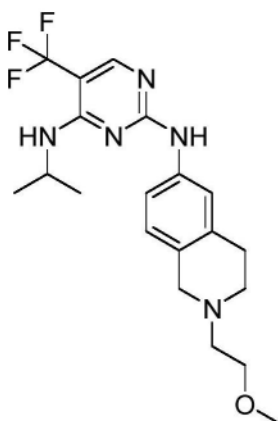
[0683] 实施例16: 化合物A122的合成

[0684]



[0685] 6-((4-(异丙基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯。标题化合物如下制备：按照方法2c将6-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(300mg, 0.70mmol)、丙-2-胺(72 μ L, 0.84mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.15ml, 0.84mmol)在120 $^{\circ}$ C反应10分钟。将粗产物通过自动反相层析进行纯化, 得到作为棕色固体的标题化合物(309mg, 98%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{22}H_{29}F_3N_5O_2$ [M+H] $^{+}$: 452.23; 实测值: 453.05。

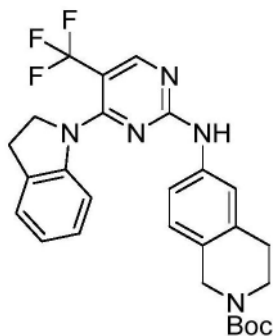
[0686]



[0687] N^4 -异丙基- N^2 -(2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4-二胺(A122)。按照方法3a将6-((4-(异丙基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(309mg, 0.68mmol)用盐酸的甲醇溶液(1M, 3mL, 3.4mmol)处理, 得到相应的HCl盐, 其作为粗品用于下一步中。标题化合物如下制备：类似于方法3b将粗品盐、1-溴-2-甲氧基乙烷(77 μ L, 0.82mmol)和三乙胺(0.38ml, 2.74mmol)的反应在60 $^{\circ}$ C加热8小时。将粗产物通过自动反相层析进行纯化, 得到作为黄色固体的标题化合物(22mg, 8%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{20}H_{27}F_3N_5O$ [M+H] $^{+}$: 410.22; 实测值: 410.25。

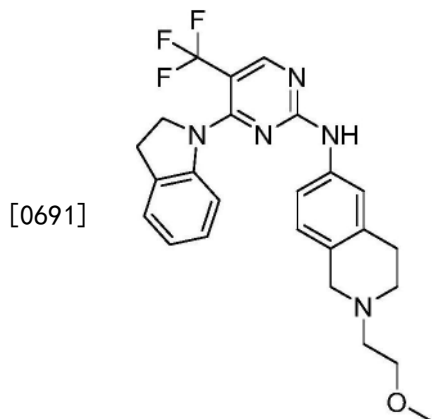
[0688] 实施例17: 化合物A123的合成

[0689]



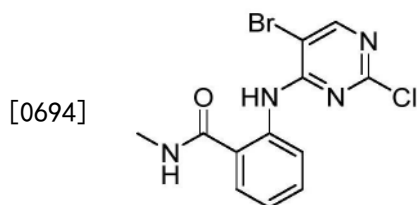
[0690] 6-((4-(吲哚啉-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-

甲酸叔丁酯。标题化合物如下制备：按照方法2c将6-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(320mg, 0.75mmol)、吡啶(0.10ml, 0.89mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.16ml, 0.90mmol)在120℃反应20分钟。将粗产物通过自动反相层析进行纯化, 得到作为有色固体的标题化合物(371mg, 97%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{27}H_{29}F_3N_5O_2[M+H]^+$: 512.23; 实测值: 512.75。

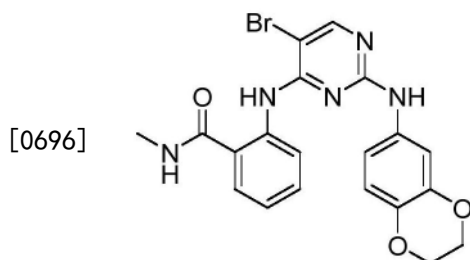


[0692] N-(4-(吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺(A123)。按照方法3a将6-((4-(吡啶-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(371mg, 0.73mmol)用二噁烷中的盐酸(4M, 2ml, 7.3mmol)处理, 得到相应的HCl盐, 其作为粗品用于下一步骤中。标题化合物如下制备：类似于方法3b将粗品盐、1-溴-2-甲氧基乙烷(82μL, 0.87mmol)和三乙胺(0.40ml, 2.9mmol)的反应在80℃加热18小时。将粗产物通过自动反相层析进行纯化, 得到作为橙色固体的标题化合物(224mg, 66%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{25}H_{27}F_3N_5O[M+H]^+$: 470.22; 实测值: 470.65。

[0693] 实施例18: 化合物E4的合成



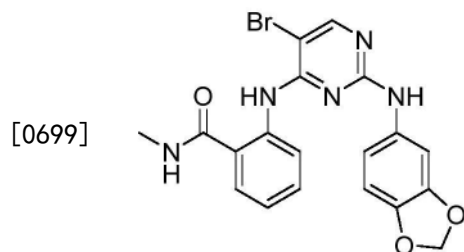
[0695] 2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺。标题化合物如下制备：按照方法4a将5-溴-2,4-二氯嘧啶(5.88g, 25.8mmol)、2-氨基-N-甲基苯甲酰胺(3.10g, 20.6mmol)和碳酸钾(3.71g, 26.8mmol)在DMF(60ml)中的反应在80℃加热4小时, 得到作为黄色固体的标题化合物(6.66g, 95%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{12}H_{11}BrClN_4O[M+H]^+$: 340.98; 实测值: 340.95。



[0697] 2-((5-溴-2-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺

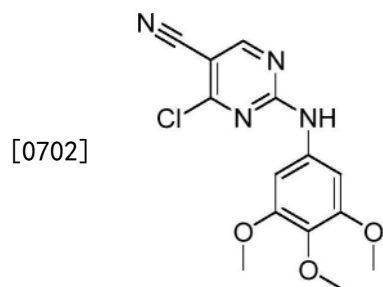
基)-N-甲基苯甲酰胺(E4)。标题化合物如下制备:按照方法5b将2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(252mg,0.74mmol)、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-胺(123mg,0.81mmol)和DIPEA(0.14ml,0.81mmol)在DMF(5ml)中的反应在110℃加热18小时。将粗产物通过自动反相层析进行纯化,得到作为棕色固体的标题化合物(29mg,9%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{20}H_{19}BrN_5O_3[M+H]^+$:456.07;实测值:458.05。

[0698] 实施例19:化合物E5的合成

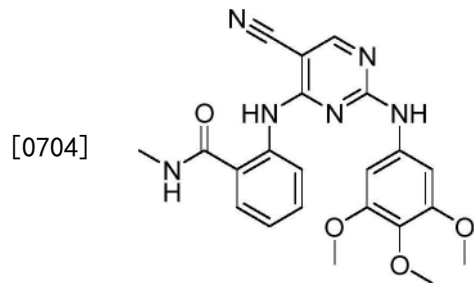


[0700] 2-((2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氨基)-5-溴嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(E5)。标题化合物如下制备:按照方法5a将2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(252mg,0.74mmol)和苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-胺(111mg,0.81mmol)反应。将粗产物通过自动反相层析进行纯化,得到作为棕色固体的标题化合物(32mg,10%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{19}H_{17}BrN_5O_3[M+H]^+$:442.05;实测值:443.45。

[0701] 实施例20:化合物E9的合成



[0703] 4-氯-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈。标题化合物如下制备:按照方法1将2,4-二氯嘧啶-5-甲腈(400mg,2.30mmol)、3,4,5-三甲氧基苯胺(421mg,2.30mmol)、氯化锌(376mg,2.76mmol)和三乙胺(0.38ml,2.76mmol)在1,2-二氯乙烷:叔丁醇(1:1,20ml)中反应4小时,以提供作为黄色固体的标题化合物(493mg,67%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{14}H_{14}ClN_4O_3[M+H]^+$:321.08;实测值:321.35。

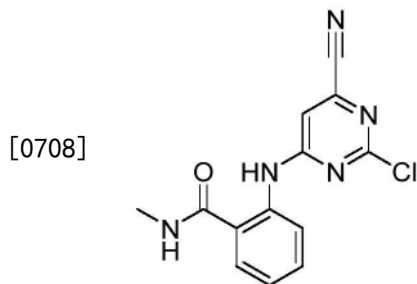


[0705] 2-((5-氰基-2-((3,4,5-三甲氧

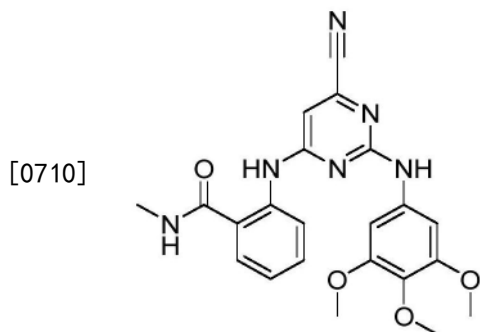
[0706] 基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(化合物E9)。将4-氯-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈(492mg,1.53mmol)、2-氨基-N-甲基苯甲酰胺(277mg,1.84mmol)和DIPEA(0.32ml,1.84mmol)在DMF(10ml)中的溶液在120℃加热6小时。然后将反

应混合物真空浓缩并将粗产物通过自动正相层析进行纯化,得到作为白色固体的标题化合物(89mg,13%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{22}H_{23}N_6O_4$ $[M+H]^+$:435.18;实测值:435.60。

[0707] 实施例21:化合物E8的合成

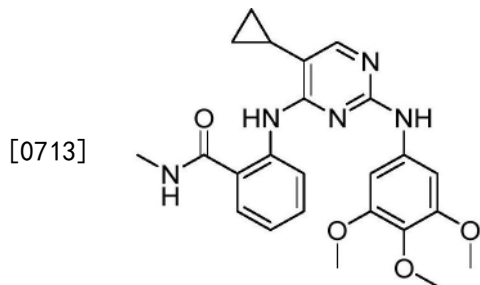


[0709] 2-((2-氯-6-氰基嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺。标题化合物如下制备:按照方法4a将2,6-二氯嘧啶-4-甲腈(280mg,1.61mmol)、2-氨基-N-甲基苯甲酰胺(220mg,1.46mmol)和碳酸钾(263mg,1.90mmol)在DMF(5ml)中的反应在80℃加热2小时,过滤并真空浓缩。将粗产品通过自动正相层析进行纯化,得到作为有色固体的标题化合物(147mg,35%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{13}H_{11}ClN_5O$ $[M+H]^+$:288.07;实测值:288.00。



[0711] 2-((6-氰基-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(化合物E8)。标题化合物如下制备:按照方法5b将2-((2-氯-6-氰基嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(147mg,510mmol)、3,4,5-三甲氧基苯胺(140mg,765mmol)和DIPEA(0.13ml,765mmol)在DMF(5ml)中在120℃反应5小时。将粗产物通过自动反相层析进行纯化,得到作为橙色固体的标题化合物(27mg,12%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{22}H_{23}N_6O_4$ $[M+H]^+$:435.18;实测值:435.55。

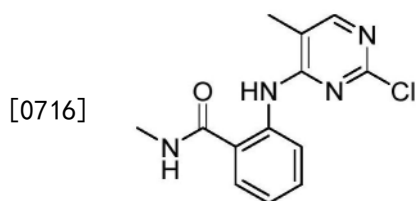
[0712] 实施例22:化合物E10的合成



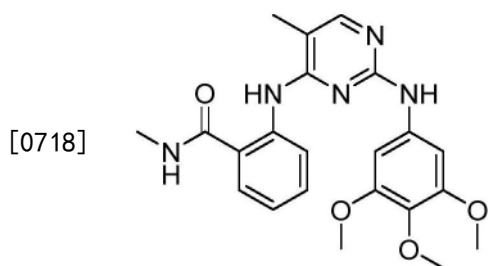
[0714] 2-((5-环丙基-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基-苯甲酰胺(化合物E10)。向2-((5-溴-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(250mg,0.51mmol)、环丙基硼酸(66mg,0.77mmol)、磷酸钾(312mg,1.79mmol)和三环己基膦(14mg,0.05mmol)在DME(5ml)和水(0.5ml)中的溶液添加乙酸钯(II)(12mg,

0.05mmol)。将反应混合物在95℃加热48小时。将混合物冷却至室温,在甲醇中稀释,通过硅藻土过滤并真空浓缩。将粗产品通过自动正相层析进行纯化,得到作为灰色固体的标题化合物(55mg,24%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{24}H_{28}N_5O_4$ [M+H]⁺:450.21;实测值:450.25。

[0715] 实施例23:化合物E11的合成

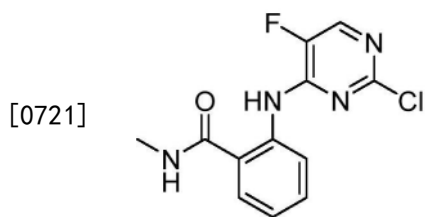


[0717] 2-((2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺。标题化合物如下制备:按照方法4b将2,4-二氯-5-甲基嘧啶(501mg,3.08mmol)、2-氨基-N-甲基苯甲酰胺(420mg,2.80mmol)和DIPEA(0.73ml,4.19mmol)在DMF(20ml)中的反应在80℃加热5小时。将粗产物在丙酮中重结晶,得到作为白色固体的标题化合物(411mg,53%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{13}H_{14}ClN_4O$ [M+H]⁺:277.09;实测值:277.05。



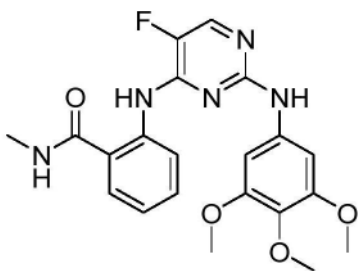
[0719] N-甲基-2-((5-甲基-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯甲酰胺(化合物E11)。将2-((2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基-苯甲酰胺(190mg,0.69mmol)和3,4,5-三甲氧基苯胺(252mg,1.37mmol)在正丁醇(5ml)和乙酸(1ml)中的溶液在120℃加热3小时。然后将反应混合物真空浓缩,并将粗产物通过自动正相层析进行纯化,得到作为棕褐色固体的标题化合物(88mg,30%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{22}H_{26}N_5O_4$ [M+H]⁺:424.20;实测值:424.20。

[0720] 实施例24:化合物E12的合成



[0722] 2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺。标题化合物如下制备:按照方法4b将2,4-二氯-5-氟嘧啶(550mg,3.30mmol)、2-氨基-N-甲基苯甲酰胺(450mg,3.00mmol)和DIPEA(1.0ml,5.99mmol)在乙醇(10ml)中在60℃反应6小时,得到作为浅黄色固体的标题化合物(359mg,43%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{12}H_{11}ClFN_4O$ [M+H]⁺:281.06;实测值:281.35。

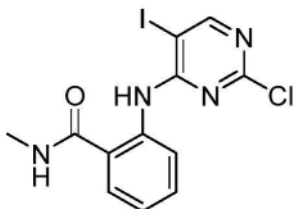
[0723]



[0724] 2-((5-氟-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (化合物E12)。标题化合物如下制备:将2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (250mg, 0.89mmol) 和3,4,5-三甲氧基苯胺 (196mg, 1.07mmol) 在乙醇 (2ml) 中的反应在150℃微波处理60分钟。将反应混合物真空浓缩,并将粗产物通过自动正相层析进行纯化,得到作为灰色固体的标题化合物 (80mg, 21%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{21}H_{23}FN_5O_4 [M+H]^+$: 428.17; 实测值: 428.55。

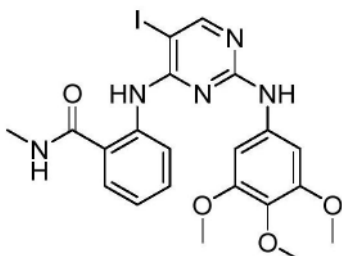
[0725] 实施例25: 化合物E13的合成

[0726]



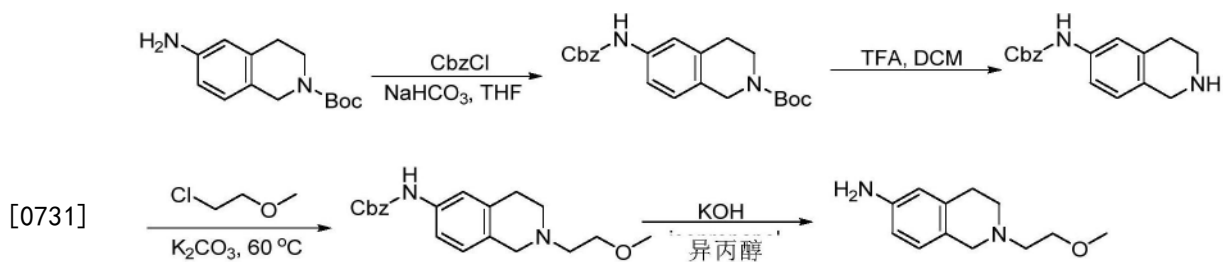
[0727] 2-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺。标题化合物如下制备:按照方法4b将2,4-二氯-5-碘嘧啶 (554mg, 2.01mmol)、2-氨基-N-甲基苯甲酰胺 (275mg, 1.83mmol) 和DIPEA (0.35ml, 2.01mmol) 在正丁醇 (15ml) 中在120℃反应7小时,得到作为黄色固体的标题化合物 (566mg, 80%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{12}H_{11}ClIN_4O [M+H]^+$: 388.97; 实测值: 389.30。

[0728]

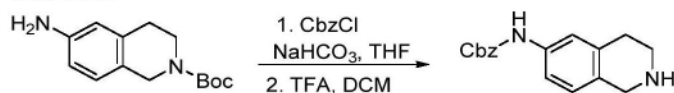


[0729] 2-((5-碘-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (化合物E13)。将2-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (200mg, 0.52mmol)、3,4,5-三甲氧基苯胺 (189mg, 1.03mmol) 和三氟乙酸 (0.20ml, 2.57mmol) 在正丁醇 (5ml) 中的溶液在80℃加热4小时。然后将反应混合物真空浓缩,并将粗产物通过自动正相层析进行纯化,得到作为棕褐色固体的标题化合物 (178mg, 65%)。LC-MS (ESI) 计算值 $C_{21}H_{23}IN_5O_4 [M+H]^+$: 536.08; 实测值: 536.15。

[0730] 实施例26: 关键中间体的合成

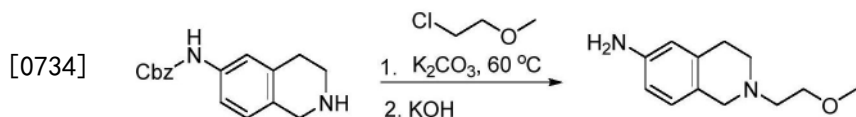


通用中间体 1 的方案



[0732] (1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基甲酸苯甲酯。向6-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(2.0g,8.06mmol)在THF(50ml)中的溶液添加Cbz-Cl(4.5ml,32.2mmol)和饱和碳酸氢钠溶液(16ml,16.1mmol)。将混合物在室温搅拌15hrs。将反应混合物用水(50ml)淬灭,然后用EA萃取(50mL×3)。将有机级分合并,然后用水(50ml)和盐水(50ml)洗涤,在Na₂SO₄上干燥并过滤。将滤液浓缩并通过快速柱层析进行纯化(硅胶,用5%EA/PE洗脱),得到作为棕色油状物的6-((苯甲氧基)羰基)氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(2.8g,91%)。HPLC/UV纯度:90%;LC-MS(ESI):383.2[M+H]⁺。

[0733] 向6-((苯甲氧基)羰基)氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(2.8g,7.3mmol)在DCM(40ml)中的溶液添加三氟乙酸(5ml)。将混合物在室温搅拌2hrs。将反应混合物浓缩并用水(10ml)稀释。用1N氢氧化钠水溶液将混合物的pH调整到pH=8,然后用DCM萃取(30mL×3)。将合并的有机层用水(100ml)和盐水(100ml)洗涤,在Na₂SO₄上干燥并过滤。将滤液浓缩,得到作为白色固体的(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基甲酸苯甲酯(1.7g,82%)。所述粗品不需进一步纯化直接用于下一步骤。

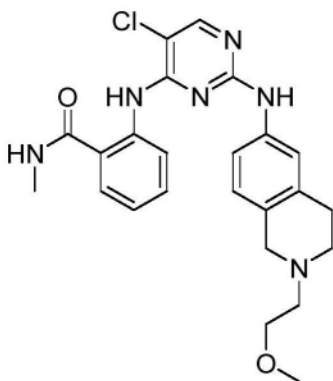


[0735] 2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺。向(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基甲酸苯甲酯(1.7g,6.0mmol)在DMF(35ml)中的溶液添加1-氯-2-甲氧基乙烷(2.2ml,24.1mmol)和碳酸钾(2.5g,18.1mmol)。将混合物在60℃搅拌18hrs。将反应混合物用水(100ml)淬灭,然后用DCM萃取(50mL×3)。将合并的有机层用水(50mL×3)和盐水(150ml)洗涤,在Na₂SO₄上干燥并过滤。将滤液浓缩,并通过快速柱层析进行纯化(硅胶,用50%EA/DCM洗脱),得到作为棕色油状物的2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基甲酸苯甲酯(1.6g,78%)。HPLC/UV纯度:90%;LC-MS(ESI):341.2[M+H]⁺。

[0736] 向2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基甲酸苯甲酯(1.6g,4.7mmol)在异丙醇(10ml)中的溶液添加氢氧化钾水溶液(2N,9.4mmol)。将混合物在83℃搅拌16hrs。将反应混合物浓缩并通过快速柱层析进行纯化(硅胶,用5%甲醇/DCM洗脱),得到作为油状物的2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺(600mg,62%)。HPLC/UV纯度:92%;LC-MS(ESI):207.2[M+H]⁺。

[0737] 实施例27:A117的合成

[0738]

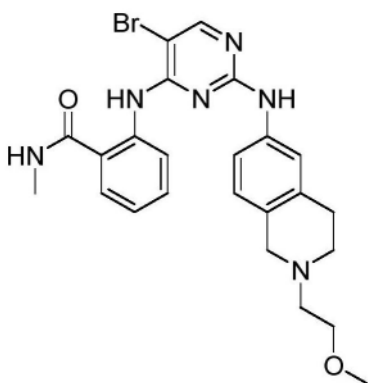


[0739] 2-((5-氯-2-((2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (A117)。向2,4,5-三氯嘧啶 (500mg, 2.7mmol) 在DMF (5ml) 中的溶液添加2-氨基-N-甲基苯甲酰胺 (315mg, 2.1mmol) 和碳酸钾 (442mg, 3.2mmol)。将混合物在75℃搅拌16hrs。将反应混合物用水 (30ml) 淬灭, 然后用EA萃取 (10mL×3)。将合并的有机层用水 (30mL×3) 和盐水 (30ml) 洗涤, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤并浓缩。将残留物通过快速柱层析进行纯化 (硅胶, 用20%EA/PE洗脱), 得到作为黄色固体的2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (400mg, 64%)。HPLC/UV纯度: 92%; LC-MS (ESI): 297.0 [M+H]⁺。

[0740] 向2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (104mg, 0.35mmol) 在乙醇 (5ml) 中的溶液添加2-((2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基 (80mg, 0.39mmol) 和几滴盐酸。将混合物在60℃搅拌16hrs。将反应混合物浓缩并用水 (10ml) 稀释。用1N氢氧化钠水溶液将混合物碱化至pH=8, 然后用EA萃取 (10mL×3)。将合并的有机层用水 (30ml) 和盐水 (30ml) 洗涤, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤并浓缩。将残留物通过prep-TLC进行纯化, 得到作为黄色固体的2-((5-氯-2-((2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (37mg, 20%)。HPLC/UV纯度: 100%; LC-MS (ESI): 467.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.34 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 6.93 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.52-3.54 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.71-2.64 (m, 6H)。

[0741] 实施例28: 化合物A118的合成

[0742]

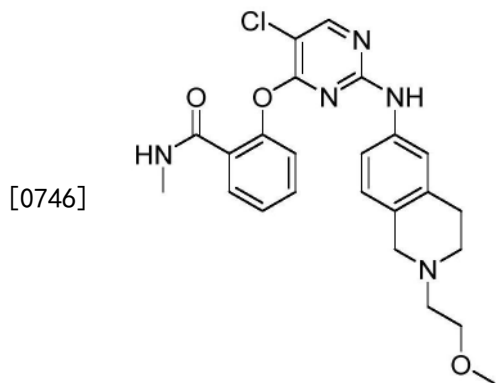


[0743] 2-((5-溴-2-((2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (A118)。向5-溴-2,4-二氯嘧啶 (200mg, 0.88mmol) 在DMF (5ml) 中的溶液添加2-氨基-N-甲基苯甲酰胺 (102mg, 0.68mmol) 和碳酸钾 (182mg, 1.32mmol)。将混合物在75℃搅拌16hrs。将反应混合物用水 (30ml) 淬灭, 然后用EA萃取 (10mL×3)。将合并的有

机层用水 (30mL×3) 和盐水 (30mL) 洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并浓缩。将残留物通过快速柱层析进行纯化 (硅胶, 用25%EA/PE洗脱), 得到作为黄色固体的2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (200mg, 86%)。HPLC/UV纯度: 95%; LC-MS (ESI): 341.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0744] 向2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (106mg, 0.31mmol) 在乙醇 (10mL) 中的溶液添加2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺 (50mg, 0.24mmol) 和几滴盐酸。将混合物在60℃搅拌16hrs。将反应混合物浓缩并用水 (10mL) 稀释。用1N氢氧化钠水溶液将混合物碱化至pH=8, 然后用DCM (10mL×3) 萃取。将合并的有机层用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并浓缩。将残留物通过prep-TLC进行纯化, 得到作为黄色固体的2-((5-溴-2-((2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (37mg, 30%)。HPLC/UV纯度: 98.8%, LC-MS (ESI): 511.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.34 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.74 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.63 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.72 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.35 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.53 (t, J=5.6Hz, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.65-2.71 (m, 6H)。

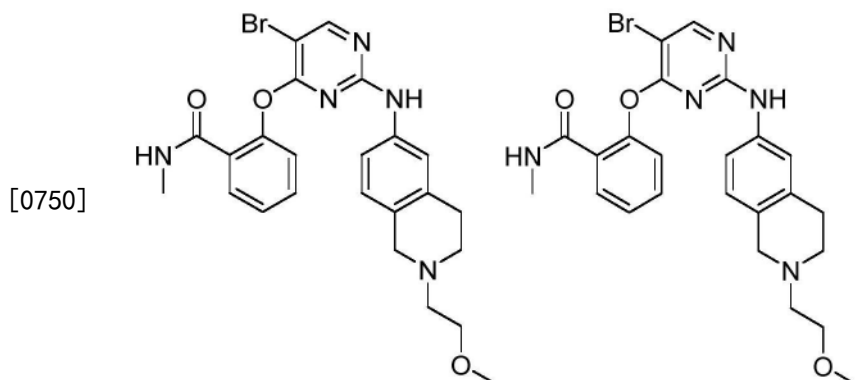
[0745] 实施例29: 化合物A124的合成



[0747] 2-((5-氯-2-((2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-N-甲基苯甲酰胺 (A124)。在0℃和 N_2 下向2,4,5-三氯嘧啶 (242mg, 1.32mmol) 在n-BuOH (10mL) 中的溶液添加2-羟基-N-甲基苯甲酰胺 (200mg, 1.32mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (187mg, 1.45mmol)。将混合物在室温搅拌16hrs。将反应混合物浓缩并通过快速柱层析进行纯化 (硅胶, 用25%EA/PE洗脱), 得到作为白色固体的2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氧基)-N-甲基苯甲酰胺 (140mg, 36%)。HPLC/UV纯度: 90%, LC-MS (ESI): 298.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0748] 在密封管中, 将2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氧基)-N-甲基苯甲酰胺 (140mg, 0.47mmol) 和2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺 (194mg, 0.94mmol) 在n-BuOH (2mL) 中的混合物在110℃搅拌18hrs。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩, 给出粗产物, 将其通过prep-HPLC进行纯化, 得到作为黄色油状物的2-((5-氯-2-((2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-N-甲基苯甲酰胺 (20mg, 9%)。HPLC/UV纯度: 97%; LC-MS (ESI): 468.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 8.08 (dd, J=7.6Hz, 1.6Hz, 1.6Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 7.02-7.03 (m, 2H), 6.91 (d, J=6.4Hz, 1H), 6.86 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.70-3.77 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 2.91-2.88 (m, 7H), 2.74-2.76 (m, 2H)。

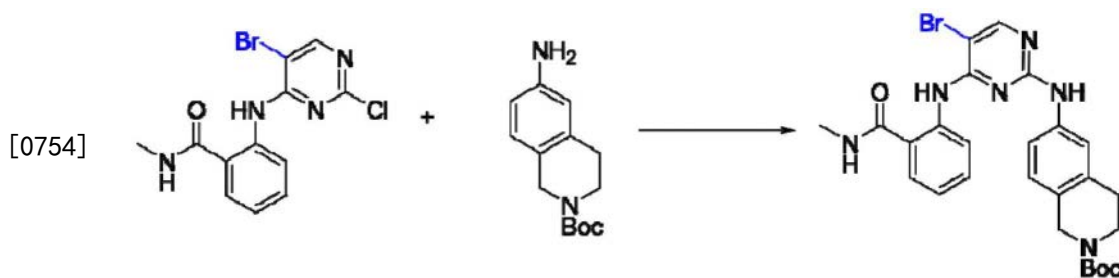
[0749] 实施例30: 化合物A125的合成



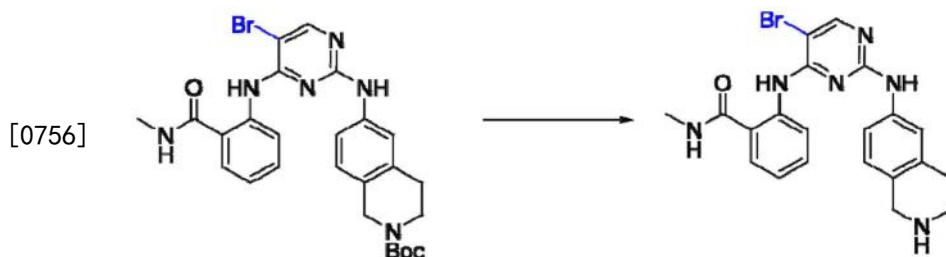
[0751] 2-((5-溴-2-((2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-N-甲基苯甲酰胺 (A125)。在0℃和N₂下向5-溴-2,4-二氯嘧啶(480mg, 2.1mmol)在n-BuOH(10ml)中的溶液添加2-羟基-N-甲基苯甲酰胺(400mg, 2.6mmol)和N,N-二异丙基乙胺(323mg, 2.5mmol)。将混合物在室温搅拌16hrs。将反应混合物浓缩并通过快速柱层析进行纯化(硅胶, 用25%EA/PE洗脱), 得到作为白色固体的2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氧基)-N-甲基苯甲酰胺(280mg, 39%)。HPLC/UV纯度: 90%, LC-MS (ESI): 341.9[M+H]⁺。

[0752] 在密封管中, 将2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氧基)-N-甲基苯甲酰胺(180mg, 0.52mmol)和2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺(215mg, 1.04mmol)在n-BuOH(5ml)中的混合物在110℃搅拌18hrs。将反应混合物浓缩并通过prep-HPLC进行纯化, 得到作为黄色油状物的2-((5-溴-2-((2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-N-甲基苯甲酰胺(20mg, 7%)。HPLC/UV纯度: 98.6%, LC-MS (ESI): 512.1[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.37 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.83-3.85 (m, 2H), 3.74-3.75 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.96-3.00 (s, 2H), 2.92-2.90 (m, 5H), 2.77-2.79 (m, 2H)。

[0753] 实施例31: 化合物A126的合成

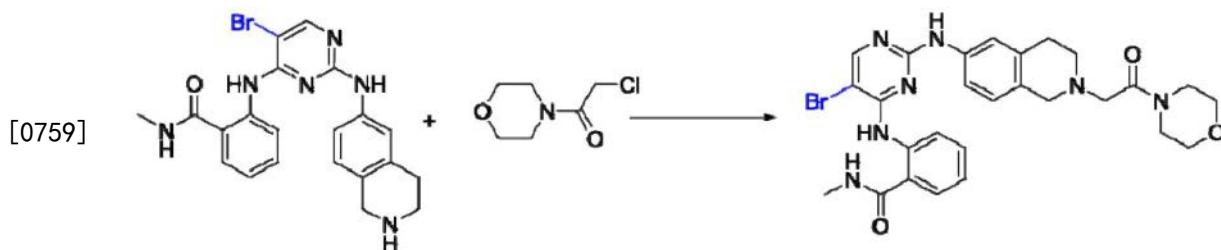


[0755] 6-[5-溴-4-(2-甲基氨基甲酰基-苯基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯。标题化合物如下制备。将2-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-N-甲基-苯甲酰胺(0.5g, 1.47mmol)和6-氨基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(1.5当量)在DMF中的溶液在120℃加热6小时。将反应混合物冷却并除去溶剂。将混合物用水洗涤并在二氯甲烷中萃取(3次)。将合并的有机层用盐水洗涤, 在无水Na₂SO₄上干燥并浓缩。将粗产物通过正相层析进行纯化(SiO₂, MeOH/DCM梯度, 0至10%), 得到作为灰白色固体的所需产物(0.55g, 68%)。



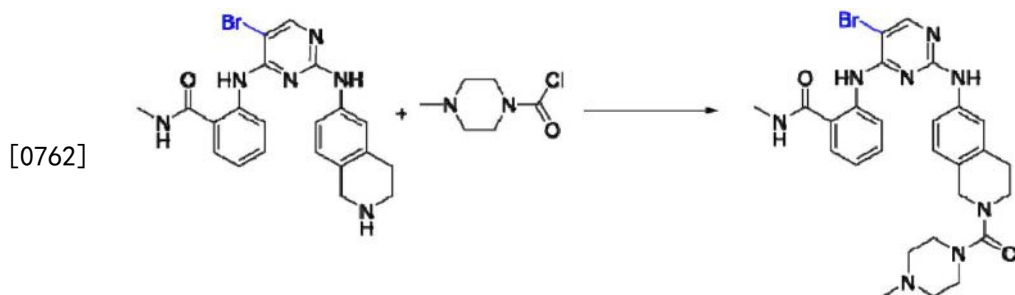
[0757] 2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺 (A126)。向二噁烷中的6-[5-溴-4-(2-甲基氨基甲酰基-苯基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(0.55g,1mmol)添加二噁烷中的4N HCl(4当量),并在室温搅拌4小时。将反应混合物真空浓缩并用饱和NaHCO₃中和。将产物用DCM萃取两次,并将合并的有机层用水、盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并浓缩,得到所需产物(0.42g,93%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.36(s,1H),9.44(s,1H),8.75(d,J=4.6Hz,1H),8.60(d,J=7.8Hz,1H),8.24(d,J=12.4Hz,1H),7.72(d,J=7.8Hz,1H),7.45-7.49(m,2H),7.41(d,J=8.7Hz,1H),7.11(t,J=7.6Hz,1H),7.02(d,J=8.7Hz,1H),4.06(s,2H),3.20-3.23(m,2H),2.69-2.85(m,6H)。观察到的[M+1]⁺:453.32。

[0758] 实施例32:化合物A127的合成



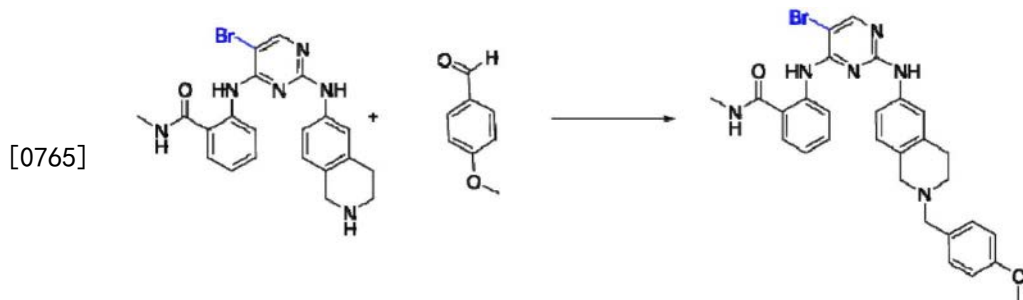
[0760] 2-{5-溴-2-[2-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺 (A127)。向2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺(0.05g,0.11mmol)和2-氯-1-吗啉-4-基-乙酮(1.2当量)在DMF中的溶液添加二异丙基乙胺(3.0当量),并在90℃加热2小时。将反应混合物冷却并在真空中除去溶剂。将混合物用水洗涤并在二氯甲烷中萃取(3次)。将合并的有机层用盐酸洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并浓缩。将粗产物通过正相层析进行纯化(SiO₂,MeOH/DCM梯度,0至10%),得到作为灰白色固体的所需产物(26mg,41%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆) δ 11.31(s,1H),9.32(s,1H),8.71(d,J=4.6Hz,1H),8.59(d,J=7.8Hz,1H),8.24(s,1H),7.69(dd,J=8.0,1.1Hz,1H),7.42(t,J=7.8Hz,2H),7.31(d,J=8.2Hz,1H),7.10(t,J=7.6Hz,1H),6.90(d,J=8.2Hz,1H),3.42-3.53(m),2.77(d,J=4.6Hz,3H),2.45-2.47(m)。观察到的[M+1]⁺:580.8。

[0761] 实施例33:化合物A128的合成



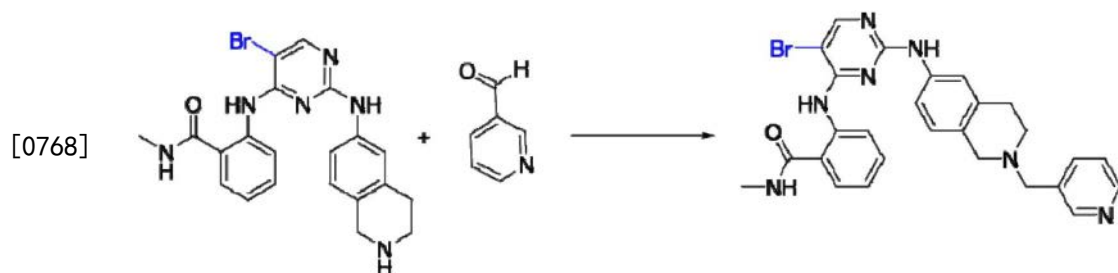
[0763] 2-{5-溴-2-[2-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺 (A128)。在0℃下向2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺(0.05g,0.11mmol)和4-甲基-哌嗪-1-羰基氯(1.2当量)在DMF中的溶液添加二异丙基乙胺(4.0当量)。将反应在0℃搅拌1小时并除去溶剂。将混合物用水洗涤并在二氯甲烷中萃取(3次)。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并浓缩。将粗产物通过正相层析进行纯化(SiO₂,MeOH/DCM梯度,0至10%),得到作为灰白色固体的所需产物(30mg,47%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.37(s,1H),9.40(s,1H),8.76(q,J=4.5Hz,1H),8.63(d,J=8.3Hz,1H),8.28(s,1H),7.74(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),7.51-7.38(m,3H),7.14(t,J=7.6Hz,1H),7.04(d,J=8.4Hz,1H),4.32(s,2H),3.41(t,J=5.7Hz,2H),3.27-3.23(m,3H),2.81(d,J=4.5Hz,3H),2.77-2.70(m,2H),2.35(s,4H),1.31-1.20(m,4H)。观察到的[M+]⁺:579.55。

[0764] 实施例34:化合物A129的合成



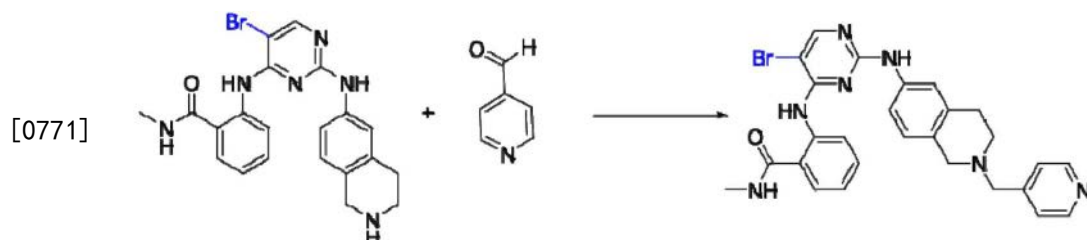
[0766] 2-{5-溴-2-[2-(4-甲氧基-苯甲基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺 (A129)。将2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基苯甲酰胺(0.05g,0.11mmol)、4-甲氧基-苯甲醛(4当量)和氰基硼氢化钠(2.0当量)在甲醇中的溶液在80℃加热2小时。将反应混合物冷却并浓缩,将粗产物通过正相层析进行纯化(SiO₂,MeOH/DCM梯度,0至10%),得到作为灰白色固体的所需产物(31mg,49%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.33(s,1H),9.35(s,1H),8.74(q,J=4.6Hz,1H),8.62(d,J=8.4Hz,1H),8.27(s,1H),7.72(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.50-7.41(m,2H),7.33(dd,J=8.3,2.2Hz,1H),7.26(d,J=8.5Hz,2H),7.13(t,J=8.2Hz,1H),6.94-6.83(m,3H),3.74(s,3H),3.55(s,2H),3.44(s,2H),2.80(d,J=4.5Hz,3H),2.71(t,J=5.9Hz,2H),2.63(t,J=5.6Hz,2H)。观察到的[M+]⁺:573.47。

[0767] 实施例35:化合物A130的合成



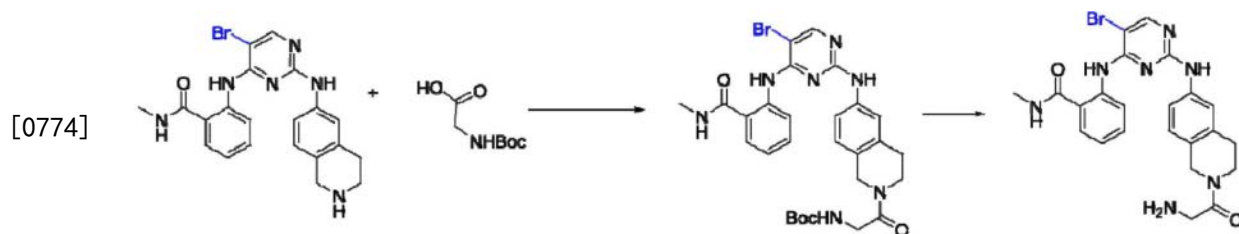
[0769] 2-[5-溴-2-(2-吡啶-3-基甲基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺 (A130)。合成程序与化合物A129的合成相似,区别在于使用吡啶-3-甲醛代替4-甲氧基-苯甲醛,以得到作为灰白色固体的所需产物(22mg, 37%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.33 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.74 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.62 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.56 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.49 (dd, J=4.7, 1.7Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81-7.69 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.38 (dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.13 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.80 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.73 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.66 (t, J=5.6Hz, 2H)。观察到的[M+1]⁺: 544.45。

[0770] 实施例36: 化合物A131的合成



[0772] 2-[5-溴-2-(2-吡啶-4-基甲基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺 (A131)。合成程序与化合物A129的合成相似,区别在于使用吡啶-4-甲醛代替4-甲氧基-苯甲醛,得到作为灰白色固体的所需产物(35mg, 58%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.34 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.74 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.66-8.60 (m, 1H), 8.56-8.50 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.38 (d, J=5.0Hz, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.14 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.80 (d, J=4.5Hz, 3H), 2.75 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.67 (t, J=5.8Hz, 2H)。观察到的[M+1]⁺: 544.49。

[0773] 实施例37: 化合物A132的合成

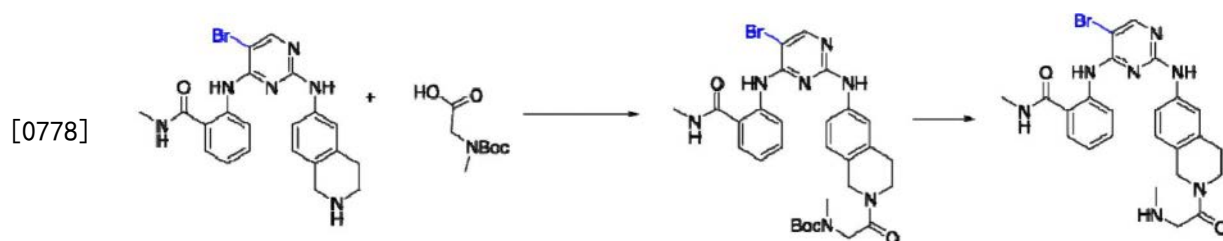


[0775] 2-{2-[2-(2-氨基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基]-5-溴-嘧啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺 (A132)。将2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺(0.1g, 0.22mmol)、三乙胺(2.2当量)和叔丁氧基羰基氨基-乙酸(1.2当量)在DMF中的溶液冷却至0℃,并添加HATU(1.2当量)。将溶液在室温搅拌4小时。

除去溶剂并将残留物用水洗涤,在二氯甲烷中萃取(3次)。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥并浓缩。将粗产物通过正相层析进行纯化(SiO_2 , MeOH/DCM 梯度, 0至10%)得到作为灰白色固体的中间体(2-{6-[5-溴-4-(2-甲基氨基甲酰基-苯基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯(55mg, 41%)。

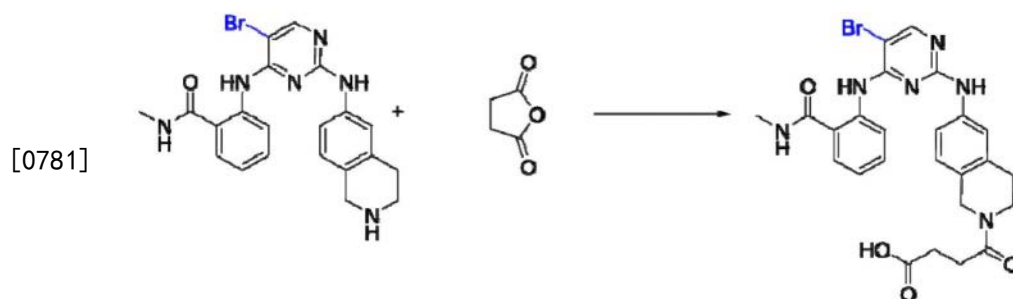
[0776] 将(2-{6-[5-溴-4-(2-甲基氨基甲酰基-苯基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯溶解在THF中,并用二噁烷中的4N HCl(5当量)处理4小时。除去溶剂,将残留物用饱和 NaHCO_3 中和并用DCM萃取(3次)。将合并的有机层用水、盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥并浓缩,得到作为灰白色固体的所需产物(29mg, 71%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.35 (s, 1H), 9.44 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 8.76 (q, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.66-8.60 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52-7.39 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.08 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.59-4.49 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.81 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 2.76 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 2.68 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H)。观察到的 $[\text{M}+1]^+$: 510.35。

[0777] 实施例38: 化合物A133的合成



[0779] 2-{5-溴-2-[2-(2-甲基氨基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺 (A133)。合成程序与化合物A132的合成类似,区别在于使用(叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-乙酸代替叔丁氧基羰基氨基-乙酸,得到作为灰白色固体的所需产物(27mg, 46%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.35 (s, 1H), 9.44 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 8.78-8.72 (m, 1H), 8.64-8.60 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.74 (dd, $J=7.9, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.38 (m, 4H), 7.22-7.12 (m, 1H), 7.08 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.66 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 3.61 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.81 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 2.76 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 2.67 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 2.30 (s, 3H)。观察到的 $[\text{M}+1]^+$: 524.47。

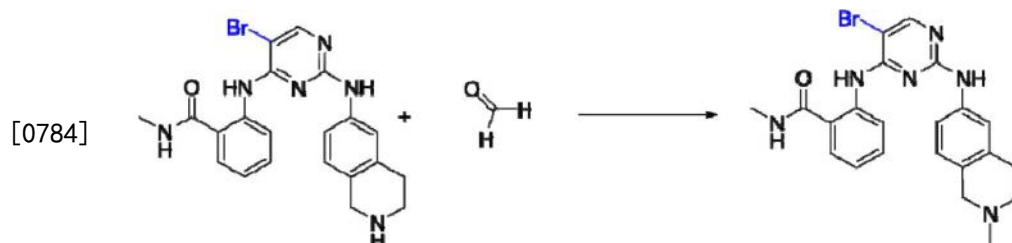
[0780] 实施例39: 化合物A134的合成



[0782] 4-{6-[5-溴-4-(2-甲基氨基甲酰基-苯基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-4-氧代-丁酸 (A134)。合成程序与化合物A127的合成类似,区别在于使用二氢-呋喃-2,5-二酮代替2-氯-1-吗啉-4-基-乙酮,得到作为灰白色固体的所需产物(25mg, 41%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.04 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 9.44 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H),

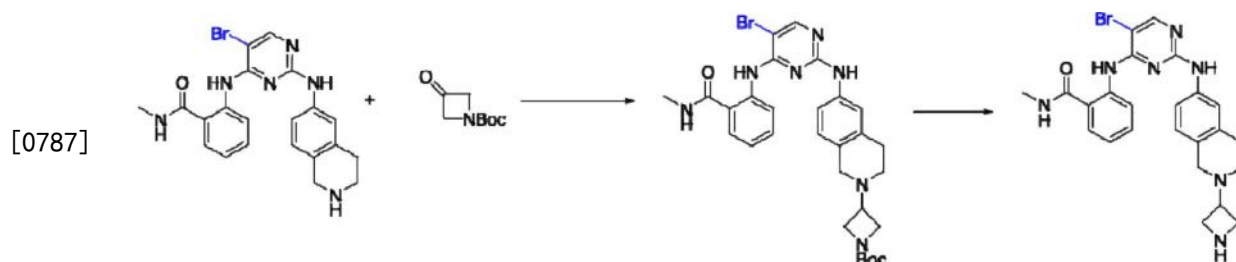
8.75 (q, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.66-8.56 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.73 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.36 (m, 3H), 7.15 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.08 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.65 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.84-2.73 (m, 3H), 2.69-2.58 (m, 3H), 2.50-2.39 (m, 2H)。观察到的 $[M+1]^+$: 553.48。

[0783] 实施例40: 化合物A135的合成



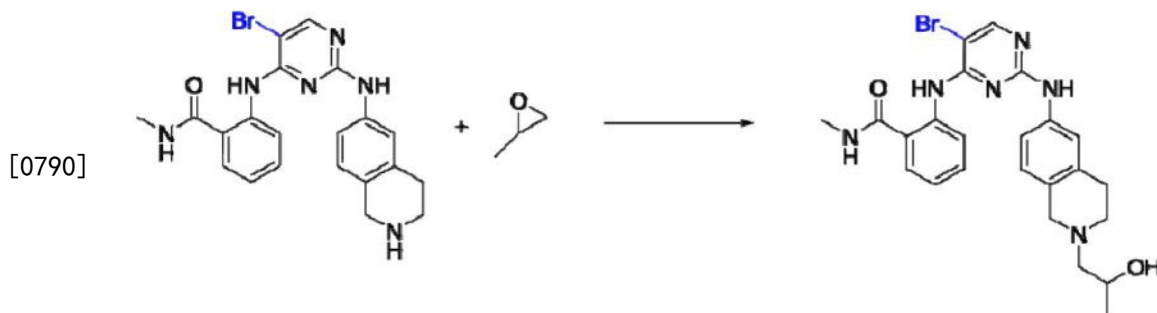
[0785] 2-[5-溴-2-(2-甲基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺 (A135) 合成程序与化合物A129的合成类似, 区别在于使用甲醛代替4-甲氧基-苯甲醛, 得到作为灰白色固体的所需产物 (22mg, 43%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.34 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.74 (q, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.63 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=7.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.33 (dd, $J=8.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.14 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.81 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 3H), 2.72 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 2.56 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 2.32 (s, 3H)。观察到的 $[M+1]^+$: 467.44。

[0786] 实施例41: 化合物A137的合成



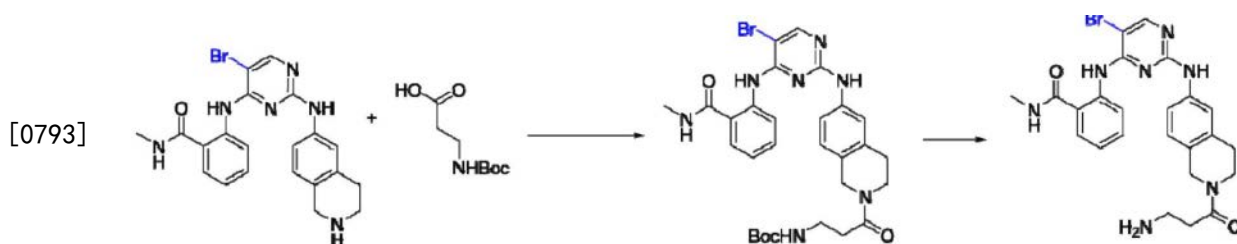
[0788] 2-{2-[2-(3-氨基-丙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基]-5-溴-嘧啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺 (A137)。合成程序与化合物A129的合成类似, 区别在于使用3-氧代-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯代替4-甲氧基-苯甲醛。将Boc保护的中间体溶解在THF中, 并用二噁烷中的4N HCl (4当量) 处理4小时。除去溶剂, 将残留物用饱和 NaHCO_3 中和, 并用DCM萃取 (3次)。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 在无水 Na_2SO_4 上干燥并浓缩, 得到作为灰白色固体的所需产物 (90mg, 27%)。 ^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.51 (s, 1H), 9.40 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 4H), 9.00 (s, 1H), 8.56-8.75 (m), 8.44 (s, 1H), 8.26 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 4H), 8.19 (s, 0H), 7.69-7.79 (m), 7.36-7.50 (m), 7.05-7.18 (m, 8H), 6.93 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 5H), 3.86-4.10 (m, 21H), 1.79 (d, $J=61.8\text{Hz}$, 5H)。观察到的 $[M+1]^+$: 510.51。

[0789] 实施例42: 化合物A138的合成



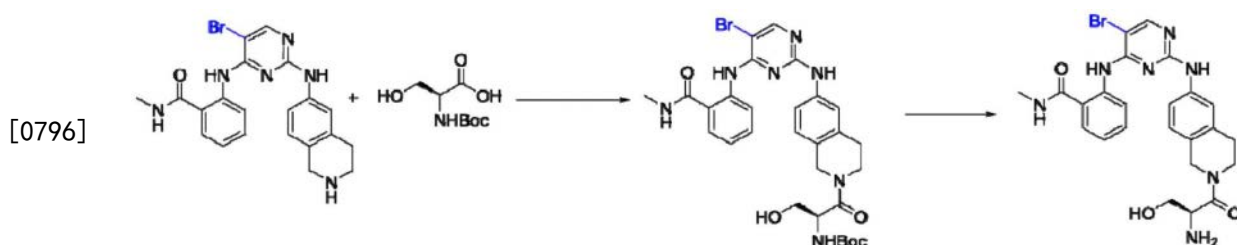
[0791] 2-{5-溴-2-[2-(2-羟基-丙基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺 (A138)。合成程序与化合物A127的合成类似,区别在于使用2-甲基-氧杂环丙烷代替2-氯-1-吗啉-4-基-乙酮,得到作为灰白色固体的所需产物(17mg,30%)。观察到的[M+1]⁺:511.52。

[0792] 实施例43:化合物A136的合成



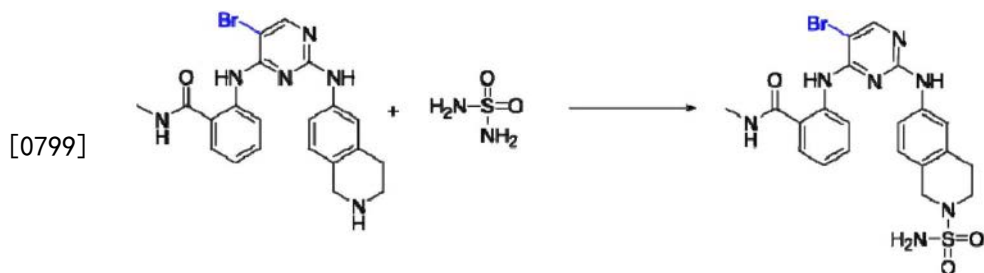
[0794] 2-{2-[2-(3-氨基-丙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基]-5-溴-嘧啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺 (A136)。合成程序与化合物A132的合成类似,区别在于使用3-叔丁氧基羰基氨基-丙酸代替叔丁氧基羰基氨基-乙酸,得到作为灰白色固体的所需产物(10mg,24%)。观察到的[M+1]⁺:524.38。

[0795] 实施例44:化合物A139的合成



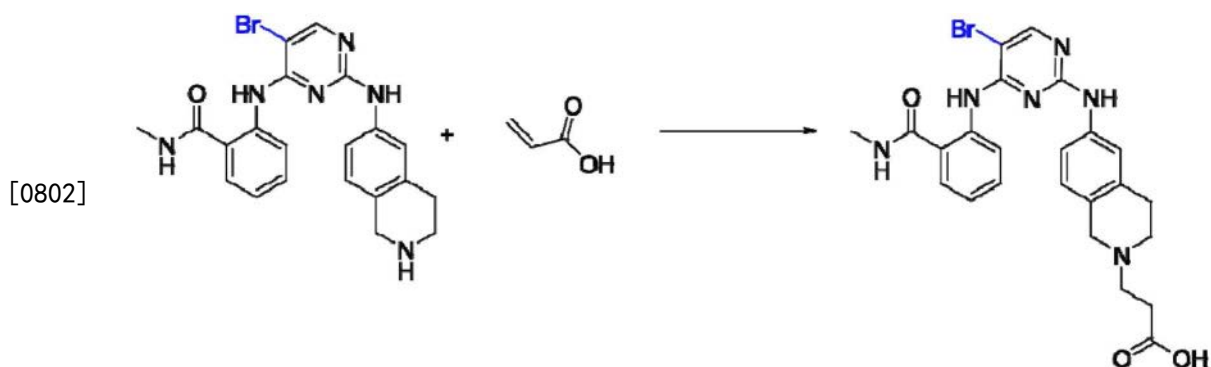
[0797] 2-{2-[2-(2-氨基-3-羟基-丙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基]-5-溴-嘧啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺 (A139)。合成程序与化合物A132的合成类似,区别在于使用2-叔丁氧基羰基氨基-3-羟基-丙酸代替叔丁氧基羰基氨基-乙酸,得到作为灰白色固体的所需产物(25mg,41%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.32(s,1H),9.40(d,J=4.6Hz,1H),8.72(d,J=4.6Hz,1H),8.59(d,J=6.9Hz,1H),8.25(s,1H),7.70(dd,J=8.2,1.4Hz,1H),7.37-7.49(m,2H),7.11(t,J=7.6Hz,1H),7.04(dd,J=8.0,4.8Hz,1H),4.49-4.72(m,2H),3.92(q,J=6.6Hz,1H),3.55-3.75(m,1H),2.76-2.80(m,3H),2.45-2.47(m),1.71-1.86(m,1H)。观察到的[M+1]⁺:540.51。

[0798] 实施例45:化合物A140的合成



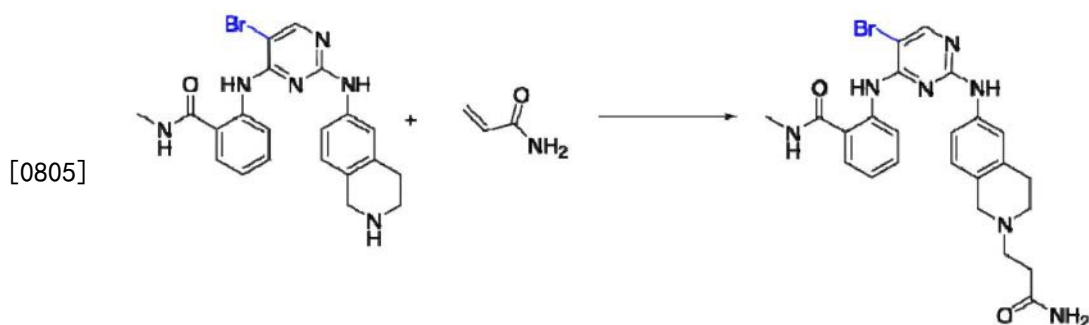
[0800] 2-[5-溴-2-(2-氨磺酰基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺 (A140)。合成程序与化合物A127的合成类似,区别在于使用磺酰胺代替2-氯-1-吗啉-4-基-乙酮,得到作为灰白色固体的所需产物 (31mg, 53%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.31 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.71 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.63-8.54 (1H), 8.25 (s, 1H), 8.21-8.17 (0H), 7.70 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.38 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.12 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.20 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.84 (s, 0H), 2.77 (d, J=3.7Hz, 6H)。观察到的[M+]⁺: 532.23。

[0801] 实施例46: 化合物A141的合成



[0803] 3-{6-[5-溴-4-(2-甲基氨基甲酰基-苯基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-丙酸 (A141)。合成程序与化合物A127的合成类似,区别在于使用丙烯酸代替2-氯-1-吗啉-4-基-乙酮,得到作为灰白色固体的所需产物 (21mg, 36%)。观察到的[M+]⁺: 525.48。

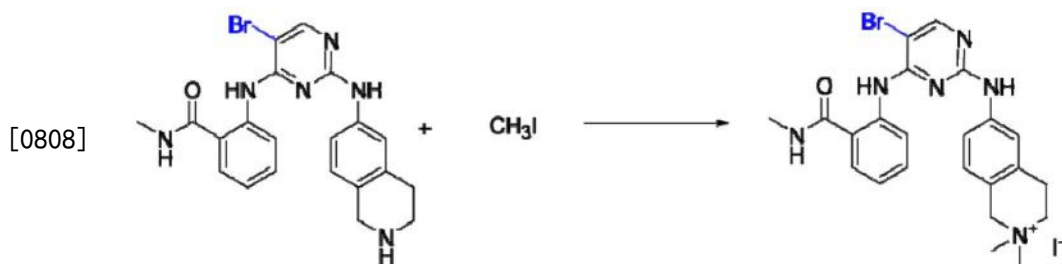
[0804] 实施例47: 化合物A142的合成



[0806] 2-{5-溴-2-[2-(2-氨基甲酰基-乙基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺 (A142)。合成程序与化合物A127的合成类似,区别在于使用丙烯酰胺代替2-氯-1-吗啉-4-基-乙酮,得到作为灰白色固体的所需产物 (28mg, 48%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.38 (s, 1H), 9.86-9.73 (1H), 9.53 (s, 1H), 8.72 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.63-8.55 (1H), 8.28 (s, 1H), 7.71 (dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.58 (d, J=5.5Hz, 2H),

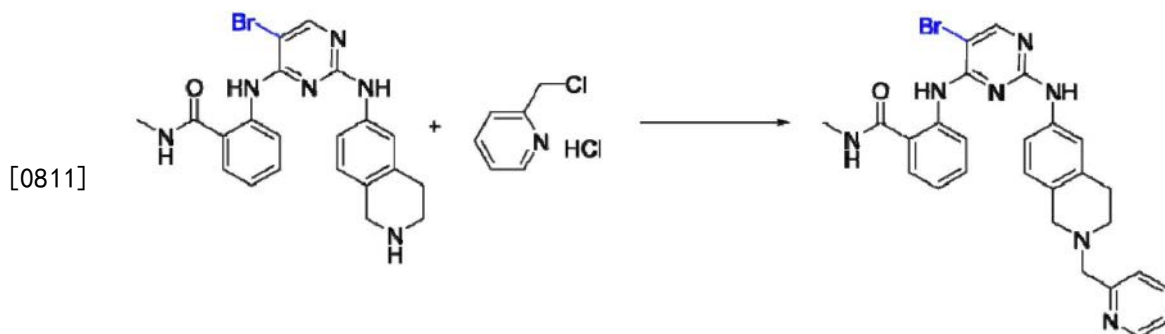
7.47 (m, 2H), 7.09-7.13 (m), 6.947 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.28-4.15 (1H), 2.77 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H), 2.45-2.47 (m)。观察到的 $[M+1]^+$: 524.44。

[0807] 实施例48: 化合物A143的合成



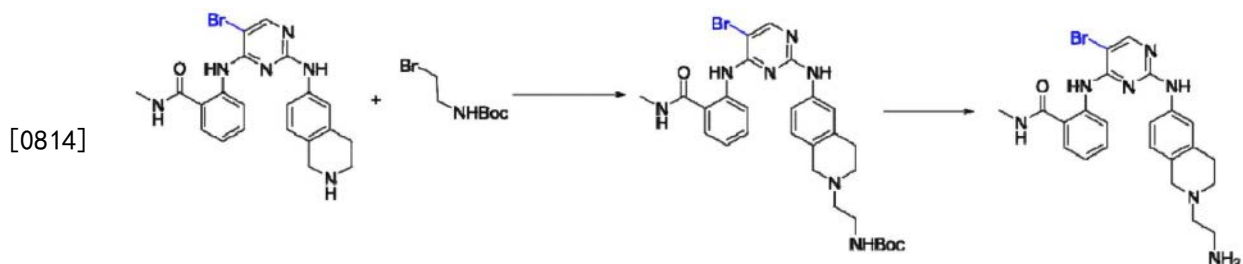
[0809] 6-[5-溴-4-(2-甲基氨基甲酰基-苯基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢-异喹啉鎓碘化物 (A143)。合成程序与化合物A127的合成类似, 区别在于使用碘代甲烷代替2-氯-1-吗啉-4-基-乙酮, 得到作为灰白色固体的所需产物 (12mg, 15%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.48 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.83 (q, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.78 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.16 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.68 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.15 (s, 6H), 3.07 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.81 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 3H)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6): δ 168.7, 158.0, 157.6, 156.8, 155.9, 140.0, 139.0, 131.4, 129.6, 128.1, 127.1, 122.3, 121.6, 121.4, 120.2, 118.6, 94.7, 62.2, 58.3, 50.6, 26.3, 23.7。观察到的 $[M+1]^+$: 481.36。

[0810] 实施例49: 化合物A144的合成



[0812] 2-[5-溴-2-(2-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺 (A144)。合成程序与化合物A127的合成类似, 区别在于使用2-氯甲基吡啶HCl盐代替2-氯-1-吗啉-4-基-乙酮, 得到作为灰白色固体的所需产物 (24mg, 40%)。观察到的 $[M+1]^+$: 544.38。

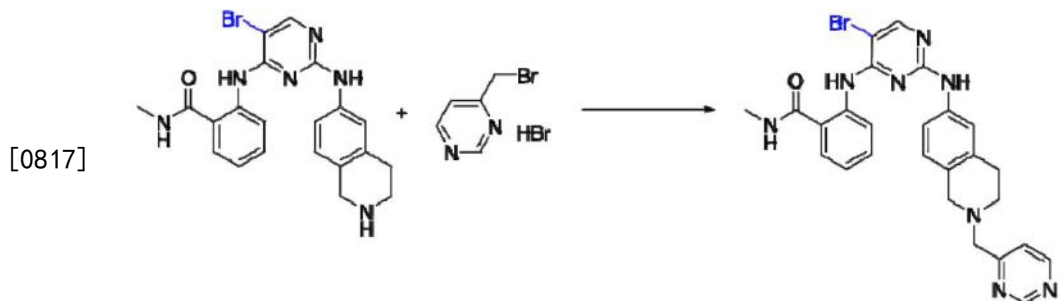
[0813] 实施例50: 化合物A145的合成



[0815] 2-{2-[2-(2-氨基-乙基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基]-5-溴-嘧啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺 (A145)。合成程序与化合物A127的合成类似, 区别在于使用(2-溴乙

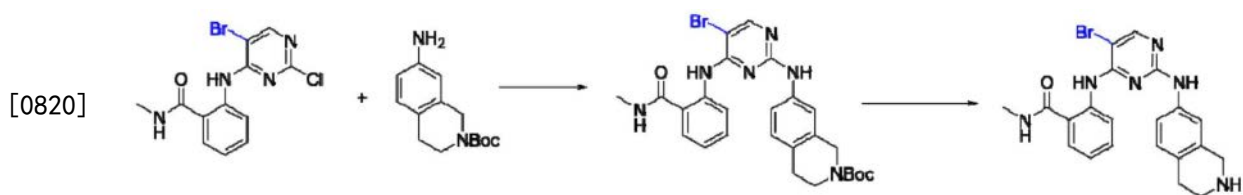
基)-氨基甲酸叔丁酯代替2-氯-1-吗啉-4-基-乙酮。将Boc保护的中间体溶解在THF中,并用二噁烷中的4N HCl (4当量) 处理4小时。在真空中除去溶剂,将残留物用饱和NaHCO₃中和并用DCM萃取(3次)。将合并的有机层用水、盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥,得到作为灰白色固体的所需产物(20mg,44%)。观察到的[M+1]⁺:496.32。

[0816] 实施例51:化合物A146的合成



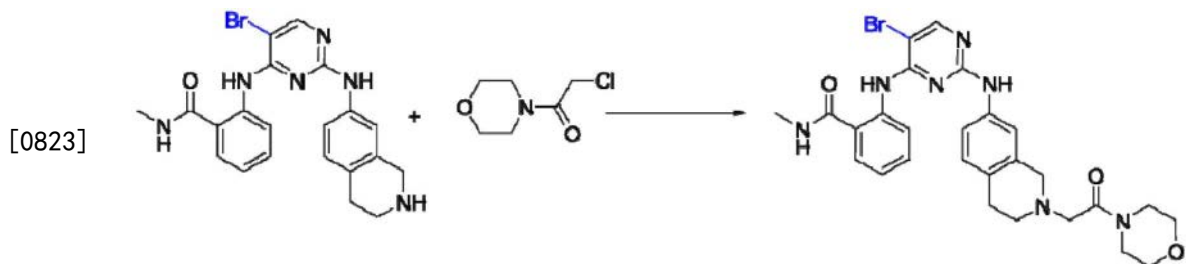
[0818] 2-[5-溴-2-(2-嘧啶-4-基甲基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺(A146)。合成程序与化合物A127的合成类似,区别在于使用4-溴甲基-嘧啶HBr盐代替2-氯-1-吗啉-4-基-乙酮,得到作为灰白色固体的所需产物(28mg,47%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.33(s,1H),9.35(s,1H),9.10(d,J=1.4Hz,1H),8.75(d,J=5.0Hz,2H),8.26(s,1H),7.59-7.72(m,2H),7.45(s,2H),7.13(d,J=7.3Hz,1H),6.90(d,J=8.2Hz,1H),3.77(s,2H),3.57(s,3H),2.79(d,J=4.6Hz,2H),2.47-2.49(m)。观察到的[M+1]⁺:545.40。

[0819] 实施例52:化合物A147的合成



[0821] 2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺(A147)。合成程序与化合物A126的合成类似,区别在于使用7-氨基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯代替6-氨基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯,得到作为灰白色固体的所需产物(0.40g,68%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.36(s,1H),9.49(s,1H),8.75(d,J=4.6Hz,1H),8.59(d,J=7.3Hz,1H),8.26(s,1H),7.71-7.73(m,1H),7.43-7.52(m,3H),7.10(q,J=8.5Hz,2H),4.11(s,2H),3.03(m,6H),2.77(d,J=4.6Hz,3H)。观察到的[M+1]⁺:453.45。

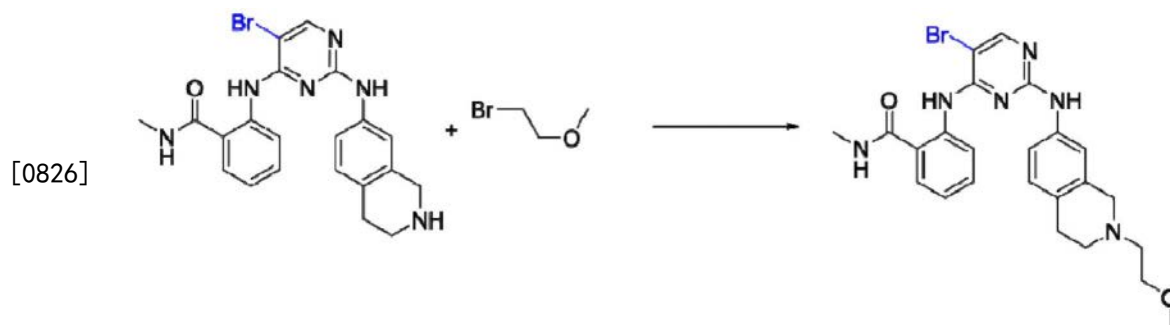
[0822] 实施例53:化合物A148的合成



[0824] 2-{5-溴-2-[2-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基]-

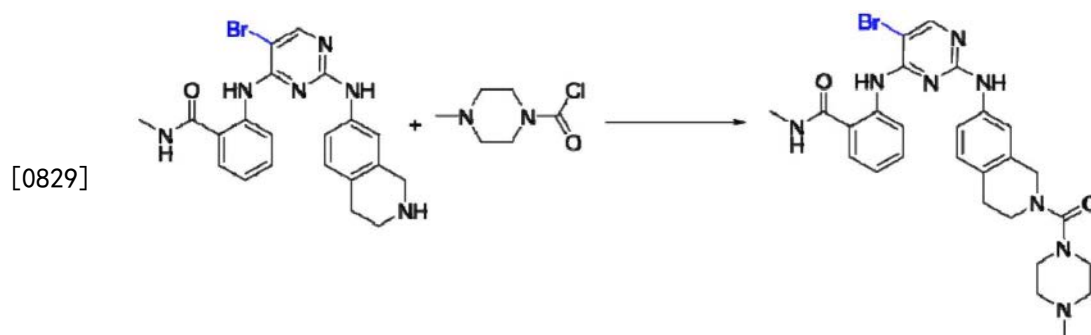
嘧啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺 (A148)。合成程序与化合物A127的合成类似,区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺,得到作为灰白色固体的所需产物(26mg,41%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.27 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.70 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.56 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.69 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.2Hz, 1H), 3.37-3.53 (m), 2.77 (d, J=4.1Hz, 3H), 2.45-2.47 (m)。观察到的[M+1]⁺:580.51。

[0825] 实施例54:化合物A149的合成



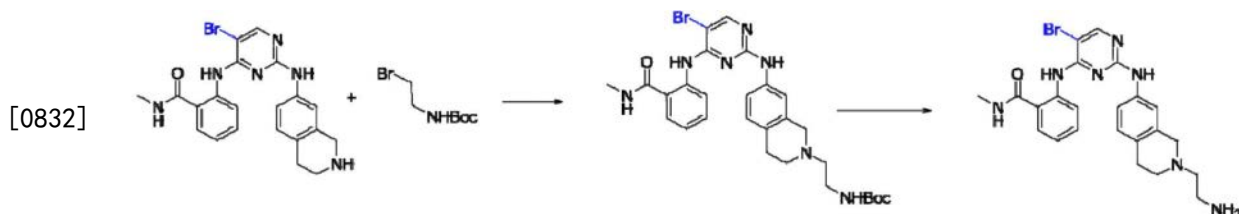
[0827] 2-{5-溴-2-[2-(2-甲氧基-乙基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺 (A149)。合成程序与化合物A127的合成类似,区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺和1-溴-2-甲氧基-乙烷代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺和2-氯-1-吗啉-4-基-乙酮,得到作为灰白色固体的所需产物(34mg,52%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.41 (s, 1H), 9.97-9.82 (1H), 9.52 (s, 1H), 8.72 (d, J=4.1Hz, 1H), 8.61 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.72 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 3H), 7.13 (t, J=9.2Hz, 2H), 4.31 (d, J=27.0Hz, 2H), 3.71 (t, J=4.8Hz, 3H), 2.77 (d, J=4.6Hz, 3H), 2.46-2.50 (m)。观察到的[M+1]⁺:511.38。

[0828] 实施例55:化合物A150的合成



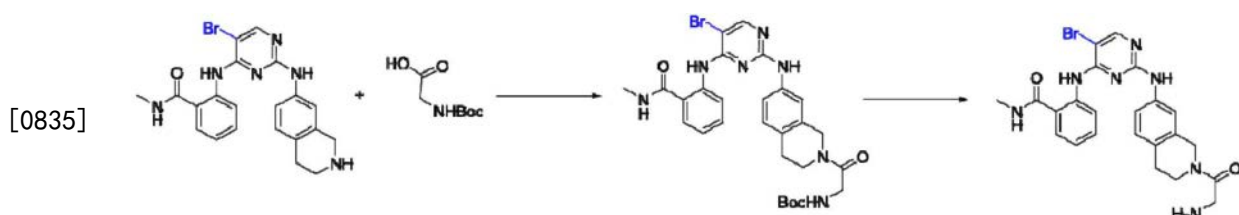
[0830] 2-{5-溴-2-[2-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺 (A150)。合成程序与化合物A128的合成类似,区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺,得到作为灰白色固体的所需产物(23mg,36%)。观察到的[M+1]⁺:579.54。

[0831] 实施例56:化合物A151的合成



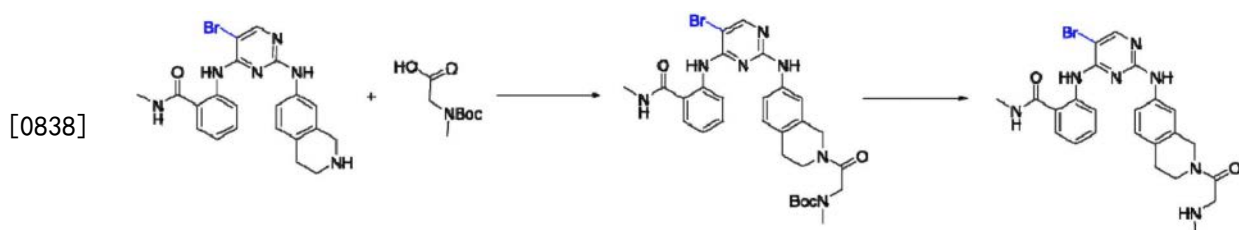
[0833] 2-{2-[2-(2-氨基-乙基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基]-5-溴-嘧啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺 (A151)。合成程序与化合物A145的合成类似,区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺,得到作为灰白色固体的所需产物(21mg,39%)。观察到的[M+]⁺:496.40。

[0834] 实施例57:化合物A152的合成



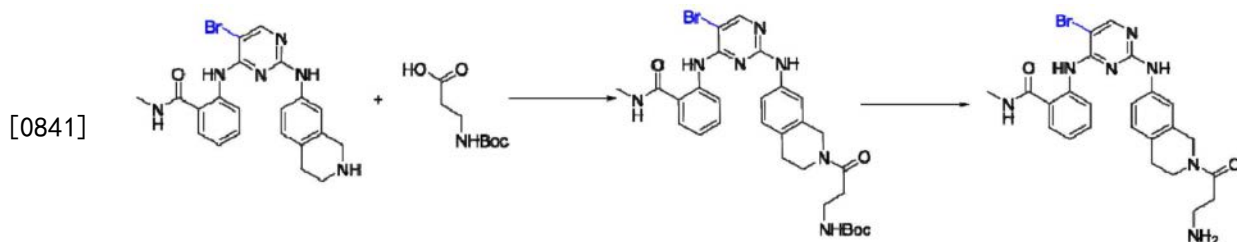
[0836] 2-{2-[2-(2-氨基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基]-5-溴-嘧啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺 (A152)。合成程序与化合物A132的合成类似,区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺,得到作为灰白色固体的所需产物(21mg,38%)。观察到的[M+]⁺:510.39。

[0837] 实施例58:化合物A153的合成



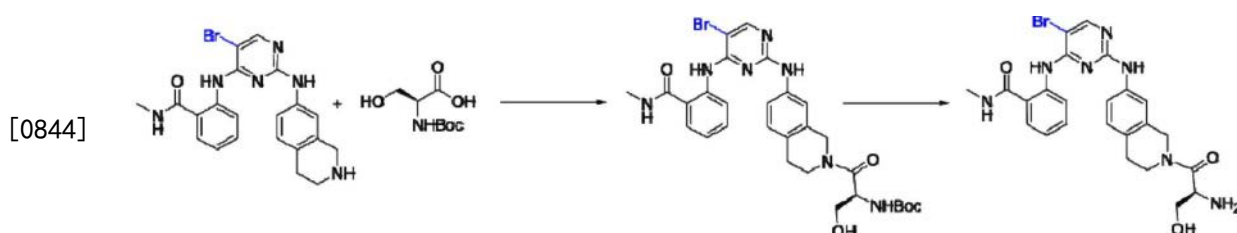
[0839] 2-{5-溴-2-[2-(2-甲基氨基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺 (A153)。合成程序与化合物A133的合成类似,区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺,得到作为灰白色固体的所需产物(32mg,41%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.29(s,1H),9.38(s,1H),8.72(d,J=4.6Hz,1H),8.64-8.50(1H),8.25(d,J=1.8Hz,1H),7.69(d,J=7.8Hz,1H),7.46-7.54(m,1H),7.40-7.26(1H),7.11(s,1H),7.00-7.04(m,1H),4.46-4.64(m,2H),3.55-3.71(m,2H),2.77(d,J=4.6Hz,3H),2.40-2.55(m),2.16-2.28(m,2H)。观察到的[M+]⁺:524.31。

[0840] 实施例59:化合物A155的合成



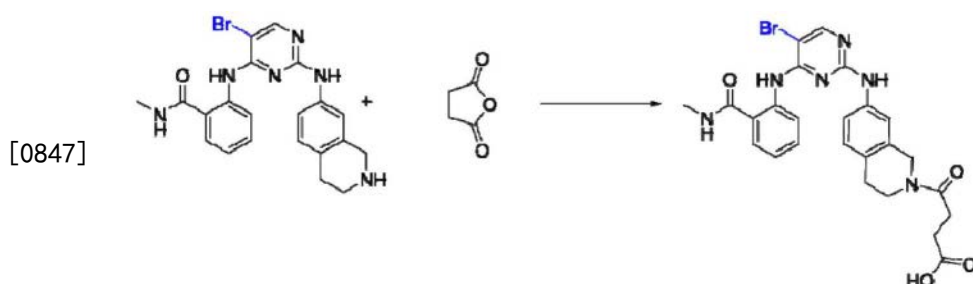
[0842] 2-{2-[2-(3-氨基-丙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基]-5-溴-嘧啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺(A155)。合成程序与化合物A136的合成类似,区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺,得到作为灰白色固体的所需产物(24mg,42%)。观察到的[M+1]⁺:524.42。

[0843] 实施例60:化合物A154的合成



[0845] 2-{2-[2-(2-氨基-3-羟基-丙酰基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基]-5-溴-嘧啶-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺(A154)。合成程序与化合物A139的合成类似,区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺,得到作为灰白色固体的所需产物(29mg,49%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.30(s,1H),9.41(d,J=8.7Hz,1H),8.73(s,1H),8.56(s,1H),8.25(s,1H),7.70(d,J=7.3Hz,1H),7.51(d,J=15.6Hz,1H),7.33(d,J=7.8Hz,1H),7.11(s,1H),7.01(d,J=7.8Hz,1H),4.46-4.67(m,2H),3.59-3.74(m,2H),3.37-3.47(m,1H),2.77(d,J=4.1Hz,3H),2.45-2.47(m,3H)。观察到的[M+1]⁺:540.57。

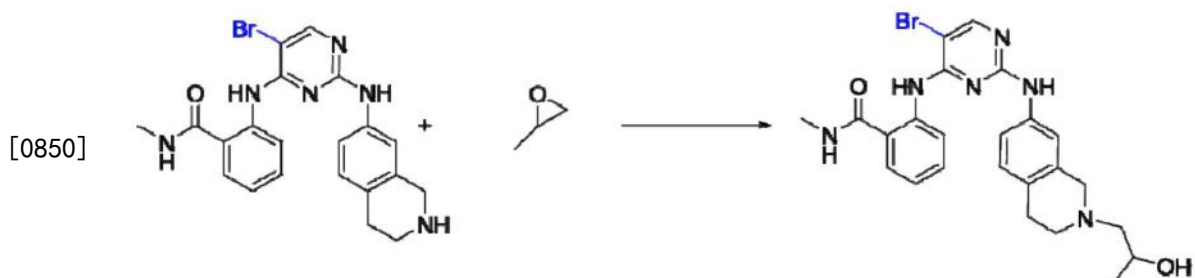
[0846] 实施例61:化合物A156的合成



[0848] 4-{7-[5-溴-4-(2-甲基氨基甲酰基-苯基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-4-氧代-丁酸(A156)。合成程序与化合物A134的合成类似,区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺,得到作为灰白色固体的所需产物(26mg,43%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 12.10(s,1H),11.30(s,1H),9.44(d,J=13.3Hz,1H),8.72(s,1H),8.55(d,J=6.0Hz,1H),8.26(s,1H),7.70(d,

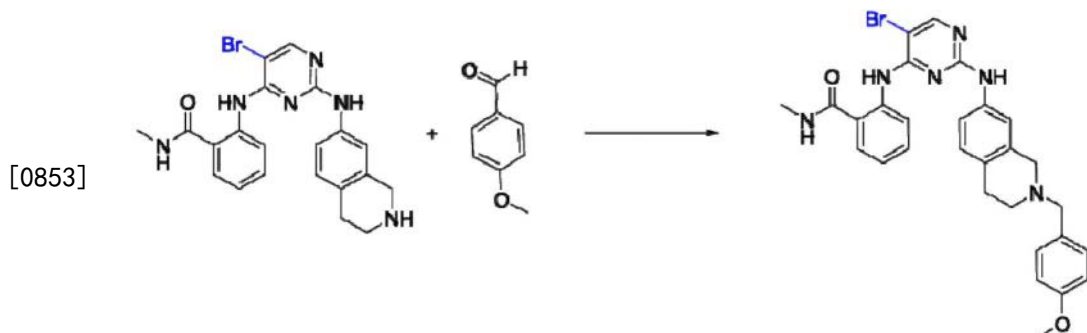
$J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (q, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.03 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.72 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 4.48 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 3.63 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 2.77 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 3H), 2.65 (m), 2.38-2.50 (m)。观察到的 $[M+1]^+$: 553.41。

[0849] 实施例62: 化合物A157的合成



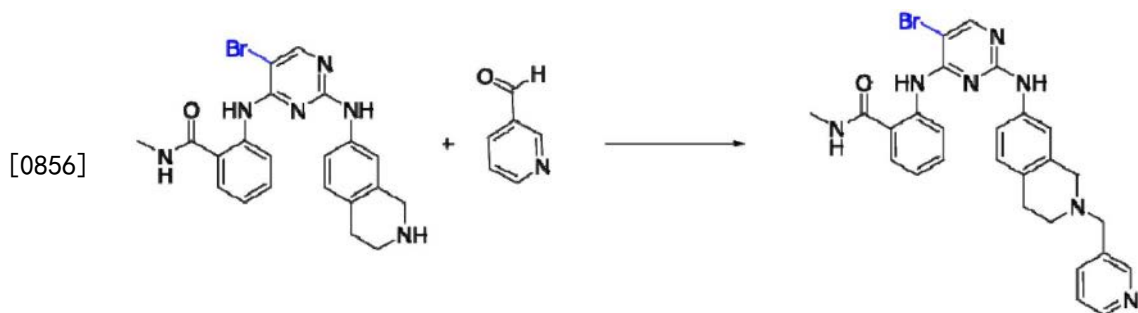
[0851] 2-[5-溴-2-[2-(2-羟基-丙基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺 (A157)。合成程序与化合物A138的合成类似, 区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺, 得到作为灰白色固体的所需产物 (24mg, 43%)。观察到的 $[M+1]^+$: 511.41。

[0852] 实施例63: 化合物A158的合成



[0854] 2-[5-溴-2-[2-(4-甲氧基-苯甲基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺 (A158)。合成程序与化合物A129的合成类似, 区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺, 得到作为灰白色固体的所需产物 (23mg, 36%)。观察到的 $[M+1]^+$: 573.34。

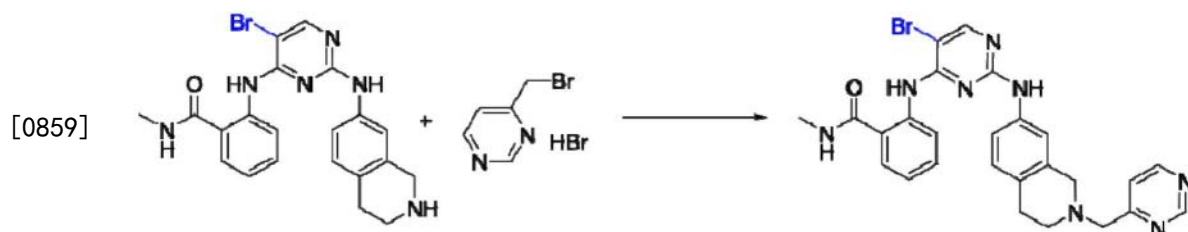
[0855] 实施例64: 化合物A159的合成



[0857] 2-[5-溴-2-(2-吡啶-3-基甲基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺 (A159)。合成程序与化合物A130的合成类似, 区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-

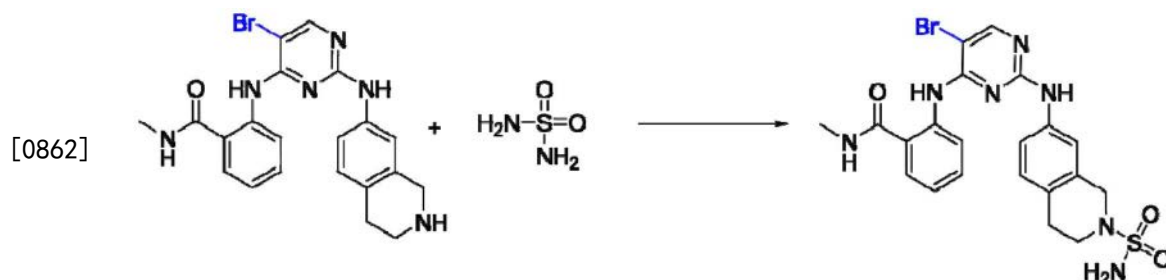
(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺,得到作为灰白色固体的所需产物(24mg,40%)。观察到的[M+1]⁺:544.30。

[0858] 实施例65:化合物A160的合成



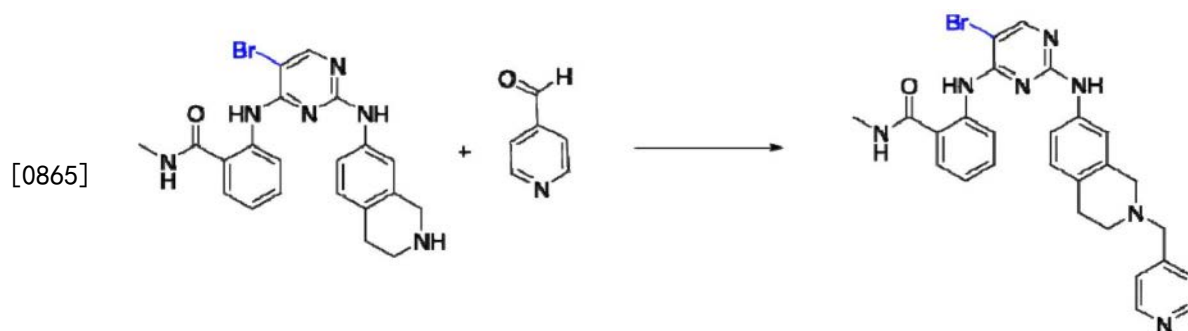
[0860] 2-[5-溴-2-(2-(嘧啶-4-基甲基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基)-N-甲基-苯甲酰胺 (A160)。合成程序与化合物A146的合成类似,区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺,得到作为灰白色固体的所需产物(42mg,58%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-D₆) δ11.27(s,1H),9.33(s,1H),9.11(d,J=0.9Hz,1H),8.75(d,J=5.5Hz,1H),8.23-8.27(m),7.66(d,J=6.4Hz,1H),7.60(d,J=4.1Hz,1H),7.28-7.37(m),6.97-7.00(m),3.77(s,2H),3.52-3.57(m),2.75(q,J=4.9Hz,3H),2.47(q,J=1.8Hz,4H),1.15-1.23(m,4H)。观察到的[M+1]⁺:545.54。

[0861] 实施例66:化合物A161的合成



[0863] 2-[5-溴-2-(2-(氨磺酰基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基)-N-甲基-苯甲酰胺 (A161)。合成程序与化合物A140的合成类似,区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺,得到作为灰白色固体的所需产物(23mg,39%)。观察到的[M+1]⁺:532.20。

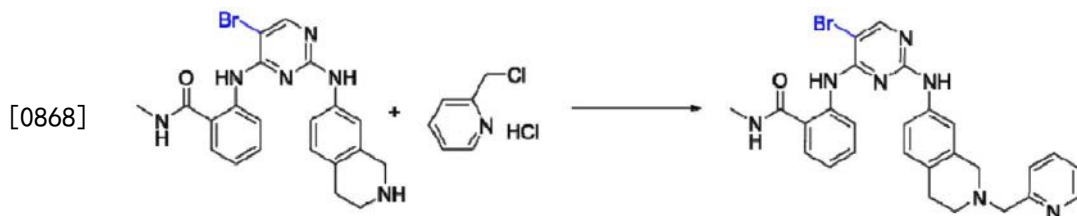
[0864] 实施例67:化合物A162的合成



[0866] 2-[5-溴-2-(2-(吡啶-4-基甲基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基)-N-甲基-苯甲酰胺 (A162)。合成程序与化合物A131的合成类似,区别在于使用2-[5-溴-

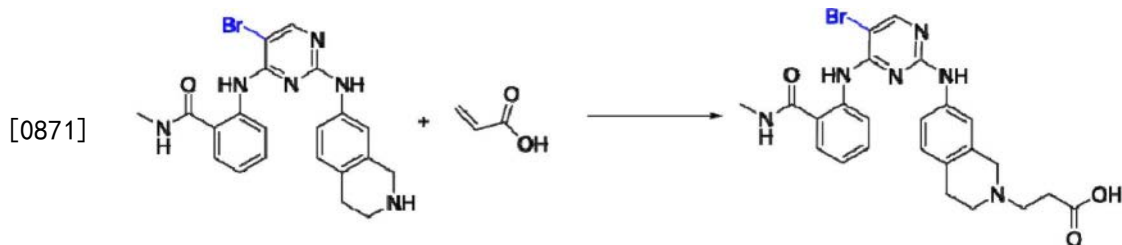
2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺,得到作为灰白色固体的所需产物(29mg,48%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.31(s,1H),9.33(s,1H),8.78(d,J=4.6Hz,1H),8.44-8.51(m,2H),8.22(s,1H),7.69-7.71(m,1H),7.36(d,J=6.0Hz,2H),7.27(d,J=8.2Hz,1H),6.97(t,J=8.0Hz,1H),3.64(s,1H),3.42(s,1H),2.73-2.76(m,3H),2.46(t,J=1.8Hz,2H)。观察到的[M+1]⁺:544.42。

[0867] 实施例68:化合物A163的合成



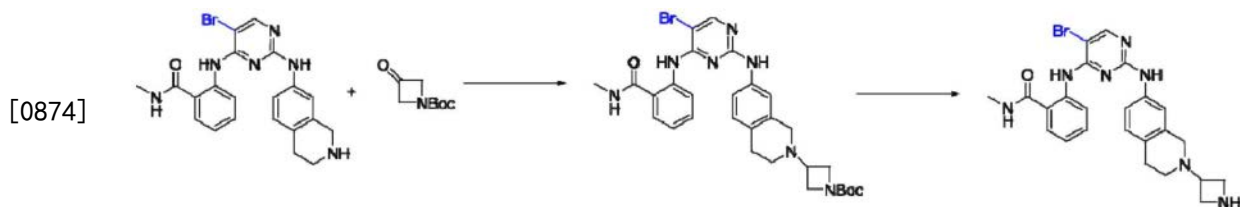
[0869] 2-[5-溴-2-(2-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺(A163)。合成程序与化合物A144的合成类似,区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺,得到作为灰白色固体的所需产物(25mg,42%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.26(s,1H),9.31(s,1H),8.69(d,J=4.6Hz,1H),8.49-8.53(m,2H),8.22(s,1H),7.75(td,J=7.7,1.7Hz,1H),7.66(dd,J=7.8,1.4Hz,1H),7.47(d,J=7.8Hz,1H),7.24-7.35(m,5H),6.95-7.02(m,3H),3.73(s,3H),3.47(s,2H),2.69-2.77(m,9H),2.45-2.47(m,4H)。观察到的[M+1]⁺:544.44。

[0870] 实施例69:化合物A164的合成



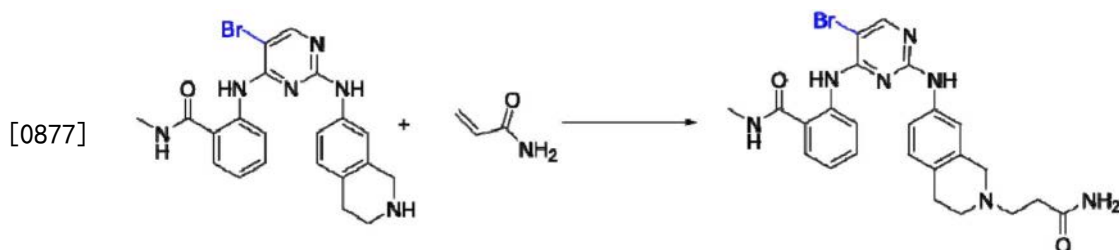
[0872] 3-{7-[5-溴-4-(2-甲基氨基甲酰基-苯基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-丙酸(A164)。合成程序与化合物A141的合成类似,区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺,得到作为灰白色固体的所需产物(27mg,47%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.34(s,1H),9.45(s,1H),8.74(d,J=4.6Hz,1H),8.58(d,J=7.8Hz,1H),8.26(d,J=6.4Hz,1H),7.72(d,J=7.8Hz,1H),7.40-7.52(m,4H),7.03-7.14(m,3H),3.95(s,2H),3.09-3.16(m,2H),2.87(d,J=16.0Hz),2.68-2.77(m),2.45-2.47(m)。观察到的[M+1]⁺:525.35。

[0873] 实施例70:实施例A165的合成



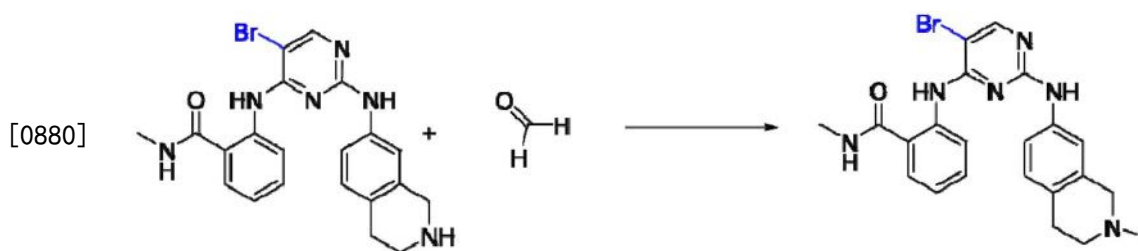
[0875] 3-{7-[5-溴-4-(2-甲基氨基甲酰基-苯基氨基)-咪唑-2-基氨基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-丙酸 (A165)。合成程序与化合物A137的合成类似,区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-咪唑-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-咪唑-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺,得到作为灰白色固体的所需产物(24mg,42%)。观察到的[M+1]⁺:508.33。

[0876] 实施例71:化合物A166的合成



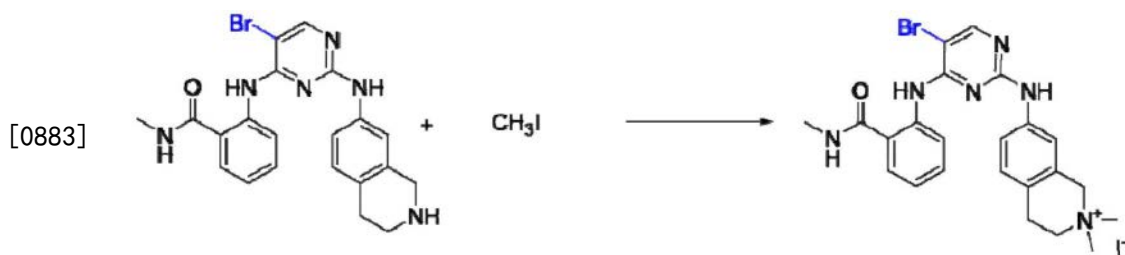
[0878] 2-{5-溴-2-[2-(2-氨基甲酰基-乙基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基]-咪唑-4-基氨基}-N-甲基-苯甲酰胺 (A166)。合成程序与化合物A142的合成类似,区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-咪唑-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-咪唑-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺,得到作为灰白色固体的所需产物(28mg,48%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.36 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.75 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.26 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.73 (dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 3H), 2.74-2.78 (d, 3H), 2.45-2.47 (m)。观察到的[M+1]⁺:524.26。

[0879] 实施例72:化合物A167的合成



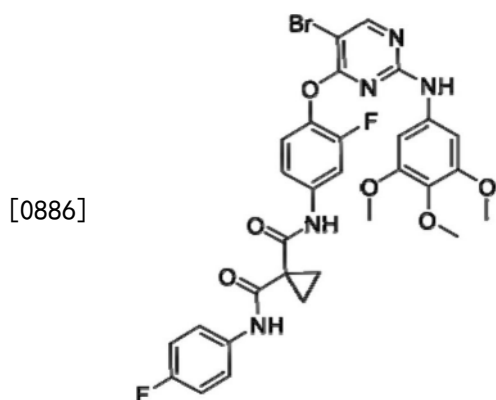
[0881] 2-[5-溴-2-(2-甲基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-咪唑-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺 (A167)。合成程序与化合物A135的合成类似,区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-咪唑-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-咪唑-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺,得到作为灰白色固体的所需产物(24mg,47%)。观察到的[M+1]⁺:467.25。

[0882] 实施例73:化合物A168的合成



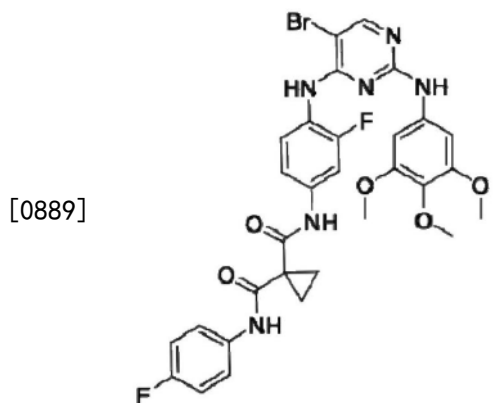
[0884] 7-[5-溴-4-(2-甲基氨基甲酰基-苯基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢-异喹啉鎓碘化物(A168)。合成程序与化合物A143的合成类似,区别在于使用2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺,得到作为灰白色固体的所需产物(14mg,27%)。观察到的[M+1]⁺:481.29。

[0885] 实施例74:化合物C28的合成



[0887] N-(4-((5-溴-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(C28)。将N-(4-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(0.220g,0.420mmol)和3,4,5-三甲氧基苯胺(115mg,0.630mmol)溶解在正丁醇(4ml)中,并在120℃加热直至通过LCMS检测到反应完成。将反应混合物真空浓缩并通过柱层析进行纯化。固体(125mg,44%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.31(s,1H),9.96(s,1H),9.58(s,1H),8.52(d,J=3.7Hz,1H),7.77(dd,J=12.8,2.3Hz,1H),7.59-7.63(m,2H),7.34-7.42(m,2H),7.08-7.15(m,2H),6.81(s,2H),3.47-3.55(m,9H),1.39-1.46(m,4H)。观察到的[M+1]⁺:670.10。

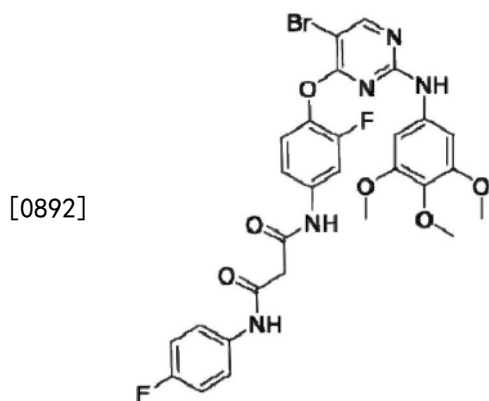
[0888] 实施例75:化合物E28的合成



[0890] N-(4-((5-溴-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-3-氟苯基)-N-

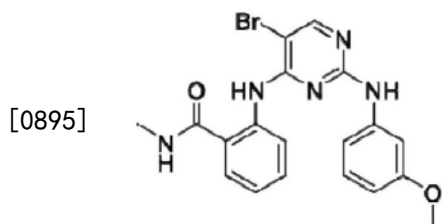
(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(E28)。将N-(4-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(97.1mg,0.186mmol)和3,4,5-三甲氧基苯胺(68.1mg,0.372mmol)溶解在正丁醇(4ml)中,并在回流下加热直至通过LCMS检测到反应完成。将反应混合物真空浓缩并通过柱层析进行纯化。固体(89mg,72%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 10.25(s,1H),9.97(s,1H),9.04(s,1H),8.41(s,1H),8.15(s,1H),7.59-7.67(m,2H),7.32-7.43(m,2H),7.11(m,2H),6.86(s,2H),5.82(s,1H),3.45-3.71(m,9H),1.44(m,4H)。观察到的[M+1]⁺:669.12。

[0891] 实施例76:化合物C29的合成



[0893] N¹-(4-((5-溴-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-N³-(4-氟苯基)丙二酰胺(C29)。将N¹-(4-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-N³-(4-氟苯基)丙二酰胺(135mg,0.271mmol)和3,4,5-三甲氧基苯胺(99.4mg,0.543mmol)溶解在正丁醇(4ml)中,并在120℃加热直至通过LCMS检测到反应完成。将反应混合物真空浓缩并通过柱层析进行纯化。固体(68mg,39%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.49(s,1H),10.26(s,1H),8.52(s,1H),7.73-7.77(m,1H),7.59(m,2H),7.33-7.41(m,2H),7.13(m,2H),6.80(s,2H),3.47-3.55(m,12H)。观察到的[M+1]⁺:644.11。

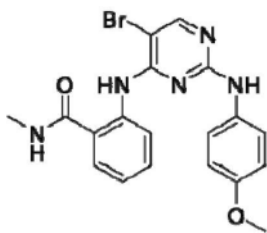
[0894] 实施例77:化合物E14的合成



[0896] 2-((5-溴-2-((3-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(E14)。类似于方法5a将2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(256mg,0.749mmol)和3-甲氧基苯胺(143mg,1.16mmol)在1:1丁醇/乙酸(2ml)中的溶液在120℃微波处理10min。将反应混合物真空浓缩,并将粗产物通过自动液相色谱进行纯化,得到作为固体的标题化合物(38mg,11%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.36(s,1H),9.40(s,1H),8.64-8.72(m,2H),8.27(s,1H),7.70(dd,J=8.2,1.4Hz,1H),7.41-7.46(m,1H),7.28(d,J=2.3Hz,1H),7.22(d,J=7.8Hz,1H),7.09-7.14(m,2H),6.51(m,1H),3.65(s,3H),2.77(d,J=4.6Hz,3H)。观察到的[M+1]⁺:428.06。

[0897] 实施例78:化合物E15的合成

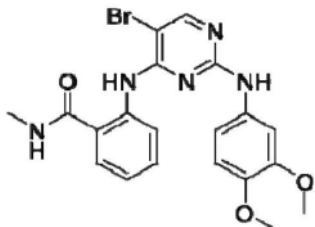
[0898]



[0899] 2-((5-溴-2-((4-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (E15)。类似于方法5a将2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (250mg, 0.732mmol) 和4-甲氧基苯胺 (135mg, 1.10mmol) 在正丁醇:AcOH (1:1, 6ml) 中的溶液在120℃加热10min。将反应混合物真空浓缩, 并将粗产物通过自动液相色谱进行纯化, 得到作为固体的标题化合物 (54mg, 17%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.30 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.62-8.70 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.68 (dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.07-7.11 (m, 1H), 6.82 (td, J=6.2, 3.7Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.77 (d, J=4.6Hz, 3H)。观察到的[M+1]⁺: 428.06。

[0900] 实施例79: 化合物E16的合成

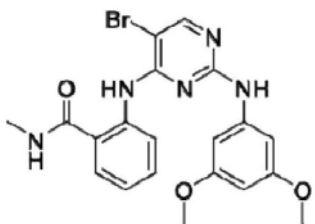
[0901]



[0902] 2-((5-溴-2-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (E16)。将2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (300mg, 0.878mmol) 和3,4-二甲氧基苯胺 (202mg, 1.32mmol) 在正丁醇:AcOH (1:1, 6ml) 中的溶液在120℃加热2h。然后将反应混合物真空浓缩, 并将粗产物通过自动液相色谱进行纯化, 得到作为棕褐色固体的标题化合物 (53mg, 13%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.36 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.64-8.71 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.69 (dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.07-7.19 (m, 3H), 6.82 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.66-3.71 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.77 (d, J=4.6Hz, 3H)。观察到的[M+1]⁺: 458.07。

[0903] 实施例80: 化合物E17的合成

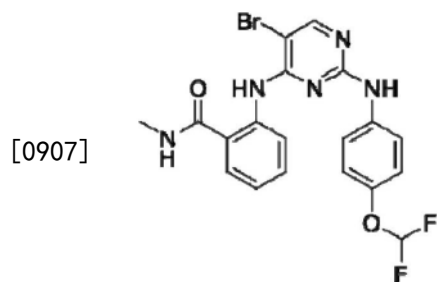
[0904]



[0905] 2-((5-溴-2-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (E17)。类似于方法5a, 将2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (300mg, 0.878mmol) 和3,5-二甲氧基苯胺 (202mg, 1.32mmol) 在正丁醇/AcOH (1:1, 6ml) 中的溶液在120℃加热2h。然后将反应混合物真空浓缩, 并将粗产物通过自动液相色谱进行纯化, 得到作为棕褐色固体的标题化合物 (53mg, 13%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.40 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.67-8.72 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.69 (dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.40-7.45 (m,

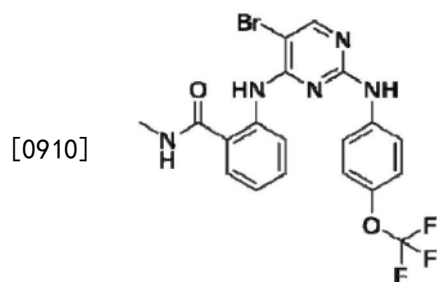
1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 6.90 (d, J=2.3Hz, 2H), 6.10 (t, J=2.3Hz, 1H), 3.63-3.68 (m, 6H), 2.77 (d, J=4.6Hz, 3H)。观察到的[M+1]⁺:458.07。

[0906] 实施例81:化合物E18的合成



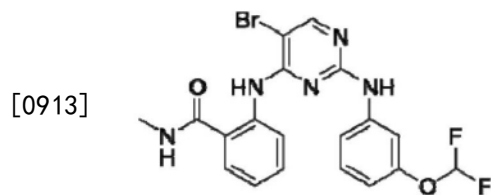
[0908] 2-((5-溴-2-((4-(二氟甲氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(E18)。将2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(300mg, 0.878mmol)和4-(二氟甲氧基)苯胺(0.16ml, 1.32mmol)在正丁醇/AcOH(1:1, 6ml)中的溶液在120℃加热2h。然后将反应混合物真空浓缩,并将粗产物通过自动液相色谱进行纯化,得到作为固体的标题化合物(82mg, 20%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.51 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.75 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.53 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.61 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.45 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.07-7.16 (m, 3H), 2.77 (d, J=4.6Hz, 3H)。观察到的[M+1]⁺:464.05。

[0909] 实施例82:化合物E19的合成



[0911] 2-((5-溴-2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(E19)。将2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(300mg, 0.878mmol)和4-(三氟甲氧基)苯胺(0.18ml, 1.34mmol)在正丁醇/AcOH(1:1, 6ml)中的溶液在120℃加热2h。然后将反应混合物真空浓缩,并将粗产物通过自动液相色谱进行纯化,得到作为固体的标题化合物(82mg, 19%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.34 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.71 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.58 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.69-7.73 (m, 3H), 7.44-7.53 (m, 1H), 7.22 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 2.77 (d, J=4.6Hz, 3H)。观察到的[M+1]⁺:482.04。

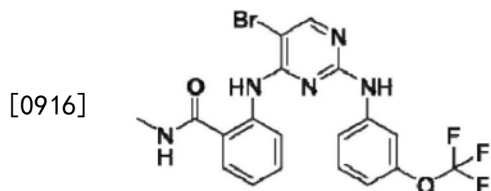
[0912] 实施例83:化合物E20的合成



[0914] 2-((5-溴-2-((3-(二氟甲氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(E20)。将2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(300mg, 0.878mmol)和3-(二氟

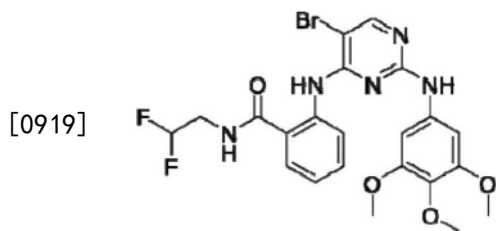
甲氧基) 苯胺 (210mg, 1.32mmol) 在正丁醇/AcOH (1:1, 6ml) 中的溶液在120℃加热2h。然后将反应混合物真空浓缩, 并将粗产物通过自动液相色谱进行纯化, 得到作为白色固体的标题化合物 (217mg, 53%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.36 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.72 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.70 (dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.59 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.25 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 6.71 (dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 2.77 (d, J=4.6Hz, 3H)。观察到的[M+1]⁺: 464.05。

[0915] 实施例84: 化合物E21的合成



[0917] 2-((5-溴-2-((3-(三氟甲氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (E21)。将2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (300mg, 0.878mmol) 和3-(三氟甲氧基) 苯胺 (233mg, 1.32mmol) 在正丁醇/AcOH (1:1, 6ml) 中的溶液在120℃加热2h。然后将反应混合物真空浓缩, 并将粗产物通过自动液相色谱进行纯化, 得到作为白色固体的标题化合物 (154mg, 36%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.34 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.73 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.52-8.57 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (dd, J=8.2, 1.4Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.2, 1.4Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.32 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 6.86 (d, J=7.8Hz, 1H), 2.77 (d, J=4.6Hz, 3H)。观察到的[M+1]⁺: 482.04。

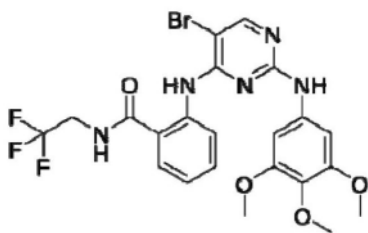
[0918] 实施例85: 化合物E22的合成



[0920] 2-((5-溴-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-(2,2-二氟乙基) 苯甲酰胺 (E22)。向2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-(2,2-二氟乙基) 苯甲酰胺 (260mg, 0.664mmol) 和3,4,5-三甲氧基苯胺 (243mg, 1.33mmol) 在正丁醇/AcOH (1:1, 6ml) 中的溶液在120℃加热2h。然后将反应混合物真空浓缩, 并将粗产物通过自动液相色谱进行纯化, 得到作为棕色固体的标题化合物 (183mg, 51%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.09 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.11 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.67 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.13 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 3.53-3.72 (m, 12H)。观察到的[M+1]⁺: 538.08。

[0921] 实施例86: 化合物E23的合成

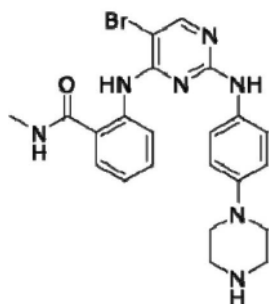
[0922]



[0923] 2-((5-溴-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺 (E23)。将2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺 (325mg, 0.793mmol) 和3,4,5-三甲氧基苯胺 (291mg, 1.59mmol) 在正丁醇/AcOH (1:1, 6ml) 中的溶液在120℃加热2h。然后将反应混合物真空浓缩, 并将粗产物通过自动层析进行纯化 (152mg, 34%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.92 (s, 1H), 9.37 (t, J=6.2Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.67 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 (dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 6.97 (s, 2H), 4.04-4.13 (m, 2H), 3.53-3.67 (m, 9H)。观察到的 [M+1]⁺: 556.07。

[0924] 实施例87: 化合物E24的合成

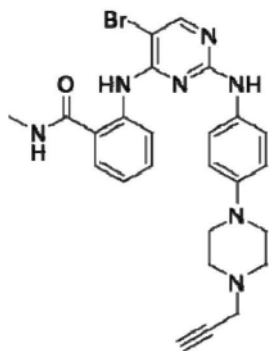
[0925]



[0926] 2-((5-溴-2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (E24)。将2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺 (0.700g, 2.05mmol) 和4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (710mg, 2.56mmol) 溶解在正丁醇/乙酸 (3:1, 8ml) 中。将反应混合物在85℃搅拌直至通过LCMS显示反应完成。将反应混合物冷却至室温并通过正相层析进行纯化, 得到作为棕褐色固体的Boc保护的中间体 (547mg, 46%)。将所述Boc保护的中间体用二噁烷中的4N HCl处理, 得到标题化合物 (54mg, 46%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.31 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.67 (d, J=21.5Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.69 (dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.7Hz, 3H), 7.09 (t, J=7.3Hz, 1H), 6.81 (d, J=9.2Hz, 2H), 3.34 (d, J=49.9Hz, 3H), 2.92-3.00 (m), 2.76-2.79 (m, 4H)。观察到的 [M+1]⁺: 482.18。

[0927] 实施例88: 化合物E25的合成

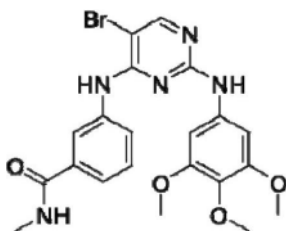
[0928]



[0929] 2-((5-溴-2-((4-(4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(E25)。合成程序与化合物A127的合成类似,区别在于使用2-((5-溴-2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(315mg,607 μ mol,1当量)代替2-[5-溴-2-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-N-甲基-苯甲酰胺,使用3-溴丙-1-炔(107mg,718 μ mol,1.18当量)代替2-氯-1-吗啉-4-基-乙酮,并使用碳酸钾(252mg,1.82mmol,3当量)代替二异丙基乙胺。将反应混合物在80℃下在DMF(5ml)中加热,以在处理和纯化后提供产物(152mg,48%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.31(s,1H),9.17(s,1H),8.65-8.70(m,2H),8.19(s,1H),7.68(dd,J=7.8,1.4Hz,1H),7.40-7.44(m,3H),7.07-7.11(m,1H),6.84(d,J=8.7Hz,2H),3.15(m),3.05(t,J=4.6Hz,4H),2.77(d,J=4.1Hz,3H),2.56(t,J=4.8Hz,4H)。观察到的[M+1]⁺:521.14。

[0930] 实施例89:化合物E26的合成

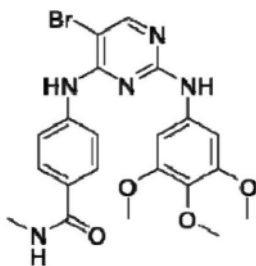
[0931]



[0932] 3-((5-溴-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(E26)。3-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺如下制备:按照方法4a将5-溴-2,4-二氯嘧啶(1.14g,4.99mmol)、3-氨基-N-甲基苯甲酰胺(600mg,4.0mmol)和碳酸钾(718mg,5.19mmol)在DMF(16ml)中在80℃反应4h,得到作为黄色固体的中间体化合物(1.265g,93%)。将3-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(300mg,0.878mmol)和3,4,5-三甲氧基苯胺(241mg,1.32mmol)在正丁醇/AcOH(3:1,4ml)中的溶液在120℃加热2h。然后将反应混合物真空浓缩,并将粗产物通过自动液相色谱进行纯化,得到作为紫色固体的标题化合物(203mg,47%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 9.23(s,1H),8.67(s,1H),8.30(d,J=4.6Hz,1H),8.24(s,1H),7.73(dd,J=15.1,8.7Hz,4H),6.95(s,2H),3.51-3.59(m,9H),2.72-2.75(m,3H)。观察到的[M+1]⁺:488.09。

[0933] 实施例90:化合物E27的合成

[0934]



[0935] 4-((5-溴-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(E27)。4-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺如下制备:按照方法4a将5-溴-2,4-二氯嘧啶(1.14g,4.99mmol)、4-氨基-N-甲基苯甲酰胺(600mg,4.0mmol)和碳酸钾(718mg,5.19mmol)在DMF(16ml)中在80℃反应4h,得到作为棕色固体的中间体化合物(1.239g,91%)。

[0936] 将4-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺(300mg,878 μ mol)和3,4,5-

三甲氧基苯胺 (241mg, 1.32mmol) 在正丁醇/AcOH (3:1, 4ml) 中的溶液在 120℃ 加热 2h。然后将反应混合物真空浓缩, 并将粗产物通过自动液相色谱进行纯化, 得到作为紫色固体的标题化合物 (285mg, 67%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.30 (d, J = 4.6Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 2.72 (d, J = 4.6Hz, 3H)。观察到的 [M+1]⁺: 488.09。

[0937] 未提供合成方案的化合物使用与上文提供的类似的方法来制备。

[0938] 尽管在本文中已示出并描述了本发明的优选实施方式, 但对于本领域技术人员来说, 显然这些实施方式仅仅作为实例提供。在不背离本发明的情况下, 本领域技术人员现在将想到大量变化、改变和替换。应该理解, 在实践本发明时可以使用本文描述的本发明的实施方式的各种不同替代方案。权利要求书旨在定义本发明的范围, 并且本发明覆盖在这些权利要求的范围之内的方法和结构及其等同物。