



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107417691 B

(45)授权公告日 2020.06.26

(21)申请号 201710147181.4

P·J·罗伯茨 F·X·塔瓦雷斯

(22)申请日 2014.03.14

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

(65)同一申请的已公布的文献号

代理人 陈文平 侯宝光

申请公布号 CN 107417691 A

(43)申请公布日 2017.12.01

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

C07D 487/20(2006.01)

61/798,772 2013.03.15 US

A61K 31/519(2006.01)

61/861,374 2013.08.01 US

A61P 35/02(2006.01)

61/911,354 2013.12.03 US

61/949,795 2014.03.07 US

(62)分案原申请数据

(56)对比文件

201480027263.X 2014.03.14

WO 2012061156 A1,2012.05.10,

US 2007207143 A1,2007.09.06,

CN 102186856 A,2011.09.14,

(73)专利权人 G1治疗公司

审查员 黄清昌

地址 美国北卡罗来纳州

(72)发明人 J·C·斯特鲁姆 J·E·比希

权利要求书1页 说明书173页 附图23页

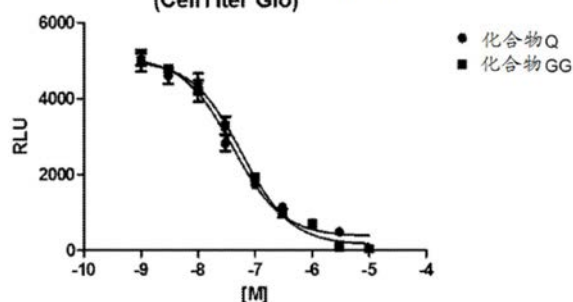
(54)发明名称

高效的抗赘生剂和抗增生剂

(57)摘要

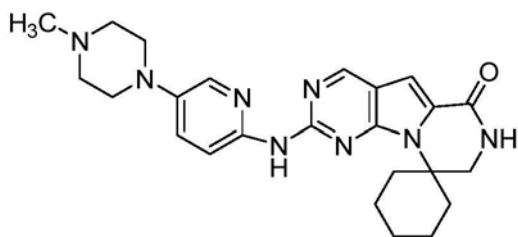
本发明涉及改善的用于治疗所选癌症和过度增生性病症的化合物和方法。

SupT1细胞中在96小时的细胞增殖分析
(CellTiter Glo)



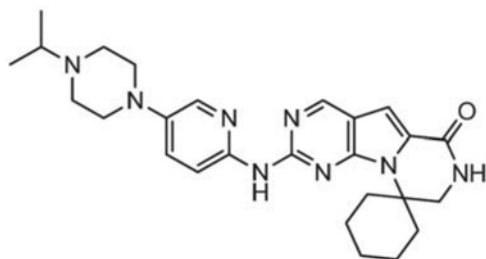
	化合物Q	化合物GG
IC50	4.027e-008	5.745e-008

1. 化合物T或其药学上可接受的盐在制备用于治疗主体的T细胞白血病的药物中的用途：



化合物 T。

2. 根据权利要求1所述的用途，其中所述T细胞白血病是急性淋巴母细胞性白血病。
3. 根据权利要求1所述的用途，其中所述T细胞白血病是慢性淋巴细胞性白血病。
4. 根据权利要求1所述的用途，其中所述主体是人类。
5. 根据权利要求2所述的用途，其中所述主体是人类。
6. 根据权利要求3所述的用途，其中所述主体是人类。
7. 化合物GG或其药学上可接受的盐在制备用于治疗主体的T细胞白血病的药物中的用途：



化合物 GG。

8. 根据权利要求7所述的用途，其中所述T细胞白血病是急性淋巴母细胞性白血病。
9. 根据权利要求7所述的用途，其中所述T细胞白血病是慢性淋巴细胞性白血病。
10. 根据权利要求7所述的用途，其中所述主体是人类。
11. 根据权利要求8所述的用途，其中所述主体是人类。
12. 根据权利要求9所述的用途，其中所述主体是人类。

高效的抗赘生剂和抗增生剂

[0001] 本申请为国际申请PCT/US2014/029274进入中国国家阶段的中国专利申请(申请号为201480027263.X,申请日为2014年3月14日,发明名称为“高效的抗赘生剂和抗增生剂”)的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请涉及且要求2013年3月15日提交的美国临时申请No. 61/798,772、2013年8月1日提交的美国临时申请No.61/861,374、2013年12月3日提交的美国临时申请No.61/911,354和2014年3月7日提出的美国临时申请No.61/949,795的权益。这些申请每一者整体以引用的方式并入本文中以达到所有目的。

[0004] 政府利益

[0005] 变态反应与传染病国家研究院(the National Institutes of Allergy and Infectious Disease)所颁予的资助5R44AI084284的支持,故美国政府在本发明中具有权利。

技术领域

[0006] 本发明涉及改善的用于治疗所选癌症和过度增生性病证的化合物和方法。

[0007] 发明背景

[0008] 癌症是一组通过不受控制的生长和扩散分类的疾病。2013年,美国预计诊断出大概160万例新的癌症病例,并预计美国超过50万人死于此病,每天约1,600人。Cancer Facts and Figures 2013,American Cancer Society。

[0009] 所有癌症都涉及控制细胞生长和分裂的基因的机能失调。虽然所有癌症都享有此特征,但癌症根据组织或细胞类型、哪个特定基因下调或上调、涉及到细胞周期的哪些方面、是否和哪些细胞表面受体加速生长、改变的代谢类型以及在治疗可接受的作用下癌细胞对哪些药物作出反应极大地变化。因此,癌症研究的关键目标之一为鉴别展示针对某些特定靶靶癌症高效的药物。非癌细胞过度增殖存在类似的问题。

[0010] 淋巴赘生物广泛分成前驱体淋巴赘生物以及成熟T细胞、B细胞或自然杀伤细胞(NK)赘生物。慢性白血病是血液和骨髓中可能显示原发性表现形式的疾病,而淋巴瘤典型地在髓外部位中发现,其中继发性事件在血液或骨骼中。一些成熟B细胞病症显示显性免疫分泌表现形式。

[0011] 估计2013年有超过79,000例新的淋巴瘤病例。淋巴瘤是作为一种类型白血球的淋巴细胞癌症。淋巴瘤分类为霍奇金氏或非霍奇金氏淋巴瘤。预期2013年有超过48,000例新的白血病病例。其根据细胞类型和生长速率分成四大群组:急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)以及慢性骨髓性白血病(CML)。

[0012] Francis Tavares提出并转让给G1 Therapeutics的W0 2012/061156 描述CDK抑制剂。还参见Francis Tavares提出并转让给G1 Therapeutics的W0 2013/148748,针对内酰胺激酶抑制剂。

[0013] 因此,正需要针对特定癌症和细胞过度增殖高效的化合物。

发明概要

[0014] 本发明包括任选地在药物组合物中,有效量的本文中描述的化合物或其药学上可接受的盐、前药或同位素变异体的用途,其用于治疗患有如本文中进一步描述的所选癌症、肿瘤、过度增生性病状或炎症或免疫病症的主体,典型地人类。一些公开的化合物针对T细胞增殖和/或B细胞增殖和/或NK细胞增殖高效。

[0015] 病症包括(但不限于)涉及T细胞增殖、外周耐受维持的病症、涉及不当的Th2细胞分化、T和/或B细胞成熟或存活、自然杀伤细胞发育或B细胞中免疫球蛋白类开关调节的病症。

[0016] 在一个实施方案中,本发明的化合物/方法与另一疗法组合使用以治疗T、B或NK异常细胞增殖、癌症或病症。第二疗法可以是免疫疗法。例如,化合物可以缀合于抗体、放射性剂或将化合物引导至患病或异常增殖细胞的其它靶向剂。在另一个实施方案中,化合物与另一药物或生物剂(例如抗体)组合使用以用组合或协同方法增加治疗的功效。在一个实施方案中,化合物可以与T细胞免疫接种一起使用, T细胞免疫接种典型地涉及用失活的自身反应性T细胞免疫接种以消除病原性自身反应性T细胞群体。在另一个实施方案中,化合物与双特异性T细胞衔接蛋白(BiTE)组合使用,双特异性T细胞衔接蛋白是设计成能同时结合于内源性T细胞和恶性细胞上的特定抗原的抗体,连接两种类型细胞。

[0017] 总之,本发明包括以下特征:

[0018] A) 选择性化合物、方法和组合物,其用作用于治疗T细胞癌症和其它T细胞介导的病症的化学治疗剂;

[0019] B) 选择性化合物、方法和组合物,其用作用于治疗B细胞癌症和其它B细胞介导的病症的化学治疗剂;

[0020] C) 选择性化合物、方法和组合物,其用作免疫抑制剂和抗炎剂;

[0021] D) 选择性化合物、方法和组合物,其针对自身免疫病症使用;

[0022] E) 如本文中描述的式I、II、III、IV和V的化合物,和其药学上可接受的组合物、盐和前药,其用于医学疗法;

[0023] F) 如本文中描述的式I、II、III、IV和V的化合物,和其药学上可接受的组合物、盐和前药,其针对T细胞癌症和其它T细胞介导的病症使用;

[0024] G) 如本文中描述的式I、II、III、IV和V的化合物,和其药学上可接受的组合物、盐和前药,其针对B细胞癌症和B细胞介导的病症使用;

[0025] H) 如本文中描述的式I、II、III、IV和V的化合物,和其药学上可接受的组合物、盐和前药,其用于治疗免疫病症或炎症病状;

[0026] I) 如本文中描述的式I、II、III、IV和V的化合物,和其药学上可接受的组合物、盐和前药,其用于治疗自身免疫病症;

[0027] J) 用于制备含有有效量的如本文中描述的式I、II、III、IV和V 的化合物的治疗产品的方法;

[0028] K) 一种用于制造意图用于治疗用途的式I、II、III、IV和V的药剂的方法;

[0029] L) 选择性化合物、方法和组合物,其中式I、II、III、IV和V的化合物与一种或多种其它治疗剂组合使用;和

[0030] M) 如本文中描述的式I、II、III、IV和V的化合物,和其药学上可接受的组合物、盐

和前药,其用于与另一种或多种其它治疗剂组合使用。

[0031] 附图简述

[0032] 图1-3说明适用于所述发明的化合物的R²的示例性实施方案。

[0033] 图4A-4C、5A-5D、6A-6C、7A-7 B和8A-8F说明适用于所述发明的化合物的核心结构的示例性实施方案。

[0034] 图9是展示用PD0332991 (圆形) 或化合物T (表1; 正方形) 处理的SupT1细胞 (人类T细胞成淋巴细胞白血病) 的细胞增殖的图。SupT1 细胞在Costar (Tewksbury, Massachusetts) 3093 96孔经组织培养物处理的白壁/透明底板中接种。进行从10uM至1nM的九点剂量反应连续稀释,并接着在四天后,如所指示,使用**CellTiter-Glo®**分析 (CTG; Promega, Madison, Wisconsin, United States of America),按照制造商建议,测定细胞活力。在BioTek (Winooski, Vermont) Synergy2多模板式读数器上读取板。将相对光单位 (RLU) 作为可变摩尔浓度的结果绘图,且使用Graphpad (LaJolla, California) Prism 5统计软件分析数据以确定每一化合物的IC₅₀。

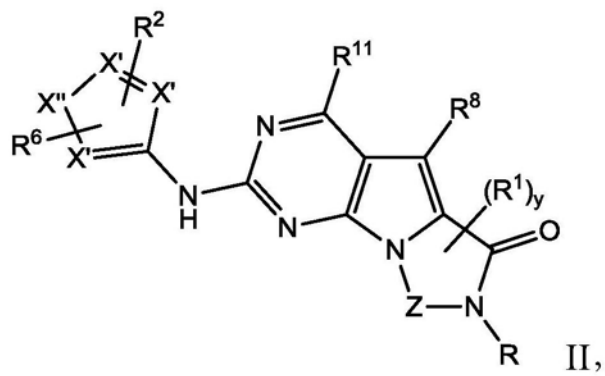
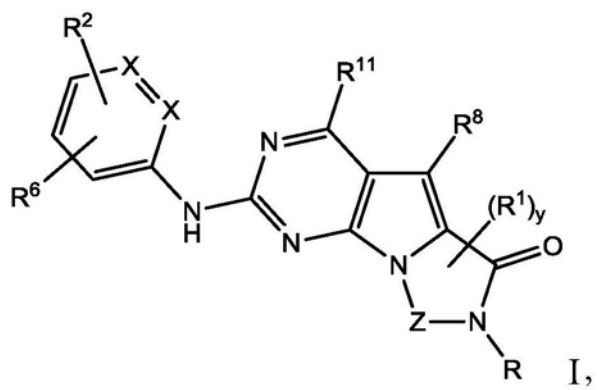
[0035] 图10是展示用化合物Q (表1; 圆形) 或化合物GG (表1; 正方形) 处理的SupT1细胞 (人类T细胞成淋巴细胞白血病) 的细胞增殖的图。SupT1细胞在Costar (Tewksbury, Massachusetts) 3093 96孔经组织培养物处理的白壁/透明底板中接种。进行从10uM至1nM的九点剂量反应连续稀释,并接着在四天后,如所指示,使用**CellTiter-Glo®**分析 (CTG; Promega, Madison, Wisconsin, United States of America),按照制造商建议,测定细胞活力。在BioTek (Winooski, Vermont) Synergy2多模板式读数器上读取盘。将相对光单位 (RLU) 作为可变摩尔浓度的结果绘图,且使用Graphpad (LaJolla, California) Prism 5统计软件分析数据以确定每一化合物的IC₅₀。

[0036] 发明详述

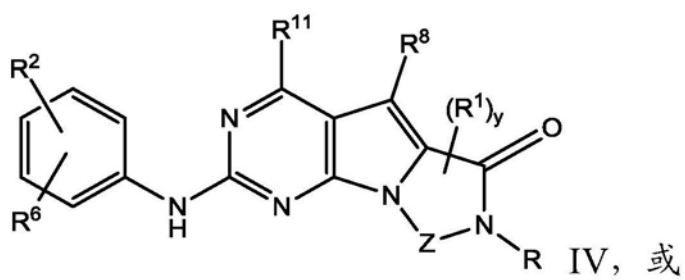
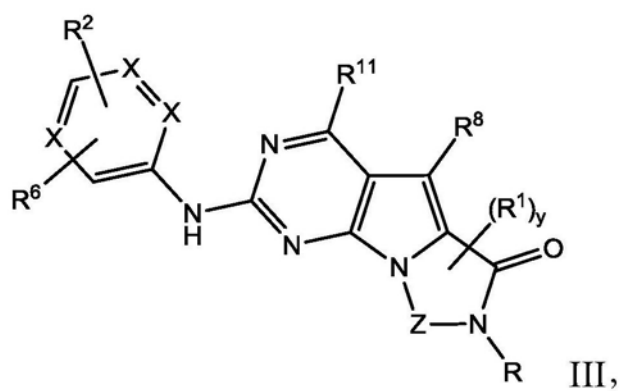
[0037] 本发明包括针对某些癌症和过度增生性病状高效的化合物和方法。具体地说,提供化合物和方法以治疗造血细胞,且尤其是T细胞、B细胞和NK细胞的癌症和增生性病症。所选活性化合物还适用于治疗炎症病症、自身免疫病状和免疫病症。

[0038] I. 活性化合物

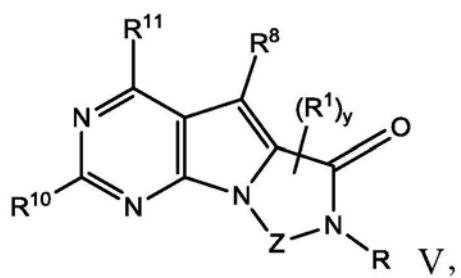
[0039] 在一个实施方案中,本发明是针对式I、II、III、IV或V的化合物或此类化合物的用途:



[0040]



[0041]



- [0042] 或其药学上可接受的盐；
- [0043] 其中：
- [0044] Z为 $-(CH_2)_x-$ ，其中x为1、2、3或4，或 $-O-(CH_2)_z-$ ，其中z为2、3或4；
- [0045] 每一X独立地为CH或N；
- [0046] 每一X'独立地为CH或N；
- [0047] X''独立地为CH₂、S或NH，经配置使得所述部分为稳定5元环；
- [0048] R、R⁸和R¹¹独立地为H、C₁-C₃烷基或卤烷基、环烷基或含有一个或多个选自N、O或S的杂原子的环烷基；-(亚烷基)_m-C₃-C₈环烷基、-(亚烷基)_m-芳基、-(亚烷基)_m-杂环基、-(亚烷基)_m-杂芳基、-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C(O)-NR³R⁴；-(亚烷基)_m-O-R⁵、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R⁵或-(亚烷基)_m-S(O)_n-NR³R⁴，其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个R基团取代，且其中两个结合于相同或相邻原子的R^x基团可以任选地组合形成环；
- [0049] 每一R¹独立地为芳基、烷基、环烷基或卤烷基，其中所述烷基、环烷基和卤烷基中的每一者任选地在链中包括代替碳的O或N杂原子且相邻环原子上或相同环原子上的两个R¹连同其连接的环原子任选地形成3-8元环；
- [0050] y为0、1、2、3或4；
- [0051] R²为-(亚烷基)_m-杂环基、-(亚烷基)_m-杂芳基、-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C(O)-NR³R⁴；-(亚烷基)_m-C(O)-O-烷基；-(亚烷基)_m-O-R⁵、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R⁵或-(亚烷基)_m-S(O)_n-NR³R⁴，其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个R^x基团取代，且其中两个结合于相同或相邻原子的R^x基团可以任选地组合形成环且其中m为0或1且n为0、1或2；
- [0052] R³和R⁴每次出现时独立地为：
- [0053] (i) 氢或
- [0054] (ii) 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基，其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个R^x基团取代，且其中两个结合于相同或相邻原子的R^x基团可以任选地组合形成环；或R³和R⁴连同其连接的氮原子可以组合形成在化合价容许的情况下任选地独立地经一个或多个R^x基团取代的杂环，且其中两个结合于相同或相邻原子的R^x基团可以任选地组合形成环；
- [0055] R⁵和R^{5*}每次出现时为
- [0056] (i) 氢或
- [0057] (ii) 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基，其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个R^x基团取代；
- [0058] R^x每次出现时独立地为卤基、氰基、硝基、氧代基、烷基、卤烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基、-(亚烷基)_m-OR⁵、-(亚烷基)_m-O-亚烷基-OR⁵、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R⁵、-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-CN、-(亚烷基)_m-C(O)-R⁵、-(亚烷基)_m-C(S)-R⁵、-(亚烷基)_m-C(O)-OR⁵、-(亚烷基)_m-O-C(O)-R⁵、-(亚烷基)_m-C(S)-OR⁵、-(亚烷基)_m-C(O)-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C(S)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(O)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(S)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(O)-R⁵、-

(亚烷基)_m-N(R³)-C(S)-R⁵、-(亚烷基)_m-O-C(O)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-O-C(S)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-SO₂-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-SO₂-R⁵、-(亚烷基)_m-N(R³)-SO₂-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(O)-OR⁵、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(S)-OR⁵或-(亚烷基)_m-N(R³)-SO₂-R⁵；其中：

[0059] 所述烷基、卤烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可以进一步独立地经一个或多个以下各基取代：

[0060] -(亚烷基)_m-CN、-(亚烷基)_m-OR⁵*、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R⁵*、-(亚烷基)_m-NR³*R⁴*、-(亚烷基)_m-C(O)-R⁵*、-(亚烷基)_m-C(=S)-R⁵*、-(亚烷基)_m-C(=O)-O-R⁵*、-(亚烷基)_m-OC(=O)-R⁵*、-(亚烷基)_m-C(S)-OR⁵*、-(亚烷基)_m-C(O)-NR³*R⁴*、-(亚烷基)_m-C(S)-NR³*R⁴*、-(亚烷基)_m-N(R³*)-C(O)-NR³*R⁴*、-(亚烷基)_m-N(R³*)-C(S)-NR³*R⁴*、-(亚烷基)_m-N(R³*)-C(O)-R⁵*、-(亚烷基)_m-N(R³*)-C(S)-R⁵*、-(亚烷基)_m-O-C(O)-NR³*R⁴*、-(亚烷基)_m-O-C(S)-NR³*R⁴*、-(亚烷基)_m-SO₂-NR³*R⁴*、-(亚烷基)_m-N(R³*)-SO₂-R⁵*、-(亚烷基)_m-N(R³*)-SO₂-NR³*R⁴*、-(亚烷基)_m-N(R³*)-C(O)-OR⁵*、-(亚烷基)_m-N(R³*)-C(S)-OR⁵*或-(亚烷基)_m-N(R³*)-SO₂-R⁵*，

[0061] n为0、1或2，且

[0062] m为0或1；

[0063] R³*和R⁴*每次出现时独立地为：

[0064] (i) 氢或

[0065] (ii) 烷基、烯基、炔基环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基，其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个R^x基团取代；或R³*和R⁴*连同其连接的氮原子可以组合形成在化合价容许的情况下任选地独立地经一个或多个R^x基团取代的杂环；且

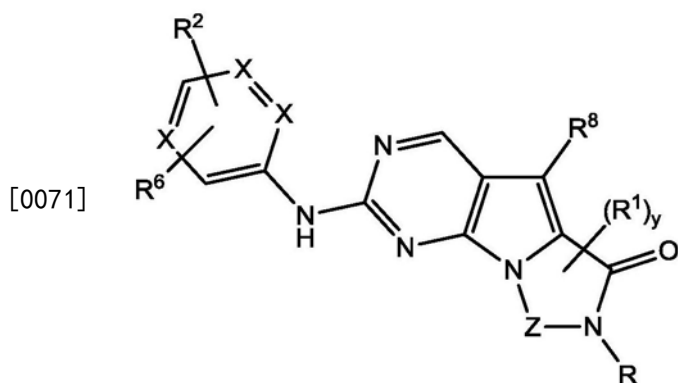
[0066] R⁶为H或低级烷基、-(亚烷基)_m-杂环基、-(亚烷基)_m-杂芳基、-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C(O)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-O-R⁵、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R⁵或-(亚烷基)_m-S(O)_n-NR³R⁴，其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个R^x基团取代，且其中两个结合于相同或相邻原子的R^x基团可以任选地组合形成环；且

[0067] R¹⁰为(i) NHR^A，其中R^A为未经取代或经取代的C₁-C₈烷基、环烷基烷基或-TT-RR、C₁-C₈环烷基或含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的环烷基；TT为未经取代或经取代的C₁-C₈烷基或C₃-C₈环烷基连接基团；且RR为羟基、未经取代或经取代的C₁-C₆烷氧基、氨基、未经取代或经取代的C₁-C₆烷基氨基、未经取代或经取代的二 C₁-C₆烷基氨基、未经取代或经取代的C₆-C₁₀芳基、包含一个或两个5或6元环和1-4个选自N、O和S杂原子的未经取代或经取代的杂芳基、未经取代或经取代的C₃-C₁₀碳环或包含一个或两个5或6元环和1-4个选自N、O和S杂原子的未经取代或经取代的杂环；或(ii) -C(O)-R¹²或-C(O)-O-R¹³，其中R¹²为NHR^A或R^A且R¹³为R^A；

[0068] 或其药学上可接受的盐、前药或同位素变体，例如部分或完全氘化形式。

[0069] 在一些方面，化合物具有式I或式II且R⁶不存在。

[0070] 在一些方面，化合物具有式III：



[0072] 且变数如针对式I和II的化合物和其药学上可接受的盐所定义。

[0073] 在一些方面, R^x 未经进一步取代。

[0074] 在一些方面, R^2 为-(亚烷基) $_m$ -杂环基、-(亚烷基) $_m$ -杂芳基、-(亚烷基) $_m$ - NR^3R^4 、-(亚烷基) $_m$ -C(O)- NR^3R^4 、-(亚烷基) $_m$ -O- R^5 、-(亚烷基) $_m$ -S(O) $_n$ - R^5 或-(亚烷基) $_m$ -S(O) $_n$ - NR^3R^4 , 其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个 R^x 基团取代, 且其中两个结合于相同或相邻原子的 R^x 基团可以任选地组合形成环且其中 m 为0 或1且 n 为0、1或2。

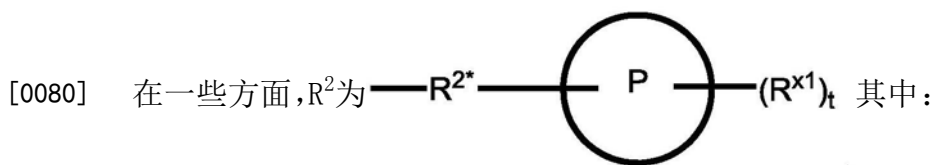
[0075] 在一些方面, R^8 为氢或 C_1 - C_3 烷基。

[0076] 在一些方面, R 为氢或 C_1 - C_3 烷基。

[0077] 在一些方面, R^2 为-(亚烷基) $_m$ -杂环基、-(亚烷基) $_m$ - NR^3R^4 、-(亚烷基) $_m$ -C(O)- NR^3R^4 、-(亚烷基) $_m$ -C(O)-O-烷基或-(亚烷基) $_m$ -OR 5 , 其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个 R^x 基团取代, 且其中两个结合于相同或相邻原子的 R^x 基团可以任选地组合形成环。

[0078] 在一些方面, R^2 为-(亚烷基) $_m$ -杂环基、-(亚烷基) $_m$ - NR^3R^4 、-(亚烷基) $_m$ -C(O)- NR^3R^4 、-(亚烷基) $_m$ -C(O)-O-烷基或-(亚烷基) $_m$ -OR 5 , 未经进一步取代。

[0079] 在一些方面, R^2 中的 m 为1。在另一方面, R^2 中的亚烷基为亚甲基。



[0081] R^{2*} 为键、亚烷基、-(亚烷基) $_m$ -O-(亚烷基) $_m$ -、-(亚烷基) $_m$ -C(O)-(亚烷基) $_m$ -、-(亚烷基) $_m$ -S(O) $_2$ -(亚烷基) $_m$ -和-(亚烷基) $_m$ -NH-(亚烷基) $_m$ -, 其中每一 m 独立地为0或1;

[0082] P 为4至8元单环或双环饱和杂环基;

[0083] 每一 R^{x1} 独立地为-(亚烷基) $_m$ -(C(O)) $_m$ -(亚烷基) $_m$ -(N(R^N)) $_m$ -(烷基) $_m$, 其中每一 m 独立地为0或1, 前提条件为至少一个 m 为1;-(C(O)) $_m$ -O-烷基;-(亚烷基) $_m$ -环烷基, 其中 m 为0或1;-(N(R^N))-环烷基;-(C(O))-环烷基;-(亚烷基) $_m$ -杂环基, 其中 m 为0或1;或-(N(R^N))-杂环基;-(C(O))-杂环基;-(S(O) $_2$)-(亚烷基) $_m$, 其中 m 为1或2, 其中:

[0084] R^N 为H、 C_1 至 C_4 烷基或 C_1 至 C_6 杂烷基, 且

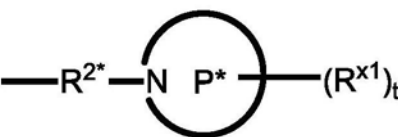
[0085] 其中两个 R^{x1} 可以连同 P 上其连接的可以为相同原子的原子形成环; 且

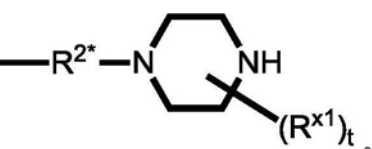
[0086] t 为0、1或2。

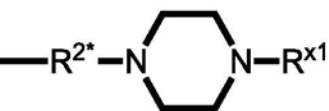
[0087] 在一些方面, 每一 R^{x1} 仅仅任选地经未经取代的烷基、卤素或羟基取代。

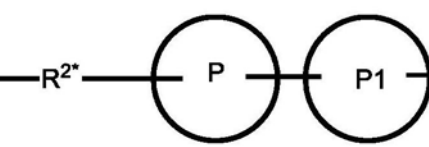
[0088] 在一些方面, R^{x1} 为氢或未经取代的 C_1 - C_4 烷基。

[0089] 在一些方面,至少一个 R^{x1} 为-(亚烷基) $_m$ -杂环基,其中 m 为0或1。

[0090] 在一些方面, R^2 为  ,
和杂环基。

[0091] 在一些方面, R^2 为  。

[0092] 在一些方面, R^2 为  。

[0093] 在一些方面, R^2 为  ,
其中:

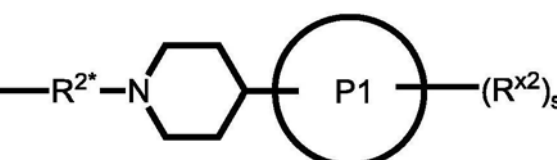
[0094] R^{2*} 为键、亚烷基、-(亚烷基) $_m$ -O-(亚烷基) $_m$ -、-(亚烷基) $_m$ -C(O)-(亚烷基) $_m$ -、-(亚烷基) $_m$ -S(O) $_2$ -(亚烷基) $_m$ -和-(亚烷基) $_m$ -NH-(亚烷基) $_m$ - ,其中每一 m 独立地为0或1;

[0095] P 为4至8元单环或双环饱和杂环基;

[0096] $P1$ 为4至6元单环饱和杂环基;

[0097] 每一 R^{x2} 独立地为氢或烷基;且

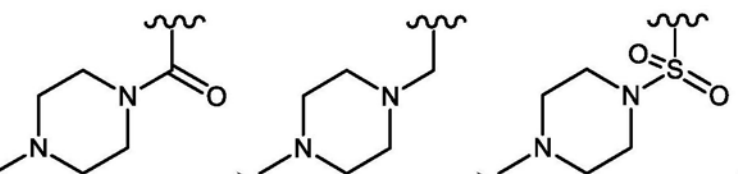
[0098] s 为0、1或2。

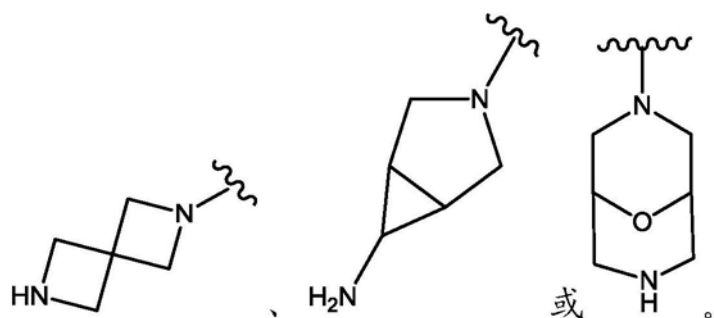
[0099] 在一些方面, R^2 为  。

[0100] 在一些方面, $P1$ 包括至少一个氮。

[0101] 在一些方面,在任何先前方面的 R^{2*} 中的任何亚烷基未经进一步取代。

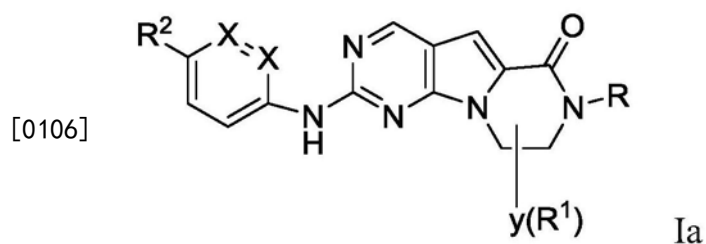
[0102] 在一些方面, R^2 选自图1-3中描绘的结构。

[0103] 在一些方面, R^2 为  ,



[0104] 在一些方面,化合物具有通式I且更具体地说,图4-8中通用结构之一,其中变数如先前所定义。

[0105] 在一些方面,化合物具有通式Ia:



[0107] 其中 R^1 、 R^2 、R和y如先前所定义。

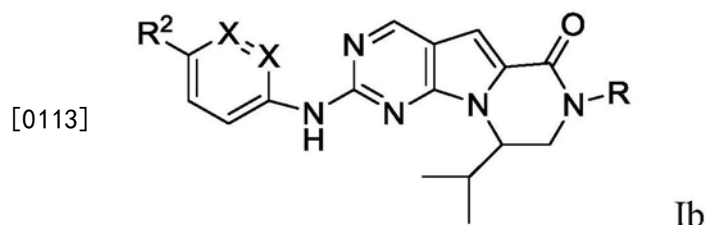
[0108] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ia且R为烷基。

[0109] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ia且R为H。

[0110] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ia且 R^2 为 $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$ 其中P*为4至8元单环或双环饱和杂环基且 R^{2*} 、 R^{x1} 和t如先前所定义。

[0111] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ia且 R^2 为 $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$ 其中P*为4至8元单环或双环饱和杂环基, R^{x1} 为氢或未经取代的 $\text{C}_1\text{--C}_4$ 烷基且 R^{2*} 如先前所定义。

[0112] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ib:



[0114] 其中 R^2 和R如先前所定义。

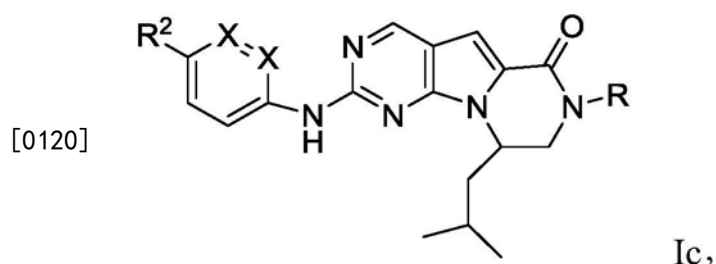
[0115] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ib且R为烷基。

[0116] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ib且R为H。

[0117] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ib且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}-\text{N} \begin{array}{c} \bigcirc \\ P^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ 其中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基且 R^{2*} 、 R^{x1} 和 t 如先前所定义。

[0118] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ib且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}-\text{N} \begin{array}{c} \bigcirc \\ P^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ 其中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基, R^{x1} 为氢或 C_1 - C_4 烷基且 R^{2*} 如先前所定义。

[0119] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ic:



[0121] 其中 R^2 和 R 如先前所定义。

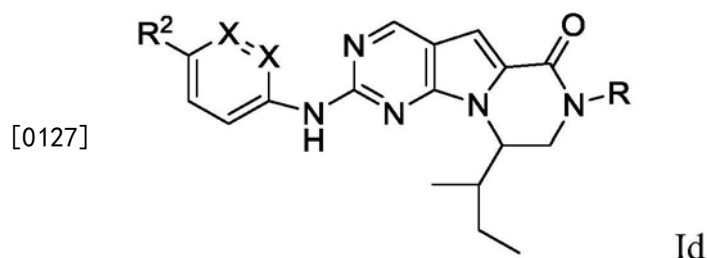
[0122] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ic且 R 为烷基。

[0123] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ic且 R 为H。

[0124] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ic且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}-\text{N} \begin{array}{c} \bigcirc \\ P^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ 其中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基且 R^{2*} 、 R^{x1} 和 t 如先前所定义。

[0125] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ic且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}-\text{N} \begin{array}{c} \bigcirc \\ P^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ 其中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基, R^{x1} 为氢或 C_1 - C_4 烷基且 R^{2*} 如先前所定义。

[0126] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Id:



[0128] 其中 R^2 和 R 如先前所定义。

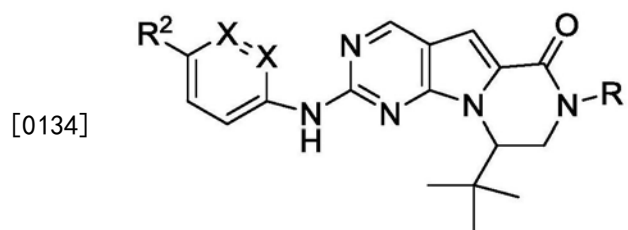
[0129] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Id且 R 为烷基。

[0130] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Id且 R 为H。

[0131] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Id且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}\text{---}N \text{---} \bigcirc P^* \text{---} (R^{x1})_t$ 其
中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基且 R^{2*} 、 R^{x1} 和 t 如先前所定义。

[0132] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Id且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}\text{---}N \text{---} \bigcirc P^* \text{---} (R^{x1})_t$ 其
中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基, R^{x1} 为氢或 C_1 - C_4 烷基且 R^{2*} 如先前所定义。

[0133] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ie:



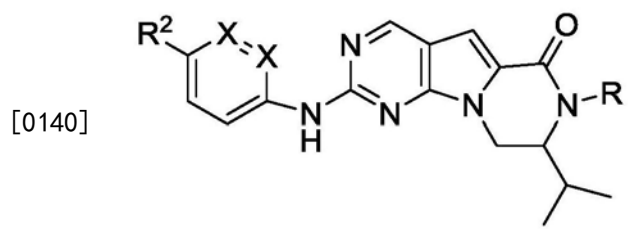
[0135] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ie且 R 为烷基。

[0136] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ie且 R 为 H 。

[0137] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ie且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}\text{---}N \text{---} \bigcirc P^* \text{---} (R^{x1})_t$ 其
中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基且 R^{2*} 、 R^{x1} 和 t 如先前所定义。

[0138] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ie且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}\text{---}N \text{---} \bigcirc P^* \text{---} (R^{x1})_t$ 其
中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基, R^{x1} 为氢或 C_1 - C_4 烷基且 R^{2*} 如先前所定义。

[0139] 在一些实施方案中,所述化合物具有式If:



[0141] 在一些实施方案中,所述化合物具有式If且 R 为烷基。

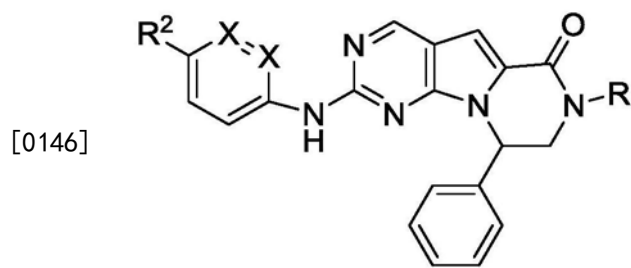
[0142] 在一些实施方案中,所述化合物具有式If且 R 为 H 。

[0143] 在一些实施方案中,所述化合物具有式If且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}\text{---}N \text{---} \bigcirc P^* \text{---} (R^{x1})_t$ 其
中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基且 R^{2*} 、 R^{x1} 和 t 如先前所定义。

[0144] 在一些实施方案中,所述化合物具有式If且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}\text{---}N \begin{array}{c} \bigcirc \\ P^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ 其

中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基, R^{x1} 为氢或 $C_1\text{--}C_4$ 烷基且 R^{2*} 如先前所定义。

[0145] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ig:



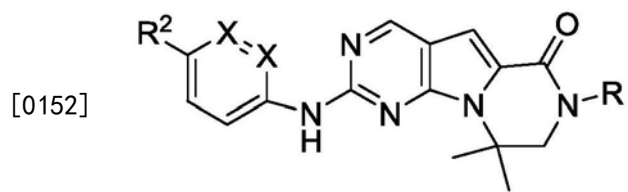
[0147] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ig且R为烷基。

[0148] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ig且R为H。

[0149] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ig且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}\text{---}N \begin{array}{c} \bigcirc \\ P^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ 其
中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基且 R^{2*} 、 R^{x1} 和t如先前所定义。

[0150] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ig且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}\text{---}N \begin{array}{c} \bigcirc \\ P^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ 其
中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基, R^{x1} 为氢或 $C_1\text{--}C_4$ 烷基且 R^{2*} 如先前所定义。

[0151] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ih:



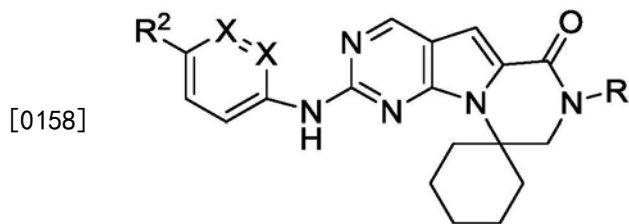
[0153] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ih且R为烷基。

[0154] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ih且R为H。

[0155] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ih且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}\text{---}N \begin{array}{c} \bigcirc \\ P^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ 其
中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基且 R^{2*} 、 R^{x1} 和t如先前所定义。

[0156] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ih且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}\text{---}N \begin{array}{c} \bigcirc \\ P^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ 其
中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基, R^{x1} 为氢或 $C_1\text{--}C_4$ 烷基且 R^{2*} 如先前所定义。

[0157] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ii:



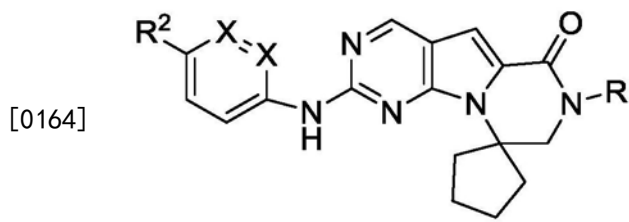
[0159] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ii且R为烷基。

[0160] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ii且R为H。

[0161] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ii且R²为 $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$ 其中P*为4至8元单环或双环饱和杂环基且R^{2*}、R^{x1}和t如先前所定义。

[0162] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ii且R²为 $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$ 其中P*为4至8元单环或双环饱和杂环基,R^{x1}为氢或C₁-C₄烷基且R^{2*}如先前所定义。

[0163] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ij:



[0165] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ij且R为烷基。

[0166] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ij且R为H。

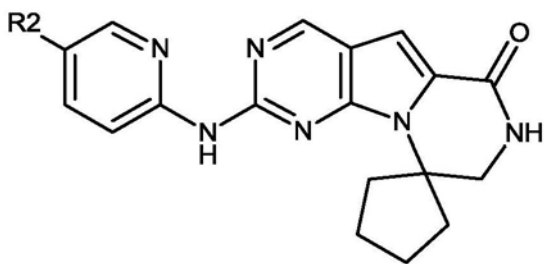
[0167] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ij且R²为 $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$ 其中P*为4至8元单环或双环饱和杂环基。

[0168] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ij且R²为 $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$ 其中P*为4至8元单环或双环饱和杂环基,R^{x1}为氢或C₁-C₄烷基。

[0169] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ij且R为H,且两个X均为N。

[0170] 在一些实施方案中,所述化合物具有以下结构:

[0171]

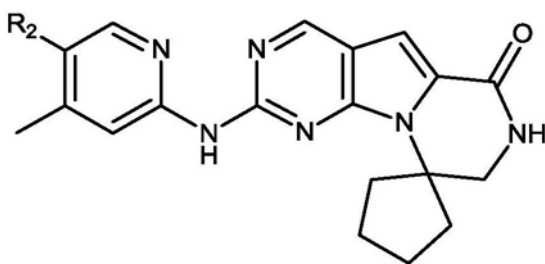


[0172] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ik且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{smallmatrix} \circ \\ \text{P}^* \end{smallmatrix} \text{---} (R^{x1})_t$ 其
中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基。

[0173] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Ik且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{smallmatrix} \circ \\ \text{P}^* \end{smallmatrix} \text{---} (R^{x1})_t$ 其
中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基, R^{x1} 为氢或 $C_1\text{--}C_4$ 烷基。

[0174] 在一些实施方案中,所述化合物具有式I1:

[0175]

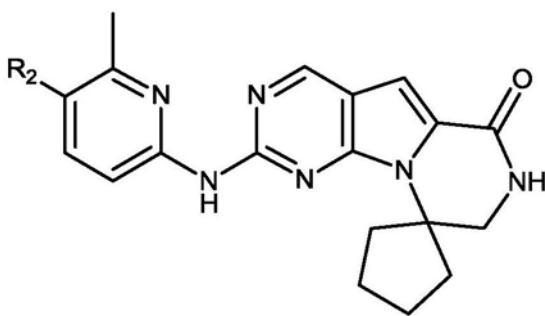


[0176] 在一些实施方案中,所述化合物具有式I1且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{smallmatrix} \circ \\ \text{P}^* \end{smallmatrix} \text{---} (R^{x1})_t$ 其
中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基。

[0177] 在一些实施方案中,所述化合物具有式I1且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{smallmatrix} \circ \\ \text{P}^* \end{smallmatrix} \text{---} (R^{x1})_t$ 其
中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基, R^{x1} 为氢或 $C_1\text{--}C_4$ 烷基。

[0178] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Im:

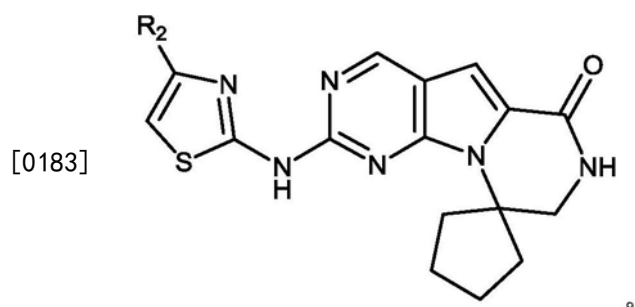
[0179]



[0180] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Im且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{array}{c} \bigcirc \\ P^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ 其
中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基。

[0181] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Im且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{array}{c} \bigcirc \\ P^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ 其
中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基, R^{x1} 为氢或 C_1 - C_4 烷基。

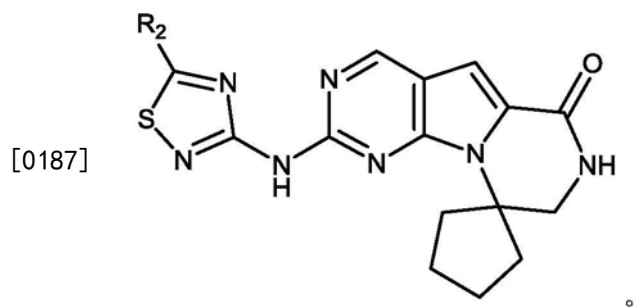
[0182] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIa:



[0184] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIa且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{array}{c} \bigcirc \\ P^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$,
其中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基。

[0185] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIa且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{array}{c} \bigcirc \\ P^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$,
其中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基, R^{x1} 为氢或 C_1 - C_4 烷基。

[0186] 在一些实施方案中,所述化合物具有式IIb:

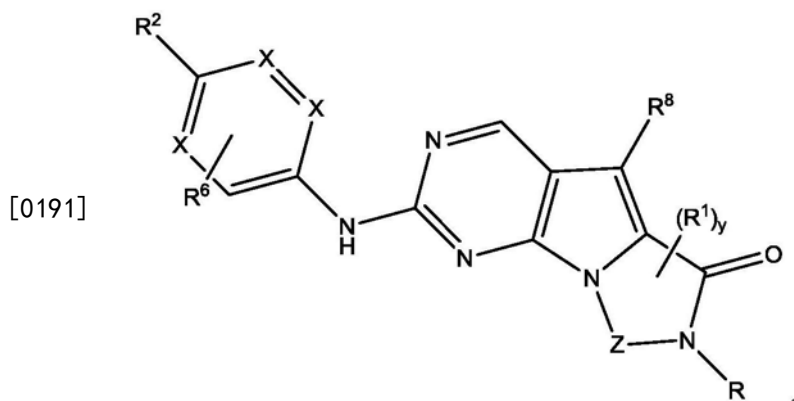


[0188] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Im且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{array}{c} \bigcirc \\ P^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ 其
中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基。

[0189] 在一些实施方案中,所述化合物具有式Im且 R^2 为 $\text{---}R^{2*}-N \text{---} \bigcirc P^* \text{---} (R^{x1})_t$ 其

中 P^* 为4至8元单环或双环饱和杂环基, R^{x1} 为氢或 C_1 - C_4 烷基。

[0190] 在一些方面,活性化合物为:



[0192] 同位素取代

[0193] 本发明包括化合物和具有量超过同位素天然丰度(即富集)的所需原子同位素取代的化合物的使用。同位素是具有相同的原子序数但不同的质量数,即质子数目相同但中子数目不同的原子。通过一般实例且不限于,可以在所述结构中任何地方使用氢的同位素,例如氘(2H) 和氚(3H)。或者或另外,可以使用碳的同位素,例如 ^{13}C 和 ^{14}C 。一种优选同位素取代是在分子上一个或多个位置氘取代氢以改善药物的性能。氘可以在代谢期间键断裂的位置中结合(α -氘动力学同位素效应)或紧靠或接近键断裂位点结合(β -氘动力学同位素效应)。

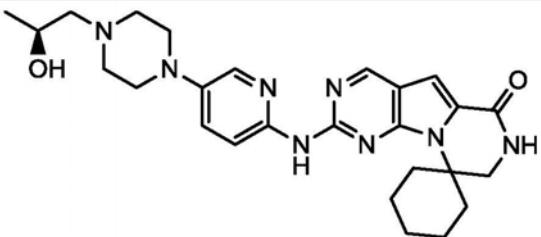
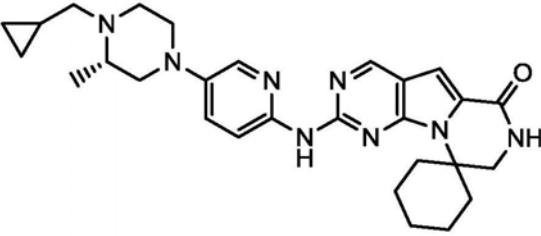
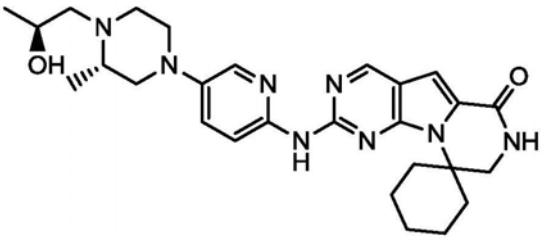
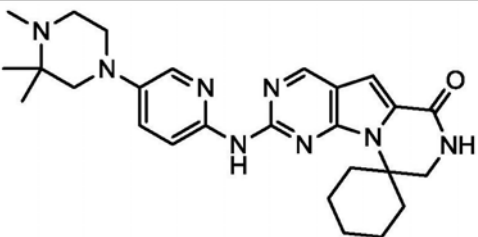
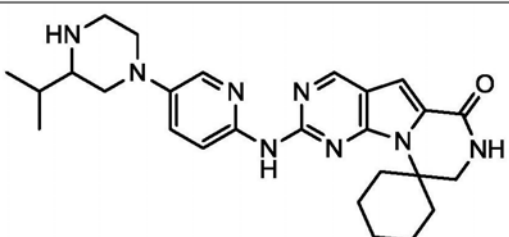
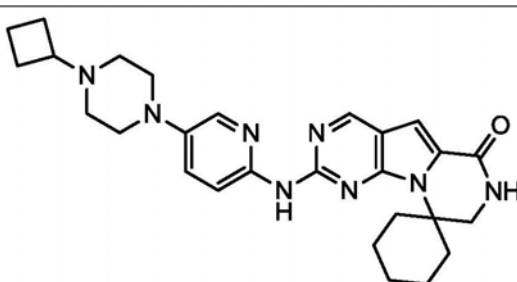
[0194] 经例如氘的重同位素取代可以提供某些由代谢稳定性更大产生的治疗优点,例如体内半衰期延长或所需剂量减少。在代谢分解位点氘取代氢可以降低该键代谢的速率或消除。在氢原子可以存在的化合物的任何位置,氢原子可以是氢的任何同位素,包括氕(1H)、氘(2H) 和氚(3H)。因此,除非上下文清楚地另外规定,否则本文中提及化合物涵盖所有潜在的同位素形式。

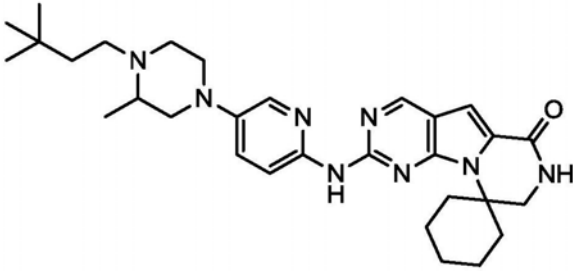
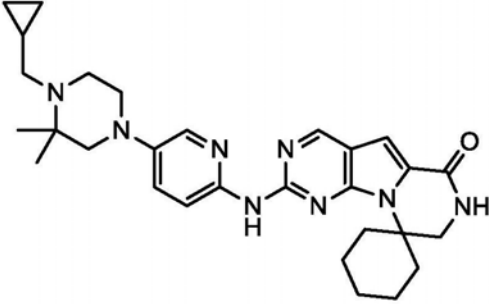
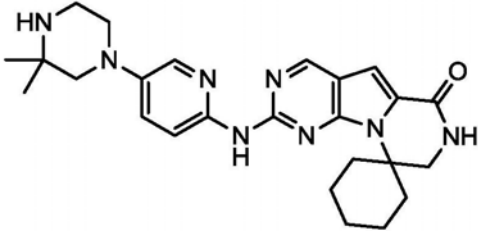
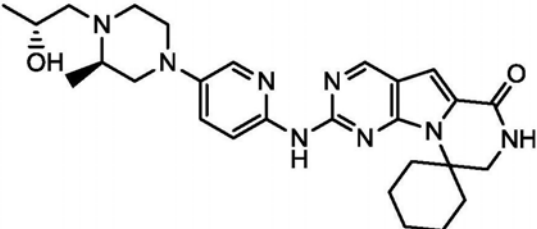
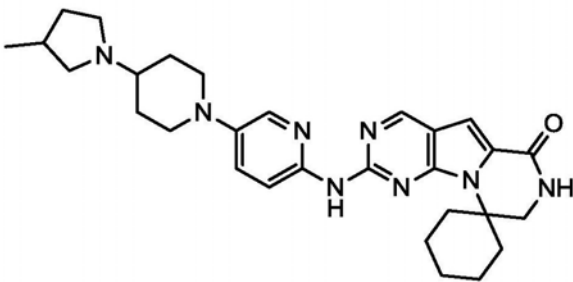
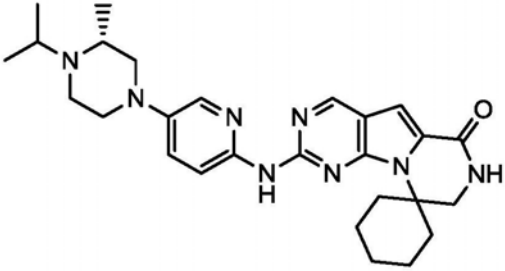
[0195] 术语“同位素标记”类似物是指作为“氘化类似物”、“ ^{13}C -标记类似物”或“氘化/ ^{13}C 标记类似物”的类似物。术语“氘化类似物”意指本文中描述的化合物,其中H-同位素,即氢/氕(1H)经H同位素(即氘(2H))取代。氘取代可以是部分或完全的。部分氘取代意指至少一个氢经至少一个氘取代。在某些实施方案中,同位素在任何相关位置90%、95%或99%或更多富集同位素。在一些实施方案中,其是在预定位置90%、95%或99%富集的氘。

[0196] 在本发明内且可以用于所公开的治疗方法和组合物中的其它特定化合物包括下表1中所列出的结构。

[0197] 表1:抗增生剂和抗增生剂的示例性非限制性结构

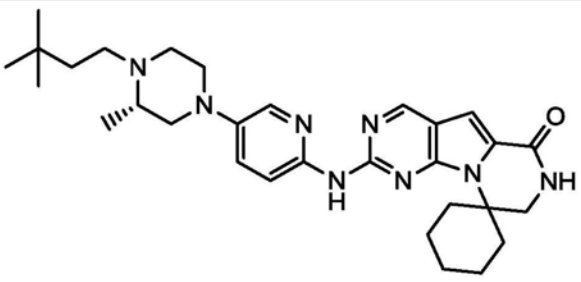
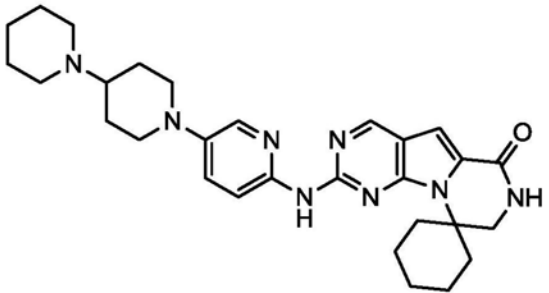
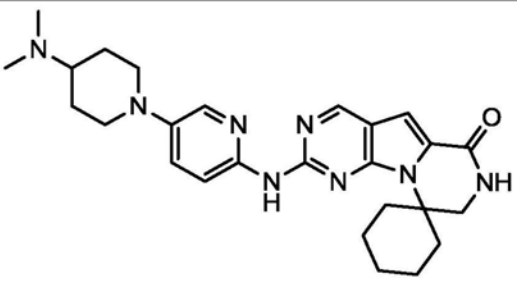
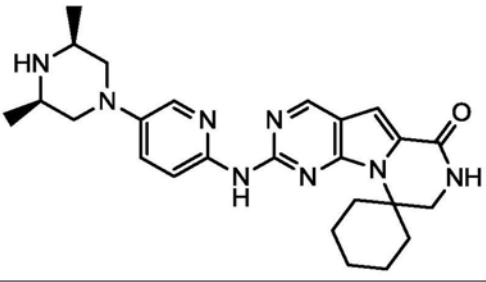
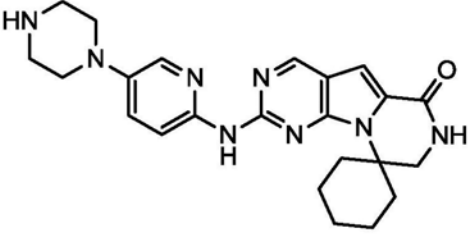
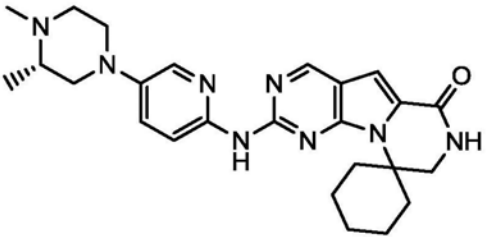
[0198]

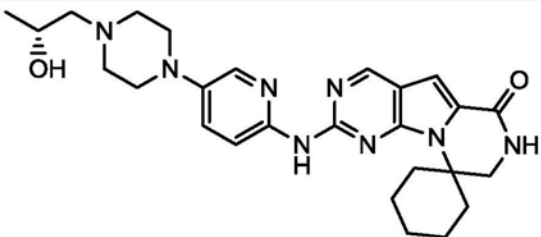
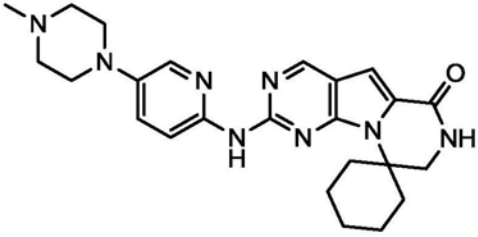
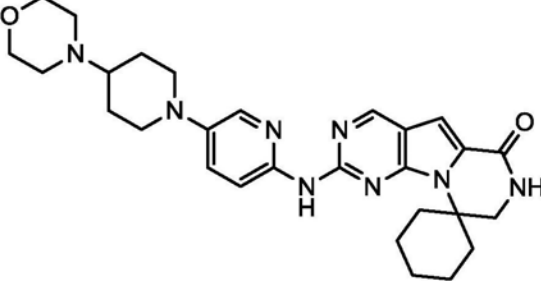
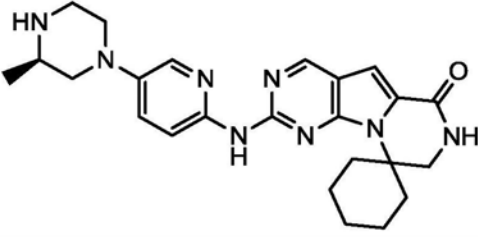
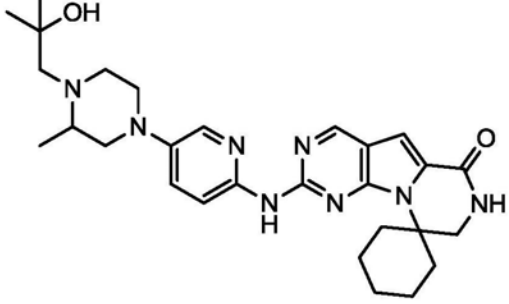
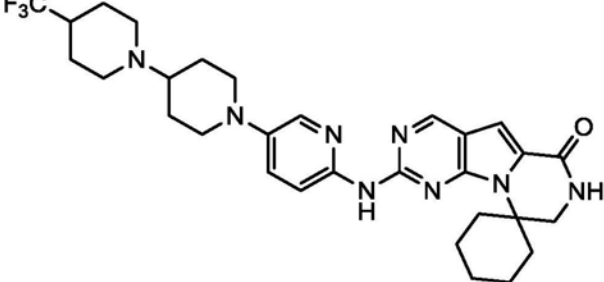
结构参考	结构
A	
B	
C	
D	
E	
F	

结构参考	结构
G	
H	
I	
J	
K	
L	

[0199]

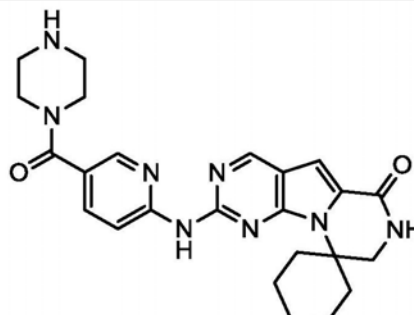
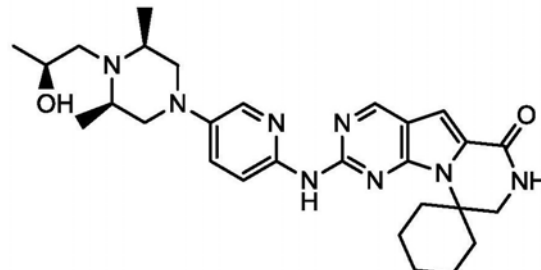
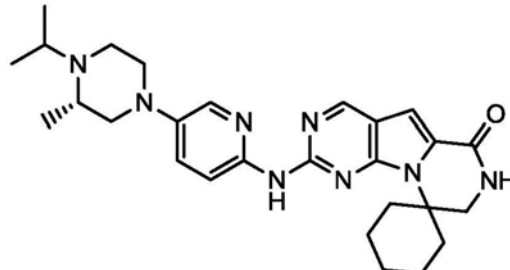
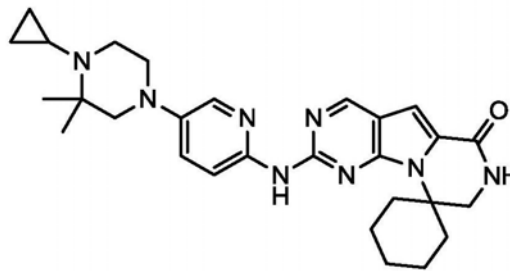
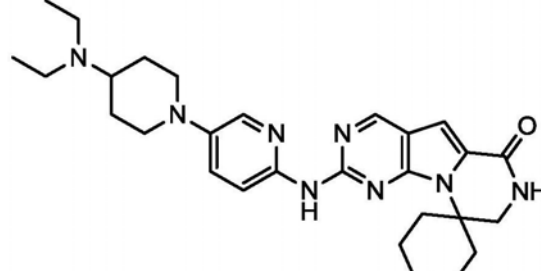
[0200]

结构参考	结构
M	
N	
O	
P	
Q	
R	

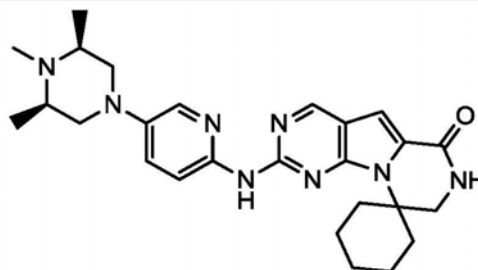
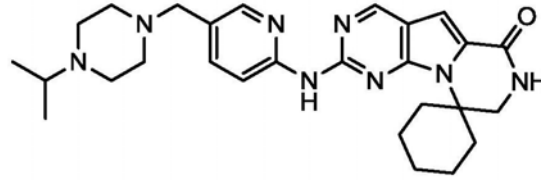
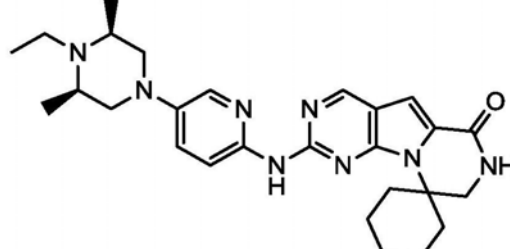
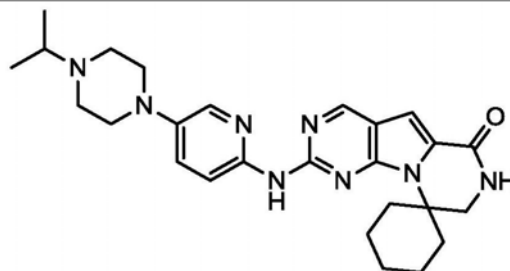
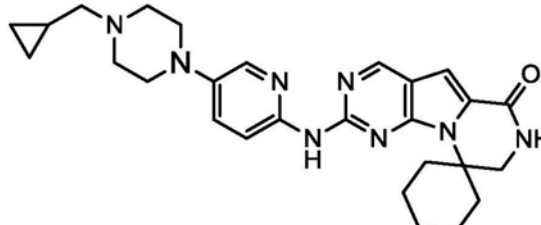
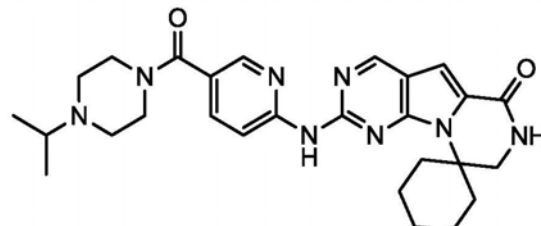
结构参考	结构
S	
T	
U	
V	
W	
X	

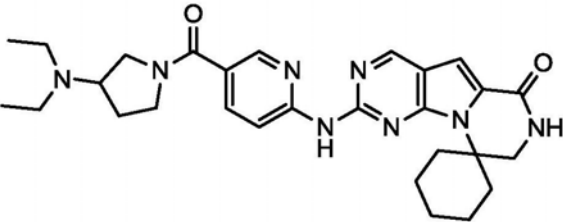
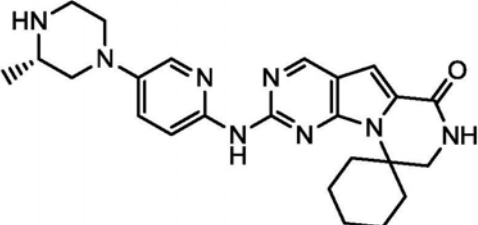
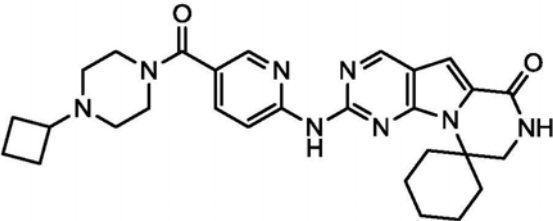
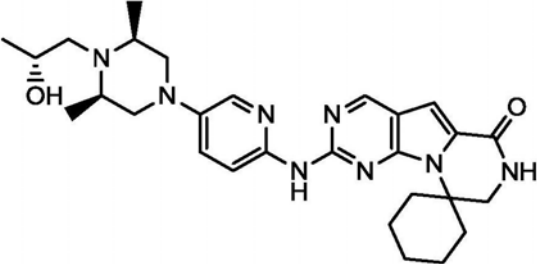
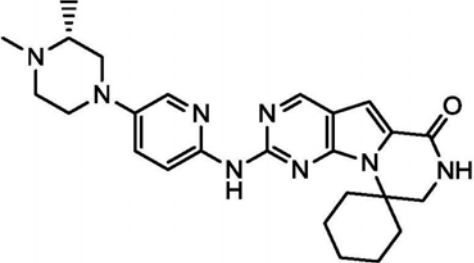
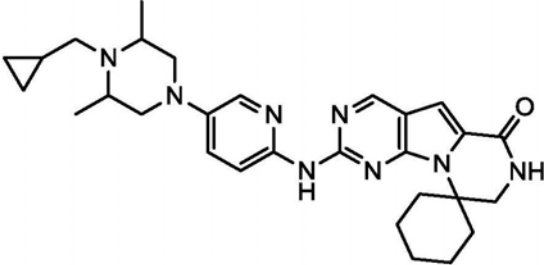
[0201]

[0202]

结构参考	结构
Y	
Z	
AA	
BB	
CC	

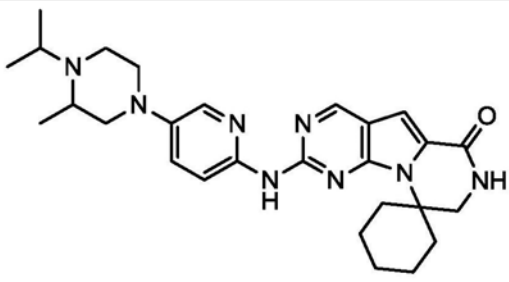
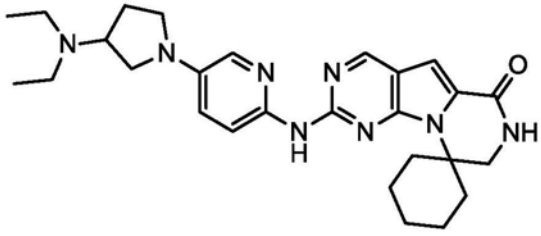
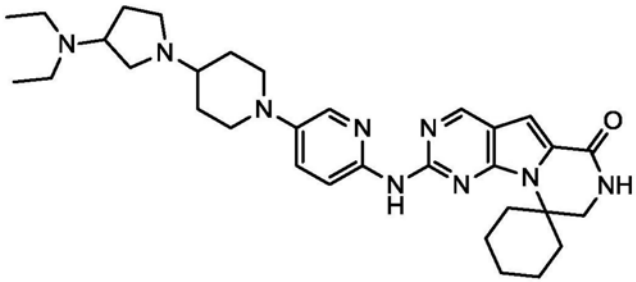
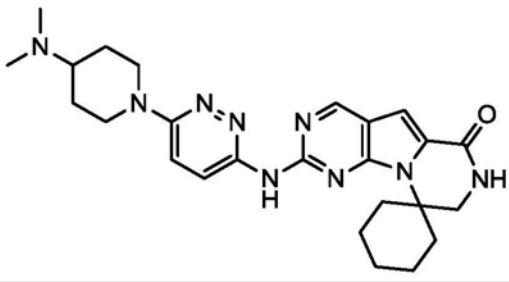
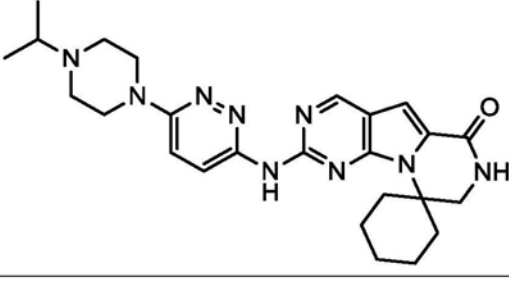
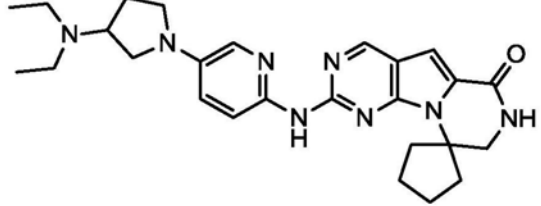
[0203]

结构参考	结构
DD	
EE	
FF	
GG	
HH	
II	

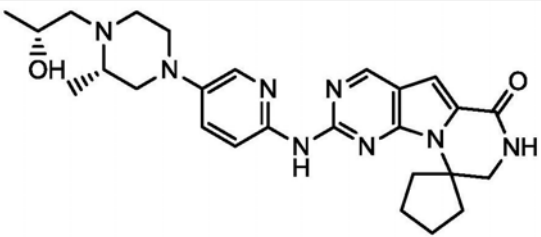
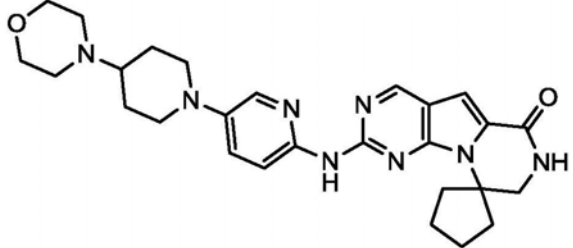
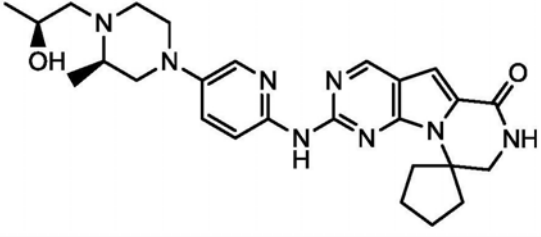
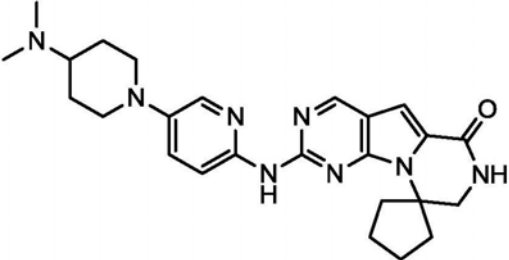
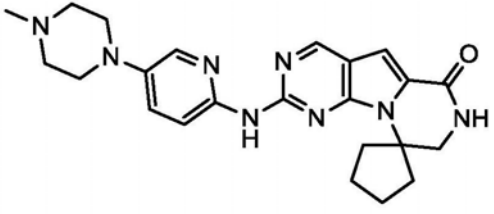
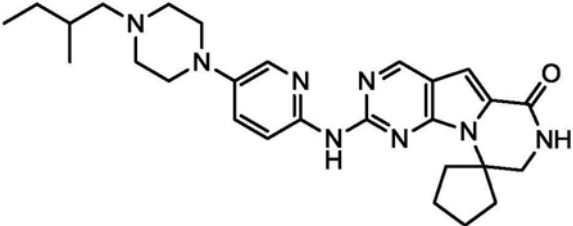
结构参考	结构
JJ	
KK	
LL	
MM	
NN	
OO	

[0204]

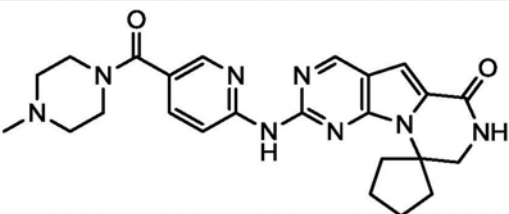
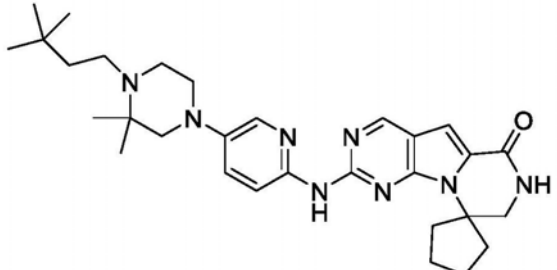
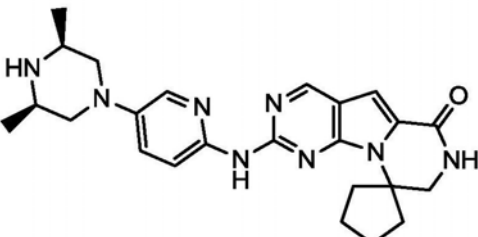
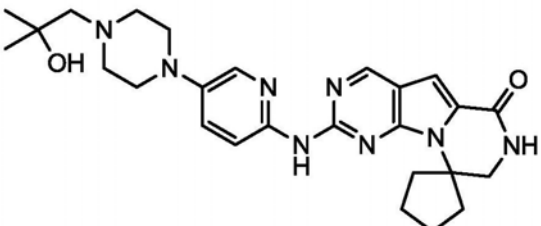
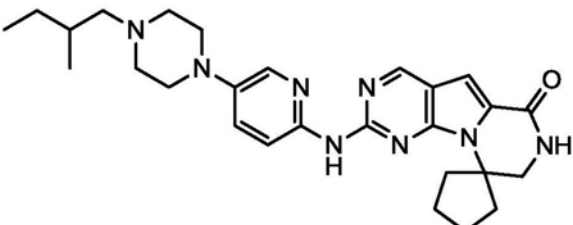
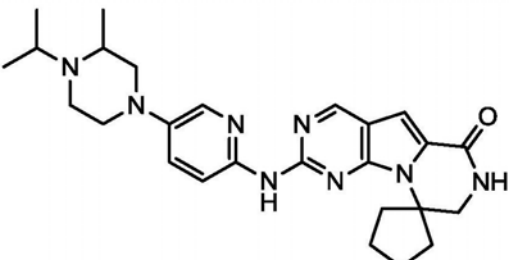
[0205]

结构参考	结构
PP	
QQ	
RR	
SS	
TT	
UU	

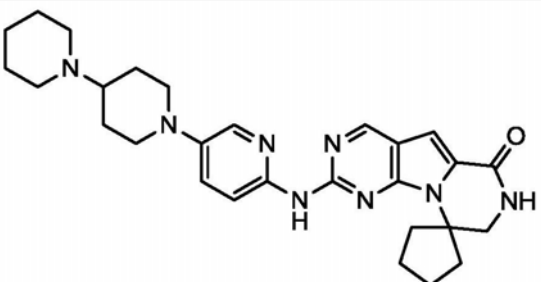
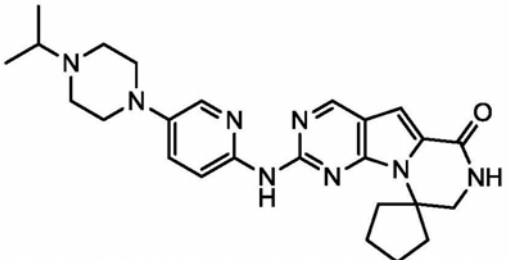
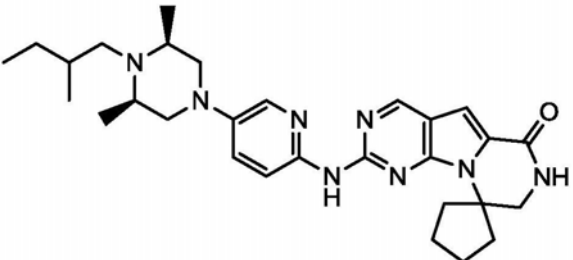
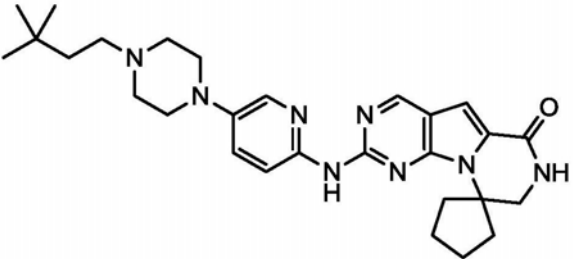
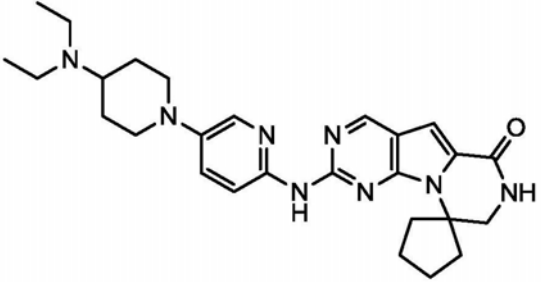
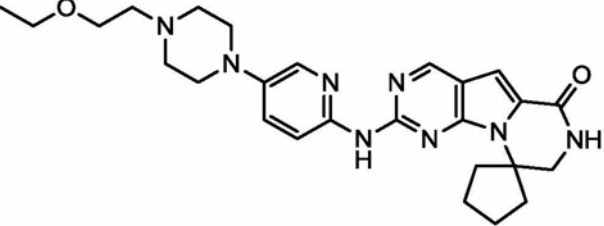
[0206]

结构参考	结构
VV	
WW	
XX	
YY	
ZZ	
AAA	

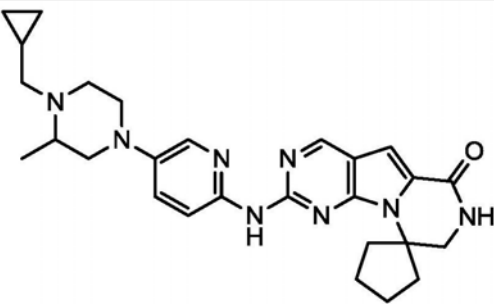
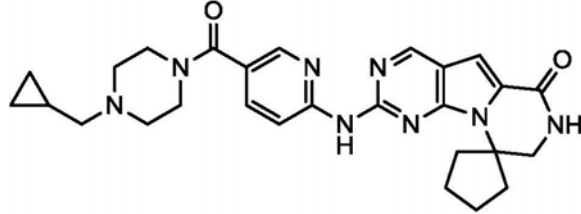
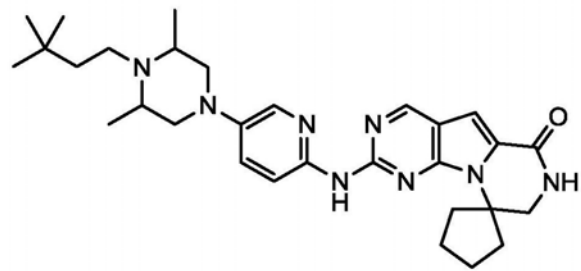
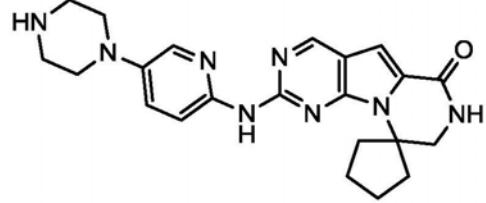
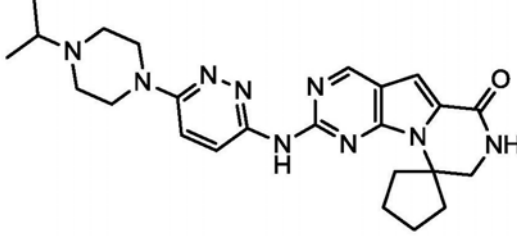
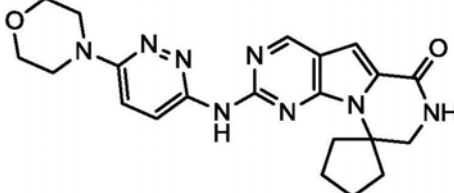
[0207]

结构参考	结构
BBB	
CCC	
DDD	
EEE	
FFF	
GGG	

[0208]

结构参考	结构
HHH	
III	
JJJ	
KKK	
LLL	
MMM	

[0209]

结构参考	结构
NNN	
OOO	
PPP	
QQQ	
RRR	
SSS	

[0210]

结构参考	结构
TTT	
UUU	
VVV	
WWW	
XXX	

[0211] 定义

[0212] 除非另有说明,否则用于本申请,包括说明书和权利要求书中的以下术语具有以下给出的定义。除非上下文另外清楚地规定,否则如本说明书和随附权利要求书中所用,单数“一(a/an)”和“所述”包括复数个指示物。标准化学术语的定义可见于参考资料中,包括 Carey和Sundberg (2007) Advanced Organic Chemistry第5版A和B卷, Springer Science+ Business Media LLC, New York。除非另外指明,否则本发明的实施将采用合成有机化学、质谱分析、色谱的制备和分析法、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学的常规方法。有机化学的常规方法包括以下中包括的方法: March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第6版, M.B. Smith和J. March, John Wiley&Sons,

Inc., Hoboken, NJ, 2007。

[0213] 单独或在例如“卤烷基”和“烷基氨基”等其它术语内的术语“烷基”涵盖具有一个至约十二个碳原子的直链或支链基团。“低级烷基”具有一个至约六个碳原子。此类基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基等等。术语“亚烷基”涵盖桥连二价直链和支链烷基。实例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基等等。

[0214] 术语“烯基”涵盖具有至少一个碳-碳双键和两个至约十二个碳原子的直链或支链基团。“低级烯基”具有两个至约六个碳原子。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、烯丙基、丙烯基、丁烯基和4-甲基丁烯基。术语“烯基”和“低级烯基”涵盖具有“顺式”和“反式”取向或者“E”和“Z”取向的基团。

[0215] 术语“炔基”表示具有至少一个碳-碳三键并具有两个至约十二个碳原子的直链或支链基团。“低级炔基”具有两个至约六个碳原子。此类基团的实例包括炔丙基、丁炔基等等。

[0216] 烷基、烯基和炔基可以任选地经一个或多个例如卤基、羟基、硝基、氨基、氰基、卤烷基、芳基、杂芳基、杂环基等官能团取代。

[0217] 术语“烷基氨基”涵盖“N-烷基氨基”和“N,N-二烷基氨基”，其中氨基对应地独立地经一个烷基和两个烷基取代。“低级烷基氨基”具有一个或两个具有一个至六个碳原子的烷基附接到氮原子。适合的烷基氨基可以是单烷基氨基或二烷基氨基，例如N-甲基氨基、N-乙基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基等等。

[0218] 术语“卤基”意指卤素，例如氟、氯、溴或碘原子。

[0219] 术语“卤烷基”涵盖其中烷基碳原子的任一个或多个经如上定义的一个或多个卤基取代的基团。实例包括单卤烷基、二卤烷基和多卤烷基，包括全卤烷基。举个例子，单卤烷基可以在基团内具有碘基、溴基、氯基或氟基原子。二卤烷基和多卤烷基可以具有两个或超过两个相同卤基原子或不同的卤基的组合。“低级卤烷基”涵盖具有1-6个碳原子的基团。卤烷基的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。“全氟烷基”意指所有氢原子经氟原子置换的烷基。实例包括三氟甲基和五氟乙基。

[0220] 单独或组合的术语“芳基”意指含有一个或两个环的碳环芳香族系统，其中此类环可以依稠合方式附接在一起。术语“芳基”涵盖芳族基，例如苯基、萘基、茚基、四氢萘基和茚满基。更优选的芳基是苯基。所述“芳基”可以具有1个或更多个取代基，例如低级烷基、羟基、卤基、卤烷基、硝基、氰基、烷氧基、低级烷基氨基等等。芳基可以任选地经例如卤基、羟基、硝基、氨基、氰基、卤烷基、芳基、杂芳基、杂环基等一个或多个官能团取代。

[0221] 术语“杂环基”（或“杂环”）涵盖饱和和部分饱和含杂原子环基，其中杂原子可以选自氮、硫和氧。杂环包含单环6-8元环以及5-16元双环系统（其可以包括桥连稠合和螺稠合双环系统）。其不包括含有-O-O-、-O-S-或-S-S-部分的环。所述“杂环基”可以具有1个至3个取代基，例如羟基、Boc、卤基、卤烷基、氰基、低级烷基、低级芳烷基、氧代基、低级烷氧基、氨基、低级烷基氨基等等。

[0222] 饱和杂环基的实例包括含有1至4个氮原子的饱和3至6元杂单环基[例如吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡咯啉基、哌嗪基]；含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的饱和3至6

元杂单环基[例如吗啉基];含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的饱和3至6元杂单环基[例如噻唑烷基]。部分饱和杂环基的实例包括二氢噻吩基、二氢吡喃基、二氢呋喃基、二氢噻唑基等等。

[0223] 部分饱和和饱和杂环基的具体实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡咯啉基、吡唑烷基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、噻唑烷基、二氢噻吩基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烷基、吡啶基、异吡啶基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、异色满基、色满基、1,2-二氢喹啉基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-喹啉基、2,3,4,4a,9,9a-六氢-1H-3-氮杂-茚基、5,6,7-三氢-1,2,4-三唑并[3,4-a]异喹啉基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、苯并[1,4]二噁烷基、2,3-二氢-1H-1λ'-苯并[d]异噻唑-6-基、二氢吡喃基、二氢呋喃基和二氢噻唑基等等。

[0224] 杂环基还包括杂环基与芳基稠合/缩合的基团:含有1至5个氮原子的缩合杂环基,例如吡啶基、异吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、吡唑基、苯并三唑基、四氢吡嗪基[例如四唑并[1,5-b]吡嗪基];含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的不饱和缩合杂环基[例如苯并噁唑基、苯并噁二唑基];含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的不饱和缩合杂环基[例如苯并噻唑基、苯并噻二唑基];和含有1至2个氧或硫原子的饱和、部分饱和和不饱和缩合杂环基[例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二噁烷基和二氢苯并呋喃基]。

[0225] 术语“杂芳基”表示含有一个或多个选自O、N和S的群组的杂原子的芳基环系统,其中环氮和硫原子任选地氧化且氮原子任选地季铵化。实例包括含有1至4个氮原子的不饱和5至6元杂单环基,例如吡咯基、咪唑基、吡唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基[例如4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基];含有氧原子的不饱和5至6元杂单环基,例如吡喃基、2-呋喃基、3-呋喃基等;含有硫原子的不饱和5至6元杂单环基,例如2-噻吩基、3-噻吩基等;含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的不饱和5至6元杂单环基,例如噁唑基、异噁唑基、噁二唑基[例如1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基];含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的不饱和5至6元杂单环基,例如噻唑基、噻二唑基[例如1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基]。

[0226] 术语“杂芳基烷基”表示经杂芳基取代的烷基。实例包括吡啶基甲基和噻吩基乙基。

[0227] 术语“磺酰基”无论单独使用或与其它术语相联,例如烷基磺酰基,均对应表示二价基-SO₂-。

[0228] 术语“羧基(carboxy或carboxyl)”无论单独使用或与其它术语一起使用,例如“羧基烷基”,均表示-C(=O)-OH。

[0229] 术语“羰基”无论单独使用或与其它术语一起使用,例如“氨基羰基”,均表示-C(=O)-。

[0230] 术语“氨基羰基”表示式-C(=O)-NH₂的酰胺基。

[0231] 术语“杂环烷基”涵盖经杂环基取代的烷基。实例包括哌啶基甲基和吗啉基乙基。

[0232] 术语“芳基烷基”涵盖经芳基取代的烷基。实例包括苯甲基、二苯甲基和苯乙基。所述芳基烷基中的芳基可以另外经卤基、烷基、烷氧基、卤烷基和卤烷氧基取代。

[0233] 术语“环烷基”包括具有3至10个碳的饱和碳环基团。低级环烷基包括C₃-C₆环。实例

包括环戊基、环丙基和环己基。环烷基可以任选地经例如卤基、羟基、硝基、氨基、氰基、卤烷基、芳基、杂芳基、杂环基等一个或多个官能团取代。

[0234] 术语“环烷基烷基”涵盖经环烷基取代的烷基。“低级环烷基烷基”是附接到具有一个至六个碳原子的烷基的环烷基。实例包括环己基甲基。所述基团中的环烷基可以另外经卤基、烷基、烷氧基和羟基取代。

[0235] 术语“环烯基”包括具有一个或多个碳-碳双键的碳环基团，包括“环烷基二烯基”化合物。实例包括环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基和环庚二烯基。

[0236] 术语“包含”意指开放性，包括所指示的组分但不排除其它要素。

[0237] 如本文所用，术语“氧代基”涵盖用双键附接的氧原子。

[0238] 如本文所用，术语“硝基”涵盖-NO₂。

[0239] 如本文所用，术语“氰基”涵盖-CN。

[0240] 如本文所用，术语“前药”意指当体内施用主体时转变为母体药物的化合物。如本文所用，术语“母体药物”意指适用于治疗主体，典型地人类中本文中描述的任何病症，或控制或改善与本文中描述的任何生理性或病理性病症有关的根本原因或症状的任何本发明所述的化合物。前药可以用于实现任何所期望的作用，包括增强母体药物的特性或改善母体药物的药物或药物动力学特性。存在前药策略，其提供了调节母体药物的体内产生的条件的选择，所有都视为包括在本文中。前药策略的非限制性实例包括以下的共价附接：可去除基团或基团的可去除部分，例如(但不限于)酰化、磷酸化、磷酰基化、氨基磷酸酯衍生物、酰胺化、还原、氧化、酯化、烷基化、其它羧基衍生物、硫氧基或砷衍生物、羰化或酸酐。

[0241] 术语“主体”是指个体，优选哺乳动物，例如人类。术语“主体”可以包括家养动物(例如猫、狗等)、家畜(例如牛、马、猪、绵羊、山羊等)、实验动物(例如小鼠、猴、兔、大鼠、天竺鼠等)和鸟。

[0242] 所选癌症、肿瘤、过度增生性病状以及炎症和免疫病症的治疗方法

[0243] 在某些方面，本发明包括任选地在药物组合物中，有效量的本文中描述的化合物或其药学上可接受的盐、前药或同位素变异体的用途，其用于治疗患有所选癌症、肿瘤、过度增生性病状或炎症或免疫病症的主体，典型地人类。一些公开的化合物针对T细胞增殖高效。在T细胞癌症和异常增殖的药物缺乏下，此类用途的鉴别代表这些疾病的医学疗法的相当大的改善。

[0244] T细胞、B细胞和/或NK细胞的异常增殖可以引起各类疾病，例如癌症、增生病症和炎症/免疫疾病。罹患任何这些病症的主体(例如人类)可以用有效量的如本文中描述的化合物治疗以实现症状减少(缓和剂)或原发疾病减少(疾病调节剂)。

[0245] 实例包括T细胞或NK细胞淋巴瘤，例如(但不限于)：外周T细胞淋巴瘤；多形性大细胞淋巴瘤，例如多形性淋巴瘤激酶(ALK)阳性、ALK阴性多形性大细胞淋巴瘤或原发性皮肤多形性大细胞淋巴瘤；血管免疫母细胞性淋巴瘤；皮肤T细胞淋巴瘤，例如蕁样肉芽肿、塞泽里综合症(Sézary syndrome)、原发性皮肤多形性大细胞淋巴瘤、原发性皮肤CD30+ T细胞淋巴瘤组织增生病症；原发性皮肤侵袭性嗜表皮CD8+细胞毒性T细胞淋巴瘤；原发性皮肤 γ - δ T细胞淋巴瘤；原发性皮肤小/中等CD4+ T细胞淋巴瘤和淋巴瘤样丘疹病；成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)；母细胞性NK细胞淋巴瘤；肠病类型T细胞淋巴瘤；血脾 γ - δ T细胞淋巴瘤；成淋巴细胞性淋巴瘤；鼻NK/T细胞淋巴瘤；治疗相关的T细胞淋巴瘤；例如在实体器官或骨

髓移植后出现的淋巴瘤;T细胞幼淋巴细胞性白血病;T细胞大粒状淋巴细胞性白血病;NK细胞的慢性淋巴组织增生病症;侵袭性NK细胞白血病;儿童期的全身性EBV+ T细胞淋巴组织增生疾病(与慢性活性EBV 感染相关联);痘疮样水疱样淋巴瘤;成人细胞白血病/淋巴瘤;肠病相关的T细胞淋巴瘤;肝脾T细胞淋巴瘤;或皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤。

[0246] 在一个实施方案中,本文公开的化合物或其盐、前药或同位素变异体可以呈有效治疗患有淋巴瘤或淋巴细胞或髓细胞增殖病症或异常的主体(例如人类)的量使用。例如,如本文中描述的化合物可以施用罹患霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin Lymphoma)或非霍奇金氏淋巴瘤的主体。例如,主体可能罹患非霍奇金氏淋巴瘤,例如(但不限于):AIDS 相关淋巴瘤;多形性大细胞淋巴瘤;血管免疫母细胞性淋巴瘤;母细胞性NK细胞淋巴瘤;伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's Lymphoma);伯基特氏样淋巴瘤(小的无分裂细胞淋巴瘤);慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤;皮肤T细胞淋巴瘤;弥漫性大B细胞淋巴瘤;肠病类型T细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤;肝脾 γ - δ T细胞淋巴瘤;成淋巴细胞性淋巴瘤;套细胞淋巴瘤;边缘区淋巴瘤;鼻T细胞淋巴瘤;儿科淋巴瘤;外周T细胞淋巴瘤;原发性中枢神经系统淋巴瘤;T细胞白血病;转化淋巴瘤;治疗相关的T细胞淋巴瘤;或瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia)。

[0247] 或者,本文公开的化合物或其盐、前药或同位素变异体可以呈有效治疗患有例如(但不限于)以下的霍奇金氏淋巴瘤的主体(例如人类)的量使用:结节硬化症经典霍奇金氏淋巴瘤(CHL);混合细胞性CHL;淋巴细胞耗竭的CHL;富含淋巴细胞的CHL;淋巴细胞为主型霍奇金氏淋巴瘤;或结节性淋巴细胞为主型HL。

[0248] 或者,本文公开的化合物或其盐、前药或同位素变异体可以呈有效治疗患有例如(但不限于)以下的特定B细胞淋巴瘤或增生病症的主体(例如人类)的量使用:多发性骨髓瘤;弥漫性大B细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤;粘膜相关的淋巴组织淋巴瘤(MALT);小淋巴细胞性淋巴瘤;纵隔大B细胞淋巴瘤;结节边缘区B细胞淋巴瘤(NMZL);脾边缘区淋巴瘤(SMZL);血管内大B细胞淋巴瘤;原发性渗出性淋巴瘤;或淋巴瘤样肉芽肿病;B细胞幼淋巴细胞性白血病;毛细胞白血病;未分类的脾淋巴瘤/白血病;脾弥漫性红髓小B细胞淋巴瘤;毛细胞白血病变异体;淋巴浆细胞性淋巴瘤;重链病,例如 α 重链病、 γ 重链病、 μ 重链病;浆细胞骨髓瘤;骨孤立性浆细胞肉瘤;骨外浆细胞瘤;原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤;富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤;与慢性炎症相关的DLBCL;老年埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus,EBV)+DLBCL;原发性纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤;原发性皮肤DLBCL,腿型;ALK+大B细胞淋巴瘤;浆母细胞性淋巴瘤;起源于HHV8相关的多中心卡斯尔曼病(Castleman disease)的大B细胞淋巴瘤;未分类的B细胞淋巴瘤,具有介于弥漫性大B细胞淋巴瘤之间的特征;或未分类的B细胞淋巴瘤,具有介于弥漫性大B细胞淋巴瘤与经典霍奇金氏淋巴瘤之间的特征。

[0249] 在一个实施方案中,本文公开的化合物或其盐、前药或同位素变异体可以呈有效治疗患有白血病的主体(例如人类)的量使用。例如,主体可能罹患淋巴细胞或骨髓性起源的急性或慢性白血病,例如(但不限于):急性淋巴母细胞性白血病(ALL);急性骨髓性白血病(AML);慢性淋巴细胞性白血病(CLL);慢性骨髓性白血病(CML);幼年单核细胞性白血病(JMML);毛细胞白血病(HCL);急性早幼粒细胞性白血病(AML亚型);大粒状淋巴细胞性白血病;或成年T细胞慢性白血病。在一个实施方案中,患者罹患急性骨髓性白血病,例如未分化

AML (M0) ; 骨髓细胞性白血病 (M1 ; 有/无最少细胞成熟) ; 骨髓细胞性白血病 (M2 ; 细胞成熟) ; 早幼粒细胞性白血病 (M3或M3变异体 [M3V]) ; 单核细胞性白血病 (具有嗜酸性粒细胞增多的M4或M4变异体 [M4E]) ; 单核细胞性白血病 (M5) ; 红白血病 (M6) ; 或巨核细胞性白血病 (M7) 。

[0250] 在另一个实施方案中, 本文公开的化合物或其盐、前药或同位素变异体可以呈有效治疗患有自身免疫病症的主体 (例如人类) 的量使用。实例包括 (但不限于) : 急性播散性脑脊髓炎 (ADEM) ; 阿狄森氏病 (Addison's disease) ; 丙种球蛋白缺乏症 ; 斑秃 ; 肌萎缩性侧索硬化 (又称葛雷克氏病 (Lou Gehrig's disease) ; 运动神经元病) ; 强直性脊柱炎 ; 抗磷脂综合症 ; 抗合成酶综合症 ; 特异反应性过敏 ; 异位性皮炎 ; 自身免疫性再生障碍性贫血 ; 自身免疫性关节炎 ; 自身免疫性心肌症 ; 自身免疫性肠病 ; 自身免疫性粒性白细胞减少症 ; 自身免疫性溶血性贫血 ; 自身免疫性肝炎 ; 自身免疫性甲状旁腺机能减退 ; 自身免疫性内耳疾病 ; 自身免疫性淋巴组织增生性综合症 ; 自身免疫性心肌炎 ; 自身免疫性胰腺炎 ; 自身免疫性外周神经病 ; 自身免疫性卵巢衰竭 ; 自身免疫性多内分泌腺综合症 ; 自身免疫性黄体酮皮炎 ; 自身免疫性血小板减少性紫癜 ; 自身免疫性甲状腺病症 ; 自身免疫性荨麻疹 ; 自身免疫性葡萄膜炎 ; 自身免疫性血管炎 ; 巴洛病 (Balo disease) / 巴洛同心性硬化 ; 白塞氏病 (Behçet's disease) ; 伯格氏病 (Berger's disease) ; 比克斯塔夫脑炎 (Bickerstaff's encephalitis) ; 布劳综合症 (Blau syndrome) ; 大疱性类天疱疮 ; 癌症 ; 卡斯尔曼病 ; 乳糜泻 ; 恰加斯氏病 (Chagas disease) ; 慢性炎症性脱髓鞘多神经病 ; 慢性炎症性脱髓鞘多神经病 ; 慢性阻塞性肺病 ; 慢性复发性多灶性骨髓炎 ; 查格-施特劳斯综合症 (Churg-Strauss syndrome) ; 瘢痕类天疱疮 ; 耳蜗前庭综合症 (Cogan syndrome) ; 冷凝集素病 ; 补体组分2不足 ; 接触性皮炎 ; 颅动脉炎 ; CREST综合症 ; 克罗恩氏病 (Crohn's disease) ; 柯兴氏综合症 (Cushing's Syndrome) ; 皮肤白细胞破坏性脉管炎 ; 地高氏病 (Dego's disease) ; 德尔肯氏病 (Dercum's disease) ; 疱疹样皮炎 ; 皮炎 ; 1型糖尿病 ; 弥漫性皮肤系统性硬化症 ; 盘状红斑狼疮 ; 心肌梗塞后综合症 ; 药物诱发的狼疮 ; 湿疹 ; 子宫内膜异位 ; 起止点炎相关的关节炎 ; 嗜酸性粒细胞筋膜炎 ; 嗜酸性粒细胞肠胃炎 ; 嗜酸性粒细胞肺炎 ; 后天性大疱性表皮松解 ; 结节性红斑 ; 胎儿成红细胞增多 ; 特发性混合性冷球蛋白血症 ; 伊凡综合症 (Evan's syndrome) ; 外在和内在反应性气道病 (哮喘) ; 进行性骨化性纤维结构不良 ; 弥漫性纤维化性肺泡炎 (或特发性肺纤维化) ; 胃炎 ; 胃肠类天疱疮 ; 血管球性肾炎 ; 古德帕斯彻氏综合症 (Goodpasture's syndrome) ; 格雷夫斯氏病 (Graves' disease) ; 古利安-巴利综合症 (Guillain-Barré syndrome) (GBS) ; 桥本氏脑病 (Hashimoto's encephalopathy) ; 桥本氏甲状腺肿 ; 溶血性贫血 ; 亨诺-许兰紫癜 (Henoch-Schönlein purpura) ; 妊娠疱疹 (妊娠期类天疱疮) ; 化脓性汗腺炎 ; 休-斯二氏综合症 (Hughes-Stovin syndrome) ; 低丙种球蛋白血症 ; 特发性炎症性脱髓鞘疾病 ; 特发性肺纤维化 ; 特发性血小板减少性紫癜 ; 免疫球蛋白A肾病 ; 免疫血管球性肾炎 ; 免疫性肾炎 ; 免疫肺炎 ; 包涵体肌炎 ; 炎症性肠病 ; 间质性膀胱炎 ; 幼年特发性关节炎 (又叫幼年型类风湿性关节炎) ; 川崎病 (Kawasaki's disease) ; 朗伯-伊顿类重症肌无力综合症 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome) ; 白细胞破坏性血管炎 ; 扁平苔癣 ; 硬化性苔藓 ; 直链IgA 疾病 (LAD) ; 狼疮样肝炎 (又叫自身免疫性肝炎) ; 红斑狼疮 ; 马吉德综合症 (Majeed syndrome) ; 显微镜下多动脉炎 ; 米勒-费雪综合症 (Miller-Fisher syndrome) ; 混合结缔组织病 ; 硬斑病 ; 木查-赫伯曼疾病 (Mucha-Habermann disease) (又叫

急性苔癣痘疹样糠疹);多发性硬化;重症肌无力;肌炎;梅尼尔氏病(Ménière's disease);发作性睡病;视神经脊髓炎(Neuromyelitis optica)(又称为德维克氏病(Devic's disease));神经性肌强直;眼瘢痕类天疱疮;眼球阵挛-肌阵挛综合症;奥德氏甲状腺炎(Ord's thyroiditis);复发性风湿病(Palindromic rheumatism);PANDAS(与链球菌相关联的儿科自身免疫性神经精神病学病症);副肿瘤性小脑变性;阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH);帕瑞罗伯格综合症(Parry Romberg syndrome);扁平部炎(Pars planitis);帕松纳-特纳综合症(Parsonage-Turner syndrome);寻常天疱疮;静脉周脑脊髓炎;恶性贫血;POEMS综合症;多发性结节性动脉炎;多肌痛风湿病;多肌炎;原发性胆汁性肝硬化;原发性硬化性胆管炎;进行性炎症性神经病;银屑病;银屑病性关节炎;纯红细胞再生障碍;坏疽性脓皮病;拉斯姆森氏脑炎(Rasmussen's encephalitis);雷诺现象(Raynaud phenomenon);莱特尔氏综合症(Reiter's syndrome);复发性多软骨炎;多动腿综合症;腹膜后纤维化;风湿热;类风湿性关节炎;结节病;精神分裂症;施密特综合症;施尼茨勒综合症(Schnitzler syndrome);巩膜炎;硬皮病;硬化性胆管炎;血清病;休格连氏综合症(Sjögren's syndrome);脊椎关节病;僵人综合症;斯替尔氏疾病(Still's disease);亚急性细菌性心内膜炎(SBE);苏萨克综合症(Susac's syndrome);斯维特综合症(Sweet's syndrome);西德纳姆舞蹈(Sydenham chorea);交感性眼炎;全身性红斑狼疮;高安氏大动脉炎(Takayasu's arteritis);颞动脉炎(又名“巨细胞性动脉炎”);血小板减少症;托洛萨-亨特综合症(Tolosa-Hunt syndrome);横贯性脊髓炎;溃疡性结肠炎;未分化结缔组织病;未分化脊椎关节病;荨麻疹性血管炎;血管炎;白斑病;病毒性疾病,例如艾勃斯坦因巴尔病毒(Epstein Barr Virus,EBV)、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV 1、水痘-带状疱疹病毒(VZV)和人类乳头状瘤病毒(HPV);或韦纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)。在一些实施方案中,自身免疫疾病是一种过敏性病状,包括由哮喘、食物过敏症、异位性皮炎和鼻炎引起的病状。

[0251] 在又一个实施方案中,本文公开的化合物或其盐、前药或同位素变异体可以呈有效治疗患有涉及免疫系统的疾病的主体(例如人类)的量使用。在一个实例中,本文公开的化合物可以用于防止器官移植排斥反应(例如同种异体移植排斥和移植物抗宿主疾病)。

[0252] 本文公开的化合物或其盐、前药或同位素变异体可以呈有效治疗患有皮肤病症,例如银屑病(例如寻常性银屑病)、异位性皮炎、皮疹、皮肤刺激、皮肤敏化(例如接触性皮炎或过敏性接触性皮炎)的主体(例如人类)的量使用。例如,当局部涂覆时包括一些药物的某些物质可能引起皮肤敏化。在一些实施方案中,皮肤病症通过局部施用本领域中已知的化合物与本文公开的化合物组合治疗。

[0253] 本文公开的化合物或其盐、前药或同位素变异体可以呈有效治疗患有例如以下的增生性病状的主体(例如人类)的量使用:骨髓增生性疾病(MPD)、脾大性红细胞增多(PV)、特发性血小板增多症(ET)、具有骨髓纤维化的骨髓组织增生(MMM)、慢性单核细胞性白血病(CMML)、嗜酸性白细胞增多综合症(HES)、全身性肥大细胞病(SMCD)等等。

[0254] 本文公开的化合物或其盐、前药或同位素变异体可以呈有效治疗患有炎症病症的主体(例如人类)的量使用。炎症疾病的实例包括眼睛的炎症疾病(例如虹膜炎、葡萄膜炎、结膜炎或相关疾病)、呼吸道的炎症疾病(例如包括鼻和窦的上呼吸道,例如鼻炎或窦炎,或下呼吸道,包括支气管炎、慢性阻塞性肺病等等)、炎症肌病(例如心肌炎)和其它炎症疾

病。

[0255] 本文公开的化合物或其盐、前药或同位素变异体可以呈有效治疗具有炎症缺血性事件,例如中风或心跳骤停的主体(例如人类)的量使用。

[0256] 在另一个实施方案中,本文中提供的化合物可用于治疗原发性骨髓纤维化、脾大性红细胞增多后骨髓纤维化、特发性血小板增多症后骨髓纤维化和继发性急性骨髓性白血病。在另一个实施方案中,本文中提供的化合物可以用于治疗患有中等或高风险骨髓纤维化,包括原发性骨髓纤维化、脾大性红细胞增多后骨髓纤维化和特发性血小板增多症后骨髓纤维化的患者。在一些实施方案中,确定待治疗的主体(例如人类)对脊髓增生病的一种或多种疗法不起反应或有抗性。在一具体实施方案中,本文中提供了一种治疗有需要的主体的脊髓增生性赘生物的方法,其包括向所述主体施用有效量的包含本文中描述的化合物或其药学上可接受的盐的组合物。

[0257] 组合疗法

[0258] 在本发明的一个方面,本文公开的化合物可以有利地与治疗方案组合施用以达成有益、累加或协同效应。

[0259] 在一个实施方案中,本发明的化合物/方法与治疗包括癌症在内的T、B或NK异常细胞增殖或病症的另一疗法组合使用。第二疗法可以是免疫疗法。如以下更详细地论述,化合物可以缀合于抗体、放射性剂或将化合物引导至患病或异常增殖细胞的其它靶向剂。在另一个实施方案中,化合物与另一药物或生物剂(例如抗体)组合使用以用组合或协同方法增加治疗的功效。在一个实施方案中,化合物可以与T细胞免疫接种一起使用,T细胞免疫接种典型地涉及用失活的自身反应性T细胞免疫接种以消除病原性自身反应性T细胞群体。在另一个实施方案中,化合物与双特异性T细胞衔接蛋白(BiTE)组合使用,双特异性T细胞衔接蛋白是设计成能同时缀合于内源性T细胞和恶性细胞上的特定抗原的抗体,连接两种类型细胞。

[0260] 在一个实施方案中,另一疗法是单克隆抗体(MAb)。一些MAb刺激破坏癌细胞的免疫反应。类似于B细胞天然产生的抗体,这些MAb“涂布”癌细胞表面,触发免疫系统对其的破坏。此类型的FDA批准的MAb包括靶向在非霍奇金氏淋巴瘤细胞上发现的CD20抗原的利妥昔单抗(rituximab),和靶向B细胞慢性淋巴细胞性白血病(CLL)细胞上发现的CD52抗原的阿仑单抗(alemtuzumab)。利妥昔单抗也可能直接触发细胞死亡(细胞凋亡)。另一组MAb通过缀合于免疫细胞表面上的受体刺激抗癌免疫反应并抑制防止免疫细胞攻击身体自身组织,包括癌细胞的信号。其它MAb干扰肿瘤生长所必需的蛋白质作用。例如,贝伐单抗(bevacizumab)靶向血管内皮生长因子(VEGF),VEGF是肿瘤细胞和肿瘤微环境中的其它细胞分泌的促进肿瘤血管发展的一种蛋白质。当结合于贝伐单抗时,VEGF无法与其细胞受体相互作用,阻止引起新的血管生长的信号传导。类似地,西妥昔单抗(cetuximab)和帕尼单抗(panitumumab)靶向表皮生长因子受体(EGFR),并且曲妥珠单抗(trastuzumab)靶向人类表皮生长因子受体2(HER-2)。结合于细胞表面生长因子受体的MAb阻止靶向受体发送其正常的促进生长的信号。其也可以触发细胞凋亡并活化免疫系统以破坏肿瘤细胞。另一组癌症治疗性MAb是免疫缀合物。有时称为抗毒素或抗体-药物缀合物的这些MAb由附接到杀死细胞物质(例如植物或细菌毒素、化学疗法药物或放射性分子)的抗体组成。抗体锁定到癌细胞表面上的其特异性抗原,且杀死细胞物质被细胞吸收。以此方式工作的FDA批准的结

合MAb包括⁹⁰Y-替伊莫单抗(⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan),其靶向CD20抗原以递送放射性钇-90至B细胞非霍奇金氏淋巴瘤细胞;¹³¹I-托西莫单抗(¹³¹I-tositumomab),其靶向CD20抗原以递送放射性碘-131至非霍奇金氏淋巴瘤细胞;和阿多-曲妥珠单抗美坦辛(ado-trastuzumab emtansine),其靶向HER-2分子以将抑制细胞增殖的药物DM1递送至表达HER-2的转移性乳腺癌细胞。

[0261] 使T细胞经工程化以经由双特异性抗体(bsAb)或嵌合抗原受体(CAR)识别癌细胞的免疫疗法是尤其有前景的能够将分裂与非分裂/缓慢分裂亚群癌细胞分离的方法。

[0262] 通过同时识别免疫效应细胞表面上的标靶抗原和活化受体的双特异性抗体提供了重定向免疫效应细胞以杀死癌细胞的机会。另一种方法为通过细胞外抗体与细胞内信号传导结构域融合来产生嵌合抗原受体。嵌合抗原受体工程化的T细胞能够以MHC非依赖性方式特异性杀死肿瘤细胞。

[0263] 一般抗癌药物包括:长春新碱(Vincristine)(**Oncovin®**)或脂质体长春新碱(**Marqibo®**)、道诺霉素(Daunorubicin)(道诺霉素(daunomycin)或**Cerubidine®**)或多柔比星(**Adriamycin®**)、阿糖胞苷(Cytarabine)(阿糖胞苷(cytosine arabinoside)、ara-C或**Cytosar®**)、L-天冬酰胺酶(L-asparaginase)(**Elspar®**)或PEG-L-天冬酰胺酶(聚乙二醇化天冬酰胺酶或**Oncaspar®**)、依托泊苷(Etoposide)(VP-16)、替尼泊苷(Teniposide)(**Vumon®**)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)(6-MP或**Purinethol®**)、甲氨蝶呤(Methotrexate)、环磷酰胺(Cyclophosphamide)(**Cytoxan®**)、泼尼松(Prednisone)、地塞米松(Dexamethasone)(地卡特隆(Decadron))、伊马替尼(imatinib)(**Gleevec®**)、达沙替尼(dasatinib)(**Sprycel®**)、尼洛替尼(nilotinib)(**Tasigna®**)、博舒替尼(**Bosulif®**)和帕纳替尼(ponatinib)(Iclusig™)、曲妥珠单抗(**Herceptin®**)、帕妥珠单抗(Pertuzumab)(Perjeta™)、拉帕替尼(Lapatinib)(**Tykerb®**)、吉非替尼(Gefitinib)(**Iressa®**)、厄罗替尼(Erlotinib)(**Tarceva®**)、西妥昔单抗(Cetuximab)(**Erbitux®**)、帕尼单抗(Panitumumab)(**Vectibix®**)、凡德他尼(Vandetanib)(**Caprelsa®**)、威罗菲尼(Vemurafenib)(**Zelboraf®**)、伏立诺他(Vorinostat)(**Zolinza®**)、罗米地辛(Romidepsin)(**Istodax®**)、蓓萨罗丁(Bexarotene)(**Tagretin®**)、阿利维A酸(Alitretinoin)(**Panretin®**)、维甲酸(Tretinoin)(**Vesanoid®**)、卡非佐米(Carfilizomib)(Kyprolis™)、普拉曲沙(Folotyn®)、贝伐单抗(**Avastin®**)、(Ziv-aflibercept)(**Zaltrap®**)、索拉非尼(Sorafenib)(**Nexavar®**)、舒尼替尼(Sunitinib)(**Sutent®**)、帕唑帕尼(Pazopanib)(**Votrient®**)、瑞格菲尼(Regorafenib)(**Stivarga®**)和卡博替尼(Cabozantinib)(Cometriq™)。

[0264] 当前用于治疗AML的化学治疗剂是阿糖胞苷(cytarabine)(阿糖胞苷(cytosine arabinoside)或ara-C)和蒽环药物(例如道诺霉素(daunorubicin)/道诺霉素

(daunomycin)、艾达霉素(idarubicin)和米托蒽醌(mitoxantrone))。可以用于治疗AML的一些其它化学药物包括:克拉屈滨(Cladribine) (**Leustatin®** , 2-CdA)、氟达拉滨(Fludarabine) (**Fludara®**)、拓扑替康(Topotecan)、依托泊苷(VP-16)、6- 硫鸟嘌呤(6-thioguanine, 6-TG)、羟基脲(**Hydrea®**)、皮质类固醇药物 (例如泼尼松(prednisone)或地塞米松(dexamethasone) (**Decadron®**)、甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)、6-巯基嘌呤(6-MP)、阿扎胞苷(Azacitidine) (**Vidaza®**)、地西他滨(Decitabine) (**Dacogen®**)。

[0265] 当前用于CLL和其它淋巴瘤的化学治疗药物包括:嘌呤类似物,例如氟达拉滨(**Fludara®**)、喷司他汀(pentostatin) (**Nipent®**)和克拉屈滨 (2-CdA, **Leustatin®**)和烷基化剂,包括苯丁酸氮芥(chlorambucil) (**Leukeran®**)和环磷酰胺(cyclophosphamide) (**Cytosan®**)和苯达莫司汀(bendamustine) (**Treanda®**)。有时用于CLL的其它药物包括多柔比星(**Adriamycin®**)、甲氨蝶呤、奥沙利铂(oxaliplatin)、长春新碱(vincristine) (**Oncovin®**)、依托泊苷(etoposide) (VP-16)和阿糖胞苷(ara-C)。其它药物包括利妥昔单抗(Rituxan)、奥比珠单抗 (Obinutuzumab) (Gazyva™)、奥法珠单抗 (Ofatumumab) (**Arzerra®**)、阿仑单抗(**Campath®**)和依布替尼(Ibrutinib) (Imbruvica™)。

[0266] 当前用于CML的化学疗法包括:干扰素、伊马替尼(imatinib) (Gleevec)、化学药物羟基脲(**Hydrea®**)、阿糖胞苷(Ara-C)、白消安(busulfan)、环磷酰胺(**Cytosan®**)和长春新碱(**Oncovin®**)。奥玛它辛(Omacetaxine) (**Synribo®**)是一种批准用于治疗对现在使用中一些TKI有抗性的CML的化学药物。

[0267] 现在CMML用地拉罗司(Deferasirox) (**Exjade®**)、阿糖胞苷与艾达霉素、阿糖胞苷与拓扑替康和阿糖胞苷与氟达拉滨、羟基脲(羟基氨基甲酸酯, **Hydrea®**)、氮胞苷(azacytidine) (**Vidaza®**)和地西他滨(decitabine) (**Dacogen®**)治疗。

[0268] 促红细胞生成素(**Epo®**或**Procrit®**) (一种促进红血球产生的生长因子)可以帮助避免一些患者中红血球的输注。近来已经发现促红细胞生成素与用于白血球的生长因子(G-CSF、**Neupogen®**或非格司亭) 改善患者对促红细胞生成素的反应。达贝泊汀(Darbepoetin) (**Aranesp®**)是促红细胞生成素的长效形式。其以相同方式工作,但可以不太频繁地给予。奥普瑞白介素(Oprelvekin) (**Neumega®**, 介白素-11或IL-11) 可以用于在化学疗法后和一些其它疾病中刺激血小板产生。

[0269] 多发性骨髓瘤的疗法包括泊马度胺(Pomalidomide) (**Pomalyst®**)、卡非佐米(Carfilzomib) (Kyprolis™)、依维莫司(Everolimus) (**Afinitor®**)、地塞米松(Decadron)、泼尼松和甲基泼尼松龙(**Solu-medrol®**)和氢化可的松(hydrocortisone)。

[0270] 霍奇金氏病的疗法包括维布土单抗(Brentuximab vedotin) (Adcetris™):抗CD-

30、利妥昔单抗、**Adriamycin®** (多柔比星)、博来霉素、长春花碱、氮烯唑胺 (DTIC)。

[0271] 用于非霍奇金氏病的单克隆抗体包括利妥昔单抗 (**Rituxan®**)、伊莫单抗 (Ibritumomab) (**Zevalin®**)、托西莫单抗 (**Bexxar®**)、阿仑单抗 (**Campath®**) (CD52抗原)、奥法珠单抗 (**Arzerra®**)、维布土单抗 (**Adcetris®**)和来那度胺 (Lenalidomide) (**Revlimid®**)。

[0272] B细胞淋巴瘤批准的疗法包括：

[0273] 弥漫性大B细胞淋巴瘤：CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松) 加单克隆抗体利妥昔单抗 (Rituxan)。此方案被称为 R-CHOP, 通常给予约6个月。

[0274] 原发性纵隔B细胞淋巴瘤：R-CHOP

[0275] 滤泡性淋巴瘤：利妥昔单抗 (Rituxan) 与化疗组合，使用单一化学药物 (例如苯达莫司汀或氟达拉滨) 或药物的组合，例如CHOP或CVP (环磷酰胺、长春新碱、泼尼松) 方案。放射性单克隆抗体伊莫单抗 (Zevalin) 和托西莫单抗 (Bexxar) 也是可能的治疗选择。对于不能耐受更密集的化疗方案的患者，使用单独利妥昔单抗，较轻度的化疗药物 (例如苯丁酸氮芥或环磷酰胺)。

[0276] 慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤：R-CHOP

[0277] 套细胞淋巴瘤：氟达拉滨、克拉屈滨或喷司他汀；硼替佐米 (Velcade) 和来那度胺 (Revlimid) 和依布替尼 (Imbruvica)。

[0278] 结节外边缘区B细胞淋巴瘤-粘膜相关的淋巴组织 (MALT) 淋巴瘤：利妥昔单抗；苯丁酸氮芥或氟达拉滨，或组合，例如CVP，常常与利妥昔单抗一起。

[0279] 结节边缘区B细胞淋巴瘤：利妥昔单抗 (Rituxan) 与化疗组合，使用单一化学药物 (例如苯达莫司汀或氟达拉滨) 或药物的组合，例如 CHOP或CVP (环磷酰胺、长春新碱、泼尼松) 方案。放射性单克隆抗体伊莫单抗 (Zevalin) 和托西莫单抗 (Bexxar) 也是可能的治疗选择。对于不能耐受更密集的化疗方案的患者，使用单独利妥昔单抗，较轻度的化疗药物 (例如苯丁酸氮芥或环磷酰胺)。

[0280] 脾边缘区B细胞淋巴瘤：利妥昔单抗；患有Hep C的患者-抗病毒剂

[0281] 伯基特淋巴瘤：甲氨蝶呤；过度CVAD-环磷酰胺、长春新碱、多柔比星 (又名 Adriamycin) 和地塞米松。过程B由以下组成：甲氨蝶呤和阿糖胞苷；CODOX-M-环磷酰胺、多柔比星、高剂量甲氨蝶呤/ 异环磷酰胺、依托泊苷和高剂量阿糖胞苷；依托泊苷、长春新碱、多柔比星、环磷酰胺和泼尼松 (EPOCH)。

[0282] 淋巴浆细胞性淋巴瘤-利妥昔单抗

[0283] 毛细胞白血病-克拉屈滨 (2-CdA) 或喷司他汀；利妥昔单抗；干扰素-α

[0284] 当前用于T细胞淋巴瘤的疗法包括：

[0285] 前驱体T-成淋巴细胞性淋巴瘤/白血病-环磷酰胺、多柔比星 (Adriamycin)、长春新碱、L-天冬酰胺酶、甲氨蝶呤、泼尼松和有时阿糖胞苷 (ara-C)。由于有扩展至脑和脊髓的风险，所以例如甲氨蝶呤等化学药物也给予脊髓液中。

[0286] 皮肤淋巴瘤：吉西他滨脂质体多柔比星 (Doxil)；甲氨蝶呤；苯丁酸氮芥；环磷酰胺；喷司他汀；依托泊苷；替莫唑胺；普拉曲沙 (Pralatrexate)；R-CHOP

[0287] 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤：泼尼松或地塞米松

[0288] 结节外自然杀伤细胞/T细胞淋巴瘤，鼻类型：CHOP

[0289] 多形性大细胞淋巴瘤:CHOP;普拉曲沙(Folotyn),靶向药物,例如硼替佐米(Velcade)或罗米地辛(Istodax),或免疫疗法药物,例如阿仑单抗(Campath)和地尼白介素(denileukin diftitox)(Ontak)

[0290] 原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤-甲氨蝶呤;利妥昔单抗

[0291] 适合化学治疗剂的更全面清单包括(但不限于)放射性分子、毒素(也称为细胞毒素或细胞毒性剂,其包括对细胞活力有害的任何剂)、剂和含有化学治疗化合物的脂质体或其它囊泡。适合化学治疗剂的实例包括(但不限于)1-去氢睾酮酮、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)达卡巴嗪(decarbazine)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)、6-硫鸟嘌呤(6-thioguanine)、放线菌素D(actinomycin D)、阿霉素(adriamycin)、阿地白介素(aldesleukin)、烷基化剂、别嘌呤醇钠(allopurinol sodium)、六甲蜜胺(altretamine)、氨磷汀(amifostine)、阿那曲唑(anastrozole)、氨苄霉素(anthracycline,AMC)、抗有丝分裂剂、顺式-二氯二胺铂(II)(DDP)(顺铂)、二氨基二氯铂(diamino dichloro platinum)、蒽环霉素(anthracyclines)、抗生素(antibiotics)、抗代谢物(antimetabolite)、天冬酰胺酶(asparaginase)、活BCG(膀胱内)、倍他米松磷酸钠(betamethasone sodium phosphate)和乙酸倍他米松(betamethasone acetate)、比卡鲁胺(bicalutamide)、硫酸博来霉素(bleomycin sulfate)、白消安(busulfan)、甲酰四氢叶酸钙(calcium leucovorin)、加利刹霉素(calicheamicin)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、洛莫司汀(lomustine)(CCNU)、卡莫司汀(carmustine)(BSNU)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、顺铂、克拉屈滨(Cladribine)、秋水仙碱(Colchicine)、缀合雌激素(conjugated estrogens)、环磷酰胺、环硫酰胺(Cyclophosphamide)、阿糖胞苷、阿糖胞苷、细胞分裂抑素B(cytochalasin B)、环磷酰胺(Cytosan)、氮烯唑胺(Dacarbazine)、放线菌素D(Dactinomycin)、放线菌素D(以前为放线菌素)、盐酸道诺霉素(daunorubicin HCL)、柠檬酸道诺霉素(daunorubicin citrate)、地尼白介素、得拉唑沙(Dexrazoxane)、二溴甘露醇(Dibromomannitol)、二羟基蒽醌二酮(dihydroxy anthracin dione)、多烯紫杉醇(Docetaxel)、甲磺酸多拉司琼(dolasetron mesylate)、盐酸多柔比星(doxorubicin HCL)、屈大麻酚(dronabinol)、大肠杆菌L-天冬酰胺酶(E.coli L-asparaginase)、吐根碱(emetine)、红细胞生成素- α (epoetin- α)、欧文氏菌属L-天冬酰胺酶(Erwinia L-asparaginase)、酯化雌激素(esterified estrogen)、雌二醇(estradiol)、雌莫司汀磷酸钠(estramustine phosphate sodium)、溴化乙锭(ethidium bromide)、乙炔雌二醇(ethinyl estradiol)、依替膦酸盐(etidronate)、依托泊苷嗜橙菌因子(etoposide citrororum factor)、磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿核苷(floxuridine)、氟康唑(fluconazole)、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、氟他胺(flutamide)、亚叶酸(folinic acid)、盐酸吉西他滨(gemcitabine HCL)、糖皮质激素(glucocorticoid)、盐酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、短杆菌肽D(gramicidin D)、盐酸格兰西龙(granisetron HCL)、羟基脲(hydroxyurea)、盐酸艾达霉素(idarubicin HCL)、异环磷酰胺(ifosfamide)、干扰素 α -2b(interferon α -2b)、盐酸伊立替康(irinotecan HCL)、来曲唑(letrozole)、甲酰四氢叶酸钙(leucovorin calcium)、乙酸亮脯利特(leuprolide acetate)、盐酸左旋四咪唑(levamisole HCL)、利多卡因(lidocaine)、洛莫司汀(lomustine)、类美登素(maytansinoid)、盐酸二氯甲二乙胺

(mechlorethamine HCL)、醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、盐酸美法仑(melphalan HCL)、巯基嘌呤(mercaptipurine)、美司钠(mesna)、甲氨蝶呤、甲基睾甾酮(methyltestosterone)、光神霉素(mithramycin)、丝裂霉素C(mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、尼鲁米特(nilutamide)、乙酸奥曲肽(octreotide acetate)、盐酸奥坦西隆(ondansetron HCL)、紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸二钠(pamidronate disodium)、喷司他汀(pentostatin)、盐酸匹鲁卡品(pilocarpine HCL)、皮利霉素(plimycin)、具有卡莫司汀植入物的聚苯丙生20(polifeprosan 20 with carmustine implant)、卟吩姆钠(porfimer sodium)、普鲁卡因(procaine)、盐酸丙卡巴肼(procarbazine HCL)、普萘洛尔(propranolol)、利妥昔单抗(rituximab)、沙莫司亭(sargramostim)、链脲佐菌素(streptozotocin)、他莫昔芬、紫杉酚(taxol)、替尼泊苷(teniposide)、替尼泊苷(tenoposide)、睾内酯(testolactone)、丁卡因(tetracaine)、噻依派(thioepa)苯丁酸氮芥(chlorambucil)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、盐酸拓扑替康(topotecan HCL)、柠檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)、曲妥珠单抗、维甲酸(tretinoin)、戊柔比星(valrubicin)、硫酸长春花碱(vinblastine sulfate)、硫酸长春新碱(vincristine sulfate)和酒石酸长春瑞滨(vinorelbine tartrate)。

[0292] 可以与本文公开的化合物组合施用的其它治疗剂可以包括贝伐单抗(bevacizumab)、舒尼替尼(sutinib)、索拉非尼(sorafenib)、2-甲氧雌甾二醇(2-methoxyestradiol)、非纳索特(finansunate)、瓦他拉尼(vatalanib)、凡德他尼(vandetanib)、阿非赛特(aflibercept)、伐洛昔单抗(volociximab)、依他珠单抗(etaracizumab)、斯莱替得(cilengitide)、厄罗替尼(erlotinib)、西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、吉非替尼(gefitinib)、曲妥珠单抗、阿它赛特(atacicept)、利妥昔单抗(rituximab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿地白介素(aldesleukine)、阿替珠单抗(atlizumab)、托珠单抗(tocilizumab)、坦西莫司(temsirolimus)、依维莫司(everolimus)、卢卡珠单抗(lucatumumab)、达昔珠单抗(dacetuzumab)、阿替莫得(atiprimod)、那他珠单抗(natalizumab)、硼替佐米(bortezomib)、卡非米德(carfilzomib)、吗佐米德(marizomib)、他斯霉素(tanespimycin)、甲磺酸沙奎那韦(saquinavir mesylate)、利托那韦(ritonavir)、甲磺酸那非那韦(nelfinavir mesylate)、硫酸印地那韦(indinavir sulfate)、倍林司他(belinostat)、帕比司他(panobinostat)、吗帕珠单抗(mapatumumab)、莱沙珠单抗(lexatumumab)、奥利默森(oblimersen)、皮替德辛(plitidepsin)、塔吗皮莫(talmapimod)、恩佐塔辛(enzastaurin)、替吡法尼(tipifarnib)、哌立福新、伊马替尼、达沙替尼、来那度胺、沙利氮迈(thalidomide)、辛伐他汀(simvastatin)和赛利考昔(celecoxib)。

[0293] 在本发明的一方面,本文描述的化合物与至少一种免疫抑制剂组合。免疫抑制剂可以选自钙调磷酸酶抑制剂,例如环孢菌素环孢菌素(cyclosporin)或子囊霉素(ascomycin),例如环孢菌素A(NEORAL®);塔可莫司(tacrolimus);mTOR抑制剂,例如雷帕霉素或其衍生物,例如西罗莫司(RAPAMUNE®)、依维莫司(Certican®)、坦西莫司、

拜林莫司-7 (biolimus-7)、拜林莫司-9 (biolimus-9); 雷帕霉素类似物 (rapalog), 例如咪唑硫嘌呤 (azathioprine)、卡莫司1H (campath 1H); S1P受体调节剂, 例如芬戈莫德 (fingolimod) 或其类似物、抗IL-8抗体、霉酚酸 (mycophenolic acid) 或其盐 (例如钠盐) 或其前药 (例如麦考酚酸莫酯 (Mycophenolate Mofetil) (**CELLCEPT®**))、OKT3 (ORTHOCLONE **OKT3®**)、泼尼松 (Prednisone)、**ATGAM®**、**THYMOGLOBULIN®**、布喹那钠 (Brequinar Sodium)、15-去氧司加林 (15-deoxyspergualin)、曲培莫司 (tresperimus)、来氟米特 (Leflunomide) **ARAVA®**、抗CD25、抗IL2R、巴利昔单抗 (Basiliximab) (**SIMULECT®**)、达珠单抗 (Daclizumab) (**ZENAPAX®**)、米佐滨 (mizorbine)、甲氨蝶呤、地塞米松、吡美莫司 (pimecrolimus) (**Elidel®**)、阿巴赛特 (abatacept)、倍拉赛特 (belatacept)、依那西普 (etanercept) (**Enbrel®**)、阿达木单抗 (adalimumab) (**Humira®**)、英利西单抗 (infliximab) (**Remicade®**)、抗 LFA-1抗体、那他珠单抗 (natalizumab) (**Antegren®**)、恩莫单抗 (Enlimomab)、ABX-CBL、抗胸腺细胞免疫球蛋白 (antithymocyte immunoglobulin)、希普利珠单抗 (siplizumab) 和依法珠单抗 (efalizumab)。

[0294] 有时用于治疗自身免疫病症的药物包括: 口服甲基泼尼松龙、注射丙酮化去炎松 (Kenalog)、口服甲基强的松龙、口服甲基强的松龙 (Pak)、注射Medrol储积液、口服泼尼松龙、注射甲基强的松龙溶液、静脉内甲基强的松龙溶液、口服氢化可的松 (Cortef oral)、口服氢化可的松、口服可的松、注射Celestone Soluspan、口服Orapred、口服 Orapred ODT、注射甲基泼尼松龙乙酸盐、注射倍他米松乙酸盐和磷酸钠、口服Veripred 20、静脉注射甲基强的松龙 (PF)、皮下静脉内甲基泼尼松龙钠、静脉内甲基强的松龙溶液 (PF)、皮下注射甲基泼尼松龙钠、注射氢化可的松溶液、口服Pediapred、口服Millipred、关节内注射Aristospan、注射氢化可的松丁二酸钠、口服泼尼松龙磷酸钠、皮下静脉内甲基泼尼松龙钠 (PF)、口服Flo-Pred、注射羟氟烯索、注射氢化可的松、注射A-Methapred、口服Millipred DP、口服醋酸氢化泼尼松、病灶内注射Aristospan、皮下注射甲基泼尼松龙固体 (PF)、皮下注射氢化可的松固体 (PF)、注射氢化可的松溶液 (PF) 和静脉内0.9% NaCl中地塞米松。

[0295] 药物缀合物

[0296] 在一个实施方案中, 达成本文中描述的目的的活性化合物的活性可以通过缀合于靶向患病或异常增殖细胞或以其它方式增强活性、递送、药物动力学或其它有益特性的剂来加强。

[0297] 例如, 化合物可以呈抗体-药物缀合物 (ADC) 施用。在某些实施方案中, 本文中描述的所选化合物可以与抗体或抗体片段缀合或组合施用。抗体的片段可以通过化学或遗传机制产生。在一个实施方案中, 抗体片段是抗原结合片段。例如, 抗原结合片段可以选自Fab、Fab'、(Fab')₂或Fv。在一个实施方案中, 抗体片段是Fab。单价F(ab)片段具有一个抗原结合位点。在一个实施方案中, 抗体是二价(Fab')₂片段, 其具有由二硫键连接的两个抗原结合区。在一个实施方案中, 抗原片段是(Fab')。F(ab')₂片段的还原产生两个单价Fab'片段, 其具有适用于缀合于其它分子的游离巯氢基。

[0298] 在一个实施方案中,本文中描述的所选化合物可以与Fv片段缀合或组合施用。Fv片段是由IgG和IgM类别抗体的酶裂解制成的最小片段。Fv片段具有由VH和VC区制成的抗原结合位点,但其缺乏CH1和CL区。VH和VL链通过非共价相互作用结合在Fv片段中。

[0299] 在一个实施方案中,如本文中描述的所选化合物可以与选自ScFv、双功能抗体、三功能抗体、四功能抗体、双scFv、微型抗体、Fab2 或Fab3抗体片段的抗体片段组合。在一个实施方案中,抗体片段是ScFv。基因工程方法允许产生单链可变片段(ScFv),其是包括用柔性肽连接的VH和VL结构域的Fv类型片段。当连接子是至少12个残基长时,ScFv片段主要是单体。V-结构域的取向和连接子长度的操纵产生3-11个残基长的各种Fv分子连接子,产生不会折叠到功能性Fv结构域中的scFv分子。这些分子可以与第二scFv分子缔合,产生二价双功能抗体。在一个实施方案中,与本文中描述的所选化合物组合施用的抗体片段是二价双功能抗体。如果连接子长度小于三个残基,那么scFv分子缔合成三功能抗体或四功能抗体。在一个实施方案中,抗体片段是三功能抗体。在一个实施方案中,抗体片段是四功能抗体。通过再多结合于两个靶抗原,减少抗体片段的解离速率,多价scFv 对其靶抗原的功能性结合亲和力比其单价对应物大。在一个实施方案中,抗体片段为微型抗体。微型抗体是装配成二价二聚体的scFv-CH3融合蛋白。在一个实施方案中,抗体片段是双scFv片段。双scFv片段是双特异性的。可以产生具有两个不同的可变域,从而允许这些双scFv分子同时结合于两个不同的抗原决定基的小型化ScFv片段。

[0300] 在一个实施方案中,本文中描述的所选化合物与双特异性二聚体(Fab2)或三特异性二聚体(Fab3)缀合或组合施用。基因方法也用于产生双特异性Fab二聚体(Fab2)和三特异性Fab三聚体(Fab3)。这些抗体片段能够同时结合2个(Fab2)或3个(Fab3)不同抗原。

[0301] 在一个实施方案中,本文中描述的所选化合物可以与rIgG抗体片段缀合或组合施用。rIgG抗体片段是指还原的IgG(75,000道尔顿)或一半IgG。其是仅仅选择性地还原铰链区二硫键的产物。虽然若干二硫键存在于IgG,但铰链区中那些二硫键最易接近和容易还原,尤其是用弱还原剂,如2-巯基乙胺(2-MEA)。一半IgG经常是为了靶向可以靶向以用于缀合、抗体固定或酶标记的暴露的铰链区硫氢基而制备。

[0302] 在其它实施方案中,本文中描述的所选活性化合物可以使用本领域中众所周知的方法连接于放射性同位素以增加功效。适用于T、B 或NK异常细胞的任何放射性同位素可以并入缀合物中,例如(但不限于) ^{131}I 、 ^{123}I 、 ^{192}Ir 、 ^{32}P 、 ^{90}Sr 、 ^{198}Au 、 ^{226}Ra 、 ^{90}Y 、 ^{241}Am 、 ^{252}Cf 、 ^{60}Co 或 ^{137}Cs 。

[0303] 值得注意地,连接子化学可能对药物缀合物的功效和可耐受性来说是重要。硫醚连接的T-DM1相对于二硫化物连接子形式增加血清稳定性,且似乎进行内涵体降解,引起细胞毒性剂的细胞内释放,由此改善功效和可耐受性。参见Barginear, M.F. 和Budman, D.R., Trastuzumab-DM1: A review of the novel immune-conjugate for HER2-overexpressing breast cancer, The Open Breast Cancer Journal, 1:25-30, 2009。

[0304] 可以用于本发明的用于产品研发的早期和近来的抗体-药物缀合物、论述药物、连接子化学和靶类别的实例可以见于以下评述中: Casi, G. 和Neri, D., Antibody-drug conjugates: basic concepts, examples and future perspectives, J. Control Release 161(2):422-428, 2012; Chari, R.V., Targeted cancer therapy: conferring specificity to cytotoxic drugs, Acc. Chem. Rev., 41(1):98-107, 2008; Sapra, P. 和

Shor, B., Monoclonal antibody-based therapies in cancer: advances and challenges, *Pharmacol. Ther.*, 138 (3): 452-69, 2013; Schliemann, C. 和 Neri, D., Antibody-based targeting of the tumor vasculature, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1776 (2): 175-92, 2007; Sun, Y., Yu, F. 和 Sun, B.W., Antibody-drug conjugates as targeted cancer therapeutics, *Yao Xue Xue Bao*, 44 (9): 943-52, 2009; Teicher, B.A. 和 Chari, R.V., Antibody conjugate therapeutics: challenges and potential, *Clin. Cancer Res.*, 17 (20): 6389-97, 2011; Firer, M.A. 和 Gellerman, G.J., Targeted drug delivery for cancer therapy: the other side of antibodies, *J. Hematol. Oncol.*, 5: 70, 2012; Vlachakis, D. 和 Kossida, S., Antibody Drug Conjugate bioinformatics: drug delivery through the letterbox, *Comput. Math. Methods Med.*, 2013; 2013: 282398, Epub 2013年6月19日; Lambert, J.M., Drug-conjugated antibodies for the treatment of cancer, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 76 (2): 248-62, 2013; Concalves, A., Tredan, O., Villanueva, C. 和 Dumontet, C., Antibody-drug conjugates in oncology: from the concept to trastuzumab emtansine (T-DM1), *Bull. Cancer*, 99 (12): 1183-1191, 2012; Newland, A.M., Brentuximab vedotin: a CD-30-directed antibody-cytotoxic drug conjugate, *Pharmacotherapy*, 33 (1): 93-104, 2013; Lopus, M., Antibody-DM1 conjugates as cancer therapeutics, *Cancer Lett.*, 307 (2): 113-118, 2011; Chu, Y.W. 和 Poison, A., Antibody-drug conjugates for the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma and leukemia, *Future Oncol.*, 9 (3): 355-368, 2013; Bertholjotti, I., Antibody-drug conjugate--a new age for personalized cancer treatment, *Chimia*, 65 (9): 746-748, 2011; Vincent, K.J. 和 Zurini, M., Current strategies in antibody engineering: Fc engineering and pH-dependent antigen binding, bispecific antibodies and antibody drug conjugates, *Biotechnol. J.*, 7 (12): 1444-1450, 2012; Haeuw, J.F., Caussanel, V. 和 Beck, A., Immunoconjugates, drug-armed antibodies to fight against cancer, *Med. Sci.*, 25 (12): 1046-1052, 2009; 以及 Govindan, S.V. 和 Goldenberg, D.M., Designing immunoconjugates for cancer therapy, *Expert Opin. Biol. Ther.*, 12 (7): 873-890, 2012。

[0305] 药物组合物和剂型

[0306] 如本文所述的活性化合物或其盐或前药可以使用实现所需治疗结果的任何适合的方法施用于主体。施用的活性化合物的量 and 时间安排当然将取决于治疗的主体、监督专科医师的指导、暴露时程、施用方式、具体活性化合物的药物动力学特性和主治医师的判断。因此，由于主体与主体之间的变化性，以下给出的剂量是指导且医师可以调整化合物的剂量以实现医师认为适合于主体的治疗。在考虑所需治疗程度时，医师可以平衡多种因素，例如主体的年龄和重量、先前存在的疾病的存在以及其它疾病的存在。药物制剂可以制备用于任何所需的施用途径，包括（但不限于）全身性、局部、经口、静脉内、皮下、经皮、经颊、舌下、动脉内、鼻内、胃肠外或气溶胶施用，如以下更详细地论述。

[0307] 本文中描述的任何活性化合物的治疗有效剂量将由保健执业医师，依赖于患者的状况、体型和年龄以及递送途径确定。在一个非限制性实施方案中，约0.1至约200mg/kg的剂量具有治疗功效，其中所有重量都是基于活性化合物的重量计算，包括采用盐的情况。在

一些实施方案中,剂量可以是提供至多约1与5、10、20、30或40 μ M 之间的活性化合物的血清浓度所需的化合物量。在一些实施方案中,约10mg/kg至约50mg/kg的剂量可以用于经口施用。典型地,约0.5 mg/kg至5mg/kg的剂量可以用于肌肉内注射。在一些实施方案中,剂量可以为约1 μ mol/kg至约50 μ mol/kg,或任选地,约22 μ mol/kg 与约33 μ mol/kg之间的化合物,用于静脉内或经口施用。口服剂型可以包括任何适当量的活性物质,每个片剂或其它固体剂型包括5mg 至50、100、200或500mg。

[0308] 根据本发明的某些实施方案,在本发明公开的方法中,如本文中描述的药学活性化合物可以呈固体形式或呈液体形式经口施用,或可以呈溶液、混悬液或乳液形式肌肉内、静脉内或通过吸入施用。在一些实施方案中,化合物或盐也可以通过呈脂质体混悬液形式吸入、静脉内或肌肉内施用。当通过吸入施用时,活性化合物或盐可以呈具有任何所需粒度,且例如约0.01、0.1或0.5至约5、10、20或更多微米且任选地约1至约2微米的多个固体颗粒或小滴形式。如本发明公开的化合物已经证明例如当通过经口或静脉内途径施用时优良的药物动力学和药效学特性。

[0309] 药物制剂可以包含本文中描述的活性化合物或其药学上可接受的盐于任何药学上可接受的载体中。如果想要溶液,那么水可以是精选用于水溶性化合物或盐的载体。关于水溶性化合物或盐,例如甘油、丙二醇、聚乙二醇或其混合物等有机媒介物可以是适合的。在后一情况下,有机媒介物可以含有相当大量的水。接着任一情况下的溶液可以用本领域的技术人员已知的适合方式杀菌,且为了说明,通过0.22 μ m微孔过滤器过滤杀菌。在杀菌之后,溶液可以分配至适当容器,例如去除热原的玻璃小瓶。分配任选地通过无菌方法进行。接着可以将杀菌盖板放于小瓶上且必要时可以冻干小瓶内容物。

[0310] 除活性化合物或其盐之外,药物制剂可以含有其它添加剂,例如 pH值调整添加剂。具体地说,适用pH值调整剂包括例如盐酸等酸、碱或缓冲剂,例如乳酸钠、乙酸钠、磷酸钠、柠檬酸钠、硼酸钠或葡萄糖酸钠。此外,制剂可以含有抗微生物防腐剂。适用抗微生物防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和苯甲醇。当制剂放于打算多剂量使用的小瓶时典型地采用抗微生物防腐剂。本文中描述的药物制剂可以使用本领域中众所周知的技术冻干。

[0311] 为经口施用,药物组合物可以采取溶液、混悬液、片剂、丸剂、胶囊、粉末等形式。可以采用含有例如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸钙等各种赋形剂以及例如淀粉(例如马铃薯或木薯淀粉)和某些复合硅酸盐等各种崩解剂以及例如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶等粘合剂的片剂。另外,例如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石等润滑剂常常非常适用于达成压片目的。可以采用类似类型的固体组合物作为软和硬填充明胶胶囊中的填料。在这方面的物质还包括乳糖或乳糖以及高分子量聚乙二醇。当希望水性混悬液和/或酏剂经口施用时,本发明公开的主题的化合物可以与各种甜味剂、调味剂、着色剂、乳化剂和/或悬浮剂以及例如水、乙醇、丙二醇、甘油等稀释剂和其各种类似组合进行组合。

[0312] 在本文中描述的主题的又一个实施方案中,提供一种可注射的稳定无菌制剂,其包含如本文中描述的活性化合物或其盐,该制剂呈单位剂型于密封容器中。化合物或盐以冻干物形式提供,其能够用适合的药学上可接受的载体复原以形成适于其注射至主体的液体制剂。当化合物或盐基本上不溶于水时,可以采用足以使化合物或盐在水性载体中乳化的量的足够量的在生理学上可接受的乳化剂。尤其适用的乳化剂包括磷脂酰胆碱和卵磷

脂。

[0313] 本文中提供的其它实施方案包括本文公开的活性化合物的脂质体制剂。用于形成脂质体混悬液的技术为本领域中众所周知。当化合物是水溶性盐时使用常规的脂质体技术,可以将其并入脂质小泡中。在此类情况下,由于活性化合物的水溶性,活性化合物可以基本上夹在脂质体的亲水性中心或核心内。所用脂质层可以具有任何常规的组合物且可以含有胆固醇或者可以不含胆固醇。当相关活性化合物不溶于水时,再次采用常规的脂质体形成技术,盐可以基本上夹在形成脂质体结构的疏水性双层脂质内。在任一情况下,如通过使用标准超声处理和均化技术,可以减小产生的脂质体的尺寸。包含本文公开的活性化合物的脂质体制剂可以冻干以产生冻干物,其可以用例如水等药学上可接受的载体复原,再生脂质体混悬液。

[0314] 还提供适合于呈气溶胶形式通过吸入施用的药物制剂。这些制剂包含本文中描述的希望化合物或其盐的溶液或混悬液或化合物或盐的多个固体颗粒。希望制剂可以放于小的腔室中并雾化。雾化可以通过压缩空气或通过超声波能实现以形成包含化合物或盐的多个液滴或固体颗粒。液滴或固体颗粒可以例如具有在约0.5至约10微米且任选约0.5至约5微米范围内的粒度。固体颗粒可以通过用本领域中已知的任何适当方式,例如通过微粉化加工固体化合物或其盐获得。任选地,固体颗粒或小滴的尺寸可以为约1到约2微米。在这方面,商业喷雾器可以用来实现此目的。化合物可以经由可呼吸粒子的气溶胶混悬液用美国专利No.5,628,984中阐述的方式施用,其公开内容以引用的方式整体并入本文中。

[0315] 当适于呈气溶胶形式施用的药物制剂呈液体形式时,制剂可以包含水溶性活性化合物于包含水的载体中。可以存在表面活性剂,其降低制剂的表面张力,当经受雾化时足以形成希望尺寸范围内的小滴。

[0316] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断范围内,适用于与主体(例如人类主体)接触,无过度毒性、刺激、过敏反应等,与合理益处/风险比相称,且有效用于其预期用途的盐,以及可能时本发明公开的主题的化合物的两性离子形式。

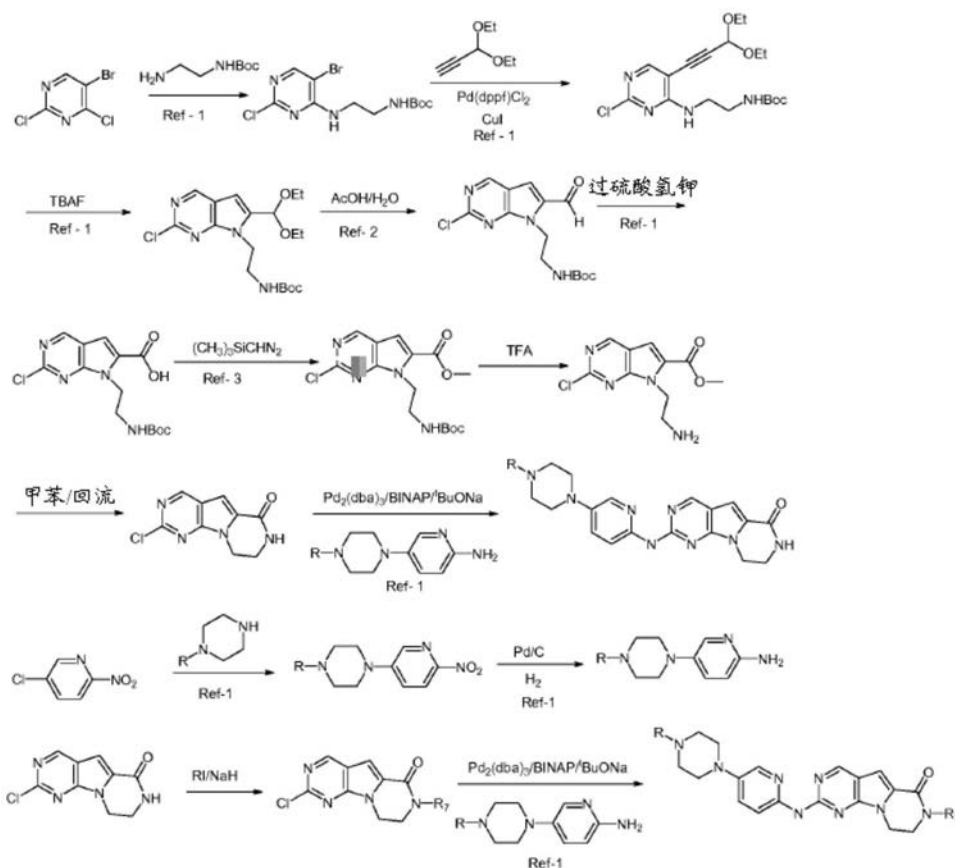
[0317] 因此,术语“盐”是指本发明公开的化合物的化合物的无机和有机酸加成盐。这些盐可以通过本领域中已知的任何方式,包括(不限于)在化合物最终分离和纯化期间原位制备,或通过分开使呈游离碱形式的纯化化合物与适合的有机或无机酸反应且分离由此形成的盐来制备。因为本发明公开的主题化合物是碱性化合物,所以其都能够与各种无机和有机酸形成各种不同的盐。碱性化合物的酸加成盐通过以常规的方式使游离碱形式与足够量的所需酸接触以产生盐来制备。游离碱形式可以通过使盐形式与碱接触并以常规的方式分离游离碱来再生。游离碱形式在例如极性溶剂中的溶解性等某些物理特性方面可以不同于其相应的盐形式。药学上可接受的碱加成盐可以用金属或胺,例如碱金属和碱土金属氢氧化物或有机胺形成。用作阳离子的金属的实例包括(但不限于)钠、钾、镁、钙等等。适合胺的实例包括(但不限于)N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺和普鲁卡因。酸性化合物的碱加成盐通过以常规的方式使游离酸形式与足够量的所需碱接触以产生盐来制备。游离酸形式可以通过使盐形式与酸接触并以常规的方式分离游离酸来再生。游离酸形式在例如极性溶剂中的溶解性等某些物理特性方面略微不同于其相应的盐形式。

[0318] 盐可以由无机酸硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷

酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物(例如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸等等)。代表性盐包括氢溴化物、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、顺丁烯二酸盐、反丁烯二酸盐、丁二酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐、甲磺酸盐、葡糖庚酸盐、乳糖酸盐、十二烷基硫酸盐和羟乙基磺酸盐等等。盐还可以从有机酸制备,例如脂肪族单羧酸和二羧酸、经苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二羧酸、芳香族酸、脂肪族和芳香族磺酸等等。代表性盐包括乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、反丁烯二酸盐、顺丁烯二酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、顺丁烯二酸盐、酒石酸盐、甲烷磺酸盐等等。药学上可接受的盐可以包括基于碱金属和碱土金属的阳离子,例如钠、锂、钙、镁等等,以及无毒铵、季铵和胺阳离子,包括(但不限于)铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等等。还涵盖氨基酸的盐,例如精氨酸盐、葡糖酸盐、半乳糖醛酸酯等等。参见例如Berge等人, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19, 以引用的方式并入本文中。

[0319] 合成

[0320] 公开的化合物可以通过以下一般方案制造:



[0322] 方案1

[0323] 在方案1中, Ref-1为W0 2010/020675 A1; Ref-2为White, J.D. 等人 *J. Org. Chem.* 1995, 60, 3600; 并且Ref-3为Presser, A. 和Hufner, A. *Monatshefte für Chemie* 2004, 135, 1015。



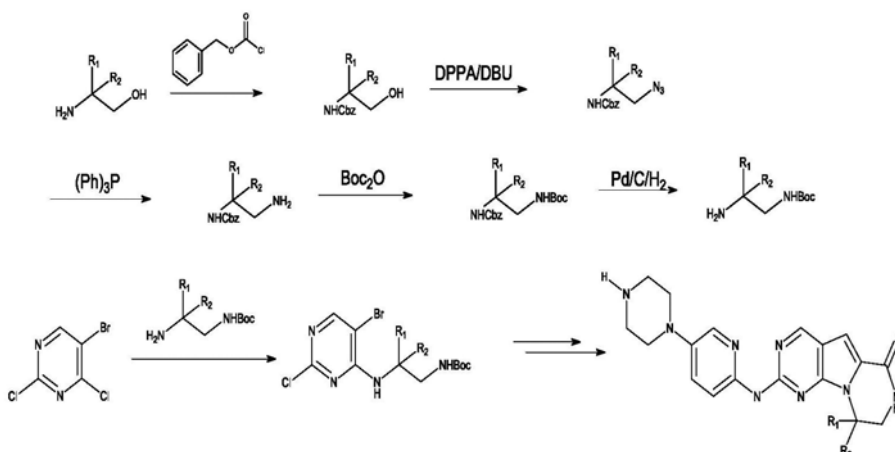
[0326] 在方案2中,Ref-1为W0 2010/020675 A1;Ref-4为W0 2005/040166 A1;且Ref-5为Schoenauer,K和Zbiral,E.Tetrahedron Letters 1983,24,573。



[0328] 方案3

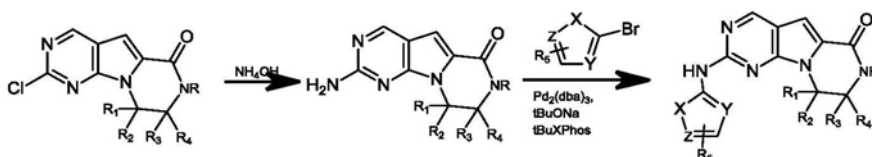
[0329] 在方案3中,Ref-1为WO 2010/020675 A1。

[0330]

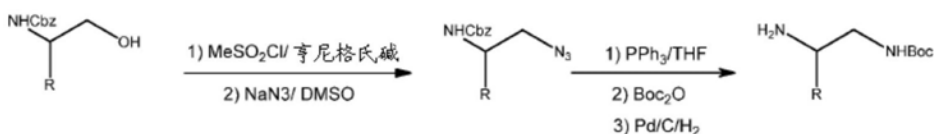


[0331] 方案4

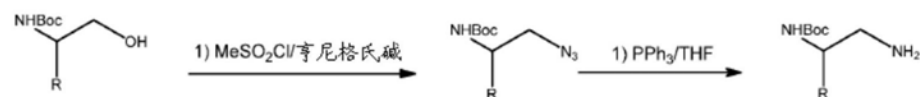
[0332]



[0333] 方案5

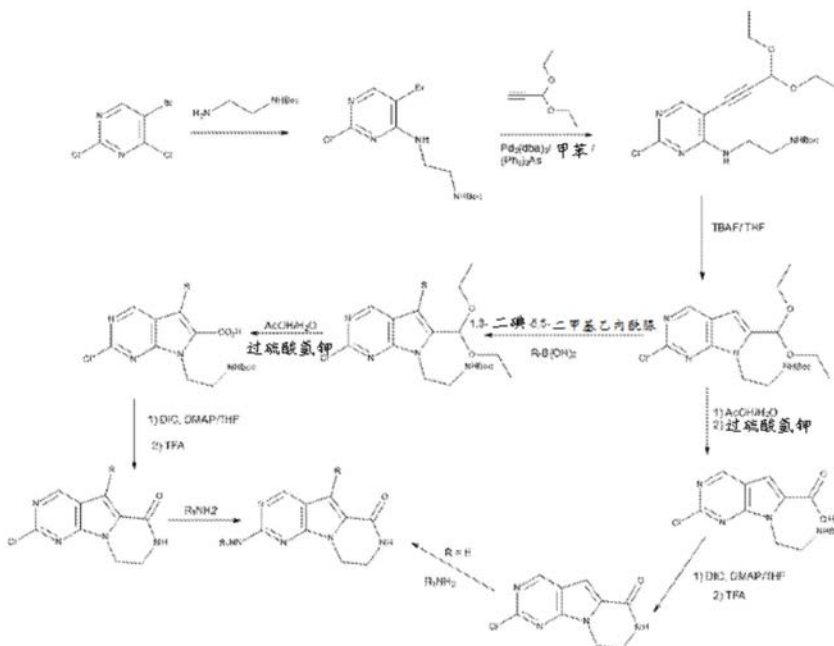


[0334]

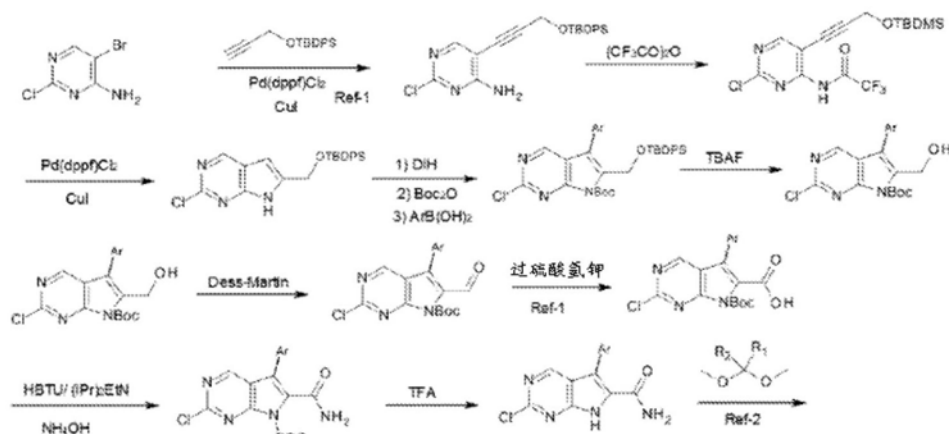


[0335] 方案6

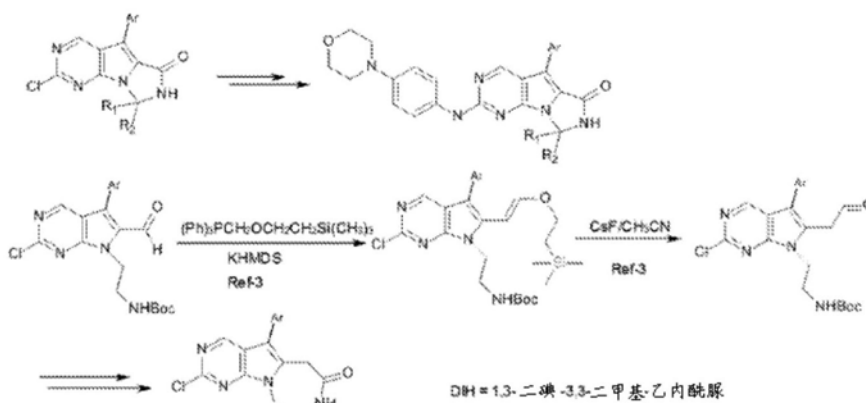
[0336]



[0337] 方案7



[0338]



[0339] 方案8

[0340] 在方案8中,Ref-1为W0 2010/020675 A1;Ref-2为W0 2005/040166 A1;且Ref-3为Schoenauer,K和Zbiral,E.Tetrahedron Letters 1983,24,573。

[0341] 或者,内酰胺可以通过羧酸与保护胺在强酸和脱水剂存在下反应产生,强酸和脱水剂可以一起在一个部分中作为强酸酸酐。强酸酸酐的实例包括(但不限于)三氟乙酸酐、三溴乙酸酐、三氯乙酸酐或混合酸酐。脱水剂可以是基于碳化二亚胺的化合物,例如(但不限于)DCC (N,N-二环己基碳化二亚胺)、EDC (1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺或DIC (N,N-二异丙基碳化二亚胺)。可能需要额外的步骤来去掉N-保护基且方法为本领域的技术人员已知。

[0342] 其它胺中间体和最终胺化合物可以通过本领域的技术人员合成。应了解在本发明的时候所述化学可以采用包含可以保护和脱保护的反应官能团并为本领域的技术人员已知的试剂。参见例如Greene,T.W. 和Wuts,P.G.M.,Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,第4版,John Wiley and Sons。

实施例

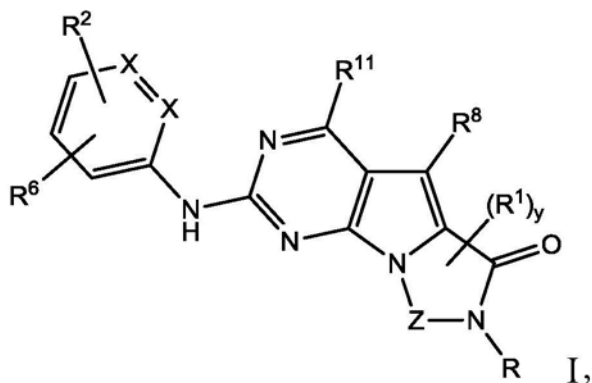
[0343] 中间体B、E、K、L、1A、1E和1CA根据Tavares,F.X.和Strum, J.C.的方法制备,参见标题为CDK inhibitors的US 8,598,186。

[0344] Tavares,F.X.和Strum,J.C.的标题为CDK Inhibitors的专利US 8598186、Tavares,F.X.的标题为Synthesis of Lactams的W0 2013/163239以及Tavares,F.X.的标

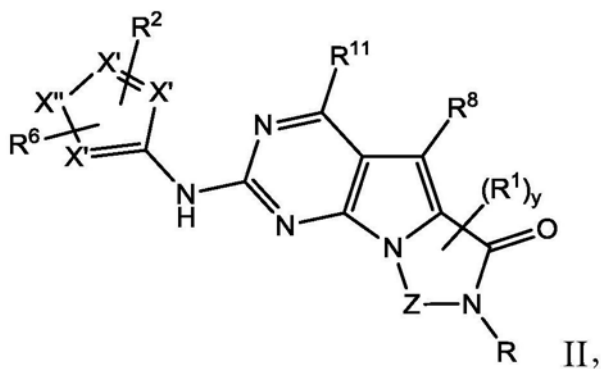
题为Lactam Kinase Inhibitors的 W0 2013/148748以引用的方式整体并入本文中。

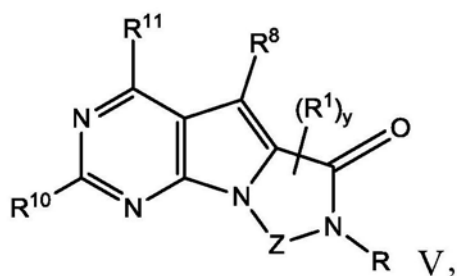
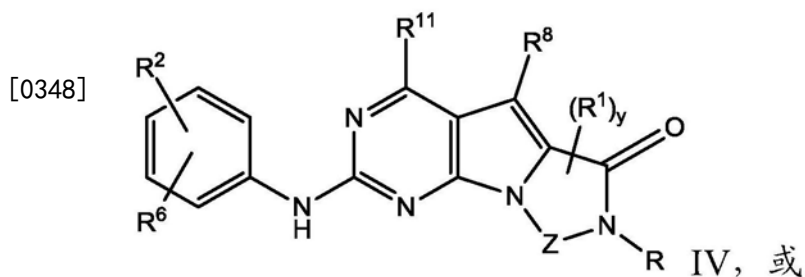
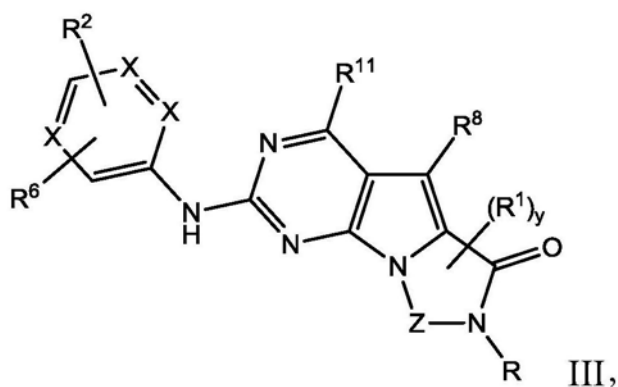
[0345] 仅出于举例的目的,本发明包括但不限于如下技术方案:

[0346] 技术方案1.一种用于治疗异常T细胞增殖的方法,其包括向有需要的主体施用有效量的式I、II、III、IV或V的化合物:



[0347]





[0349] 或其药学上可接受的盐；

[0350] 其中：

[0351] Z为 $-(CH_2)_x-$ ，其中x为1、2、3或4，或 $-O-(CH_2)_z-$ ，其中z为2、3或4；

[0352] 每一X独立地为CH或N；

[0353] 每一X'独立地为CH或N；

[0354] X''独立地为CH₂、S或NH，经配置使得所述部分为稳定5元环；

[0355] R、R⁸和R¹¹独立地为H、C₁-C₃烷基或卤烷基、环烷基或含有一个或多个选自N、O或S的杂原子的环烷基；-(亚烷基)_m-C₃-C₈环烷基、-(亚烷基)_m-芳基、-(亚烷基)_m-杂环基、-(亚烷基)_m-杂芳基、-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C(O)-NR³R⁴；-(亚烷基)_m-O-R⁵、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R⁵或-(亚烷基)_m-S(O)_n-NR³R⁴，其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个R基团取代，且其中两个结合于相同或相邻原子的R^x基团可以任选地组合形成环；

[0356] 每一R¹独立地为芳基、烷基、环烷基或卤烷基，其中所述烷基、环烷基和卤烷基中的每一者任选地在链中包括代替碳的O或N杂原子且相邻环原子上或相同环原子上的两个R¹连同其连接的环原子任选地形成3-8元环；

[0357] y为0、1、2、3或4；

[0358] R²为-(亚烷基)_m-杂环基、-(亚烷基)_m-杂芳基、-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C

(O)-NR³R⁴;-(亚烷基)_m-C(O)-O-烷基;-(亚烷基)_m-O-R⁵、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R⁵或-(亚烷基)_m-S(O)_n-NR³R⁴,其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个R^x基团取代,且其中两个结合于相同或相邻原子的R^x基团可以任选地组合形成环且其中 m为0或1且n为0、1或2;

[0359] R³和R⁴每次出现时独立地为:

[0360] (i) 氢或

[0361] (ii) 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基,其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个R^x基团取代,且其中两个结合于相同或相邻原子的R^x基团可以任选地组合形成环;或R³和R⁴连同其连接的氮原子可组合形成在化合价容许的情况下任选地独立地经一个或多个R^x基团取代的杂环,且其中两个结合于相同或相邻原子的R^x基团可以任选地组合形成环;

[0362] R⁵和R^{5*}每次出现时为

[0363] (i) 氢或

[0364] (ii) 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基,其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个R^x基团取代;

[0365] R^x每次出现时独立地为卤基、氰基、硝基、氧代基、烷基、卤烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基、-(亚烷基)_m-OR⁵、-(亚烷基)_m-O-亚烷基-OR⁵、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R⁵、-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-CN、-(亚烷基)_m-C(O)-R⁵、-(亚烷基)_m-C(S)-R⁵、-(亚烷基)_m-C(O)-OR⁵、-(亚烷基)_m-O-C(O)-R⁵、-(亚烷基)_m-C(S)-OR⁵、-(亚烷基)_m-C(O)-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C(S)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(O)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(S)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(O)-R⁵、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(S)-R⁵、-(亚烷基)_m-O-C(O)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-O-C(S)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-SO₂-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-SO₂-R⁵、-(亚烷基)_m-N(R³)-SO₂-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(O)-OR⁵、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(S)-OR⁵或-(亚烷基)_m-N(R³)-SO₂-R⁵;其中:

[0366] 所述烷基、卤烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地经一个或多个以下各基取代:-(亚烷基)_m-CN、-(亚烷基)_m-OR^{5*}、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R^{5*}、-(亚烷基)_m-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-C(O)-R^{5*}、-(亚烷基)_m-C(=S)R^{5*}、-(亚烷基)_m-C(=O)OR^{5*}、-(亚烷基)_m-OC(=O)R^{5*}、-(亚烷基)_m-C(S)-OR^{5*}、-(亚烷基)_m-C(O)-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-C(S)-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-C(O)-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-C(S)-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-C(O)-R^{5*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-C(S)-R^{5*}、-(亚烷基)_m-O-C(O)-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-O-C(S)-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-SO₂-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-SO₂-R^{5*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-SO₂-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-C(O)-OR^{5*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-C(S)-OR^{5*}或-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-SO₂-R^{5*},

[0367] n为0、1或2,且

[0368] m为0或1;

[0369] R^{3*}和R^{4*}每次出现时独立地为:

[0370] (i) 氢或

[0371] (ii) 烷基、烯基、炔基环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基

烷基或杂芳基烷基,其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个 R^x 基团取代;或 R^3 *和 R^4 * 连同其连接的氮原子可组合形成在化合价容许的情况下任选地独立地经一个或多个 R^x 基团取代的杂环;且

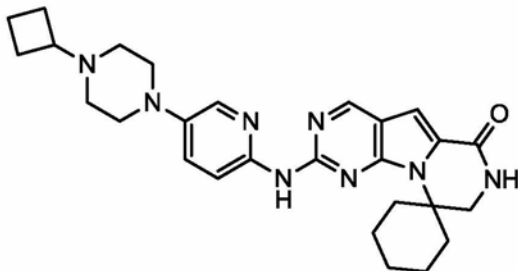
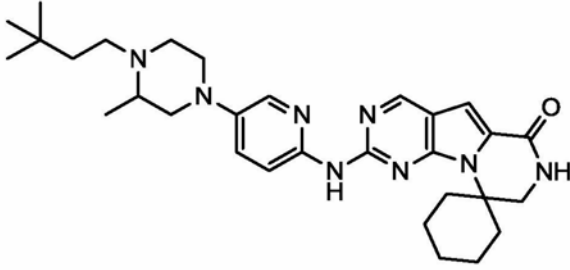
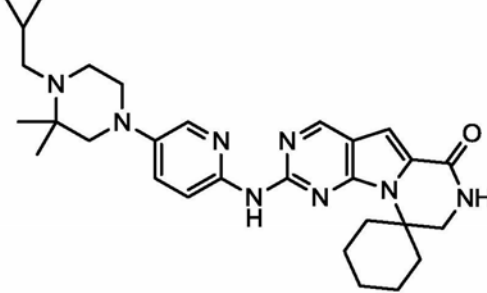
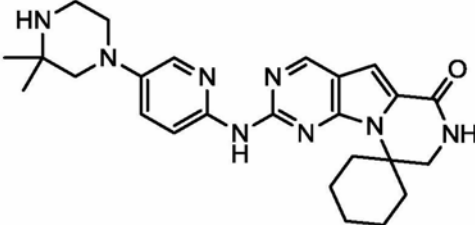
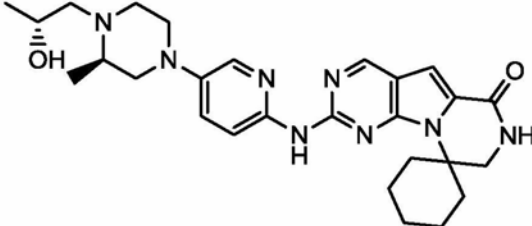
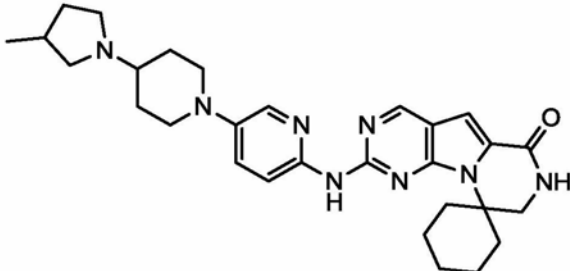
[0372] R^6 为H或低级烷基、-(亚烷基) $_m$ -杂环基、-(亚烷基) $_m$ -杂芳基、-(亚烷基) $_m$ - NR^3R^4 、-(亚烷基) $_m$ -C(O)- NR^3R^4 ;-(亚烷基) $_m$ -O- R^5 、-(亚烷基) $_m$ -S(O) $_n$ - R^5 或-(亚烷基) $_m$ -S(O) $_n$ - NR^3R^4 ,其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个 R^x 基团取代,且其中两个结合于相同或相邻原子的 R^x 基团可以任选地组合形成环;且

[0373] R^{10} 为(i) NHR^A ,其中 R^A 为未经取代或经取代的 C_1 - C_8 烷基、环烷基烷基或-TT-RR、 C_1 - C_8 环烷基或含有一个或多个选自N、O和S 的杂原子的环烷基;TT为未经取代或经取代的 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_8 环烷基连接基团;且RR为羟基、未经取代或经取代的 C_1 - C_6 烷氧基、氨基、未经取代或经取代的 C_1 - C_6 烷基氨基、未经取代或经取代的二 C_1 - C_6 烷基氨基、未经取代或经取代的 C_6 - C_{10} 芳基、包含一个或两个 5或6元环和1-4个选自N、O和S杂原子的未经取代或经取代的杂芳基、未经取代或经取代的 C_3 - C_{10} 碳环或包含一个或两个5或6元环和1-4个选自N、O和S杂原子的未经取代或经取代的杂环;或(ii) -C(O)- R^{12} 或-C(O)O- R^{13} ,其中 R^{12} 为 NHR^A 或 R^A 且 R^{13} 为 R^A 。

[0374] 技术方案2.如技术方案1所述的方法,其中所述化合物选自:

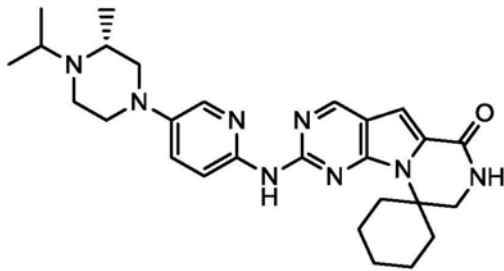
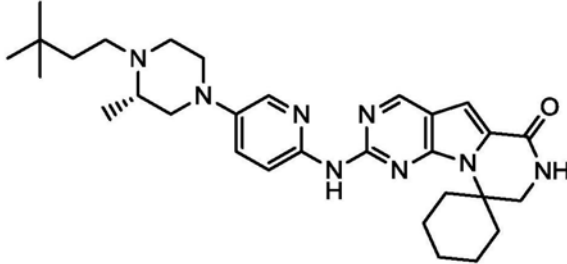
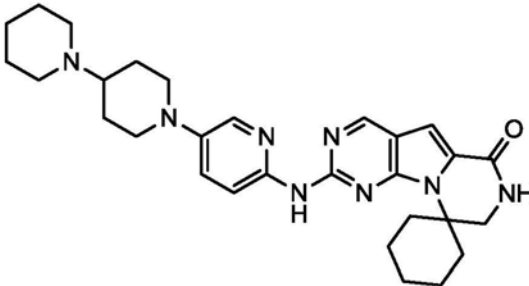
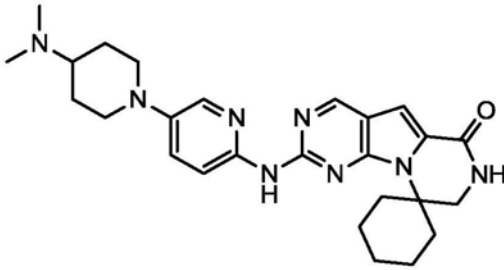
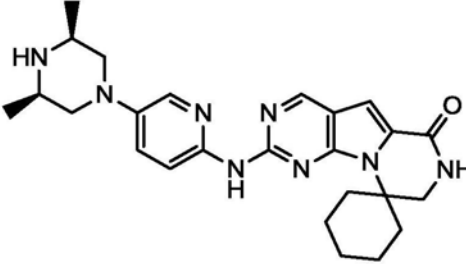
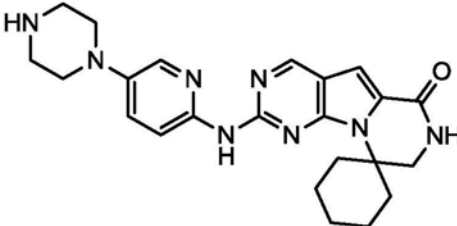
[0375]

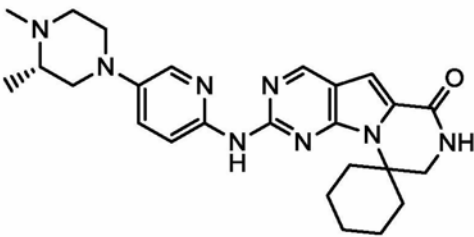
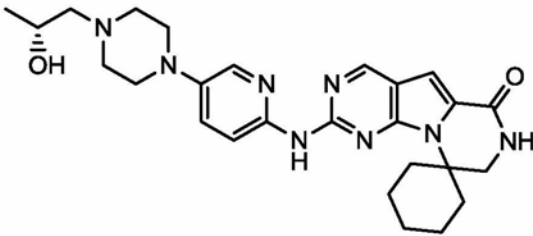
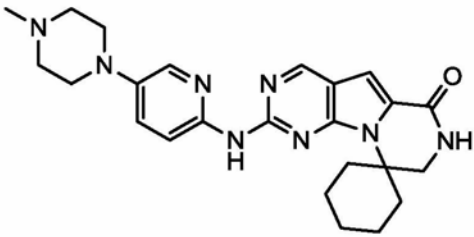
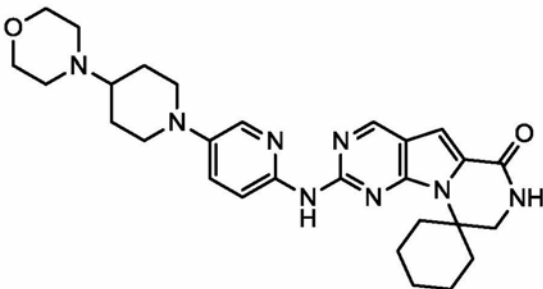
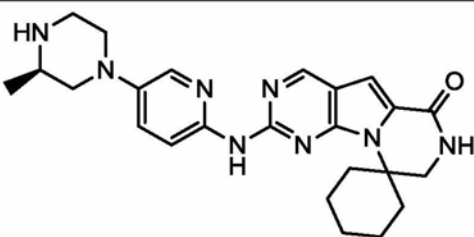
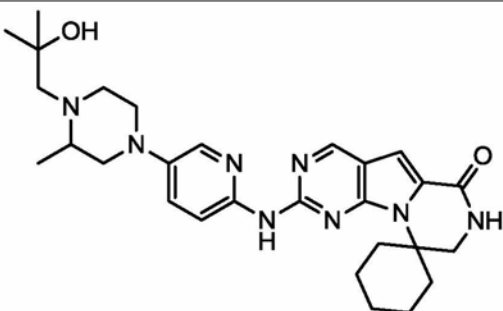
结构参考	结构
A	
B	
C	
D	
E	

结构参考	结构
F	
G	
H	
I	
J	
K	

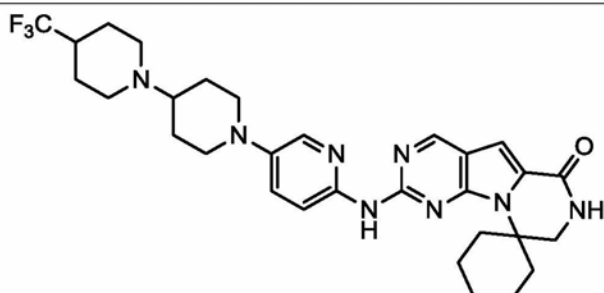
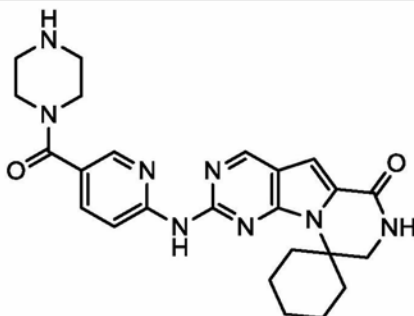
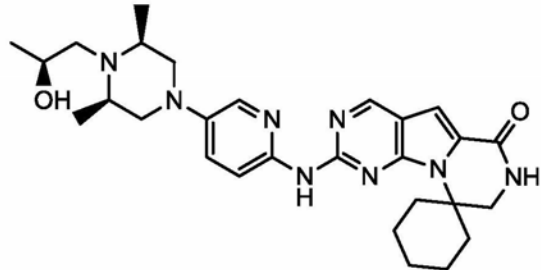
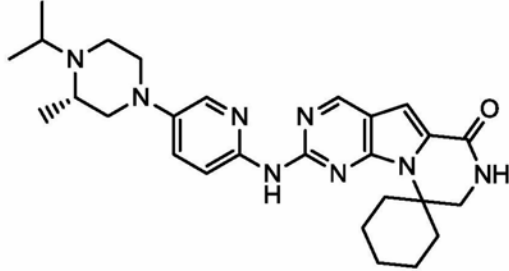
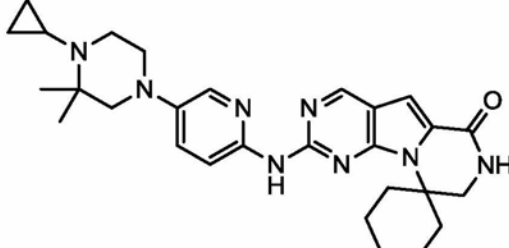
[0376]

[0377]

结构参考	结构
L	
M	
N	
O	
P	
Q	

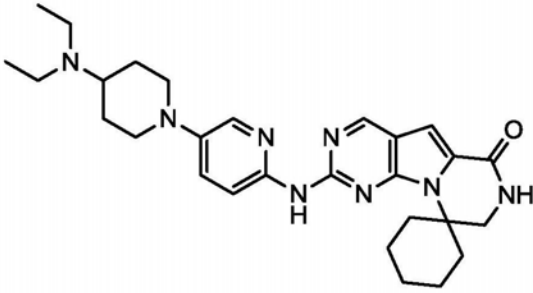
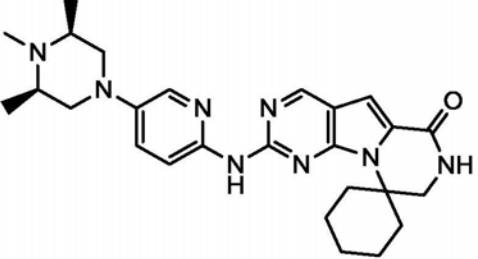
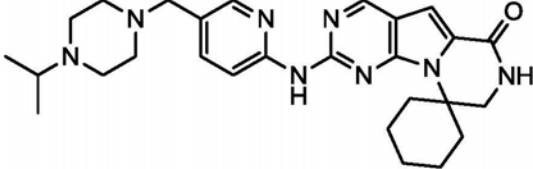
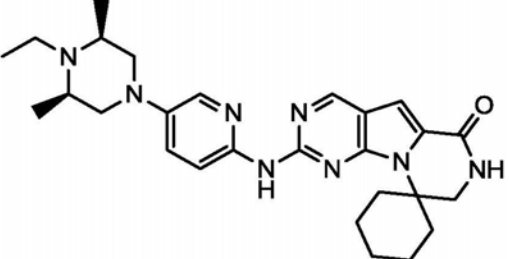
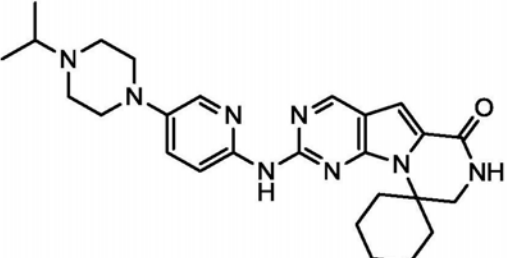
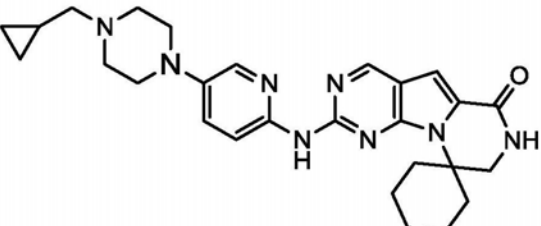
结构参考	结构
R	
S	
T	
U	
V	
W	

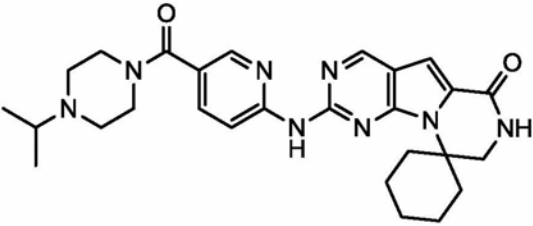
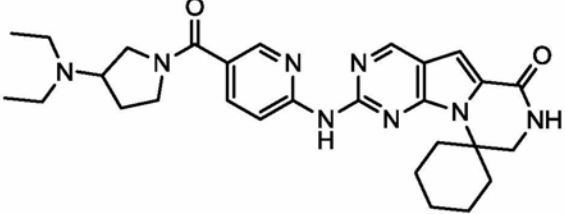
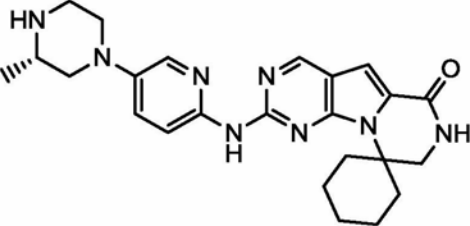
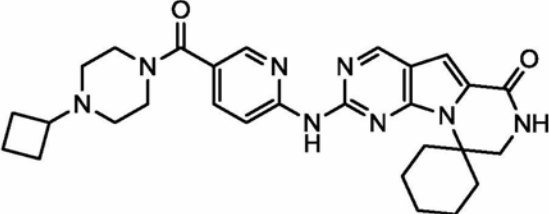
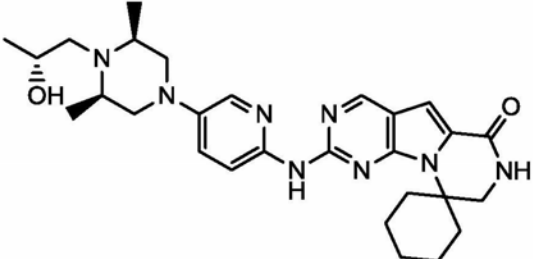
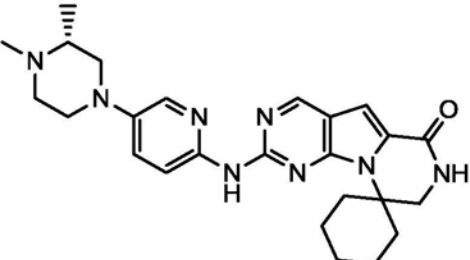
[0378]

结构参考	结构
X	
Y	
Z	
AA	
BB	

[0379]

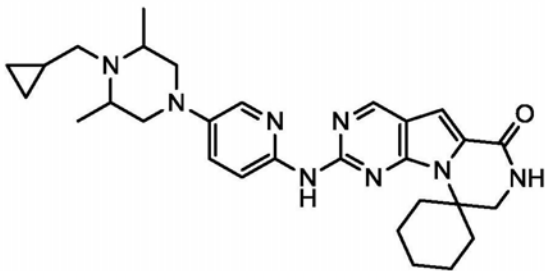
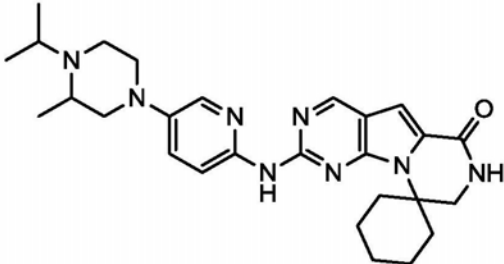
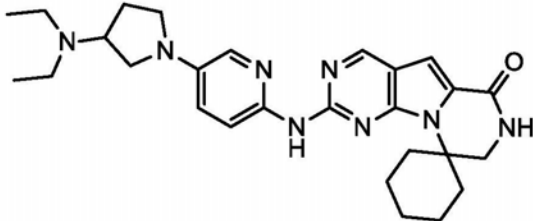
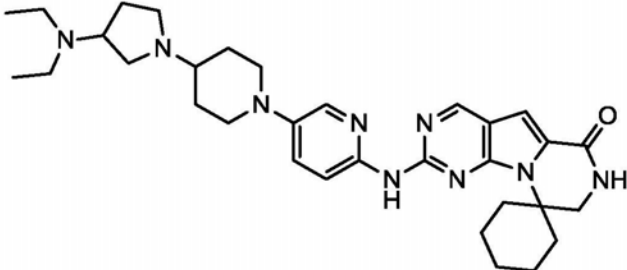
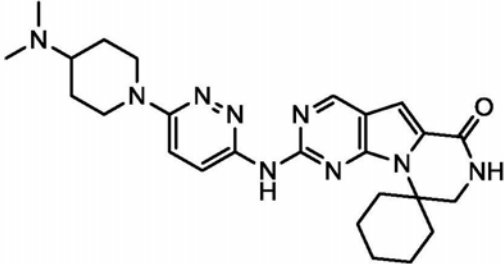
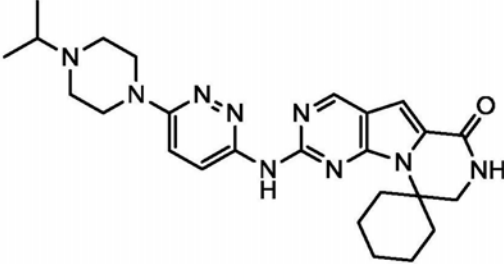
[0380]

结构参考	结构
CC	
DD	
EE	
FF	
GG	
HH	

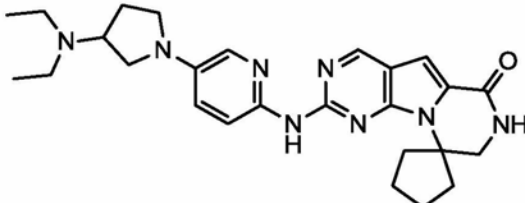
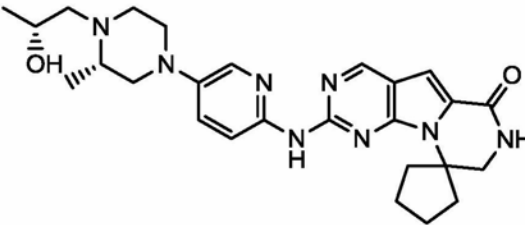
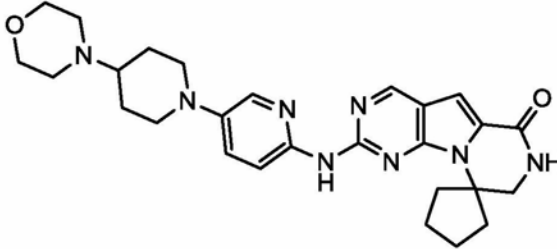
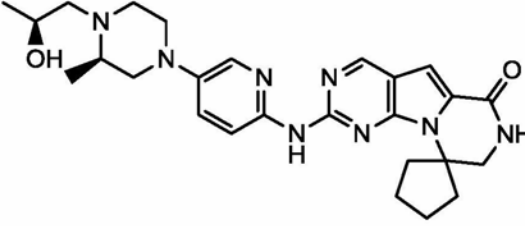
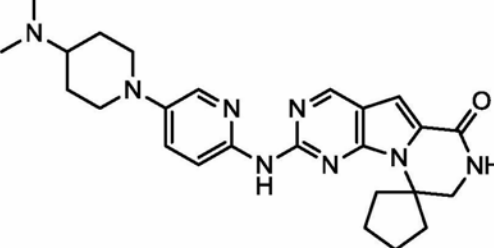
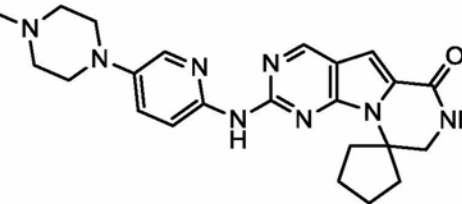
结构参考	结构
II	
JJ	
KK	
LL	
MM	
NN	

[0381]

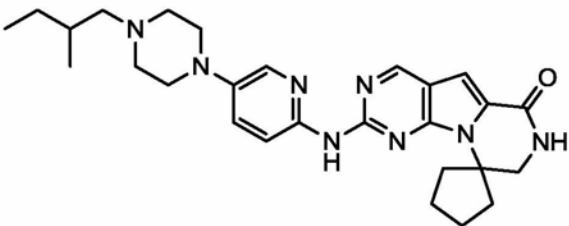
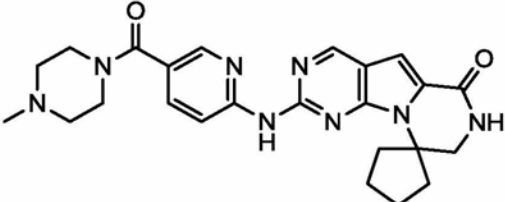
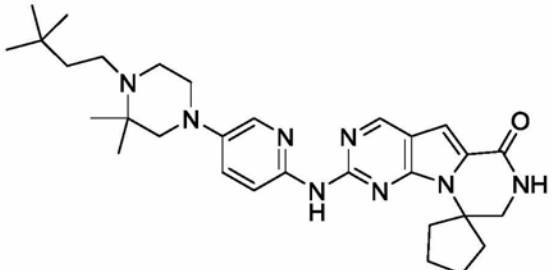
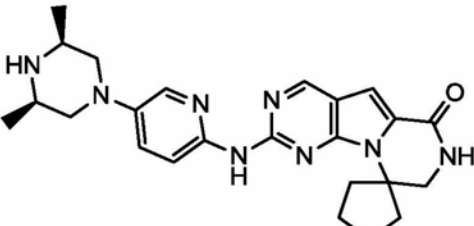
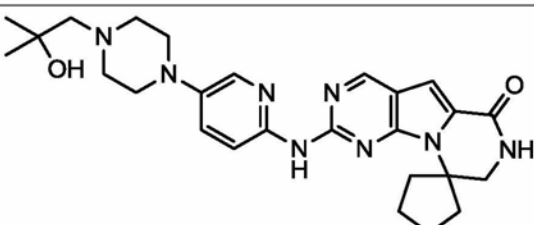
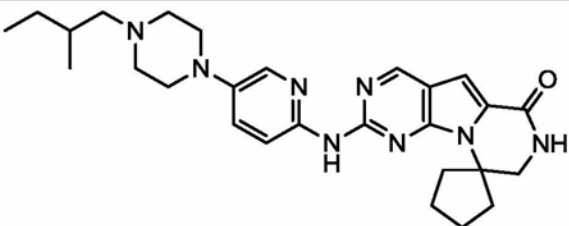
[0382]

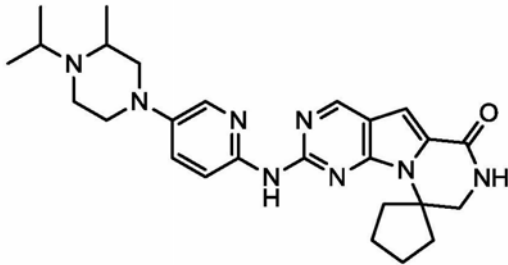
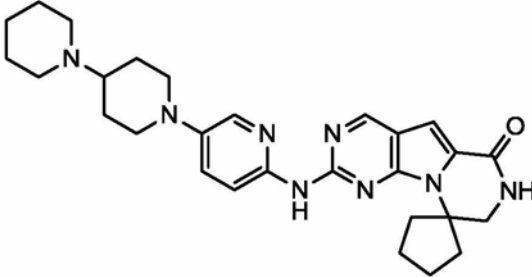
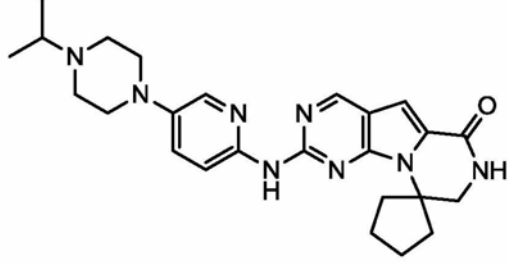
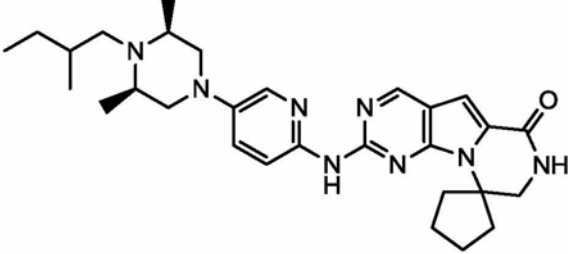
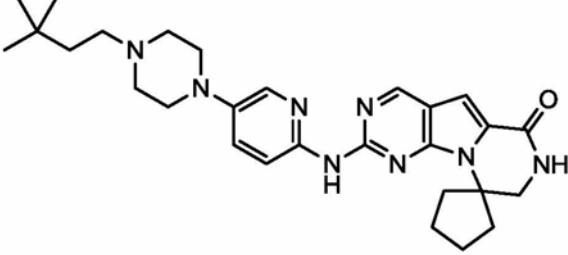
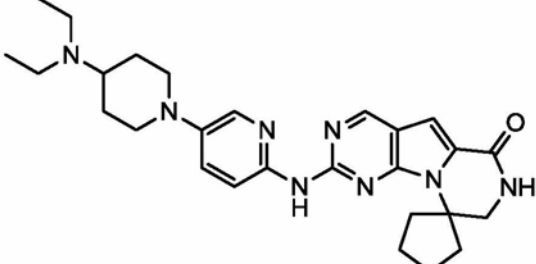
结构参考	结构
OO	
PP	
QQ	
RR	
SS	
TT	

[0383]

结构参考	结构
UU	
VV	
WW	
XX	
YY	
ZZ	

[0384]

结构参考	结构
AAA	
BBB	
CCC	
DDD	
EEE	
FFF	

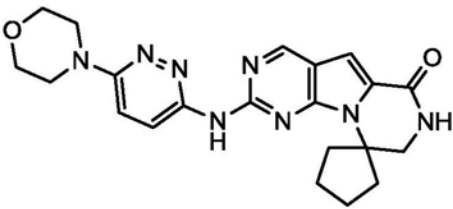
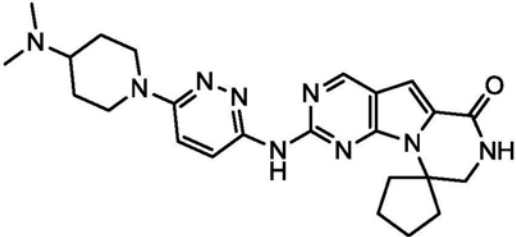
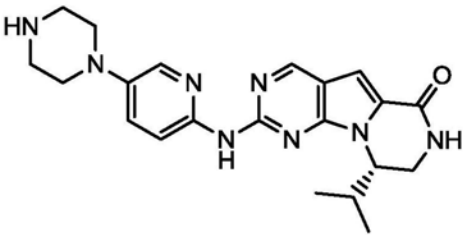
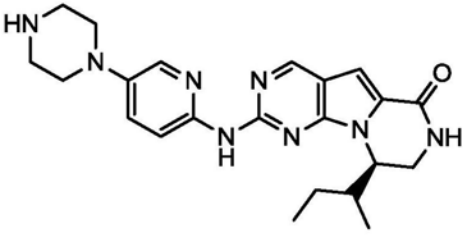
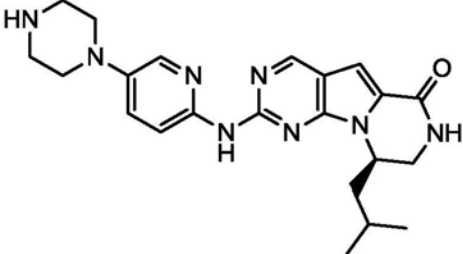
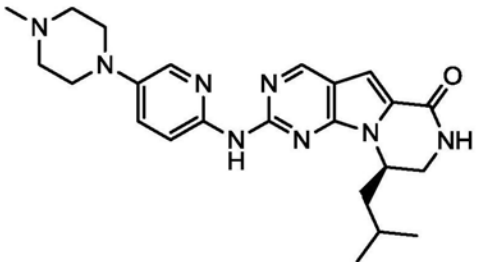
结构参考	结构
GGG	
HHH	
III	
JJJ	
KKK	
LLL	

[0385]

[0386]

结构参考	结构
MMM	
NNN	
OOO	
PPP	
QQQ	
RRR	

[0387]

结构参考	结构
SSS	
TTT	
UUU	
VVV	
WWW	
XXX	

[0388] 技术方案3.如技术方案2所述的方法,其中所述化合物为化合物Q或其药学上可接受的盐。

[0389] 技术方案4.如技术方案2所述的方法,其中所述化合物为化合物T或其药学上可接受的盐。

[0390] 技术方案5.如技术方案2所述的方法,其中所述化合物为化合物U或其药学上可接受的盐。

[0391] 技术方案6.如技术方案2所述的方法,其中所述化合物为化合物GG或其药学上可接受的盐。

[0392] 技术方案7.如技术方案2所述的方法,其中所述化合物选自化合物A至化合物Z或其药学上可接受的盐。

[0393] 技术方案8.如技术方案2所述的方法,其中所述化合物选自化合物AA至ZZ或其药学上可接受的盐。

[0394] 技术方案9.如技术方案2所述的方法,其中所述化合物选自化合物AAA至ZZZ或其药学上可接受的盐。

[0395] 技术方案10.如技术方案1所述的方法,其中所述异常T细胞增殖为T细胞淋巴瘤。

[0396] 技术方案11.如技术方案1所述的方法,其中所述异常T细胞增殖为T细胞白血病。

[0397] 技术方案12.如技术方案10所述的方法,其中所述异常T细胞淋巴瘤为霍奇金氏淋巴瘤。

[0398] 技术方案13.如技术方案10所述的方法,其中所述T细胞淋巴瘤为非霍奇金氏淋巴瘤。

[0399] 技术方案14.如技术方案1所述的方法,其中所述化合物缀合于靶向剂。

[0400] 技术方案15.如技术方案14所述的方法,其中所述靶向剂为抗体或抗体片段。

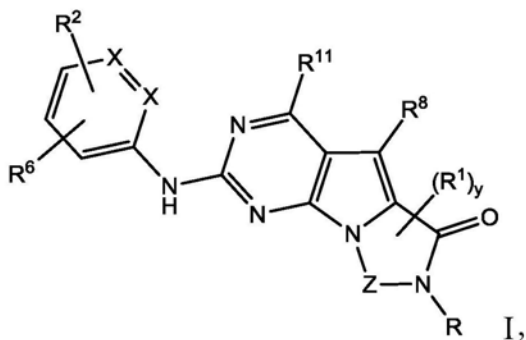
[0401] 技术方案16.如技术方案1所述的方法,其中所述化合物缀合于放射性同位素。

[0402] 技术方案17.如技术方案1所述的方法,其中所述主体为人类。

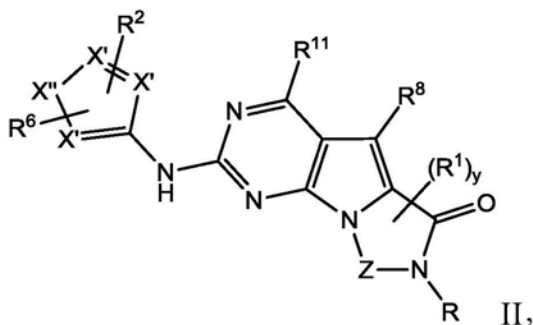
[0403] 技术方案18.如技术方案10所述的方法,其中所述主体为人类。

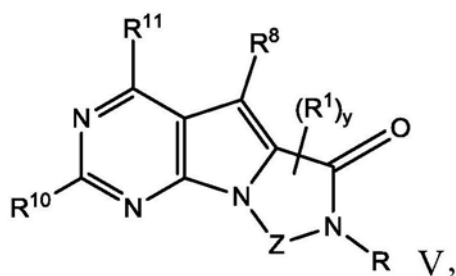
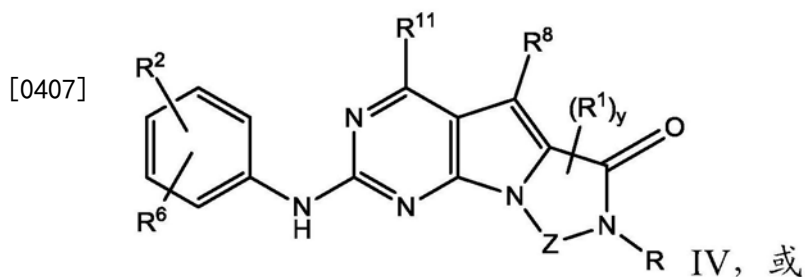
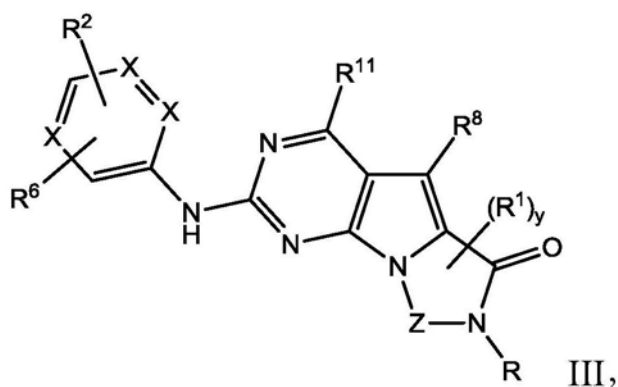
[0404] 技术方案19.如技术方案11所述的方法,其中所述主体为人类。

[0405] 技术方案20.一种用于治疗异常B细胞增殖的方法,其包括向有需要的主体施用有效量的式I、II、III、IV或V的化合物:



[0406]





[0408] 或其药学上可接受的盐；

[0409] 其中：

[0410] Z为 $-(CH_2)_x-$ ，其中x为1、2、3或4，或 $-O-(CH_2)_z-$ ，其中z为2、3或4；

[0411] 每一X独立地为CH或N；

[0412] 每一X'独立地为CH或N；

[0413] X''独立地为CH₂、S或NH，经配置使得所述部分为稳定5元环；

[0414] R、R⁸和R¹¹独立地为H、C₁-C₃烷基或卤烷基、环烷基或含有一个或多个选自N、O或S的杂原子的环烷基；-(亚烷基)_m-C₃-C₈环烷基、-(亚烷基)_m-芳基、-(亚烷基)_m-杂环基、-(亚烷基)_m-杂芳基、-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C(O)-NR³R⁴；-(亚烷基)_m-O-R⁵、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R⁵或-(亚烷基)_m-S(O)_n-NR³R⁴，其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个R基团取代，且其中两个结合于相同或相邻原子的R^x基团可以任选地组合形成环；

[0415] 每一R¹独立地为芳基、烷基、环烷基或卤烷基，其中所述烷基、环烷基和卤烷基中的每一者任选地在链中包括代替碳的O或N杂原子且相邻环原子上或相同环原子上的两个R¹连同其连接的环原子任选地形成3-8元环；

[0416] y为0、1、2、3或4；

[0417] R²为-(亚烷基)_m-杂环基、-(亚烷基)_m-杂芳基、-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C

(O)-NR³R⁴;-(亚烷基)_m-C(O)-O-烷基;-(亚烷基)_m-O-R⁵、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R⁵或-(亚烷基)_m-S(O)_n-NR³R⁴,其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个R^x基团取代,且其中两个结合于相同或相邻原子的R^x基团可以任选地组合形成环且其中 m为0或1且n为0、1或2;

[0418] R³和R⁴每次出现时独立地为:

[0419] (i) 氢或

[0420] (ii) 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基,其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个R^x基团取代,且其中两个结合于相同或相邻原子的R^x基团可以任选地组合形成环;或R³和R⁴连同其连接的氮原子可组合形成在化合价容许的情况下任选地独立地经一个或多个R^x基团取代的杂环,且其中两个结合于相同或相邻原子的R^x基团可以任选地组合形成环;

[0421] R⁵和R^{5*}每次出现时为

[0422] (i) 氢或

[0423] (ii) 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基,其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个R^x基团取代;

[0424] R^x每次出现时独立地为卤基、氰基、硝基、氧代基、烷基、卤烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基、-(亚烷基)_m-OR⁵、-(亚烷基)_m-O-亚烷基-OR⁵、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R⁵、-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-CN、-(亚烷基)_m-C(O)-R⁵、-(亚烷基)_m-C(S)-R⁵、-(亚烷基)_m-C(O)-OR⁵、-(亚烷基)_m-O-C(O)-R⁵、-(亚烷基)_m-C(S)-OR⁵、-(亚烷基)_m-C(O)-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C(S)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(O)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(S)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(O)-R⁵、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(S)-R⁵、-(亚烷基)_m-O-C(O)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-O-C(S)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-SO₂-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-SO₂-R⁵、-(亚烷基)_m-N(R³)-SO₂-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(O)-OR⁵、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(S)-OR⁵或-(亚烷基)_m-N(R³)-SO₂-R⁵;其中:

[0425] 所述烷基、卤烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地经一个或多个以下各基取代:-(亚烷基)_m-CN、-(亚烷基)_m-OR^{5*}、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R^{5*}、-(亚烷基)_m-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-C(O)-R^{5*}、-(亚烷基)_m-C(=S)R^{5*}、-(亚烷基)_m-C(=O)OR^{5*}、-(亚烷基)_m-OC(=O)R^{5*}、-(亚烷基)_m-C(S)-OR^{5*}、-(亚烷基)_m-C(O)-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-C(S)-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-C(O)-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-C(S)-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-C(O)-R^{5*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-C(S)-R^{5*}、-(亚烷基)_m-O-C(O)-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-O-C(S)-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-SO₂-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-SO₂-R^{5*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-SO₂-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-C(O)-OR^{5*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-C(S)-OR^{5*}或-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-SO₂-R^{5*},

[0426] n为0、1或2,且

[0427] m为0或1;

[0428] R^{3*}和R^{4*}每次出现时独立地为:

[0429] (i) 氢或

[0430] (ii) 烷基、烯基、炔基环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基

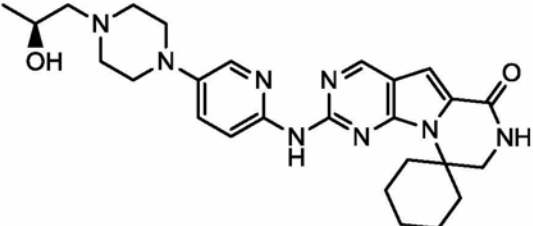
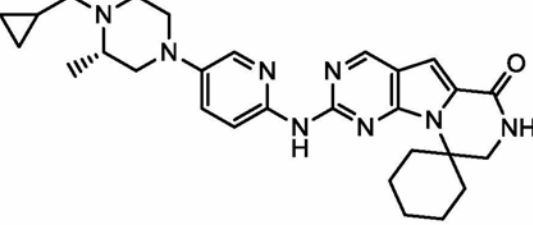
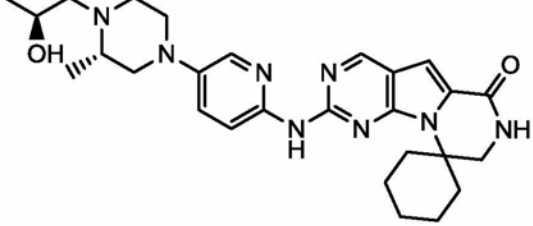
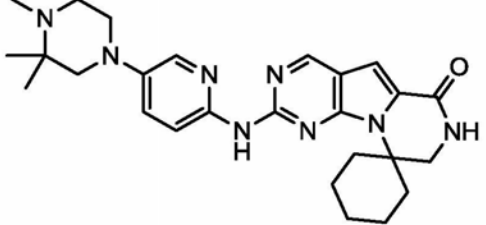
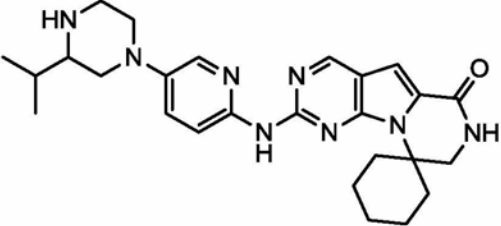
烷基或杂芳基烷基,其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个 R^x 基团取代;或 R^3 *和 R^4 * 连同其连接的氮原子可组合形成在化合价容许的情况下任选地独立地经一个或多个 R^x 基团取代的杂环;且

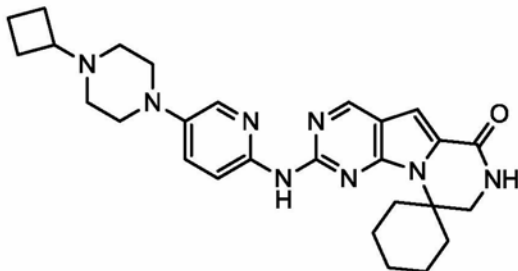
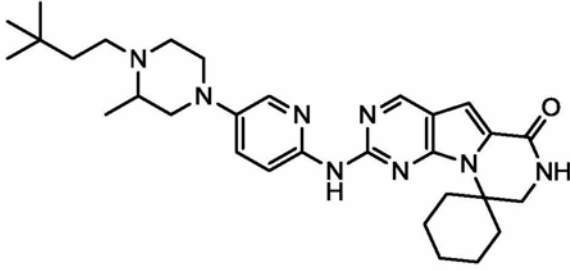
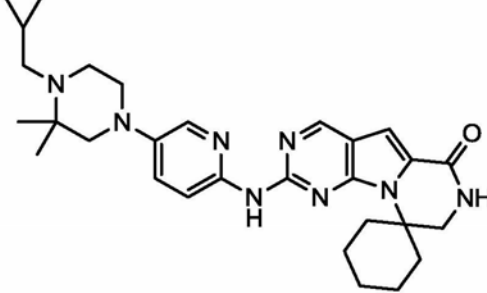
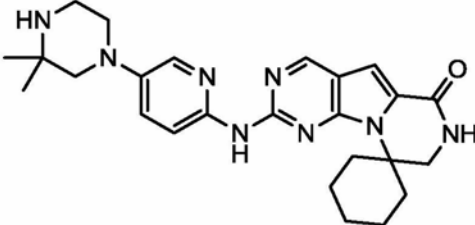
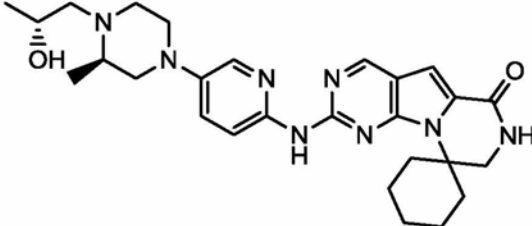
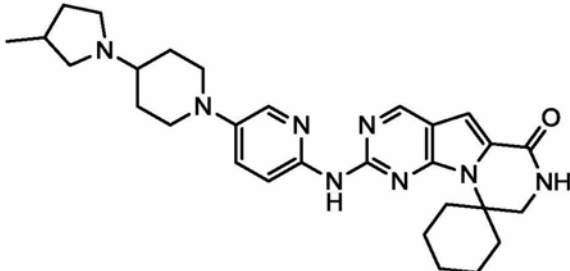
[0431] R^6 为H或低级烷基、-(亚烷基) $_m$ -杂环基、-(亚烷基) $_m$ -杂芳基、-(亚烷基) $_m$ - NR^3R^4 、-(亚烷基) $_m$ -C(O)- NR^3R^4 ;-(亚烷基) $_m$ -O- R^5 、-(亚烷基) $_m$ -S(O) $_n$ - R^5 或-(亚烷基) $_m$ -S(O) $_n$ - NR^3R^4 ,其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个 R^x 基团取代,且其中两个结合于相同或相邻原子的 R^x 基团可以任选地组合形成环;且

[0432] R^{10} 为(i) NHR^A ,其中 R^A 为未经取代或经取代的 C_1 - C_8 烷基、环烷基烷基或-TT-RR、 C_1 - C_8 环烷基或含有一个或多个选自N、O和S 的杂原子的环烷基;TT为未经取代或经取代的 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_8 环烷基连接基团;且RR为羟基、未经取代或经取代的 C_1 - C_6 烷氧基、氨基、未经取代或经取代的 C_1 - C_6 烷基氨基、未经取代或经取代的二 C_1 - C_6 烷基氨基、未经取代或经取代的 C_6 - C_{10} 芳基、包含一个或两个 5或6元环和1-4个选自N、O和S杂原子的未经取代或经取代的杂芳基、未经取代或经取代的 C_3 - C_{10} 碳环或包含一个或两个5或6元环和1-4个选自N、O和S杂原子的未经取代或经取代的杂环;或(ii) -C(O)- R^{12} 或-C(O)O- R^{13} ,其中 R^{12} 为 NHR^A 或 R^A 且 R^{13} 为 R^A 。

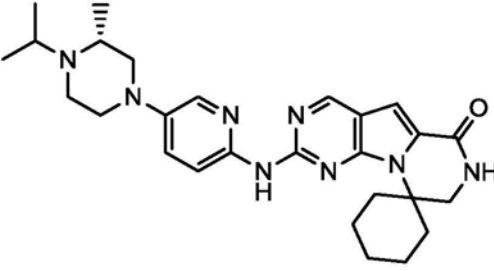
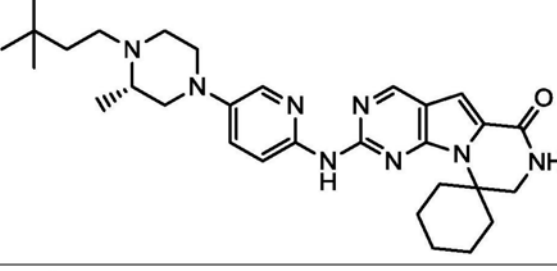
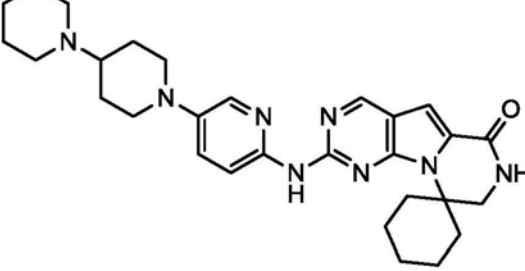
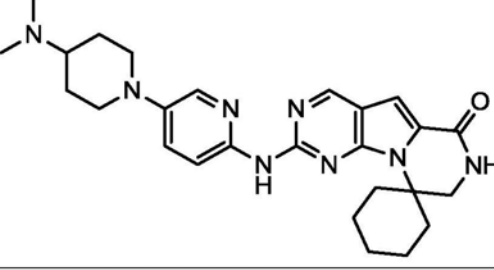
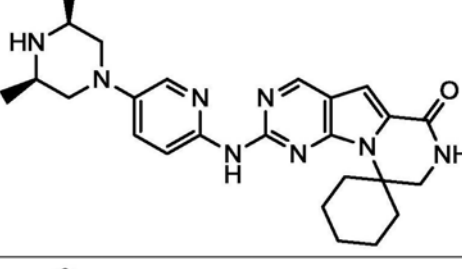
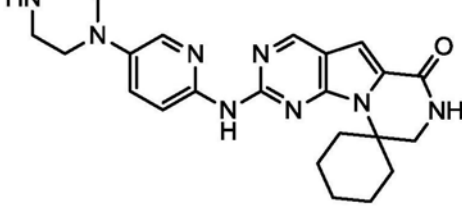
[0433] 技术方案21.如技术方案1所述的方法,其中所述化合物选自:

[0434]

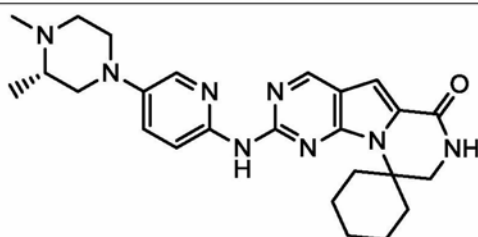
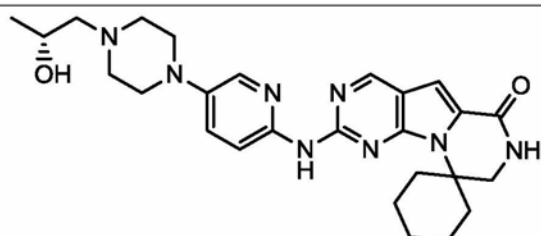
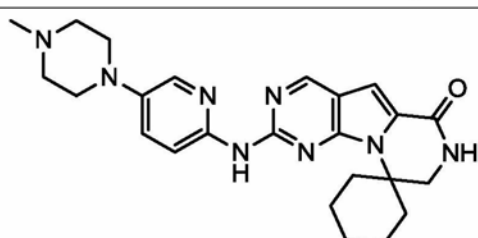
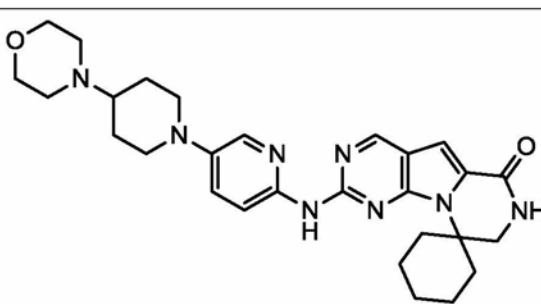
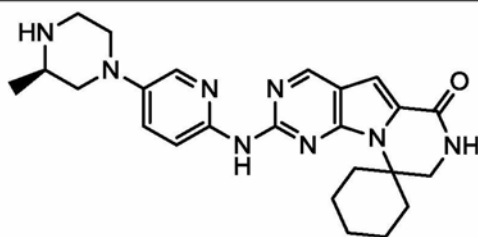
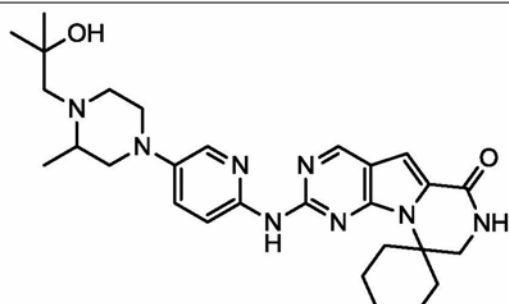
结构参考	结构
A	
B	
C	
D	
E	

结构参考	结构
F	
G	
H	
I	
J	
K	

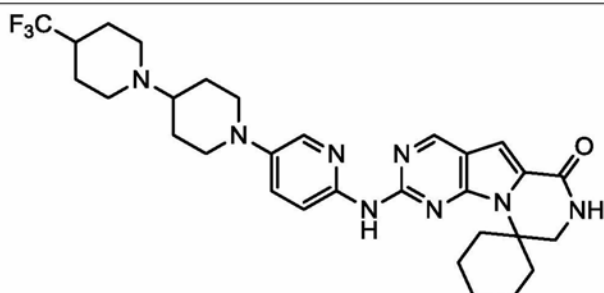
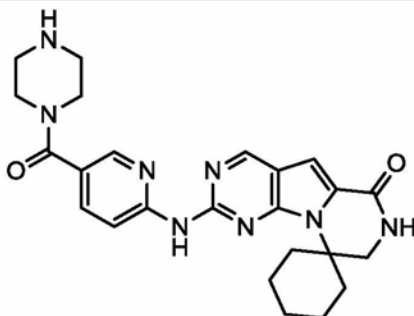
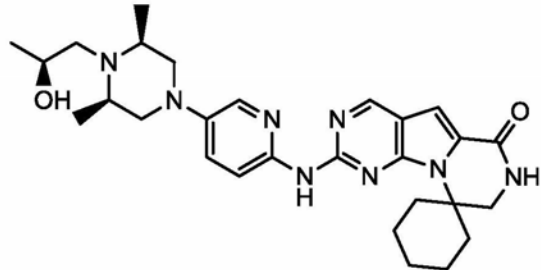
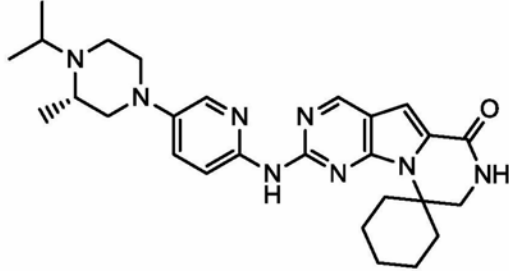
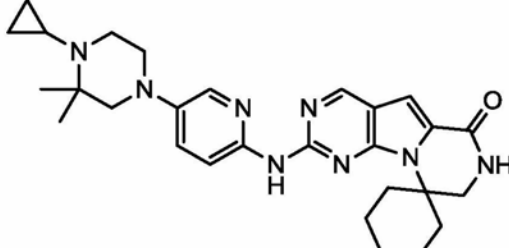
[0435]

结构参考	结构
L	
M	
N	
O	
P	
Q	

[0436]

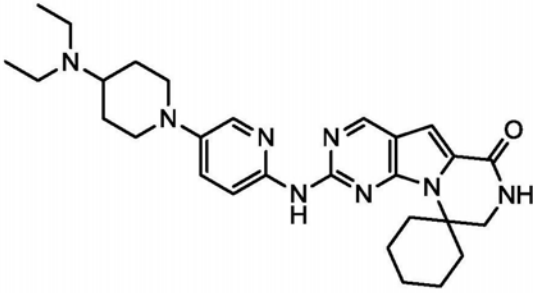
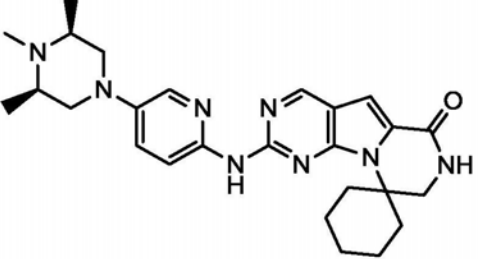
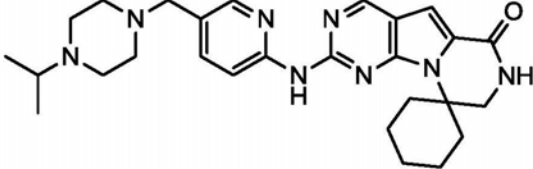
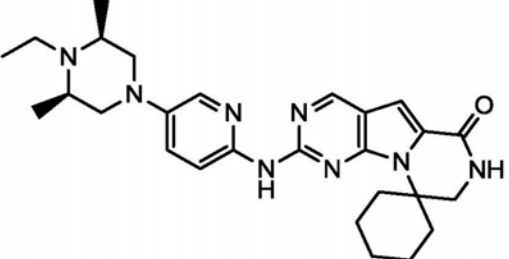
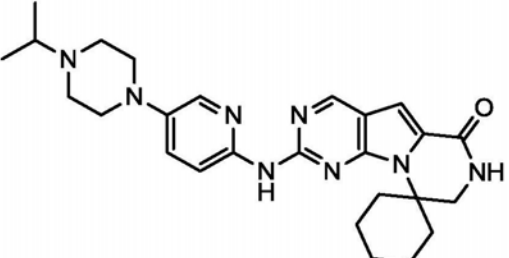
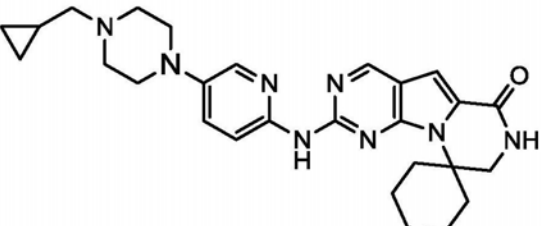
结构参考	结构
R	
S	
T	
U	
V	
W	

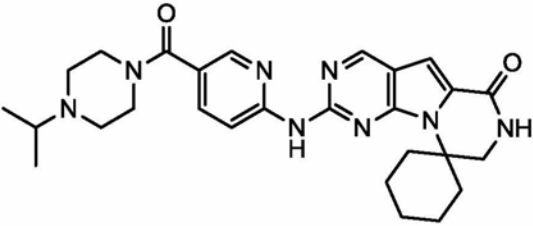
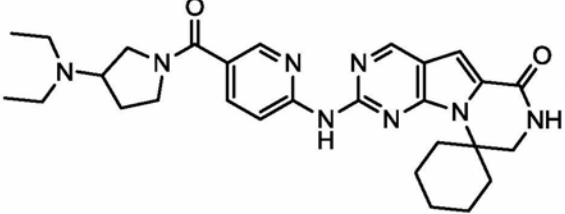
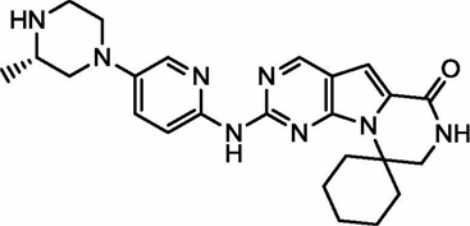
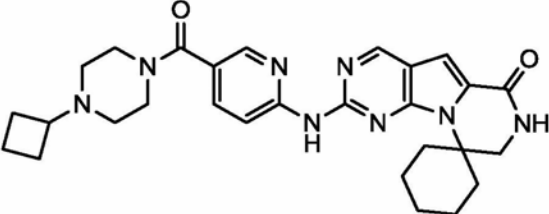
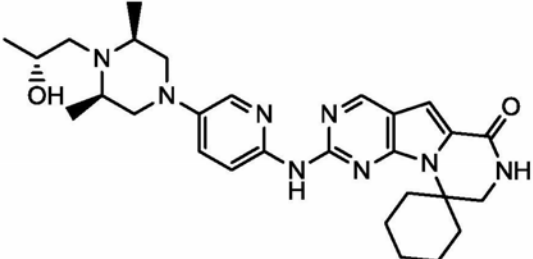
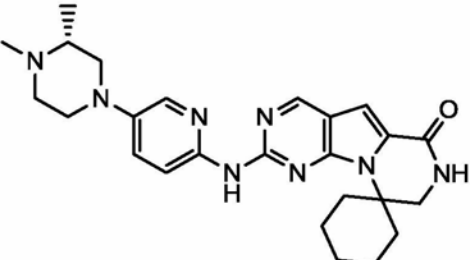
[0437]

结构参考	结构
X	
Y	
Z	
AA	
BB	

[0438]

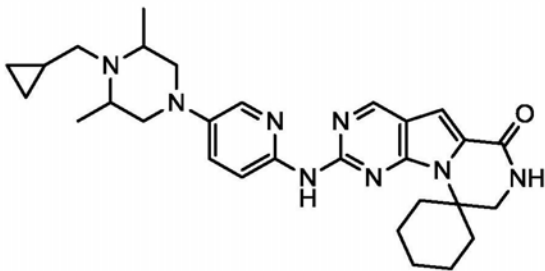
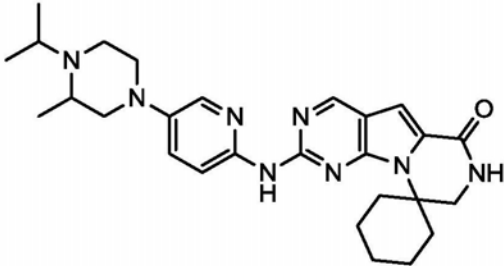
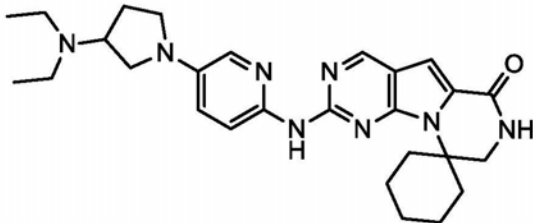
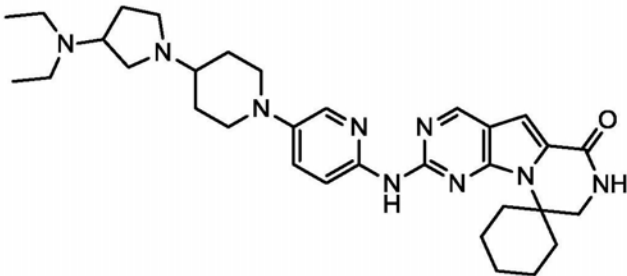
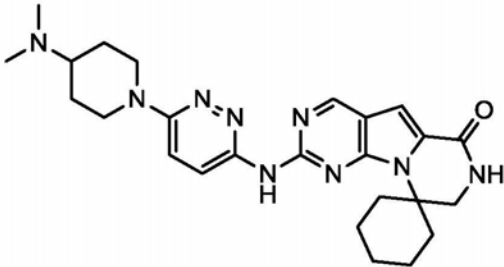
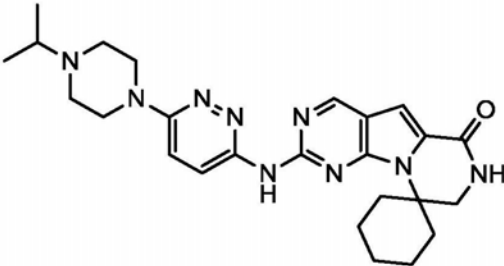
[0439]

结构参考	结构
CC	
DD	
EE	
FF	
GG	
HH	

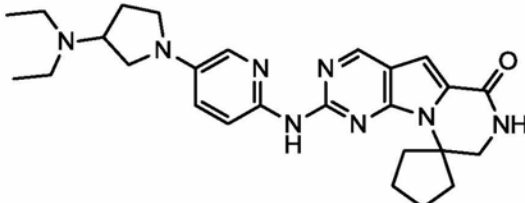
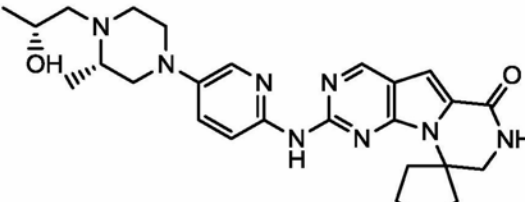
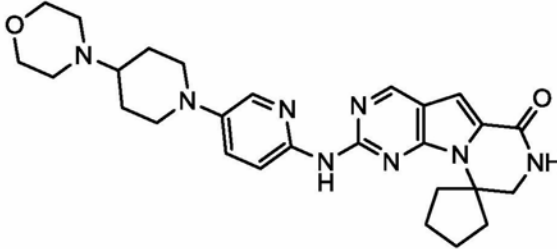
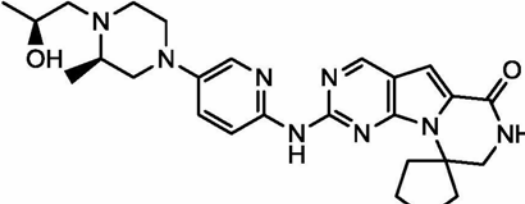
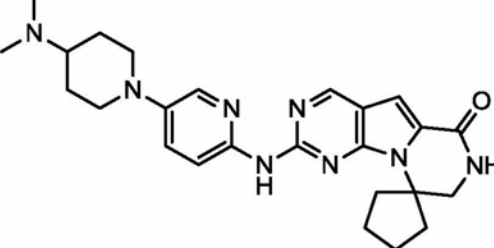
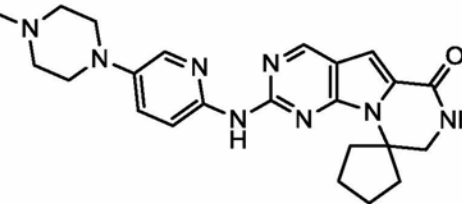
结构参考	结构
II	
JJ	
KK	
LL	
MM	
NN	

[0440]

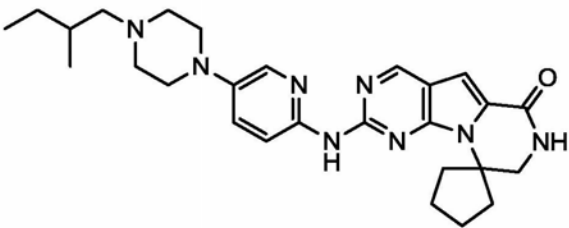
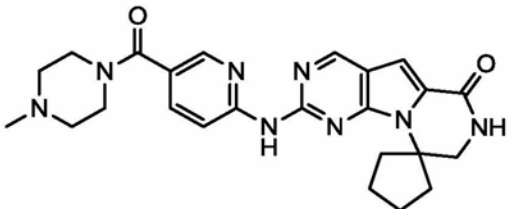
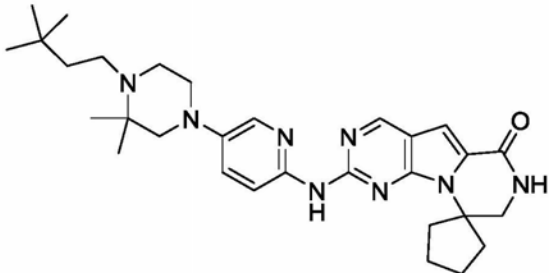
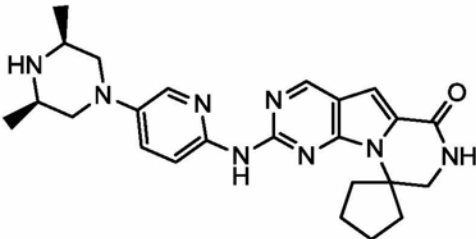
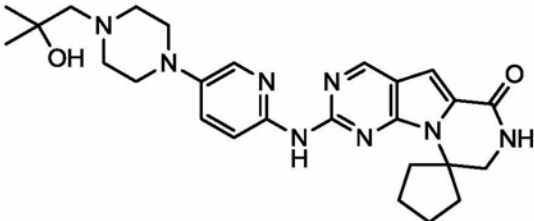
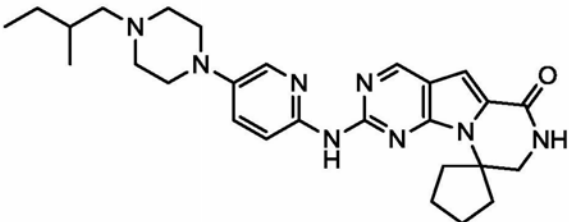
[0441]

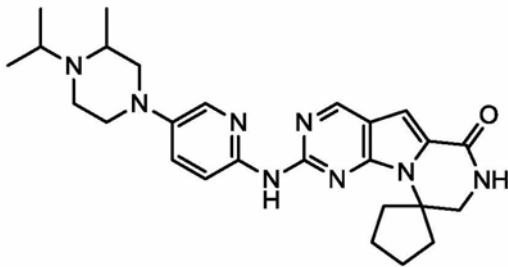
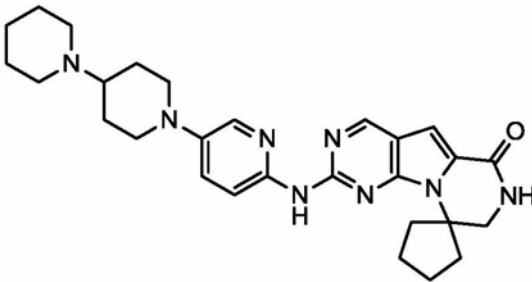
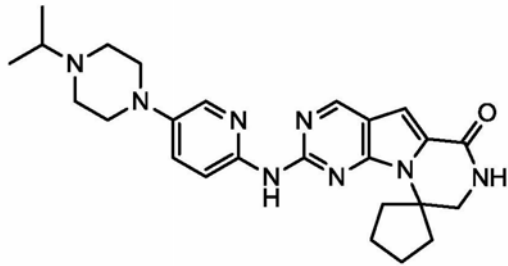
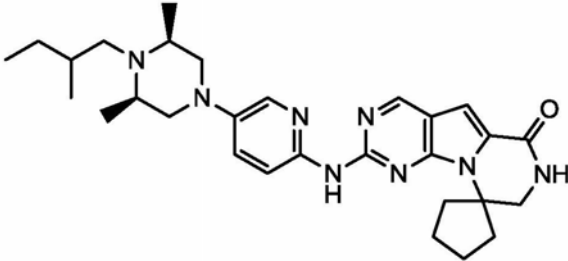
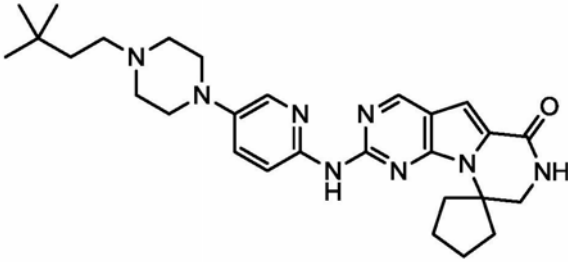
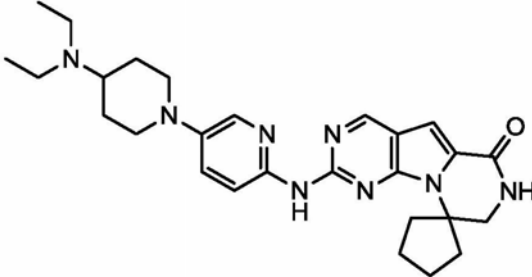
结构参考	结构
OO	
PP	
QQ	
RR	
SS	
TT	

[0442]

结构参考	结构
UU	
VV	
WW	
XX	
YY	
ZZ	

[0443]

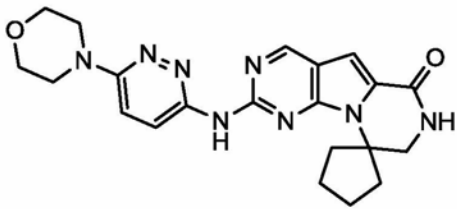
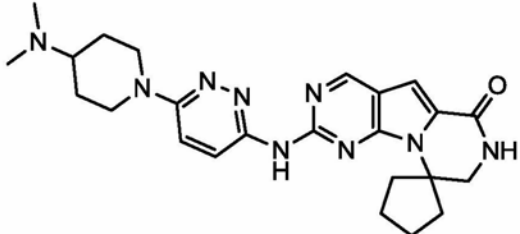
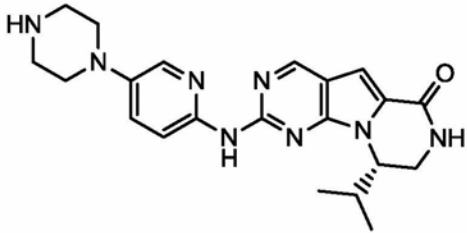
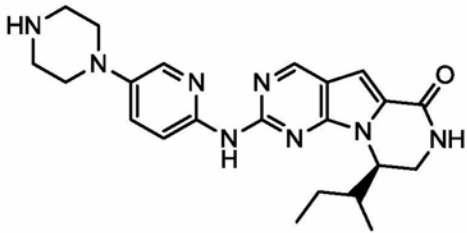
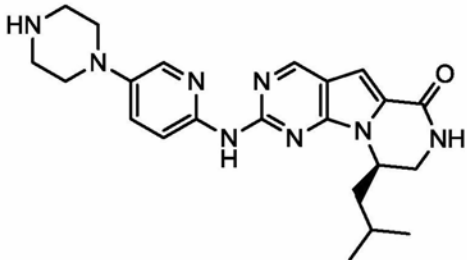
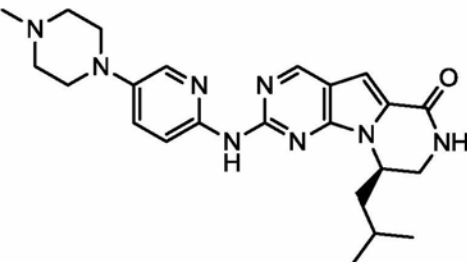
结构参考	结构
AAA	
BBB	
CCC	
DDD	
EEE	
FFF	

结构参考	结构
GGG	
HHH	
III	
JJJ	
KKK	
LLL	

[0444]

[0445]

结构参考	结构
MMM	
NNN	
OOO	
PPP	
QQQ	
RRR	

结构参考	结构
SSS	
TTT	
UUU	
[0446] VVV	
WWW	
XXX	

[0447] 技术方案22.如技术方案21所述的方法,其中所述化合物为化合物Q或其药学上可接受的盐。

[0448] 技术方案23.如技术方案21所述的方法,其中所述化合物为化合物T或其药学上可接受的盐。

[0449] 技术方案24.如技术方案21所述的方法,其中所述化合物为化合物U或其药学上可

接受的盐。

[0450] 技术方案25.如技术方案21所述的方法,其中所述化合物为化合物GG或其药学上可接受的盐。

[0451] 技术方案26.如技术方案21所述的方法,其中所述化合物选自化合物A至化合物Z或其药学上可接受的盐。

[0452] 技术方案27.如技术方案21所述的方法,其中所述化合物选自化合物AA至ZZ或其药学上可接受的盐。

[0453] 技术方案28.如技术方案21所述的方法,其中所述化合物选自化合物AAA至ZZZ或其药学上可接受的盐。

[0454] 技术方案29.如技术方案20所述的方法,其中所述异常B细胞增殖为B细胞淋巴瘤。

[0455] 技术方案30.如技术方案20所述的方法,其中所述异常B细胞增殖为B细胞白血病。

[0456] 技术方案31.如技术方案20所述的方法,其中所述化合物缀合于靶向剂。

[0457] 技术方案32.如技术方案31所述的方法,其中所述靶向剂为抗体或抗体片段。

[0458] 技术方案33.如技术方案20所述的方法,其中所述化合物缀合于放射性同位素。

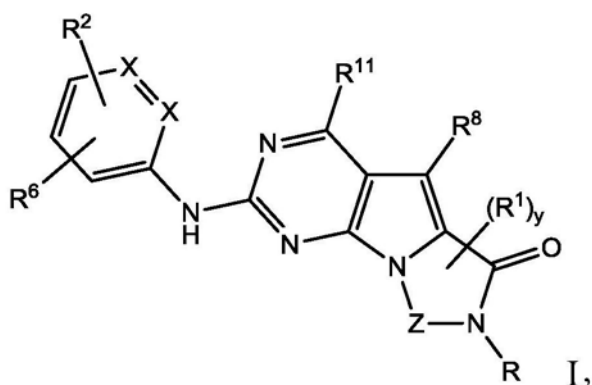
[0459] 技术方案34.如技术方案20所述的方法,其中所述主体为人类。

[0460] 技术方案35.如技术方案21所述的方法,其中所述主体为人类。

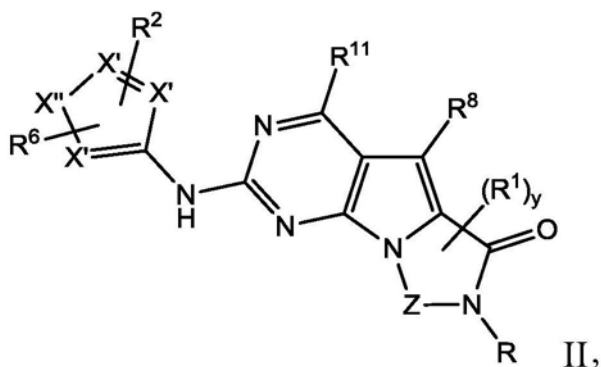
[0461] 技术方案36.如技术方案29所述的方法,其中所述主体为人类。

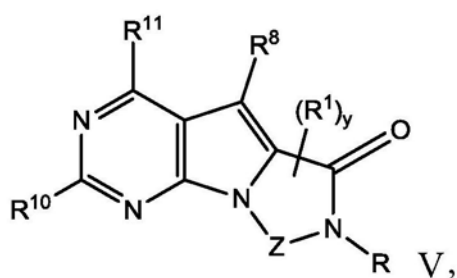
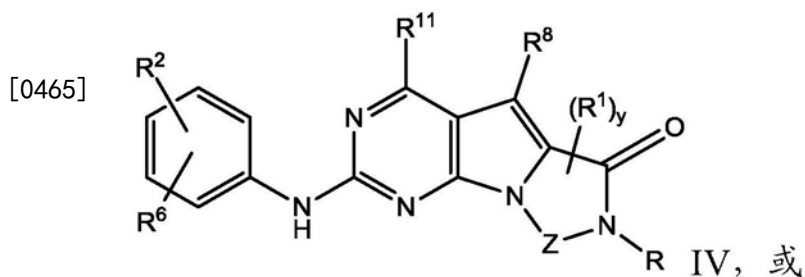
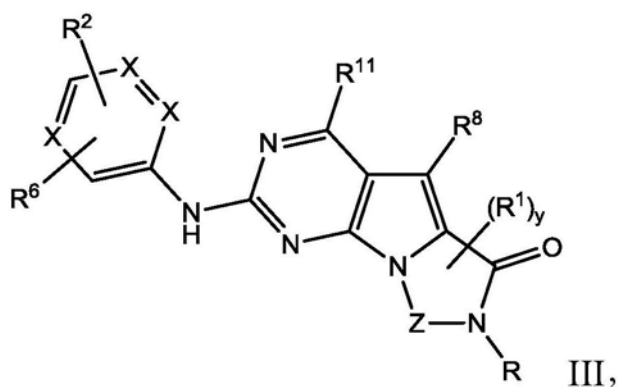
[0462] 技术方案37.如技术方案30所述的方法,其中所述主体为人类。

[0463] 技术方案38.一种用于治疗自身免疫疾病的方法,其包括向有需要的主体施用有效量的式I、II、III、IV或V的化合物:



[0464]





[0466] 或其药学上可接受的盐；

[0467] 其中：

[0468] Z为 $-(CH_2)_x-$ ，其中x为1、2、3或4，或 $-O-(CH_2)_z-$ ，其中z为2、3或4；

[0469] 每一X独立地为CH或N；

[0470] 每一X'独立地为CH或N；

[0471] X''独立地为CH₂、S或NH，经配置使得所述部分为稳定5元环；

[0472] R、R⁸和R¹¹独立地为H、C₁-C₃烷基或卤烷基、环烷基或含有一个或多个选自N、O或S的杂原子的环烷基；-(亚烷基)_m-C₃-C₈环烷基、-(亚烷基)_m-芳基、-(亚烷基)_m-杂环基、-(亚烷基)_m-杂芳基、-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C(O)-NR³R⁴；-(亚烷基)_m-O-R⁵、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R⁵或-(亚烷基)_m-S(O)_n-NR³R⁴，其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个R基团取代，且其中两个结合于相同或相邻原子的R^x基团可以任选地组合形成环；

[0473] 每一R¹独立地为芳基、烷基、环烷基或卤烷基，其中所述烷基、环烷基和卤烷基中的每一者任选地在链中包括代替碳的O或N杂原子且相邻环原子上或相同环原子上的两个R¹连同其连接的环原子任选地形成3-8元环；

[0474] y为0、1、2、3或4；

[0475] R²为-(亚烷基)_m-杂环基、-(亚烷基)_m-杂芳基、-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C

(O)-NR³R⁴;-(亚烷基)_m-C(O)-O-烷基;-(亚烷基)_m-O-R⁵、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R⁵或-(亚烷基)_m-S(O)_n-NR³R⁴,其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个R^x基团取代,且其中两个结合于相同或相邻原子的R^x基团可以任选地组合形成环且其中 m为0或1且n为0、1或2;

[0476] R³和R⁴每次出现时独立地为:

[0477] (i) 氢或

[0478] (ii) 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基,其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个R^x基团取代,且其中两个结合于相同或相邻原子的R^x基团可以任选地组合形成环;或R³和R⁴连同其连接的氮原子可组合形成在化合价容许的情况下任选地独立地经一个或多个R^x基团取代的杂环,且其中两个结合于相同或相邻原子的R^x基团可以任选地组合形成环;

[0479] R⁵和R^{5*}每次出现时为

[0480] (i) 氢或

[0481] (ii) 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基,其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个R^x基团取代;

[0482] R^x每次出现时独立地为卤基、氰基、硝基、氧代基、烷基、卤烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基、-(亚烷基)_m-OR⁵、-(亚烷基)_m-O-亚烷基-OR⁵、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R⁵、-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-CN、-(亚烷基)_m-C(O)-R⁵、-(亚烷基)_m-C(S)-R⁵、-(亚烷基)_m-C(O)-OR⁵、-(亚烷基)_m-O-C(O)-R⁵、-(亚烷基)_m-C(S)-OR⁵、-(亚烷基)_m-C(O)-(亚烷基)_m-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-C(S)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(O)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(S)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(O)-R⁵、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(S)-R⁵、-(亚烷基)_m-O-C(O)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-O-C(S)-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-SO₂-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-SO₂-R⁵、-(亚烷基)_m-N(R³)-SO₂-NR³R⁴、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(O)-OR⁵、-(亚烷基)_m-N(R³)-C(S)-OR⁵或-(亚烷基)_m-N(R³)-SO₂-R⁵;其中:

[0483] 所述烷基、卤烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基可进一步独立地经一个或多个以下各基取代:-(亚烷基)_m-CN、-(亚烷基)_m-OR^{5*}、-(亚烷基)_m-S(O)_n-R^{5*}、-(亚烷基)_m-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-C(O)-R^{5*}、-(亚烷基)_m-C(=S)R^{5*}、-(亚烷基)_m-C(=O)OR^{5*}、-(亚烷基)_m-OC(=O)R^{5*}、-(亚烷基)_m-C(S)-OR^{5*}、-(亚烷基)_m-C(O)-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-C(S)-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-C(O)-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-C(S)-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-C(O)-R^{5*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-C(S)-R^{5*}、-(亚烷基)_m-O-C(O)-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-O-C(S)-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-SO₂-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-SO₂-R^{5*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-SO₂-NR^{3*}R^{4*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-C(O)-OR^{5*}、-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-C(S)-OR^{5*}或-(亚烷基)_m-N(R^{3*})-SO₂-R^{5*},

[0484] n为0、1或2,且

[0485] m为0或1;

[0486] R^{3*}和R^{4*}每次出现时独立地为:

[0487] (i) 氢或

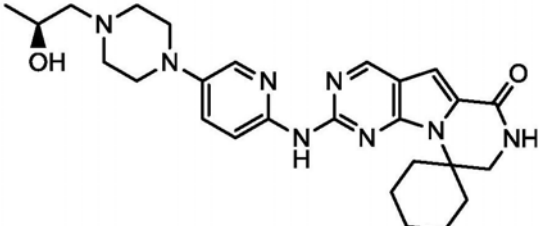
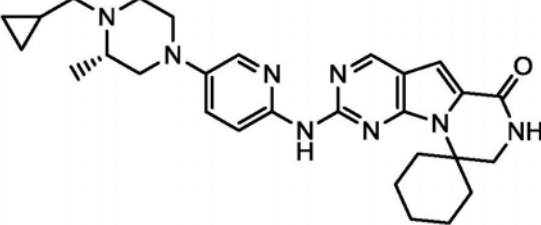
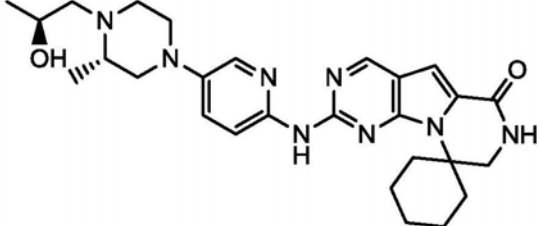
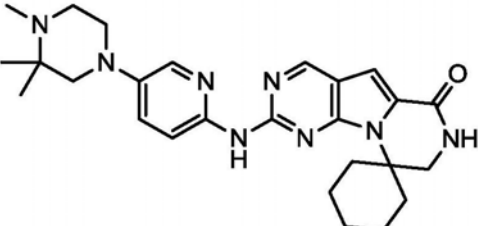
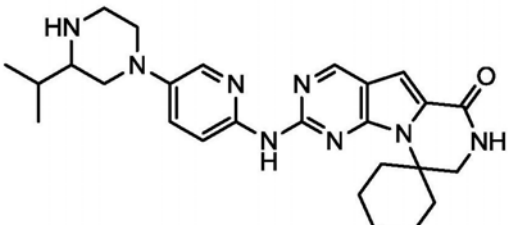
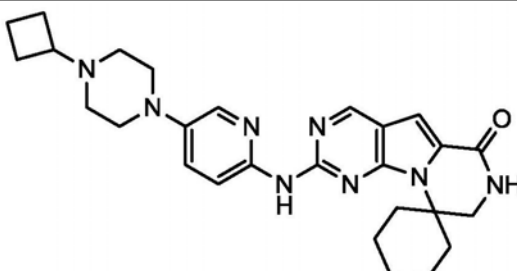
[0488] (ii) 烷基、烯基、炔基环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基

烷基或杂芳基烷基,其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个 R^x 基团取代;或 R^3 *和 R^4 * 连同其连接的氮原子可组合形成在化合价容许的情况下任选地独立地经一个或多个 R^x 基团取代的杂环;且

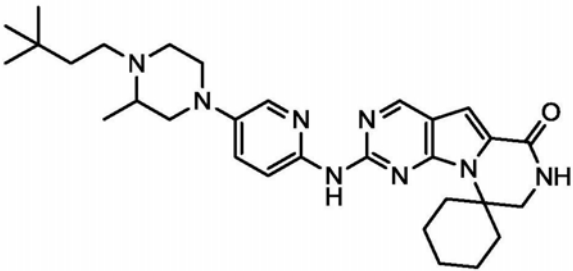
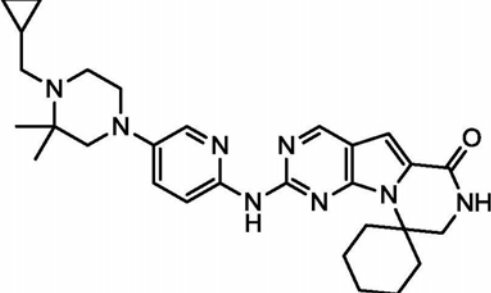
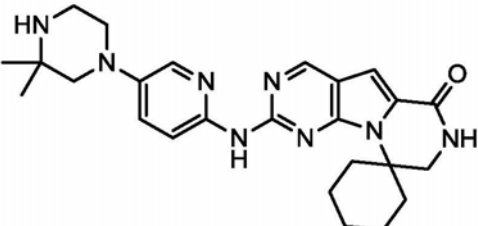
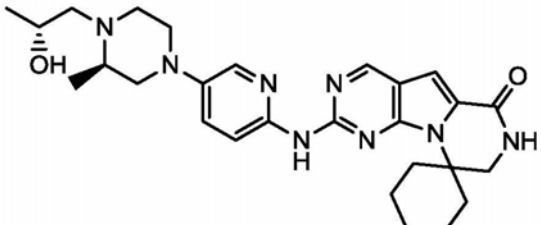
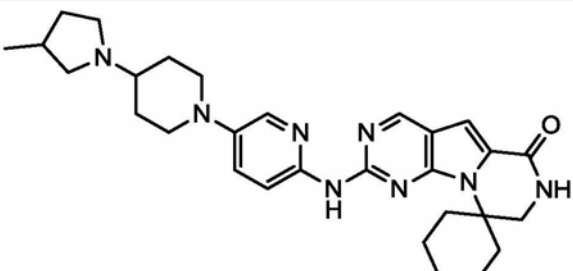
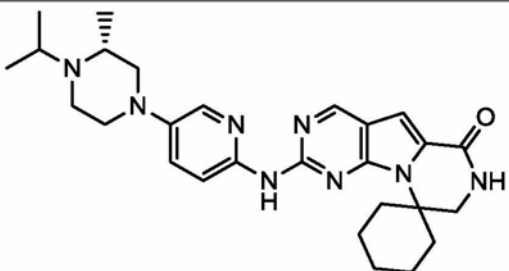
[0489] R^6 为H或低级烷基、-(亚烷基) $_m$ -杂环基、-(亚烷基) $_m$ -杂芳基、-(亚烷基) $_m$ - NR^3R^4 、-(亚烷基) $_m$ -C(O)- NR^3R^4 ;-(亚烷基) $_m$ -O- R^5 、-(亚烷基) $_m$ -S(O) $_n$ - R^5 或-(亚烷基) $_m$ -S(O) $_n$ - NR^3R^4 ,其中任一者在化合价容许的情况下可以任选地独立地经一个或多个 R^x 基团取代,且其中两个结合于相同或相邻原子的 R^x 基团可以任选地组合形成环;且

[0490] R^{10} 为(i) NHR^A ,其中 R^A 为未经取代或经取代的 C_1 - C_8 烷基、环烷基烷基或-TT-RR、 C_1 - C_8 环烷基或含有一个或多个选自N、O和S 的杂原子的环烷基;TT为未经取代或经取代的 C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_8 环烷基连接基团;且RR为羟基、未经取代或经取代的 C_1 - C_6 烷氧基、氨基、未经取代或经取代的 C_1 - C_6 烷基氨基、未经取代或经取代的二 C_1 - C_6 烷基氨基、未经取代或经取代的 C_6 - C_{10} 芳基、包含一个或两个 5或6元环和1-4个选自N、O和S杂原子的未经取代或经取代的杂芳基、未经取代或经取代的 C_3 - C_{10} 碳环或包含一个或两个5或6元环和1-4个选自N、O和S杂原子的未经取代或经取代的杂环;或(ii) -C(O)- R^{12} 或-C(O)O- R^{13} ,其中 R^{12} 为 NHR^A 或 R^A 且 R^{13} 为 R^A 。

[0491] 技术方案39.如技术方案34所述的方法,其中所述化合物选自:

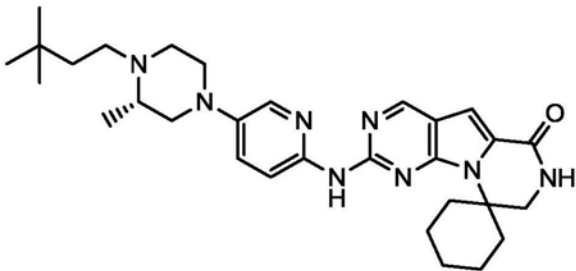
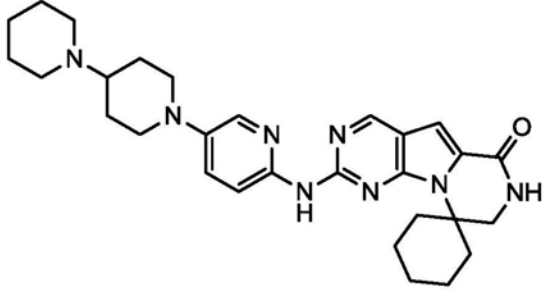
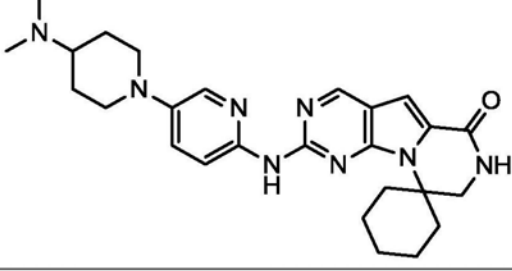
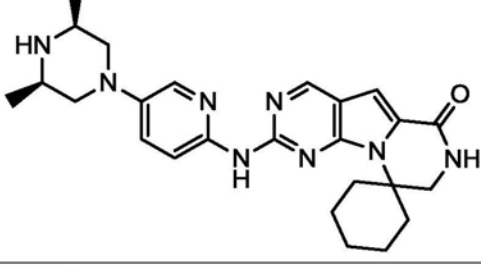
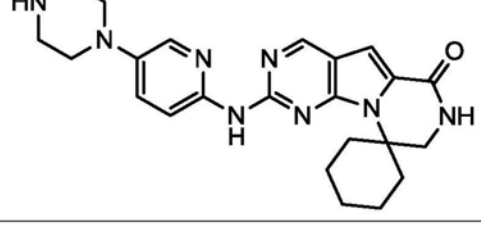
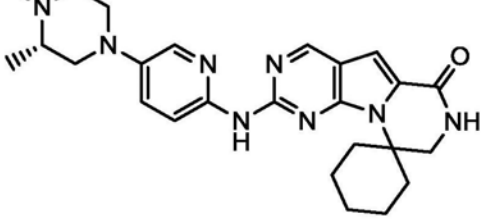
结构参考	结构
A	
B	
C	
D	
E	
F	

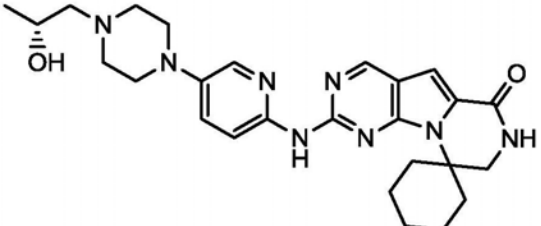
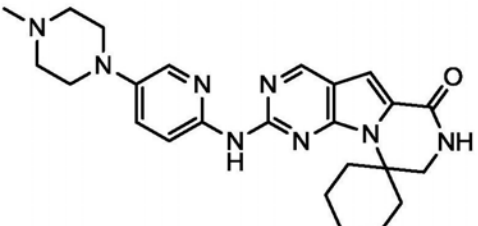
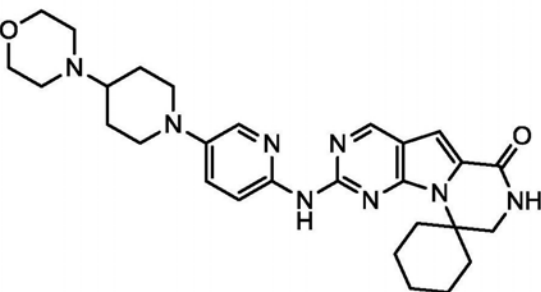
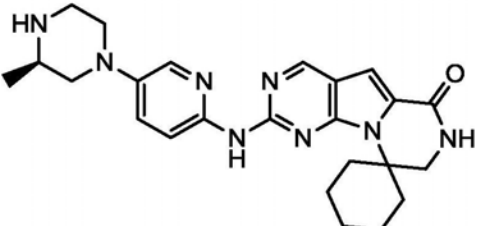
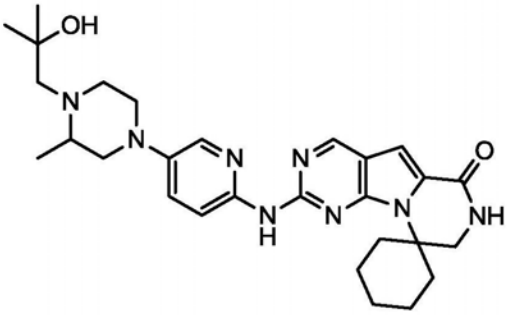
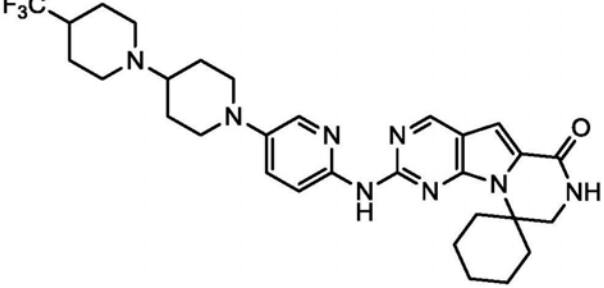
[0492]

结构参考	结构
G	
H	
I	
J	
K	
L	

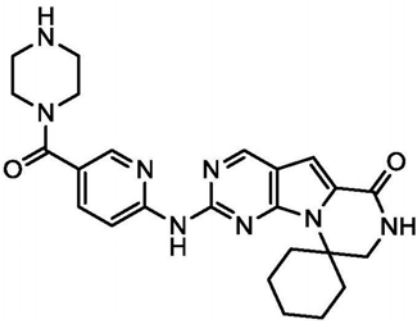
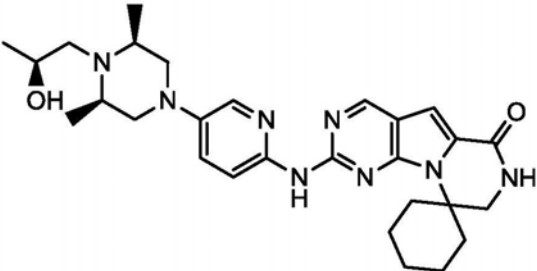
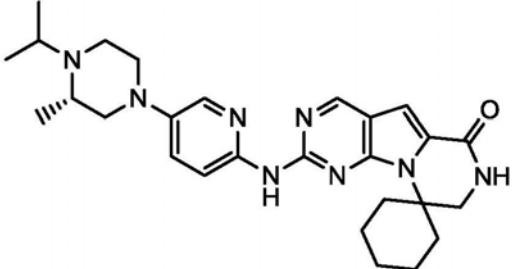
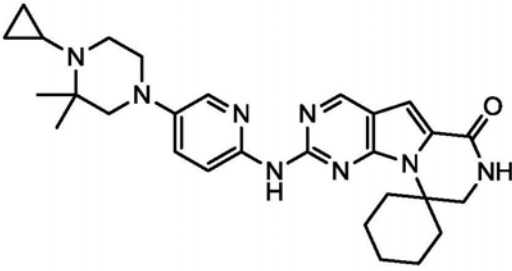
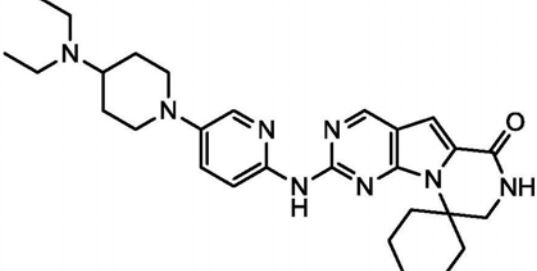
[0493]

[0494]

结构参考	结构
M	
N	
O	
P	
Q	
R	

结构参考	结构
S	
T	
U	
V	
W	
X	

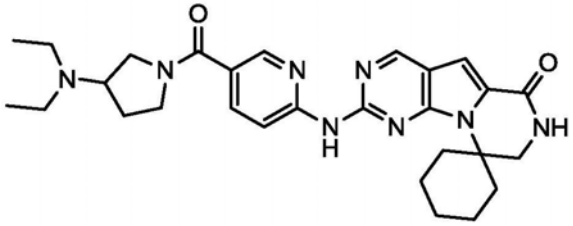
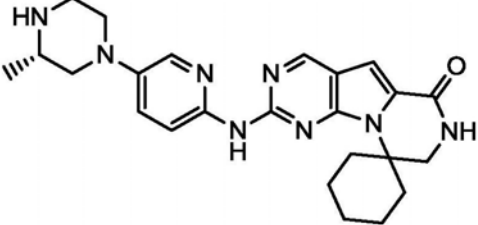
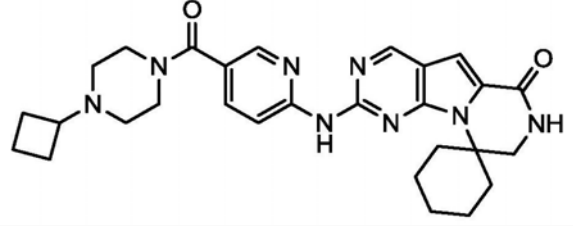
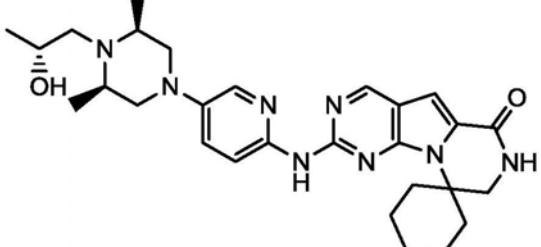
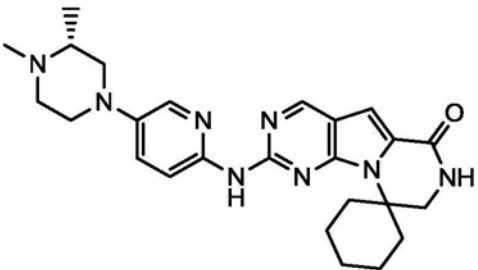
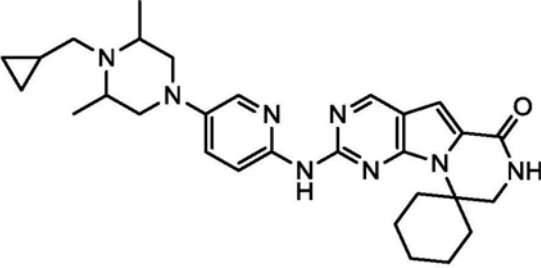
[0495]

结构参考	结构
Y	
Z	
AA	
BB	
CC	

[0496]

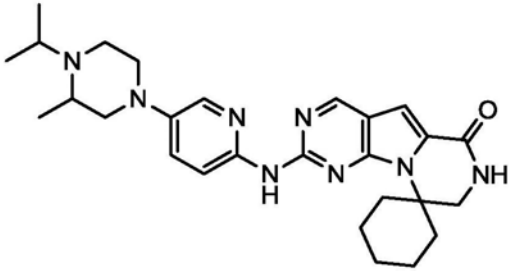
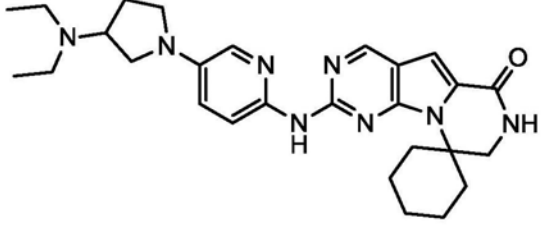
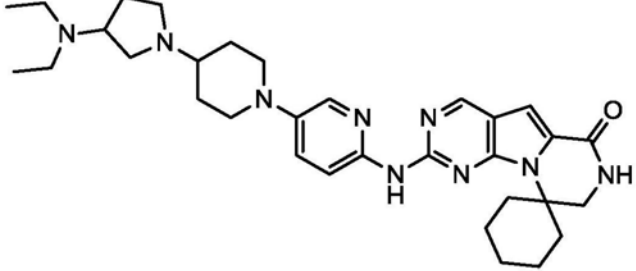
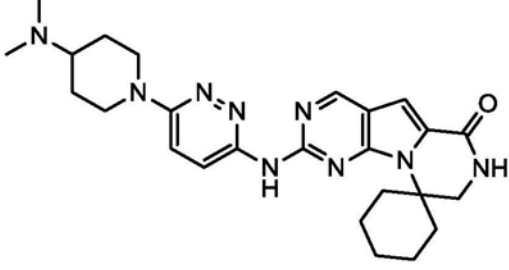
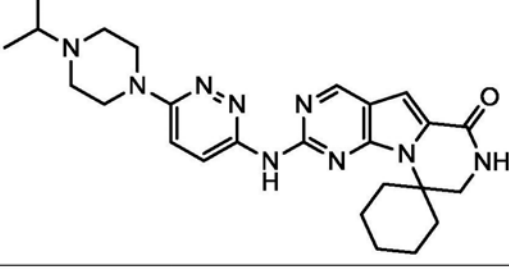
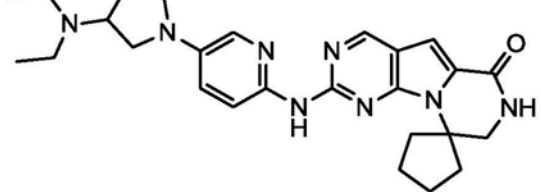
[0497]

结构参考	结构
DD	
EE	
FF	
GG	
HH	
II	

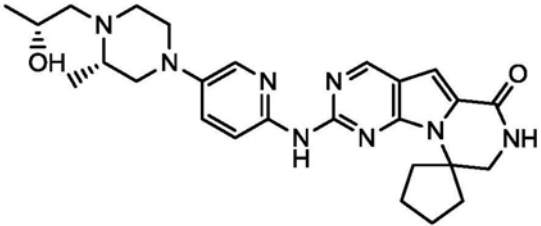
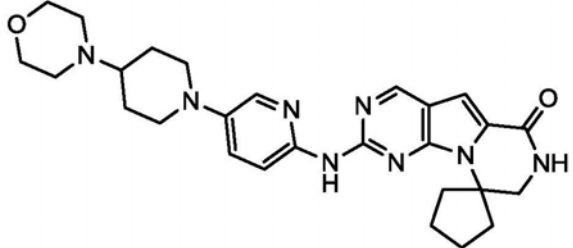
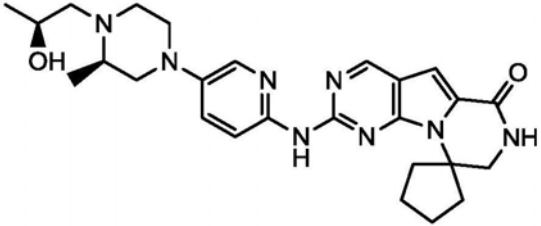
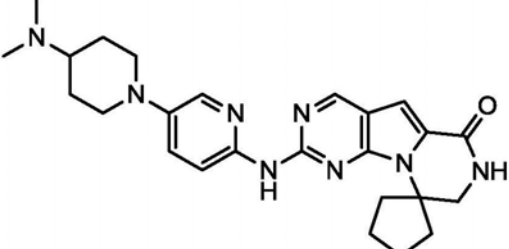
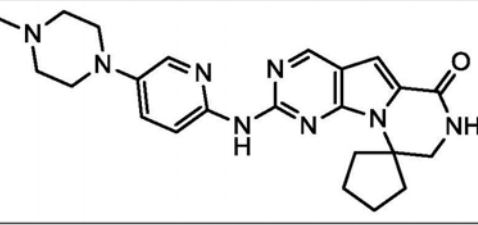
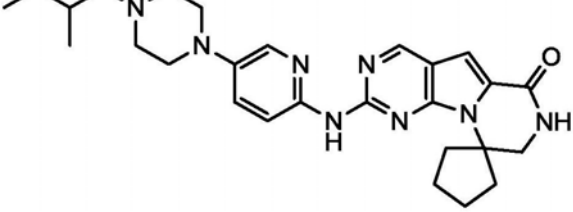
结构参考	结构
JJ	
KK	
LL	
MM	
NN	
OO	

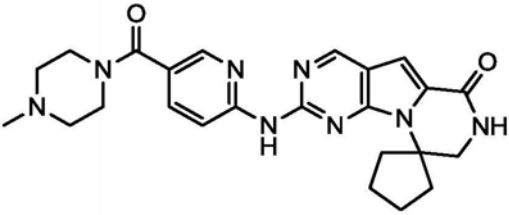
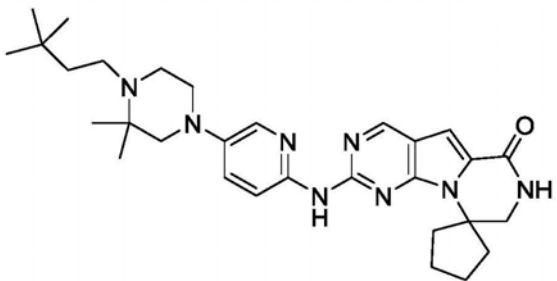
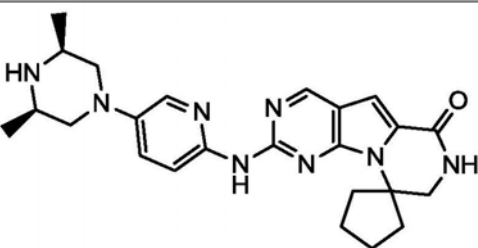
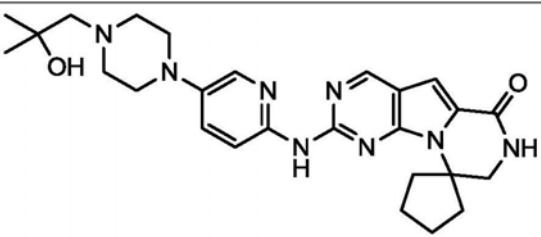
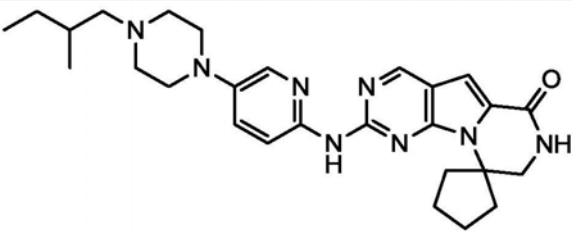
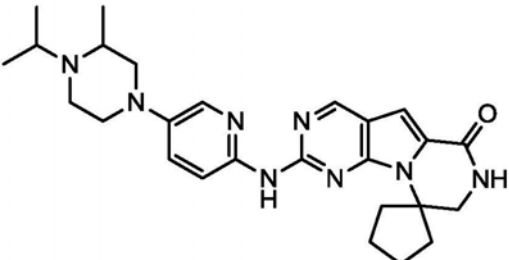
[0498]

[0499]

结构参考	结构
PP	
QQ	
RR	
SS	
TT	
UU	

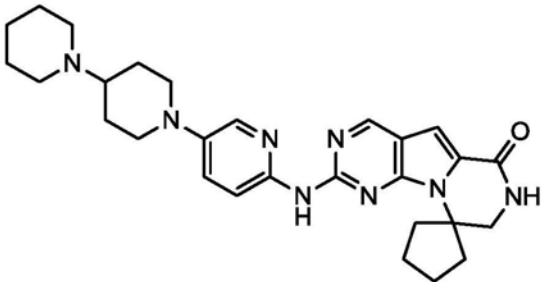
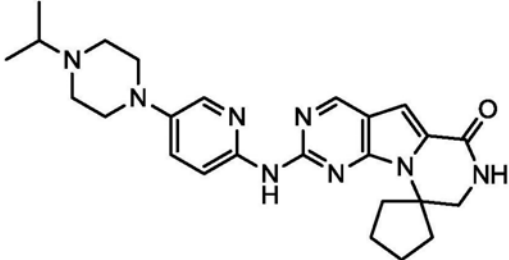
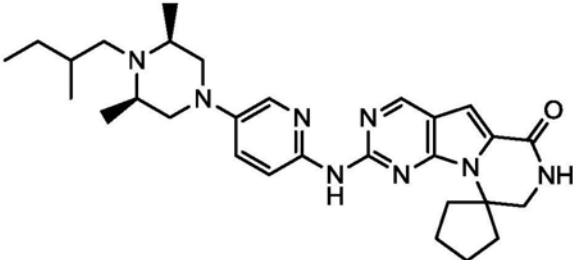
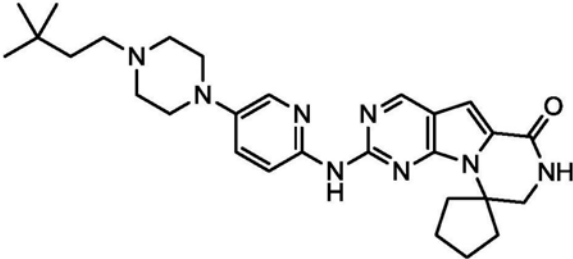
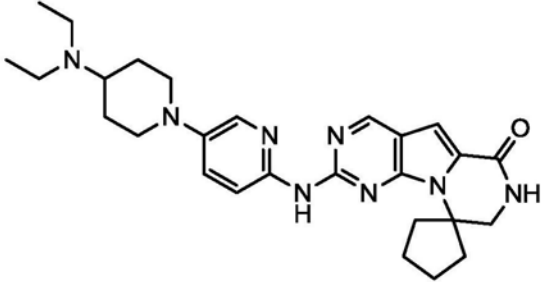
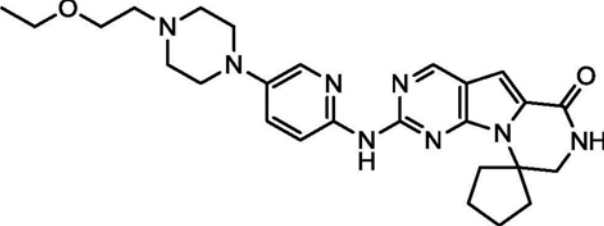
[0500]

结构参考	结构
VV	
WW	
XX	
YY	
ZZ	
AAA	

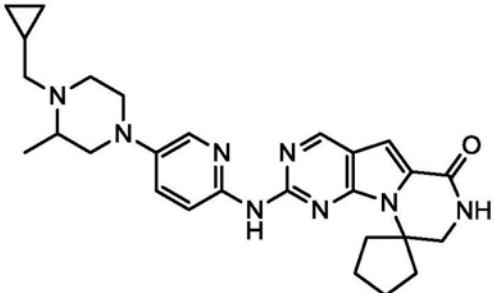
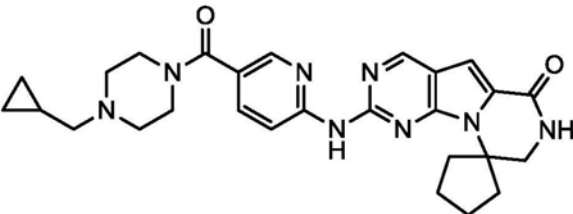
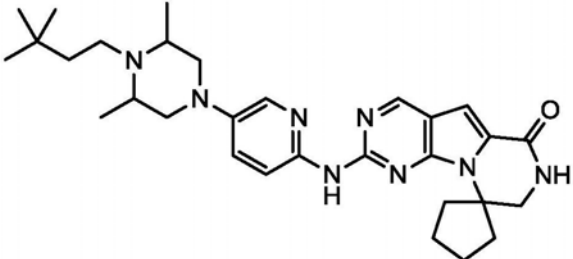
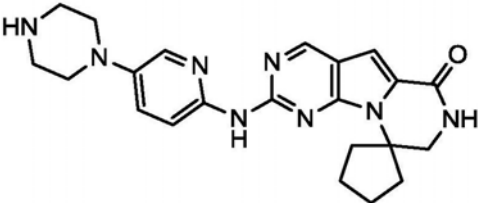
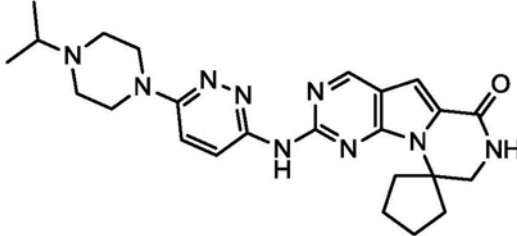
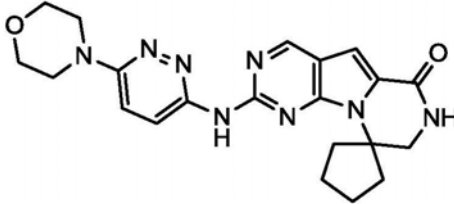
结构参考	结构
BBB	
CCC	
DDD	
EEE	
FFF	
GGG	

[0501]

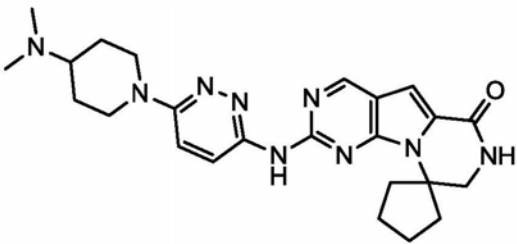
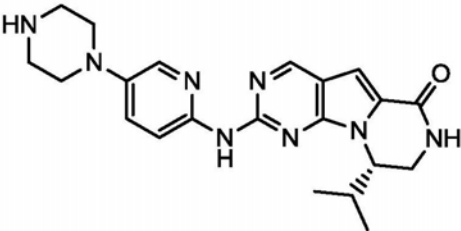
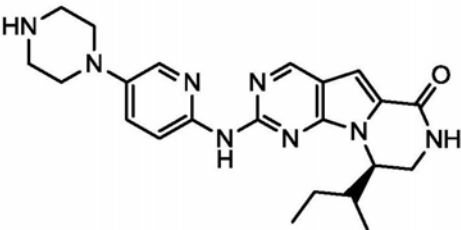
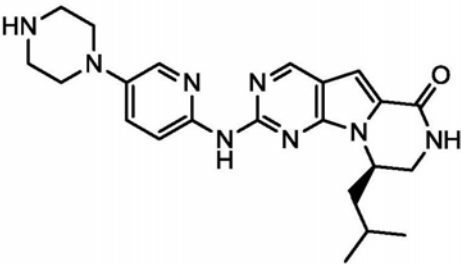
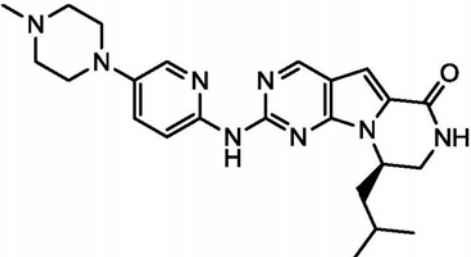
[0502]

结构参考	结构
HHH	
III	
JJJ	
KKK	
LLL	
MMM	

[0503]

结构参考	结构
NNN	
OOO	
PPP	
QQQ	
RRR	
SSS	

[0504]

结构参考	结构
TTT	
UUU	
VVV	
WWW	
XXX	

[0505] 技术方案40.如技术方案39所述的方法,其中所述化合物为化合物Q或其药学上可接受的盐。

[0506] 技术方案41.如技术方案39所述的方法,其中所述化合物为化合物T或其药学上可接受的盐。

[0507] 技术方案42.如技术方案39所述的方法,其中所述化合物为化合物U或其药学上可接受的盐。

[0508] 技术方案43.如技术方案39所述的方法,其中所述化合物为化合物GG或其药学上可接受的盐。

[0509] 技术方案44.如技术方案39所述的方法,其中所述化合物选自化合物A至化合物Z

或其药学上可接受的盐。

[0510] 技术方案45.如技术方案39所述的方法,其中所述化合物选自化合物AA至ZZ或其药学上可接受的盐。

[0511] 技术方案46.如技术方案39所述的方法,其中所述化合物选自化合物AAA至ZZZ或其药学上可接受的盐。

[0512] 技术方案47.如技术方案38所述的方法,其中所述自身免疫疾病为关节炎。

[0513] 技术方案48.如技术方案38所述的方法,其中所述自身免疫疾病为银屑病。

[0514] 技术方案49.如技术方案38所述的方法,其中所述自身免疫疾病为克罗恩氏病。

[0515] 技术方案50.如技术方案38所述的方法,其中所述自身免疫疾病为狼疮。

[0516] 技术方案51.如技术方案38所述的方法,其中所述化合物缀合于靶向剂。

[0517] 技术方案52.如技术方案51所述的方法,其中所述靶向剂为抗体或抗体片段。

[0518] 技术方案53.如技术方案38所述的方法,其中所述化合物缀合于放射性同位素。

[0519] 技术方案54.如技术方案47所述的方法,其中所述主体为人类。

[0520] 技术方案55.如技术方案48所述的方法,其中所述主体为人类。

[0521] 技术方案56.如技术方案49所述的方法,其中所述主体为人类。

[0522] 技术方案57.如技术方案1所述的方法,其中所述化合物以与第二活性剂的组合法施用。

[0523] 技术方案58.如技术方案20所述的方法,其中所述化合物以与第二活性剂的组合法施用。

[0524] 技术方案59.如技术方案1所述的化合物用于治疗主体的异常T 细胞增殖的用途。

[0525] 技术方案60.如技术方案20所述的化合物用于治疗主体的异常B细胞增殖的用途。

[0526] 技术方案61.如技术方案38所述的化合物用于治疗主体的自身免疫疾病的用途。

[0527] 技术方案62.如技术方案59所述的用途,其中所述主体为人类。

[0528] 技术方案63.如技术方案60所述的用途,其中所述主体为人类。

[0529] 技术方案64.如技术方案61所述的用途,其中所述主体为人类。

[0530] 技术方案65.如技术方案1所述的化合物在制造用于治疗主体的异常T细胞增殖的药剂中的用途。

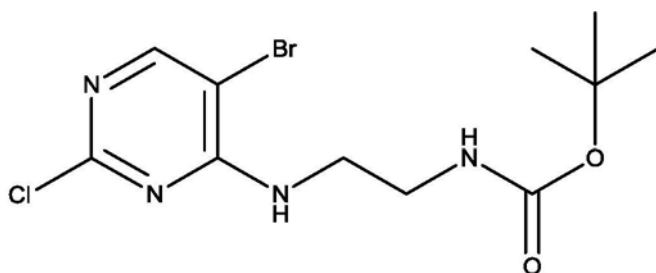
[0531] 技术方案66.如技术方案20所述的化合物在制造用于治疗主体的异常B细胞增殖的药剂中的用途。

[0532] 技术方案67.如技术方案38所述的化合物在制造用于治疗主体的自身免疫疾病的药剂中的用途。

[0533] 实施例1

[0534] 合成N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基] 乙基] 氨基甲酸叔丁酯, 化合物1

[0535]

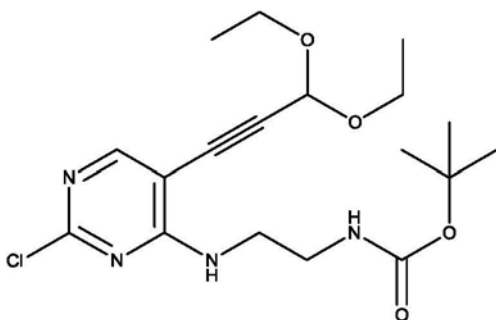


[0536] 向5-溴-2,4-二氯嘧啶 (3.2g, 0.0135mol) 于乙醇 (80mL) 中的溶液中添加亨尼格碱 (Hünig's base) (3.0mL), 接着添加N-(叔丁氧羰基)-1,2-二氨基乙烷 (2.5g, 0.0156摩尔) 于乙醇 (20mL) 中的溶液。将内容物搅拌过夜, 历时20小时。在真空下蒸发溶剂。添加乙酸乙酯 (200mL) 和水 (100mL) 且分离各层。有机层经硫酸镁干燥并接着真空浓缩。使用己烷/乙酸乙酯 (0-60%) 的硅胶柱色谱法得到N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯。¹HNMR (d₆-DMSO) δppm 8.21 (s, 1H), 7.62 (brs, 1H), 7.27 (brs, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)。LCMS (ESI) 351 (M+H)。

[0537] 实施例2

[0538] 合成N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯, 化合物2

[0539]

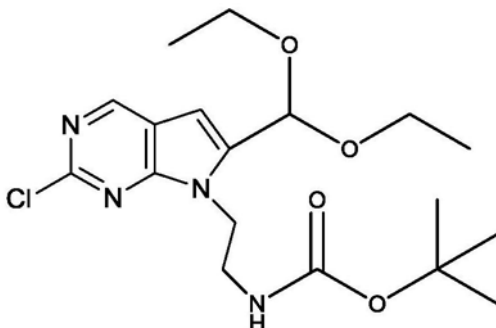


[0540] 向含N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯 (1.265g, 3.6mmol) 的THF (10mL) 中添加缩醛 (0.778mL, 5.43mmol)、Pd(dppf)CH₂Cl₂ (148mg) 和三乙胺 (0.757mL, 5.43mmol)。将内容物脱气并接着用氮气净化。接着向其中添加CuI (29mg)。将反应混合物在回流下加热48小时。冷却后, 内容物经CELITE™过滤并浓缩。使用己烷/乙酸乙酯 (0-30%), 所得残余物进行柱色谱法, 得到N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯。¹HNMR (d₆-DMSO) δppm 8.18 (s, 1H), 7.63 (brs, 1H), 7.40 (brs, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 15H)。LCMS (ESI) 399 (M+H)。

[0541] 实施例3

[0542] 合成N-[2-[[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯, 化合物3

[0543]

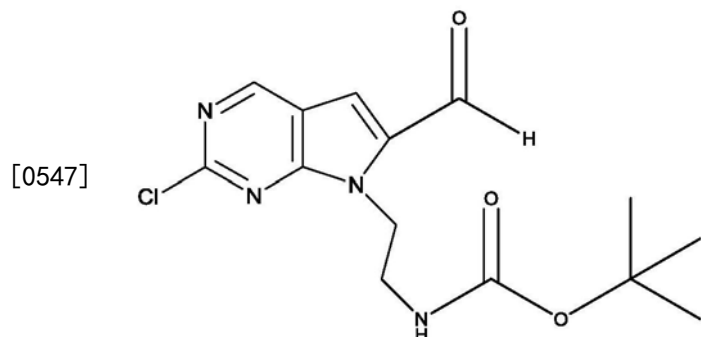


[0544] 向偶合产物 (2.1g, 0.00526摩尔) 于THF (30mL) 中的溶液中添加 TBAF固体 (7.0g)。将内容物加热至并保持在65℃, 历时2小时。浓缩, 接着使用乙酸乙酯/己烷 (0-50%) 进行柱色谱法, 得到呈浅棕色液体状的N-[2-[[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯 (1.1g)。¹HNMR (d₆-DMSO) δppm 8.88 (s, 1H), 6.95 (brs, 1H), 6.69 (s,

1H), 5.79 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.34 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 1.19 (m, 9H), 1.17 (m, 6H)。LCMS (ESI) 399 (M+H)。

[0545] 实施例4

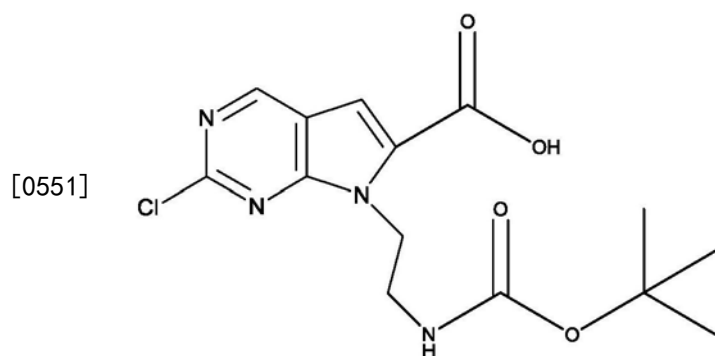
[0546] 合成N-[2-(2-氯-6-甲酰基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯,化合物4



[0548] 向来自前一步骤的缩醛(900mg)中添加AcOH(8.0mL)和水(1.0 mL)。将反应物在室温下搅拌16小时。浓缩并使用乙酸乙酯/己烷(0-60%),进行硅胶柱色谱法,得到呈泡沫状的N-[2-(2-氯-6-甲酰基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(0.510g)。¹HNMR (d6-DMSO) δ ppm 9.98 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.80 (brs, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 1.14 (s, 9H)。LCMS (ESI) 325 (M+H)。

[0549] 实施例5

[0550] 合成7-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸,化合物5

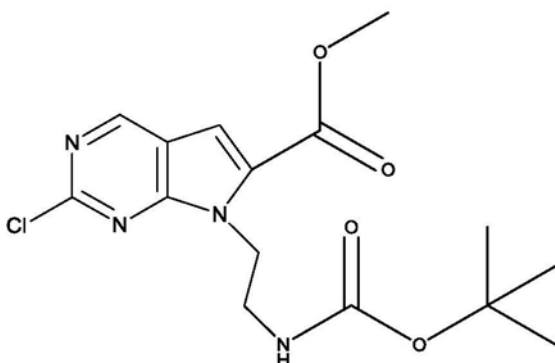


[0552] 向含来自前一步骤的醛(0.940g)的DMF(4mL)中添加过硫酸氢钾(1.95g, 1.1eq)。将内容物在室温下搅拌7小时。使用己烷/乙酸乙酯(0-100%)进行硅胶柱色谱法,得到7-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(0.545g)。¹HNMR (d6-DMSO) δ ppm 9.11 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 1.48 (m, 9H)。LCMS (ESI) 341 (M+H)。

[0553] 实施例6

[0554] 合成7-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯,化合物6

[0555]

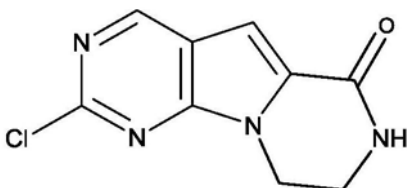


[0556] 向来自前一步骤的2-氯-7-丙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(0.545 g, 0.00156摩尔)于甲苯(3.5mL)和MeOH(1mL)中的溶液中添加 TMS-重氮甲烷(1.2mL)。在室温下搅拌过夜后,将过量TMS-重氮甲烷用乙酸(3mL)淬灭且真空浓缩反应物。残余物通过硅胶柱色谱法,使用己烷/乙酸乙酯(0-70%)来纯化,得到呈灰白色固体状的7-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(0.52g)。¹HNMR (d6-DMSO) δ ppm 9.10 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.81 (brs, 1H) 4.60 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 1.18 (m, 9H) LCMS (ESI) 355 (M+ H)。

[0557] 实施例7

[0558] 合成氯三环状酰胺,化合物7

[0559]

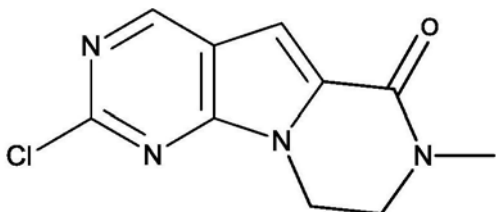


[0560] 向含来自前一步骤的7-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(0.50g, 0.0014摩尔)的二氯甲烷(2.0mL)中添加TFA(0.830mL)。将内容物在室温下搅拌1小时。真空浓缩得到粗氨基酯,其悬浮于甲苯(5mL)和亨尼格碱(0.5mL)中。将内容物在回流下加热2小时。浓缩,接着使用己烷/乙酸乙酯(0-50%)进行硅胶柱色谱法,得到所需氯三环状酰胺(0.260g)。¹HNMR (d6-DMSO) δ ppm 9.08 (s, 1H), 8.48 (brs, 1H), 7.21 (s, 1H) 4.33 (m, 2H), 3.64 (m, 2H)。LCMS (ESI) 223 (M+H)。

[0561] 实施例8

[0562] 合成氯-N-甲基三环状酰胺,化合物8

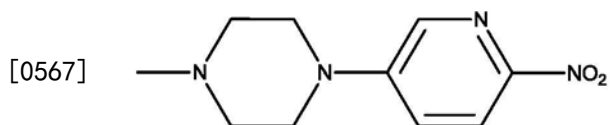
[0563]



[0564] 向氯三环状内酰胺化合物7(185mg, 0.00083摩尔)于DMF(2.0 mL)中的溶液中添加氢化钠(55%于油中的悬浮液, 52mg)。搅拌15 分钟后,碘甲烷(62 μ L, 1.2eq)。将内容物在室温下搅拌30分钟。添加甲醇(5mL)后,添加饱和NaHCO₃,接着添加乙酸乙酯。分离有机层,接着经硫酸镁干燥并真空浓缩,得到N-甲基化酰胺,产率定量。¹HNMR (d6-DMSO) δ ppm 9.05 (s, 1H), 7.17 (s, 1H) 4.38 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.05 (s, 3H)。LCMS (ESI) 237 (M+H)。

[0565] 实施例9

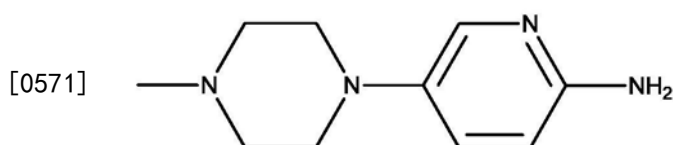
[0566] 合成1-甲基-4-(6-硝基-3-吡啶基)哌嗪,化合物9



[0568] 向含5-溴-2-硝基吡啶(4.93g, 24.3毫摩尔)的DMF(20mL)中添加N-甲基哌嗪(2.96g, 1.1eq),接着添加DIPEA(4.65mL, 26.7毫摩尔)。将内容物在90℃下加热24小时。添加乙酸乙酯(200mL)后,添加水(100mL)且分离各层。干燥,接着浓缩得到粗产物,通过硅胶柱色谱法,使用(0-10%)DCM/甲醇来纯化。¹HNMR (d₆-DMSO) δ_{ppm} 8.26 (s, 1H), 8.15 (1H, d, J = 9.3Hz), 7.49 (1H, d, J = 9.4Hz), 3.50 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)。

[0569] 实施例10

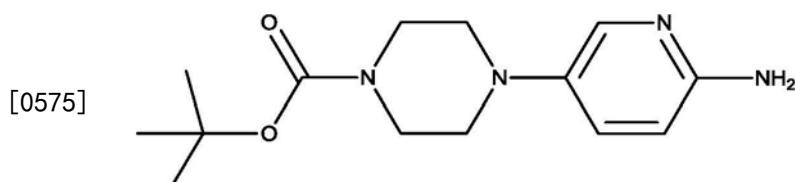
[0570] 合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺,化合物10



[0572] 向含1-甲基-4-(6-硝基-3-吡啶基)哌嗪(3.4g)的乙酸乙酯(100mL)和乙醇(100mL)中添加10%Pd/C(400mg)并接着将反应物在氢气(10 psi)下搅拌过夜。经CELITE™过滤后,蒸发溶剂且粗产物通过硅胶柱色谱法,使用DCM/7N氨的MeOH溶液(0-5%)来纯化,得到5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(2.2g)。¹HNMR (d₆-DMSO) δ_{ppm} 7.56 (1H, d, J = 3Hz), 7.13 (1H, m), 6.36 (1H, d, J = 8.8Hz), 5.33 (brs, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.16 (s, 3H)。

[0573] 实施例11

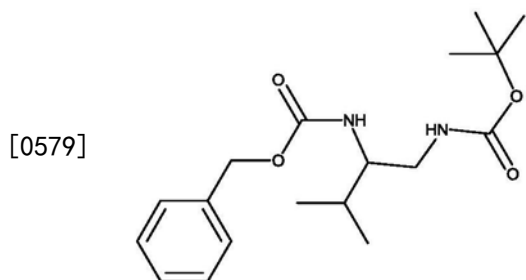
[0574] 合成4-(6-氨基-3-吡啶基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯,化合物11



[0576] 此化合物如WO 2010/020675 A1中所述来制备。

[0577] 实施例12

[0578] 合成N-[2-(苯甲氧基羰基氨基)-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯,化合物12



[0580] 向冷却至0℃的含N-[1-(羟基甲基)-2-甲基-丙基]氨基甲酸苯甲酯(11.0g, 0.0464摩尔)的二噁烷(100mL)中添加叠氮磷酸二苯酯(10.99 mL, 1.1eq),接着添加DBU

(8.32mL, 1.2eq)。使内容物升温至室温并搅拌16小时。添加乙酸乙酯(300mL)和水(100mL)后,将有机层分离并用饱和NaHCO₃(100mL)洗涤。接着干燥有机层(硫酸镁)并真空浓缩。向含此中间体的DMSO(100mL)中添加叠氮化钠(7.54g)且接着将内容物加热至90℃,保持2小时。添加乙酸乙酯和水后分离各层。有机层经硫酸镁干燥,接着真空浓缩,得到油状物,通过硅胶柱色谱法,使用己烷/乙酸乙酯(0-70%)来纯化,得到6.9g呈无色油状的N-[1-(叠氮基甲基)-2-甲基-丙基]氨基甲酸苯甲酯。

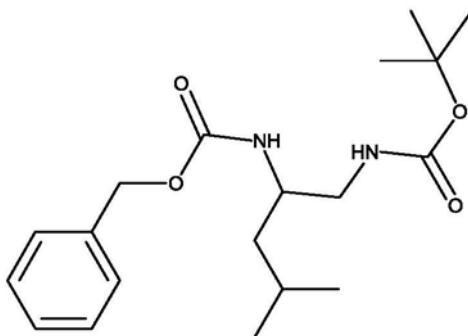
[0581] 向含N-[1-(叠氮基甲基)-2-甲基-丙基]氨基甲酸苯甲酯(6.9g, 0.0263摩尔)的THF(100mL)中添加三苯基膦(7.59g, 1.1eq)。将内容物搅拌20小时。添加水(10mL)并再搅拌6小时后,添加乙酸乙酯且分离各层。经硫酸镁干燥并真空浓缩后,粗产物通过硅胶柱色谱法,使用DCM/MeOH(0-10%)来纯化,得到呈黄色油状的N-[1-(氨基甲基)-2-甲基-丙基]氨基甲酸苯甲酯。

[0582] 向含N-[1-(氨基甲基)-2-甲基-丙基]氨基甲酸苯甲酯(4.65g, 0.019 摩尔)的THF(70mL)中添加2N NaOH(20mL),接着添加二碳酸二叔丁酯(5.15g, 1.2eq)。搅拌16小时后,添加乙酸乙酯且分离各层。经硫酸镁干燥并真空浓缩后,粗产物使用己烷/乙酸乙酯(0-40%),经硅胶柱来纯化,得到中间体A, N-[2-(苯甲氧基羰基氨基)-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯(6.1g)。¹HNMR(600MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.89(d, J=6.73Hz, 3H) 0.92(d, J=6.73Hz, 3H) 1.38(s, 9H) 1.70-1.81(m, 1 H) 3.18(d, J=5.56Hz, 2H) 3.47-3.60(m, 1H) 4.76(s, 1H) 4.89(d, J=7.90Hz, 1H) 5.07(s, 2H) 7.25-7.36(m, 5H)。LCMS(ESI) 337(M+ H)。

[0583] 实施例13

[0584] 合成N-[2-(苯甲氧基羰基氨基)-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯, 化合物13

[0585]



[0586] 在0℃下向N-[1-(羟基甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酸苯甲酯(6.3g, 0.025摩尔)于DCM(100mL)中的溶液中添加二异丙基乙胺(5.25mL, 1.2eq),接着添加甲烷磺酰氯(2.13mL, 1.1eq)。搅拌3小时后,添加水(100mL)且分离有机层。经硫酸镁干燥并真空浓缩后,得到粗[2-(苯甲氧基羰基氨基)-4-甲基-戊基]甲烷磺酸酯,其直接用于下一步。

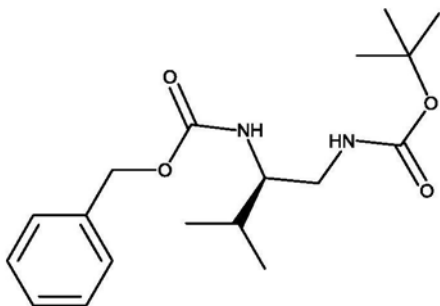
[0587] 向含来自以上反应的粗[2-(苯甲氧基羰基氨基)-4-甲基-戊基]甲烷磺酸酯的DMF(50mL)中添加2.43g叠氮化钠。接着将反应混合物加热至85℃,保持3小时。冷却后,添加乙酸乙酯(300mL)和水。将有机层分离,经硫酸镁干燥并接着真空浓缩,得到粗N-[1-(叠氮基甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酸苯甲酯。向此粗中间体中添加THF(100 mL),接着添加7.21g三苯基膦并在氮气下搅拌16小时。添加水(10 mL)并再搅拌6小时后,添加乙酸乙酯且分离各层。经硫酸镁干燥并真空浓缩后,粗产物使用DCM/MeOH(0-10%)进行柱分离,得到 N-[1-(氨基甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酸苯甲酯(4.5g)。

[0588] 向含N-[1-(氨基甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酸苯甲酯(4.5g,0.018 摩尔)的THF(60mL)中添加2N NaOH(18mL),接着添加二碳酸二叔丁酯(4.19g,1.07eq)。搅拌16小时后,添加乙酸乙酯且分离各层。经硫酸镁干燥并真空浓缩后,粗产物用于下一步。¹HNMR(600MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.89(d, J=6.73Hz, 6H) 1.25-1.34(m, 1H) 1.39(s, 9H) 1.57-1.71(m, 2H) 3.04-3.26(m, 2H) 3.68-3.80(m, 1H) 4.72-4.89(m, 2H) 5.06(s, 2H) 7.25-7.38(m, 5H)。LCMS(ESI) 351(M+H)。

[0589] 实施例14

[0590] 合成N-[(2R)-2-(苯甲氧基羰基氨基)-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯,化合物14

[0591]

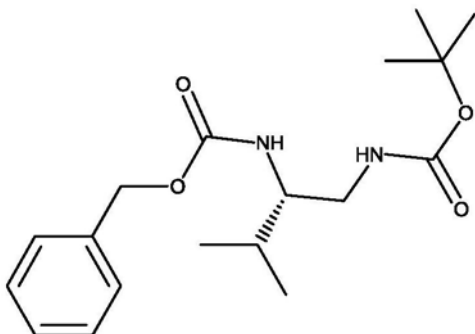


[0592] 化合物14由N-[(1R)-1-(羟基甲基)-2-甲基-丙基]氨基甲酸苯甲酯,使用与针对化合物13所述类似的合成步骤合成。分析数据(NMR和质谱)与化合物12一致。

[0593] 实施例15

[0594] 合成N-[(2S)-2-(苯甲氧基羰基氨基)-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯,化合物15

[0595]

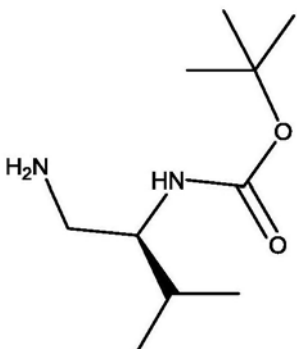


[0596] 化合物15由N-[(1S)-1-(羟基甲基)-2-甲基-丙基]氨基甲酸苯甲酯,使用与针对化合物13所述类似的合成步骤合成。分析数据(NMR和质谱)与化合物12一致。

[0597] 实施例16

[0598] 合成N-[(1S)-1-(氨基甲基)-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯,化合物 16

[0599]



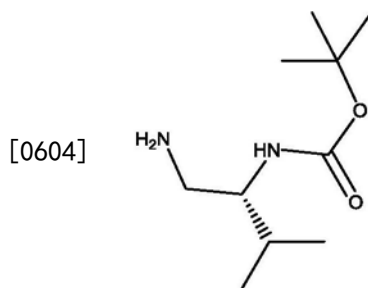
[0600] 向N-[(1S)-1-(羟基甲基)-2-甲基-丙基]氨基甲酸酯氨基甲酸叔丁酯(6.3g,

0.025摩尔)于THF (100mL)中的溶液中添加二异丙基乙胺 (5.25mL, 1.2eq),接着在0℃下添加甲烷磺酰氯 (2.13mL, 1.1eq)。搅拌3小时后,添加水 (100mL)且分离有机层。经硫酸镁干燥并真空浓缩后,粗[(2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基-丁基]甲烷磺酸酯直接用于下一步。

[0601] 向含来自以上反应的粗[(2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基-丁基]甲烷磺酸酯的DMSO (50mL)中添加叠氮化钠 (2.43g)。接着将反应混合物加热至85℃,保持3小时。冷却后,添加乙酸乙酯 (300mL)和水。将有机层分离,经硫酸镁干燥并接着真空浓缩,得到粗N-[1-(叠氮基甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酸苯甲酯。向此粗中间体中添加THF (100 mL),接着添加三苯基膦 (7.21g)并将反应物在氮气下搅拌16小时。添加水 (10mL)并再搅拌6小时后,添加乙酸乙酯且分离各层。经硫酸镁干燥并真空浓缩后,粗产物通过硅胶柱色谱法,使用DCM/MeOH (0-10%)来纯化,得到N-[1-(氨基甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酸苯甲酯 (4.5g)。LCMS (ESI) 203 (M+H)。

[0602] 实施例17

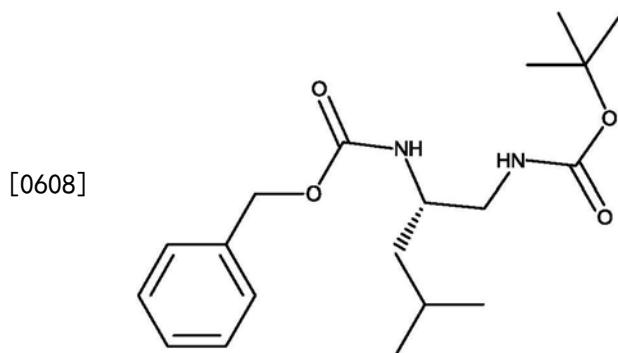
[0603] 合成N-[(1R)-1-(氨基甲基)-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯,化合物17



[0605] 化合物17由N-[(1R)-1-(羟基甲基)-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯,使用与针对化合物16所述的合成顺序合成。分析数据 (NMR和质谱) 与化合物16一致。

[0606] 实施例18

[0607] 合成N-[(2S)-2-(苯甲氧基羰基氨基)-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯,化合物18

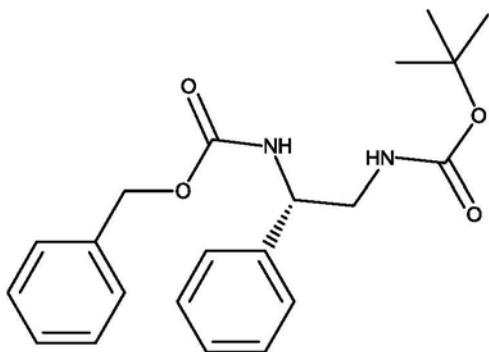


[0609] 化合物18由N-[(1S)-1-(羟基甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酸苯甲酯,使用与针对化合物13所述的合成顺序合成。分析数据 (NMR和质谱) 与化合物13一致。

[0610] 实施例19

[0611] 合成N-[(2S)-2-(苯甲氧基羰基氨基)-2-苯基-乙基]氨基甲酸叔丁酯,化合物19

[0612]

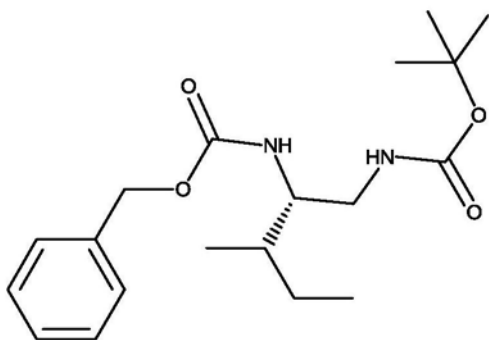


[0613] 化合物19由N-[(1S)-2-羟基-1-苯基-乙基]氨基甲酸苯甲酯,使用与针对化合物13所述的合成顺序合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.20-1.33 (m, 9H) 3.11 (t, J=6.29Hz, 2H) 4.59- 4.68 (m, 1H) 4.88-5.01 (m, 2H) 6.81 (t, J=5.42Hz, 1H) 7.14-7.35 (m, 10H) 7.69 (d, J=8.49Hz, 1H) 。LCMS (ESI) 371 (M+H) 。

[0614] 实施例20

[0615] 合成N-[(2S)-2-(苯甲氧基羰基氨基)-3-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯,化合物20

[0616]

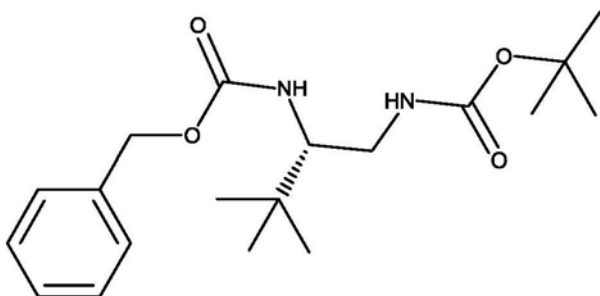


[0617] 化合物20由N-[(1S)-1-(羟基甲基)-2-甲基-丁基]氨基甲酸苯甲酯,使用与针对化合物13所述的合成顺序合成。¹HNMR (600MHz, 氯仿-d) δppm 0.85-0.92 (m, 6H) 1.05-1.15 (m, 1H) 1.35-1.41 (m, 9 H) 1.45-1.56 (m, 2H) 3.14-3.24 (m, 2H) 3.54-3.64 (m, 1H) 4.78 (s, 1H) 4.96 (d, J=7.91Hz, 1H) 5.06 (s, 2H) 7.27-7.37 (m, 5H) 。LCMS (ESI) 351 (M+H) 。

[0618] 实施例21

[0619] 合成N-[(2S)-2-(苯甲氧基羰基氨基)-3,3-二甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯,化合物21

[0620]

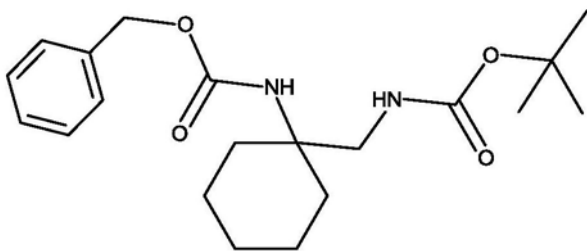


[0621] 化合物21由N-[(1S)-1-(羟基甲基)-2,2-二甲基-丙基]氨基甲酸苯甲酯,使用与针对化合物13所述的合成顺序合成。LCMS (ESI) 351。

[0622] 实施例22

[0623] 合成N-[[1-(苯甲氧基羰基氨基)环己基]甲基]氨基甲酸叔丁酯,化合物22

[0624]

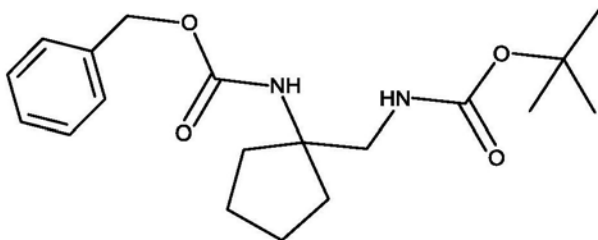


[0625] 向N-[1-(氨基甲基)环己基]氨基甲酸苄酯(10.0g,0.0381摩尔)于THF(150mL)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(9.15g,1.1eq)且将内容物在室温下搅拌16小时。接着添加乙酸乙酯和水。将有机层分离,经硫酸镁干燥并接着真空浓缩,得到N-[[1-(苄甲氧基羰基氨基)环己基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(13.1g)。¹HNMR(600MHz,DMSO-d₆) δ ppm 0.92-1.54(m,17H) 1.76-2.06(m,2H) 3.09(d,J=6.15Hz,2H) 4.92(s,2H) 6.63(d,J=17.27Hz,1H) 7.16-7.49(m,6H)。LCMS(ESI) 363(M+H)。

[0626] 实施例23

[0627] 合成N-[[1-(苄甲氧基羰基氨基)环戊基]甲基]氨基甲酸叔丁酯,化合物23

[0628]

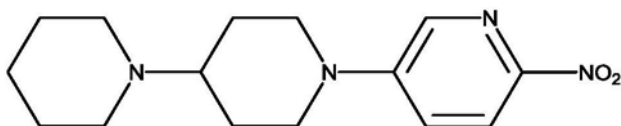


[0629] N-[[1-(苄甲氧基羰基氨基)环戊基]甲基]氨基甲酸叔丁酯以与N-[[1-(苄甲氧基羰基氨基)环己基]甲基]氨基甲酸叔丁酯类似的方式合成。LCMS(ESI) 349(M+H)。

[0630] 实施例24

[0631] 合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶,化合物24

[0632]

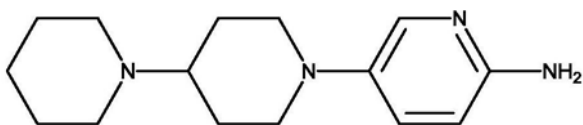


[0633] 向含5-溴-2-硝基吡啶(1.2g,5.9mmol)的DMSO(4mL)中添加1-(4-哌啶基)哌啶(1.0g,5.9毫摩尔)和三乙胺(0.99mL,7.1毫摩尔)。将内容物在CEM Discovery微波系统中加热至120℃,保持3小时。接着粗反应物通过硅胶柱色谱法,使用DCM/甲醇(0-20%)来纯化,得到呈油状的2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶(457mg)。¹HNMR(600MHz,DMSO-d₆) δppm 1.26-1.36(m,2H) 1.43(m,6H) 1.76(m,2H) 2.37(m,5H) 2.94(t,J=12.74Hz,2H) 4.06(d,J=13.47Hz,2H) 7.41(dd,J=9.37,2.64Hz,1H) 8.08(d,J=9.37Hz,1H) 8.20(d,J=2.64 Hz,1H)。

[0634] 实施例25

[0635] 合成5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶-2-胺,化合物25

[0636]

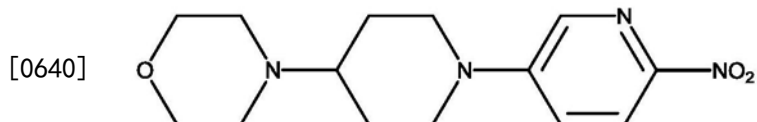


[0637] 5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶-2-胺以与合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-

胺中所用类似的方式制备。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13-1.37 (m, 6H) 1.40-1.63 (m, 6H) 1.71 (m, 2H), 2.24 (m, 1H) 2.43 (m, 2H) 3.33 (d, J=12.30Hz, 2H) 5.31 (s, 2H) 6.33 (d, J=8.78Hz, 1H) 7.10 (dd, J=8.78, 2.93Hz, 1H) 7.55 (d, J=2.64Hz, 1H)。LCMS (ESI) 261 (M+H)。

[0638] 实施例26

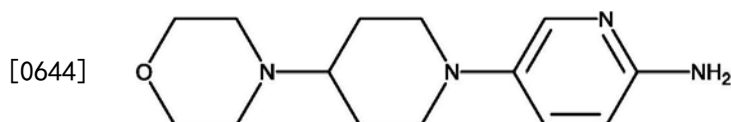
[0639] 合成4-[1-(6-硝基-3-吡啶基)-4-哌啶基]吗啉, 化合物26



[0641] 4-[1-(6-硝基-3-吡啶基)-4-哌啶基]吗啉以与合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶中所用类似的方式合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.41 (m, 2H) 1.82 (m, 2H) 2.42 (m, 5H) 2.98 (t, J=12.44Hz, 2H) 3.52 (s, 4H) 4.04 (d, J=12.88Hz, 2H) 7.42 (d, J=9.37 Hz, 1H) 8.08 (d, J=9.08Hz, 1H) 8.21 (s, 1H)。

[0642] 实施例27

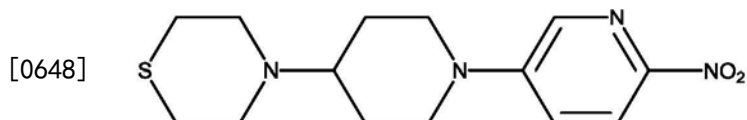
[0643] 合成5-(4-吗啉代-1-哌啶基)吡啶-2-胺, 化合物27



[0645] 5-(4-吗啉代-1-哌啶基)吡啶-2-胺以与合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺中所用类似的方式制备。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.34-1.52 (m, 2H) 1.78 (m, 2H) 2.14 (m, 1H) 2.43 (m, 4H) 3.32 (d, J=12.30Hz, 4H) 3.47-3.59 (m, 4H) 5.32 (s, 2H) 6.34 (d, J=8.78Hz, 1H) 7.11 (dd, J=8.93, 2.78Hz, 1H) 7.47-7.62 (m, 1H)。LCMS (ESI) 263 (M+H)。

[0646] 实施例28

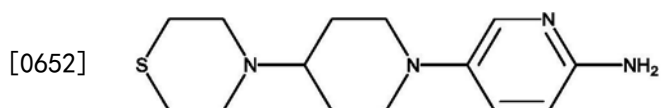
[0647] 合成4-[1-(6-硝基-3-吡啶基)-4-哌啶基]硫吗啉, 化合物28



[0649] 4-[1-(6-硝基-3-吡啶基)-4-哌啶基]硫吗啉以与合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶中所用类似的方式合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.40-1.52 (m, 2H) 1.71 (m, 2H) 2.49-2.55 (m, 4H) 2.56-2.63 (m, 1H) 2.68-2.75 (m, 4H) 2.88-2.98 (m, 2H) 4.09 (d, J=13.18Hz, 2H) 7.42 (dd, J=9.22, 3.07Hz, 1H) 8.08 (d, J=9.37Hz, 1H) 8.20 (d, J=3.22Hz, 1H)。

[0650] 实施例29

[0651] 合成5-(4-硫吗啉基-1-哌啶基)吡啶-2-胺, 化合物29

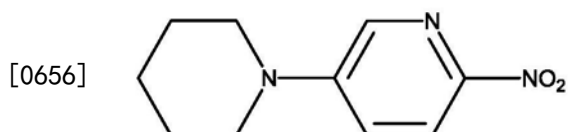


[0653] 5-(4-硫吗啉基-1-哌啶基)吡啶-2-胺以与合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺中所用类似的方式制备。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.47-1.59 (m, 2H) 1.65 (m, 2H) 2.22-2.38 (m, 1H) 2.50-2.59 (m, 6H) 2.68-2.82 (m, 4H) 3.33 (d, J=12.00Hz, 2H) 5.31 (s, 2H) 6.33

(d, $J=9.08\text{Hz}$, 1H) 7.10 (dd, $J=8.78, 2.93\text{Hz}$, 1H) 7.55 (d, $J=2.64\text{Hz}$, 1H)。LCMS (ESI) 279 (M+H)。

[0654] 实施例30

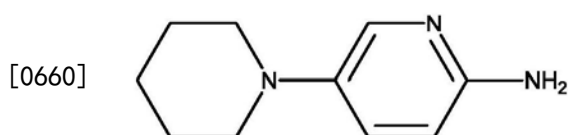
[0655] 合成2-硝基-5-(1-哌啶基)吡啶, 化合物30



[0657] 2-硝基-5-(1-哌啶基)吡啶以与合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶中类似的方式合成。¹HNMR (600MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.56 (m, 6H) 3.49 (d, $J=4.39\text{Hz}$, 4H) 7.30-7.47 (m, 1H) 8.02-8.12 (m, 1H) 8.15-8.26 (m, 1H)。

[0658] 实施例31

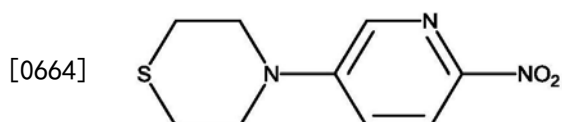
[0659] 合成5-(1-哌啶基)吡啶-2-胺, 化合物31



[0661] 5-(1-哌啶基)吡啶-2-胺以与合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺中所用类似的方式制备。¹HNMR (600MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.39-1.46 (m, 2H) 1.51-1.62 (m, 4H) 2.75-2.92 (m, 4H) 5.30 (s, 2H) 6.34 (d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H) 7.09 (dd, $J=8.78, 2.93\text{Hz}$, 1H) 7.54 (d, $J=2.93\text{Hz}$, 1H)。LCMS (ESI) 178 (M+H)。

[0662] 实施例32

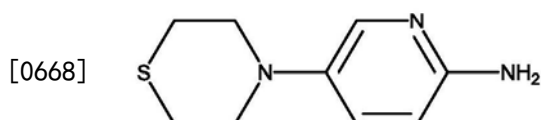
[0663] 合成4-(6-硝基-3-吡啶基)硫吗啉, 化合物32



[0665] 4-(6-硝基-3-吡啶基)硫吗啉以与合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶中所用类似的方式合成。¹HNMR (600MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 2.56-2.69 (m, 4H) 3.79-3.92 (m, 4H) 7.43 (dd, $J=9.22, 3.07\text{Hz}$, 1H) 8.10 (d, $J=9.37\text{Hz}$, 1H) 8.20 (d, $J=2.93\text{Hz}$, 1H)。

[0666] 实施例33

[0667] 合成5-硫吗啉基吡啶-2-胺, 化合物33

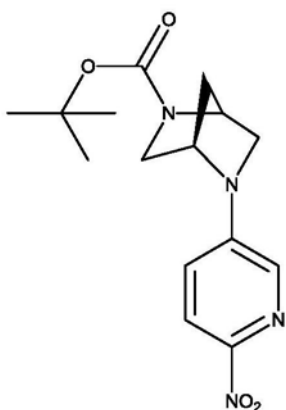


[0669] 5-硫吗啉基吡啶-2-胺以与合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺中所用类似的方式制备。¹HNMR (600MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 2.59-2.73 (m, 4H) 3.04-3.20 (m, 4H) 5.41 (s, 2H) 6.35 (d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H) 7.10 (dd, $J=8.78, 2.93\text{Hz}$, 1H) 7.57 (d, $J=2.64\text{Hz}$, 1H)。LCMS (ESI) 196 (M+H)。

[0670] 实施例34

[0671] 合成(4R)-5-(6-硝基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯, 化合物34

[0672]

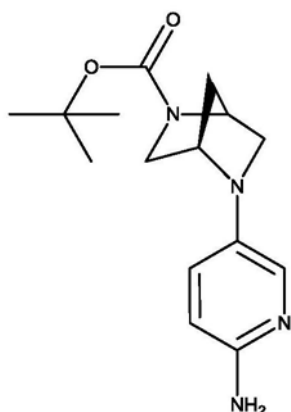


[0673] (4R)-5-(6-硝基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯以与合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶中所用类似的方式合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.33 (d, J=32.21Hz, 11H) 1.91 (m, 2H) 3.15 (d, J=10.25Hz, 1H) 3.58 (m, 1H) 4.46 (m, 1H) 4.83 (s, 1H) 7.16 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.05-8.16 (m, 1H)。

[0674] 实施例35

[0675] 合成(4R)-5-(6-氨基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯, 化合物35

[0676]

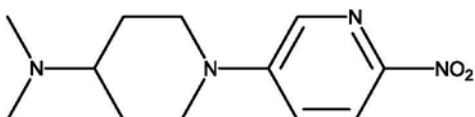


[0677] (4R)-5-(6-氨基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯以与合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺中所用类似的方式制备。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.31 (d, J=31.91Hz, 11H) 1.83 (m, 2H) 2.71-2.82 (m, 1H) 3.44 (m, 1H) 4.30 (d, 2H) 5.08 (s, 2H) 6.35 (d, J=8.78Hz, 1H) 6.77-6.91 (m, 1H) 7.33 (s, 1H)。LCMS (ESI) 291 (M+H)。

[0678] 实施例36

[0679] 合成N,N-二甲基-1-(6-硝基-3-吡啶基)哌啶-4-胺, 化合物36

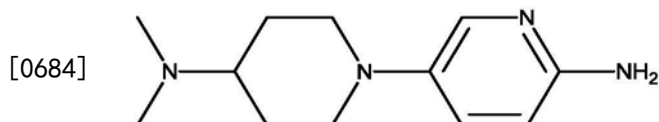
[0680]



[0681] N,N-二甲基-1-(6-硝基-3-吡啶基)哌啶-4-胺以与合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶中所用类似的方式合成。¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) δppm 1.30-1.45 (m, 2H) 1.79 (m, 2H) 2.14 (s, 6H) 2.33 (m, 1H) 2.92-3.04 (m, 2H) 4.03 (d, J=13.76Hz, 2H) 7.42 (dd, J=9.22, 3.07Hz, 1H) 8.04-8.11 (m, 1H) 8.21 (d, J=2.93Hz, 1H)。

[0682] 实施例37

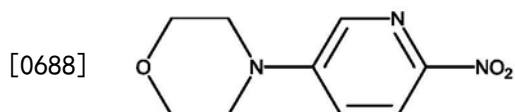
[0683] 合成5-[4-(二甲基氨基)-1-哌啶基]吡啶-2-胺,化合物37



[0685] 5-[4-(二甲基氨基)-1-哌啶基]吡啶-2-胺以与合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺中所用类似的方式制备。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35-1.50 (m, 2H) 1.69-1.81 (m, 2H) 2.00-2.10 (m, 1H) 2.11-2.22 (s, 6H) 3.17-3.36 (m, 4H) 5.19-5.38 (s, 2H) 6.34 (d, J=8.78Hz, 1H) 7.10 (dd, J=8.78, 2.93Hz, 1H) 7.55 (d, J=2.63Hz, 1H)。LCMS (ESI) 221 (M+H)。

[0686] 实施例38

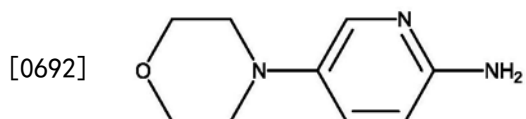
[0687] 合成4-(6-硝基-3-吡啶基)吗啉,化合物38



[0689] 4-(6-硝基-3-吡啶基)吗啉以与合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶中所用类似的方式合成。

[0690] 实施例39

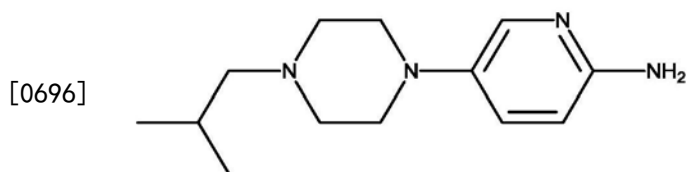
[0691] 合成5-吗啉代吡啶-2-胺,化合物39



[0693] 5-吗啉代吡啶-2-胺以与合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺中所用类似的方式制备。¹HNMR (600MHz, 氯仿-d) δppm 2.91-3.00 (m, 4H) 3.76-3.84 (m, 4H) 4.19 (br. s., 2H) 6.45 (d, J=8.78Hz, 1H) 7.12 (dd, J=8.78, 2.93Hz, 1H) 7.72 (d, J=2.93Hz, 1H)。

[0694] 实施例40

[0695] 合成5-(4-异丁基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺,化合物40

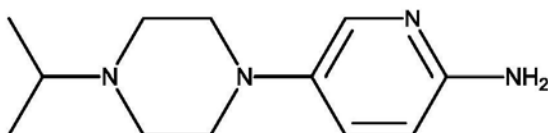


[0697] 1-异丁基-4-(6-硝基-3-吡啶基)哌嗪以与合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶中类似的方式合成,接着其以与合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺中所用类似的方式转化成5-(4-异丁基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺。¹HNMR (600MHz, 氯仿-d) δppm 0.88 (d, J=6.73Hz, 6H) 1.71-1.84 (m, 1H) 2.10 (d, J=7.32Hz, 2H) 2.46-2.58 (m, 4H) 2.97-3.07 (m, 4H) 4.12 (s, 2H) 6.45 (d, J=8.78Hz, 1H) 7.14 (dd, J=8.78, 2.93Hz, 1H) 7.75 (d, J=2.93Hz, 1H)。LCMS (ESI) 235 (M+H)。

[0698] 实施例41

[0699] 合成5-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺,化合物41

[0700]

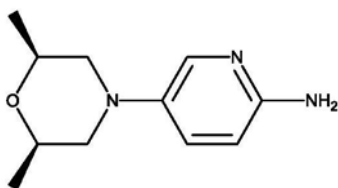


[0701] 1-异丙基-4-(6-硝基-3-吡啶基)哌嗪以与合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶中类似的方式合成,接着其以与合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺中所用类似的方式转化成5-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺。¹HNMR (600MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.06 (d, J=6.44Hz, 6H) 2.59-2.75 (m, 5H) 2.97-3.10 (m, 4H) 4.13 (s, 2H) 6.45 (d, J=8.78Hz, 1H) 7.15 (dd, J=9.08, 2.93Hz, 1H) 7.76 (d, J=2.93Hz, 1H)。LCMS (ESI) 221 (M+H)。

[0702] 实施例42

[0703] 合成5-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-2-胺,化合物42

[0704]

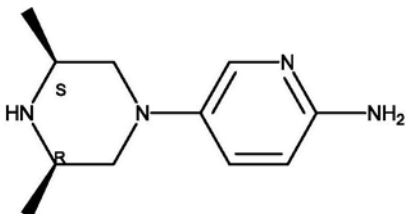


[0705] (2S,6R)-2,6-二甲基-4-(6-硝基-3-吡啶基)吗啉以与合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶中所用类似的方式合成,接着其以与合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺中所用类似的方式转化成5-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-2-胺。¹HNMR (600MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.20 (d, J=6.44Hz, 6H) 2.27-2.39 (m, 2H) 3.11-3.21 (m, 2H) 3.70-3.84 (m, 2H) 4.15 (s, 2H) 6.45 (d, J=8.78Hz, 1H) 7.12 (dd, J=8.78, 2.93Hz, 1H) 7.72 (d, J=2.63Hz, 1H)。LCMS (ESI) 208 (M+H)。

[0706] 实施例43

[0707] 合成5-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-胺,化合物43

[0708]

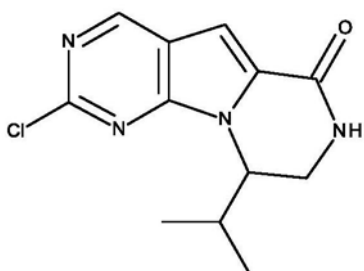


[0709] (3S,5R)-3,5-二甲基-1-(6-硝基-3-吡啶基)哌嗪以与合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶中类似的方式合成,接着其以与合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺中所用类似的方式转化成5-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-胺。¹HNMR (600MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.09 (d, J=6.44Hz, 6H) 2.20 (t, J=10.83Hz, 2H) 2.95-3.08 (m, 2H) 3.23 (dd, J=11.71, 2.05Hz, 2H) 4.13 (s, 2H) 6.45 (d, J=8.78Hz, 1H) 7.14 (dd, J=8.78, 2.93Hz, 1H) 7.73 (d, J=2.63Hz, 1H)。LCMS (ESI) 207 (M+H)。

[0710] 实施例44

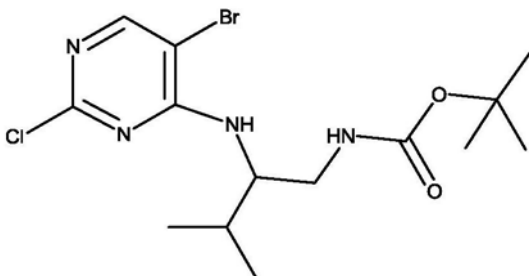
[0711] 合成化合物44

[0712]



[0713] N-[2-[(5-bromo-2-chloro-pyridin-4-yl)amino]-3-methylbutyl]carbamate tert-butyl ester

[0714]

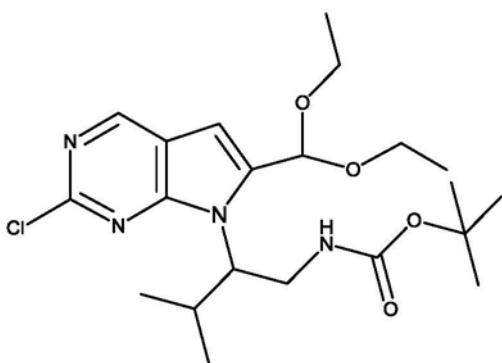


[0715] Intermediate A in ethanol (100 mL) solution in a pressure vessel under 30 psi hydrogen gas using 10% Pd/C (0.7 g) hydrogenated for 7 hours. The reaction mixture was filtered through CELITE™, the organic layer was vacuum concentrated, yielding N-(2-amino-3-methylbutyl)carbamate tert-butyl ester (3.8 g).

[0716] To 5-bromo-2,4-dichloropyridine (7.11 g, 0.0312 mol) in ethanol (100 mL) solution, diisopropylethylamine (5.45 mL, 1.0 eq) and N-(2-amino-3-methylbutyl)carbamate tert-butyl ester (6.31 g, 0.0312 mol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 hours. After vacuum concentration, ethyl acetate and water were added. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate and vacuum concentrated. The crude product was purified by silica column chromatography using hexane/ethyl acetate (0-30%) to yield N-[2-[(5-bromo-2-chloro-pyridin-4-yl)amino]-3-methylbutyl]carbamate tert-butyl ester. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.77-0.85 (d, J=6.5 Hz, 3H) 0.87 (d, J=6.73 Hz, 3H) 1.31-1.39 (m, 9H) 1.82-1.93 (m, 1H) 2.94 (d, J=5.56 Hz, 1H) 3.08-3.22 (m, 2H) 3.98 (d, J=8.20 Hz, 1H) 6.96 (d, J=8.78 Hz, 1H) 8.21 (s, 1H). LCMS (ESI) 393 (M+H).

[0717] N-[2-[2-chloro-6-(diethoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-methylbutyl]carbamate tert-butyl ester

[0718]

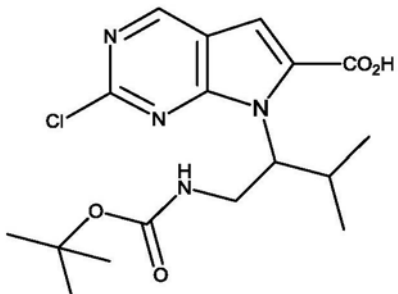


[0719] N-[2-[2-chloro-6-(diethoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-methylbutyl]carbamate tert-butyl ester was synthesized from N-[2-[(5-bromo-2-chloro-pyridin-4-yl)amino]-3-methylbutyl]carbamate tert-butyl ester under Sonogoshira conditions, followed by the same synthesis as N-[2-[2-chloro-6-(diethoxymethyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]ethyl]carbamate tert-butyl ester using TBAF treatment. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ

ppm 1.11 (d, $J=6.44\text{Hz}$, 3H) 1.18 (t, $J=7.03\text{Hz}$, 6H) 1.21– 1.26 (m, 12H) 2.88 (br.s., 1H) 3.43–3.78 (m, 6H) 3.97–4.08 (m, 1H) 5.61 (s, 1H) 6.65 (s, 1H) 6.71–6.78 (m, 1H) 8.87 (s, 1H)。LCMS (ESI) 441 (M+H)。

[0720] 7-[1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸

[0721]



[0722] 向N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯于THF中的溶液中添加TBAF且将内容物在回流下加热3小时。接着添加乙酸乙酯和水且分离有机层,经硫酸镁干燥并接着真空浓缩。向此粗反应物中添加乙酸/水(9:1)且将内容物在室温下搅拌12小时。真空浓缩后,添加饱和 NaHCO_3 和乙酸乙酯。将有机层分离,干燥并接着真空浓缩。由此获得的粗反应产物溶解于DMF中,接着添加过硫酸氢钾且将内容物搅拌3小时。添加乙酸乙酯后,反应混合物经CELITETM过滤并真空浓缩。粗产物使用己烷/乙酸乙酯(0–100%)进行硅胶柱色谱法,得到7-[1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸。¹HNMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 0.85 (d, $J=7.03\text{Hz}$, 3H) 0.97 (d, $J=6.73\text{Hz}$, 3H) 1.52 (s, 9H) 1.99–2.23 (m, 1H) 3.98 (dd, $J=14.05, 3.51\text{Hz}$, 1H) 4.47–4.71 (m, 2H) 7.47 (s, 1H) 9.17 (s, 1H)。LCMS (ESI) 383 (M+H)。

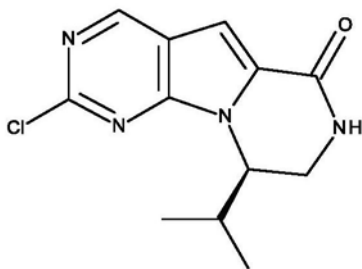
[0723] 化合物44

[0724] 向含7-[1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(0.050g, 0.00013摩尔)的DCM(1.5mL)中添加DIC(32.7mg)和DMAP(10mg)。将内容物搅拌2小时。接着添加三氟乙酸(0.4mL)且再继续搅拌30分钟。添加饱和 NaHCO_3 以中和过量酸后,添加乙酸乙酯且分离有机层,使用硫酸镁干燥并接着真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法,使用己烷/乙酸乙酯(0–100%)来纯化,得到产物。¹HNMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 0.72 (d, $J=6.73\text{Hz}$, 3H) 0.97 (d, $J=6.73\text{Hz}$, 3H) 2.09–2.22 (m, 1H) 3.57 (dd, $J=13.18, 4.98\text{Hz}$, 1H) 3.72 (dd, $J=13.61, 4.25\text{Hz}$, 1H) 4.53 (dd, $J=8.05, 3.95\text{Hz}$, 1H) 7.20 (s, 1H) 8.34 (d, $J=4.98\text{Hz}$, 1H) 9.08 (s, 1H)。LCMS (ESI) 265 (M+H)。

[0725] 实施例45

[0726] 合成化合物45

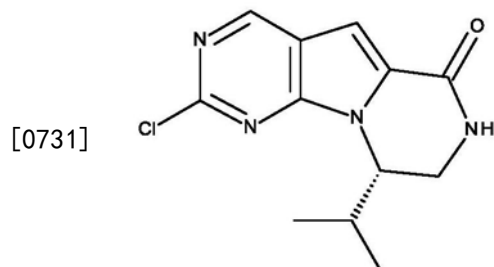
[0727]



[0728] 化合物14用10%Pd/C氢化,得到中间体N-[(2R)-2-氨基-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯,其接着,使用与针对化合物44所述类似的反应条件用5-溴-2,4-二氯-嘧啶处理,得到化合物45。分析数据与针对外消旋体(中间体1A)所报导一致。

[0729] 实施例46

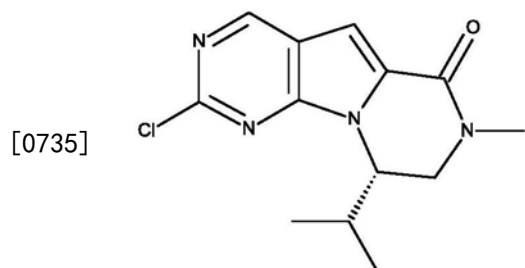
[0730] 合成化合物46



[0732] 化合物15用10%Pd/C氢化,得到中间体N-[(2S)-2-氨基-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯,接着其使用与针对化合物44所述类似的反应条件,用5-溴-2,4-二氯-嘧啶处理,得到化合物46。分析数据(NMR 和LCMS)与针对外消旋体化合物44所报导一致。

[0733] 实施例47

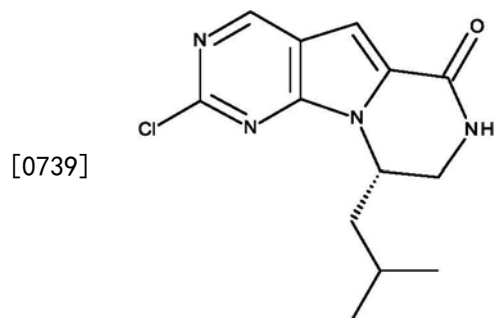
[0734] 合成化合物47



[0736] 向化合物44 (80mg, 0.00030摩尔) 于DMF (3mL) 中的溶液中添加氢化钠于油中的60%分散体(40mg)。搅拌15分钟后,添加碘甲烷 (37μL, 2eq)。将内容物在室温下搅拌30分钟。接着添加饱和NaHCO₃,接着乙酸乙酯。有机层经硫酸镁干燥并接着真空浓缩,得到产物。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 0.74 (d, J=6.73Hz, 3H) 0.91 (d, J=6.73Hz, 3H) 2.04-2.20 (m, 1H) 3.04 (s, 3H) 3.69 (dd, J=13.76, 1.17 Hz, 1H) 3.96 (dd, J=13.76, 4.68Hz, 1H) 4.58 (dd, J=7.32, 3.51Hz, 1H) 7.16 (s, 1H) 9.05 (s, 1H)。LCMS (ESI) 279 (M+H)。

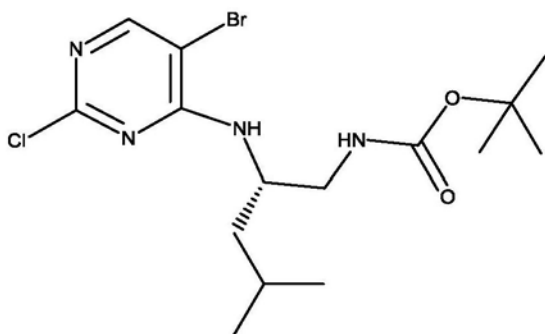
[0737] 实施例48

[0738] 合成化合物48



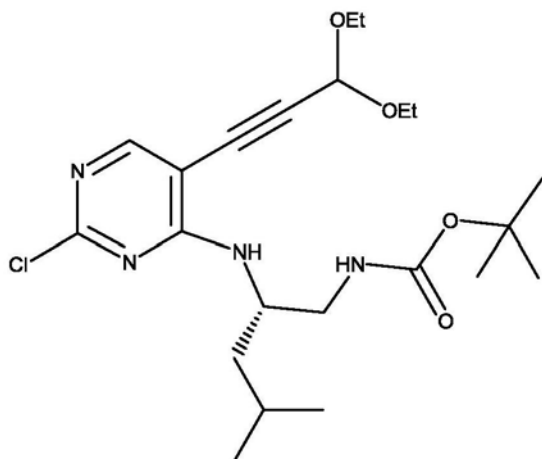
[0740] N-[(2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯

[0741]



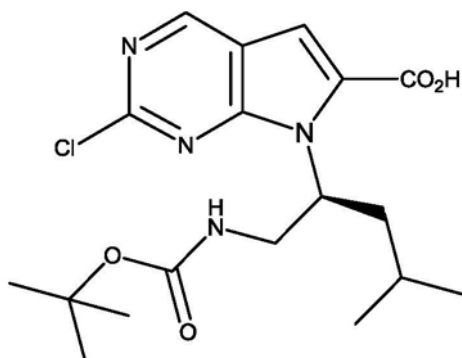
[0742] 化合物18在乙醇中在压力计中在50psi氢气罩下用10%Pd/C氢化,得到N-[(2S)-2-氨基-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯,其接着使用与针对N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯所述类似的反应条件与5-溴-2,4-二氯-嘧啶反应,得到N-[(2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯。¹HNMR (600 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.91 (d, J=6.44Hz, 3H) 0.94 (d, J=6.44Hz, 3H) 1.32-1.51 (m, 11H) 1.55-1.67 (m, 1H) 3.28 (t, J=5.86Hz, 2H) 4.21- 4.42 (m, 1H) 4.84 (s, 1H) 5.84 (d, J=7.32Hz, 1H) 8.07 (s, 1H)。LCMS (ESI) 407 (M+H)。

[0743]



[0744] 在氮气下向N-[(2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯(5.0g, 12.3毫摩尔)于甲苯(36mL)和三乙胺(7.2mL)中的溶液中添加3,3-二乙氧基丙-1-炔(2.8mL, 19.7毫摩尔)、Pd₂(dba)₃(1.1g, 1.23毫摩尔)和三苯基膦(3.8g, 12.3毫摩尔)。将内容物加热至70℃,保持24小时。冷却到室温后,反应混合物经CELITE™过滤并接着真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法,使用己烷/乙酸乙酯(0-30%)来纯化,得到(2S)-N2-[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]-4-甲基-戊-1,2-二胺。LCMS (ESI) 455 (M+H)。

[0745]

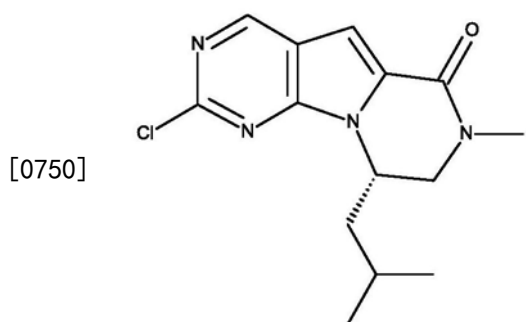


[0746] 7-[(1S)-1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-3-甲基-丁基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸使用与针对7-[1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸所述类似的合成顺序合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 0.88 (d, J=6.44Hz, 3H) 0.97 (d, J=6.44Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.49-1.54 (m, 1H) 1.56 (t, J=7.17Hz, 2H) 3.98 (dd, J=13.91, 3.07Hz, 1H) 3.76 (dd, J=13.31, 4.13Hz, 1H) 4.38 (d, J=14.05Hz, 1H) 4.90 (t, J=7.17Hz, 1H) 7.41 (s, 1H) 9.11 (s, 1H)。LCMS (M+H) 397。

[0747] 化合物48使用与针对化合物44所述类似的合成顺序合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 0.82 (d, J=6.73Hz, 3H) 0.97 (d, J=6.44Hz, 3H) 1.34-1.46 (m, 1H) 1.48-1.65 (m, 2H) 3.40 (dd, J=13.32, 5.42Hz, 1H) 3.76 (dd, J=13.47, 4.10Hz, 1H) 4.76-4.92 (m, 1H) 7.17 (s, 1H) 8.34 (d, J=5.27Hz, 1H) 9.04 (s, 1H)。LCMS (ESI) 279 (M+H)。

[0748] 实施例49

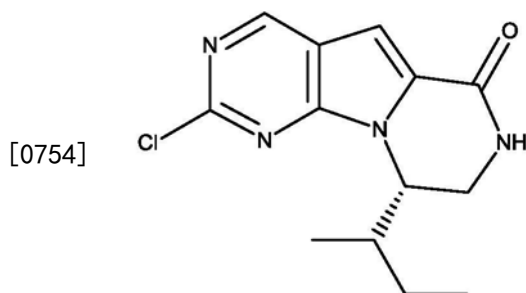
[0749] 合成化合物49



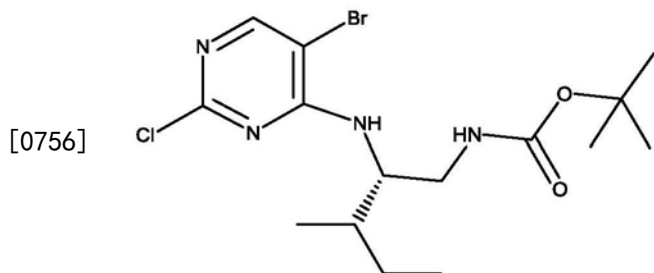
[0751] 化合物49以与针对化合物47所述类似的方式合成。¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) δppm 0.82 (d, J=6.44Hz, 3H) 0.97 (d, J=6.44Hz, 3H) 1.37-1.68 (m, 3H) 3.04 (s, 3H) 3.56 (d, J=13.47Hz, 1H) 4.00 (dd, J=13.32, 4.25Hz, 1H) 4.82-4.94 (m, 1H) 7.16 (s, 1H) 9.03 (s, 1H)。LCMS (ESI) 293 (M+H)。

[0752] 实施例50

[0753] 合成化合物50

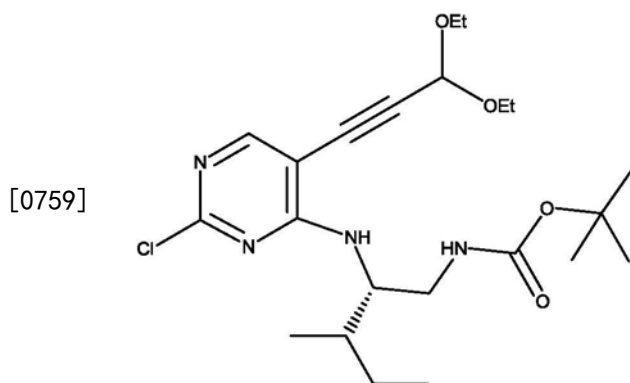


[0755] N-[(2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯



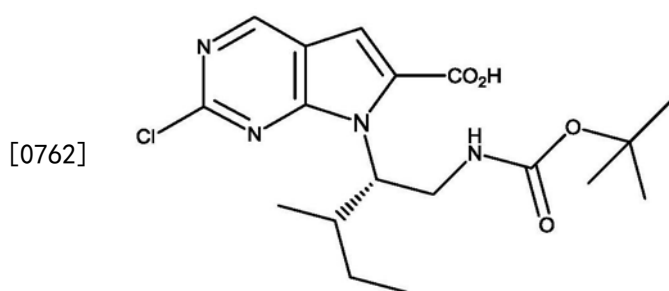
[0757] 化合物20在压力容器中在50psi氢气下使用10%Pd/C氢化,得到N-[(2S)-2-氨基-3-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯,其使用与针对 N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯所述类似的反应条件与5-溴-2,4-二氯-嘧啶反应,得到N-[(2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯。¹HNMR (600MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.88-0.95 (m, 6H) 1.11-1.20 (m, 1H) 1.34 (s, 9H) 1.44 -1.54 (m, 1H) 1.64-1.72 (m, 1H) 3.17-3.27 (m, 1H) 3.33-3.43 (m, 1 H) 4.11-4.21 (m, 1H) 4.81 (s, 1H) 5.92 (d, J=8.20Hz, 1H) 8.05 (s, 1 H)。LCMS (ESI) 407。

[0758] N-[(2S)-2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-3-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯



[0760] N-[(2S)-2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-3-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯使用与合成 (2S)-N2-[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]-4-甲基-戊-1,2-二胺中所用类似的实验条件合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.76-0.89 (m, 6H) 1.03 (q, J=7.22Hz, 3H) 1.10-1.17 (m, 3H) 1.25-1.42 (m, 11H) 1.59-1.73 (m, 1H) 3.35-3.47 (m, 4H) 3.51-3.73 (m, 2H) 3.99-4.11 (m, 1H) 5.52-5.56 (m, 1H) 6.76-7.03 (m, 2H) 8.12-8.23 (m, 1H)。LCMS (ESI) 455 (M+H)。

[0761] 7-[(1S)-1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-2-甲基-丁基]-2-氯-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-6-甲酸



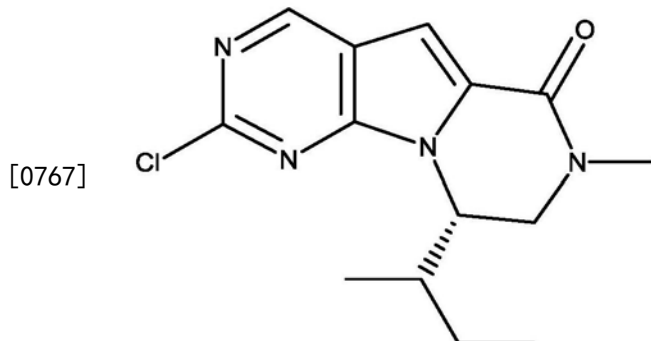
[0763] 7-[(1S)-1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-2-甲基-丁基]-2-氯-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-6-甲酸使用与针对7-[1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-6-甲酸所述类似的合成顺序合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.80 (t, J=7.47Hz, 3H) 0.86 (d, J=7.03Hz, 3H) 1.06-1.30 (m, 2H) 1.48 (s, 9H) 1.79-1.96 (m, 1H) 3.95 (dd, J=14.05, 3.22Hz, 1H) 4.52 (d, J=14.35Hz, 1H) 4.61-4.73 (m, 1H) 7.43 (s, 1H) 9.13 (s, 1H)。LCMS (ESI) 397 (M+H)。

[0764] 化合物50使用与针对化合物44所述类似的合成顺序合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆)

δ ppm 0.74 (t, $J=7.32\text{Hz}$, 3H) 0.89 (d, $J=6.73\text{Hz}$, 3H) 1.00–1.12 (m, 2H) 1.82–1.94 (m, 1H) 3.55 (dd, $J=13.91, 4.83\text{Hz}$, 1H) 3.70 (dd, $J=13.61, 4.25\text{Hz}$, 1H) 4.57 (dd, $J=7.91, 4.10\text{Hz}$, 1H) 7.17 (s, 1H) 8.31 (d, $J=5.27\text{Hz}$, 1H) 9.05 (s, 1H)。LCMS (ESI) 279 (M+H)。

[0765] 实施例51

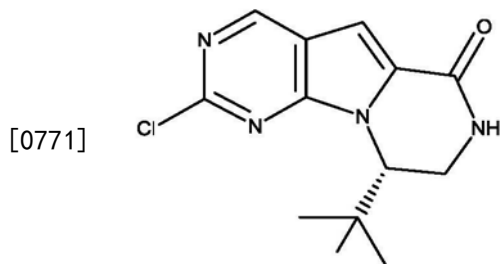
[0766] 合成化合物51



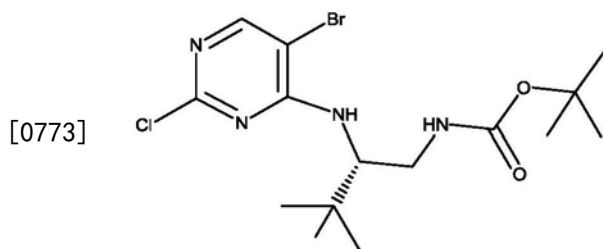
[0768] 化合物51以与化合物47类似的方式合成。 ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.77 (t, $J=7.47\text{Hz}$, 3H) 0.84 (d, $J=6.73\text{Hz}$, 3H) 1.07–1.16 (m, 2H) 1.82–1.95 (m, 1H) 3.03 (s, 3H) 3.68 (d, $J=13.76\text{Hz}$, 1H) 3.96 (dd, $J=13.76, 4.39\text{Hz}$, 1H) 4.59–4.70 (m, 1H) 7.16 (s, 1H) 9.04 (s, 1H)。LCMS (ESI) 293 (M+H)。

[0769] 实施例52

[0770] 合成化合物52



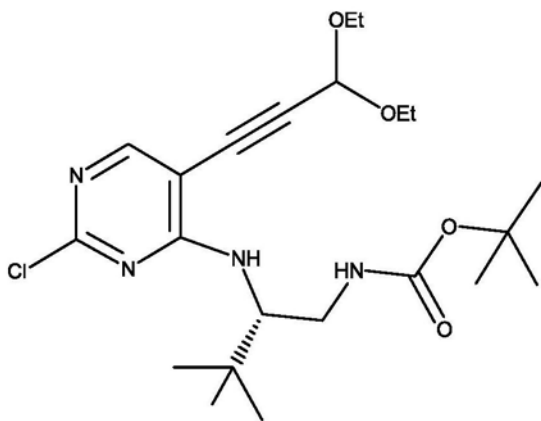
[0772] N-[(2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基]-3,3-二甲基-丁基] 氨基甲酸叔丁酯



[0774] 化合物21在压力容器中使用10%Pd/C氢化,得到N-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基-丁基] 氨基甲酸叔丁酯,其接着使用与针对N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基]-3-甲基-丁基] 氨基甲酸叔丁酯所述类似的反应条件与5-溴-2,4-二氯-嘧啶反应,得到N-[(2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基]-3,3-二甲基-丁基] 氨基甲酸叔丁酯。LCMS (ESI) 407 (M+H)。

[0775] N-[(2S)-2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基) 嘧啶-4-基] 氨基]-3,3-二甲基-丁基] 氨基甲酸叔丁酯

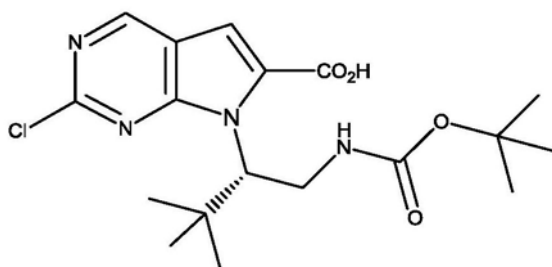
[0776]



[0777] N-[(2S)-2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-3,3-二甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯使用与合成 (2S)-N2-[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]-4-甲基-戊-1,2-二胺中所用类似的实验条件合成。LCMS (ESI) 455 (M+H)。

[0778] 7-[(1S)-1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-2,2-二甲基-丙基]-2-氯-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-甲酸

[0779]



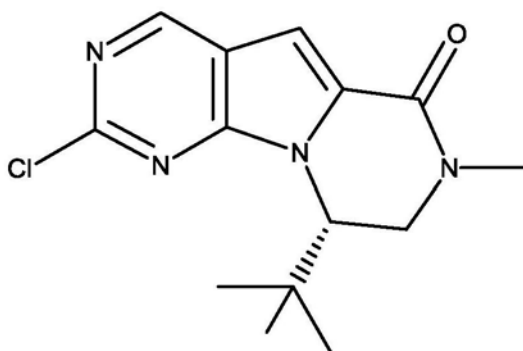
[0780] 7-[(1S)-1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-2,2-二甲基-丙基]-2-氯-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-甲酸使用与针对7-[1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-甲酸所述类似的合成顺序合成。LCMS (ESI) 397 (M+H)。

[0781] 中间体1F使用与针对中间体1A所述类似的合成顺序合成。LCMS (ESI) 279 (M+H)。

[0782] 实施例53

[0783] 合成化合物53

[0784]

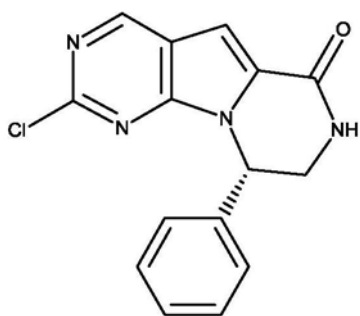


[0785] 化合物53以与针对中间体1CA所述类似的方式合成。LCMS (ESI) 293 (M+H)。

[0786] 实施例54

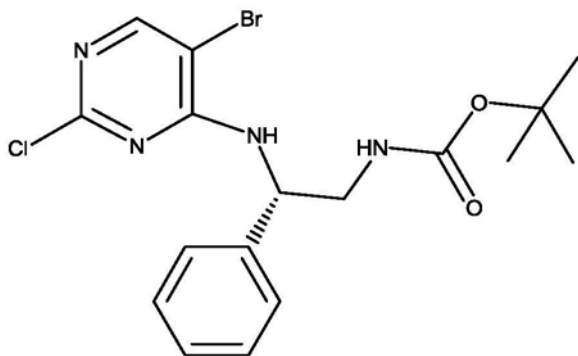
[0787] 合成化合物54

[0788]



[0789] N-[(2S) -2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基]-2-苯基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

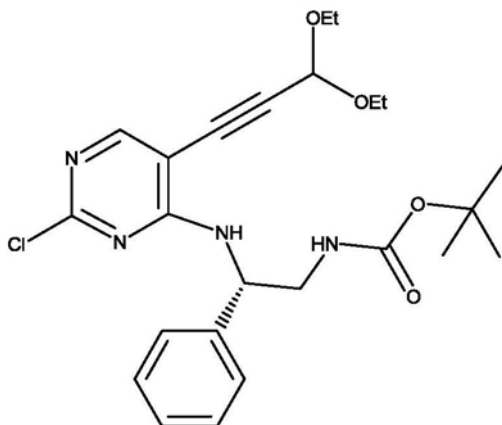
[0790]



[0791] 化合物21在压力容器中在50psi氢气下使用10%Pd/C氢化,得到N-[(2S) -2-氨基-2-苯基-乙基]氨基甲酸叔丁酯,其接着使用与针对 N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯所述类似的反应条件与5-溴-2,4-二氯-嘧啶反应,得到N-[(2S) -2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基]-2-苯基-乙基]氨基甲酸叔丁酯。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.32 (s, 9H) 3.29-3.50 (m, 2H) 5.12-5.24 (m, 1H) 7.10 (t, J=5.27Hz, 1H) 7.21 (t, J=6.88Hz, 1H) 7.26-7.34 (m, 4H) 7.89 (d, J=7.32Hz, 1H) 8.24 (s, 1H)。LCMS (ESI) 427 (M+H)。

[0792] N-[(2S) -2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基) 嘧啶-4-基] 氨基]-2-苯基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

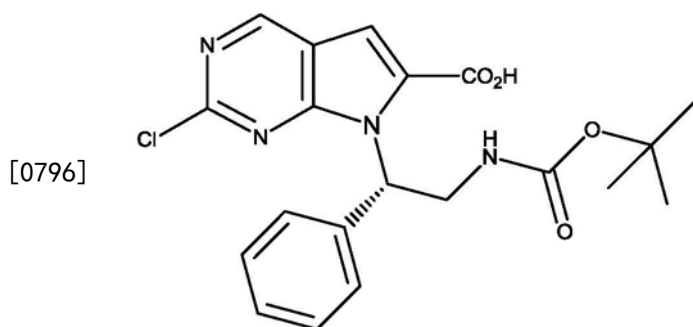
[0793]



[0794] N-[(2S) -2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基) 嘧啶-4-基] 氨基]-2-苯基-乙基]氨基甲酸叔丁酯使用与合成 (2S) -N2-[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基) 嘧啶-4-基]-4-甲基-戊-1,2-二胺中所用类似的实验条件合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.14 (t, J=7.03Hz, 6H) 1.32 (s, 9 H) 3.39 (s, 2H) 3.52-3.61 (m, 2H) 3.64-3.73 (m, 2H) 5.17-5.26 (m, 1H) 5.57 (s, 1H) 7.07-7.14 (m, 1H) 7.20-7.25 (m, 1H) 7.26-7.33 (m, 4H) 7.90 (d, J=

7.61Hz, 1H) 8.19 (s, 1H)。LCMS (ESI) 475 (M+H)。

[0795] 7-[(1S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-1-苯基-乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸



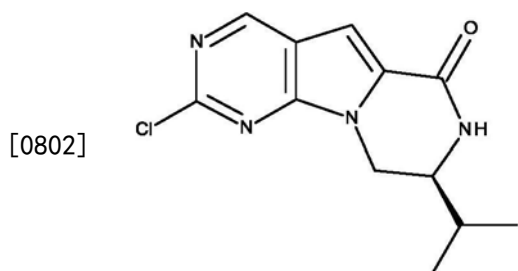
[0797] 7-[(1S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-1-苯基-乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸使用与针对7-[1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸所述的合成顺序合成。LCMS (ESI) 417 (M+H)。

[0798] 化合物54

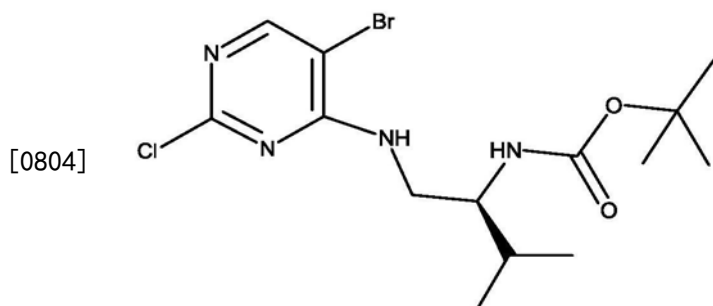
[0799] 化合物54使用与针对化合物44所述的合成顺序合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 3.58-3.69 (m, 1H) 4.13 (dd, J=13.47, 4.39Hz, 1H) 6.07 (d, J=3.81Hz, 1H) 6.85 (d, J=7.32Hz, 2H) 7.19-7.31 (m, 3H) 7.34 (s, 1H) 8.27 (d, J=5.27Hz, 1H) 9.13 (s, 1H)。LCMS (ESI) 299 (M+H)。

[0800] 实施例55

[0801] 合成化合物55

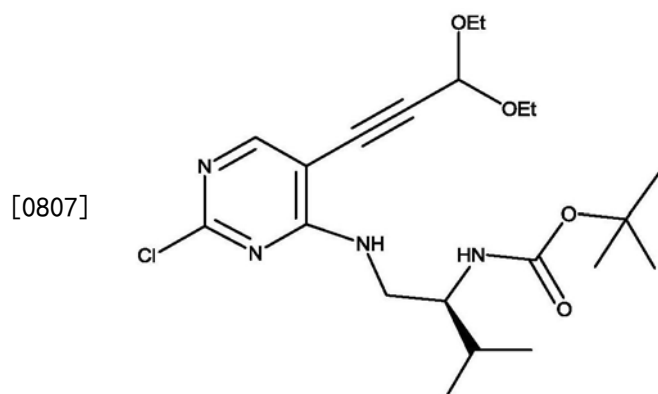


[0803] N-[(1S)-1-[[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基] 甲基]-2-甲基-丙基] 氨基甲酸叔丁酯



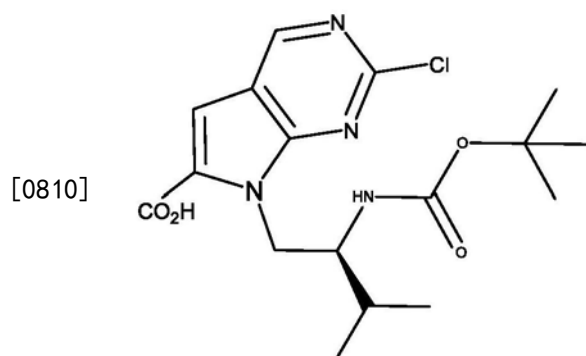
[0805] N-[(1S)-1-[[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基] 甲基]-2-甲基-丙基] 氨基甲酸叔丁酯使用与针对N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基]-3-甲基-丁基] 氨基甲酸叔丁酯所述的反应条件, 使用5-溴-2,4-二氯-嘧啶和中间体E合成。¹HNMR (600MHz, 氯仿-d) δppm 0.95-1.02 (m, 6H) 1.35-1.45 (m, 9H) 1.75-1.90 (m, 1H) 3.35-3.48 (m, 1H) 3.52-3.61 (m, 1H) 3.64-3.76 (m, 1H) 4.56 (d, J=8.49Hz, 1H) 6.47 (s, 1H) 8.07 (s, 1H)。LCMS (ESI) 393 (M+H)。

[0806] N-[(1S)-1-[[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]甲基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯



[0808] N-[(1S)-1-[[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]甲基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯使用与合成(2S)-N2-[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]-4-甲基-戊-1,2-二胺中所用类似的实验条件合成。¹HNMR (600MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.90-1.00 (m, 6H) 1.18- 1.25 (m, 6H) 1.34-1.36 (m, 9H) 1.69-1.90 (m, 1H) 3.34-3.82 (m, 6 H) 4.53-4.77 (m, 1H) 5.45-5.55 (m, 1H) 6.37 (dd, J=15.37, 6.59Hz, 1 H) 6.56 (s, 1H) 8.05 (s, 1H)。LCMS (ESI) 441 (M+H)。

[0809] 7-[(2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基-丁基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸



[0811] 7-[(2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基-丁基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸使用与针对7-[1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸所述类似的合成顺序合成。¹HNMR (600 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.90 (d, J=6.73Hz, 3H) 0.96 (d, J=7.03Hz, 3H) 1.55-1.66 (m, 10H) 4.14 (dd, J=13.61, 3.95Hz, 1H) 4.52-4.63 (m, 1 H) 4.84 (dd, J=13.61, 1.32Hz, 1H) 7.37 (s, 1H) 8.95 (s, 1H)。LCMS (ESI) 383 (M+H)。

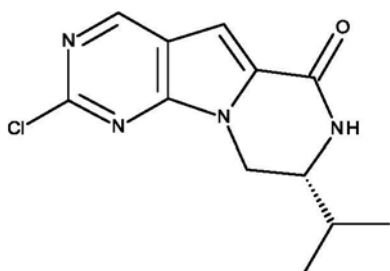
[0812] 化合物55

[0813] 化合物55使用与针对化合物44所述类似的合成顺序合成。LCMS (ESI) 265 (M+H)。

[0814] 实施例56

[0815] 合成化合物56

[0816]

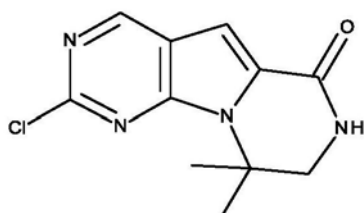


[0817] 化合物56使用5-溴-2,4-二氯-嘧啶和化合物17作为起始物质且根据与化合物55类似的合成步骤顺序合成。分析数据与针对其所述的对映体一致(化合物55)。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 0.88 (d, J=6.44Hz, 6H) 1.73-1.86 (m, 1H) 3.67-3.76 (m, 2H) 4.11-4.21 (m, 1H) 7.13-7.19 (m, 1H) 8.56 (s, 1H) 9.05 (s, 1H)。LCMS (ESI) 265 (M+H)。

[0818] 实施例57

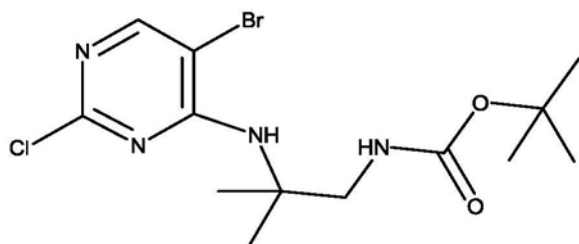
[0819] 合成化合物57

[0820]



[0821] N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯

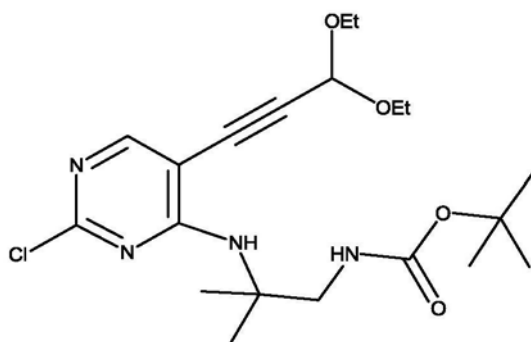
[0822]



[0823] N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯使用与针对N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯所述类似的反应条件,使用5-溴-2,4-二氯-嘧啶和N-(2-氨基-2-甲基-丙基)氨基甲酸叔丁酯合成。LCMS (ESI) 379 (M+H)。

[0824] N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯

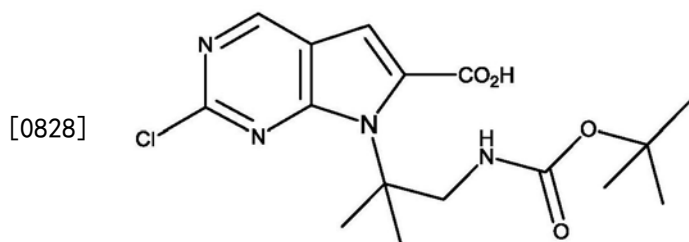
[0825]



[0826] N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯使用与合成(2S)-N2-[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]-4-甲基-

戊-1,2-二胺中所用类似的实验条件合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.11-1.22 (m, 6H) 1.31-1.45 (m, 15H) 3.10-3.24 (m, 2H) 3.51-3.76 (m, 4H) 5.60 (s, 1H) 6.94 (s, 1H) 7.33 (t, J=6.44Hz, 1H) 8.18 (s, 1H)。LCMS (ESI) 427 (M+H)。

[0827] 7-[2-(叔丁氧羰基氨基)-1,1-二甲基-乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸



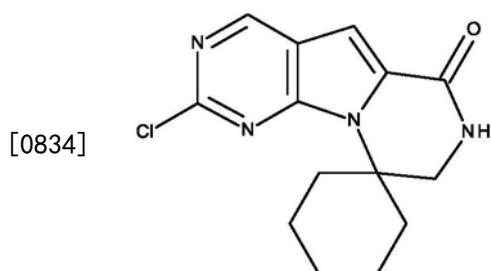
[0829] 7-[2-(叔丁氧羰基氨基)-1,1-二甲基-乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸使用与针对7-[1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸所述类似的合成顺序合成。¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) δppm 1.43 (s, 9H) 1.73 (s, 6H) 4.06 (s, 2H) 7.46 (s, 1H) 9.23 (s, 1H)。LCMS (ESI) 369 (M+H)。

[0830] 化合物57

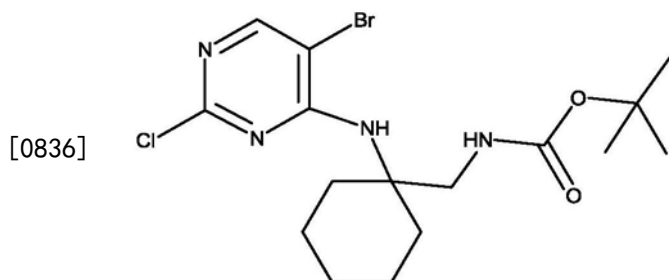
[0831] 化合物57使用与针对化合物44所述类似的合成顺序合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.73 (s, 6H) 3.50 (d, J=2.93Hz, 2H) 7.25 (s, 1H) 8.46-8.55 (m, 1H) 9.07 (s, 1H)。LCMS (ESI) 251 (M+H)。

[0832] 实施例58

[0833] 合成化合物58



[0835] N-[[1-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]环己基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

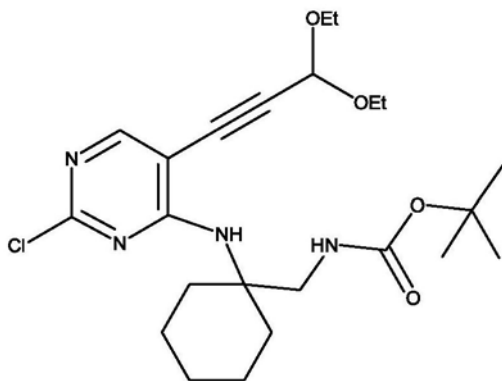


[0837] N-[[1-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]环己基]甲基]氨基甲酸叔丁酯,使用与针对N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯所述类似的反应条件,使用5-溴-2,4-二氯-嘧啶和中间体K合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.18-1.54 (m, 17H) 2.23 (d, J=14.35Hz, 2H) 3.36 (d, J=6.44Hz, 2H) 5.82 (s, 1H) 6.93 (s, 1H) 8.22 (s, 1H)。LCMS (ESI) 419 (M+H)。

[0838] N-[[1-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]甲基]氨

基甲酸叔丁酯

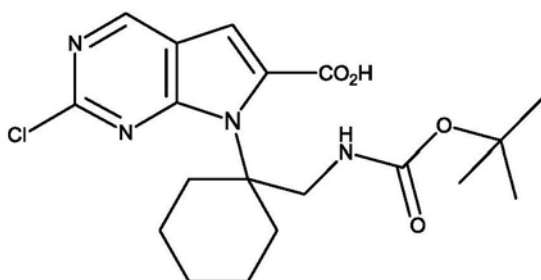
[0839]



[0840] N-[[1-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]甲基]氨基甲酸叔丁酯使用与合成(2S)-N2-[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]-4-甲基-戊-1,2-二胺中所用类似的实验条件合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.08-1.16 (m, 6H) 1.17-1.54 (m, 17H) 2.13 (br. s., 2H) 3.36 (d, J=6.73Hz, 2H) 3.50-3.69 (m, 4H) 5.72 (s, 1H) 6.94 (s, 1H) 5.72 (br. s., 1H) 8.17 (s, 1H)。LCMS (ESI) 467 (M +H)。

[0841] 7-[1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]环己基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸

[0842]



[0843] 7-[1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]环己基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸, 使用与针对7-[1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸所述类似的合成顺序合成。¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) δppm 1.37-1.54 (m, 13H) 1.75 (br. s., 4H) 2.74 (br. s., 2H) 3.78-3.84 (m, 2H) 7.44-7.51 (m, 1H) 8.23 (s, 1H) 9.11 (s, 1H)。LCMS (ESI) 409 (M+H)。

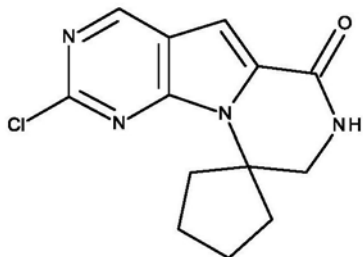
[0844] 化合物58

[0845] 化合物58使用与针对化合物44所述类似的合成顺序合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.28 (br. s., 2H) 1.42 (br. s., 2H) 1.70 (br. s., 4H) 1.85-1.95 (m, 2H) 2.69 (m, 2H) 7.16-7.25 (m, 1H) 8.41 (br. s., 1H) 9.04 (s, 1H)。LCMS 291 (M+H)。

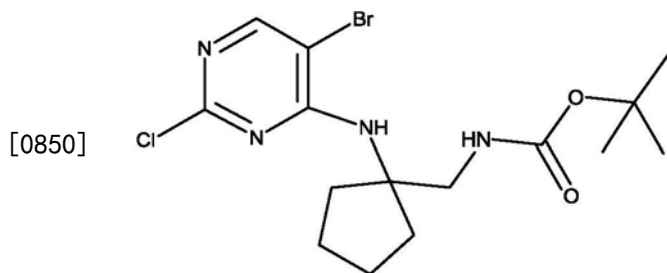
[0846] 实施例59

[0847] 合成化合物59

[0848]

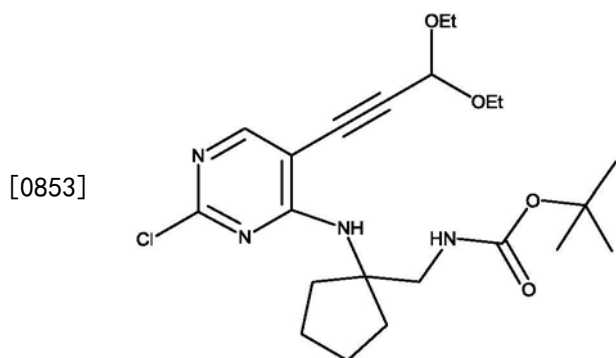


[0849] N-[[1-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基] 环戊基] 甲基] 氨基甲酸叔丁酯



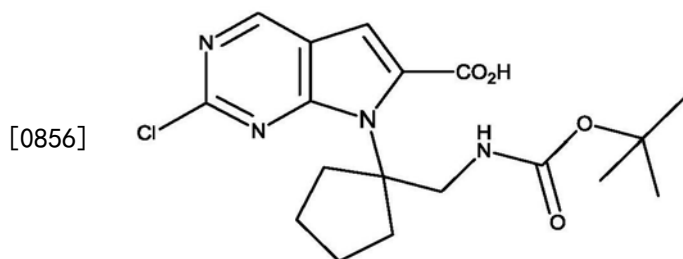
[0851] N-[[1-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基] 环戊基] 甲基] 氨基甲酸叔丁酯使用与针对 N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基]-3-甲基-丁基] 氨基甲酸叔丁酯所述类似的反应条件, 使用 5-溴-2,4-二氯-嘧啶和中间体 L 合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.34 (s, 9H) 1.50-1.58 (m, 2 H) 1.63-1.78 (m, 4H) 1.96-2.06 (m, 2H) 3.25 (d, J=6.15Hz, 2H) 6.71 (s, 1H) 7.18 (t, J=6.29Hz, 1H) 8.20 (s, 1H)。LCMS (ESI) 405 (M+H)。

[0852] N-[[1-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基) 嘧啶-4-基] 氨基] 环戊基] 甲基] 氨基甲酸叔丁酯



[0854] N-[[1-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基) 嘧啶-4-基] 氨基] 环戊基] 甲基] 氨基甲酸叔丁酯使用与合成 (2S)-N2-[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基) 嘧啶-4-基]-4-甲基-戊-1,2-二胺中所用类似的实验条件合成。LCMS (ESI) 453 (M+H)。

[0855] 7-[1-[(叔丁氧羰基氨基) 甲基] 环戊基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸



[0857] 7-[1-[(叔丁氧羰基氨基) 甲基] 环戊基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸使用与针对所述 7-[1-[(叔丁氧羰基氨基) 甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸类似的合成顺序合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.47 (s, 9H) 1.74 (br. s., 2H) 1.88 (br. s., 2H) 2.04 (br. s., 2H) 2.41-2.45 (m, 2H) 4.06 (s, 2H) 7.45 (s, 1H) 9.11 (s, 1H)。LCMS (ESI) 395 (M+H)。

[0858] 化合物 59

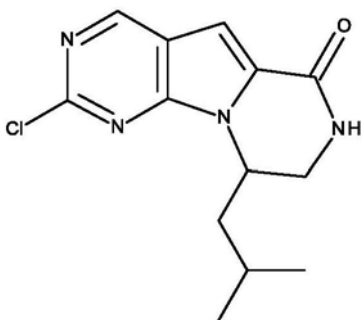
[0859] 化合物 59 使用与针对化合物 44 所述类似的合成顺序合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆)

δ ppm 1.72 (br.s., 2H) 1.86-1.93 (m, 2 H) 1.99 (d, J=3.81Hz, 2H) 2.40 (br.s., 2H) 3.48 (d, J=2.34Hz, 2H) 7.22 (s, 1H) 8.53 (br.s., 1H) 9.05 (s, 1H)。LCMS (ESI) 277 (M+H)。

[0860] 实施例60

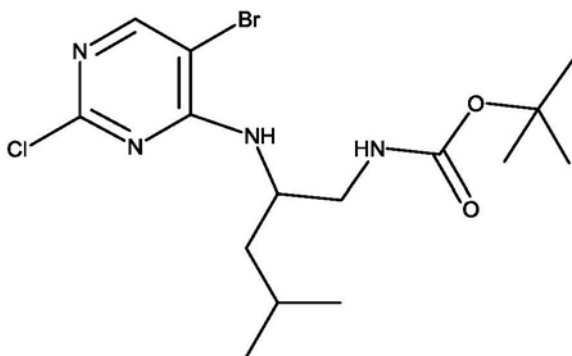
[0861] 合成化合物60

[0862]



[0863] N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯

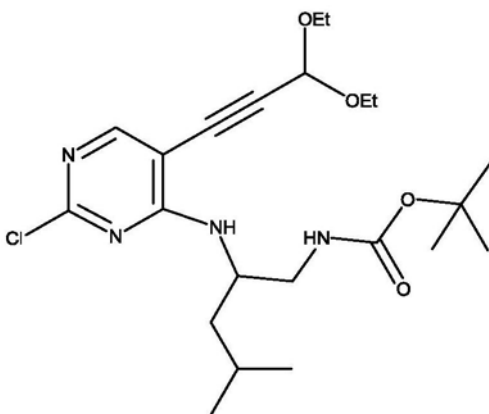
[0864]



[0865] N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯使用与针对N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯所述类似的反应条件,使用5-溴-2,4-二氯-嘧啶和中间体B合成。分析数据与针对L-对映异构体所述一致。

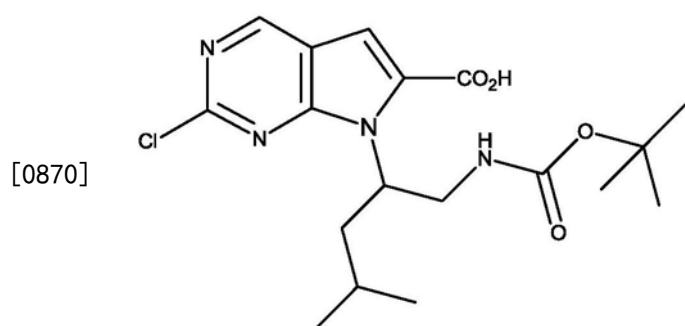
[0866] N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯

[0867]



[0868] N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯使用与合成N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯中所用类似的实验条件合成。¹HNMR (600MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.21-1.31 (m, 12H) 1.38-1.46 (m, 11H) 1.70 (m, 1H) 3.24 (m, 2H) 3.65-3.82 (m, 4H) 4.86 (br s., 1H), 5.65 (s, 1H) 5.85 (br s., 1H) 6.94 (s, 1H) 8.21 (s, 1H)。LCMS (ESI) 455 (M+H)。

[0869] 7-[1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-3-甲基-丁基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸



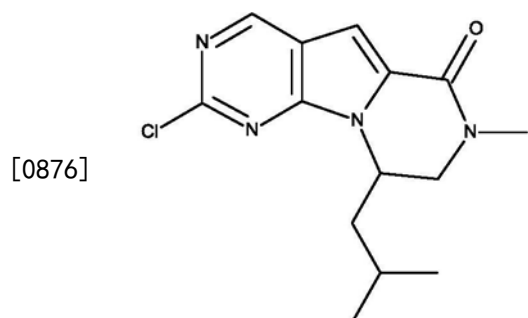
[0871] 7-[1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-3-甲基-丁基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸使用与针对7-[1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸所述类似的合成顺序合成。分析数据与针对L-异构体所述一致。

[0872] 化合物60

[0873] 化合物60使用与针对化合物44所述类似的合成顺序合成。分析数据与针对L-异构体所述一致。

[0874] 实施例61

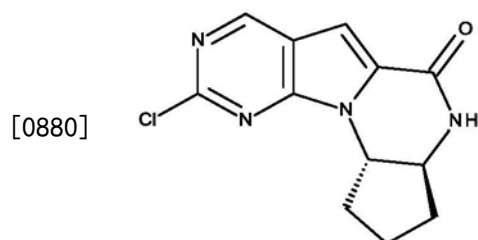
[0875] 合成化合物61



[0877] 向化合物60 (100mg, 0.00024摩尔) 于DMF (3.0mL) 中的溶液中添加氢化钠 (60%于油中的分散体) (27.6mg, 3eq)。搅拌15分钟后, 添加碘甲烷 (30, 2eq)。将内容物在室温下搅拌30分钟。添加饱和 NaHCO_3 后, 添加乙酸乙酯。分离有机层, 接着经硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到产物。分析数据类似于所述化合物49。

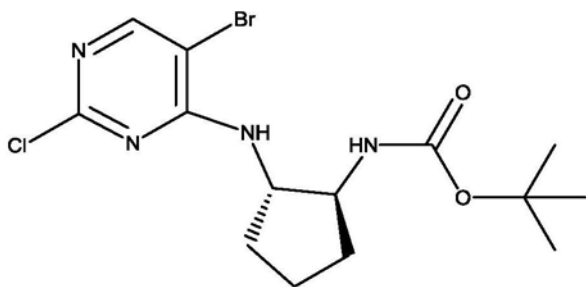
[0878] 实施例62

[0879] 合成化合物62



[0881] N-[(1S,2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]环戊基]氨基甲酸叔丁酯

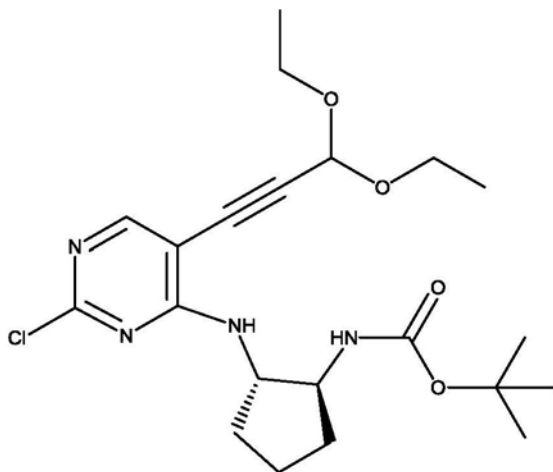
[0882]



[0883] N-[(1S,2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]环戊基]氨基甲酸叔丁酯通过使用与针对N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯所述类似的反应条件,用5-溴-2,4-二氯-嘧啶处理 N-[(1S,2S)-2-氨基环戊基]氨基甲酸叔丁酯合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.27 (s, 9H) 1.42-1.54 (m, 2H) 1.56-1.65 (m, 2H) 1.80-1.88 (m, 1H) 1.96-2.01 (m, 1H) 3.88-3.96 (m, 1H) 4.03-4.09 (m, 1H) 6.91 (d, J=8.20Hz, 1H) 7.41 (d, J=7.32Hz, 1H) 8.18 (s, 1H)。LCMS (ESI) 391 (M+H)。

[0884] N-[(1S,2S)-2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]环戊基]氨基甲酸叔丁酯

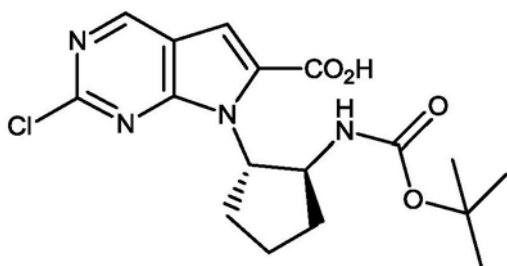
[0885]



[0886] N-[(1S,2S)-2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]环戊基]氨基甲酸叔丁酯使用与合成(2S)-N2-[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]-4-甲基-戊-1,2-二胺中所用类似的实验条件合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.13 (t, 6H) 1.28 (s, 9H) 1.42-1.52 (m, 2H) 1.58-1.65 (m, 2H) 1.81-1.90 (m, 1H) 1.99-2.08 (m, 1H) 3.49-3.60 (m, 2H) 3.63-3.71 (m, 2H) 3.84-3.93 (m, 1H) 3.96-4.04 (m, 1H) 5.53 (s, 1H) 6.96 (d, J=7.90Hz, 1H) 7.34 (d, J=7.03Hz, 1H) 8.14 (s, 1H)。LCMS (ESI) 439 (M+H)。

[0887] 7-[(1S,2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)环戊基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸

[0888]



[0889] 7-[(1S,2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)环戊基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸使

用与针对7-[1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸所述类似的合成顺序合成。¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) δppm 1.41-1.52 (m, 9H) 1.55-1.68 (m, 1H) 1.88- 2.00 (m, 2H) 2.05-2.15 (m, 1H) 2.26-2.35 (m, 1H) 2.71-2.89 (m, 1 H) 4.01-4.16 (m, 1H) 4.28-4.45 (m, 1H) 7.41 (s, 1H) 9.11 (s, 1H) 。LCMS (ESI) 381 (M+H) 。

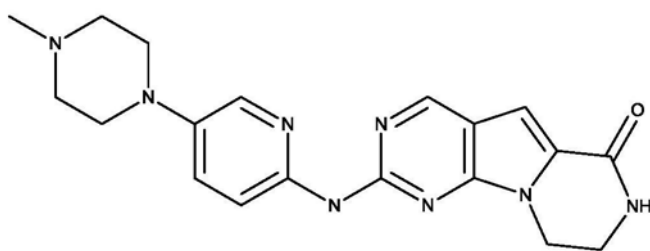
[0890] 化合物62

[0891] 化合物62使用与针对化合物44所述类似的合成顺序合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.48-1.60 (m, 1H) 1.88-1.98 (m, 3H) 1.99-2.08 (m, 1H) 2.66-2.75 (m, 1H) 3.63-3.74 (m, 1H) 3.99- 4.12 (m, 1H) 7.21 (s, 1H) 8.89 (s, 1H) 9.04 (s, 1H) 。LCMS (ESI) 263 (M+H) 。

[0892] 实施例63

[0893] 合成化合物63

[0894]

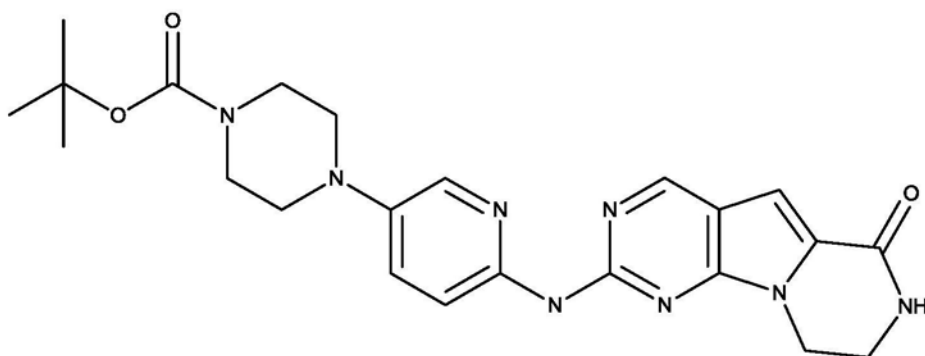


[0895] 在氮气下向含氯三环状内酰胺(0.050g, 0.225毫摩尔)的二噁烷 (2.0mL) 添加5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(0.052g, 1.2eq, 0.270毫摩尔), 接着添加Pd₂(dba)₃ (18.5mg)、BINAP (25mg) 和叔丁醇钠(31 mg, 0.324毫摩尔)。使烧瓶的内容物脱气10分钟并接着加热至100℃, 保持12小时。粗反应负载在硅胶柱上并用DCM/MeOH (0-15%) 洗脱, 得到所需产物(26mg)。向溶解于DCM/MeOH (10%) 中的此化合物中添加3N HCl的异丙醇溶液(2eq) 并将反应物搅拌过夜。真空浓缩得到盐酸盐。¹HNMR (d₆-DMSO) δppm 11.13 (brs, 1H) , 9.07 (s, 1H) , 8.42 (s, 1H) , 8.03 (br m 1H) , 7.99 (s, 1H) , 7.67 (brm, 1H) , 7.18 (s, 1H) , 4.33 (m, 2H) , 3.79 (m, 2H) , 3.64 (m, 2H) , 3.50 (m, 2H) , 3.16 (m, 4H) , 2.79 (s, 3H) 。LCMS (ESI) 379 (M+H) 。

[0896] 实施例64

[0897] 合成化合物64

[0898]

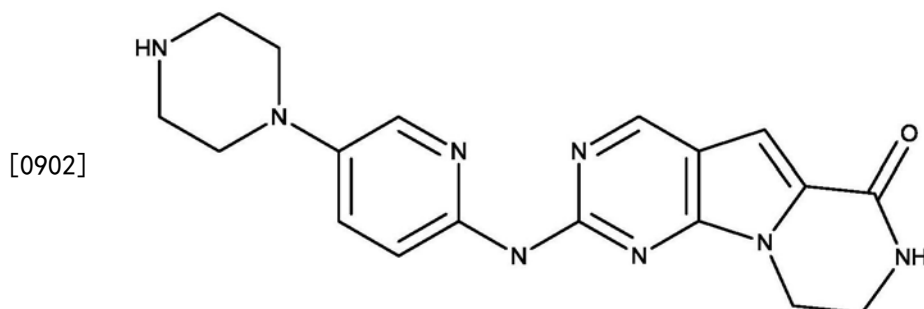


[0899] 在氮气下向含氯三环状内酰胺(0.075g, 0.338毫摩尔)的二噁烷 (3.5mL) 中添加4-(6-氨基-3-吡啶基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.098g, 1.05 eq), 接着添加Pd₂(dba)₃ (27mg)、BINAP (36mg) 和叔丁醇钠(45mg)。将内容物在回流下加热11小时。粗反应物负载至硅胶柱上并用 DCM/MeOH (0-10%) 洗脱, 得到所需产物(32mg)。¹HNMR (d₆-DMSO) δppm 9.48 (s, 1H) , 8.84 (s, 1H) , 8.29 (s, 1H) , 8.18 (s, 1H) , 7.99 (s, 1H) , 7.42 (m, 1H) , 6.98 (s, 1H) , 4.23 (m,

2H), 3.59 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.05 (m, 4H)。LCMS (ESI) 465 (M+H)。

[0900] 实施例65

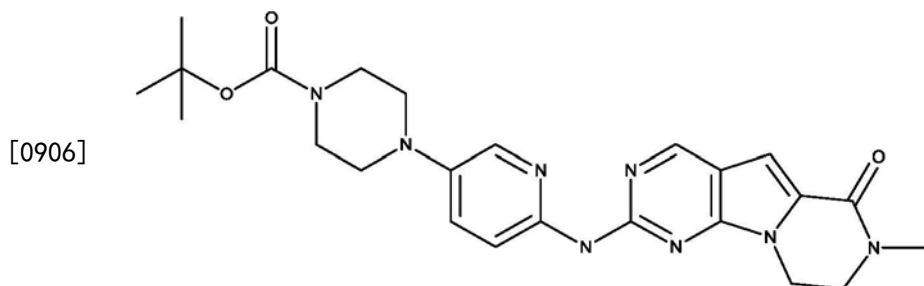
[0901] 合成化合物65



[0903] 向化合物64 (23mg) 于10%DCM/MeOH中的溶液中添加10mL 3M HCl的异丙醇溶液。将内容物搅拌16小时。浓缩反应混合物得到盐酸盐。¹HNMR (d6-DMSO) δ ppm 9.01 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.25 (m, 4H)。LCMS (ESI) 465 (M+H)。

[0904] 实施例66

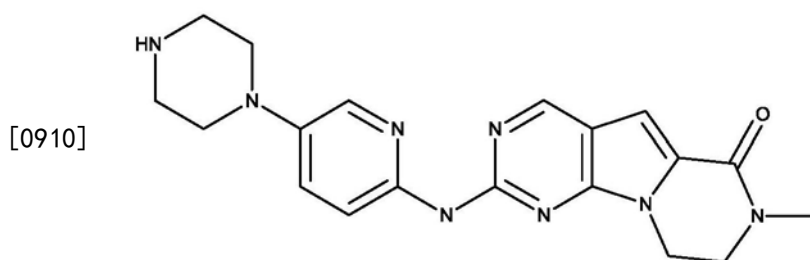
[0905] 合成化合物66



[0907] 在氮气下向含氯-N-甲基三环状酰胺 (0.080g, 0.338毫摩尔) 的二噁烷 (3.5mL) 添加4-(6-氨基-3-吡啶基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.102g (1.1 eq), 接着添加Pd₂(dba)₃ (27mg)、BINAP (36mg) 和叔丁醇钠 (45mg)。将内容物在回流下加热11小时。粗产物使用硅胶柱色谱法, 使用洗脱剂二氯甲烷/甲醇 (0-5%) 来纯化, 得到所需产物 (44mg)。¹HNMR (d6-DMSO) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。LCMS (ESI) 479 (M+H)。

[0908] 实施例67

[0909] 合成化合物67



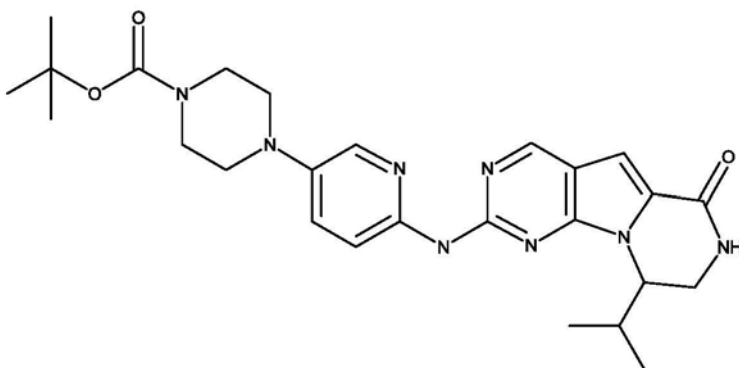
[0911] 向化合物66 (32mg) 中添加3N HCL (10mL) 的异丙醇溶液且将内容物搅拌在室温下过夜, 历时16小时。浓缩得到盐酸盐。¹HNMR (d6-DMSO) δ ppm 9.13 (m, 2H), 8.11 (m, 1H), 8.10

(s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 3.08 (s, 3H)。LCMS (ESI) 379 (M+H)。

[0912] 实施例68

[0913] 合成化合物68

[0914]

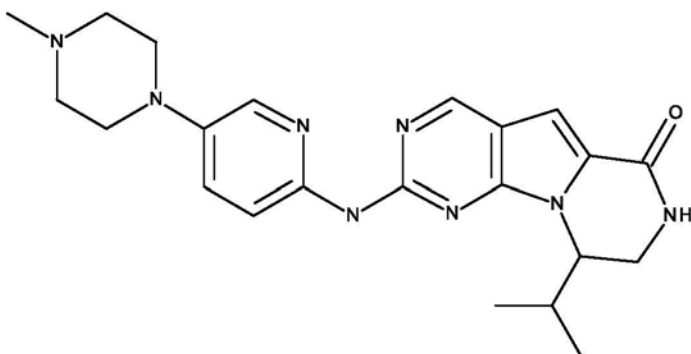


[0915] 化合物68使用与针对化合物64所述类似的实验条件合成。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 0.79 (d, J=7.03Hz, 3H) 1.01 (d, J=6.73Hz, 3H) 1.35-1.48 (m, 9H) 2.16 (dd, J=14.64, 6.73Hz, 1H) 3.00-3.14 (m, 4H) 3.40-3.51 (m, 4H) 3.51-3.60 (m, 1H) 3.63-3.74 (m, 1H) 4.44 (dd, J=7.90, 3.81Hz, 1H) 6.99 (s, 1H) 7.46 (dd, J=8.93, 2.78Hz, 1H) 7.94-8.09 (m, 2H) 8.31 (dd, J=9.08, 1.46Hz, 1H) 8.85 (s, 1H) 9.46 (s, 1H)。LCMS (ESI) 507 (M+H)。

[0916] 实施例69

[0917] 合成化合物69

[0918]

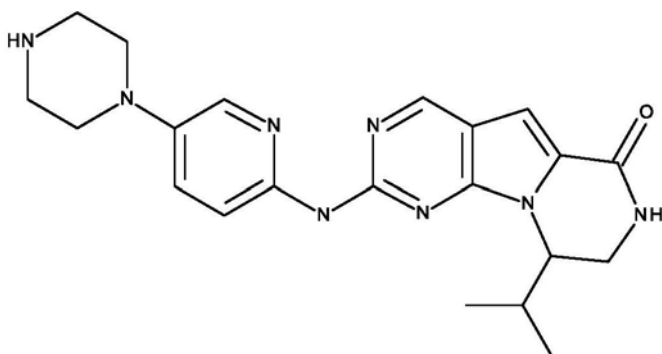


[0919] 化合物69使用与针对化合物63所述类似的实验条件合成并呈盐酸盐形式回收。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 0.77-0.86 (m, 3 H) 0.96 (d, J=7.03Hz, 3H) 2.10-2.24 (m, 1H) 3.07 (s, 3H) 3.37-3.79 (m, 8H) 4.00 (dd, J=13.61, 4.54Hz, 2H) 4.63-4.73 (m, 1H) 7.20 (s, 1H) 7.58-7.71 (m, 1H) 7.99 (d, J=2.34Hz, 1H) 8.12 (d, J=9.37Hz, 1H) 9.11 (s, 1H) 9.41 (br. s., 2H) 11.76 (br. s., 1H)。LCMS (ESI) 421 (M+ H)。

[0920] 实施例70

[0921] 合成化合物70

[0922]

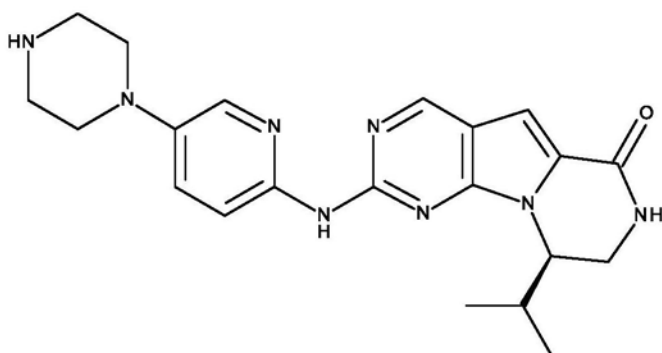


[0923] 化合物70使用与针对化合物64和65所述类似的实验条件合成并呈盐酸盐形式回收。表征数据 (NMR和LCMS) 与针对化合物71所报导一致。

[0924] 实施例71

[0925] 合成化合物71

[0926]

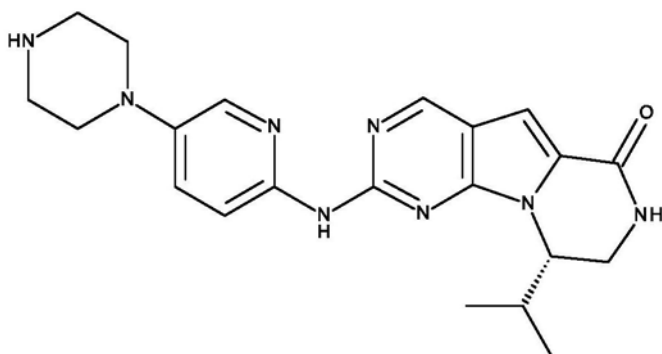


[0927] 化合物71使用与针对化合物64和65所述类似的实验条件合成并呈盐酸盐形式回收。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 0.79 (d, J=6.73Hz, 3H) 1.01 (d, J=6.73Hz, 3H) 2.18 (dd, J=14.49, 7.17Hz, 1H) 3.18-3.84 (m, 10H) 4.53-4.71 (m, 1H) 7.24 (s, 1H) 7.65 (d, J=9.37 Hz, 1H) 8.01 (d, J=2.64Hz, 1H) 8.14 (d, J=1.46Hz, 1H) 8.35 (d, J=5.27Hz, 1H) 9.14 (s, 1H) 9.46 (s, 2H) 11.80 (s, 1H) LCMS (ESI) 407 (M+H)。

[0928] 实施例72

[0929] 合成化合物72 (化合物UUU)

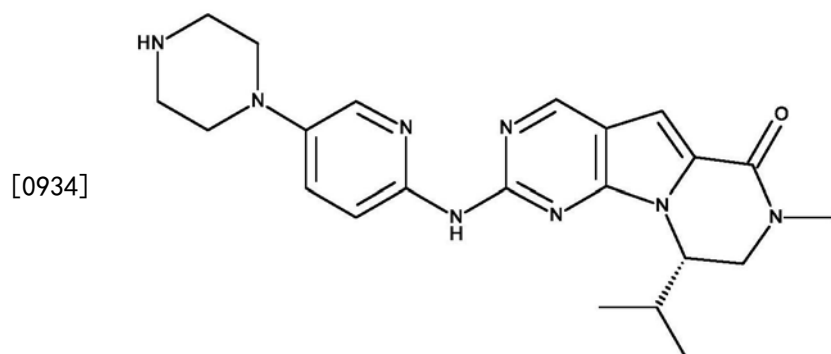
[0930]



[0931] 化合物72使用与针对化合物64和65所述类似的实验条件合成并呈盐酸盐形式回收。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 0.77 (d, J=7.03Hz, 3H) 0.99 (d, J=6.73Hz, 3H) 2.10-2.24 (m, 1H) 3.18-3.81 (m, 10H) 4.54-4.69 (m, 1H) 7.22 (s, 1H) 7.63 (d, J=9.08Hz, 1H) 7.99 (d, J=2.63Hz, 1H) 8.11 (s, 1H) 8.33 (d, J=5.27Hz, 1H) 9.12 (s, 1H) 9.43 (s, 2H) 11.77 (s, 1H)。LCMS (ESI) 407 (M+H)。

[0932] 实施例73

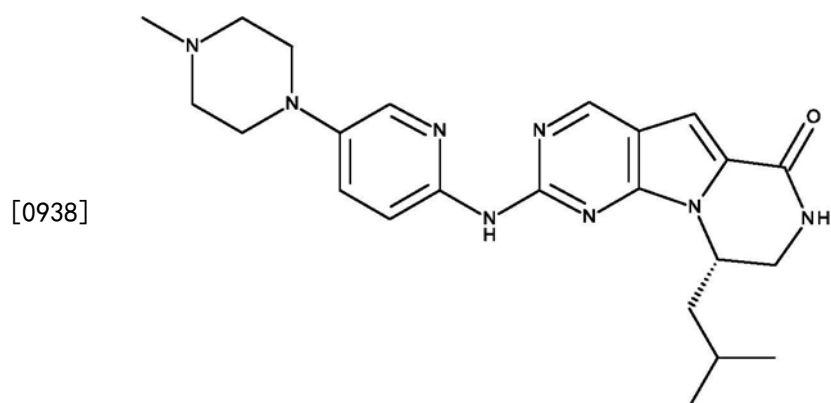
[0933] 合成化合物73



[0935] 化合物73使用与针对化合物64和65所述类似的实验条件合成并呈盐酸盐形式回收。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 0.84 (d, J=6.73Hz, 3H) 0.98 (d, J=6.73Hz, 3H) 2.12-2.26 (m, 1H) 3.09 (s, 3 H) 3.22-3.81 (m, 8H) 4.01 (dd, J=13.61, 4.25Hz, 2H) 4.59-4.72 (m, 1 H) 7.19 (s, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.96-8.10 (m, 2H) 9.08 (s, 1H) 9.22 (s, 2 H)。LCMS (ESI) 421 (M+H)。

[0936] 实施例74

[0937] 合成化合物74

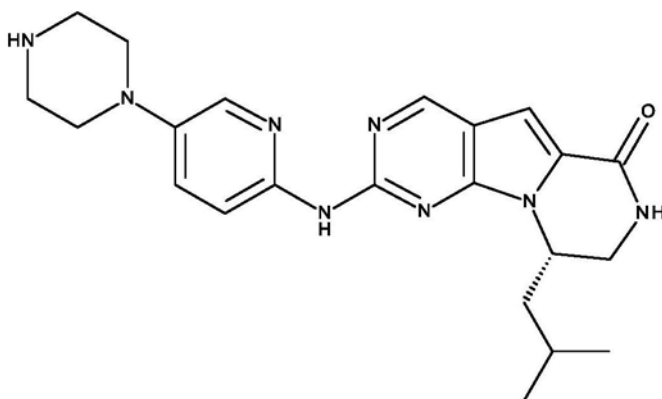


[0939] 化合物74使用与针对化合物63所述类似的实验条件合成并呈盐酸盐形式回收。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 0.85 (d, J=4.98Hz, 3H) 0.95 (d, J=4.98Hz, 3H) 1.42-1.70 (m, 3H) 2.77 (d, J=2.93Hz, 3 H) 3.07-4.14 (m, 10H) 4.95 (s, 1H) 7.20 (s, 1H) 7.66 (d, J=9.66Hz, 1 H) 7.94 (s, 1H) 8.08-8.16 (m, 1H) 8.33 (d, J=4.68Hz, 1H) 9.09 (s, 1H) 11.38 (s, 1H) 11.71 (s, 1H)。LCMS (ESI) 435 (M+H)。

[0940] 实施例75

[0941] 合成化合物75

[0942]

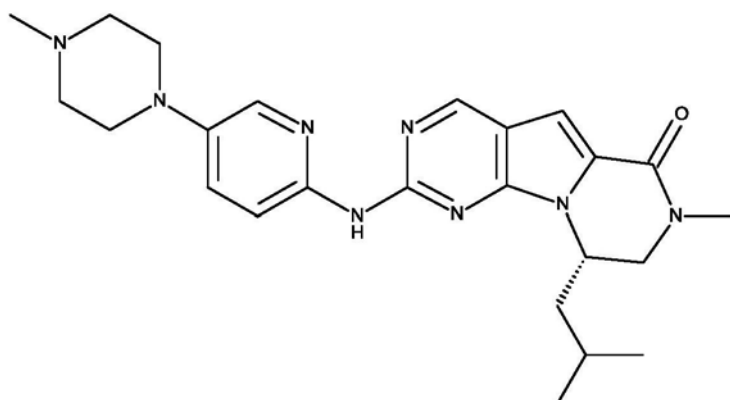


[0943] 化合物75使用与针对化合物64和65所述类似的实验条件合成并呈盐酸盐形式回收。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 0.87 (d, J=6.15Hz, 3H) 0.94 (d, J=6.15Hz, 3H) 1.57 (d, J=84.61Hz, 3H) 3.05 (s, 3H) 3.13-3.55 (m, 8H) 3.69 (d, J=78.17Hz, 2H) 4.90 (s, 1H) 7.15 (s, 1H) 7.63-7.85 (m, 1H) 7.93 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 9.03 (s, 1H) 9.20 (s, 2H)。LCMS (ESI) 421 (M+H)。

[0944] 实施例76

[0945] 合成化合物76

[0946]

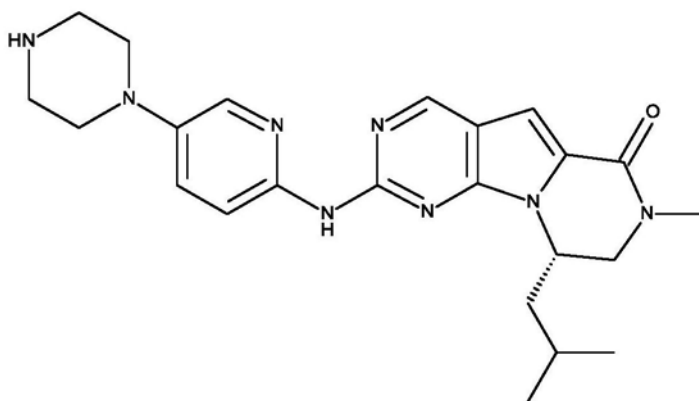


[0947] 化合物76使用与针对化合物63所述类似的实验条件合成并呈盐酸盐形式回收。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 0.85 (d, J=6.44Hz, 3H) 0.95 (d, J=6.44Hz, 3H) 1.43-1.70 (m, 3H) 2.78 (d, J=2.93Hz, 3H) 3.05 (s, 3H) 3.24-3.84 (m, 8H) 4.01 (d, J=9.66Hz, 2H) 4.89-5.01 (m, 1H) 7.15 (s, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.91-8.05 (m, 2H) 9.03 (s, 1H) 10.96-11.55 (m, 2H)。LCMS (ESI) 449 (M+H)。

[0948] 实施例77

[0949] 合成化合物77

[0950]

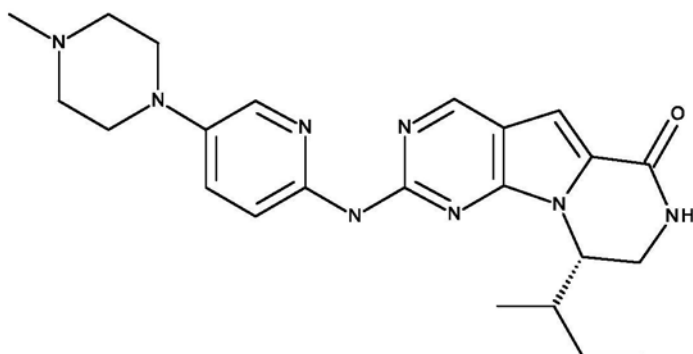


[0951] 化合物77使用与针对化合物64和65所述类似的实验条件合成并呈盐酸盐形式回收。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 0.83-0.88 (d, J=6.15Hz, 3H) 0.95 (d, J=6.15Hz, 3H) 1.40-1.71 (m, 3H) 3.28- 3.83 (m, 8H) 4.00 (d, J=3.22Hz, 2H) 4.91-5.08 (m, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.68 (d, J=9.66Hz, 1H) 7.93 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 9.06 (s, 1H) 9.40 (s, 2 H) 11.59 (s, 1H)。LCMS (ESI) 435 (M+H)。

[0952] 实施例78

[0953] 合成化合物78

[0954]

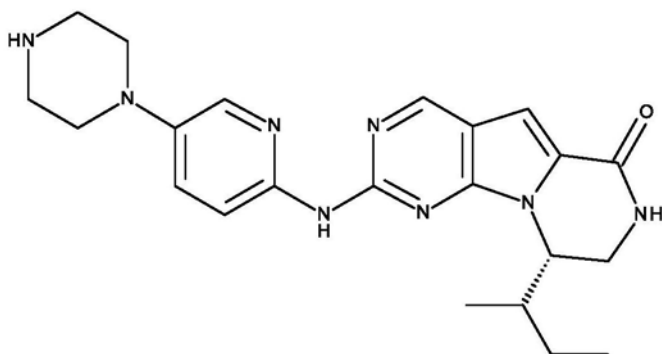


[0955] 向化合物50 0.060g (0.205毫摩尔) 中添加5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 (35.42mg, 0.9eq), 接着添加1,4-二噁烷 (3mL)。用氮气脱气后, 添加Pd₂dba₃ (12mg)、BINAP (16mg) 和叔丁醇钠 (24mg)。接着将内容物在CEM Discovery微波中在90℃下加热3小时。接着将反应物负载至硅胶柱并通过用DCM/MeOH (0-15%) 洗脱来纯化。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 0.75 (t, J=7.47Hz, 3H) 0.91 (d, J=6.73Hz, 3H) 1.04-1.20 (m, 2H) 1.80-1.98 (m, 1H) 2.77 (d, J=3.81 Hz, 3H) 2.94-3.90 (m, 10H) 4.54-4.68 (m, 1H) 7.06-7.23 (m, 2H) 7.56-7.75 (m, 1H) 7.90-8.12 (m, 2H) 8.29 (s, 1H) 9.07 (s, 1H) 10.98 -11.74 (m, 2H)。LCMS (ESI) 435 (M+H)。

[0956] 实施例79

[0957] 合成化合物79

[0958]

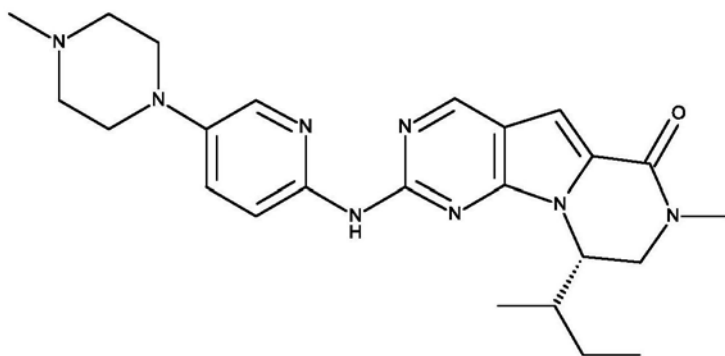


[0959] 化合物79以与针对化合物78所述类似的方式,接着针对化合物 65所述的解封闭步骤合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 0.75 (t, J=7.32Hz, 3H) 0.90 (d, J=6.73Hz, 3H) 1.07– 1.15 (m, 2H) 1.85–1.94 (m, 1H) 3.17–3.75 (m, 10H) 4.58–4.67 (m, 1 H) 7.17 (s, 1H) 7.71 (s, 1H) 7.96 (s, 1H) 7.98–8.05 (m, 1H) 8.28 (d, J=4.10Hz, 1H) 9.06 (s, 1H) 9.39 (s, 2H) 。LCMS (ESI) 421 (M+H) 。

[0960] 实施例80

[0961] 合成化合物80

[0962]

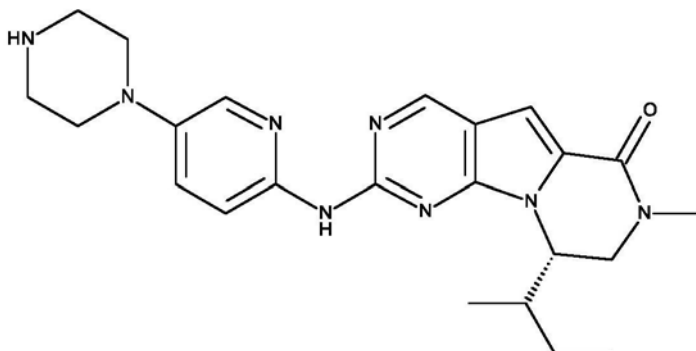


[0963] 化合物80以与针对化合物78所述类似的方式合成。¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) δppm 0.78 (t, J=7.32Hz, 3H) 0.86 (d, J=6.73Hz, 3H) 1.13–1.21 (m, 2H) 1.84–1.96 (m, 1H) 2.77 (d, J=4.39Hz, 3H) 3.04 (s, 3H) 3.11–3.84 (m, 8H) 3.98 (dd, J=13.61, 4.25Hz, 2H) 4.66–4.74 (m, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.96 (d, J=2.34Hz, 1H) 8.03–8.13 (m, 1 H) 9.08 (s, 1H) 11.26 (s, 1H) 11.66 (s, 1H) 。LCMS (ESI) 449 (M+H) 。

[0964] 实施例81

[0965] 合成化合物81

[0966]

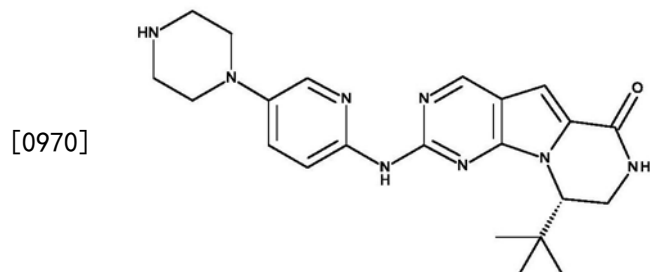


[0967] 所述化合物以与针对化合物78所述类似的方式,接着针对化合物65所述的解封闭步骤合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 0.78 (t, J=7.32Hz, 3H) 0.85 (d, J

=6.73Hz, 3H) 1.10–1.27 (m, 2H) 1.82–1.99 (m, 1H) 3.04 (s, 3H) 3.28–3.77 (m, 8H) 3.97 (dd, J=13.91, 4.54Hz, 2H) 4.62–4.75 (m, 1H) 7.07–7.24 (m, 1H) 7.62–7.75 (m, 1H) 7.94 (d, J=2.34Hz, 1H) 7.97–8.08 (m, 1H) 9.05 (s, 1H) 9.29 (s, 2H)。LCMS (ESI) 435 (M+H)。

[0968] 实施例82

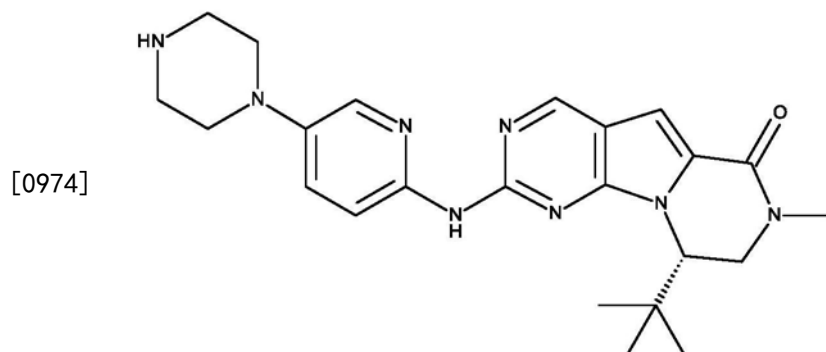
[0969] 合成化合物82



[0971] 所述化合物以与针对化合物78所述类似的方式,接着针对化合物65所述的解封闭步骤合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 0.96 (s, 9H) 3.15–3.87 (m, 10H) 4.42–4.53 (m, 1H) 6.99 (s, 1H) 7.24 (s, 1H) 8.06 (s, 1H) 8.11–8.21 (m, 1H) 8.79–8.98 (m, 2H) 9.25 (s, 2H) 9.88 (s, 1H)。LCMS (ESI) 421 (M+H)。

[0972] 实施例83

[0973] 合成化合物83

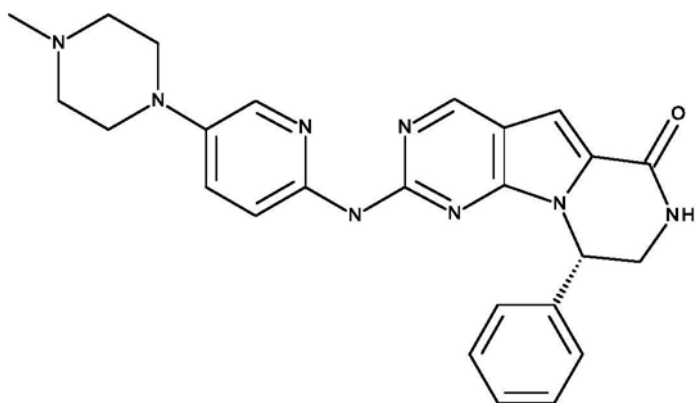


[0975] 化合物83以与针对化合物78所述类似的方式,接着针对化合物65所述的解封闭步骤合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 0.95 (s, 9H) 2.79 (d, J=4.10Hz, 3H) 3.06–3.86 (m, 10H) 4.56–4.67 (m, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.96 (d, J=2.63Hz, 1H) 7.99–8.08 (m, 1H) 8.26 (s, 1H) 9.06 (s, 1H) 10.80 (s, 1H)。LCMS (ESI) 435 (M+H)。

[0976] 实施例84

[0977] 合成化合物84

[0978]

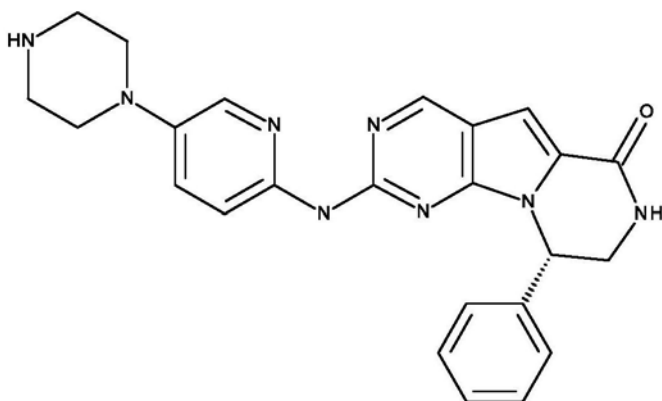


[0979] 化合物84以与针对化合物78所述类似的方式合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 2.75-2.81 (m, 3H) 3.12-3.16 (m, 2H) 3.46-3.54 (m, 4H) 3.60-3.69 (m, 2H) 3.72-3.79 (m, 1H) 4.07-4.18 (m, 2H) 6.06-6.09 (m, 1H) 6.90 (d, J=7.61Hz, 2H) 7.20-7.31 (m, 3H) 7.33 (s, 1H) 7.49-7.55 (m, 1H) 7.62-7.70 (m, 1H) 7.92 (d, J=2.93Hz, 1H) 8.22 (s, 1H) 9.14 (s, 1H)。LCMS (ESI) 455 (M+H)。

[0980] 实施例85

[0981] 合成化合物85

[0982]

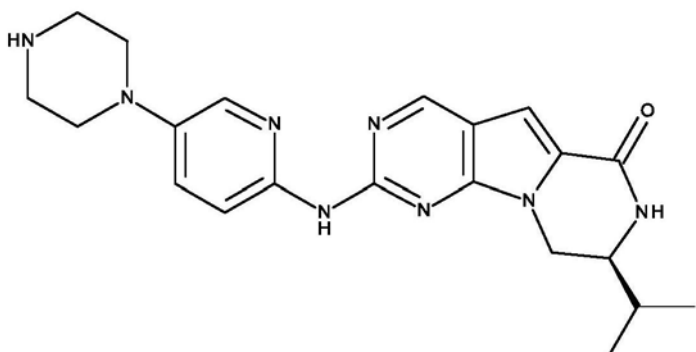


[0983] 化合物85以与针对化合物78所述类似的方式,接着针对化合物 65所述的解封闭步骤合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 3.21 (s, 4H) 3.35-3.67 (m, 5H) 4.07-4.20 (m, 2H) 6.13 (s, 1H) 6.90 (d, J=7.32Hz, 2H) 7.22-7.31 (m, 3H) 7.36 (s, 1H) 7.48 (d, J=9.37Hz, 1H) 7.93 (d, J=2.34Hz, 1H) 8.04-8.11 (m, 1H) 8.25 (d, J=4.98Hz, 1H) 9.17 (s, 1H) 11.77 (br, s., 1H)。LCMS (ESI) 441 (M+H)。

[0984] 实施例86

[0985] 合成化合物86

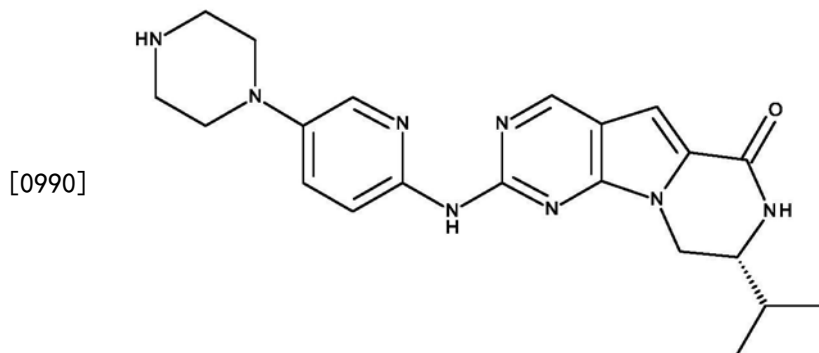
[0986]



[0987] 化合物86以与针对化合物78所述类似的方式,接着针对化合物 65所述的解封闭步骤合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 0.90 (d, J=6.15Hz, 6H) 1.72-1.89 (m, 1H) 3.15- 3.92 (m, 9H) 4.10-4.46 (m, 2H) 7.18 (s, 1H) 7.59 (d, J=8.78Hz, 1H) 8.00 (s, 1H) 8.13 (d, J=9.37Hz, 1H) 8.55 (s, 1H) 9.09 (s, 1H) 9.67 (s, 2 H) 11.91 (s, 1H)。LCMS (ESI) 407 (ESI)。

[0988] 实施例87

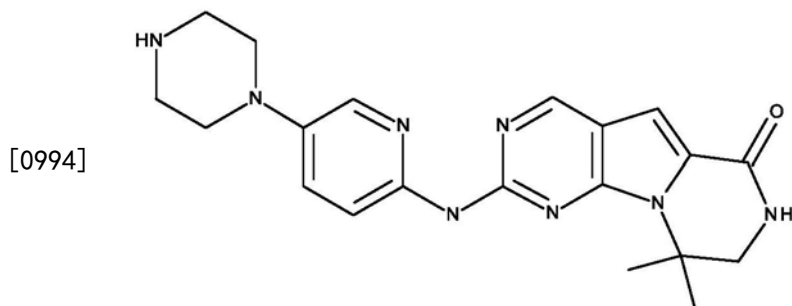
[0989] 合成化合物87



[0991] 化合物87以与化合物86类似的方式合成并转化成盐酸盐。表征数据 (NMR和LCMS) 与针对对映体所获得类似化合物86。

[0992] 实施例88

[0993] 合成化合物88

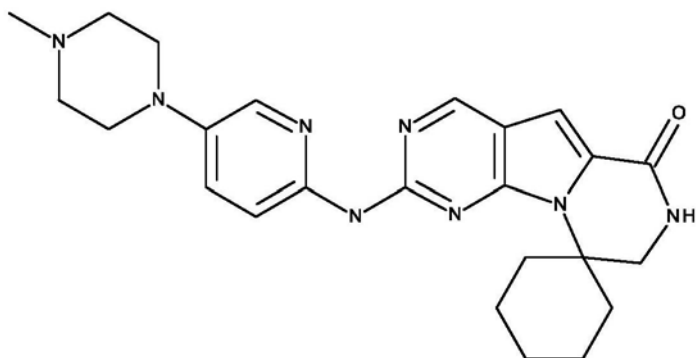


[0995] 化合物88以与针对化合物78所述类似的方式,接着针对化合物 65所述的解封闭步骤合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.78 (s, 6H) 3.40-3.53 (m, 6H) 3.64-3.73 (m, 4H) 7.27 (s, 1H) 7.66 (d, J=9.37Hz, 1H) 7.98 (d, J=2.34Hz, 1H) 8.12 (br. s., 1H) 8.47 (br. s., 1H) 9.11 (s, 1H) 9.45 (br. s., 2H) 11.62 (br. s., 1H)。LCMS (ESI) 393 (M+H)。

[0996] 实施例89

[0997] 合成化合物89 (又称为化合物T)

[0998]

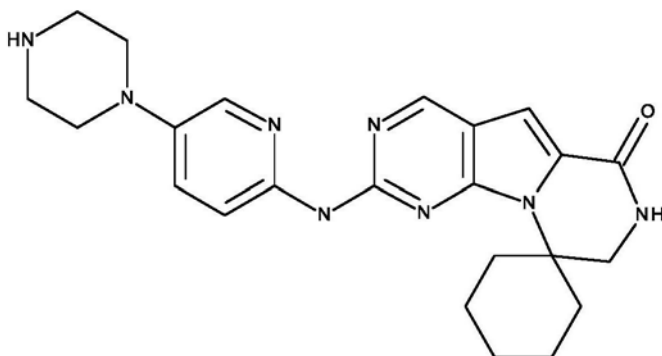


[0999] 化合物89以与针对化合物78所述类似的方式合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.47 (br.s., 6H) 1.72 (br.s., 2H) 1.92 (br.s., 2H) 2.77 (br.s., 3H) 3.18 (br.s., 2H) 3.46 (br.s., 2H) 3.63 (br.s., 2H) 3.66 (d, J=6.15Hz, 2H) 3.80 (br.s., 2H) 7.25 (s, 1H) 7.63 (br.s., 2H) 7.94 (br.s., 1H) 8.10 (br.s., 1H) 8.39 (br.s., 1H) 9.08 (br.s., 1H) 11.59 (br.s., 1H)。LCMS (ESI) 447 (M+H)。

[1000] 实施例90

[1001] 合成化合物90 (又称为化合物Q)

[1002]

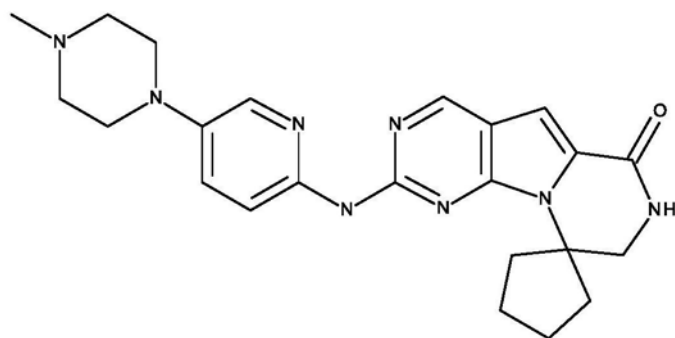


[1003] 化合物90以与针对化合物78所述类似的方式,接着针对化合物 65所述的解封闭步骤合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.27-1.64 (m, 6H) 1.71 (br.s., 2H) 1.91 (br.s., 2H) 2.80 (br.s., 1H) 3.17-3.24 (m, 2H) 3.41 (br.s., 4H) 3.65 (br.s., 4H) 7.26 (br.s., 1H) 7.63 (br.s., 1H) 7.94 (br.s., 1H) 8.13 (br.s., 1H) 8.40 (br.s., 1H) 9.09 (br.s., 1H) 9.62 (br.s., 1H) 11.71 (br.s., 1H)。LCMS (ESI) 433 (M+H)。

[1004] 实施例91

[1005] 合成化合物91 (又称为化合物ZZ)

[1006]



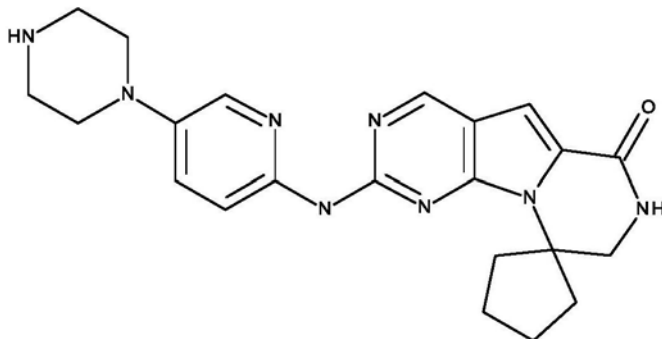
[1007] 化合物91使用与针对化合物78所述条件类似的条件合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.64-1.75 (m, 2H) 1.83-1.92 (m, 2H) 1.96-2.06 (m, 2H) 2.49-2.58

(m, 2H) 2.79 (d, $J=3.81\text{Hz}$, 3H) 3.06–3.18 (m, 4H) 3.59–3.69 (m, 2H) 3.73–3.83 (m, 2H) 4.04–4.12 (m, 2H) 7.17 (br. s., 1H) 7.60–7.70 (m, 2H) 7.70–7.92 (m, 2H) 7.96 (br. s., 1H) 8.41 (br. s., 1H) 8.98 (br. s., 1H) 10.77 (br. s., 1H)。LCMS (ESI) 433 (M+H)。

[1008] 实施例92

[1009] 合成化合物92

[1010]

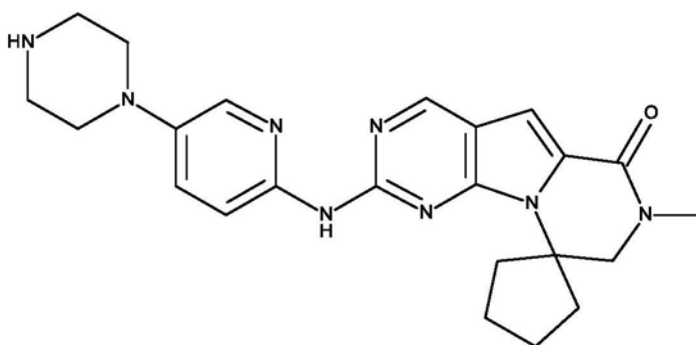


[1011] 化合物92以与针对化合物78所述类似的方式,接着针对化合物 65所述的解封闭步骤合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.64–1.75 (m, 2H) 1.84–1.92 (m, 2H) 1.96–2.05 (m, 2H) 2.48–2.56 (m, 2H) 3.22 (br. s., 4H) 3.42–3.48 (m, 4H) 3.60–3.69 (m, 2H) 4.05–4.13 (m, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.65 (d, $J=13.47\text{Hz}$, 1H) 7.70–7.77 (m, 1H) 7.94 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H) 8.42 (br. s., 1H) 9.00 (s, 1H) 9.15 (br. s., 2H)。LCMS (ESI) 419 (M+H)。

[1012] 实施例93

[1013] 合成化合物93

[1014]

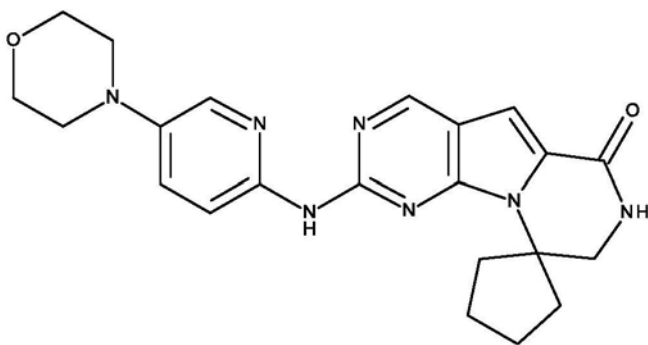


[1015] 化合物93以与针对化合物78所述类似的方式,接着针对化合物 65所述的解封闭步骤合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.76 (br. s., 2H) 1.89 (br. s., 2H) 2.03 (br. s., 2H) 2.47–2.58 (m, 2H) 3.04 (s, 3H) 3.22 (br. s., 4H) 3.39 (br. s., 4H) 3.66 (s, 2H) 7.21 (s, 1H) 7.67 (d, $J=9.37\text{Hz}$, 1H) 7.93 (br. s., 1H) 7.98–8.09 (m, 1H) 9.04 (s, 1H) 9.34 (br. s., 2H) 11.31 (br. s., 1H)。LCMS (ESI) 433 (M+H)。

[1016] 实施例94

[1017] 合成化合物94

[1018]

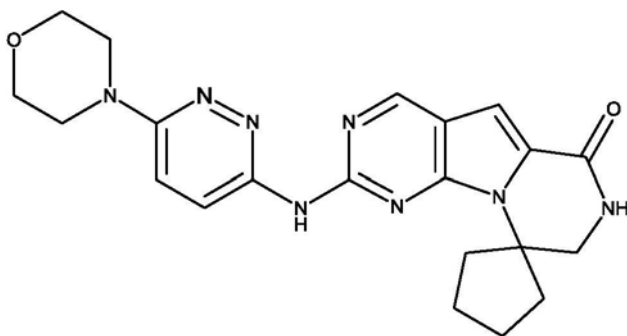


[1019] 化合物94使用与针对化合物78所述类似的条件合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.66-1.77 (m, 2H) 1.84- 1.94 (m, 2H) 1.96-2.08 (m, 2H) 2.48-2.57 (m, 2H) 3.36-3.52 (m, 4 H) 3.60-3.80 (m, 6H) 7.21 (s, 1H) 7.53-7.74 (m, 2H) 7.86 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 8.45 (s, 1H) 9.03 (s, 1H) 11.19 (br. s., 1H)。LCMS (ESI) 420 (M+H)。

[1020] 实施例95

[1021] 合成化合物95

[1022]

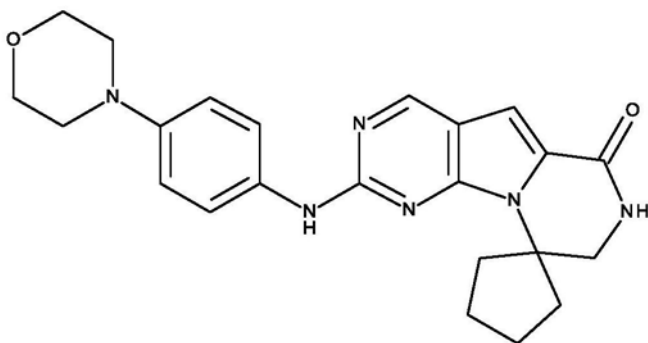


[1023] 化合物95使用与针对化合物78所述类似的条件合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.65-1.79 (m, 2H) 1.85- 1.95 (m, 2H) 1.97-2.08 (m, 2H) 2.47-2.54 (m, 2H) 3.40-3.58 (m, 5 H) 3.65 (dd, J=21.67, 5.56Hz, 1H) 3.69-3.78 (m, 4H) 7.24 (s, 1H) 7.97-8.17 (m, 2H) 8.48 (s, 1H) 9.08 (s, 1H) 11.81 (s, 1H)。LCMS (ESI) 421 (M+H)。

[1024] 实施例96

[1025] 合成化合物96

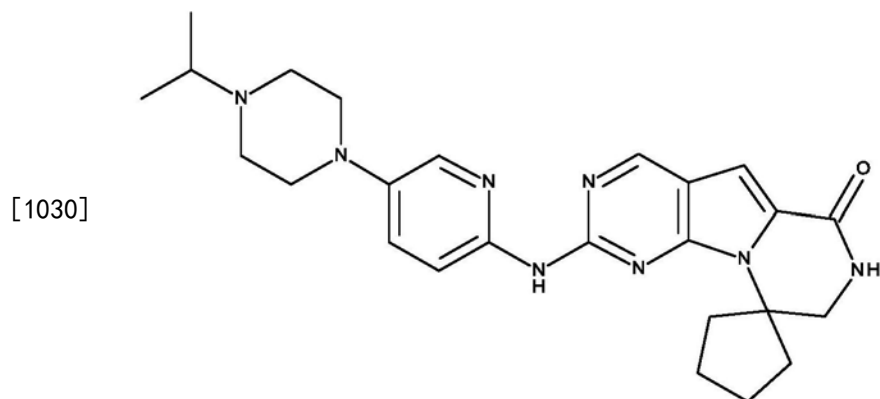
[1026]



[1027] 化合物96使用与针对化合物78所述类似的条件合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.55-1.74 (m, 2H) 1.80- 1.98 (m, 4H) 2.48-2.60 (m, 2H) 3.40-3.50 (m, 4H) 3.57-3.72 (m, 2 H) 3.90-4.20 (m, 4H) 7.08 (s, 1H) 7.37-7.57 (m, 2H) 7.70 (m, 2H) 8.32 (s, 1H) 8.88 (s, 1H) 9.98 (s, 1H)。LCMS (ESI) 419 (M+H)。

[1028] 实施例97

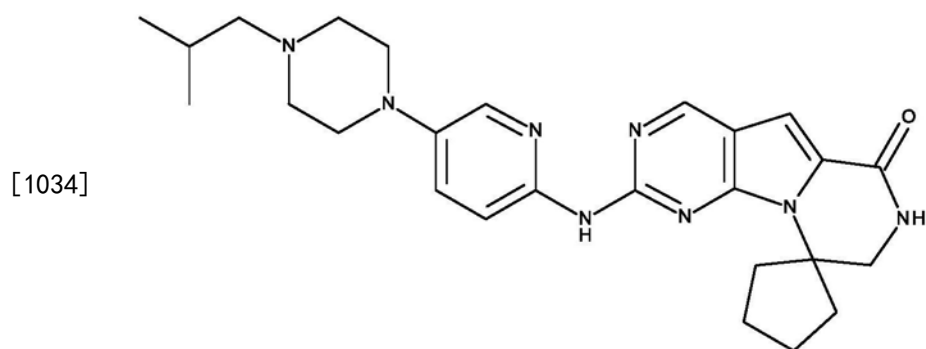
[1029] 合成化合物97 (又称为化合物III)



[1031] 化合物97使用与针对化合物78所述类似的条件合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.30 (d, J=5.27Hz, 6H) 1.65-1.78 (m, 2H) 1.83-1.95 (m, 2H) 1.97-2.10 (m, 2H) 2.45-2.55 (m, 2H) 3.25-3.36 (m, 1H) 3.39-3.48 (m, 4H) 3.60-3.70 (m, 4H) 3.75-4.15 (m, 2H) 7.24 (s, 1H) 7.54-7.75 (m, 2H) 7.95 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 8.49 (s, 1H) 9.07 (s, 1H) 11.25 (s, 1H) 11.48 (s, 1H)。LCMS (ESI) 461 (M+H)。

[1032] 实施例98

[1033] 合成化合物98

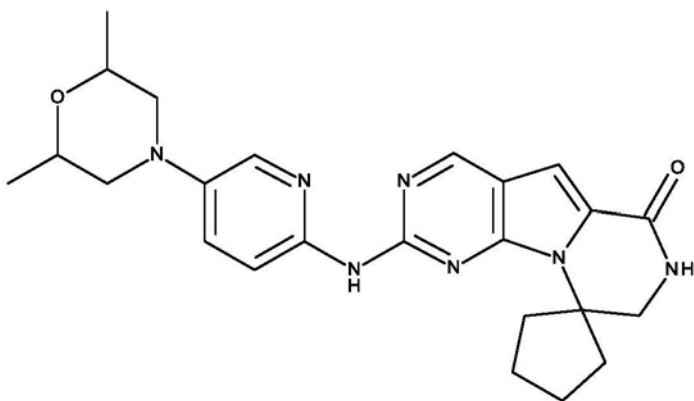


[1035] 化合物98使用与针对化合物78所述类似的条件合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 0.99 (d, J=6.15Hz, 6H) 1.65-1.78 (m, 2H) 1.90 (m, 2H) 1.97-2.08 (m, 2H) 2.08-2.17 (m, 1H) 2.45-2.55 (m, 2H) 2.88-3.02 (m, 2H) 3.33-3.48 (m, 4H) 3.50-3.90 (m, 6H) 7.24 (s, 1H) 7.67 (s, 2H) 7.94 (s, 1H) 8.12 (s, 1H) 8.49 (s, 1H) 9.07 (s, 1H) 10.77 (s, 1H) 11.51 (s, 1H)。LCMS (ESI) 475 (M+H)。

[1036] 实施例99

[1037] 合成化合物99

[1038]

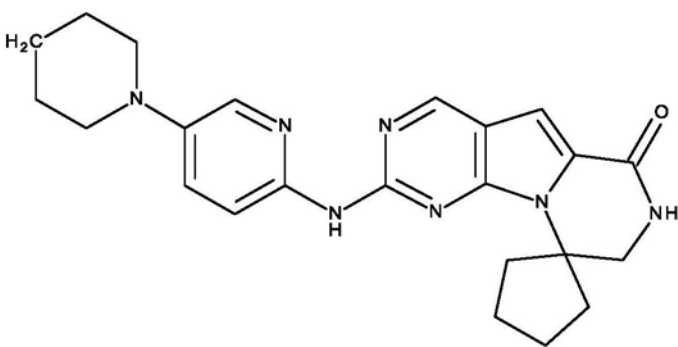


[1039] 化合物99使用与针对化合物78所述条件类似的条件合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.13 (d, J=5.86Hz, 6H) 1.66-1.77 (m, 2H) 1.84-1.94 (m, 2H) 1.97-2.09 (m, 2H) 2.40-2.53 (m, 2H) 3.37-3.49 (m, 2H) 3.50-3.59 (m, 2H) 3.59-3.73 (m, 4H) 7.23 (s, 1H) 7.64 (m, 3H) 7.85 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 8.47 (s, 1H) 9.05 (s, 1H) 11.35 (br s., 1H)。LCMS (ESI) 448 (M+H)。

[1040] 实施例100

[1041] 合成化合物100

[1042]

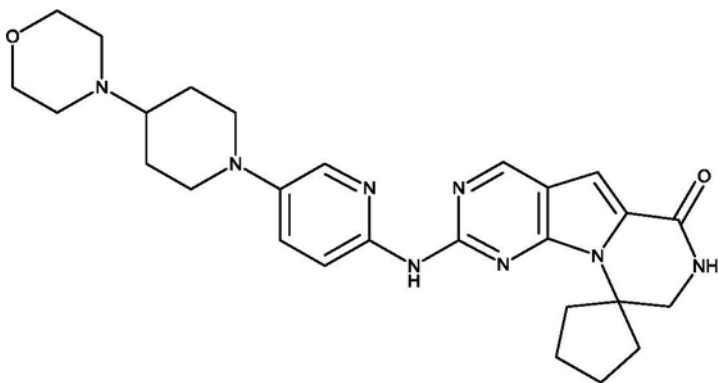


[1043] 化合物100使用与针对化合物78所述类似的条件合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.50-1.57 (m, 2H) 1.62-1.68 (m, 3H) 1.68-1.75 (m, 2H) 1.84-1.92 (m, 2H) 1.97-2.08 (m, 2H) 2.48-2.53 (m, 2H) 3.14-3.23 (m, 4H) 3.43-3.47 (m, 2H) 3.58-3.70 (m, 2H) 7.22 (s, 1H) 7.58-7.70 (m, 2H) 7.85-8.00 (m, 1H) 8.16 (d, 1H) 8.46 (s, 1H) 9.04 (s, 1H) 11.37 (br s., 1H)。LCMS (ESI) 418 (M+H)。

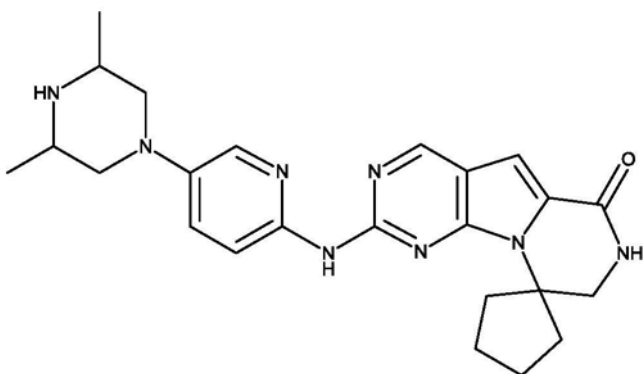
[1044] 实施例101

[1045] 合成化合物101 (又称为化合物WW)

[1046]



[1058]

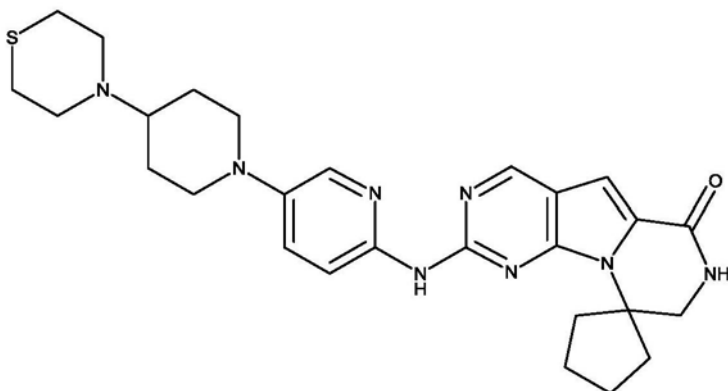


[1059] 化合物104使用与针对化合物78所述条件类似的条件合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.29 (d, J=6.73Hz, 6 H) 1.66-1.79 (m, 2H) 1.84-1.95 (m, 2H) 1.98-2.09 (m, 2H) 2.46- 2.55 (m, 2H) 3.29-3.39 (m, 2H) 3.58-3.70 (m, 4H) 3.77-3.86 (m, 4H) 7.24 (s, 1H) 7.66 (d, J=9.37Hz, 1H) 7.96 (d, J=2.93Hz, 1H) 8.08 (s, 1 H) 8.48 (s, 1H) 9.06 (s, 1H) 9.28 (s, 1H) 9.67 (s, 1H) 11.36 (s, 1H) 。 LCMS (ESI) 447 (M+H) 。

[1060] 实施例105

[1061] 合成化合物105

[1062]

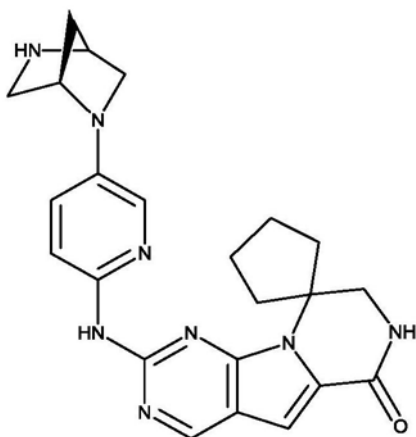


[1063] 化合物105使用与针对化合物78所述条件类似的条件合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.73 (s, 2H) 1.76- 1.85 (m, 2H) 1.85-1.94 (m, 2H) 1.98-2.07 (m, 2H) 2.19-2.26 (m, 2 H) 2.48-2.52 (m, 1H) 2.70-2.81 (m, 4H) 3.13-3.20 (m, 1H) 3.30- 3.48 (m, 3H) 3.58-3.71 (m, 4H) 3.78-3.84 (m, 4H) 7.24 (s, 1H) 7.62 (d, J=9.37Hz, 2H) 7.89 (d, J=1.17Hz, 1H) 8.09-8.18 (m, 1H) 8.48 (s, 1H) 9.06 (s, 1H) 11.46 (br s., 1H) 。LCMS (ESI) 519 (M+H) 。

[1064] 实施例106

[1065] 合成化合物106

[1066]

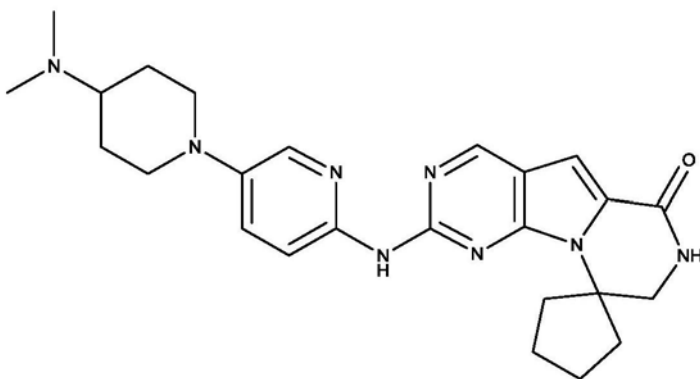


[1067] 化合物106使用与针对化合物78所述条件类似的条件合成,接着针对化合物65所述的解封闭步骤并转化成盐酸盐。¹HNMR (600 MHz, DMSO-d₆) δppm 1.65-1.75 (m, 2H) 1.85-1.93 (m, 2H) 1.93- 1.99 (m, 1H) 2.00-2.06 (m, 2H) 2.08-2.14 (m, 1H) 2.47-2.55 (m, 2 H) 3.07-3.25 (m, 2H) 3.25-3.69 (m, 5H) 4.46 (s, 1H) 4.67 (s, 1H) 7.22 (s, 1H) 7.58-7.69 (m, 2H) 8.46 (s, 1H) 9.02 (s, 1H) 9.34 (s, 1H) 9.65 (s, 1H)。LCMS (ESI) 431 (M+H)。

[1068] 实施例107

[1069] 合成化合物107 (又称为化合物YY)

[1070]

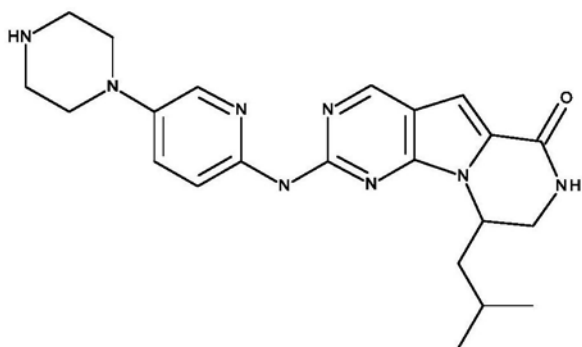


[1071] 化合物107使用与针对化合物78所述条件类似的条件合成并转化成盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.65-1.82 (m, 3H) 1.89 (br. s., 2H) 1.98-2.08 (m, 2H) 2.13 (br. s., 2H) 2.47-2.55 (m, 2H) 2.68 (d, J=4.98Hz, 6H) 2.71-2.80 (m, 2H) 3.29-3.71 (m, 10H) 7.16-7.26 (m, 1H) 7.67 (d, J=9.66Hz, 2H) 7.91 (d, J=2.05Hz, 1H) 8.14 (br. s., 1H) 8.48 (br. s., 1H) 9.05 (s, 1H) 11.14 (br. s., 1H) 11.43 (br. s., 1H)。LCMS (ESI) 461 (M+H)。

[1072] 实施例108

[1073] 合成化合物108

[1074]

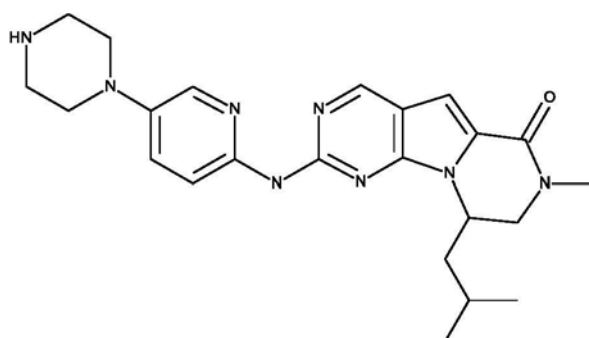


[1075] 化合物108以与针对化合物64和65所述类似的方式合成并呈盐酸盐形式回收。分析数据与针对对映体化合物75所述一致。

[1076] 实施例109

[1077] 合成化合物109

[1078]

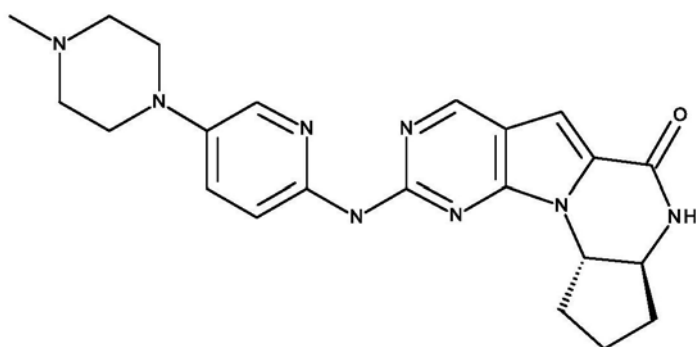


[1079] 化合物109以与针对化合物64和65所述类似的方式合成并呈盐酸盐形式回收。分析数据与针对对映体化合物75所述一致。

[1080] 实施例110

[1081] 合成化合物110

[1082]

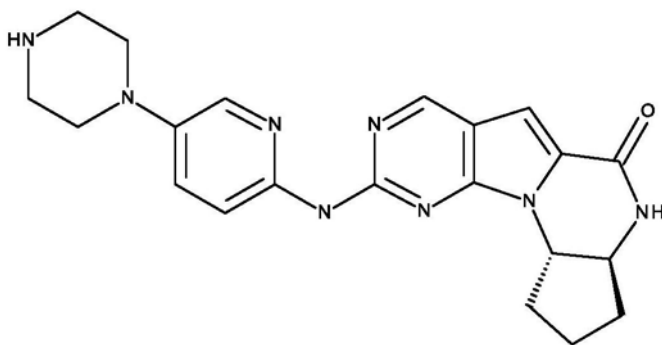


[1083] 化合物110以与针对化合物78所述类似的方式合成并接着转化成其盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.50–1.65 (m, 1H) 1.92–2.02 (m, 3H) 2.06–2.15 (m, 1H) 2.78 (d, J=3.81Hz, 4H) 3.10–3.20 (m, 4H) 3.47–3.51 (m, 2H) 3.64–3.71 (m, 1H) 3.76–3.83 (m, 2H) 3.98–4.14 (m, 1H) 7.20 (s, 2H) 7.77 (s, 1H) 7.97 (s, 2H) 8.81 (s, 1H) 9.03 (s, 1H) 10.97 (br s., 1H)。LCMS (ESI) 419 (M+H)。

[1084] 实施例111

[1085] 合成化合物111

[1086]

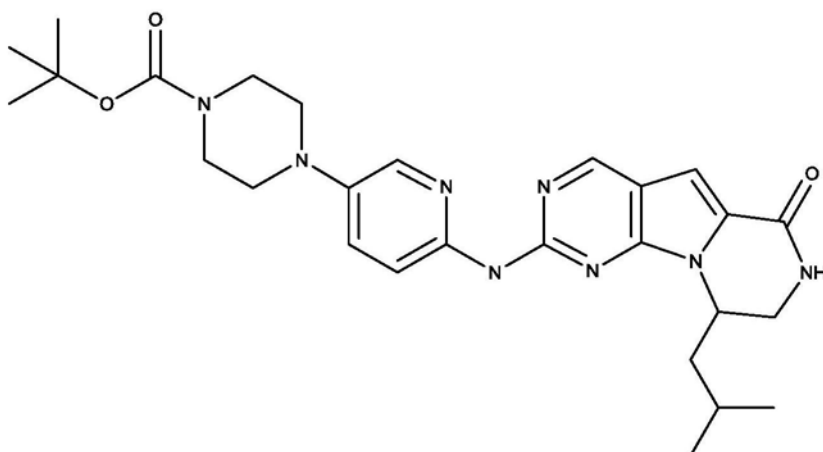


[1087] 化合物111以与针对化合物78所述类似的方式合成并接着转化成其盐酸盐。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.54-1.59 (m, 1H) 1.92-2.01 (m, 3H) 2.06-2.15 (m, 1H) 2.76-2.84 (m, 1H) 3.17-3.24 (m, 6H) 3.64-3.71 (m, 2H) 4.02-4.11 (m, 2H) 7.22 (s, 2H) 7.64 (s, 1 H) 7.97 (s, 2H) 8.75 (s, 1H) 8.97 (s, 1H) 9.21 (s, 1H)。LCMS (ESI) 405 (M+H)。

[1088] 实施例112

[1089] 合成化合物112

[1090]

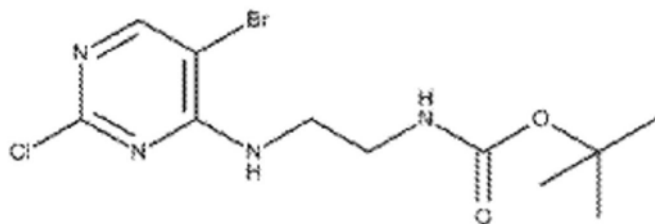


[1091] 化合物112使用与针对化合物64所述类似的实验条件合成。

[1092] 实施例113

[1093] 合成N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基] 乙基] 氨基甲酸叔丁酯, 化合物113

[1094]

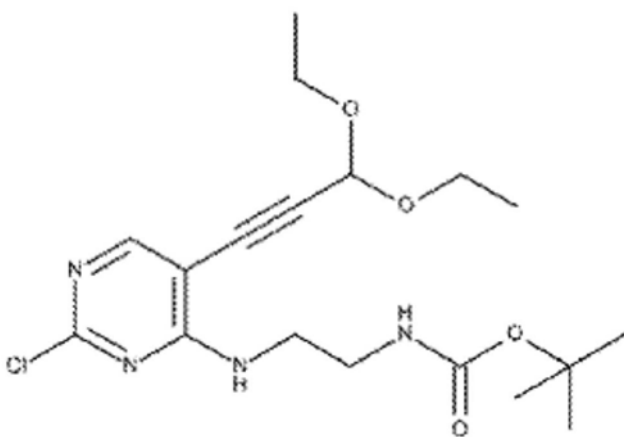


[1095] 向5-溴-2,4-二氯嘧啶 (12.80g, 0.054摩尔) 于乙醇 (250mL) 中的溶液中添加亨尼格碱 (12.0mL), 接着添加N-(叔丁氧羰基)-1,2-二氨基乙烷 (10g, 0.0624摩尔) 于乙醇 (80mL) 中的溶液。将内容物搅拌过夜, 历时20小时。在真空下蒸发溶剂。添加乙酸乙酯 (800mL) 和水 (300mL) 且分离各层。有机层经硫酸镁干燥并接着真空浓缩。使用己烷/乙酸乙酯 (0-60%) 的硅胶柱色谱法, 得到N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基] 乙基] 氨基甲酸叔丁酯。LCMS (ESI) 351 (M+H)。

[1096] 实施例114

[1097] 合成N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯,化合物114

[1098]

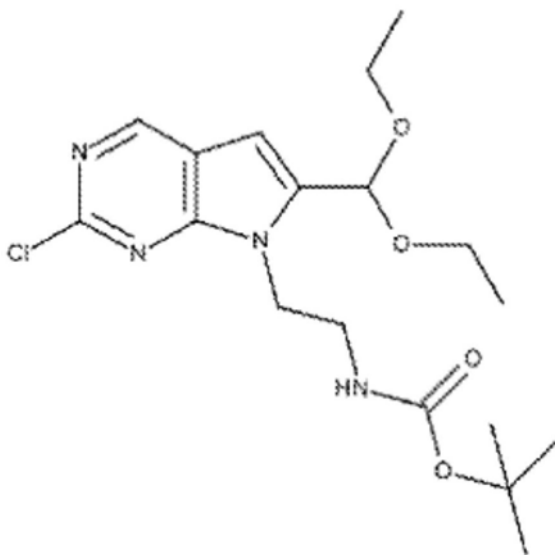


[1099] 在氮气下向含N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(5g, 14.23毫摩尔)的甲苯(42mL)和三乙胺(8.33mL)添加三苯基膦(4.39g)、3,3-二乙氧基丙-1-炔(3.24mL)和Pd(dba)₃(1.27g)。将内容物在70℃下加热24小时。经**CELITE®**过滤后,粗反应物使用己烷/乙酸乙酯(0-20%)进行柱分离,得到所需产物3.9g。所得残余物使用己烷/乙酸乙酯(0-30%)进行柱色谱法,得到N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯。LCMS (ESI) 399 (M +H)。

[1100] 实施例115

[1101] 合成N-[2-[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯,化合物115

[1102]

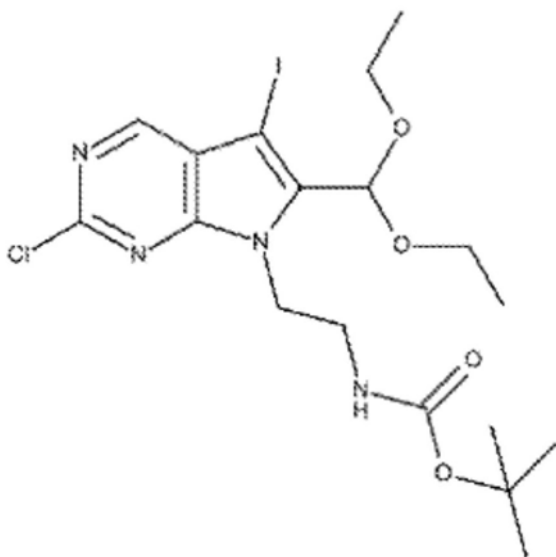


[1103] 向化合物114(3.9g, 0.00976摩尔)于THF(60mL)中的溶液中添加TBAF(68.3mL, 7eq)。内容物加热至45℃,保持2小时。浓缩,接着使用乙酸乙酯/己烷(0-50%)进行柱色谱法,得到呈浅棕色液体状的N-[2-[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.1g)。¹HNMR (d₆-DMSO) δppm 8.88(s, 1H), 6.95(brs, 1H), 6.69(s, 1H), 5.79(s, 1H), 4.29(m, 2H), 3.59(m, 4H), 3.34(m, 1H), 3.18(m, 1H), 1.19(m, 9H), 1.17(m, 6H)。LCMS (ESI) 399 (M+H)。

[1104] 实施例116

[1105] 合成N-[2-[2-氯-6-(二乙氧基甲基)-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯,化合物116

[1106]

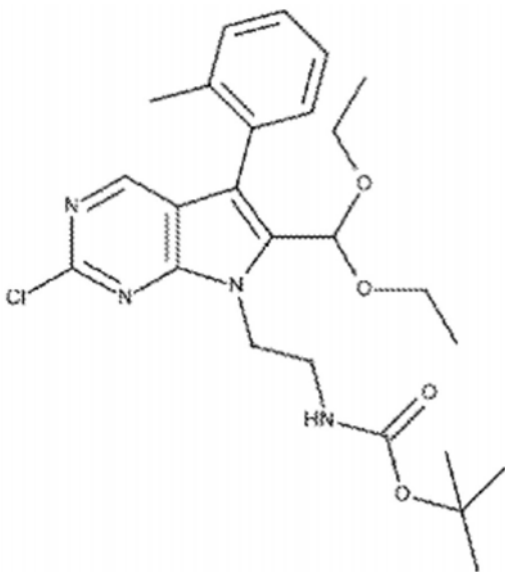


[1107] 向含N-[2-[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(0.1g,0.00025mol)的乙腈(2mL)中添加1,3-二碘-5,5-二甲基乙内酰脲(95mg,1eq)和固体NaHCO₃(63mg,3eq)。将反应物在室温下搅拌16小时。将反应物过滤并真空浓缩。产物通过硅胶柱色谱法,使用己烷/乙酸乙酯(0-50%)来纯化,得到呈浅黄色固体状的N-[2-[2-氯-6-(二乙氧基甲基)-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(0.03g)。LCMS (ESI) 525 (M+H)。

[1108] 实施例117

[1109] 合成N-[2-[2-氯-6-(二乙氧基甲基)-5-(邻甲苯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯,化合物117

[1110]

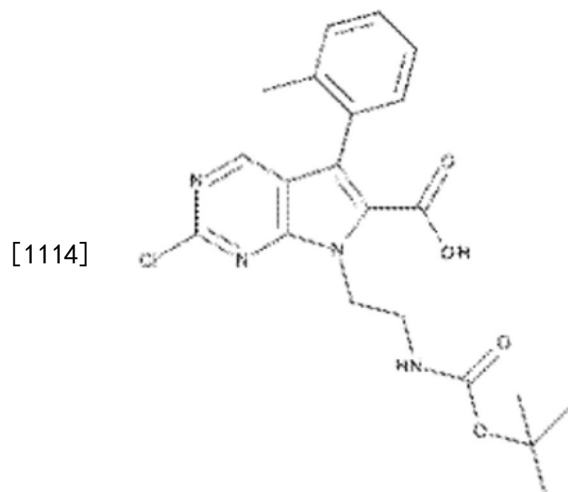


[1111] 向含N-[2-[2-氯-6-(二乙氧基甲基)-5-碘-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(0.1g,0.19毫摩尔)的二噁烷(3mL)中添加含2-甲基苯基硼酸(28mg)、四(三

苯基膦) 钯 (25mg) 和磷酸钾 (250mg) 的水 (0.3mL)。将反应物在CEM Discovery微波中90℃下加热3小时。粗反应负载到硅胶上并使用己烷/乙酸乙酯 (0-30%) 进行柱分离, 得到 N-[2-[2-氯-6-(二乙氧基甲基)-5-(邻甲苯基) 吡咯并[2,3-d] 嘧啶-7-基] 乙基] 氨基甲酸叔丁酯 (0.06g)。LCMS (ESI) 489 (M+H)。

[1112] 实施例118

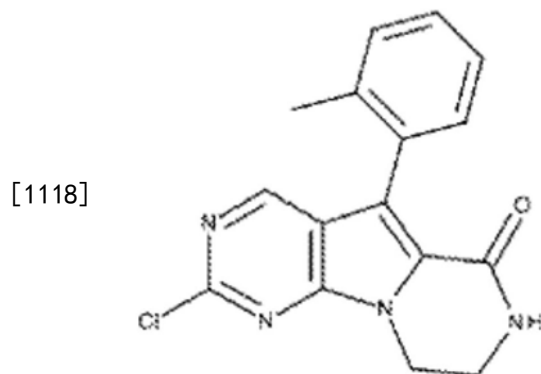
[1113] 合成7-[2-(叔丁氧羰基氨基) 乙基]-2-氯-5-(邻甲苯基) 吡咯并[2,3-d] 嘧啶-6-甲酸, 化合物118



[1115] 向含N-[2-[2-氯-6-(二乙氧基甲基)-5-(邻甲苯基) 吡咯并[2,3-d] 嘧啶-7-基] 乙基] 氨基甲酸叔丁酯 (0.85g, 1.74毫摩尔) 的AcOH (10mL) 中添加水 (1.5mL)。将反应物在室温下搅拌16小时。接着真空浓缩粗反应物。添加乙酸乙酯 (50mL) 后, 有机层用饱和NaHCO₃洗涤。有机层经硫酸镁干燥并接着真空浓缩, 得到粗中间体, N-[2-[2-氯-6-甲酰基-5-(邻甲苯基) 吡咯并[2,3-d] 嘧啶-7-基] 乙基] 氨基甲酸叔丁酯。向含此粗中间体的DMF (5mL) 中添加过硫酸氢钾 (1.3g)。搅拌2.5小时后, 添加水 (20mL) 和乙酸乙酯 (100mL)。将有机层分离, 干燥并接着真空浓缩, 得到粗产物, 其使用己烷/乙酸乙酯 (0-50%) 进行硅胶柱分离, 得到7-[2-(叔丁氧羰基氨基) 乙基]-2-氯-5-(邻甲苯基) 吡咯并[2,3-d] 嘧啶-6-甲酸 (0.112g)。LCMS (ESI) 431 (M+H)。

[1116] 实施例119

[1117] 合成化合物119

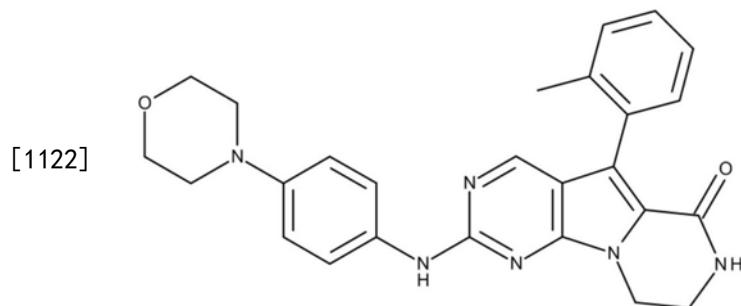


[1119] 向含7-[2-(叔丁氧羰基氨基) 乙基]-2-氯-5-(邻甲苯基) 吡咯并[2,3-d] 嘧啶-6-甲酸 (0.1g, 0.261mmol) 的DCM (4.1mL) 中添加DMAP (20 mg), 接着添加N,N'-二异丙基碳化二

亚胺 (0.081mL, 2eq)。搅拌3 小时后, 添加TFA (0.723mL)。接着再继续搅拌30分钟。反应混合物用饱和NaHCO₃中和。接着添加DCM (20mL) 且分离有机层, 经硫酸镁干燥并接着真空浓缩, 得到粗产物, 其使用己烷/乙酸乙酯 (0-100%) 进行柱分离, 得到氯三环状酰胺化合物119 (0.65g)。LCMS (ESI) 313 (M+H)。

[1120] 实施例120

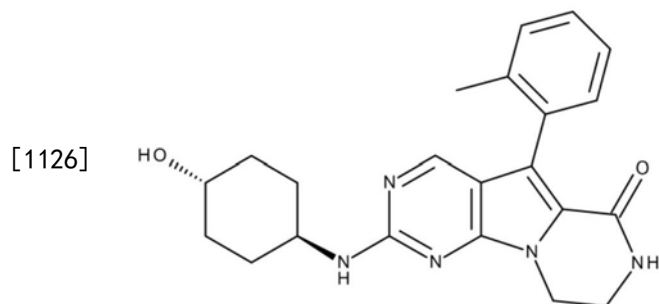
[1121] 合成化合物120



[1123] 在氮气下向含氯三环状酰胺 (0.040g, 0.128毫摩尔) (化合物119) 的二噁烷 (2.5mL) 中添加Pd₂(dba)₃ (12mg)、叔丁醇钠 (16mg)、BINAP (16mg) 和4-吗啉代苯胺 (22.7mg, 1eq)。将反应混合物在CEM Discovery微波中在90℃下加热3.0小时。粗反应物负载至硅胶柱上且内容物用DCM/MeOH (0-6%) 洗脱, 得到产物 (10mg)。LCMS (ESI) 455 (M+H)。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 2.14 (s, 3H) 3.23- 3.50 (m, 2H) 3.57-3.73 (m, 2H), 3.81-3.92 (m, 8H), 7.11-7.31 (m, 4 H) 7.31-7.48 (m, 1H) 7.58-7.73 (m, 1H) 7.77-7.95 (m, 2H) 8.05- 8.21 (m, 1H) 8.44 (s, 1H) 9.85-10.01 (m, 1H)。

[1124] 实施例121

[1125] 合成化合物121

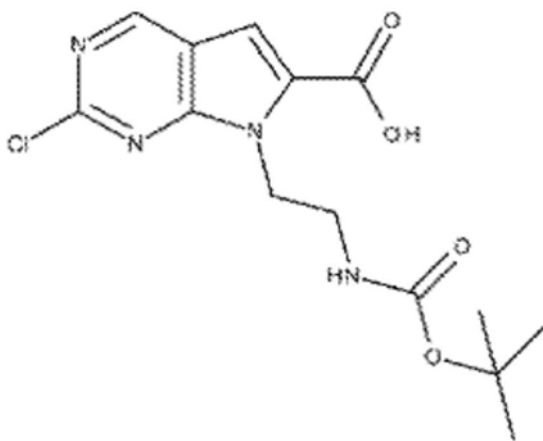


[1127] 向含氯三环状酰胺 (0.024g) (化合物119) 的N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) (1.5mL) 添加反式-4-氨基环己醇 (0.0768mmol, 26.54mg, 3eq) 和亨尼格碱 (0.4mL)。反应在CEM Discovery微波容器在150℃下加热1.2小时。粗反应物负载至硅胶柱上且内容物用DCM/MeOH (0-10%) 洗脱, 得到产物 (21mg)。LCMS (ESI) 392 (M+H)。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.23 (d, J=8.78Hz, 4H) 1.84 (br. s., 4H) 2.11 (s, 3H) 3.34-3.43 (m, 1H) 3.55 (br. s., 2H) 3.72 (br. s., 1H) 4.13 (br. s., 2H) 4.50 (br. s., 1H) 7.03 (br. s., 1H) 7.12-7.28 (m, 4H) 7.96 (br. s., 1H) 8.18 (br. s., 1H)。

[1128] 实施例122

[1129] 合成7-[2-(叔丁氧羰基氨基) 乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸, 化合物122

[1130]

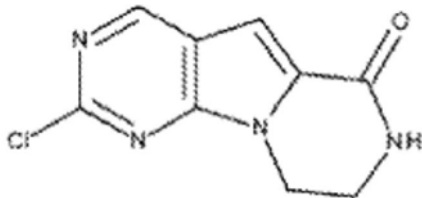


[1131] 7-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸使用与针对合成7-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙基]-2-氯-5-(邻甲苯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸所述类似的实验程序合成。LCMS (ESI) 341 (M+ H)。

[1132] 实施例123

[1133] 合成化合物123

[1134]

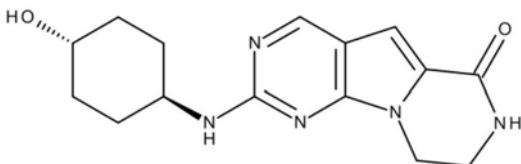


[1135] 氯三环状酰胺化合物123使用与针对合成氯三环状酰胺(化合物 119)所述类似的实验程序合成。LCMS (ESI) 223 (M+H)。

[1136] 实施例124

[1137] 合成化合物124

[1138]

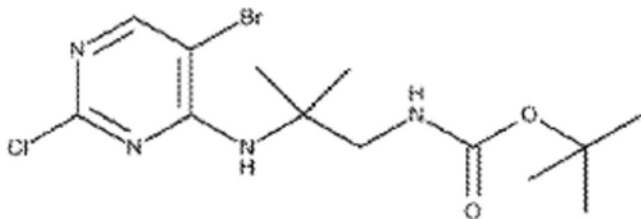


[1139] 向含氯三环状酰胺,化合物123 (0.035g, 0.00157摩尔) 的NMP (1.5mL) 中添加亨尼格碱 (0.3mL), 接着添加反式-4-氨基环己醇 (54.2 mg)。反应混合物在150℃下加热1.5小时。粗反应物负载至硅胶柱上且柱用DCM/MeOH (0-10%) 洗脱, 得到产物 (5mg)。LCMS (ESI) 302 (M+H)。

[1140] 实施例125

[1141] 合成N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯, 化合物125

[1142]

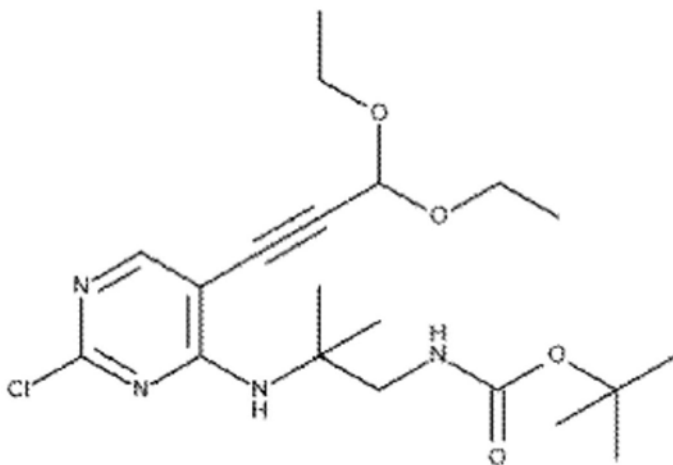


[1143] N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯通过使用与针对合成N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯所述类似的实验条件,用N-(2-氨基-2-甲基-丙基)氨基甲酸叔丁酯处理5-溴-2,4-二氯嘧啶来合成。LCMS (ESI) (M+H) 379。

[1144] 实施例126

[1145] 合成N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯,化合物126

[1146]



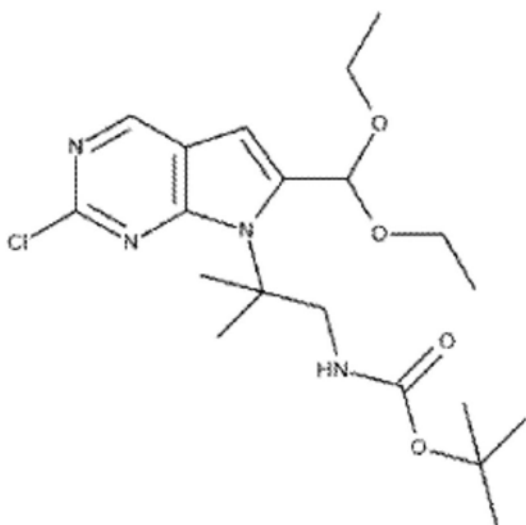
[1147] N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯使用与针对合成N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯所述类似的实验条件,通过在例如Pddba等催化剂存在下用3,3-二乙氧基丙-1-炔处理N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯来合成。

[1148] LCMS (ESI) (M+H) 427。

[1149] 实施例127

[1150] 合成N-[2-[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯,化合物127

[1151]



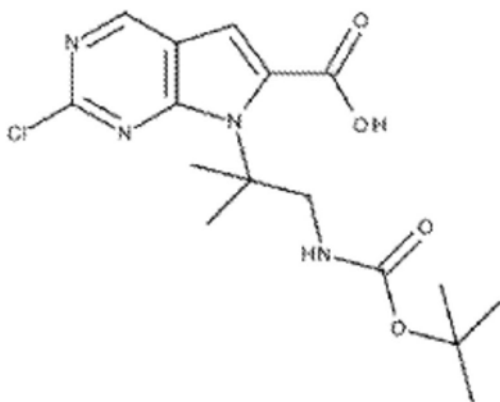
[1152] N-[2-[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-甲基-丙基]氨基甲

酸叔丁酯使用与针对合成N-[2-[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯所述类似的实验条件,通过用TBAF处理N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯来合成。LCMS (ESI) (M+H) 427。

[1153] 实施例128

[1154] 合成7-[2-(叔丁氧羰基氨基)-1,1-二甲基-乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸,化合物128

[1155]

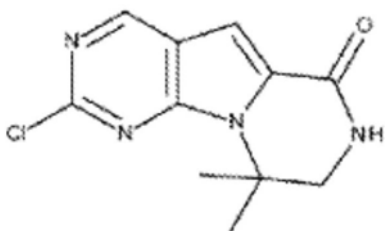


[1156] 7-[2-(叔丁氧羰基氨基)-1,1-二甲基-乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸使用与针对合成7-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙基]-2-氯-5-(邻甲苯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸所述类似的实验程序合成。LCMS (ESI) 369 (M+H)。

[1157] 实施例129

[1158] 合成化合物129

[1159]

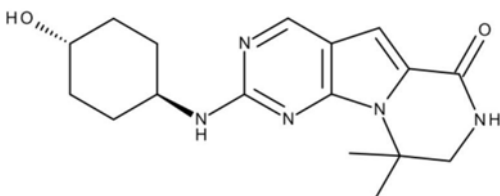


[1160] 氯三环状酰胺化合物129使用与针对合成氯三环状酰胺化合物 119所述类似的程序合成。LCMS (ESI) 251 (M+H)。

[1161] 实施例130

[1162] 合成化合物130

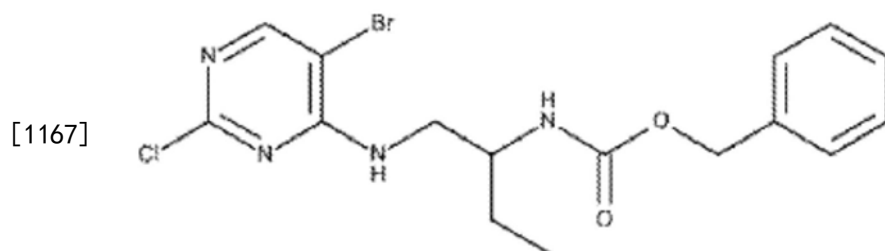
[1163]



[1164] 化合物130通过使用与化合物124类似的实验条件,用反式-4-氨基环己醇处理氯三环状酰胺化合物129来合成。LCMS (ESI) 330 (M+ H)。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.07-1.34 (m, 4H) 1.47- 2.05 (m, 10H) 3.09 (m, 1H) 3.51 (d, J=2.91Hz, 2H) 3.57 (m, 1H) 4.50 (br. s., 1H) 6.89 (s, 1H) 6.94-7.05 (m, 1H) 8.04 (br. s., 1H) 8.60 (s, 1 H) 9.00 (br. s., 1H)。

[1165] 实施例131

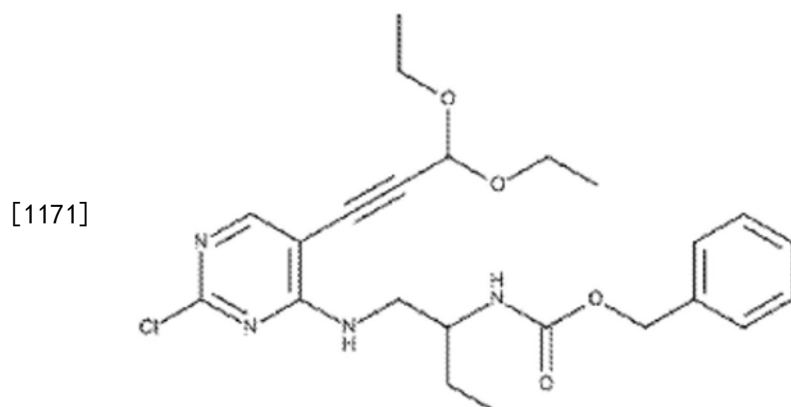
[1166] 合成N-[1-[[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基] 甲基] 丙基] 氨基甲酸苯甲酯, 化合物131



[1168] N-[1-[[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基] 甲基] 丙基] 氨基甲酸苯甲酯通过使用与针对合成N-[2-[[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基] 乙基] 氨基甲酸叔丁酯所述类似的实验条件, 用N-[1-(氨基甲基) 丙基] 氨基甲酸苯甲酯处理5-溴-2,4-二氯嘧啶基来合成。LCMS (ESI) (M+H) 413。

[1169] 实施例132

[1170] 合成N-[1-[[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基) 嘧啶-4-基] 氨基] 甲基] 丙基] 氨基甲酸苯甲酯, 化合物132

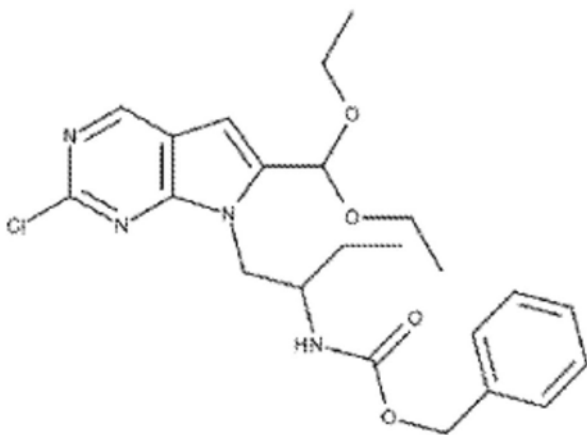


[1172] N-[1-[[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基) 嘧啶-4-基] 氨基] 甲基] 丙基] 氨基甲酸苯甲酯通过使用与针对合成N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基) 嘧啶-4-基] 氨基] 乙基] 氨基甲酸叔丁酯所述类似的实验条件, 在例如Pd(dba)₃等催化剂存在下用3,3-二乙氧基丙-1-炔处理N-[1-[[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基] 甲基] 丙基] 氨基甲酸苯甲酯来制备。LCMS (ESI) (M+H) 461。

[1173] 实施例133

[1174] 合成N-[1-[[2-氯-6-(二乙氧基甲基) 吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基] 甲基] 丙基] 氨基甲酸苯甲酯, 化合物133

[1175]

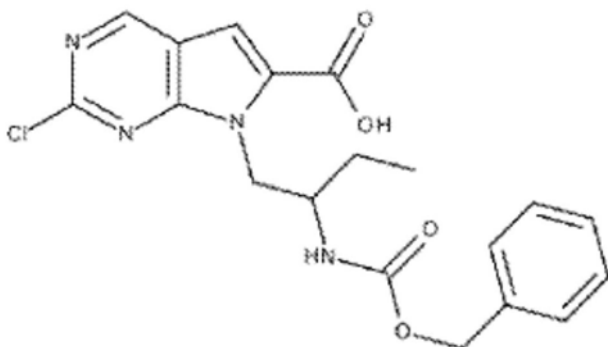


[1176] N-[1-[[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]甲基]丙基]氨基甲酸苯甲酯通过使用与针对合成N-[2-[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3d]嘧啶-7-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯所述类似的实验条件,用 TBAF处理N-[1-[[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]甲基]丙基]氨基甲酸苯甲酯来合成。LCMS (ESI) (M+H) 461。

[1177] 实施例134

[1178] 合成7-[2-(苯甲氧基羰基氨基)丁基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸,化合物134

[1179]

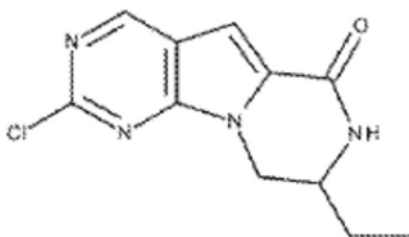


[1180] 7-[2-(苯甲氧基羰基氨基)丁基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸使用与针对合成7-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙基]-2-氯-5-(邻甲苯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸所述类似的实验程序合成。LCMS (ESI) 403 (M+ H)。

[1181] 实施例135

[1182] 合成化合物135

[1183]

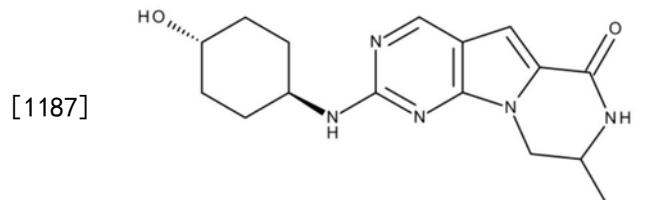


[1184] 向7-[2-(苯甲氧基羰基氨基)丁基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸于二氯甲烷中的溶液中添加HBr,将反应物在45℃下搅拌3小时。浓缩后,添加2N NaOH以碱化(pH=8.0)反应物,接着添加THF(20 mL)。接着添加Boc₂O(1.2eq)并将反应物搅拌16小时。接着向粗反应混合物中添加乙酸乙酯(100mL)和水(50mL)并分离有机相,干燥(硫酸镁)并接着真

空浓缩。向粗产物中添加二氯甲烷 (30mL), 接着添加DIC和DMAP。搅拌2小时后, 添加TFA且内容物搅拌一小时。将溶剂真空蒸发并用饱和NaHCO₃碱化残余物。接着添加乙酸乙酯且分离有机层, 干燥 (硫酸镁) 并接着真空浓缩。用己烷/乙酸乙酯 (0-100%) 进行柱色谱法, 得到所需氯三环状核心, 化合物135。LCMS (ESI) 251 (M+H)。

[1185] 实施例136

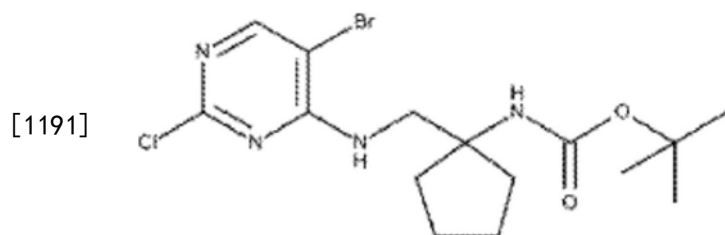
[1186] 合成化合物136



[1188] 化合物136通过使用与化合物124类似的实验条件, 用反式-4-氨基环己醇处理氯三环状胺化合物135合成。LCMS (ESI) 330 (M+ H)。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 0.80-0.95 (m, 3H) 1.35- 1.92 (m, 10H) 3.66 (br. m., 3H) 4.17 (br. s., 2H) 4.47 (br. s., 1H) 6.85 (s, 1H) 6.96 (br. s., 1H) 8.15 (br. s., 1H) 8.62 (br. s., 1H)。

[1189] 实施例137

[1190] 合成N-[1-[[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基] 甲基] 环戊基] 氨基甲酸叔丁酯, 化合物137

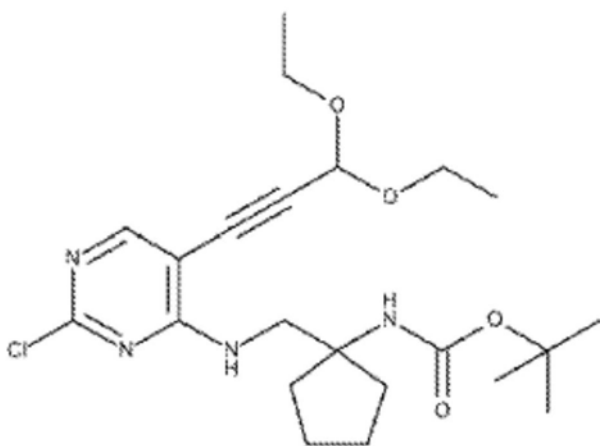


[1192] N-[1-[[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基] 甲基] 环戊基] 氨基甲酸叔丁酯通过使用与针对合成N-[2-[[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基] 乙基] 氨基甲酸叔丁酯所述类似的实验条件, 用N-[1-(氨基甲基) 环戊基] 氨基甲酸叔丁酯处理5-溴-2,4-二氯嘧啶来合成。LCMS (ESI) 405 (M+H)。

[1193] 实施例138

[1194] 合成N-[1-[[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基) 嘧啶-4-基] 氨基] 甲基] 环戊基] 氨基甲酸叔丁酯, 化合物138

[1195]

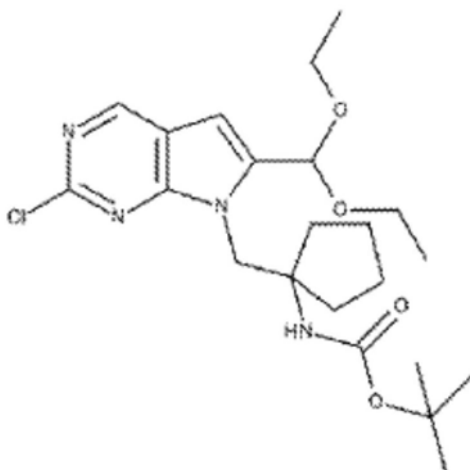


[1196] N-[1-[[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]甲基]环戊基]氨基甲酸叔丁酯通过使用与针对合成N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯所述类似的实验条件,在例如Pddba等催化剂存在下,用3,3-二乙氧基丙-1-炔处理 N-[1-[[[5-溴-2-氯-嘧啶-4-基]氨基]甲基]环戊基]氨基甲酸叔丁酯来合成。LCMS (ESI) 453 (M+H)。

[1197] 实施例139

[1198] 合成N-[1-[[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]甲基]环戊基]氨基甲酸叔丁酯,化合物139

[1199]

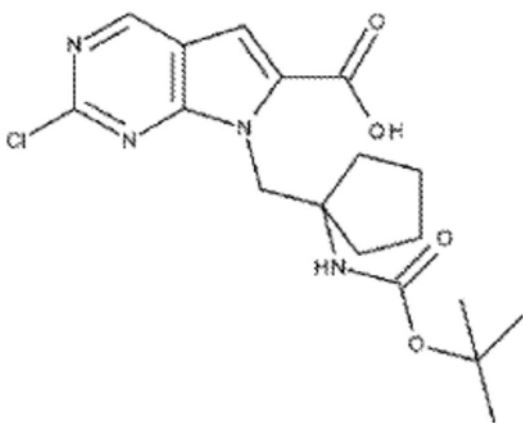


[1200] N-[1-[[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]甲基]环戊基]氨基甲酸叔丁酯通过使用与针对合成N-[2-[[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3d]嘧啶-7-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯所述类似的实验条件,用TBAF处理N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯来合成。LCMS (ESI) 453 (M+H)。

[1201] 实施例140

[1202] 合成7-[[1-(叔丁氧羰基氨基)环戊基]甲基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸,化合物140

[1203]

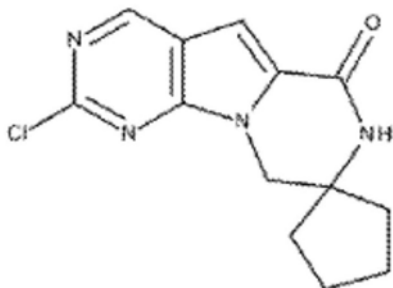


[1204] 7-[[1-(叔丁氧羰基氨基)环戊基]甲基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸使用与针对合成7-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙基]-2-氯-5-(邻甲苯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸所述类似的实验程序合成。LCMS (ESI) 395 (M+H)。

[1205] 实施例141

[1206] 合成化合物141

[1207]

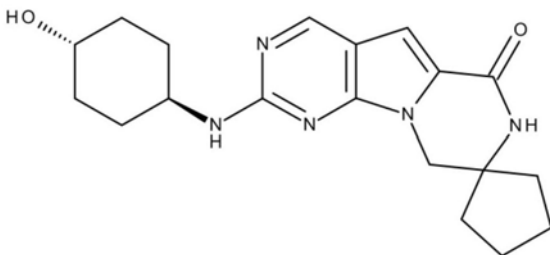


[1208] 氯三环状核心化合物141使用与针对合成氯三环状酰胺化合物 119所述类似的实验程序合成。LCMS (ESI) 277 (M+H)。

[1209] 实施例142

[1210] 合成化合物142

[1211]

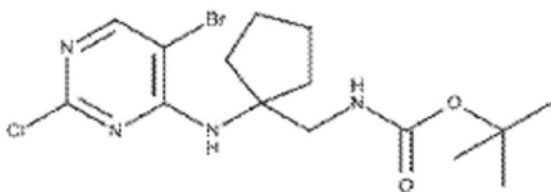


[1212] 化合物142通过使用与化合物124类似的实验条件,用反式-4-氨基环己醇处理氯三环状胺化合物141合成。LCMS (ESI) 356 (M+ H)。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.08-1.32 (m, 8H) 1.60- 2.09 (m, 8H) 3.03-3.17 (m, 1H) 3.35 (s, 2H) 3.54-3.62 (m, 1H) 4.51 (d, J= 4.39Hz, 1H) 6.88 (s, 1H) 6.96 (br. s., 1H) 8.07 (br. s., 1H) 8.58 (s, 1H)。

[1213] 实施例143

[1214] 合成N-[[1-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基) 氨基]环戊基]甲基]氨基甲酸叔丁酯,化合物143

[1215]

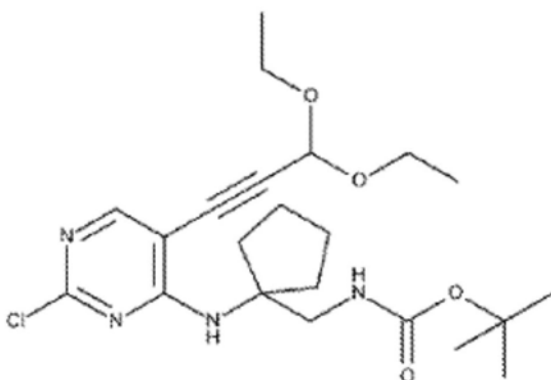


[1216] N-[[1-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]环戊基]甲基]氨基甲酸叔丁酯通过使用与针对合成N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯所述类似的实验条件,用N-[(1-氨基环戊基)甲基]氨基甲酸叔丁酯处理5-溴-2,4-二氯嘧啶来合成。LCMS (ESI) 405 (M+H)。

[1217] 实施例144

[1218] 合成N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯,化合物144

[1219]



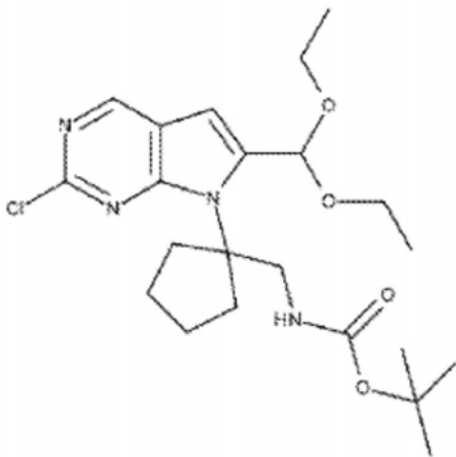
[1220] N-[[1-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]环戊基]甲基]氨基甲酸叔丁酯通过使用与针对合成N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯所述类似的实验条件,在例如Pddba等催化剂存在下用3,3-二乙氧基丙-1-炔处理 N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯来合成。

[1221] LCMS (ESI) 453 (M+H)。

[1222] 实施例145

[1223] 合成N-[[1-[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]环戊基]甲基]氨基甲酸叔丁酯,化合物145

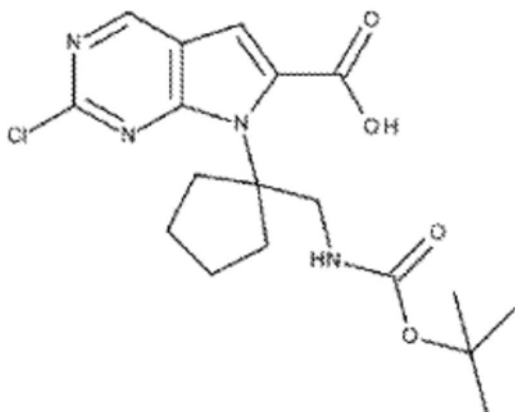
[1224]



[1225] N-[[1-[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]环戊基]甲基]氨基甲酸叔丁酯通过使用与针对合成N-[2-[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3d]嘧啶-7-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯所述类似的实验条件,用TBAF处理N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯来合成。LCMS (ESI) 4534 (M+H)。

[1226] 实施例146

[1227] 合成7-[2-(叔丁氧羰基氨基)-1,1-二甲基-乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸,化合物146

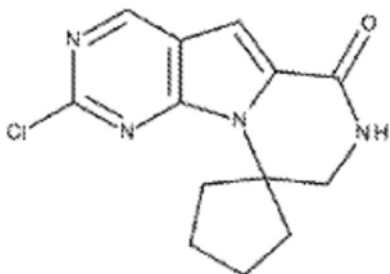


[1228]

[1229] 7-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-1,1-二甲基-乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸使用与针对合成7-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]-2-氯-5-(邻甲苯基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸所述类似的实验程序合成。LCMS (ESI) 395 (M+H)。

[1230] 实施例147

[1231] 合成化合物147

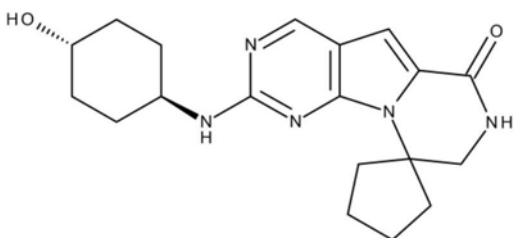


[1232]

[1233] 氯三环状酰胺化合物147使用与针对氯三环状酰胺化合物119所述类似的实验程序合成。LCMS (ESI) 277 (M+H)。

[1234] 实施例148

[1235] 合成化合物148



[1236]

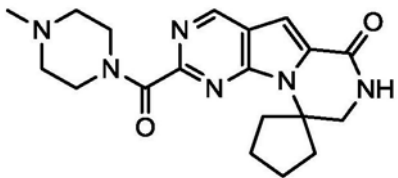
[1237] 化合物148通过使用与化合物124类似的实验条件,用反式-4-氨基环己醇处理氯

三环状胺化合物147来合成。LCMS (ESI) 356 (M+ H)。¹HNMR (600MHz, DMSO-d₆) δppm 1.06-1.35 (m, 8H) 1.45- 1.95 (m, 8H) 3.10 (m, 1H) 3.58 (br. s., 2H) 3.95 (br. s., 1H) 4.49 (br. s., 1H) 6.84 (s, 1H) 6.85-6.93 (m, 1H) 8.29 (s, 1H) 8.61 (br. s., 1H)。

[1238] 实施例149

[1239] 合成化合物149

[1240]



[1241] 步骤1:根据A.Sarkar等人 (JOC, 2011, 76, 7132-7140) 的方法,将化合物59进行Boc保护。

[1242] 步骤2:经Boc保护的化合物59用5mol% NiCl₂(Ph₃)₂、0.1eq 三苯基膦、3eq Mn、0.1eq碘化四乙基铵在DMI中在CO₂ (1atm) 下在25℃下处理20小时,以将芳基卤化物衍生物转化成甲酸。

[1243] 步骤3:使用标准条件将来自步骤2的甲酸转化成相应酸氯化物。

[1244] 步骤4:来自步骤3的酸氯化物与N-甲基哌嗪反应,产生相应酰胺。

[1245] 步骤5:使用含三氟乙酸的亚甲基氯将来自步骤4的酰胺脱保护,产生目标化合物。化合物149通过硅胶柱色谱法,用二氯甲烷-甲醇梯度洗脱来纯化,得到化合物149。

[1246] 化合物119至147每一者和具有各种R⁸、R¹和Z定义的相应化合物可以与氢化钠和烷基卤化物或其它卤化物反应,以在与胺反应前插入所需R取代,例如以上针对合成化合物120所述,产生所需的式 I、II、III、IV或V的产物。

[1247] 实施例150

[1248] 细胞增殖的抑制

[1249] 图9是展示用PD0332991 (圆形) 或化合物T (表1; 正方形) 处理的SupT1细胞 (人类T细胞成淋巴细胞白血病) 的细胞增殖的图。图 10是展示用化合物Q (表1; 圆形) 或化合物GG (表1; 正方形) 处理的SupT1细胞 (人类T细胞成淋巴细胞白血病) 的细胞增殖的图。SupT1 细胞在Costar (Tewksbury, Massachusetts) 3093 96孔经组织培养物处理的白壁/透明底板中接种。进行从10uM到1nM的九点剂量反应连续稀释,并接着在四天后,如所指示,使用CellTiter-Glo®分析 (CTG; Promega, Madison, Wisconsin, United States of America), 按照制造商建议,测定细胞活力。在BioTek (Winooski, Vermont) Synergy2多模板式读数器上读取盘。将相对光单位 (RLU) 作为可变摩尔浓度的结果绘图,且使用Graphpad (LaJolla, California) Prism 5统计软件分析数据以确定每一化合物的IC₅₀。

[1250] 实施例151

[1251] T细胞和B细胞特异性癌细胞中的细胞增殖的抑制

[1252] 使用SupT1 (人类T细胞成淋巴细胞性白血病) 和Daudi (来自伯基特氏淋巴瘤患者的人类B成淋巴细胞样细胞) 测试表1中列出的化合物对细胞增殖的抑制。图9和10和实施例150说明如何测量EC₅₀。

[1253] 大部分测试的化合物展示SupT1 T细胞成淋巴细胞性白血病细胞系的显著抑制。抑制SupT1 T细胞成淋巴细胞性白血病细胞增殖所需的测试化合物的EC₅₀的范围是9.3nM至

3037nM。许多化合物对 B 细胞成淋巴细胞样细胞系 (Daudi) 的抑制也具有明显的作用。抑制 Daudi B 细胞成淋巴细胞样细胞增殖所需的测试化合物的 EC₅₀ 的范围是 111nM 至 3345nM。

[1254] 表2:癌细胞中细胞增殖的抑制

[1255]

结构	SupT1 细胞 EC ₅₀ [nM]	Daudi 细胞 EC ₅₀ [nM]
A	57	281
B	96	385
C	74	373
D	55	297
E	9.3	140
F	107	692
G	156	1530
H	118	719
I	39	249
J	47	362
K	134	167
L	153	1262
M	184	1455
N	34	122
O	44	123
P	33	140
Q	40	561
R	43	299
S	110	634
T	113	392
U	48	363
V	35	194
W	57	731
X	36	318
Y	85	548
Z	87	359
AA	58	233
BB	70	472
CC	17	111
DD	105	546

[1256]

EE	89	259
FF	90	380
GG	57	784
HH	79	681
II	42	347
JJ	49	389
KK	112	147
LL	84	501
MM	84	681
NN	84	1042
OO	114	880
PP	81	260
QQ	68	851
RR	102	158
SS	11	967
TT	92	589
UU	228	3163
VV	115	683
WW	77	1692
XX	94	499
YY	97	356
ZZ	272	584
AAA	15	3345
BBB	41	758
CCC	133	1865
DDD	161	839
EEE	65	475
FFF	ND	ND
GGG	161	586
HHH	85	984
III	230	775
JJJ	143	448
KKK	ND	ND
LLL	241	1548
MMM	37	294
NNN	160	519
OOO	104	668
PPP	3037	ND
QQQ	258	485
RRR	278	2011
SSS	305	>3000
TTT	587	3299

[1257]

UUU	311	1425
VVV	224	1072
WWW	264	1266
XXX	270	1170

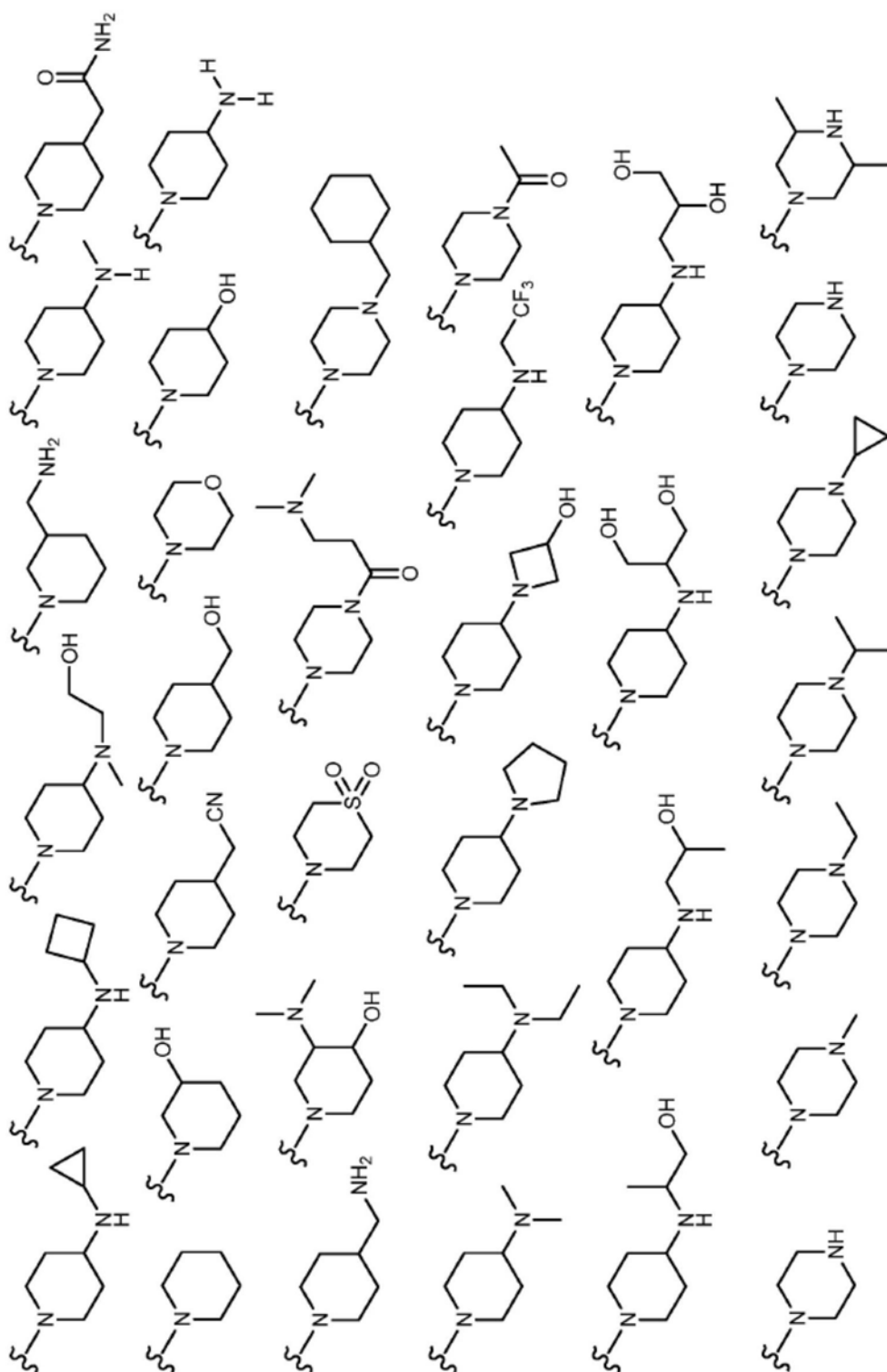


图1

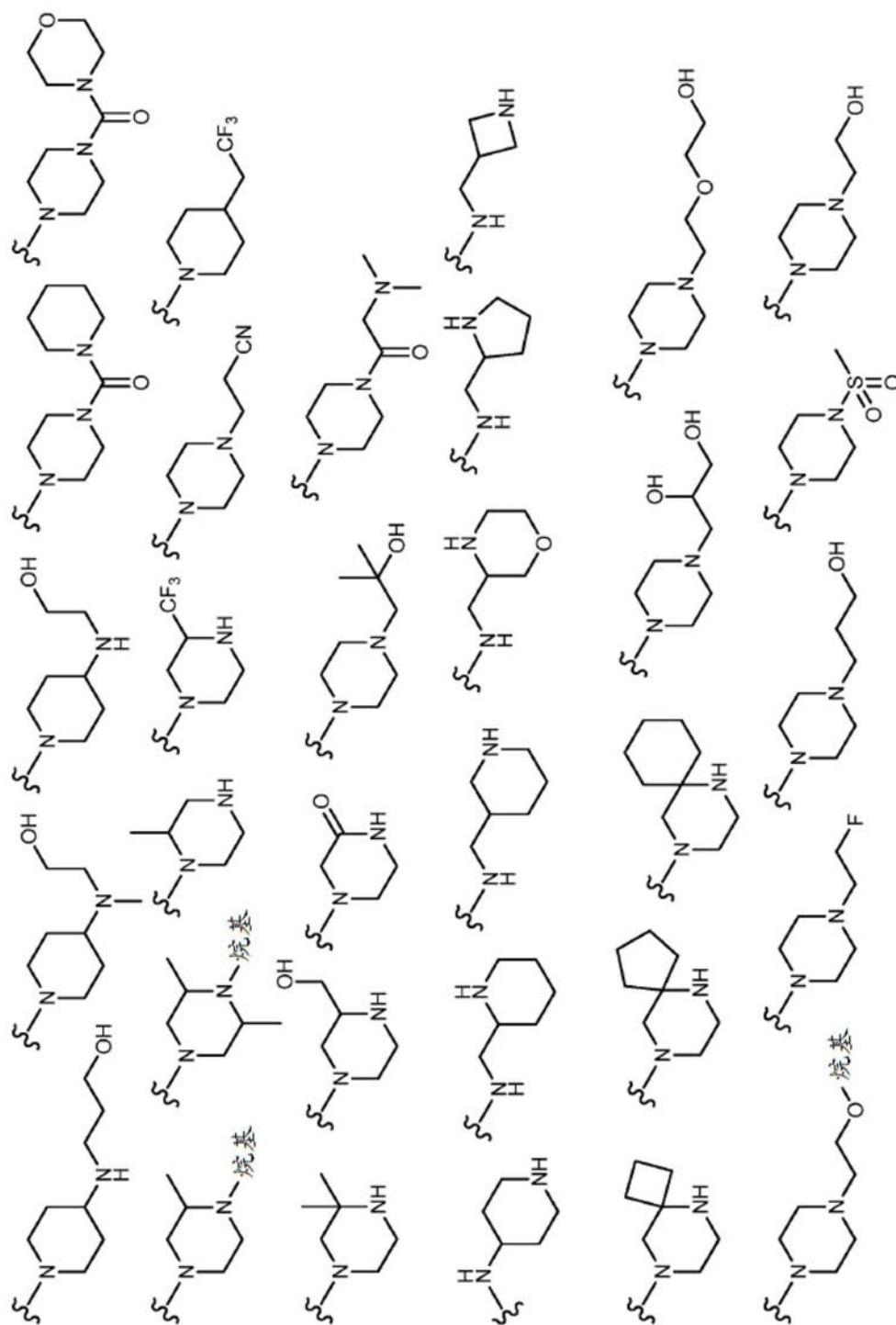


图2

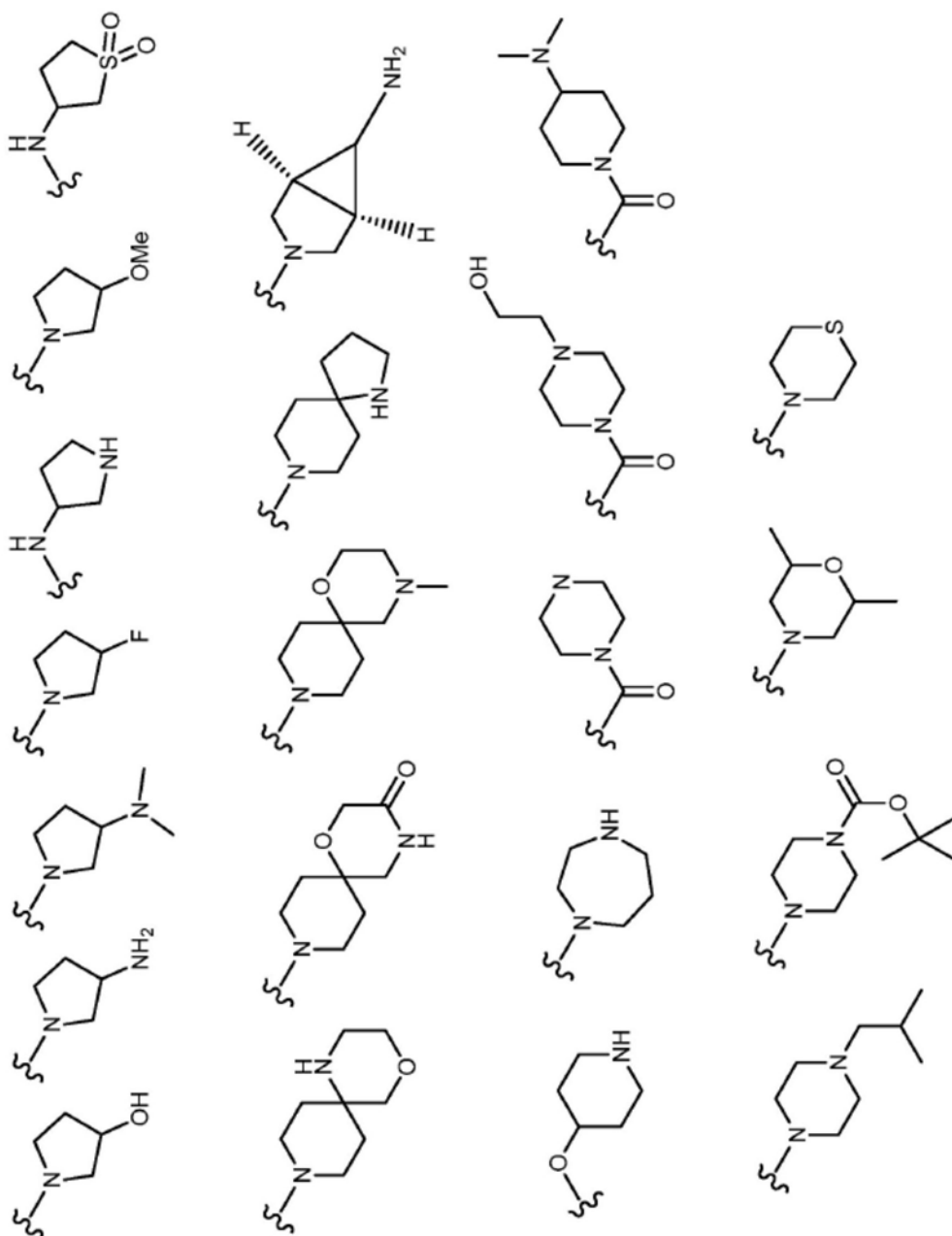


图3

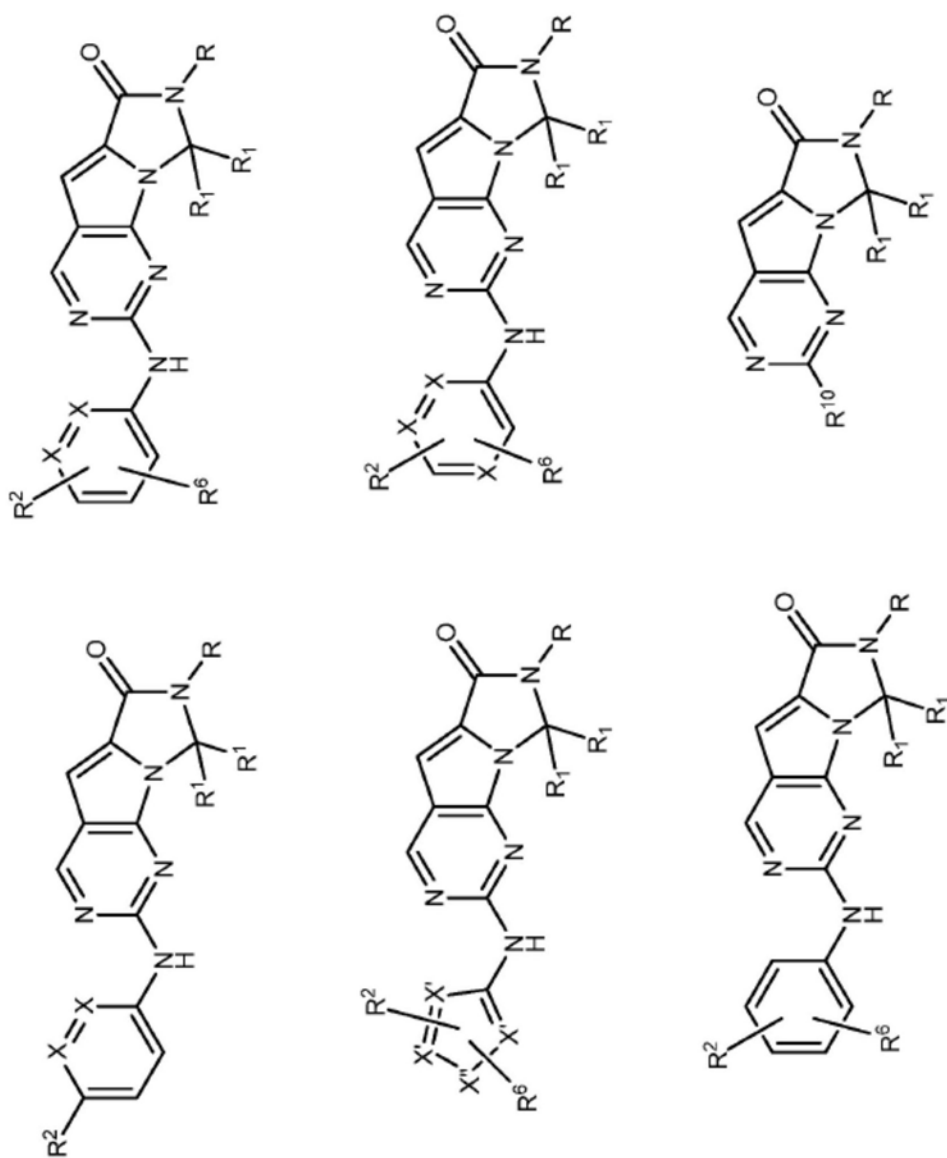


图4A

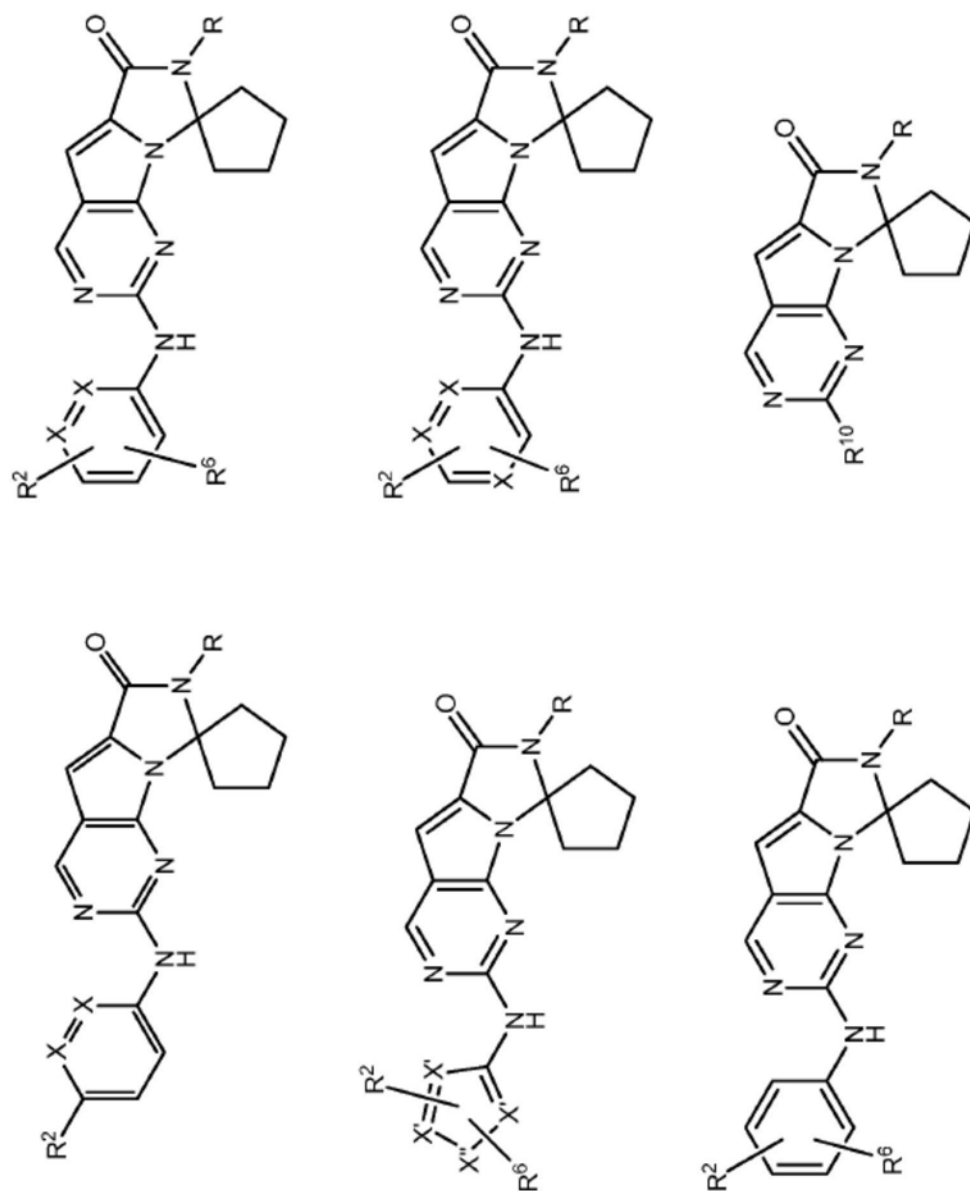


图4B

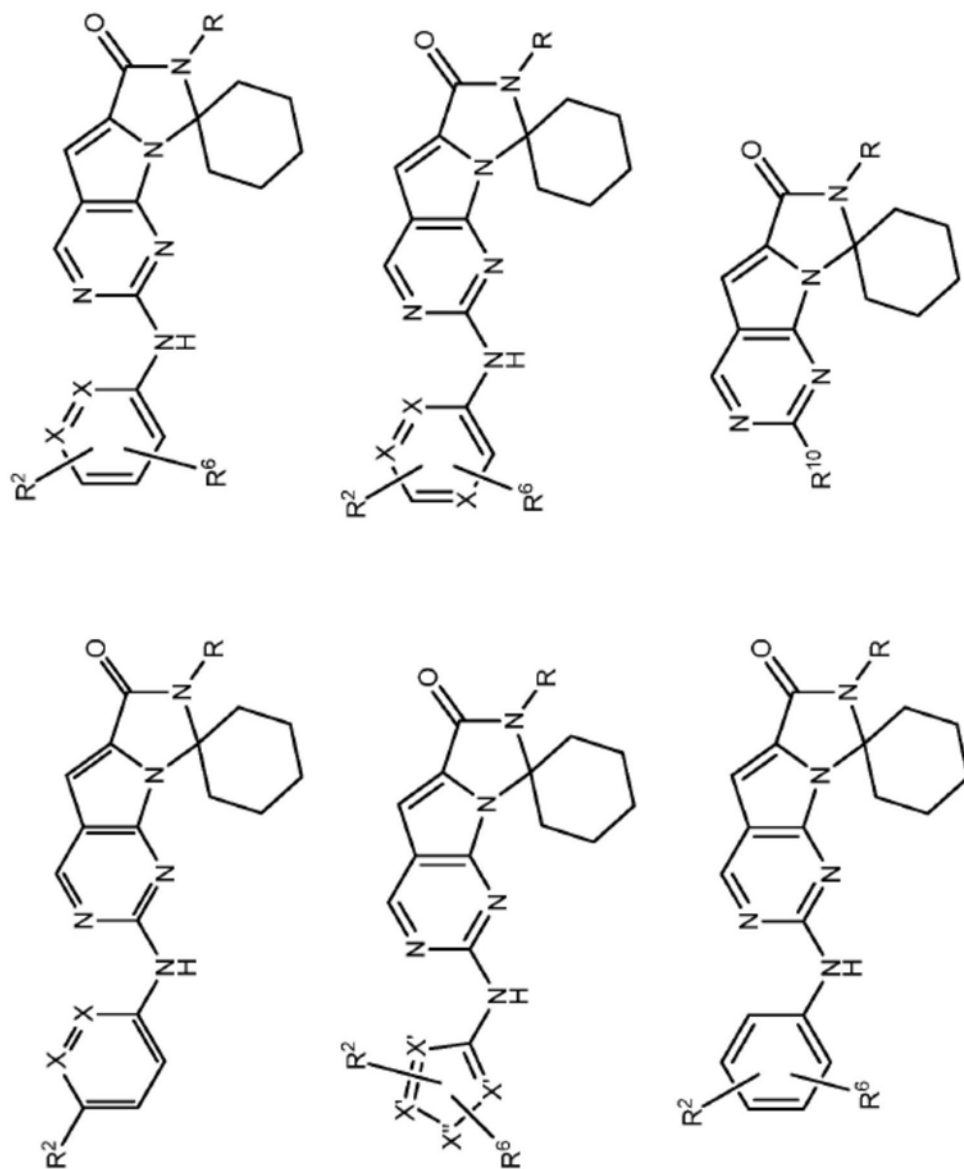


图4C

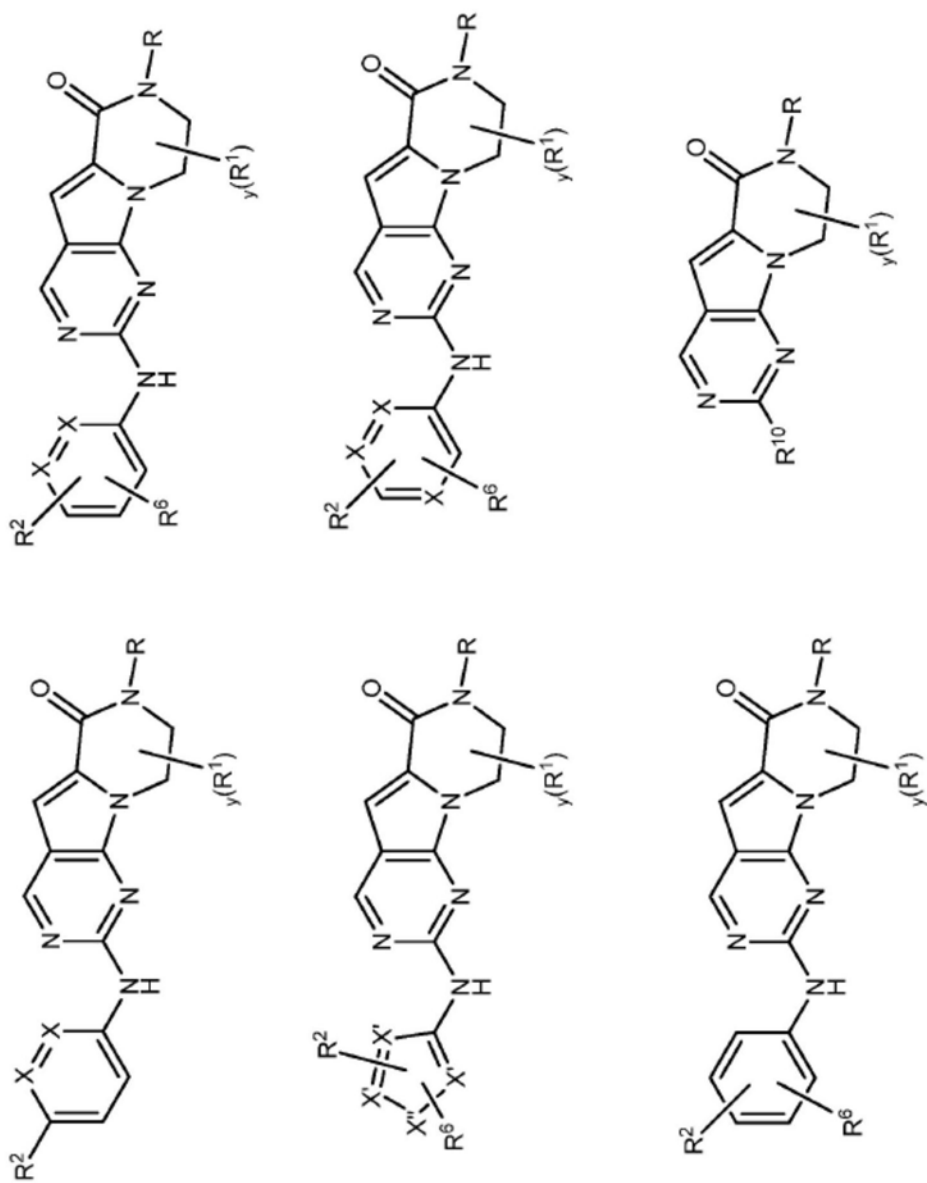


图5A

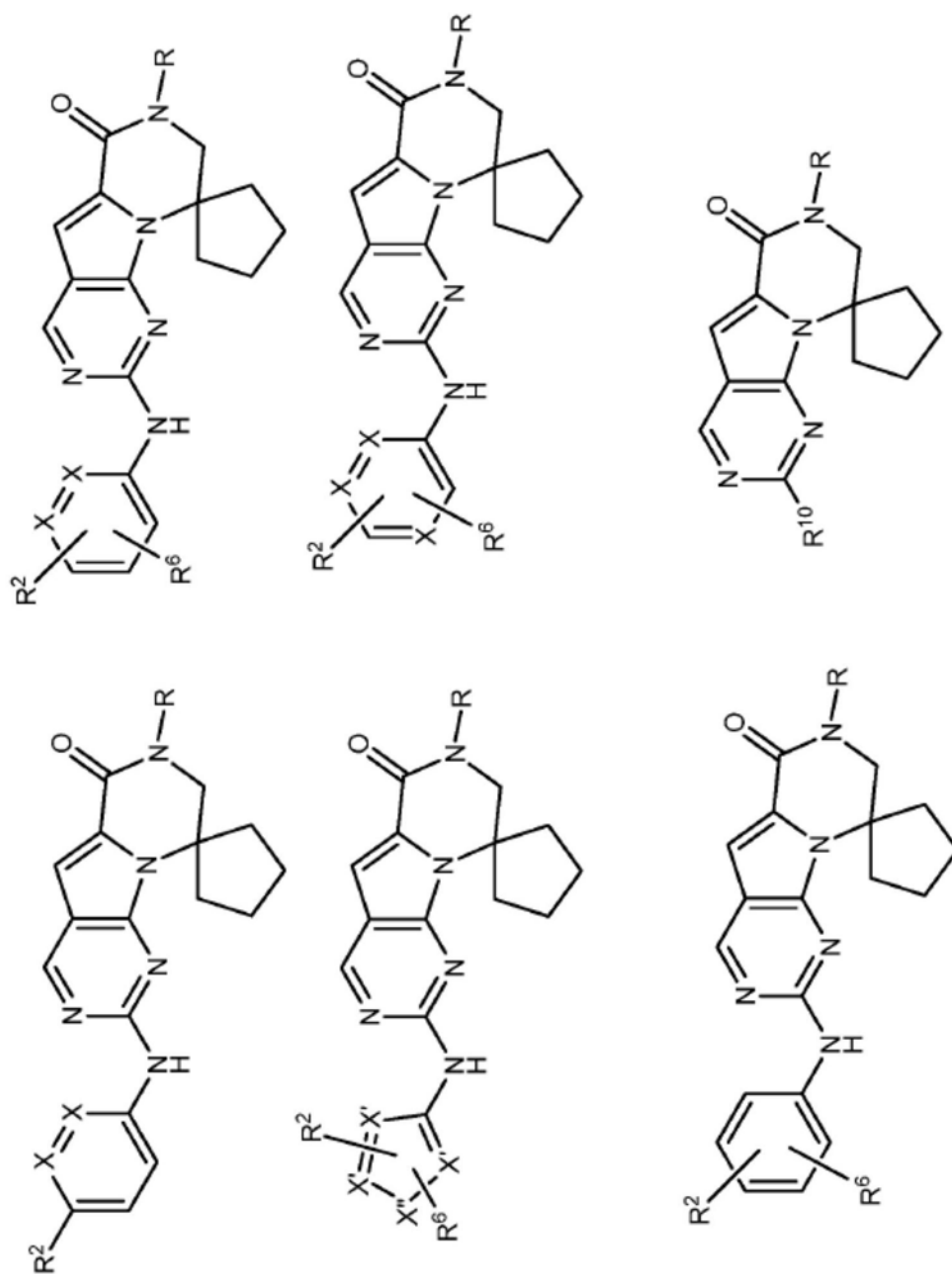


图5B

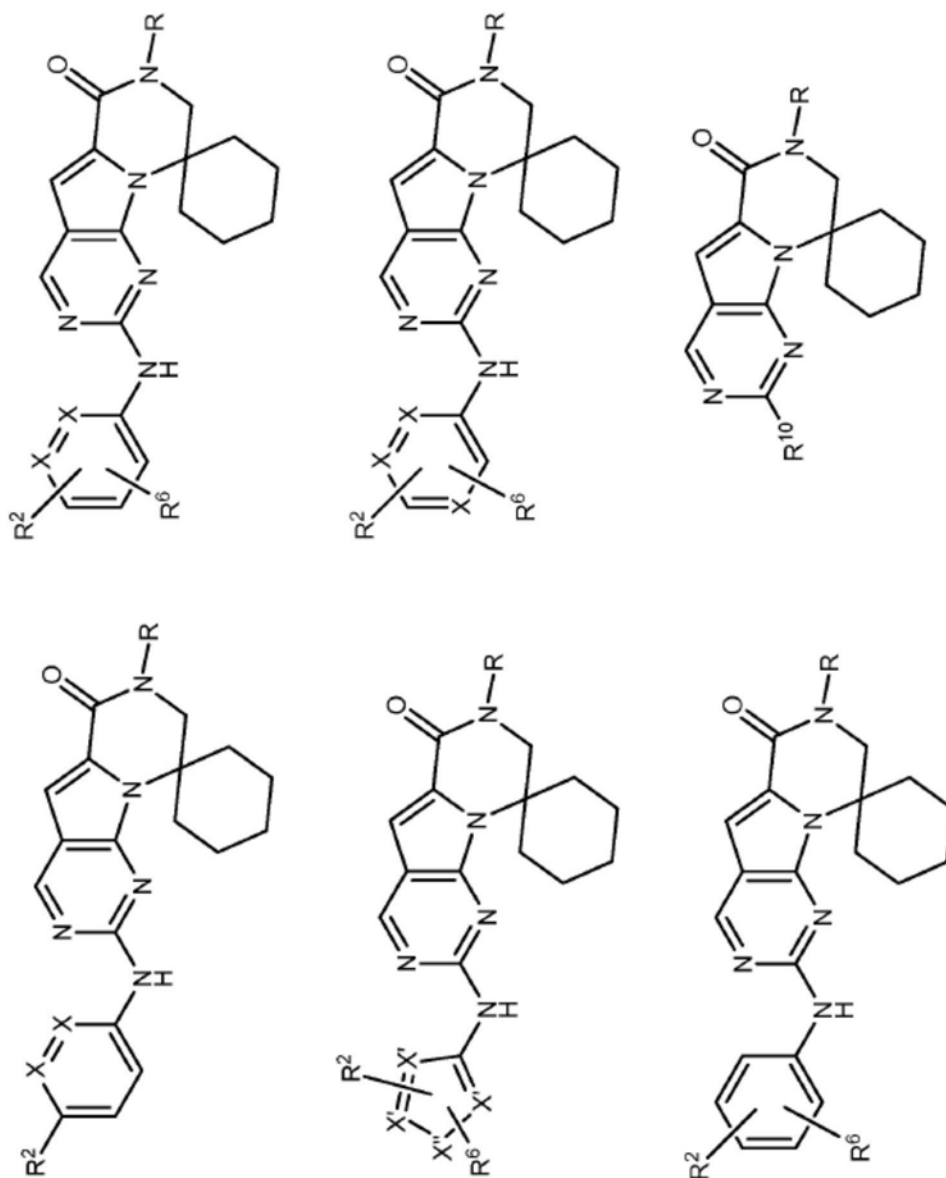


图5C

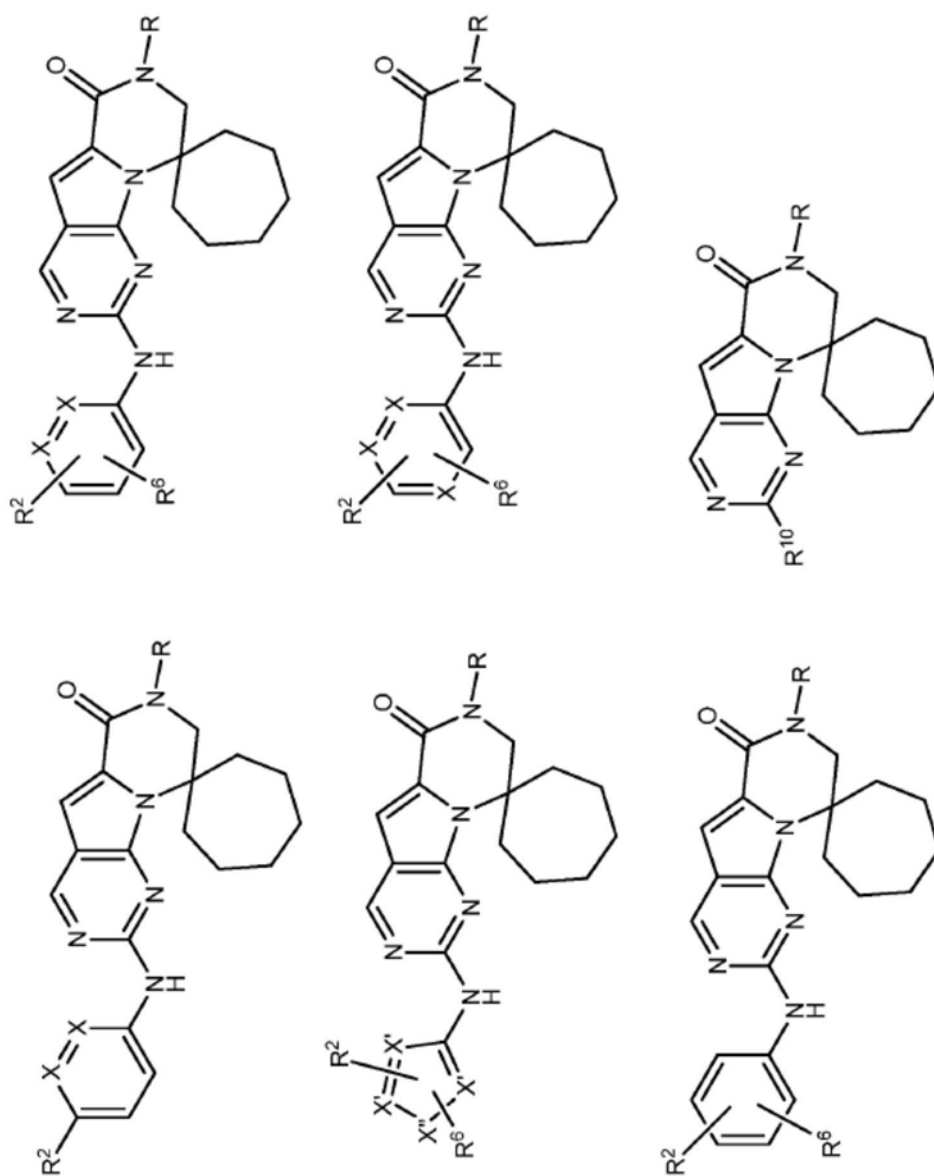


图5D

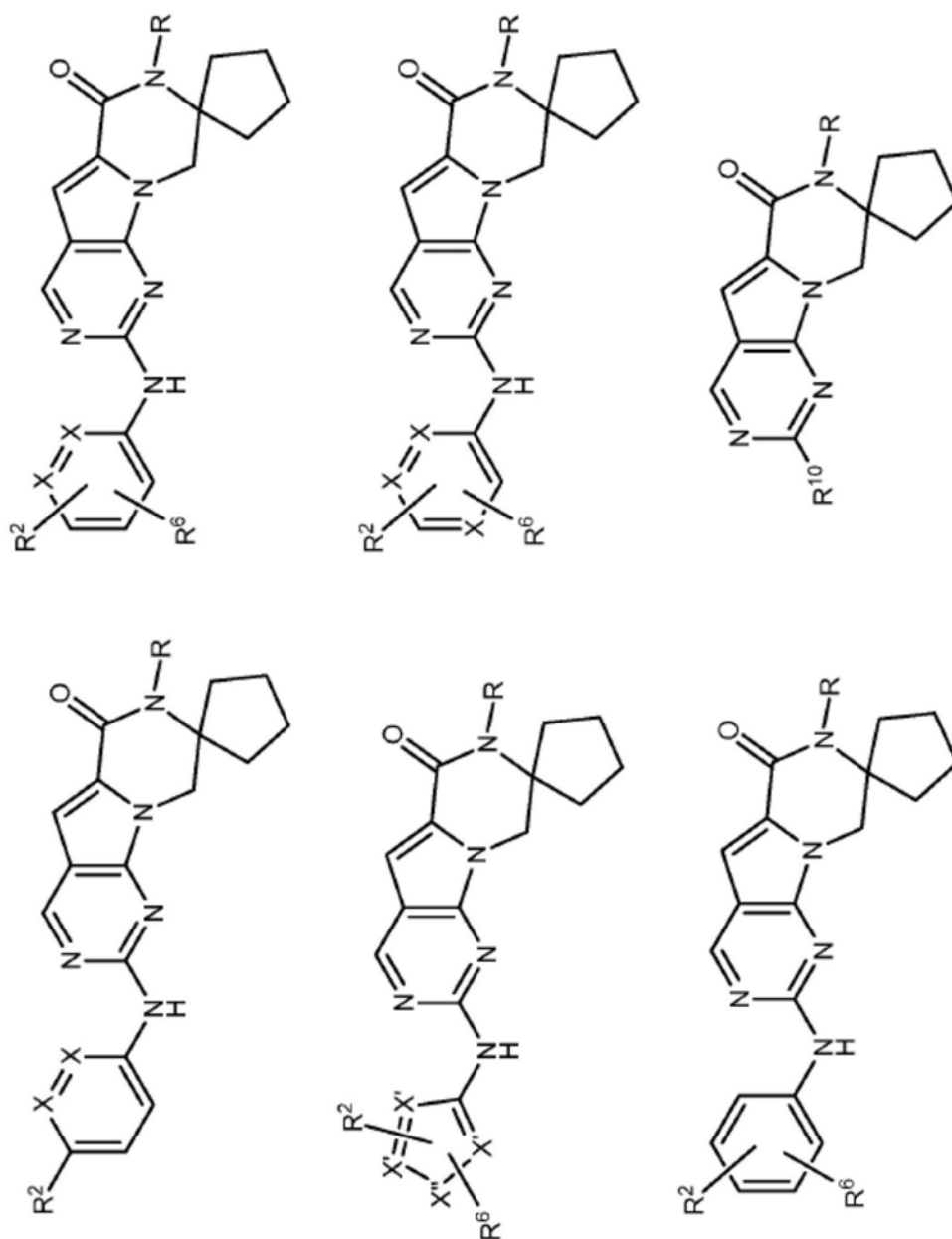


图6A

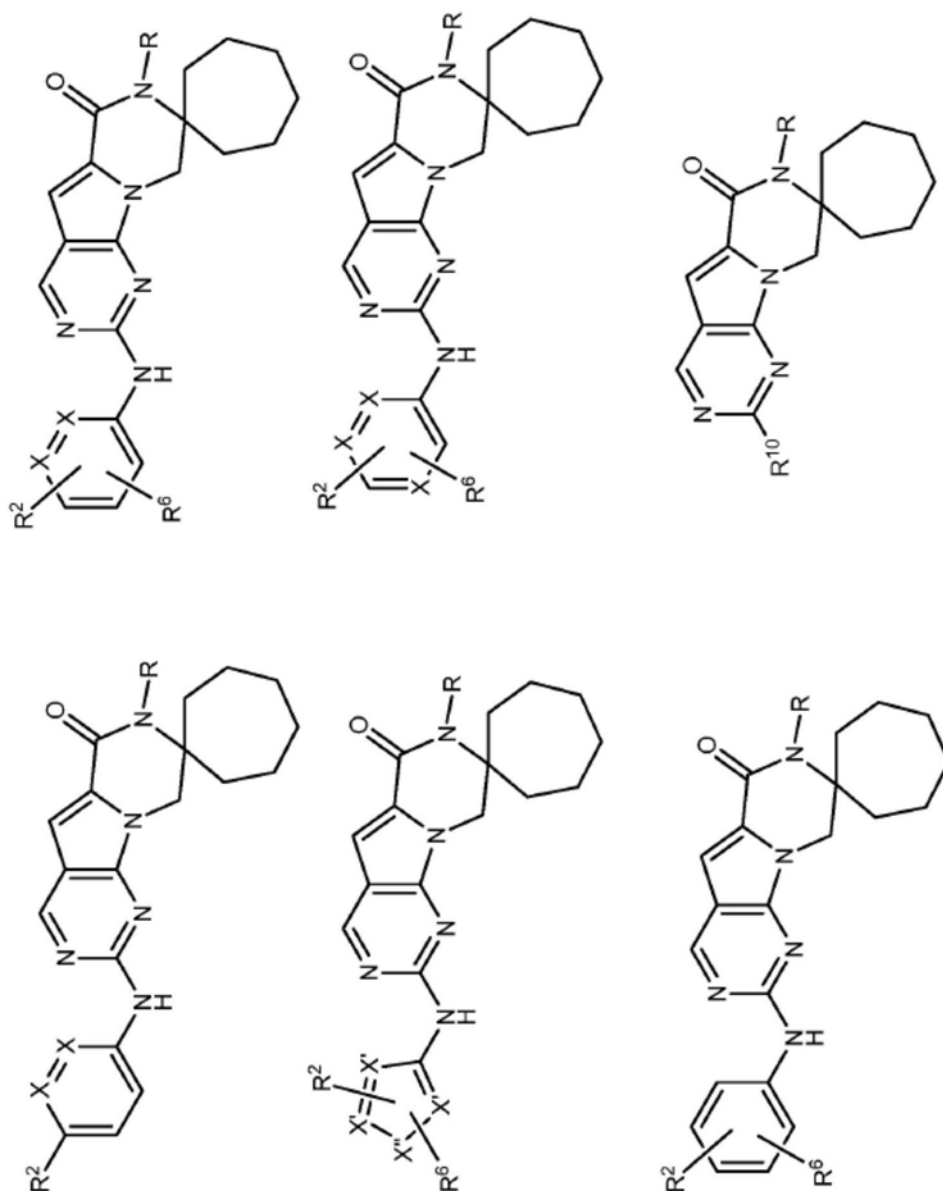


图6C

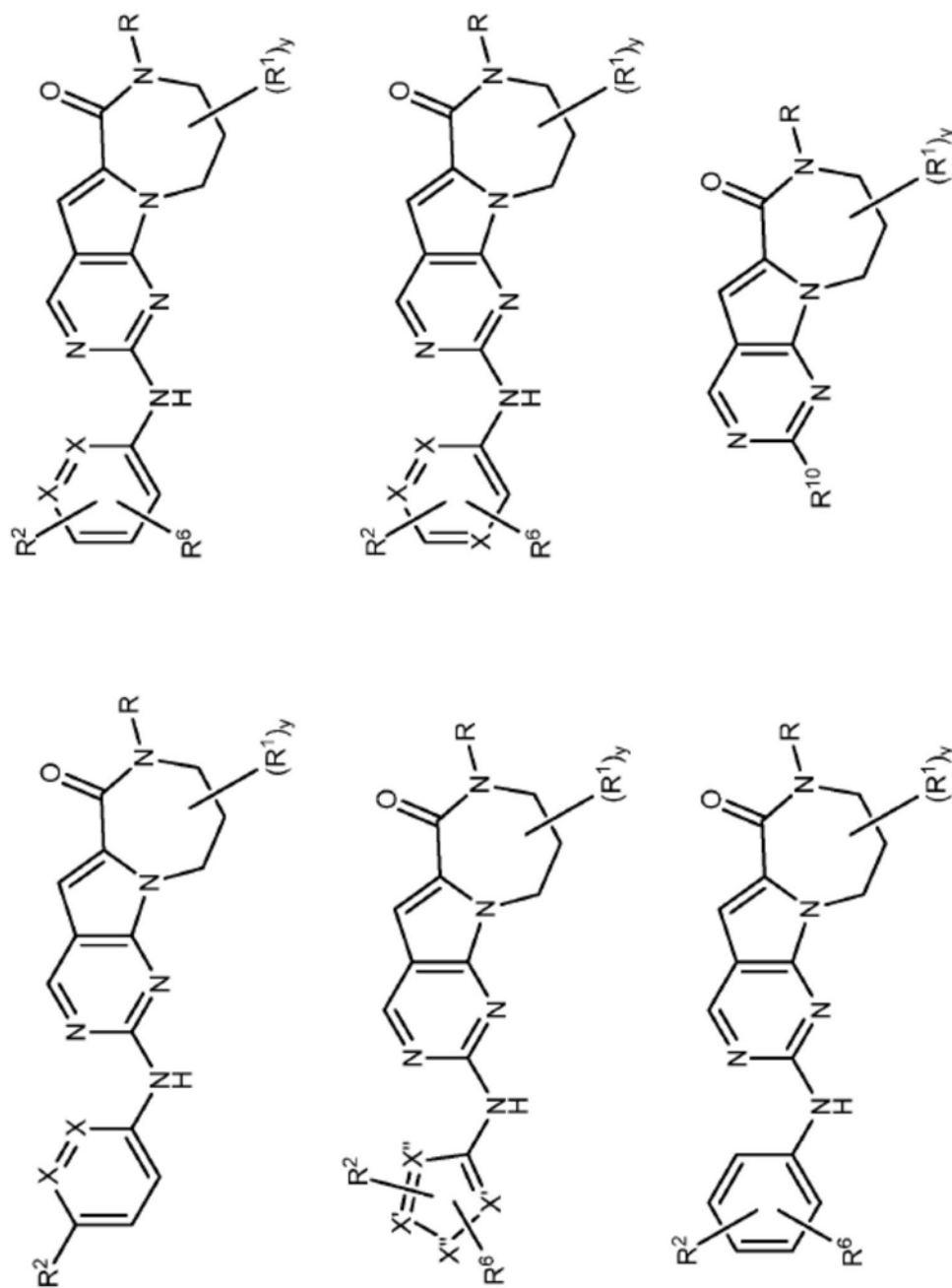


图7A

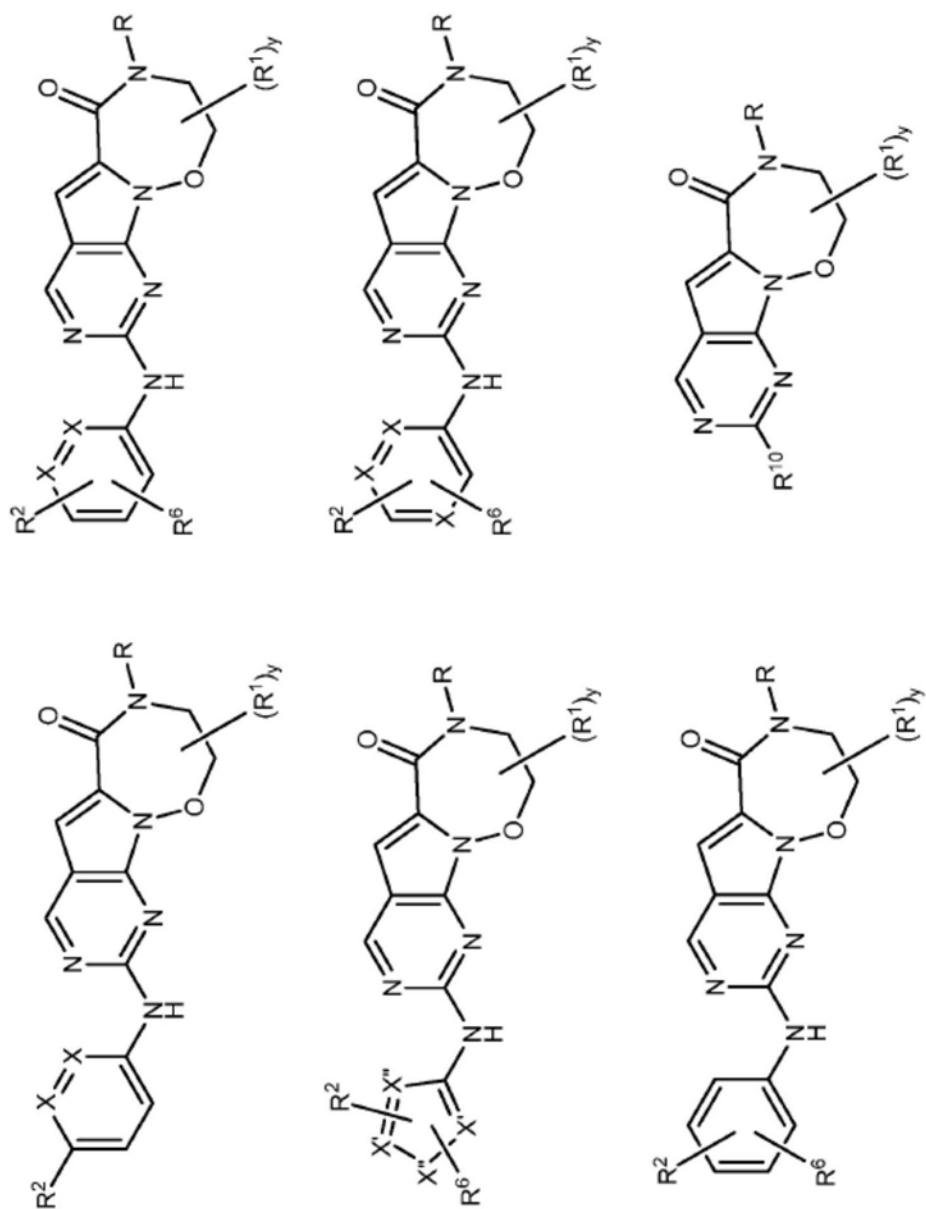


图7B

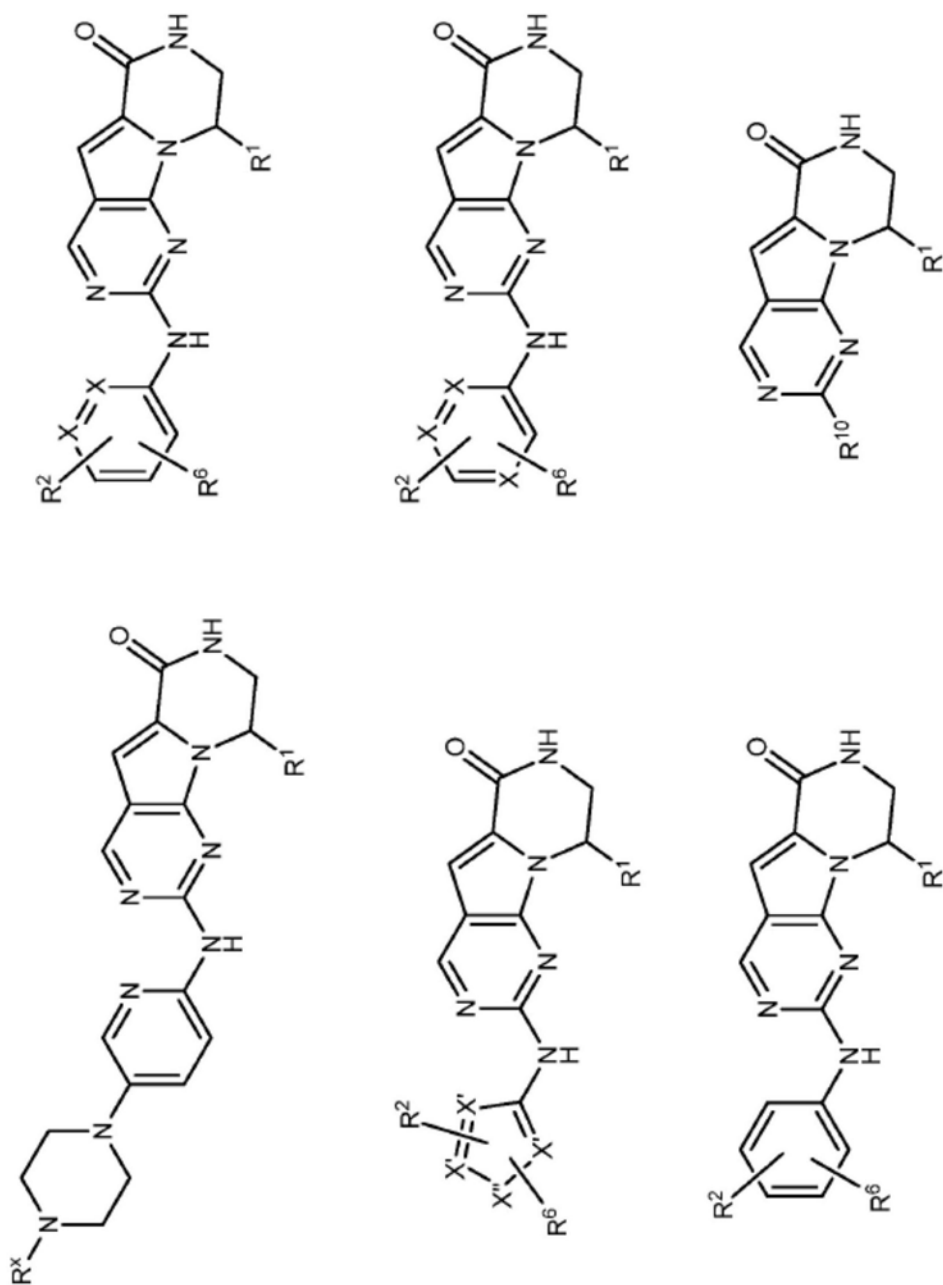


图8A

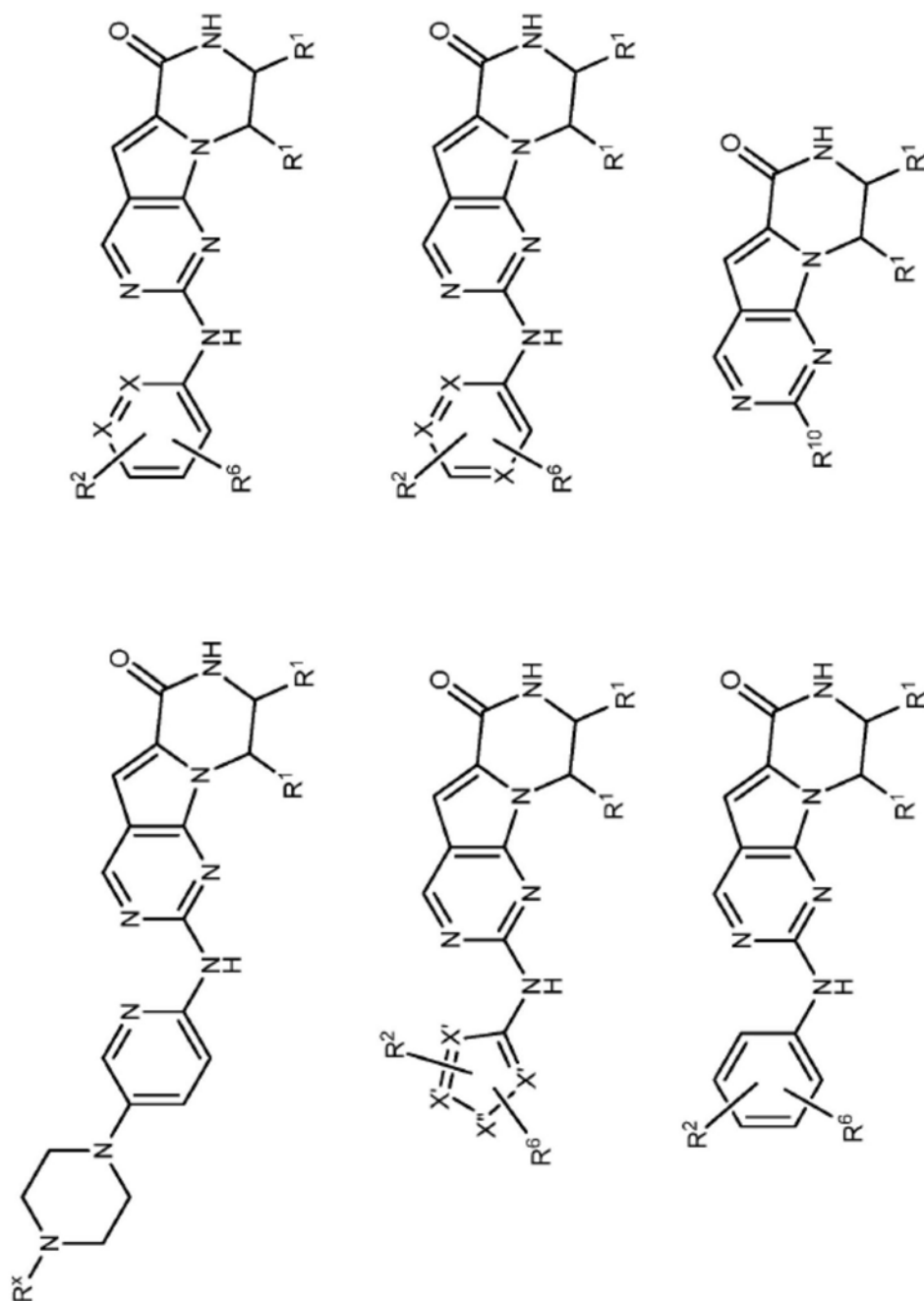


图8B

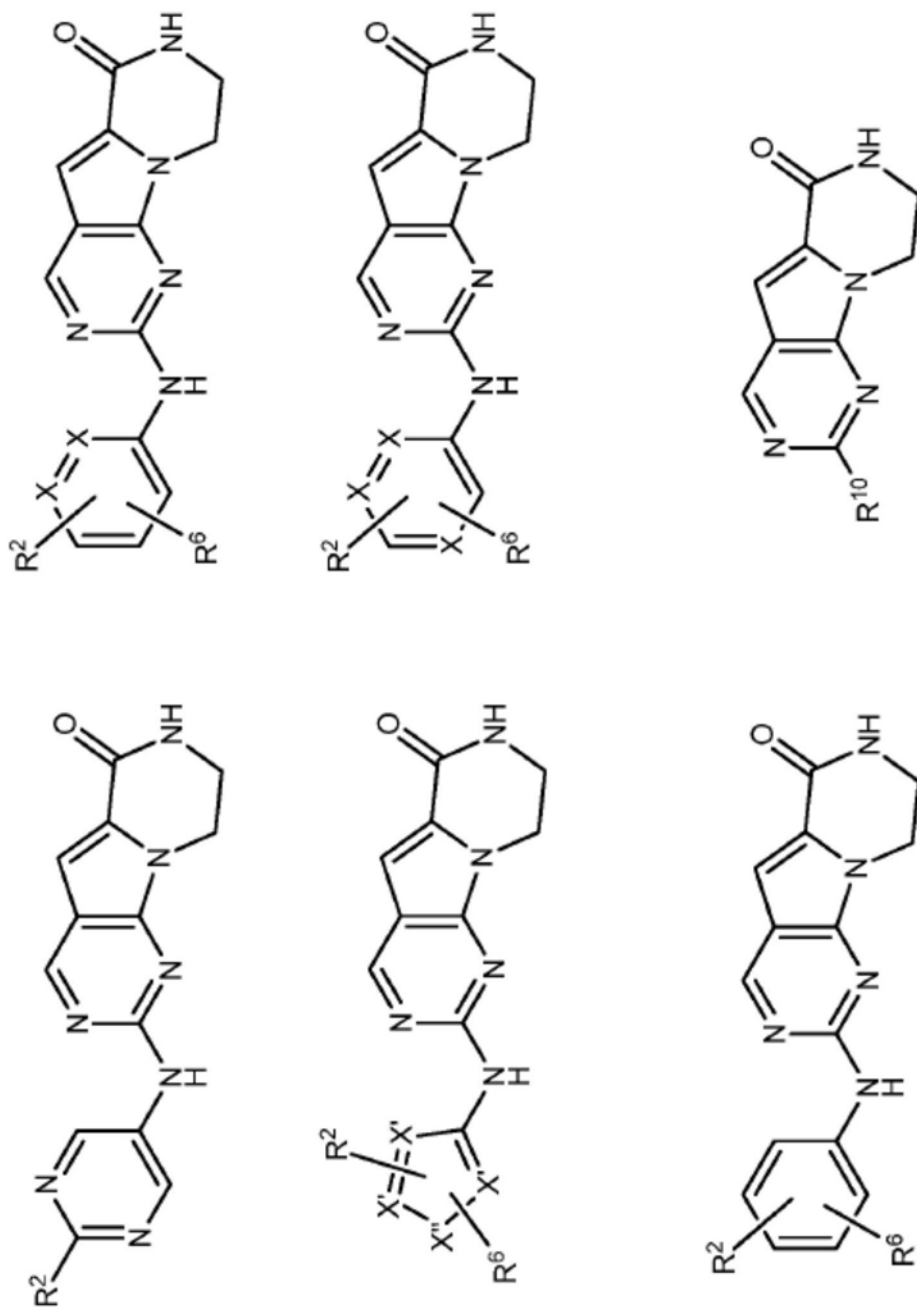


图8C

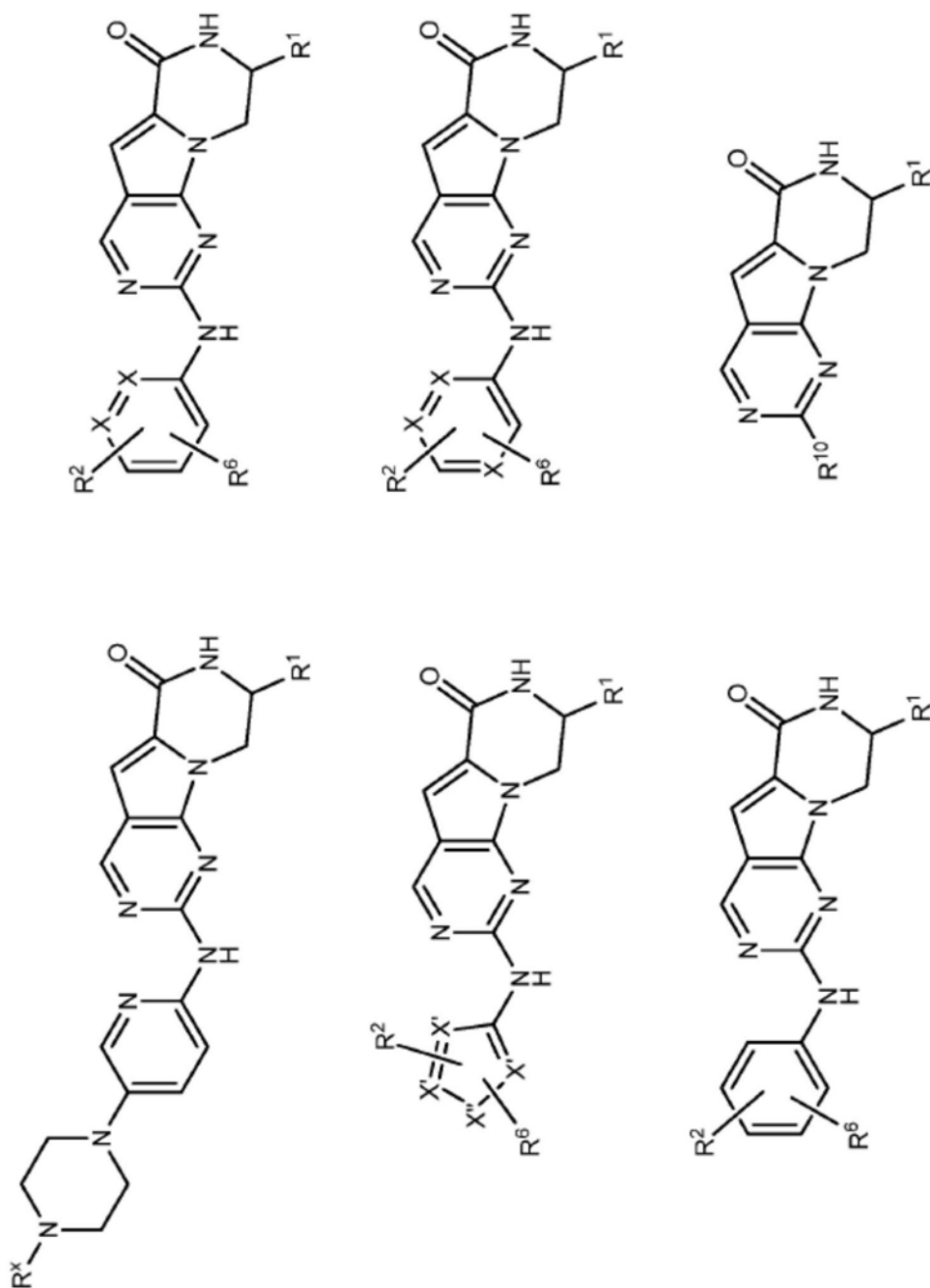


图8D

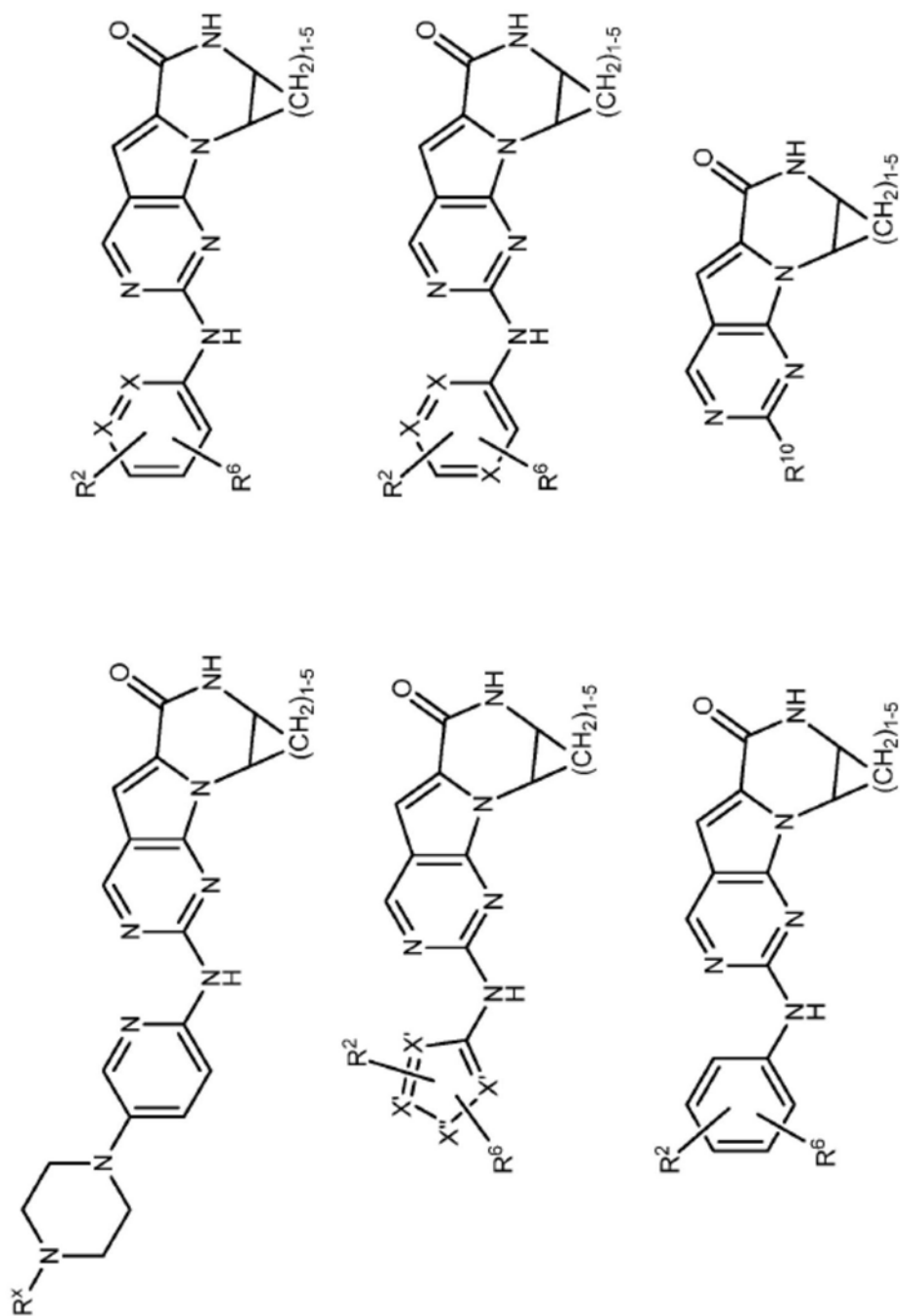


图8E

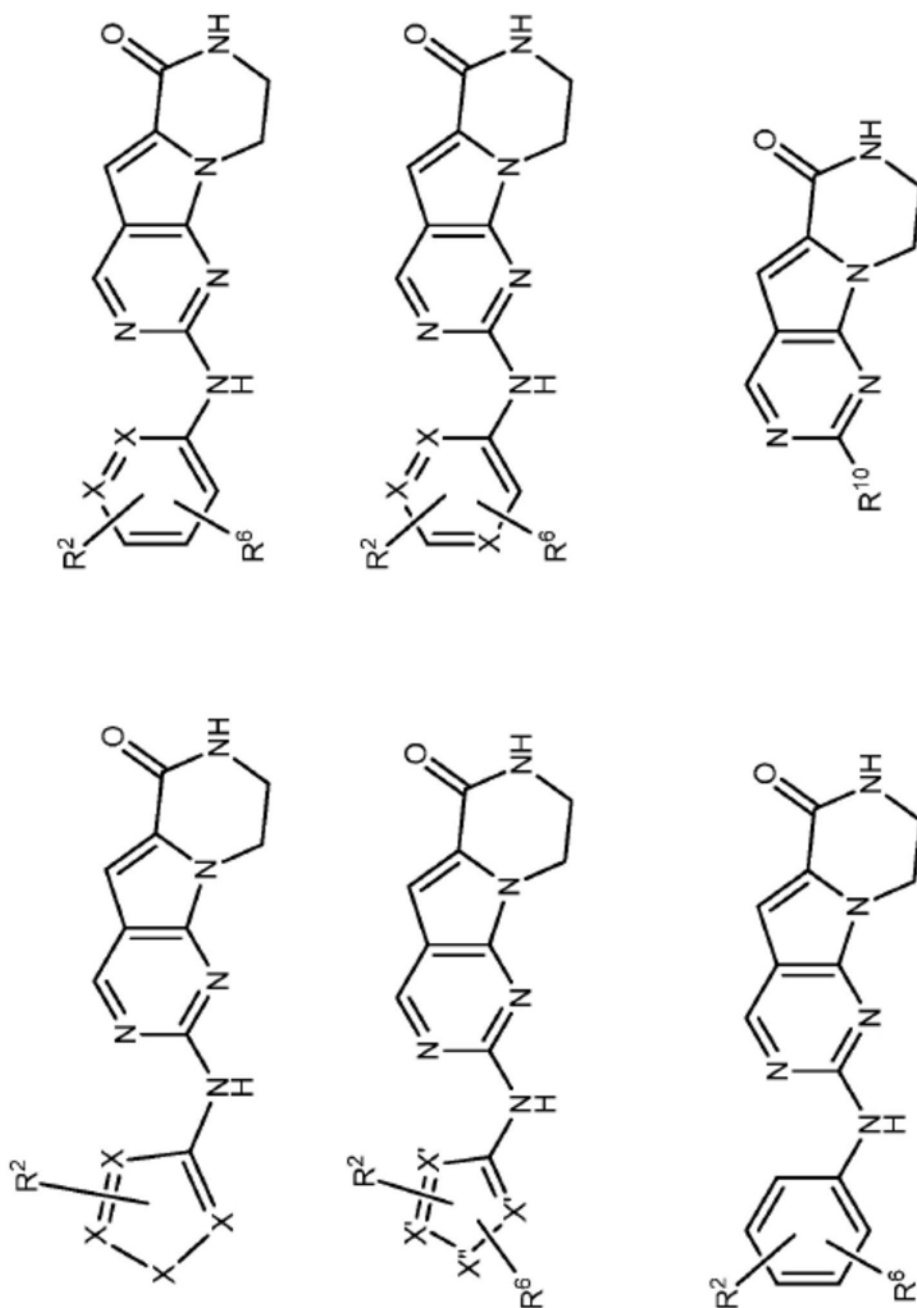


图8F

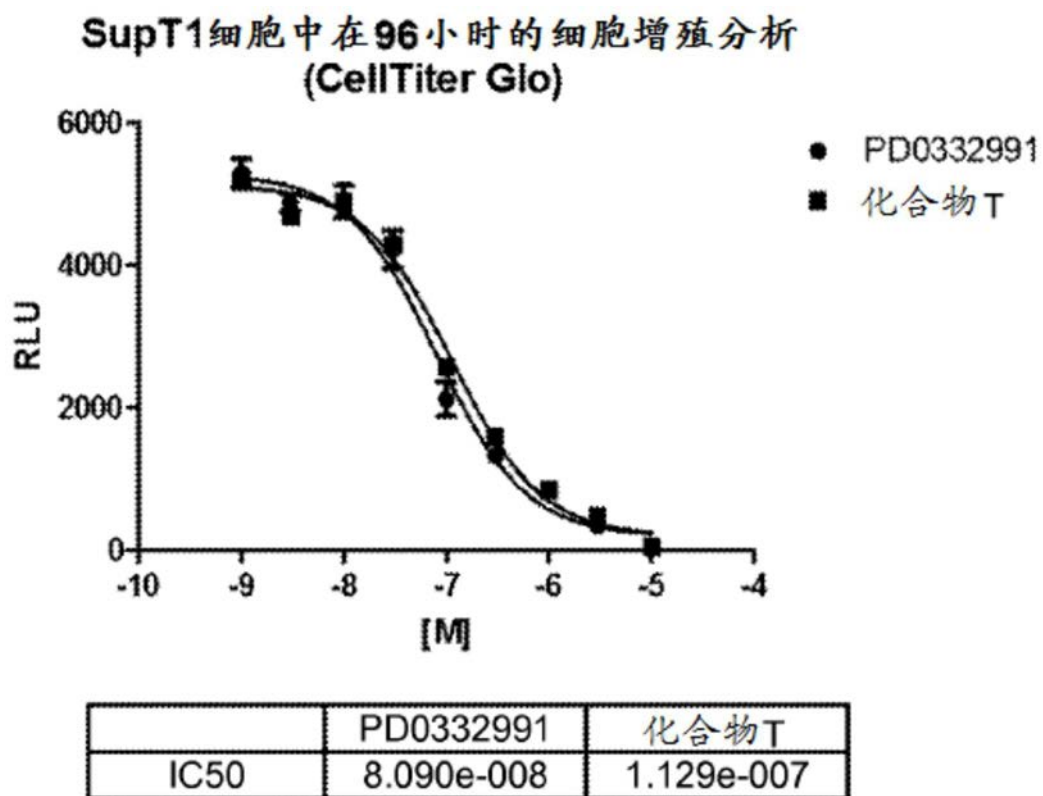
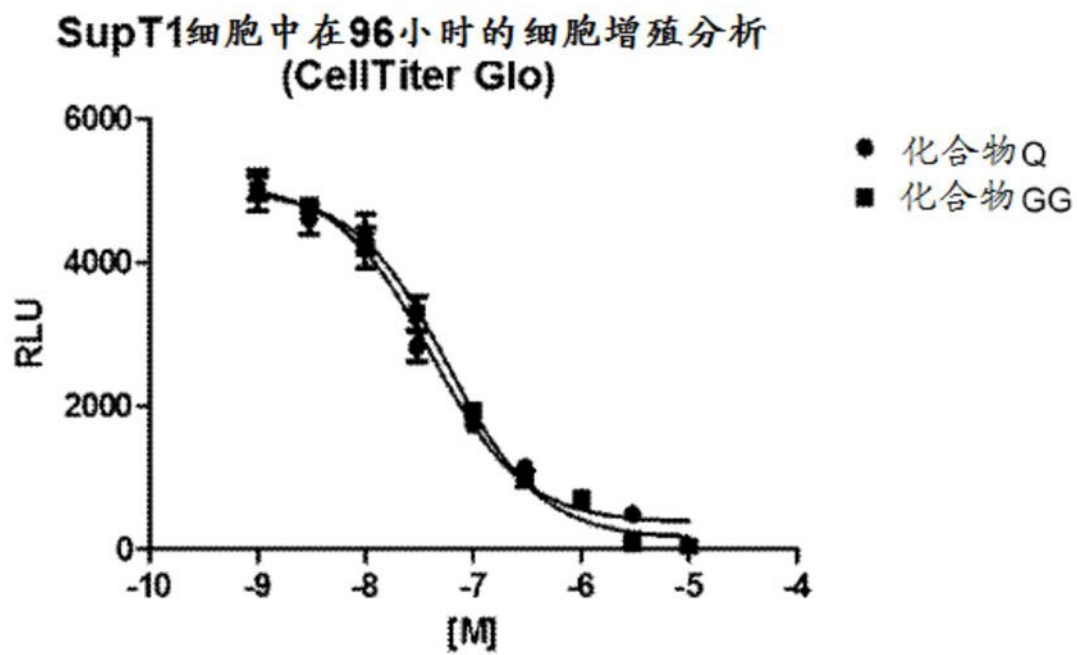


图9



	化合物Q	化合物GG
IC50	4.027e-008	5.745e-008

图10