



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105849099 B

(45)授权公告日 2020.01.17

(21)申请号 201480068849.0

D.施密特 D.K.温特 M.布拉德利

(22)申请日 2014.10.17

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

(65)同一申请的已公布的文献号

11105

申请公布号 CN 105849099 A

代理人 曹立莉

(43)申请公布日 2016.08.10

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

C07D 403/04(2006.01)

61/893,005 2013.10.18 US

C07D 401/04(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 471/04(2006.01)

2016.06.16

C07D 417/04(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

C07D 413/04(2006.01)

PCT/US2014/061232 2014.10.17

C07F 7/08(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61K 31/506(2006.01)

W02015/058140 EN 2015.04.23

A61P 35/00(2006.01)

(73)专利权人 达纳-法伯癌症研究所股份有限公司

(56)对比文件

地址 美国马萨诸塞州

WO 2014063068 A1,2014.04.24,

(72)发明人 N.格雷 T.张 S.西布拉特

WO 2007129195 A2,2007.11.15,

M.勒布朗 J.J.马里诺 J.摩尔

US 20090054392 A1,2009.02.26,

K.斯普罗特 M.A.西迪基

US 20120165309 A1,2012.06.28,

A.卡巴罗 T.米勒 S.罗伊

WO 2013074986 A1,2013.05.23,

审查员 刘广宇

权利要求书13页 说明书168页 附图8页

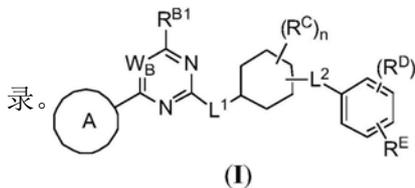
(54)发明名称

周期蛋白依赖性激酶7(CDK7)的多环抑制剂

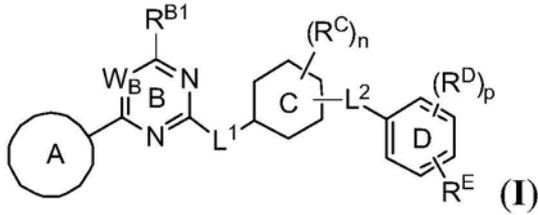
蛋白依赖性激酶(CDK)(例如,周期蛋白依赖性激酶7(CDK7),周期蛋白依赖性激酶12(CDK12)或周期蛋白依赖性激酶13(CDK13))的异常活性,并且因此,在该受试者中诱导细胞凋亡和/或抑制转

(57)摘要

本发明提供了新颖的具有化学式(I)的化合物,以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、前药以及组合物。也提供了涉及本发明的化合物或组合物的方法和试剂盒,用于在受试者中治疗或预防增生性疾病(例如,癌症(例如,白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌、尤因氏肉瘤、骨肉瘤、脑癌、成神经细胞瘤、肺癌)、良性肿瘤、血管发生、炎性疾病、自发炎性疾病以及自身免疫性疾病)。使用本发明的化合物或组合物对患有增生性疾病的受试者的治疗可以抑制激酶的异常活性,例如周期

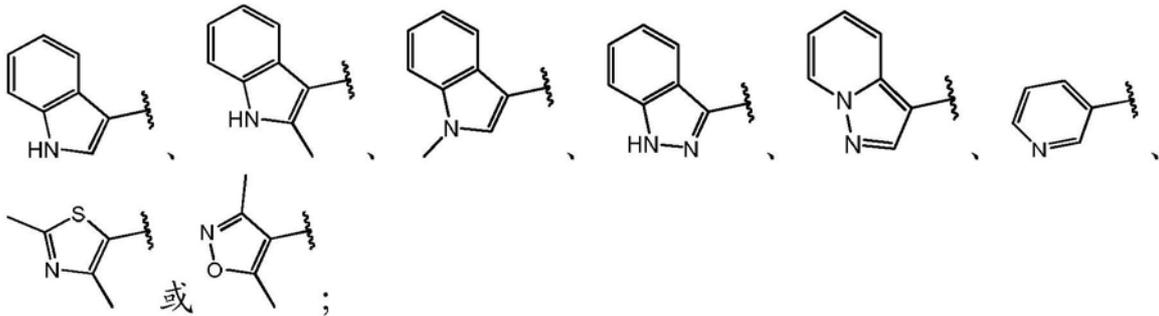


1. 式 (I) 化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

环A选自:



R^{B1} 为氢或卤素;

W_B 是 CR^{B2} , 其中 R^{B2} 选自氢、卤素、-CN、未取代的 C_{1-6} 烷基、或未取代的 C_3 碳环基;

L^1 是 $-N(R^{L1})-$, 其中 R^{L1} 的每个实例独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 烷基;

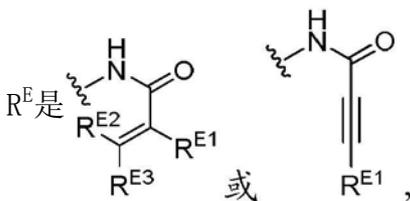
L^2 是 $-N(R^{L2})C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^{L2})-$ 、 $-N(R^{L2})-(C_{1-2}$ 亚烷基) $-$ 、 $-N(R^{L2})-$ 或 $-NH-S(O)_2-$, 其中 R^{L2} 独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 烷基;

R^C 的每个实例选自卤素、 $-OR^{C1}$ 或未取代的 C_{1-6} 烷基, 其中 R^{C1} 的每个实例独立地为氢或未取代的 C_{1-6} 烷基, 或者两个 R^C 基团一起形成 3-至 10-元杂环基或稠合至 R^C 基团所连接的环的 C_3-C_8 碳环基;

n 是 0、1 或 2;

R^D 的每个实例独立地选自卤素或未取代的 C_{1-4} 烷基;

p 是 0 或 1;



其中 R^{E1} 选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、卤素、未取代

的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{2-6} 烯基、未取代的 C_{2-6} 炔基、未取代的 C_{3-10} 碳环基、未取代的 3-至 10-元杂环基、未取代的 C_6 、 C_{10} 或 C_{14} 芳基、未取代的 5-至 10-元杂芳基、-CN、 $-CH_2OR^{E1a}$ 、 $-CH_2N(R^{E1a})_2$ 、 $-CH_2SR^{E1a}$ 、 $-OR^{E1a}$ 、 $-N(R^{E1a})_2$ 、 $-Si(R^{E1a})_3$ 以及 $-SR^{E1a}$, 其中 R^{E1a} 的每次出现独立地选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{2-6} 烯基、未取代的 C_{2-6} 炔基、未取代的 C_{3-10} 碳环基、未取代的 3-至 10-元杂环基、未取代的 C_6 、 C_{10} 或 C_{14} 芳基以及未取代的 5-至 10-元杂芳基、或两个 R^{E1a} 基团连接形成未取代的 3-至 10-元杂环;

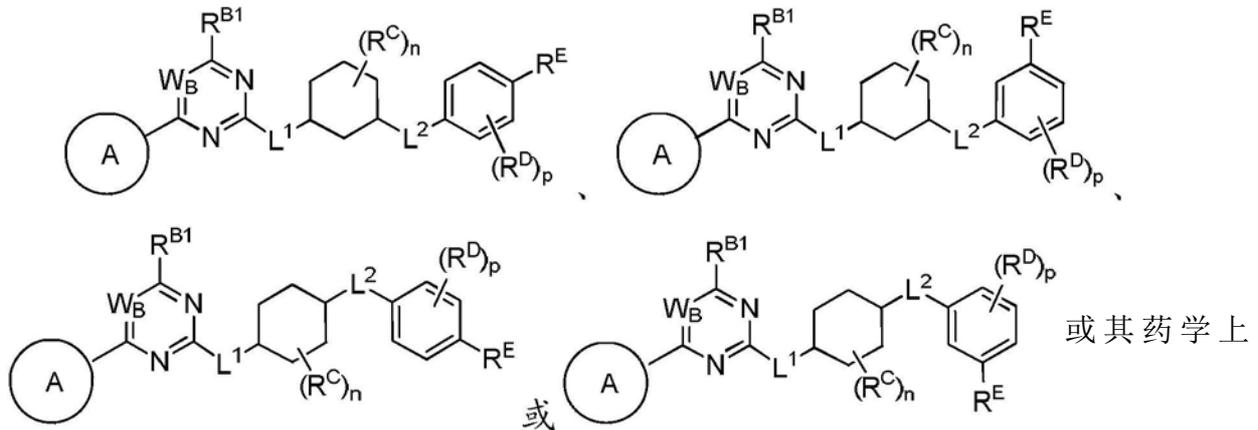
R^{E2} 选自氢、卤素、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{2-6} 烯基、未取代的 C_{2-6} 炔基、未取代的 C_{3-10} 碳环基、未取代的 3-至 10-元杂环基、未取代的 C_6 、 C_{10} 或 C_{14} 芳基、未取代的 5-至 10-元杂

芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{\text{E}2\text{a}}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{\text{E}2\text{a}})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}^{\text{E}2\text{a}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{E}2\text{a}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{E}2\text{a}})_2$ 以及 $-\text{SR}^{\text{E}2\text{a}}$,其中 $\text{R}^{\text{E}2\text{a}}$ 的每次出现独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{2-6} 烯基、未取代的 C_{2-6} 炔基、未取代的 C_{3-10} 碳环基、未取代的3-至10-元杂环基、未取代的 C_6 、 C_{10} 或 C_{14} 芳基以及未取代的5-至10-元杂芳基、或两个 $\text{R}^{\text{E}2\text{a}}$ 基团连接形成未取代的3-至10-元杂环;且

$\text{R}^{\text{E}3}$ 选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{2-6} 烯基、未取代的 C_{2-6} 炔基、未取代的 C_{3-10} 碳环基、未取代的3-至10-元杂环基、未取代的 C_6 、 C_{10} 或 C_{14} 芳基、未取代的5-至10-元杂芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{\text{E}3\text{a}}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{\text{E}3\text{a}})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}^{\text{E}3\text{a}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{E}3\text{a}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{E}3\text{a}})_2$ 以及 $-\text{SR}^{\text{E}3\text{a}}$,其中 $\text{R}^{\text{E}3\text{a}}$ 的每次出现独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{2-6} 烯基、未取代的 C_{2-6} 炔基、未取代的 C_{3-10} 碳环基、未取代的3-至10-元杂环基、未取代的 C_6 、 C_{10} 或 C_{14} 芳基以及未取代的5-至10-元杂芳基,或两个 $\text{R}^{\text{E}3\text{a}}$ 基团连接形成未取代的3-至10-元杂环;

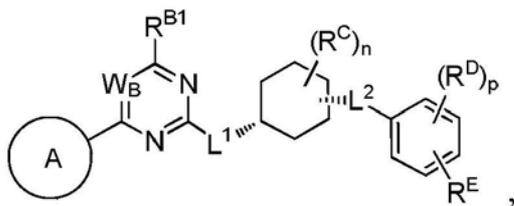
任选地, $\text{R}^{\text{E}1}$ 和 $\text{R}^{\text{E}3}$ 、或 $\text{R}^{\text{E}2}$ 和 $\text{R}^{\text{E}3}$ 、或 $\text{R}^{\text{E}1}$ 和 $\text{R}^{\text{E}2}$ 连接形成未取代的 C_3 - C_{10} 碳环或未取代的3-至10-元杂环。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中该化合物为选自下式的化合物:



可接受的盐,其中所述变量如权利要求1所定义。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中该化合物具有化学式:



或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中 $\text{R}^{\text{B}2}$ 是氯、氟、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、环丙基或 $-\text{CN}$ 。

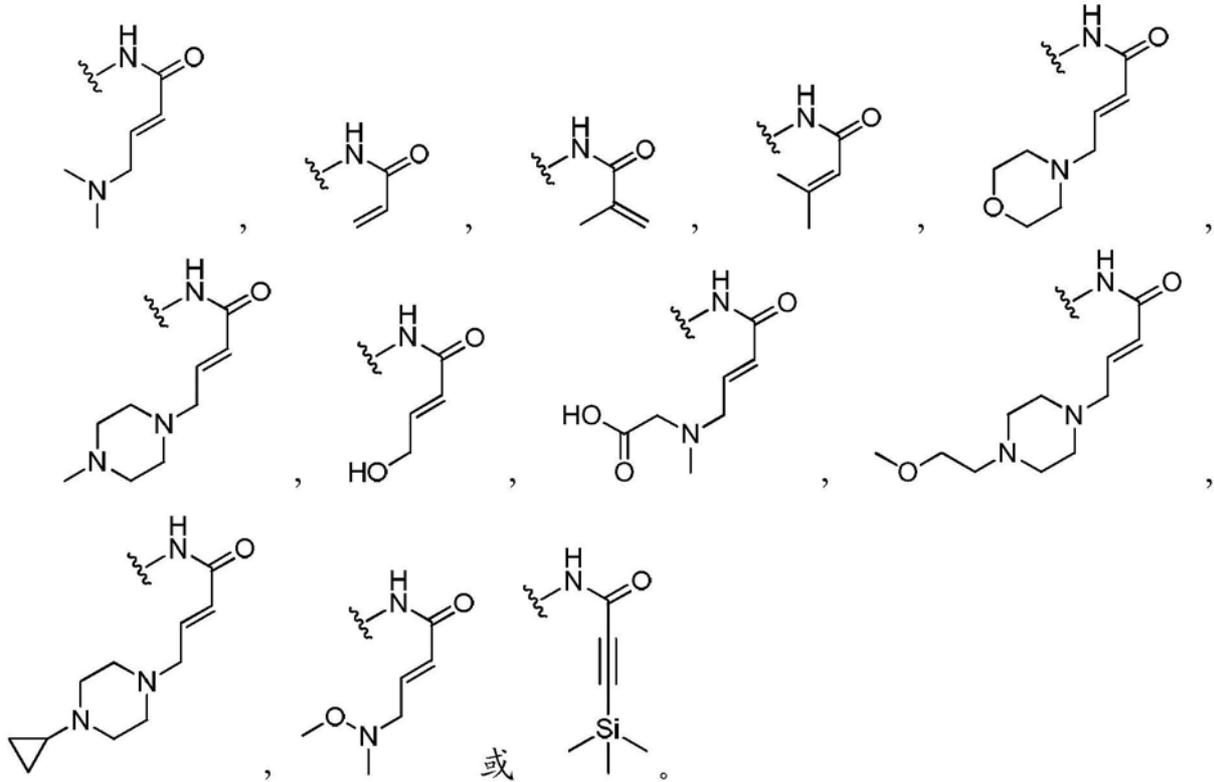
5. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中 R^{C} 的每个实例独立地是氟或 $-\text{OH}$,或者

环C和 R^{C} 的所有实例一起形成: 其中用“2”标记的碳原子与

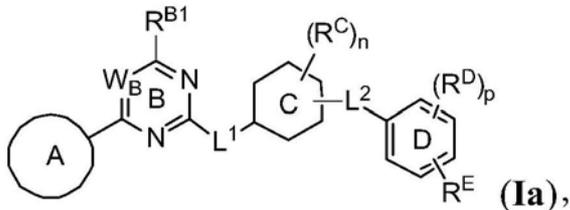
L¹连接并且用“3”标记的碳原子与L²连接。

6. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中R^D的每个实例独立地是氟。

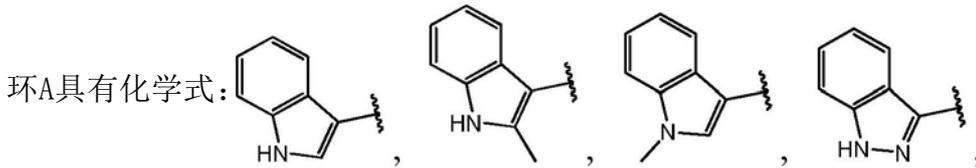
7. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中R^E具有化学式:



8. 根据权利要求1所述的化合物,其中该化合物具有化学式(Ia):



或其药学上可接受的盐,其中:



W_B是CR^{B2},其中R^{B2}是卤素,未取代的3-元碳环基,或-CN;

R^{B1}是氢;

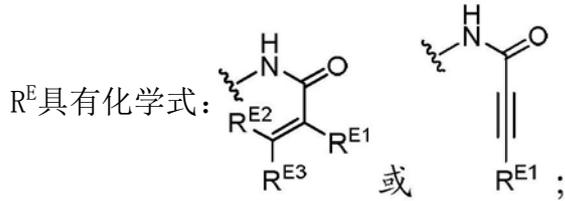
L¹是-NH-;

R^C的每个实例独立地是卤素、-OR^{C1}或未取代的C₁₋₆烷基,其中R^{C1}的每个实例独立地是氢

或未取代的C₁₋₆烷基,或两个R^C一起形成未取代的C₃₋₈碳环基;

L²是-NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -NH(C₁₋₂亚烷基)-或-NH-;

R^D的每个实例独立地是卤素;



R^{E1}的每个实例独立地是氢或未取代的C₁₋₆烷基;

R^{E2}是氢、或未取代的C₁₋₆烷基;且

R^{E3}是氢、或未取代的C₁₋₆烷基。

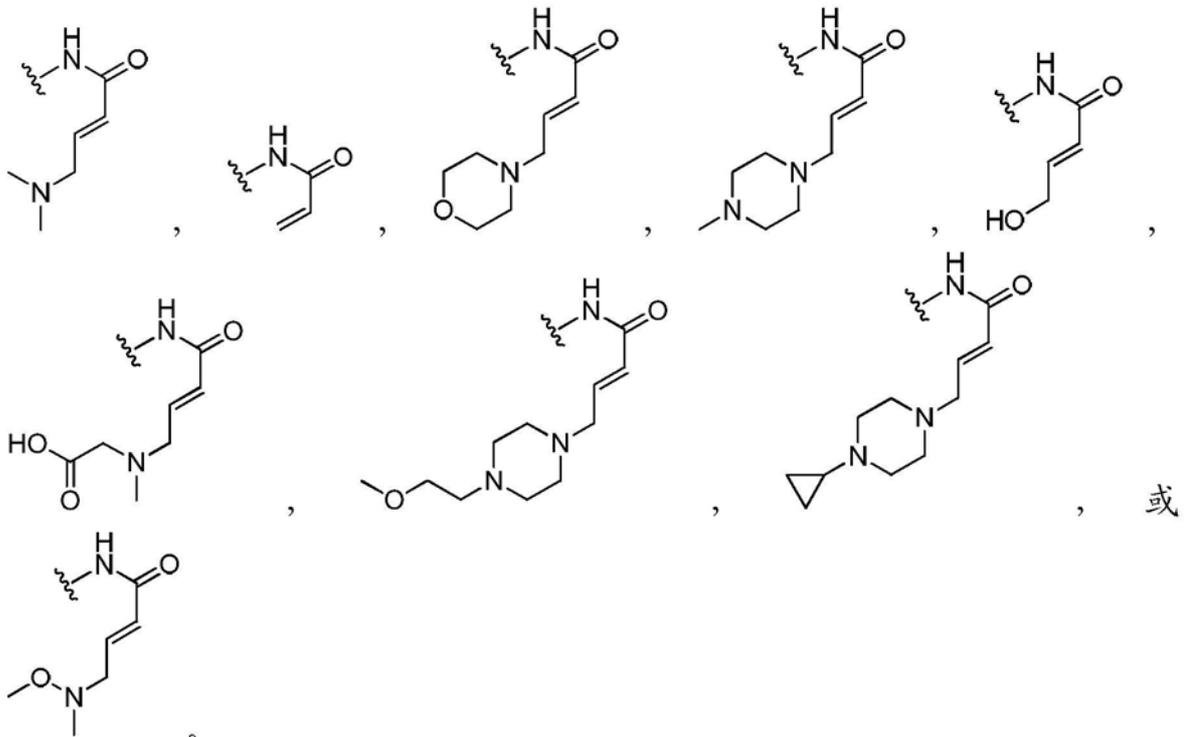
9. 根据权利要求8所述的化合物,其中W_B是CR^{B2}并且R^{B2}是氯、环丙基或-CN。

10. 根据权利要求8或9所述的化合物,其中R^C的每个实例独立地是氟、-OH或-CH₃,或者

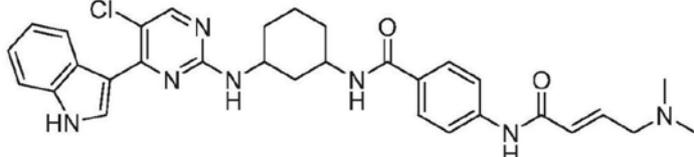
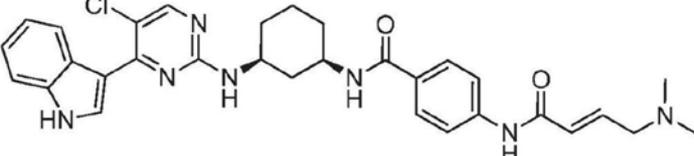
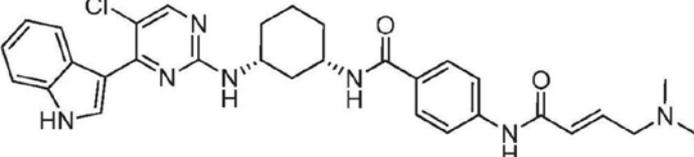
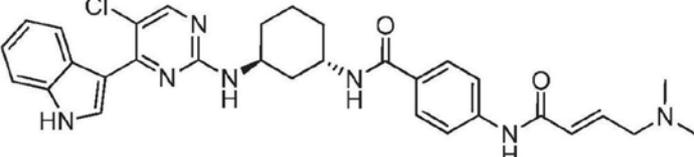
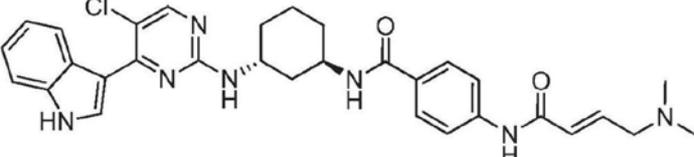
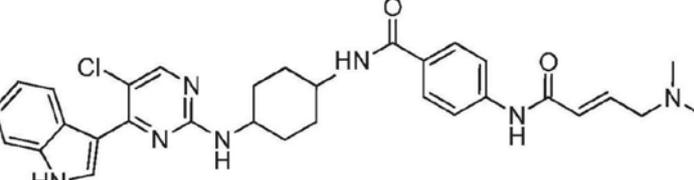
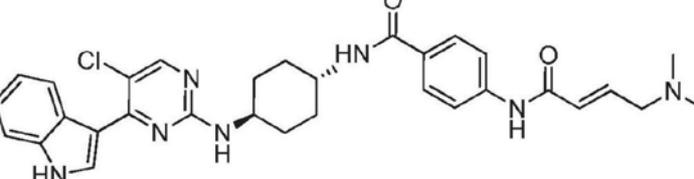
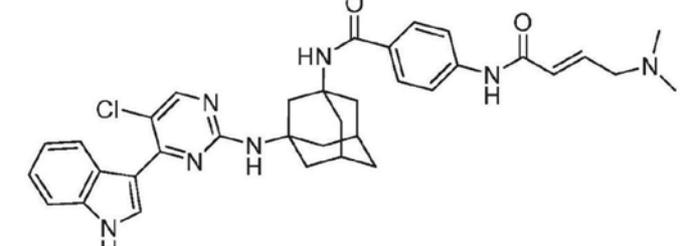
环C和R^C的所有实例一起形成 其中用“2”标记的碳原子与L¹连接并且用“3”标记的碳原子与L²连接。

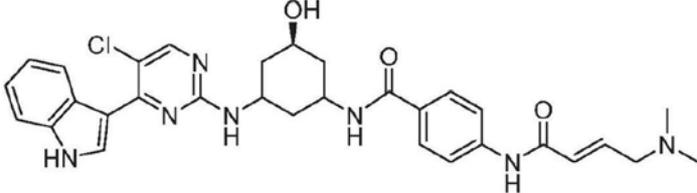
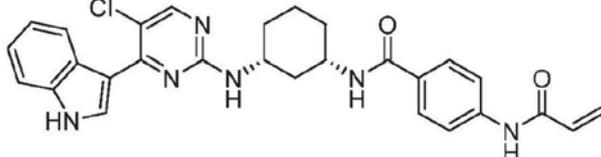
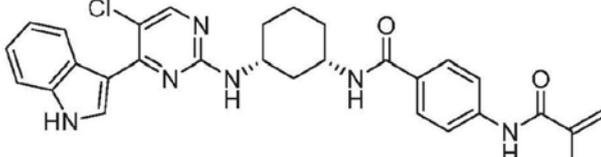
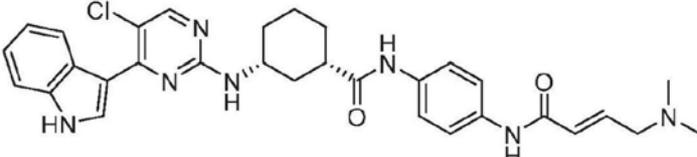
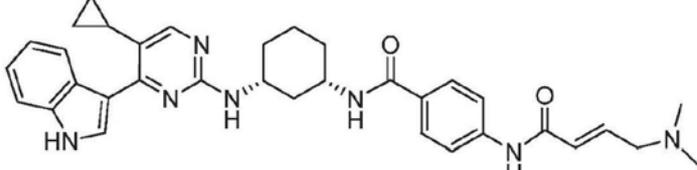
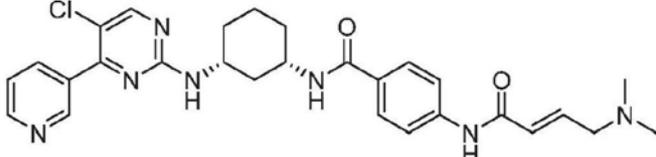
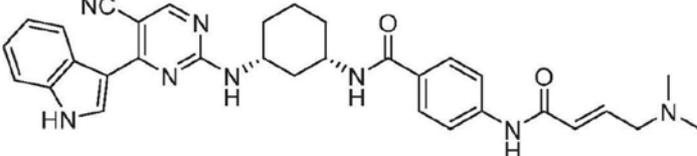
11. 根据权利要求8或9所述的化合物,其中R^D的每个实例独立地是氟。

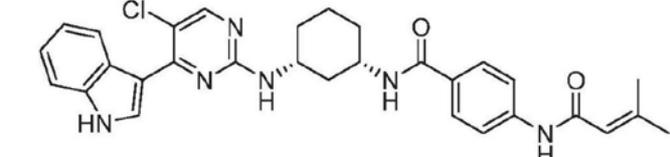
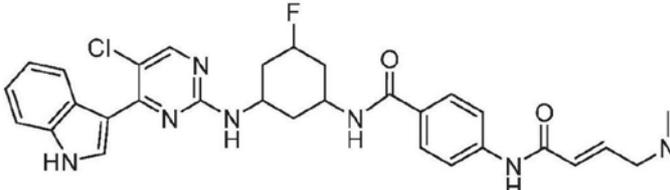
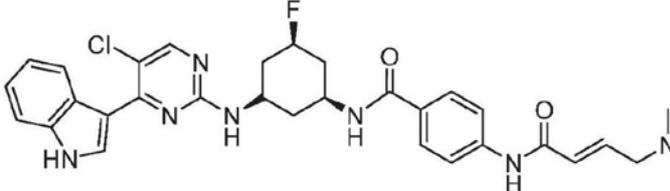
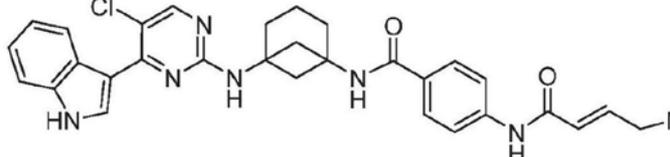
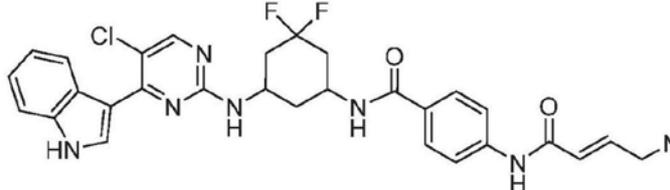
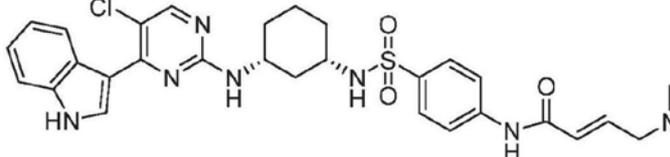
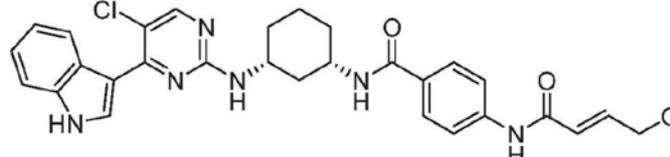
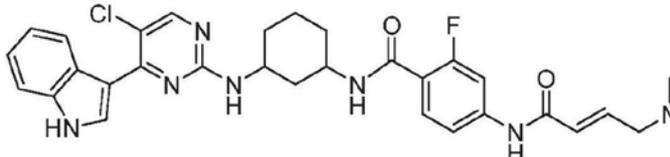
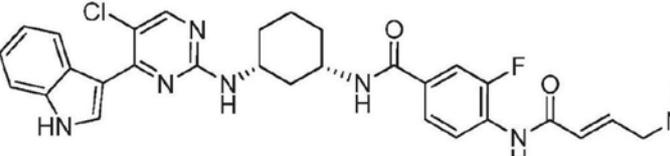
12. 根据权利要求8或9所述的化合物,其中R^E具有化学式:

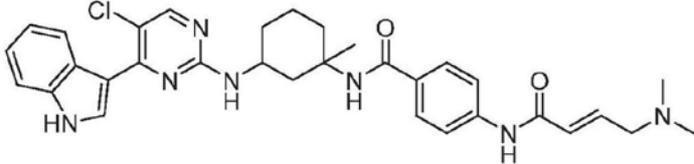
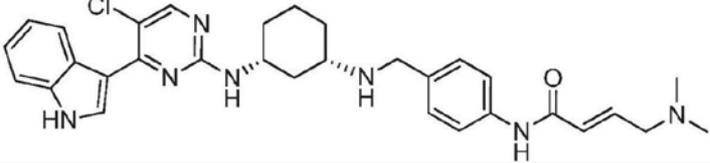
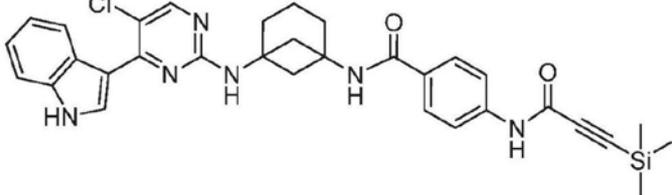
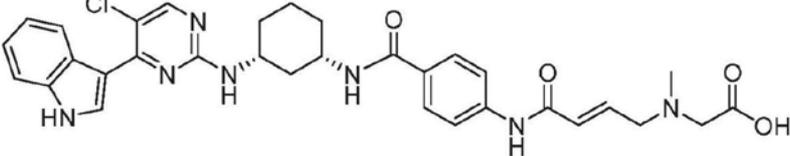
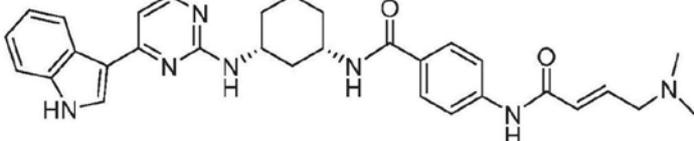
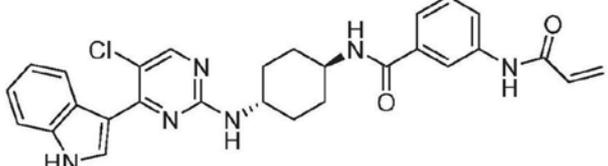


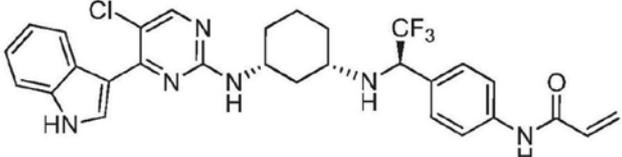
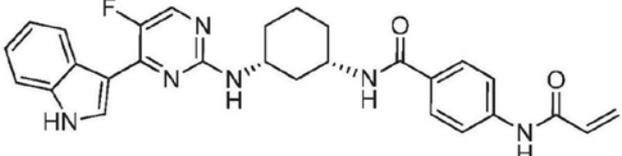
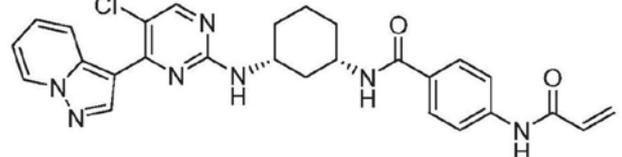
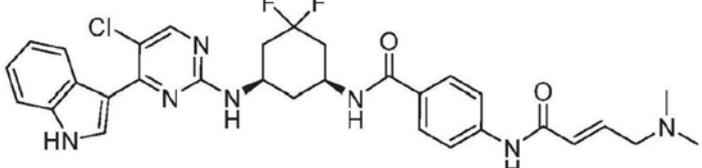
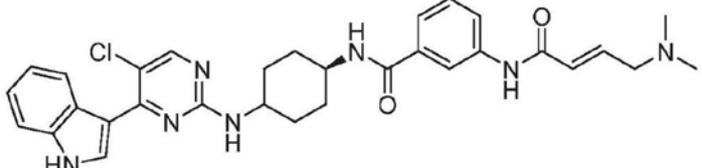
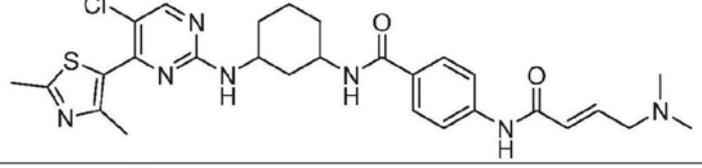
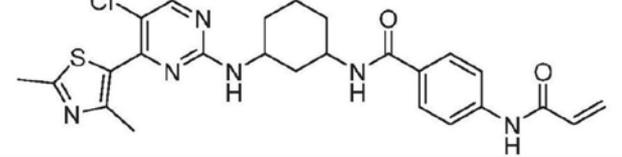
13. 化合物,其选自化合物100-106、108、109、112-126、128-132、135、137-142、146、147、150-154、156-162、164和173-178中的任一化合物,或其药学上可接受的盐:

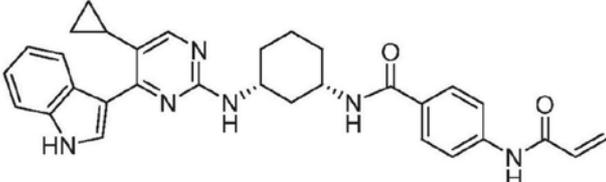
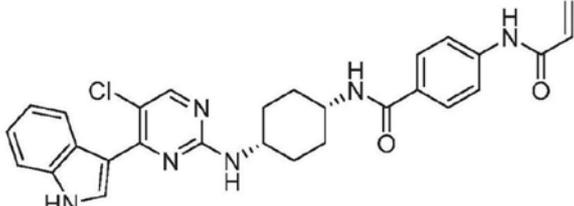
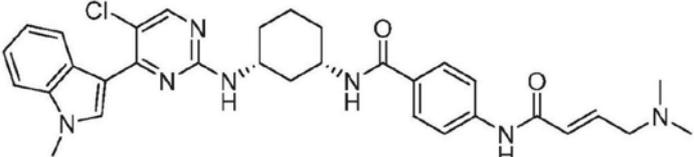
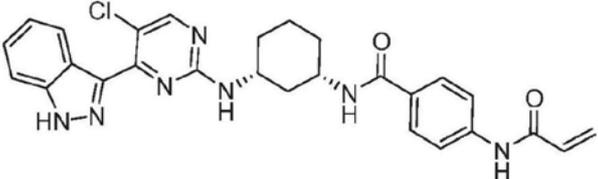
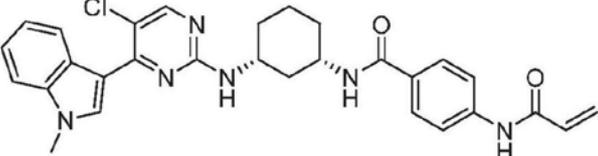
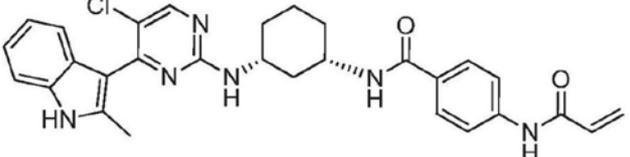
化合物编号	结构
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
108	

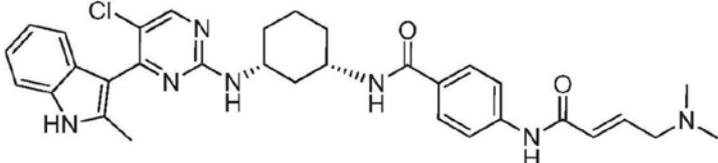
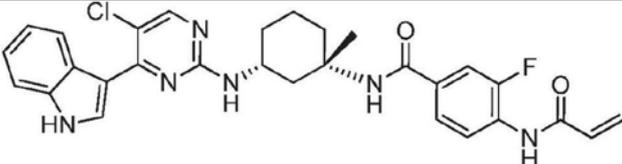
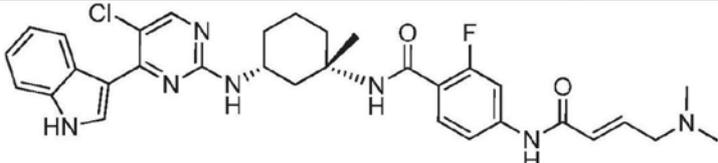
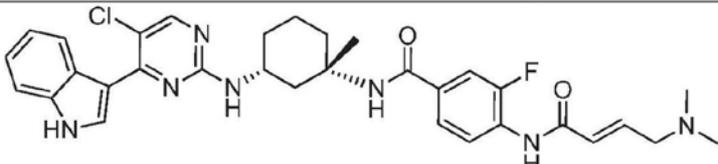
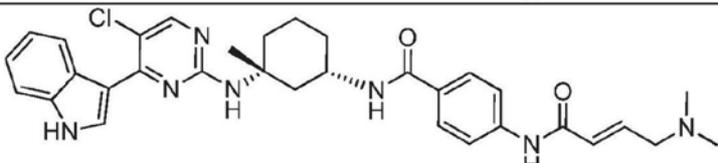
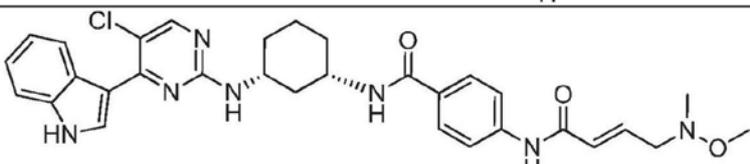
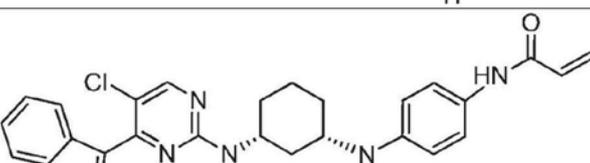
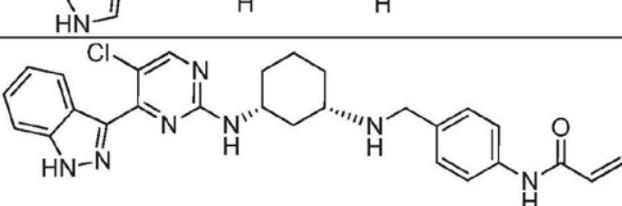
化合物编号	结构
109	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

化合物编号	结构
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	

化合物编号	结构
128	
129	
130	
131	
132	
135	

化合物编号	结构
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	

化合物编号	结构
146	
147	
150	
151	
152	
153	

化合物编号	结构
154	
156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	

化合物编号	结构
164	
173	
174	
175	
176	
177	
178	

14. 一种药物组合物,包含根据权利要求1-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及任选地药学上可接受的赋形剂。

15. 根据权利要求14所述的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

16. 根据权利要求15所述的用途,其中所述癌症选自:白血病;黑色素瘤;多发性骨髓瘤;骨癌;乳腺癌;尤因氏肉瘤;脑癌;和肺癌。

17. 根据权利要求16所述的用途,其中所述白血病为慢性淋巴细胞白血病 (CLL)。

18. 根据权利要求16所述的用途,其中所述骨癌为骨肉瘤。

19. 根据权利要求16所述的用途,其中所述乳腺癌为三阴性乳腺癌 (TNBC)。

20. 根据权利要求16所述的用途,其中所述脑癌为成神经细胞瘤。

21. 根据权利要求16所述的用途,其中所述肺癌为小细胞肺癌 (SCLC) 或非小细胞肺癌

(NSCLC)。

22. 根据权利要求14所述的药物组合物在制备用于治疗良性肿瘤、血管发生、炎性疾病或自身免疫性疾病的药物中的用途。

23. 根据权利要求22所述的用途,其中所述炎性疾病为类风湿性关节炎或自发炎性疾病。

周期蛋白依赖性激酶7 (CDK7) 的多环抑制剂

[0001] 相关申请

[0002] 在35U.S.C.§119(e)下本发明的优先权是美国临时专利申请,U.S.S.N.61/893,005,申请日2013年10月18日,将其通过引用结合在此。

[0003] 发明背景

[0004] 周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 家族的成员在增生方面发挥关键调控作用。目前有20种已知的哺乳动物CDK。当CDK7-13已经与转录相关联时,只有CDK1、CDK2、CDK4以及CDK6展示出与细胞周期的可证实的关联。唯一的在哺乳动物CDK中,CDK7已经具有联合性激酶活性,即调节细胞周期和转录二者。在细胞质中,CDK7以异源三聚体复合物存在并且被认为以CDK1/2- α 活化激酶 (CAK) 起作用,对于完全催化性CDK活性和细胞周期进展,需要CDK7对CDK1/2中的保守残基的磷酸化 (德赛 (Desai) 等人,“通过CAK在由CDC2和CDK2整合的周期蛋白上的磷酸化作用 (Effects of phosphorylation by CAK on cyclin binding by CDC2 and CDK2).”分子细胞生物学 (Mol. Cell Biol.) 15,345-350 (1995); 卡尔迪 (Kaldis) 等人,“来自人类细胞的CAK活性分析 (Analysis of CAK activities from human cells).”欧洲生物化学杂志 (Eur. J. Biochem.) 267,4213-4221 (2000); 拉罗谢尔 (Larochelle) 等人,“在CDK1/周期蛋白B的装配中的CDK7需求以及通过化学遗传学在人类细胞中的显示的CDK2的活化 (Requirements for CDK7 in the assembly of CDK1/cyclin B and activation of CDK2 revealed by chemical genetics in human cells).”分子细胞 (Mol. Cell) 25,839-850 (2007))。在细胞核中,CDK7形成RNA聚合酶 (RNAP) II (一般转录因子复合物) 的激酶核心并且负责磷酸化RNAP II的C-末端结构域 (CTD),这是在基因转录起始中必要的步骤 (Serizawa. 等人,“CDK-活化激酶亚基与转录因子TFIIH的关联 (Association of CDK-activating kinase subunits with transcription factor TFIIH).”自然 (Nature) 374,280-282 (1995); Shiekhattar等人,“CDK-活化激酶复合物是人类转录因子TFIIH的一种成分 (CDK-activating kinase complex is a component of human transcription factor TFIIH).”自然 (Nature) 374,283-287 (1995); 德拉普金 (Drapkin) 等人,“人类周期蛋白依赖性激酶-活化激酶以三种有区别的复合物存在 (Human cyclin-dependent kinase-activating kinase exists in three distinct complexes).”美国国家科学院院刊 (Proc. Natl. Acad. Sci.) U.S.A.93,6488-6493 (1996); 刘 (Liu.) 等人,“两种周期蛋白依赖性激酶促进RNA聚合酶II转录以及支架复合物的形成 (Two cyclin-dependent kinases promote RNA polymerase II transcription and formation of the scaffold complex).”分子细胞生物学 (Mol. Cell Biol.) 24,1721-1735 (2004); 阿赫塔尔等人,“TFIIH激酶在RNA聚合酶II的c末端结构域上放置二价标记 (TFIIH kinase places bivalent marks on the carboxy-terminal domain of RNA polymerase II).”分子细胞 (Mol. Cell) 34,387-393 (2009); Glover-Cutter等人,“TFIIH-相关的CDK7激酶在C-末端结构域Ser7残基的磷酸化、RNA聚合酶II的启动子近端暂停以及终止方面起功能 (TFIIH-associated CDK7 kinase functions in phosphorylation of C-terminal domain Ser7 residues, promoter-proximal pausing, and termination by RNA

polymerase II)。”分子细胞生物学 (Mol. Cell Biol.) 29, 5455-5464 (2009)。同时, CDK7的这两种功能, 即, CAK和CTD磷酸化, 支持细胞增生、细胞周期以及转录的关键方面。

[0005] RNAP II CTD磷酸化的破坏已经显示出来优先影响具有短半衰期的蛋白质, 包括那些抗凋亡的BCL-2家族 (Konig等人, “新型周期蛋白依赖性激酶抑制剂夫拉平度下调Bcl-2并且在慢性B细胞白血病线中诱导生长停滞和凋亡 (The novel cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol downregulates Bcl-2 and induces growth arrest and apoptosis in chronic B-cell leukemia lines)。”血液 (Blood) 1, 4307-4312 (1997); 戈约 (Gojo) 等人, “周期蛋白依赖性激酶抑制剂夫拉平度通过转录抑制和Mcl-1的下调诱导多发性骨髓瘤细胞凋亡 (The cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol induces apoptosis in multiple myeloma cells through transcriptional repression and down-regulation of Mcl-1)。”癌症研究 (Clin. Cancer Res.) 8, 3527-3538 (2002)。癌细胞已经证实具有能力以通过上调BCL-2家族成员规避促细胞凋亡信号 (Llambi等人, “凋亡和肿瘤发生: 在BCL-2家族中的付出与收获 (Apoptosis and oncogenesis: give and take in the BCL-2 family)。”遗传发育最新观点 (Curr. Opin. Genet. Dev.) 21, 12-20 (2011)。因此, 人类CDK7激酶活性的抑制有可能导致抗增生活性, 并且药理抑制可能被用于治疗增生疾病, 包括癌症。事实上, 夫拉平度, 一种目标是CTD激酶的非选择性的泛-CDK抑制剂, 已经证明对于治疗慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 具有疗效, 但是具有差的毒性谱 (Lin等人, “夫拉平度在复发的慢性淋巴细胞白血病中的II研究展示出在基因高风险疾病的高响应率 (Phase II study of flavopiridol in relapsed chronic lymphocytic leukemia demonstrating high response rates in genetically high-risk disease)。”临床癌症杂志 (J. Clin. Oncol.) 27, 6012-6018 (2009); Christian人, “在慢性淋巴细胞白血病中的夫拉平度: 一个简洁的回顾 (Flavopiridol in chronic lymphocytic leukemia: a concise review)。”临床淋巴瘤骨髓瘤 (Clin. Lymphoma Myeloma) 9增刊3, S179-S185 (2009)。可选择的CDK7抑制剂可以有希望作为治疗CLL和其他癌症的治疗剂。

[0006] 附图简要说明

[0007] 图1是具有化学式 (I) 的示例性化合物的表。

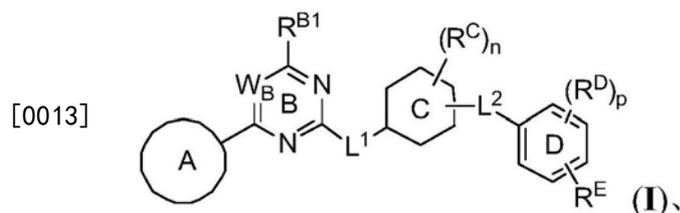
[0008] 发明概述

[0009] 周期蛋白依赖性激酶 (CDKs) (例如, 周期蛋白依赖性激酶7 (CDK7), 周期蛋白依赖性激酶12 (CDK12), 以及周期蛋白依赖性激酶13 (CDK13)) 是细胞周期的关键调节子。他们连续的激活和失活驱动周期向前进行。CDK的活性通过多种机制调节, 例如正和负磷酸化, 调节蛋白 (像周期蛋白) 和CDK抑制剂的结合。大多数CDK需要位于T-环处的苏氨酸残基的磷酸化以达到全激酶活性。该苏氨酸残基在细胞周期调节中的起作用的所有CDK中是保守的。因此负责这一磷酸化的酶叫做CDK-活化-激酶或CAK。已经发现CAK复合物可以由CDK7、周期蛋白H以及MAT1构成。包含CDK7的CAK复合物构成细胞中CAK的主要活性。除了其CAK功能, CDK7还在转录以及可能在DNA修复上起作用。该三聚体CAK复合物CDK7/周期蛋白H/MAT1还是TFIIH的成分, 一般性转录/DNA修复因子IIH。作为TFIIH亚基, CDK7对RNAP II的最大亚基的羧基末端结构域 (CTD) 进行磷酸化。这表明该CDK7酶复合物在细胞中涉及多种功能, 例如, 细胞周期控制、细胞凋亡、转录调节以及DNA修复。

[0010] 本发明提供了具有化学式 (I) 的化合物, 和药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、前药及其组合物。具有化学式 (I) 的化合物, 和药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、前药及其组合物可以抑制激酶的活性。在某些实施例中, 该激酶是CDK。在某些实施例中, 该激酶是CDK7、CDK12, 和/或CDK13。在某些实施例中, 具有化学式 (I) 的化合物与其他激酶相比对于CDK7具有选择性。本发明进一步提供了使用以下各项的方法: 本发明的化合物, 和药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、前药及其组合物, 用于研究激酶 (例如, CDK7) 的抑制和作为治疗剂用于预防和/或治疗与激酶 (例如, CDK7) 的过表达和/或异常活性相关的疾病。在某些实施例中, 本发明的化合物用于受试者中增生性疾病 (例如, 癌症 (例如, 白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌、尤因氏肉瘤、骨肉瘤、脑癌、成神经细胞瘤、肺癌), 良性肿瘤、血管新生、炎症性疾病、自身炎症性疾病和自身免疫疾病) 的预防和/或治疗。

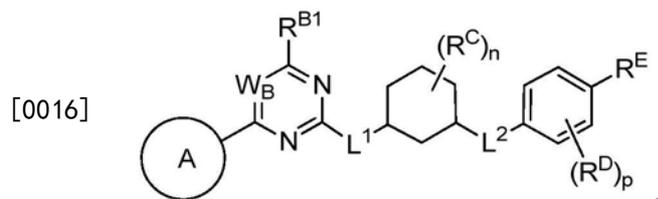
[0011] 具有化学式 (I) 的化合物可以选择性地抑制CDK的活性。在一些实施例中, 具有化学式 (I) 的化合物可以选择性地抑制CDK7、CDK12和/或CDK13的活性。在某些实施例中, 与其他激酶相比, 具有化学式 (I) 的化合物可以选择性地抑制CDK7的活性。虽然, CDK家族成员的激酶结构域的高序列和结构相似性阻碍了CDK7的选择性抑制剂的发现, 但转录的周期蛋白依赖性激酶 (tCDKs) 的选择性抑制剂的发展允许剖析它们对转录调节的各自的贡献以及评估它们的治疗潜力。不希望被任一特殊的理论束缚, 本发明的化合物对于CDK7的选择性可以归于中心化合物对CDK7的半胱氨酸 (Cys312) 残基的共价性修饰的能力, 该Cys312残基在CDK和其他激酶中在很大程度上是唯一性的。

[0012] 在一方面, 本发明的化合物提供了具有化学式 (I) 的化合物:



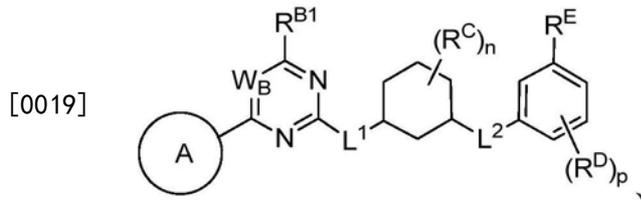
[0014] 和其学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物及前药, 其中环A、L¹、L²、W_B、R^{B1}、R^{B2}、R^C、R^D、R^E、n以及p是如在此所定义的。

[0015] 在某些实施例中, 具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



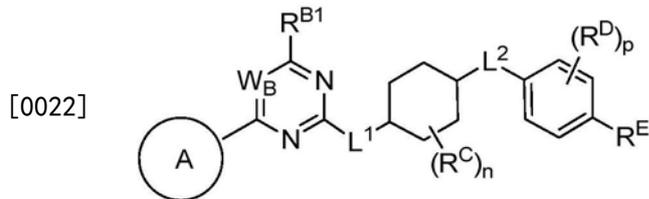
[0017] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0018] 在某些实施例中, 具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



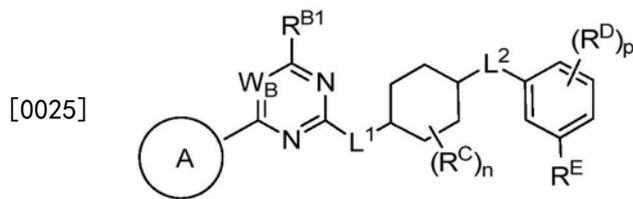
[0020] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0021] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



[0023] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

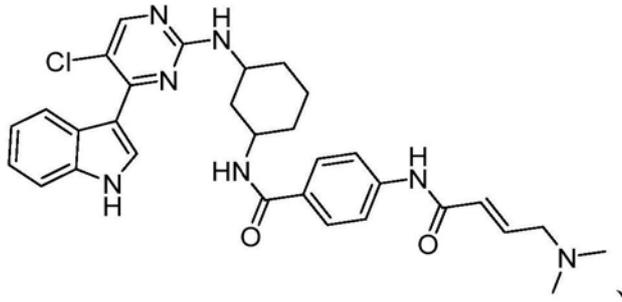
[0024] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



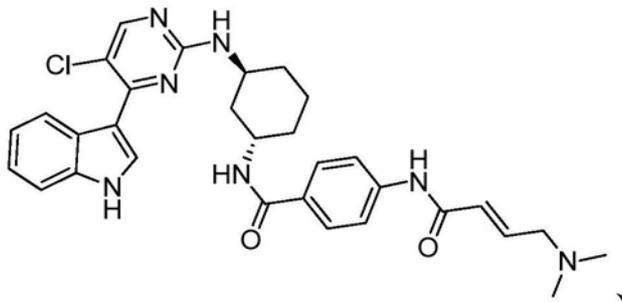
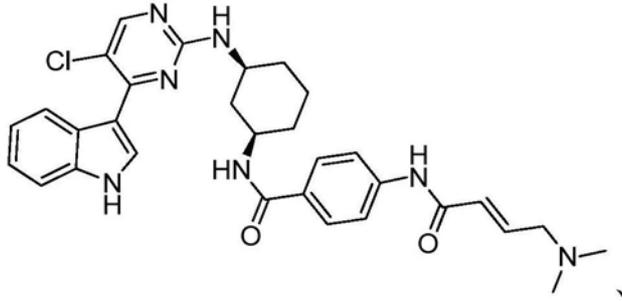
[0026] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

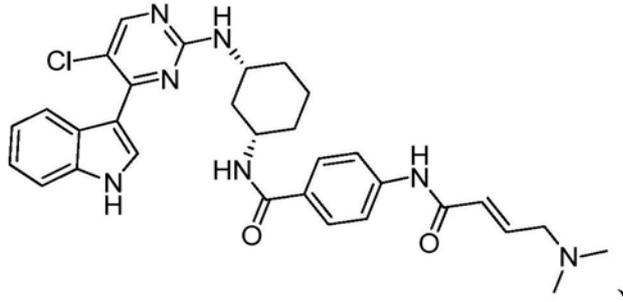
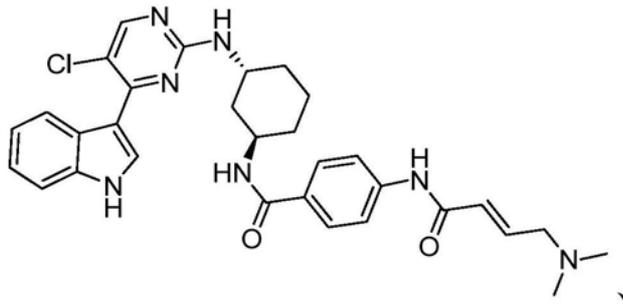
[0027] 具有化学式 (I) 的示例性化合物包括,但不限于,那些在图1中描述的化合物和任何其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0028] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有以下化学式:

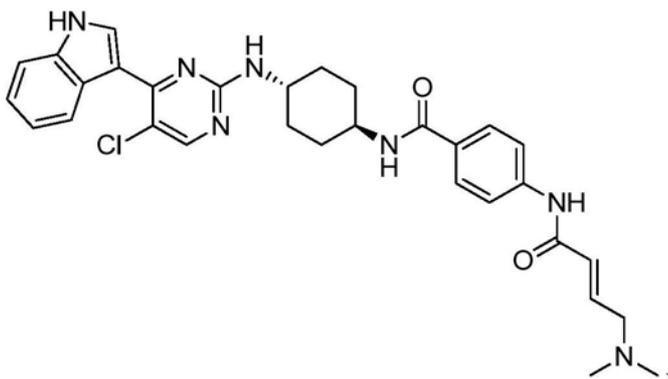
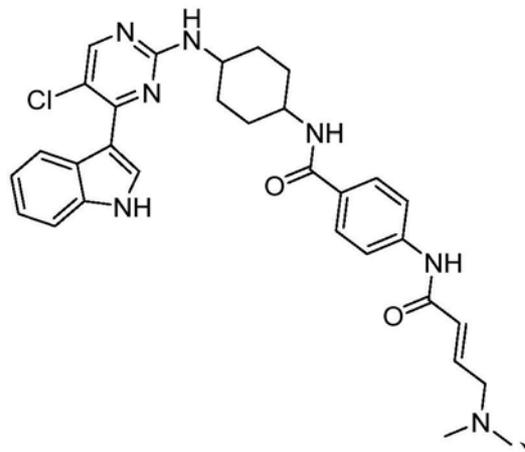


[0029]





[0030]



[0031] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0032] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,这些药物组合物包含具有化学式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,以及任选地药学上可接受的赋形剂。在某些实施例中,在此描述的药物组合物包括治疗有效量的具有化学式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物

或前药。该药物组合物可以用于治疗和/或预防增生性疾病(例如,癌症)或传染病是有用的。

[0033] 在另一方面,本发明提供了用于治疗和/或预防增生性疾病的方法。示例性增生性疾病包括癌症(例如,白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌、尤因氏肉瘤、骨肉瘤、脑癌、成神经细胞瘤、肺癌),良性肿瘤、血管新生、炎症性疾病、自身炎症性疾病以及自身免疫疾病。在其他实施例中,本发明提供了用于治疗和/或预防传染病(例如,病毒感染)的方法。

[0034] 在另一方面,本发明提供了在生物样本或受试者中下调激酶(例如,CDK(例如,CDK7))的表达的方法。在某些实施例中,该方法涉及具体下调CDK7的表达的方法。

[0035] 本发明的另一方面涉及在生物样本或受试者中抑制激酶(例如,CDK(例如,CDK7))的活性的方法。在某些实施例中,该方法涉及CDK7的选择性抑制的方法。

[0036] 还通过本发明提供了在生物样本或受试者中抑制转录的方法。可以通过本发明的化合物抑制由CDK7的活性影响的基因转录。

[0037] 本发明还提供了在生物样本或受试者中抑制细胞生长的方法。

[0038] 在另一方面,本发明提供了在生物样本或受试者中引发细胞的细胞凋亡的方法。

[0039] 本发明的另一方面涉及筛选化合物(例如,具有化学式(I)的化合物)库的方法以鉴别在受试者中在以下疾病的治疗方面:增生性疾病(例如,癌症(例如,白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌、尤因氏肉瘤、骨肉瘤、脑癌、成神经细胞瘤、肺癌),良性肿瘤、血管新生、炎症性疾病、自身炎症性疾病和自身免疫疾病)或传染病(例如,病毒感染),在抑制激酶(例如,CDK,如CDK7)方面,在抑制细胞生长方面,在引起细胞的细胞凋亡方面,和/或在抑制转录方面一种或多种有用的化合物。

[0040] 在另一方面,本发明提供了具有化学式(I)的化合物,及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、前药以及组合物,用于治疗受试者的增生性疾病。

[0041] 在另一方面,本发明提供了具有化学式(I)的化合物,及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、前药以及组合物,用于治疗受试者的传染病。在某些实施例中,该传染病是病毒感染。

[0042] 本发明的另一方面涉及包含以下各项的容器的试剂盒:具有化学式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,或其药物组合物。本发明中的试剂盒可以包括以下各项的单剂量或多剂量:具有化学式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,或其药物组合物。这里提供的试剂盒对于治疗和/或预防受试者的增生性疾病(例如,癌症(例如,白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌、尤因氏肉瘤、骨肉瘤、脑癌、成神经细胞瘤、肺癌),良性肿瘤、血管新生、炎症性疾病、自身炎症性疾病和自身免疫疾病)或传染病是有用的。在某些实施例中,在此描述的试剂盒进一步包括使用以下各项的说明:具有化学式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,或其药物组合物。

[0043] 本发明的一个或多个实施例的细节在此陈述。可以从详细说明书、实例以及权利

要求中明显看出本发明的其他特征、目的以及优势。

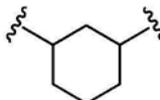
[0044] 定义

[0045] 下文更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。化学元素依据化学元素周期表 (the Periodic Table of the Elements) 来定义, CAS版, 化学和物理手册, 第75版, 封二, 并且特定官能团总体上如其中所述来定义。另外地, 有机化学的一般原则, 连同特定官能部分和反应性, 描述于托马斯·索瑞尔 (Thomas Sorrell), 有机化学 (Organic Chemistry), 大学科技书籍 (University Science Books), 索萨利托 (Sausalito), 1999; 史密斯 (Smith) 和玛曲 (March), 玛曲高等有机化学 (March's Advanced Organic Chemistry), 第5版, 约翰·威利父子公司 (John Wiley & Sons inc.), 纽约, 2001; Larock, 综合有机转换 (Comprehensive Organic Transformations), VCH出版公司 (VCH Publishers, Inc.), 纽约, 1989; 以及卡拉瑟斯 (Carruthers), 有机合成的若干现代方法 (Some Modern Methods of Organic Synthesis), 第3版, 剑桥大学出版社 (Cambridge University Press), 剑桥, 1987。

[0046] 在此描述的化合物可以包含一个或多个非对称中心, 并且从而能以多种异构体形式存在, 例如, 对映体和/或非对映体。例如, 在此描述的化合物可以处于单一的对映体、非对映体或几何异构体的形式, 或可以处于立体异构体的混合物形式, 包括外消旋混合物以及复函一种或多种立体异构体的混合物。异构体可以通过本领域的技术人员已知的方法从混合物中分离出来, 包括手性高压液相色谱法 (HPLC) 以及手性盐的形成和结晶; 或优选的异构体可以通过不对称合成来制备。参见, 例如, Jacques等人, 对映体、外消旋体和解决方案 (Enantiomers, Racemates and Resolutions) (Wiley Interscience, 纽约, 1981); Wilen等人, 四面体 (Tetrahedron) 33:2725 (1977); Eliel, 碳化合物的立体化学 (Stereochemistry of Carbon Compounds) (McGraw-Hill, NY, 1962); 以及 Wilen, 拆分剂和光学分辨率表 (Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions) p.268 (E.L. Eliel编辑, 巴黎圣母院大学出版社 (Univ. of Notre Dame Press), 巴黎圣母院 (Notre Dame), 在1972)。另外, 本发明涵盖如在此描述的呈单一的异构体 (基本上不含其他异构体) 的化合物, 并且可替代地, 呈多种异构体的混合物。

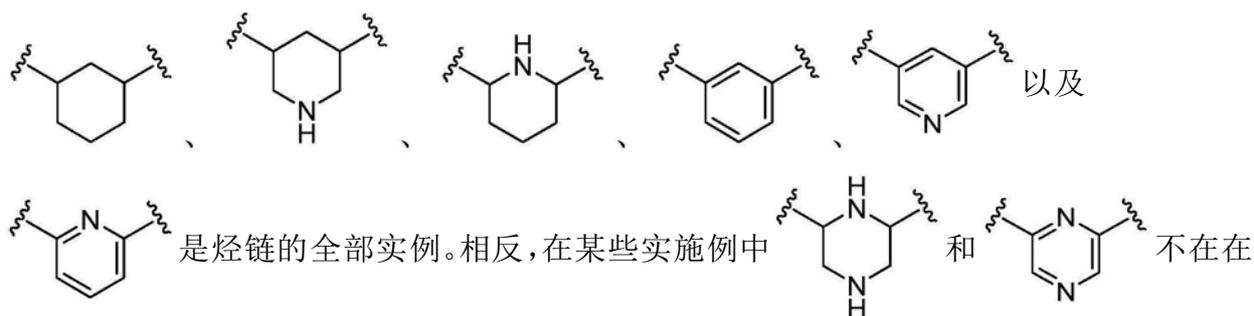
[0047] 当列出数值范围时, 意在涵盖范围内的每个值和子范围。例如“C₁₋₆”意在涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅以及C₅₋₆。

[0048] “烃链”是指取代的或未取代的二价的烷基、烯基或炔基基团。烃链包括至少一条链, 其每个节 (“碳单位”) 包括至少一个碳原子, 在烃链的两个基团之间。例如, 烃链-C^AH (C^BH₂C^CH₃)-仅包含一个碳单位C^A。术语“C_x烃链”, 其中x是正整数, 是指在烃链的两个基团之间包含x数目的一个或多个碳单位的烃链。如果x的可能值多于一个, 那么x的最小的可能值

用于该烃链的定义。例如, -CH (C₂H₅)-是C₁烃链, 并且  是C₃烃链。当使用值的范围

时, 例如, C₁₋₆烃链, 范围的意思是如在此所描述的。烃链可以是饱和的 (例如, -(CH₂)₄-)。烃链也可以是不饱和的并且在烃链的任何位置包含一个或多个C=C和/或C≡C键。例如, -CH=CH-(CH₂)₂-、-CH₂-C≡C-CH₂-以及-C≡C-CH=CH-是未取代的并且不饱和的烃链的全部实例。在某些实施例中, 该烃链是未取代的 (例如, -(CH₂)₄-)。在某些实施例中, 该烃链是取代

的(例如, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 和 $-\text{CF}_2-$)。在该烃链上的任何两个取代基可以连接形成任选取代的碳环基,任选取代的杂环基,任选取代的芳基,或任选取代的杂芳基环。例如,



此描述的这些烃链的范围内。

[0049] “烷基”是指具有1至20个碳原子(“ C_{1-20} 烷基”)的直链或支链的饱和烃基团。在一些实施例中,烷基基团具有1至10个碳原子(“ C_{1-10} 烷基”)。在一些实施例中,烷基基团具有1至9个碳原子(“ C_{1-9} 烷基”)。在一些实施例中,烷基基团具有1至8个碳原子(“ C_{1-8} 烷基”)。在一些实施例中,烷基基团具有1至7个碳原子(“ C_{1-7} 烷基”)。在一些实施例中,烷基基团具有1至6个碳原子(“ C_{1-6} 烷基”)。在一些实施例中,烷基基团具有1至5个碳原子(“ C_{1-5} 烷基”)。在一些实施例中,烷基基团具有1至4个碳原子(“ C_{1-4} 烷基”)。在一些实施例中,烷基基团具有1至3个碳原子(“ C_{1-3} 烷基”)。在一些实施例中,烷基基团具有1至2个碳原子(“ C_{1-2} 烷基”)。在一些实施例中,烷基基团具有1个碳原子(“ C_1 烷基”)。在一些实施例中,烷基基团具有2至6个碳原子(“ C_{2-6} 烷基”)。 C_{1-6} 烷基基团的实例包括甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、异丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、叔戊基(C_5)以及正己基(C_6)。烷基基团的另外的实例包括正庚基(C_7),正辛基(C_8)等等。除非另有规定,烷基基团的每个实例是独立地任选取代地,即,未取代的(“未取代的烷基”)或被一个或两个取代基取代的(“取代的烷基”)。在某些实施例中,该烷基基团是未取代的 C_{1-10} 烷基(例如, $-\text{CH}_3$)。在某些实施例中,该烷基基团是取代的 C_{1-10} 烷基。

[0050] “烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳碳双键并且没有碳碳三键的直链或支链的烃基团(“ C_{2-20} 烯基”)。在一些实施例中,烯基基团具有2至10个碳原子(“ C_{2-10} 烯基”)。在一些实施例中,烯基基团具有2至9个碳原子(“ C_{2-9} 烯基”)。在一些实施例中,烯基基团具有2至8个碳原子(“ C_{2-8} 烯基”)。在一些实施例中,烯基基团具有2至7个碳原子(“ C_{2-7} 烯基”)。在一些实施例中,烯基基团具有2至6个碳原子(“ C_{2-6} 烯基”)。在一些实施例中,烯基基团具有2至5个碳原子(“ C_{2-5} 烯基”)。在一些实施例中,烯基基团具有2至4个碳原子(“ C_{2-4} 烯基”)。在一些实施例中,烯基基团具有2至3个碳原子(“ C_{2-3} 烯基”)。在一些实施例中,烯基基团具有2个碳原子(“ C_2 烯基”)。该一个或多个碳碳双键可以是内部的(例如在2-丁烯基中)或末端的(例如在1-丁烯基中)。 C_{2-4} 烯基基团的实例包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯(C_4)等等。 C_{2-6} 烯基基团的实例包括上述 C_{2-4} 烯基基团连同戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)等等。烯基的另外实例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)等等。除非另有规定,烯基基团的每个实例是独立地任选取代地,即,未取代的(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的烯基”)。在某些实施例中,该烯基基团是未取代的 C_{2-10} 烯基。在某些实施例中,该烯基基团是取代的 C_{2-10} 烯基。

[0051] “炔基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳碳三键以及任选地一个或多个碳碳双键的直链或支链的烃基团(“C₂₋₂₀炔基”)。在一些实施例中,炔基基团具有2至10个碳原子(“C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施例中,炔基基团具有2至9个碳原子(“C₂₋₉炔基”)。在一些实施例中,炔基基团具有2至8个碳原子(“C₂₋₈炔基”)。在一些实施例中,炔基基团具有2至7个碳原子(“C₂₋₇炔基”)。在一些实施例中,炔基基团具有2至6个碳原子(“C₂₋₆炔基”)。在一些实施例中,炔基基团具有2至5个碳原子(“C₂₋₅炔基”)。在一些实施例中,炔基基团具有2至4个碳原子(“C₂₋₄炔基”)。在一些实施例中,炔基基团具有2至3个碳原子(“C₂₋₃炔基”)。在一些实施例中,炔基基团具有2个碳原子(“C₂炔基”)。该一个或多个碳碳三键可以是内部的(例如在2-丁炔基中)或末端的(例如在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基基团的实例包括但不限于,乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)等等。C₂₋₆炔基基团的实例包括上述的C₂₋₄炔基基团连同戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)等等。炔基的另外的实例包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)等等。除非另有规定,炔基基团的每个实例是独立地任选取代地,即,未取代的(“未取代的炔基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的炔基”)。在某些实施例中,该炔基基团是未取代的C₂₋₁₀炔基。在某些实施例中该炔基基团是取代的C₂₋₁₀炔基。

[0052] “碳环基”或“碳环的”是指具有3至10个环碳原子的非芳香族环状的烃基团(“C₃₋₁₀碳环基”)并且含有杂原子在非芳香族系统中。在一些实施例中,碳环基基团具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈碳环基”)。在一些实施例中,碳环基基团具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施例中,碳环基基团具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施例中,碳环基基团具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性C₃₋₆碳环基基团包括但不限于,环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等等。示例性C₃₋₈碳环基基团包括但不限于,上述C₃₋₆碳环基基团连同环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚基(C₇)、二环[2.2.2]辛基(C₈)等等。示例性C₃₋₁₀碳环基基团包括但不限于,上述C₃₋₈碳环基基团连同环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茛基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀)等等。如前述实例所阐明的,在某些实施例中,该碳环基基团或者是单环的(“单环的碳环基”)或者包含融合的、桥联的或螺的环系统(例如二环系统(“二环的碳环基”))并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。“碳环基”也包括环系统,其中碳环,如以上定义的,是与一个或多个芳基或杂芳基基团融合的(其中连接的点在碳环上),并且在此类情况下,碳的数目继续称作在碳环系统中的碳的数目。除非另有规定,碳环基基团的每个实例是独立地任选取代地,即,未取代的(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的碳环基”)。在某些实施例中,该碳环基基团是未取代的C₃₋₁₀碳环基。在某些实施例中,该碳环基基团是取代的C₃₋₁₀碳环基。

[0053] 在一些实施例中,“碳环基”是具有3至10个环原子的单环的,饱和的碳环基基团(“C₃₋₁₀环烷基”)。在一些实施例中,环烷基基团具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)。在一些实施例中,环烷基基团具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)。在一些实施例中,环烷基基团具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆环烷基”)。在一些实施例中,环烷基基团具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀环烷基”)。C₅₋₆环烷基基团的实例包括环戊基(C₅)和环己基(C₆)。C₃₋₆环烷基基团的实例包括上述的C₅₋₆环烷基基团连同环丙基(C₃)以及环丁基(C₄)。C₃₋₈环烷基基团的实例包括上述的C₃₋₆环烷基基团连同环庚基(C₇)以及环辛基(C₈)。除非另有规定,环烷基基团的每

个实例是独立地未取代的(“未取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的环烷基”)。在某些实施例中,该环烷基基团是未取代的C₃₋₁₀环烷基。在某些实施例中,该环烷基基团是取代的C₃₋₁₀环烷基。

[0054] “杂环基”或“杂环的”是指具有环碳原子以及1至4个环杂原子(其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷以及硅)的3-至10-元非芳香族环系统的基团(“3-10元杂环基”)。在包含一个或多个氮原子的杂环基基团中,连接点可以是碳或氮原子,只要化合价许可。杂环基基团或者可以是单环的(“单环的杂环基”)或者是融合的、桥联的或螺的环系统(例如二环系统(“二环的杂环基”))并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。杂环基二环的环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂环基”也包括环系统,其中杂环,如以上定义的,是与一个或多个碳环基基团融合的(其中连接点在碳环基或在杂环上),或环系统中的杂环,如以上定义的,是与一个或多个芳基或杂芳基融合的(其中连接点在杂环上),并且在此类情况下,环成员的数目继续称作在杂环系统中的环成员的数目。除非另有规定,杂环基的每个实例是独立地任选取代地,即,未取代的(“未取代的杂环基”)或用一个或多个取代基取代的(“取代的杂环基”)。在某些实施例中,该杂环基基团是未取代的3-10元杂环基。在某些实施例中,该杂环基基团是取代的3-10元杂环基。

[0055] 在一些实施例中,杂环基基团是具有环碳原子以及1-4个环杂原子(其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷以及硅)的5-10元非芳香族环系统(“5-10元杂环基”)。在一些实施例中,杂环基基团是具有环碳原子以及1-4个环杂原子(其中每个杂原子独立地选自氮,氧,以及硫)的5-8元非芳香族环系统(“5-8元杂环基”)。在一些实施例中,杂环基基团是具有环碳原子以及1-4个环杂原子(其中每个杂原子独立地选自氮,氧,以及硫)的5-6元非芳香族环系统(“5-6元杂环基”)。在一些实施例中,该5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧以及硫的环杂原子。在一些实施例中,该5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧以及硫的环杂原子。在一些实施例中,该5-6元杂环基具有一个选自氮、氧以及硫的环杂原子。

[0056] 包含一个杂原子的示例性3-元杂环基基团包括但不限于,氮杂环丙基、环氧乙烷基以及硫杂环丙烷基。包含一个杂原子的示例性4-元杂环基基团包括但不限于,氮杂环丙基、环氧乙烷基以及硫杂环丙烷基。包含一个杂原子的示例性5-元杂环基基团包括但不限于,四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢苯硫基、二氢苯硫基基、吡咯烷基、二氢吡咯基以及吡咯基-2,5-二酮。包含两个杂原子的示例性5-元杂环基基团包括但不限于,二氧戊环基、氧杂硫呋喃基(oxasulfuranyl)、二硫呋喃基(disulfuranyl)以及唑烷-2-酮。包含三个杂原子的示例性5-元杂环基基团包括但不限于,三唑啉基、噁二唑啉基以及噻二唑啉基。包含一个杂原子的示例性6-元杂环基基团包括但不限于,哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基以及硫代环戊烷基。包含两个杂原子的示例性6-元杂环基基团包括但不限于,哌嗪基、吗啉基、二噻烷基以及二噁烷基。包含两个杂原子的示例性6-元杂环基基团包括但不限于,三嗪烷基(triazinanyl)。包含一个杂原子的示例性7-元杂环基基团包括但不限于,氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基以及硫杂环庚烷基。包含一个杂原子的示例性8-元杂环基基团包括但不限于,氮杂环辛四烷基(azocanyl)、氧杂环辛四烷基(oxecanyl)以及硫杂环辛四烷基(thiocanyl)。融合至C₆芳基环(在此也称为5,6-二环杂环)的示例性5-元杂环基基团包括但不限于,吡啶基、异吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等等。融合至芳基环的示例性6-元杂环基基团(在此也称为6,6-二环杂环)包括但不限于,四

氢喹啉基、四氢异喹啉基等等。

[0057] “芳基”是指具有6-14个环原子以及提供在芳香族环系统中的零个杂原子单环的或多环的(例如,二环的或三环的) $4n+2$ 芳香族环系统(例如,在循环阵列中具有6,10,或14个共享的p电子)的基团(“ C_{6-14} 芳基”)。在一些实施例中,芳基基团具有6个环原子(“ C_6 芳基”;例如,苯基)。在一些实施例中,芳基基团具有10个环原子(“ C_{10} 芳基”;例如,萘基如1-萘基和2-萘基)。在一些实施例中,芳基基团具有14个环原子(“ C_{14} 芳基”;例如,蒽基)。“芳基”也包括环系统其中该芳基环,如以上定义的,是与一个或多个碳环基或杂环基基团融合(其中连接的基团或点是在芳基环上的),并且在此类情况下,碳原子的数目继续称作在芳基环系统中的碳原子的数目。除非另有规定,芳基基团的每个实例是独立地任选取代地,即,未取代的(“未取代的芳基”)或用一个或多个取代基取代的(“取代的芳基”)。在某些实施例中,该芳基基团是未取代的 C_{6-14} 芳基。在某些实施例中,该芳基基团是取代的 C_{6-14} 芳基。

[0058] “芳烷基”是烷基和芳基的一个亚组并且是指被任选取代的芳基基团所取代的任选取代的烷基基团。在某些实施例中,该芳烷基是任选取代的苄基。在某些实施例中,该芳烷基是苄基。在某些实施例中,该芳烷基是任选取代的苯乙基。在某些实施例中,该芳烷基是苯乙基。

[0059] “杂芳基”是指具有环碳原子以及提供在该芳香族环系统中的1-4个环杂原子(其中每个杂原子独立地选自氮、氧以及硫)的5-10元单环的或二环的 $4n+2$ 芳香族环系统(例如,在循环阵列中具有6或10个共享的p电子)的基团(“5-10元杂芳基”)。在包含一个或多个氮原子的杂芳基基团中,连接点可以是碳或氮原子,只要化合价允许。杂芳基二环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂芳基”包括环系统,其中该杂芳基环,如以上定义的,是与一个或多个碳环基或杂环基基团融合的(其中连接处在杂芳基环上),并且在此类情况下,环成员的数目继续称作在该杂芳基环系统中的环成员的数目。“杂芳基”也包括环系统,其中该杂芳基环,如以上定义的,是与一个或多个芳基基团融合的(其中连接处或者在芳基上或者在杂芳基环上),并且在此类情况下,环成员的数目继续称作在该融合(芳基/杂芳基)环系统中的环成员的数目。在其中一个环不包括杂原子的二环杂芳基基团(例如,吡啶基、喹啉基、咪唑基等)中连接点可以是在其中一环上,即,或者该环承载杂原子(例如,2-吡啶基)或该环不包含杂原子(例如,5-吡啶基)。

[0060] 在一些实施例中,杂芳基基团是具有环碳原子以及提供在该芳香族环系统中1-4个环杂原子(其中每个杂原子独立地选自氮、氧以及硫)的5-10元芳香族环系统(“5-10元杂芳基”)。在一些实施例中,杂芳基基团是具有环碳原子以及提供在该芳香族环系统中的1-4个环杂原子(其中每个杂原子独立地选自氮、氧以及硫)的5-8元芳香族环系统(“5-8元杂芳基”)。在一些实施例中,一个杂芳基基团是具有环碳原子以及提供在该芳香族环系统中的1-4个环杂原子(其中每个杂原子独立地选自氮、氧以及硫)的5-6元芳香族环系统(“5-6元杂芳基”)。在一些实施例中,该5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧以及硫的环杂原子。在一些实施例中,该5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧以及硫的环杂原子。在一些实施例中,该5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧以及硫的环杂原子。除非另有规定,杂芳基基团的每个实例是独立地任选取代地,即,未取代的(“未取代的杂芳基”)或用一个或多个取代基取代的(“取代的杂芳基”)。在某些实施例中,该杂芳基基团是未取代的5-14元杂芳基。在某些实施例中,该杂芳基基团是取代的5-14元杂芳基。

[0061] 包含一个杂原子的示例性5-元杂芳基基团包括但不限于,吡咯基、呋喃基以及苯硫基。包含两个杂原子的示例性5-元杂芳基基团包括但不限于,咪唑基、吡唑基、噁唑啉基、异噁唑啉基、噻唑基以及异噻唑基。包含三个杂原子的示例性5-元杂芳基基团包括但不限于,噻唑基、噁二唑基以及噻二唑基。包含四个杂原子的示例性5-元杂芳基基团包括但不限于,四唑基。包含一个杂原子的示例性6-元杂芳基基团包括但不限于,吡啶基。包含两个杂原子的示例性6-元杂芳基基团包括但不限于,哒嗪基、嘧啶基以及吡嗪基。包含三或四个杂原子的示例性6-元杂芳基基团包括但不限于,独自地三嗪基以及四嗪基。包含一个杂原子的示例性7-元杂芳基基团包括但不限于,氮杂卓基、氧杂卓基以及硫杂卓基。示例性5,6-二环杂芳基基团包括但不限于,吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并苯硫基、异苯并苯硫基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基以及嘌呤基。示例性6,6-二环杂芳基基团包括但不限于,萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基以及喹唑啉基。

[0062] “杂芳烷基”是烷基和杂芳基的亚组并且是指被任选取代的杂芳基基团所取代的任选取代的烷基基团。

[0063] “部分不饱和的”是指包括至少一个双键或三键的类群。“部分不饱和的”环系统意在进一步涵盖具有多个不饱和的位点的环,但是如在此定义的不意在包括芳香族基团(例如,芳基或杂芳基基团)。同样地,“饱和的”是指不包含双键或三键,即,包含全部单键的类群。

[0064] 烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基以及杂芳基基团(其是二价桥连基团)进一步指使用后缀-烯,例如,烷基烯、烯基烯、炔基烯、碳环基烯、杂环基烯、芳基烯以及杂芳基烯。

[0065] 术语“任选取代”是指取代的或未取代的。

[0066] 烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基以及杂芳基基团是任选取代的(例如,“取代的”或“未取代的”烷基,“取代的”或“未取代的”烯基,“取代的”或“未取代的”炔基,“取代的”或“未取代的”碳环基,“取代的”或“未取代的”杂环基,“取代的”或“未取代的”芳基或“取代的”或“未取代的”杂芳基基团)。通常,术语“取代的”,无论是否在术语“任选地”之前,意味着存在于基团(例如,碳或氮原子)上的至少一个氢是被允许的取代基替换的,例如,取代后的取代基产生稳定的化合物,例如,不能自发地通过重排、环化、消除或其他反应进行转化的化合物。除非另作说明,“取代的”基团在该基团的一个或多个可取代的位置具有取代基,并且当在任何给出的结构中的多于一个位置被取代时,在每个位置的取代基或是相同的或是不同的。术语“取代的”预期包括被有机化合物的所有允许的取代基的取代,在此描述的取代基的任何一个都能导致稳定化合物的形成。本发明预期这种结合的任何以及全部,以便达到稳定的化合物。出于本发明的目的,杂原子(例如氮)可以具有氢取代基和/或如在此描述的满足杂原子的化合价并且导致稳定部分的形成的任何合适的取代基。

[0067] 示例性碳原子取代基包括但不限于,卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC

(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂、-P(=O)(NR^{bb})₂、-OP(=O)(NR^{bb})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基以及5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0068] 或在碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}或=NOR^{cc}替换;

[0069] R^{aa}的每个实例独立地选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基以及5-14元杂芳基,或两个R^{aa}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0070] R^{bb}的每个实例独立地选自氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基以及5-14元杂芳基,或两个R^{bb}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0071] R^{cc}的每个实例独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基以及5-14元杂芳基,或两个R^{cc}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0072] R^{dd}的每个实例独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)₂R^{ee}、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gs}基团取代,或两个偕R^{dd}取代基可以连接形成=O或=S;

[0073] R^{ee}的每个实例独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基以及3-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gs}基团取代;

[0074] R^{ff} 的每个实例独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基以及5-10元杂芳基、或两个 R^{ff} 基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代;并且

[0075] R^{gg} 的每个实例独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-ON(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_3^+X^-$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_{1-6}烷基)^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(OH)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}烷基$ 、 $-SS(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OCO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHC(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHCO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHC(=O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(=NH)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(=NH)OC_{1-6}烷基$ 、 $-C(=NH)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHSO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-SO_2N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1-6}烷基$ 、 $-SO_2OC_{1-6}烷基$ 、 $-OSO_2C_{1-6}烷基$ 、 $-SOC_{1-6}烷基$ 、 $-Si(C_{1-6}烷基)_3$ 、 $-OSi(C_{1-6}烷基)_3$ 、 $-C(=S)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C(=S)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=S)SC_{1-6}烷基$ 、 $-SC(=S)SC_{1-6}烷基$ 、 $-P(=O)_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-P(=O)(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OP(=O)(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OP(=O)(OC_{1-6}烷基)_2$ 、 $C_{1-6}烷基$ 、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基;或两个偕 R^{gg} 取代基可以连接形成 $=O$ 或 $=S$;其中 X^- 是平衡离子。

[0076] “平衡离子”或“阴离子平衡离子”是与阳离子季氨基团相关联以便保持电中性的带负电的基团。示例性平衡离子包括卤化离子(例如, F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^-)、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HSO_4^- 、磺酸盐离子(例如,甲磺酸盐、三氟甲烷磺酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、10-樟脑磺酸盐、萘-2-磺酸盐、萘-1-磺酸-5-磺酸盐、乙-1-磺酸-2-磺酸盐,等等)以及羧酸盐离子(例如,乙酸盐、醋酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、甘油酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、羟乙酸盐,等等)。

[0077] “卤代”或“卤素”是指氟(氟, $-F$),氯(氯, $-Cl$),溴(溴, $-Br$)或碘(碘, $-I$)。

[0078] “酰基”是指选自下组的部分,该组由以下各项组成: $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CHO$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 或 $-C(=S)SR^{aa}$,其中 R^{aa} 和 R^{bb} 是如在此所定义的。

[0079] “烷氧基”或“烷氧基”是指具有化学式: $-O$ -烷基的基团。 $-O$ -alkyl。

[0080] 氮原子可以是取代的或未取代的,只要化合价允许,并且包括伯、仲、叔以及季氮原子。示例性氮原子取代基包括但不限于,氢、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基以及5-14元杂芳基,或两个连接至氮原子的 R^{cc} 基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代,并且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 以及 R^{dd} 是如以上定义的。

[0081] 在某些实施例中,存在于氮原子上的取代基是氮保护基团(也称作氨基保护基团)。氮保护基团包括但不限于, $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 C_{1-10} 烷基(例如,芳烷基、杂芳烷基)、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基以及5-14元杂芳基基团,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基以及杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代,并且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 以及 R^{dd} 是如在此所定义的。氮保护基团在该领域是熟知的并且包括那些详细描述于在有机合成中的保护基团(Protecting Groups in Organic Synthesis), T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第三版,约翰威利国际出版公司(John Wiley & Sons), 1999,通过引用结合在此。

[0082] 例如,氮保护基团(如酰胺基团(例如, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$))包括但不限于,甲酰胺,乙酰胺,氯乙酰胺,三氯乙酰胺,三氟乙酰胺,苯乙酰胺,3-苯丙酰胺,甲吡啶酰胺,3-吡啶基酰胺,N-苯甲酰基苯基丙氨酰衍生物,苯甲酰胺,对苯基苯甲酰胺,邻硝基苯乙酰胺,邻硝基苯氧乙酰胺,乙酰乙酰胺,(N' -二硫代苄基氧酰胺基)乙酰胺,3-(对羟基苯基)丙酰胺,3-(邻硝基苯基)丙酰胺,2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺,2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰胺,4-氯丁酰胺,3-甲基-3-硝基丁酰胺,邻硝基肉桂酰胺,N-乙酰基蛋氨酸衍生物,邻硝基苯甲酰胺,以及邻(苯甲酰基氧基甲基)苯甲酰胺。

[0083] 氮保护基团(例如氨基甲酸酯基团(例如, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$))包括但不限于,甲基氨基甲酸酯、乙基氨基甲酸酯、9-芴甲基氨基甲酸酯(Fmoc)、9-(2-磺基)芴甲基氨基甲酸酯、9-(2,7-二溴)芴甲基氨基甲酸酯、2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧化-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲基氨基甲酸酯(DBD-Tmoc)、4-甲氧基苯甲酰氨基甲酸酯(Phenoc)、2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(Troc)、2-三甲基硅烷基乙基氨基甲酸酯(Teoc)、2-苯乙基氨基甲酸酯(hZ)、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(Adpoc)、1,1-二甲基-2-卤代乙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基氨基甲酸酯(DB-t-BOC)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(TCBOC)、1-甲基-1-(4-二苯基)乙基氨基甲酸酯(Bpoc)、1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(t-Bumeoc)、2-(2'-和4'-吡啶基)乙基氨基甲酸酯(Pyoc)、2-(N,N-二环己基甲酰胺基)乙基氨基甲酸酯、叔丁基氨基甲酸酯(BOC)、1-金刚烷基氨基甲酸酯(Adoc)、乙烯基氨基甲酸酯(Voc)、烯丙基氨基甲酸酯(Alloc)、1-异丙基烯丙基氨基甲酸酯(ipaoc)、肉桂基氨基甲酸酯(Coc)、4-硝基肉桂基氨基甲酸酯(Noc)、8-喹啉基氨基甲酸酯、N-羟基吡啶基氨基甲酸酯、烷基二硫基氨基甲酸酯、苄基氨基甲酸酯(Cbz)、对甲氧基苄基氨基甲酸酯(Moz)、对硝基苄基氨基甲酸酯、对溴基苄基氨基甲酸酯、对氯苄基氨基甲酸酯、2,4-二氯苄基氨基甲酸酯、4-甲基亚磺酰基苄基氨基甲酸酯(Msz)、9-蒎基甲基氨基甲酸酯、二苯基甲基氨基甲酸酯、2-甲基硫乙基氨基甲酸酯、2-甲基磺酰基乙基氨基甲酸酯、2-(对-甲苯磺酰基)乙基氨基甲酸酯、[2-(1,3-二硫化环戊烷基)]甲基氨基甲酸酯(Dmoc)、4-甲基苯硫基氨基甲酸酯(Mtpc)、2,4-二甲基苯硫基氨基甲酸酯(Bmpc)、2-乙磷基氨基甲酸酯(Peoc)、2-三苯基异丙磷基氨基甲酸酯(Ppoc)、1,1-二甲基-2-氰基乙基氨基甲酸酯、间氯对酰氧基苄基氨基甲酸酯、对(二羟基硼基)苄基氨基甲酸酯、5-苯并异噁唑基甲基氨基甲酸酯、2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基氨基甲酸酯(Tcroc)、间硝基苯基氨基甲酸酯、3,5-二甲氧基苄基氨基甲酸酯、邻硝基苄基氨基甲酸酯、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基氨基甲酸酯、苯基(邻硝基苄

基) 甲基氨基甲酸酯、叔戊基氨基甲酸酯、S-苄基硫氨基甲酸酯、对氰基苄基氨基甲酸酯、环丁基氨基甲酸酯、环己基氨基甲酸酯、环戊基氨基甲酸酯、环丙基甲基氨基甲酸酯、对-癸基苄基氨基甲酸酯、2,2-二甲氧基酰乙基氨基甲酸酯、邻-(N,N-二甲基甲酰胺基) 苄基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰胺基) 丙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基丙炔基氨基甲酸酯、二(2-吡啶基) 甲基氨基甲酸酯、2-咪喃基甲基氨基甲酸酯、2-碘代乙基氨基甲酸酯、异硼基氨基甲酸酯、异丁基氨基甲酸酯、异烟酰基氨基甲酸酯、对-(对'-甲氧基苯偶氮基) 苄基氨基甲酸酯、1-甲基环丁基氨基甲酸酯、1-甲基环己基氨基甲酸酯、1-甲基-1-环丙基甲基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基) 乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(对-苯偶氮基苯基) 乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-苯基乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(4-吡啶基) 乙基氨基甲酸酯、苄基氨基甲酸酯、对-(苯偶氮基) 苄基氨基甲酸酯、2,4,6-三-叔丁基苄基氨基甲酸酯、4-(三甲基铵) 苄基氨基甲酸酯以及2,4,6-三甲基苄基氨基甲酸酯。

[0084] 氮保护基团例如磺酰胺基团(例如, $-S(=O)_2R^{aa}$) 包括但不限于, 对-甲苯磺酰胺(Ts), 苯磺酰胺、2,3,6,-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-tri甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲烷磺酰胺(Ms)、 β -三甲基硅烷基乙烷磺酰胺(SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基) 苯磺酰胺(DNMBS)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺以及苯甲酰甲基磺酰胺。

[0085] 其他氮保护基团包括但不限于, 酚噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对-甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、N'-苄基氨基硫酰基衍生物、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、N-乙酰蛋氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉基-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基) 胺、季铵盐、N-苄胺、N-二(4-甲氧基苯基) 甲胺、N-5-二苯并环庚胺、N-三苯基甲胺(Tr)、N-[4-甲氧基苯基) 二苯基甲基] 胺(MMTr)、N-9-苯基苄胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲基氨基(Fcm)、N-2-甲基吡啶基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫亚甲基胺、N-苯亚甲基胺、N-对-甲氧基苯亚甲基胺、N-二苯基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基) 菜酚] 亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基) 胺、N,N'-异亚丙基二胺、N-对-硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基) 苯基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基) 胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基二取代硼酸衍生物、N-[苯基(五酰基铬-或钨) 酰基] 胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝胺、N-亚硝胺、胺N-氧化物、二苯基膦胺(Dpp)、二甲基硫代膦胺(Mpt)、二苯基硫代膦胺(Ppt)、二烷基亚磷酰胺、二苄基亚磷酰胺、二苯基亚磷酰胺、苯亚磺酰胺、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺以及3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)。

[0086] 在某些实施例中, 存在于氧原子上的取代基是氧保护基团(也称作羟基保护基团)。氧保护基团包括但不限于, $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N$

$(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 以及 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ ，其中 R^{aa} 、 R^{bb} 以及 R^{cc} 是如在此所定义的。氧保护基团在本领域是熟知的并且包括那些详细描述于在有机合成中的保护基团(Protecting Groups in Organic Synthesis)，T.W.Greene以及P.G.M.Wuts，第三版，约翰威利国际出版公司(John Wiley&Sons)，1999，通过引用结合在此。

[0087] 示例性氧保护基团包括但不限于，甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫代甲基(MTM)、叔丁基硫代甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄基氧甲基(BOM)、对甲氧基苄基氧甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯基氧)甲基(对AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧甲基(POM)、硅氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢硫代吡喃基、4-甲氧基四氢硫代吡喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-甲烷呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧乙基、1-甲基-1-苄基氧-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基(Bn)、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-甲基吡啶基、4-甲基吡啶基、3-甲基-2-甲基吡啶基N-氧化物、二苯基甲基、对,对二硝基二苯基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲酰甲基氧苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二甲酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰基氧苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-苊基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧)蒽基、1,3-苯并二硫呋喃-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧化物、三甲基硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TEs)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧乙酸酯、对氯苯氧乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙二硫基)戊酸酯(乙酰丙酸基二硫乙缩醛)、特戊酸酯、金刚酸酯、巴豆酸、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(mesitoate)、烷基甲基碳酸酯、9-苄基甲基碳酸酯(Fmoc)、烷基乙基碳酸酯、烷基2,2,2-三氯乙基碳酸酯(Troc)、2-(三甲基硅烷基)乙基碳酸酯(TMSEC)、2-(苯磺酰基)乙基碳酸酯(Psec)、2-(三苯基磷基)乙基碳酸酯(Peoc)、烷基异丁基碳酸酯、烷基乙烯基碳酸酯、烷基烯丙基碳酸酯、烷基对硝基苯基碳酸酯、烷基苄基碳酸酯、烷基对甲氧基苄基碳酸酯、烷基3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、烷基邻硝基苄基碳酸酯、烷基对硝基苄基碳酸酯、烷基S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、甲基二硫代碳酸酯、2-碘代苯甲酸酯、4-叠氮丁酸酯、

4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲基硫代甲氧基)乙基、4-(甲基硫代甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫代甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻(甲氧基酰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基N,N',N'-四甲基磷基二酰胺化物、烷基N-苯氨基甲酸酯、硼酸酯、二甲基硫磷基、烷基2,4-二硝基苯基磺酸酯、硫酸酯、甲磺酸酯(mesylate)、苄基磺酸酯以及甲苯磺酸酯(Ts)。

[0088] 在某些实施例中,存在于硫原子上的取代基是硫保护基团(也称作巯基保护基团)。硫保护基团包括但不限于, $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 以及 $-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 以及 R^{cc} 是如在此所定义的。硫保护基团在本领域是熟知的并且包括那些详细描述于在有机合成上的保护基团(Protecting Groups in Organic Synthesis), T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第三版,约翰威利国际出版公司(John Wiley&Sons),1999,通过引用结合在此。

[0089] 术语“离去基团”在给出其有机化学合成领域中普通含义并且是指能够被亲核试剂置换的原子或基团。合适的离去基团的实例包括但不限于,卤素(例如F、Cl、Br或I(碘))、烷氧基羧基氧、芳氧基羧基氧、烷烃磺酰基氧、芳烃磺酰基氧、烷基-羧基氧(例如、乙酰氧基)、芳基羧基氧、芳氧基、甲氧基、N,O-二甲基羟基氨基、皮克斯基(pixel)以及卤代甲酸酯。在一些情况下,该离去基团是磺酸酯,例如甲苯磺酸酯(,-OTs)、甲磺酸酯(,-OMs)、对溴苯磺酰基氧(溴苯磺酸酯,-OBs)或三氟甲磺酸酯(,-OTf)。在一些情况下,该离去基团是溴苯磺酸酯,例如对-溴苯磺酰基氧。在一些情况下,该离去基团是硝基苯磺酸酯,例如2-硝基苯磺酰基氧。在一些实施方案中,该离去基团是一个含磺酸酯基的基团。在一些实施方案中,该离去基团是一个甲苯磺酸酯基。该离去基团也可以是氧化膦(例如,在光延(Mitsunobu)反应过程中形成的)或是内部离去基团,例如环氧化物或环状硫酸酯。离去基团的其他非限制性实例是水、氨、醇类、醚部分、硫醚部分、锌卤化物、镁部分、重氮盐以及铜部分。

[0090] 这些和其他示例性取代基详细描述于该详细说明书、附图、实例以及权利要求中。本发明不打算以任何方式受限于以上列出的示例性取代基。

[0091] 其他定义

[0092] 以下定义是贯穿本申请中使用的更一般的术语:

[0093] 术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断的范围内,适于与人类和低等动物的组织接触使用而无不当毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的效益/风险比相称的盐。药学上可接受的盐是本领域中熟知的。例如,Berge等人,在(药物科学杂志(J.Pharmaceutical Sciences),1977,66,1-19)中详细描述了药学上可接受的盐,通过引用结合在此。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自适合的无机和有机酸和碱的盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为氨基与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸以及高氯酸)或与有机酸(如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐,或通过使用本领域中已知的其他方法(例如离子交换法)形成的盐。其他药学上可接受

的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。衍生自适当碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐以及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4^-$ 盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。适当时，另外的药学上可接受的盐包括使用如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根以及芳基磺酸根等平衡离子形成的无毒铵、季铵以及胺阳离子。

[0094] 术语“溶剂化物”是指通常通过溶剂分解反应与溶剂相缔合的化合物的形式。该物理缔合可以包括氢键结合。常用的溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。具有化学式(I)的化合物可以制备为例如结晶的形式，并且可以是被溶剂化的。适合的溶剂化物包括药学上可接受的溶剂化物并且进一步包括化学计量的溶剂化物和非化学计量的溶剂化物。在某些情况下，该溶剂化物将是能够分离的，例如，当一种或多种溶剂分子被掺在晶态固体的晶格里时。“溶剂化物”涵盖溶液相以及可分离的溶剂化物。代表性的溶剂化物包括水合物、乙醇化物以及甲醇化物。

[0095] 术语“水合物”是指与水相缔合的化合物。典型地，包含在化合物的水合物中的水分子的数目与水合物中的化合物分子的数目处于一定的比率。因此，化合物的水合物可以例如由一般的化学式 $R \cdot x H_2O$ 代表，其中R是化合物并且其中x是比0大的数字。给出的化合物可以形成多于一种类型的水合物，包括，例如，一水合物(x是1)、低水合物(x是比0大的数字并且小于1，例如，半水合物($R \cdot 0.5H_2O$))以及多水合物(x是比1大的数字，例如，二水合物($R \cdot 2H_2O$)和六水合物($R \cdot 6H_2O$))。

[0096] 术语“互变异构体”是指以下化合物，其具有可互换形态的特殊化合物结构并且在氢原子和电子移位方面变化。因此，两种结构可以通过 π 电子和原子(通常是H)的运动处于平衡。例如，烯醇类和酮类是互变异构体，因为它们可通过用酸或碱处理进行快速地相互转换。另一互变异构的实例是苯基硝基甲烷的酸-和硝基-形式，该实例同样地通过用酸或碱处理形成。

[0097] 互变异构形式可以与获得感兴趣的化合物的最优化学反应性和生物活性相关。

[0098] 也应该理解为，术语“异构体”是具有相同分子式的但在性质上或在其原子的键序列上或在其原子的空间排列上不同的化合物。术语“立体异构体”是其原子在空间排列上不同的异构体。

[0099] 彼此不成镜像的立体异构体是术语“非对映体”并且互相是非重叠的镜像的立体异构体是术语“对映体”。当化合物具有不对称中心时，例如，它被键合到四个不同的基团，一对对映体是可能的。对映体以其不对称中心的绝对构型为特征并且通过Cahn和Prelog的R-和S-测序规则，或通过分子旋转偏振光的平面的方法被描述并指定作为右旋的或左旋的(即，分别作为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以作为单一的对映体或其混合物存在。包含对映体的相等比例的混合物称作“外消旋混合物”。

[0100] 术语“多晶型物”是指以具体晶体堆积排列的化合物(或其盐,水合物或溶剂化物)的结晶形态。所有的多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形态通常具有不同的X-射线衍射图谱、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学的特性、稳定性以及可溶性。重结晶溶剂,结晶的比率,储存温度以及其它因素可以导致一种晶形占优势。化合物的各种各样的多晶型物可以通过在不同的条件下结晶来制备。

[0101] 术语“前药”是指具有可裂解基团并且通过溶剂分解或在生理学条件下成为在体内在药理学上有活性的具有化学式(I)的化合物,包括具有化学式(I)的化合物的衍生物。这样的实例包括但不限于,酯衍生物等。本发明的化合物的其他衍生物在其酸和其酸衍生物形式上具有活性,但是在酸敏感的形式上经常提供可溶性、组织相容性的优势,或缓释于哺乳动物有机体中(参见,Bundgard,H.,前药的设计,pp.7-9,21-24,爱思唯尔(Elsevier),阿姆斯特丹(Amsterdam)1985)。前药包括对于本领域的从事者熟知的酸衍生物,例如,如通过母体酸与适合的醇进行反应制备的酯,或通过母体酸化合物与取代的或未取代的胺进行反应制备的酰胺,或酸酐,或混合的酐。从本发明的化合物上悬挂的酸基团衍生的简单的脂肪族的或芳香族的酯、酰胺以及酐是具体的前药。在一些情况下,希望制备双酯类型前药,例如(酰基氧)烷基酯或((烷氧基羰基)氧基)烷基酯。可以制备具有化学式(I)的化合物的C₁至C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、C₇-C₁₂取代的芳基以及C₇-C₁₂芳基烷基酯。

[0102] 给药的“受试者”预期包括但不限于,人类(即,任何年龄群的男性或女性,例如,小儿受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成年受试者(例如,年轻成人、中年成人或老年成人))和/或其他非人的动物,例如,哺乳动物(例如,灵长类动物(例如,猕猴、恒河猴);商业相关的哺乳动物(例如,牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和/或狗)以及鸟类(例如,商业相关的鸟如鸡、鸭、鹅和/或火鸡)。在某些实施例中,该动物是哺乳动物。该动物可以是雄性的或雌性的并且处于任何发育阶段。非人的动物可以是转基因动物。

[0103] 术语“给予”或“给药”或“施用”是指将发明的化合物或其药物组合物植入、吸收、摄取、注射、吸入,或以其他方式引入。

[0104] 术语“治疗(treatment、treat以及treating)”是指逆转、缓解、延迟在此描述的病理状态的发作或抑制病理状态(例如,疾病,失调,或病症,或其一个或多个体征或症状)的进展。在一些实施例中,在一个或多个已经形成或已经观察到的体征或症状之后给予治疗。在其他实施例中,在没有疾病或病症的体征或症状时给予治疗。例如,先于症状的发作(例如,根据症状历史和/或根据遗传的或其他易感因素)给予治疗至易感个体。也可以在症状已经消退后继续治疗,例如,为了延迟或预防复发。

[0105] 术语“病症”、“疾病”以及“失调”可互换使用。

[0106] 具有化学式(I)的化合物的有效量是指引起希望的生物响应(即,治疗病症)的足够的量。作为会被本领域的普通技术人员理解的,具有化学式(I)的化合物的有效量可以根据如以下的因素改变:希望的生物学终点,化合物的药物代谢动力学,正在治疗的病症,给药方式以及受试者的年龄和健康。有效量涵盖治疗性和预防性处理。例如,在治疗癌症上,发明的化合物有效量可以减少肿瘤负担或停止肿瘤的生长或扩散。

[0107] 具有化学式(I)的化合物的治疗有效量是提供在治疗病症方面的治疗益处的或延迟或最小化与病症相关的一个或多个症状的足够的量。化合物的治疗有效量是指独自或与其他疗法联合,在病症的治疗方面提供治疗益处的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可以涵

盖改进整体治疗,减少或避免症状或病症起因,或增强另一治疗剂的治疗效果的量。

[0108] 具有化学式(I)的化合物的“预防有效量”是阻止病症或与病症相关的一个或多个症状或阻止其复发的足够的量。化合物的预防有效量指独自或与其他试剂联合,在病症的预防上提供预防益处的治疗剂的量。术语“预防有效量”可以涵盖改进整体治疗,或增强另一预防剂的预防效果的量。

[0109] “增生性疾病”是由于细胞的异常生长或增生引起的扩散而出现的疾病(沃克(Walker),生物学剑桥词典(Cambridge Dictionary of Biology);剑桥大学出版社(Cambridge University Press:),剑桥(Cambridge),UK,1990)。增生性疾病可以与以下相关:1)正常休眠细胞的病理增生;2)细胞从正常位置的病理移位(例如,赘生性细胞的转移);3)蛋白水解酶的病理表达例如基质金属蛋白酶(例如,胶原酶、明胶酶以及弹性蛋白酶);或4)如在增生性视网膜病变和肿瘤转移中的病理血管发生。示例性增生性疾病包括癌症(即,“恶性肿瘤”)、良性肿瘤、血管发生、炎症疾病、自身炎症疾病以及自身免疫性疾病。

[0110] 术语“赘生物”和“肿瘤”可互换使用并且是指异常组织块的异常,其中组织块的生长超过正常组织的生长并且与其不协同生长。赘生物或肿瘤可能是“良性的”或“恶性的,”取决于以下特征:细胞分化的程度(包括形态学和功能性的),生长速率,局部侵入以及转移。“良性肿瘤”通常是分化良好的,特征是比较恶性肿瘤生长缓慢,并且依然位于原初位点。另外,良性肿瘤不具有浸润、侵入或转移至远位点的能力。示例性良性肿瘤包括但不限于,脂肪瘤、软骨瘤、腺瘤、软垂疣、老年性血管瘤、脂溢性角化病、痣以及皮脂腺增生。在一些情况下,某些“良性的”肿瘤以后可能引起恶性肿瘤,这可能在肿瘤的赘生性细胞的亚群中导致另外的遗传变化,并且这些肿瘤称作“前-恶性肿瘤。”一个示例性前-恶性肿瘤是畸胎瘤。相反,“恶性肿瘤”通常是低分化的(间变)并且具有特异性快速生长连同进行性的浸润、侵入以及外围组织的破坏。另外,恶性肿瘤通常具有转移至远的位点的能力。

[0111] 术语“转移,”“转移性的,”或“进行转移”是指癌症细胞的扩增或从原发性的或原始的肿瘤至另一个器官或组织的转移,并且一般是通过原发性的或原始的肿瘤的组织类型的“继发肿瘤”或“次生细胞团”的存在鉴定的并且不属于继发(转移性的)肿瘤位于的器官或组织。例如,已经移动至骨骼的前列腺癌被称为转移的前列腺癌并且包括在骨组织中生长的癌性的前列腺癌细胞。

[0112] 术语“癌症”是指恶性肿瘤(斯特德曼医学词典(Stedman's Medical Dictionary),第25版(25th ed),Hensyl版;威廉姆斯和威尔金斯(Williams&Wilkins:Philadelphia):费城(Philadelphia),1990)。示例性癌症包括但不限于,听神经瘤;腺癌;肾上腺肿瘤;肛门癌;血管肉瘤(例如,淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管肉瘤);阑尾癌;良性单克隆丙种球蛋白病;胆道肿瘤(例如,胆管癌);膀胱癌;乳腺癌(例如,乳腺腺癌,乳腺乳头状癌,乳腺癌,乳腺髓样癌);脑癌(例如,脑膜瘤,恶性胶质瘤,神经胶质瘤(例如,星形细胞瘤,少突神经胶质瘤),成神经管细胞瘤);支气管癌;类癌肿瘤;宫颈癌(例如,宫颈腺癌);绒毛膜癌;脊索瘤;颅咽管瘤;结肠直肠癌(例如,结肠癌,直肠癌,结肠腺癌);结缔组织肿瘤;上皮癌;室管膜瘤;室管膜瘤(例如,卡波氏肉瘤,多发性特发性出血性肉瘤);子宫内膜癌(例如,子宫癌,子宫肉瘤);食道癌(例如,食管腺癌,巴雷特腺癌的腺癌);尤因氏肉瘤;眼癌(例如,眼内黑素瘤,视网膜母细胞瘤);熟悉嗜伊红细胞增多症;胆囊癌;胃癌(例如,胃腺癌);胃肠道间质瘤(GIST);生殖细胞癌;头部和颈部癌症(例如,头部和颈部鳞状细胞癌,口

腔癌(例如,口腔鳞状细胞癌),喉头癌(例如,喉癌,咽癌,鼻咽癌,口咽癌);造血癌症(例如,白血病如急性淋巴细胞性白血病(ALL)(例如,B细胞ALL,T细胞ALL),急性髓细胞性白血病(AML)(例如,B细胞AML,T细胞,AML),慢性髓细胞性白血病(CML)(例如,B细胞CML,T细胞CML),以及慢性淋巴细胞白血病(CLL)(例如,B细胞CLL,T细胞CLL));淋巴瘤如霍奇金淋巴瘤(HL)(例如,B细胞HL,T细胞HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如,B细胞NHL如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤),滤泡性淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(CLL/SLL),套细胞淋巴瘤(MCL),边缘区B细胞淋巴瘤(例如,粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤,结边缘区B细胞淋巴瘤,脾边缘区B细胞淋巴瘤),原发性纵隔B细胞淋巴瘤,伯基特淋巴瘤,淋巴浆细胞淋巴瘤(即,瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症),毛细胞白血病(HCL),免疫母大细胞淋巴瘤,前体B淋巴母细胞淋巴瘤和原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤;和T细胞非霍奇金淋巴瘤,如前体T淋巴细胞淋巴瘤/白血病,外周T细胞淋巴瘤(PTCL)(例如,皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)(例如,蕈样霉菌病,塞扎里综合征),血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤,结外天然杀伤T细胞淋巴瘤,肠病型T细胞淋巴瘤,皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤);如上所述的一个或多个白血病/淋巴瘤混合物;和多发性骨髓瘤(MM),重链病(例如, α 链病, γ 链病,亩链病);血管母细胞瘤;咽部的癌症;炎性肌纤维母肿瘤;免疫细胞性淀粉样变;肾癌(例如,肾母细胞瘤也称为维尔姆斯瘤,肾细胞癌);肝癌(例如,肝细胞癌(HCC),恶性肝癌);肺癌(例如,支气管癌,小细胞肺癌(SCLC),非小细胞肺癌(NSCLC),肺腺癌);平滑肌肉瘤(LMS);肥大细胞增多症(例如,全身性肥大细胞增多症);肌癌;骨髓增生异常综合征(MDS);间皮瘤;骨髓增生性疾病(MPD)(例如,红细胞增多症(PV),原发性血小板增多症(ET),原因不明的骨髓组织异生(AMM)又名骨髓纤维化(MF),慢性特发性骨髓纤维化,慢性髓细胞性白血病(CML),慢性中性粒细胞白血病(CNL),增多综合征(HES));神经母细胞瘤;神经纤维瘤(例如,神经纤维瘤病(NF)1型或2型,神经鞘瘤);神经内分泌肿瘤(例如,胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET),类癌));骨肉瘤(例如,骨癌);卵巢癌(例如,囊腺癌,卵巢胚胎癌,卵巢腺癌);乳头状腺癌;胰腺癌(如胰腺恶性腺瘤,导管内乳头状黏液瘤(IPMN),胰岛细胞瘤);阴茎癌(例如,阴茎和阴囊的佩吉特氏病);松果体瘤;原始神经外胚层瘤(PNT);浆细胞瘤;副肿瘤综合征;上皮内肿瘤;前列腺癌(例如,前列腺腺癌);直肠癌;横纹肌肉瘤;涎腺肿瘤;皮肤癌(例如,鳞状细胞癌(SCC),角化棘皮瘤(KA),黑色素瘤,基底细胞癌(BCC));小肠癌(例如,阑尾癌);软组织肉瘤(例如,恶性纤维组织细胞瘤,脂肪肉瘤,恶性神经鞘瘤(MPNST),软骨肉瘤,纤维肉瘤,粘液肉瘤);皮脂腺癌;小肠癌;汗腺癌;滑膜瘤;睾丸癌(例如,精原细胞瘤,睾丸胚胎癌);甲状腺癌(例如,甲状腺癌,乳头状甲状腺癌(PTC),甲状腺髓样癌乳头状癌);尿道癌;阴道癌;以及外阴癌(例如,外阴佩吉特氏病)。

[0113] 术语“血管发生”是指新血管的形成和生长。针对受伤后正在愈合的伤口和正在恢复的组织的血流,正常的血管发生出现在在受试者的健康的身体里。健康的身体通过很多方法控制血管发生,例如,血管发生-刺激生长因子和血管发生抑制剂。许多疾病状态,例如癌症、糖尿病的视觉缺失、年龄相关性黄斑变性、类风湿性关节炎以及银屑病,是通过异常的(即,增长的或过量的)血管发生被特征标记的。异常的或病理的血管发生是指大于正常身体里的血管发生,尤其是在成年人里与正常血管发生(例如,月经或伤口愈合)不相关的血管发生。异常的血管发生可以提供供养患病组织的新血管和/或破坏正常组织,并且在

癌症的情况下,新血管可以允许癌症细胞逃离进入循环并且停留在其他器官(肿瘤转移)。在某些实施例中,该血管发生是病理的血管发生。

[0114] “炎性疾病”是指由炎症引起、源自或导致的疾病。术语“炎性疾病”也可以是指通过巨噬细胞、粒性白细胞和/或T淋巴细胞引起放大反应导致异常的组织损伤和/或细胞死亡的调节发生异常的炎性反应。炎性疾病可以是急性的或慢性的炎性病并且可以由感染或非感染原因引起。炎性疾病包括不限于,动脉粥样硬化、动脉硬化、自身免疫性疾病、多发性硬化症、全身性红斑狼疮、风湿性多肌痛(PMR)、痛风性关节炎、退行性关节炎、肌腱炎、滑囊炎、银屑病、囊肿性纤维化、骨关节炎、类风湿性关节炎、炎症性关节炎、干燥综合征、巨细胞动脉炎、进行性全身性硬化症(硬皮病)、强直性脊柱炎、多肌炎、皮炎、天疱疮、类天疱疮、糖尿病(例如,I型)、重症肌无力、桥本甲状腺炎、格雷夫斯病、古德帕斯彻氏病、混合性结缔组织病、硬化性胆管炎、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、恶性贫血、炎性皮肤病、普通型间质性肺炎(UIP)、石棉沉着病、矽肺、支气管扩张、铍中毒、滑石肺、尘肺病、结节病、脱屑性间质性肺炎、淋巴间质性肺炎、巨细胞间质性肺炎、细胞间质性肺炎、外源性过敏性肺泡炎、韦格纳肉芽肿病和血管炎的相关表格(颞动脉炎和结节性多动脉炎)、炎性皮肤病、肝炎、迟发型超敏反应(例如,毒葛皮炎)、肺炎、呼吸道炎症、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、脑炎、直接过敏反应、哮喘、枯草热、过敏、急性过敏反应、风湿热、肾小球性肾炎、肾盂肾炎、蜂窝组织炎、膀胱炎、慢性胆囊炎、局部缺血(缺血性损伤)、再灌注损伤、移植排斥反应、宿主抗移植排斥反应、阑尾炎、动脉炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、宫颈炎、胆管炎、绒毛膜羊膜炎、结膜炎、泪腺炎、皮炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、肠胃炎、牙龈炎、回肠炎、虹膜炎、喉炎、脊髓炎、心肌炎、肾炎、脐炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、睾丸炎、扁桃腺炎、尿道炎、膀胱炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎、外阴炎、外阴阴道炎、脉管炎、慢性支气管炎、骨髓炎、视神经炎、颞动脉炎、横贯性脊髓炎、坏死性筋膜炎以及坏死性小肠结肠炎。

[0115] “自身免疫性疾病”是指起因于对抗通常存在于体内的物质和组织的受试者的身体的不适当的免疫应答的疾病。换句话说,免疫系统把身体的一些部分弄错为病原体并且攻击其自己的细胞。这可能局限于某些器官(例如,在自身免疫性甲状腺炎中)或在不同的地方包含特殊的组织(例如,可以在肺和肾中都影响基底膜的古德帕斯丘氏(Goodpasture's)疾病)。典型地用免疫抑制(例如,降低免疫应答的药物)治疗自身免疫性疾病。示例性自身免疫性疾病包括但不限于,肾小球肾炎,古德帕斯丘氏综合征,坏死性血管炎,淋巴结炎,关节周围炎性多动脉炎,全身性红斑狼疮,类风湿关节炎,银屑病关节炎,系统性红斑狼疮,银屑病,溃疡性结肠炎,全身性硬化症,皮炎/多肌炎,抗磷脂抗体综合征,硬皮病,寻常天疱疮,ANCA相关性血管炎(例如,韦格纳肉芽肿病,显微镜下多血管炎),葡萄膜炎,干燥综合征,克罗恩病,莱特尔氏综合征,强直性脊柱炎,莱姆关节炎,格林-巴利综合症,桥本氏甲状腺炎以及心肌病。

[0116] 术语“自发炎性疾病”是指与自身免疫性疾病相似但不同的疾病分类。自发炎性和自身免疫性疾病共享相同的特征,即两组失调都起因于免疫系统攻击受试者的自己的组织并且导致炎症增长。在自发炎性疾病中,受试者的先天性免疫系统引起不明原因的炎症。先天性免疫系统起反应,尽管在受试者中它从未遭遇自身抗体或抗原。自发炎性失调的特点

是通过炎症的强烈的发作,该发作导致如发热、皮疹或关节肿胀的这类症状。这些疾病也可以携带淀粉样变性(在生命器官中血红蛋白的潜在致命累积)的风险。自发炎症性疾病包括但不限于,家族性地中海热(FMF),新生儿发病多系统炎症性疾病(NOMID),肿瘤坏死因子(TNF)受体相关周期性综合症(TRAPS),白细胞介素1受体拮抗剂(DIRA)缺陷以及白塞病。

[0117] 术语“生物样本”是指包括组织样本(例如组织切片和组织的穿刺活检);细胞样本(例如,细胞学涂片(例如Pap或血涂片)或通过显微切割获得的细胞样本);整个生物体的样本(例如酵母或细菌样本);或细胞级分、片段或细胞器(例如通过裂解细胞并且通过离心或其他方法分离其组分获得的)的任何样本。生物样本的其他实例包括血液、血清、尿、精液、粪便、脑脊髓液、间质液、粘液、泪液、汗液、脓液、活检组织(例如,通过手术活检或穿刺活检获得)、乳头吸出物、乳汁、阴道液、唾液、拭子(如口腔拭子),或从第一生物样品衍生的含有生物分子的任何材料。生物样本也包括那些转基因的生物样本,例如转基因的卵母细胞、精子细胞、囊胚、胚胎、胎、供体细胞或细胞核。

[0118] “蛋白质”或“肽”包括通过肽键连接在一起的氨基酸残基的多聚体。该术语是指具有任何大小、结构或功能的蛋白质、多肽以及肽。典型地,蛋白质会是至少三个氨基酸长度。蛋白质可以是指个体蛋白质或蛋白质的聚集。本发明的蛋白质优选仅包含天然氨基酸,尽管如在本领域已知的非天然氨基酸(即,不在自然中存在但可以掺进多肽链的化合物)和/或氨基类似物可以被替换地使用。还有,在发明的蛋白质中的一个或多个氨基酸可以被修饰,例如,通过化学实体(碳水化合物基团、羟基、磷酸盐基团、法呢基、异法呢基、脂肪酸基团、共轭或功能化连接物)的加成,或其他修饰。蛋白质也可以是单分子或可以是多分子复合物。蛋白质可以是天然存在的蛋白质或肽的片段。蛋白质可以是天然存在的、重组的、合成的或这些的任意结合。

[0119] 术语“激酶”是指催化磷酸盐基团至蛋白质的氨基酸残基的加成的任一酶。例如,丝氨酸激酶催化磷酸根基团至在蛋白质中的丝氨酸残基的加成。在某些实施例中,该激酶是蛋白质激酶。激酶的实例包括但不限于,CMGC激酶(例如,周期蛋白依赖性激酶(CDK,例如,CDK1、CDK2、CDK2、CDK4、CDK5、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK11、CDK12、CDK13、CDK14、CDK16、CDK20),促分裂原蛋白质激酶(MAPK,例如,MAPK1、MAPK3、MAPK4、MAPK6、MAPK7、MAPK8、MAPK9、MAPK10、MAPK11、MAPK12、MAPK13、MAPK14、MAPK15),糖原合成酶激酶3(GSK3,例如,GSK3 α 、GSK3 β),或CDC样激酶(CLK,例如,CLK1、CLK2、CLK3、CLK4),AGC激酶(例如,蛋白质激酶A(PKA),蛋白质激酶C(PKC),蛋白质激酶G(PKG)),Ca²⁺/钙调素依赖型蛋白激酶(CaM激酶,例如,特异化CaM激酶,多功能CaM激酶),酪蛋白激酶1(CK1,例如,CK1 α 、CK1 β 1、CK1 γ 1、CK1 γ 2、CK1 γ 3、CK1 δ 、CK1 ϵ),STE激酶(例如,灭菌酵母同系物7,灭菌酵母同系物11或灭菌酵母同系物20激酶),酪氨酸激酶(TK,例如,受体酪氨酸激酶(RTK),非受体酪氨酸激酶(nRTK)),以及酪氨酸激酶样激酶(TKL,例如,混合的谱系激酶(MLK),RAF,丝氨酸苏氨酸激酶受体(STKR),富含亮氨酸重复序列激酶(LRRK),LIM结构域激酶(LIMK),睾丸表达丝氨酸激酶(TESK),IL1受体相关激酶(iRAK),受体相互作用蛋白质激酶(RIPK))。

[0120] 术语“CDK”是指周期蛋白依赖性激酶。CDK结合周期蛋白(例如,周期蛋白H),其是一种调节蛋白。CDK磷酸化底物上的丝氨酸和苏氨酸。在CDK底物的氨基酸序列中的对于磷酸化位点的共有序列是[S/T*]PX[K/R],其中S/T*是磷酸化的丝氨酸或苏氨酸,P是脯氨酸,X是任一氨基酸,K是赖氨酸,并且R是精氨酸。CDK包括CDK1、CDK2、CDK2、CDK4、CDK5、CDK7、

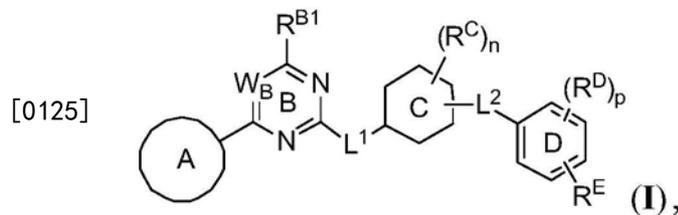
CDK8、CDK9、CDK10、CDK11、CDK12、CDK14、CDK16以及CDK20。CDK7是其中底物是周期蛋白H、MAT1(例如,MNAT1),或周期蛋白H和MAT1的CDK。

[0121] 本发明的某些实施方案的详细说明

[0122] 本发明提供了抑制激酶的活性的化合物,用于预防和/或治疗受试者的增生性疾病。在某些实施例中,本发明的化合物抑制周期蛋白依赖性激酶(CDK)的活性。在某些实施例中,本发明的化合物抑制周期蛋白依赖性激酶7(CDK7)的活性。本发明进一步提供了使用在此描述的化合物的方法,例如,作为生物探针来研究激酶(例如,CDK(例如,CDK7))的活性的抑制,以及作为疗法,例如,在预防和/或治疗与过度表达和/或激酶(例如,CDK(例如,CDK7))的异常活性相关的疾病。在某些实施例中,该疾病是增生性疾病。该增生性疾病包括但不限于,癌症(例如,白血病,黑色素瘤,多发性骨髓瘤)、良性肿瘤、血管新生、炎症性疾病、自身炎症性疾病和自身免疫疾病。在某些实施例中,该癌症是与过度表达和/或激酶(例如,CDK(例如,CDK7))的异常活性相关的。

[0123] 化合物

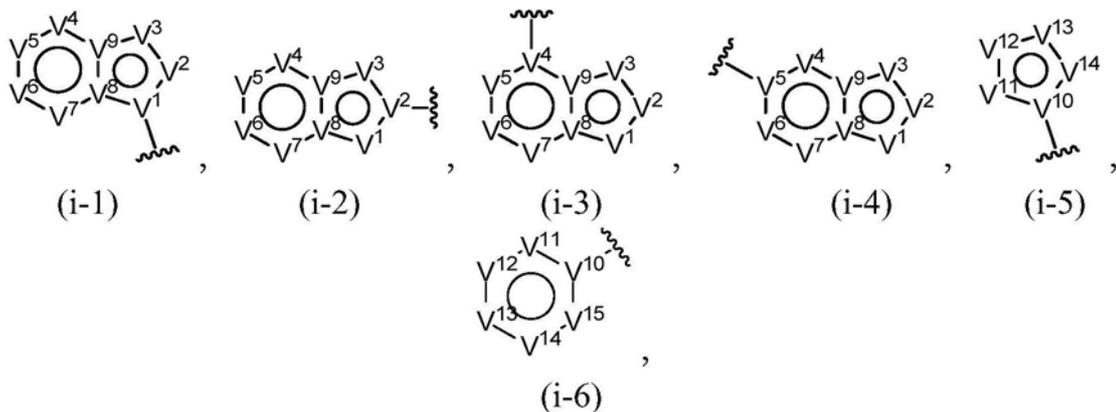
[0124] 在本发明的一方面中,提供了具有化学式(I)的化合物:



[0126] 以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药,其中:

[0127] 环A是任选取代的具有化学式(i-1)-(i-6)的任何一个的杂芳基环:

[0128]



[0129] 其中:

[0130] 每个实例 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 、 V^9 、 V^{10} 、 V^{11} 、 V^{12} 、 V^{13} 、 V^{14} 以及 V^{15} 独立地是O、S、N、 NR^{A1} 、C或 CR^{A2} ;

[0131] R^{A1} 的每个实例独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、任选取代的酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基以及氮保护基团;

[0132] R^{A2} 的每个实例独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素、任选取代的酰基、

任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{A}2\text{a}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}2\text{a}})_2$ 以及 $-\text{SR}^{\text{A}2\text{a}}$ ，其中 $\text{R}^{\text{A}2\text{a}}$ 的每次出现独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢、任选取代的酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当与氮原子连接时的氮保护基团、当与氧原子连接时的氧保护基团、以及当与硫原子连接时的硫保护基团、或两个 $\text{R}^{\text{A}2\text{a}}$ 基团连接形成任选取代的杂环；并且

[0133] 任选地， $\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $\text{R}^{\text{A}2}$ 以及 $\text{R}^{\text{A}2\text{a}}$ 基团中的任何两个连接形成任选取代的碳环、任选取代的杂环、任选取代的芳基环或任选取代的杂芳基环；

[0134] $\text{R}^{\text{B}1}$ 选自下组，该组由以下各项组成：氢、卤素、任选取代的酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{B}1\text{a}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{B}1\text{a}})_2$ 以及 $-\text{SR}^{\text{B}1\text{a}}$ ，其中 $\text{R}^{\text{B}1\text{a}}$ 的每次出现独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢、任选取代的酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当与氮原子连接时的氮保护基团、当与氧原子连接时的氧保护基团、以及当与硫原子连接时的硫保护基团、或 $\text{R}^{\text{B}1}$ 和 $\text{R}^{\text{B}2}$ 连接形成任选取代的碳环、任选取代的杂环、任选取代的芳基环或任选取代的杂芳基环；

[0135] W_B 是 N 或 $\text{CR}^{\text{B}2}$ ，其中 $\text{R}^{\text{B}2}$ 选自下组，该组由以下各项组成：氢、卤素、任选取代的酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{B}2\text{a}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{B}2\text{a}})_2$ 以及 $-\text{SR}^{\text{B}2\text{a}}$ ，或 $\text{R}^{\text{B}2}$ 和 $\text{R}^{\text{B}1}$ 连接形成任选取代的碳环、任选取代的杂环、任选取代的芳基环或任选取代的杂芳基环，其中 $\text{R}^{\text{B}2\text{a}}$ 的每次出现独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢、任选取代的酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当与氮原子连接时的氮保护基团、当与氧原子连接时的氧保护基团、以及当与硫原子连接时的硫保护基团、或两个 $\text{R}^{\text{B}2\text{a}}$ 基团连接形成任选取代的杂环；

[0136] L^1 是键或任选取代的 C_{1-4} 烃链，任选地其中该任选取代的 C_{1-4} 烃链的一个或多个碳单位独立地被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}1}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 替代，其中 $\text{R}^{\text{L}1}$ 是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基或氮保护基团，并且任选地其中在该任选取代的 C_{1-4} 烃链上的两个取代基一起形成任选取代的碳环或任选取代的杂环；

[0137] L^2 是键或任选取代的 C_{1-4} 烃链，任选地其中该任选取代的 C_{1-4} 烃链的一个或多个碳单位独立地被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}2}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 替代，其中 $\text{R}^{\text{L}2}$ 是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基或氮保护基团，并且任选地其中在该任选取代的 C_{1-4} 烃链上的两个取代基一起形成任选取代的碳环或任选取代的杂环；

[0138] 每个 R^{C} 的实例独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢、卤素、任选取代的酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $=\text{O}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{\text{C}1}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{C}1})_2$ 以及 $-\text{SR}^{\text{C}1}$ ；或两个 R^{C} 基团一起形成任选取代的杂环、碳环、芳基或杂芳基环，其中在取代的杂环或取代的碳环上的两个取代基，或在取代的杂环或取代的碳环上的一个取代基以及第三 R^{C} 基团一起形成另一个任选取代的杂环或任选取代的碳环；其中 $\text{R}^{\text{C}1}$ 的每次出现独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢、任选取代的酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代

的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当与氮原子连接时的氮保护基团、当与氧原子连接时的氧保护基团、以及当与硫原子连接时的硫保护基团、或两个 R^{C1} 基团连接形成任选取代的杂环；

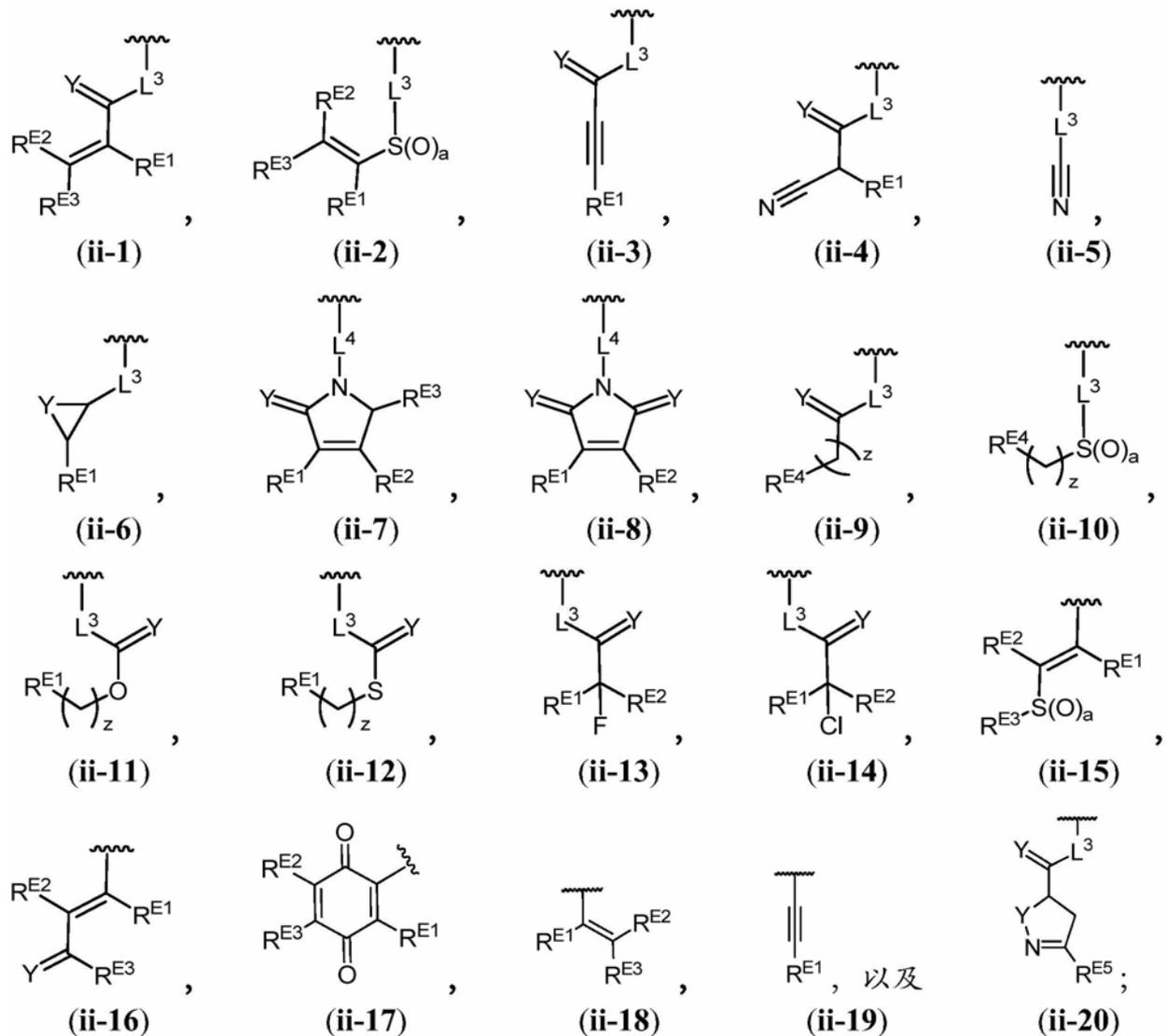
[0139] n 是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；

[0140] R^D 的每个实例独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢、卤素、任选取代的酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-CN$ 、 $-OR^{D1}$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 以及 $-SR^{D1}$ ，其中 R^{D1} 的每次出现独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢、任选取代的酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当与氮原子连接时的氮保护基团、当与氧原子连接时的氧保护基团、以及当与硫原子连接时的硫保护基团、或两个 R^{D1} 基团连接形成任选取代的杂环；

[0141] p 是0、1、2、3或4；

[0142] R^E 是化学式(ii-1)–(ii-20)中的任何一个；

[0143]



[0144] L^3 是键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L3a}-$ 或任选取代的 C_{1-4} 烃链，任选地其中该烃链的一个或多个

碳单位独立地被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L3a}-$ 、 $-NR^{L3a}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L3a}-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-NR^{L3a}C(=S)-$ 、 $-C(=S)NR^{L3a}-$ 、反式 $CR^{L3b}=CR^{L3b}-$ 、顺式 $CR^{L3b}=CR^{L3b}-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)O-$ 、 $-OS(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{L3a}-$ 、 $-NR^{L3a}S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2O-$ 、 $-OS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{L3a}-$ 或 $-NR^{L3a}S(=O)_2-$ 替换,其中 R^{L3a} 是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基或氮保护基团,并且其中 R^{L3b} 的每次出现独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基以及任选取代的杂芳基、或两个 R^{L3b} 基团连接形成任选取代的碳环或任选取代的杂环;

[0145] L^4 是键或任选取代的 C_{1-4} 烃链;

[0146] R^{E1} 选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-CN$ 、 $-CH_2OR^{E1a}$ 、 $-CH_2N(R^{E1a})_2$ 、 $-CH_2SR^{E1a}$ 、 $-OR^{E1a}$ 、 $-N(R^{E1a})_2$ 、 $-Si(R^{E1a})_3$ 以及 $-SR^{E1a}$,其中 R^{E1a} 的每次出现独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基以及任选取代的杂芳基、或两个 R^{E1a} 基团连接形成任选取代的杂环;

[0147] R^{E2} 选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-CN$ 、 $-CH_2OR^{E2a}$ 、 $-CH_2N(R^{E2a})_2$ 、 $-CH_2SR^{E2a}$ 、 $-OR^{E2a}$ 、 $-N(R^{E2a})_2$ 以及 $-SR^{E2a}$,其中 R^{E2a} 的每次出现独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基以及任选取代的杂芳基,或两个 R^{E2a} 基团连接形成任选取代的杂环;

[0148] R^{E3} 是选自下组,该组由以下各项组成:氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-CN$ 、 $-CH_2OR^{E3a}$ 、 $-CH_2N(R^{E3a})_2$ 、 $-CH_2SR^{E3a}$ 、 $-OR^{E3a}$ 、 $-N(R^{E3a})_2$ 以及 $-SR^{E3a}$,其中 R^{E3a} 的每次出现独立地选自下组,该组由以下各项组成:氢、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基以及任选取代的杂芳基,或两个 R^{E3a} 基团连接形成任选取代的杂环;

[0149] 任选地 R^{E1} 和 R^{E3} ,或 R^{E2} 和 R^{E3} ,或 R^{E1} 和 R^{E2} 连接形成任选取代的碳环或任选取代的杂环;

[0150] R^{E4} 是离去基团;

[0151] R^{E5} 是卤素;

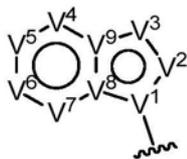
[0152] Y 是 O 、 S 或 NR^{E6} ,其中 R^{E6} 是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基或氮保护基团;

[0153] a 是1或2;并且

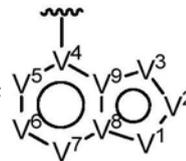
[0154] z 是0、1、2、3、4、5或6。

[0155] 具有化学式(I)化合物包括连接至环B的环A。环A可以是任选取代的二环的杂芳基环。在某些实施例中,环A是与任选取代的单环的芳基环融合的任选取代的单环的杂芳基环。在某些实施例中,环A是与另一个任选取代的单环的杂芳基环融合的任选取代的单环的杂芳基环。环A可以是任选取代的6,5-元杂芳基环或任选取代的5,6-元杂芳基环。在某些实施例中,环A是与任选取代的单环的6-元芳基环融合的任选取代的单环的5-元杂芳基环。在

某些实施例中，环A是与任选取代的单环的6-元杂芳基环融合的任选取代的单环的5-元杂芳基环。环A与环B的连接点可以在环A的任一原子处，只要化合价允许。在某些实施例中，环A具有化学式 (i-1)：



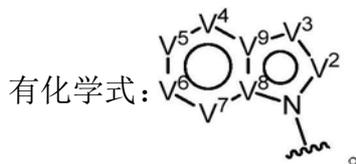
在某些实施例中，环A具有化学式 (i-2)：



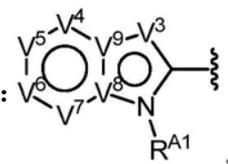
在某些实施例中，环A具有化学式 (i-4)：



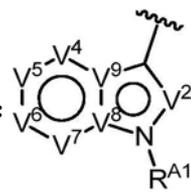
在具有化学式 (I) 的化合物中，环A的V¹、V²、V³、V⁴、V⁵、V⁶、V⁷、V⁸以及V⁹可以各自独立地是O、S、N、NR^{A1}、C或CR^{A2}，只要化合价允许。在某些实施例中，V¹是O、S、N或NR^{A1}。在某些实施例中，V¹是N或NR^{A1}。在某些实施例中，环A具有化学式：



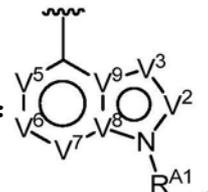
在某些实施例中，环A具有化学式：



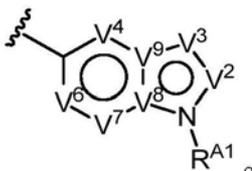
在某些实施例中，环A具有化学式：



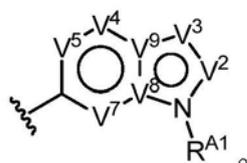
在某些实施例中，环A具有化学式：



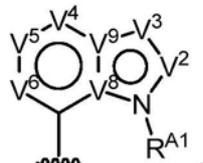
在某些实施例中，环A具有化学式：



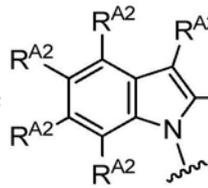
在某些实施例中，环A具有化学式：

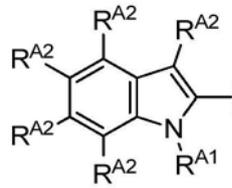


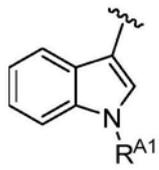
在某些实施例中，环A具有化学式：

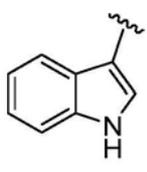
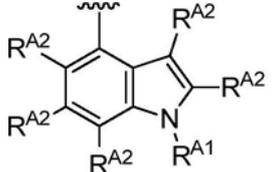


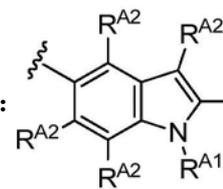
[0156] 在某些实施例中，V¹、V²、V³、V⁴、V⁵、V⁶、V⁷、V⁸以及V⁹中只有一个选自下组，该组由以下各项组成：O、S、N以及NR^{A1}。在某些实施例中，V¹、V²、V³、V⁴、V⁵、V⁶、V⁷、V⁸以及V⁹中只有一个选自下组，该组由以下各项组成：N和NR^{A1}。在某些实施例中，V¹是N或NR^{A1}；V²、V³、V⁴、V⁵、V⁶、V⁷、V⁸以及V⁹各自独立地是C或CR^{A2}；并且因此，环A是任选取代的吡啶环。在某些实施例中，环A具

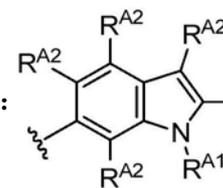
有化学式 (iii-1) :  (iii-1)。在某些实施例中,环A具有化学式 (iii-2) :

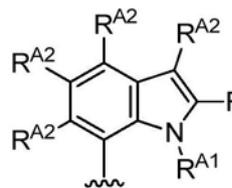
 (iii-2)。在某些实施例中,环A具有化学式 (iii-3) :

(iii-3)。在某些实施例中,环A具有化学式: 。在某些实施例中,环A具有化学式:

。在某些实施例中,环A具有化学式 (iii-4) :  (iii-4)。在某些

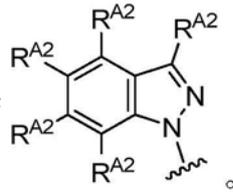
实施例中,环A具有化学式 (iii-5) :  (iii-5)。在某些实施例中,环A具有

化学式 (iii-6) :  (iii-6)。在某些实施例中,环A具有化学式 (iii-7) :

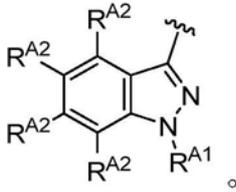
 (iii-7)。

[0157] 在某些实施例中,只有 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 以及 V^9 中的两个各自独立地选自下组,该组由以下各项组成:0、S、N以及 NR^{A1} 。在某些实施例中, V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 以及 V^9 中只有两个各自独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和 NR^{A1} 。在某些实施例中, V^1 是N或 NR^{A1} ; V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 以及 V^9 中只有一个是N或 NR^{A1} 。在某些实施例中, V^1 和 V^2 各自独立地是N或 NR^{A1} ; V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 以及 V^9 各自独立地是C或 CR^{A2} ;并且因此,环A是任选取代的咪唑

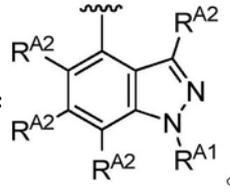
环。在某些实施例中，环A具有化学式：



在某些实施例中，环A具有化学式：

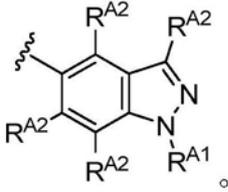


在某些实施例中，环A具有化学式：



在某些实施例中，环A

具有化学式：

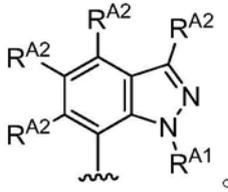


在某些实施例中，环A具有化学式：



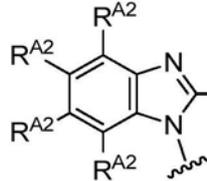
在某些实

施例中，环A具有化学式：

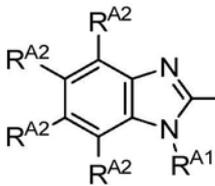


[0158] 在某些实施例中， V^1 和 V^3 各自独立地是N或 NR^{A1} ； V^2 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 以及 V^9 各自独立地是C或 CR^{A2} ；并且因此，环A是任选取代的苯并咪唑环。在某些实施例中，环A具有化学式

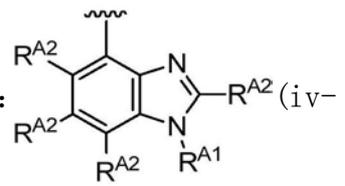
(iv-1)：



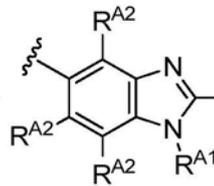
(iv-1)。在某些实施例中，环A具有化学式 (iv-2)：



(iv-2)。在某些实施例中，环A具有化学式 (iv-3)：

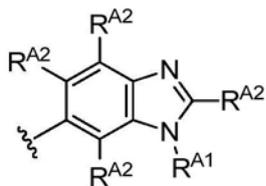


3)。在某些实施例中，环A具有化学式 (iv-4)：

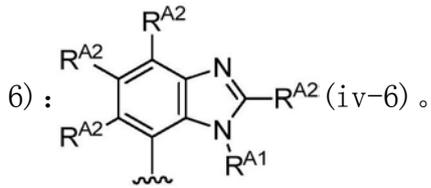


在某些实施例中，

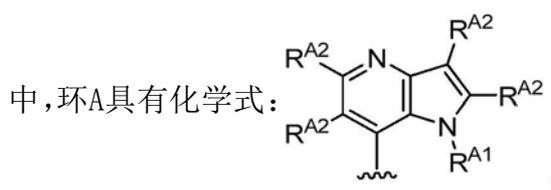
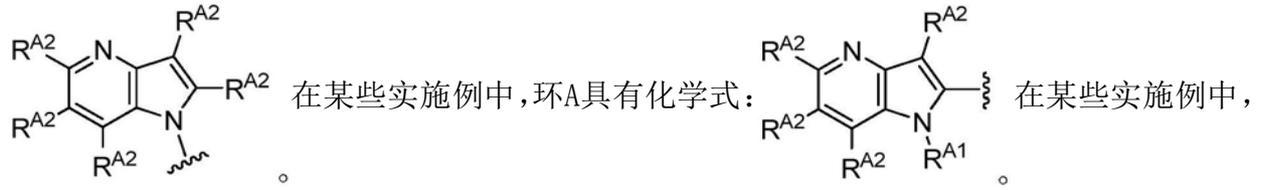
环A具有化学式 (iv-5)：



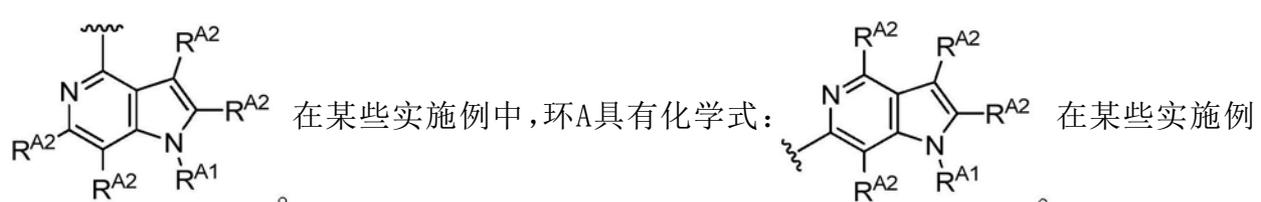
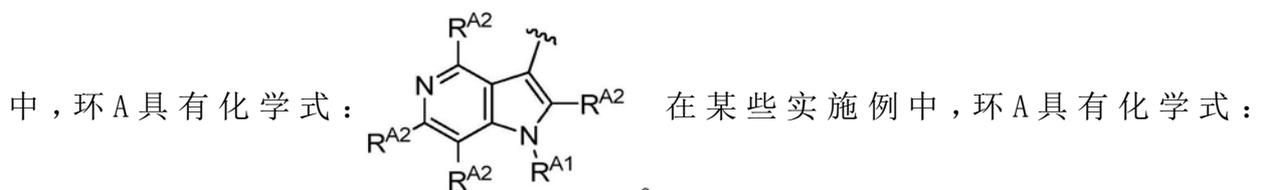
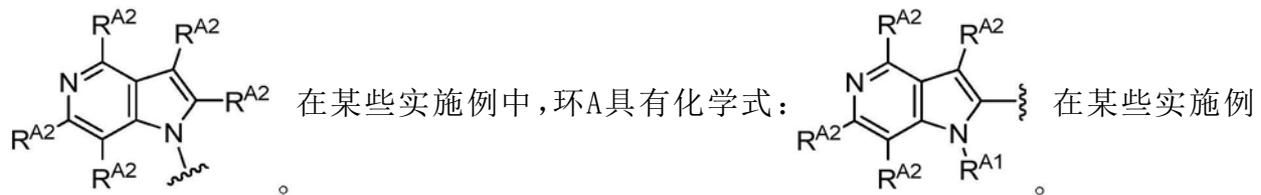
在某些实施例中，环A具有化学式 (iv-

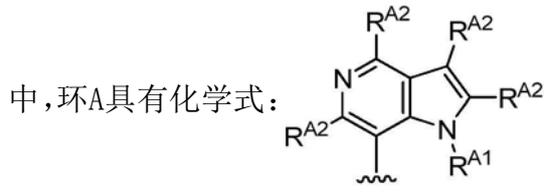


[0159] 在某些实施例中, V^1 和 V^5 各自独立地是N或 NR^{A1} ; V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^6 、 V^7 、 V^8 以及 V^9 各自独立地是C或 CR^{A2} ; 并且因此, 环A是任选取代的5-氮杂吡啶环。在某些实施例中, 环A具有化学式:

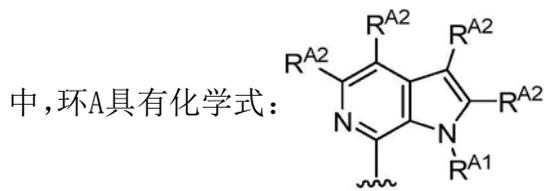
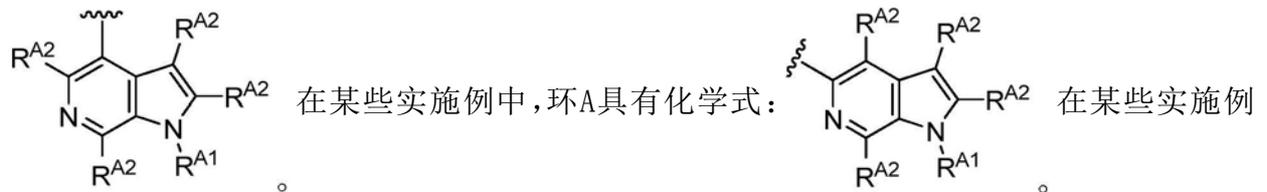
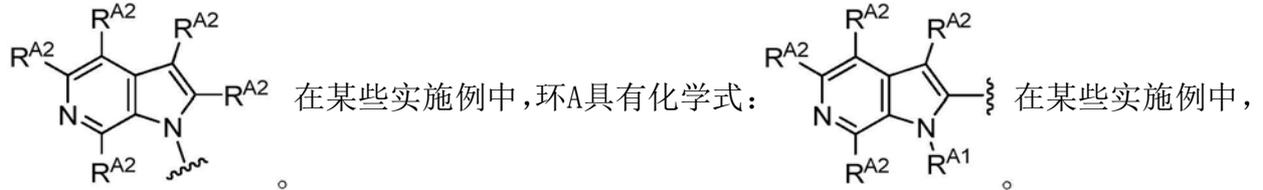


[0160] 在某些实施例中, V^1 和 V^5 各自独立地是N或 NR^{A1} ; V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^6 、 V^7 、 V^8 以及 V^9 各自独立地是C或 CR^{A2} ; 并且因此, 环A是任选取代的5-氮杂吡啶环。在某些实施例中, 环A具有化学式:

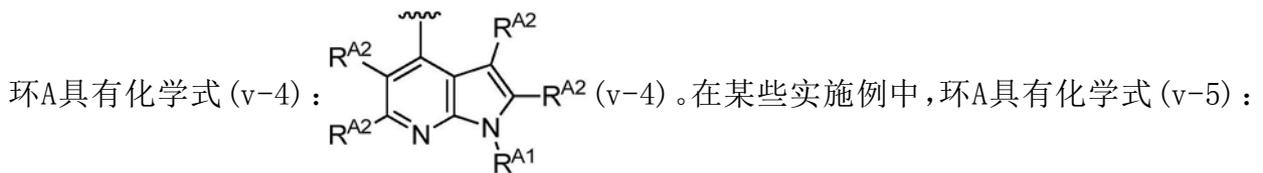
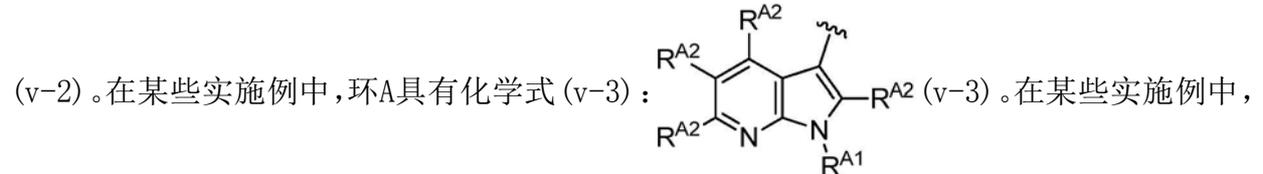
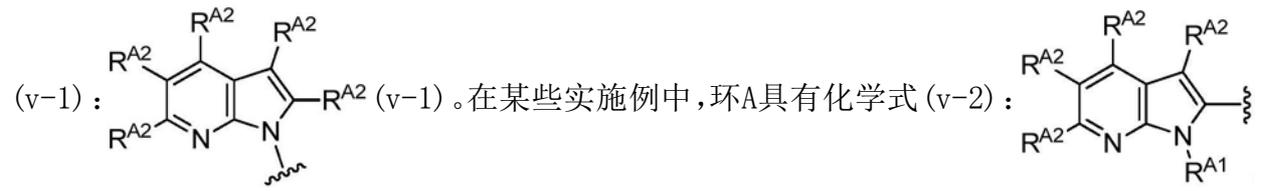


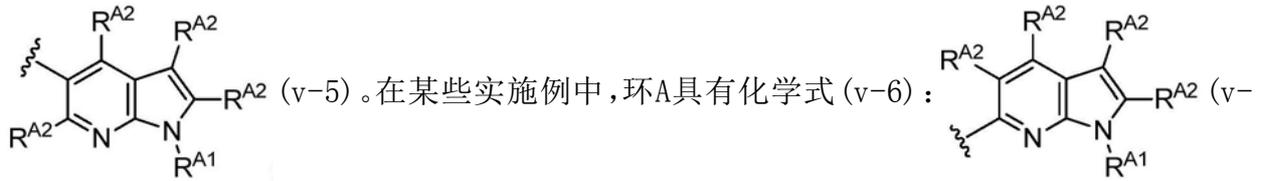


[0161] 在某些实施例中, V^1 和 V^6 各自独立地是N或 NR^{A1} ; V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^7 、 V^8 以及 V^9 各自独立地是C或 CR^{A2} ;并且因此,环A是任选取代的6-氮杂吡啶环。在某些实施例中,环A具有化学式:



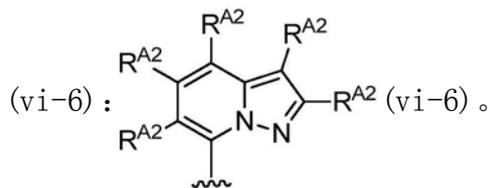
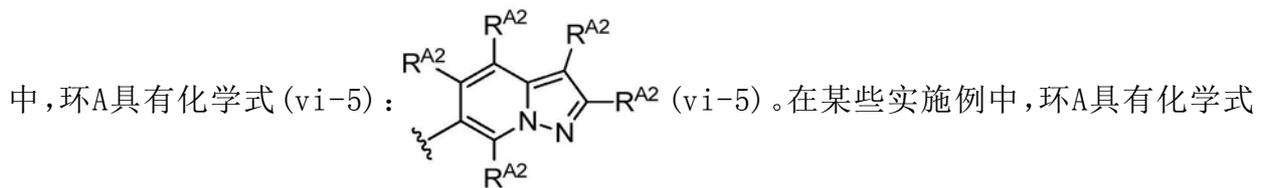
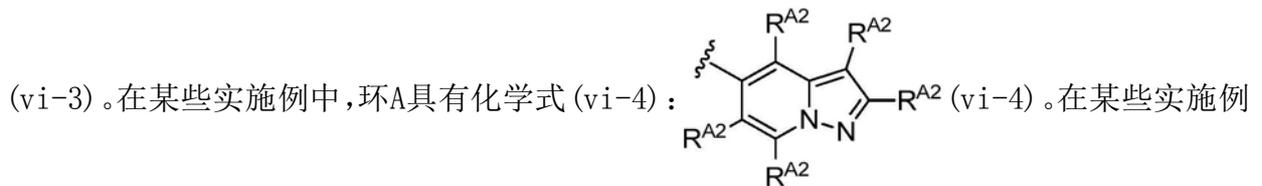
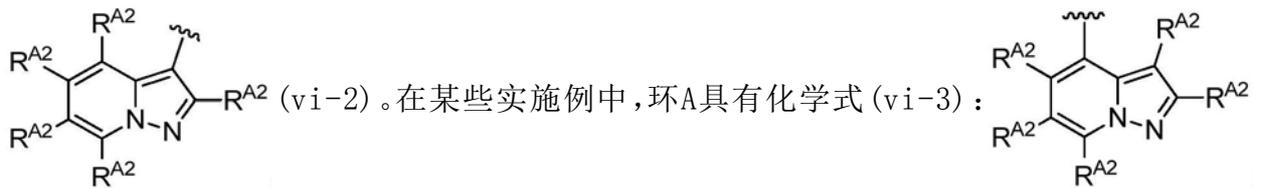
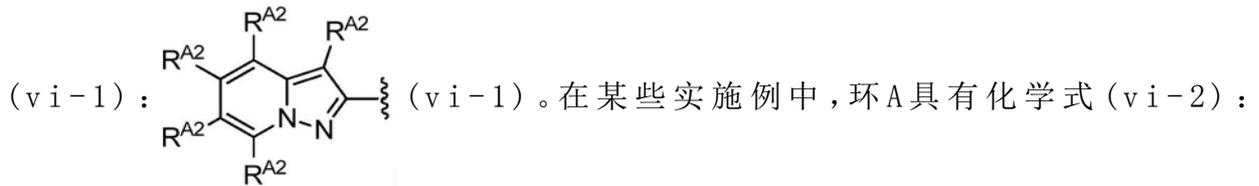
[0162] 在某些实施例中, V^1 和 V^7 各自独立地是N或 NR^{A1} ; V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^8 以及 V^9 各自独立地是C或 CR^{A2} ;并且因此,环A是任选取代的7-氮杂吡啶环。在某些实施例中,环A具有化学式



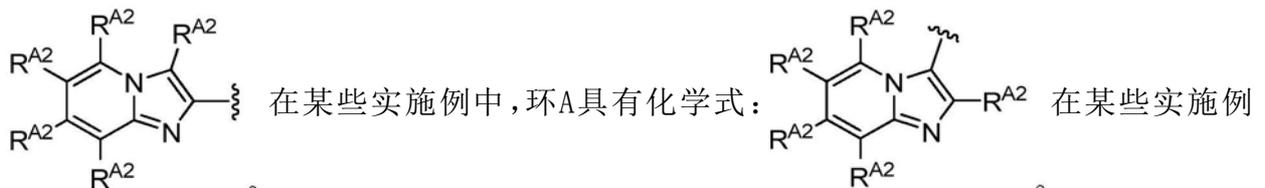


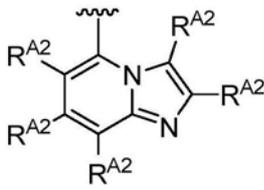
6)。

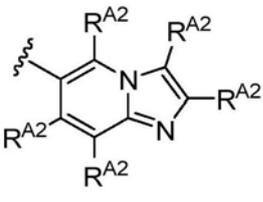
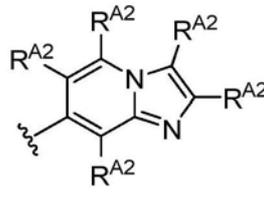
[0163] 在某些实施例中, V¹和V⁸各自独立地是N或NR^{A1}, V²、V³、V⁴、V⁵、V⁶、V⁷以及V⁹各自独立地是C或CR^{A2};并且因此,环A是任选取代的8-氮杂吲哚环。在某些实施例中,环A具有化学式

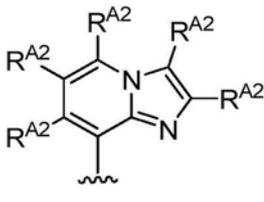


[0164] 在某些实施例中, V¹和V⁹各自独立地是N或NR^{A1}; V²、V³、V⁴、V⁵、V⁶, V⁷以及V⁸各自独立地是C或CR^{A2};并且因此,环A是任选取代的9-氮杂吲哚环。在某些实施例中,环A具有化学式:



中,环A具有化学式:  在某些实施例中,环A具有化学式:

 在某些实施例中,环A具有化学式:  在某些实施例中

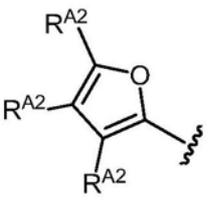
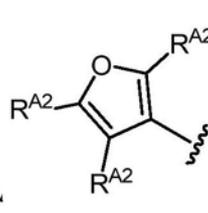
中,环A具有化学式: 

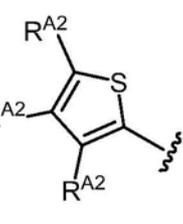
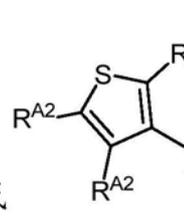
[0165] 在某些实施例中, $V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8$ 以及 V^9 中只有三个各自独立地选自下组,该组由以下各项组成:O、S、N以及 NR^{A1} 。在某些实施例中, $V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8$ 以及 V^9 中只有三个各自独立地选自下组,该组由以下各项组成:N和 NR^{A1} 组成。在某些实施例中, V^1 是N或 NR^{A1} ; 并且 $V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8$ 以及 V^9 中只有两个各自独立地是N或 NR^{A1} 。

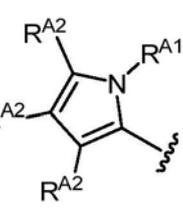
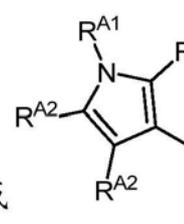
[0166] 在具有化学式(I)的化合物中,环A也可以是任选取代的5-元杂芳基环。在某些实

施例中,环A具有化学式(i-5):  (i-5)。

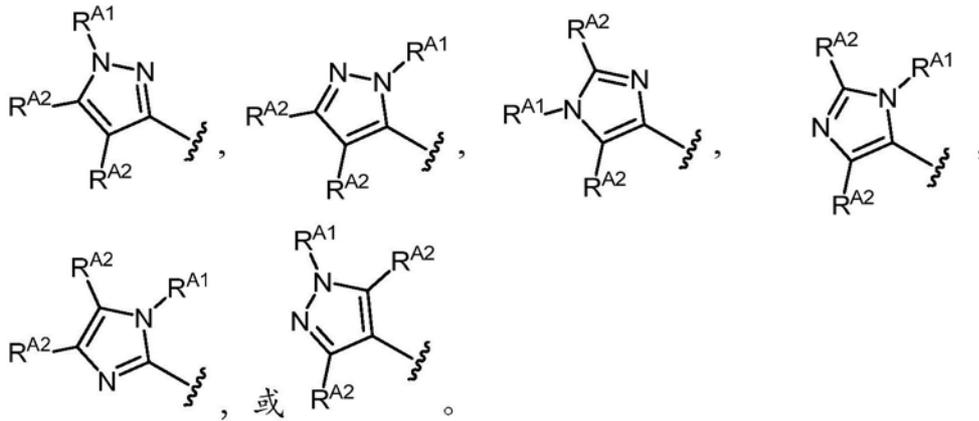
[0167] 在具有化学式(I)的化合物中,环A的 $V^{10}, V^{11}, V^{12}, V^{13}$ 以及 V^{14} 可以各自独立地是O、S、N、 NR^{A1} 、C或 CR^{A2} ,只要化合价允许。在某些实施例中, $V^{10}, V^{11}, V^{12}, V^{13}$ 以及 V^{14} 中只有一个选自下组,该组由以下各项组成:O、S、N以及 NR^{A1} 。在某些实施例中,环A具有化学式:

 或 

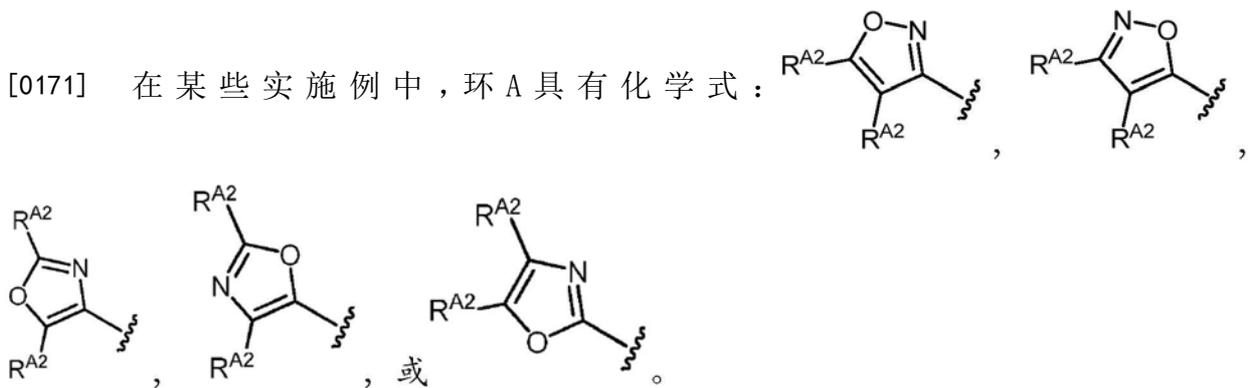
[0168] 在某些实施例中,环A具有化学式:  或 

[0169] 在某些实施例中,环A具有化学式:  或 

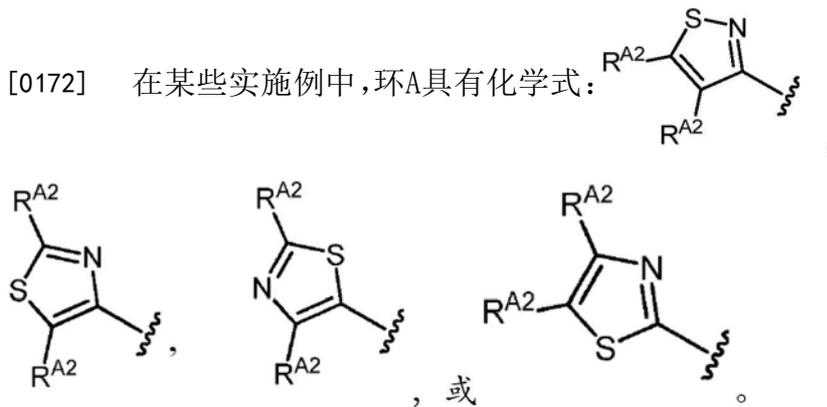
[0170] 在某些实施例中, V^{10} 、 V^{11} 、 V^{12} 、 V^{13} 以及 V^{14} 中只有两个各自独立地选自下组, 该组由以下各项组成: O、S、N以及 NR^{A1} 。在某些实施例中, 环A具有化学式:



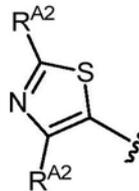
[0171] 在某些实施例中, 环A具有化学式:



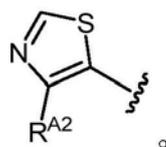
[0172] 在某些实施例中, 环A具有化学式:

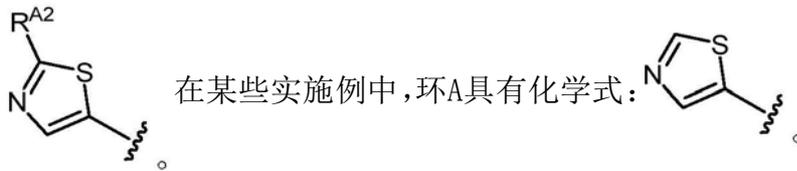


[0173] 在某些实施例中, 环A具有化学式(vii): N (vii)。

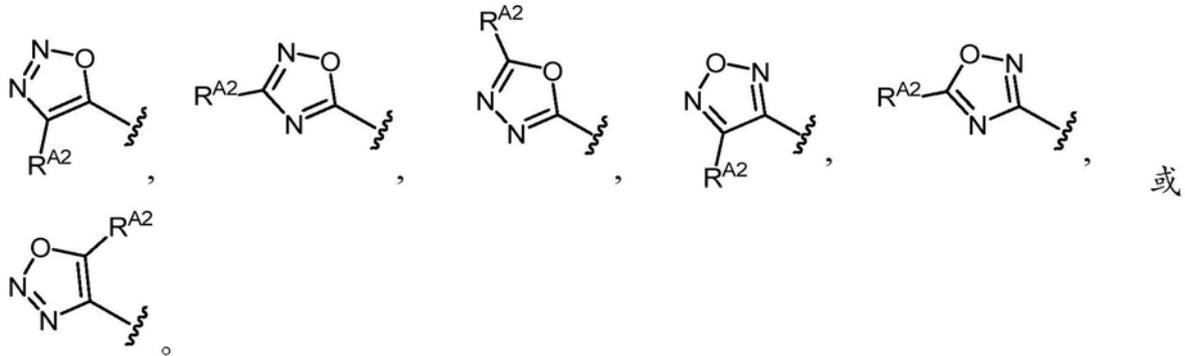


[0174] 在某些实施例中, 环A具有化学式: N 在某些实施例中, 环A具有化学式:

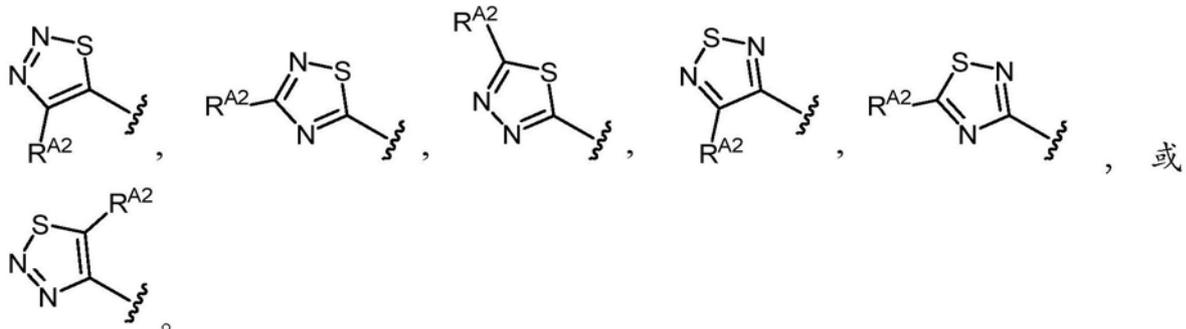




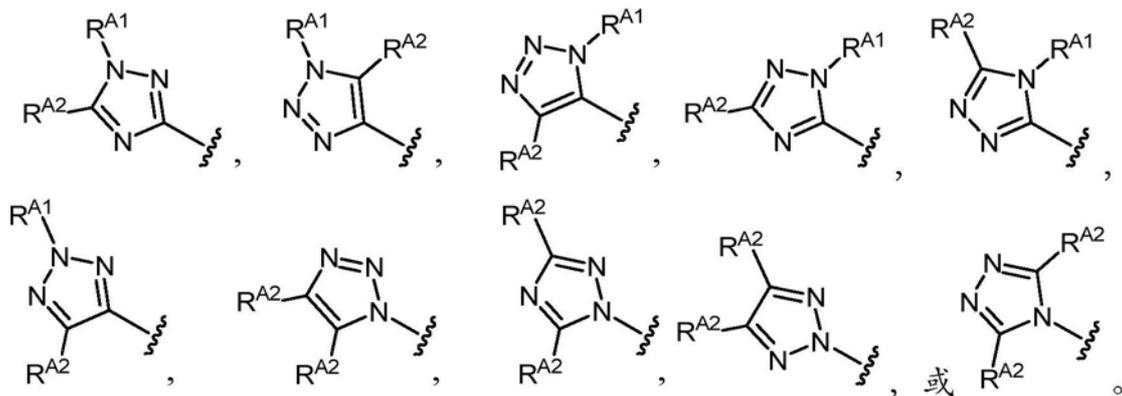
[0175] 在某些实施例中， V^{10} 、 V^{11} 、 V^{12} 、 V^{13} 以及 V^{14} 中只有三个各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：O、S、N以及 NR^{A1} 。在某些实施例中，环A具有化学式：



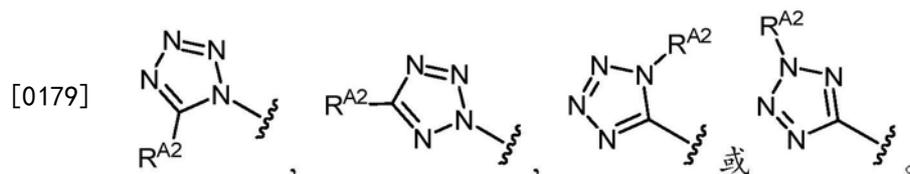
[0176] 在某些实施例中，环A具有化学式：



[0177] 在某些实施例中，环A具有化学式：



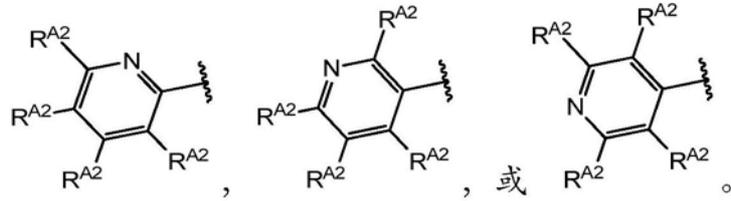
[0178] 在某些实施例中， V^{10} 、 V^{11} 、 V^{12} 、 V^{13} 以及 V^{14} 中只有四个各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：N和 NR^A 。在某些实施例中，环A具有化学式：



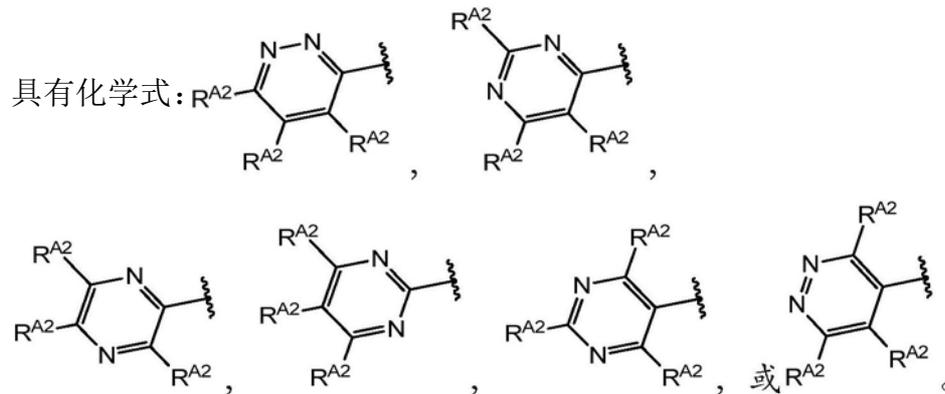
[0180] 在具有化学式(I)的化合物中，环A也可以是任选取代的6-元杂芳基环。在某些实

施例中,环A具有化学式(i-6):  (i-6)。在具有化学式(I)的化合物中,环A的 V^{10} 、

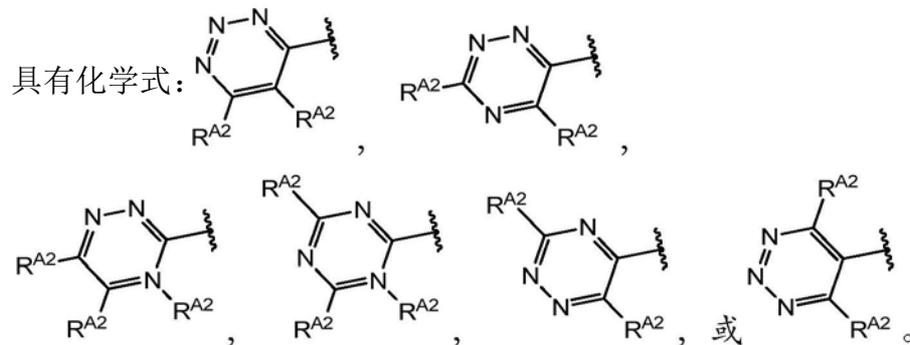
V^{11} 、 V^{12} 、 V^{13} 、 V^{14} 以及 V^{15} 可以各自独立地是N、C或 CR^{A2} ,只要化合价允许。在某些实施例中, V^{10} 、 V^{11} 、 V^{12} 、 V^{13} 、 V^{14} 以及 V^{15} 中只有一个是N。在某些实施例中,环A具有化学式:



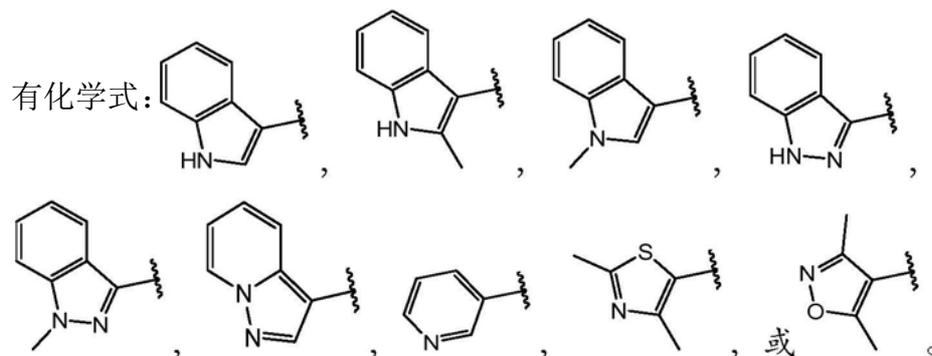
[0181] 在某些实施例中, V^{10} 、 V^{11} 、 V^{12} 、 V^{13} 、 V^{14} 以及 V^{15} 中只有两个是N。在某些实施例中,环A



[0182] 在某些实施例中, V^{10} 、 V^{11} 、 V^{12} 、 V^{13} 、 V^{14} 以及 V^{15} 中只有三个是N。在某些实施例中,环A



[0183] 在某些实施例中,环A具有化学式(i-1), (i-5), 或(i-6)。在某些实施例中,环A具



[0184] 在具有化学式(I)的化合物中,当 R^{A1} 基团连接氮原子时,环A可以被一个或多个 R^{A1} 基团取代。在某些实施例中, R^{A1} 的至少一个实例是H(氢)。在某些实施例中, R^{A1} 的至少一个

实例是卤素。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是F(氟)。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是Cl(氯)。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是Br(溴)。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是I(碘)。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是取代的酰基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是未取代的酰基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是乙酰基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是取代的乙酰基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是取代的烷基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是未取代的烷基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是甲基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是乙基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是丙基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是丁基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是取代的烯基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是未取代的烯基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是乙烯基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是取代的炔基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是未取代的炔基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是乙炔基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是取代的碳环基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是未取代的碳环基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是取代的杂环基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是未取代的杂环基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是取代的芳基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是未取代的芳基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是取代的苯基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是未取代的苯基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是取代的杂芳基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是未取代的杂芳基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是取代的吡啶基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是未取代的吡啶基。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是氮保护基团。在某些实施例中， R^{A1} 的至少一个实例是Bn、BOC、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts。

[0185] 在某些实施例中，至少一个 R^{A1} 是氢、 C_{1-6} 烷基或氮保护基团。在某些实施例中， R^{A1} 的所有实例各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基或氮保护基团。在某些实施例中， R^{A1} 的所有实例是氢。

[0186] 在具有化学式(I)的化合物中，当该 R^{A2} 基团连接碳原子时，环A可以被一个或多个 R^{A2} 基团取代。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是H。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是卤素。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是F。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是Cl。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是Br。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是I(碘)。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是取代的酰基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是未取代的酰基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是乙酰基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是取代的乙酰基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是取代的烷基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是未取代的烷基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是甲基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是乙基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是丙基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是丁基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是取代的烯基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是未取代的烯基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是乙烯基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是取代的炔基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是未取代的炔基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是乙炔基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是取代的碳环基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是未取代的碳环基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是取代的杂环基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是未取代的杂环基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是取代的芳基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是未取代的芳基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是取代的苯基。在某些实施例中，至少一个 R^{A2} 是未取代的苯基。在某

些实施例中,至少一个 R^{A2} 是取代的杂芳基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2} 是未取代的杂芳基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2} 是取代的吡啶基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2} 是未取代的吡啶基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2} 是 $-OR^{A2a}$ 。在某些实施例中,至少一个 R^{A2} 是 $-N(R^{A2a})_2$ 。在某些实施例中,至少一个 R^{A2} 是 $-SR^{A2a}$ 。

[0187] 在某些实施例中,两个 R^{A2} 基团各自独立地是卤素、任选取代的烷基或任选取代的芳基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,两个 R^{A2} 基团各自独立地是卤素或任选取代的烷基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,两个 R^{A2} 基团是卤素;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,两个 R^{A2} 基团是任选取代的烷基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,两个 R^{A2} 基团是 C_{1-6} 烷基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,两个 R^{A2} 基团是甲基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,两个 R^{A2} 基团是乙基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,两个 R^{A2} 基团是丙基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,两个 R^{A2} 基团是丁基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,两个 R^{A2} 基团是任选取代的芳基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,两个 R^{A2} 基团是任选取代的苯基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。

[0188] 在某些实施例中,一个 R^{A2} 基团是卤素,任选取代的烷基或任选取代的芳基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,一个 R^{A2} 是卤素或任选取代的烷基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,一个 R^{A2} 是卤素;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,一个 R^{A2} 是任选取代的烷基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,一个 R^{A2} 是 C_{1-6} 烷基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,一个 R^{A2} 是甲基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,一个 R^{A2} 是乙基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,一个 R^{A2} 是丙基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,一个 R^{A2} 是丁基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,一个 R^{A2} 是任选取代的芳基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。在某些实施例中,一个 R^{A2} 是任选取代的苯基;并且 R^{A2} 的所有其他实例是氢。

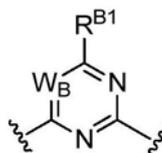
[0189] 在某些实施例中, R^{A2} 的所有实例是氢。

[0190] 在某些实施例中,当 R^{A2} 是 $-OR^{A2a}$ 、 $-N(R^{A2a})_2$ 或 $-SR^{A2a}$ 时,至少一个 R^{A2a} 是H。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是卤素。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是F。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是Cl。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是Br。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是I(碘)。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是取代的酰基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是未取代的酰基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是乙酰基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是取代的乙酰基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是取代的烷基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是未取代的烷基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是甲基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是乙基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是丙基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是丁基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是取代的烯基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是未取代的烯基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是乙烯基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是取代的炔基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是未取代的炔基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是乙炔基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是取代的碳环基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是未取代的碳环基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是取代的杂环基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是未取代的杂环基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是取代的芳基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是未取代的芳基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是取代

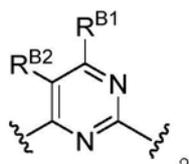
的苯基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是未取代的苯基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是取代的杂芳基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是未取代的杂芳基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是取代的吡啶基。在某些实施例中,至少一个 R^{A2a} 是未取代的吡啶基。在某些实施例中,当与氮原子连接时至少一个 R^{A2a} 是氮保护基团。在某些实施例中,当连接氮原子时至少一个 R^{A2a} 是Bn、BOC、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts。在某些实施例中,当与氧原子连接时至少一个 R^{A2a} 是氧保护基团。在某些实施例中,当连接氧原子时至少一个 R^{A2a} 是甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、新戊酰基或苯甲酰基。在某些实施例中,当连接硫原子时至少一个 R^{A2a} 是硫保护基团。在某些实施例中,当连接硫原子时至少一个 R^{A2a} 是乙酰胺基甲基, t-Bu, 3-硝基-2-吡啶亚氧硫基, 2-吡啶-亚氧硫基或三苯基甲基。在某些实施例中,两个 R^{A2a} 基团连接形成取代的杂环。在某些实施例中,两个 R^{A2a} 基团连接形成未取代的杂环。

[0191] 在具有化学式(I)的化合物中, R^{A1} 、 R^{A2} 以及 R^{A2a} 基团中的任何两个可以连接形成任选取代的碳环、任选取代的杂环、任选取代的芳基环或任选取代的杂芳基环。在某些实施例中, R^{A1} 的一个实例和 R^{A2} 的一个实例连接形成取代的碳环。在某些实施例中, R^{A1} 的一个实例和 R^{A2} 的一个实例连接形成未取代的碳环。在某些实施例中, R^{A1} 的一个实例和 R^{A2} 的一个实例连接形成取代的杂环。在某些实施例中, R^{A1} 的一个实例和 R^{A2} 的一个实例连接形成未取代的杂环。在某些实施例中, R^{A1} 的一个实例和 R^{A2} 的一个实例连接形成取代的芳基环。在某些实施例中, R^{A1} 的一个实例和 R^{A2} 的一个实例连接形成未取代的芳基环。在某些实施例中, R^{A1} 的一个实例和 R^{A2} 的一个实例连接形成取代的杂芳基环。在某些实施例中, R^{A1} 的一个实例和 R^{A2} 的一个实例连接形成未取代的杂芳基环。在某些实施例中, R^{A1} 的一个实例和 R^{A2a} 的一个实例连接形成取代的碳环。在某些实施例中, R^{A1} 的一个实例和 R^{A2a} 的一个实例连接形成未取代的碳环。在某些实施例中, R^{A1} 的一个实例和 R^{A2a} 的一个实例连接形成取代的杂环。在某些实施例中, R^{A1} 的一个实例和 R^{A2a} 的一个实例连接形成未取代的杂环。在某些实施例中, R^{A1} 的一个实例和 R^{A2a} 的一个实例连接形成取代的芳基环。在某些实施例中, R^{A1} 的一个实例和 R^{A2a} 的一个实例连接形成未取代的芳基环。在某些实施例中, R^{A1} 的一个实例和 R^{A2a} 的一个实例连接形成取代的杂芳基环。在某些实施例中, R^{A1} 的一个实例和 R^{A2a} 的一个实例连接形成未取代的杂芳基环。在某些实施例中, R^{A2a} 的一个实例和 R^{A2} 的一个实例连接形成取代的碳环。在某些实施例中, R^{A2a} 的一个实例和 R^{A2} 的一个实例连接形成未取代的碳环。在某些实施例中, R^{A2a} 的一个实例和 R^{A2} 的一个实例连接形成取代的杂环。在某些实施例中, R^{A2a} 的一个实例和 R^{A2} 的一个实例连接形成未取代的杂环。在某些实施例中, R^{A2a} 的一个实例和 R^{A2} 的一个实例连接形成取代的芳基环。在某些实施例中, R^{A2a} 的一个实例和 R^{A2} 的一个实例连接形成未取代的芳基环。在某些实施例中, R^{A2a} 的一个实例和 R^{A2} 的一个实例连接形成取代的杂芳基环。在某些实施例中, R^{A2a} 的一个实例和 R^{A2} 的一个实例连接形成未取代的杂芳基环。

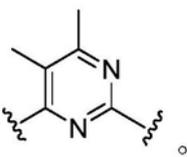
[0192] 具有化学式(I)的化合物包括具有以下化学式:



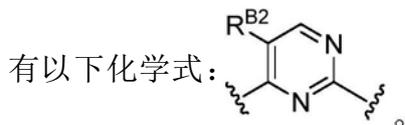
杂芳基环。在某些实施例中, W_B 是N。在某些实施例中, W_B 是 CR^{B2} ;并且因此环B具有化学式:



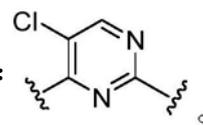
在某些实施例中,环B具有以下化学式:



在某些实施例中,环B具

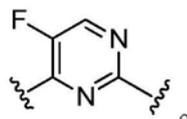


在某些实施例中,环B具有以下化学式:

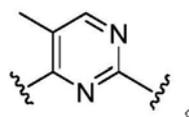


在某些

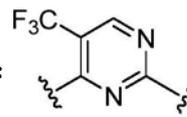
实施例中,环B具有以下化学式:



在某些实施例中,环B具有以下化学式:

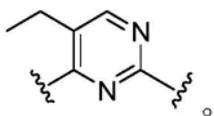


在某些实施例中,环B具有以下化学式:

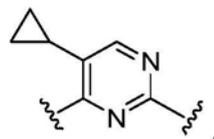


在某些实施例中,环B

具有以下化学式:

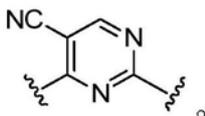


在某些实施例中,环B具有以下化学式:

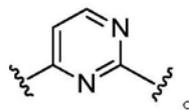


在

某些实施例中,环B具有以下化学式:



在某些实施例中,环B具有以下化学式:



[0193] 在具有化学式(I)的化合物中,环B包括取代基 R^{B1} 。在某些实施例中, R^{B1} 是H。在某些实施例中, R^{B1} 是卤素。在某些实施例中, R^{B1} 是F。在某些实施例中, R^{B1} 是Cl。在某些实施例中, R^{B1} 是Br。在某些实施例中, R^{B1} 是I(碘)。在某些实施例中, R^{B1} 是取代的酰基。在某些实施例中, R^{B1} 是未取代的酰基。在某些实施例中, R^{B1} 是乙酰基。在某些实施例中, R^{B1} 是取代的乙酰基。在某些实施例中, R^{B1} 是取代的烷基。在某些实施例中, R^{B1} 是未取代的烷基。在某些实施例中, R^{B1} 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中, R^{B1} 是甲基。在某些实施例中, R^{B1} 是乙基。在某些实施例中, R^{B1} 是丙基。在某些实施例中, R^{B1} 是丁基。在某些实施例中, R^{B1} 是取代的烯基。在某些实施例中, R^{B1} 是未取代的烯基。在某些实施例中, R^{B1} 是乙烯基。在某些实施例中, R^{B1} 是取代的炔基。在某些实施例中, R^{B1} 是未取代的炔基。在某些实施例中, R^{B1} 是乙炔基。在某些实施例中, R^{B1} 是取代的碳环基。在某些实施例中, R^{B1} 是未取代的碳环基。在某些实施例中, R^{B1} 是取代的芳基。在某些实施例中, R^{B1} 是未取代的芳基。在某些实施例中, R^{B1} 是取代的苯基。在某些实施例中, R^{B1} 是未取代的苯基。在某些实施例中, R^{B1} 是取代的杂芳基。在某些实施例中, R^{B1} 是未取代的杂芳基。在某些实施例中, R^{B1} 是取代的吡啶基。在某些实施例中, R^{B1} 是未取代的吡啶基。在某些实施例中, R^{B1} 是-CN。在某些实施例中, R^{B1} 是-OR^{B1a}。在某些实施例中, R^{B1} 是-N(R^{B1a})₂。在某些实施例中, R^{B1} 是-SR^{B1a}。在某些实施例中, R^{B1} 是氢、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、-CN、-OR^{B1a}或-N(R^{B1a})₂。在某些实施例中, R^{B1} 是氢、卤素、-CN、-OR^{B1a}、-N(R^{B1a})₂、未取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基,其中每个实例 R^{B1a} 独立地是

氢、未取代的C₁₋₆烷基或被一个或多个卤素取代的C₁₋₆烷基。

[0194] 在某些实施例中,当R^{B1a}是-OR^{B1a}、-N(R^{B1a})₂或-SR^{B1a}时,R^{B1a}是H。在某些实施例中,R^{B1a}是卤素。在某些实施例中,R^{B1a}是F。在某些实施例中,R^{B1a}是Cl。在某些实施例中,R^{B1a}是Br。在某些实施例中,R^{B1a}是I(碘)。在某些实施例中,R^{B1a}是取代的酰基。在某些实施例中,R^{B1a}是未取代的酰基。在某些实施例中,R^{B1a}是乙酰基。在某些实施例中,R^{B1a}是取代的乙酰基。在某些实施例中,R^{B1a}是取代的烷基。在某些实施例中,R^{B1a}是未取代的烷基。在某些实施例中,R^{B1a}是C₁₋₆烷基。在某些实施例中,R^{B1a}是甲基。在某些实施例中,R^{B1a}是乙基。在某些实施例中,R^{B1a}是丙基。在某些实施例中,R^{B1a}是丁基。在某些实施例中,R^{B1a}是取代的烯基。在某些实施例中,R^{B1a}是未取代的烯基。在某些实施例中,R^{B1a}是乙烯基。在某些实施例中,R^{B1a}是取代的炔基。在某些实施例中,R^{B1a}是未取代的炔基。在某些实施例中,R^{B1a}是乙炔基。在某些实施例中,R^{B1a}是取代的碳环基。在某些实施例中,R^{B1a}是未取代的碳环基。在某些实施例中,R^{B1a}是取代的杂环基。在某些实施例中,R^{B1a}是未取代的杂环基。在某些实施例中,R^{B1a}是取代的芳基。在某些实施例中,R^{B1a}是未取代的芳基。在某些实施例中,R^{B1a}是取代的苯基。在某些实施例中,R^{B1a}是未取代的苯基。在某些实施例中,R^{B1a}是取代的杂芳基。在某些实施例中,R^{B1a}是未取代的杂芳基。在某些实施例中,R^{B1a}是取代的吡啶基。在某些实施例中,R^{B1a}是未取代的吡啶基。在某些实施例中,当与氮原子连接时R^{B1a}是氮保护基团。在某些实施例中,当连接氮原子时R^{B1a}是Bn、BOC、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts。在某些实施例中,当与氧原子连接时R^{B1a}是氧保护基团。在某些实施例中,当连接氧原子时R^{B1a}是甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、新戊酰基或苯甲酰基。在某些实施例中,当连接硫原子时R^{B1a}是硫保护基团。在某些实施例中,当连接硫原子时R^{B1a}是乙酰胺基甲基,t-Bu,3-硝基-2-吡啶亚氧硫基,2-吡啶-亚氧硫基或三苯基甲基。

[0195] 在具有化学式(I)的化合物中,当W_B是CR^{B2}时,环B也包括取代基R^{B2}。在某些实施例中,R^{B2}是H。在某些实施例中,R^{B2}选自下组,该组由以下各项组成:卤素、任选取代的酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-CN、-OR^{B2a}、-N(R^{B2a})₂以及-SR^{B2a}。在某些实施例中,R^{B2}是卤素。在某些实施例中,R^{B2}是F。在某些实施例中,R^{B2}是Cl。在某些实施例中,R^{B2}是Br。在某些实施例中,R^{B2}是I(碘)。在某些实施例中,R^{B2}是取代的酰基。在某些实施例中,R^{B2}是未取代的酰基。在某些实施例中,R^{B2}是乙酰基。在某些实施例中,R^{B2}是取代的乙酰基。在某些实施例中,R^{B2}是取代的烷基。在某些实施例中,R^{B2}是未取代的烷基。在某些实施例中,R^{B2}是C₁₋₆烷基。在某些实施例中,R^{B2}是部分氟化的C₁₋₆烷基。在某些实施例中,R^{B2}是全氟化的C₁₋₆烷基。在某些实施例中,R^{B2}是甲基。在某些实施例中,R^{B2}是-CH₂F。在某些实施例中,R^{B2}是-CHF₂。在某些实施例中,R^{B2}是-CF₃。在某些实施例中,R^{B2}是乙基。在某些实施例中,R^{B2}是-C₂F₅。在某些实施例中,R^{B2}是丙基。在某些实施例中,R^{B2}是丁基。在某些实施例中,R^{B2}是取代的烯基。在某些实施例中,R^{B2}是未取代的烯基。在某些实施例中,R^{B2}是乙烯基。在某些实施例中,R^{B2}是取代的炔基。在某些实施例中,R^{B2}是未取代的炔基。在某些实施例中,R^{B2}是乙炔基。在某些实施例中,R^{B2}是取代的碳环基。在某些实施例中,R^{B2}是未取代的碳环基。在某些实施例中,R^{B2}是环丙基。在某些实施例中,R^{B2}是环丁基。在某些实施例中,R^{B2}是环戊基。在某些实施例中,R^{B2}是环己基。在某些实施例中,R^{B2}是环庚基。在某些实施例中,R^{B2}是取代的杂环基。在某些实施例中,R^{B2}是未取代的杂环基。在某些实施例中,R^{B2}是取代的芳基。在某些实施例中,R^{B2}

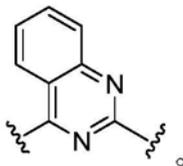
是未取代的芳基。在某些实施例中， R^{B2} 是取代的苯基。在某些实施例中， R^{B2} 是未取代的苯基。在某些实施例中， R^{B2} 是取代的杂芳基。在某些实施例中， R^{B2} 是未取代的杂芳基。在某些实施例中， R^{B2} 是取代的吡啶基。在某些实施例中， R^{B2} 是未取代的吡啶基。在某些实施例中， R^{B2} 是-CN。在某些实施例中， R^{B2} 是 $-OR^{B2a}$ 。在某些实施例中， R^{B2} 是 $-N(R^{B2a})_2$ 。在某些实施例中， R^{B2} 是 $-SR^{B2a}$ 。在某些实施例中， R^{B2} 是氢、卤素，取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、-CN、 $-OR^{B2a}$ 或 $-N(R^{B2a})_2$ 。在某些实施例中， R^{B2} 是氢、卤素、-CN、 $-OR^{B2a}$ 、 $-N(R^{B2a})_2$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基，其中每个 R^{B2a} 的实例独立地是氢、未取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中， R^{B2} 是氢、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代的或未取代的碳环基、-CN、 $-OR^{B2a}$ 或 $-N(R^{B2a})_2$ 。在某些实施例中， R^{B2} 是氢、卤素、-CN、 $-OR^{B2a}$ 、 $-N(R^{B2a})_2$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基或未取代的碳环基，其中每个实例 R^{B2a} 独立地是氢，未取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。 R^{B2} 是氢、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、在碳环系统中包含由0、1或2个组成的数目的双键的未取代的3-至6-元单环的碳环基、或-CN。在某些实施例中， R^{B2} 是氢、氯、氟、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、环丙基、 $-CF_3$ 或-CN。

[0196] 在某些实施例中，当 R^{B2} 是 $-OR^{B2a}$ 、 $-N(R^{B2a})_2$ 或 $-SR^{B2a}$ 时， R^{B2a} 是H。在某些实施例中， R^{B2a} 是卤素。在某些实施例中， R^{B2a} 是F。在某些实施例中， R^{B2a} 是Cl。在某些实施例中， R^{B2a} 是Br。在某些实施例中， R^{B2a} 是I（碘）。在某些实施例中， R^{B2a} 是取代的酰基。在某些实施例中， R^{B2a} 是未取代的酰基。在某些实施例中， R^{B2a} 是乙酰基。在某些实施例中， R^{B2a} 是取代的乙酰基。在某些实施例中， R^{B2a} 是取代的烷基。在某些实施例中， R^{B2a} 是未取代的烷基。在某些实施例中， R^{B2a} 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中， R^{B2a} 是甲基。在某些实施例中， R^{B2a} 是乙基。在某些实施例中， R^{B2a} 是丙基。在某些实施例中， R^{B2a} 是丁基。在某些实施例中， R^{B2a} 是取代的烯基。在某些实施例中， R^{B2a} 是未取代的烯基。在某些实施例中， R^{B2a} 是乙烯基。在某些实施例中， R^{B2a} 是取代的炔基。在某些实施例中， R^{B2a} 是未取代的炔基。在某些实施例中， R^{B2a} 是乙炔基。在某些实施例中， R^{B2a} 是取代的碳环基。在某些实施例中， R^{B2a} 是未取代的碳环基。在某些实施例中， R^{B2a} 是取代的杂环基。在某些实施例中， R^{B2a} 是未取代的杂环基。在某些实施例中， R^{B2a} 是取代的芳基。在某些实施例中， R^{B2a} 是未取代的芳基。在某些实施例中， R^{B2a} 是取代的苯基。在某些实施例中， R^{B2a} 是未取代的苯基。在某些实施例中， R^{B2a} 是取代的杂芳基。在某些实施例中， R^{B2a} 是未取代的杂芳基。在某些实施例中， R^{B2a} 是取代的吡啶基。在某些实施例中， R^{B2a} 是未取代的吡啶基。在某些实施例中，当与氮原子连接时 R^{B2a} 是氮保护基团。在某些实施例中，当连接氮原子时 R^{B2a} 是Bn、BOC、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts。在某些实施例中，与氧原子连接时 R^{B2a} 是氧保护基团。在某些实施例中，当连接氧原子时 R^{B2a} 是甲硅烷基、TBDS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、新戊酰基或苯甲酰基。在某些实施例中，当连接硫原子时 R^{B2a} 是硫保护基团。在某些实施例中，当连接硫原子时 R^{B2a} 是乙酰胺基甲基、t-Bu、3-硝基-2-吡啶亚氧硫基、2-吡啶-亚氧硫基或三苯基甲基。在某些实施例中，两个 R^{B2a} 基团连接形成取代的杂环。在某些实施例中，两个 R^{B2a} 基团连接形成未取代的杂环。

[0197] 在具有化学式(I)的化合物中， R^{B1} 和 R^{B2} 基团可以连接形成与环B融合中环。在某些实施例中， R^{B1} 和 R^{B2} 连接形成取代的碳环。在某些实施例中， R^{B1} 和 R^{B2} 连接形成未取代的碳环。在某些实施例中， R^{B1} 和 R^{B2} 连接形成取代的杂环。在某些实施例中， R^{B1} 和 R^{B2} 连接形成未取代

的杂环。在某些实施例中， R^{B1} 和 R^{B2} 连接形成取代的芳基环。在某些实施例中， R^{B1} 和 R^{B2} 连接形成未取代的芳基环。在某些实施例中， R^{B1} 和 R^{B2} 连接形成取代的苯基环。在某些实施例中， R^{B1} 和 R^{B2} 连接形成未取代的苯基环。在某些实施例中， R^{B1} 和 R^{B2} 连接形成取代的杂芳基环。在某些实施例中， R^{B1} 和 R^{B2} 连接形成未取代的杂芳基环。在某些实施例中， R^{B1} 和 R^{B2} 连接形成取代的吡啶基环。在某些实施例中， R^{B1} 和 R^{B2} 连接形成未取代的吡啶基环。

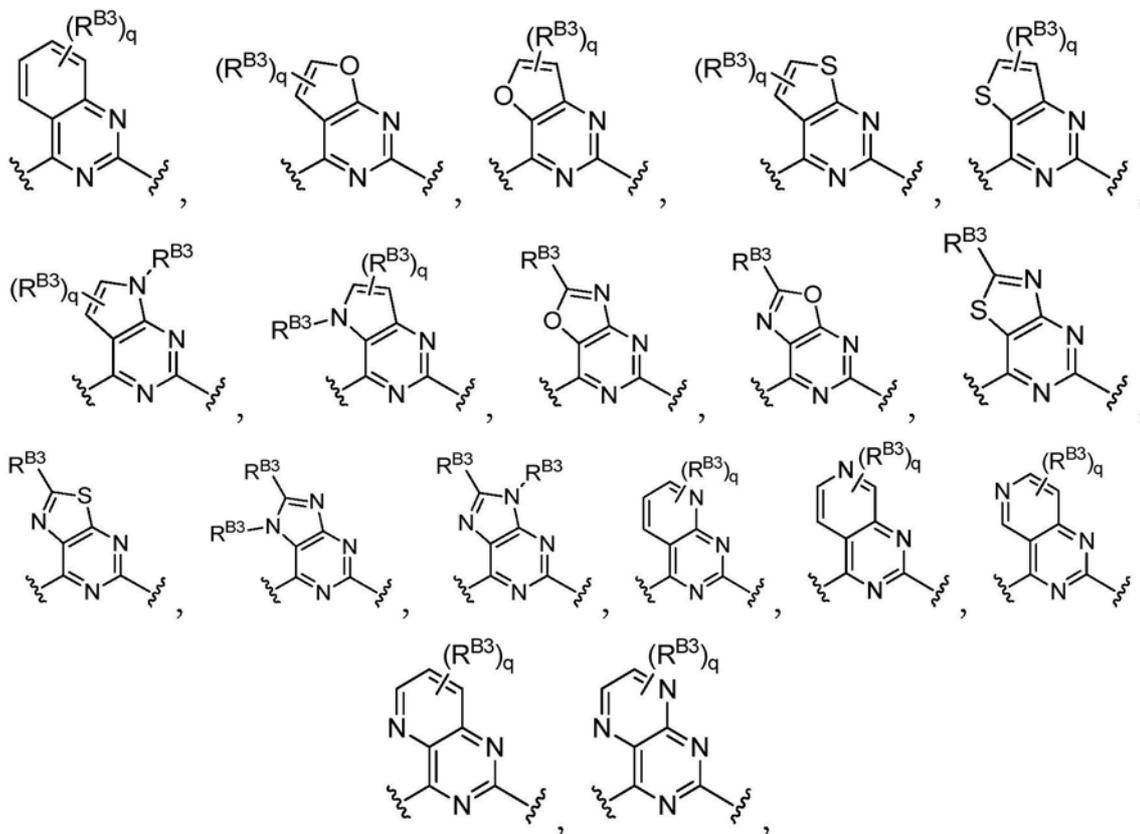
[0198] 在某些实施例中，环B具有化学式：



在某些实施例中，环B具有以下化

学式：

[0199]



[0200] 其中：

[0201] R^{B3} 的每个实例选自下组，该组由以下各项组成：氢、卤素、任选取代的酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-CN$ 、 $-OR^{B3a}$ 、 $-N(R^{B3a})_2$ 以及 $-SR^{B3a}$ ，其中 R^{B3a} 的每次出现独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢、任选取代的酰基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、当与氮原子连接时的氮保护基团、当与氧原子连接时的氧保护基团以及当与硫原子连接时的硫保护基团，或两个 R^{B3a} 基团连接形成任选取代的杂环；并且 q 是0, 1, 2或3。

[0202] 在某些实施例中， R^{B3} 的至少一个实例是H。在某些实施例中， R^{B3} 的至少一个实例是卤素。在某些实施例中， R^{B3} 的至少一个实例是F。在某些实施例中， R^{B3} 的至少一个实例是Cl。

在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是 Br。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是 I (碘)。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是取代的酰基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是未取代的酰基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是乙酰基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是取代的乙酰基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是取代的烷基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是未取代的烷基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是甲基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是乙基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是丙基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是丁基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是取代的烯基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是未取代的烯基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是乙烯基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是取代的炔基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是未取代的炔基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是乙炔基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是取代的碳环基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是未取代的碳环基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是取代的杂环基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是未取代的杂环基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是取代的芳基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是未取代的芳基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是取代的苯基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是未取代的苯基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是取代的杂芳基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是未取代的杂芳基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是取代的吡啶基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是未取代的吡啶基。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是 $-CN$ 。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是 $-OR^{B3a}$ 。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是 $-N(R^{B3a})_2$ 。在某些实施例中, R^{B3} 的至少一个实例是 $-SR^{B3a}$ 。

[0203] 在某些实施例中, 当 R^{B3} 是 $-OR^{B3a}$, $-N(R^{B3a})_2$ 或 $-SR^{B3a}$ 时, R^{B3a} 是 H。在某些实施例中, R^{B3a} 是卤素。在某些实施例中, R^{B3a} 是 F。在某些实施例中, R^{B3a} 是 Cl。在某些实施例中, R^{B3a} 是 Br。在某些实施例中, R^{B3a} 是 I (碘)。在某些实施例中, R^{B3a} 是取代的酰基。在某些实施例中, R^{B3a} 是未取代的酰基。在某些实施例中, R^{B3a} 是乙酰基。在某些实施例中, R^{B3a} 是取代的乙酰基。在某些实施例中, R^{B3a} 是取代的烷基。在某些实施例中, R^{B3a} 是未取代的烷基。在某些实施例中, R^{B3a} 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中, R^{B3a} 是甲基。在某些实施例中, R^{B3a} 是乙基。在某些实施例中, R^{B3a} 是丙基。在某些实施例中, R^{B3a} 是丁基。在某些实施例中, R^{B3a} 是取代的烯基。在某些实施例中, R^{B3a} 是未取代的烯基。在某些实施例中, R^{B3a} 是乙烯基。在某些实施例中, R^{B3a} 是取代的炔基。在某些实施例中, R^{B3a} 是未取代的炔基。在某些实施例中, R^{B3a} 是乙炔基。在某些实施例中, R^{B3a} 是取代的碳环基。在某些实施例中, R^{B3a} 是未取代的碳环基。在某些实施例中, R^{B3a} 是取代的杂环基。在某些实施例中, R^{B3a} 是未取代的杂环基。在某些实施例中, R^{B3a} 是取代的芳基。在某些实施例中, R^{B3a} 是未取代的芳基。在某些实施例中, R^{B3a} 是取代的苯基。在某些实施例中, R^{B3a} 是未取代的苯基。在某些实施例中, R^{B3a} 是取代的杂芳基。在某些实施例中, R^{B3a} 是未取代的杂芳基。在某些实施例中, R^{B3a} 是取代的吡啶基。在某些实施例中, R^{B3a} 是未取代的吡啶基。在某些实施例中, 当与氮原子连接时 R^{B3a} 是氮保护基团。在某些实施例中, 当连接氮原子时 R^{B3a} 是 Bn、BOC、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基、乙酰基或 Ts。在某些实施例中, 当与氧原子连接时 R^{B3a} 是氧保护基团。在某些实施例中, 当连接氧原子时 R^{B3a} 是甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、新戊酰基或苯甲酰基。在某些实施例中, 当连接硫原子时 R^{B3a} 是硫保护基团。在某些实施例中, 当连接硫原子

时 R^{B3a} 是乙酰胺基甲基, t -Bu, 3-硝基-2-吡啶亚氧硫基, 2-吡啶-亚氧硫基或三苯基甲基。在某些实施例中, 两个 R^{B3a} 基团连接形成取代的杂环。在某些实施例中, 两个 R^{B3a} 基团连接形成未取代的杂环。

[0204] 在某些实施例中, q 是0。在某些实施例中, q 是1。在某些实施例中, q 是2。在某些实施例中, q 是3。

[0205] 在具有化学式(I)的化合物中, L^1 是连接环B和环C的二价的接头部分。 L^1 可以是任选取代的 C_{1-4} 烃链, 其中该烃链的一个或多个碳单位任选地被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L1}-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ 替换。在某些实施例中, L^1 是任选取代的 C_{1-2} 烃链, 其中该烃链的一个或多个碳单位任选地被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L1}-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ 替换。在某些实施例中, L^1 是任选取代的 C_1 烃链, 其中该烃链的一个或多个碳单位任选地被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L1}-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ 替换。在某些实施例中, L^1 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L1}-$ 、 $-NR^{L1}-C(R^{L1a})_2-$ 、 $-C(R^{L1a})_2-NR^{L1}-$ 或 $-C(R^{L1a})_2-$, 其中: R^{L1} 的每个实例独立地是氢或未取代的 C_{1-6} 烷基; 并且 $RL1a$ 的每个实例 $RL1a$ 独立地是氢、卤素、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-OR^{L1b}$ 或 $-N(R^{L1b})_2$, 其中 $RL1b$ 的每个实例独立地是氢或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中, 每个实例 R^{L1a} 独立地是氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{L1b}$ 、 $-N(R^{L1b})_2$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基, 其中 R^{L1b} 的每个实例独立地是氢、未取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中, L^1 是 $-O-$ 。在某些实施例中, L^1 是 $-S-$ 。在某些实施例中, L^1 是 $-NR^{L1}-$ 。在某些实施例中, L^1 是 $-CH_2-$ 。在某些实施例中, L^1 具有化学式: $-C(=O)NR^{L1}-$ 或 $-NR^{L1}C(=O)-$ 。在某些实施例中, L^1 具有化学式: $-C(=O)NH-$ 或 $-NH(=O)-$ 。在某些实施例中, L^1 是任选取代的 C_3 烃链, 任选地其中该烃链的一个或多个碳单位被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L1}-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ 替换。在某些实施例中, L^1 是任选取代的 C_4 烃链, 任选地其中该烃链的一个或多个碳单位被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L1}-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ 替换。在某些实施例中, 该 C_{1-4} 烃链的至少一个碳单位被一个或多个独立地选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: 卤素、未取代的 C_{1-6} 烷基、被卤素的至少一个实例取代的 C_{1-6} 烷基、以及氧代($=O$)。在某些实施例中, 在任选取代的 C_{1-4} 烃链上的两个取代基一起形成未取代的碳环。在某些实施例中, 在任选取代的 C_{1-4} 烃链上的两个取代基一起形成取代的碳环。在某些实施例中, 在任选取代的 C_{1-4} 烃链上的两个取代基一起形成未取代的杂环。在某些实施例中, 在任选取代的 C_{1-4} 烃链上的两个取代基一起形成取代的杂环。

[0206] 在某些实施例中, R^{L1} 是H。在某些实施例中, R^{L1} 是取代的烷基。在某些实施例中, R^{L1} 是未取代的烷基。在某些实施例中, R^{L1} 是取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中, R^{L1} 是未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中, R^{L1} 是甲基。在某些实施例中, R^{L1} 是乙基。在某些实施例中, R^{L1} 是丙基。在某些实施例中, R^{L1} 是丁基。在某些实施例中, R^{L1} 是氮保护基团。在某些实施例中, R^{L1} 是Bn、BOC、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts。

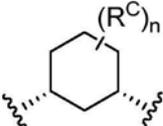
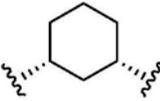
[0207] 在具有化学式(I)的化合物中, L^2 是连接环B和环C的二价的接头部分。 L^2 可以是任选取代的 C_{1-4} 烃链, 其中该烃链的一个或多个碳单位任选地被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L2}-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ 替换。在某些实施例中, L^2 是任选取代的 C_{1-2} 烃链, 其中该烃链的一个或多个碳单位任选地被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L2}-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ 替换。在某些实施例中, L^2 是 $-NR^{L2}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L2}-$ 、 $-NR^{L2}S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{L2}-$ 、 $-NR^{L2}(C_{1-2}亚烷基)-$ 或 $-(C_{1-2}亚烷基)NR^{L2}-$, 其中该 C_{1-2} 亚烷基任选地被1至4个取代基取代, 这些取代基独立地选自下组, 该组由

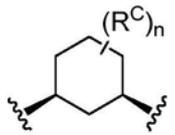
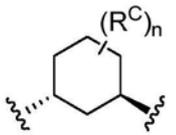
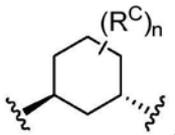
以下各项组成:卤素、=O、-CN、-OR^{L2}、-N(R^{L2})₂、-C(=O)N(R^{L2})₂、-C(=O)OR^{L2}、或取代的或未取代的C₁₋₆烷基,其中R^{L2}的每个实例独立地是氢或取代的或未取代的C₁₋₆烷基。在某些实施例中,其中该C₁₋₂亚烷基任选地被1至4个取代基取代,这些取代基独立地选自下组,该组由以下各项组成:卤素、=O、-CN、-OR^{L2}、-N(R^{L2})₂、-C(=O)N(R^{L2})₂、-C(=O)OR^{L2}、未取代的C₁₋₆烷基或被一个或多个取代基取代的C₁₋₆烷基,这些取代基独立地选自下组,该组由以下各项组成:卤素、-CN、-OR^{L2a}或-N(R^{L2a})₂,其中R^{L2}和R^{L2a}的每个实例独立地是氢、未取代的C₁₋₆烷基或被一个或多个卤素取代的C₁₋₆烷基。在某些实施例中,L²是-NR^{L2}C(=O)-、-C(=O)NR^{L2}-、-NR^{L2}S(=O)₂-、-S(=O)₂NR^{L2}-、-NR^{L2}(C₁₋₂亚烷基)-(例如,-NR^{L2}-CH₂-(例如,-NH-CH₂-、-NMe-CH₂-或-N(Boc)-CH₂-)或-NR^{L2}-CH(取代的或未取代的C₁₋₆烷基)-(例如,-NH-CH(CF₃)-)、-(C₁₋₂亚烷基)NR^{L2}-(例如,-CH₂-NR^{L2}-(例如,-CH₂-NH-、-CH₂-NMe-或-CH₂-N(Boc)-)或-CH(取代的或未取代的C₁₋₆烷基)-NR^{L2}-(例如,-CH(CF₃)-NH-)、-NR^{L2}-(例如,-NH-)、-O(C₁₋₂亚烷基)-(例如,-O-CH₂-)或-(C₁₋₂亚烷基)O-(例如,-CH₂-O-),其中该C₁₋₂亚烷基任选地被1至4个取代基取代,这些取代基独立地选自下组,该组由以下各项组成:卤素、=O、-CN、-OR^{L2}、-N(R^{L2})₂、-C(=O)N(R^{L2})₂、-C(=O)OR^{L2}、或取代的或未取代的C₁₋₆烷基,其中每个实例R^{L2}独立地是氢、取代的或未取代的C₁₋₆烷基或氮保护基团(例如,Bn、BOC、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts)。在某些实施例中,L²是-NHC(=O)-、-C(=O)NH-、-NHS(=O)₂-、-N(C(O)OC(CH₃)₃)-、-N(Boc)-CH₂-、-NH-、-NHCH₂-、-NMeCH₂-、-OCH₂-或-NHCH(CF₃)-。在某些实施例中,L²是任选取代的C₁烃链,其中该烃链的碳单位任选地被-O-、-S-、-NR^{L2}-、-S(=O)-或-S(=O)₂-替换。在某些实施例中,L²是-O-、-S-、-NR^{L2}-、-NR^{L2}-C(R^{L2a})₂-、-C(R^{L2a})₂-NR^{L2}-或-C(R^{L2a})₂-,其中:R^{L2}的每个实例独立地是氢或未取代的C₁₋₆烷基;并且R^{L2a}的每个实例独立地是氢、卤素、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、-CN、-OR^{L2b}或-N(R^{L2b})₂,其中R^{L2b}的每个实例独立地是氢或取代的或未取代的C₁₋₆烷基。在某些实施例中,每个实例R^{L2a}独立地是氢、卤素、-CN、-OR^{L2b}、-N(R^{L2b})₂、未取代的C₁₋₆烷基或被一个或多个卤素取代的C₁₋₆烷基,其中每个实例R^{L2b}独立地是氢、未取代的C₁₋₆烷基或被一个或多个卤素取代的C₁₋₆烷基。在某些实施例中,L²是-O-。在某些实施例中,L²是-S-。在某些实施例中,L²是-NR^{L2}-(例如,-NH-或-N(Me)-)。在某些实施例中,L²是-CH₂-。在某些实施例中,L²具有化学式:-C(=O)NR^{L2}-或-NR^{L2}C(=O)-。在某些实施例中,L²具有化学式:-C(=O)NH-或-NH(=O)-。在某些实施例中,L²是任选取代的C₃烃链,任选地其中该烃链的一个或多个碳单位被-O-、-S-、-NR^{L2}-、-S(=O)-或-S(=O)₂-替换。在某些实施例中,L²是任选取代的C₄烃链,任选地其中该烃链的一个或多个碳单位被-O-、-S-、-NR^{L2}-、-S(=O)-或-S(=O)₂-替换。在某些实施例中,该C₁₋₄烃链的至少一个碳单位被一个或多个独立地选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、未取代的C₁₋₆烷基、被卤素的至少一个实例取代的C₁₋₆烷基、以及氧代(=O)。在某些实施例中,在任选取代的C₁₋₄烃链上的两个取代基一起形成未取代的碳环。在某些实施例中,在任选取代的C₁₋₄烃链上的两个取代基一起形成取代的碳环。在某些实施例中,在任选取代的C₁₋₄烃链上的两个取代基一起形成未取代的杂环。在某些实施例中,在任选取代的C₁₋₄烃链上的两个取代基一起形成取代的杂环。

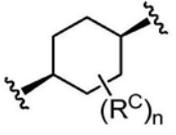
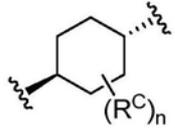
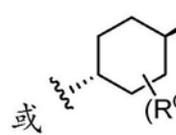
[0208] 在某些实施例中,R^{L2}是H。在某些实施例中,R^{L2}是取代的烷基。在某些实施例中,R^{L2}是未取代的烷基。在某些实施例中,R^{L2}是取代的C₁₋₆烷基。在某些实施例中,R^{L2}是未取代的C₁₋₆烷基。在某些实施例中,R^{L2}是甲基。在某些实施例中,R^{L2}是乙基。在某些实施例中,R^{L2}是

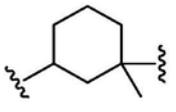
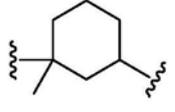
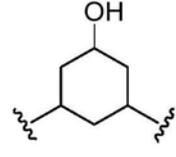
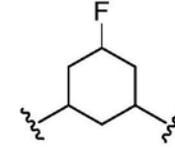
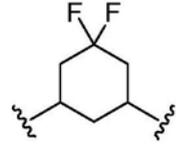
丙基。在某些实施例中， R^{L2} 是丁基。在某些实施例中， R^{L2} 是氮保护基团。在某些实施例中， R^{L2} 是Bn、BOC、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts。

[0209] 在具有化学式(I)的化合物中，环C是任选取代的亚环己基部分。在某些实施例中，环C是任选取代的反式-亚环己基部分。在某些实施例中，环C是任选取代的顺式-亚环己基部分。在某些实施例中，环C是任选取代的1,2-亚环己基部分。在某些实施例中，环C是任选取代的1,3-亚环己基部分。在某些实施例中，环C是任选取代的1,4-亚环己基部分。在某些

实施例中，环C具有化学式： (例如，)。在某些实施例中，环C具有化

学式：, , 或 。在某些实施例中，环C具有化学式：

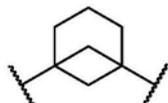
, , 或 。在某些实施例中，环C具有化学式：

, , , , , 或其立体异构

体形式。环C可以是未取代的或可以是被一个或多个 R^C 基团取代的。在某些实施例中，至少一个 R^C 是H。在某些实施例中，至少一个 R^C 是卤素。在某些实施例中，至少一个 R^C 是F。在某些实施例中，至少一个 R^C 是Cl。在某些实施例中，至少一个 R^C 是Br。在某些实施例中，至少一个 R^C 是I(碘)。在某些实施例中，至少一个 R^C 是取代的酰基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是未取代的酰基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是乙酰基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是取代的乙酰基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是取代的烷基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是未取代的烷基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是甲基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是乙基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是丙基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是丁基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是取代的烯基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是未取代的烯基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是乙烯基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是取代的炔基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是未取代的炔基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是乙炔基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是取代的碳环基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是未取代的碳环基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是取代的杂环基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是未取代的杂环基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是取代的芳基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是未取代的芳基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是取代的苯基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是未取代的苯基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是取代的杂芳基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是未取代的杂芳基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是取代的吡啶基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是未取代的吡啶基。在某些实施例中，至少一个 R^C 是=O。在某些实施例中，至少一个 R^C 是-CN。在某些实施例中，至少一个 R^C 是 $-OR^{C1}$ 。在某些实施例中，至少一个 R^C 是 $-N(R^{C1})_2$ 。在

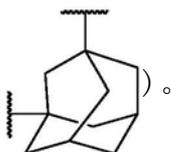
某些实施例中,至少一个 R^C 是 $-SR^{C1}$ 。在某些实施例中,每个实例 R^C 独立地是卤素、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{C1}$ 、 $-N(R^{C1})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基,其中每个实例 R^{C1} 独立地是氢或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中, R^C 的每个实例独立地是卤素、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{C1}$ 、 $-N(R^{C1})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 、未取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个取代基取代的 C_{1-6} 烷基,这些取代基独立地选自下组,该组由以下各项组成:卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{C1a}$ 或 $-N(R^{C1a})_2$,其中 R^{C1} 和 R^{C1a} 的每个实例独立地是氢、未取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

[0210] 在某些实施例中, R^C 的两个实例连接形成任选取代的碳环。在某些实施例中, R^C 的两个实例连接形成任选取代的杂环。在某些实施例中, R^C 的两个实例连接形成任选取代的芳基环(例如,苯基环)。在某些实施例中, R^C 的两个实例连接形成任选取代的杂芳基环。在某些实施例中,当两个 R^C 基团一起形成任选取代的杂环的或碳环时,在取代的杂环或取代的碳环上的两个取代基,或在取代的杂环或取代的碳环上的一个取代基以及第三 R^C 基团一起形成另一个任选取代的杂环或任选取代的碳环。在某些实施例中,环C和 R^C 的所有实例一起形成在碳环系统中包含由0、1或2个组成的数目的双键的未取代的7-至10-元二环的碳环。在某些实施例中,环C和 R^C 的所有实例一起形成未取代的二环[3.1.1]庚基(例如,



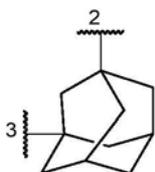
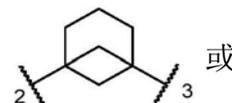
在某些实施例中,环C和 R^C 的所有实例一起形成在碳环系统中包含由0、1、2、3或4个组成的数目的双键的未取代的8-至14-元三环的碳环。在某些实施例中,环C和 R^C 的所

有实例一起形成未取代的金刚烷基(例如,



[0211] 在某些实施例中, R^C 的每个实例独立地是卤素、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{C1}$ 、 $-N(R^{C1})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基,其中 R^{C1} 的每个实例独立地是氢或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基,或两个 R^C 基团一起形成任选取代的杂环或任选取代的碳环,其中在取代的杂环或取代的碳环上的两个取代基,或在取代的杂环或取代的碳环上的一个取代基以及第三 R^C 基团一起形成另一个任选取代的杂环或任选取代的碳环。在某些实施例中, R^C 的每个实例独立地是卤素、 $-OR^{C1}$ 或未取代的 C_{1-6} 烷基,其中每个实例 R^{C1} 独立地是氢或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基,或两个 R^C 基团一起形成任选取代的杂环或任选取代的碳环,其中在取代的杂环或取代的碳环上的两个取代基,或在取代的杂环或取代的碳环上的一个取代基以及第三 R^C 基团一起形成另一个任选取代的杂环或任选取代的碳环。在某些实施例中, R^C 的

每个实例独立地是氟或 $-OH$,或环C和 R^C 的所有实例是一起形成:

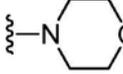


其中用“2”标记的该碳原子与 L^1 连接并且用“3”标记的该碳原子与 L^2 连接

[0212] 在某些实施例中,当 R^C 是 $-OR^{C1}$ 、 $-N(R^{C1})_2$ 或 $-SR^{C1}$ 时,至少一个 R^{C1} 是H。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是卤素。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是F。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是Cl。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是Br。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是I(碘)。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是取代的酰基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是未取代的酰基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是乙酰基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是取代的乙酰基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是取代的烷基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是未取代的烷基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是甲基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是乙基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是丙基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是丁基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是取代的烯基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是未取代的烯基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是乙烯基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是取代的炔基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是未取代的炔基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是乙炔基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是取代的碳环基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是未取代的碳环基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是取代的杂环基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是未取代的杂环基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是取代的芳基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是未取代的芳基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是取代的苯基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是未取代的苯基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是取代的杂芳基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是未取代的杂芳基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是取代的吡啶基。在某些实施例中,至少一个 R^{C1} 是未取代的吡啶基。在某些实施例中,当与氮原子连接时至少一个 R^{C1} 是氮保护基团。在某些实施例中,当连接氮原子时至少一个 R^{C1} 是Bn、BOC、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts。在某些实施例中,当与氧原子连接时至少一个 R^{C1} 是氧保护基团。在某些实施例中,当连接氧原子时至少一个 R^{C1} 是甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、新戊酰基或苯甲酰基。在某些实施例中,当连接硫原子时至少一个 R^{C1} 是硫保护基团。在某些实施例中,当连接硫原子时至少一个 R^{C1} 是乙酰胺基甲基、t-Bu、3-硝基-2-吡啶亚氧硫基、2-吡啶-亚氧硫基或三苯基甲基。在某些实施例中,两个 R^{C1} 基团连接形成取代的杂环。在某些实施例中,两个 R^{C1} 基团连接形成未取代的杂环。

[0213] 环C可以是未取代的或被一个或多个 R^C 基团取代的。在某些实施例中,环C是未取代的,并且从而n是0。在某些实施例中,n是1。在某些实施例中,n是2。在某些实施例中,n是3。在某些实施例中,n是4。在某些实施例中,n是5。在某些实施例中,n是6。在某些实施例中,n是7。在某些实施例中,n是8。在某些实施例中,n是9。在某些实施例中,n是10。

[0214] 在具有化学式(I)的化合物中,环D是取代的苯基环。环D是被 R^E 取代的并且也可以是被一个或多个 R^D 基团取代的。在某些实施例中,至少一个 R^D 是H。在某些实施例中,至少一个 R^D 是卤素。在某些实施例中,至少一个 R^D 是F。在某些实施例中,至少一个 R^D 是Cl。在某些实施例中,至少一个 R^D 是Br。在某些实施例中,至少一个 R^D 是I(碘)。在某些实施例中,至少一个 R^D 是取代的酰基。在某些实施例中,至少一个 R^D 是未取代的酰基。在某些实施例中,至少一个 R^D 是乙酰基。在某些实施例中,至少一个 R^D 是取代的乙酰基。在某些实施例中,至少一个 R^D 是取代的烷基。在某些实施例中,至少一个 R^D 是未取代的烷基。在某些实施例中,至少一个 R^D 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中,至少一个 R^D 是甲基。在某些实施例中,至少一个 R^D 是乙基。在某些实施例中,至少一个 R^D 是丙基。在某些实施例中,至少一个 R^D 是丁基。在某些实施例中,至少一个 R^D 是取代的烯基。在某些实施例中,至少一个 R^D 是未取代的烯基。在某些实施例中,至少

一个R^D是乙烯基。在某些实施例中,至少一个R^D是取代的炔基。在某些实施例中,至少一个R^D是未取代的炔基。在某些实施例中,至少一个R^D是乙炔基。在某些实施例中,至少一个R^D是取代的碳环基。在某些实施例中,至少一个R^D是未取代的碳环基。在某些实施例中,至少一个R^D是取代的杂环基。在某些实施例中,至少一个R^D是未取代的杂环基。在某些实施例中,R^D的至少一个实例是在该杂环系统中包含由0、1或2个组成的数目的双键的取代的或未取代的5-至6-元单环的杂环基,其中在该杂环系统中的1、2或3个原子独立地是氮、氧或硫。在某些实施例中,R^D的至少一个实例是吗啉基(例如, )。在某些实施例中,R^D的每个实例独立地是氟或吗啉基。在某些实施例中,至少一个R^D是取代的芳基。在某些实施例中,至少一个R^D是未取代的芳基。在某些实施例中,至少一个R^D是取代的苯基。在某些实施例中,至少一个R^D是未取代的苯基。在某些实施例中,至少一个R^D是取代的杂芳基。在某些实施例中,至少一个R^D是未取代的杂芳基。在某些实施例中,至少一个R^D是取代的吡啶基。在某些实施例中,至少一个R^D是未取代的吡啶基。在某些实施例中,至少一个R^D是-CN。在某些实施例中,至少一个R^D是-OR^{D1}。在某些实施例中,至少一个R^D是-N(R^{D1})₂。在某些实施例中,至少一个R^D是-SR^{D1}。在某些实施例中,每个实例R^D独立地是卤素、-CN、-OR^{C1}、-N(R^{C1})₂、-C(=O)N(R^{C1})₂、-C(=O)OR^{C1}、取代的或未取代的C₁₋₆烷基、或取代的或未取代的杂环基,其中R^{C1}的每个实例独立地是氢或取代的或未取代的C₁₋₆烷基。在某些实施例中,R^D的每个实例独立地是卤素或取代的或未取代的杂环基。

[0215] 在某些实施例中,当R^D是-OR^{D1}、-N(R^{D1})₂或-SR^{D1}时,至少一个R^{D1}是H。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是取代的酰基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是未取代的酰基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是乙酰基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是取代的乙酰基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是取代的烷基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是未取代的烷基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是C₁₋₆烷基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是甲基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是乙基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是丙基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是丁基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是取代的烯基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是未取代的烯基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是乙烯基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是取代的炔基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是未取代的炔基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是乙炔基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是取代的碳环基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是未取代的碳环基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是取代的杂环基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是未取代的杂环基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是取代的芳基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是未取代的芳基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是取代的苯基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是未取代的苯基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是取代的杂芳基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是未取代的杂芳基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是取代的吡啶基。在某些实施例中,至少一个R^{D1}是未取代的吡啶基。在某些实施例中,当与氮原子连接时至少一个R^{D1}是氮保护基团。在某些实施例中,当连接氮原子时至少一个R^{D1}是Bn、BOC、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts。在某些实施例中,当与氧原子连接时R^{D1}是氧保护基团。在某些实施例中,当连接氧原子时R^{D1}是甲硅烷基、TBDS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、新戊酰基或苯甲酰基。在某些实施例中,当连接硫原子时R^{D1}是硫保护基团。在某些实施例中,当连接硫原子时R^{D1}是乙酰胺基甲基、t-Bu、3-硝基-2-吡啶亚氧硫基、2-吡

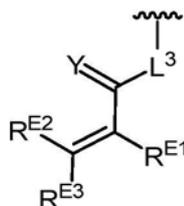
啉-亚氧硫基或三苯基甲基。在某些实施例中,两个 R^{D1} 基团连接形成取代的杂环。在某些实施例中,两个 R^{D1} 基团连接形成未取代的杂环。

[0216] 环D可以是未取代的或被一个或多个 R^D 基团取代的。在某些实施例中,环D是未取代的,并且从而 p 是0。在某些实施例中, p 是1。在某些实施例中, p 是2。在某些实施例中, p 是3。在某些实施例中, p 是4。

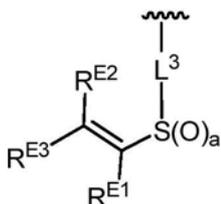
[0217] 在某些实施例中, R^D 是卤素;并且 p 是1。在某些实施例中, R^D 是F;并且 p 是1。在某些实施例中, R^D 是Cl;并且 p 是1。在某些实施例中, R^D 是Br;并且 p 是1。在某些实施例中, R^D 是I(碘);并且 p 是1。在某些实施例中, R^D 是取代的烷基;并且 p 是1。在某些实施例中, R^D 是未取代的烷基;并且 p 是1。在某些实施例中, R^D 是 C_{1-6} 烷基;并且 p 是1。在某些实施例中, R^D 是甲基;并且 p 是1。在某些实施例中, R^D 是乙基、丙基或丁基;并且 p 是1。在某些实施例中, R^D 的每个实例独立地是卤素或任选取代的烷基;并且 p 是2。在某些实施例中, R^D 的每个实例独立地是卤素或 C_{1-6} 烷基;并且 p 是2。

[0218] 在具有化学式(I)的化合物中,环D也包括取代基 R^E 。在某些实施例中, R^E 包含迈克尔受体部分。该迈克尔受体部分可以与激酶(例如,CDK(例如,CDK7))的半胱氨酸残基反应以允许该化合物与该激酶的共价偶联。在某些实施例中,共价偶联是不可逆的。在其他实施例中,共价偶联可逆的。

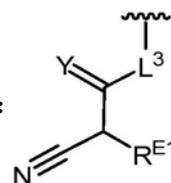
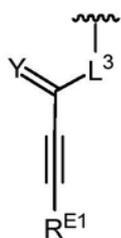
[0219] 在某些实施例中, R^E 具有化学式(ii-1):



具有化学式(ii-2):



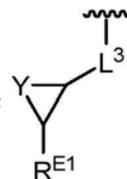
(ii-3)。在某些实施例中, R^E 具有化学式(ii-4):



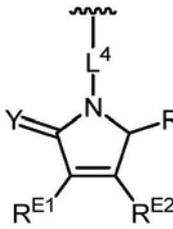
例中, R^E 具有化学式(ii-5):



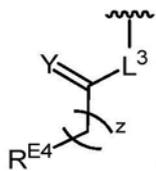
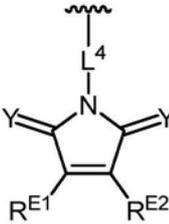
(ii-5)。在某些实施例中, R^E 具有化学式(ii-6):



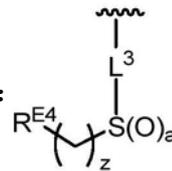
(ii-6)。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-7)： $Y=C(R^{E1})(R^{E2})N(L^4)R^{E3}$ (ii-7)。在某些实施例中， R^E



具有化学式(ii-8)： $Y=C(R^{E1})(R^{E2})N(L^4)Y$ (ii-8)。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-9)：

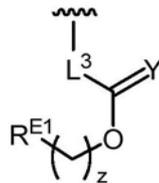


(ii-9)。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-10)：



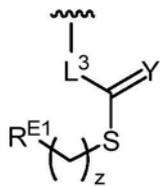
(ii-10)。在某些

实施例中， R^E 具有化学式(ii-11)：

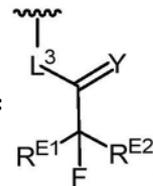


(ii-11)。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-

12)：

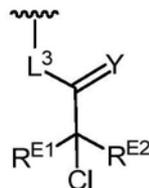


(ii-12)。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-13)：



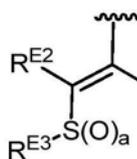
(ii-13)。在

某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-14)：

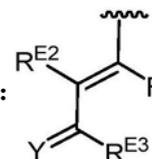


(ii-14)。在某些实施例中， R^E 具有化学式

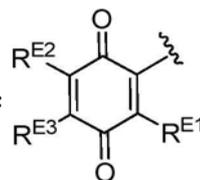
(ii-15)：



(ii-15)。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-16)：

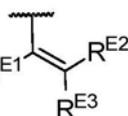


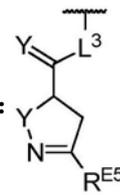
16)。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-17)：



(ii-17)。在某些实施例中， R^E

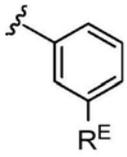
具有化学式(ii-18)： $R^E=C(R^{E1})(R^{E2})R^{E3}$ (ii-18)。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-19)：

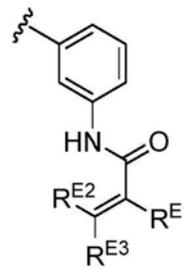
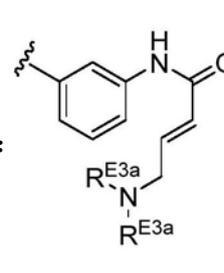


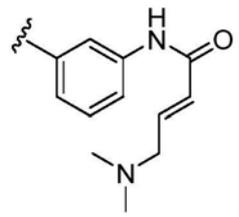
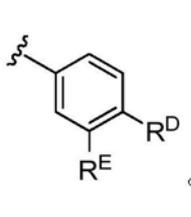
(ii-19)。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-20)： (ii-20)。在某些实施例中， R^E 具

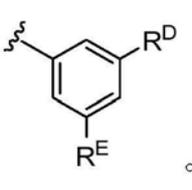
有化学式(ii-1)或(ii-3)。

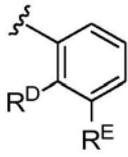
[0220] 在某些实施例中， R^E 和 L^2 互相是对位或间位。在某些实施例中， R^E 和 L^2 是互相是间

位。在某些实施例中，环D具有化学式： 在某些实施例中，环D具有化学式：

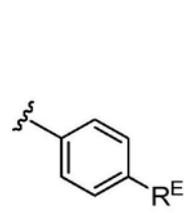
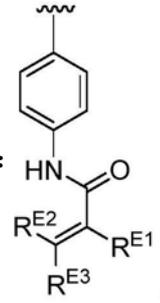
 在某些实施例中，环D具有化学式： 在某些实施例中，环D

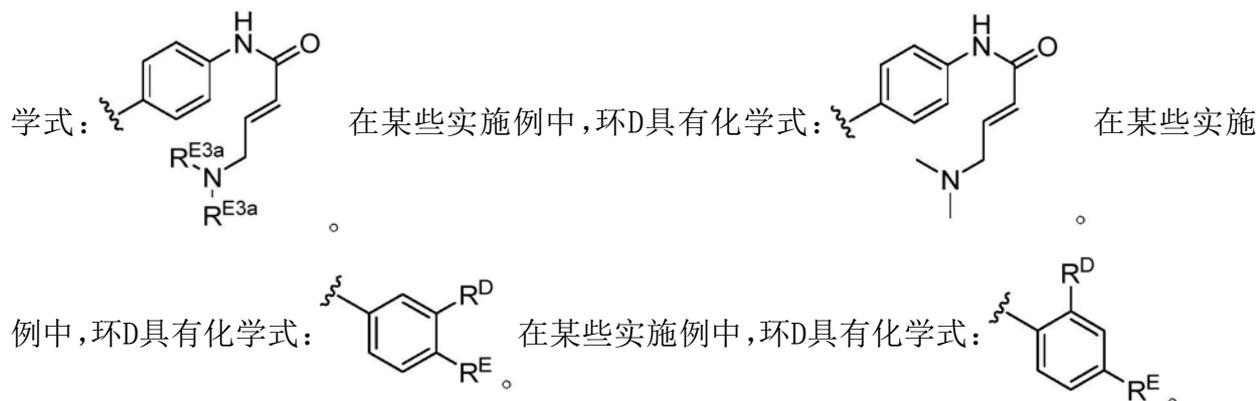
具有化学式： 在某些实施例中，环D具有化学式： 在某些实

施例中，环D具有化学式： 在某些实施例中，环D具有化学式： 在某

些实施例中，环D具有化学式：

[0221] 在某些实施例中， R^E 和 L^2 互相是对位。在某些实施例中，环D具有化学式：

 在某些实施例中，环D具有化学式： 在某些实施例中，环D具有化



[0222] 在具有化学式(I)的化合物中， L^3 是二价的接头部分。 L^3 可以在其主链上包含0-4个碳或杂原子。 L^3 可以是饱和的或未饱和的。 L^3 可以是取代的或未取代的。 L^3 可以是分枝的或未分枝的。在某些实施例中， L^3 是键。在某些实施例中， L^3 是-O-。在某些实施例中， L^3 是-S-。在某些实施例中， L^3 是-NR^{L3a}-。在某些实施例中， L^3 是-NH-。在某些实施例中， L^3 是取代的C₁₋₄烃链。在某些实施例中， L^3 是未取代的C₁₋₄烃链。在某些实施例中， L^3 是-C(R^{L3b})₂-。在某些实施例中， L^3 是-CHR^{L3b}-。在某些实施例中， L^3 是-CH₂-。在某些实施例中， L^3 是取代的C₂烃链。在某些实施例中， L^3 是未取代的C₂烃链。在某些实施例中， L^3 是-C(R^{L3b})₂C(R^{L3b})₂-。在某些实施例中， L^3 是-CH₂CH₂-。在某些实施例中， L^3 是反式-CR^{L3b}=CR^{L3b}-。在某些实施例中， L^3 是反式-CH=CH-。在某些实施例中， L^3 是顺式-CR^{L3b}=CR^{L3b}-。在某些实施例中， L^3 是顺式-CH=CH-。在某些实施例中， L^3 是-C≡C-。在某些实施例中， L^3 是取代的C₃烃链。在某些实施例中， L^3 是未取代的C₃烃链。在某些实施例中， L^3 是-(CH₂)₃-。在某些实施例中， L^3 是-CH=CH-CH₂-，其中CH=CH是反式或顺式。在某些实施例中， L^3 是-CH₂-CH=CH-，其中CH=CH是反式或顺式。在某些实施例中， L^3 是-C≡C-CH₂-。在某些实施例中， L^3 是-CH₂-C≡C-。在某些实施例中， L^3 是取代的C₄烃链。在某些实施例中， L^3 是未取代的C₄烃链。在某些实施例中， L^3 是-(CH₂)₄-。在某些实施例中， L^3 是-CH=CH-CH=CH-，其中每个实例CH=CH独立地反式或顺式。在某些实施例中， L^3 是-CH=CH-C≡C-，其中CH=CH是反式或顺式。在某些实施例中， L^3 是-C≡C-CH=CH-，其中CH=CH是反式或顺式。在某些实施例中， L^3 是-C≡C-C≡C-。在某些实施例中， L^3 是任选取代的C₁₋₄烃链，其中该烃链的一个或多个碳单位被-O-、-S-、-NR^{L3a}-、-NR^{L3a}C(=O)-、-C(=O)NR^{L3a}-、-SC(=O)-、-C(=O)S-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、-NR^{L3a}C(=S)-、-C(=S)NR^{L3a}-、反式-CR^{L3b}=CR^{L3b}-、顺式-CR^{L3b}=CR^{L3b}-、-C≡C-、-S(=O)₂O-、-OS(=O)₂-、-S(=O)₂NR^{L3a}-或-NR^{L3a}S(=O)₂-替换。

[0223] 在某些实施例中，R^{L3a}是H。在某些实施例中，R^{L3a}是取代的烷基。在某些实施例中，R^{L3a}是未取代的烷基。在某些实施例中，R^{L3a}是C₁₋₆烷基。在某些实施例中，R^{L3a}是甲基。在某些实施例中，R^{L3a}是乙基。在某些实施例中，R^{L3a}是丙基。在某些实施例中，R^{L3a}是丁基。在某些实施例中，R^{L3a}是氮保护基团。在某些实施例中，R^{L3a}是Bn、BOC、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts。

[0224] 在某些实施例中，至少一个R^{L3b}是H。在某些实施例中，至少一个R^{L3b}是卤素。在某些实施例中，至少一个R^{L3b}是F。在某些实施例中，至少一个R^{L3b}是Cl。在某些实施例中，至少一个R^{L3b}是Br。在某些实施例中，至少一个R^{L3b}是I(碘)。在某些实施例中，至少一个R^{L3b}是取代的烷基。在某些实施例中，至少一个R^{L3b}是未取代的烷基。在某些实施例中，至少一个R^{L3b}是

C₁₋₆烷基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是甲基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是乙基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是丙基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是丁基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是取代的烯基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是未取代的烯基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是乙烯基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是取代的炔基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是未取代的炔基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是乙炔基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是取代的碳环基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是未取代的碳环基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是取代的杂环基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是未取代的杂环基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是取代的芳基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是未取代的芳基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是取代的苯基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是未取代的苯基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是取代的杂芳基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是未取代的杂芳基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是取代的吡啶基。在某些实施例中,至少一个R^{L3b}是未取代的吡啶基。在某些实施例中,两个R^{L3b}基团连接形成取代的碳环。在某些实施例中,两个R^{L3b}基团连接形成未取代的碳环。在某些实施例中,两个R^{L3b}基团连接形成取代的杂环。在某些实施例中,两个R^{L3b}基团连接形成未取代的杂环。

[0225] 在具有化学式(I)的化合物中,L⁴是二价的接头部分。L⁴在其主链上可以包含0-4个碳或杂原子。L⁴可以是饱和的或未饱和的。L⁴可以是取代的或未取代的。L⁴可以是分枝的或未分枝的。在某些实施例中,L⁴是键。在某些实施例中,L⁴是取代的C₁₋₄烃链。在某些实施例中,L⁴是未取代的C₁₋₄烃链。在某些实施例中,L⁴是-C(R^{L4b})₂-。在某些实施例中,L⁴是-CHR^{L4b}-。在某些实施例中,L⁴是-CH₂-。在某些实施例中,L⁴是取代的C₂烃链。在某些实施例中,L⁴是未取代的C₂烃链。在某些实施例中,L⁴是-C(R^{L4b})₂C(R^{L4b})₂-。在某些实施例中,L⁴是-CH₂CH₂-。在某些实施例中,L⁴是反式-CR^{L4b}=CR^{L4b}-。在某些实施例中,L⁴是反式-CH=CH-。在某些实施例中,L⁴是顺式-CR^{L4b}=CR^{L4b}-。在某些实施例中,L⁴是顺式-CH=CH-。在某些实施例中,L⁴是-C≡C-。在某些实施例中,L⁴是取代的C₃烃链。在某些实施例中,L⁴是未取代的C₃烃链。在某些实施例中,L⁴是-(CH₂)₃-。在某些实施例中,L⁴是-CH=CH-CH₂-,其中CH=CH是反式或顺式。在某些实施例中,L⁴是-CH₂-CH=CH-,其中CH=CH是反式或顺式。在某些实施例中,L⁴是-C≡C-CH₂-。在某些实施例中,L⁴是-CH₂-C≡C-。在某些实施例中,L⁴是取代的C₄烃链。在某些实施例中,L⁴是未取代的C₄烃链。在某些实施例中,L⁴是-(CH₂)₄-。在某些实施例中,L⁴是-CH=CH-CH=CH-,其中每个实例CH=CH独立地反式或顺式。在某些实施例中,L⁴是-CH=CH-C≡C-,其中CH=CH是反式或顺式。在某些实施例中,L⁴是-C≡C-CH=CH-,其中CH=CH是反式或顺式。在某些实施例中,L⁴是-C≡C-C≡C-。

[0226] 在具有化学式(I)的化合物中,R^E可以包括取代基R^{E1}。在某些实施例中,R^{E1}是H。在某些实施例中,R^{E1}是卤素。在某些实施例中,R^{E1}是F。在某些实施例中,R^{E1}是Cl。在某些实施例中,R^{E1}是Br。在某些实施例中,R^{E1}是I(碘)。在某些实施例中,R^{E1}是取代的酰基。在某些实施例中,R^{E1}是未取代的酰基。在某些实施例中,R^{E1}是乙酰基。在某些实施例中,R^{E1}是取代的乙酰基。在某些实施例中,R^{E1}是取代的烷基。在某些实施例中,R^{E1}是未取代的烷基。在某些实施例中,R^{E1}是C₁₋₆烷基。在某些实施例中,R^{E1}是甲基。在某些实施例中,R^{E1}是乙基。在某些实施例中,R^{E1}是丙基。在某些实施例中,R^{E1}是丁基。在某些实施例中,R^{E1}是取代的烯基。在某些实施例中,R^{E1}是未取代的烯基。在某些实施例中,R^{E1}是乙烯基。在某些实施例中,R^{E1}是取代的炔基。在某些实施例中,R^{E1}是未取代的炔基。在某些实施例中,R^{E1}是乙炔基。在某些实

施例中, R^{E1} 是取代的碳环基。在某些实施例中, R^{E1} 是未取代的碳环基。在某些实施例中, R^{E1} 是取代的杂环基。在某些实施例中, R^{E1} 是未取代的杂环基。在某些实施例中, R^{E1} 是取代的芳基。在某些实施例中, R^{E1} 是未取代的芳基。在某些实施例中, R^{E1} 是取代的苯基。在某些实施例中, R^{E1} 是未取代的苯基。在某些实施例中, R^{E1} 是取代的杂芳基。在某些实施例中, R^{E1} 是未取代的杂芳基。在某些实施例中, R^{E1} 是取代的吡啶基。在某些实施例中, R^{E1} 是未取代的吡啶基。在某些实施例中, R^{E1} 是 $-CN$ 。在某些实施例中, R^{E1} 是 $-OR^{E1a}$ 。在某些实施例中, R^{E1} 是 $-(R^{E1a})_2$ 。在某些实施例中, R^{E1} 是 $-SR^{E1a}$ 。在某些实施例中, R^{E1} 是 $-CH_2OR^{E1a}$ 。在某些实施例中, R^{E1} 是 $-CH_2N(R^{E1a})_2$ 。在某些实施例中, R^{E1} 是 $-CH_2SR^{E1a}$ 。

[0227] 在某些实施例中, 当 R^{E1} 是 $-OR^{E1a}$ 、 $-N(R^{E1a})_2$ 、 $-SR^{E1a}$ 、 $-CH_2OR^{E1a}$ 、 $-CH_2N(R^{E1a})_2$ 或 $-CH_2SR^{E1a}$ 时, R^{E1a} 是 H 。在某些实施例中, R^{E1} 是 $-Si(R^{E1a})_3$, 任选地其中 R^{E1a} 的每个实例独立地是未取代的 C_{1-6} 烷基或未取代的苯基。在某些实施例中, R^{E1} 是 $-Si(Me)_3$ 。在某些实施例中, R^{E1a} 是取代的酰基。在某些实施例中, R^{E1a} 是未取代的酰基。在某些实施例中, R^{E1a} 是乙酰基。在某些实施例中, R^{E1a} 是取代的乙酰基。在某些实施例中, R^{E1a} 是取代的烷基。在某些实施例中, R^{E1a} 是未取代的烷基。在某些实施例中, R^{E1a} 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中, R^{E1a} 是甲基。在某些实施例中, R^{E1a} 是乙基。在某些实施例中, R^{E1a} 是丙基。在某些实施例中, R^{E1a} 是丁基。在某些实施例中, R^{E1a} 是取代的烯基。在某些实施例中, R^{E1a} 是未取代的烯基。在某些实施例中, R^{E1a} 是乙烯基。在某些实施例中, R^{E1a} 是取代的炔基。在某些实施例中, R^{E1a} 是未取代的炔基。在某些实施例中, R^{E1a} 是乙炔基。在某些实施例中, R^{E1a} 是取代的碳环基。在某些实施例中, R^{E1a} 是未取代的碳环基。在某些实施例中, R^{E1a} 是取代的杂环基。在某些实施例中, R^{E1a} 是未取代的杂环基。在某些实施例中, R^{E1a} 是取代的芳基。在某些实施例中, R^{E1a} 是未取代的芳基。在某些实施例中, R^{E1a} 是取代的苯基。在某些实施例中, R^{E1a} 是未取代的苯基。在某些实施例中, R^{E1a} 是取代的杂芳基。在某些实施例中, R^{E1a} 是未取代的杂芳基。在某些实施例中, R^{E1a} 是取代的吡啶基。在某些实施例中, R^{E1a} 是未取代的吡啶基。在某些实施例中, 当与氮原子连接时 R^{E1a} 是氮保护基团。在某些实施例中, 当连接氮原子时 R^{E1a} 是 Bn 、 BOC 、 Cbz 、 $Fmoc$ 、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或 Ts 。在某些实施例中, 当与氧原子连接时 R^{E1a} 是氧保护基团。在某些实施例中, 当连接氧原子时 R^{E1a} 是甲硅烷基、 $TBDPS$ 、 $TBDMS$ 、 $TIPS$ 、 TES 、 TMS 、 MOM 、 THP 、 $t-Bu$ 、 Bn 、烯丙基、乙酰基、新戊酰基或苯甲酰基。在某些实施例中, 当连接硫原子时 R^{E1a} 是硫保护基团。在某些实施例中, 当连接硫原子时 R^{E1a} 是乙酰胺基甲基、 $t-Bu$ 、3-硝基-2-吡啶亚氧硫基、2-吡啶-亚氧硫基或三苯基甲基。在某些实施例中, 两个 R^{E1a} 基团连接形成取代的杂环。在某些实施例中, 两个 R^{E1a} 基团连接形成未取代的杂环。

[0228] 在具有化学式 (I) 的化合物中, R^E 可以包括取代基 R^{E2} 。在某些实施例中, R^{E2} 是 H 。在某些实施例中, R^{E2} 是卤素。在某些实施例中, R^{E2} 是 F 。在某些实施例中, R^{E2} 是 Cl 。在某些实施例中, R^{E2} 是 Br 。在某些实施例中, R^{E2} 是 I (碘)。在某些实施例中, R^{E2} 是取代的酰基。在某些实施例中, R^{E2} 是未取代的酰基。在某些实施例中, R^{E2} 是乙酰基。在某些实施例中, R^{E2} 是取代的乙酰基。在某些实施例中, R^{E2} 是取代的烷基。在某些实施例中, R^{E2} 是未取代的烷基。在某些实施例中, R^{E2} 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中, R^{E2} 是甲基。在某些实施例中, R^{E2} 是乙基。在某些实施例中, R^{E2} 是丙基。在某些实施例中, R^{E2} 是丁基。在某些实施例中, R^{E2} 是取代的烯基。在某些实施例中, R^{E2} 是未取代的烯基。在某些实施例中, R^{E2} 是乙烯基。在某些实施例中, R^{E2} 是取代的炔基。在某些实施例中, R^{E2} 是未取代的炔基。在某些实施例中, R^{E2} 是乙炔基。在某些实

施例中, R^{E2} 是取代的碳环基。在某些实施例中, R^{E2} 是未取代的碳环基。在某些实施例中, R^{E2} 是取代的杂环基。在某些实施例中, R^{E2} 是未取代的杂环基。在某些实施例中, R^{E2} 是取代的芳基。在某些实施例中, R^{E2} 是未取代的芳基。在某些实施例中, R^{E2} 是取代的苯基。在某些实施例中, R^{E2} 是未取代的苯基。在某些实施例中, R^{E2} 是取代的杂芳基。在某些实施例中, R^{E2} 是未取代的杂芳基。在某些实施例中, R^{E2} 是取代的吡啶基。在某些实施例中, R^{E2} 是未取代的吡啶基。在某些实施例中, R^{E2} 是 $-CN$ 。在某些实施例中, R^{E2} 是 $-OR^{E2a}$ 。在某些实施例中, R^{E2} 是 $-(R^{E2a})_2$ 。在某些实施例中, R^{E2} 是 $-SR^{E2a}$ 。在某些实施例中, R^{E2} 是 $-CH_2OR^{E2a}$ 。在某些实施例中, R^{E2} 是 $-CH_2N(R^{E2a})_2$ 。在某些实施例中, R^{E2} 是 $-CH_2SR^{E2a}$ 。

[0229] 在某些实施例中, 当 R^{E2} 是 $-OR^{E2a}$ 、 $-N(R^{E2a})_2$ 、 $-SR^{E2a}$ 、 $-CH_2OR^{E2a}$ 、 $-CH_2N(R^{E2a})_2$ 或 $-CH_2SR^{E2a}$ 时, R^{E2a} 是 H。在某些实施例中, R^{E2a} 是取代的酰基。在某些实施例中, R^{E2a} 是未取代的酰基。在某些实施例中, R^{E2a} 是乙酰基。在某些实施例中, R^{E2a} 是取代的乙酰基。在某些实施例中, R^{E2a} 是取代的烷基。在某些实施例中, R^{E2a} 是未取代的烷基。在某些实施例中, R^{E2a} 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中, R^{E2a} 是甲基。在某些实施例中, R^{E2a} 是乙基。在某些实施例中, R^{E2a} 是丙基。在某些实施例中, R^{E2a} 是丁基。在某些实施例中, R^{E2a} 是取代的烯基。在某些实施例中, R^{E2a} 是未取代的烯基。在某些实施例中, R^{E2a} 是乙烯基。在某些实施例中, R^{E2a} 是取代的炔基。在某些实施例中, R^{E2a} 是未取代的炔基。在某些实施例中, R^{E2a} 是乙炔基。在某些实施例中, R^{E2a} 是取代的碳环基。在某些实施例中, R^{E2a} 是未取代的碳环基。在某些实施例中, R^{E2a} 是取代的杂环基。在某些实施例中, R^{E2a} 是未取代的杂环基。在某些实施例中, R^{E2a} 是取代的芳基。在某些实施例中, R^{E2a} 是未取代的芳基。在某些实施例中, R^{E2a} 是取代的苯基。在某些实施例中, R^{E2a} 是未取代的苯基。在某些实施例中, R^{E2a} 是取代的杂芳基。在某些实施例中, R^{E2a} 是未取代的杂芳基。在某些实施例中, R^{E2a} 是取代的吡啶基。在某些实施例中, R^{E2a} 是未取代的吡啶基。在某些实施例中, 当与氮原子连接时 R^{E2a} 是氮保护基团。在某些实施例中, 当连接氮原子时 R^{E2a} 是 Bn、BOC、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或 Ts。在某些实施例中, 当与氧原子连接时 R^{E2a} 是氧保护基团。在某些实施例中, 当连接氧原子时 R^{E2a} 是甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、新戊酰基或苯甲酰基。在某些实施例中, 当连接硫原子时 R^{E2a} 是硫保护基团。在某些实施例中, 当连接硫原子时 R^{E2a} 是乙酰胺基甲基、t-Bu、3-硝基-2-吡啶亚氧硫基、2-吡啶-亚氧硫基或三苯基甲基。在某些实施例中, 两个 R^{E2a} 基团连接形成取代的杂环。在某些实施例中, 两个 R^{E2a} 基团连接形成未取代的杂环。

[0230] 在具有化学式 (I) 的化合物中, R^E 可以包括取代基 R^{E3} 。在某些实施例中, R^{E3} 是 H。在某些实施例中, R^{E3} 是卤素。在某些实施例中, R^{E3} 是 F。在某些实施例中, R^{E3} 是 Cl。在某些实施例中, R^{E3} 是 Br。在某些实施例中, R^{E3} 是 I (碘)。在某些实施例中, R^{E3} 是取代的酰基。在某些实施例中, R^{E3} 是未取代的酰基。在某些实施例中, R^{E3} 是乙酰基。在某些实施例中, R^{E3} 是取代的乙酰基。在某些实施例中, R^{E3} 是取代的烷基。在某些实施例中, R^{E3} 是未取代的烷基。在某些实施例中, R^{E3} 是 C_{1-6} 烷基。在某些实施例中, R^{E3} 是甲基。在某些实施例中, R^{E3} 是乙基。在某些实施例中, R^{E3} 是丙基。在某些实施例中, R^{E3} 是丁基。在某些实施例中, R^{E3} 是取代的烯基。在某些实施例中, R^{E3} 是未取代的烯基。在某些实施例中, R^{E3} 是乙烯基。在某些实施例中, R^{E3} 是取代的炔基。在某些实施例中, R^{E3} 是未取代的炔基。在某些实施例中, R^{E3} 是乙炔基。在某些实施例中, R^{E3} 是取代的碳环基。在某些实施例中, R^{E3} 是未取代的碳环基。在某些实施例中, R^{E3} 是取代的杂环基。在某些实施例中, R^{E3} 是未取代的杂环基。在某些实施例中, R^{E3} 是取代的芳

基。在某些实施例中， R^{E3} 是未取代的芳基。在某些实施例中， R^{E3} 是取代的苯基。在某些实施例中， R^{E3} 是未取代的苯基。在某些实施例中， R^{E3} 是取代的杂芳基。在某些实施例中， R^{E3} 是未取代的杂芳基。在某些实施例中， R^{E3} 是取代的吡啶基。在某些实施例中， R^{E3} 是未取代的吡啶基。在某些实施例中， R^{E3} 是-CN。在某些实施例中， R^{E3} 是-OR^{E3a}。在某些实施例中， R^{E3} 是-N(R^{E3a})₂。在某些实施例中， R^{E3} 是-SR^{E3a}。在某些实施例中， R^{E3} 是-CH₂OR^{E3a}。在某些实施例中， R^{E3} 是-CH₂N(R^{E3a})₂。在某些实施例中， R^{E3} 是-CH₂SR^{E3a}。

[0231] 在某些实施例中，当 R^{E3} 是-OR^{E3a}、-N(R^{E3a})₂、-SR^{E3a}、-CH₂OR^{E3a}、-CH₂N(R^{E3a})₂或-CH₂SR^{E3a}时， R^{E3a} 是H。在某些实施例中， R^{E3a} 是取代的酰基。在某些实施例中， R^{E3a} 是未取代的酰基。在某些实施例中， R^{E3a} 是乙酰基。在某些实施例中， R^{E3a} 是取代的乙酰基。在某些实施例中， R^{E3a} 是取代的烷基。在某些实施例中， R^{E3a} 是未取代的烷基。在某些实施例中， R^{E3a} 是C₁₋₆烷基。在某些实施例中， R^{E3a} 是甲基。在某些实施例中， R^{E3a} 是乙基。在某些实施例中， R^{E3a} 是丙基。在某些实施例中， R^{E3a} 是丁基。在某些实施例中， R^{E3a} 是取代的烯基。在某些实施例中， R^{E3a} 是未取代的烯基。在某些实施例中， R^{E3a} 是乙烯基。在某些实施例中， R^{E3a} 是取代的炔基。在某些实施例中， R^{E3a} 是未取代的炔基。在某些实施例中， R^{E3a} 是乙炔基。在某些实施例中， R^{E3a} 是取代的碳环基。在某些实施例中， R^{E3a} 是未取代的碳环基。在某些实施例中， R^{E3a} 是取代的杂环基。在某些实施例中， R^{E3a} 是未取代的杂环基。在某些实施例中， R^{E3a} 是取代的芳基。在某些实施例中， R^{E3a} 是未取代的芳基。在某些实施例中， R^{E3a} 是取代的苯基。在某些实施例中， R^{E3a} 是未取代的苯基。在某些实施例中， R^{E3a} 是取代的杂芳基。在某些实施例中， R^{E3a} 是未取代的杂芳基。在某些实施例中， R^{E3a} 是取代的吡啶基。在某些实施例中， R^{E3a} 是未取代的吡啶基。在某些实施例中，当与氮原子连接时 R^{E3a} 是氮保护基团。在某些实施例中，当连接氮原子时 R^{E3a} 是Bn、BOC、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts。在某些实施例中，当与氧原子连接时 R^{E3a} 是氧保护基团。在某些实施例中，当连接氧原子时 R^{E3a} 是甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、新戊酰基或苯甲酰基。在某些实施例中，当连接硫原子时 R^{E3a} 是硫保护基团。在某些实施例中，当连接硫原子时 R^{E3a} 是乙酰胺基甲基、t-Bu、3-硝基-2-吡啶亚氧硫基、2-吡啶-亚氧硫基或三苯基甲基。在某些实施例中，两个 R^{E3a} 基团连接形成取代的杂环。在某些实施例中，两个 R^{E3a} 基团连接形成未取代的杂环。

[0232] 在具有化学式(I)的化合物中， R^{E1} 和 R^{E3} ，或 R^{E2} 和 R^{E3} ，或 R^{E1} 和 R^{E2} 可以连接形成任选取代的碳环或任选取代的杂环。在某些实施例中， R^{E1} 和 R^{E3} 连接形成任选取代的碳环。在某些实施例中， R^{E1} 和 R^{E3} 连接形成任选取代的杂环。在某些实施例中， R^{E2} 和 R^{E3} 连接形成任选取代的碳环。在某些实施例中， R^{E2} 和 R^{E3} 连接形成任选取代的杂环。在某些实施例中， R^{E1} 和 R^{E2} 连接形成任选取代的碳环。在某些实施例中， R^{E1} 和 R^{E2} 连接形成任选取代的杂环。

[0233] 在具有化学式(I)的化合物中， R^E 可以包括取代基 R^{E4} 。在某些实施例中， R^{E4} 是离去基团。在某些实施例中， R^{E4} 是卤素。在某些实施例中， R^{E4} 是F。在某些实施例中， R^{E4} 是Cl。在某些实施例中， R^{E4} 是Br。在某些实施例中， R^{E4} 是I(碘)。在某些实施例中， R^{E4} 是-OS(=O)_wR^{E4a}。在某些实施例中，w是1。在某些实施例中，w是2。在某些实施例中， R^{E4} 是-OMs。在某些实施例中， R^{E4} 是-OTf。在某些实施例中， R^{E4} 是-OTs。在某些实施例中， R^{E4} 是-OBs。在某些实施例中， R^{E4} 是2-硝基苯磺酰基氧。在某些实施例中， R^{E4} 是-OR^{E4a}。在某些实施例中， R^{E4} 是-OMe。在某些实施例中， R^{E4} 是-OCF₃。在某些实施例中， R^{E4} 是-OPh。在某些实施例中， R^{E4} 是-OC(=O)R^{E4a}。在某些实施例中， R^{E4} 是-OC(=O)Me。在某些实施例中， R^{E4} 是-OC(=O)CF₃。在某些实施例中， R^{E4}

是-OC(=O)Ph。在某些实施例中， R^{E4} 是-OC(=O)C1。在某些实施例中， R^{E4} 是-OC(=O)OR^{E4a}。在某些实施例中， R^{E4} 是-OC(=O)OMe。在某些实施例中， R^{E4} 是-OC(=O)O(t-Bu)。

[0234] 在某些实施例中， R^{E4a} 是取代的烷基。在某些实施例中， R^{E4a} 是未取代的烷基。在某些实施例中， R^{E4a} 是C₁₋₆烷基。在某些实施例中， R^{E4a} 是甲基。在某些实施例中， R^{E4a} 是乙基。在某些实施例中， R^{E4a} 是丙基。在某些实施例中， R^{E4a} 是丁基。在某些实施例中， R^{E4a} 是取代的烯基。在某些实施例中， R^{E4a} 是未取代的烯基。在某些实施例中， R^{E4a} 是乙烯基。在某些实施例中， R^{E4a} 是取代的炔基。在某些实施例中， R^{E4a} 是未取代的炔基。在某些实施例中， R^{E4a} 是乙炔基。在某些实施例中， R^{E4a} 是取代的碳环基。在某些实施例中， R^{E4a} 是未取代的碳环基。在某些实施例中， R^{E4a} 是取代的杂环基。在某些实施例中， R^{E4a} 是未取代的杂环基。在某些实施例中， R^{E4a} 是取代的芳基。在某些实施例中， R^{E4a} 是未取代的芳基。在某些实施例中， R^{E4a} 是取代的苯基。在某些实施例中， R^{E4a} 是未取代的苯基。在某些实施例中， R^{E4a} 是取代的杂芳基。在某些实施例中， R^{E4a} 是未取代的杂芳基。在某些实施例中， R^{E4a} 是取代的吡啶基。在某些实施例中， R^{E4a} 是未取代的吡啶基。

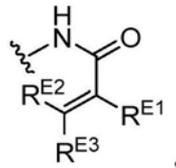
[0235] 在具有化学式(I)的化合物中， R^E 可以包括Y基团。在某些实施例中，Y是=O。在某些实施例中，Y是-O-。在某些实施例中，Y是=S。在某些实施例中，Y是-S-。在某些实施例中，Y是=NR^{E6}。在某些实施例中，Y是-NR^{E6}-。在某些实施例中，Y是=NH。在某些实施例中，Y是-NH-。在某些实施例中， R^{E6} 是H。在某些实施例中， R^{E6} 是取代的或未取代的C₁₋₆烷基(例如，-CH₃)。在某些实施例中， R^{E6} 是氮保护基团(例如，Bn、BOC、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts)。

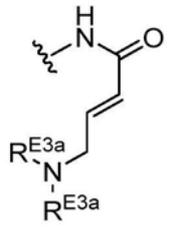
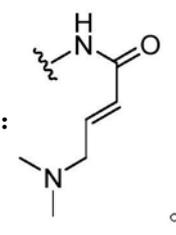
[0236] 在具有化学式(I)的化合物中， R^E 可以包括取代基 R^{E5} ，其是卤素。在某些实施例中， R^{E5} 是F、Cl、Br或I(碘)。

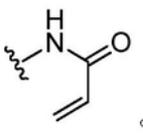
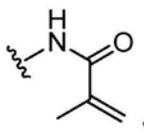
[0237] 在某些实施例中，a是1。在某些实施例中，a是2。

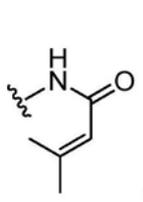
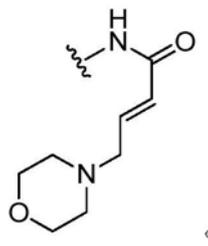
[0238] 在某些实施例中，z是0。在某些实施例中，z是1。在某些实施例中，z是2。在某些实施例中，z是3。在某些实施例中，z是4。在某些实施例中，z是5。在某些实施例中，z是6。

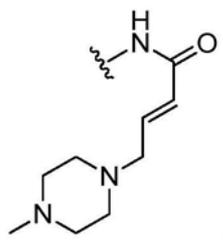
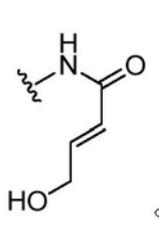
[0239] 在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-1)；并且 R^{E1} 是氢。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-1)；并且 R^{E2} 是氢。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-1)；并且 R^{E3} 是氢。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-1)；并且 R^{E2} 和 R^{E3} 均是氢。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-1)；并且 R^{E1} ， R^{E2} 和 R^{E3} 均是氢。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-1)；并且 R^{E1} 是-CH₂N(R^{E1a})。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-1)； R^{E1} 是-CH₂N(R^{E1a})；并且 R^{E1a} 是C₁₋₆烷基。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-1)； R^{E1} 是-CH₂N(R^{E1a})；并且 R^{E1a} 是甲基。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-1)；并且 R^{E2} 是-CH₂N(R^{E2a})。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-1)； R^{E2} 是-CH₂N(R^{E2a})；并且 R^{E2a} 是C₁₋₆烷基。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-1)； R^{E2} 是-CH₂N(R^{E2a})；并且 R^{E2a} 是甲基。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-1)；并且 R^{E3} 是-CH₂N(R^{E3a})。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-1)； R^{E3} 是-CH₂N(R^{E3a})；并且 R^{E3a} 是C₁₋₆烷基。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-1)； R^{E3} 是-CH₂N(R^{E3a})；并且 R^{E3a} 是甲基。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-1)；并且Y是=O。在某些实施例中， R^E 具有化学式(ii-1)；并且L³是-NR^{L3a}-。在某些实施例中， R^E 具有化学式

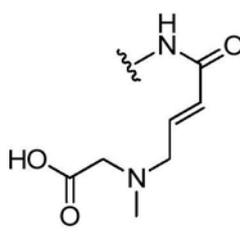
(ii-1); 并且 L^3 是 $-NH-$ 。在某些实施例中, R^E 具有化学式:  在某些实施例中, R^E

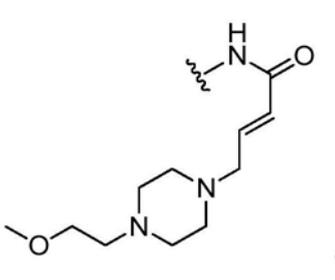
具有化学式:  在某些实施例中, R^E 具有化学式:  在某些实施例中,

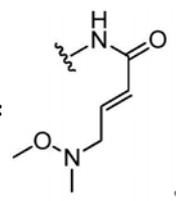
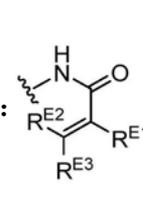
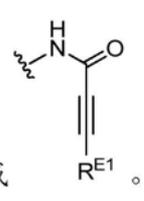
R^E 具有化学式:  在某些实施例中, R^E 具有化学式:  在某些实施例中, R^E

具有化学式:  在某些实施例中, R^E 具有化学式:  在某些实施例中,

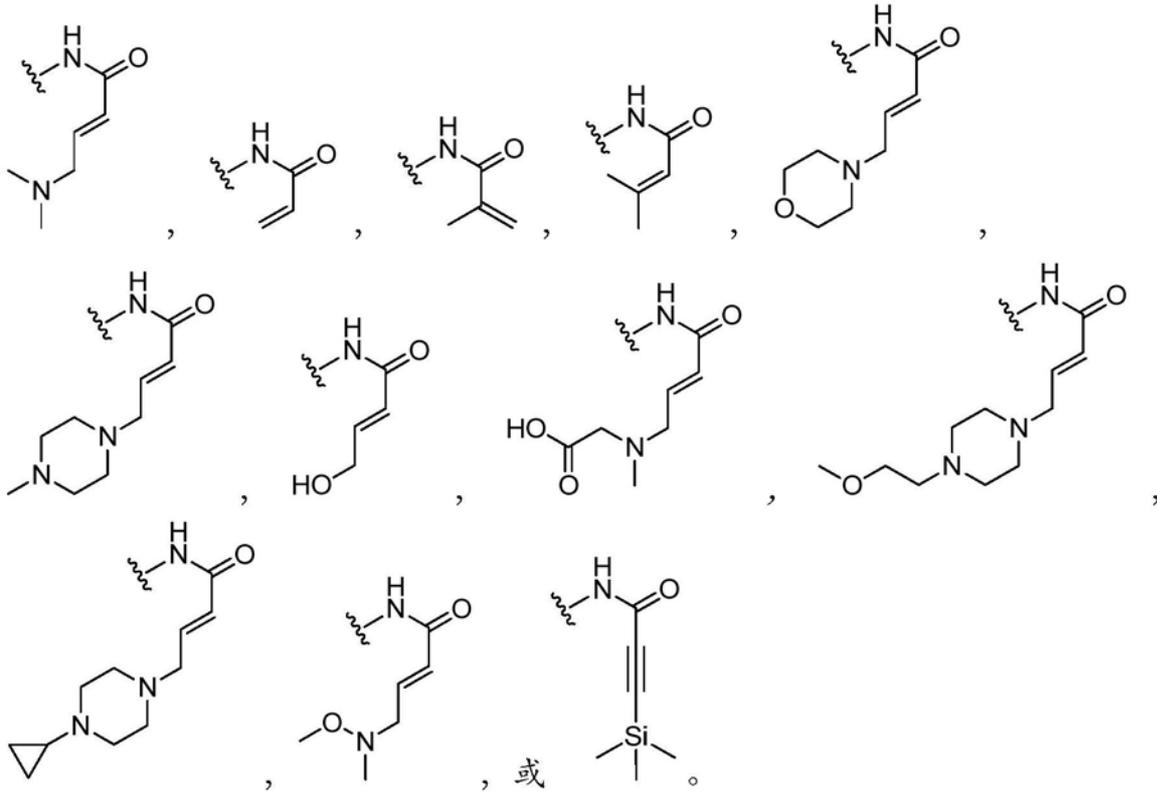
R^E 具有化学式:  在某些实施例中, R^E 具有化学式:  在某些实施

例中, R^E 具有化学式:  在某些实施例中, R^E 具有化学式:

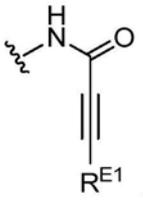
在某些实施例中, R^E 具有化学式:  在某些实施

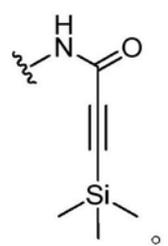
例中, R^E 具有化学式:  在某些实施例中, R^E 具有化学式:  或  。

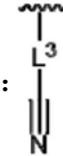
在某些实施例中, R^E具有化学式:



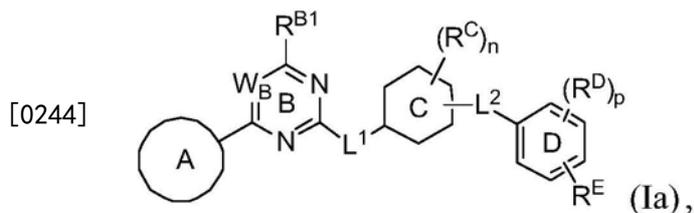
[0240] 在某些实施例中, R^E具有化学式 (ii-3); 并且R^{E1}是氢。在某些实施例中, R^E具有化学式 (ii-3); 并且R^{E1}是-CH₂N(R^{E1a})。在某些实施例中, R^E具有化学式 (ii-3); 并且R^{E1}是-Si(R^{E1a})₃ (例如, -Si(Me)₃)。在某些实施例中, R^E具有化学式 (ii-3); R^{E1}是-CH₂N(R^{E1a}); 并且R^{E1a}是C₁₋₆烷基。在某些实施例中, R^E具有化学式 (ii-3); R^{E1}是-CH₂N(R^{E1a}); 并且R^{E1a}是甲基。在某些实施例中, R^E具有化学式 (ii-3); 并且Y是=O。在某些实施例中, R^E具有化学式 (ii-3); 并且L³是-NR^{L3a}。在某些实施例中, R^E具有化学式 (ii-3); 并且L³是-NH-。

[0241] 在某些实施例中, R^E具有化学式:  在某些实施例中, R^E具有化学式:



[0242] 在某些实施例中, R^E是不具有化学式:  (ii-5)。

[0243] 在某些实施例中, 具有化学式 (I) 的化合物具有化学式 (Ia):



[0245] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中:

[0246] 环A是取代的或未取代的5-至6-元单环的杂芳基,或取代的或未取代的9-至10-元二环的杂芳基,其中在该杂芳基环系统中的1,2或3个原子独立地是氧、氮或硫;

[0247] W_B 是 CR^{B2} ,其中 R^{B2} 是卤素、取代的或未取代的碳环基或-CN;

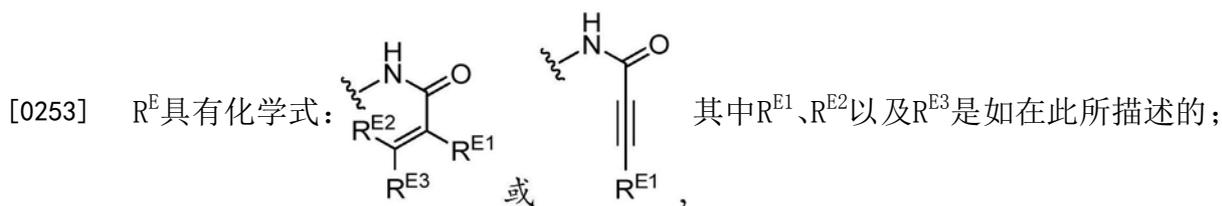
[0248] R^{B1} 是氢;

[0249] L^1 是 $-NR^{L1}-$,其中 R^{L1} 是氢或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0250] 每个实例 R^C 独立地是卤素、 $-OR^{C1}$ 或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基,其中 R^{C1} 的每个实例独立地是氢或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基,或两个 R^C 一起形成任选取代的杂环或任选取代的碳环;

[0251] L^2 是 $-NR^{L2}C(=O)-$, $-C(=O)NR^{L2}-$, $-NR^{L2}$ (取代的或未取代的 C_{1-2} 亚烷基)-或 $-NR^{L2}-$,其中每个 R^{L2} 的实例独立地是氢或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

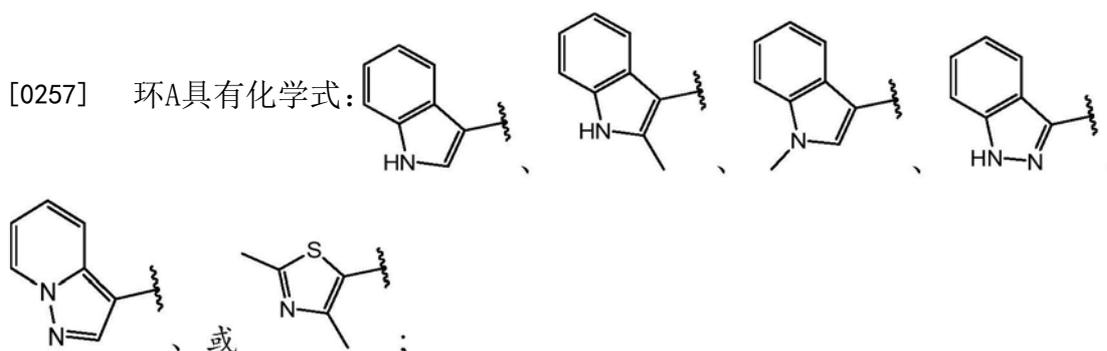
[0252] 每个实例 R^D 独立地是卤素;



[0254] n是0、1或2;并且

[0255] p是0或1。

[0256] 在某些实施例中,在化学式(Ia)中:



[0258] W_B 是 CR^{B2} ,其中 R^{B2} 是卤素、取代的或未取代的在碳环系统中包含由0、1或2个组成的数目的双键的3-至6-元单环的碳环基或-CN;

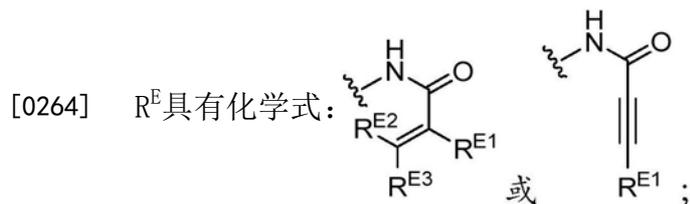
[0259] R^{B1} 是氢;

[0260] L^1 是 $-NR^{L1}-$,其中 R^{L1} 是氢或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0261] R^C 的每个实例独立地是卤素、 $-OR^{C1}$ 或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基,其中 R^{C1} 的每个实例独立地是氢或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基,或两个 R^C 一起形成任选取代的碳环;

[0262] L^2 是 $-NR^{L2}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L2}-$ 、 $-NR^{L2}$ (取代的或未取代的 C_{1-2} 亚烷基)-或 $-NR^{L2}-$, 其中 R^{L2} 的每个实例独立地是氢或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0263] R^D 的每个实例独立地是卤素;



[0265] R^{E1} 的每个实例独立地是氢、取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、或 $-Si(R^{E1a})_3$, 其中 R^{E1a} 的每个实例独立地是取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基、或取代的或未取代的苯基;

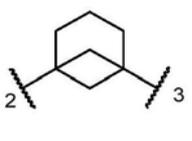
[0266] R^{E2} 是氢、或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0267] R^{E3} 是氢、或取代的或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0268] n 是0、1或2; 并且

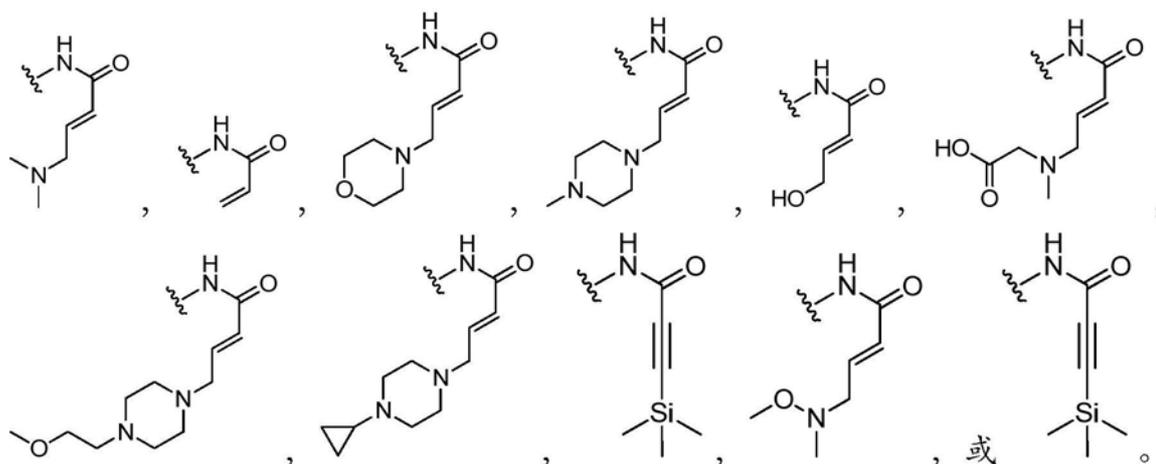
[0269] p 是0或1。

[0270] 在某些实施例中, 在化学式 (Ia) 中, W_B 是 CR^{B2} 并且 R^{B2} 是氯、环丙基或 $-CN$ 。在某些实施例中, 在化学式 (Ia) 中, L^1 是 $-NH-$ 。在某些实施例中, 在化学式 (Ia) 中, R^C 的每个实例独立

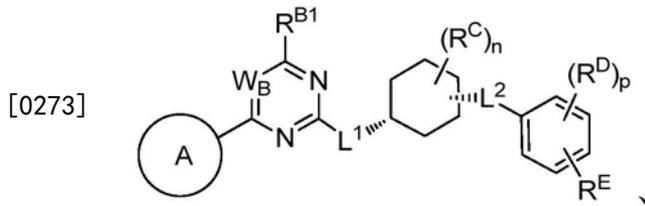
地是氟、 $-OH$ 或 $-CH_3$, 或环C和 R^C 的所有实例一起形成  其中用“2”标记的该碳原子与 L^1 连接并且用“3”标记的该碳原子与 L^2 连接。

在某些实施例中, 在化学式 (Ia) 中, n 是0、1或2。在某些实施例中, 在化学式 (Ia) 中, L^2 是 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NH(C_{1-2}$ 亚烷基)-或 $-NH-$ 。在某些实施例中, 在化学式 (Ia) 中, 每个实例 R^D 独立地是氟。在某些实施例中, 在化学式 (Ia) 中, p 是0或1。在某些实施例中, 在化学式 (Ia) 中, R^E 具有化学式:

[0271]

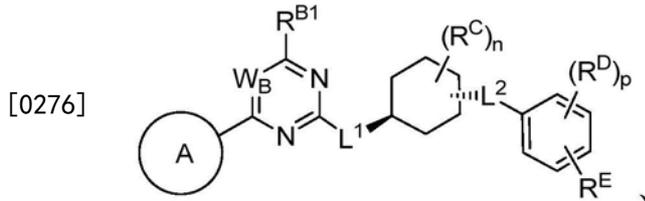


[0272] 在某些实施例中, 具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



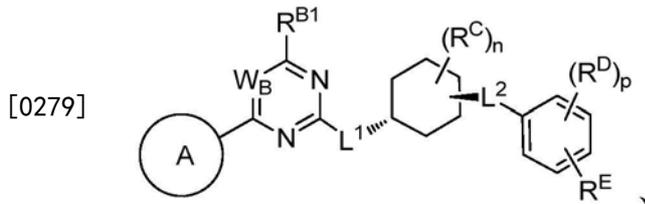
[0274] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0275] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



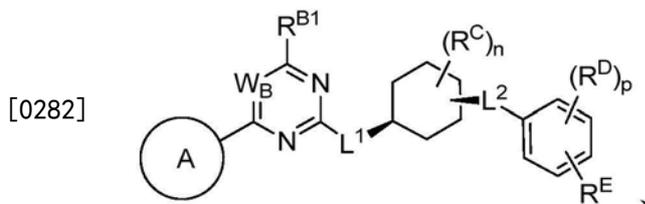
[0277] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0278] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



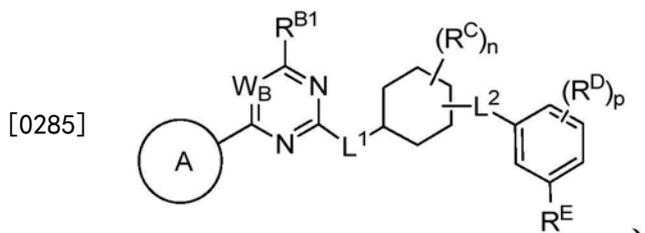
[0280] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0281] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



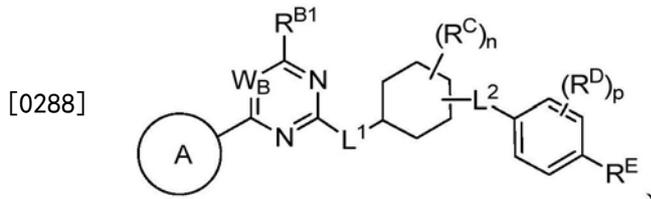
[0283] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0284] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



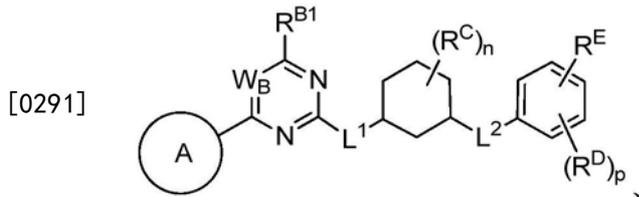
[0286] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0287] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



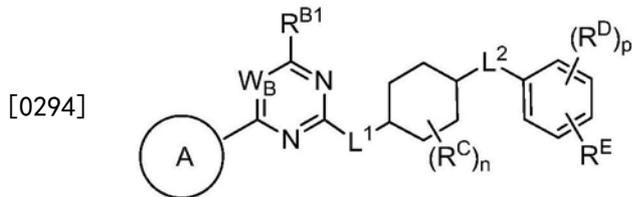
[0289] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0290] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



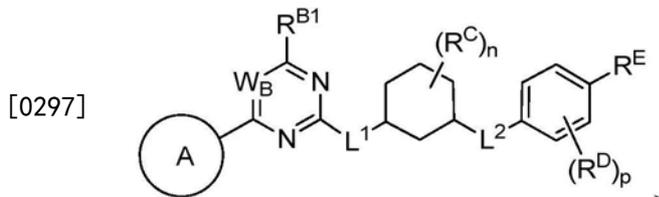
[0292] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0293] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



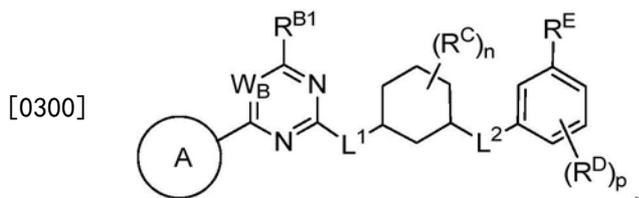
[0295] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0296] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



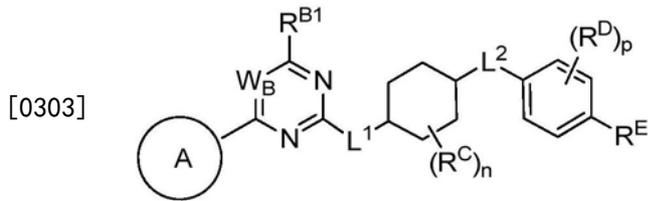
[0298] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0299] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



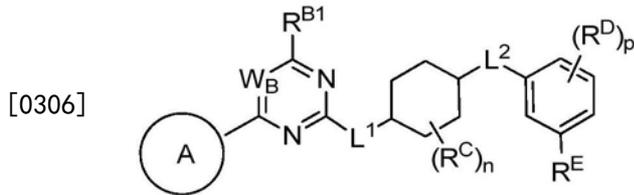
[0301] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0302] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



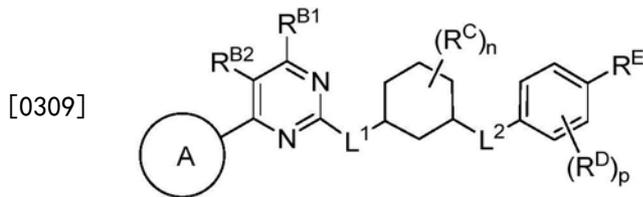
[0304] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0305] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



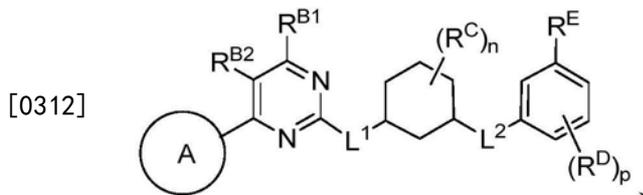
[0307] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0308] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



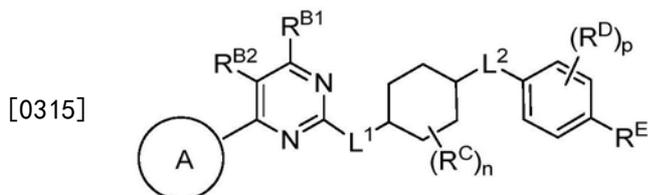
[0310] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0311] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



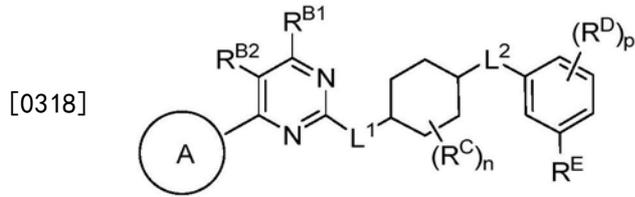
[0313] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0314] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



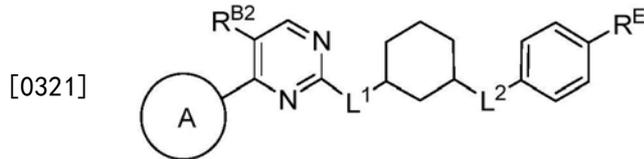
[0316] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0317] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



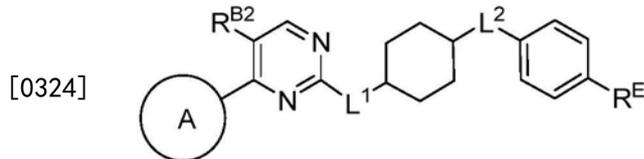
[0319] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0320] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



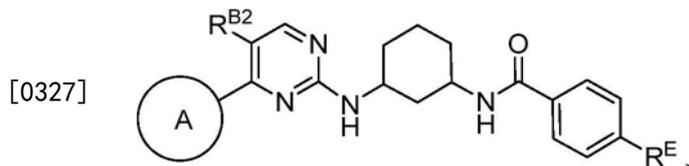
[0322] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0323] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



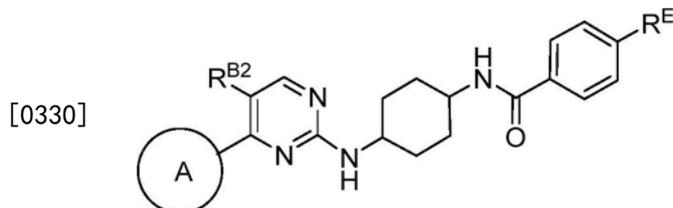
[0325] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0326] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



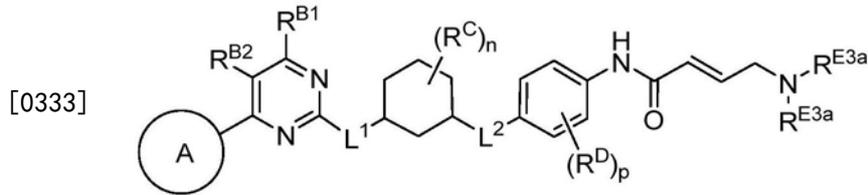
[0328] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0329] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



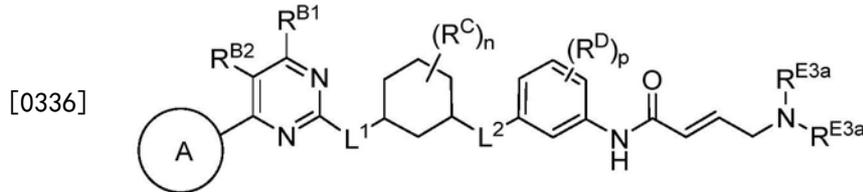
[0331] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0332] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



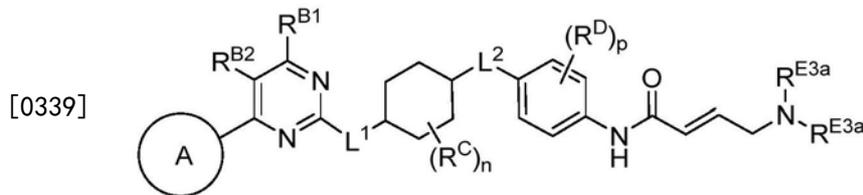
[0334] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0335] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



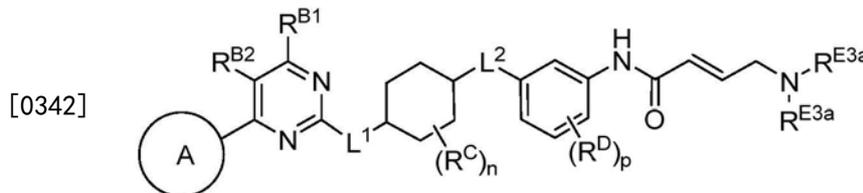
[0337] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0338] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



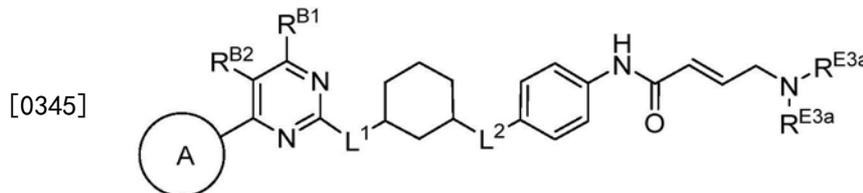
[0340] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0341] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



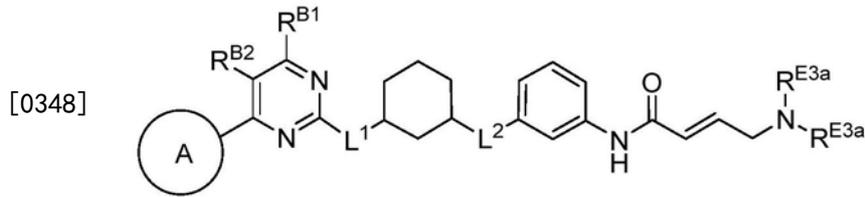
[0343] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0344] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



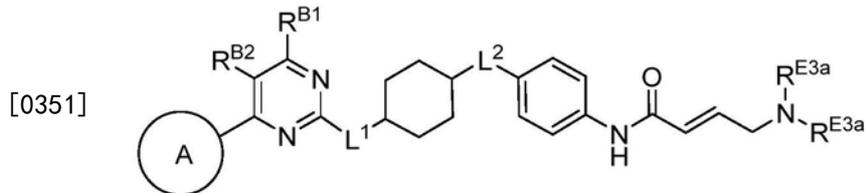
[0346] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0347] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



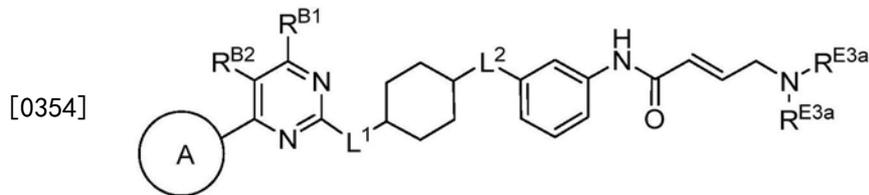
[0349] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0350] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



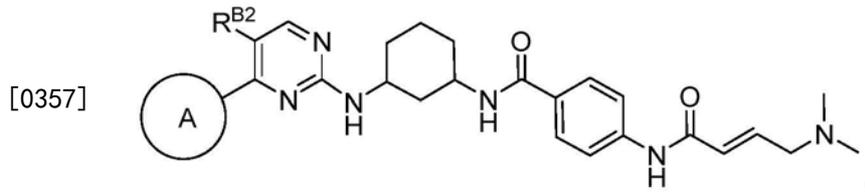
[0352] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0353] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



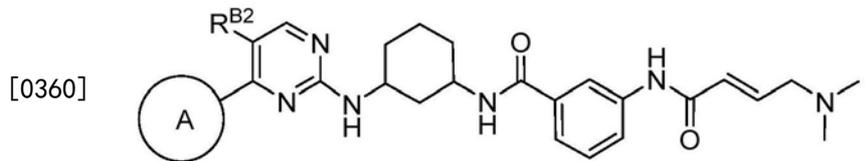
[0355] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0356] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



[0358] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

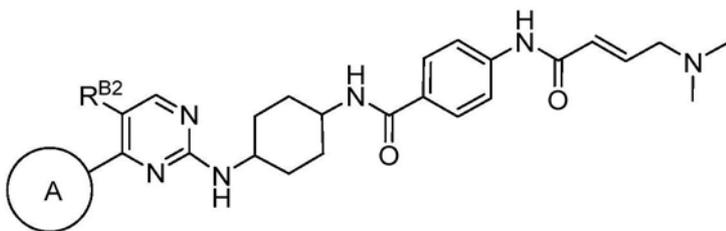
[0359] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



[0361] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0362] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:

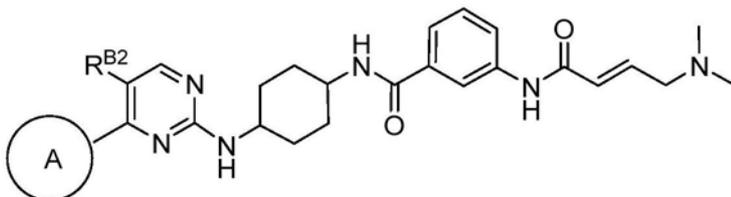
[0363]



[0364] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0365] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:

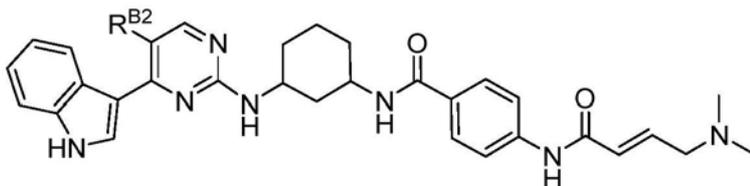
[0366]



[0367] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0368] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:

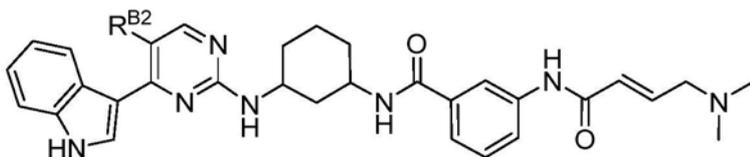
[0369]



[0370] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0371] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:

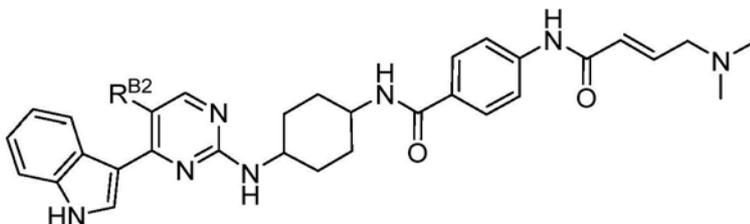
[0372]



[0373] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

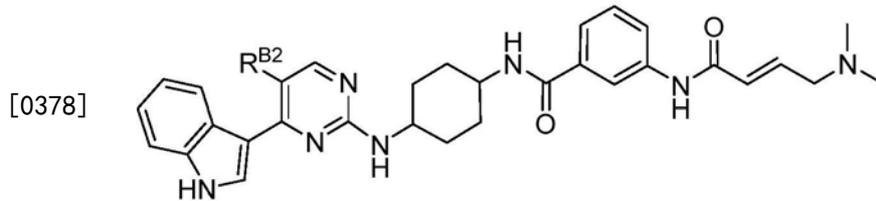
[0374] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:

[0375]



[0376] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

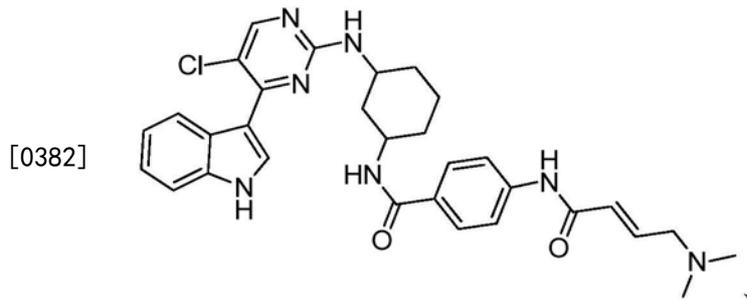
[0377] 在某些实施例中,具有化学式 (I) 的化合物具有化学式:



[0379] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0380] 在某些实施例中,具有化学式(I)的化合物是在附图1中描述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

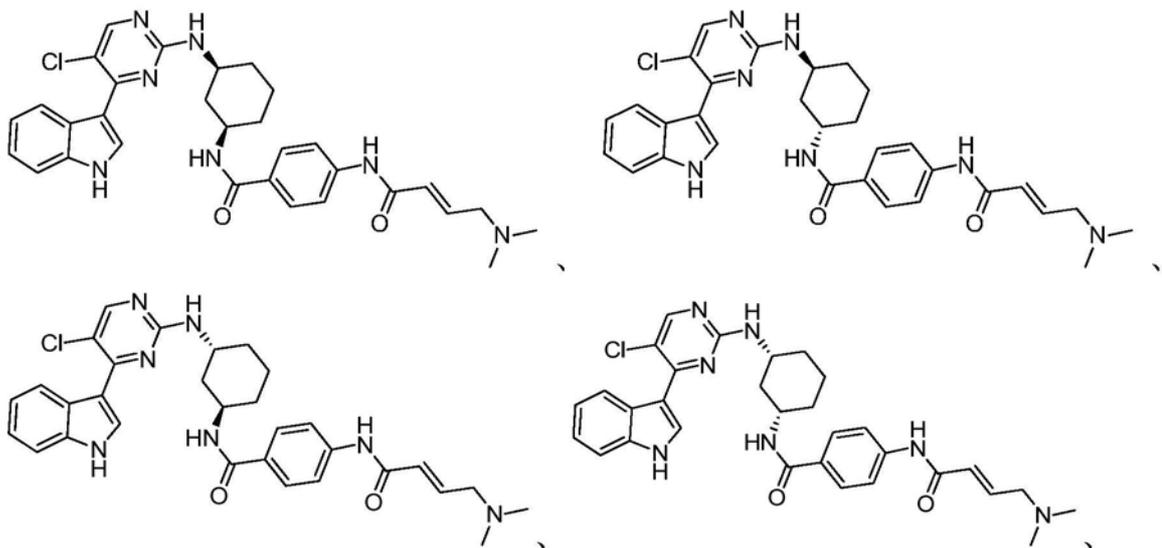
[0381] 在某些实施例中,具有化学式(I)的化合物具有化学式:



[0383] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

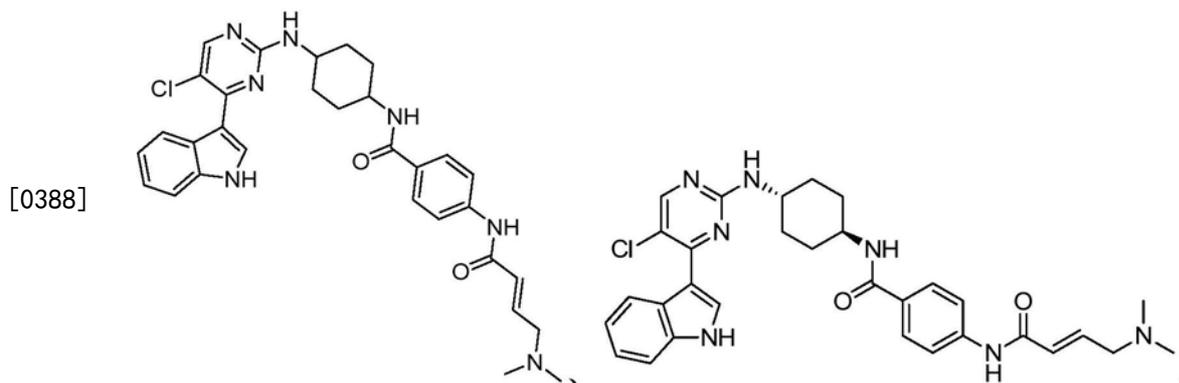
[0384] 在某些实施例中,具有化学式(I)的化合物具有化学式:

[0385]



[0386] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0387] 在某些实施例中,具有化学式(I)的化合物具有化学式:



[0389] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。

[0390] 在某些实施例中,具有化学式(I)的化合物是化合物100-178(例如,化合物102)中的任何一个,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。在某些实施例中,具有化学式(I)的化合物是化合物100-178(例如,化合物102)中的任何一个或其药学上可接受的盐。

[0391] 在某些实施例中,具有化学式(I)的化合物基本上是纯的。在某些实施例中,具有化学式(I)的化合物基本上是纯的立体异构体。在某些实施例中,本发明的化合物是具有化学式(I)的化合物,以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药。在某些实施例中,本发明的化合物是具有化学式(I)的化合物,以及其药学上可接受的盐和立体异构体。在某些实施例中,本发明的化合物是具有化学式(I)的化合物,以及其药学上可接受的盐。在某些实施例中,本发明的化合物是具有化学式(I)的化合物的立体异构体混合物,以及其药学上可接受的盐。在某些实施例中,本发明的化合物是具有化学式(I)的化合物的外消旋立体异构混合物,以及其药学上可接受的盐。

[0392] 本发明的化合物可以具有多个结合基序用于与CDK(例如,CDK7、CDK12和/或CDK13),尤其是与CDK7结合。本发明的化合物的环A可以是被在CDK(例如,CDK7)的ATP-结合位点中的疏水袋容纳。环A和B上的功能性可以与CDK(例如,CDK7)的残基结合。例如,环A可以与CDK(例如,CDK7)的Asp155形成氢键。 R^E 的功能基团可以与CDK(例如,CDK7)形成一个或多个氢键。此外, R^E 的迈克尔受体部分可以与CDK(例如,CDK7)的半胱氨酸残基(例如,Cys312)反应以允许化合物与CDK(例如,CDK7)的共价偶联。

[0393] 本发明的化合物被认为是激酶抑制剂。在某些实施例中,本发明的化合物是CDK抑制剂。在某些实施例中,本发明的化合物是CDK7抑制剂。在某些实施例中,本发明的化合物是选择性CDK抑制剂(例如,在抑制CDK方面比非CDK激酶更活跃)。在某些实施例中,本发明的化合物是选择性CDK7抑制剂(例如,在抑制CDK7方面比非CDK7激酶更活跃)。在某些实施例中,发明的化合物是选择性CDK12抑制剂。在某些实施例中,本发明的化合物是选择性CDK13抑制剂。

[0394] 本发明的化合物对于第一激酶(例如,CDK7)超多第二激酶(例如,非CDK7激酶)的选择性可以通过本发明的化合物在抑制第二激酶的活性方面的 IC_{50} (半最大抑制浓度)值与本发明的化合物在抑制第一激酶的活性方面的 IC_{50} 值的商进行测定。本发明的化合物对于第一激酶超过第二激酶的选择性也可以通过本发明的化合物与第二激酶的加成物(共价的

或非共价的)的 K_d (解离常数)值与本发明的化合物与第一激酶的加成物的 K_d 值的商进行测定。在某些实施例中,选择性是至少大约1倍,至少大约2倍,至少大约5倍,至少大约10倍,至少大约30倍,至少大约100倍,至少大约300倍,至少大约1,000倍,至少大约3,000倍,至少大约10,000倍,至少大约30,000倍,或至少大约100,000倍。在某些实施例中, IC_{50} 值是通过功能性拮抗作用测定的。在某些实施例中, IC_{50} 值是通过竞争结合鉴定法测定的。在某些实施例中, IC_{50} 值是通过在此描述的方法测定的。在某些实施例中, K_d 值是通过核磁共振方法(例如,线性化方法和曲线拟合方法)测定的。在某些实施例中, K_d 值是通过质谱方法(例如,一配体一结合位点ESI-MS方法)测定的。

[0395] 药物组合物、试剂盒以及给药

[0396] 本发明提供了包含以下项的药物组合物:具有化学式(I)的化合物的,例如,具有化学式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,如在此所描述的,以及任选地药学上可接受的赋形剂。在某些实施例中,本发明的该药物组合物包括具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,以及任选地药学上可接受的赋形剂。在某些实施例中,在该药物组合物中提供有效量的具有化学式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。在某些实施例中,该有效量是治疗有效量。在某些实施例中,该有效量是预防有效量。

[0397] 在此描述的药物组合物可以通过在药理学领域任何已知的方法制备。通常,此类制备方法包括步骤将具有化学式(I)的化合物(该“活性成分”)带入与载体和/或一个或多个其他助剂结合,并且然后,如果必要和/或希望的话,塑造和/或包装产物成为希望的单剂量单位或多剂量单位。

[0398] 药物组合物可以是被制备、包装的和/或散装出售,作为单一的单位剂量,和/或作为单一的单位剂量的复数。“单位剂量”是离散量药物组合物,其包含预定量的活性成分。该活性成分的量是通常等同于施用至受试者的活性成分的剂量和/或此类剂量的合适的分数,例如,如此类剂量的二分之一或三分之一。

[0399] 该活性成分、该药学上可接受的赋形剂,和/或本发明的药物组合物中的任何另外的成分的相对量将会根据一致性、大小和/或受试者治疗的病症并且进一步根据该组合物被施用的途径而变化。举例来说,该组合物可以包括在0.1%和100%(w/w)之间的活性成分。

[0400] 在提供的药物组合物的生产中使用的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂,分粉剂和/或造粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。赋形剂例如可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂以及芳香剂也可以存在于组合物中。

[0401] 示例性稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉以及其混合物。

[0402] 示例性造粒剂和/或分粉剂包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、淀粉乙醇酸钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑橘渣、琼脂、膨润土、纤维素和木制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚(乙烯吡咯烷酮)(交聚维酮)、淀粉羧甲基钠(淀粉羟基乙酸

钠)、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲基)、甲基纤维素、预胶化淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)、月桂基硫酸钠、季铵化合物以及其混合物。

[0403] 示例性表面活性剂和/或乳化剂包括天然乳化剂(例如阿拉伯胶、琼脂、藻酸、藻酸钠、黄芪胶、chondrux、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡和卵磷脂)、胶态粘土(例如膨润土(硅酸铝)和Veegum(硅酸铝镁))、长链氨基酸衍生物、高分子量醇(例如硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、三醋精单硬脂酸酯、二硬脂酸乙二醇酯、单硬脂酸甘油酯、和丙二醇单硬脂酸酯、聚乙烯醇)、卡波姆(例如羧基聚亚甲基、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物和羧基乙烯基聚合物)、角叉菜胶、纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素钠、粉状纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、脱水山梨醇脂肪酸酯(例如聚氧乙烯山梨糖醇单月桂酸酯(吐温20)、聚氧乙烯山梨糖醇(吐温60)、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯(吐温80)、脱水山梨醇单棕榈酸酯(司盘40)、脱水山梨醇单硬脂酸酯(司盘60)、脱水山梨醇单硬脂酸酯(司盘65)、单油酸甘油酯、脱水山梨醇三油酸酯(司盘80))、聚氧乙烯酯(例如聚氧乙烯单硬脂酸酯(Myrij 45)、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、硬脂酸聚甲醛和Solutol)、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如克列莫佛™)、聚氧乙烯醚、(例如聚氧乙烯月桂基醚(Brij 30))、聚(乙烯基-吡咯烷酮)、二乙二醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、月桂基硫酸钠、普朗尼克F-68、泊洛沙姆-188、西曲溴铵、氯化十六烷基吡啶、苯扎氯铵、多库酯钠和/或其混合物。

[0404] 示例性粘合剂包括淀粉(例如玉米淀粉和淀粉糊)、明胶、糖(例如:蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露糖醇等)、天然和合成树胶(例如阿拉伯胶、藻酸钠、爱尔兰藓提取物、潘瓦尔胶(panwar gum)、茄替胶、依撒伯尔(isapol)外皮的粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、聚(乙烯吡咯烷酮)、硅酸镁铝(硅酸镁铝)、和落叶松阿拉伯半乳聚糖)、藻酸盐、聚环氧乙烷、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、乙醇和/或其混合物。

[0405] 示例性防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、醇防腐剂、酸性防腐剂和其它防腐剂。在某些实施例中,该防腐剂是抗氧化剂。在其他实施例中,该防腐剂是螯合剂。

[0406] 示例性抗氧化剂包括 α -生育酚,抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚、丁基羟基甲苯、单硫代甘油、焦亚硫酸钾、丙酸、倍酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠以及亚硫酸钠。

[0407] 示例性螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)及其盐和其水合物(例如,依地酸钠、依地酸二钠、依地酸三钠、依地酸钙钠、依地酸二钾等)、柠檬酸及其盐和它们的水合物(例如,柠檬酸一水合物)、富马酸及其盐和水合物、苹果酸及其盐和水合物、磷酸和其盐和水合物以及酒石酸及其盐和水合物。示例性抗微生物防腐剂包括苯扎氯铵、苜索氯铵、苯甲醇、溴硝丙二醇、西曲溴铵、西吡氯铵、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇以及硫柳汞。

[0408] 示例性抗真菌防腐剂包括对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠和山

梨酸。

[0409] 示例性醇防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚化合物、双酚、氯丁醇、羟基苯甲酸酯以及苯乙醇。

[0410] 示例性酸性防腐剂包括维生素A、维生素C、维生素E、β-胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸和植酸。

[0411] 其他防腐剂包括生育酚、生育酚乙酸酯、甲磺酸德特若西姆(deteroxime mesylate)、西曲溴铵、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、乙二胺、月桂基硫酸钠(SLS)、月桂基醚硫酸钠(SLES)、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钾、Glydant Plus、Phenonip、羟苯甲酯、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon以及Euxyl。

[0412] 示例性缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、钙葡庚糖酸盐、葡糖酸钙、D-葡糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、钙乙酰丙酸、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸三钙、氢氧化钙磷酸盐、乙酸钾、氯化钾、葡糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液、乙醇及其混合物。

[0413] 示例性润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石、麦芽、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠及其混合物。

[0414] 示例性天然油包括扁桃、杏仁、鳄梨、巴巴苏、佛手柑、黑加仑种子、琉璃苣、杜松、甘菊、卡诺拉、香菜、巴西棕榈、蓖麻、肉桂、可可油、椰子、鳕鱼肝、咖啡、玉米、棉籽、鸚鵡、桉树、月见草、鱼、亚麻子、香叶醇、葫芦、葡萄籽、榛子、海索草、肉豆蔻酸异丙酯、荷荷巴油、夏威夷核油、杂熏衣草、熏衣草、柠檬、山苍子、澳洲坚果、锦葵、芒果籽、白芒花籽油、貂、肉豆蔻油、橄榄油、橙、燧鲷、棕榈、棕榈仁、桃仁、花生、罂粟籽、南瓜籽、油菜籽、米糠、迷迭香、红花、檀香、山茶花、香薄荷、沙棘、芝麻、乳木果油、有机硅、大豆、向日葵、茶树、蓟、椿、香根草、胡桃以及麦芽油。示例性合成油包括但不限于，硬脂酸丁酯、辛酸三甘油酯、癸酸三甘油酯、环甲硅油、癸二酸二乙酯、二甲硅油360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二烷醇、油醇、硅油及其混合物。

[0415] 用于口服和肠胃外给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酞剂。除了活性成分，该液体剂型还可以包括通常在本领域使用的惰性稀释剂(例如，如水或其它溶剂)、增溶剂和乳化剂(例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺)、油(例如，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨聚糖的脂肪酸酯以及它们的混合物。除了惰性稀释剂，该口服组合物还可以包括辅助剂，例如润湿剂，乳化剂和悬浮剂，甜味剂，调味剂以及芳香剂。用于肠胃外给药的某些实施例中，本发明的共轭物与增溶剂混合，例如克列莫佛™，醇类，油类，改性油类，二醇，聚山梨醇酯，环糊精，聚合物以及它们的混合物。

[0416] 可以根据已知技术，使用适合的分粉剂或润湿剂和悬浮剂来配制可注射制剂，例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或

溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如,如在1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的媒剂和溶剂有水、林格氏溶液、U.S.P. 和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的、非挥发油通常用作一种溶剂或悬浮介质。为了这一目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包括合成的单酸甘油酯或二酸甘油酯。另外,还使用脂肪酸(如油酸)来制备可注射制剂。

[0417] 可注射的制剂可例如通过细菌阻挡滤膜过滤、或将灭菌剂以无菌的固体组合物(它们在使用前可溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中)的形式加入而进行杀菌。

[0418] 为了延长药物的作用,经常希望减缓皮下注射或肌肉内注射的药物的吸收。这可通过使用水溶性不佳的结晶或非晶态物质的液体混悬液来实现。然后,药物的吸收速率取决于其溶解速率,而溶解速率又可能取决于晶体大小以及晶型。可替代地,胃肠外给予的药物形式的延迟吸收还可通过将该药物溶解或悬浮在油媒介物中而实现。

[0419] 直肠或阴道给予的组合物典型地是栓剂,其可通过将本发明的共轭物与适当的非刺激性赋形剂或载体(例如,可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡,它们在环境温度下为固体但在体温下为液体并且因此可在直肠或阴道空腔中融化并释放出活性成分)相混合来制备。

[0420] 用于口服给予的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末以及颗粒。在此类固体剂型中,该活性成分与至少一种惰性、药学上可接受的赋形剂或载体(如柠檬酸钠或磷酸氢钙)和/或以下物质混合:(a) 填充剂或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,(b) 粘合剂例如,如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,(c) 保湿剂,如甘油,(d) 崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,(e) 溶液阻滞剂,如石蜡;(f) 吸收加速剂,如季铵化合物,(g) 润湿剂例如,如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,(h) 吸收剂,如高岭土和膨润土,以及(i) 润滑剂,如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,以及它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,该剂型可以包括缓冲剂。

[0421] 类似类型的固体组合物可以在使用像乳糖或乳类的糖以及高分子量聚乙二醇等这样的赋形剂的软填充和硬填充的明胶胶囊中用作填充剂。片剂、糖衣片、胶囊、丸剂、以及颗粒剂的固体剂型可用包衣和外壳(如肠溶包衣和药理学领域中所熟知的其他包衣)来制备。它们可以任选地包含遮光剂,并且可以具有一种组合物使得它们仅释放一种或多种活性成分,或优选地,在肠道的某一部分中,任选地以延迟的方式释放。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。类似类型的固体组合物可以在使用像乳糖或乳类的糖以及高分子量聚乙二醇等这样的赋形剂的软填充和硬填充的明胶胶囊中用作填充剂。

[0422] 该活性成分可以处于微胶囊型,具有如以上提到的一种或多种赋形剂。片剂、糖衣片、胶囊、丸剂、以及颗粒剂的固体剂型可用包衣和外壳(如肠溶包衣、控释包衣和药物配制领域中所熟知的其他包衣)来制备。在此类固体剂型中,该活性成分可以与至少一种惰性稀释剂(例如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。在正常的情况下,此类剂型可以包括另外的不同于惰性稀释剂的物质,例如,压片润滑剂和其他压片助剂(如硬脂酸镁和微晶纤维素)。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,该剂型可以包括缓冲剂。它们可以任选地包含遮光剂,并且可以具有一种组合物使得它们仅释放一种或多种活性成分,或优选地,在肠道的某一部分中,任选地以延迟的方式释放。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

[0423] 局部的和/或本发明的化合物的经皮给药的剂型可以包括软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂和/或贴片。通常在无菌条件下,将该活性成分与药学

上可接受的载体和/或任何需要的防腐剂和/或需要的缓冲剂进行混合。此外,本发明预期透皮贴剂的使用,其经常具有给人体提供活性成分的控释的优势。此类剂型可以例如通过将这种活性成分溶解或分散于适当介质中来制备。可替代地或另外地,此速率可以通过提供一种速率控制膜和/或将这种活性成分分散于聚合物基质和/或凝胶中来进行控制。

[0424] 用于递送在此描述的皮内药物组合物的适合的装置包括如在美国专利4,886,499;5,190,521;5,328,483;5,527,288;4,270,537;5,015,235;5,141,496以及5,417,662中描述的短针设备。可以通过限制针进入皮肤的有效穿入长度的设备施用皮内组合物,例如在PCT公开W0 99/34850中描述的那些以及其功能等同物。通过液体喷气注射器和/或通过穿入角质层并且产生到达真皮的喷气的针传送液体疫苗至真皮的喷气注射装置是合适的。喷气注射装置描述于,例如美国专利5,480,381;5,599,302;5,334,144;5,993,412;5,649,912;5,569,189;5,704,911;5,383,851;5,893,397;5,466,220;5,339,163;5,312,335;5,503,627;5,064,413;5,520,639;4,596,556;4,790,824;4,941,880;4,940,460以及PCT公开W0 97/37705和W0 97/13537中。使用压缩气体来加快粉剂形式的化合物经皮肤外层至真皮的射弹粉剂/颗粒递送装置是合适的。可替代地或另外地,常规注射器可以用于皮内给药的经典芒图方法中。

[0425] 适合于局部给药的制剂包括但不限于,液体和/或半液体制剂,如擦剂、洗剂、油包水和/或水包油乳液(如乳膏、软膏和/或糊剂),和/或溶液和/或悬浮液。局部给药的制剂可以例如包括从大约1%至大约10%(w/w)的活性成分,尽管该活性成分的浓度可以与溶剂中的该活性成分的溶解限度一样高。用于局部给药的制剂可以进一步包括在此描述的一种或多种另外的成分。

[0426] 本发明的药物组合物可以适合于经口腔肺给药的配制品来配制的、包装的,和/或销售。此类配制品可以包括干的颗粒,这些颗粒包含上述活性成分并且具有范围从大约0.5纳米至大约7纳米或从大约1纳米至大约6纳米的直径。此类组合物使用一种包括干粉剂储存器(其中推进剂流可被引导以分散粉剂)的装置和/或使用自推进溶剂/粉末调配容器(例如一种包括溶解和/或悬浮于密封容器中的低沸点推进剂中的活性成分的装置)处于干粉剂形态对于给药是适合的。此类粉剂包括以下颗粒:其中以重量计至少98%的颗粒具有大于0.5纳米的直径并且以数量计至少95%的颗粒具有小于7纳米的直径。可替代地,以重量计至少95%的颗粒具有大于1纳米的直径并且以数量计至少90%的颗粒具有小于6纳米的直径。干粉剂组合物可以包括固体细粉稀释剂(例如糖)并且是方便提供单位剂型的。

[0427] 低沸点推进剂通常包括在大气压下具有低于65°F的沸点的液体推进剂。通常上述推进剂可构成组合物的50%至99.9%(w/w),并且上述活性成分可构成组合物的0.1%至20%(w/w)。上述推进剂可进一步包含另外的成分,例如液体非离子的和/或固体阴离子的表面活性剂和/或固体稀释剂(其可与包含活性成分的颗粒具有相同级别的颗粒大小)。

[0428] 本发明配制的用于肺递送的药物组合物可以提供溶液和/或悬浮液的处于液滴形态的活性成分。此类配制品可以作为任选无菌的、包含活性成分的水性固体和/或稀释的醇溶液和/或悬浮液来制备的、包装和/或销售并且可以使用任何雾化和/或喷雾设备方便地给药。此类配制品可以进一步包括一种或多种另外的成分包括但不限于,调味剂(例如糖精钠)、挥发油、缓冲剂、表面活性剂和/或防腐剂(例如甲基羟基苯甲酸盐)。通过给药途径提供的液滴可具有范围从大约0.1纳米至大约200纳米的平均直径。

[0429] 在此描述的对于肺递送有用的配制品对于本发明的药物组合物的鼻内递送是有用的。适合于鼻内给药的另一种配制品是包含上述活性成分并且具有从大约0.2微米至500微米平均直径的粗粉剂。此类制剂通过从对鼻孔保持封闭的粉剂的容器经鼻道快速吸入给药。

[0430] 用于鼻给药的配制品可例如包括大约少至0.1% (w/w) 到多至跟100% (w/w) 的上述活性成分, 并且可包括一种或多种在此描述的另外的成分。本发明的药物组合物可以用于口腔含化给药的配制品来制备、包装和/或销售。此类配制品可以例如是处于片剂形态, 和/或使用常规方法制造的锭剂, 并且可包括例如0.1%至20% (w/w) 的活性成分, 剩余的包含口服溶解的和/或降解的组合物以及任选地一种或多种在此描述的另外的成分。可替代地, 用于口腔含化给药的制剂可包括包含活性成分的粉剂和/或雾化的和/或喷雾的溶液和/或悬浮液。此类粉状的、雾化的, 和/或喷雾的制剂, 当被分散时, 可具有范围从大约0.1纳米至大约200纳米的平均颗粒和/或微滴大小, 并且可进一步包含一种或多种在此描述的另外的成分。

[0431] 本发明的药物组合物能以眼睛给药的固体配制品来制备、包装和/或销售。此类配制品可以例如处于眼药水形态, 该眼药水包括例如在水性或油状液体载体中的活性成分的0.1%/1.0% (w/w) 溶液和/或悬浮液。此类液滴可以进一步包括缓冲剂、盐和/或一种或多种在此描述的其他的另外的成分。其他有用的眼睛给药配制品包括那些在微晶形态和/或胶体制剂中包含上述活性成分的配制品。滴耳剂和眼药水预期正好在本发明的范围内。

[0432] 虽然在此提供的药物组合物的说明主要指向适合于对人类给药的药物组合物, 但是本领域的技术人员要理解的是此类组合物对于所有种类的动物的给药通常也是适合的。为了使上述组合物适合于对多种动物给药, 将适合于对人类给药的药物组合物进行修饰是很好理解的, 并且普通技术的兽医药理学家可以用普通实验设计或操作此类修饰。

[0433] 为了易于给药和剂量的均匀, 在此提供的化合物典型地用单位剂型配制。可是要理解的是, 本发明的组合物的日总剂量将通过主治医生在正确医学判断的范围内进行决定。对于任何具体受试者或生物体的特定治疗上有效的剂量水平将会取决于多种因素, 包括: 所治疗的病症和病症的严重程度; 所使用的特定活性成分的活性; 所使用的特定组合物; 受试者的年龄、体重、总体健康状况、性别以及饮食; 给药时间、给药途径以及所使用的特定活性成分的排泄速率; 治疗持续时间; 与所使用的特定活性成分组合或同时使用的药物; 以及在医学领域中熟知的类似因素。

[0434] 在此提供的化合物和组合物可以通过任何途径给药, 包括: 肠内 (如口服)、肠胃外、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、皮下、心室内、经皮肤、皮肤内、直肠、阴道内、腹膜内、局部 (如通过粉剂、软膏、乳膏和/或滴)、粘膜、鼻、口腔、舌下、内滴注、滴注支气管和/或吸入、和/或作为口腔喷雾、鼻喷雾和/或气雾。特别考虑的途径是口服给药, 静脉给药 (例如, 全身静脉注射), 经血液或淋巴供应的区域给药, 和/或直接给药至影响位点。一般最适合的给药途径要取决于很多因素, 包括: 试剂的性质 (例如, 其在胃肠道环境中的稳定性), 和/或受试者的病症 (例如, 受试者是否能够忍受口服给药)。

[0435] 达到有效量所需要的化合物的准确的量将会根据受试者不同而变化, 例如取决于受试者的种类、年龄和整体状况, 副作用或失调的严重程度, 特别化合物的性质, 施用模式等。所需剂量可以递送一天三次, 一天两次, 一天一次, 隔一天一次, 每三天一次, 一周一次,

两周一次,三周一次或四周一次。在某些实施例中,所需剂量可以使用多次给药进行递送(例如,两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次给药)。

[0436] 在某些实施例中,给70kg的成年人一天给药一次或多次的化合物的有效量可以包括大约0.0001mg至大约3000mg、大约0.0001mg至大约2000mg、大约0.0001mg至大约1000mg、大约0.001mg至大约1000mg、大约0.01mg至大约1000mg、大约0.1mg至大约1000mg、大约1mg至大约1000mg、大约1mg至大约100mg、大约10mg至大约1000mg或大约100mg至大约1000mg化合物/单位剂型。

[0437] 在某些实施例中,具有化学式(I)的化合物可以处于以下剂量水平,该水平足够递送大约0.001mg/kg至大约100mg/kg,从大约0.01mg/kg至大约50mg/kg,优选从大约0.1mg/kg至大约40mg/kg,优选从大约0.5mg/kg至大约30mg/kg,从大约0.01mg/kg至大约10mg/kg,从大约0.1mg/kg至大约10mg/kg,以及更优选从大约1mg/kg至大约25mg/kg受试者体重/天,一天一次或多次,来获得希望的治疗效果。

[0438] 应当认识到的是,如在此所描述的剂量范围给对于成年人提供的药物组合物提供给药指导。对于例如儿童或青少年给药的剂量可以通过执业医师或本领域的技术人员决定,并且可以低于或等同于对于成年人给药的剂量。

[0439] 也应当认识到的是,如在此所描述的化合物或组合物可以与一种或多种另外的药学试剂结合施用。所述化合物或组合物可以与另外的药学试剂结合施用,这些药学试剂可以提高化合物或组合物的生物利用率,减少和/或改善它们的新陈代谢,抑制它们的排泄和/或改善它们在身体内的分布。也应当认识到的是,所使用的疗法对于相同疾病可以达到希望的效果,和/或其可能达到不同的效果。

[0440] 化合物或组合物可以同时、先于或后于一种或多种另外的可以有用的药学试剂给药,例如联合治疗。药学试剂包括治疗活性剂。药学试剂也包括预防活性剂。每种另外的药学试剂以为那个药学试剂确定的剂量或时间计划表进行给药。另外的药学试剂也可以互相和/或与在此描述的化合物或组合物一起以单次剂量给药或以不同的剂量分别给药。在方案中使用的具体的组合将会考虑本发明的化合物与另外的药学试剂的相容性和/或要达到的希望的治疗和/或预防效果。通常,希望的是在组合中使用的另外的药学试剂的使用水平不超过其单独使用时的水平。在一些实施例中,在组合中的使用水平将会低于其单独使用时的水平。

[0441] 示例性另外的药学试剂包括但不限于,抗增生剂、抗癌剂、抗糖尿病药、抗炎剂、免疫抑制剂以及镇痛剂。药学试剂包括有机小分子(例如药物化合物(例如,美国食品和药物管理局批准为联邦法规法典(CFR)提供的化合物)、肽、蛋白质、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成的多肽或蛋白质、与蛋白质有关的小分子、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质小分子、激素、维生素以及细胞。

[0442] 本发明还涵盖试剂盒(例如,药用包装)。The inventive kits may be本发明的试剂盒对于预防和/或治疗增生性疾病(例如,癌症(例如,白血病、淋巴瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌、尤因氏肉瘤、骨肉瘤、脑癌、成神经细胞瘤、肺癌)、良性肿瘤、血管发生、炎症性疾病、自发炎症性疾病或自身免疫性疾病)可以有用的。提供的该试剂盒可以包括本发明

的药物组合物或化合物以及容器(例如,小瓶、安瓿、瓶、注射器和/或分装包,或其它合适的容器)。在一些实施例中,提供的试剂盒可以进一步任选地包括第二个容器,其包括用于本发明的药物组合物或化合物的稀释或悬浮的药用辅料。在一些实施例中,提供在该容器和该第二个容器中的本发明的药物组合物或化合物进行组合以形成一个单位剂型。

[0443] 因此,在一方面提供的是包括第一个容器的试剂盒,该第一容器包括在此描述的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药或其药物组合物。在某些实施例中,本发明的试剂盒包括第一容器,该第一容器包括在此描述的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。在某些实施例中,所述试剂盒在预防和/或治疗受试者的增生性疾病方面是有用的。在某些实施例中,所述试剂盒进一步包括向受试者施用该化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药或其药物组合物来预防和/或治疗增生性疾病的说明。

[0444] 治疗和使用的方法

[0445] 本发明还提供治疗或预防受试者的增生性疾病(例如,癌症、良性肿瘤、血管发生、炎症性疾病、自发炎症性疾病或自身免疫性疾病)或传染病(例如,病毒性疾病)的方法。

[0446] 在某些实施例中,治疗的受试者是哺乳动物。在某些实施例中,该受试者是人类。在某些实施例中,该受试者是家畜,例如狗、猫、牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施例中,该受试者是伴侣动物例如狗或猫。在某些实施例中,该受试者是牲畜例如牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施例中,该受试者是动物园动物。在另一个实施例中,该受试者是研究性动物例如啮齿类动物、狗或非人类灵长动物。在某些实施例中,该受试者是非人类转基因动物例如转基因小鼠或转基因猪。

[0447] 使用具有化学式(I)的化合物要治疗或预防的增生性疾病可与激酶(例如周期蛋白依赖性激酶(CDK))的过度表达有关。真核细胞分裂的过程大致地分为称作G1、S、G2和M的一系列顺序阶段。贯穿细胞周期的各个阶段的正确的进展已经显示出严重依赖于蛋白质家族的空间和时序调节,该蛋白质家族以周期蛋白依赖性激酶(CDKs)和一系列称作周期蛋白的多样的同源蛋白配偶体而闻名。CDK是CDC2(也称作CDK1)同源的丝氨酸-苏氨酸激酶蛋白质,其能够在依赖序列的环境中利用作为多种多肽的磷酸化作用中的底物的ATP。周期蛋白是蛋白质家族,以同源区为特征,该同源区粗略估计含有100个氨基酸,被称作“周期蛋白盒”用于结合特异的CDK伴侣蛋白并且定义为对其具有选择性。

[0448] 贯穿细胞周期的多种CDK和周期蛋白的表达水平、降解速率以及活化水平的调整导致一系列CDK/周期蛋白复合物的循环形成,其中CDK具有酶活性。形成的这些复合物控制传递通过分立的细胞周期关卡并且因此能够使细胞分裂过程持续。以在给出的细胞周期关卡中未能满足必要的生化指标,即,未能形成必要的CDK/周期蛋白复合物,可以导致细胞周期停滞和/或细胞凋亡。异常的细胞增生经常可以归咎于正确细胞周期控制的缺失。因此CDK酶活性的抑制提供了一种方法,通过该方法异常分裂的细胞可以使其分裂停滞和/或死亡。CDK和CDK复合物的多样性,以及它们在介导细胞周期上的关键作用提供了以定义的生物化学的基本原理为基础的可选择的潜在的广谱治疗靶标。

[0449] CDK7(CDK家族的成员)最初作为三聚CDK-活化激酶(CAK)复合物的催化亚基被分离。由CDK7、周期蛋白H以及MAT1组成的该复合物,为有丝分裂促进因子在体外的活化负责。

CDK7也是基础转录修复因子IIH (TFIIH) 的成分的发现暗示了CDK7在转录方面作为TFIIH的部分并且在细胞周期控制方面作为三聚CAK复合物的双重身份。TFIIH是鉴定为RNA聚合酶II (RNAP II)-催化转录必需的因子的多亚基蛋白质复合物,随后发现该复合物在核苷酸切除修复中发挥关键作用。CDK7是具有至少三种复合物的组分,即,三聚CAK复合物、具有XPD (或ERCC2,一种涉及转录-偶联核苷酸切除修复的蛋白质)的四复合物以及九-亚基TFIIH复合物。CDK7在CAK和CTD磷酸化中的两种功能支持细胞增生、细胞循环以及转录的关键方面。CDK7的过度表达可抑制细胞凋亡,促进转录和细胞增生,和/或破坏DNA修复,并且因此引起增生性疾病。在某些实施例中,使用具有化学式(I)的化合物要治疗或预防的增生性疾病可以与CDK(例如,CDK7)的过度表达相关。具有化学式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及前药或其药物组合物可以下调CDK(例如,CDK7)的表达。

[0450] 增生性疾病可以与CDK(例如,CDK7)的异常活性相关。CDK(例如,CDK7)的异常活性可以是CDK的升高的和/或不适当的活性。细胞周期进程的失调是增生性疾病的特征,并且大多数增生性疾病在CDK(例如,CDK7)的一些组分中频繁地通过升高的和/或不适当的CDK激活而具有异常活性。CDK7的催化活性的抑制期望是通过阻断细胞周期CDK的磷酸化而抑制细胞周期进程,并且此外会抑制细胞分裂的效应物的转录。在某些实施例中,CDK7不是过度表达的,并且CDK7的活性是升高的和/或不适当的。在某些其他的实施例中,CDK7是过度表达的,并且CDK7的活性是升高的和/或不适当的。具有化学式(I)的化合物,以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、前药以及其组合物,可以抑制CDK7的活性并且在治疗和/或预防增生性疾病上是有用的。

[0451] 在其他实施例中,使用具有化学式(I)的化合物来治疗或预防的增生性疾病将典型地与CDK12的异常活性相关。CDK12异常活性可以是升高的和/或不适当的(例如,异常的)的CDK12活性。在某些实施例中,CDK12不是过度表达的,并且CDK12的活性是升高的和/或不适当的。在某些其他的实施例中,CDK12是过度表达的,并且CDK12的活性是升高的和/或不适当的。具有化学式(I)的化合物,以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及其组合物可以抑制CDK12的活性并且在治疗和/或预防增生性疾病上是有用的。

[0452] 在其他实施例中,使用具有化学式(I)的化合物来治疗或预防的增生性疾病将典型地与CDK13的异常活性相关。异常的活性CDK13可以是升高的和/或不适当的(例如,异常的)的CDK13活性。在某些实施例中,CDK13不是过度表达的,并且CDK13的活性是升高的和/或不适当的。在某些其他的实施例中,CDK13是过度表达的,并且CDK13的活性是升高的和/或不适当的。具有化学式(I)的化合物,以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物以及其组合物可以抑制CDK13的活性并且在治疗和/或预防增生性疾病上是有用的。

[0453] 增生性疾病也可与在生物样本或受试者中的细胞凋亡的抑制相关。在此描述的或本领域已知的所有类型的生物样本预期在本发明的范围内。细胞凋亡是细胞程序化死亡的过程。细胞凋亡的抑制可以导致不受控制的细胞增生并且因此可导致增生性疾病。这些细胞周期CDK(CDK1、CDK2、CDK4以及CDK6)通过CDK7/周期蛋白H(也称作CAK)的磷酸化进行活

化。因此CDK7的抑制可在细胞周期的多个点导致细胞周期停滞,这是由于未能活化细胞周期CDK。CDK7通过磷酸化RNAPII的CTD激活转录。CTD磷酸化的抑制已经显示抑制转录和减少短寿蛋白质的表达,包括涉及细胞凋亡调节的那些蛋白质。在本领域应当认识到RNA聚合酶的停止可以激活导致细胞凋亡的p53(也称作蛋白质53或肿瘤蛋白质53,在人类中通过TP53基因编码的肿瘤阻抑蛋白)。因此,期望CDK7活性的抑制通过引起细胞凋亡导致细胞毒性。具有化学式(I)的化合物,以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、前药以及其组合物可以引发细胞凋亡并且在治疗 and/或预防增生性疾病上是有用的。

[0454] 在某些实施例中,使用具有化学式(I)的化合物要治疗或预防的增生性疾病是癌症。在此披露的或本领域已知的所有类型的癌症预期在本发明的范围内。在某些实施例中,该增生性疾病是与依赖BCL-2抗凋亡蛋白(例如,MCL-1和/或XIAP)相关的癌症。在某些实施例中,该增生性疾病是与MYC(编码转录因子的基因)的过度表达相关的癌症。在某些实施例中,该增生性疾病是恶性血液病。在某些实施例中,该增生性疾病是血癌。在某些实施例中,该增生性疾病是恶性血液病。在某些实施例中,该增生性疾病是白血病。在某些实施例中,该增生性疾病是慢性淋巴细胞白血病(CLL)。在某些实施例中,该增生性疾病是急性成淋巴细胞白血病(ALL)。在某些实施例中,该增生性疾病是急性T细胞急性成淋巴细胞白血病(T-ALL)。在某些实施例中,该增生性疾病是慢性骨髓性白血病(CML)。在某些实施例中,该增生性疾病是急性骨髓性白血病(AML)。在某些实施例中,该增生性疾病是急性单核细胞性白血病(AMoL)。在某些实施例中,该增生性疾病是淋巴瘤。在某些实施例中,该增生性疾病是霍奇金氏淋巴瘤。在某些实施例中,该增生性疾病是非霍奇金氏淋巴瘤。在某些实施例中,该增生性疾病是多发性骨髓瘤。在某些实施例中,该增生性疾病是黑色素瘤。在某些实施例中,该增生性疾病是乳腺癌。在某些实施例中,该增生性疾病是三阴性乳癌(TNBC)。在某些实施例中,该增生性疾病是骨癌。在某些实施例中,该增生性疾病是骨肉瘤。在某些实施例中,该增生性疾病是尤因氏肉瘤。在一些实施例中,该增生性疾病是脑癌。在一些实施例中,该增生性疾病是成神经细胞瘤。在一些实施例中,该增生性疾病是肺癌。在一些实施例中,该增生性疾病是小细胞肺癌(SCLC)。在一些实施例中,该增生性疾病是非小细胞肺癌。在一些实施例中,该增生性疾病是良性肿瘤。在此披露的或本领域已知的有类型的良性肿瘤是预期在本发明的范围内。在一些实施例中,该增生性疾病与血管发生相关。在此披露的或本领域已知的所有类型的血管发生预期在本发明的范围内。在某些实施例中,该增生性疾病是炎性疾病。在此披露的或本领域已知的所有类型的炎性疾病预期在本发明的范围内。在某些实施例中,该炎性疾病是类风湿性关节炎。在一些实施例中,该增生性疾病是自发炎性疾病。在此披露的或本领域已知的所有类型的自发炎性疾病预期在本发明的范围内。在一些实施例中,该增生性疾病是自身免疫性疾病。在此披露的或本领域已知的所有类型的自身免疫性疾病预期在本发明的范围内。

[0455] 在某些实施例中,使用具有化学式(I)的化合物来治疗或预防的传染病是病毒性疾病。此类病毒感染描述于美国临时专利申请,U.S.S.N.61/622,828,申请日2012年4月11日,以及国际PCT申请,PCT/US2013/032488,申请日2013年3月15,这两个都通过引用全部结合在此。

[0456] 在此描述的细胞可以是异常的细胞。该细胞可以在体外或在体内。在某些实施例

中,该细胞是增生的细胞。在某些实施例中,该细胞是血细胞。在某些实施例中,该细胞是淋巴细胞。在某些实施例中,该细胞是B-细胞。在某些实施例中,该细胞是T-细胞。在某些实施例中,该细胞是癌细胞。在某些实施例中,该细胞是白血病细胞。在某些实施例中,该细胞是CLL细胞。在某些实施例中,该细胞是黑色素瘤细胞。在某些实施例中,该细胞是多发性骨髓瘤细胞。在某些实施例中,该细胞是良性的增生性细胞。在某些实施例中,该细胞是内皮细胞。在某些实施例中,该细胞是免疫细胞。

[0457] 在另一方面,本发明提供了在生物样本或受试者中下调CDK(例如,CDK7、CDK1、CDK2、CDK5、CDK8、CDK9、CDK12、CDK13)表达的方法。在另一方面,本发明提供了在生物样本或受试者中下调IRAK1、JNK1、JNK2或MLK3表达的方法。

[0458] 本发明的另一方面涉及在生物样本或受试者中抑制激酶活性的方法。在某些实施例中,该激酶是CDK。在某些实施例中,该激酶是CDK7。在其他实施例中,该激酶是CDK12或CDK13。在某些实施例中,该激酶的活性是该激酶的异常活性。在某些实施例中,抑制该激酶的活性是不可逆的。在其他实施例中,抑制该激酶的活性是可逆的。在某些实施例中,抑制该激酶的活性的方法包括将具有化学式(I)的化合物与激酶连接。

[0459] 本发明中也提供了在生物样本或受试者中抑制转录的方法。

[0460] 本发明还提供了在生物样本或受试者中抑制细胞生长的方法。

[0461] 在另一方面,本发明提供了在生物样本或受试者中引发细胞凋亡的方法。

[0462] 在某些实施例中,在此描述的方法包括向受试者给予或使生物样本接触有效量的具有化学式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,或其药物组合物。在某些实施例中,在此描述的方法包括向受试者给予或使生物样本接触有效量的具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。在某些实施例中,该化合物是与生物样本接触。在某些实施例中,该化合物是给药至受试者。在某些实施例中,该化合物与一个或多个另外的在此描述的药学试剂组合给药。另外的药学试剂可以是抗增生剂。在某些实施例中,该另外的药学试剂是抗癌剂。该另外的药学试剂也可以是激酶抑制剂。在某些实施例中,该另外的药学试剂是CDK的抑制剂。在某些实施例中,该另外的药学试剂是CDK7的抑制剂。在某些实施例中,该另外的药学试剂是CDK7的选择性抑制剂。在某些实施例中,该另外的药学试剂是CDK7的非选择性抑制剂。在某些实施例中,该另外的药学试剂是夫拉平度、雷公藤甲素、SNS-032(BMS-387032)、PHA-767491、PHA-793887、BS-181、(S)-CR8、(R)-CR8或NU6140。在某些实施例中,该另外的药学试剂是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的抑制剂。在某些实施例中,该另外的药学试剂是糖原合酶激酶3(GSK3)的抑制剂。在某些实施例中,该另外的药学试剂是AGC激酶的抑制剂。在某些实施例中,该另外的药学试剂是CaM激酶的抑制剂。在某些实施例中,该另外的药学试剂是酪蛋白激酶1的抑制剂。在某些实施例中,该另外的药学试剂是STE激酶的抑制剂。在某些实施例中,该另外的药学试剂是酪氨酸激酶的抑制剂。

[0463] 在一些实施例中,该另外的药学试剂是拓扑异构酶抑制剂、MCL1抑制剂、BCL-2抑制剂、BCL-xL抑制剂、BRD4抑制剂、CDK9抑制剂、Jumonji组蛋白脱甲基化酶抑制剂或DNA损害诱导物。在一些实施例中,该另外的药学试剂是依托泊苷、奥巴克拉(obatoclax)、纳威克拉(navitoclax)、JQ1、4-((5'-氯-2'-(((1R,4R)-4-((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)环己基)氨基)-[2,4'-二吡啶]-6-基)氨基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲腈、JIB04或顺铂。在一

些实施例中,该另外的药学试剂是依托泊苷、奥巴克拉(obatoclax)或纳威克拉(navitoclax),并且要治疗的疾病是乳腺癌,例如,三阴性乳腺癌、HER2阳性乳腺癌、ER-阳性乳腺癌或ER/PR-阳性乳腺癌。在一些实施例中,该另外的药学试剂是依托泊苷、JIB04或顺铂,并且要治疗的疾病是尤因氏肉瘤。在一些实施例中,该另外的药学试剂是JQ1或NVP2,并且要治疗的疾病是白血病,例如,急性骨髓性白血病、成髓细胞白血病、前髓细胞性白血病、粒-单核细胞型白血病、单核细胞性白血病、单核母细胞性白血病或巨核细胞白血病。在某些实施例中,在此描述的药物组合物进一步包括与在此描述的该另外的药学试剂组合。

[0464] 发明的化合物或组合物可在生物样本或受试者中协同增加由该另外的一种或多种药学试剂诱发的CDK7的抑制。因此,发明的化合物或组合物与该另外的一种或多种药学试剂结合可在治疗耐受于使用不具有本发明的化合物或组合物的该另外的一种或多种药学试剂的治疗的增生性疾病方面是有用的。

[0465] 本发明的另一方面涉及筛选化合物文库来鉴别一种或多种化合物的方法,这些化合物在治疗增生性疾病方面、在抑制激酶(例如,CDK,例如CDK7、CDK12、CDK13)方面、在抑制细胞生长方面、在诱导细胞的细胞凋亡方面,和/或在抑制转录方面是有用的。在某些实施例中,该化合物的文库是具有化学式(I)的化合物的文库。筛选文库的方法包括提供至少两种不同的具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药或其药物组合物;并且使用不同的具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共结晶、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药或其药物组合物来执行至少一个测定,以检测与该增生性疾病相关的一个或多个特征。在某些实施例中,筛选文库的方法包括提供至少两种不同的具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物;并且使用不同的具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物执行至少一种测定,以检测与该增生性疾病相关的一个或多个特征。要检测的特征可以是与该增生性疾病相关的希望的特征。在某些实施例中,该希望的特征是抗增生。在某些实施例中,该希望的特征是抗癌症。在某些实施例中,该希望的特征是抑制激酶。在某些实施例中,该希望的特征是抑制CDK。在某些实施例中,该希望的特征是抑制CDK7。在某些实施例中,该希望的特征是下调激酶例如CDK(例如,CDK7)。在某些实施例中,该希望的特征是诱导细胞的细胞凋亡。在某些实施例中,该希望的特征是抑制转录。要检测的特征是与该增生性疾病、细胞生长、细胞的细胞凋亡和/或转录相关的不希望的特征。在某些实施例中,该不希望的特征是诱导细胞生长。在某些实施例中,该不希望的特征是抑制细胞的细胞凋亡。在某些实施例中,该不希望的特征是诱导转录。

[0466] 不同的具有化学式(I)的化合物可以提供自天然来源(参见,例如,Sternberg等人,美国科学院院刊(Proc.Nat.Acad.Sci.)USA,(1995)92:1609-1613)或通过合成方法例如组合化学(参见,例如,Ecker等人,生物/技术(Bio/Technology),(1995)13:351-360以及美国专利号5,571,902)生成的。在某些实施例中,该不同的化合物通过液相或溶液合成提供。在某些实施例中,该不同的化合物通过固相合成提供。在某些实施例中,该不同的化合物通过高通量、平行或组合合成提供。在某些实施例中,该不同的化合物通过低通量合成提供。在某些实施例中,该不同的化合物通过一锅法提供。该不同的化合物通过机器地或手动地提供。在某些实施例中,本发明的至少两种不同的化合物的提供步骤包括将本发明的至

少两种不同的化合物阵列化在至少两个容器中(其中所述化合物与固体支持体结合),从固体支持体上切除所述化合物,并且将切除的化合物溶解于溶剂中。固体支持体包括但不限于,珠(例如,树脂珠和磁珠)、中空纤维、实心纤维、板、盘、瓶、网格、屏幕和膜。在某些实施例中,该固体支持体是珠。在某些实施例中,一个固体支持体能够支持至少50nmol的化合物。在某些实施例中,一个固体支持体能够支持至少100nmol的化合物。在某些实施例中,一个固体支持体能够支持至少200nmol的化合物。每个容器可包括本发明的结合支持体的一种或多种化合物。在某些实施例中,每个容器道包括一个本发明的支持绑定的化合物。这些固体支持体和/或化合物可以用一种或多种标记试剂进行标记用于鉴别或检测这些化合物。所述容器可以是微量滴定板中的孔。所述溶剂可以是非有机溶剂、有机溶剂或其混合物。阵列化、切除以及溶解的步骤可以通过机器或手动执行。

[0467] 典型地,筛选化合物文库的方法包括至少一种测定。在某些实施例中,执行该测定以检测与在此描述的该增生性疾病相关的一个或多个特征。该测定可以是免疫测定,例如夹层型测定、竞争性结合测定、一步直接测试、两步测试或印迹测定。执行至少一个测定的步骤可以通过机器或手动执行。在某些实施例中,激酶的活性被抑制。在某些实施例中,CDK的活性被抑制。在某些实施例中,CDK7的活性被抑制。在某些实施例中,激酶例如CDK(例如,CDK7)的表达是下调的。在某些实施例中,包括细胞凋亡。在某些实施例中,转录被抑制。在另一方面,本发明提供了具有化学式(I)的化合物,以及其药学上可接受的盐,溶剂化物,水合物,多晶型物,共结晶,互变异构体,立体异构体,同位素标记的衍生物,前药以及其组合物,用于受试者增生性疾病的治疗。在某些实施例中,本发明提供在此描述的化合物,以及其药学上可接受的盐和组合物,用于受试者的增生性疾病的治疗。在某些实施例中,本发明提供在此描述的化合物,以及其药学上可接受的盐和组合物,用于抑制细胞生长。在某些实施例中,本发明提供在此描述的化合物,以及其药学上可接受的盐和组合物,用于诱导细胞中的细胞凋亡。在某些实施例中,本发明提供在此描述的化合物,以及其药学上可接受的盐和组合物,用于抑制转录。

[0468] 在另一方面,本发明披露了对周期蛋白依赖性激酶7(CDK7)的潜在结合化合物进行设计和/或鉴别的方法,该方法包括以下步骤:

[0469] (a) 在电脑上生成CDK7的三维表示,的具有经解析的X线结构的坐标,如在PDB.org的1UA2公开可用的

[0470] (b) 在接近半胱氨酸-312处,鉴别步骤(a)中CDK7的三维结构中形成结合口袋的氨基酸残基;

[0471] (c) 生成具有活性位点的三维模型;

[0472] (d) 使用活性部位的三维模型设计/或选择化合物,该化合物与该活性位点潜在结合;并且

[0473] (e) 合成/或选择潜在结合的化合物。

[0474] 在某些实施例中,所述结合口袋包含CDK7活性位点。

[0475] 在某些实施例中所述结合口袋包含CDK7氨基酸苯丙氨酸-93、天冬氨酸-92、天冬氨酸-97、天冬酰胺-142以及亮氨酸-144、甲硫氨酸-94、赖氨酸-41以及苯丙氨酸-91。

[0476] 在另一方面,本发明披露了对与周期蛋白依赖性激酶7(CDK7)结合的化合物进行鉴别的方法,该方法包括使用以下原子坐标来鉴别与CDK7结合的化合物:半胱氨酸-312、苯

丙氨酸-93、天冬氨酸-92、天冬氨酸-97、天冬酰胺-142以及亮氨酸-144、甲硫氨酸-94、赖氨酸-41以及苯丙氨酸-91。

[0477] 在另一方面,本发明披露了对与周期蛋白依赖性激酶7 (CDK7) 结合的化合物进行鉴别的方法,该方法包括:

[0478] (a) 提供CDK7的一系列原子坐标;并且

[0479] (b) 使用步骤(a)中的坐标,计算机模拟鉴别与CDK7结合的结合性化合物。

[0480] 在另一方面,本发明披露了用于治疗疾病的候选药物进行鉴别的方法,该方法包括:

[0481] a) 使用可利用的原子坐标来形成CDK7的三维结构;

[0482] b) 选择与CDK7的结构最适合的测试化合物;并且

[0483] c) 任选地,测定该测试化合物调整CDK7活性的能力,其中调整CDK7活性的给测试化合物被认为是治疗疾病的药物候选物。

[0484] 实例

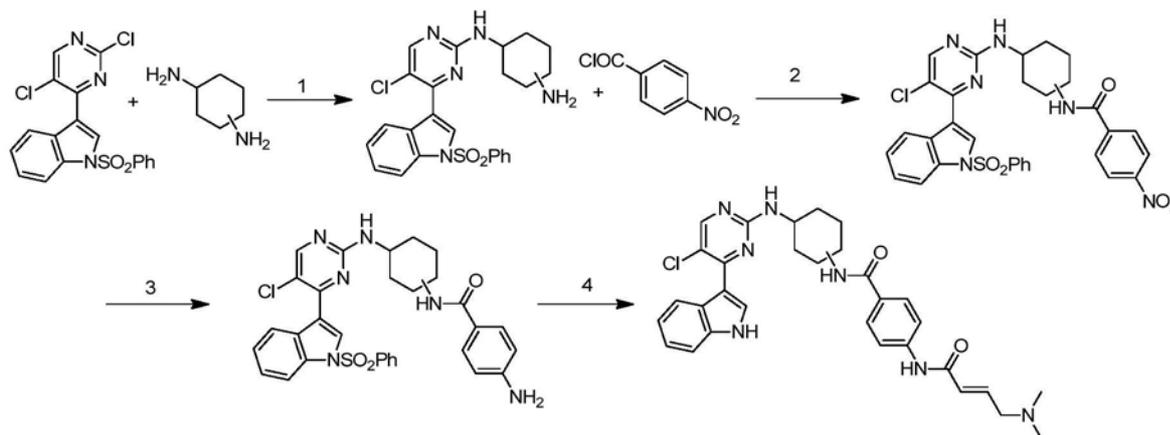
[0485] 为了更全地理解在此描述的本发明,陈述了以下实例。提供了在本申请中描述的合成实例和生物学实例来说明所述化合物、药物组合物以及在此提供的方法,并且这些实例不会以任何方式解释为限制它们的范围。

[0486] 化合物的合成

[0487] 在此提供的化合物可以从方便的可利用的起始材料制备,使用以下通用的方法和流程。参见,例如,以下的方案1。应当认识到的是,在给出典型的或优选的工艺条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)之处,除非另做说明,其他工艺条件也可以使用。最适宜的反应条件可以随着使用的具体的反应物或溶剂而变化,但是此类条件可以由本领域的技术人员通过常规优化程序进行决定。

[0488] 方案1. 本发明的示例性化合物的示例性合成。

[0489]



[0490] 试剂和条件: (1) 1,2-二甲氧基甲醇,DIPEA,120°C; (2) 吡啶,80°C; (3) SnCl₂,乙酸乙酯,以及甲醇; (4) (a) 4-溴代丁-2-烯酰氯,CH₃CN,NHMe₂,0°C至室温; (b) 1M NaOH,1,4-二噁烷,室温。

[0491] 此外,正如本领域的技术人员将清楚的,常规保护基团对于保护某些功能基团免于经受不希望的反应是必需的。适合于具体的功能基团的保护基团连同适合于保护以及脱保护的条件的选择是本领域熟知的。例如,许多保护基团,以及它们的引入和去除,描述于

Greene等人,在有机合成上的保护基团(Protecting Groups in Organic Synthesis),第二版,威利出版社,纽约,1991,以及其中引用的参考文献。

[0492] 本发明的化合物(例如在附图1中例证的)可以根据在此或在美国临时专利申请, U.S.S.N.61/561,078,申请日11月17日,2011年,以及国际PCT申请,PCT/US 2012/065618,申请日11月16日,2012年,公开于5月23日,2013年在公开号W0 2013/074986下描述的进行合成,这两个专利中的每个都通过引用以其全部内容结合在此。示于附图1中的化合物的示例性合成在此详细描述。

[0493] 表1A. 缩略语

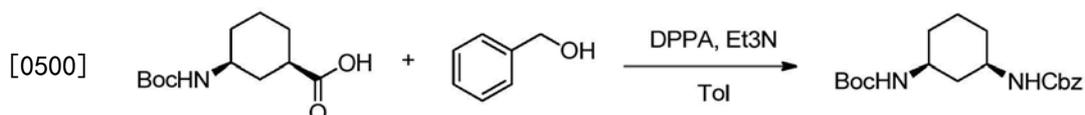
[0494]	Ac	乙酰基
	ACN	乙腈

	aq.	水性
	atm	大气压
	Boc; BOC	叔-丁氧基羰基
	Boc ₂ O	二-叔-丁基二碳酸酯
	CDI	1,1'-羰基二咪唑
	DBU	1-8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯
	DCC	N,N'-二环己基碳二亚胺
	DCM	二氯甲烷
	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
	DIPEA	N,N-二异丙基乙基胺
	DMA	二甲基乙酸酯
	DMAP	4-(二甲基氨基)吡啶
	DMF	二甲基甲酰胺
	DMSO	二甲亚砷
	DPPA	Diphenoxyphosphoryl azide
	EDTA	乙二胺四乙酸
	eq(s)	当量
[0495]	EtOAc	乙酸乙酯
	Et	乙基
	EtOH	乙醇
	Et ₃ N	三乙胺
	g	克
	h	小时
	HATU	(二甲基氨基)-N,N-二甲基(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)甲亚胺离子六氟磷酸盐
	HBTU	O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲阳离子-六氟-磷酸盐
	Hex	己烷
	HOBt	1-羟基苯并三唑
	HPLC	高效液相层析法
	IPA	异丙醇:
	LCMS; LC-MS	液-质[谱]联用仪
	MeOH	甲醇
	mg	毫克
	min	分钟
[0496]	mL; ml	毫升

MS	质谱法
MTBE	甲基叔丁基醚
mW	毫瓦特
NMe	N-甲基
NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
NMR	核磁共振
Pd ₂ dba ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
Ph	苯基
[0497] r.t.; rt; RT	室温
S., sat.	饱和的
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层层析法
TMSI	碘代三甲基甲硅烷基
Tol	甲苯
X-Phos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基二苯基

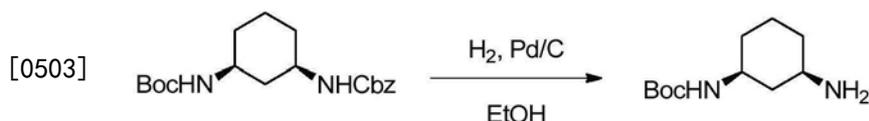
[0498] 实例1.N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基)-4-(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(化合物102)

[0499] (1S,3R)-3-(苄氧羰基氨基)环己基氨基2,2-二甲基丙酸酯



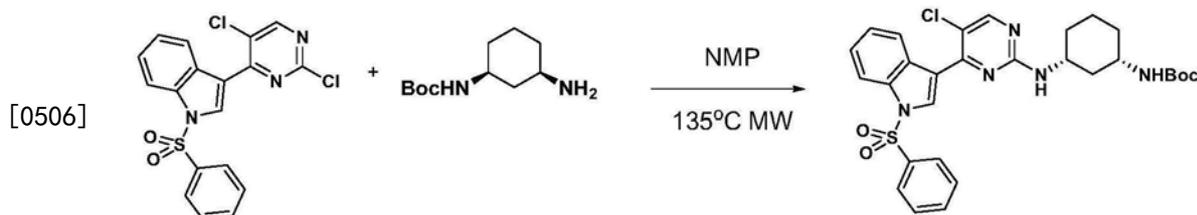
[0501] 向(1R,3S)-3-(叔丁氧羰基氨基)环己烷-甲酸(8.77g,36.1mmol)在甲苯(Tol)中的溶液里添加Et₃N(5.53mL,39.7mmol)和DPPA(7.7mL,36.1mmol)。将所得的溶液在110℃下搅拌2h并且冷却至80℃。添加苯甲醇(4.66mL,45.1mmol)和三乙胺(5.53mL,39.7mmol),并且将混合物在80℃下搅拌20h。将冷却的溶液用EtOAc(100mL)和水(50mL)稀释。将各层分离,并且将水层用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过SiO₂色谱法(EtOAc在己烷中,1%至100%梯度)纯化以给出呈白色固体的标题化合物(9.89g,28.4mmol,79%产量)。

[0502] 叔丁基(1S,3R)-3-氨基环己基氨基甲酸酯



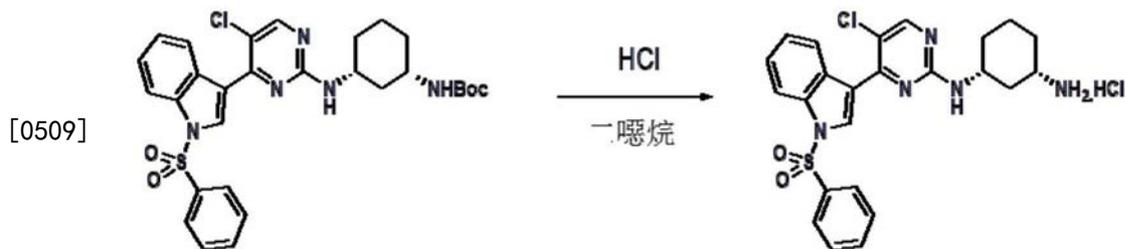
[0504] 向(1S,3R)-3-(苄氧羰基氨基)环己基氨基2,2-二甲基丙酸酯(10g,28.4mmol)在EtOH(473mL)中的脱气溶液里添加10%w/w Pd/C(450mg)。将反应混合物在H₂(1atm.)下搅拌5h。将反应混合物通过硅藻土®垫过滤(并且用EtOH洗涤),并且将滤液在减压下浓缩以给出呈白色固体的标题化合物(6.08g,28.4mmol,100%产量)。

[0505] 叔丁基(1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基甲酸酯



[0507] 将3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡啶(2.91g,7.20mmol)、叔丁基(1S,3R)-3-氨基环己基氨基甲酸酯(1.24g,5.76mmol),以及二异丙基乙胺(1.05mL,6.05mmol)在NMP(14.5mL)中的溶液在135°C下在微波(MW)反应器中加热1.5h。将混合物用EtOAc(200mL)稀释,用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,并且在减压下浓缩。将残留物通过SiO₂色谱法(EtOAc在DCM中,0至30%梯度)纯化以给出呈浅黄色泡沫的标题化合物(1.88g,3.23mmol,56%产量)。

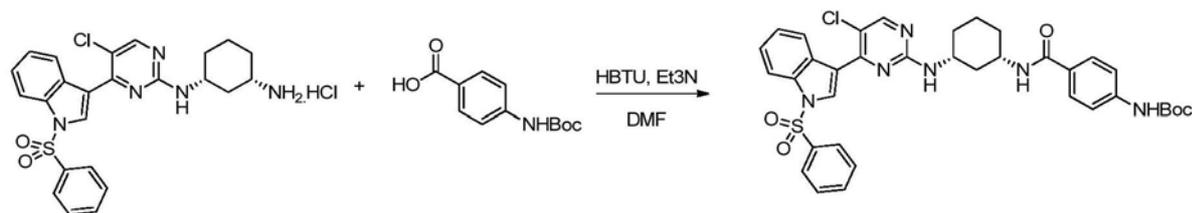
[0508] (1R,3S)-N1-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,3-二胺·HCl



[0510] 向叔丁基(1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基甲酸酯(1.88g,3.23mmol)在DCM(16.1mL)中的溶液里添加HCl(4N在二噁烷中,12.11mL,48.44mmol)。将所得混合物在室温下(室温)下搅拌1.5h,之后在减压下浓缩以给出呈浅黄色固体的标题化合物(1.72g,3.10mmol,96%产量),该没有进一步纯化的固体用于下一步。

[0511] 叔丁基4-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯

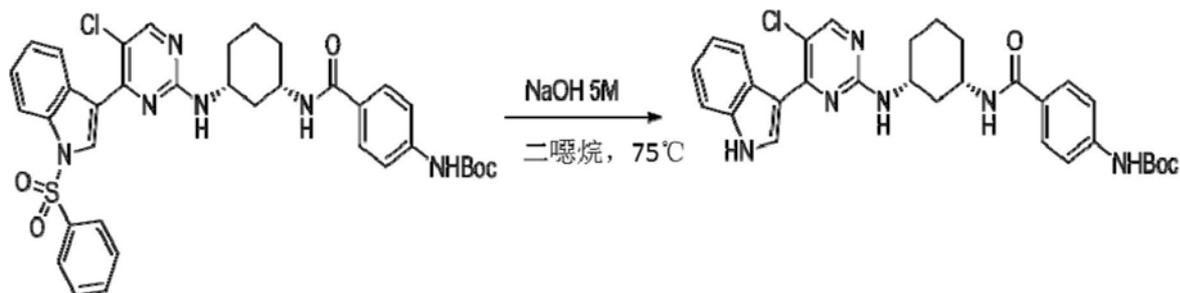
[0512]



[0513] 将(1R,3S)-N1-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,3-二胺HCl盐(840mg,1.62mmol)、4-(叔丁氧羰基氨基)苯甲酸(462mg,1.95mmol)、HBTU(924mg,2.44mmol)、Et₃N(680μL,4.87mmol)在DMF(8.0mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用EtOAc(50mL)稀释,用饱和的NaHCO₃(10mL)、水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机层经(经MgSO₄)干燥,过滤,并且在减压下浓缩以给出标题化合物(1.14g,1.62mmol,100%产量),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

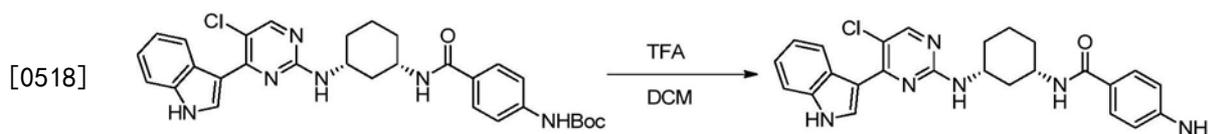
[0514] 叔丁基4-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)-苯氨基甲酸酯

[0515]



[0516] 将叔丁基4-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯(2.84g,4.05mmol)和5M NaOH(12mL,60.8mmol)在二噁烷(40mL)和水(10mL)中的溶液在75℃下加热3h。将冷却的混合物在减压下浓缩以除去该二噁烷。添加水(5mL),并且将所得混合物超声波处理5min。固体形成并且过滤并用水(3×5mL)洗涤。将固体在高真空下干燥并且给出呈白色固体的标题化合物(2.27g,2.27mmol,100%产量)。

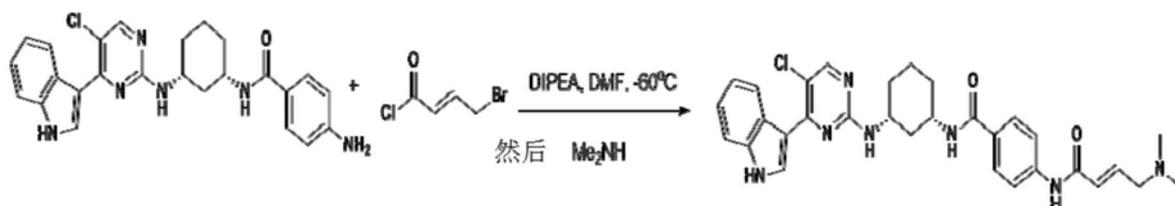
[0517] 4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺



[0519] 将叔丁基4-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯(2.27g,4.05mmol)在DCM(20mL)中的溶液用TFA(3.10mL,40.53mmol)处理并且在室温下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,用DCM(1mL)稀释,用饱和NaHCO₃(2mL)溶液处理直至碱性pH(大约8),并且超声波处理5min。固体形成并且过滤并用水(3×5mL)洗涤。将固体在高真空下干燥并且给出呈黄色固体的标题化合物(1.86g,4.05mmol,100%产量)。

[0520] N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)-4-((E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺

[0521]

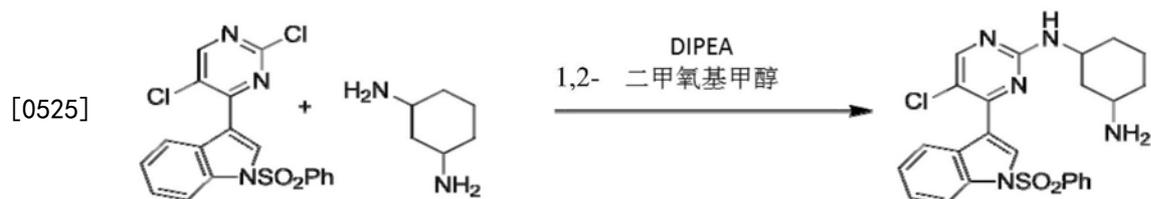


[0522] 向4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺(1.47g,3.19mmol)和DIPEA(1.67mL,9.57mmol)在THF(21mL)和NMP(8mL)中的冷溶液(-60℃)中添加(E)-4-溴代丁-2-烯酰氯(10.8mL,3.19mmol)在THF中的54.2mg/mL的溶液。在16h后在-60℃下,添加SiO₂(5g),并且将混合物在减压下蒸发。将所得的溴化物通过SiO₂色谱法(THF在DCM中,0至70%梯度)纯化并且给出呈白色固体的中间体溴化物(1.17g)。该溴

化物溶解于NMP (7.5mL) 中,在-20℃下冷却,并且添加二甲胺在THF (6.38mL, 12.76mmol) 中的2M溶液。将混合物在-20℃下搅拌20min并且缓慢升温至室温。将THF在减压下蒸发,并且将残留物通过反相色谱法 (0.1% HCOOH, ACN在H₂O中, 0至50%梯度) 纯化以在冷冻干燥后给出呈白色固体的标题化合物 (1.92g, 1.31mmol, 41%产量)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35-8.18 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.28-7.03 (m, 2H), 6.75 (dt, J=15.4, 5.8Hz, 1H), 6.28 (d, J=15.5Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.07 (d, J=5.4Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.11-1.71 (m, 3H), 1.57-1.22 (m, 4H) ppm。MS (m/z): MS (m/z): 572.4 [M+1]⁺。

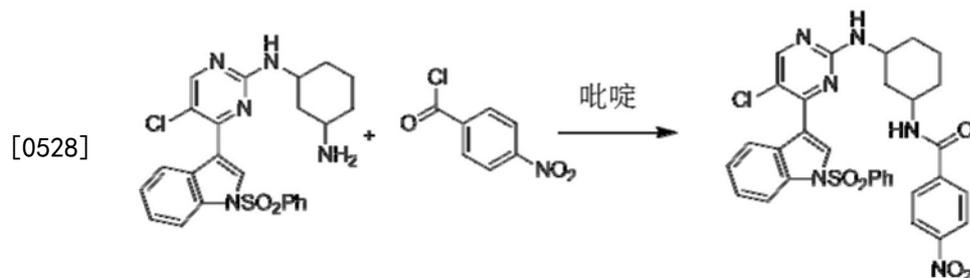
[0523] 实例2. (E)-N-(3-((5-氯-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 环己基)-4-(4-(二甲基氨基) 丁-2-烯酰胺) 苯甲酰胺 (化合物100)

[0524] N¹-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 环己烷-1,3-二胺



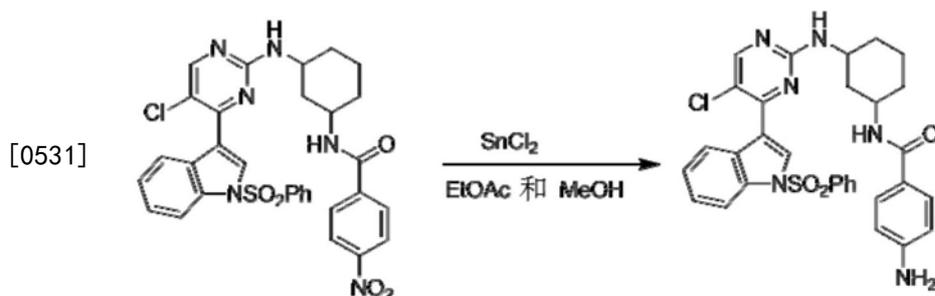
[0526] 向3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡啶 (402mg) 在1,2-二甲氧基甲醇中的溶液里添加环己烷-1,3-二胺 (114mg, 1.0当量) 和二异丙基乙胺 (129mg, 1.0当量)。将溶液在120℃下加热2h。将冷却的溶液用100mL的CHCl₃/i-PrOH (4:1) 稀释并且然后用水洗涤。将挥发物除去,并且将粗残留物用CH₂Cl₂/甲醇 (10:1) 通过硅胶色谱法分离以给出该标题产物 (300mg, 62%产量)。

[0527] N-(3-((5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 环己基)-4-硝基苯甲酰胺



[0529] 在室温下向前一步骤的产物 (300mg) 在10mL的CH₂Cl₂中的搅拌溶液里添加4-硝基苯甲酰氯 (113mg, 1.0当量)。将反应混合物加热至80℃持续2h并且然后在减压下浓缩。将所得的粗产物用CH₂Cl₂/甲醇 (10:1) 通过快速柱色谱法纯化以提供该标题化合物 (310mg, 80%产量)。

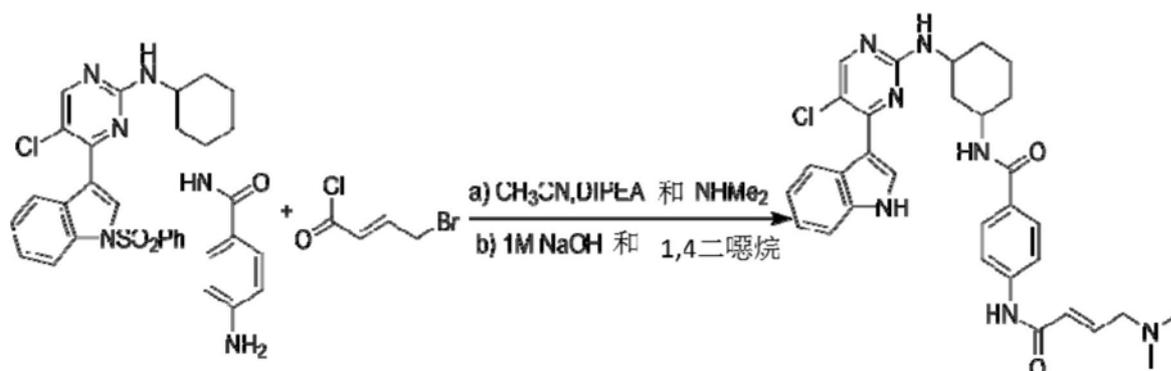
[0530] 4-氨基-N-(3-((5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 环己基) 苯甲酰胺



[0532] 将从前一步得到的该硝基化合物 (310mg) 悬浮于30mL乙酸乙酯/甲醇 (5:1) 中并且用SnCl₂ (232mg, 2.5当量) 处理。在搅拌2h后在80℃下, 将反应混合物冷却至室温并且倾倒入饱和的NaHCO₃水溶液中。将混合物搅拌10min, 并且然后将水相用100mL的氯仿/2-丙醇 (4:1) 萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 通过硅藻土®垫过滤, 并且在减压下浓缩。将所得的粗产物用CH₂Cl₂/甲醇 (10:1) 通过快速柱色谱法纯化以提供标题化合物 (177mg, 60%产量)。

[0533] (E)-N-(3-((5-氯-4-(1H-吡唑-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 环己基)-4-(4-(二甲基氨基) 丁-2-烯酰胺) 苯甲酰胺

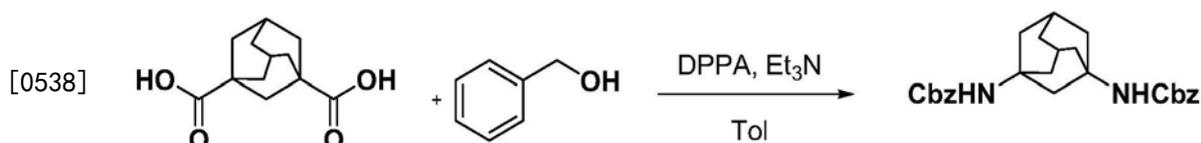
[0534]



[0535] 向从前一步获得的该苯胺产物 (60mg) 在10mL的乙腈中的溶液里添加二异丙基乙胺 (13mg, 1.0当量)。将反应混合物冷却至0℃并且然后用在CH₂Cl₂中的4-氯丁-2-烯酰氯 (54mg, 3.0当量) 处理。将反应混合物在0℃下搅拌10min并且然后用二甲胺在THF中的溶液处理。然后将反应混合物加温至室温下, 搅拌1h, 并且在减压下浓缩。将所得的粗产物通过制备型HPLC进行纯化。然后将获得的产物溶解于5mL的1,4-二噁烷和5mL的1M NaOH中。将溶液在室温下允许搅拌2h, 并且然后添加5mL的1M HCl。然后将溶液用30mL的氯仿/2-丙醇 (4:1) 稀释, 并且将有机层用水洗涤。除去溶剂得到了该粗产物, 将该产物通过HPLC纯化以给出终产物 (23mg, 40%产量)。MS 572 (M+1)。

[0536] 实例3. (E)-N-(3-(5-氯-4-(1H-吡唑-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 三环[3.3.1.1^{3,7}]癸基)-4-(4-(二甲基氨基) 丁-2-烯酰胺) 苯甲酰胺 (化合物108)

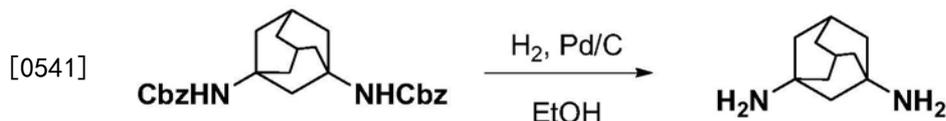
[0537] 二苄基三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-1,3-二基二氨基甲酸酯



[0539] 将三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-1,3-二甲酸 (500mg, 2.230mmol) 在甲苯 (9mL) 中的溶液

用Et₃N (0.68mL, 4.91mmol) 和DPPA (0.96mL, 4.46mmol) 处理并且在110°C下加热1h。将混合物冷却至80°C下, 然后用苯甲醇 (0.580mL, 5.574mmol) 和Et₃N (0.68mL, 4.91mmol) 处理。将所得混合物在80°C下加热20h, 并且在冷却后, 将混合物用EtOAc (50mL) 和H₂O (50mL) 稀释。将各层分离并且将水层用EtOAc (3x 50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法 (Hex/EtOAc 0至70%梯度) 进行纯化并且给出呈透明油的该标题化合物 (800mg, 1.97mmol, 88%)。

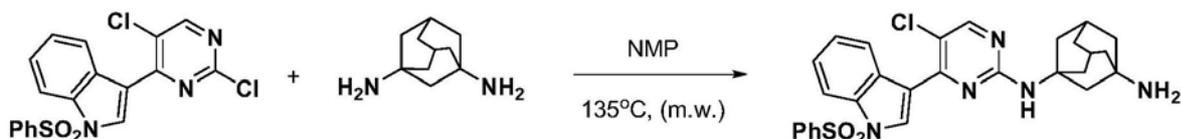
[0540] 三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-1,3-二胺



[0542] 将二苄基三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-1,3-二基二氨基甲酸酯 (773mg, 0.223mmol) 在EtOH (45mL) 中的脱气溶液用10%w/w Pd/C (356mg) 处理。将混合物在氢 (1atm) 下搅拌18h, 之后经硅藻土®垫 (EtOH) 过滤。将滤液在减压下蒸发并且给出呈无色油的该标题化合物 (348mg, 2.10mmol, 94%), 该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0543] N1-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-1,3-二胺

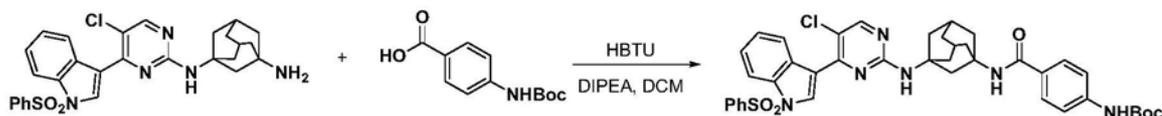
[0544]



[0545] 将3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡啶 (450mg, 1.11mmol)、三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-1,3-二胺 (278mg, 1.67mmol) 以及DIPEA (0.29mL, 1.67mmol) 在NMP (11mL) 中的溶液在135°C下 (微波) 加热75min。将冷却的混合物用EtOAc (50mL) 稀释, 用H₂O (15mL)、盐水 (15mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过C₁₈色谱法 (H₂O/ACN+0.1% HCO₂H 5%至100%梯度) 进行纯化并且给出呈浅橘色油的该标题化合物 (168mg, 0.315mmol, 28%)。

[0546] 叔丁基4-(3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 三环[3.3.1.1^{3,7}]癸基氨基甲酰基) 苯氨基甲酸酯

[0547]



[0548] 将N1-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-1,3-二胺 (193mg, 0.360mmol) 和4-(叔丁氧羰基氨基) 苯甲酸 (86mg, 0.360mmol) 在4:1DCM/DMF (5mL) 中的溶液用HBTU (274mg, 0.720mmol) 和DIPEA (0.19mL, 1.08mmol) 处理。将所得混合物在室温下搅拌18h并且用DCM (20mL) 和饱和的NaHCO₃ (10mL) 稀释。将各层分离并且将有机层用DCM (3x 10mL) 萃取。将合并的有机层用 (10mL) 盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法 (DCM/EtOAc 0至50%梯度) 进行纯化并且给出呈浅黄色油的该标题化合物 (70mg, 0.093mmol, 26%)。

[0549] 4-氨基-N-(3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)三环[3.3.1.1^{3,7}]癸基)苯甲酰胺.TFA

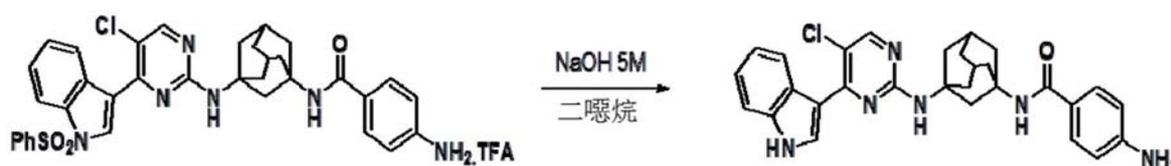
[0550]



[0551] 将叔丁基4-(3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)三环[3.3.1.1^{3,7}]癸基)苯甲酰胺(70mg,0.093mmol)在DCM(2mL)中的溶液用TFA(1.1mL,13.94mmol)处理。将所得混合物在室温下搅拌1h,之后蒸发至干燥。将残留物在高真空下干燥并且给出呈浅黄色油的该标题化合物(71mg,0.093mmol,100%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0552] 4-氨基-N-(3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)三环[3.3.1.1^{3,7}]癸基)苯甲酰胺

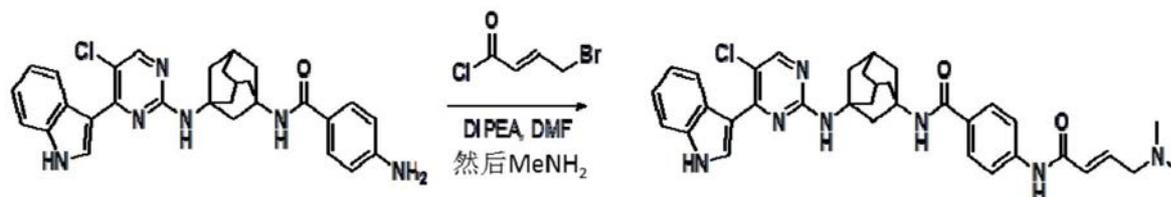
[0553]



[0554] 将4-氨基-N-(3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)三环[3.3.1.1^{3,7}]癸基)苯甲酰胺.TFA(47mg,0.072mmol)在二噁烷(1.5mL)中的溶液用5M的NaOH水溶液(0.29mL,1.44mmol)处理并且在70℃下加热4h。将冷却的混合物用1M的HCl水溶液处理直至pH=7,用EtOAc(3x10mL)萃取,经MgSO₄干燥,过滤并且在减压下蒸发。将残留物通过C₁₈色谱法(H₂O/ACN+0.1%HCO₂H 5%至100%梯度)进行纯化并且给出呈白色固体的该标题化合物(9.5mg,0.019mmol,26%)。

[0555] (E)-N-(3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)三环[3.3.1.1^{3,7}]癸基)-4-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺

[0556]

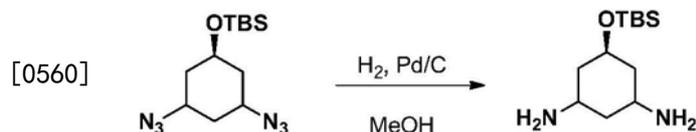


[0557] 将4-氨基-N-(3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)三环[3.3.1.1^{3,7}]癸基)苯甲酰胺和DIPEA(0.0403mmol)在1:1NMP/THF(1.6mL)中的-60℃溶液用(E)-4-溴代丁-2-烯酰氯在DCM(0.0141mmol)中的54.2mg/mL的溶液处理。将所得混合物在-60℃下搅拌1h,之后添加二甲胺在THF(0.0807mmol)中的2M溶液。将所得混合物加温至室温,之后蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1%HCO₂H 0至100%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈黄色固体的该标题化合物(2.0mg,0.003mmol,24%)。¹H NMR(500MHz,d₆-DMSO)δ11.81(s,1H),10.23(s,1H),8.60(br s,1H),8.38(s,1H),8.26(s,1H),7.76(d,J=

8.8Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.15 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.75 (dt, J=15.5, 5.9Hz, 1H), 6.27 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.07-2.03 (m, 4H), 1.61 (s, 2H), 0.97 (d, J=6.5Hz, 6H). ; MS (m/z): 624.69 [M+1]⁺.

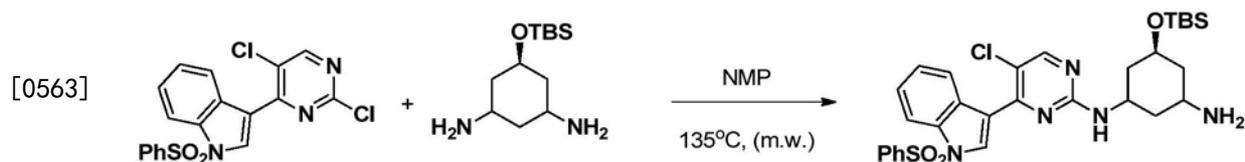
[0558] 实例4. (+/-)-N-(3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)-5-羟基环己基)-4-((E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺(化合物109)

[0559] (+/-)-5-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)环己烷-1,3-二胺



[0561] 将叔丁基((+/-)-3,5-二叠氮基环己基氧基)二甲基硅烷(300mg, 1.01mmol) (遵循 New J. Chem., 2005, 29, 1152-1158 制备) 在 MeOH (7mL) 中的脱气溶液用 10% Pd/C (108mg, 0.10mmol) 处理并且在氢下 (1atm) 搅拌 2h。将所得混合物经硅藻土® 垫过滤, 并且将滤液蒸发至干燥留下呈米黄色固体的该标题化合物 (227mg, 0.930mmol, 92%), 该没有进一步纯化的固体用于下一步。

[0562] (+/-)-5-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-N¹-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,3-二胺



[0564] 将 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡啶 (340mg, 0.84mmol), (+/-)-5-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)环己烷-1,3-二胺 (226mg, 0.93mmol) 以及 DIPEA (0.93mmol) 在 NMP (1.4mL) 中的溶液在 135°C 下 (微波) 加热 25min。将冷却的混合物用 EtOAc (30mL) 稀释, 用 H₂O (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过 C₁₈ 色谱法 (H₂O/ACN+0.1% HCO₂H 5% 至 80% 梯度) 进行纯化并且给出呈浅黄色固体的标题化合物 (97mg, 0.158mmol, 19%)。

[0565] (+/-)-叔丁基 4-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-5-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯

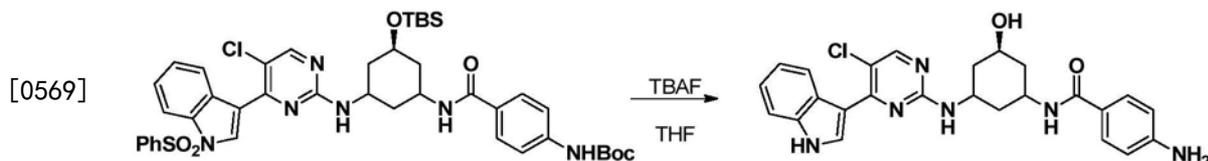
[0566]



[0567] 将 (+/-)-5-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-N¹-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,3-二胺 (97mg, 0.16mmol) 和 4-(叔丁氧羰基氨基)苯甲酸 (38mg, 0.16mmol) 在 DCM (1.1mL) 中的溶液用 HBTU (120mg, 0.32mmol) 和 DIPEA (0.48mmol) 处理。将所得混合物在室温下搅拌 18h 并且蒸发至干燥。将残留物通过 SiO₂ 色谱法 (DCM/EtOAc 0 至 50% 梯度) 进行纯化并且给出呈浅黄色油的标题化合物 (93mg, 0.111mmol, 71%)。

[0568] (+/-)-4-氨基-N-(3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)-5-羟基环己基)

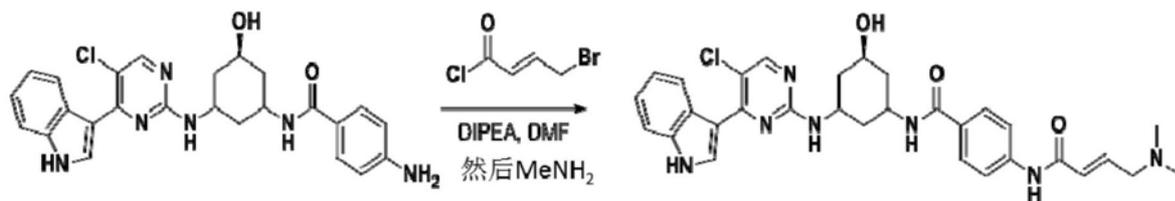
苯甲酰胺



[0570] 将(+/-)-叔丁基4-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-5-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啶-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯(93.0mg, 0.112mmol)在THF(4.5mL)中的溶液用TBAF在THF(0.168mmol)中的1M溶液处理并且在室温下搅拌2天。将所得混合物蒸发至干燥并且将残留物通过反相色谱法(C_{18} , $H_2O/ACN+0.1\% HCO_2H$ 10至100%梯度)进行纯化并且给出呈黄色固体的标题化合物(32mg, 0.067mmol, 60%)。

[0571] (+/-)-N-(3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啶-2-基氨基)-5-羟基环己基)-4-(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺

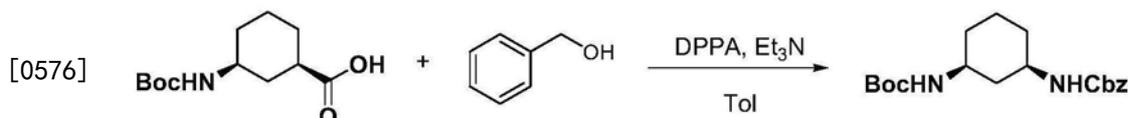
[0572]



[0573] 将(+/-)-4-氨基-N-(3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啶-2-基氨基)-5-羟基环己基)苯甲酰胺(15.7mg, 0.033mmol)和DIPEA(0.099mmol)在1:1NMP/THF(2.1mL)中的-60℃溶液用(E)-4-溴代丁-2-烯酰氯在DCM(0.099mmol)中的54.2mg/mL溶液处理。将所得混合物在-60℃下搅拌1h 30分钟,之后添加二甲胺在THF(0.099mmol)中的2M溶液。将所得混合物加温至室温,之后蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C_{18} , $H_2O/ACN+0.1\% HCO_2H$ 5%至50%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈黄色固体的标题化合物(10.6mg, 0.018mmol, 55%)。 1H NMR(500MHz, d_6 -DMSO) δ 11.81(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 10.26(s, 1H), 8.67(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.46(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.31-8.20(m, 1H), 8.13(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.80(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.69(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.47(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.32-7.22(m, 1H), 7.20(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.75(dt, $J=15.4, 5.9$ Hz, 1H), 6.27(dt, $J=15.4, 1.1$ Hz, 1H), 4.69(s(br), 1H), 4.55-4.40(m, 1H), 4.40-4.21(m, 1H), 4.18-4.10(m, 1H), 3.06(dd, $J=5.8, 1.1$ Hz, 2H), 2.31-2.19(m, 1H), 2.17(s, 6H), 1.99-1.80(m, 2H), 1.55-1.43(m, 2H), 1.43-1.26(m, 1H); MS(m/z): 588.65[M+1] $^+$ 。

[0574] 实例5.N-((1S, 3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啶-2-基氨基)环己基)-4-(E)-4-吗啉代丁基-2-烯酰胺)苯甲酰胺(化合物110)

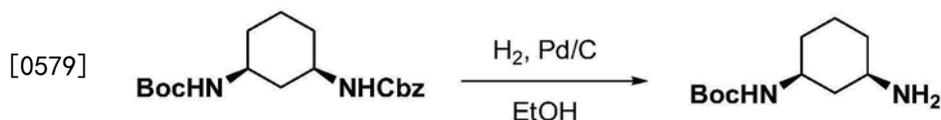
[0575] (1S, 3R)-3-(苄氧羰基氨基)环己基氨基2,2-二甲基丙酸酯



[0577] 向(1R, 3S)-3-(叔丁氧羰基氨基)环己烷甲酸(遵循Tetrahedron:Asymmetry 2010(21), 864-866制备的)(8.77g, 36.1mmol)溶液中添加 Et_3N (5.53mL, 39.7mmol)和DPPA

(7.7mL, 36.1mmol)。将所得的溶液在110℃下搅拌2h然后冷却至80℃。添加苯甲醇(4.66mL, 45.1mmol)和三乙胺(5.53mL, 39.7mmol)并且将混合物在80℃下搅拌20h。将冷却的溶液用EtOAc(100mL)和H₂O(50mL)稀释。将各层分离并且将水层用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层经(MgSO₄)干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(Hex/EtOAc 1%至100%梯度)进行纯化,并且给出呈白色固体的标题化合物(9.89g, 28.4mmol, 79%)。

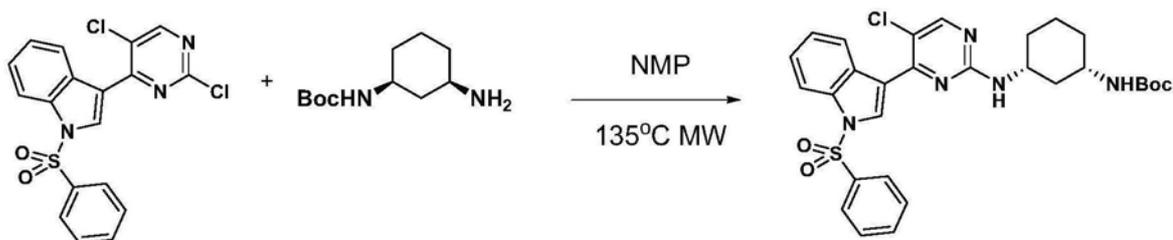
[0578] 叔丁基(1S,3R)-3-氨基环己基氨基甲酸酯



[0580] 向叔丁基(1S,3R)-3-(苄氧羰基氨基)环己基氨基2,2-二甲基丙酸酯(10g, 28.4mmol)在EtOH(473mL)中的脱气溶液里添加10%w/w Pd/C(450mg)。将反应混合物在H₂(1atm)搅拌5h。将反应混合物通过硅藻土®垫(EtOH)过滤,然后将滤液蒸发至干燥并且给出呈白色固体的标题化合物(6.08g, 28.4mmol, 100%)。

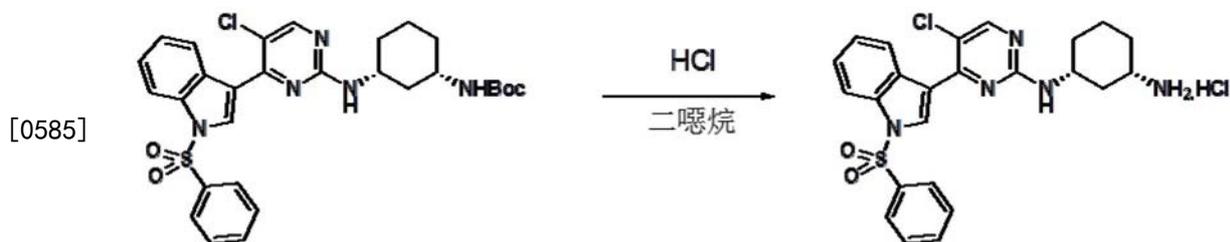
[0581] 叔丁基(1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基甲酸酯

[0582]



[0583] 将3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡啶(2.91g, 7.20mmol)、叔丁基(1S,3R)-3-氨基环己基氨基甲酸酯(1.24g, 5.76mmol)和二异丙基乙胺(1.05mL, 6.05mmol)在NMP(14.5mL)中的溶液在135℃下(mW)下加热1h 30分钟。将混合物用EtOAc(200mL)稀释,用H₂O(50mL)、盐水(50mL)洗涤,(MgSO₄)干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/EtOAc 0至30%梯度)进行纯化,并且给出呈浅黄色泡沫的标题化合物(1.88g, 3.23mmol, 56%)。

[0584] (1R,3S)-N¹-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,3-二胺.HCl

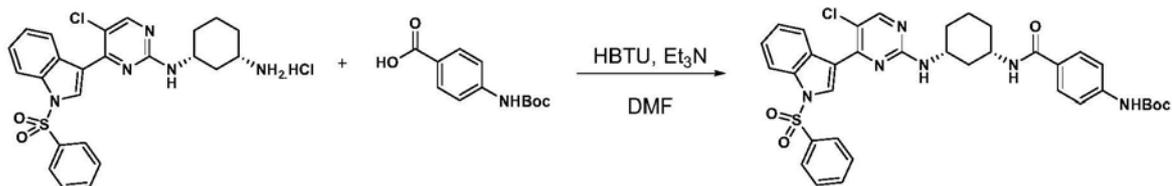


[0586] 向叔丁基(1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基甲酸酯(1.88g, 3.23mmol)在DCM(16.1mL)中的溶液里添加HCl 4N在二噁烷(12.11mL, 48.44mmol)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌1.5h,之后蒸发至干燥并且给出呈浅黄色固体的标题化合物(1.72g, 3.10mmol, 96%),该没有进一步纯化的化合物用于

下一步。

[0587] 叔丁基4-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯

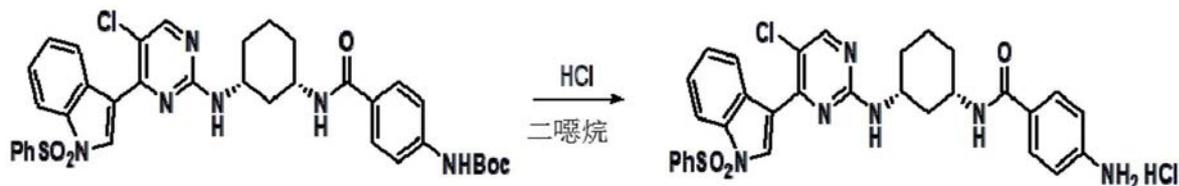
[0588]



[0589] 将(1R,3S)-N¹-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基)环己烷-1,3-二胺.HCl(840mg,1.62mmol)、4-(叔丁氧羰基氨基)苯甲酸(462mg,1.95mmol)、HBTU(924mg,2.44mmol)、Et₃N(4.87mmol)在DMF(8.0mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用EtOAc(50mL)稀释,用饱和NaHCO₃(10mL)、H₂O(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩并且给出标题化合物(1.14g,1.62mmol,100%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0590] 4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺.HCl

[0591]



[0592] 将叔丁基4-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯(1.14g,1.62mmol)在DCM(10mL)中的溶液用HCl在二噁烷(8.1mL,32.4mmol)中的4M溶液处理并且在室温下搅拌3h。将所得混合物蒸发至干燥并且给出呈浅黄色固体的标题化合物(948mg,1.62mmol,100%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0593] 4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺

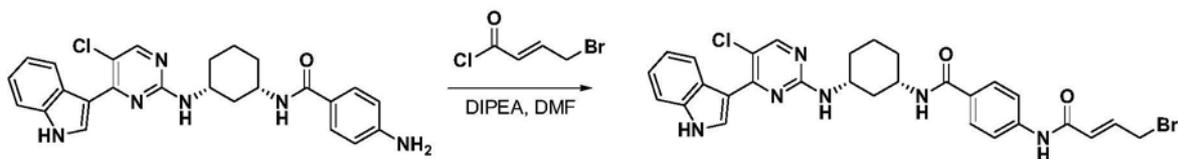


[0595] 将4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺.HCl(1.72g,3.10mmol)和NaOH 5M(9.3mL,46.5mmol)在二噁烷(20mL)中的溶液在75℃下搅拌2.5h。将冷却的混合物浓缩,用DCM(100mL)和H₂O(20mL)稀释。将各层分离并且将水层用DCM(3x 20mL)萃取,经MgSO₄干燥,过滤,蒸发至干燥并且给出呈白色固体的标题化合物(1.20g,2.60mmol,84%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0596] 4-((E)-4-溴代丁-2-烯酰胺)-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-

基氨基)环己基)苯甲酰胺

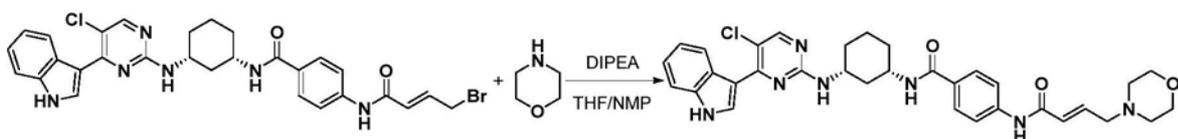
[0597]



[0598] 将4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺(1.47g,3.19mmol)和DIPEA(1.67ml,9.57mmol)在3:1THF/NMP(30mL)中的冷溶液(-60℃)用(E)-4-溴代丁-2-烯酰氯(10.8mL,3.19mmol)在THF中的54.2mg/mL溶液处理。在16h后在(-60℃),添加SiO₂(5g)并且将混合物蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/THF 0至70%梯度)进行纯化并且给出呈白色固体的标题化合物(1.17g,1.92mmol,60%)。

[0599] N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基)-4-((E)-4-吗啉代丁基-2-烯酰胺)苯甲酰胺

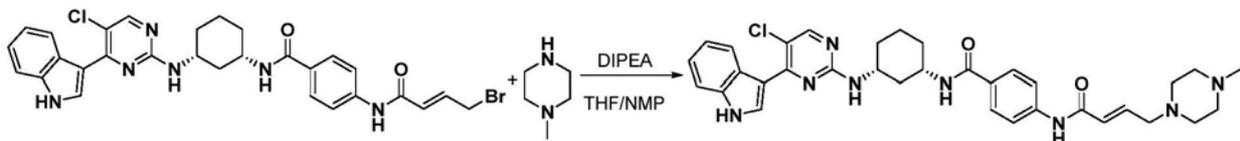
[0600]



[0601] 将4-((E)-4-溴代丁-2-烯酰胺)-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺(102.05mg,0.1678mmol)和DIPEA(0.1678mmol)在2:1THF/NMP(2.5mL)中的冷(-40℃下)溶液用吗啉(0.5033mmol)处理并且在室温下搅拌过夜。将挥发物通过蒸发除去并且将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1%HCO₂H 0至60%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈乳色固体的标题化合物(53.0mg,0.086mmol,51%)。¹H NMR(500MHz,d₆-DMSO)δ11.82(brs,1H),10.24(s,1H),8.61(brs,1H),8.47(s,1H),8.26(s,1H),8.21(d,J=7.9Hz,1H),7.82(d,J=8.8Hz,2H),7.70(d,J=8.8Hz,2H),7.49(d,J=8.9Hz,1H),7.30(d,J=8.1Hz,1H),7.23-7.11(m,2H),6.74(dt,J=13.6,7.8Hz,1H),6.29(d,J=15.4Hz,1H),3.96(brs,3H),3.60(t,4H),3.13(dd,J=5.8,1.3Hz,2H),2.39(brs,4H),2.20(brs,1H),2.01(brs,1H),1.88(brs,2H),1.45(brs,2H),1.36-1.20(m,2H);MS(m/z):614.67[M+1]⁺。

[0602] 实例6.N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基)-4-((E)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺(化合物111)

[0603]

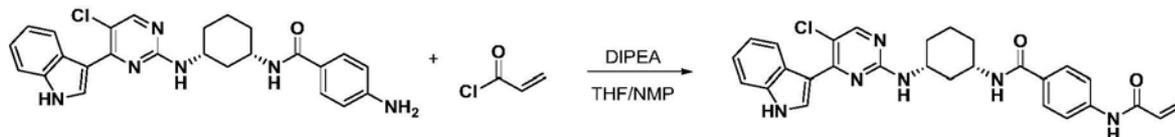


[0604] 将4-((E)-4-溴代丁-2-烯酰胺)-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺(105mg,0.173mmol)和DIPEA(0.173mmol)在2:1THF/NMP(2.5mL)中的冷(-20℃下)溶液用N-甲基哌嗪(0.518mmol)处理并且在室温下搅拌2h。将挥发物通过蒸发去除并且将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1%HCO₂H 0至60%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈浅黄色固体的标题化合物(57.6mg,0.092mmol,

53%)。¹H NMR (500MHz, d₆-DMSO) δ 11.83 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23-8.14 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.54-7.42 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.26-7.11 (m, 2H), 6.74 (dt, J=15.4, 5.9Hz, 1H), 6.27 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.11 (d, J=4.8Hz, 2H), 2.36 (d, J=1.8Hz, 6H), 2.25-2.11 (m, 4H), 2.11-1.93 (m, 1H), 1.93-1.69 (m, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.37-1.17 (m, 2H); MS (m/z): 627.71 [M+1]⁺。

[0605] 实例7.4-丙烯酰胺基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺(化合物112)

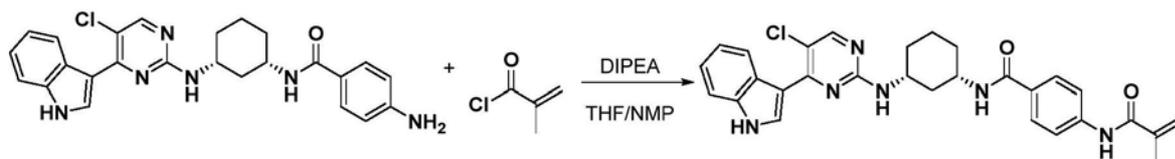
[0606]



[0607] 将在实例1中制备的4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺(100mg, 0.2169mmol)和DIPEA(0.651mmol)在7:1THF/NMP(8mL)中的冷(-60℃)溶液用丙烯酰氯(0.228mmol)处理。在30min后在-60℃下,将混合物加温至室温并且蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈, H₂O/ACN+0.1% HCO₂H 70至100%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈乳色固体的标题化合物(45.0mg, 0.087mmol, 40%)。¹H NMR (500MHz, d₆-DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30-8.13 (m, 2H), 7.83 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.49 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.44 (dd, J=17.0, 10.2Hz, 1H), 6.28 (dd, J=17.0, 1.9Hz, 1H), 5.78 (dd, J=10.1, 1.9Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.08 (d, J=6.4Hz, 1H), 1.88 (d, J=27.3Hz, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.30 (d, J=11.3Hz, 2H); MS (m/z): 515.57 [M+1]⁺。

[0608] 实例8.N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)-4-甲基丙烯酰氨基苯甲酰胺(化合物113)

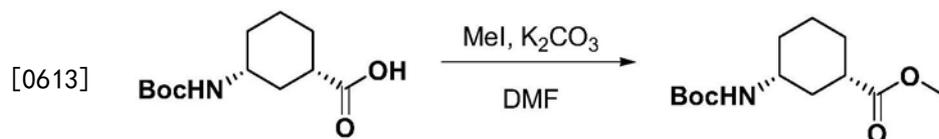
[0609]



[0610] 将在实例1中制备的4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺(100mg, 0.217mmol)和DIPEA(0.651mmol)在7:1THF/NMP(8mL)中的冷(-60℃)溶液用甲基丙烯酰氯(0.228mmol)处理。在2h后在-60℃下,将混合物加温至室温并且蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈, H₂O/ACN+0.1% HCO₂H 70%至100%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈浅黄色固体的标题化合物(38.0mg, 0.072mmol, 33%)。¹H NMR (500MHz, d₆-DMSO) δ 11.83 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32-8.15 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.26-7.10 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.94 (br s, 2H), 2.21 (br s, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 2H), 1.38-1.08 (m, 2H); MS (m/z): 529.62 [M+1]⁺。

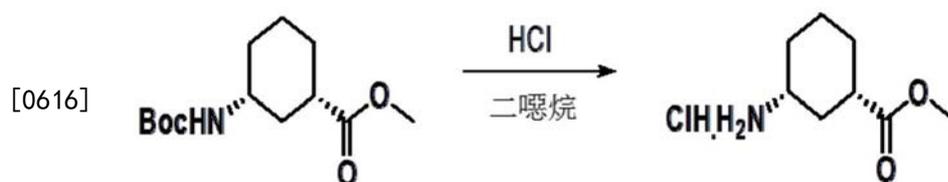
[0611] 实例9. (1S,3R,E)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(4-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯基)环己烷甲酰胺(化合物114)

[0612] (1S,3R)-甲基3-(叔丁氧羰基氨基)环己烷甲酸酯



[0614] 将(1R,3S)-3-(叔丁氧羰基氨基)环己烷甲酸(遵循Tetrahedron:Asymmetry 2010(21),864-866制备的)(1.0g,4.11mmol)、K₂CO₃(474mg,3.43mmol)以及MeI(0.21mL,3.43mmol)在DMF(8mL)中的溶液在室温下搅拌72h。将所得的混合物用H₂O(30mL)和EtOAc(100mL)稀释。将各层分离并且将水层用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥留下呈浅橘色固体的标题化合物(1.35g,4.11mmol,100%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

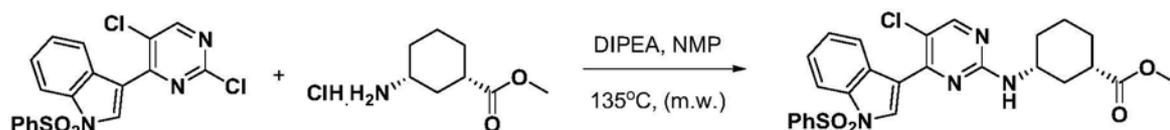
[0615] (1S,3R)-甲基3-氨基环己烷甲酸酯.HCl



[0617] 将(1S,3R)-甲基3-(叔丁氧羰基氨基)环己烷甲酸酯(1.058g,4.111mmol)在DCM(20.6mL)中的溶液用HCl在二噁烷(10.3mL,10.3mmol)中的4M溶液处理并且搅拌16h。将混合物浓缩至干燥留下呈浅黄色固体的标题化合物(739mg,3.81mmol,93%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

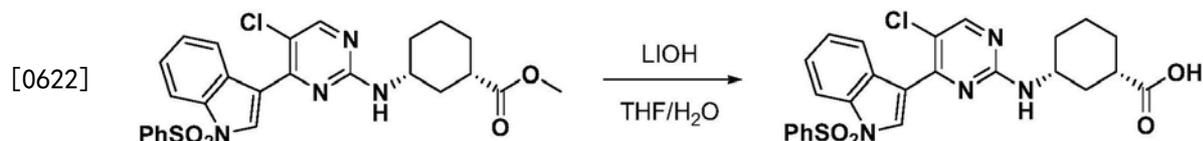
[0618] (1S,3R)-甲基3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己烷甲酸酯

[0619]



[0620] 将3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡啶(1.401g,3.464mmol)、(1S,3R)-甲基3-氨基环己烷甲酸酯.HCl(639mg,3.299mmol)以及DIPEA(1.7mL,9.90mmol)在NMP(13mL)中的溶液在135°C下(微波)加热25min。将冷却的混合物用EtOAc(50mL)稀释,用H₂O(15mL)、盐水(15mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/EtOAc 0至10%梯度)进行纯化并且给出呈白色泡沫的标题化合物(900mg,1.71mmol,52%)。

[0621] (1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己烷甲酸

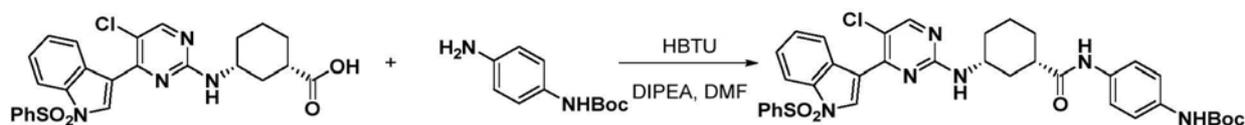


[0623] 将(1S,3R)-甲基3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己

烷甲酸酯(200mg,0.38mmol)在THF中的溶液用LiOH.H₂O在H₂O(0.8mL,0.4mmol)中的0.55M溶液处理并且在室温下搅拌经周末。将混合物用EtOAc(20mL)稀释并且用1M HCl酸化直至pH达到2-3。将各层分离并且将水层用EtOAc(3x 10mL)萃取,经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥留下呈白色固体的标题化合物(108mg,0.211mmol,56%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0624] 叔丁基4-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己烷甲酰胺基)苯氨基甲酸酯

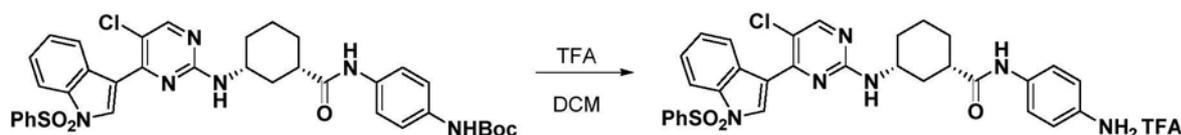
[0625]



[0626] 将(1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己烷甲酸(108mg,0.21mmol)和叔丁基4-氨基苯氨基甲酸酯(44mg,0.21mmol)在DCM(1.4mL)中的溶液用HBTU(160mg,0.42mmol)和DIPEA(0.11mL,0.63mmol)处理。将所得混合物在室温下搅拌18h并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(Hex/EtOAc 15%至100%梯度)进行纯化并且给出呈浅黄色油的标题化合物(144mg,0.205mmol,97%)。

[0627] (1S,3R)-N-(4-氨基苯基)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己烷甲酰胺.TFA

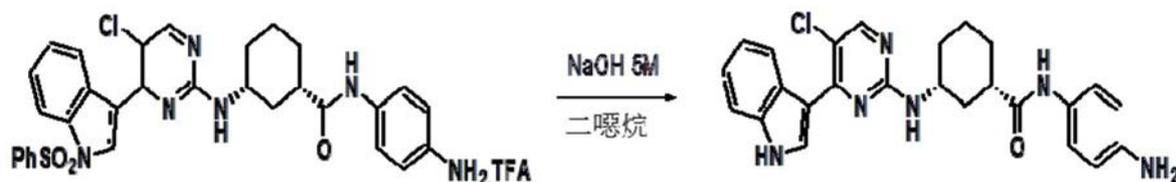
[0628]



[0629] 将叔丁基4-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己烷甲酰胺基)苯氨基甲酸酯(144mg,0.21mmol)在DCM(1mL)中的溶液用TFA(0.16mL,2.05mmol)处理并且在室温下搅拌1h。将混合物蒸发至干燥并且给出呈黄色固体的标题化合物(142mg,0.811mmol,97%)。

[0630] (1S,3R)-N-(4-氨基苯基)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己烷甲酰胺

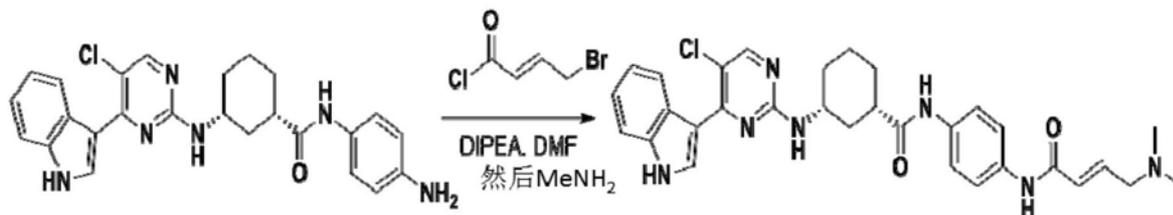
[0631]



[0632] 将(1S,3R)-N-(4-氨基苯基)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己烷甲酰胺.TFA(142mg,0.20mmol)在二噁烷(1.4mL)中的溶液用NaOH在H₂O(0.81mL,4.07mmol)中的5M溶液处理并且在75℃下搅拌3h。将冷却的混合物蒸发至干燥并且将H₂O(2mL)添加至残留物。将所得的固体过滤,用H₂O(2x 1mL)洗涤,在高真空下干燥留下呈白色固体的标题化合物(90mg,0.195mmol,96%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0633] (1S,3R,E)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(4-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯基)环己烷甲酰胺

[0634]



[0635] 将(1S,3R)-N-(4-氨基苯基)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己烷甲酰胺(79.0mg,0.171mmol)和DIPEA(0.514mmol)在3:1NMP/THF(7.0mL)中的冷(-60℃)溶液用(E)-4-溴代丁-2-烯酰氯在DCM(0.180mmol)中的54.2mg/mL溶液处理。将所得混合物在-60℃下搅拌1h,之后添加二甲胺在THF(0.514mmol)中的2M溶液。将所得混合物加温至室温,之后蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1%HC0₂H 5%至60%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈黄色固体的标题化合物(24.2mg,0.042mmol,25%)。¹H NMR(500MHz,d₆-DMSO)δ11.84(s,1H),9.97(s,1H),9.84(s,1H),8.76-8.51(m,1H),8.47(s,1H),8.24(s,J=14.8Hz,1H),7.54(q,J=9.2Hz,4H),7.49(d,J=7.5Hz,1H),7.28(d,J=7.7Hz,1H),7.25-7.12(m,2H),6.69(dt,J=15.4,5.9Hz,1H),6.24(d,J=15.4Hz,1H),4.05-3.73(m,2H),3.04(d,J=4.9Hz,2H),2.17(s,6H),2.13-2.04(m,1H),1.94-1.77(m,2H),1.68-1.17(m,5H);MS(m/z):572.59[M+1]⁺。

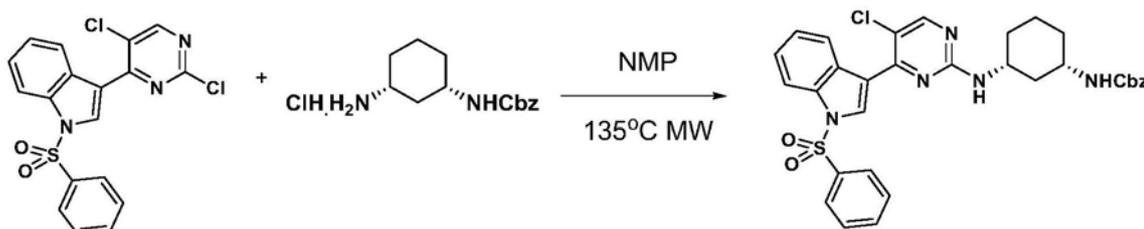
[0636] 实例10.N-((1S,3R)-3-(5-环丙基-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基)-4-(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(化合物115)苄基(1S,3R)-3-氨基环己基氨基甲酸酯.HCl



[0638] 将类似于实例1而制备的(1R,3S)-3-(苄氧羰基氨基)环己基氨基2,2-二甲基丙酸酯(1.50g,4.31mmol)在DCM(43mL)中的溶液用HCl在二噁烷(16mL,64.6mmol)中的4M溶液处理并且在室温下搅拌2h。将所得的溶液蒸发至干燥并且给出呈白色固体的标题化合物(1.23g,4.31mmol,100%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0639] 苄基(1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基甲酸酯

[0640]

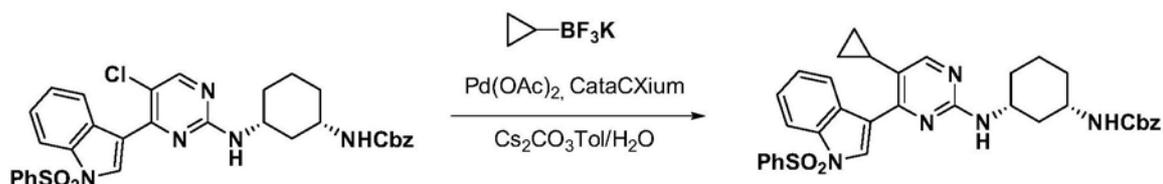


[0641] 将3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡啶(791mg,1.96mmol)、苄基(1S,

3R)-3-氨基环己基氨基甲酸酯(613mg, 2.15mmol)以及二异丙基乙胺(0.75mL, 4.31mmol)在NMP(20.0mL)中的溶液在135℃下(mW)加热30min。将混合物用EtOAc(100mL)稀释,用H₂O(50mL)、盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(Hex/EtOAc 5%至70%梯度)进行纯化,并且给出呈黄色固体的标题化合物(1.04g, 1.69mmol, 40%)。

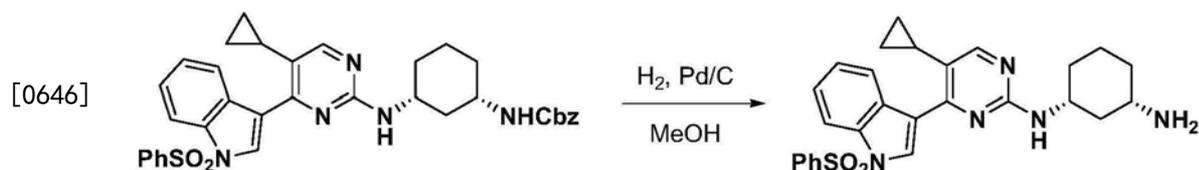
[0642] 苄基(1S, 3R)-3-(5-环丙基-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基氨基甲酸酯

[0643]



[0644] 将苄基(1S, 3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基氨基甲酸酯(类似于实例1制备的)(500mg, 0.812mmol)、Cs₂CO₃(794mg, 2.435mmol)以及环丙基三氟硼酸钾(360mg, 2.435mmol)在2:1甲苯/H₂O(15mL)中的脱气溶液用Pd(OAc)₂(9mg, 0.04mmol)和丁基二-1-金刚烷基膦(29mg, 0.08mmol)在脱气甲苯(2mL)中的预混合溶液处理并且在140℃下加热(微波)2h。将冷却的混合物用EtOAc(50mL)和饱和的NaHCO₃(20mL)稀释。将各层分离并且将水层用EtOAc(2x 20mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(Hex/EtOAc 0至60%梯度)进行纯化并且给出呈浅黄色固体的标题化合物(324mg, 0.521mmol, 64%)。

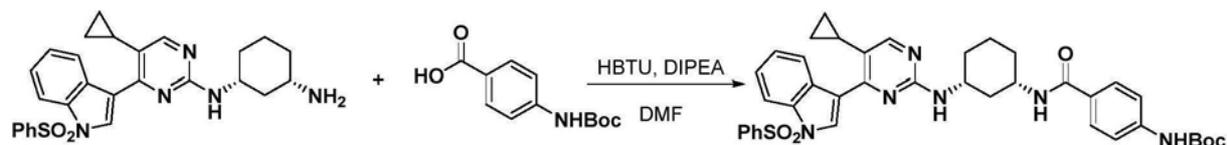
[0645] (1R, 3S)-N¹-(5-环丙基-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基)环己烷-1, 3-二胺



[0647] 将苄基(1S, 3R)-3-(5-环丙基-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基氨基甲酸酯(778mg, 1.250mmol)在MeOH(60mL)中的脱气溶液用10%湿的Pd/C(150mg)处理并且在H₂(1atm)下搅拌6h。将混合物在硅藻土®(MeOH)上过滤并且将滤液蒸发至干燥给出呈白色泡沫的标题化合物(610mg, 1.25mmol, 75%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0648] 叔丁基4-((1S, 3R)-3-(5-环丙基-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯

[0649]

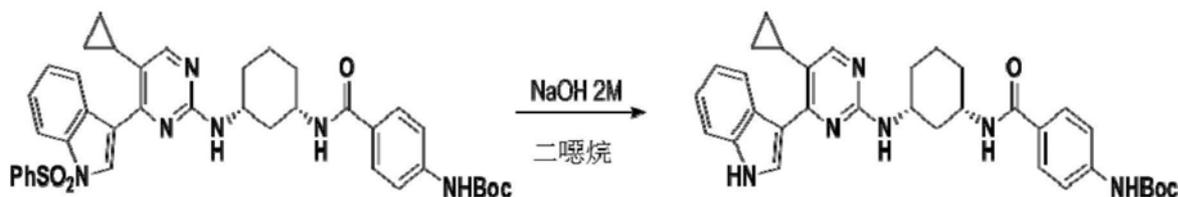


[0650] 将(1R, 3S)-N¹-(5-环丙基-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基)环己烷-

1,3-二胺 (457mg, 0.937mmol) 和4-(叔丁氧羰基氨基) 苯甲酸 (245mg, 1.031mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液用HBTU (533mg, 1.406mmol) 和DIPEA (245uL, 1.406mmol) 处理。将所得混合物在室温下搅拌过夜并且用EtOAc (50mL) 和饱和的NaHCO₃ (20mL) 稀释。将各层分离并且将水层用EtOAc (2x 30mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且蒸发至干燥留下呈黄色固体的标题化合物 (662mg, 0.936mmol, 100%), 该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0651] 叔丁基4-((1S,3R)-3-(5-环丙基-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基氨基甲酰基) 苯氨基甲酸酯

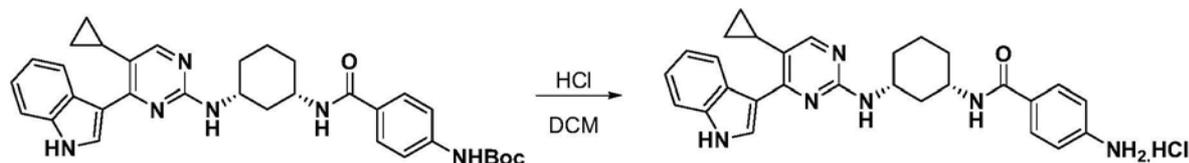
[0652]



[0653] 将叔丁基4-((1S,3R)-3-(5-环丙基-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基氨基甲酰基) 苯氨基甲酸酯 (663mg, 0.938mmol) 在二噁烷 (10mL) 中的溶液用NaOH (7mL, 14mmol) 的2M溶液处理并且在70℃下加热1h。将冷却的混合物用MeTHF (20mL) 稀释并且将有机层分离。将水层用MeTHF (3x 20mL) 萃取并且将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且蒸发至干燥给出呈浅黄色固体的标题化合物 (531mg, 0.937mmol, 99.9%), 该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0654] 4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-环丙基-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基) 苯甲酰胺.HCl

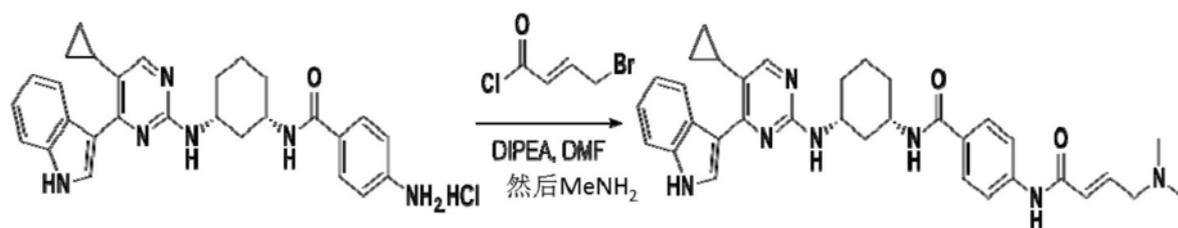
[0655]



[0656] 将叔丁基4-((1S,3R)-3-(5-环丙基-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基氨基甲酰基) 苯氨基甲酸酯 (531mg, 0.938mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液用HCl在二噁烷 (3.50mL, 14.0mmol) 中的4M溶液处理并且在室温下搅拌2h。将所得混合物蒸发至干燥并且给出呈白色固体的标题化合物 (471mg, 0.938mmol, 100%), 该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0657] N-((1S,3R)-3-(5-环丙基-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基)-4-((E)-4-(二甲基氨基) 丁-2-烯酰胺) 苯甲酰胺

[0658]



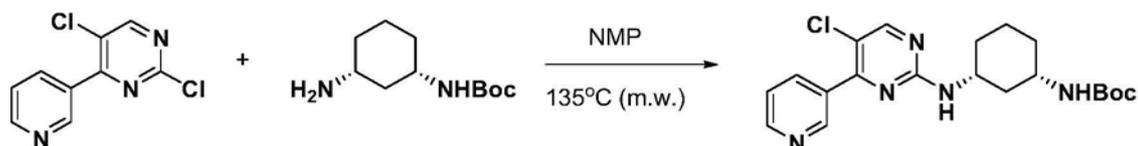
[0659] 将4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-环丙基-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基)

苯甲酰胺.HCl (471mg, 0.936mmol) 和DIPEA (4.68mmol) 在4:1NMP/THF (25mL) 中的冷(-60°C) 溶液用(E)-4-溴代丁-2-烯酰氯在DCM (2.7mL, 0.796mmol) 中的54.2mg/mL溶液处理。将所得混合物在-60°C下搅拌1h之后添加二甲胺在THF (2.8mL, 5.62mmol) 中的2M溶液。将所得混合物加温至室温, 之后蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈, H₂O/ACN+0.1% HCO₂H 0至30%梯度) 进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈白色固体标题化合物(102mg, 0.176mmol, 19%)。¹H NMR (500MHz, d₆-DMSO) δ 11.63 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.68 (brs, 1H), 8.29 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.19 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.81-6.72 (m, 2H), 6.29 (dt, 1H), 3.94 (brs, 2H), 3.05 (dd, J=5.9, 1.3Hz, 2H), 2.21-2.17 (m, 7H), 2.05-1.77 (m, 4H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 2H), 0.97-0.95 (m, 2H), 0.59 (brs, 2H); MS (m/z): 578.76 [M+1]⁺。

[0660] 实例11. N-((1S, 3R)-3-(5-氯-4-(吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基)-4-((E)-4-(二甲基氨基) 丁-2-烯酰胺) 苯甲酰胺 (化合物116)

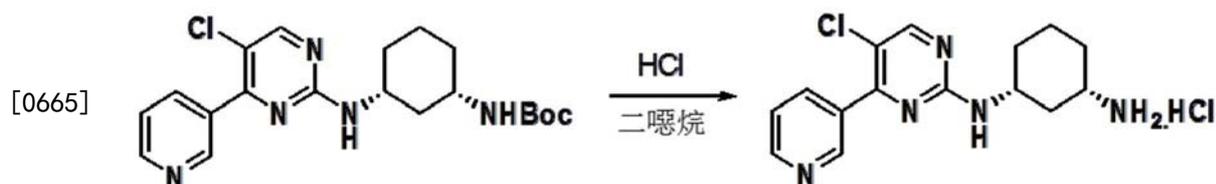
[0661] 叔丁基(1S, 3R)-3-(5-氯-4-(吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基氨基甲酸酯

[0662]



[0663] 将2,5-二氯-4-(吡啶-3-基) 嘧啶(173mg, 0.0.764mmol), 叔丁基(1S, 3R)-3-氨基环己基氨基甲酸酯(182mg, 0.849mmol) 和DIPEA (0.16mL, 0.892mmol) 在NMP 7.1mL 在135°C (微波) 加热持续60min。将冷却的混合物用稀释EtOAc (30mL), 用H₂O (10mL), 盐水(10mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/EtOAc 0至70%梯度) 进行纯化并且给出呈浅黄色泡沫的标题化合物(185mg, 0.458mmol, 54%)。

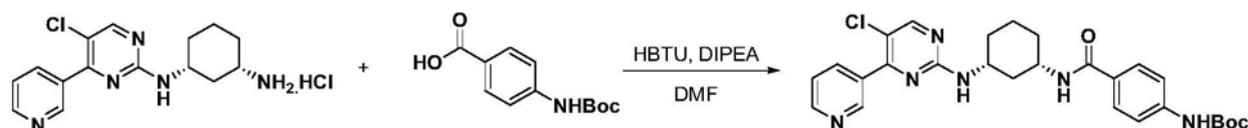
[0664] (1R, 3S)-N¹-(5-氯-4-(吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 环己烷-1, 3-二胺.HCl



[0666] 将叔丁基(1S, 3R)-3-(5-氯-4-(吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基氨基甲酸酯(210mg, 0.520mmol) 在DCM (2.6mL) 中的溶液用HCl在二噁烷(1.3mL, 5.130mmol) 中的4M溶液处理并且在室温下搅拌2h。将所得混合物蒸发至干燥并且给出呈浅黄色固体的标题化合物(177mg, 0.520mmol, 100%), 该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0667] 叔丁基4-((1S, 3R)-3-(5-氯-4-(吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基氨基甲酰基) 苯氨基甲酸酯

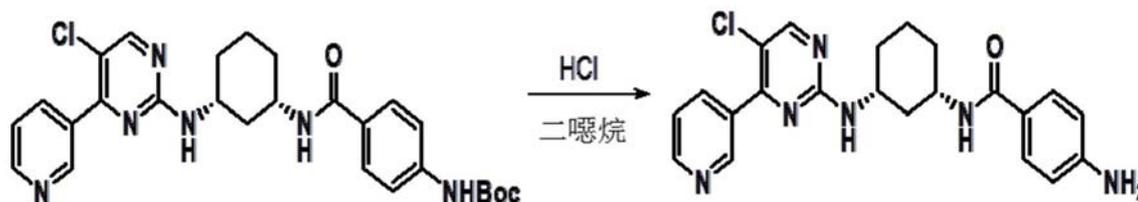
[0668]



[0669] 将(1R, 3S)-N¹-(5-氯-4-(吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 环己烷-1, 3-二胺.HCl (297mg,

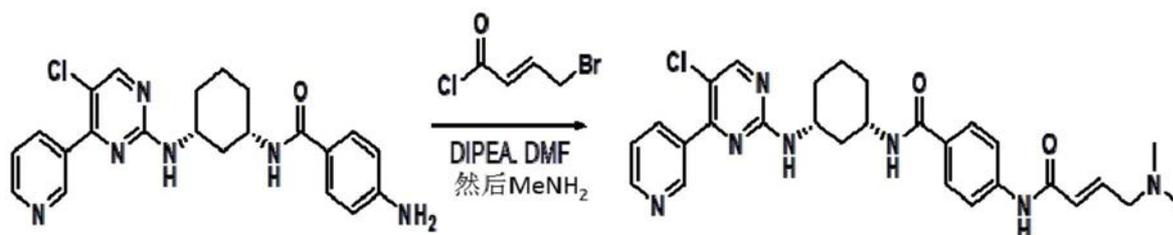
0.783mmol) 和4-(叔丁氧羰基氨基) 苯甲酸 (149mg, 0.626mmol) 在DMF (5.2mL) 中的溶液用HBTU (297mg, 0.783mmol) 和DIPEA (2.087mmol) 处理。将所得混合物在室温下搅拌过夜并且用EtOAc (30mL) 和饱和的NaHCO₃ (15mL) 稀释。将各层分离并且将水层用EtOAc (2x 30mL) 萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法 (DCM/EtOAc 0至100%梯度) 进行纯化并且给出呈浅黄色固体的标题化合物 (227mg, 0.434mmol, 83%)。

[0670] 4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基) 苯甲酰胺
[0671]



[0672] 将叔丁基4-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基氨基甲酰基) 苯氨基甲酸酯 (166mg, 0.317mmol) 在DCM (3.2mL) 中的溶液用HCl在二噁烷 (0.79mL, 3.17mmol) 中的4M溶液处理并且在室温下搅拌16h。将所得混合物蒸发至干燥并且用EtOAc (20mL) 和饱和的NaHCO₃ (10mL) 稀释。将各层分离并且将水层用EtOAc (3x 15mL) 萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤并且蒸发至干燥给出呈白色固体的标题化合物 (134mg, 0.317mmol, 100%), 该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0673] N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基)-4-((E)-4-(二甲基氨基) 丁-2-烯酰胺) 苯甲酰胺
[0674]

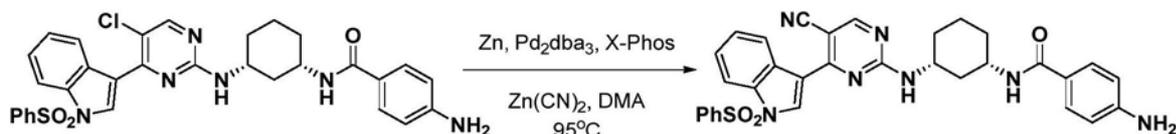


[0675] 将4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基) 苯甲酰胺 (125mg, 0.296mmol) 和DIPEA (0.887mmol) 在3:1NMP/THF (9.0mL) 中的冷 (-60°C) 溶液用 (E)-4-溴代丁-2-烯酰氯在DCM (1.04mL, 0.310mmol) 中的54.2mg/mL溶液处理。将所得混合物在-60°C下搅拌30min, 之后添加二甲胺在THF (1.8mL, 3.55mmol) 中的2M溶液。将所得混合物加温至室温, 之后蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法 (C₁₈, H₂O/ACN+0.1% HCO₂H 0至100%梯度) 进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈白色固体的标题化合物 (40mg, 0.075mmol, 25%)。¹H NMR (500MHz, d₆-DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.69 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.18 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.80 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.68 (br s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 6.75 (dt, J=15.2, 5.9Hz, 1H), 6.28 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.06 (d, J=5.4Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.91 (d, J=10.4Hz, 1H), 1.79 (t, J=10.9Hz, 2H), 1.37 (dd, J=23.7, 11.9Hz, 2H), 1.24 (dt, J=41.9, 20.1Hz, 2H); MS (m/z): 534.59 [M+1]⁺。

[0676] 实例12.N-((1S,3R)-3-(5-氰基-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)-4-(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺(化合物117)

[0677] 4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氰基-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺

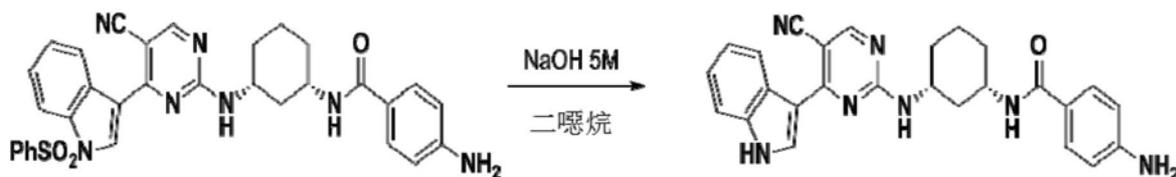
[0678]



[0679] 将4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺(如在实例1中制备的)(222mg,0.369mmol)在DMA(4mL)中的脱气溶液用Zn(2.4mg,0.04mmol)、Pd₂dba₃(33.8mg,0.04mmol)、X-Phos(35.2mg,0.07mmol)以及Zn(CN)₂(26.0mg,0.22mmol)在DMA(3mL)中的预混合并脱气的溶液处理并且在95°C下加热18h。将冷却的混合物用EtOAc(40mL)稀释,用H₂O(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/EtOAc 0至70%梯度)进行纯化并且给出呈浅黄色固体的标题化合物(113mg,0.191mmol,52%)。

[0680] 4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氰基-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺

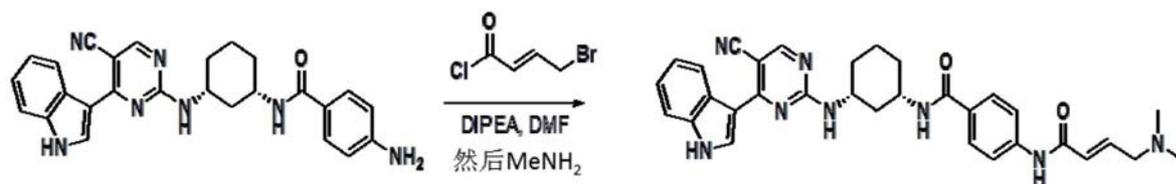
[0681]



[0682] 将4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氰基-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺(33mg,0.0549mmol)在二噁烷(3.8mL)中的溶液用NaOH(0.275mmol)的5M溶液处理并且在50°C下加热43h。将冷却的混合物用HCl的1M溶液处理直至达到pH 3并且将混合物蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1% HCO₂H 80%至100%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈白色固体的标题化合物(48mg,0.106mmol,55%)。

[0683] N-((1S,3R)-3-(5-氰基-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)-4-((E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺

[0684]

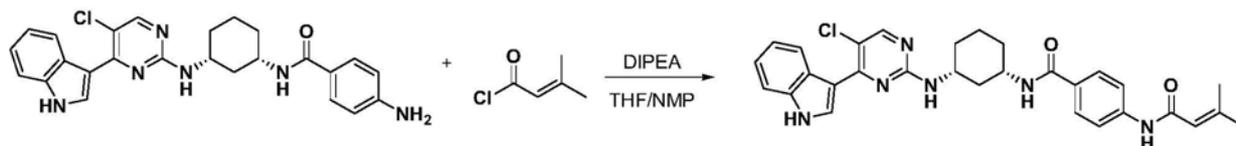


[0685] 将4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氰基-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺(50.6mg,0.112mmol)和DIPEA(0.336mmol)在3:1NMP/THF(4.0mL)中的冷(-60°C)溶液用(E)-4-溴代丁-2-烯酰氯在DCM(0.673mmol)中的54.2mg/mL溶液处理。将所得混合物在-60°C下搅拌30min,之后添加二甲胺在THF(0.673mmol)中的2M溶液。将所得混合物加热

至室温,之后蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C_{18} , $H_2O/ACN+0.1\%HCO_2H$ 0至100%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈白色固体的标题化合物(47mg,0.083mmol,75%)。 1H NMR(500MHz, d_6 -DMSO)旋转异构体1 δ 12.00(br s,1H),10.25(d, $J=3.4$ Hz,1H),8.57(s,1H),8.55-8.41(m,2H),8.27-8.11(m,2H),7.81(d, $J=8.6$ Hz,2H),7.76-7.64(m,2H),7.52(dd, $J=12.5,8.1$ Hz,1H),7.32-7.15(m,2H),6.75(dt, $J=15.3,5.8$ Hz,1H),6.27(d, $J=15.3$ Hz,1H),4.12-3.76(m,2H),3.06(d, $J=5.7$ Hz,2H),2.24(d, $J=10.0$ Hz,1H),2.17(s,6H),2.04(d, $J=7.0$ Hz,1H),1.95-1.77(m,2H),1.58-1.38(m,2H),1.39-1.24(m,2H)。旋转异构体2 δ 11.96(br s,1H),10.25(d, $J=3.4$ Hz,1H),8.71(d, $J=8.2$ Hz,1H),8.65(s,1H),8.55-8.41(m,1H),8.27-8.11(m,2H),7.81(d, $J=8.6$ Hz,2H),7.76-7.64(m,2H),7.52(dd, $J=12.5,8.1$ Hz,1H),7.32-7.15(m,2H),6.75(dt, $J=15.3,5.8$ Hz,1H),6.27(d, $J=15.3$ Hz,1H),4.12-3.76(m,2H),3.06(d, $J=5.7$ Hz,2H),2.24(d, $J=10.0$ Hz,1H),2.17(s,6H),2.04(d, $J=7.0$ Hz,1H),1.95-1.77(m,2H),1.58-1.38(m,2H),1.39-1.24(m,2H);MS(m/z):563.64[M+] $^+$ 。

[0686] 实例13.N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基)-4-(3-甲基丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺(化合物118)

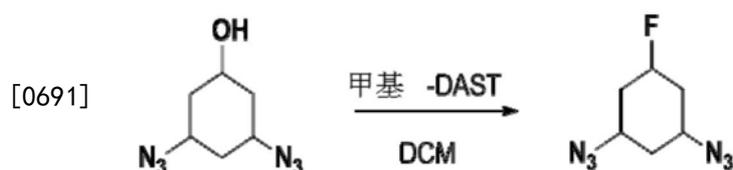
[0687]



[0688] 将如在实例1中制备的4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺(50.0mg,0.1085mmol)和DIPEA(0.325mmol)在7:1THF/NMP(4mL)的冷(-60 $^{\circ}C$)溶液用3,3-二甲基丙烯酰氯(0.114mmol)处理。在2h后在-60 $^{\circ}C$ 下,将混合物加热至室温并且蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C_{18} , $H_2O/ACN+0.1\%HCO_2H$ 70%至100%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈浅黄色固体的标题化合物(26.0mg,0.048mmol,44%)。 1H NMR(500MHz, d_6 -DMSO) δ 11.82(s,1H),10.01(s,1H),8.61(s,1H),8.46(s,1H),8.25(s,1H),8.19(d, $J=7.9$ Hz,1H),7.79(d, $J=8.7$ Hz,2H),7.67(d, $J=8.7$ Hz,2H),7.48(d, $J=8.6$ Hz,1H),7.29(d, $J=8.0$ Hz,1H),7.21(s,2H),5.87(s,1H),4.11(d, $J=4.7$ Hz,1H),3.94(br s,1H),3.17(d, $J=4.3$ Hz,2H),2.21(d, $J=40.8$ Hz,1H),2.16(s,3H),2.04-1.97(m,1H),1.87(s,3H),1.50-1.37(m,2H),1.37-1.20(m,2H);MS(m/z):543.61[M+] $^+$ 。

[0689] 实例14.(+/-)-N-(3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)-5-氟环己基)-4-(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(化合物119)

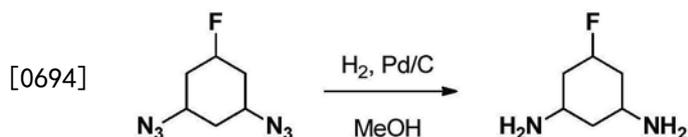
[0690] (+/-)-1,3-二叠氮基-5-氟环己烷



[0692] 将(+/-)-3,5-二叠氮基环己醇(遵循New J.Chem.,2005,29,1152-1158制备)在DCM(30mL)中的冷(-78 $^{\circ}C$)溶液用Me-DAST(2.74mmol)滴加处理并且在此温度下搅拌18h。添

加饱和的NaHCO₃溶液(10mL),将各层分离并且将水层用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(Hex/Et₂O 0至5%梯度)进行纯化并且给出呈无色油的标题化合物(141mg,0.349mmol,35%)。

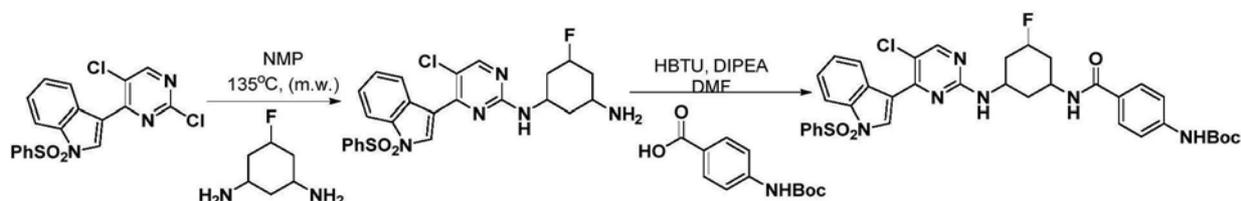
[0693] (+/-)-5-氟环己烷-1,3-二胺



[0695] 将(+/-)-1,3-二叠氮基-5-氟环己烷(141mg,0.777mmol)在MeOH(5mL)中的脱气溶液用10%Pd/C(81mg,0.08mmol)处理并且在H₂(1atm)下搅拌5h。将所得混合物经硅藻土®(MeOH)过滤并且将滤液蒸发至干燥给出呈米黄色固体的标题化合物(77mg,0.583mmol,76%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0696] (+/-)-叔丁基4-(3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)-5-氟环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯

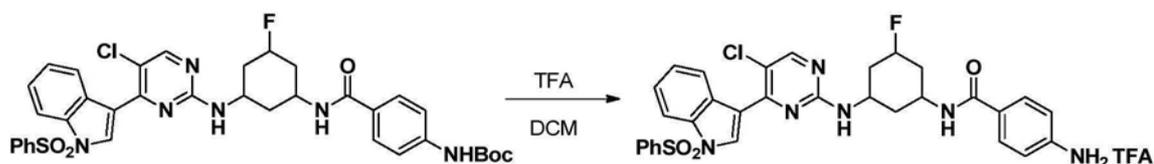
[0697]



[0698] 将3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡啶(180mg,0.45mmol)、(+/-)-5-氟环己烷-1,3-二胺(77mg,0.58mmol)以及DIPEA(3.54mmol)在NMP(3mL)中的溶液在135°C下(微波)加热25min。然后将冷却的混合物用4-(叔丁氧羰基氨基)苯甲酸(93mg,0.45mmol)、HBTU(338mg,0.89mmol)以及DIPEA(0.23mL,1.34mmol)处理。将所得混合物在室温下搅拌过夜并且然后用EtOAc(30mL)和饱和的NaHCO₃(10mL)稀释。将各层分离并且将水层用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(Hex/EtOAc 0至100%梯度)进行纯化并且给出呈浅棕色固体的标题化合物(198mg,0.275mmol,62%)。

[0699] (+/-)-4-氨基-N-(3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)-5-氟环己基)苯甲酰胺.TFA

[0700]

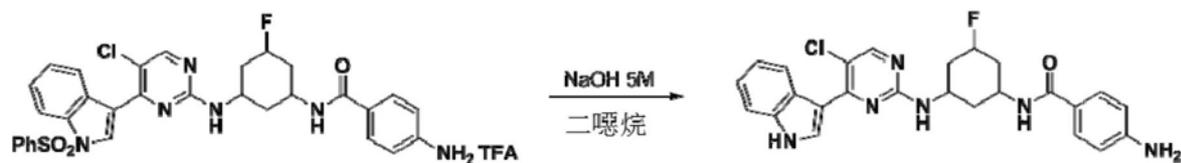


[0701] 将(+/-)-叔丁基4-(3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)-5-氟环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯(198mg,0.28mmol)在DCM(1.2mL)中的溶液用TFA(2.75mmol)处理并且在室温下搅拌2h。将混合物蒸发至干燥并且给出呈浅黄色固体的标题化合物(205mg,0.28mmol,100%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0702] (+/-)-4-氨基-N-(3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)-5-氟环己基)苯

甲酰胺

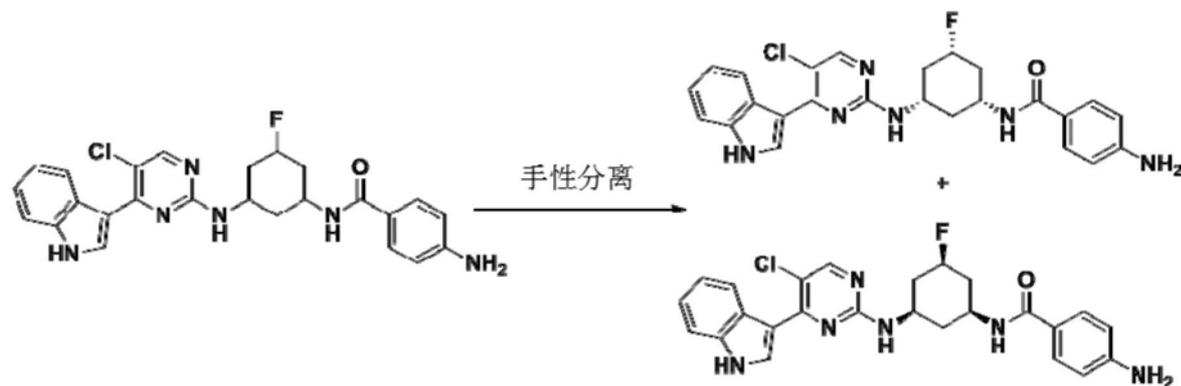
[0703]



[0704] 将(+/-)-4-氨基-N-(3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-咪唑-3-基)吡啶-2-基氨基)-5-氟环己基)苯甲酰胺.TFA (256mg, 0.36mmol) 在二噁烷 (2.4mL) 中的溶液用NaOH在H₂O (1.43mL, 7.15mmol) 中的5M溶液处理并且在75℃下加热过夜。将冷却的混合物蒸发至干燥并且将所得的固体悬浮于H₂O (2mL) 中并且过滤。将固体用H₂O (2x 2ml) 洗涤并且在高真空下干燥给出呈白色固体的标题化合物 (96mg, 0.208mmol, 58%), 该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0705] 4-氨基-N-((1R,3S,5S)-3-(5-氯-4-(1H-咪唑-3-基)吡啶-2-基氨基)-5-氟环己基)苯甲酰胺

[0706]



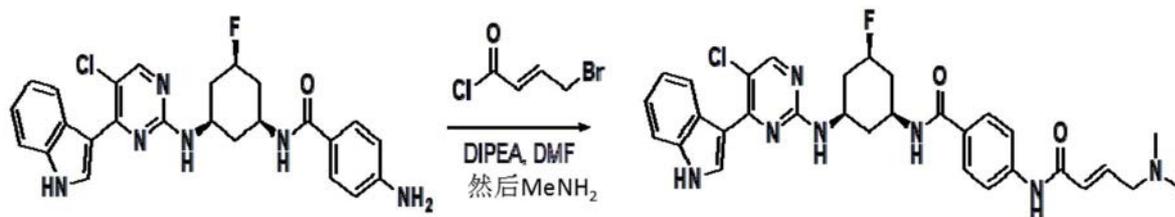
[0707] 将(+/-)-4-氨基-N-(3-(5-氯-4-(1H-咪唑-3-基)吡啶-2-基氨基)-5-氟环己基)苯甲酰胺 (76mg, 0.165mmol) 的两种对映体使用制备型手性HPLC (ChiralPak IB, 5 μ m, 20x 250mm; Hex/MeOH/DCM 70:15:15) 进行分离并且给出呈白色固体的标题化合物 (21.9mg, 0.047, 29%)。

[0708] (+/-)-N-((1R,3S,5S)-3-(5-氯-4-(1H-咪唑-3-基)吡啶-2-基氨基)-5-氟环己基)-4-((E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺 (化合物119)

[0709] 使用在此在实例15中描述的方法制备化合物119, 除了用(+/-)-4-氨基-N-(3-(5-氯-4-(1H-咪唑-3-基)吡啶-2-基氨基)-5-氟环己基)苯甲酰胺替换4-氨基-N-((1S,3R,5R)-3-(5-氯-4-(1H-咪唑-3-基)吡啶-2-基氨基)-5-氟环己基)苯甲酰胺。

[0710] 实例15.N-((1S,3R,5R)-3-(5-氯-4-(1H-咪唑-3-基)吡啶-2-基氨基)-5-氟环己基)-4-((E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺 (化合物120)

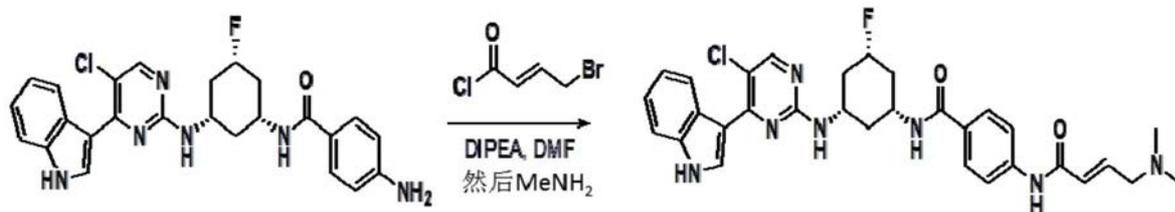
[0711]



[0712] 将如在实例14中制备的4-氨基-N-((1S,3R,5R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)-5-氟环己基)苯甲酰胺(51mg,0.106mmol)和DIPEA(0.139mmol)在1:3NMP/THF(4.3mL)中的冷(-60℃)下溶液用(E)-4-溴代丁-2-烯酰氯在DCM(0.032mmol)中的54.2mg/mL溶液处理。将所得混合物在-60℃下搅拌40min,之后添加二甲胺在THF(0.319mmol)中的2M溶液。将所得混合物加温至室温,之后蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1%HCO₂H 5%至60%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈白色固体的标题化合物(4.6mg,0.0078mmol,24%)。¹H NMR(500MHz,d₆-DMSO)δ11.91(s,1H),10.32(s,1H),8.47(s,1H),8.44-8.37(m,1H),8.34(d,J=8.0Hz,1H),8.28(s,1H),7.82(d,J=8.7Hz,2H),7.72(d,J=8.6Hz,2H),7.49(d,J=8.6Hz,1H),7.42(d,J=7.9Hz,1H),7.30-7.12(m,2H),6.75(dt,J=15.3,5.9Hz,1H),6.29(d,J=15.4Hz,1H),4.80(dm,J=48.2Hz,1H),4.15-3.89(m,2H),3.06(d,J=5.4Hz,2H),2.49-2.35(m,2H),2.35-2.27(m,1H),2.17(s,6H),1.57(dd,J=21.9,10.9Hz,2H),1.49-1.35(m,1H);MS(m/z):590.61[M+1]⁺。

[0713] 实例16.N-((1R,3S,5S)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)-5-氟环己基)-4-((E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺(化合物173)

[0714]



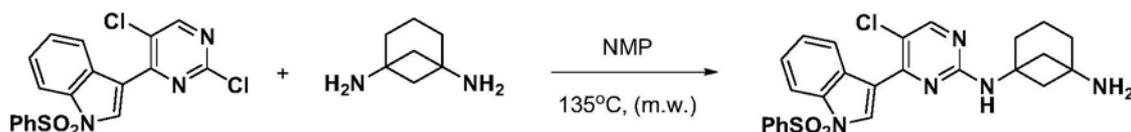
[0715] 将如在实例14中制备的4-氨基-N-((1R,3S,5S)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)-5-氟环己基)苯甲酰胺(20.0mg,0.042mmol)和DIPEA(0.125mmol)在1:3NMP/THF(1.6mL)中的冷(-60℃)溶液用(E)-4-溴代丁-2-烯酰氯在DCM(0.044mmol)中的54.2mg/mL溶液处理。将所得混合物在-60℃下搅拌40min,之后添加二甲胺在THF(0.125mmol)中的2M溶液。将所得混合物加温至室温,之后蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1%HCO₂H 5%至60%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈白色固体的标题化合物(3.6mg,0.006mmol,55%)。¹H NMR(500MHz,d₆-DMSO)δ11.91(s,1H),10.32(s,1H),8.47(s,1H),8.44-8.37(m,1H),8.34(d,J=8.0Hz,1H),8.28(s,1H),7.82(d,J=8.7Hz,2H),7.72(d,J=8.6Hz,2H),7.49(d,J=8.6Hz,1H),7.42(d,J=7.9Hz,1H),7.30-7.12(m,2H),6.75(dt,J=15.3,5.9Hz,1H),6.29(d,J=15.4Hz,1H),4.80(dm,J=48.2Hz,1H),4.15-3.89(m,2H),3.06(d,J=5.4Hz,2H),2.49-2.35(m,2H),2.35-2.27(m,1H),2.17(s,6H),1.57(dd,J=21.9,10.9Hz,2H),1.49-1.35(m,1H);MS(m/z):590.61[M+1]⁺。

[0716] 实例17.(E)-N-(5-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)二环[3.1.1]庚烷-

1-基)-4-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺(化合物121)

[0717] N^1 -(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基)二环[3.1.1]庚烷-1,5-二胺

[0718]



[0719] 将3-(2,5-二氯咪啉-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡啶(300mg,0.742mmol)、二环[3.1.1]庚烷-1,5-二胺(如在W0 2006012395中制备的)(120mg,0.951mmol)以及DIPEA(0.816mmol)在NMP(5mL)中的溶液在135℃下(微波)加热2h。将冷却的混合物用EtOAc(30mL)稀释,用H₂O(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/MeOH 0至20%梯度)进行纯化并且给出呈黄色泡沫的标题化合物(202mg,0.409mmol,55%)。

[0720] 叔丁基4-(5-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)二环[3.1.1]庚烷-1-基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯

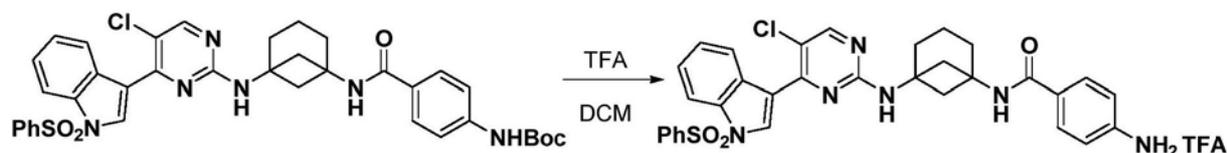
[0721]



[0722] 将 N^1 -(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基)二环[3.1.1]庚烷-1,5-二胺(202mg,0.409mmol)和4-(叔丁氧羰基氨基)苯甲酸(116mg,0.491mmol)在DMF(5.0mL)中的溶液用HBTU(233mg,0.613mmol)和DIPEA(0.818mmol)处理。将所得混合物在室温下搅拌过夜并且用EtOAc(30mL)和饱和的NaHCO₃(15mL)稀释。将各层分离并且将水层用EtOAc(2x 30mL)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥给出呈棕色油的标题化合物(291mg,0.408mmol,100%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0723] 4-氨基-N-(5-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)二环[3.1.1]庚烷-1-基)苯甲酰胺.TFA

[0724]



[0725] 将叔丁基4-(5-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)二环[3.1.1]庚烷-1-基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯(291mg,0.408mmol)在DCM(4mL)中的溶液用TFA(1.56mL,20.4mmol)处理并且在室温下搅拌1h。将混合物蒸发至干燥并且给出呈浅黄色油的标题化合物(250mg,0.408mmol,100%)。

[0726] 4-氨基-N-(5-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)二环[3.1.1]庚烷-1-基)苯甲酰胺

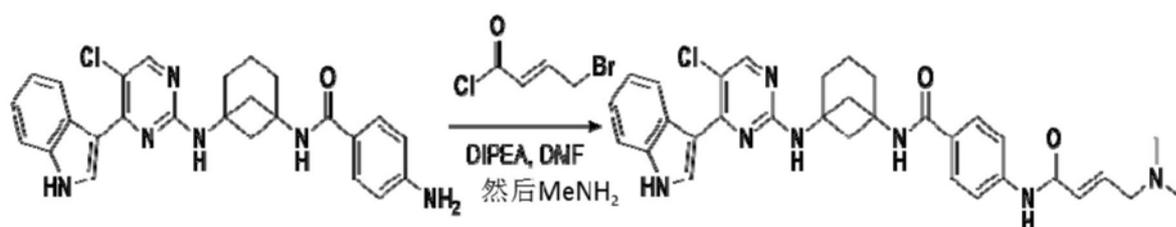
[0727]



[0728] 将4-氨基-N-(5-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)二环[3.1.1]庚烷-1-基)苯甲酰胺.TFA (250mg, 0.408mmol) 在二噁烷(10mL)中的溶液用NaOH (6.0mL, 6.0mmol) 的1M溶液处理并且在75℃下加热1h。将冷却的混合物用Me-THF (30mL) 稀释并且将有机层用H₂O (10mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并且蒸发至干燥给出呈乳色固体的标题化合物 (193mg, 0.408mmol, 100%), 该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0729] (E)-N-(5-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)二环[3.1.1]庚烷-1-基)-4-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺

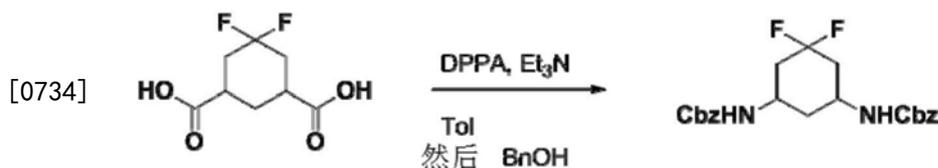
[0730]



[0731] 将4-氨基-N-(5-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)二环[3.1.1]庚烷-1-基)苯甲酰胺 (75mg, 0.1586mmol) 和DIPEA (0.476mmol) 在1:5NMP/THF (10mL) 中的冷(-60℃)溶液用(E)-4-溴代丁-2-烯酰氯在DCM (0.143mmol) 中的54.2mg/mL溶液处理。将所得混合物在-60℃下搅拌2h, 之后添加二甲胺在THF (0.951mmol) 中的2M溶液。将所得混合物加温至室温, 之后蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈, H₂O/ACN+0.1% HCO₂H 5%至60%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈黄色固体的标题化合物 (41mg, 0.070mmol, 44%)。¹H NMR (500MHz, d₆-DMSO) δ 11.81 (d, J=2.7Hz, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.58 (brs, 1H), 8.45-8.31 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 2H), 6.75 (dt, J=15.4, 5.9Hz, 1H), 6.27 (dt, J=15.3, 1.6Hz, 1H), 3.05 (dd, J=5.9, 1.4Hz, 2H), 2.41 (d, J=7.7Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.06 (brs, 2H), 1.95 (brs, 2H), 1.87 (brs, 2H); MS (m/z): 584.67 [M+1]⁺。

[0732] 实例18. (+/-)-N-(5-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)-3,3-二氟环己基)-4-((E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺(化合物122)以及立体异构体139和174

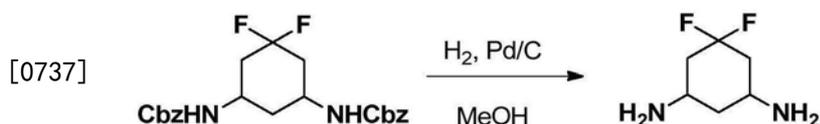
[0733] (+/-)-二苄基-5,5-二氟环己烷-1,3-二基二氨基甲酸酯



[0735] 将(+/-)-5,5-二氟环己烷-1,3-二甲酸(如在WO 2011005608中制备的) (454mg,

2.18mmol) 在甲苯 (10mL) 中的溶液用Et₃N (4.80mmol) 和DPPA (4.36mmol) 处理并且在110°C 下加热1h。将该溶液冷却至80°C 下并且用Et₃N (4.80mmol) 和BnOH (4.80mmol) 处理并且在此温度下搅拌过夜。将冷却的混合物用EtOAc (50mL) 和H₂O (20mL) 稀释。将各层分离并且将水层用EtOAc (3x 20mL) 萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并且蒸发至干燥。将残留物用Hex (10mL) 随后Et₂O (5mL) 研磨并且将固体过滤并且用Hex洗涤以给出呈乳色固体的标题化合物 (694mg, 1.66mmol, 76%), 该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

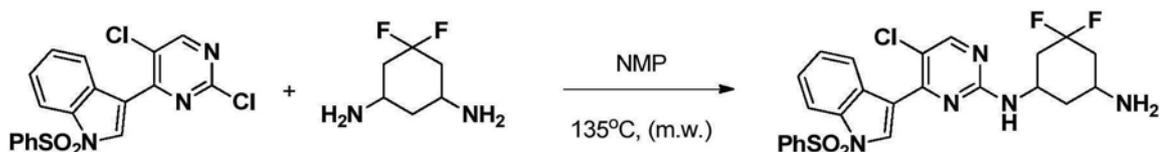
[0736] (+/-)-5,5-二氟环己烷-1,3-二胺



[0738] 将(+/-)-二苄基-5,5-二氟环己烷-1,3-二基二氨基甲酸酯 (694mg, 1.66mmol) 在 MeOH (100mL) 中的脱气溶液用10%Pd/C (100mg) 处理并且在H₂ (1atm) 搅拌5h。将所得混合物经硅藻土® (MeOH) 过滤并且将滤液蒸发至干燥给出呈无色油的标题化合物 (249mg, 1.66mmol, 100%), 该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0739] (+/-)-N¹-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)-5,5-二氟环己烷-1,3-二胺

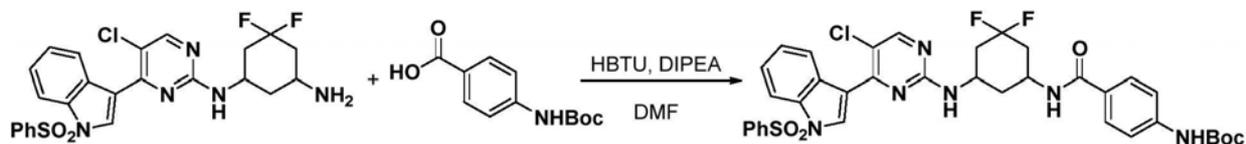
[0740]



[0741] 将3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡啶 (560mg, 1.380mmol)、(+/-)-5,5-二氟环己烷-1,3-二胺 (249mg, 1.658mmol) 以及DIPEA (1.518mmol) 在NMP (15mL) 中的溶液在135°C 下(微波) 加热40min。将冷却的混合物用EtOAc (50mL) 稀释, 用H₂O (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法 (DCM/MeOH 0至20%梯度) 进行纯化并且给出呈黄色泡沫的标题化合物 (192mg, 0.371mmol, 27%)。

[0742] (+/-)-叔丁基4-(5-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基)-3,3-二氟环己基氨基甲酰基) 苯氨基甲酸酯

[0743]

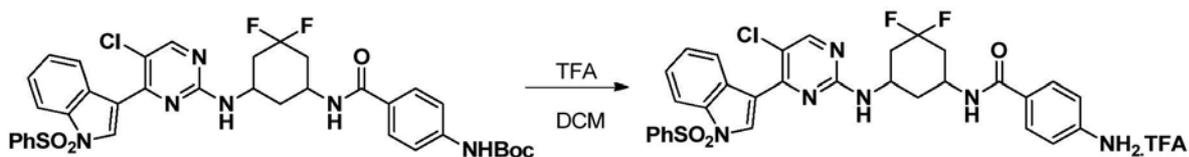


[0744] 将(+/-)-N¹-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)-5,5-二氟环己烷-1,3-二胺 (192mg, 0.370mmol) 和4-(叔丁氧羰基氨基) 苯甲酸 (105mg, 0.444mmol) 在DMF (6.0mL) 中的溶液用HBTU (211mg, 0.555mmol) 和DIPEA (0.740mmol) 处理。将所得混合物在室温下搅拌过夜并且用EtOAc (30mL) 和饱和的NaHCO₃ (15mL) 稀释。将各层分离并且将水层用EtOAc (2x 30mL) 萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并且蒸发至干燥给出呈棕色油的标题化合物 (272mg, 0.370mmol, 100%), 该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0745] (+/-)-4-氨基-N-(5-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基)-

3,3-二氟环己基) 苯甲酰胺.TFA

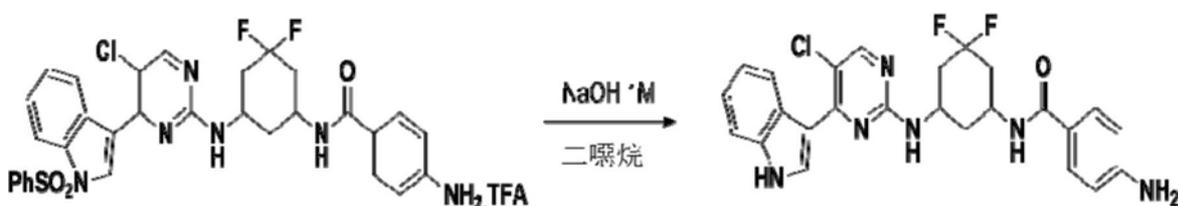
[0746]



[0747] 将(+/-)-叔丁基4-(5-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基) 咪唑-2-基氨基)-3,3-二氟环己基氨基甲酰基) 苯氨基甲酸酯(272mg,0.370mmol)在DCM(4mL)中的溶液用TFA(1.45mL,19.0mmol)处理并且在室温下搅拌2h。将所得混合物蒸发至干燥并且给出呈浅棕色油的标题化合物(235mg,0.370mmol,100%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0748] (+/-)-4-氨基-N-(5-(5-氯-4-(1H-吡咯-3-基) 咪唑-2-基氨基)-3,3-二氟环己基) 苯甲酰胺

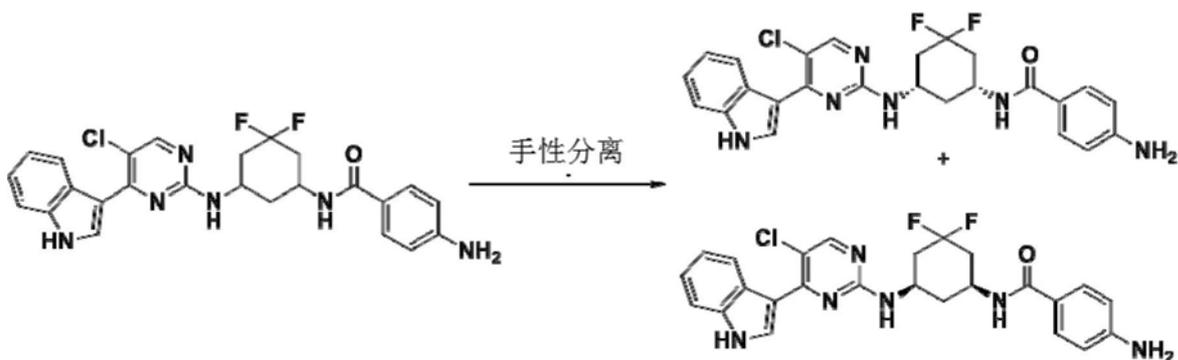
[0749]



[0750] 将(+/-)-4-氨基-N-(5-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基) 咪唑-2-基氨基)-3,3-二氟环己基) 苯甲酰胺.TFA(235mg,0.370mmol)在二噁烷(10mL)中的溶液用NaOH在H₂O(6.0mL,6.0mmol)中的1M溶液处理并且在75℃下加热2h。将挥发物通过蒸发除去并且将水层用MeTHF(30mL)萃取。将有机层用H₂O(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥给出呈黄色固体的标题化合物(157mg,0.316mmol,85%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0751] 4-氨基-N-((1R,5S)-5-(5-氯-4-(1H-吡咯-3-基) 咪唑-2-基氨基)-3,3-二氟环己基) 苯甲酰胺

[0752]

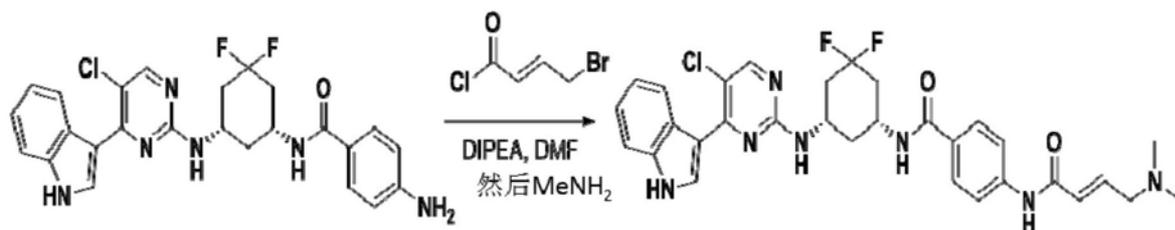


[0753] 将(+/-)-4-氨基-N-(5-(5-氯-4-(1H-吡咯-3-基) 咪唑-2-基氨基)-3,3-二氟环己基) 苯甲酰胺(62mg,0.125mmol)的两种对映体使用制备型手性HPLC(ChiralPak IB,5μm,20x250mm;Hex/MeOH/DCM 64:18:18)进行分离并且给出呈白色固体的标题化合物(19.1mg,0.038,31%)。

[0754] N-((1R,5S)-5-(5-氯-4-(1H-吡咯-3-基) 咪唑-2-基氨基)-3,3-二氟环己基)-4-

(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(化合物174)

[0755]

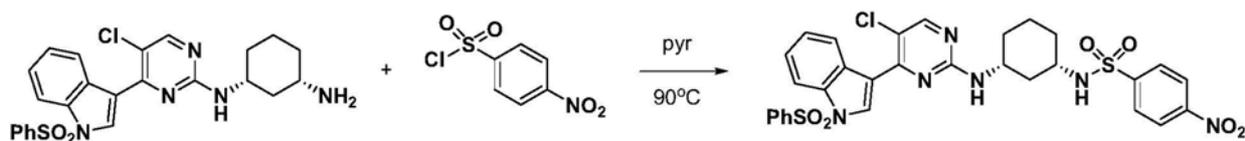


[0756] 将4-氨基-N-((1R,5S)-5-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)-3,3-二氟环己基)苯甲酰胺(19.1mg,0.038mmol)和DIPEA(0.124mmol)在1:5NMP/THF(4mL)中的冷(-60℃)溶液用(E)-4-溴代丁-2-烯酰氯在DCM(0.0370mmol)中的54.2mg/mL溶液处理。将所得混合物在-60℃下搅拌2h,之后添加二甲胺在THF(0.247mmol)中的2M溶液。将所得混合物加温至室温,之后蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1%HCO₂H 5%至60%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈白色固体的标题化合物(12mg,0.020mmol,53%)。¹H NMR(500MHz,d₆-DMSO)δ11.86(brs,1H),10.27(s,1H),8.56(brs,1H),8.48(d,J=2.7Hz,1H),8.40(d,J=8.0Hz,1H),8.29(brs,1H),7.84-7.77(m,2H),7.72(d,J=8.9Hz,2H),7.47(dd,J=19.2,8.2Hz,2H),7.22-7.17(m,2H),6.75(dt,J=15.4,5.9Hz,1H),6.27(dt,J=15.4,1.6Hz,1H),4.20(brs,3H),3.05(dd,J=5.9,1.5Hz,2H),2.35(brs,1H),2.25(brs,1H),2.17(s,6H),2.03-1.88(m,2H),1.63(brs,1H);MS(m/z):608.32[M+1]⁺。化合物139以同样的方法制备。

[0757] 实例19. (E)-N-(4-(N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)氨磺酰)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(化合物123)

[0758] N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)-4-硝基苯磺酰胺

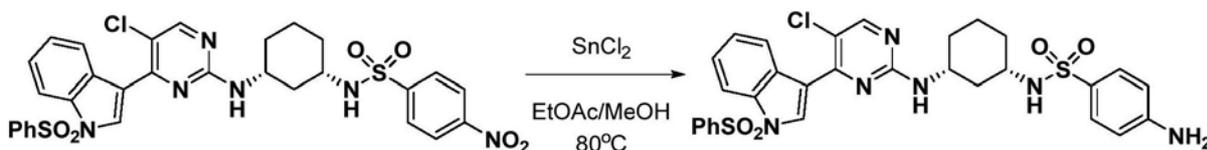
[0759]



[0760] 将如在实例1中制备的(1R,3S)-N1-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基)环己烷-1,3-二胺(150mg,0.289mmol)在pyr(2.2mL)中的溶液用4-硝基苯-1-磺酰氯(64mg,0.289mmol)处理并且在90℃下加热16h。将冷却的混合物蒸发至干燥并且将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/EtOAc 0至100%梯度)进行纯化并且给出呈黄色泡沫的标题化合物(147mg,0.220mmol,76%)。

[0761] 4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)苯磺酰胺

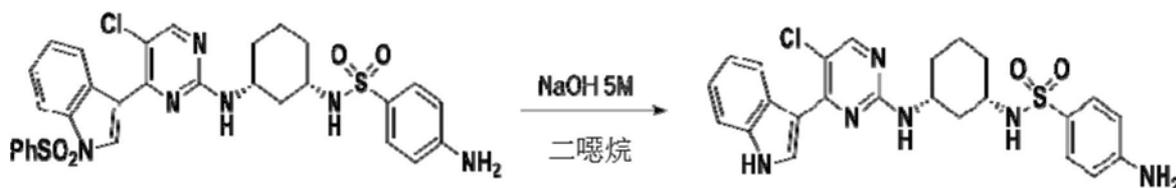
[0762]



[0763] 将N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)-4-硝基苯磺酰胺(147mg,0.223mmol)在5:1EtOAc/MeOH(4mL)中的溶液用SnCl₂·10H₂O(126mg,0.557mmol)处理并且在90℃下在密封管中加热4h。将冷却的混合物用饱和的NaHCO₃(10mL)稀释,然后在室温下搅拌20min并且将水层用4:1CHCl₃/IPA(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用H₂O(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,通过硅藻土®垫(4:1CHCl₃/IPA)过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/EtOAc 0至80%梯度)进行纯化并且给出呈无色油的标题化合物(109mg,0.171mmol,77%)。

[0764] 4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)苯磺酰胺

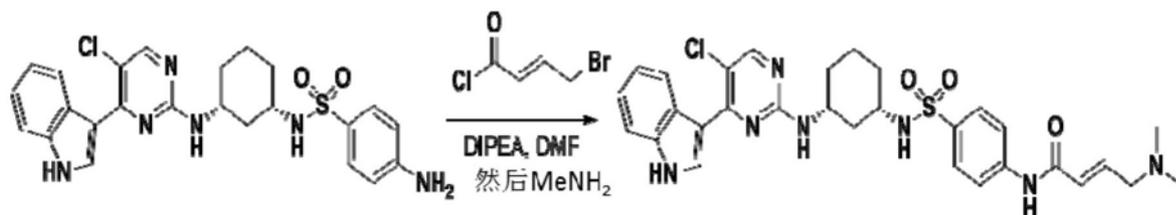
[0765]



[0766] 将4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)苯磺酰胺(109mg,0.171mmol)在二噁烷(3.4mL)中的溶液用NaOH在H₂O中的5M(0.855mmol)溶液处理并且在50℃下加热过夜。将冷却的混合物用HCl在H₂O中的1M溶液处理直至pH达到7,然后将混合物蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/MeOH 0至20%梯度)进行纯化并且给出呈浅黄色固体的标题化合物(50mg,0.101mmol,59%)。

[0767] (E)-N-(4-(N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)氨磺酰基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

[0768]

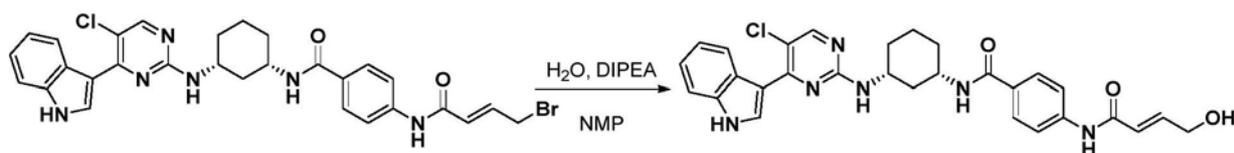


[0769] 将4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)苯磺酰胺(43mg,0.0865mmol)和DIPEA(0.260mmol)在1:3NMP/THF(4mL)中的冷(-60℃)溶液用(E)-4-溴代丁-2-烯酰氯在DCM(0.0908mmol)中的54.2mg/mL溶液处理。将所得混合物在-60℃下搅拌2h,之后添加二甲胺在THF(0.519mmol)中的2M溶液。将所得混合物加温至室温,之后蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1%HCO₂H 0至100%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈浅黄色固体标题化合物(11mg,0.018mmol,21%)。¹H NMR(500MHz,d₆-DMSO)δ11.82(s,1H),10.38(s,1H),8.69-8.52(m,1H),8.44(s,1H),8.35(s,1H),8.19(s,1H),7.79(ddt,J=44.8,36.5,18.1Hz,4H),7.64(s,1H),7.48(d,J=8.2Hz,1H),7.23-7.14(m,2H),7.12(d,J=7.6Hz,1H),6.77(dt,J=15.3,5.8Hz,1H),6.28(d,J=15.2Hz,1H),3.87-3.64(m,2H),3.06(d,J=4.4Hz,2H),2.49(s,5H),2.18(s,5H),2.03-1.78(m,3H),1.65(ddd,J=26.9,8.9,3.4Hz,2H),1.29-0.99(m,4H);MS(m/z):608.60[M+1]⁺。

[0770] 实例20.N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)-4-

(E)-4-羟基丁-2-烯酰胺) 苯甲酰胺 (化合物124)

[0771]



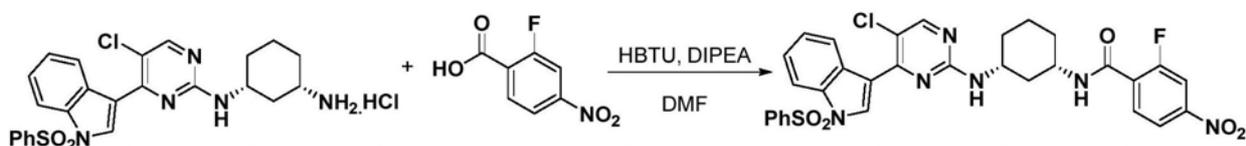
[0772] 将如在实例1中制备的4-((E)-4-溴代丁-2-烯酰胺)-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺(45mg,0.074mmol)和DIPEA(0.273mmol)在2:1NMP/H₂O(3mL)中的溶液在80℃下加热4h。将冷却的混合物蒸发至干燥并且将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1%HC0₂H 0至100%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈浅黄色固体标题化合物(7.5mg,0.014mmol,18%)。¹H NMR(500MHz,d₆-DMSO)δ11.83(s,1H),10.25(s,1H),8.60(br s,1H),8.46(s,1H),8.27-8.17(m,2H),7.81(d,J=8.8Hz,2H),7.71(d,J=8.8Hz,2H),7.49(d,J=9.1Hz,1H),7.30(d,J=8.0Hz,1H),7.24-7.15(m,2H),6.90(dt,J=15.3,3.6Hz,1H),6.35(dt,J=15.2,2.1Hz,1H),5.13(s,1H),4.18(s,2H),3.94(br s,2H),2.25-2.17(m,1H),2.07-1.95(m,1H),1.92-1.80(m,2H),1.50-1.37(m,2H),1.36-1.23(m,2H);MS(m/z):545.62[M+]⁺。

[0773] 实例21.N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)-4-((E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)-2-氟苯甲酰胺(化合物164)

[0774] N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)-2-氟-

[0775] 4-硝基苯甲酰胺

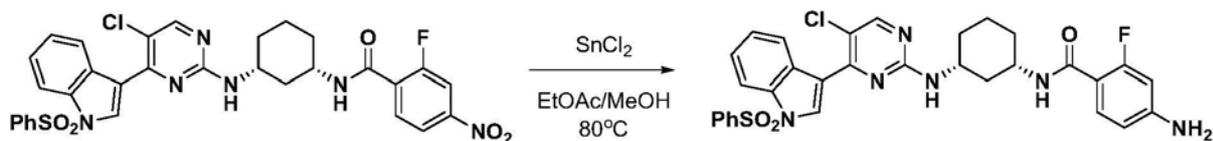
[0776]



[0777] 将如在实例1中制备的(1R,3S)-N1-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基)环己烷-1,3-二胺.HCl(150mg,0.29mmol)和2-氟-4-硝基苯甲酸(54mg,0.29mmol)在DCM(1.9mL)中的溶液用HBTU(219mg,0.58mmol)和DIPEA(0.870mmol)处理。将所得混合物在室温下搅拌过夜并且用EtOAc(30mL)和饱和的NaHCO₃(15mL)稀释。将各层分离并且将水层用EtOAc(2x 30mL)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/EtOAc 0至50%梯度)进行纯化并且给出呈米黄色固体的标题化合物(174mg,0.268mmol,93%)。

[0778] 4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)-2-氟苯甲酰胺

[0779]

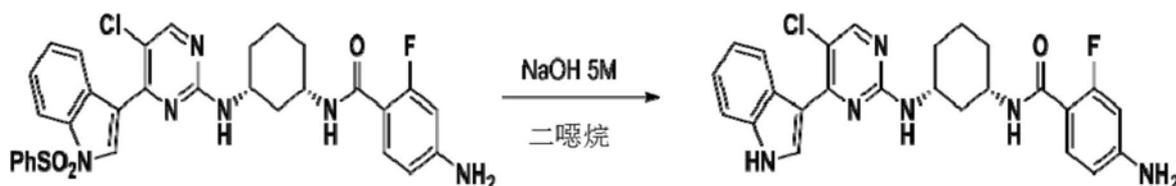


[0780] 将N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己

基)-2-氟-4-硝基苯甲酰胺(174mg,0.27mmol)在5:1EtOAc/MeOH(5mL)中的溶液用SnCl₂·10H₂O(151mg,0.67mmol)处理并且在80℃下在密封管中加热5h。将冷却的混合物用饱和的NaHCO₃(10mL)稀释,然后在室温下搅拌20min,随后用EtOAc(3x 30mL)萃取水层。将合并的有机层用H₂O(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并且蒸发至干燥给出呈浅黄色固体的标题化合物(147mg,0.237mmol,88%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0781] 4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)-2-氟苯甲酰胺

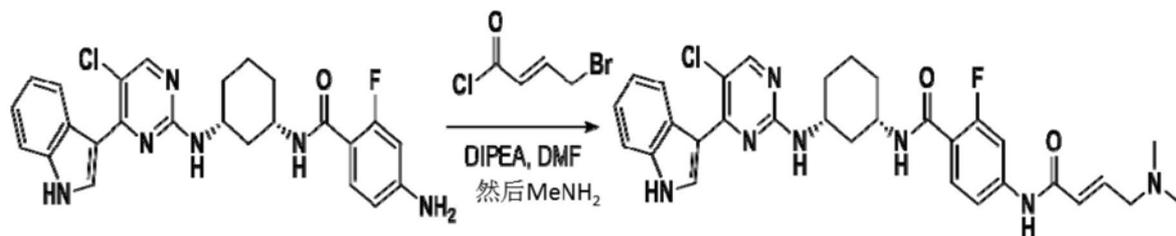
[0782]



[0783] 将4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)-2-氟苯甲酰胺(146mg,0.24mmol)在二噁烷(1.6mL)中的溶液用NaOH在H₂O中的(4.72mmol)5M溶液处理并且在75℃下加热过夜。将冷却的混合物用MeTHF(20mL)和H₂O(10mL)稀释。将各层分离并且将水层用MeTHF(3x 15mL)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/THF 0至60%梯度)进行纯化并且给出呈白色固体的标题化合物(98mg,0.205mmol,67%)。

[0784] N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)-4-((E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)-2-氟苯甲酰胺

[0785]



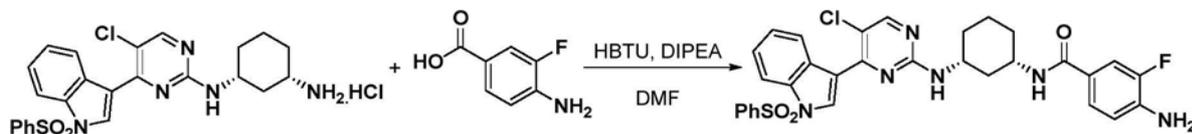
[0786] 将4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)-2-氟苯甲酰胺(98mg,0.205mmol)和DIPEA(0.614mmol)在1:2NMP/THF(8mL)中的冷(-60℃)溶液用(E)-4-溴代丁-2-烯酰氯在DCM(0.215mmol)中的54.2mg/mL溶液处理。将所得混合物在-60℃下搅拌2h,之后添加二甲胺在THF(0.614mmol)中的2M溶液。将所得混合物加温至室温,之后蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1% HCO₂H 0至60%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈浅白色固体的标题化合物(17mg,0.029mmol,14%)。¹H NMR(500MHz,d₆-DMSO)δ11.83(s,1H),10.41(s,1H),8.73-8.52(m,1H),8.47(d,J=2.8Hz,1H),8.25(s,J=14.8Hz,1H),8.10(d,J=7.2Hz,1H),7.72(dd,J=13.1,1.8Hz,1H),7.54(t,J=8.4Hz,1H),7.51-7.45(m,1H),7.34(dd,J=8.5,1.9Hz,1H),7.28(d,J=8.0Hz,1H),7.24-7.15(m,2H),6.77(dt,J=15.4,5.8Hz,1H),6.26(dt,J=15.3,1.5Hz,1H),3.99-3.81(m,2H),3.06(dd,J=5.8,1.3Hz,2H),2.29-2.20(m,1H),2.17(s,6H),2.05-1.94(m,1H),1.93-1.86(m,1H),1.82(d,J=13.2Hz,1H),1.48-1.34(m,2H),1.32-1.21(m,2H);MS(m/z):

590.60 [M+1]⁺。

[0787] 实例22. N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)-4-(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)-3-氟苯甲酰胺(化合物126)

[0788] 4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)-3-氟苯甲酰胺

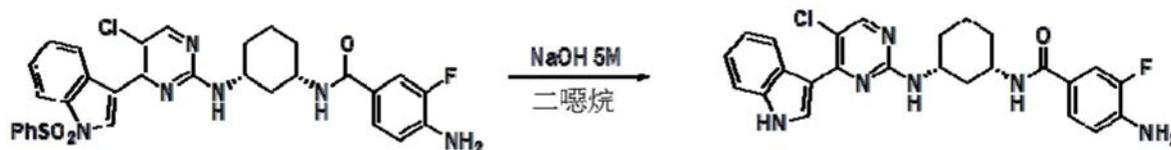
[0789]



[0790] 将如在实例1中制备的(1R,3S)-N1-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基)环己烷-1,3-二胺.HCl(150mg,0.29mmol)和4-氨基-3-氟苯甲酸(45mg,0.29mmol)在DMF(1.9mL)中的溶液用HBTU(219mg,0.58mmol)和DIPEA(0.870mmol)处理。将所得混合物在室温下搅拌过夜并且用MeTHF(30mL)和饱和的NaHCO₃(15mL)稀释。将各层分离并且将水层用MeTHF(2x 30mL)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/EtOAc 0至100%梯度)进行纯化并且给出呈浅黄色固体的标题化合物(178mg,0.287mmol,99%)。

[0791] 4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)-3-氟苯甲酰胺

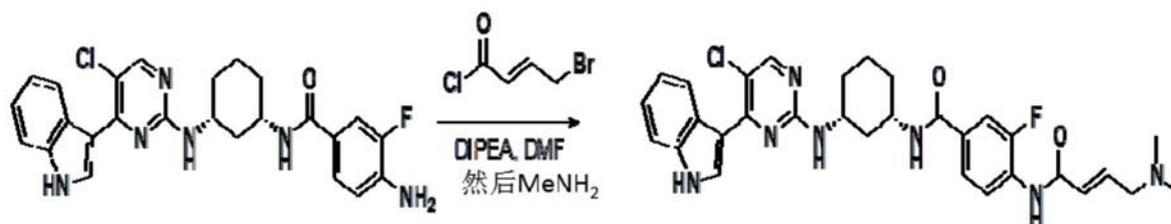
[0792]



[0793] 将4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)-3-氟苯甲酰胺(179mg,0.29mmol)在二噁烷(1.9mL)中的溶液用NaOH在H₂O中的(1.16mL,5.78mmol)5M溶液处理并且在75°C下加热过夜。将冷却的混合物用MeTHF(20mL)和H₂O(10mL)稀释。将各层分离并且将水层用MeTHF(3x 15mL)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/THF 0至60%梯度)进行纯化并且给出呈白色固体的标题化合物(89mg,0.185mmol,64%)。

[0794] N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)-4-(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)-3-氟苯甲酰胺

[0795]



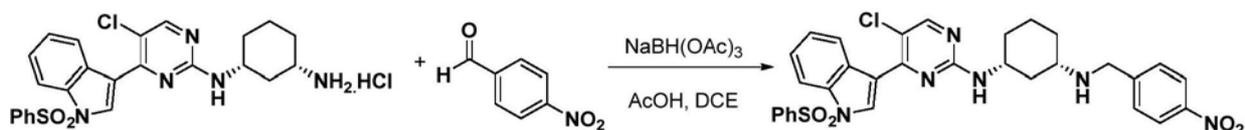
[0796] 将4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)-3-氟苯甲酰胺(83.8mg,0.175mmol)和DIPEA(0.525mmol)在1:2NMP/THF(7mL)中的冷(-60°C)

溶液用(E)-4-溴代丁-2-烯酰氯在DCM(0.184mmol)中的54.2mg/mL溶液处理。将所得混合物在-60℃下搅拌2h,之后添加二甲胺在THF(0.614mmol)中的2M溶液。将所得混合物加热至室温,之后蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1%HCO₂H 0至60%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈浅黄色固体的标题化合物(23mg,0.039mmol,22%)。¹H NMR(500MHz,d₆-DMSO)δ11.85(s,1H),10.01(s,1H),8.72-8.53(m,1H),8.47(d,J=1.8Hz,1H),8.35(d,J=7.9Hz,1H),8.25(s,1H),8.16(t,J=8.2Hz,1H),7.73(dd,J=11.9,1.9Hz,1H),7.69(dd,J=8.5,1.7Hz,1H),7.51-7.45(m,1H),7.30(d,J=8.0Hz,1H),7.24-7.17(m,2H),6.77(dt,J=15.4,5.9Hz,1H),6.49(d,J=15.4Hz,1H),4.05-3.83(m,2H),3.05(dd,J=5.9,1.2Hz,2H),2.28-2.18(m,1H),2.17(s,6H),2.08-1.93(m,1H),1.93-1.78(m,2H),1.51-1.37(m,2H),1.35-1.23(m,2H);MS(m/z):590.67[M+1]⁺。

[0797] 实例23.叔丁基(1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基(4-(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苄基氨基甲酸酯(化合物127)

[0798] (1R,3S)-N1-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基)-N3-(4-硝基苄基)环己烷-1,3-二胺

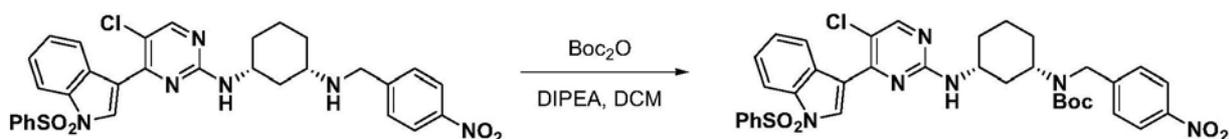
[0799]



[0800] 将(1R,3S)-N1-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基)环己烷-1,3-二胺.HCl(295mg,0.57mmol)在DCE(5.7mL)中的悬浮液顺序地用DIPEA(0.57mmol)、AcOH(0.28mmol)、4-硝基苯甲醛(86mg,0.57mmol)以及NaBH(OAc)₃(181mg,0.85mmol)处理。将所得混合物在室温下搅拌48h,之后用DCM(30mL)、饱和的NaHCO₃(5mL)和盐水(5mL)稀释。将各层分离并且将有机层经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥给出呈黄色固体的标题化合物(302mg,0.489mmol,86%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0801] 叔丁基(1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基(4-硝基苄基)氨基甲酸酯

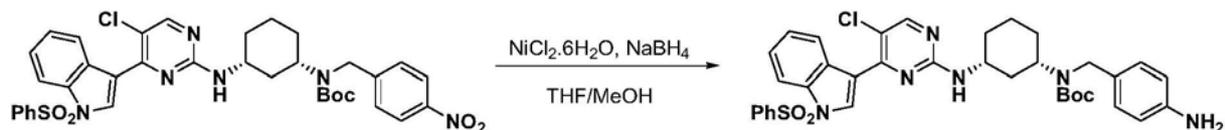
[0802]



[0803] 将(1R,3S)-N1-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基)-N3-(4-硝基苄基)环己烷-1,3-二胺(302mg,0.489mmol)和DIPEA(0.61mmol)的溶液用Boc₂O(134mg,0.61mmol)处理并且在室温下搅拌过夜。将所得的混合物用DCM(30mL)和饱和的NaHCO₃(5mL)以及盐水(5mL)稀释。将各层分离并且将有机层经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/EtOAc 0至25%梯度)进行纯化并且给出呈浅黄色固体的标题化合物(343mg,0.478mmol,98%)。

[0804] 叔丁基4-氨基苄基((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)氨基甲酸酯

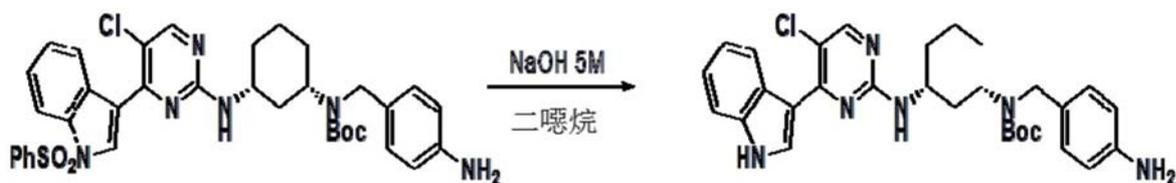
[0805]



[0806] 将叔丁基(1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基(4-硝基苄基)氨基甲酸酯(212mg,0.30mmol)在2:1MeOH/THF(3.0mL)中的溶液顺序地用处理NiCl₂·6H₂O(35mg,0.15mmol)和NaBH₄(45mg,1.18mmol)处理。将所得混合物在室温下搅拌15min,之后用EtOAc(15mL)和H₂O(10mL)稀释。将各层分离并且将水层用EtOAc(3x10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/EtOAc 0至50%梯度)进行纯化并且给出呈浅黄色固体的标题化合物(106mg,0.154mmol,52%)。

[0807] 叔丁基4-氨基苄基((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)氨基甲酸酯

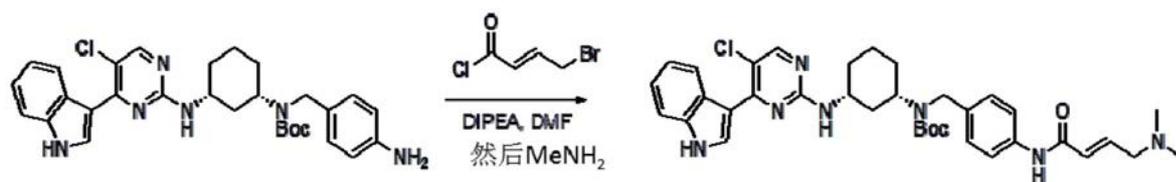
[0808]



[0809] 将叔丁基4-氨基苄基((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)氨基甲酸酯(136mg,0.20mmol)在二噁烷(1.3mL)中的溶液用NaOH在H₂O中的(0.40mL,1.98mmol)5M溶液处理并且在65℃下加热5h。将冷却的混合物浓缩至干燥并且将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1%HCO₂H 0至60%梯度)进行纯化并且给出呈米黄色固体的标题化合物(100mg,0.183mmol,92%)。

[0810] 叔丁基(1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基(4-(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苄基)氨基甲酸酯

[0811]

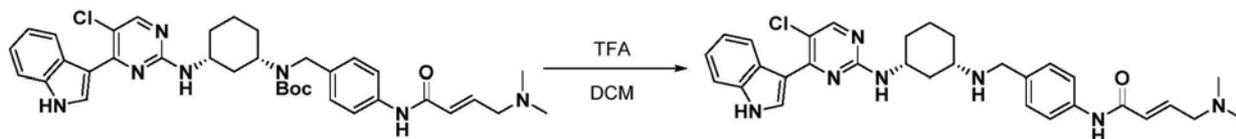


[0812] 将叔丁基4-氨基苄基((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)氨基甲酸酯(99.5mg,0.182mmol)和DIPEA(0.546mmol)在1:2NMP/THF(7mL)中的冷(-60℃)溶液用(E)-4-溴代丁-2-烯酰氯在DCM(0.191mmol)中的54.2mg/mL溶液处理。将所得混合物在-60℃下搅拌30min,之后添加二甲胺在THF(0.546mmol)中的2M溶液。将所得混合物加温至室温并且在此温度下搅拌3h,之后蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1%HCO₂H 0至60%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈白色固体的标题化合物(68mg,0.103mmol,57%)。¹H NMR(500MHz,d₆-DMSO)δ11.83(s,1H),9.99(s,1H),8.73-8.49(m,1H),8.45(d,J=2.6Hz,1H),8.26-8.17(m,1H),7.56(d,J=4.2Hz,2H),7.49(d,J=6.0Hz,1H),7.24-7.11(m,5H),6.69(dt,J=15.4,5.9Hz,1H),6.23(d,J=15.4Hz,1H),

4.41-4.21 (m, 2H), 4.08-3.69 (m, 2H), 3.03 (dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.20-1.09 (m, 1H); MS (m/z): 658.69 [$M+1$]⁺.

[0813] 实例24. (E)-N-(4-(((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基氨基)甲基)苄基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(化合物129)

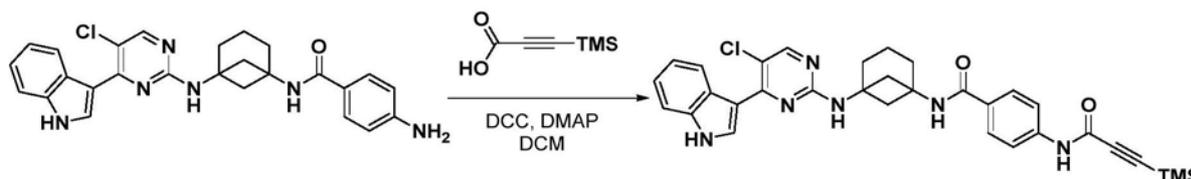
[0814]



[0815] 将如在实例23中制备的丁基(1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基(4-(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苄基氨基甲酸酯(9.8mg, 0.02mmol)在DCM(3mL)中的溶液用TFA(0.15mmol)处理并且在室温下搅拌3h。将所得混合物蒸发至干燥并且将残留物用MeTHF(20mL)和饱和的NaHCO₃(5mL)稀释。将各层分离并且将有机层用饱和的NaHCO₃(2x 5mL)、盐水(5mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈, H₂O/ACN+0.1% HCO₂H 0至60%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈白色固体的标题化合物(4.8mg, 0.0086mmol, 58%)。¹H NMR(500MHz, d₆-DMSO) δ 11.83 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.75-8.48 (m, 1H), 8.47 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.48 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.20 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.00 (m, 1H), 6.73 (dt, $J=15.4, 5.9\text{Hz}$, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.27 (d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.06 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.18 (s, $J=5.9\text{Hz}$, 6H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.98 (t, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.37-1.21 (m, 4H); MS (m/z): 558.66 [$M+1$]⁺.

[0816] 实例25. N-(5-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)二环[3.1.1]庚烷-1-基)-4-(3-(三甲基甲硅烷基)丙酰胺基)苯甲酰胺(化合物130)

[0817]

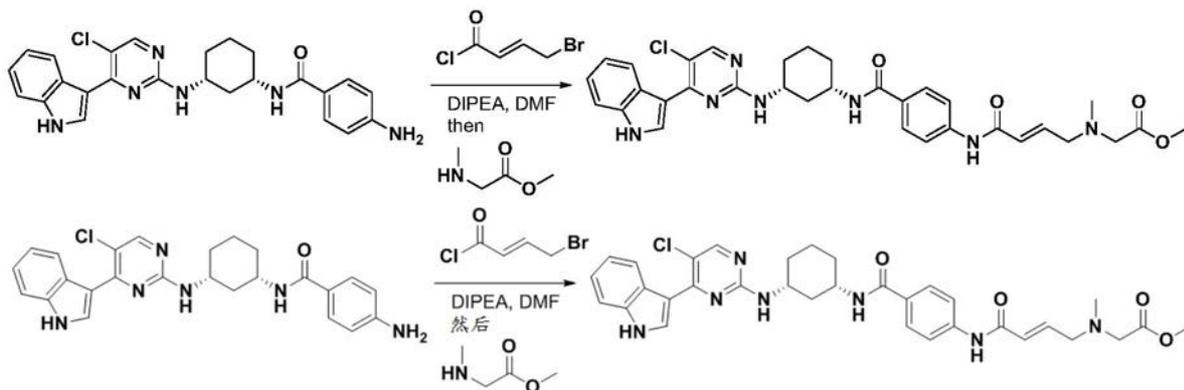


[0818] 将TMS-丙炔酸(10mg, 0.07mmol)和DCC(14mg, 0.07mmol)在DCM(1mL)中的溶液用4-氨基-N-(5-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)二环[3.1.1]庚烷-1-基)苯甲酰胺(如在实例17中制备的)(29mg, 0.06mmol)和DMAP(催化剂量)处理。将混合物在室温下搅拌过夜并且蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈, H₂O/ACN+0.1% HCO₂H 5至60%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈白色固体的标题化合物(2.0mg, 0.0034mmol, 5.5%)。¹H NMR(500MHz, d₆-DMSO) δ 11.83 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.66-7.57 (m, 3H), 7.49 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.21 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.84 (s, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.17 (brs, 2H), 2.07 (brs, 2H), 1.95 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.88 (brs, 2H), 0.26 (s, 9H); MS (m/z): 597.63 [$M+1$]⁺.

[0819] 实例26. 2-(((E)-4-(4-(((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基氨基)甲酰基)苄基氨基)-4-氧代丁-2-烯基)(甲基)氨基)乙酸(化合物131)

[0820] 甲基2-((E)-4-(4-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯基氨基)-4-氧代丁-2-烯基)(甲基氨基)醋酸酯

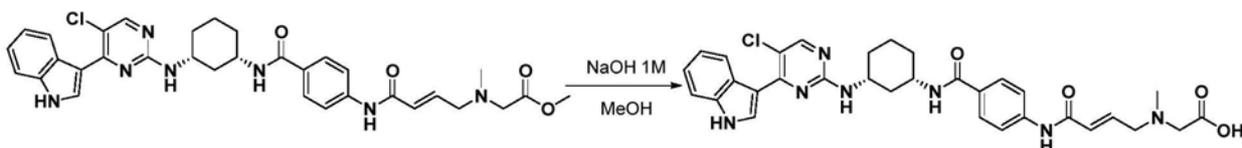
[0821]



[0822] 将如在实例1中制备的4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺(40mg,0.067mmol)和DIPEA(0.200mmol)在1:6NMP/THF(6.8mL)的冷(-60℃)溶液中用(E)-4-溴代丁-2-烯酰氯在DCM(0.067mmol)中的54.2mg/mL溶液处理。将所得混合物在-60℃下搅拌1h,之后添加甲基2-(甲基氨基)醋酸酯·HCl(18.7mg,0.134mmol)。将所得混合物加温至室温并且在此温度下搅拌过夜,之后蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/MeOH 0至20%梯度)进行纯化并且给出呈白色固体的标题化合物(25mg,0.032mmol,49%)。

[0823] 2-((E)-4-(4-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯基氨基)-4-氧代丁-2-烯基)(甲基氨基)乙酸

[0824]



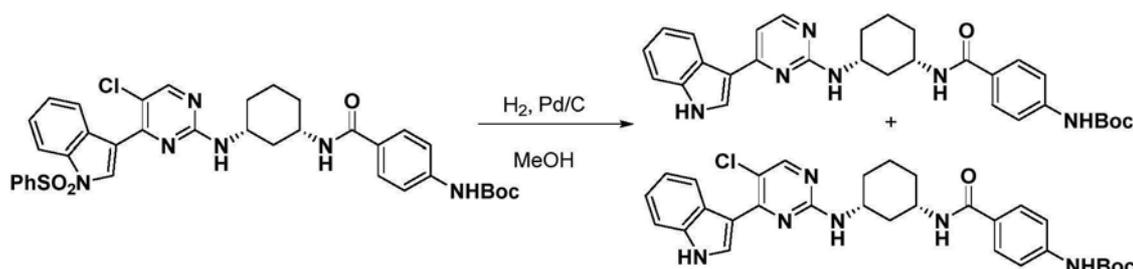
[0825] 将甲基2-((E)-4-(4-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯基氨基)-4-氧代丁-2-烯基)(甲基氨基)醋酸酯(25mg,0.032mmol)在MeOH(1mL)中的溶液用NaOH在H₂O中的(0.096mmol)1M溶液处理并且在室温下搅拌过夜。将所得混合物蒸发至干燥并且将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1%HCO₂H 5%至60%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈白色固体的标题化合物(5.0mg,0.0081mmol,25%)。¹H NMR(500MHz,d₆-DMSO)δ11.82(brs,1H),10.27(s,1H),8.61(brs,1H),8.46(s,1H),8.29-8.14(m,2H),7.80(t,J=9.8Hz,2H),7.70(d,J=8.7Hz,1H),7.65(d,J=8.5Hz,1H),7.47(d,J=9.1Hz,1H),7.29(d,J=8.0Hz,1H),7.24-7.17(m,2H),6.75(dt,J=15.3Hz,J=5.9Hz,1H),6.29(d,J=15.4Hz,1H),3.94(brs,4H),2.60(brs,1H),2.34(d,3H),2.20(brs,1H),2.00(brs,1H),1.85(brs,2H),1.53-1.20(m,5H);MS(m/z):616.32[M+1]⁺。

[0826] 实例27.N-((1S,3R)-3-(4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基)-4-((E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺(化合物132)

[0827] 叔丁基4-((1S,3R)-3-(4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯

氨基甲酸酯

[0828]



[0829] 将如在实例1中制备的叔丁基4-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯(148mg,0.211mmol)在MeOH(10mL)中的脱气溶液用10%Pd/C(25mg)处理并且在H₂(50psi)下搅拌过夜。将所得混合物经硅藻土®(MeOH)过滤并且将滤液蒸发至干燥以给出标题化合物和氯化咪唑的不可分的混合物,该没有进一步纯化的混合物用于下一步。

[0830] N-((1S,3R)-3-(4-(1H-吡咯-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)-4-氨基苯甲酰胺

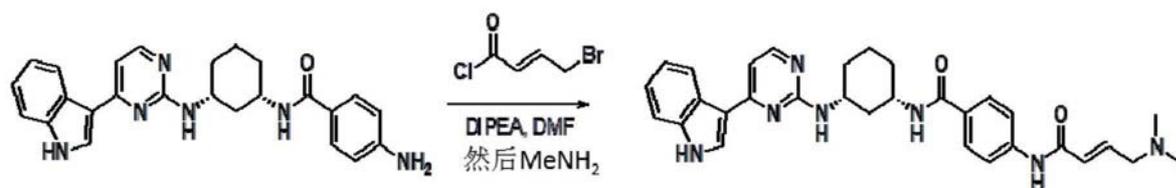
[0831]



[0832] 将叔丁基4-((1S,3R)-3-(4-(1H-吡咯-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯(100mg,与来自前一步骤的氯化咪唑呈混合物)在DCM(2.0mL)中的溶液用HCl在二噁烷(750mL,3.0mmol)中的4M溶液处理并且在室温下搅拌4h。将混合物蒸发至干燥并且将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1%HCO₂H 5%至60%梯度)进行纯化并且给出呈白色固体的标题化合物(12.5mg,0.0081mmol,25%)。

[0833] N-((1S,3R)-3-(4-(1H-吡咯-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)-4-((E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺

[0834]

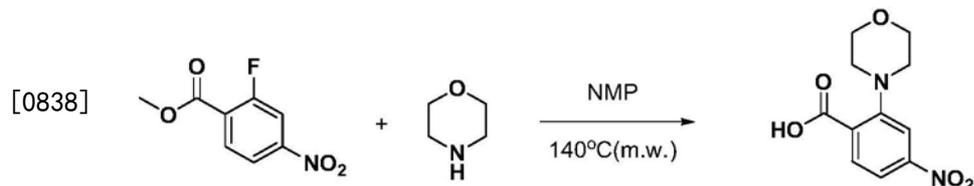


[0835] 将N-((1S,3R)-3-(4-(1H-吡咯-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)-4-氨基苯甲酰胺(12.5mg,0.0293mmol)和DIPEA(0.088mmol)在1:3NMP/THF(3.0mL)中的冷(-60℃)溶液用(E)-4-溴代丁-2-烯酰氯在DCM(0.029mmol)中的54.2mg/mL溶液处理。将所得混合物在-60℃下搅拌1h,之后添加二甲胺在THF(0.176mmol)中的2M溶液。将所得混合物加温至室温,之后蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1%HCO₂H 5%至70%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈白色固体的标题化合物(2.0mg,0.0037mmol,13%)。¹H NMR(500MHz,d₆-DMSO)δ11.68(s,1H),10.26(s,1H),8.46(brs,1H),8.24-8.19(s,1H),8.13(d,J=5.4Hz,1H),7.82(d,J=8.8Hz,2H),7.70(d,J=8.8Hz,2H),7.45-7.43(m,1H),7.17(brs,2H),7.00(d,J=5.3Hz,1H),6.93(d,J=7.7Hz,1H),6.78-6.73(dt,1H),6.31-6.26

(m, 2H), 3.97 (brs, 3H), 3.06 (d, J=4.5Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.09-1.96 (brs, 1H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.50-1.25 (m, 4H); MS (m/z): 538.71 [M+1]⁺。

[0836] 实例28.4-丙烯酰胺基-N-((1S, 3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)-2-吗啉代苯甲酰胺(化合物133)

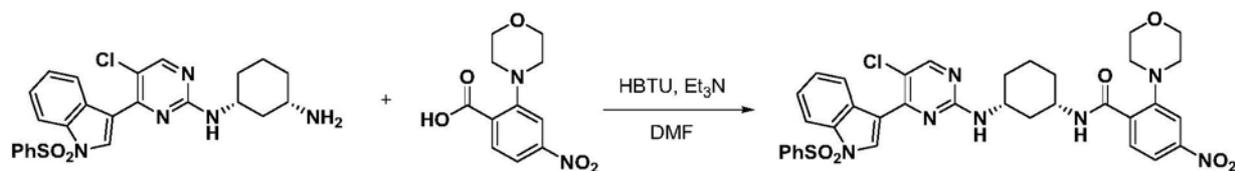
[0837] 2-吗啉代-4-硝基苯甲酸



[0839] 将2-氟-4-硝基苯甲酸甲酯(200mg, 1.00mmol)和吗啉(8.04mmol)在NMP(2.1mL)中的溶液在140℃下(微波)加热35min。将冷却的混合物用EtOAc(20mL)稀释并且用H₂O(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将合并的有机层用HCl在H₂O中的1M溶液进行酸化至pH=2并且用DCM(3x20mL)萃取。将合并的有机层通过穿过相柱体分离器进行干燥并且蒸发至干燥给出标题化合物(与吗啉呈固体混合物), 该该没有进一步纯化的混合物用于下一步。

[0840] N-((1S, 3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)-2-吗啉代-4-硝基苯甲酰胺

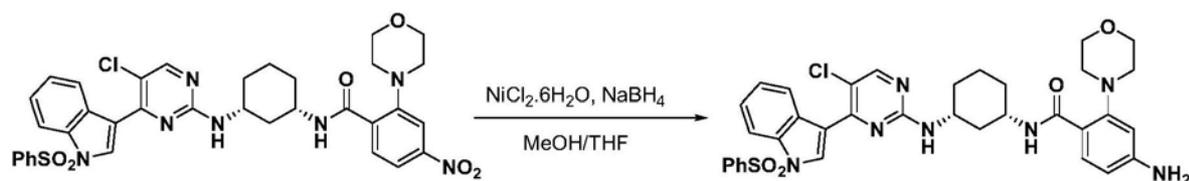
[0841]



[0842] 将(1R, 3S)-N1-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基)环己烷-1, 3-二胺(如在实例1中制备的)(50mg, 0.104mmol)和2-吗啉代-4-硝基苯甲酸(29mg, 0.114mmol)在DMF(5.0mL)中的溶液用Et₃N(0.311mmol)和HBTU(59mg, 0.156mmol)处理。将所得混合物在室温下搅拌过夜, 用EtOAc(20mL)和饱和的NaHCO₃(10mL)稀释。将各层分离并且将有机层用盐水(10mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/EtOAc 0至70%梯度)进行纯化并且给出呈浅黄色固体的标题化合物(48mg, 0.067mmol, 65%)。

[0843] 4-氨基-N-((1S, 3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)-2-吗啉代苯甲酰胺

[0844]

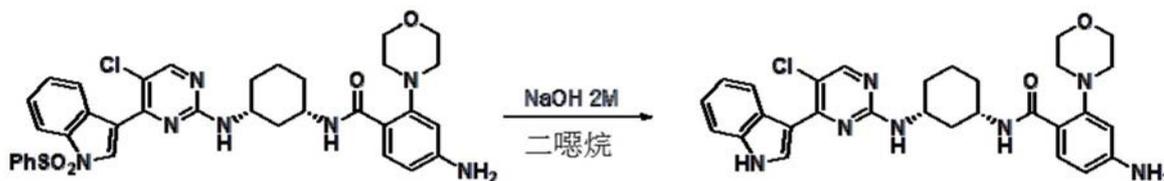


[0845] 将N-((1S, 3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)-2-吗啉代-4-硝基苯甲酰胺(76mg, 0.106mmol)在2:1MeOH/THF(1mL)中的冷(0℃)溶液顺序地用NiCl₂·6H₂O(12.6mg, 0.053mmol)和NaBH₄(16.1mg, 0.425mmol)处理。将所得的黑色混合物在室温下搅拌15min, 之后用EtOAc(20mL)和H₂O(10mL)稀释。将各层分离并且将水层

用EtOAc (3x 10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法 (DCM/EtOAc 0至70%梯度) 进行纯化并且给出呈浅黄色固体的标题化合物 (26mg, 0.038mmol, 36%)。

[0846] 4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基)-2-吗啉代苯甲酰胺

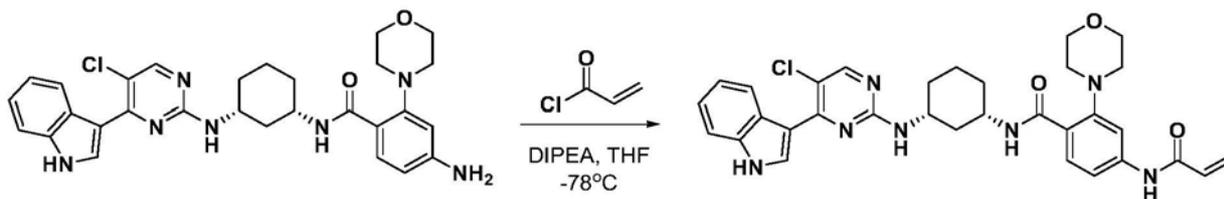
[0847]



[0848] 将4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基)-2-吗啉代苯甲酰胺 (24mg, 0.035mmol) 在二噁烷 (0.35mL) 中的溶液用NaOH在H₂O中的 (0.525mmol) 2M溶液处理并且在室温下搅拌过夜并且在60℃下搅拌2h。将冷却的混合物浓缩以除去挥发物并且将所得物用MeTHF (15mL) 和H₂O (10mL) 稀释。将各层分离并且将水层用MeTHF (3x 10mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且蒸发至干燥给出呈浅黄色固体的标题化合物 (19mg, 0.0248mmol, 71%), 该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0849] 4-丙烯酰胺基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基)-2-吗啉代苯甲酰胺

[0850]



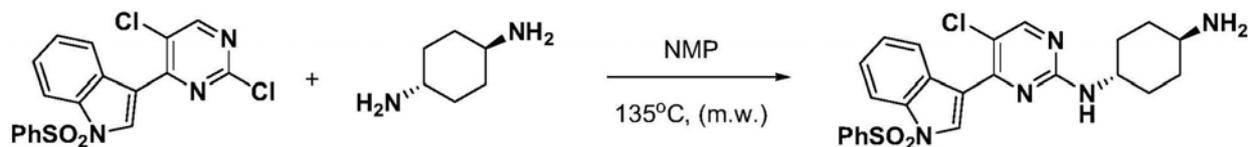
[0851] 将4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基)-2-吗啉代苯甲酰胺 (19mg, 0.0348mmol) 和DIPEA (0.104mmol) 在1:6NMP/THF (0.8mL) 中的冷 (-60℃) 溶液用丙烯酰氯 (0.0365mmol) 处理。将所得混合物在-20℃下搅拌过夜并且然后加温至室温, 之后蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法 (C₁₈, H₂O/ACN+0.1% HCO₂H 0至70%梯度) 进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈浅黄色固体的标题化合物 (11mg, 0.018mmol, 51%)。¹H NMR (500MHz, d₆-DMSO) δ 11.85 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.60 (bs, 1H), 8.49 (d, J=12.2Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.20 (t, J=5.8Hz, 2H), 6.43 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.27 (dd, J=17.0, 1.9Hz, 1H), 5.78 (dd, J=10.1, 1.9Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.80-3.53 (m, 3H), 2.87 (s, 4H), 2.02 (s, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.60-1.35 (m, 2H), 1.35-1.09 (m, 2H); MS (m/z): 600.34 [M+1]⁺。

[0852] 实例29.3-丙烯酰胺基-N-((反式)-4-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基) 苯甲酰胺 (化合物135)

[0853] (反式)-N1-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 环己烷-1,4-二

胺

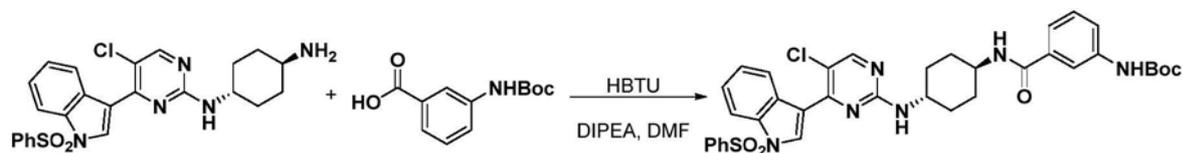
[0854]



[0855] 将3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吲哚(500mg, 1.24mmol)、反式1,4-二氨基环己烷(170mg, 1.49mmol)以及DIPEA(1.49mmol)在NMP(15mL)中的溶液在135°C下(微波)加热40min。将冷却的混合物用EtOAc(30mL)稀释,用H₂O(60mL)、盐水(60mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/MeOH 5%至30%梯度)进行纯化并且给出呈白色固体的标题化合物(298mg, 0.618mmol, 50%)。

[0856] 叔丁基3-(反式4-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯

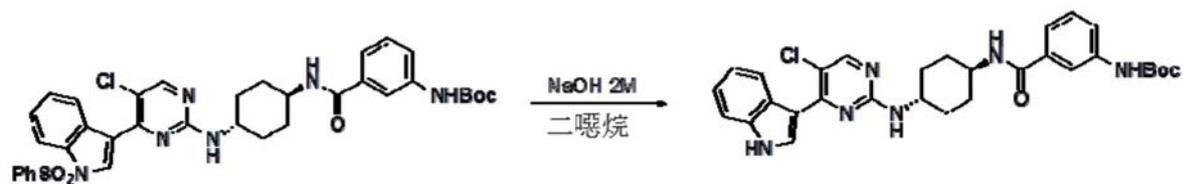
[0857]



[0858] 将(反式)-N1-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,4-二胺(125mg, 0.260mmol)和3-(叔丁氧羰基氨基)苯甲酸(69mg, 0.290mmol)在DMF(2.5mL)中的溶液用DIPEA(0.390mmol)和HBTU(148mg, 0.390mmol)处理。将所得混合物在室温下搅拌过夜,用EtOAc(20mL)和饱和的NaHCO₃(10mL)稀释。将各层分离并且将水层用EtOAc(2x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥给出呈黄色固体的标题化合物(182mg, 0.290mmol, 100%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0859] 叔丁基3-(反式4-(5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯

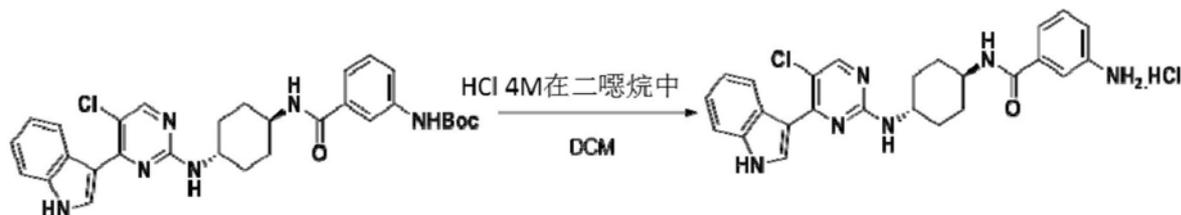
[0860]



[0861] 将叔丁基3-(反式4-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯(182mg, 0.290mmol)在二噁烷(3.0mL)中的溶液用NaOH在H₂O中的(2.5mL, 5.00mmol) 2M溶液处理并且在70°C下搅拌1h。将冷却的混合物蒸发至干燥并且将残留物溶解于MeTHF(20mL)和H₂O(10mL)中。将各层分离并且将水层用MeTHF(3x 10mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥给出呈黄色固体的标题化合物(163mg, 0.290mmol, 100%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0862] 3-氨基-N-(反式-4-(5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺.HCl

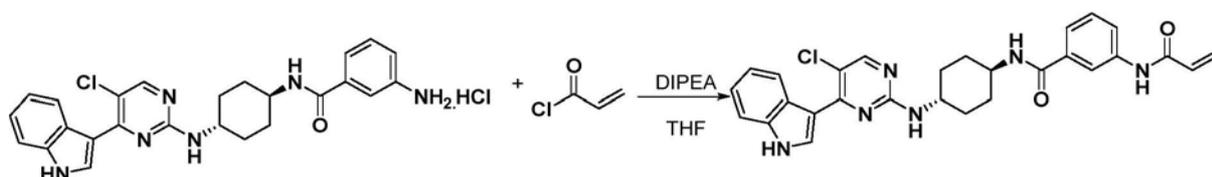
[0863]



[0864] 将叔丁基3-(反式-4-(5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基甲酸酯(163mg, 0.290mmol)在DCM(3.0mL)中的溶液用HCl在二噁烷(1.10mL, 4.54mmol)中的4M溶液处理并且在室温下搅拌30min。将所得混合物蒸发至干燥并且给出呈黄色固体的标题化合物(144mg, 0.290mmol, 100%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0865] 3-丙烯酰胺基-N-((反式)-4-(5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺

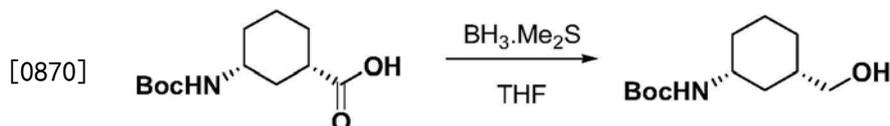
[0866]



[0867] 将3-氨基-N-(反式-4-(5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺.HCl(67mg, 0.135mmol)和DIPEA(0.54mmol)在3:1THF/NMP(4.0mL)中的冷(-78℃)溶液用丙烯酰氯(0.1283mmol)处理并且在此温度下搅拌30min。将所得混合物加温至室温并且蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈, H₂O/ACN+0.1% HCO₂H 0至60%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈白色固体的标题化合物(40mg, 0.078mmol, 58%)。¹H NMR(500MHz, d₆-DMSO) δ11.84(brs, 1H), 10.30(s, 1H), 8.63(brs, 1H), 8.48(s, 1H), 8.31(brs, 1H), 8.22(d, 1H), 8.02(s, 1H), 7.90(d, J=7.9Hz, 1H), 7.55(d, J=7.7Hz, 1H), 7.50(d, J=6.5Hz, 1H), 7.41(t, J=7.9Hz, 1H), 7.23-7.19(m, 3H), 6.45(dd, J=17.0, 10.1Hz, 1H), 6.28(dd, J=17.0, 1.9Hz, 1H), 5.78(dd, J=10.1, 1.9Hz, 3H), 4.06(brs, 1H), 3.82(brs, 2H), 2.11-1.91(m, 3H), 1.56-1.42(m, 3H); MS(m/z): 515.33[M+1]⁺。

[0868] 实例30.N-(4-((R)-1-((1S, 3R)-3-(5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基)-2,2,2-三氟乙基)苯基)丙烯酰胺(化合物136)

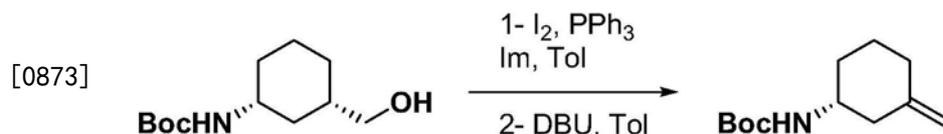
[0869] 叔丁基(1R, 3S)-3-(羟基甲基)环己基氨基甲酸酯



[0871] 将(1S, 3R)-3-(叔丁氧羰基氨基)环己烷甲酸(遵循Tetrahedron:Asymmetry 2010(21), 864-866中制备的)(1.24g, 5.09mmol)在THF(34mL)中的冷(0℃)溶液用BH₃·Me₂S在THF(3.7mL, 7.38mmol)中的2M溶液处理并且在室温下搅拌过夜。将所得的溶液用HCl在H₂O(20mL)中的1M溶液处理并且用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤并且蒸发至干燥给出呈无色油的标题化合物(1.17g, 5.09mmol, 100%), 该没有进一步纯化的

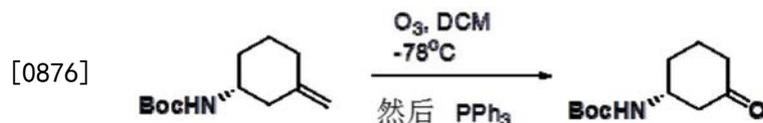
化合物用于下一步。

[0872] (R)-叔丁基3-亚甲基环己基氨基甲酸酯



[0874] 将叔丁基(1R,3S)-3-(羟基甲基)环己基氨基甲酸酯(200mg,0.87mmol)在Tol(6mL)中的冷(0℃)溶液顺序地用咪唑(148mg,2.18mmol)、PPh₃(572mg,2.18mmol)以及I₂(288mg,1.13mmol)处理。将所得混合物在室温下搅拌过夜,之后用饱和的NaHCO₃溶液(10mL)、5%的Na₂S₂O₃溶液(10mL)以及DCM(30mL)稀释。将各层分离并且将水层用DCM(2x 30mL)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物溶解于Tol(10mL)中,用DBU(1.74mmol)处理并且在80℃下加热过夜。将冷却的混合物用饱和的NH₄Cl溶液(10mL)和EtOAc(20mL)稀释。将各层分离并且将水层用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(Hex/EtOAc 5%至30%梯度)进行纯化并且给出呈白色固体的标题化合物(72mg,0.341mmol,39%)。

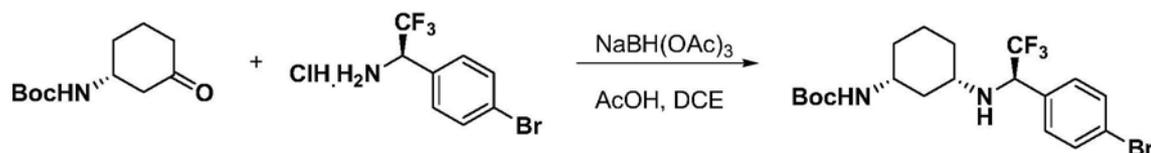
[0875] (R)-叔丁基3-氧代环己基氨基甲酸酯



[0877] 将O₃鼓泡进入(R)-叔丁基3-亚甲基环己基氨基甲酸酯(424mg,2.01mmol)在DCM(40mL)中的冷(-78℃)溶液30min,届时添加PPh₃(917mg,6.02mmol)。将所得混合物加温至室温并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(Hex/EtOAc 0至60%梯度)进行纯化并且给出呈白色固体的标题化合物(415mg,1.95mmol,97%)。

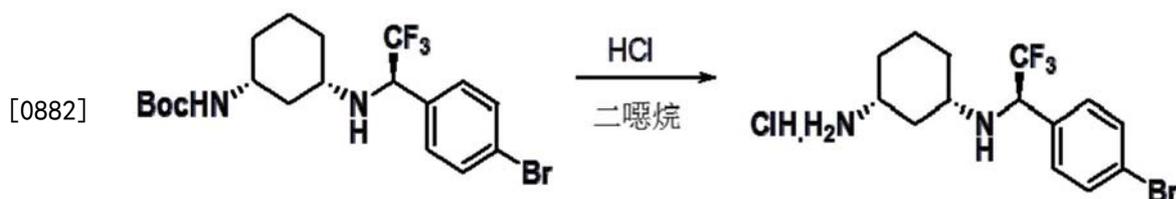
[0878] 叔丁基(1R,3S)-3-((R)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基氨基)环己基氨基甲酸酯

[0879]



[0880] 将(R)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙胺.HCl(遵循Org.Lett.2005,7,2,355-358中制备的)(501mg,1.72mmol)在DCE(16.4mL)中的溶液顺序地用DIPEA(1.81mmol)、AcOH(0.82mmol)、(R)-叔丁基3-氧代环己基氨基甲酸酯(350mg,1.64mmol)以及NaBH(OAc)₃(522mg,2.46mmol)处理。将所得混合物在室温下搅拌16h并且然后用DCM(20mL)和饱和的NaHCO₃溶液(10mL)稀释。将各层分离并且将有机层用盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(Hex/EtOAc 5%至50%梯度)进行纯化并且给出呈白色固体的标题化合物(356mg,0.789mmol,48%)连同呈白色固体的反式异构体(0.123mg,0.273,17%)。

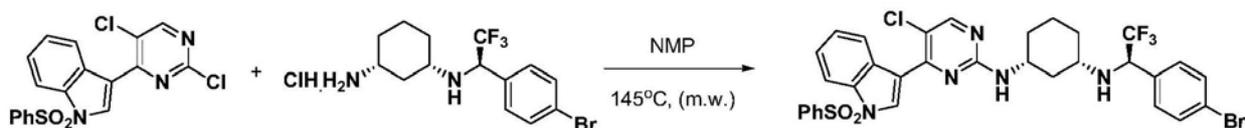
[0881] (1S,3R)-N1-((R)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基)环己烷-1,3-二胺.HCl



[0883] 将叔丁基(1R,3S)-3-((R)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基氨基)环己基氨基甲酸酯(144mg,0.32mmol)在DCM(0.65mL)中的溶液用HCl在二噁烷(1.60mL,6.38mmol)中的4M溶液处理并且在室温下搅拌1h。将所得混合物蒸发至干燥并且给出呈米黄色固体的标题化合物(121mg,0.312mmol,98%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0884] (1S,3R)-N1-((R)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基)-N3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,3-二胺

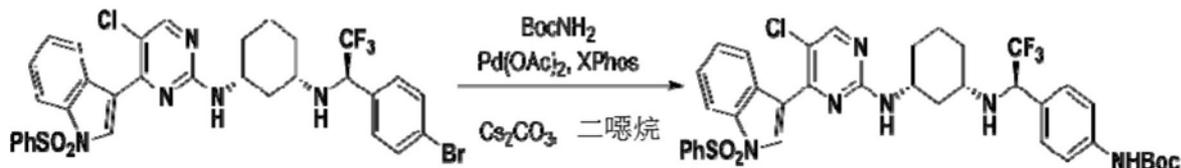
[0885]



[0886] 将3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡啶(155mg,0.380mmol)、(1S,3R)-N1-((R)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基)环己烷-1,3-二胺.HCl(126mg,0.325mmol)以及DIPEA(1.15mmol)在NMP(2.6mL)中的溶液在145°C下(微波)加热90min。将冷却的混合物用MeTHF(20mL)稀释,用H₂O(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(Hex/EtOAc 0至100%梯度)进行纯化并且给出呈浅黄色泡沫的标题化合物(141mg,0.196mmol,60%)。

[0887] 叔丁基4-((R)-1-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基)-2,2,2-三氟乙基)苯氨基甲酸酯

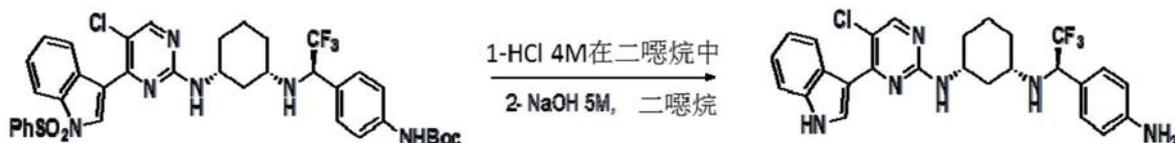
[0888]



[0889] 将(1S,3R)-N1-((R)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙基)-N3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,3-二胺(141mg,0.196mmol)、叔丁基氨基甲酸酯(28mg,0.24mmol)、Pd(OAc)₂(1.3mg,0.01mmol)、Xphos(8.4mg,0.02mmol)以及Cs₂CO₃(90mg,0.27mmol)在二噁烷(2.0mL)中的脱气溶液在90°C下加热12h。将冷却的混合物经硅藻土®(EtOAc)过滤并且将滤液蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(Hex/EtOAc 0至100%梯度)进行纯化并且给出呈浅黄色泡沫的标题化合物(191mg呈具有未知杂质的混合物)。

[0890] (1S,3R)-N1-((R)-1-(4-氨基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-N3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,3-二胺

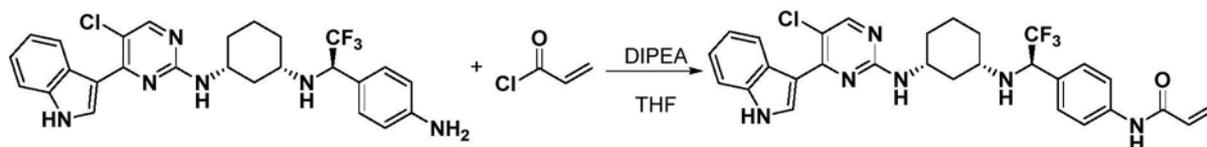
[0891]



[0892] 将叔丁基4-((R)-1-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基氨基)-2,2,2-三氟乙基)苯氨基甲酸酯(191mg呈具有未知杂质的混合物)在DCM(0.4mL)中的溶液用HCl在二噁烷(2.94mmol)中的4M溶液处理并且在室温下搅拌30min。将所得混合物蒸发至干燥,悬浮于二噁烷(1.3mL)中并且用NaOH在H₂O中的(2.94mmol)5M溶液处理。将所得混合物在室温下搅拌5h并且用MeTHF(20mL)和H₂O(10mL)稀释。将各层分离并且将水层用MeTHF(2x 10mL)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/THF 0至50%梯度)进行纯化并且给出呈浅黄色固体的标题化合物(59mg,0.115mmol,58%经2步)。

[0893] N-(4-((R)-1-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡咯-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基氨基)-2,2,2-三氟乙基)苯基)丙烯酰胺

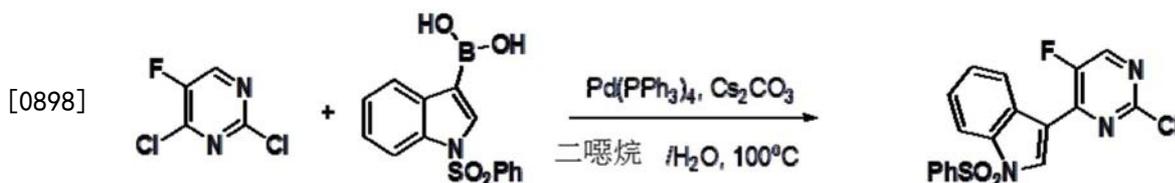
[0894]



[0895] 将(1S,3R)-N1-((R)-1-(4-氨基苯基)-2,2,2-三氟乙基)-N3-(5-氯-4-(1H-吡咯-3-基)咪啉-2-基)环己烷-1,3-二胺(59mg,0.114mmol)和DIPEA(0.341mmol)在3:1THF/NMP(2.0mL)中的冷(-78°C)溶液用丙烯酰氯(0.116mmol)处理并且在此温度下搅拌60min。将所得混合物加温至室温并且蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1%HCO₂H 0至60%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈黄色固体的标题化合物(21.8mg,0.038mmol,34%)。¹H NMR(500MHz,d₆-DMSO)δ11.81(s,1H),10.20(s,1H),8.69(br s,1H),8.45(d,J=3.0Hz,1H),8.44-8.36(m,1H),8.22(s,1H),7.65(d,J=7.4Hz,2H),7.47(d,J=8.2Hz,2H),7.46-7.41(m,1H),7.28-7.20(m,1H),7.20-7.11(m,1H),7.02-6.86(m,1H),6.44(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.26(dd,J=17.0,1.9Hz,1H),5.76(dd,J=10.1,1.9Hz,1H),4.54-4.41(m,1H),3.87-3.72(m,1H),3.72-3.56(m,1H),2.64(dd,J=5.8,4.0Hz,1H),2.30-2.19(m,1H),1.83-1.74(m,1H),1.73-1.64(m,1H),1.27-1.12(m,3H),1.01(dd,J=21.6,10.5Hz,1H);MS(m/z):569.55[M+1]⁺。

[0896] 实例31.4-丙烯酰胺基-N-((1S,3R)-3-(5-氟-4-(1H-吡咯-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺(化合物137)

[0897] 3-(2-氯-5-氟咪啉-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯

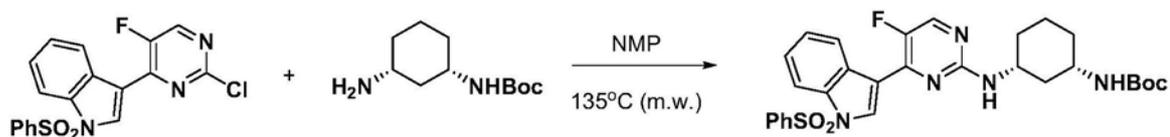


[0899] 将2,4-二氯-5-氟咪啉(500mg,2.99mmol)、1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基硼酸

(947mg, 3.14mmol)、 Cs_2CO_3 (1.95g, 5.99mmol) 以及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (346mg, 0.30mmol) 在 2:1 二噁烷/ H_2O (30mL) 中的脱气溶液在 100°C 下加热过夜。将冷却的混合物用 EtOAc (50mL) 和饱和的 NaHCO_3 (20mL) 稀释。将各层分离并且将水层用 EtOAc (3x 20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经 MgSO_4 干燥并且蒸发至干燥。将残留物通过 SiO_2 色谱法 (DCM) 并且给出呈浅橘色油的标题化合物 (599mg, 1.55mmol, 52%)。

[0900] 叔丁基 (1S, 3R)-3-(5-氟-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基氨基甲酸酯

[0901]



[0902] 将 3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吡啶 (250mg, 0.64mmol)、叔丁基 (1S, 3R)-3-氨基环己基氨基甲酸酯 (如在实例 1 中制备的) (138mg, 0.64mmol) 以及 DIPEA (1.93mmol) 在 NMP (4.3mL) 中的溶液在 140°C 下 (微波) 加热 60min。将冷却的混合物用 MeTHF (30mL) 稀释, 用 H_2O (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过 SiO_2 色谱法 (DCM/ EtOAc 0至30%梯度) 进行纯化并且给出呈浅黄色固体的标题化合物 (76mg, 0.134mmol, 21%)。

[0903] (1R, 3S)-N1-(5-氟-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 环己烷-1, 3-二胺.HCl

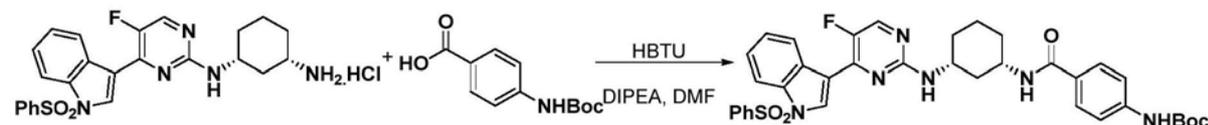
[0904]



[0905] 将叔丁基 (1S, 3R)-3-(5-氟-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基氨基甲酸酯 (76mg, 0.134mmol) 在二噁烷 (0.3mL) 中的溶液用 HCl 在二噁烷 (1.34mmol) 中的 4M 溶液处理并且在室温下搅拌 1h。将所得混合物蒸发至干燥并且给出呈白色固体的标题化合物 (64mg, 0.127mmol, 95%), 该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0906] 叔丁基 4-((1S, 3R)-3-(5-氟-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基氨基) 环己基氨基甲酰基) 苯氨基甲酸酯

[0907]

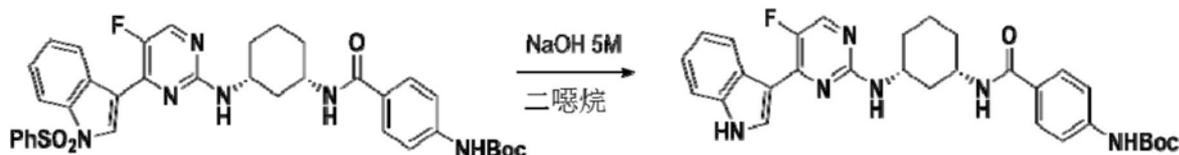


[0908] 将 (1R, 3S)-N1-(5-氟-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 环己烷-1, 3-二胺.HCl (64mg, 0.127mmol) 和 4-(叔丁氧羰基氨基) 苯甲酸 (27mg, 0.130mmol) 在 DMF (0.85mL) 中的溶液用 DIPEA (0.51mmol) 和 HBTU (97mg, 0.256mmol) 处理。将所得混合物在室温下搅拌过夜, 用 EtOAc (20mL) 和饱和的 NaHCO_3 (10mL) 稀释。将各层分离并且将水层用 EtOAc (2x 20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且蒸发至

干燥。将残留物通过SiO₂色谱法 (DCM/EtOAc 0至100%梯度) 进行纯化并且给出呈浅黄色固体的标题化合物 (87mg, 0.127mmol, 100%)。

[0909] 叔丁基4-((1S,3R)-3-(5-氟-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯

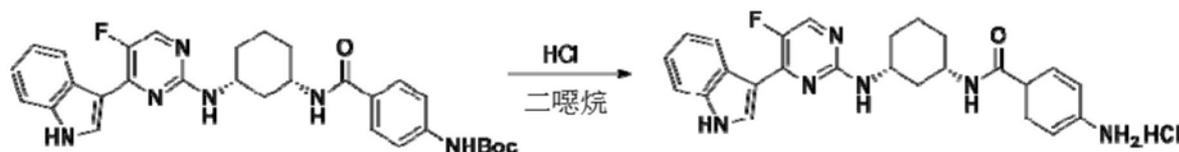
[0910]



[0911] 将叔丁基4-((1S,3R)-3-(5-氟-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯 (87mg, 0.127mmol) 在二噁烷 (0.85ml) 中的溶液用 NaOH 在 H₂O (1.91mmol) 中的 5M 溶液处理并且在 65°C 下加热 5h。将冷却的混合物蒸发至干燥并且将残留物通过 SiO₂ 色谱法 (DCM/THF 0至50%梯度) 进行纯化并且给出呈浅黄色固体的标题化合物 (59mg, 0.108mmol, 85%)。

[0912] 4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氟-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺.HCl

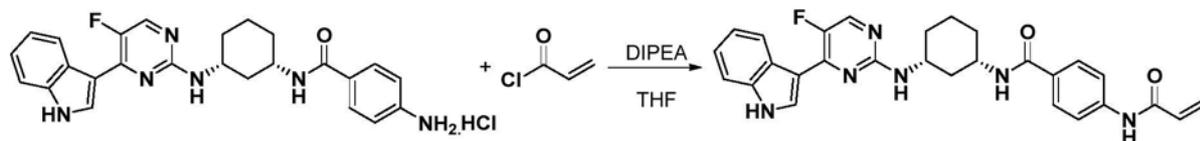
[0913]



[0914] 将叔丁基4-((1S,3R)-3-(5-氟-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯 (59mg, 0.108mmol) 在二噁烷中的溶液用 HCl 在二噁烷 (1.62mmol) 中的 4M 溶液处理并且在室温下搅拌过夜。将所得混合物蒸发至干燥并且给出呈白色固体的标题化合物 (52mg, 0.108mmol, 100%)，该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0915] 4-丙烯酰胺基-N-((1S,3R)-3-(5-氟-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺

[0916]



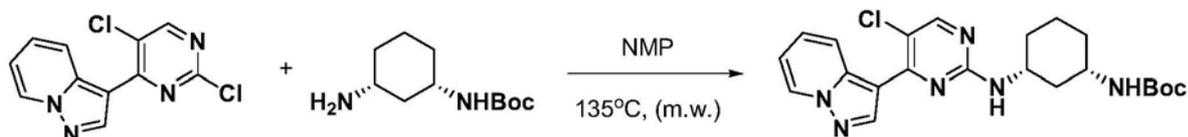
[0917] 将4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氟-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺.HCl (52mg, 0.108mmol) 和 DIPEA (0.324mmol) 在 5:2 THF/NMP (2.1mL) 中的冷 (-78°C) 溶液用丙烯酰氯 (0.110mmol) 处理并且在此温度下搅拌 90min。将所得混合物加温至室温并且蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法 (C₁₈, H₂O/ACN+0.1% HCO₂H 0至70%梯度) 进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈浅黄色固体的标题化合物 (24.3mg, 0.049mmol, 45%)。¹H NMR (500MHz, d₆-DMSO) δ 11.78 (d, J=2.4Hz, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.19-8.13 (m, 2H), 8.03 (t, J=3.0Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.15 (dd, J=6.1, 3.0Hz, 2H), 6.97 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.37 (dd, J=17.0, 10.1Hz, 1H), 6.21 (dd, J=17.0, 1.9Hz, 1H), 5.72 (dd, J=10.1, 1.9Hz, 1H), 3.99-3.85 (m, 1H), 3.85-3.72

(m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.45-1.29 (m, 2H), 1.30-1.12 (m, 2H); MS (m/z): 499.58 [M+1]⁺.

[0918] 实例32.4-丙烯酰胺基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(吡唑[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺(化合物138)

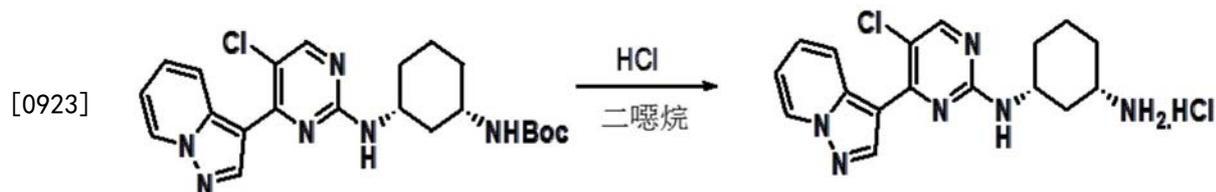
[0919] 叔丁基(1S,3R)-3-(5-氯-4-(吡唑[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基甲酸酯

[0920]



[0921] 将3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡唑[1,5-a]吡啶(遵循J. Med. Chem, 2013, 56 (17), 7025-7048制备的)(223mg, 0.84mmol)、叔丁基(1S,3R)-3-氨基环己基氨基甲酸酯(如在实例1中制备的)(200mg, 0.933mmol)以及DIPEA(0.980mmol)在NMP(7.8mL)中的溶液在135°C下(微波)加热30min。将冷却的混合物用EtOAc(30mL)稀释,用H₂O(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/MeOH 0至12%梯度)进行纯化并且给出呈橘色泡沫的标题化合物(280mg, 0.632mmol, 68%)。

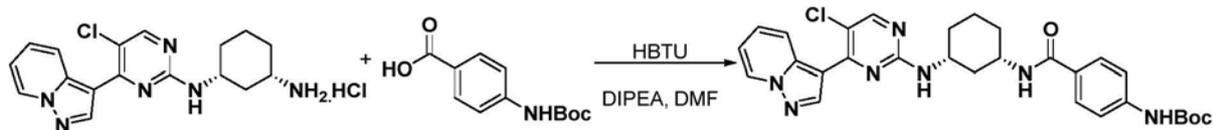
[0922] (1R,3S)-N1-(5-氯-4-(吡唑[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,3-二胺.HCl



[0924] 将叔丁基(1S,3R)-3-(5-氯-4-(吡唑[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基甲酸酯(280mg, 0.632mmol)在DCM(4.1mL)中的溶液用HCl在二噁烷(2.04mL, 8.165mmol)中的4M溶液处理并且在室温下搅拌5h。将混合物用EtOAc(5mL)和H₂O(5mL)稀释并且将形成的沉淀物过滤并且用EtOAc洗涤,给出呈白色固体的标题化合物(142mg, 0.415mmol, 66%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0925] 叔丁基4-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(吡唑[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯

[0926]

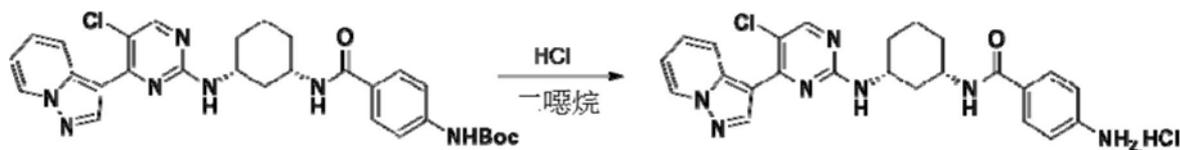


[0927] 将(1R,3S)-N1-(5-氯-4-(吡唑[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,3-二胺.HCl(140mg, 0.408mmol)和4-(叔丁氧羰基氨基)苯甲酸(116mg, 0.49mmol)在DMF(4.1mL)中的溶液用DIPEA(1.63mmol)和HBTU(232mg, 0.613mmol)处理。将所得混合物在室温下搅拌过夜,用EtOAc(30mL)和饱和的NaHCO₃(10mL)稀释。将各层分离并且将有机层用盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(Hex/EtOAc 0至100%梯

度)进行纯化并且给出呈橘色油的标题化合物(229mg,0.408mmol,100%)。

[0928] 4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(吡唑[1,5-a]吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺.HCl

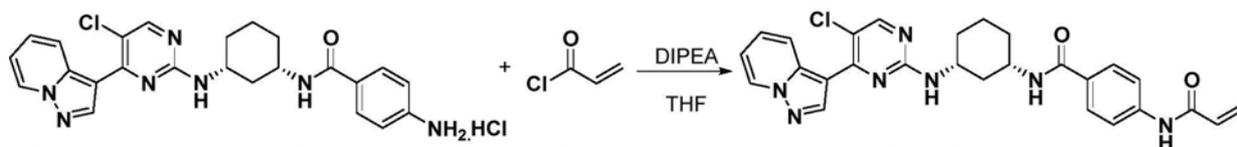
[0929]



[0930] 将叔丁基4-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(吡唑[1,5-a]吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基氨基甲酸酯)苯氨基甲酸酯(229mg,0.408mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液用HCl在二噁烷(2.0mL,8.0mmol)中的4M溶液处理并且在室温下搅拌1h。将所得混合物蒸发至干燥并且将残留物在EtOAc中研磨。将固体过滤并且用EtOAc洗涤给出呈米黄色固体的标题化合物(28mg,0.061mmol,15%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[0931] 4-丙烯酰胺基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(吡唑[1,5-a]吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺

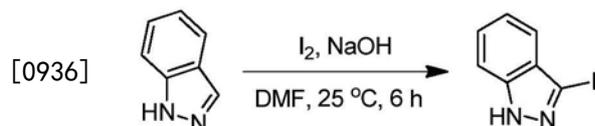
[0932]



[0933] 将4-氨基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(吡唑[1,5-a]吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺.HCl(28mg,0.0606mmol)和DIPEA(0.303mmol)在5:2THF/NMP(2.5mL)中的冷(-78℃)溶液用丙烯酰氯(0.0636mmol)处理并且在此温度下搅拌2h。将所得混合物加热至室温并且蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1% HCO₂H 0至65%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈浅黄色固体的标题化合物(3.4mg,0.007mmol,11%)。¹H NMR(500MHz,d₆-DMSO)δ10.34(s,1H),8.93(s,1H),8.86(d,J=6.9Hz,1H),8.66-8.57(m,1H),8.50-8.42(m,1H),8.31(s,1H),8.23(d,J=9.5Hz,1H),7.82(d,J=8.8Hz,2H),7.72(d,J=8.8Hz,2H),7.70-7.48(m,1H),7.44(d,J=7.8Hz,1H),7.16(t,J=6.8Hz,1H),6.44(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.28(dd,J=17.0,1.9Hz,1H),5.78(dd,J=10.1,1.9Hz,1H),4.10-3.94(m,1H),3.90-3.80(m,2H),2.25-2.01(m,1H),2.00-1.90(m,1H),1.87-1.80(m,2H),1.45-1.39(m,2H),1.38-1.20(m,2H);MS(m/z):516.61[M+1]⁺。

[0934] 实例33.4-丙烯酰胺基-N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)苯甲酰胺(化合物151)

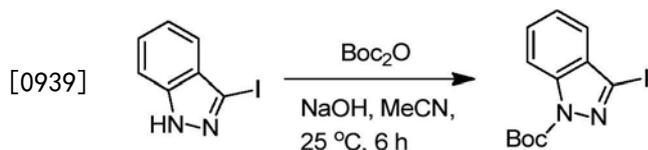
[0935] 3-碘代-1H-吡唑



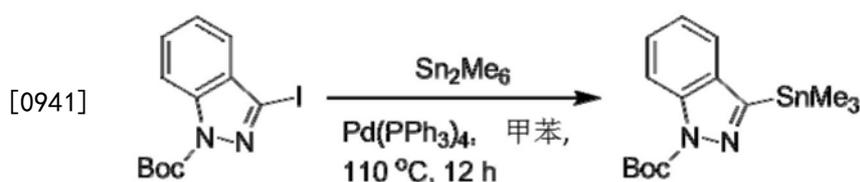
[0937] 在25℃下,向1H-吡唑(5g,42.32mmol)和NaOH(3.4g,84.6mmol)在DMF(50mL)中的混合物中一次性添加I₂(16.1g,63.4mmol)并且将混合物搅拌6h。将混合物浓缩,用水(150mL)稀释,用EA(100mL x 3)萃取,并且将合并的有机层用饱和的盐水(200mL x 2)洗

涤,用无水的 Na_2SO_4 干燥并且在真空下浓缩。将残留物通过硅胶色谱法进行纯化以给出呈白色固体的标题化合物(8g,77.5%)。

[0938] 叔丁基3-碘代-1H-吡唑-1-甲酸酯



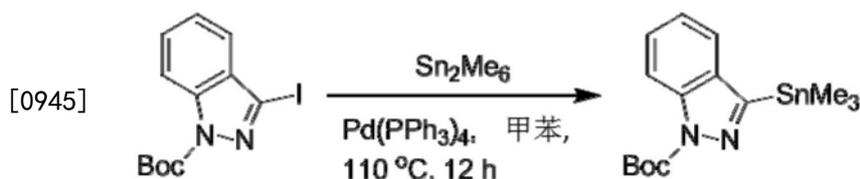
[0940] 在25℃下,向3-碘代-1H-吡唑(8g,32.7mmol)和 Boc_2O (8.6g,39.2mmol)在MeCN(100mL)中的混合物中添加NaOH(2.0g,49.1mmol)并且将混合物搅拌12h。将混合物倾倒入水(150mL)中,用EA(50mL x 2)萃取,并且将合并的有机相用饱和的盐水(200mL x 2)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥并且在真空下浓缩。将残留物通过硅胶色谱法进行纯化以给出呈白色固体的标题化合物(11.2g,97.5%)。MS(m/z):477.2[M+1]⁺。



[0942] 叔丁基3-(三甲基甲锡烷)-1H-吡唑-1-甲酸酯

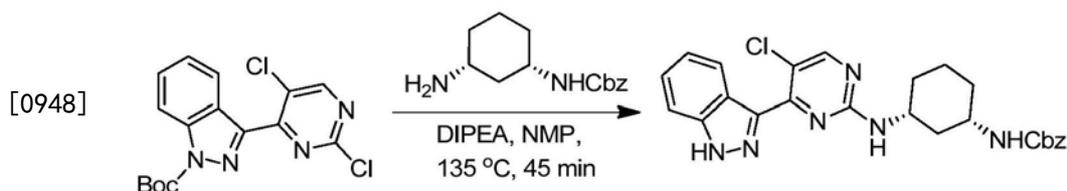
[0943] 将叔丁基3-碘代吡唑-1-甲酸酯(4.0g,11.6mmol)、 Sn_2Me_6 (5.7g,17.4mmol)以及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.3g,1.2mmol)在甲苯(20mL)中的混合物加热至110℃并且搅拌12h。将混合物在真空下浓缩以给出标题化合物(4.43g,粗),该化合物可直接用于下一步。MS(m/z):327.0[M+1]⁺。

[0944] 叔丁基3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-甲酸酯



[0946] 将叔丁基3-三甲基甲锡烷基吡唑-1-甲酸酯(5.0g,13.1mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(2.4g,13.1mmol)以及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.5g,1.3mmol)在甲苯(100mL)中的混合物加热至110℃并且搅拌12h。将混合物在真空下浓缩并且将残留物通过硅胶色谱法进行纯化以给出标题化合物(1.5g,31.3%,两步)。

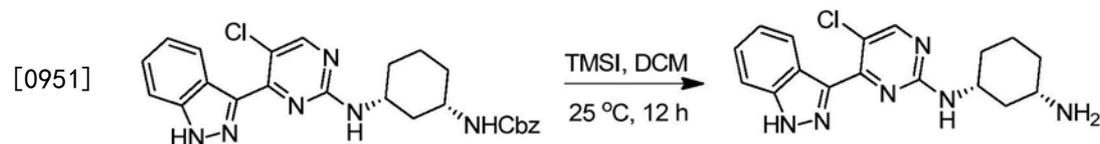
[0947] 苄基((1S,3R)-3-((5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸酯



[0949] 将叔丁基3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡唑-1-甲酸酯(1g,2.74mmol)、苄基N-[(1S,3R)-3-氨基环己基]氨基甲酸酯(0.816g,3.3mmol)以及DIPEA(2.1g,16.2mmol)在NMP(20mL)中的混合物在135℃下利用微波搅拌45min。将混合物倾倒入水(20mL)中,用乙酸乙

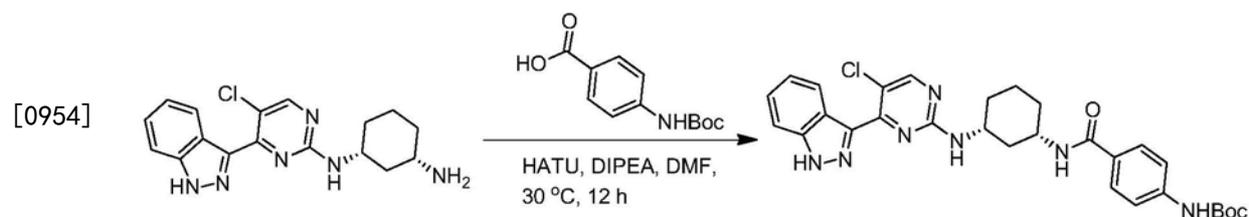
酯 (20mL x 2) 萃取, 并且将合并的有机层用饱和的盐水 (20mL x 3) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 并且在真空下浓缩。将残留物通过制备型-HPLC进行纯化以给出呈黄色固体的标题化合物 (0.75g, 57.3%)。MS (m/z): 477.2[M+1]⁺。

[0950] 5-氯-N-((1R,3S)-3-(哌嗪-1-基)环己基)-4-(吡唑[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺



[0952] 在25°C下, 向苄基N-[(1S,3R)-3-[[5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基]环己基]氨基甲酸酯 (0.7g, 1.5mmol) 在DCM (10mL) 中的混合物中添加TMSI (1.47g, 7.3mmol) 并且将混合物搅拌12h。将混合物倾倒入水 (20mL) 中, 用乙酸乙酯 (10mL x 2) 萃取, 并且将水相在真空下浓缩以给出标题化合物 (0.32g, 粗)。

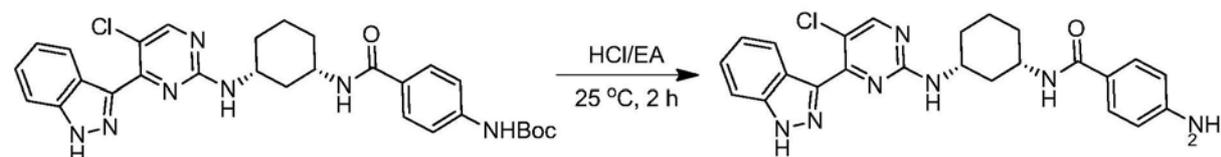
[0953] 叔丁基(4-(((1S,3R)-3-((5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸酯



[0955] 在30°C下, 向(1R,3S)-N1-[5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基]环己烷-1,3-二胺 (300mg, 0.9mmol) 和4-(叔丁氧羰基氨基)苯甲酸 (249.1mg, 1.1mmol) 在DMF (10mL) 中的混合物中添加HATU (499.1mg, 1.3mmol) 和DIPEA (226.2mg, 1.8mmol) 并且将混合物搅拌12h。将混合物倾倒入水 (50mL) 中, 用EA (20mL x 2) 萃取, 并且将合并的有机层用饱和的盐水 (50mL x 2) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 并且在真空下浓缩。将残留物通过硅胶色谱法进行纯化以给出标题化合物 (200mg, 25.8%, 两个步骤)。MS (m/z): 562.1[M+1]⁺。

[0956] 4-氨基-N-((1S,3R)-3-((5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)苯甲酰胺

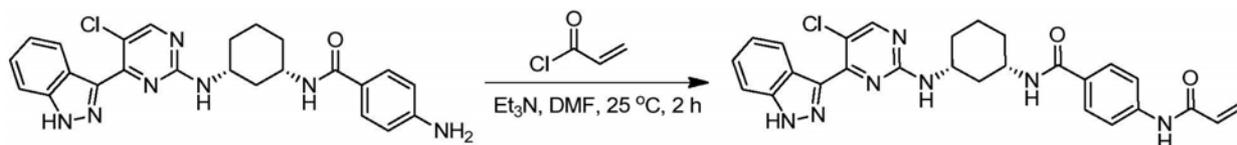
[0957]



[0958] 将叔丁基N-[4-[[(1S,3R)-3-[[5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基]环己基]氨基甲酰基]苯基]氨基甲酸酯 (200mg, 0.35mmol) 在HCl/MeOH (20mL) 中的混合物在25°C下搅拌2h。将混合物在真空下浓缩以给出标题化合物 (150mg, 粗)。MS (m/z): 462.2[M+1]⁺。

[0959] 4-丙烯酰胺基-N-((1S,3R)-3-((5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)苯甲酰胺

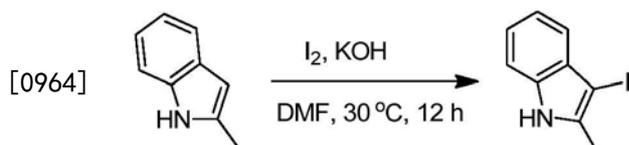
[0960]



[0961] 在25℃下,向4-氨基-N-[(1S,3R)-3-[[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]环己基]苯甲酰胺(150.0mg,0.32mmol)和Et₃N(65.7mg,0.65mmol)在DMF(5mL)中的混合物中添加丙烯酰氯(44.1mg,0.49mmol)并且将混合物搅拌2h。向混合物中添加MeOH(2mL)并且蒸发,并且将残留物通过制备型-HPLC进行纯化以给出呈黄色固体的标题化合物(10mg,5.4%,两个步骤)。¹H NMR:(MeOD-d₆,400MHz) δ8.49(d,J=8.38Hz,1H),8.44(s,1H),7.78-7.84(m,2H),7.71-7.77(m,2H),7.67(d,J=8.38Hz,1H),7.50(t,J=7.50Hz,1H),7.40(t,J=7.50Hz,1H),6.34-6.49(m,2H),5.79(dd,J=9.48,2.43Hz,1H),4.10(br.s.,2H),2.46(d,J=11.03Hz,1H),2.18(d,J=10.58Hz,1H),1.94-2.10(m,2H),1.52-1.68(m,2H),1.33-1.51(m,2H)。MS(m/z):516.2[M+1]⁺。

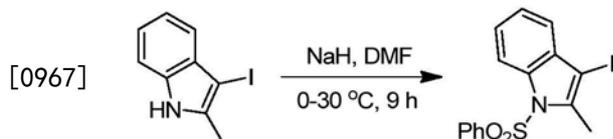
[0962] 实例34.N-((1S,3R)-3-((5-氯-4-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)-4-((E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺(化合物154)

[0963] 3-碘代-2-甲基-1H-吡啶



[0965] 在30℃下,向2-甲基-1H-吡啶(20g,152.47mmol)和KOH(21.39g,381.18mmol)在DMF(200mL)中的混合物中添加I₂(38.7g,152.47mmol)并且将混合物搅拌12h。将混合物倾倒入水中,用EA提取,并且将有机层经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残留物通过色谱柱(PE:EA=15:1)进行纯化以给出标题化合物(25g,63.8%)。

[0966] 3-碘代-2-甲基-1-(苯磺酰基)-1H-吡啶



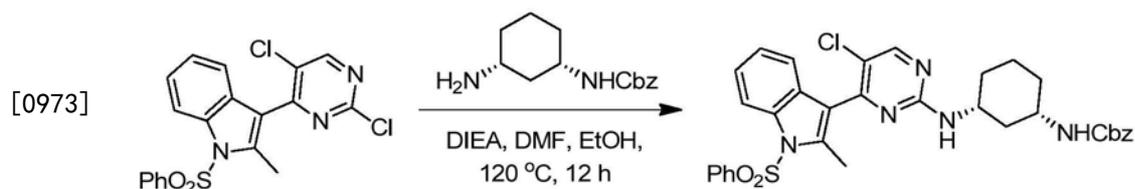
[0968] 在0℃下,向3-碘代-2-甲基-1H-吡啶(25g,97.25mmol)在DMF(320mL)中的溶液里添加NaH(4.67g,116.70mmol)并且将混合物在30℃下搅拌1h。然后添加苯磺酰氯(18.04g,102.11mmol)并且将混合物在30℃下搅拌8h。将混合物倾倒入水中,用EA提取,并且将有机层经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残留物通过色谱柱(PE:EA=20:1)进行纯化以给出标题化合物(28g,72.8%)。

[0969] 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-甲基-1-(苯磺酰基)-1H-吡啶



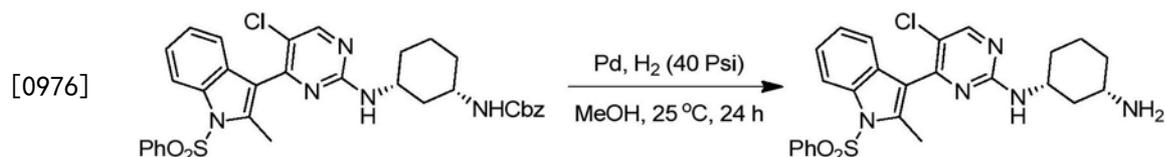
[0971] 在-78℃下,向3-碘代-2-甲基-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯(20g,50.35mmol)在THF(400mL)中的溶液里添加*i*-PrMgCl·LiCl(14.63g,100.70mmol)并且将混合物在N₂下搅拌1h。然后在-78℃下添加2,5-二氯嘧啶(15g,100.70mmol)并且将反应在30℃下搅拌3h,届时在0℃下添加在THF(10mL)中的H₂O(115.80mmol)。最后添加DDQ(22.86g,100.70mmol)并且将最终混合物在30℃下搅拌6h。将混合物浓缩,用水稀释,用EA提取,并且将有机层浓缩。将残留物通过色谱柱(PE:EA=10:1)进行纯化以给出标题化合物(6g,28.5%)。

[0972] 苄基((1*S*,3*R*)-3-((5-氯-4-(2-甲基-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸酯



[0974] 将3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-甲基-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯(5.0g,11.95mmol)、苄基((1*S*,3*R*)-3-氨基环己基)氨基甲酸酯(3.4g,11.95mmol)以及DIEA(5.41g,41.83mmol)在DMF(30mL)和EtOH(30mL)中的混合物在120℃下搅拌12h。将混合物浓缩并且将残留物通过色谱柱(PE:EA=4:1)进行纯化以给出标题化合物(5.1g,67.7%)。

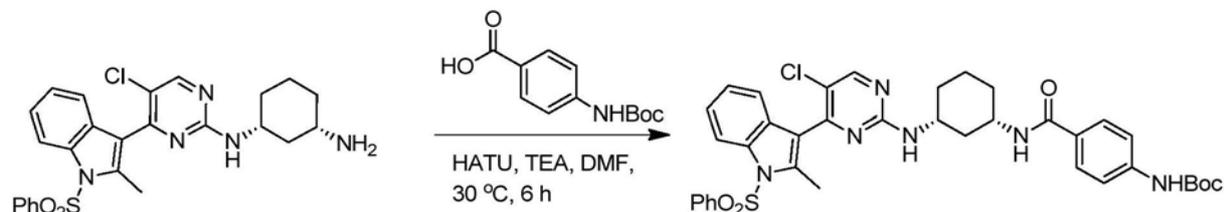
[0975] (1*R*,3*S*)-N1-(5-氯-4-(2-甲基-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,3-二胺



[0977] 将苄基((1*S*,3*R*)-3-((5-氯-4-(2-甲基-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸酯(5.0g,7.93mmol)和Pd/C(0.80g)在MeOH(100mL)中的混合物在25℃下在H₂(40psi)下搅拌24h。将混合物过滤并且将滤液浓缩以给出标题化合物(2.7g,粗)。

[0978] 叔丁基(4-(((1*S*,3*R*)-3-((5-氯-4-(2-甲基-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸酯

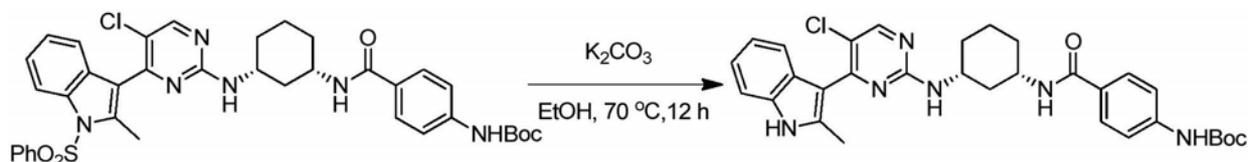
[0979]



[0980] 将(1*R*,3*S*)-N1-(5-氯-4-(2-甲基-1-(苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,3-二胺三氟甲磺酸酯(1.5g,3.02mmol)、4-((叔丁氧羰基)氨基)苯甲酸(0.72g,3.02mol)、HATU(1.21g,3.18mmol),以及DIEA(0.47g,3.63mmol)在DMF(30mL)中的混合物在30℃下搅拌6h。将反应溶液倾倒入水中,用EA提取,并且将有机层干燥并且浓缩以给出标题化合物(2.0g,粗)。

[0981] 叔丁基(4-(((1S,3R)-3-((5-氯-4-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基)氨基)环己基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸酯

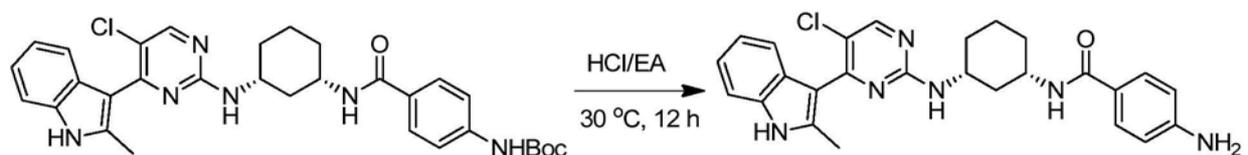
[0982]



[0983] 将叔丁基(4-(((1S,3R)-3-((5-氯-4-(2-甲基-1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基)氨基)环己基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸酯(1.8g, 2.52mmol)、 K_2CO_3 (6.97g, 0.44mmol)以及吗啉(0.44g, 5.04mmol)在EtOH(50mL)中的混合物在70°C下搅拌12h。将混合物过滤并且浓缩。将残留物通过制备型-HPLC(酸性条件)进行纯化以给出标题化合物(0.63g, 43.6%)。

[0984] 4-氨基-N-((1S,3R)-3-((5-氯-4-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基)氨基)环己基)苯甲酰胺

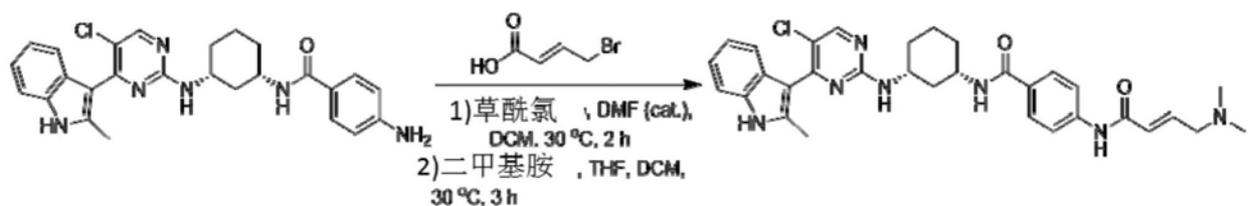
[0985]



[0986] 向叔丁基(4-(((1S,3R)-3-((5-氯-4-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基)氨基)环己基)氨基甲酰基)苯基)氨基甲酸酯(700mg, 1.22mmol)在EA(5mL)中的溶液里添加HCl/EA(25mL)并且将混合物在30°C下搅拌12h。将混合物浓缩以给出标题化合物(500mg, 80.1%)。

[0987] N-((1S,3R)-3-((5-氯-4-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基)氨基)环己基)-4-((E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺

[0988]

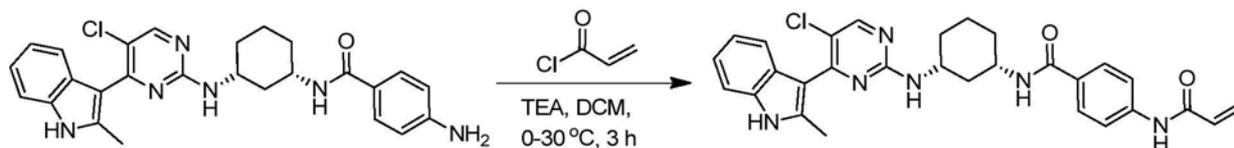


[0989] 在0°C下,向(E)-4-溴代丁-2-烯酸(28mg, 0.168mmol)在DCM(2mL)中的溶液里添加草酰氯(22.45mg, 0.176mmol)和一滴DMF。将混合物在30°C下搅拌1h,并且然后在30°C下添加进入4-氨基-N-((1S,3R)-3-((5-氯-4-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基)氨基)环己基)苯甲酰胺盐酸盐(80mg, 168.43mmol)和DIEA(174.14mg, 1.35mmol)在DCM(2mL)和THF(2mL)中的溶液里并且将混合物搅拌2h。添加二甲胺(7.59mg, 168.43umol)并且将混合物在30°C下搅拌3h,这之后将混合物浓缩并且将残留物通过制备型-HPLC(中性条件)以给出标题化合物(15mg, 13.1%)。¹H NMR(DMSO, 400MHz) δ 8.34(s, 1H), 8.17(d, J=8.0Hz, 1H), 7.82(d, J=8.0Hz, 2H), 7.75(d, J=8.8Hz, 2H), 7.41(d, J=8.0Hz, 2H), 7.35-7.31(m, 2H), 7.07-7.05(m, 2H), 6.77-6.74(m, 1H), 6.28(d, J=16.4Hz, 1H), 3.82(br, 2H), 3.06(d, J=4.8Hz,

1H), 2.45 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.79 (br, 2H), 1.39-1.27 (m, 7H). MS (m/z): 586.3 [M+1]⁺.

[0990] 实例35.4-丙烯酰胺基-N-(((1S,3R)-3-((5-氯-4-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)苯甲酰胺(化合物153)

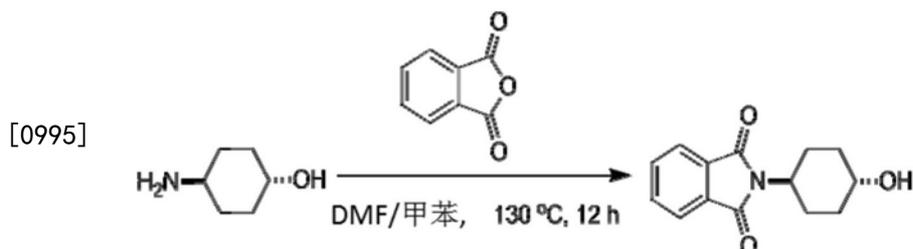
[0991]



[0992] 在0°C下,向4-氨基-N-(((1S,3R)-3-((5-氯-4-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)苯甲酰胺(200mg,0.42mmol)和TEA(340.8mg,0.42mmol)在DCM(7mL)中的混合物里添加丙烯酰氯(38.1mg,0.42mmol)在DCM(3mL)中的溶液并且将混合物在30°C下搅拌3h。将混合物浓缩,并且将残留物通过制备型-HPLC(中性条件)以给出呈白色固体的标题化合物(32mg,14.3%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ 11.46 (br, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (d, J=8Hz, 1H), 7.83 (d, J=8Hz, 1H), 7.73 (d, J=8Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.45-6.42 (m, 1H), 6.29 (d, J=16Hz, 1H), 5.79 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.82 (br. s., 3H), 2.46 (s, 3H), 2.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 1.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 1.80 (br. s., 2H), 1.41-1.26 (m, 4H). MS (m/z): 529.2 [M+1]⁺.

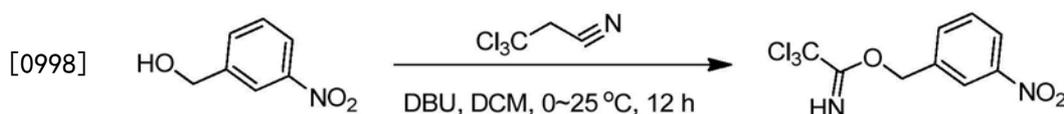
[0993] 实例36.N-(3-(((1R,4R)-4-((5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氧基)甲基)苯基)丙烯酰胺(化合物155)

[0994] 2-((1R,4R)-4-羟基环己基)异吡啶啉-1,3-二酮



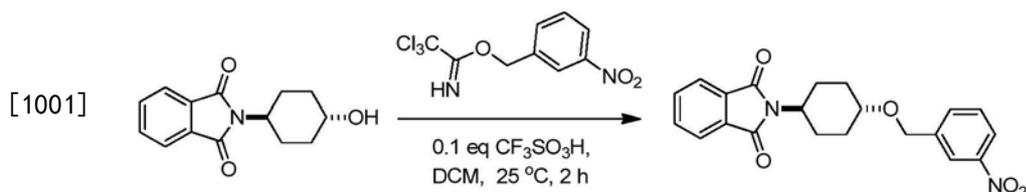
[0996] 向异苯并呋喃-1,3-二酮(25.0g,168mmol)在DMF(160mL)和甲苯(160mL)中的溶液里在25°C下添加(1R,4R)-4-氨基环己醇(19.4g,168mmol)。将反应加热至130°C搅拌12h。将反应用H₂O(200mL)稀释,将混合物过滤,将滤饼干燥并且在压力下蒸发以给出标题化合物(30.0g,72.5%)。

[0997] 3-硝基苄基2,2,2-三氯亚氨逐乙酸酯



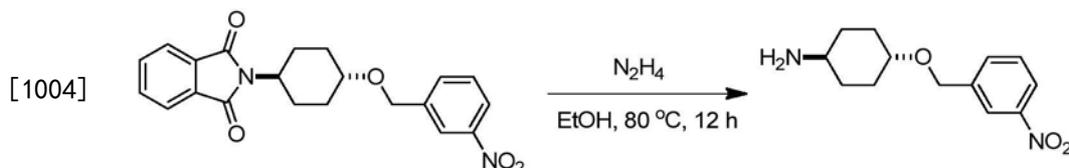
[0999] 在0°C下,向(3-硝基苄基)甲醇(12.0g,78.4mmol)和DBU(2.4g,15.7mmol)在DCM(200mL)中的溶液里添加3,3,3-三氯丙腈(18.6g,117.5mmol)。将混合物在25°C下搅拌12h,在这之后将反应在真空下浓缩在并且通过硅胶柱色谱法(PE/EA=20:1)进行纯化以给出标题化合物(20.0g,85.8%)。

[1000] 2-((1R,4R)-4-((3-硝基苄基)氧基)环己基)异吡啶啉-1,3-二酮



[1002] 在25℃下,向2-((1R,4R)-4-羟基环己基)异吲哚啉-1,3-二酮(20.0g,81.5mmol)和3-硝基苄基2,2,2-三氯乙酸酯(36.4g,122.3mmol)在DCM(200mL)中的溶液里添加CF₃SO₃H(271.8mg,1.2mmol)。2h之后,将反应用NaHCO₃溶液(100mL)淬灭并且将水层用DCM(50mL x 4)萃取。将有机相经Na₂SO₄干燥,浓缩并且通过硅胶柱色谱法(PE/EA=10:1)进行纯化以给出标题化合物(8.0g,25.8%)。

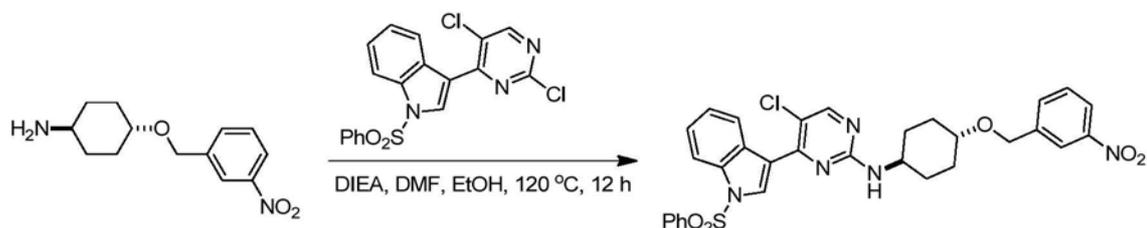
[1003] (1R,4R)-4-((3-硝基苄基)氧)环己胺



[1005] 将2-((1R,4R)-4-((3-硝基苄基)氧)环己基)异吲哚啉-1,3-二酮(8.0g,21mmol)溶解于EtOH(100mL)中,并且然后添加N₂H₄(1.35g,42mmol)。将所得混合物在80℃下加热12h。然后将混合物过滤,并且将滤液浓缩并且通过制备型-HPLC(TFA条件)进行纯化以给出标题化合物(0.3g,5.7%)。MS(m/z):251.3[M+1]⁺。

[1006] 5-氯-N-((1R,4R)-4-((3-硝基苄基)氧)环己基)-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺

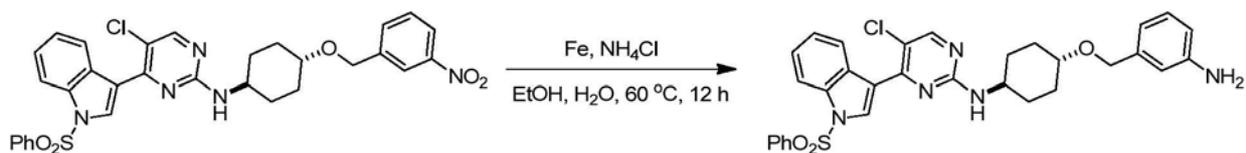
[1007]



[1008] 向3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吲哚(250mg,0.62mmol)和(1R,4R)-4-((3-硝基苄基)氧)环己胺(154.8mg,0.62mmol)在EtOH(10mL)和DMF(10mL)中的溶液里添加DIPEA(0.4mg,3.09mmol)。将反应在25℃下搅拌10min,然后加热至120℃并且搅拌12h。将反应浓缩,用H₂O(20mL)稀释,并且用DCM(20mL x 3)萃取。将有机层浓缩,并且将残留物通过色谱柱(PE/EA=5:1)进行纯化以给出标题化合物(180mg,47.1%)。

[1009] N-((1R,4R)-4-((3-氨基苄基)氧)环己基)-5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺

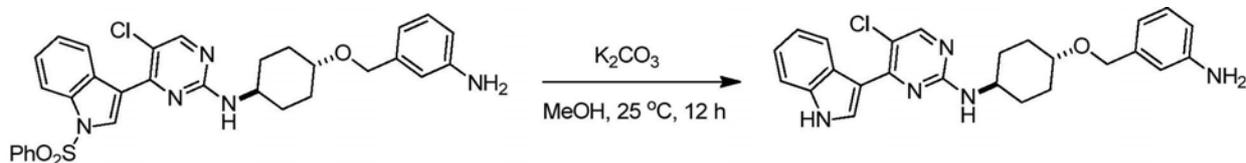
[1010]



[1011] 向5-氯-N-((1R,4R)-4-((3-硝基苄基)氧)环己基)-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吲

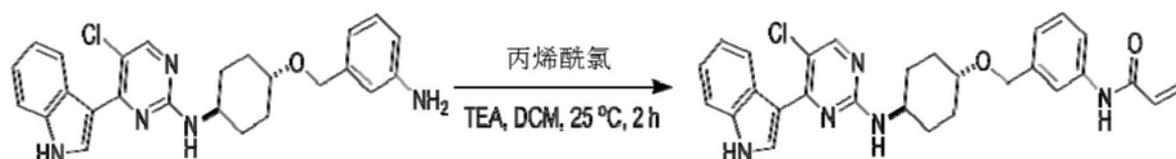
咪-3-基) 嘧啶-2-胺 (200mg, 0.32mmol) 在EtOH (5mL) 和H₂O (5mL) 中的溶液里添加Fe (90.4mg, 1.60mmol) 和NH₄Cl (17.3mg, 0.32mmol)。将反应加热至60℃并且搅拌12h。将混合物过滤并且将滤液浓缩以给出呈黄色固体的标题化合物 (150mg, 粗)。MS (m/z): 588[M+1]⁺。

[1012] N-((1R,4R)-4-((3-氨基苄基)氧基)环己基)-5-氯-4-(1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-胺
[1013]



[1014] 向N-((1R,4R)-4-((3-氨基苄基)氧基)环己基)-5-氯-4-(1-(苯基磺酰基)-1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-胺 (150mg, 0.25mmol) 在MeOH (5mL) 中的溶液里添加K₂CO₃ (105.7mg, 0.76mmol)。将混合物在25℃下搅拌12h。将反应浓缩,然后将残留物用H₂O (20mL) 稀释,用DCM (20mL x 3) 萃取,并且将有机层干燥,过滤,并且浓缩以给出呈浅黄色固体的标题化合物 (120mg, 粗)。MS (m/z): 448[M+1]⁺。

[1015] N-(3-(((1R,4R)-4-((5-氯-4-(1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氧基)甲基)苯基)丙烯酰胺
[1016]



[1017] 在0℃下,向N-((1R,4R)-4-((3-氨基苄基)氧基)环己基)-5-氯-4-(1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-胺 (80mg, 0.18mmol) 和TEA (54.2mg, 0.54mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液里添加丙烯酰氯 (24.5mg, 0.27mmol) 并且将反应在25℃下搅拌2h。将反应用NH₄Cl溶液 (50mL) 稀释,用DCM (20mL x 3) 萃取,经Na₂SO₄干燥,并且浓缩。将残留物通过制备型-HPLC (中性条件) 进行纯化以给出呈浅黄色固体的标题化合物 (13mg, 14.5%)。¹H NMR: (MeOD, 400MHz) δ 8.64 (d, J=7.94Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.94Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.94Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.94Hz, 1H), 7.07-7.29 (m, 3H), 6.32-6.51 (m, 2H), 5.77 (dd, J=9.70, 2.21Hz, 1H), 4.60 (s, 4H), 3.94 (br. s., 1H), 3.48 (d, J=10.14Hz, 1H), 2.21 (d, J=9.26Hz, 2H), 1.27-1.59 (m, 4H)。MS (m/z): 502[M+1]⁺。

[1018] 实例37. N-(4-(((1S,3R)-3-((5-氯-4-(1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基)甲基)苯基)丙烯酰胺 (化合物162)

[1019] (1R,3S)-N1-(5-氯-4-(1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-基)-N3-(4-硝基苄基)环己烷-1,3-二胺

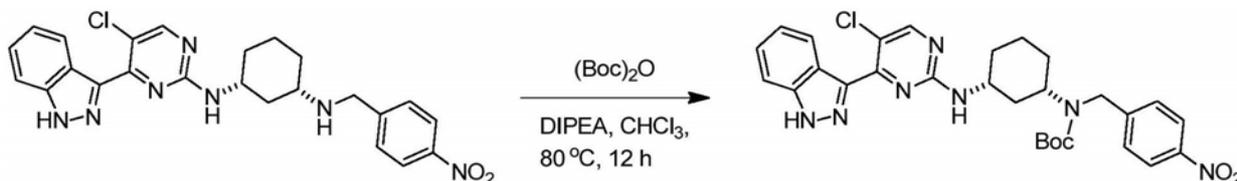


[1021] 将(1R,3S)-N1-(5-氯-4-(1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-基)环己烷-1,3-二胺 (500mg, 1.3mmol) 和4-硝基苯甲醛 (294mg, 1.9mmol) 在DMF (10mL) 和AcOH (0.5mL) 中的混合物在30℃

下搅拌12h。然后添加NaBH₃CN (163mg, 2.6mmol), 并且将混合物在30℃下搅拌2h。将混合物倾倒入水(100mL)中, 用EA提取(50mL x 3), 并且将有机层浓缩。将残留物通过制备型-HPLC (TFA条件) 直接进行纯化以给出标题化合物(200mg, 31.7%)。MS (m/z): 478.2 [M+1]⁺。

[1022] 叔-苄基((1S,3R)-3-((5-氯-4-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸酯

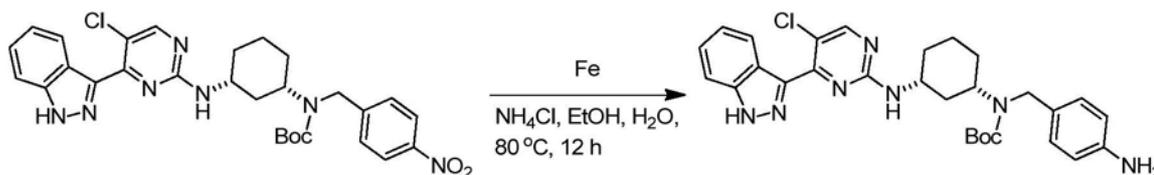
[1023]



[1024] 在N₂下, 向(1R,3S)-N1-(5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)-N3-(4-硝基苄基)环己烷-1,3-二胺(200mg, 0.42mmol)和(Boc)₂O(137mg, 0.63mmol)在CH₃Cl(20mL)中的混合物里添加DIPEA(108mg, 0.84mmol)。将混合物加热至80℃并且搅拌12h, 然后在减压下浓缩。将残留物通过制备型-HPLC (TFA条件) 以给出标题化合物(180mg, 74.4%)。MS (m/z): 578.2 [M+1]⁺。

[1025] 叔-丁基4-氨基苄基((1S,3R)-3-((5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸酯

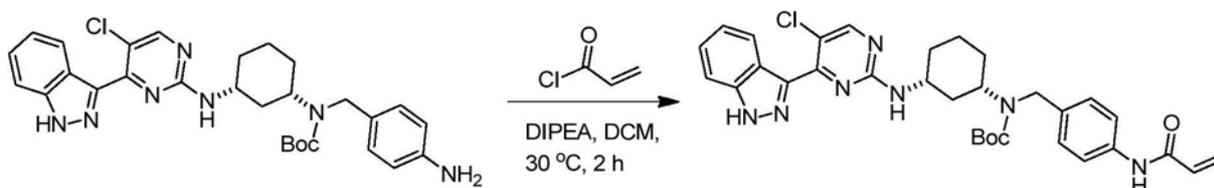
[1026]



[1027] 在25℃下, 向叔丁基((1S,3R)-3-((5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)(4-硝基苄基)氨基甲酸酯(400mg, 0.7mmol)和NH₄Cl(74mg, 1.4mmol)在EtOH(10mL)和H₂O(1mL)中的混合物里添加Fe(193mg, 3.5mmol)。将混合物加热至80℃并且搅拌12h。将混合物倾倒入水(20mL)中, 用EA萃取(10mL x 2), 并且将有机层在真空下浓缩并且通过快速色谱柱进行纯化以给出呈棕色固体的标题化合物(230mg, 60.6%)。

[1028] 叔-丁基4-丙烯酰胺基苄基((1S,3R)-3-((5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸酯

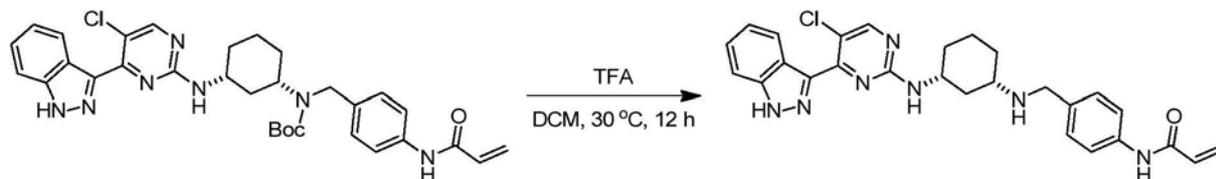
[1029]



[1030] 在30℃下在N₂下, 向叔-丁基4-氨基苄基((1S,3R)-3-((5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸酯(200mg, 0.36mmol)和DIPEA(47.2g, 0.36mmol)在DCM(10mL)中的混合物里添加丙烯酰氯(29.7mg, 0.32mmol)并且将混合物搅拌2h。将混合物倾倒入水(20mL)中, 用DCM(10mL x 2)萃取, 并且将有机层浓缩以给出标题化合物(200mg, 粗), 该化合物直接用于下一步。

[1031] N-(4-(((1S,3R)-3-((5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基)甲基)苯基)丙烯酰胺

[1032]



[1033] 将叔-丁基4-丙烯酰胺基苄基((1S,3R)-3-((5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸酯(150mg,0.32mmol)在DCM(10mL)和TFA(0.5mL)中的混合物在30°C下在N₂下搅拌12h。将混合物浓缩,并且将残留物利用制备型-HPLC(HC1条件)以给出化合物162(50mg,29.9%)。¹H NMR:(MeOH,400MHz) δ8.50(br.s.,1H),8.32(d,J=8.38Hz,1H),7.72(d,J=8.38Hz,2H),7.64(d,J=7.94Hz,1H),7.51(br.s.,1H),7.44(d,J=8.38Hz,2H),7.30(t,J=7.28Hz,1H),6.34-6.48(m,2H),5.79(dd,J=9.48,2.43Hz,1H),4.21(s,2H),4.06(br.s.,2H),2.67(d,J=9.70Hz,1H),2.28(d,J=11.03Hz,1H),2.18(d,J=7.94Hz,1H),2.06(d,J=12.79Hz,1H),1.36-1.65(m,4H)。MS(m/z):502.3[M+1]⁺。

[1034] 实例38.(+/-)-N-(3-(5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基氨基)-1-甲基环己基)-4-(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺(化合物175)

[1035] 叔丁基(1R,3S)-3-(苄氧羰基氨基)-3-甲基环己基氨基甲酸酯



[1037] 将(1S,3R)-3-(叔丁氧羰基氨基)-1-甲基环己烷甲酸(如在WO 2010/148197制备的)(100mg,0.389mmol)在甲苯(1.5mL)中的溶液用Et₃N(0.43mmol)和DPPA(0.39mmol)处理并且在110°C下加热1h。将混合物冷却至80°C以下,用苯甲醇(0.41mmol)和Et₃N(0.43mmol)处理。将所得混合物在80°C加热20h。然后将冷却的混合物用EtOAc(20mL)和H₂O(10mL)稀释。将各层分离并且将水层用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(Hex/EtOAc 0至50%梯度)进行纯化并且给出呈无色油的标题化合物(59mg,0.180mmol,46%)。

[1038] (+/-)-苄基-3-氨基-1-甲基环己基氨基甲酸酯.HCl

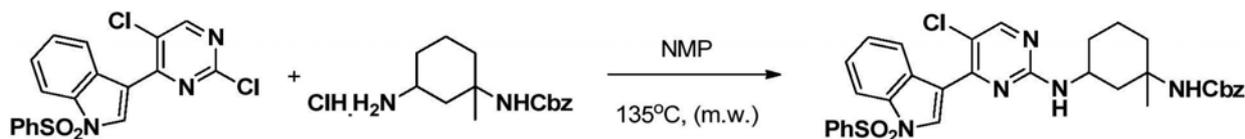


[1040] 将叔丁基(1R,3S)-3-(苄氧羰基氨基)-3-甲基环己基氨基甲酸酯(45mg,0.124mmol)在DCM(0.6mL)中的溶液用HCl在二噁烷(2.48mmol)中的4M溶液处理并且在室温下搅拌1h。将混合物蒸发至干燥并且给出呈白色固体的标题化合物(37mg,0.124mmol,100%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[1041] (+/-)-苄基-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基氨基)-1-甲基

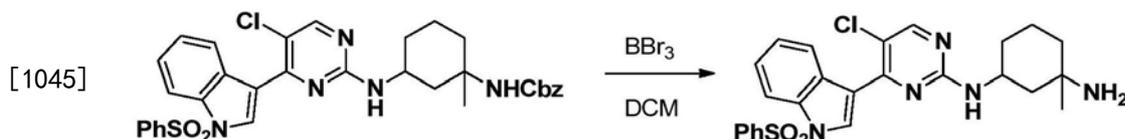
环己基氨基甲酸酯

[1042]



[1043] 将3-(2,5-二氯咪唑-4-基)-1-(苯磺酰基)-1H-吲哚 (63mg, 0.155mmol)、(+/-)-苄基-3-氨基-1-甲基环己基氨基甲酸酯.HCl (37mg, 0.124mmol) 以及DIPEA (0.254mmol) 在NMP (0.5mL) 中的溶液在135°C下(微波)加热25min。将冷却的混合物用EtOAc (20mL) 稀释,用H₂O (5mL)、盐水 (5mL) 洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法 (DCM/EtOAc 0至30%梯度) 进行纯化并且给出呈黄色泡沫的标题化合物 (52mg, 0.083mmol, 66%)。

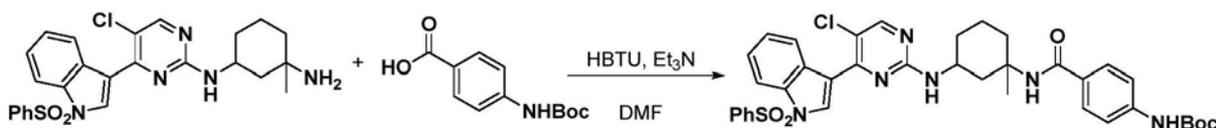
[1044] (+/-)-N1-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)咪唑-2-基)-3-甲基环己烷-1,3-二胺



[1046] 将(+/-)-苄基-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)咪唑-2-基氨基)-1-甲基环己基氨基甲酸酯 (51mg, 0.081mmol) 在DCM (0.32mL) 中的冷 (-78°C) 溶液用BBr₃在DCM (0.097mmol) 中的1M溶液处理并且缓慢加热至室温。将MeOH (1mL) 添加至混合物并且将所得的溶液在室温下搅拌1h。将所得混合物蒸发至干燥并且给出呈黄色固体的标题化合物 (40mg, 0.081mmol, 100%), 该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[1047] (+/-)-叔丁基4-(3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)咪唑-2-基氨基)-1-甲基环己基氨基甲酸酯) 苯氨基甲酸酯

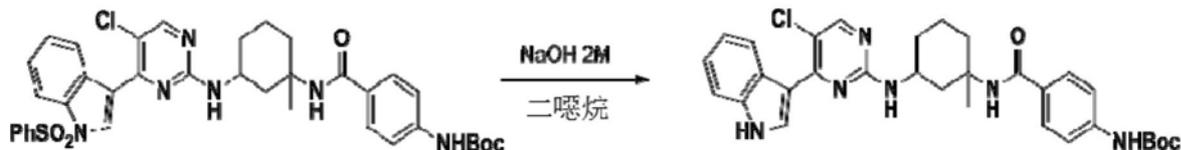
[1048]



[1049] 将(+/-)-苄基-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)咪唑-2-基氨基)-1-甲基环己基氨基甲酸酯 (40mg, 0.81mmol) 和4-(叔丁氧羰基氨基) 苯甲酸 (23mg, 0.97mmol) 在DMF (0.4mL) 中的溶液用HBTU (46mg, 0.121mmol) 和Et₃N (0.242mmol) 处理。将所得混合物在室温下搅拌过夜并且用EtOAc (10mL) 和饱和的NaHCO₃ (10mL) 稀释。将各层分离并且将水层用EtOAc (2x 10mL) 萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法 (DCM/EtOAc 0至100%梯度) 进行纯化并且给出呈米黄色固体的标题化合物 (48mg, 0.067mmol, 83%)。

[1050] (+/-)-叔丁基4-(3-(5-氯-4-(1H-吲哚-3-基)咪唑-2-基氨基)-1-甲基环己基氨基甲酸酯) 苯氨基甲酸酯

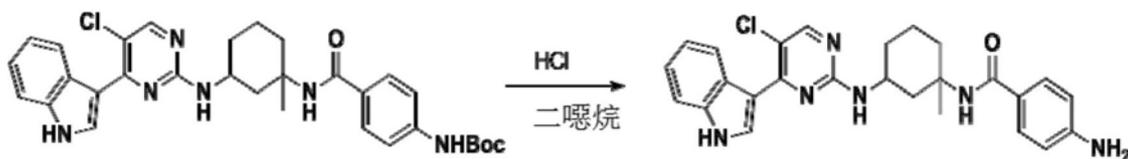
[1051]



[1052] 将(+/-)-叔丁基4-(3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)-1-甲基环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯(45mg,0.063mmol)在二噁烷(0.6mL)中的溶液用NaOH在H₂O(0.944mmol)中的2M溶液处理并且在60℃下加热1h。将冷却的混合物用MeTHF(20mL)和H₂O(10mL)稀释。将各层分离并且将水层用MeTHF(3x 10mL)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥给出呈黄色固体的标题化合物(36mg,0.063mmol,100%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[1053] (+/-)-4-氨基-N-(3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)-1-甲基环己基)苯甲酰胺

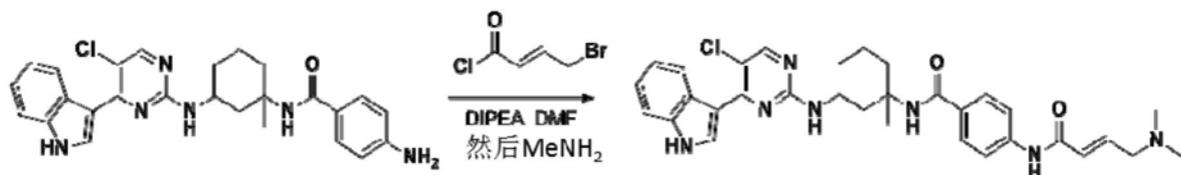
[1054]



[1055] 将(+/-)-叔丁基4-(3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)-1-甲基环己基氨基甲酰基)苯氨基甲酸酯(36mg,0.063mmol)在DCM中的溶液用HCl在二噁烷(0.939mmol)中的4M溶液处理并且在室温下搅拌过夜。将所得的混合物用MeTHF(10mL)和饱和的NaHCO₃(5mL)稀释。将各层分离并且将水层用MeTHF(3x 10mL)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥给出呈浅黄色固体的标题化合物(30mg,0.063mmol,100%),该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[1056] (+/-)-N-(3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)-1-甲基环己基)-4-((E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺

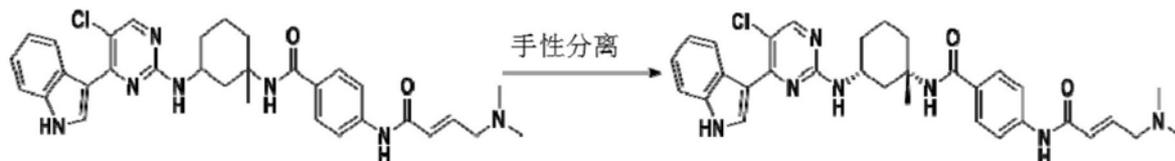
[1057]



[1058] 将(+/-)-4-氨基-N-(3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)-1-甲基环己基)苯甲酰胺(29mg,0.0611mmol)和DIPEA(0.183mmol)在THF(0.4mL)中的冷(-60℃)溶液用(E)-4-溴代丁-2-烯酰氯在DCM(0.055mmol)中的54.2mg/mL溶液处理。将所得混合物在-60℃下搅拌2h,之后添加二甲胺在THF(0.244mmol)中的2M溶液。将所得混合物加温至室温并且在此温度下搅拌45min,之后蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法(C₁₈,H₂O/ACN+0.1% HCO₂H 0至60%梯度)进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈白色固体的标题化合物(15mg,0.026mmol,41%)。

[1059] 实例39.N-((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)-1-甲基环己基)-4-((E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺(化合物176)

[1060]

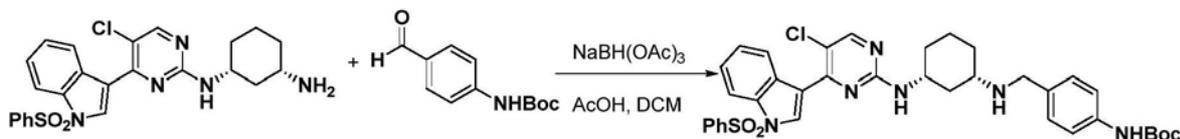


[1061] 将(+/-)-N-(3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)-1-甲基环己基)-4-((E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)苯甲酰胺(12mg,0.020mmol)的两种对映体使用制备型手性HPLC(ChiralPak IB,5 μ m,20x 250mm;Hex/MeOH/DCM64/18/18)进行分离并且在冷冻干燥之后给出呈白色固体标题化合物(2.1mg,0.0036,18%)。¹H NMR(500MHz,d₆-DMSO) δ 11.84(s,1H),10.34(s,1H),8.66(bs,1H),8.47(d,J=2.9Hz,1H),8.25(s,2H),7.77(d,J=8.8Hz,2H),7.69(d,J=8.8Hz,2H),7.63(s,1H),7.49(d,J=8.0Hz,1H),7.17(ddd,J=30.1,15.1,7.2Hz,3H),6.76(dt,J=15.4,6.4Hz,1H),6.35(d,J=15.2Hz,1H),4.06(bs,1H),2.40(s,6H),1.96(bs,2H),1.86-1.63(m,3H),1.63-1.43(m,4H),1.38(s,3H);MS(m/z):586.64[M+1]⁺。

[1062] 实例40N-(4-(((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)(甲基)氨基)甲基)苯基)丙烯酸酯(化合物178)

[1063] 叔丁基4-(((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基氨基)甲基)苯氨基甲酸酯

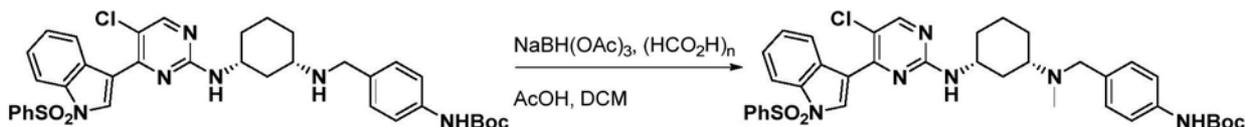
[1064]



[1065] 将(1R,3S)-N1-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基)环己烷-1,3-二胺(如在实例1中制备的)(180mg,0.373mmol)、叔丁基4-甲酰基苯氨基甲酸酯(124mg,0.822mmol)以及AcOH(0.221mmol)在DCM(3.7mL)中的溶液用NaBH(OAc)₃(198mg,0.934mmol)处理并且在室温下搅拌过夜。将所得的混合物用DCM(20mL)和饱和的NaHCO₃(10mL)稀释。将各层分离并且将水层用DCM(2x 10mL)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法(DCM/MeOH0至12%梯度)进行纯化并且给出呈白色泡沫的标题化合物(178mg,0.259mmol,69%)。

[1066] 叔丁基4-(((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基)(甲基)氨基)甲基)苯氨基甲酸酯

[1067]

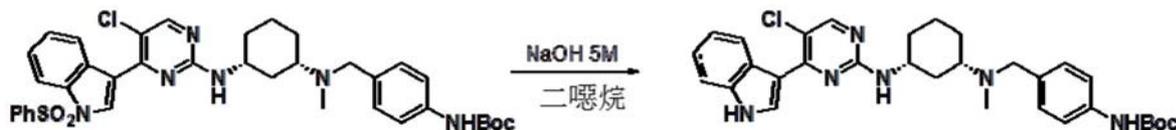


[1068] 将叔丁基4-(((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪唑-2-基氨基)环己基氨基)甲基)苯氨基甲酸酯(178mg,0.259mmol)、多聚甲醛(14mg,0.466mmol)以及AcOH(0.259mmol)在DCM(4.3mL)中的溶液用NaBH(OAc)₃(132mg,0.622mmol)处理并且在室温下搅拌40h。将所得的混合物用DCM(20mL)和饱和的NaHCO₃(10mL)稀释。将各层分离并且

将水层用DCM (2x 10mL) 萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法 (DCM/MeOH 0至12%梯度) 进行纯化并且给出呈白色泡沫的标题化合物 (96mg, 0.137mmol, 53%)。

[1069] 叔丁基4-(((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)(甲基)氨基)甲基)苯氨基甲酸酯

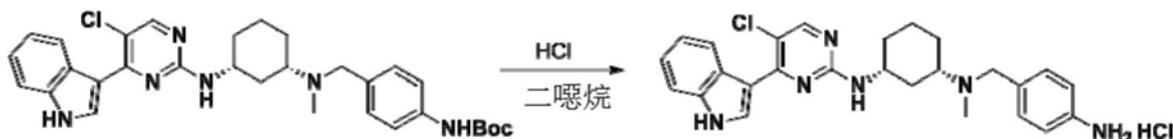
[1070]



[1071] 将叔丁基4-(((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)(甲基)氨基)甲基)苯氨基甲酸酯 (96mg, 0.137mmol) 在二噁烷 (2.7mL) 中的溶液用NaOH在H₂O (0.55mL, 2.74mmol) 中的5M溶液处理并且在65°C下加热2h。将冷却的混合物用H₂O (5mL) 和MeTHF (10mL) 稀释。将各层分离并且将水层用MeTHF (3x 10mL) 萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤并且蒸发至干燥。将残留物通过SiO₂色谱法 (DCM/MeOH 0至12%梯度) 进行纯化并且给出呈浅黄色泡沫的标题化合物 (57mg, 0.102mmol, 74%)。

[1072] (1S,3R)-N1-(4-氨基苄基)-N3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基)-N1-甲基环己烷-1,3-二胺.HCl

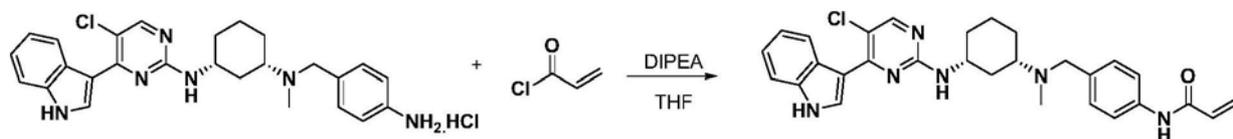
[1073]



[1074] 将叔丁基4-(((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)(甲基)氨基)甲基)苯氨基甲酸酯 (57mg, 0.101mmol) 在DCM (2.0mL) 中的溶液用HCl在二噁烷 (1.0mL, 4.06mmol) 中的4M溶液处理并且在室温下搅拌18h。将所得混合物蒸发至干燥并且给出呈明黄色固体的标题化合物 (50mg, 0.101mmol, 100%), 该没有进一步纯化的化合物用于下一步。

[1075] N-(4-(((1S,3R)-3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)环己基)(甲基)氨基)甲基)苯基)丙烯酰胺

[1076]



[1077] 将(1S,3R)-N1-(4-氨基苄基)-N3-(5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基)-N1-甲基环己烷-1,3-二胺.HCl (50mg, 0.101mmol) 和DIPEA (0.408mmol) 在5/2THF:NMP (4.0mL) 中的冷(-78°C) 溶液用丙烯酰氯 (0.107mmol) 处理并且在此温度下搅拌1h。将所得混合物加温至室温并且蒸发至干燥。将残留物通过反相色谱法 (C₁₈, H₂O/ACN+0.1% HCO₂H 0至100%梯度) 进行纯化并且在冷冻干燥之后给出呈浅黄色固体的标题化合物 (26.3mg, 0.051mmol, 50%)。¹H NMR (500MHz, d₆-DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H),

8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.61 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.48 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.13 (m, 4H), 7.08 (br s, 1H), 6.42 (dd, $J=17.0, 10.1\text{Hz}$, 1H), 6.24 (dd, $J=17.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 5.73 (dd, $J=10.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.03 (br s, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.02-1.76 (m, 3H), 1.40-1.22 (m, 5H); MS (m/z): 515.29 [M+1]⁺。

[1078] 实例41. 本发明的其他示例性化合物的合成

[1079] 使用对一个或多个前述实例的修改来合成本发明的其他示例性化合物。在表1B里, 表明了对于每种化合物的特定实例和修改, 连同其¹H NMR (δ (ppm)) 和MS (m/z [M+1]⁺) 表征数据。化合物编号 (“化合物No.”) 相当于在附图1中示出的化合物编号 (“化合物No.”)。

[1080] 表1B. 本发明的其他示例性化合物的示例性合成和分析数据

[1081]

化合物编号	合成方案	¹ H NMR δ (ppm)	m/z [M+1] ₊
105	起始于环己烷-1,4-二胺使用如实例 2 相同的合成顺序	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.83 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.90 (br, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (br, 1H), 7.85 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.73 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.49 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (m, 3H), 6.76 (dt, $J=15.4, 5.8\text{ Hz}$, 1H), 6.28 (d, $J=15.5\text{ Hz}$, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.82 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.10 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.41(m, 2H)	572
106	遵循对于化合物 105 相同的合成顺序, 随后通过手性 HPLC 进行拆分	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.83 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.90 (br, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (br, 1H), 7.85 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.73 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.49 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (m, 3H), 6.76 (dt, $J=15.4, 5.8\text{ Hz}$, 1H), 6.28 (d, $J=15.5\text{ Hz}$, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.82 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.10 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.41(m, 2H)	572
141	起始于 5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2,4-二甲基噻唑使用如实例 1 相同的合成顺序	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 8.46 - 8.34 (m, 1H), 8.18 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.59 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.75 (dt, $J=15.4, 5.9\text{ Hz}$, 1H), 6.27 (dt, $J=15.3, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.06 (dd, $J=5.9, 1.5\text{ Hz}$, 2H), 2.66 (s, $J=8.7\text{ Hz}$, 3H), 2.17 (s, 6H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.37 (dd, $J=23.8, 11.8\text{ Hz}$, 2H), 1.31 - 1.15 (m, 2H)	568.62

[1082]

化合物编号	合成方案	$^1\text{H NMR } \delta$ (ppm)	m/z [M+1] +
142	起始于 5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2,4-二甲基噻唑使用如实例 1 和 7 相同的合成顺序	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.34 (s, 1H), 8.48 - 8.35 (m, 1H), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 17.0, 1.9$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 2.66 (s, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.09 (dd, $J = 11.6, 7.8$ Hz, 1H), 1.90 (br d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.37 (dd, $J = 23.5, 11.7$ Hz, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 2H)	511.54
143	遵循如实例 1 相同的合成顺序, 在最终步骤使用 1-(2-甲氧基乙基)哌嗪	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 11.83 (brs, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.60 (brs, 1H), 8.47 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.31 - 8.15 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 6.74 (dt, $J = 15.4, 5.8$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.94 (brs, 2H), 3.41 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.13 - 3.07 (m, 2H), 2.47-1.84 (m, 15H), 1.52 - 1.21 (m, 4H)	671.69
144	起始于 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基异噻唑和苄基(1S,3R)-3-氨基环己基-氨基甲酸酯盐酸盐, 使用如实例 1 相同的合成顺序	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 8.43 (brs, 1H), 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.76 (dt, $J = 15.4, 5.9$ Hz, 1H), 6.28 (dt, $J = 15.4, 1.6$ Hz, 1H), 3.85 (brs, 1H), 3.75 (brs, 1H), 3.06 (dd, $J = 5.9, 1.4$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 3H), 1.42 - 1.15 (m, 4H)	552.67

[1083]

化合物 编号	合成方案	$^1\text{H NMR } \delta$ (ppm)	m/z [M+1] +
145	起始于 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基异噁唑和苄基(1S,3R)-3-氨基环己基-氨基甲酸酯盐酸盐, 使用如实例 1 和 7 相同的合成顺序	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.34 (s, 1H), 8.43 (brs, 1H), 8.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 17.0, 1.9$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.85 (brs, 1H), 3.76 (brs, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.88 (brs, 1H), 1.79 (brs, 2H), 1.42 - 1.12 (m, 4H)	495.62
146	起始于在实例 10 中的 4 叔丁基 4-((1S,3R)-3-(5-环丙基-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基)-环己基-氨基甲酸酯)苯基氨基甲酸酯, 使用如实例 7 相同的合成顺序	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 11.57 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.61 (brs, 1H), 8.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.16 - 7.04 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 17.0, 1.9$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.87 (brs, 2H), 2.13 (brs, 1H), 1.98 - 1.71 (m, 4H), 1.45 - 1.17 (m, 4H), 0.88 (brs, 2H), 0.52 (s, 2H)	521.68
147	起始于顺-1,4-二氨基环己烷, 使用如实例 29 相同的合成顺序	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 11.83 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.48 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 17.0, 1.9$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.94 (br s, 2H), 1.99 - 1.82 (m, 4H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H)	515.58

[1084]

化合物编号	合成方案	$^1\text{H NMR } \delta$ (ppm)	m/z [M+1] ₊
148	起始于 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡唑[1,5-a]吡啶, 使用如实例 5 相同的合成顺序	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 9.04 - 8.75 (m, 2H), 8.73 - 8.55 (m, 1H), 8.38 - 8.10 (m, 2H), 7.88 - 7.30 (m, 6H), 7.16 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.75 (dt, $J = 15.4, 5.9$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.67 - 3.54 (m, 4H), 3.12 (dd, $J = 5.9, 1.4$ Hz, 2H), 2.37 (d, $J = 12.6$ Hz, 4H), 2.30 - 2.11 (m, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.84 (s, 2H), 1.56 - 1.18 (m, 4H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)	615.32
149	起始于 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡唑[1,5-a]吡啶使用如实例 5 相同的合成顺序, 在最终步骤使用环丙基哌嗪	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 8.98 - 8.79 (m, 2H), 8.76 - 8.54 (m, 1H), 8.41 - 8.09 (m, 2H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.74 (dt, $J = 15.4, 5.9$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.17 - 3.77 (m, 2H), 3.09 (dd, $J = 5.8, 1.3$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.36 (d, $J = 1.9$ Hz, 4H), 1.84 (s, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.35 (dd, $J = 58.2, 12.5$ Hz, 4H), 0.44 - 0.34 (m, 2H), 0.31 - 0.20 (m, 2H)	654.38
150	起始于来自实例 43 的 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吡嗪, 使用如实例 1 相同的合成顺序	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.23 (dd, $J = 12.8, 7.5$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 15.0, 7.8$ Hz, 3H), 6.75 (dt, $J = 15.3, 5.8$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 24.7$ Hz, 5H), 3.06 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.29 - 2.08 (m, 6H), 2.07 - 1.74 (m, 3H), 1.55 - 1.16 (m, 5H)	586.33
152	起始于 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吡嗪, 使用如实例 1 和 7 相同的合成顺序	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 10.34 (s, 1H), 8.63 (brs, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 3H), 6.44 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.91 (brs, 5H), 2.21 (brs, 1H), 2.01 (brs, 1H), 1.85 (brs, 2H), 1.41 (brs, 2H), 1.36 - 1.18 (m, 2H)	529.27

[1085]

化合物 编号	合成方案	$^1\text{H NMR } \delta$ (ppm)	m/z [M+1] +
156	起始于(R)-苄基-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)-1-甲基环己基氨基甲酸酯和 4-氟苯甲酸, 使用描述于实例 33 的相同的合成顺序	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 11.77 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (dd, $J = 11.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 7.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 17.0, 1.9$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.18 - 3.95 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 3H), 1.58 - 1.36 (m, 4H), 1.25 (dd, $J = 22.3, 9.3$ Hz, 1H)	
157	起始于(R)-苄基-3-(5-氯-4-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)咪啉-2-基氨基)-1-甲基环己基氨基甲酸酯和 4-氨基-2-氟苯甲酸, 使用描述于实例 33 的相同的合成顺序	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 11.83 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 13.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 16.6, 8.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.25 - 7.08 (m, 3H), 6.77 (dt, $J = 15.4, 5.8$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.06 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.41 (s, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.01 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.67 (m, 3H), 1.53 (s, 4H), 1.35 - 1.23 (m, 1H)	604.41
159	起始于叔丁基(1S,3R)-3-氨基-3-甲基环己基氨基甲酸酯并且遵循实例 33	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 11.81 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.56 (brs, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.15 (dt, $J = 26.8, 6.9$ Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (dt, $J = 15.5, 5.9$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.06 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 4H), 1.53 (brs, 4H), 1.38 - 1.30 (m, 1H)。	586.40

[1086]

化合物编号	合成方案	$^1\text{H NMR } \delta$ (ppm)	m/z [M+1] ⁺
160	遵循如实例 5 相同的合成顺序, 在最终步骤使用 <i>N,O</i> -二甲基羟基胺盐酸盐	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 11.82 (brs, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.64 (brs, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.82 (dt, $J = 15.5, 6.1$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (brs, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 5H), 2.54 (s, 3H), 2.22 (brs, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 2H)。	588.28

[1087] 化合物的生物学测定

[1088] 实例42. 激酶活性抑制

[1089] 测定本发明的化合物对抗许多不同激酶的活性, 这些激酶获得自生命技术公司 (Life Technologies™) (格兰德岛, 纽约), 使用其商业可用的 **Adapta®** (对于CDK7、CDK9/周期蛋白T1, 以及IRAK1激酶), **Z'-Lyte®** (对于CDK1、CDK2、CDK5/p25、CDK5/p35、JNK1以及JNK2激酶), 以及LanthaScreen**Eu®** (对于CDK8、CDK9/周期蛋白K和MLK3) 激酶测定服务。将试验化合物在100nM和1 μ M终浓度在1% DMSO中针对所有激酶 (除了CDK7) 进行测试。将试验化合物在浓度范围从10 μ M至0.514nM在以一系列3倍连续稀释针对CDK7进行测试。这些测定的详细流程, 包括每种激酶使用的底物, 是本领域已知的, 例如在生命技术公司网址 (www.lifetechnologies.com/us/en/home/life-science/drug-discovery/target-and-lead-identification-and-validation/kinasebiology/kinase-activity-assays.html) 上的。示例性结果以计算的IC₅₀值 (表1C和2) 或以活性抑制百分比 (表3A至3C) 呈现。在表1C和2中, “A”代表小于100nM的计算的IC₅₀值; “B”代表大于或等于100nM并且小于1 μ M的计算的IC₅₀值; 并且“C”代表1 μ M或大于1 μ M的计算的IC₅₀值。在表3A至3C中, “A”代表试验化合物产生大于70%的激酶抑制, “B”代表50%和70%之间的抑制, 包含50%和70%; 并且“C”代表小于50%的抑制。测定中每种激酶使用的辅助因子如下: CDK1: 周期蛋白B; CDK2: 周期蛋白A; CDK5: p25或p35, 如说明的; CDK7: 周期蛋白H和MNAT1; CDK8: 周期蛋白C; CDK9: 周期蛋白K或周期蛋白T1, 如说明的; IRAK1: 组蛋白H3 (1-20) 肽; JNK1: 不需要; JNK2: 不需要; MLK3: 不需要。

[1090] 表1C. 本发明的示例性化合物针对CDK7的计算的IC₅₀值

化合物 No.	CDK7 IC ₅₀
100	A
101	B
102	A
103	B
104	A
105	A
106	A
108	B
109	A
110	A
111	A
112	A
113	B
114	A
115	A
116	B
117	A
118	B
119	A
120	B
121	A
122	A
123	B
124	A
125	A
126	A
127	B
128	A
129	A
130	A
131	A
132	C
133	B
134	C
135	A
136	C
137	B
138	A
139	C
140	A
141	A
142	B

[1091]

化合物 No.	CDK7 IC ₅₀
143	A
144	B
145	AB
146	B
147	AB
148	A
149	A
150	A
151	A
152	B
153	A
154	A
155	C
160	B

[1092] 表2. 本发明的示例性化合物针对不同激酶的计算的IC₅₀值

[1093]

化合物编号	CDK7	CDK2	CDK5 ^c	CDK8	CDK9 ^e	CDK9 ^f	MLK3
100	A	C	C	B	B	B	
101	B		C				C
102	A		C				C
103	B		C				C
104	A		C				C
105	A						

[1094] 表3A. 本发明的示例性化合物对不同激酶的抑制百分比

[1095]

化合物编号	CDK1 ^a	CDK1 ^b	CDK2 ^a	CDK2 ^b	CDK5 ^{a,c}	CDK5 ^{b,c}
102	C	C	C	C	C	C
103	C	C	C	C	C	C

[1096] 表3B. 本发明的示例性化合物对不同激酶的抑制百分比

[1097]

化合物编号	CDK5 ^{a,d}	CDK5 ^{b,d}	CDK8 ^a	CDK8 ^b	CDK9 ^{a,e}	CDK9 ^{b,e}
102	C	C	C	C	C	C
103	C	C	C	C	C	B

[1098] 表3C. 本发明的示例性化合物对不同激酶的抑制百分比

[1099]

化合物编号	IRAK1 ^a	IRAK1 ^b	JNK1 ^a	JNK1 ^b	JNK2 ^a	JNK2 ^b	MLK3 ^a
102	C	C	C	B	C	B	C
103	C	C	C	B	C	A	C

[1100] ^a化合物在100nM测试。[1101] ^b化合物在1 μ M测试。[1102] ^c CDK5使用p25辅助因子测试。[1103] ^d CDK5使用p35辅助因子测试。[1104] ^e CDK9使用周期蛋白T1辅助因子测试。[1105] ^f CDK9使用周期蛋白K辅助因子测试。

[1106] 进一步测试本发明的示例性化合物对CDK7的抑制性活性,使用利用卡尺/芯片实验室EZ阅读器(Caliper/LabChip EZ Reader)(珀金埃尔默,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)(Perkin Elmer, Waltham, MA)开发的测定。在该流程中,遵循一个孵育期(30分钟),监测作为总肽活性的分数的产生的磷酸化肽底物浓度,该孵育期是可选的以便产生的磷酸化肽的总分数低于未抑制的激酶的20%。本发明的化合物在浓度范围从10 μ M至0.514nM在一系列3倍连续稀释下被测定,并且用CDK7/周期蛋白H/MAT1三聚复合物(10nM),ATP(2mM),以及

“FAM-CDK7tide”肽底物(2 μ M,合成的荧光团标记的肽,具有以下序列:5-FAM-YSPTSPSYPTSPSYPTSPSKKKK)在包括20mM MES,pH 6.75;6mM MgCl₂;0.01%Tween 20;以及0.05mg/mL BSA的缓冲液中孵育。记录选择的检测化合物的IC₅₀并且报告在表4中,其中“A”代表小于100nM的计算的IC₅₀值,“B”代表在100nM和1 μ M之间的计算的IC₅₀值,包含100nM和1 μ M,并且“C”代表大于1 μ M的计算IC₅₀值。

[1107] 表4.本发明的示例性化合物针对CDK7的计算的IC₅₀值

化合物 No.	CDK7 IC ₅₀
135	B
155	C
156	C
157	B
158	A
159	C

[1109] 实例43.细胞增生的抑制

[1110] 测试本发明的示例性化合物在不同的浓度(从10 μ M至316pM;0.5对数连续稀释)下的抑制不同癌细胞系增生的活性。已知的CDK抑制剂夫拉平度和雷公藤甲素作为阳性对照使用。细胞在以下指出的培养基中生长。所有细胞系用FBS(生命技术有限公司)和100U \cdot mL⁻¹青霉素,100 μ g \cdot mL⁻¹链霉素(英杰公司)补充并且在37 $^{\circ}$ C下在增湿盒中在5%CO₂存在下培养。超过72小时时间周期后进行增生测定。使用CellTiter-Glo[®](普洛麦格公司(Promega Corporation),麦迪逊(Madison),威斯康星州(WI)美国)遵循生产商说明并且利用CellTiter-Glo[®]试剂盒提供的试剂,评估化合物的抗增生效果。

[1111] 以下癌细胞系用指示的培养基条件测试:

[1112] 血癌细胞系

[1113] -Jurkat-RPMI 1640+10%FBS+1%Glutamax

[1114] -HL60-RPMI 1640+10%FBS+1%Glutamax

[1115] -THP-1-RPMI 1640+10%FBS+1%Glutamax+0.05mM 2-巯基乙醇

[1116] -MV4-11-RPMI 1640+10%FBS+1%Glutamax

[1117] -RS4-11-RPMI 1640+10%FBS+1%Glutamax

[1118] 乳腺癌细胞系

[1119] -hTERT-HME1-乳腺上皮细胞基础培养基(500mL;LonzaCC-3151)+2mL BPE+0.5mL hEGF+0.5mL氢化可的松+0.5mL GA-1000+0.5mL胰岛素(LonzaCC-4136)+100ng/mL霍乱毒素。

[1120] -MDA-MB231-莱博维茨(Leibovitz's)L-15培养基+10%FBS+1%Glutamax

[1121] -MCF7-RPMI 1640+10%FBS+1%Glutamax

[1122] -MCF10A-乳腺上皮细胞基础培养基(500mL;Lonza CC-3151)+2mL BPE+0.5mL hEGF+0.5mL氢化可的松+0.5mL GA-1000+0.5mL胰岛素(Lonza CC-4136)+100ng/mL霍乱毒素。

[1123] -SKBR3-McCoy's 5a改良培养基+10%FBS

[1124] -T47D-RPMI 1640+10%FBS+1%Glutamax+0.2Units/ml牛胰岛素

[1125] 骨肉瘤细胞系

[1126] -143B-EMEM+10%FBS+15ug/ml溴代-脱氧尿嘧啶核苷 (BUdR) +2mM谷氨酰胺+1%非必需氨基酸 (NEAA)

[1127] -MNGG-HOS C1#5-EMEM+10%FBS

[1128] -SAOS-McCoy's 5a改良培养基+10%FBS+2mM L-Glut

[1129] -MG-63-EMEM+10%FBS

[1130] 尤因氏肉瘤细胞系

[1131] -Hs863T-DMEM (4mM L-Glut, 4.5g/L葡萄糖, 1mM丙酮酸, 1.5g/l碳酸氢盐)+10% FBS

[1132] -Hs822T-DMEM (4mM L-Glut, 4.5g/L葡萄糖, 1mM丙酮酸, 1.5g/l碳酸氢盐)+10% FBS

[1133] -A673-DMEM (4mM L-Glut, 4.5g/L葡萄糖, 1mM丙酮酸, 1.5g/l碳酸氢盐)+10%FBS

[1134] -SK-ES-1-McCoy's 5a改进培养基 (改良的-1.5mM L-glut, 2.2g/L碳酸氢盐)+15%FBS

[1135] -RD-ES-RPMI 1640+15%FBS。

[1136] 这些测定的示例性结果陈述于表5A至5D中, 其中“A”代表小于500nM的IC₅₀值; “B”代表在500nM和5μM之间的IC₅₀值, 包含500nM和5μM; 并且“C”代表大于5μM的IC₅₀值。

[1137] 表5A. 本发明的示例性化合物对不同血癌细胞系增生的抑制

[1138]

化合物编号	HL60	THP-1	MV4-11	RS4-11
102	A	A	A	A
103	B	B	A	B
夫拉平度	A	A	A	A
雷公藤甲素	A	A	A	A

[1139] 表5B. 本发明的示例性化合物对不同乳腺癌细胞系增生的抑制

[1140]

化合物编号	hTERT-HME1	MDA-MB231	MCF7	MCF10A	T47D	SKBR3
102	A	A	C	A	C	C
103	B	B	B	A	C	C
夫拉平度	A	A	B	A	C	A
雷公藤甲素	A	A	A	A	C	A

[1141] 表5C. 本发明的示例性化合物对不同癌细胞系增生的抑制

[1142]

化合物编号	尤因氏肉瘤					骨肉瘤		
	A673	Hs822T	Hs863T	RD-ES	SK-ES-1	SAOS	MNNG-HOS Cl#5	143B
102	A	C	C	A	A	A	C	C
103	A	C	C	B	B	B	C	C
夫拉平度	A	C	C	A	A	A	B	B
雷公藤甲素	A	B	C	A	A	A	A	A

[1143] 表5D. 本发明的示例性化合物对Jurkat细胞增生的抑制

化合物编号	Jurkat IC ₅₀
101	B
102	A
103	B
104	A
108	B
109	A
110	A
111	A
112	A
113	B
114	A
115	A
116	A
117	A
118	B
119	A
120	B
121	A
122	A
123	A
124	A
125	A
126	A
127	B
128	A
129	A
130	A
131	A
133	A
134	C
135	A
137	A
138	A
139	B
140	A
141	A
142	A
143	A
144	A
145	A
146	B
147	A

[1144]

化合物编号	Jurkat IC ₅₀
152	A

[1145] 等效物和范围

[1146] 在权利要求条文中例如“一个,”“一种,”以及“该”可以意为一个(种)或多于一个

(种),除非有相反的指明或另外从上下文明显可见。如果组的一个、多于一个或全部成员存在于、使用于或另外相关于给出的产品或流程,则在该组的一个或多个成员之间包括“或者”的权利要求或说明书被认为是满意的,除非有相反的指明或另外从上下文明显可见。本发明包括实施例,在这些实施例中组中的恰好一个成员存在于、使用于或以其他方式相关于给出的产品或流程。本发明包括实施例,在这些实施例中组中多于一个或全部成员存在于、使用于或以其他方式相关于给出的产品或流程。

[1147] 另外,本发明涵盖所有变化、组合以及排列,其中来自一个或多个列出的权利要求中的一个或多个限制、要素、条款以及描述性名词引入另一权利要求中。例如,从属于另一权利要求的任一权利要求可以被修改以引入在任何其他权利要求(从属于相同基础权利要求)中发现的一个或多个限制因。在将要素呈现为列表的情况下,例如以马库什组形式,这些要素的每个亚组也被披露,并且任何一个或多个要素可以从该组中去除。应当理解的是,通常,在本发明或本发明的方面被称作包含具体要素和/或特征的情况下,在本发明和/或本发明的方面的某些实施例由或基本上由此类要素和/或特征组成。出于简明性的目的,这些实施例在此没有被特别地用这样的语句陈述。也应指出,名词“包含”和“包括”旨在是开放的并且允许囊括另外的要素或步骤。在给出范围的情况下,包括端点。另外,除非另作说明或另外从上下文和本领域的普通技术人员所理解的明显可见,在本发明的不同实施例中,表达为范围的值可以呈现为所陈述的范围内的任何具体值或亚范围,至该范围的下限的单位的十分之一,除非上下文另作清楚规定。

[1148] 本申请涉及不同发布的专利、出版的专利申请、杂志文章和其他出版物,其全部通过引用结合在此。如果在任一个结合的参考文献和本说明书之间有冲突,以本说明书为准。另外,在现有技术之内的本发明的任何具体的实施例可以从任何一个或多个权利要求中明确排除。因为此类实施例被视为对于本领域的技术人员是已知的,因此它们可以被排除,即使该排除在此没有被明确陈述。本发明的任何具体的实施例可以因为任何原因从任一权利要求中排除,不管是否与存在的现有技术有关。

[1149] 本领域的技术人员会意识到或能够使用不超过常规的实验来确定在此描述的具体实施例的许多等效物。在此描述的实施例的范围不旨在限制以上说明书,而是如在附加的权利要求中所陈述的。本领域的普通技术人员要认识到的是,在不脱离如在以下权利要求中所定义的本发明的精神或范围下,可以对本说明书进行多种改变或修饰。

化合物编号	结构
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

图1续

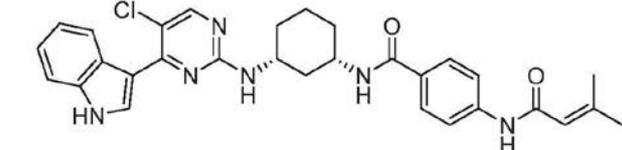
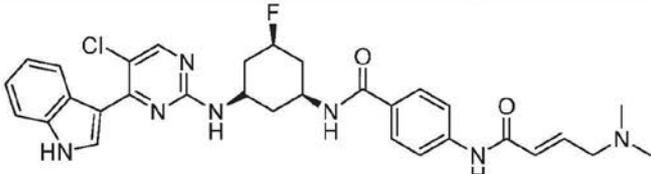
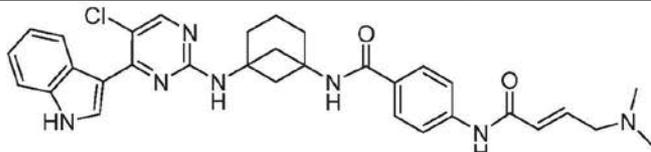
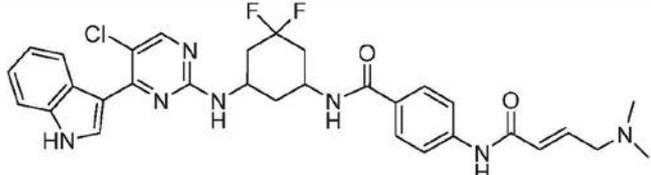
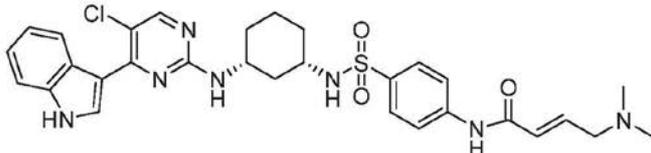
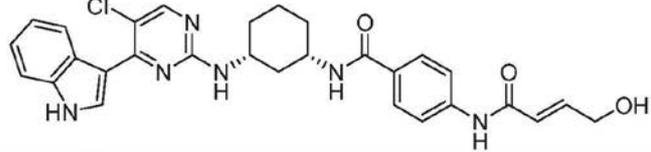
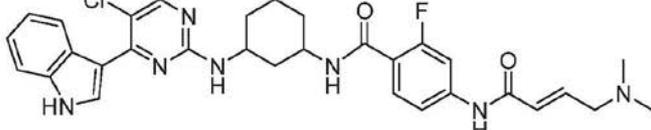
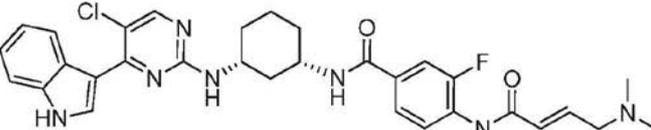
化合物编号	结构
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	

图1续

化合物编号	结构
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	
135	

图1续

化合物编号	结构
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	

图1续

化合物编号	结构
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	

图1续

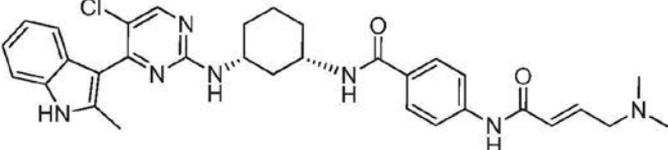
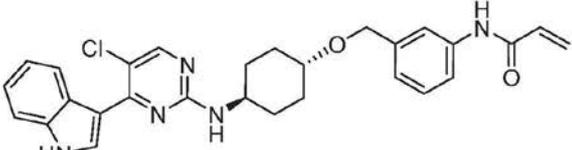
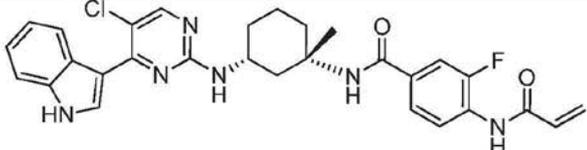
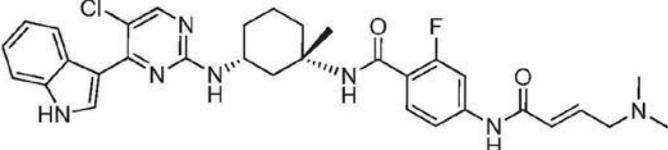
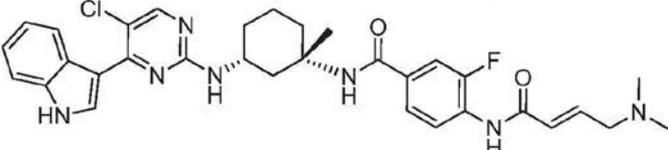
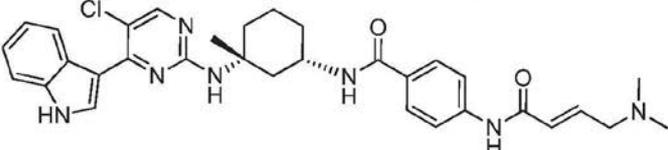
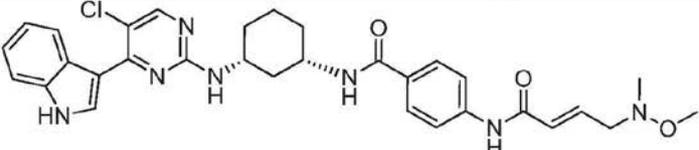
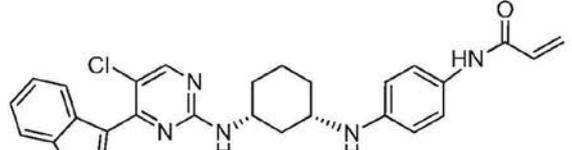
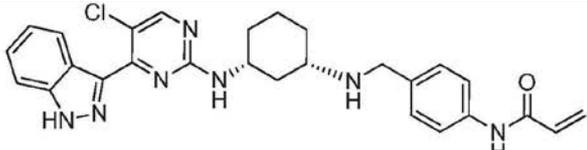
化合物编号	结构
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	

图1续

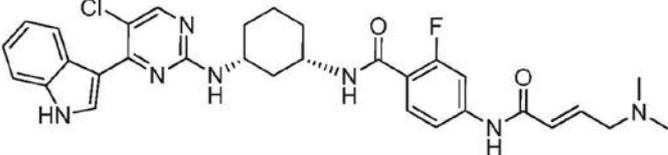
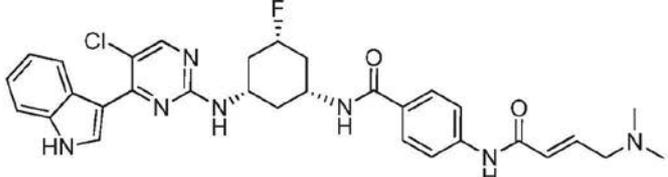
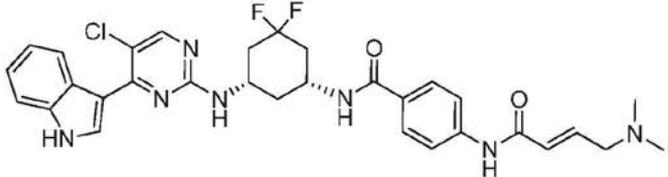
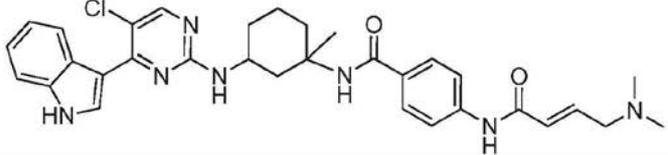
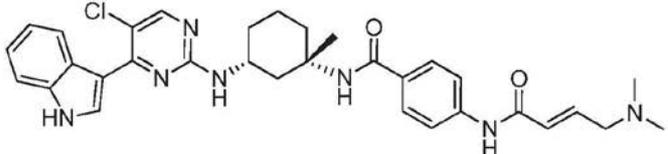
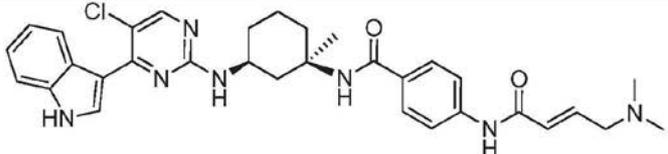
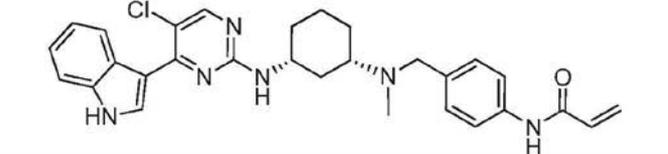
化合物编号	结构
164	
173	
174	
175	
176	
177	
178	

图1续