



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106459072 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(21)申请号 201580014864.1	(51)Int.Cl.
(22)申请日 2015.03.18	C07D 491/08(2006.01)
(85)PCT国际申请进入国家阶段日 2016.09.19	C07D 491/04(2006.01)
(86)PCT国际申请的申请数据 PCT/EP2015/055631 2015.03.18	C07D 403/04(2006.01)
(87)PCT国际申请的公布数据 W02015/140196 EN 2015.09.24	C07D 237/20(2006.01)
(71)申请人 拜耳制药股份公司 地址 德国柏林	C07D 239/42(2006.01)
(72)发明人 K.泰德 E.本德 W.斯科特 A.吉泽 L.措恩 刘宁姝 U.默宁 F.西格尔 S.戈尔茨 A.赫格巴特 P.利瑙 F.皮勒 D.巴斯廷 D.施奈德 M.默韦斯 J.盖斯勒	C07D 241/20(2006.01)
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001 代理人 郭慧 万雪松	C07D 241/28(2006.01)
	C07D 253/07(2006.01)
	A61K 31/496(2006.01)
	A61K 31/4965(2006.01)
	A61K 31/505(2006.01)
	A61K 31/506(2006.01)
	A61K 31/53(2006.01)
	A61P 35/00(2006.01)

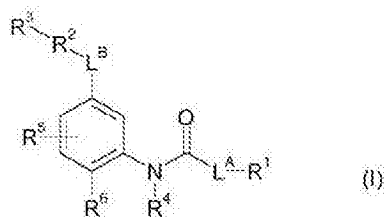
权利要求书10页 说明书119页

(54)发明名称

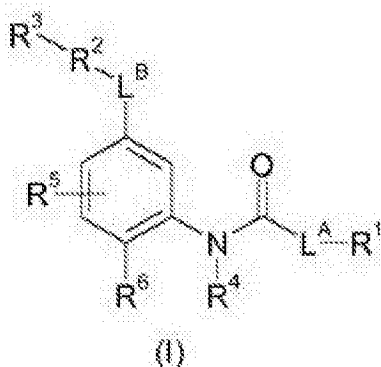
Wnt信号传导途径的抑制剂

(57)摘要

本发明涉及如本文中描述和定义的通式(I)的Wnt信号传导途径的抑制剂、制备所述化合物的方法、可用于制备所述化合物的中间体化合物、包含所述化合物的药物组合物和组合以及所述化合物作为单独药剂或者与其它活性成分组合用于制备用于治疗或预防疾病,特别是过度增殖性病征的药物组合物的用途。



1. 通式 (I) 的化合物, 或其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物或盐, 或它们的混合物:



其中:

LA 表示亚甲基或亚乙基, 所述亚甲基或亚乙基任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:

羟基-、氰基-、C1-C3-烷基-、C1-C3-烷氧基-、卤代-C1-C3-烷基-、羟基-C1-C3-烷基-、卤代-C1-C3-烷氧基-、C3-C7-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-;

或者, 当在同一碳原子处存在两个取代基时, 所述两个取代基与其所连接的碳原子一起, 可形成C3-C6-环烷基-或3-至6-元杂环烷基-环; 其中所述环任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次: 卤素-、羟基-、氰基-、C1-C3-烷基-、C1-C3-烷氧基-;

LB 表示 \*N(H)-C(=O)\*\* 或 \*C(=O)-N(H)\*\*;

其中“\*”指示与R2的连接点, 且“\*\*”指示与苯基的连接点;

R1 表示选自以下的基团:

5-至8-元杂环烷基-、4-至10-元杂环烯基-、芳基-、杂芳基-和-N(R7)-(C1-C6-烷基);

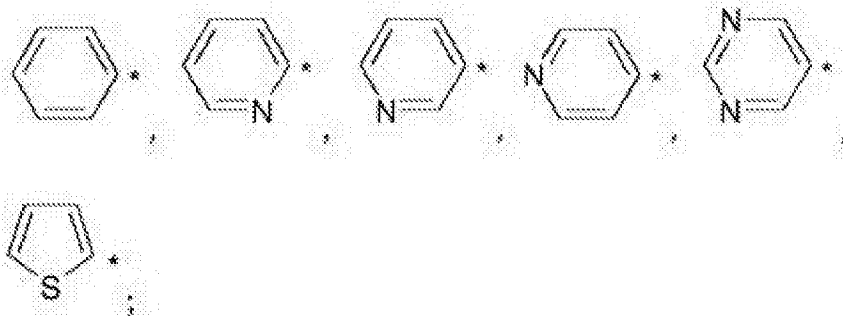
其中所述5-至8-元杂环烷基-、4-至10-元杂环烯基-、芳基-、杂芳基-和-N(R7)-(C1-C6-烷基)基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次: 卤素-、羟基-、氰基-、C1-C3-烷基-、C1-C3-烷氧基-、卤代-C1-C3-烷基-、羟基-C1-C3-烷基-、卤代-C1-C3-烷氧基-、C3-C7-环烷基-;

R2 表示选自以下的基团:



其中“\*”指示与R3的连接点, 且“\*\*”指示与LB的连接点;

R3 表示选自以下的基团:



其中“\*”指示与R<sup>2</sup>的连接点；

其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：卤素-、羟基-、-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、氰基-、硝基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-；

R<sup>4</sup> 表示氢原子或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-基团；

R<sup>5</sup> 表示氢原子或卤素原子或选自以下的基团：氰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-；

R<sup>6</sup> 表示选自以下的基团：

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷氧基-、卤素-、羟基-、氰基-、芳基-、杂芳基-、-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、-C(=O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、R<sup>9</sup>-S-、R<sup>9</sup>-S(=O)-、R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-；

所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、芳基-、杂芳基-和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：卤素-、氰基-、硝基-、羟基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基-、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-环烯基-、3-至10-元杂环烷基-、4-至10-元杂环烯基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)R<sup>9</sup>、-C(=O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-OC(=O)R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>11</sup>)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(H)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-C(=O)N(H)R<sup>9</sup>、-C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、R<sup>9</sup>-S-、R<sup>9</sup>-S(=O)-、R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、-N(H)S(=O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)N(H)R<sup>9</sup>、-S(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>9</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-S(=O)(=NR<sup>10</sup>)R<sup>9</sup>、-N=S(=O)(R<sup>10</sup>)R<sup>9</sup>；

R<sup>7</sup> 表示氢原子或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-基团；

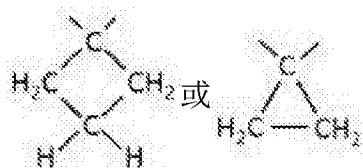
R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>

彼此独立地表示氢原子或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-基团；

或

R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> 与其所连接的原子或原子组一起形成3-至10-元杂环烷基-或4-至10-元杂环烯基-基团。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中L<sup>A</sup>表示-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-、



；其中环丁基-和环丙基-环任选地被选自以下的取代基相同

或不同地取代一次或多次：卤素-、羟基-、氰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-和C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物，其中R<sup>1</sup>表示选自以下的基团：



中 $R^{12}$ 代表甲基、乙基或环丙基。

4. 根据权利要求1、2或3所述的化合物，其中 $R^4$ 表示氢原子。

5. 根据权利要求1、2、3或4所述的化合物，其中 $R^5$ 表示氢原子。

6. 根据权利要求1、2、3、4或5所述的化合物，其中 $R^6$ 表示选自以下的基团：

$C_1$ - $C_6$ -烷基-、 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基-、 $C_3$ - $C_6$ -环烷氧基-、卤素-、羟基-、氟- $C_1$ - $C_6$ -烷基-、氟- $C_1$ - $C_6$ -烷氧基-、苯基-、5-至6-元杂芳基-、氰基-、 $-C(=O)-O-C_1-C_4$ -烷基-、 $-C(=O)-N(R^9)(R^{10})$ 、 $R^9-S-$ 、 $R^9-S(=O)-$ 、 $R^9-S(=O)_2-$ ；所述 $C_1$ - $C_6$ -烷基-或 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基-基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次： $C_1$ - $C_3$ -烷基-、 $C_1$ - $C_3$ -烷氧基-、卤代- $C_1$ - $C_3$ -烷氧基-、羟基- $C_1$ - $C_3$ -烷氧基-、 $C_1$ - $C_3$ -烷氧基- $C_2$ - $C_3$ -烷氧基-、 $C_3$ - $C_7$ -环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、 $-C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)O-(C_1-C_4-烷基)$ 、 $-OC(=O)-R^9$ 、 $-N(H)C(=O)R^9$ 、 $-N(R^{10})C(=O)R^9$ 、 $-N(H)C(=O)NR^{10}R^9$ 、 $-N(R^{11})C(=O)NR^{10}R^9$ 、 $-N(H)R^9$ 、 $-NR^{10}R^9$ 、 $-C(=O)N(H)R^9$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^9$ 。

7. 根据权利要求1、2、3、4、5或6所述的化合物，其中 $L^B$ 表示 $*N(H)-C(=O)**$ ；

其中“\*”指示与 $R^2$ 的连接点，且“\*\*”指示与苯基的连接点。

8. 根据权利要求1所述的化合物，或其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物或盐，或它们的混合物，所述化合物选自：

N-[6-(6-氨基吡啶-3-基)哒嗪-3-基]-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺，

3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-N-[6-(嘧啶-5-基)哒嗪-3-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺，

N-[6-(2-氨基嘧啶-5-基)哒嗪-3-基]-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺，

3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-N-[6-(吡啶-3-基)哒嗪-3-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺，

3-([4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]乙酰基)氨基)-N-(6-苯基哒嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺，

N-[3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯基]-5-苯基吡嗪-2-甲酰胺，

3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-(6-苯基哒嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺，

3-[[1S,4S]-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基乙酰基]氨基]-N-(6-苯基哒嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺，

3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-N-(6-苯基哒嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺，

3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-(5-苯基吡嗪-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺，

3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-N-(5-苯基吡嗪-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺，

N-[6-(2-氟吡啶-3-基)哒嗪-3-基]-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺，



N-[6-(2-氨基嘧啶-5-基)哒嗪-3-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-[6-(吡啶-3-基)哒嗪-3-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-[6-(嘧啶-5-基)哒嗪-3-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

N-[6-(6-氨基吡啶-3-基)哒嗪-3-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

N-[6-(2-氟吡啶-3-基)哒嗪-3-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

3-[[4-甲基哌嗪-1-基]乙酰基]氨基]-N-(6-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

3-[[4-甲基哌嗪-1-基]乙酰基]氨基]-N-(5-苯基嘧啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

3-({[1-(吗啉-4-基)环丙基]羰基}氨基)-N-(5-苯基吡嗪-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

4-(环丙基氧基)-3-[[4-甲基哌嗪-1-基]乙酰基]氨基]-N-(5-苯基吡嗪-2-基)苯甲酰胺,

3-[[4-甲基哌嗪-1-基]乙酰基]氨基]-N-[5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-[5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

N-[5-(6-氨基吡啶-3-基)吡嗪-2-基]-3-[[4-甲基哌嗪-1-基]乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

N-[5-(2-氟苯基)吡嗪-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-[5-(嘧啶-5-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

4-(环丙基氧基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-[5-(嘧啶-5-基)吡嗪-2-基]苯甲酰胺,

3-[[4-甲基哌嗪-1-基]乙酰基]氨基]-N-[5-(吡啶-4-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

N-[5-(2-氟-6-甲基苯基)吡嗪-2-基]-3-[[4-甲基哌嗪-1-基]乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

3-[[4-甲基哌嗪-1-基]乙酰基]氨基]-N-[5-(4-甲基吡啶-3-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

N-[5-(3,5-二氟苯基)吡嗪-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

N-[5-(3-甲基苯基)吡嗪-2-基]-3-[[4-甲基哌嗪-1-基]乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)

基) 苯甲酰胺,

N-[5-(2-氯苯基)吡嗪-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

4-(环丙基氧基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-(5-苯基嘧啶-2-基)苯甲酰胺,

N-[5-(3-氯苯基)吡嗪-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

N-[5-(2-氟吡啶-3-基)吡嗪-2-基]-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺盐酸盐,

N-[5-(2-氨基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基]-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

4-(环丙基氧基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-(5-苯基吡嗪-2-基)苯甲酰胺,

N-[5-(2-甲基苯基)吡嗪-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-N-[5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

N-[5-(2-氟苯基)吡嗪-2-基]-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

N-[5-(2-甲基苯基)吡嗪-2-基]-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

N-[5-(3,5-二氟苯基)吡嗪-2-基]-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

N-[5-(2-氯苯基)吡嗪-2-基]-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

N-[5-(4-甲基吡啶-3-基)吡嗪-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

N-[5-(6-氨基吡啶-3-基)吡嗪-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

N-[5-(3-甲基苯基)吡嗪-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

N-[5-(3-氯苯基)吡嗪-2-基]-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-N-[5-(嘧啶-5-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

4-(环丙基氧基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-[5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰胺,

3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-[5-(吡啶-4-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,

N-(2,2'-联吡嗪-5-基)-4-(环丙基氧基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]苯甲酰胺,

N-[5-(2-氨基嘧啶-5-基)吡嗪-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)

苯甲酰胺，

N-(2,2'-联吡嗪-5-基)-3-[[ (4-甲基哌嗪-1-基) 乙酰基] 氨基]-4-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺

N-[5-(2-氨基吡啶-4-基) 吡嗪-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基) 氨基]-4-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺，

N-[5-(2-氨基吡啶-4-基) 吡嗪-2-基]-3-[[ (4-甲基哌嗪-1-基) 乙酰基] 氨基]-4-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺，

N-(2,2'-联吡嗪-5-基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基) 氨基]-4-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺

N-[5-(2-氟-6-甲基苯基) 吡嗪-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基) 氨基]-4-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺，

N-[5-(3-氟苯基) 吡嗪-2-基]-3-[[ (4-甲基哌嗪-1-基) 乙酰基] 氨基]-4-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺，

N-(5'-氨基-2,2'-联吡嗪-5-基)-3-[[ (4-甲基哌嗪-1-基) 乙酰基] 氨基]-4-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺，

3-[(吗啉-4-基乙酰基) 氨基]-N-[5-(吡啶-2-基) 吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺，

3-[[ (1-亚氨基-1-氧化-1λ4,4-噻嗪烷-4-基) 乙酰基] 氨基]-N-(6-苯基哒嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺，和

N-[5-(3-氟苯基) 吡嗪-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基) 氨基]-4-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的通式(I)的化合物、或其立体异构体、互变异构体、N氧化物、水合物、溶剂化物或盐，特别是其药学上可接受的盐，或它们的混合物，其用于治疗或预防疾病。

10. 药物组合物，其包含根据权利要求1至8中任一项所述的通式(I)的化合物、或其立体异构体、互变异构体、N氧化物、水合物、溶剂化物或盐，特别是其药学上可接受的盐，或它们的混合物，和药学上可接受的稀释剂或载体。

11. 药物组合，其包含：

- 一种或多种选自根据权利要求1至8中任一项所述的通式(I)的化合物的第一活性成分，和

- 一种或多种选自化疗抗癌剂的第二活性成分。

12. 根据权利要求1至8中任一项所述的通式(I)的化合物、或其立体异构体、互变异构体、N氧化物、水合物、溶剂化物或盐，特别是其药学上可接受的盐，或它们的混合物用于预防或治疗疾病的用途。

13. 根据权利要求1至8中任一项所述的通式(I)的化合物、或其立体异构体、互变异构体、N氧化物、水合物、溶剂化物或盐，特别是其药学上可接受的盐，或它们的混合物用于制备用于预防或治疗疾病的药物的用途。

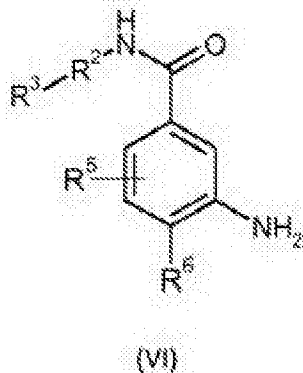
14. 根据权利要求9、12或13所述的用途，其中所述疾病为患者中涉及异常Wnt信号传导的疾病。

15. 根据权利要求9、12、13或14所述的用途，其中所述疾病是由Wnt信号传导组分中的

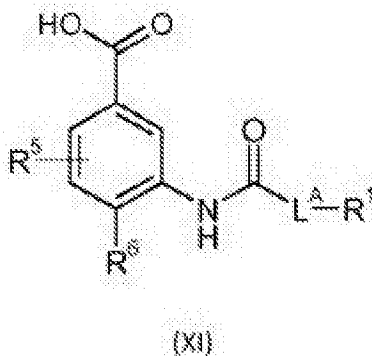
突变引起的遗传疾病,其中所述遗传疾病选自:结肠息肉病、骨质疏松症假神经胶质瘤综合征、家族性渗出性玻璃体视网膜病变、视网膜血管生成、早期冠心病、先天性四肢切断综合征、苗勒管退化和雄性化、SERKAL综合征、2型糖尿病、福尔曼综合征、Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel短肢畸形综合征、牙齿-指甲-皮肤发育不良、肥胖症、裂手/裂足畸形、尾侧重复综合征、牙齿发育不全、肾母细胞瘤、骨骼发育不良、局灶性真皮发育不全、常染色体隐性无甲症、神经管缺陷、 $\alpha$ -地中海贫血(ATRX)综合征、脆性X染色体综合征、ICF综合征、Angelman综合征、Prader-Willi综合征、Beckwith-Wiedemann综合征和Rett综合征。

16. 根据权利要求9、12、13或14所述的用途,其中所述疾病是由不受控的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫反应或不适当的细胞炎性反应引起的疾病,特别地,其中不受控的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫反应或不适当的细胞炎性反应由Wnt途径介导,更特别地,其中由不受控的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫反应或不适当的细胞炎性反应引起的疾病是血液肿瘤、实体瘤和/或其转移,例如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、头颈部肿瘤包括脑肿瘤和脑转移、胸部肿瘤包括非小细胞肺肿瘤和小细胞肺肿瘤、胃肠肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺肿瘤和其它妇科肿瘤、泌尿系统肿瘤包括肾肿瘤、膀胱肿瘤和前列腺肿瘤、皮肤肿瘤和肉瘤,和/或它们的转移。

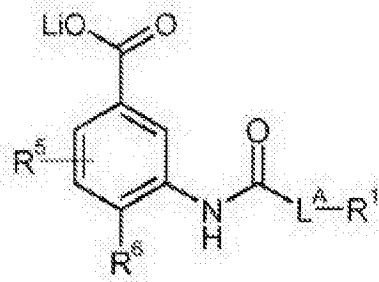
17. 通式(VI)的中间体化合物:



其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如权利要求1至8任一项中对通式(I)所定义,或通式(XI)的中间体化合物:

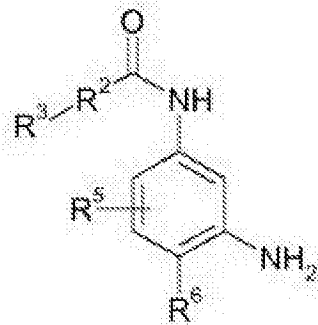


其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如权利要求1至8任一项中对通式(I)的化合物所定义,或通式(XIa)的中间体化合物:



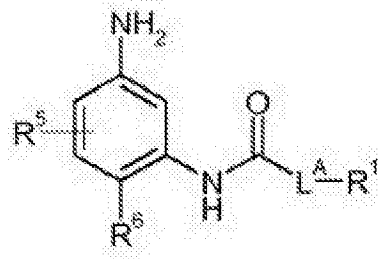
(Xia)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如权利要求1至8任一项中对通式(I)所定义，  
或通式(XVII)的中间体化合物：



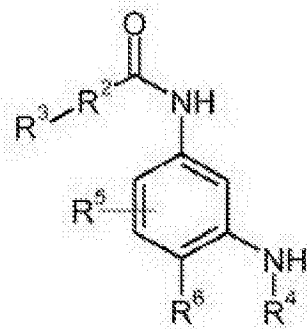
(XVII)

其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如权利要求1至8任一项中对通式(I)所定义，  
或通式(XXII)的中间体化合物：



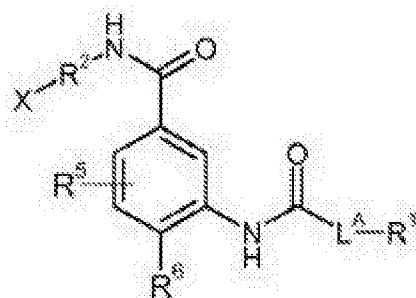
(XXII)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如权利要求1至8任一项中对通式(I)所定义，  
或通式(XXIV)的中间体化合物：



(XXIV)

其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如权利要求1至8任一项中对通式(I)所定义，  
或通式(XXV)的中间体化合物：



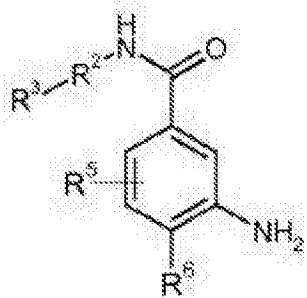
(XXV)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如权利要求1至8任一项中对通式(I)所定义，且X表示能够进行钯催化的偶联反应的基团，诸如氯、溴、碘、三氟甲基磺酰基氧基、九氟丁基磺酰基氧基或硼酸或其酯，

用于制备根据权利要求1至8中任一项所述的化合物的用途。

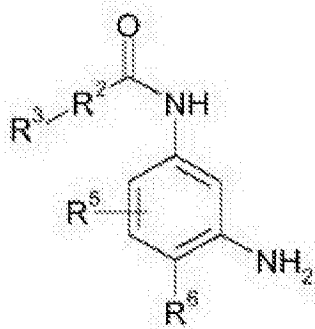
18. 中间体化合物，其具有

通式(VI)：



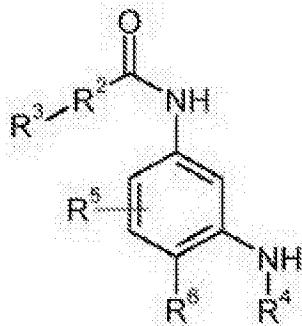
(VI)

其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如权利要求1至8任一项中对通式(I)所定义，  
或通式(XVII)：



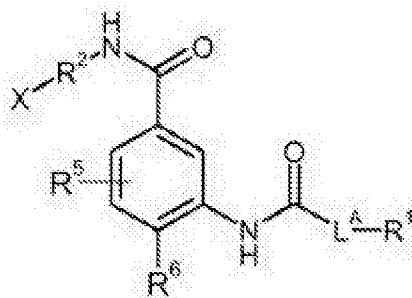
(XVII)

其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如权利要求1至8任一项中对通式(I)所定义，  
或通式(XXIV)：



(XXIV)

其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如权利要求1至8任一项中对通式(I)所定义，  
或通式(XXV)：



(XXV)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如权利要求1至8任一项中对通式(I)所定义，且X表示能够进行钯催化的偶联反应的基团，诸如氯、溴、碘、三氟甲基磺酰基氧基、九氟丁基磺酰基氧基或硼酸或其酯。

## Wnt信号传导途径的抑制剂

[0001] 本发明涉及如本文中描述和定义的通式(I)的Wnt信号传导途径的抑制剂、制备所述化合物的方法、可用于制备所述化合物的中间体化合物、包含所述化合物的药物组合物和组合以及所述化合物作为单独药剂或者与其它活性成分组合用于制备用于治疗或预防疾病、特别是过度增殖性病症的药物组合物的用途。

### [0002] 发明背景

Wnt信号传导途径是由将信号从细胞外部通过细胞表面受体传至细胞内部的蛋白构成的一组信号转导途径。

[0003] Wnt蛋白是分子量在39-46 kD范围内的分泌型糖蛋白,其中已知Wnt蛋白家族的总计19个不同成员(McMahon 等人, Trends Genet. 8, 1992, 236 - 242)。其为所谓卷曲受体(Frizzled receptor)的配体,所述卷曲受体形成包含10种不同亚型的七次跨膜受体家族。某一Wnt配体可由此活化几种不同的卷曲受体亚型且反之亦然,特定卷曲受体可由不同Wnt蛋白亚型活化(Huang 等人, Genome Biol. 5, 2004, 234.1 - 234.8)。

[0004] Wnt与其受体的结合可活化两个不同的信号传导级联,一个称为非经典途径,其涉及CamK II和PKC(Kuhl 等人, Trends Genet. 16 (7), 2000, 279 - 283)。另一个为所谓的经典途径(Tamai 等人, Mol. Cell 13, 2004, 149-156),其调控转录因子 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)的浓度。

[0005] 在未受刺激的经典Wnt信号传导的情况下, $\beta$ -连环蛋白被由腺瘤性结肠息肉(APC)、糖原合成酶激酶3- $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )、轴蛋白(Axin)-1或轴蛋白-2和酪蛋白激酶1 $\alpha$ 组成的破坏性复合物所捕获。然后,所捕获的 $\beta$ -连环蛋白被磷酸化,泛素化且随后被蛋白酶体降解。

[0006] 然而,当经典Wnt活化卷曲受体及其脂蛋白5或6(LRP 5/6)共受体的膜复合物时,这引起所述受体对散乱蛋白(dishevelled,Dvl)的募集和随后LRP 5/6的磷酸化,随后轴蛋白-1或轴蛋白-2同样结合至该膜复合物。 $\beta$ -连环蛋白破坏性复合物中轴蛋白的丧失引起该复合物的分解且 $\beta$ -连环蛋白可到达细胞核,在细胞核中,其与TCF和LEF转录因子以及其它转录共调控因子如Pygopus、BCL9/Legless、介体的CDK8模块和TRRAP一起在含有TCF元件的启动子存在下起始基因的转录(Najdi, J. Carcinogenesis 2011; 10:5)。

[0007] Wnt信号传导级联可被参与该途径的基因的突变来组成性活化。这对于APC和轴蛋白基因的突变,且还对于 $\beta$ -连环蛋白磷酸化位点的突变尤其得到充分记录,其中所有均对于结肠直肠癌和肝细胞癌的发展是重要的(Polakakis, EMBO J., 31, 2012, 2737-2746)。

[0008] Wnt信号传导级联在胚胎发育和组织体内平衡中具有重要生理作用,而组织体内平衡对毛囊、骨骼和胃肠道尤其重要。Wnt途径的解除调控可以以细胞和组织特异性方式活化已知对癌发生重要的多种基因。其中有c-myc、细胞周期蛋白D1、轴蛋白-2和金属蛋白酶(He 等人, Science 281, 1998, 1509-1512)。

[0009] 解除调控的Wnt活性可驱动癌症形成,由此可通过经由自分泌Wnt信号传导引起Wnt信号传导的增加,如不同乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌和肺癌以及各种癌症细胞系中所示(Bafico, Cancer Cell 6, 2004, 497-506; Yee, Mol. Cancer 9, 2010, 162-176;



Nguyen, Cell 138, 2009, 51-62)。

[0010] 对于癌症干细胞(CSC),显示其具有增加的Wnt信号传导活性且其抑制可减少转移的形成(Vermeulen 等人, Nature Cell Biol. 12 (5), 2010, 468-476; Polakis, EMBO J. 31, 2012, 2737-2746; Reya, Nature, 434, 2005, 843-850)。

[0011] 此外,有许多证据支持Wnt信号传导在心血管疾病中的重要作用。因此,一个方面是心脏衰竭和心脏肥大,其中已经显示,Dapper-1(经典 $\beta$ -连环蛋白Wnt途径的活化剂)的缺失降低功能损害和肥大(Hagenmueller, M. 等人: *Dapper-1 induces myocardial remodeling through activation of canonical wnt signaling in cardiomyocytes; Hypertension*, 61 (6), 2013, 1177-1183)。

[0012] 关于Wnt信号传导在心脏衰竭中的作用的额外支持来自动物实验模型和患者临床研究,其中显示,分泌型卷曲相关蛋白3(sFRP3)的水平与心脏衰竭的进展相关(Askevold, E.T. 等人: *The cardiokine secreted Frizzled-related protein 3, a modulator of Wnt signaling in clinical and experimental heart failure; J. Intern Med.*, 2014 (doi:10.1111/joim.12175))。对于心脏重塑和梗塞愈合,已证实迁移至梗塞区域中的肌纤维母细胞上Fzd2受体的表达(Blankesteyn, W.M. 等人: *A homologue of Drosophila tissue polarity gene frizzled is expressed in migrating myofibroblasts in the infarcted rat heart; Nat. Med.* 3, 1997, 541-544)。近期Dawson等人评述了Wnt信号传导在心脏衰竭、纤维化和心律不齐中的多重作用(Dawson, K. 等人: *Role of the Wnt-Frizzled system in cardiac pathophysiology: a rapidly developing, poorly understood area with enormous potential; J. Physiol.* 591 (6), 2013, 1409-1432)。

[0013] 对于脉管系统,同样可显示Wnt信号传导的作用,主要是针对经由血管平滑肌细胞增殖增强的再狭窄(Tsaousi, A. 等人: *Wnt4/b-catenin signaling induces VSMC proliferation and is associated with intimal thickening; Circ. Res.* 108, 2011, 427-436)。

[0014] 除对心脏和脉管系统的影响外,解除调控的Wnt信号传导在慢性肾病中也是一种重要组分,如可对于来自相应患者的免疫细胞中Wnt活性上调(Al-Chaqqaqchi, H.A. 等人: *Activation of Wnt/b-catenin pathway in monocytes derived from chronic kidney disease patients; PLoS One*, 8 (7), 2013, doi: 10.1371)和患者血清中分泌型Wnt抑制剂水平改变(de Oliveira, R.B. 等人: *Disturbances of Wnt/b-catenin pathway and energy metabolism in early CKD: effect of phosphate binders; Nephrol. Dial. Transplant.* (2013) 28 (10): 2510-2517)所显示。

[0015] 在成体中,Wnt途径的错误调控也导致多种异常和退化性疾病。已经鉴定,LRP突变在指定位置(诸如颌和上腭)处引起骨骼密度的增加(Boyden LM 等人: *High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5; N Engl J Med.* 2002 May 16; 346 (20):1513-21, Gong Y, 等人: *LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development; Cell* 2001; 107:513-23)。该突变为单氨基酸取代,其使LRP5对Dkk介导的Wnt途径抑制作用不敏感,表明该表型由骨骼中过度活跃的Wnt信号传导导致。

[0016] 近期的报道已表明,Wnt信号传导是脂肪形成或胰岛素分泌的重要调控因素,且可能参与2型糖尿病的发病。已显示,Wnt5B基因的表达可在几种组织包括脂肪组织、胰腺和肝脏中检测到。随后的体外实验鉴定了以下事实,即Wnt5b基因的表达在小鼠3T3-L1细胞中脂肪细胞分化的早期增加。此外,前脂肪细胞中Wnt5b基因的过表达导致脂肪形成的促进和脂肪细胞因子基因表达的增强。这些结果表明,Wnt5B基因可有助于赋予对2型糖尿病的易感性且可能通过调控脂肪细胞功能而参与该疾病的发病(Kanazawa A, 等人: *Association of the gene encoding wingless-type mammary tumor virus integration-site family member 5B (Wnt5B) with type 2 diabetes*; Am J Hum Genet. 2004 Nov; 75 (5):832-43)。

[0017] 因此,调节Wnt依赖性细胞反应的方法和化合物的鉴定可为调控生理功能和治疗性治疗与该途径的异常活性相关的疾病提供途径。

[0018] Wnt信号传导途径的抑制剂公开于例如US2008-0075714 (A1)、US2011-0189097 (A1)、US2012-0322717 (A9)、WO2010/014948 (A1)、WO2012/088712 (A1)、WO2012/140274 (A2, A3) 和WO2013/093508 (A2) 中。

[0019] WO 2005/084368 (A2) 公开了杂烷基取代的联苯-4-羧酸芳基酰胺类似物和此类化合物用于治疗与辣椒素受体活化相关的病状、用于鉴定结合至辣椒素受体的其它药剂和作为探针用于检测和定位辣椒素受体的用途。权利要求1中请求保护的化合物的结构范围很大,而数个实例所涵盖的结构空间则小得多。没有由如本文所描述和定义的式(I)所涵盖的具体实例。

[0020] WO 2000/55120 (A1) 和WO 2000/07991 (A1) 公开了酰胺衍生物及其用于治疗细胞因子介导的疾病的用途。WO 2000/55120 (A1) 和WO 2000/07991 (A1) 中所公开的数个具体实例未涵盖于如本文所描述和定义的式(I)中。

[0021] WO 1998/28282 (A2) 公开了作为因子Xa抑制剂的含氧或含硫的杂芳族化合物。WO 1998/28282 (A2) 中所公开的具体实例未涵盖于如本文所描述和定义的式(I)中。

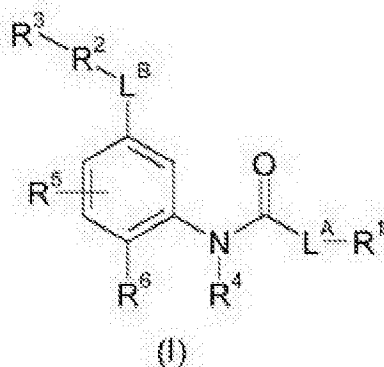
[0022] WO 2011/035321 (A1) 公开了治疗Wnt/卷曲相关性疾病的方法,其包括给予氯硝柳胺(niclosamide)化合物。根据WO 2011/035321 (A1) 的说明书,采用基于原始图像的GFP荧光分析,使用卷曲蛋白1内吞作用作为读出,针对其作为卷曲蛋白内化调节剂的效用检查了FDA批准的药物库。发现驱虫药氯硝柳胺(一种用于治疗绦虫的药物)促进卷曲蛋白1内化(内吞作用),下调散乱蛋白-2蛋白并抑制Wnt3A刺激的 $\beta$ -连环蛋白稳定和LEF/TCF报告子活性。WO 2011/035321 (A1) 中所公开的具体实例未涵盖于如本文所描述和定义的式(I)中。此外,WO 2011/035321 (A1) 的确既未教导也未提到如本文所描述和定义的式(I)化合物。相关公开WO 2004/006906 (A2) 也是如此,其公开了一种通过给予患者氯硝柳胺来治疗患有癌症或其它肿瘤的患者方法。

[0023] JP 2010-138079 (A) 涉及展现杀昆虫作用的酰胺衍生物。JP 2010-138079 (A) 中所公开的具体实例未涵盖于如本文所描述和定义的式(I)中。

[0024] WO 2004/022536 (A1) 涉及抑制4型磷酸二酯酶(PDE 4)的杂环化合物及其用于治疗炎性病状、中枢神经系统疾病和胰岛素抗性糖尿病用途。WO 2004/022536 (A1) 中所公开的具体实例未涵盖于如本文所描述和定义的式(I)中。

[0025] 概述

本发明涉及通式(I)的化合物,或其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物或盐,或它们的混合物:



其中:

L<sup>A</sup> 表示亚甲基或亚乙基,所述亚甲基或亚乙基任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:

羟基-、氰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-;

或者,当在同一碳原子处存在两个取代基时,所述两个取代基与其所连接的碳原子一起,可形成C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基-或3-至6-元杂环烷基-环;其中所述环任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:卤素-、羟基-、氰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-;

L<sup>B</sup> 表示\*N(H)-C(=O)\*\*或\*C(=O)-N(H)\*\*;

其中“\*”指示与R<sup>2</sup>的连接点,且“\*\*”指示与苯基的连接点;

R<sup>1</sup> 表示选自以下的基团:

5-至8-元杂环烷基-、4-至10-元杂环烯基-、芳基-、杂芳基-和-N(R<sup>7</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基);

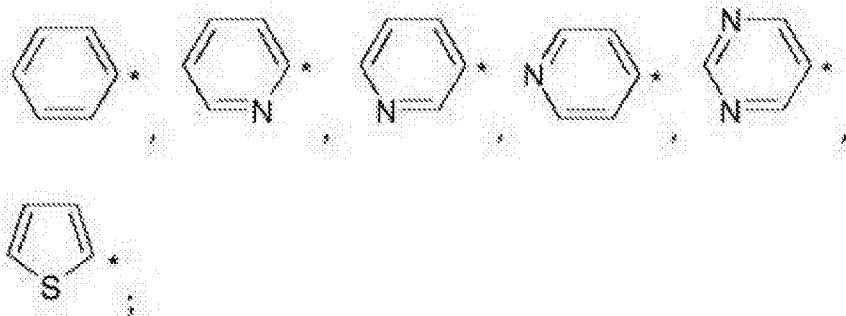
其中所述5-至8-元杂环烷基-、4-至10-元杂环烯基-、芳基-、杂芳基-和-N(R<sup>7</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基)基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:卤素-、羟基-、氰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基-;

R<sup>2</sup> 表示选自以下的基团:



其中“\*”指示与R<sup>3</sup>的连接点,且“\*\*”指示与L<sup>B</sup>的连接点;

R<sup>3</sup> 表示选自以下的基团:



其中“\*”指示与 $R^2$ 的连接点；

其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：卤素-、羟基-、 $-N(R^9)(R^{10})$ 、 $-N(H)C(=O)R^9$ 、氰基-、硝基-、 $C_1-C_3$ -烷基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基-、卤代- $C_1-C_3$ -烷基-、羟基- $C_1-C_3$ -烷基-、氨基- $C_1-C_3$ -烷基-、卤代- $C_1-C_3$ -烷氧基-；

$R^4$  表示氢原子或 $C_1-C_3$ -烷基-基团；

$R^5$  表示氢原子或卤素原子或选自以下的基团：氰基-、 $C_1-C_3$ -烷基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基-；

$R^6$  表示选自以下的基团：

$C_1-C_6$ -烷基-、 $C_2-C_6$ -烯基-、 $C_2-C_6$ -炔基-、 $C_1-C_6$ -烷氧基-、 $C_3-C_6$ -环烷氧基-、卤素-、羟基-、氰基-、芳基-、杂芳基-、 $-N(R^9)(R^{10})$ 、 $-C(=O)-O-C_1-C_4$ -烷基-、 $-C(=O)-N(R^9)(R^{10})$ 、 $R^9-S-$ 、 $R^9-S(=O)-$ 、 $R^9-S(=O)_2-$ ；

所述 $C_1-C_6$ -烷基-、 $C_2-C_6$ -烯基-、 $C_2-C_6$ -炔基-、芳基-、杂芳基-和 $C_1-C_6$ -烷氧基-基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：卤素-、氰基-、硝基-、羟基-、 $C_1-C_3$ -烷基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基-、卤代- $C_1-C_3$ -烷氧基-、羟基- $C_1-C_3$ -烷氧基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基- $C_2-C_3$ -烷氧基-、 $C_3-C_7$ -环烷基-、 $C_4-C_7$ -环烯基-、3-至10-元杂环烷基-、4-至10-元杂环烯基-、芳基-、杂芳基-、 $-C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)O-(C_1-C_4)$ -烷基-、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-N(H)C(=O)R^9$ 、 $-N(R^{10})C(=O)R^9$ 、 $-N(H)C(=O)NR^{10}R^9$ 、 $-N(R^{11})C(=O)NR^{10}R^9$ 、 $-N(H)R^9$ 、 $-NR^{10}R^9$ 、 $-C(=O)N(H)R^9$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^9$ 、 $R^9-S-$ 、 $R^9-S(=O)-$ 、 $R^9-S(=O)_2-$ 、 $-N(H)S(=O)R^9$ 、 $-N(R^{10})S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)N(H)R^9$ 、 $-S(=O)NR^{10}R^9$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^9$ 、 $-N(R^9)S(=O)_2R^{10}$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^9$ 、 $-S(=O)_2NR^{10}R^9$ 、 $-S(=O)(=NR^{10})R^9$ 、 $-N=S(=O)(R^{10})R^9$ ；

$R^7$  表示氢原子或 $C_1-C_3$ -烷基-或 $C_1-C_3$ -烷氧基- $C_1-C_3$ -烷基-基团；

$R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$

彼此独立地表示氢原子或 $C_1-C_3$ -烷基-或 $C_1-C_3$ -烷氧基- $C_1-C_3$ -烷基-基团；

或

$R^9R^{10}$  与其所连接的原子或原子组一起形成3-至10-元杂环烷基-或4-至10-元杂环烯基-基团。

[0026] 本发明进一步涉及包含上述式(I)的化合物的药物组合物。

[0027] 本发明进一步涉及上述式(I)的化合物用于预防或治疗疾病的用途。

[0028] 本发明进一步涉及上述式(I)的化合物用于制备用于预防或治疗疾病的药物的用途。

[0029] 详述

在本文中提及的术语优选地具有以下含义：

术语“卤素原子”或“卤代-(卤素-)”应理解为意指氟、氯、溴或碘原子。

[0030] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基”应理解为优选意指直链或支链的、饱和的具有1、2、3、4、5或6个碳原子的一价烃基,例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新-戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基,或其异构体。特别地,所述基团具有1、2、3或4个碳原子(“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基”),例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基,更特别是1、2或3个碳原子(“C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基”),例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0031] 术语“卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基”应理解为优选意指直链或支链的饱和的一价烃基,其中术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基”如上定义,并且其中一个或多个氢原子被卤素原子相同或不同地替换。特别地,所述卤素原子为F。所述卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基是例如-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

[0032] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基”应理解为优选意指式-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基)的直链或支链的饱和的一价基团,其中术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基”如上定义,例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、异戊氧基或正己氧基,或其异构体。

[0033] 术语“卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基”应理解为优选意指如上定义的直链或支链的饱和的一价C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基,其中一个或多个氢原子被卤素原子相同或不同地替换。特别地,所述卤素原子为F。所述卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基是例如-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>或-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

[0034] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基”应理解为优选意指如上定义的直链或支链的饱和的一价C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基,其中一个或多个氢原子被如上定义的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基相同或不同地替换,例如甲氧基烷基、乙氧基烷基、丙氧基烷基、异丙氧基烷基、丁氧基烷基、异丁氧基烷基、叔丁氧基烷基、仲丁氧基烷基、戊氧基烷基、异戊氧基烷基、己氧基烷基,或其异构体。

[0035] 术语“卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基”应理解为优选意指如上定义的直链或支链的饱和的一价C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基,其中一个或多个氢原子被卤素原子相同或不同地替换。特别地,所述卤素原子为F。所述卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基是例如-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

[0036] 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基”应理解为优选意指如上定义的饱和的一价C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基,其中一个氢原子被如上定义的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基替换,例如甲氧基烷氧基、乙氧基烷氧基、戊氧基烷氧基、己氧基烷氧基或甲氧基乙氧基、乙氧基乙氧基、异丙氧基己氧基(其中术语“烷氧基”如上定义),或其异构体。

[0037] 术语“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基”应理解为优选意指直链或支链的一价烃基,其含有一个或多个双键,并且其具有2、3、4、5或6个碳原子,特别是2或3个碳原子(“C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-烯基”),理解为在其中所述烯基含有多于一个双键的情况下,则所述双键可以是彼此分离或共轭的。所述烯基是例如乙烯基、烯丙基、(E)-2-甲基乙烯基、(Z)-2-甲基乙烯基、高烯丙基、(E)-丁-2-烯基、(Z)-丁-2-烯基、(E)-丁-1-烯基、(Z)-丁-1-烯基、戊-4-烯基、(E)-戊-3-烯基、(Z)-戊-3-烯基、(E)-戊-2-烯基、(Z)-戊-2-烯基、(E)-戊-1-烯基、(Z)-戊-1-烯基、己-5-烯基、(E)-己-4-烯基、(Z)-己-4-烯基、(E)-己-3-烯基、(Z)-己-3-烯基、(E)-己-2-烯基、(Z)-己-2-烯基、(E)-己-1-烯基、(Z)-己-1-烯基、异丙烯基、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、(E)-1-甲基丙-1-烯基、(Z)-1-甲基丙-1-烯基、3-甲基丁-3-烯基、2-甲基丁-3-烯基、1-甲基丁-3-烯基、3-甲基丁-2-烯基、(E)-2-甲基丁-2-烯基、(Z)-2-甲基丁-2-烯基、

(E)-1-甲基丁-2-烯基、(Z)-1-甲基丁-2-烯基、(E)-3-甲基丁-1-烯基、(Z)-3-甲基丁-1-烯基、(E)-2-甲基丁-1-烯基、(Z)-2-甲基丁-1-烯基、(E)-1-甲基丁-1-烯基、(Z)-1-甲基丁-1-烯基、1,1-二甲基丙-2-烯基、1-乙基丙-1-烯基、1-丙基乙烯基、1-异丙基乙烯基、4-甲基戊-4-烯基、3-甲基戊-4-烯基、2-甲基戊-4-烯基、1-甲基戊-4-烯基、4-甲基戊-3-烯基、(E)-3-甲基戊-3-烯基、(Z)-3-甲基戊-3-烯基、(E)-2-甲基戊-3-烯基、(Z)-2-甲基戊-3-烯基、(E)-1-甲基戊-3-烯基、(Z)-1-甲基戊-3-烯基、(E)-4-甲基戊-2-烯基、(Z)-4-甲基戊-2-烯基、(E)-3-甲基戊-2-烯基、(Z)-3-甲基戊-2-烯基、(E)-2-甲基戊-2-烯基、(Z)-2-甲基戊-2-烯基、(E)-1-甲基戊-2-烯基、(Z)-1-甲基戊-2-烯基、(E)-4-甲基戊-1-烯基、(Z)-4-甲基戊-1-烯基、(E)-3-甲基戊-1-烯基、(Z)-3-甲基戊-1-烯基、(E)-2-甲基戊-1-烯基、(Z)-2-甲基戊-1-烯基、(E)-1-甲基戊-1-烯基、(Z)-1-甲基戊-1-烯基、3-乙基丁-3-烯基、2-乙基丁-3-烯基、1-乙基丁-3-烯基、(E)-3-乙基丁-2-烯基、(Z)-3-乙基丁-2-烯基、(E)-2-乙基丁-2-烯基、(Z)-2-乙基丁-2-烯基、(E)-1-乙基丁-2-烯基、(Z)-1-乙基丁-2-烯基、(E)-3-乙基丁-1-烯基、(Z)-3-乙基丁-1-烯基、2-乙基丁-1-烯基、(E)-1-乙基丁-1-烯基、(Z)-1-乙基丁-1-烯基、2-丙基丙-2-烯基、1-丙基丙-2-烯基、2-异丙基丙-2-烯基、1-异丙基丙-2-烯基、(E)-2-丙基丙-1-烯基、(Z)-2-丙基丙-1-烯基、(E)-1-丙基丙-1-烯基、(Z)-1-丙基丙-1-烯基、(E)-2-异丙基丙-1-烯基、(Z)-2-异丙基丙-1-烯基、(E)-1-异丙基丙-1-烯基、(Z)-1-异丙基丙-1-烯基、(E)-3,3-二甲基丙-1-烯基、(Z)-3,3-二甲基丙-1-烯基、1-(1,1-二甲基乙基)乙烯基、丁-1,3-二烯基、戊-1,4-二烯基、己-1,5-二烯基或甲基己二烯基。特别地,所述基团是乙烯基或烯丙基。

[0038] 术语“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基”应理解为优选意指直链或支链的一价炔基,其含有一个或多个三键,并且其含有2、3、4、5或6个碳原子,特别是2或3个碳原子(“C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-炔基”)。所述 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基是例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-4-炔基、1-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-异丙基丙-2-炔基、2,2-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或3,3-二甲基丁-1-炔基。特别地,所述炔基是乙炔基、丙-1-炔基或丙-2-炔基。

[0039] 术语“C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基”应理解为意指饱和的一价的单环烃环,其含有3、4、5、6或7个碳原子。所述C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基是例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基环。特别地,所述环含有3、4、5或6个碳原子(“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基”)。

[0040] 术语“C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-环烯基”应理解为优选意指一价的单环烃环,其含有4、5、6、7或8个碳原子和一个或二个共轭或非共轭的双键,只要所述环烯基环的大小允许。特别地,所述环含有4、5或6个碳原子(“C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-环烯基”)。所述C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-环烯基是例如环丁烯基、环戊烯基或环己烯基。

[0041] 术语“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷氧基”应理解为意指具有式-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基)的饱和一价单环基团,其中术语“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基”如上文定义,例如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基或环己氧基。

[0042] 术语“3-至10-元杂环烷基”应理解为意指饱和的一价的单环或双环烃环,其含有2、3、4、5、6、7、8或9个碳原子和一个或多个选自C(=O)、O、S、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、NH的含杂原子的基团;对于所述杂环烷基,可经由碳原子或氮原子(如果存在)中的任一个连接至该分子的剩余部分。

[0043] 特别地,所述3-至10-元杂环烷基可以含有2、3、4、5或6个碳原子和以上提及的含杂原子的基团中的一个或多个(“3-至7-元杂环烷基”),更特别地,所述杂环烷基可以含有4、5或6个碳原子和以上提及的含杂原子的基团中的一个或多个(“4-至6-元杂环烷基”)。

[0044] 特别地、但不限于此,所述杂环烷基可以是4-元环,诸如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基,或5-元环,诸如四氢呋喃基、二氧杂环戊烷基(dioxoliny1)、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基,或6-元环,诸如四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基或三噻烷基,或7元环,诸如二氮杂环庚烷基环。

[0045] 术语“4-至10-元杂环烯基”应理解为意指不饱和的一价的单环或双环烃环,其含有3、4、5、6、7、8或9个碳原子和一个或多个选自C(=O)、O、S、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、NH的含杂原子的基团;对于所述杂环烯基,可经由碳原子或氮原子(如果存在)中的任一个连接至该分子的剩余部分。所述杂环烯基的实例可以含有一个或多个双键,例如4H-吡喃基、2H-吡喃基、2,5-二氢-1H-吡咯基、[1,3]二氧杂环戊烯基、4H-[1,3,4]噻二嗪基、2,5-二氢呋喃基、2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢噻吩基、2,3-二氢噻吩基、4,5-二氢噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基。

[0046] 术语“芳基”应理解为优选意指一价芳族或部分芳族的单环或双环或三环的具有6、7、8、9、10、11、12、13或14个碳原子的烃环(“C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-芳基”基团),特别是具有6个碳原子的环(“C<sub>6</sub>-芳基”基团),例如苯基;或具有9个碳原子的环(“C<sub>9</sub>-芳基”基团),例如二氢茛基或茛基,或具有10个碳原子的环(“C<sub>10</sub>-芳基”基团),例如四氢萘基、二氢萘基或萘基,或联苯基(“C<sub>12</sub>-芳基”基团),或具有13个碳原子的环(“C<sub>13</sub>-芳基”基团),例如茛基,或具有14个碳原子的环(“C<sub>14</sub>-芳基”基团),例如葱基。优选地,该芳基为苯基。

[0047] 术语“杂芳基”应理解为优选意指一价的单环、双环或三环的具有5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个环原子(特别是5或6或9或10个原子)的芳族环体系(“5-至14-元杂芳基”基团),并且其含有至少一个可以相同或不同的杂原子,所述杂原子是诸如氧、氮或硫,并且此外在各情况下可以是苯并稠合的。特别地,杂芳基选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、硫杂-4H-吡唑基等,及其苯并衍生物,诸如例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吡唑基、吡啶基、异吡啶基等;或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等;及其苯并衍生物,诸如例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等;或吡辛因基(azociny1)、吡嗪基、嘌呤基等,及其苯并衍生物;或噌啉基(cinnoliny1)、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、萘啶基(naphthpyridiny1)、蝶啶基、咪唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、咕吨基或噁庚因基(oxepiny1)等。

[0048] 通常,并且除非另有说明,所述杂芳基或亚杂芳基基团包括其所有可能的异构形式,例如其位置异构体。因此,对于一些说明性的非限制性实例,术语吡啶基包括吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基;或术语噻吩基包括噻吩-2-基和噻吩-3-基。优选地,所述杂芳基是吡啶基。

[0049] 如本文通篇使用的术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”,例如在定义“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基”、“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基”、

“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基”或“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基”的上下文中,应理解为意指具有1至6的限定数目的碳原子,即1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基。应进一步理解,所述术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”应解读为其中包含的任何子范围,例如C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;特别地C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;更特别地C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;在“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基”或“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基”的情况下,甚至更特别地C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>。

[0050] 类似地,如本文所使用,术语“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”,如本文通篇使用,例如在“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基”和“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基”的定义的上下文中,应理解为意指具有2至6的限定数目的碳原子,即2、3、4、5或6个碳原子的烯基或炔基。应进一步理解,所述术语“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”应解读为其中包含的任何子范围,例如C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>;特别地C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>。

[0051] 进一步,如本文所使用,术语“C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>”,如本文通篇使用,例如在“C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基”的定义的上下文中,应理解为意指具有3至7的限定数目的碳原子,即3、4、5、6或7个碳原子的环烷基。应进一步理解,所述术语“C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>”应解读为其中包含的任何子范围,例如C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>;特别地C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>。

[0052] 术语“取代的”意指在指定原子上的一個或多个氢被选自指出基团的基团替换,条件是在存在的情况下不超过该指定原子的正常化学价,并且该取代产生稳定的化合物。只有当此类组合产生稳定的化合物时,取代基和/或变量(variables)的组合才是允许的。

[0053] 术语“任选地取代的”意指取代基的数量可为零。除非另作指示,否则任选地取代的基团可被如通过用非氢取代基替换任何可用碳或氮原子上的氢原子所能容纳的一样多的任选的取代基取代。通常,任选的取代基(当存在时)的数目为1至3。

[0054] 环体系取代基意指连接至芳族或非芳族环体系的取代基,其例如代替在该环体系上可用的氢。

[0055] 如本文所使用的术语“一次或多次”,例如在本发明的通式化合物的取代基的定义中,应理解为意指“一次、二次、三次、四次或五次,特别是一次、二次、三次或四次,更特别是一次、二次或三次,甚至更特别是一次或二次”。

[0056] 如本文所使用的术语“离去基团”是指在化学反应中作为带走成键电子的稳定物质被置换的原子或原子组。优选地,所述离去基团选自:卤素,特别是氯、溴或碘、甲磺酰基氧基、对甲苯磺酰基氧基、三氟甲磺酰基氧基、九氟丁磺酰基氧基、(4-溴-苯)磺酰基氧基、(4-硝基-苯)磺酰基氧基、(2-硝基-苯)-磺酰基氧基、(4-异丙基-苯)磺酰基氧基、(2,4,6-三-异丙基-苯)-磺酰基氧基、(2,4,6-三甲基-苯)磺酰基氧基、(4-叔丁基-苯)磺酰基氧基、苯磺酰基氧基和(4-甲氧基-苯)磺酰基氧基。

[0057] 当本文使用词语化合物、盐、多晶型物、水合物、溶剂化物等的复数形式时,其也用于意指单一化合物、盐、多晶型物、异构体、水合物、溶剂化物等。

[0058] 根据期望的各种取代基的位置和性质,本发明的化合物包含一个或多个不对称中心。不对称的碳原子可以以(R)或(S)构型存在。在某些情况下,也可以由于在给定键(例如邻接特定化合物的两个取代的芳族环的中心键)周围的受限旋转而存在不对称。

[0059] 环上的取代基也可以以顺式或反式形式存在。意欲将所有此类构型包括于本发明的范围内。

[0060] 优选的化合物是产生更期望的生物活性的化合物。本发明化合物的分离、纯化或部分纯化的异构体和立体异构体或外消旋混合物或非对映异构混合物也包括于本发明的



范围内。可以通过本领域已知的标准技术,实现此类物质的纯化和分离。

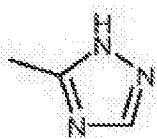
[0061] 通过根据常规方法拆分外消旋混合物,例如通过使用光学活性的酸或碱来形成非对映异构的盐或形成共价的非对映异构体,可以获得光学异构体。适当的酸的实例是酒石酸、二乙酰基酒石酸、二甲苯酰基酒石酸和樟脑磺酸。基于它们的物理和/或化学差异,通过本领域已知的方法,例如通过层析法或分级结晶,可以将非对映异构体的混合物分离成它们的单一的非对映异构体。然后,从分离的非对映异构的盐中,释放光学活性的碱或酸。分离光学异构体的不同方法涉及使用手性层析法(例如手性HPLC柱),进行或不进行常规的衍生化(最佳地选择以使对映异构体的分离最大化)。合适的手性HPLC柱由Diacel制造,其中尤其例如Chiracel OD和Chiracel OJ,均是常规可选的。进行或不进行衍生化的酶促分离也是有用的。同样可以利用光学活性的起始物质通过手性合成,获得光学活性的本发明的化合物。

[0062] 为了限定彼此不同类型的异构体,参见IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)。

[0063] 本发明也包括本发明化合物的所有合适的同位素变体。本发明化合物的同位素变体定义为这样的变体,其中至少一个原子被替换为具有相同原子序数、但原子质量不同于通常或主要存在于自然界中的原子质量的原子。可以并入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素,分别诸如 $^2\text{H}$ (氘)、 $^3\text{H}$ (氚)、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{33}\text{P}$ 、 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{129}\text{I}$  和  $^{131}\text{I}$ 。本发明的化合物的某些同位素变体,例如其中并入一个或多个放射性同位素(诸如 $^3\text{H}$ 或 $^{14}\text{C}$ )的变体,在药物和/或底物组织分布研究中是有用的。由于其制备容易和可检测性,氘化的和碳-14,即 $^{14}\text{C}$ 同位素是特别优选的。进一步,用同位素诸如氘替代可以提供源于更好的代谢稳定性的某些治疗优点,例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求,并且因此在一些情况下可能是优选的。通常可以通过本领域技术人员已知的常规程序,诸如通过说明性方法或通过描述于之后的实施例中的制备例,使用合适试剂的适当的同位素变体,制备本发明的化合物的同位素变体。

[0064] 本发明包括作为单一立体异构体或呈任何比率的所述立体异构体的任何混合物的本发明的化合物的所有可能的立体异构体。可以通过任何合适的现有技术方法,诸如层析法,特别是例如手性层析法实现本发明的化合物的单一立体异构体,例如单一对映异构体或单一非对映异构体的分离。

[0065] 进一步,本发明的化合物可以作为互变异构体存在。例如,含有吡唑部分作为杂芳基的任何本发明的化合物例如可以作为1H互变异构体、或2H互变异构体、或甚至任何量的两种互变异构体的混合物存在,或含有例如三唑部分的任何本发明的化合物可以作为1H互变异构体、2H互变异构体、或4H互变异构体、或甚至任何量的所述1H、2H和 4H互变异构体的混合物存在,即:



1H-互变异构体



2H-互变异构体



4H-互变异构体

[0066] 本发明包括本发明化合物的所有可能的互变异构体,作为单一互变异构体或所述互变异构体的任何比率的任何混合物。

[0067] 进一步,本发明的化合物可以作为N-氧化物存在,所述N-氧化物被定义为本发明的化合物的至少一个氮是氧化的。本发明包括所有此类可能的N-氧化物。

[0068] 本发明还涉及如本文公开的化合物的有用形式,诸如代谢物、水合物、溶剂化物、前药、盐,特别是药学上可接受的盐、和共沉淀物。

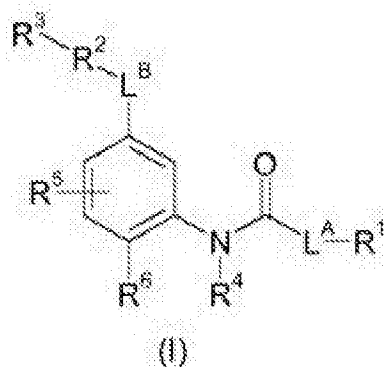
[0069] 本发明的化合物可以作为水合物或作为溶剂化物存在,其中本发明的化合物含有极性溶剂(特别是例如水、甲醇或乙醇)作为该化合物的晶格的结构元素。极性溶剂(特别是水)的量可以以化学计量或非化学计量的比率存在。在化学计量的溶剂化物、例如水合物的情况下,半-(hemi-)、(半-(semi-))、单-、倍半-、二-、三-、四-、五-等溶剂化物或水合物分别是可能的。本发明包括所有此类水合物或溶剂化物。

[0070] 进一步,本发明的化合物可以以游离形式,例如作为游离碱、或作为游离酸或作为两性离子存在,或可以以盐的形式存在。所述盐可以是有机或无机加成盐的任何盐,特别是通常用于制药业的任何药学上可接受的有机或无机加成盐。

[0071] 本发明包括本发明的化合物的所有可能的盐,作为单一盐或所述盐的任何比率的任何混合物。

[0072] 此外,本发明包括本发明的化合物的所有可能的晶形或多晶型物,或作为单一多晶型物或作为多于一种多晶型物的任何比率的混合物。

[0073] 根据第一个方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,或其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物或盐,或它们的混合物:



其中:

$L^A$  表示亚甲基或亚乙基,所述亚甲基或亚乙基任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:

羟基-、氰基-、 $C_1-C_3$ -烷基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基-、卤代- $C_1-C_3$ -烷基-、羟基- $C_1-C_3$ -烷基-、卤代- $C_1-C_3$ -烷氧基-、 $C_3-C_7$ -环烷基-、3-至10-元杂环烷基-;

或者,当在同一碳原子处存在两个取代基时,所述两个取代基与其所连接的碳原子一起,可形成 $C_3-C_6$ -环烷基-或3-至6-元杂环烷基-环;其中所述环任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:卤素-、羟基-、氰基-、 $C_1-C_3$ -烷基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基-;

$L^B$  表示 $*N(H)-C(=O)**$ 或 $*C(=O)-N(H)**$ ;

其中“\*”指示与 $R^2$ 的连接点,且“\*\*”指示与苯基的连接点;

$R^1$  表示选自以下的基团:

5-至8-元杂环烷基-、4-至10-元杂环烯基-、芳基-、杂芳基-和-N(R<sup>7</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基)；

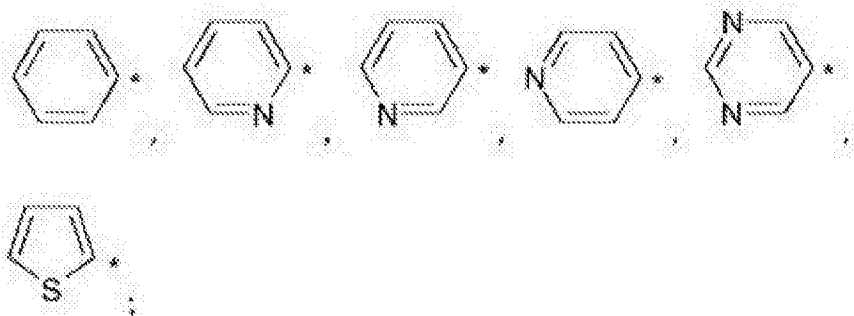
其中所述5-至8-元杂环烷基-、4-至10-元杂环烯基-、芳基-、杂芳基-和-N(R<sup>7</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基)基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：卤素-、羟基-、氰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基-；

R<sup>2</sup> 表示选自以下的基团：



其中“\*”指示与R<sup>3</sup>的连接点，且“\*\*”指示与L<sup>b</sup>的连接点；

R<sup>3</sup> 表示选自以下的基团：



其中“\*”指示与R<sup>2</sup>的连接点；

其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：卤素-、羟基-、-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、氰基-、硝基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-；

R<sup>4</sup> 表示氢原子或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-基团；

R<sup>5</sup> 表示氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

氰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-；

R<sup>6</sup> 表示选自以下的基团：

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷氧基-、卤素-、羟基-、氰基-、芳基-、杂芳基-、-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、-C(=O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、R<sup>9</sup>-S-、R<sup>9</sup>-S(=O)-、R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-；

所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、芳基-、杂芳基-和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：卤素-、氰基-、硝基-、羟基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基-、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-环烯基-、3-至10-元杂环烷基-、4-至10-元杂环烯基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)R<sup>9</sup>、-C(=O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-OC(=O)-R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>11</sup>)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(H)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-C(=O)N(H)R<sup>9</sup>、-C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、R<sup>9</sup>-S-、R<sup>9</sup>-S(=O)-、R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、-N(H)S(=O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)N(H)R<sup>9</sup>、-S(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>9</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-S(=O)(=NR<sup>10</sup>)R<sup>9</sup>、-N=S(=O)(R<sup>10</sup>)R<sup>9</sup>；

$R^7$  表示氢原子或 $C_1-C_3$ -烷基-或 $C_1-C_3$ -烷氧基- $C_1-C_3$ -烷基-基团；

$R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$

彼此独立地表示氢原子或 $C_1-C_3$ -烷基-或 $C_1-C_3$ -烷氧基- $C_1-C_3$ -烷基-基团；

或

$R^9R^{10}$  与其所连接的原子或原子组一起形成3-至10-元杂环烷基-或4-至10-元杂环烯基-基团。

[0074] 在一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中 $L^A$ 表示亚甲基,所述亚甲基任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:

羟基-、氰基-、 $C_1-C_3$ -烷基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基-、卤代- $C_1-C_3$ -烷基-、羟基- $C_1-C_3$ -烷基-、卤代- $C_1-C_3$ -烷氧基-、 $C_3-C_7$ -环烷基-、3-至10-元杂环烷基-;

或者,当在同一碳原子处存在两个取代基时,所述两个取代基与其所连接的碳原子一起,可形成 $C_3-C_6$ -环烷基-或3-至6-元杂环烷基-环;其中所述环任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:卤代-、羟基-、氰基-、 $C_1-C_3$ -烷基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基-。

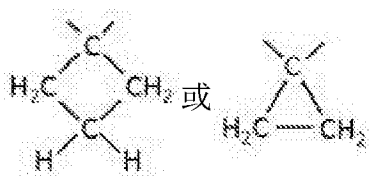
[0075] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中 $L^A$ 表示亚甲基,所述亚甲基任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:

羟基-、 $C_1-C_3$ -烷基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基-、羟基- $C_1-C_3$ -烷基-;

或者,当在同一碳原子处存在两个取代基时,所述两个取代基与其所连接的碳原子一起,可形成 $C_3-C_6$ -环烷基-或3-至6-元杂环烷基-环;其中所述环任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:卤素-、羟基-、氰基-、 $C_1-C_3$ -烷基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基-。

[0076] 在一个优选实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中 $L^A$ 表示亚甲基,所述亚甲基任选地被 $C_1-C_3$ -烷基-相同或不同地取代一次或两次,其中,如果所述亚甲基被两个 $C_1-C_3$ -烷基-基团取代,则这些基团可以与其所连接的碳原子一起形成 $C_3-C_6$ -环烷基-环。

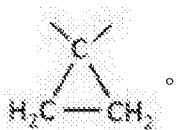
[0077] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中 $L^A$ 表示- $CH_2$ -、- $CH(CH_3)$ -、- $C(CH_3)_2$ -、- $CH(C_2H_5)$ -、



;其中环丁基-和环丙基-环任选地被选自以下的取代基相

同或不同地取代一次或多次:卤素-、羟基-、氰基-、 $C_1-C_3$ -烷基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基-。

[0078] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中 $L^A$ 表示- $CH_2$ -、- $CH(CH_3)$ -、- $C(CH_3)_2$ -或



[0079] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中 $L^A$ 表示- $CH_2$ -。

[0080] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中 $L^A$ 表示- $CH(CH_3)$ -。

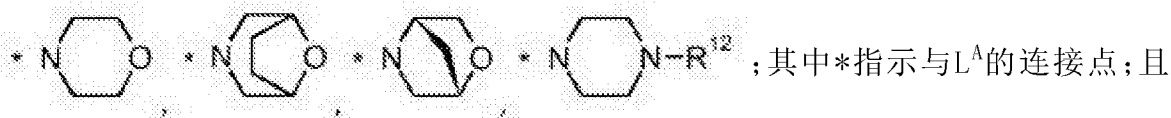
[0081] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中L<sup>A</sup>表示



[0082] 在另一个优选实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中L<sup>B</sup>表示\*N(H)-C(=O)\*\*;其中"\*"指示与R<sup>2</sup>的连接点,且"\*\*"指示与苯基的连接点。

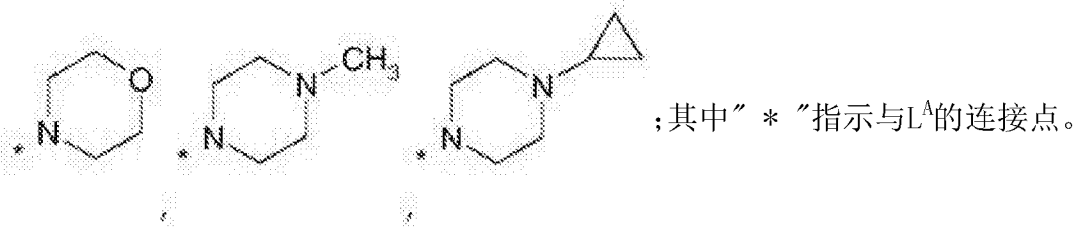
[0083] 在另一个优选实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中L<sup>B</sup>表示\*C(=O)-N(H)\*\*;其中"\*"指示与R<sup>2</sup>的连接点,且"\*\*"指示与苯基的连接点。

[0084] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中R<sup>1</sup>表示选自以下的基团:

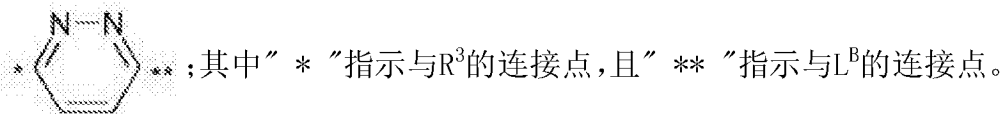


其中R<sup>12</sup>表示甲基、乙基或环丙基。

[0085] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中R<sup>1</sup>表示选自以下的基团:



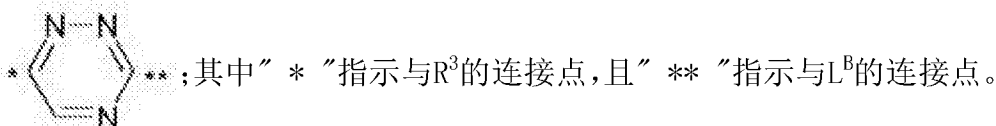
[0086] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中R<sup>2</sup>表示



[0087] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中R<sup>2</sup>表示



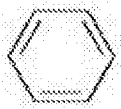
[0088] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中R<sup>2</sup>表示



[0089] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中R<sup>2</sup>表示

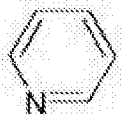


[0090] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中R<sup>3</sup>表示



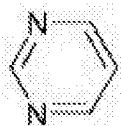
基相同或不同地取代一次或多次：卤代-、羟基-、-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、氰基-、硝基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-。

[0091] 在另一个实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中R<sup>3</sup>表示



基相同或不同地取代一次或多次：卤素-、羟基-、-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、氰基-、硝基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-。

[0092] 在另一个实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中R<sup>3</sup>表示



基相同或不同地取代一次或多次：卤素-、羟基-、-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、氰基-、硝基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-。

[0093] 在另一个实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中R<sup>4</sup>表示氢原子。

[0094] 在另一个实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中R<sup>5</sup>表示氢原子。

[0095] 在另一个实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中R<sup>6</sup>表示选自以下的基团：

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷氧基-、卤素-、羟基-、氰基-、芳基-、杂芳基-、-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、-C(=O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、R<sup>9</sup>-S-、R<sup>9</sup>-S(=O)-、R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-；

所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、芳基-、杂芳基-和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团任选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：卤素-、氰基-、硝基-、羟基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基-、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-环烯基-、3-至10-元杂环烷基-、4-至10-元杂环烯基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)R<sup>9</sup>、-C(=O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-OC(=O)R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>11</sup>)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(H)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-C(=O)N(H)R<sup>9</sup>、-C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、R<sup>9</sup>-S-、R<sup>9</sup>-S(=O)-、R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、-N(H)S(=O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)N(H)R<sup>9</sup>、-S(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>9</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、

-S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-S(=O)(=NR<sup>10</sup>)R<sup>9</sup>、-N=S(=O)(R<sup>10</sup>)R<sup>9</sup>。

[0096] 在另一个实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中R<sup>6</sup>表示选自以下的基团：

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、卤素-、羟基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷

基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、氰基-、-芳基-、杂芳基-、-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、-C(=O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)；

所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、芳基-、杂芳基-或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：

卤素-、氰基-、硝基-、羟基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基-、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-环烯基-、3-至10-元杂环烷基-、4-至10-元杂环烯基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)R<sup>9</sup>、-C(=O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-OC(=O)-R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>11</sup>)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(H)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-C(=O)N(H)R<sup>9</sup>、-C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、R<sup>9</sup>-S-、R<sup>9</sup>-S(=O)-、R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、-N(H)S(=O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)N(H)R<sup>9</sup>、-S(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>9</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-S(=O)(=NR<sup>10</sup>)R<sup>9</sup>、-S(=O)(=NR<sup>10</sup>)R<sup>9</sup>、-N=S(=O)(R<sup>10</sup>)R<sup>9</sup>。

[0097] 在另一个实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中R<sup>6</sup>表示选自以下的基团：

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、卤素-、羟基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、苯基-、5-至6-元杂芳基-、氰基-、-C(=O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)；

所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)R<sup>9</sup>、-C(=O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-OC(=O)-R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>11</sup>)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(H)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-C(=O)N(H)R<sup>9</sup>、-C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>。

[0098] 在另一个实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中R<sup>6</sup>表示选自以下的基团：

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷氧基-、卤素-、羟基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、苯基-、5-至6-元杂芳基-、氰基-、-C(=O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、R<sup>9</sup>-S-、R<sup>9</sup>-S(=O)-、R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-；

所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)R<sup>9</sup>、-C(=O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-OC(=O)-R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>11</sup>)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(H)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-C(=O)N(H)R<sup>9</sup>、-C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>。

[0099] 在另一个实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中R<sup>6</sup>表示选自以下的基团：

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、卤素-、羟基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、氰基-、-C(=O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)；

所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)R<sup>9</sup>、-C(=O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-OC(=O)-R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>11</sup>)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N

(H)  $R^9$ 、 $-NR^{10}R^9$ 、 $-C(=O)N(H)R^9$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^9$ 。

[0100] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中 $R^6$ 表示选自以下的基团:

$C_1-C_6$ -烷基-、 $C_1-C_6$ -烷氧基-、 $C_3-C_6$ -环烷氧基-、卤素-、羟基-、氰基-、 $-C(=O)-O-C_1-C_4$ -烷基-、 $-C(=O)-N(R^9)(R^{10})$ 、 $R^9-S-$ 、 $R^9-S(=O)-$ 、 $R^9-S(=O)_2-$ ;

所述 $C_1-C_6$ -烷基-和 $C_1-C_6$ -烷氧基-基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:

卤素-、氰基-、硝基-、羟基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基-、卤代- $C_1-C_3$ -烷氧基-、羟基- $C_1-C_3$ -烷氧基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基- $C_2-C_3$ -烷氧基-、 $C_3-C_7$ -环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、 $-C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)O-R^9$ 、 $-C(=O)O-(C_1-C_4$ -烷基)、 $-N(H)C(=O)R^9$ 、 $-N(R^{10})C(=O)R^9$ 、 $-N(H)C(=O)NR^{10}R^9$ 、 $-N(R^{11})C(=O)NR^{10}R^9$ 、 $-N(H)R^9$ 、 $-NR^{10}R^9$ 、 $-C(=O)N(H)R^9$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^9$ 、 $R^9-S-$ 、 $R^9-S(=O)-$ 、 $R^9-S(=O)_2-$ 、 $-N(H)S(=O)R^9$ 、 $-N(R^{10})S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)N(H)R^9$ 、 $-S(=O)NR^{10}R^9$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^9$ 、 $-N(R^9)S(=O)_2R^{10}$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^9$ 、 $-S(=O)_2NR^{10}R^9$ 、 $-S(=O)(=NR^{10})R^9$ 、 $-N=S(=O)(R^{10})R^9$ 。

[0101] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中 $R^6$ 表示选自以下的基团:

$C_1-C_6$ -烷基-、 $C_1-C_6$ -烷氧基-、 $C_3-C_6$ -环烷氧基-、卤素-、羟基-、氰基-、 $-C(=O)-O-C_1-C_4$ -烷基-、 $-C(=O)-N(R^9)(R^{10})$ 、 $R^9-S-$ 、 $R^9-S(=O)-$ 、 $R^9-S(=O)_2-$ ;

所述 $C_1-C_6$ -烷基-和 $C_1-C_6$ -烷氧基-基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:

卤素-、 $C_1-C_3$ -烷氧基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基- $C_2-C_3$ -烷氧基-、 $C_3-C_7$ -环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、 $-C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)O-R^9$ 、 $-C(=O)O-(C_1-C_4$ -烷基)、 $-N(H)C(=O)R^9$ 、 $-N(R^{10})C(=O)R^9$ 、 $-N(H)C(=O)NR^{10}R^9$ 、 $-N(R^{11})C(=O)NR^{10}R^9$ 、 $-N(H)R^9$ 、 $-NR^{10}R^9$ 、 $-C(=O)N(H)R^9$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^9$ 、 $R^9-S-$ 、 $R^9-S(=O)-$ 、 $R^9-S(=O)_2-$ 、 $-N(H)S(=O)R^9$ 、 $-N(R^{10})S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)N(H)R^9$ 、 $-S(=O)NR^{10}R^9$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^9$ 、 $-N(R^9)S(=O)_2R^{10}$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^9$ 、 $-S(=O)_2NR^{10}R^9$ 、 $-S(=O)(=NR^{10})R^9$ 、 $-N=S(=O)(R^{10})R^9$ 。

[0102] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中 $R^6$ 表示选自以下的基团:

$C_1-C_6$ -烷基-、 $C_1-C_6$ -烷氧基-、 $C_3-C_6$ -环烷氧基-、卤素-、羟基-、氰基-、 $-C(=O)-O-C_1-C_4$ -烷基-、 $-C(=O)-N(R^9)(R^{10})$ 、 $R^9-S-$ 、 $R^9-S(=O)-$ 、 $R^9-S(=O)_2-$ ;

所述 $C_1-C_6$ -烷基-和 $C_1-C_6$ -烷氧基-基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:

卤素-、 $C_1-C_3$ -烷氧基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基- $C_2-C_3$ -烷氧基-、 $C_3-C_7$ -环烷基-。

[0103] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中 $R^6$ 表示选自以下的基团:

$C_1-C_3$ -烷基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基-、卤素-、羟基-、氰基-、 $-N(R^9)(R^{10})$ 、 $-C(=O)-O-C_1-C_4$ -烷基-、 $-C(=O)-N(R^9)(R^{10})$ ;所述 $C_1-C_3$ -烷基-和 $C_1-C_3$ -烷氧基-基团任选地被以下基团相同或不同地取代一次或多次:卤素-、氰基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基-、 $R^9-S(=O)_2-$ 。

[0104] 在一个优选实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中 $R^6$ 表示卤素-、 $C_1-C_4$ -烷基-、氟- $C_1-C_3$ -烷基-、 $C_1-C_4$ -烷氧基-或氟- $C_1-C_3$ -烷氧基-。

[0105] 在一个优选实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中 $R^6$ 表示选自以下



的基团：甲氧基-、二氟甲氧基-、三氟甲氧基-、甲基-、三氟甲基-、叔丁基-、氯-、溴-、氰基-、甲氧基甲基-、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2-S(=O)_2-CH_3$ 。

[0106] 在另一个优选实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中 $R^6$ 表示卤素。

[0107] 在另一个优选实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中 $R^6$ 表示氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-。

[0108] 在另一个优选实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中 $R^6$ 表示氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-。

[0109] 在另一个优选实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中 $R^6$ 表示C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-。

[0110] 在另一个优选实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中 $R^6$ 表示环丙基氧基-。

[0111] 在另一个优选实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中 $R^6$ 表示环丙基甲氧基-。

[0112] 在一个特别优选的实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中 $R^6$ 表示氯、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、甲氧基-、二氟甲氧基-、三氟甲氧基-、三氟甲基-、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 或 $-CH_2-S(=O)_2-CH_3$ 。

[0113] 在另一个特别优选的实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中 $R^6$ 表示二氟甲氧基-或三氟甲氧基-。

[0114] 在另一个特别优选的实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中 $R^6$ 表示氯、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、甲氧基-、三氟甲氧基-或三氟甲基-。

[0115] 在另一个特别优选的实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中 $R^6$ 表示氯。

[0116] 在另一个特别优选的实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中 $R^6$ 表示C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-。

[0117] 在另一个特别优选的实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中 $R^6$ 表示甲氧基。

[0118] 在另一个特别优选的实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中 $R^6$ 表示三氟甲基。

[0119] 在另一个特别优选的实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中 $R^6$ 表示三氟甲氧基。

[0120] 在一个特别优选的实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中 $R^6$ 表示二氟甲氧基-。

[0121] 在另一个特别优选的实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中 $R^6$ 表示叔丁基。

[0122] 在另一个特别优选的实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中 $R^6$ 表示 $-C(=O)-N(R^9)(R^{10})$ 。

[0123] 在一个特别优选的实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中 $R^6$ 表示 $-C(=O)-NH_2$ 。

[0124] 在一个特别优选的实施方案中，本发明涉及上述通式(I)的化合物，其中 $R^6$ 表示-

CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>。

[0125] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中R<sup>6</sup>表示-CH<sub>2</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>。

[0126] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中R<sup>6</sup>表示选自以下的基团:R<sup>9</sup>-S-、R<sup>9</sup>-S(=O)-、R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>- ,其中R<sup>9</sup>表示C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-基团,优选甲基-基团。

[0127] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中R<sup>7</sup>表示-H、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-。

[0128] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中R<sup>7</sup>表示-H或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-。

[0129] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中R<sup>9</sup>表示-H或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-。

[0130] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中R<sup>9</sup>表示-H。

[0131] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中R<sup>10</sup>表示-H或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-。

[0132] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中R<sup>10</sup>表示-H。

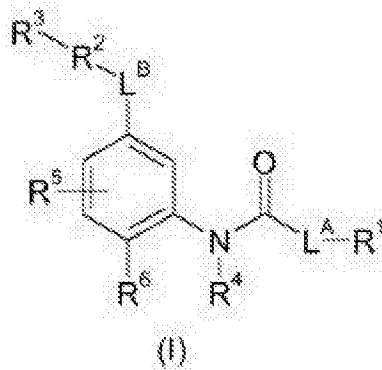
[0133] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中R<sup>11</sup>表示-H或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-。

[0134] 在另一个实施方案中,本发明涉及上述通式(I)的化合物,其中R<sup>11</sup>表示-H。

[0135] 应理解本发明也涉及上述优选的实施方案的任何组合。

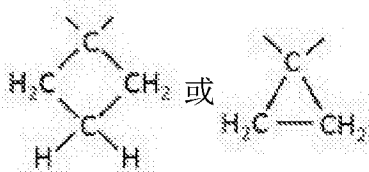
[0136] 以下给出组合的一些实例。然而,本发明不限于这些组合。

[0137] 在一个优选实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,或其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物或盐,或它们的混合物:



其中:

L<sup>A</sup> 表示-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-、



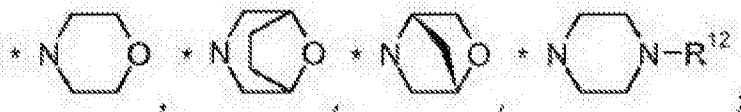
;其中环丁基-和环丙基-环任选地被选自以下的取代基相

同或不同地取代一次或多次:卤素-、羟基-、氰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-和C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-;

L<sup>B</sup> 表示 \*N(H)-C(=O)\*\* 或 \*C(=O)-N(H)\*\*;

其中“\*”指示与R<sup>2</sup>的连接点,且“\*\*”指示与苯基的连接点;

R<sup>1</sup> 表示选自以下的基团:



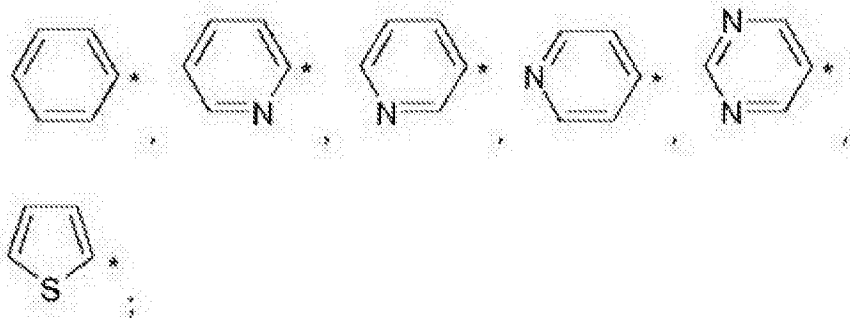
其中\*指示与L<sup>A</sup>的连接点;且其中R<sup>12</sup>表示甲基、乙基或环丙基;

R<sup>2</sup> 表示



其中“\*”指示与R<sup>3</sup>的连接点,且“\*\*”指示与L<sup>B</sup>的连接点;

R<sup>3</sup> 表示选自以下的基团:



其中“\*”指示与R<sup>2</sup>的连接点;

其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:卤素-、羟基-、-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、氰基-、硝基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-;

R<sup>4</sup> 表示氢原子;

R<sup>5</sup> 表示氢原子;

R<sup>6</sup> 表示选自以下的基团:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷氧基-、卤素-、羟基-、氰基-、芳基-、杂芳基-、-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、-C(=O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、R<sup>9</sup>-S-、R<sup>9</sup>-S(=O)-、R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-;

所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、芳基-、杂芳基-和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:卤素-、氰基-、硝基-、羟基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基-、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-环烯基-、3-至10-元杂环烷基-、4-至10-元杂环烯基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)R<sup>9</sup>、-C(=O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-OC(=O)-R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>11</sup>)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(H)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-C(=O)N(H)R<sup>9</sup>、-C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、R<sup>9</sup>-S-、R<sup>9</sup>-S(=O)-、R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、-N(H)S(=O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)N(H)R<sup>9</sup>、-S(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>9</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-S(=O)(=NR<sup>10</sup>)R<sup>9</sup>、-N

=S(=O) (R<sup>10</sup>) R<sup>9</sup>;

R<sup>7</sup> 表示氢原子或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-基团;

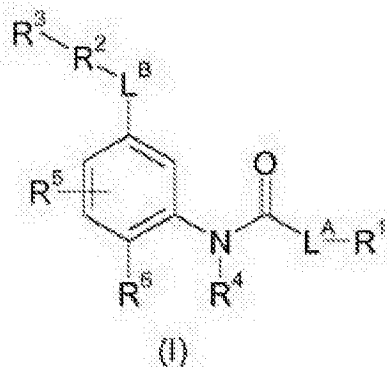
R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>

彼此独立地表示氢原子或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-基团;

或

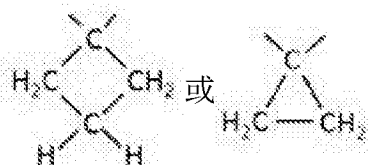
R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> 与其所连接的原子或原子组一起形成3-至10-元杂环烷基-或4-至10-元杂环烯基-基团。

[0138] 在另一个优选实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,或其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物或盐,或它们的混合物:



其中:

L<sup>A</sup> 表示-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-、



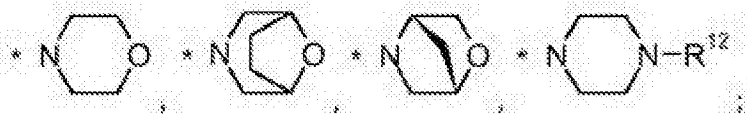
;其中环丁基-和环丙基-环任选地被选自以下的取代基相

同或不同地取代一次或多次:卤素-、羟基-、氰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-和C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-;

L<sup>B</sup> 表示\*N(H)-C(=O)\*\* 或\*C(=O)-N(H)\*\*;

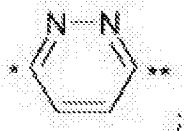
其中“\*”指示与R<sup>2</sup>的连接点,且“\*\*”指示与苯基的连接点;

R<sup>1</sup> 表示选自以下的基团:



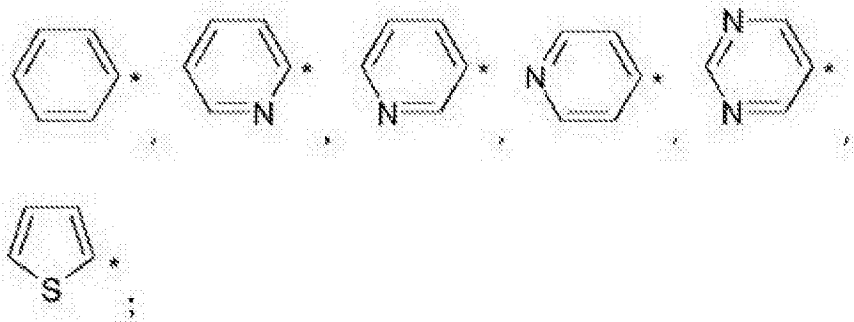
其中\*指示与L<sup>A</sup>的连接点,且其中R<sup>12</sup>表示甲基、乙基或环丙基;

R<sup>2</sup>表示



其中“\*”指示与R<sup>3</sup>的连接点,且“\*\*”指示与L<sup>B</sup>的连接点;

R<sup>3</sup> 表示选自以下的基团:



其中“\*”指示与 $R^2$ 的连接点；

其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：卤素-、羟基-、 $-N(R^9)(R^{10})$ 、 $-N(H)C(=O)R^9$ 、氰基-、硝基-、 $C_1-C_3$ -烷基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基-、卤代- $C_1-C_3$ -烷基-、羟基- $C_1-C_3$ -烷基-、氨基- $C_1-C_3$ -烷基-、卤代- $C_1-C_3$ -烷氧基-；

$R^4$  表示氢原子；

$R^5$  表示氢原子；

$R^6$  表示选自以下的基团：

$C_1-C_6$ -烷基-、 $C_2-C_6$ -烯基-、 $C_2-C_6$ -炔基-、 $C_1-C_6$ -烷氧基-、 $C_3-C_6$ -环烷氧基-、卤素-、羟基-、氰基-、芳基-、杂芳基-、 $-N(R^9)(R^{10})$ 、 $-C(=O)-O-C_1-C_4$ -烷基-、 $-C(=O)-N(R^9)(R^{10})$ 、 $R^9-S-$ 、 $R^9-S(=O)-$ 、 $R^9-S(=O)_2-$ ；

所述 $C_1-C_6$ -烷基-、 $C_2-C_6$ -烯基-、 $C_2-C_6$ -炔基-、芳基-、杂芳基-和 $C_1-C_6$ -烷氧基-基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：卤素-、氰基-、硝基-、羟基-、 $C_1-C_3$ -烷基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基-、卤代- $C_1-C_3$ -烷氧基-、羟基- $C_1-C_3$ -烷氧基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基- $C_2-C_3$ -烷氧基-、 $C_3-C_7$ -环烷基-、 $C_4-C_7$ -环烯基-、3-至10-元杂环烷基-、4-至10-元杂环烯基-、芳基-、杂芳基-、 $-C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)O-(C_1-C_4)$ -烷基-、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-N(H)C(=O)R^9$ 、 $-N(R^{10})C(=O)R^9$ 、 $-N(H)C(=O)NR^{10}R^9$ 、 $-N(R^{11})C(=O)NR^{10}R^9$ 、 $-N(H)R^9$ 、 $-NR^{10}R^9$ 、

$-C(=O)N(H)R^9$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^9$ 、 $R^9-S-$ 、 $R^9-S(=O)-$ 、 $R^9-S(=O)_2-$ 、 $-N(H)S(=O)R^9$ 、 $-N(R^{10})S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)N(H)R^9$ 、 $-S(=O)NR^{10}R^9$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^9$ 、 $-N(R^9)S(=O)_2R^{10}$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^9$ 、 $-S(=O)_2NR^{10}R^9$ 、 $-S(=O)(=NR^{10})R^9$ 、 $-N=S(=O)(R^{10})R^9$ ；

$R^7$  表示氢原子或 $C_1-C_3$ -烷基-或 $C_1-C_3$ -烷氧基- $C_1-C_3$ -烷基-基团；

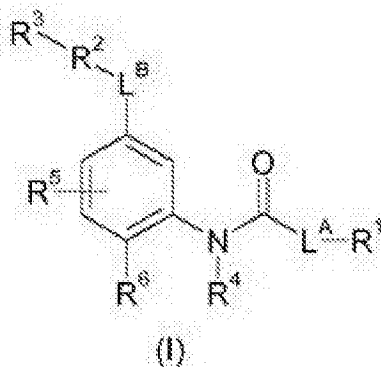
$R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$

彼此独立地表示氢原子或 $C_1-C_3$ -烷基-或 $C_1-C_3$ -烷氧基- $C_1-C_3$ -烷基-基团；

或

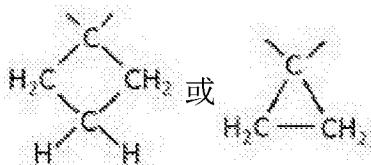
$R^9R^{10}$  与其所连接的原子或原子组一起形成3-至10-元杂环烷基-或4-至10-元杂环烯基-基团。

[0139] 在另一个优选实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，或其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物或盐，或它们的混合物：



其中：

$L^A$  表示  $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、



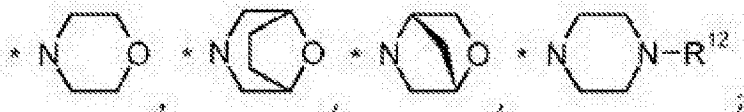
；其中环丁基-和环丙基-环任选地被选自以下的取代基相

同或不同地取代一次或多次：卤素-、羟基-、氰基-、 $C_1-C_3$ -烷基-和 $C_1-C_3$ -烷氧基-；

$L^B$  表示  $*N(H)-C(=O)**$  或  $*C(=O)-N(H)**$ ；

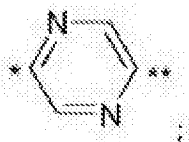
其中“\*”指示与 $R^2$ 的连接点，且“\*\*”指示与苯基的连接点；

$R^1$  表示选自以下的基团：



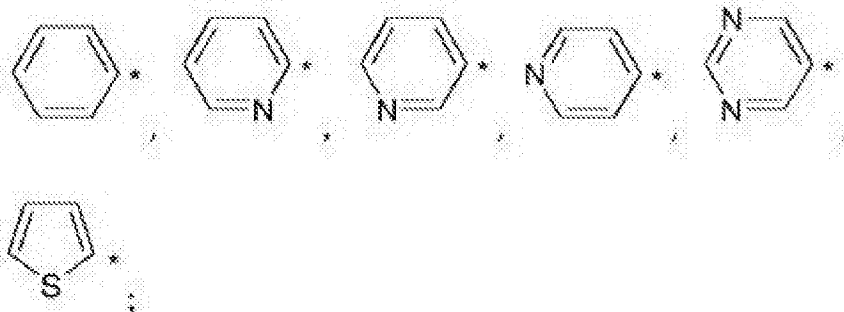
其中\*指示与 $L^A$ 的连接点；且其中 $R^{12}$ 表示甲基、乙基或环丙基；

$R^2$  表示：



其中“\*”指示与 $R^3$ 的连接点，且“\*\*”指示与 $L^B$ 的连接点；

$R^3$  表示选自以下的基团：



其中“\*”指示与 $R^2$ 的连接点；

其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：卤素-、羟基-、 $-N(R^9)(R^{10})$ 、 $-N(H)C(=O)R^9$ 、氰基-、硝基-、 $C_1-C_3$ -烷基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基-、卤代- $C_1-C_3$ -烷

基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-；

R<sup>4</sup> 表示氢原子；

R<sup>5</sup> 表示氢原子；

R<sup>6</sup> 表示选自以下的基团：

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷氧基-、卤素-、羟基-、氰基-、芳基-、杂芳基-、-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、-C(=O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、R<sup>9</sup>-S-、R<sup>9</sup>-S(=O)-、R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-；

所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、芳基-、杂芳基-和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：卤素-、氰基-、硝基-、羟基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基-、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-环烯基-、3-至10-元杂环烷基-、4-至10-元杂环烯基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)R<sup>9</sup>、-C(=O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-OC(=O)R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>11</sup>)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(H)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、

-C(=O)N(H)R<sup>9</sup>、-C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、R<sup>9</sup>-S-、R<sup>9</sup>-S(=O)-、R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、-N(H)S(=O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)N(H)R<sup>9</sup>、-S(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>9</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-S(=O)(=NR<sup>10</sup>)R<sup>9</sup>、-N=S(=O)(R<sup>10</sup>)R<sup>9</sup>；

R<sup>7</sup> 表示氢原子或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-基团；

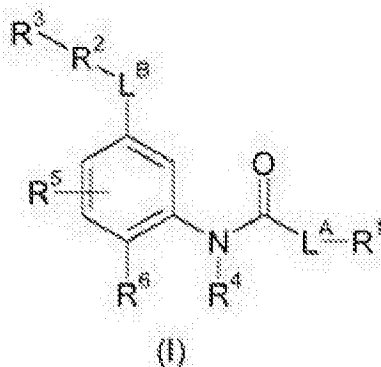
R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>

彼此独立地表示氢原子或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-基团；

或

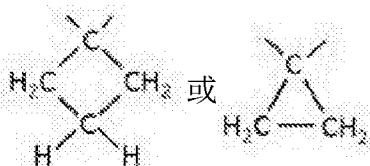
R<sup>9</sup>R<sup>10</sup> 与其所连接的原子或原子组一起形成3-至10-元杂环烷基-或4-至10-元杂环烯基-基团。

[0140] 在另一个优选实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，或其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物或盐，或它们的混合物：



其中：

L<sup>A</sup> 表示-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-、



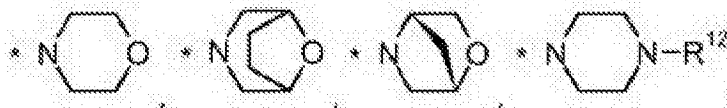
；其中环丁基-和环丙基-环任选地被选自以下的取代基相

同或不同地取代一次或多次：卤素-、羟基-、氰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-和C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-；

L<sup>B</sup> 表示 \*N(H)-C(=O)\*\* 或 \*C(=O)-N(H)\*\*;

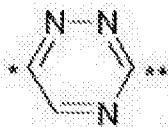
其中“\*”指示与R<sup>2</sup>的连接点,且“\*\*”指示与苯基的连接点;

R<sup>1</sup> 表示选自以下的基团:



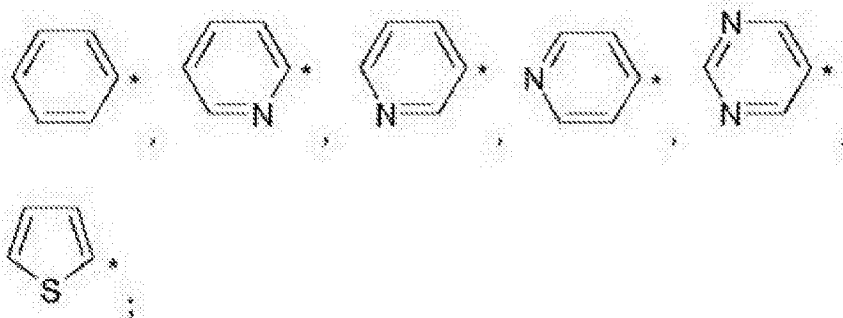
其中\*指示与L<sup>A</sup>的连接点,且其中R<sup>12</sup>表示甲基、乙基或环丙基;

R<sup>2</sup>表示:



其中“\*”指示与R<sup>3</sup>的连接点,且“\*\*”指示与L<sup>B</sup>的连接点;

R<sup>3</sup> 表示选自以下的基团:



其中“\*”指示与R<sup>2</sup>的连接点;

其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:卤素-、羟基-、-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、氰基-、硝基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-;

R<sup>4</sup> 表示氢原子;

R<sup>5</sup> 表示氢原子;

R<sup>6</sup> 表示选自以下的基团:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷氧基-、卤素-、羟基-、氰基-、芳基-、杂芳基-、-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、-C(=O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、R<sup>9</sup>-S-、R<sup>9</sup>-S(=O)-、R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-;

所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、芳基-、杂芳基-和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:卤素-、氰基-、硝基-、羟基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基-、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-环烯基-、3-至10-元杂环烷基-、4-至10-元杂环烯基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)R<sup>9</sup>、-C(=O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-OC(=O)-R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>11</sup>)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(H)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、

-C(=O)N(H)R<sup>9</sup>、-C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、R<sup>9</sup>-S-、R<sup>9</sup>-S(=O)-、R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、-N(H)S(=O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)N(H)R<sup>9</sup>、-S(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>9</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>9</sup>、-S(=O)



$2NR^{10}R^9$ 、 $-S(=O)$  ( $=NR^{10}$ )  $R^9$ 、 $-N=S(=O)$  ( $R^{10}$ )  $R^9$ ;

$R^7$  表示氢原子或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-基团;

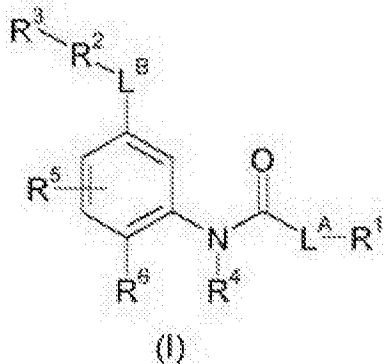
$R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$

彼此独立地表示氢原子或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-基团;

或

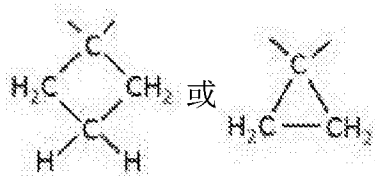
$R^9R^{10}$  与其所连接的原子或原子组一起形成3-至10-元杂环烷基-或4-至10-元杂环烯基-基团。

[0141] 在另一个优选实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,或其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物或盐,或它们的混合物:



其中:

$L^A$  表示 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、



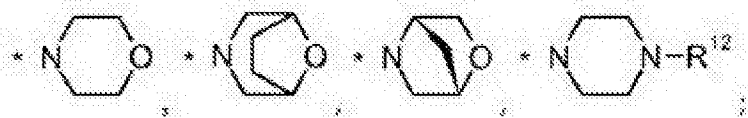
;其中环丁基-和环丙基-环任选地被选自以下的取代基相

同或不同地取代一次或多次:卤素-、羟基-、氰基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-和C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-;

$L^B$  表示 $*N(H)-C(=O)**$  或 $*C(=O)-N(H)**$ ;

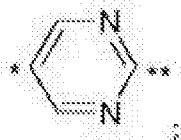
其中“\*”指示与 $R^2$ 的连接点,且“\*\*”指示与苯基的连接点;

$R^1$  表示选自以下的基团:



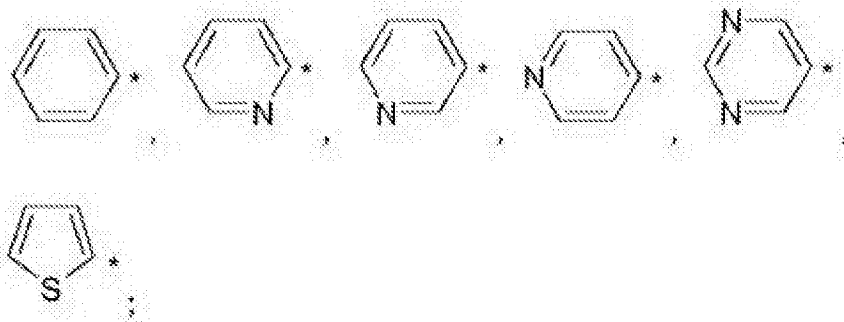
其中\*指示与 $L^A$ 的连接点;且其中 $R^{12}$ 表示甲基、乙基或环丙基;

$R^2$  表示:



其中“\*”指示与 $R^3$ 的连接点,且“\*\*”指示与 $L^B$ 的连接点;

$R^3$ 表示选自以下的基团:



其中“\*”指示与R<sup>2</sup>的连接点；

其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：卤素-、羟基-、-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、氰基-、硝基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-；

R<sup>4</sup>表示氢原子；

R<sup>5</sup>表示氢原子；

R<sup>6</sup>表示选自以下的基团：

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷氧基-、卤素-、羟基-、羰基-、芳基-、杂芳基-、-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、-C(=O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基-、-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、R<sup>9</sup>-S-、R<sup>9</sup>-S(=O)-、R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-；

所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、芳基-、杂芳基-和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：卤素-、氰基-、硝基-、羟基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基-、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-环烯基-、3-至10-元杂环烷基-、4-至10-元杂环烯基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)R<sup>9</sup>、-C(=O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)、-OC(=O)R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)C(=O)R<sup>9</sup>、-N(H)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>11</sup>)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(H)R<sup>9</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-C(=O)N(H)R<sup>9</sup>、-C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、R<sup>9</sup>-S-、R<sup>9</sup>-S(=O)-、R<sup>9</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、-N(H)S(=O)R<sup>9</sup>、-N(R<sup>10</sup>)S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)N(H)R<sup>9</sup>、-S(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-N(R<sup>9</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>9</sup>、-S(=O)(=NR<sup>10</sup>)R<sup>9</sup>、-N=S(=O)(R<sup>10</sup>)R<sup>9</sup>；

R<sup>7</sup>表示氢原子或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-基团；

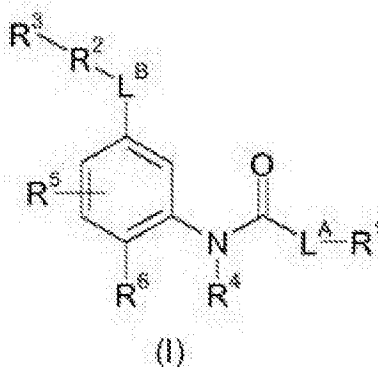
R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>

彼此独立地表示氢原子或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-基团；

或

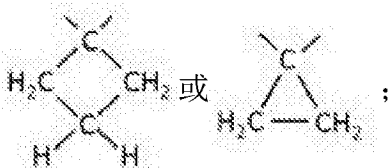
R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>与其所连接的原子或原子组一起形成3-至10-元杂环烷基-或4-至10-元杂环烯基-基团。

[0142] 在另一个优选实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，或其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物或盐，或它们的混合物：



其中：

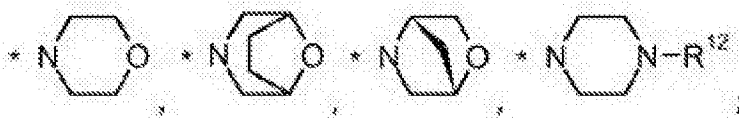
L<sup>A</sup> 表示 -CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-、



L<sup>B</sup> 表示 \*N(H)-C(=O)\*\* 或 \*C(=O)-N(H)\*\*；

其中“\*”指示与R<sup>2</sup>的连接点，且“\*\*”指示与苯基的连接点；

R<sup>1</sup> 表示选自以下的基团：



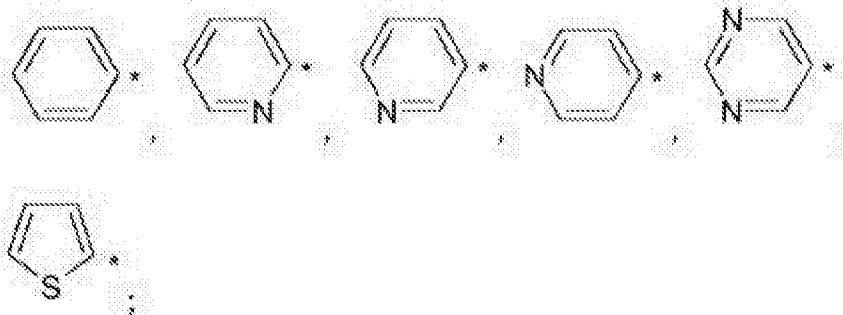
其中\*指示与L<sup>A</sup>的连接点；且其中R<sup>12</sup>表示甲基、乙基或环丙基；

R<sup>2</sup> 表示：



其中“\*”指示与R<sup>3</sup>的连接点，且“\*\*”指示与L<sup>B</sup>的连接点；

R<sup>3</sup>表示选自以下的基团：



其中“\*”指示与R<sup>2</sup>的连接点；

其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：卤素-、羟基-、-N(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、-N(H)C(=O)R<sup>9</sup>、氰基-、硝基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、羟基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、氨基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基-；

R<sup>4</sup> 表示氢原子；

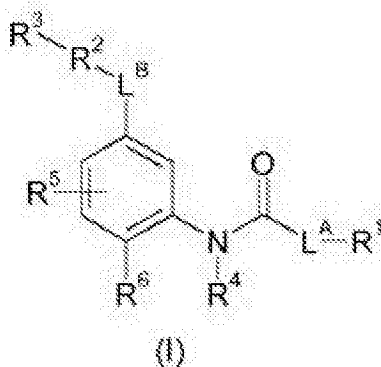
R<sup>5</sup> 表示氢原子；

R<sup>6</sup> 表示选自以下的基团：甲氧基-、二氟甲氧基-、三氟甲氧基-、甲基-、三氟甲基-、叔丁基-、氯-、溴-、氰基-、甲氧基甲基-、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>；

R<sup>9</sup> 表示-H或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-；

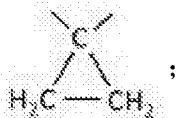
R<sup>10</sup> 表示-H或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基-。

[0143] 在另一个优选实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，或其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物或盐，或它们的混合物：



其中：

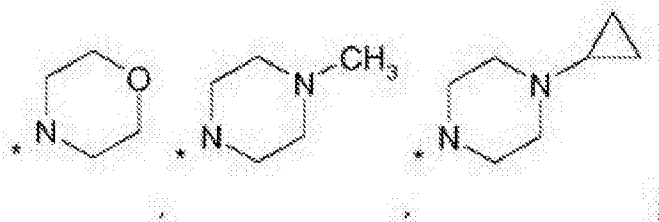
L<sup>A</sup> 表示-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- 或



L<sup>B</sup> 表示\*N(H)-C(=O)\*\* 或\*C(=O)-N(H)\*\*；

其中“\*”指示与R<sup>2</sup>的连接点，且“\*\*”指示与苯基的连接点；

R<sup>1</sup> 表示选自以下的基团：



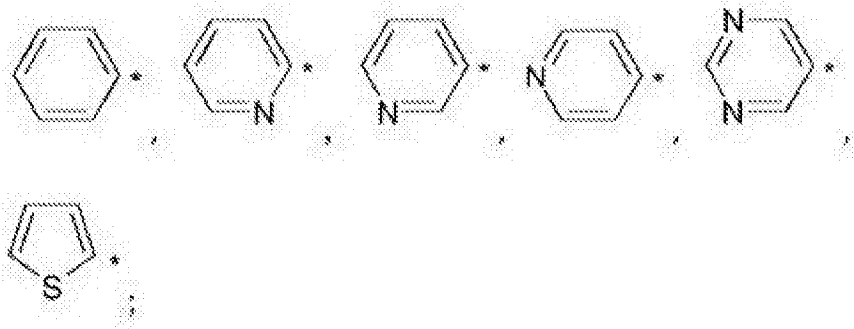
其中“\*”指示与L<sup>A</sup>的连接点；

R<sup>2</sup>表示：



其中“\*”指示与R<sup>3</sup>的连接点，且“\*\*”指示与L<sup>B</sup>的连接点；

R<sup>3</sup>表示选自以下的基团：



其中“\*”指示与 $R^2$ 的连接点；

其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：卤素-、羟基-、 $-N(R^9)(R^{10})$ 、 $-N(H)C(=O)R^9$ 、氰基-、硝基-、 $C_1-C_3$ -烷基-、 $C_1-C_3$ -烷氧基-、卤代- $C_1-C_3$ -烷基-、羟基- $C_1-C_3$ -烷基-、氨基- $C_1-C_3$ -烷基-、卤代- $C_1-C_3$ -烷氧基-；

$R^4$  表示氢原子；

$R^5$  表示氢原子；

$R^6$  表示选自以下的基团：甲氧基-、二氟甲氧基-、三氟甲氧基-、甲基-、三氟甲基-、叔丁基-、氯-、溴-、氰基-、甲氧基甲基-、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2-S(=O)_2-CH_3$ ；

$R^9$  表示-H或 $C_1-C_3$ -烷基-；

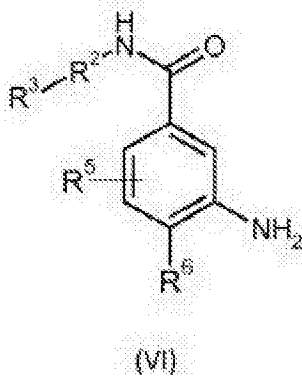
$R^{10}$  表示-H或 $C_1-C_3$ -烷基-。

[0144] 应当理解的是，本发明还涉及上述优选实施方案的任何组合。

[0145] 还更具体地，本发明涵盖公开于以下的本文实施例部分中的通式(I)的化合物。

[0146] 根据另一个方面，本发明涵盖制备本发明化合物的方法，所述方法包括描述于本文实验部分中的步骤。

[0147] 在一个优选实施方案中，本发明涉及制备上述通式(I)的化合物的方法，所述方法包括以下步骤：使通式(VI)的中间体化合物：

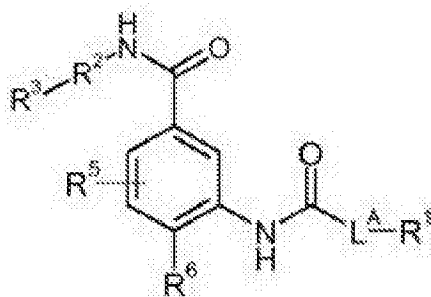


其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)所定义；

与羧酸 $HO_2C-L^A-R^1$ 或相应酰氯 $Cl-C(=O)-L^A-R^1$ 反应，其中 $L^A$ 和 $R^1$ 如上述对通式(I)的化合物所定义；或者可替代地

与合适试剂诸如 $Cl-C(=O)-L^A-LG$ 反应，其中 $L^A$ 如对通式(I)的化合物所定义，且 $LG$ 代表离去基团，优选为氯或溴；且随后与适于引入 $R^1$ 的试剂反应，所述试剂为，例如但不限于，环状仲胺；

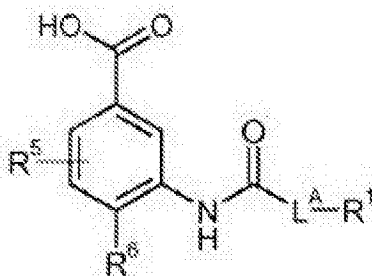
由此，在任选脱保护后，得到通式(Ia)的化合物：



(Ia)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)的化合物所定义。

[0148] 根据另一个实施方案,本发明还涉及制备上述通式(I)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式(XI)的中间体化合物:

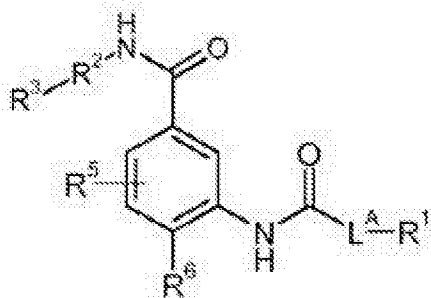


(XI)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)所定义;

与通式 $R^3R^2NH_2$ 的化合物反应,其中 $R^2$ 和 $R^3$ 如上述对通式(I)的化合物所定义;

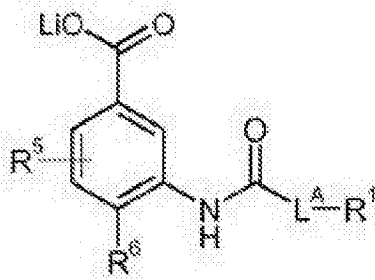
由此,在任选脱保护后,得到通式(Ia)的化合物:



(Ia)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)的化合物所定义。

[0149] 根据另一个实施方案,本发明还涉及制备上述通式(I)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式(XIa)的中间体化合物:

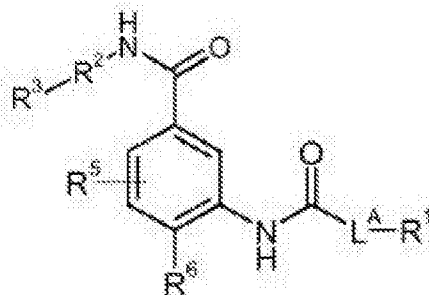


(XIa)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)所定义；

与通式 $R^3R^2NH_2$ 的化合物反应，其中 $R^2$ 和 $R^3$ 如上述对通式(I)的化合物所定义；

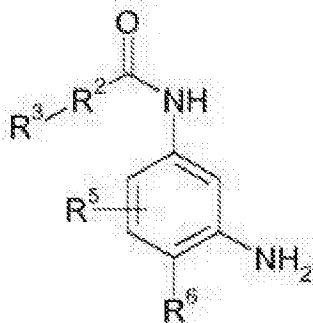
由此，在任选脱保护后，得到通式(Ia)的化合物：



(Ia)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)的化合物所定义。

[0150] 根据另一个实施方案，本发明还涉及制备上述通式(I)的化合物的方法，所述方法包括以下步骤：使通式(XVII)的中间体化合物：



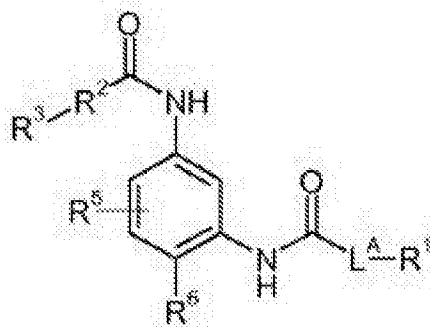
(XVII)

其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)所定义；

与羧酸 $HO_2C-L^A-R^1$ 或相应酰氯 $Cl-C(=O)-L^A-R^1$ 反应，其中 $L^A$ 和 $R^1$ 如上述对通式(I)的化合物所定义；或者可替代地

与合适试剂诸如 $Cl-C(=O)-L^A-LG$ 反应，其中 $L^A$ 如上述对通式(I)的化合物所定义，且 $LG$ 代表离去基团，优选为氯或溴，且随后与适于引入 $R^1$ 的试剂反应，所述试剂为，例如但不限于，环状仲胺；

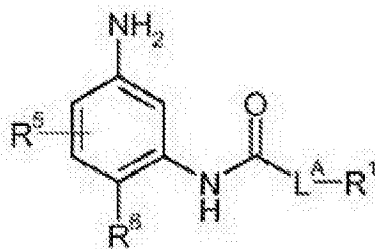
由此，在任选脱保护后，得到通式(Ib)的化合物：



(Ib)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)的化合物所定义。

[0151] 根据另一个实施方案,本发明还涉及制备上述通式(I)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式(XXII)的中间体化合物:

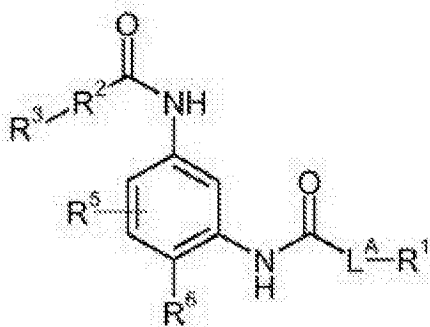


(XXII)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)所定义;

与羧酸 $\text{HO}_2\text{C}-\text{R}^2-\text{R}^3$ 反应,其中 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 如上述对通式(I)的化合物所定义;或者可替代地与羧酸 $\text{X}-\text{R}^2-\text{CO}_2\text{H}$ 反应,其中 $\text{R}^2$ 如上述对通式(I)的化合物所定义,且随后与 $\text{R}^3-\text{X}'$ 进行钯催化的偶联反应,诸如Suzuki偶联,其中 $\text{R}^3$ 如上述对通式(I)的化合物所定义。在 $\text{X}-\text{R}^2-\text{CO}_2\text{H}$ 和 $\text{R}^3-\text{X}'$ 中, $\text{X}$ 和 $\text{X}'$ 两者均表示能够进行钯催化的偶联反应的基团,诸如氯、溴、碘、三氟甲基磺酰基氧基、九氟丁基磺酰基氧基或硼酸或其酯,条件是如果 $\text{X}$ 表示硼酸或其酯,则 $\text{X}'$ 代表氯、溴、碘、三氟甲基磺酰基氧基或九氟丁基磺酰基氧基等,或反之亦然;

由此,在任选脱保护后,得到通式(Ib)的化合物:

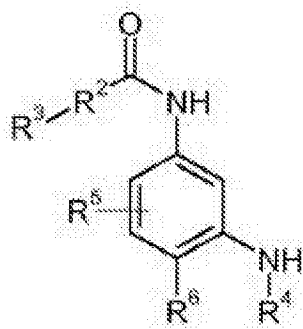


(Ib)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)的化合物所定义。

[0152] 根据另一个实施方案,本发明还涉及制备上述通式(I)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式(XXIV)的中间体化合物:



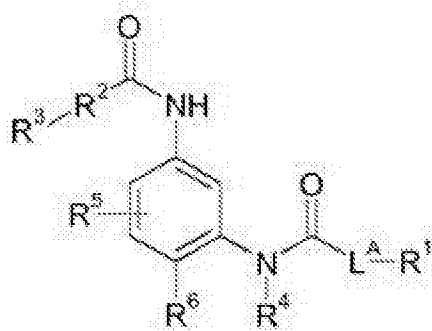


(XXIV)

其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)所定义；

与羧酸 $\text{HO}_2\text{C}-\text{L}^{\text{A}}-\text{R}^1$ 或相应酰氯 $\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})-\text{L}^{\text{A}}-\text{R}^1$ 反应，其中 $\text{L}^{\text{A}}$ 和 $\text{R}^1$ 如上述对通式(I)的化合物所定义；

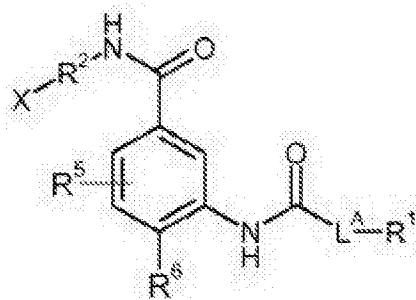
由此，在任选脱保护后，得到通式(Ic)的化合物：



(Ic)

其中 $\text{L}^{\text{A}}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 和 $\text{R}^6$ 如上述对通式(I)的化合物所定义。

[0153] 根据另一个实施方案，本发明还涉及制备上述通式(I)的化合物的方法，所述方法包括以下步骤：使通式(XXV)的中间体化合物：



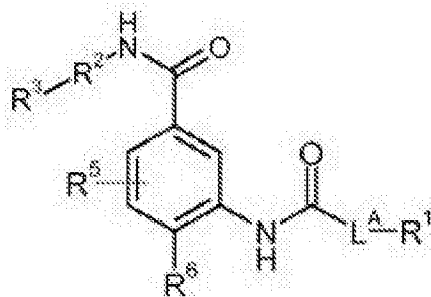
(XXV)

其中 $\text{L}^{\text{A}}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^5$ 和 $\text{R}^6$ 如上述对通式(I)所定义；

与通式 $\text{R}^3-\text{X}'$ 的化合物反应，其中 $\text{R}^3$ 如上述对通式(I)的化合物所定义；

其中 $\text{X}$ 和 $\text{X}'$ 两者均表示能够进行钯催化的偶联反应的基团，诸如氯、溴、碘、三氟甲基磺酰基氧基、九氟丁基磺酰基氧基或硼酸或其酯，条件是如果 $\text{X}$ 表示硼酸或其酯，则 $\text{X}'$ 代表氯、溴、碘、三氟甲基磺酰基氧基或九氟丁基磺酰基氧基等，或反之亦然，

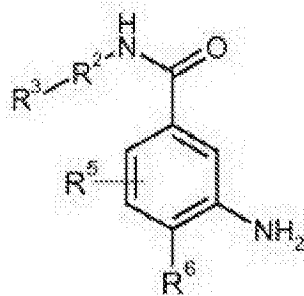
由此，在任选脱保护后，得到通式(Ia)的化合物：



(Ia)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)的化合物所定义。

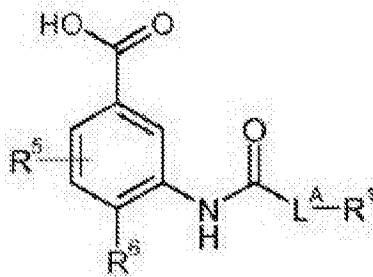
[0154] 根据另一个发明,本发明涵盖可用于制备通式(I)的本发明的化合物、特别是可用于本文所述的方法的中间体化合物。特别是,本发明涵盖通式(VI)的中间体化合物:



(VI)

其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)所定义。

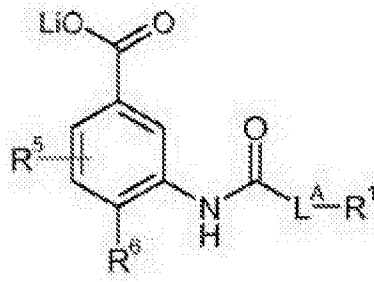
[0155] 本发明还涵盖通式(XI)的中间体化合物:



(XI)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)的化合物所定义。

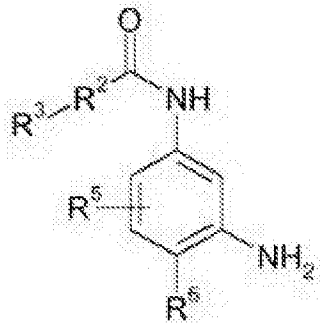
[0156] 本发明还涵盖通式(XIa)的中间体化合物:



(Xia)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)所定义。

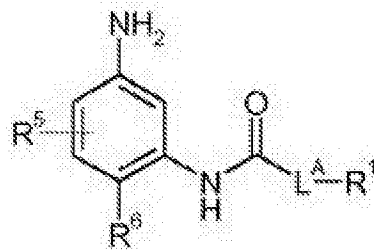
[0157] 本发明还涵盖通式(XVII)的中间体化合物:



(XVII)

其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)所定义。

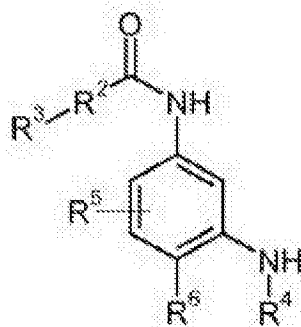
[0158] 本发明还涵盖通式(XXII)的中间体化合物:



(XXII)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)所定义。

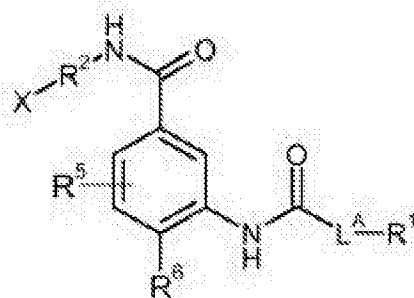
[0159] 本发明还涵盖通式(XXIV)的中间体化合物:



(XXIV)

其中R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>如上述对通式(I)所定义。

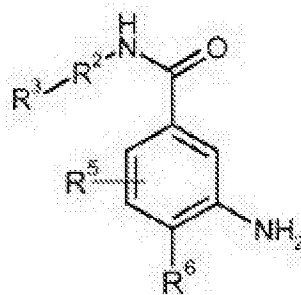
[0160] 本发明还涵盖通式(XXV)的中间体化合物：



(XXV)

其中L<sup>A</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>如上述对通式(I)所定义,且X表示能够进行钯催化的偶联反应的基团,诸如氯、溴、碘、三氟甲基磺酰基氧基、九氟丁基磺酰基氧基或硼酸或其酯。

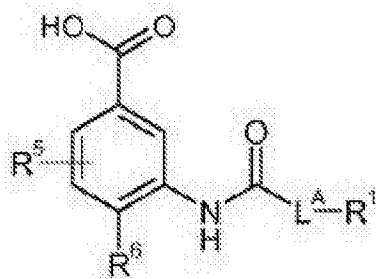
[0161] 根据又一个方面,本发明涵盖通式(VI)的中间体化合物用于制备如上定义的通式(I)的化合物的用途：



(VI)

其中R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>如上述对通式(I)所定义。

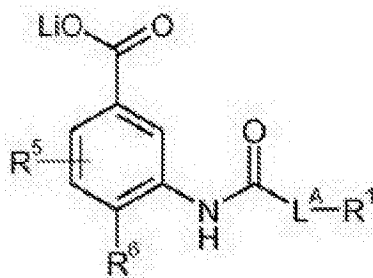
[0162] 根据又一个方面,本发明涵盖通式(XI)的中间体化合物用于制备如上定义的通式(I)的化合物的用途：



(XI)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)的化合物所定义。

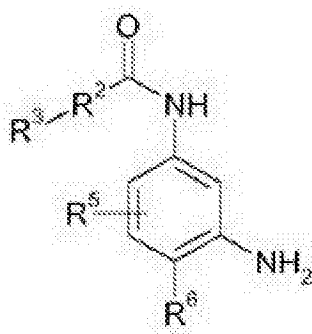
[0163] 根据又一个方面,本发明涵盖通式(XIa)的中间体化合物用于制备如上定义的通式(I)的化合物的用途:



(XIa)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)所定义。

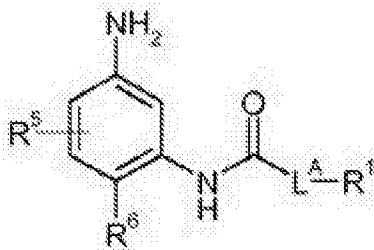
[0164] 根据又一个方面,本发明涵盖通式(XVII)的中间体化合物用于制备如上定义的通式(I)的化合物的用途:



(XVII)

其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)所定义。

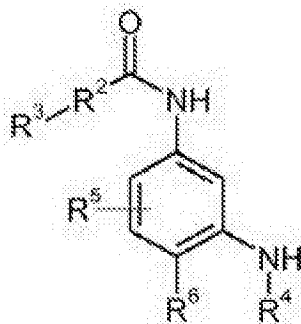
[0165] 根据又一个方面,本发明涵盖通式(XXII)的中间体化合物用于制备如上定义的通式(I)的化合物的用途:



(XXIII)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)所定义。

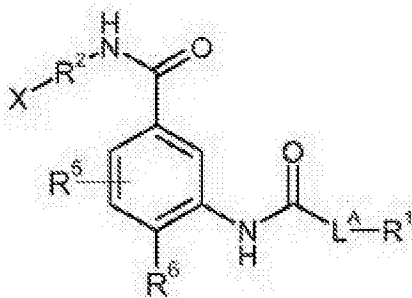
[0166] 根据又一个方面,本发明涵盖通式(XXIV)的中间体化合物用于制备如上定义的通式(I)的化合物的用途:



(XXIV)

其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)所定义。

[0167] 根据又一个方面,本发明涵盖通式(XXV)的中间体化合物用于制备如上定义的通式(I)的化合物的用途:



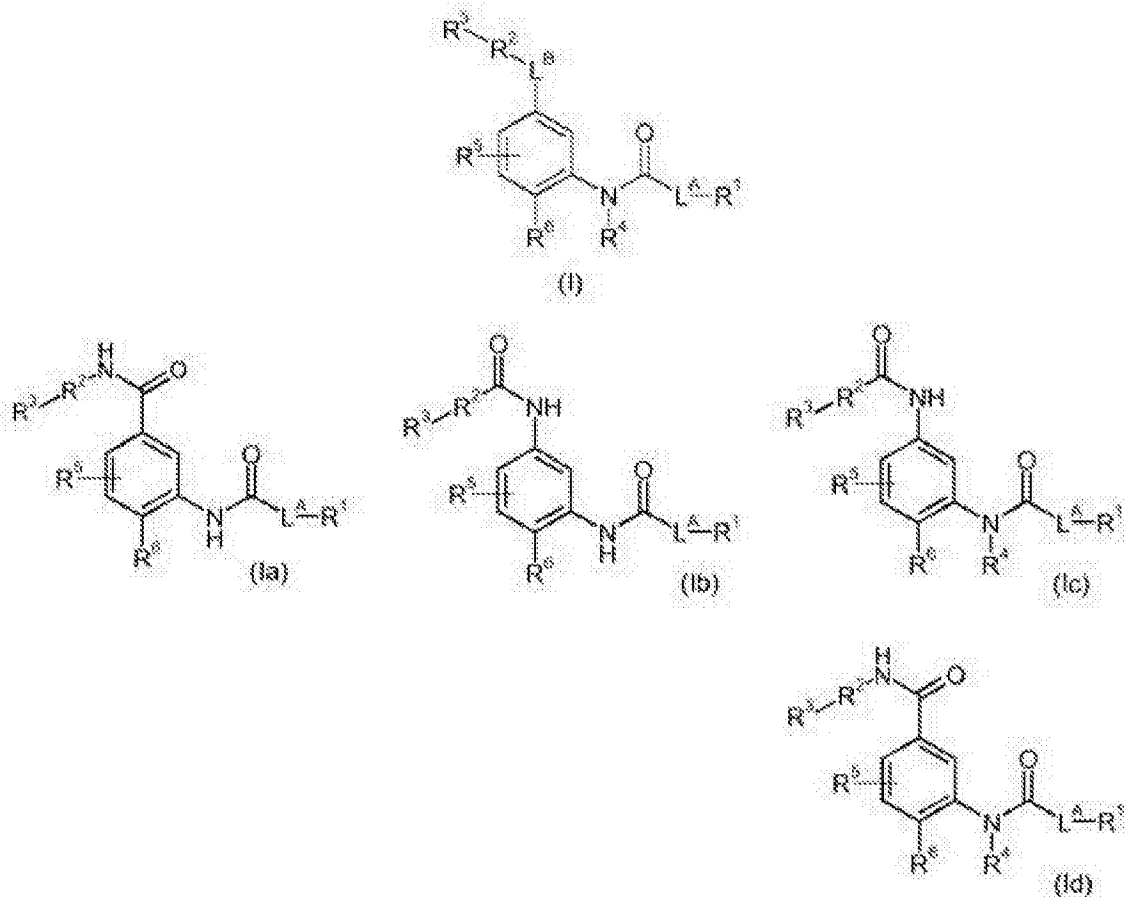
(XXV)

其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)所定义,且X表示能够进行钯催化的偶联反应的基团,诸如氯、溴、碘、三氟甲基磺酰基氧基、九氟丁基磺酰基氧基或硼酸或其酯。

[0168] 本发明的化合物的一般合成

以下段落概述了适于制备式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)的化合物的多种合成方法,其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)的化合物所定义。式(Ia)和(Ib)(其中 $R^4$ 表示氢)均构成式(I)的子集,因为其以酰胺连接基 $L^B$ 的不同取向为特征, $L^B$ 在式(Ia)中代表 $-NH-C(=O)-$ ,而在式(Ib)中表示 $-C(=O)-NH-$ ,如方案A中所示。在式(Ic)中, $L^B$ 表示 $-C(=O)-NH-$ ,与式(Ib)类似,且 $R^4$ 如上述对通式(I)的化合物所定义,但不同于氢。在式(Id)中, $L^B$ 表示 $-NH-C(=O)-$ ,

与式(Ia)类似,且 $R^4$ 如上述对通式(I)的化合物所定义,但不同于氢。



[0169] 方案A:式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)。

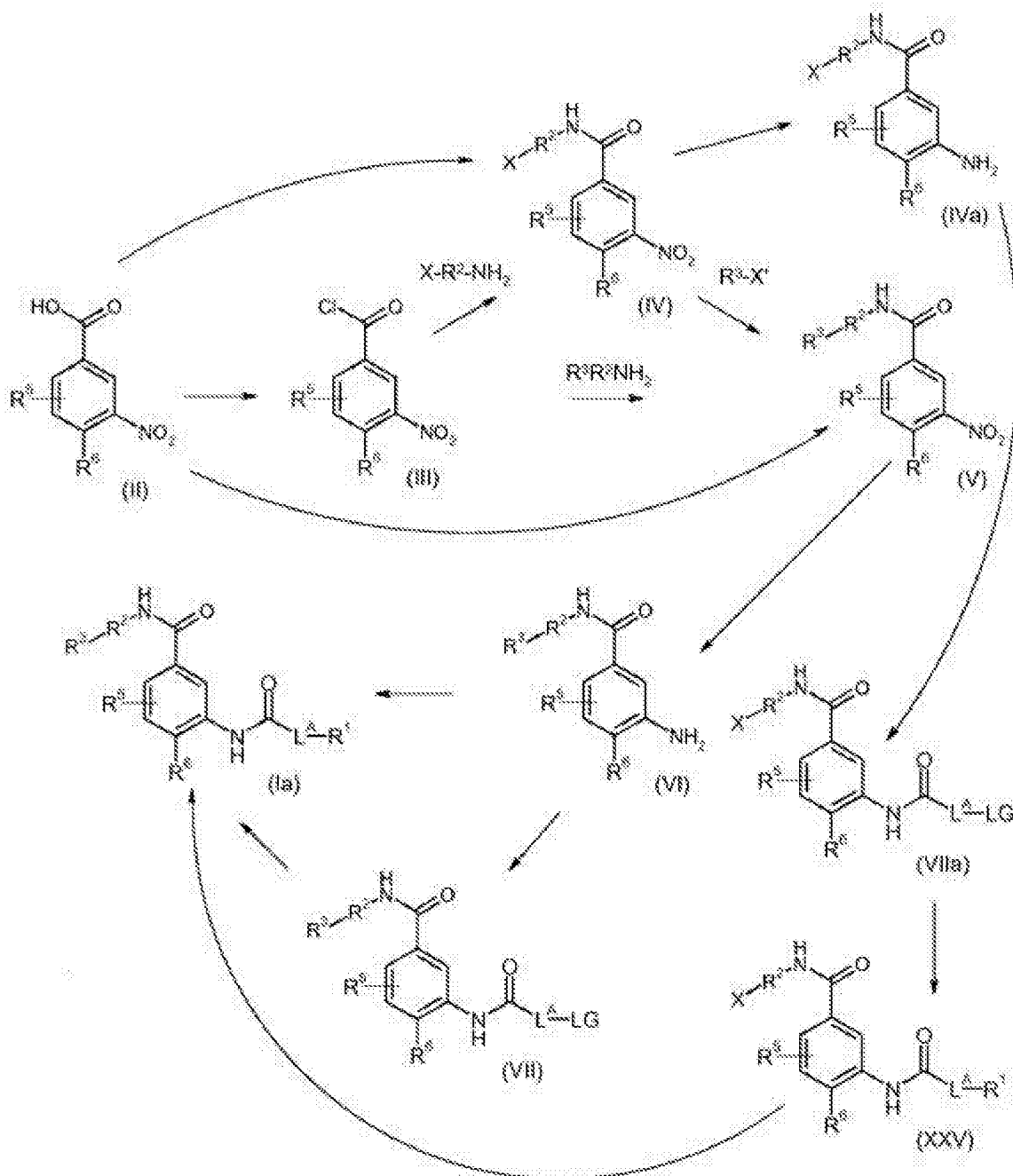
[0170] 除了下述途径以外,根据有机合成领域技术人员的公知常识,也可以使用其它途径来合成目标化合物。因此,以下方案中例举的转化顺序不意欲为限制性的,且来自各方案的合适的合成步骤可组合以形成另外的合成顺序。此外,可以在例举的转化之前和/或之后实现取代基 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和/或 $R^6$ 中任何一个的互变。这些修饰可以诸如是引入保护基、裂解保护基、还原或者氧化官能团、卤化、金属化、金属催化的偶联反应、取代或者本领域技术人员已知的其它反应。这些转化包括引入使取代基进一步互变的官能团的那些。适当的保护基及其引入和裂解,对于本领域技术人员而言是众所周知的(例如参见T.W. Greene和P.G.M. Wuts的Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,Wiley 1999)。具体实例描述于随后的段落中。进一步,两个或者更多个连续的步骤可以在没有在上述步骤之间实施后处理的情况下实施,例如对于本领域技术人员而言众所周知的“一锅法(one-pot)”反应。

[0171] 方案B概述了式(Ia)的化合物(其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)的化合物所定义)的制备,其从间硝基苯甲酸衍生物(II)起始,其中 $R^5$ 和 $R^6$ 如对通式(I)的化合物所定义,所述间硝基苯甲酸衍生物(II)可通过用合适氯化剂(诸如草酰氯)处理而转化成相应的苯甲酰氯(III)。式(II)的苯甲酸衍生物是本领域技术人员众所周知的,且通常为可商购的。所述式(III)的苯甲酰氯可随后例如直接通过用胺 $R^3-R^2-NH_2$ (其中 $R^2$ 和 $R^3$ 如对通式(I)的化合物所定义)进行氨解而转化成通式(V)的酰胺。或者,式(V)的酰胺可通过使用胺 $X-R^2-NH_2$ (其中 $R^2$ 如对通式(I)的化合物所定义)对(III)进行氨解,得到式(IV)的酰胺而分两

步得到。所述酰胺可随后与 $R^3-X'$  (其中 $R^3$ 如对通式(I)的化合物所定义)在钯催化的偶联反应(诸如Suzuki偶联)中偶联以得到通式(V)的酰胺。在 $X-R^2-NH_2$ 和 $R^3-X'$ 中, $X$ 和 $X'$ 均表示能够进行钯催化的偶联反应的基团,诸如氯、溴、碘、三氟甲基磺酰基氧基、 $-O-S(=O)_2C_4F_9$ (九氟丁基磺酰基氧基)或硼酸或其酯,条件是如果 $X$ 表示硼酸或其酯,则 $X'$ 代表氯、溴、碘、三氟甲基磺酰基氧基或九氟丁基磺酰基氧基等,或反之亦然。

[0172] 然后通过用合适还原剂(诸如氯化钛(III))处理,或在合适催化剂(诸如钯/炭)存在下氢化来还原所述酰胺(V)中存在的硝基,得到式(VI)的苯胺。所述式(VI)的苯胺然后合成为式(Ia)的化合物。这可直接通过使式(VI)的化合物与羧酸 $HO_2C-L^A-R^1$ (其中 $L^A$ 和 $R^1$ 如对通式(I)的化合物所定义)在酰胺偶联反应中,例如在脂族叔胺(诸如 $N,N$ -二异丙基乙胺)和2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂磷杂环己烷2,4,6-三氧化物(又称为T3P)存在下,在合适溶剂(诸如 $N,N$ -二甲基甲酰胺)中反应来实现。或者,可通过使苯胺(VI)与合适试剂(诸如 $Cl-C(=O)-L^A-R^1$ )反应,或首先与 $Cl-C(=O)-L^A-LG$ (其中 $L^A$ 如对通式(I)的化合物所定义且 $LG$ 代表离去基团,优选为氯或溴)反应以得到相应的式(VII)的化合物,随后使式(VII)的化合物与适于引入 $R^1$ 的试剂(例如为但不限于,环状仲胺)反应以得到式(Ia)的化合物的两步合成法,来将苯胺(VI)转化成式(Ia)的化合物。如方案B中所述,存在至式(Ia)的化合物的更多种合成途径。可以使苯甲酰氯(III)与 $X-R^2-NH_2$ ( $X$ 和 $R^2$ 如上述所定义)在如上所述的酰胺偶联反应中反应,得到式(IV)的化合物,式(IV)的化合物可以通过用合适还原剂(诸如氯化钛(III))处理来还原成式(IVa)的化合物。此外,可在如上所述的酰胺偶联反应( $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $X$ 如上所定义)中直接从式(II)的间硝基苯甲酸制备式(IV)的化合物。可以使式(IVa)的苯胺与 $Cl-C(=O)-L^A-LG$ ( $L^A$ 和 $LG$ 如上所定义)反应,得到式(VIIa)的化合物,其随后与如上定义的适于引入 $R^1$ 的试剂反应,导致得到式(XXV)的化合物。然后,可以使通式(XXV)的化合物在如上所述的钯催化的偶联反应(诸如Suzuki反应)中反应,以得到式(Ia)的化合物。可以从式(II)的化合物开始,使式(V)的化合物直接与 $R^3-R^2-NH_2$ ( $R^2$ 和 $R^3$ 如上所定义)在如上所述的酰胺偶联反应中偶联。

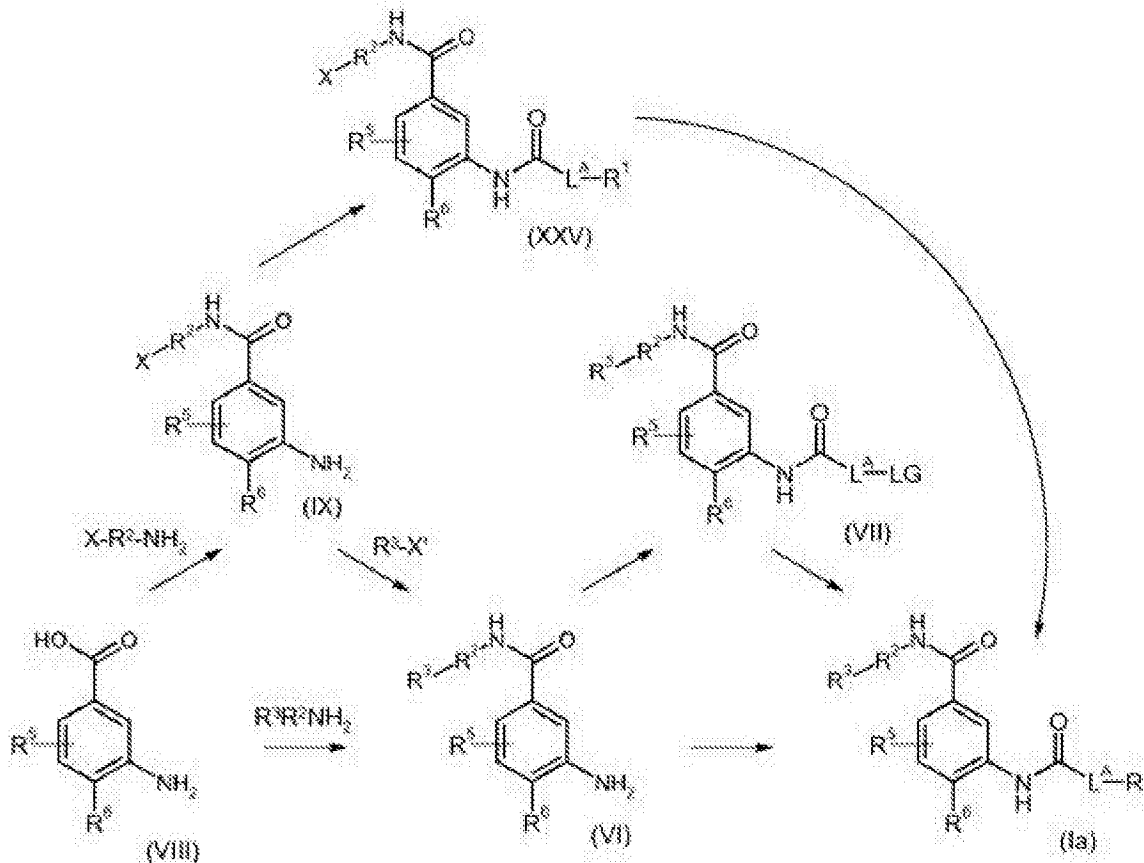




[0173] 方案B:从式(II)的间硝基苯甲酸衍生物制备式(Ia)的化合物。

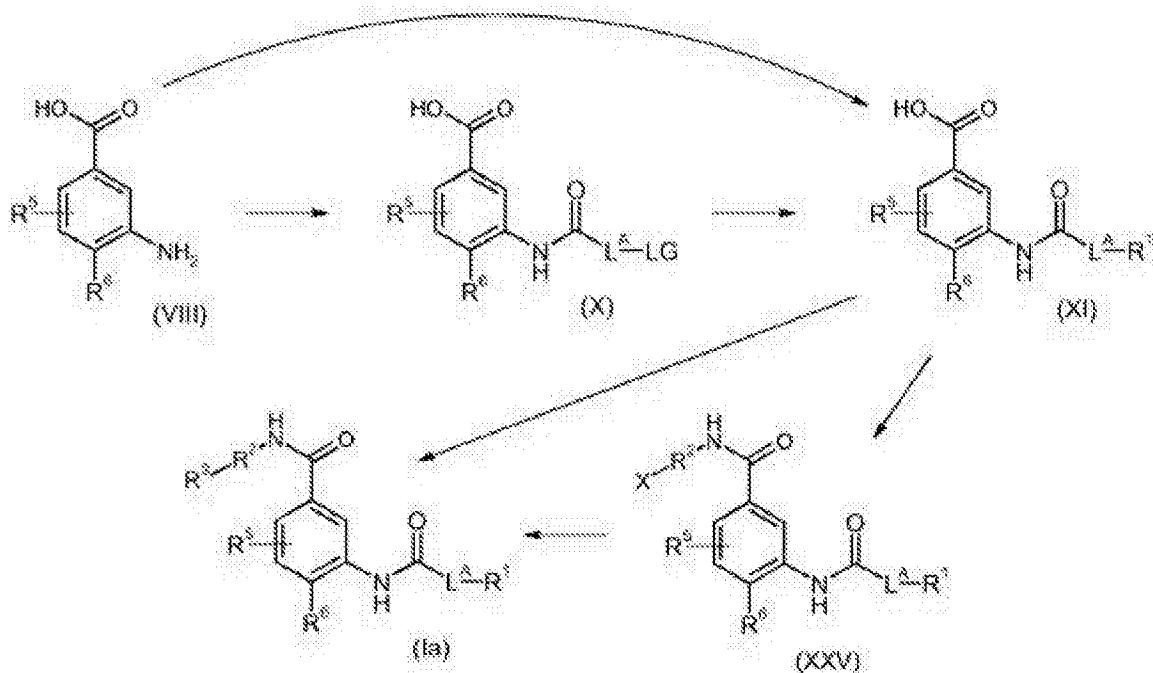
[0174] 或者,可如方案C中所概述,从式(VIII)的间氨基苯甲酸衍生物(其中 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)的化合物所定义)起始来制备式(Ia)的化合物。所述式(VIII)的间氨基苯甲酸衍生物是本领域技术人员所众所周知的且在许多情况下为可商购的。可使式(VIII)的化合物与胺 $R^3R^2NH_2$ (其中 $R^2$ 和 $R^3$ 如上述对通式(I)的化合物所定义)在方案B的上下文中描述的标准酰胺偶联反应中反应,以得到式(VI)的酰胺衍生物。所述式(VI)的化合物也可通过使以上提及的式(VIII)的酸与胺 $X-R^2-NH_2$ (其中 $R^2$ 如上述对通式(I)的化合物所定义)偶联,得到式(IX)的酰胺来获得。这些随后与 $R^3-X'$ (其中 $R^3$ 如对通式(I)的化合物所定义)进行钯催化的偶联反应(诸如Suzuki偶联)以分别得到通式(VI)的酰胺。在 $X-R^2-NH_2$ 和 $R^3-X'$ 中, $X$ 和 $X'$ 均表示能够进行钯催化的偶联反应的基团,诸如氯、溴、碘、三氟甲基磺酰基氧基、九氟丁基磺酰基氧基或硼酸或其酯,条件是如果 $X$ 表示硼酸或其酯,则 $X'$ 代表氯、溴、碘、三氟甲基磺酰基

氧基或九氟丁基磺酰基氧基等,或反之亦然。式(VI)的酰胺随后转化成式(Ia)的化合物,如上述在方案B的上下文中所述。如方案C中所述,存在至式(Ia)的化合物的更多种合成途径。可以使式(IX)的化合物与羧酸 $\text{HOOC-L}^{\text{A}}\text{-R}^{\text{1}}$ ( $\text{L}^{\text{A}}$ 和 $\text{R}^{\text{1}}$ 如上述对通式(I)的化合物所定义)在如上述在方案B的上下文中描述的酰胺偶联反应中偶联,以得到式(XXV)的化合物,其在如上述方案B的上下文中描述的钯催化的偶联反应中反应,以得到式(Ia)的化合物。



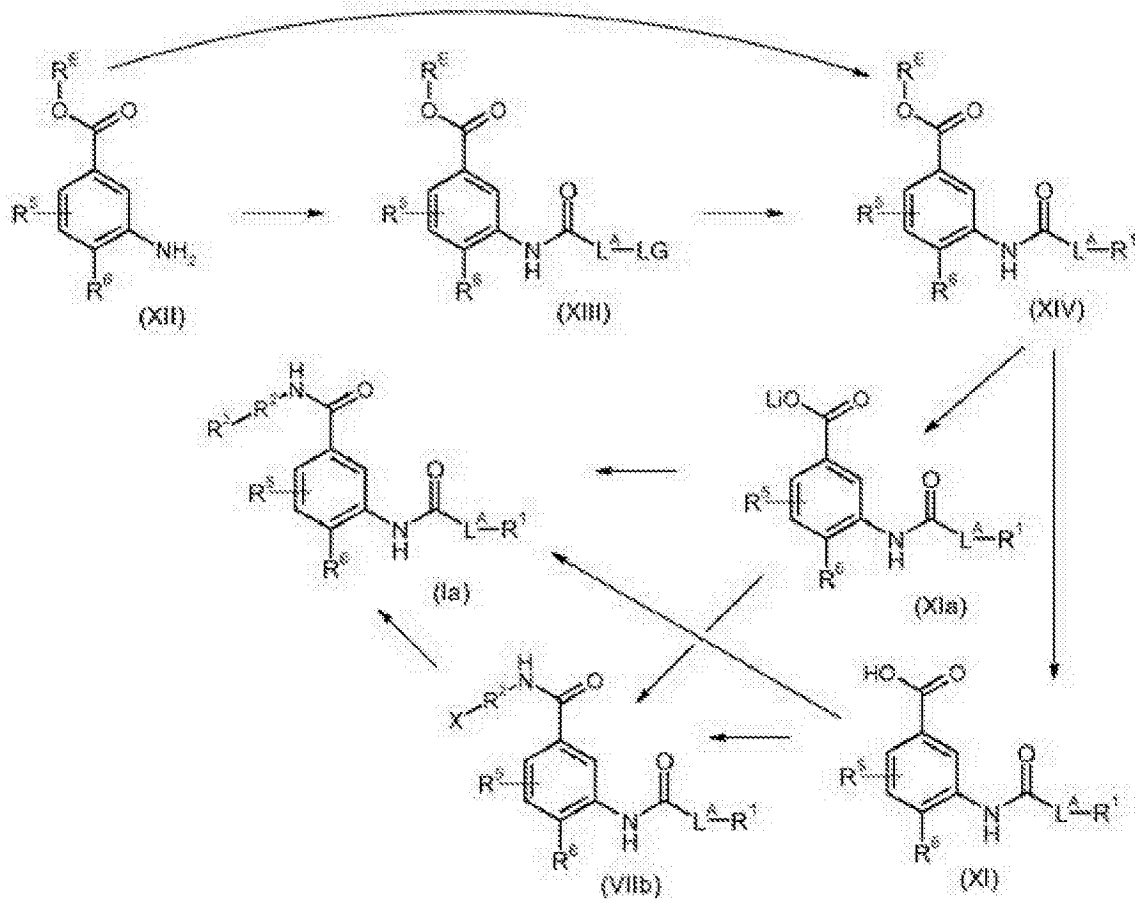
[0175] 方案C:从式(VIII)的间氨基苯甲酸衍生物制备式(Ia)的化合物。

[0176] 如方案D中所概述,合成步骤的顺序可变化,以便将式(VIII)的间氨基苯甲酸衍生物(其中 $\text{R}^5$ 和 $\text{R}^6$ 如对通式(I)的化合物所定义)转化成式(Ia)的化合物。所述式(VIII)的苯甲酸衍生物可转化成式(X)的化合物(其中LG代表离去基团,优选为氯或溴),随后例如使用适于引入 $\text{R}^1$ 的试剂(例如为但不限于合适的环状仲胺)对式(X)的化合物进行氨解,以得到式(XI)的化合物。可以通过使式 $\text{HOOC-L}^{\text{A}}\text{-R}^{\text{1}}$ 的羧酸( $\text{L}^{\text{A}}$ 和 $\text{R}^{\text{1}}$ 如上述对通式(I)的化合物所定义)在如方案B的上下文中描述的标准酰胺偶联反应中反应,或与相应的酰氯 $\text{Cl(C=O)-L}^{\text{A}}\text{-R}^{\text{1}}$ ( $\text{R}^{\text{1}}$ 和 $\text{L}^{\text{A}}$ 如上所定义)反应,从式(VIII)的间氨基苯甲酸直接合成式(XI)的化合物。随后,式(XI)的化合物中存在的羧基可与胺 $\text{R}^3\text{R}^2\text{NH}_2$ (其中 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 如上述对通式(I)的化合物所定义)在酰胺偶联反应中,例如在脂族叔胺(诸如 $N,N$ -二异丙基乙胺)和2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂磷杂环己烷2,4,6-三氧化物(又称为T3P)存在下,在合适溶剂(诸如 $N,N$ -二甲基甲酰胺)中偶联,得到式(Ia)的化合物。此外,可以使式(XI)的化合物与式 $\text{X-R}^2\text{-NH}_2$ 的胺( $\text{X}$ 和 $\text{R}^2$ 如上述方案B的上下文中所述定义)在如上所述的酰胺偶联反应中反应,以得到式(XXV)的化合物,其可以通过如方案B的上下文中所述的钯催化的偶联反应转化,得到式(Ia)的化合物。



[0177] 方案D: 替代的从式 (VIII) 的间氨基苯甲酸衍生物制备式 (Ia) 的化合物。

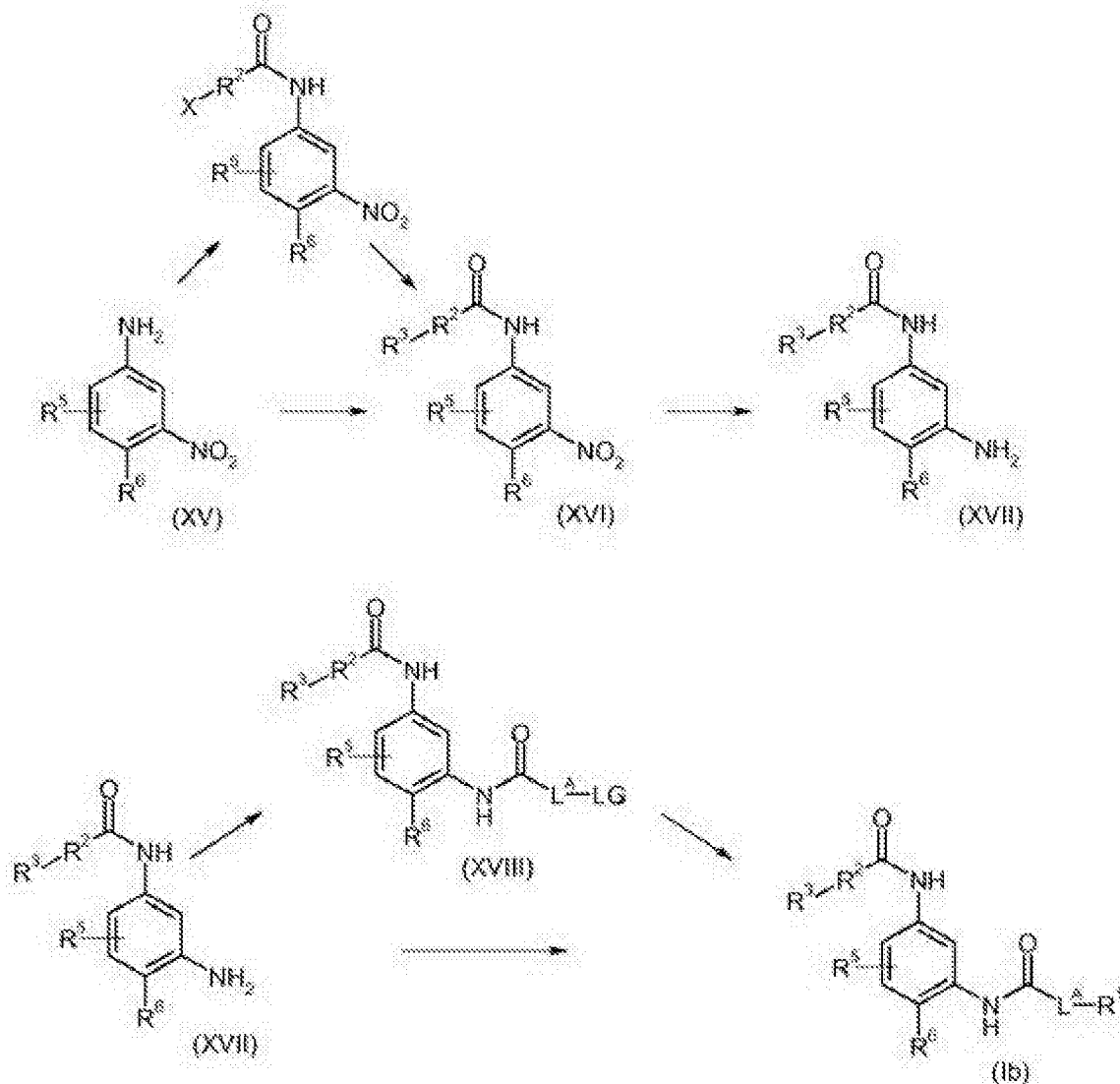
[0178] 除所述式 (VIII) 的苯甲酸衍生物外, 也可以以类似方式, 采用相应的式 (XII) 的酯类似物 (其中 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 如对通式 (I) 的化合物所定义且其中 R<sup>6</sup> 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基, 优选为甲基或乙基), 以制备式 (Ia) 的化合物, 如方案 E 所概述。式 (XII) 的酯是本领域技术人员所众所周知的且在许多情况下为可商购的。将所述式 (XII) 的苯甲酸酯合成为式 (XIV) 的化合物 (其中 L<sup>A</sup> 和 R<sup>1</sup> 如上述对通式 (I) 的化合物所定义) 可经由式 (XIII) 的化合物 (其中 LG 代表离去基团, 优选为氯或溴) 进行, 且可以与方案 D 的上下文中所述类似地进行。或者, (XII) 至 (XIV) 的转化可经由式 R<sup>1</sup>-L<sup>A</sup>-COOH (R<sup>1</sup> 和 L<sup>A</sup> 如上述对通式 (I) 中的化合物所定义) 的羧酸的如上述方案 D 的上下文中描述的标准酰胺偶联反应进行。随后, 式 (XIV) 的化合物中存在的酯基可通过与例如氢氧化锂反应来皂化, 以得到式 (XIa) 的锂盐。然后, 将所述式 (XIa) 的锂盐或相应羧酸转化成式 (Ia) 的化合物, R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 如上述对通式 (I) 的化合物所定义。这可以从式 (XI) 的化合物开始, 以如上述方案 D 的上下文中所述的不同方式进行。



[0179] 方案E:从式(XII)的间氨基苯甲酸酯制备式(Ia)的化合物。

[0180] 方案F中概述了从式(XV)的间硝基苯胺衍生物(其中 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)的化合物所定义)制备式(Ib)的化合物的第一方法。所述式(XV)的间硝基苯胺衍生物是本领域技术人员众所周知的,且通常为可商购的。其可例如通过与酰氯 $R^3-R^2-C(=O)Cl$ (其中 $R^2$ 和 $R^3$ 如上述对通式(I)的化合物所定义)在合适碱(诸如碳酸钾)存在下且在合适溶剂(诸如乙腈)中反应而转化成式(XVI)的酰胺衍生物。碱性溶剂,诸如吡啶,可同时起到碱和溶剂各自的作用。或者,可经由标准酰胺偶联反应将(XV)转化成(XVI)。此外,可以在两步序列中将式(XV)的硝基化合物转化为式(XVI)的化合物。这可以经由(XV)与 $X-R^2-NH_2$ ( $R^2$ 如对通式(I)的化合物所定义且 $X$ 如用于进行钯催化的偶联反应的方案B的上下文中所述定义)的上述酰胺偶联反应(方法描述于方案B的上下文中)来进行,钯催化的偶联反应可以在随后步骤中用 $R^3-X'$ ( $R^3$ 如对通式(I)的化合物所定义且 $X'$ 如用于进行钯催化的偶联反应的方案B的上下文中所述定义)进行。钯催化的偶联反应之后,可随后例如通过在合适催化剂(例如钯/炭)存在下氢化来还原式(XVI)的酰胺中存在的硝基,以得到相应的式(XVII)的苯胺衍生物。然后所述式(XVII)的苯胺可合成为式(Ib)的化合物。这可直接通过使式(XVII)的化合物与羧酸 $HO_2C-L^A-R^1$ (其中 $L^A$ 和 $R^1$ 如对通式(I)的化合物所定义)在酰胺偶联反应中,例如在脂族叔胺(诸如N,N-二异丙基乙胺)和2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂磷杂环己烷2,4,6-三氧化物(又称为T3P)存在下,在合适溶剂(诸如N,N-二甲基甲酰胺)中反应来实现。或者,可通过使苯胺(XVII)与合适试剂,诸如 $Cl-C(=O)-L^A-LG$ (其中 $L^A$ 如对通式(I)的化合物所定义且 $LG$ 代表离去基团,优选为氯或溴)反应,以得到相应的式(XVIII)的化合物,随后使式

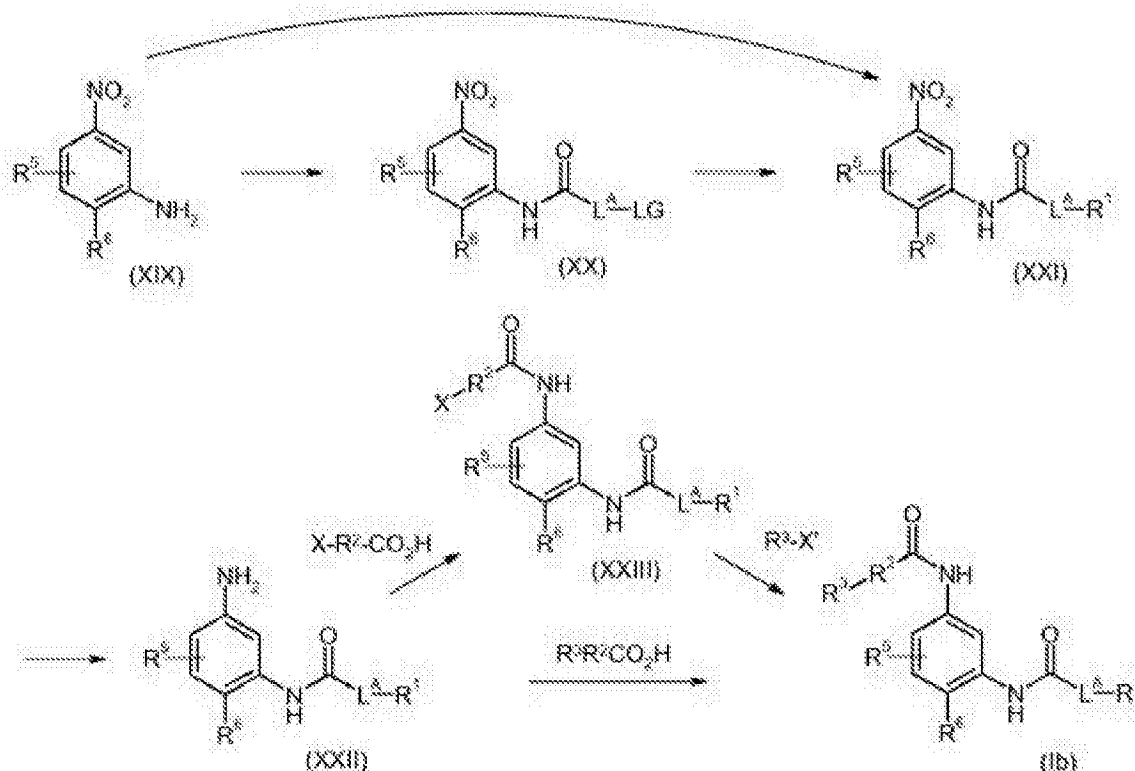
(XVIII)的化合物与适于引入 $R^1$ 的试剂( $R^1$ 如上述对通式(I)的化合物所定义,其例如为但不限于,环状仲胺)反应以得到式(Ib)的化合物,来实施苯胺(XVII)转化成式(Ib)的化合物。



[0181] 方案F:从式(XV)的间硝基苯胺衍生物制备式(Ib)的化合物。

[0182] 方案G概述了方案F的互补方法作为从式(XIX)的间硝基苯胺衍生物(其中 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式(I)的化合物所定义,且所述式(XIX)的间硝基苯胺衍生物因其硝基和氨基各自的倒转布置而不同于式(XV)化合物)合成式(Ib)的化合物的替代性途径。所述式(XIX)的间硝基苯胺衍生物是本领域技术人员众所周知的,且通常为可商购的。其可通过与羧酸 $LG-L^A-CO_2H$ 在标准酰胺偶联反应中反应而转化成式(XX)的酰胺衍生物,其中 $L^A$ 如上述对通式(I)的化合物所定义且其中 $LG$ 代表离去基团,优选为氯或溴。随后,所述式(XX)的酰胺可使用适于引入 $R^1$ 的试剂(其例如为但不限于,环状仲胺)转化为式(XXI)的化合物,其中 $R^1$ 如上述对通式(I)的化合物所定义。或者,可通过使式 $R^1-L^A-COOH$ (其中 $R^1$ 和 $L^A$ 如上述对通式(I)的化合物所定义)的化合物或相应的酰氯在上述酰胺偶联反应中反应来直接实现化合物(XIX)至式(XXI)的化合物的转化。然后,例如通过在合适催化剂(例如钯/炭)存在下氢化来还原式(XXI)的酰胺中存在的硝基,以得到相应的式(XXII)的苯胺衍生物。可使式(XXII)的化合物与羧酸 $R^3R^2CO_2H$ (其中 $R^2$ 和 $R^3$ 如上述对通式(I)的化合物所定义)在酰胺偶联反应中,

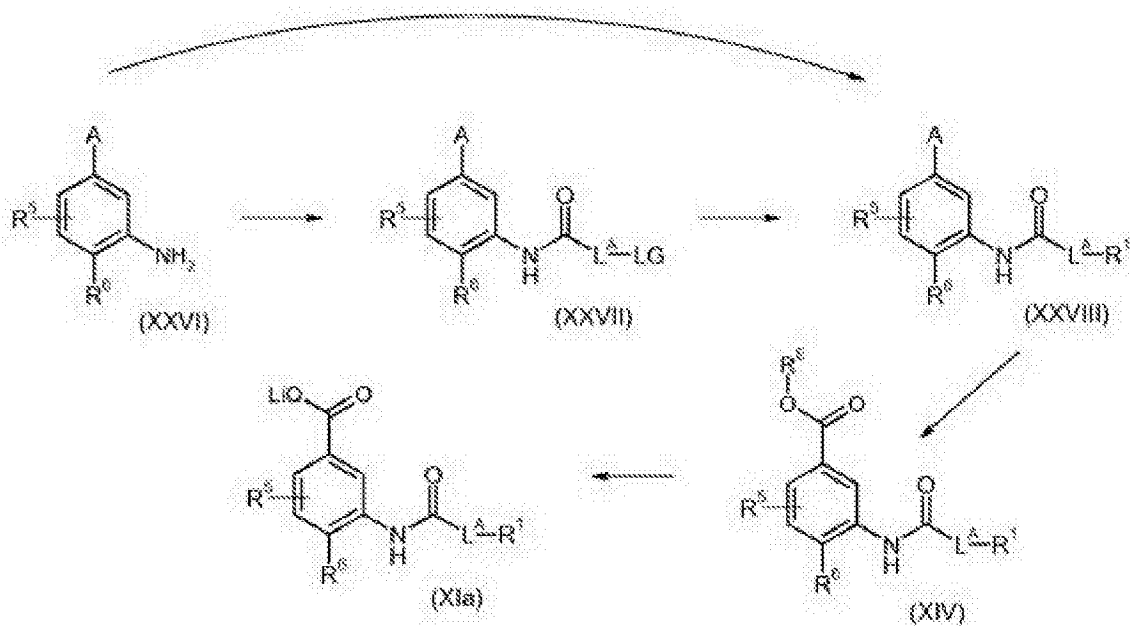
例如在脂族叔胺(诸如N,N-二异丙基乙胺)和2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂磷杂环己烷2,4,6-三氧化物(又称为T3P)存在下,在合适溶剂(诸如N,N-二甲基甲酰胺)中反应,以得到式(Ib)的化合物。所述式(Ib)的化合物也可通过使以上提及的式(XXII)的苯胺与羧酸 $X-R^2-CO_2H$ (其中 $R^2$ 如上述对通式(I)的化合物所定义)偶联,得到式(XXIII)的酰胺来获得。所述式(XXIII)的酰胺随后可与 $R^3-X'$ (其中 $R^3$ 如对通式(I)的化合物所定义)进行钯催化的偶联反应(诸如Suzuki偶联)以分别得到式(Ib)的化合物。在 $X-R^2-CO_2H$ 和 $R^3-X'$ 中,X和 $X'$ 均表示能够进行钯催化的偶联反应的基团,诸如氯、溴、碘、三氟甲基磺酰基氧基、九氟丁基磺酰基氧基或硼酸或其酯,条件是如果X表示硼酸或其酯,则 $X'$ 代表氯、溴、碘、三氟甲基磺酰基氧基或九氟丁基磺酰基氧基等,或反之亦然。



[0183] 方案G:从式(XIX)的间硝基苯胺衍生物制备式(Ib)的化合物。

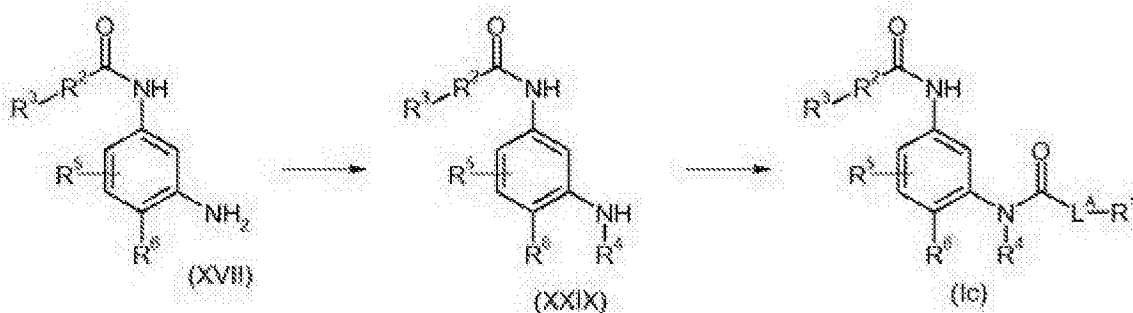
[0184] 除了如方案E中所述的式(XII)的苯甲酸酯衍生物外,也可以以类似方式采用相应的式(XXVI)的间位取代的类似物(其中 $R^5$ 和 $R^6$ 如对通式(I)的化合物所定义且其中A代表氯、溴、碘、三氟甲基磺酰基氧基、九氟丁基磺酰基氧基,优选为溴),以制备式(XIa)的化合物,如方案H中所概述。式(XXVI)的化合物是本领域技术人员所众所周知的,且在许多情况下为可商购的。将所述式(XXVI)的化合物合成为式(XXVIII)的化合物(其中 $L^A$ 和 $R^1$ 如上述对通式(I)的化合物所定义)可经由式(XXVII)的化合物(其中LG代表离去基团,优选为氯或溴)进行,且可以与方案D的上下文中所述类似地进行。或者,(XXVI)至(XXVIII)的转化可经由式 $R^1-L^A-COOH$ ( $R^1$ 和 $L^A$ 如上述对通式(I)所定义)的羧酸的如上所述的标准酰胺偶联反应进行。可以将式(XXVIII)的化合物转化为相应的式(XIV)的酯,其中 $R^E$ 代表 $C_1-C_6$ -烷基,优选为甲基或乙基。可以在钯催化(例如二氯钯-丙烷-1,3-二基双(二苯基膦))下在醇 $R^E-OH$ ( $R^E$ 如上所述定义,例如乙醇)中与脂族胺(例如三乙胺)在范围为50-150°C(例如100°C)的升高的温度下且在加压一氧化碳(例如10-20巴)下进行这种类型的反应,得到式(XIV)的化合物。随

后,可以通过与例如氢氧化锂反应而皂化式 (XIV) 的化合物中存在的酯基团,以得到式 (XIa) 的锂盐。



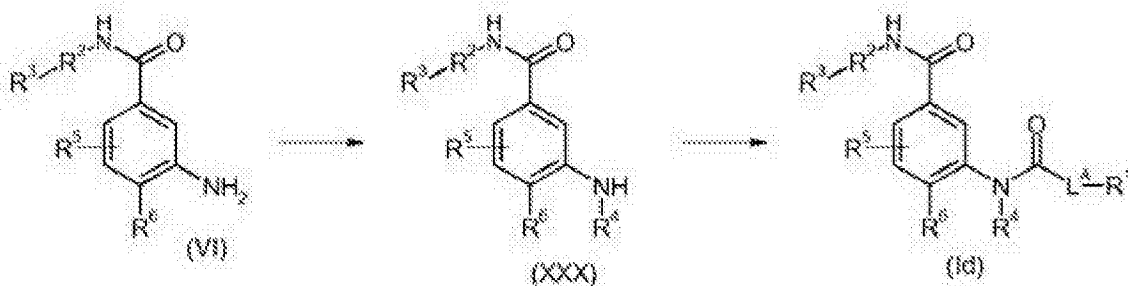
[0185] 方案H:从式 (XXVI) 的间氨基溴苯衍生物制备式 (XIa) 的化合物。

[0186] 方案I说明了不同于氢的 $R^4$ 基团的引入。为此,可将式 (XVII) 的伯苯胺(其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式 (I) 的化合物所定义且可例如根据方案F制备)转化成式 (XXIX) 的仲苯胺,其中 $R^4$ 如上述对通式 (I) 的化合物所定义,但不同于氢。这可通过本领域技术人员已知的各种方法实现,诸如用适于赋予 $R^4$ 的醛(例如,对于 $R^4$  = 苯甲基,为苯甲醛)在合适硼氢化物试剂(诸如三乙酰氧基硼氢化钠)存在下且在合适酸(诸如乙酸)存在下,在合适溶剂(诸如氯化烃,优选为二氯甲烷)中进行还原胺化。所得式 (XXIX) 的化合物随后合成为式 (Ic) 的化合物,其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式 (I) 的化合物所定义,条件是 $R^4$ 不同于氢。



[0187] 方案I:从通式 (XVII) 的化合物制备式 (Ic) 的化合物。

[0188] 方案J说明了不同于氢的 $R^4$ 基团的引入。为此,可将式 (VI) 的伯苯胺(其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式 (I) 的化合物所定义且可例如根据方案C制备)转化成式 (XXX) 的仲苯胺,其中 $R^4$ 如上述对通式 (I) 的化合物所定义,但不同于氢。这可通过本领域技术人员已知的各种方法实现,诸如用适于赋予 $R^4$ 的醛(例如,对于 $R^4$  = 苯甲基,为苯甲醛)在合适硼氢化物试剂(诸如三乙酰氧基硼氢化钠)存在下且在合适酸(诸如乙酸)存在下,在合适溶剂(诸如氯化烃,优选为二氯甲烷)中进行还原胺化。所得式 (XXX) 的化合物随后合成为式 (Id) 的化合物,其中 $L^A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如上述对通式 (I) 的化合物所定义,条件是 $R^4$ 不同于氢。



[0189] 方案J:从通式(VI)的化合物制备式(Id)的化合物。

[0190] 其它细节(反应条件、合适溶剂等)可由以下实验部分获得。

[0191] 在本文中,特别是在实验部分中,对于本发明的中间体和实施例的合成,当化合物以与相应碱或酸的盐形式提及时,如通过相应制备和/或纯化方法获得的所述盐形式的确切化学计量组成在大多数情况下是未知的。

[0192] 除非另有指明,化学名称或结构式的后缀,诸如“盐酸盐”、“三氟乙酸盐”、“钠盐”或“x HCl”、“x CF<sub>3</sub>COOH”、“x Na<sup>+</sup>”应理解为并非化学计量规格,而仅为盐形式。

[0193] 这类似地适用于其中已通过所述制备和/或纯化方法获得为溶剂化物(诸如(如果定义的话)化学计量组成未知的水合物)的合成中间体或实施例化合物或其盐的情况。

[0194] 实验部分

下表列出本段中和实施例部分中使用的缩写。

缩写	含义
anh	无水
br.	宽信号(在NMR数据中)
d	天
DAD	二极管阵列检测器
DCM	二氯甲烷
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
ELSD	蒸发光散射检测器
ESI	电喷雾电离
EtOAc	乙酸乙酯
h	小时
HPLC, LC	高效液相色谱
m/z	质荷比(在质谱中)
mc	多重中心的
MeOH	甲醇
min	分钟
MPLC	中压液相色谱
MS	质谱
neg	负



NMR	核磁共振
PE	石油醚
pos	正
ppm	以每百万份计的化学位移 $\delta$
PYBOP	(1H-苯并三唑-1-基氧基) (三吡咯烷-1-基) 磷六氟磷酸盐
R <sub>t</sub>	保留时间
rt	室温
THF	四氢呋喃
TLC	薄层层析
T3P	2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷 2,4,6-三氧化物

[0195] 方法:方法1:

仪器:Waters Acquity UPLC-MS SQD;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm;洗脱剂A:水 + 0.05% vol. 甲酸(98%),洗脱剂B:乙腈 + 0.05% vol. 甲酸(98%);梯度:0-1.6 min 1-99% B,1.6-2.0 min 99% B;速率0.8 mL/min;温度:60°C;DAD扫描:210-400 nm;ELSD。

[0196] 方法2:

仪器:Waters Autopurificationsystem SQD;柱:Waters XBrigde C18 5 $\mu$  100x30mm;水 + 0.1% vol. 甲酸(99%) /乙腈梯度;温度:室温;注射:2500  $\mu$ L;DAD扫描:210-400 nm。

[0197] 方法3:

仪器:Waters Acquity UPLC-MS SQD;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm;洗脱剂A:水 + 0.2% vol. 氨(32%),洗脱剂B:乙腈;梯度:0-1.6 min 1-99% B,1.6-2.0 min 99% B;速率0.8 mL/min;温度:60°C;DAD扫描:210-400 nm;ELSD。

[0198] 方法4:

仪器:Waters Acquity UPLC-MS SQD;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm;洗脱剂A:水 + 0.1% vol. 甲酸(99%),洗脱剂B:乙腈;梯度:0-1.6 min 1-99% B,1.6-2.0 min 99% B;速率0.8 mL/min;温度:60°C;DAD扫描:210-400 nm;ELSD。

[0199] 方法5:

仪器:Waters Autopurificationsystem SQD;柱:Waters XBrigde C18 5 $\mu$  100x30mm;水 + 0.2% vol. 氨(32%) /乙腈梯度;温度:室温;注射:2500  $\mu$ L;DAD扫描:210-400 nm。

[0200] 方法6:

仪器:JASCO P2000 Polarimeter;波长589 nm;温度:20°C;积分时间10 s;路径长度100 mm。

[0201] 方法7:

仪器:来自Waters的Acquity UPLC;质量检测器:来自Micromass (现为Waters)的LCT;柱:来自Phenomenex的Kinetex C18, 50 x 2.1 mm, 2.6  $\mu$ m颗粒, 60°C;溶剂:A:水 + 0.05%甲酸;B:乙腈 + 0.05%甲酸;注射:0.5  $\mu$ L;速率:1.3 mL/min;梯度99% A,1% B直至1.9 min,线性变化至1% A,99% B;1.9 - 2.10 min不变;直至2.20 min回到99% A,1% B。

[0202] 所选实施例的<sup>1</sup>H-NMR数据以<sup>1</sup>H-NMR峰列表的形式列出。对于每个信号峰,给出以

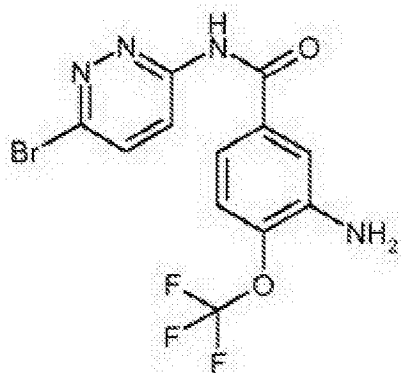
ppm计的 $\delta$ 值,随后为报道于圆括号中的信号强度。来自不同峰的 $\delta$ 值-信号强度对通过逗号隔开。因此,峰列表通过一般形式: $\delta_1$  (强度 $_1$ ),  $\delta_2$  (强度 $_2$ ), ...,  $\delta_i$  (强度 $_i$ ), ...,  $\delta_n$  (强度 $_n$ ) 进行描述。

[0203] 尖锐信号的强度与打印的NMR光谱中的信号的高度(以cm计)相关。当与其它信号相比时,该数据可以与信号强度的实际比率相关。在宽信号的情况下,显示多于一个峰,或信号的中心连同它们与光谱中展示的最强信号相比的相对强度。 $^1\text{H}$ -NMR峰列表类似于典型的 $^1\text{H}$ -NMR读出值,因此通常含有典型NMR解释中列出的所有峰。而且,类似于典型 $^1\text{H}$ -NMR打印输出值,峰列表可以显示溶剂信号,源自目标化合物(也是本发明的主题)的立体异构体的信号,和/或杂质的峰。通常用与目标化合物(例如,具有 $>90\%$ 的纯度)的峰相比较低的强度展示立体异构体的峰和/或杂质的峰。此类立体异构体和/或杂质可能对于特定制备方法是典型的,并且因此它们的峰可有助于基于“副产物指纹”鉴定我们的制备方法的重现性。通过已知方法(MestReC, ACD模拟,或通过使用凭经验评估的期望值)计算目标化合物的峰的专家可以根据需要,任选地使用额外的强度滤波器,分离目标化合物的峰。此类操作将类似于典型 $^1\text{H}$ -NMR解释中的峰挑取。以峰列表形式报道NMR数据的详述可见于出版物“Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications”(参考研究公开数据库编号605005, 2014, 2014年8月1日,或<http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>)。在如研究公开数据库编号605005中所述的峰挑取惯例中,可以在1%和4%之间调整参数“MinimumHeight”。根据化学结构和/或根据测量的化合物的浓度,设置 $<1\%$ 的参数“MinimumHeight”可能是合理的。

#### [0204] 中间体

##### 中间体1

3-氨基-N-(6-溴吡嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



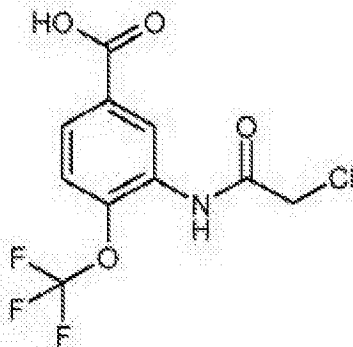
向3-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(从W02007/31791已知, 5.00 g, 22.6 mmol)和6-溴吡嗪-3-胺(5.51 g, 31.7 mmol)于DMF (80 mL)中的溶液中添加六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷子基磷(PYBOP, 17.7 g, 33.9 mmol)和二异丙基乙胺(11.8 mL, 67.8 mmol)。将所得混合物在60°C下搅拌过夜,在减压下浓缩,然后溶解于二氯甲烷中,用1N盐酸水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残余物使用MPLC (Biotage Isolera; 硅胶; 己烷 / EtOAc梯度)纯化。获得880 mg(理论值的10%)的标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 5.67 (s, 2H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 11.48 (s, 1H).

LC-MS (方法 4): R<sub>t</sub> = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 377 [M+H]<sup>+</sup>.

### [0205] 中间体2

3-[(氯乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酸



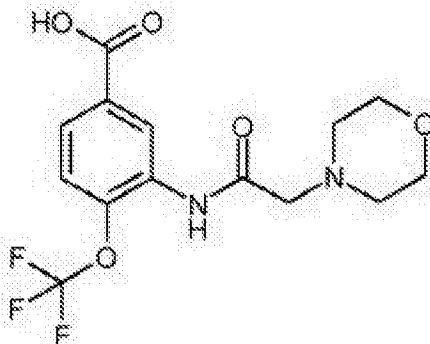
在0℃下向3-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(2.50 g, 11.3 mmol)和吡啶(1.92 mL, 23.7 mmol, 2.1当量)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL)中的溶液中逐滴添加氯乙酰氯(0.95 mL, 11.9 mmol, 1.05当量)。使所得混合物温热至室温,并在该温度下搅拌5小时。所得溶液用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/异丙醇混合物(4:1, 50 mL)处理。将所得溶液用1N HCl水溶液(50 mL)洗涤,干燥(无水MgSO<sub>4</sub>),并在减压下浓缩,以得到不纯的3-[(氯乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(3.52 g)。该物质不经进一步纯化即用于随后反应中。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4.35 (s, 2H), 7.52 (ddm, J=1.5, 8.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=2.1, 8.7 Hz, 1H), 8.47 (d, J=2.1 Hz, 1H), 10.17 (s, 1H), 13.28 (br s, 1H).

LC-MS (方法 3): R<sub>t</sub> = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 298 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%); MS (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 296 ([M-H]<sup>-</sup>, 100%), 593 ([2M-H]<sup>-</sup>, 100%).

### [0206] 中间体3

3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酸



向3-[(氯乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(以类似于中间体2中描述的方式的方式制备, 3.52 g, 11.8 mmol)于DMF (50 mL)中的溶液中添加吗啉(2.2 mL, 24.8 mmol, 2.1当量)、三乙胺(3.5 mL, 24.8 mmol, 2.1当量)和碘化钾(0.30 g, 1.83 mmol, 0.16当量)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将所得混合物用水(75 mL)稀释。将水溶液用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/异丙醇溶液(4:1, 5 x 50 mL)萃取。将合并的有机相用饱和盐水(50 mL)洗涤,干燥

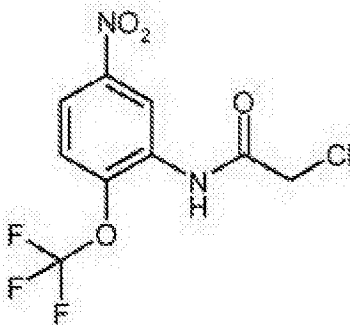
(无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),并在减压下浓缩,以得到不纯的3-[吗啉-4-基乙酰基]氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(2.87 g)。该物质不经进一步纯化即用于随后反应中。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.54-2.59 (m, 4H), 3.20 (s, 2H), 3.61-3.66 (m, 4H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.76 (dd, J=2.1, 8.6 Hz, 1H), 8.80 (d, J=2.1 Hz, 1H), 9.81 (s, 1H).

LC-MS { 方法 3}: R<sub>t</sub> = 0.58 min; MS (ESIpos): m/z = 349 {[M+H]<sup>+</sup>, 100%}; MS (ESIneg): m/z = 347 {[M-H]<sup>-</sup>, 100%}.

#### [0207] 中间体4

2-氯-N-[5-硝基-2-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺



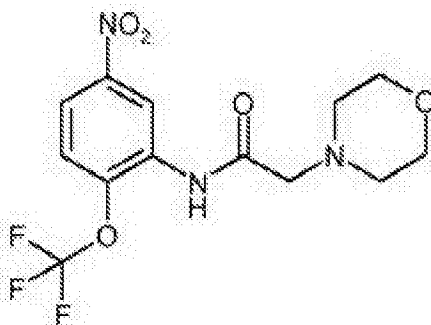
在0℃下向5-硝基-2-(三氟甲氧基)苯胺(17.3 g, 77.7 mmol)和吡啶(6.60 mL, 81.5 mmol, 1.05当量)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 mL)中的溶液中逐滴添加氯乙酰氯(6.50 mL, 81.5 mmol, 1.05当量)。将所得混合物温热至室温,并在该温度下搅拌12小时。将所得混合物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 mL)稀释,用水(200 mL)、随后饱和NaCl溶液(250 mL)洗涤,干燥(无水MgSO<sub>4</sub>),并在减压下浓缩,以得到不纯的2-氯-N-[5-硝基-2-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺(23.8 g)。该物质不经进一步纯化即用于随后反应中。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4.40 (s, 2H), 7.69 (dd, J=1.7, 9.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=3.0, 9.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J=2.8 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H).

LC-MS { 方法 3}: R<sub>t</sub> = 1.09 min; MS (ESIneg): m/z = 297 {[M-H]<sup>-</sup>, 100%}.

#### [0208] 中间体5

2-(吗啉-4-基)-N-[5-硝基-2-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺



向2-氯-N-[5-硝基-2-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺(以类似于中间体4中描述的方式的方式制备, 20.6 g, 69.0 mmol)于DMF (300 mL)中的溶液中添加吗啉(9.0 mL, 103.5 mmol, 1.5当量)、三乙胺(14.4 mL, 103.5 mmol, 1.5当量)和碘化钾(1.78 g, 10.7 mmol, 0.16当量)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将所得混合物倒至水(300 mL)上。

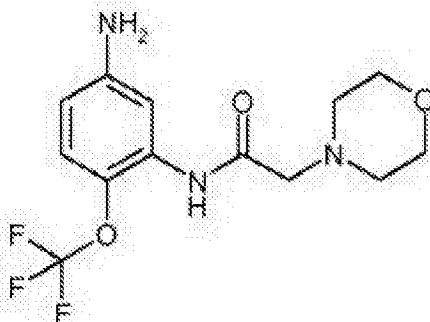
将所得混合物用乙酸乙酯 (3 x 100 mL) 萃取。将合并的有机相用半饱和NaCl溶液洗涤,干燥(无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),并在减压下浓缩,以得到2-(吗啉-4-基)-N-[5-硝基-2-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺 (20.0 g, 83%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.53-2.56 (m, 4H), 3.22 (s, 2H), 3.59-3.62 (m, 4H), 7.72 (dq, J=1.7, 9.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=2.8, 9.1 Hz, 1H), 9.11 (d, J=2.8 Hz, 1H), 10.05 (s, 1H).

LC-MS { 方法 3}: R<sub>t</sub> = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 350 ([M+H]<sup>+</sup>, 100%); MS (ESIneg): m/z = 348 ([M-H]<sup>-</sup>, 100%).

#### [0209] 中间体6

N-[5-氨基-2-(三氟甲氧基)苯基]-2-(吗啉-4-基)乙酰胺



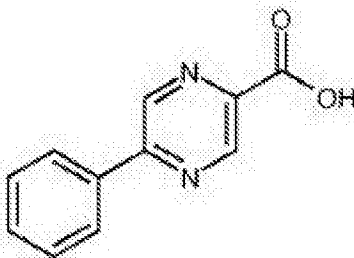
向2-(吗啉-4-基)-N-[5-硝基-2-(三氟甲氧基)苯基]乙酰胺(以类似于中间体5中描述的方式的方式制备, 20.0 g, 57.1 mmol)于乙酸乙酯(500 mL)中的溶液中添加10%碳载钯(6.1 g, 5.72 mmol Pd, 10 mol% Pd)。将所得浆料在氢气气氛下搅拌3.25小时。将所得浆料过滤,并在减压下浓缩,以得到N-[5-氨基-2-(三氟甲氧基)苯基]-2-(吗啉-4-基)乙酰胺(17.8 g, 98%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.49-2.52 (m, 4H), 3.10 (s, 2H), 3.57-3.60 (m, 4H), 5.37 (s, 2H), 6.26 (dd, J=2.5, 8.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=1.3, 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.5 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H).

LC-MS { 方法 4}: R<sub>t</sub> = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 320 ([M+H]<sup>+</sup>, 90%); MS (ESIneg): m/z = 318 ([M-H]<sup>-</sup>, 100%).

#### [0210] 中间体7

5-苯基吡嗪-2-甲酸



将3-氨基丙氨酸盐酸盐(5.13 g, 36.2 mmol)于甲醇(304 mL)中的溶液用氢氧化钠(5.79 g, 145 mmol)和苯甲酰甲醛一水合物(5.00 g, 36.2 mmol)处理,并在室温下搅拌过夜。其后将氮气鼓泡通过混合物5小时,然后在室温下将混合物搅拌2天。在真空中浓缩反应混合物。将残余物悬浮于少量水中;不溶物通过过滤收集并用水小心洗涤。在50°C下将沉淀物溶解于水中,通过添加浓HCl将溶液的pH调节至2。冷却至室温之后,将沉淀物滤出并在

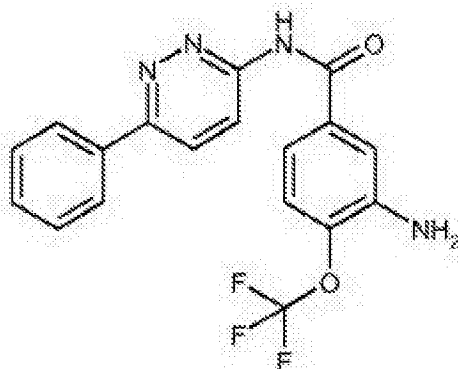
60°C下在真空中干燥过夜,以提供766 mg的期望化合物7与其区域异构体(6-苯基吡嗪-2-甲酸)的约3:1混合物。通过在50°C下蒸发溶剂将来自第一分离的滤液的体积减少至一半,将溶液的pH调节至7。收集所得沉淀物,并用水洗涤。干燥之后,获得另外4.34 g的期望产物与其区域异构体的混合物(总共5.11 g, 13.7 mmol, 38%,相对于化合物7)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.53 - 7.62 (m, 3H), 8.18 - 8.27 (m, 2H), 9.24 (d, 1H), 9.39 (d, 1H), 13.72 (br. s, 1H).

LC-MS (方法 4):  $R_t = 0.83/0.86$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 201$  [M+H] $^+$ .

#### [0211] 中间体8

3-氨基-N-(6-苯基吡嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



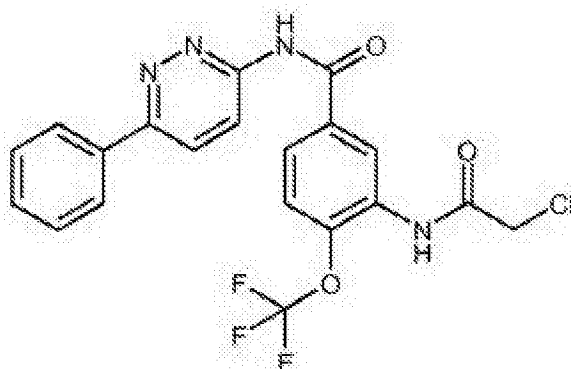
向3-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(从W02007/31791已知, 581 mg, 2.63 mmol)和6-苯基吡嗪-3-胺(630 mg, 3.68 mmol)于DMF(10.1 mL)中的溶液中添加六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷子基磷(PYBOP, 2.05 g, 3.94 mmol)和二异丙基乙胺(1.37 mL, 7.89 mmol)。将反应混合物在60°C下搅拌过夜。冷却至室温之后,将混合物倒入水中。通过过滤收集沉淀物,用水洗涤并在60°C下在减压下干燥,以得到期望的粗产物8(893 mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 5.69 (s, 2H), 7.21 - 7.33 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.50 - 7.61 (m, 3H), 8.13 (dd, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.41 - 8.47 (m, 1H), 11.42 (s, 1H).

LC-MS (方法 4):  $R_t = 1.21$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 375$  [M+H] $^+$ .

#### [0212] 中间体9

3-[(氯乙酰基)氨基]-N-(6-苯基吡嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



在氩气下将氯乙酰氯(461  $\mu\text{L}$ , 5.67 mmol)逐滴添加至中间体8(1.06 g, 2.84 mmol)于甲苯(14.2 mL)中的溶液中。将混合物在100°C下搅拌过夜。浓缩混合物,以获得期

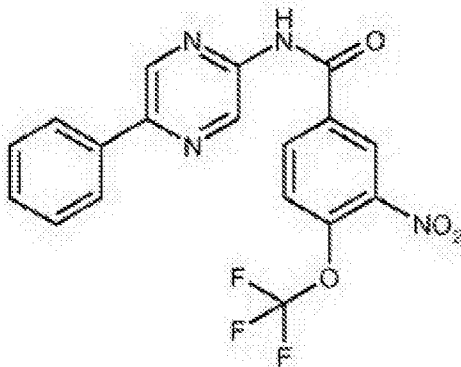
望的粗物质9 (1.42 g, 96%), 其不经任何进一步纯化即用于下一步骤中。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm] = 4.41 (s, 2H), 7.65 - 7.48 (m, 4H), 8.03 (dd, 1H), 8.11 - 8.15 (m, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.76 (s, 1H).

LC-MS (方法 4):  $R_t = 1.19$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 453$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

#### [0213] 中间体10

3-硝基-N-(5-苯基吡嗪-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺

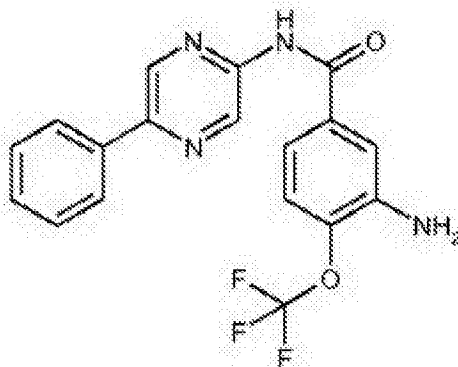


将488 mg (1.95 mmol) 3-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸溶解于6 mL无水DMF和1.53 mL (8.76 mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺中。向该溶液中添加400 mg (2.34 mmol) 5-苯基吡嗪-2-胺和3.4 mL (5.84 mmol) 丙烷膦酸环酐溶液(50%,在乙酸乙酯中)。将其在室温下搅拌过夜。添加67 mg (0.39 mmol) 5-苯基吡嗪-2-胺、0.17 mL (0.97 mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺和0.57 mL (0.97 mmol) 丙烷膦酸环酐溶液(50%,在乙酸乙酯中)。将其在室温下搅拌2小时。添加水并在抽吸下滤出沉淀物,并用水洗涤三次。将残余物用甲醇处理,并在真空下去除溶剂,得到750 mg标题产物,其不经进一步纯化即使用。

LC-MS (方法 4):  $R_t = 1.38$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 405$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

#### [0214] 中间体11

3-氨基-N-(5-苯基吡嗪-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



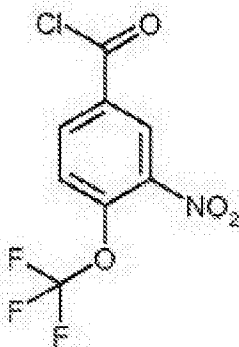
将730 mg (1.81 mmol) 3-硝基-N-(5-苯基吡嗪-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体10)溶解于73 mL甲醇/THF 1:1中。添加115 mg 炭载钯(10%Pd)和一滴水。将其在氢气气氛下氢化过夜。添加30 mg 炭载钯(10%Pd)。将其氢化3小时。将催化剂经硅藻土滤出,并用甲醇洗涤。浓缩滤液。在50°C下将残余物用甲醇研磨30分钟,得到300 mg标题化合物,其不经进一步纯化即使用。

$^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]= 5.66 (s, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 2H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.50 - 7.55 (m, 2H), 8.09 - 8.15 (m, 2H), 9.06 (d, 1H), 9.43 (d, 1H), 11.07 (s, 1H).

LC-MS (方法 4):  $R_t = 1.29$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 375$  [M+H] $^+$ .

#### [0215] 中间体12

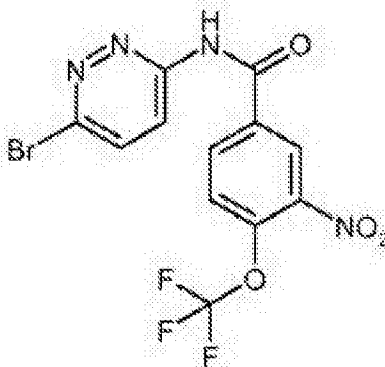
3-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰氯



在室温下将5.00 g (19.9 mmol) 3-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸在90 mL 二氯甲烷中搅拌。添加0.15 mL (1.99 mmol) DMF和2.08 mL (23.9 mmol) 草酰氯,并且在气体形成已经停止之后,将混合物在50°C下再搅拌5小时。浓缩之后,获得5.37 g粗物质,其不经进一步纯化即使用。

#### [0216] 中间体13

N-(6-溴哒嗪-3-基)-3-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



将2.13 g中间体12的化合物添加至2.06 g (11.9 mmol) 6-溴哒嗪-3-胺和5.5 mL (39.5 mmol) 三乙胺于30 mL二氯甲烷和30 mL THF的混合物中的悬浮液中。将所得混合物在室温下搅拌过夜,添加水,并用二氯甲烷萃取混合物。将合并的有机相经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残余物使用MPLC (Biotage Isolera; 硅胶; 己烷/EtOAc梯度) 纯化,以得到1.77 g标题化合物。

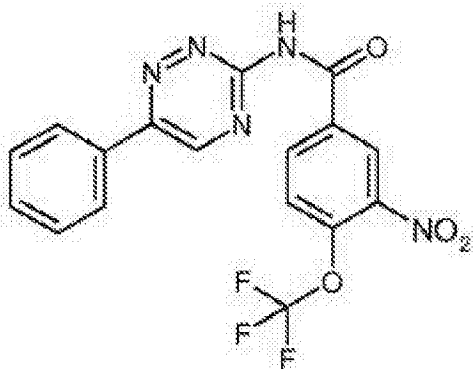
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.93 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 12.06 (s, 1H).

LC-MS (方法 4):  $R_t = 1.17$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 407$  [M+H] $^+$ .

#### [0217] 中间体14

3-硝基-N-(6-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



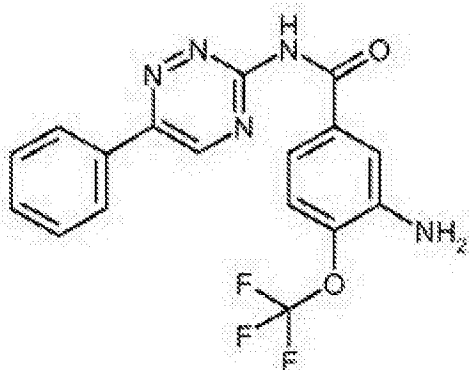


将2.35 g中间体12的化合物添加至1.00 g (5.81 mmol) 6-苯基-1,2,4-三嗪-3-胺和4.05 mL (29.0 mmol) 三乙胺于20 mL 二氯甲烷和20 mL THF的混合物中的悬浮液中。将所得混合物在室温下搅拌过夜,添加水,并用二氯甲烷萃取混合物。将合并的有机相经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残余物使用MPLC (Biotage Isolera; 硅胶; 己烷/EtOAc梯度) 纯化,以得到1.21 g具有75%纯度的标题化合物。

LC-MS (方法 3):  $R_t = 0.76$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 406$  [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0218] 中间体15

3-氨基-N-(6-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



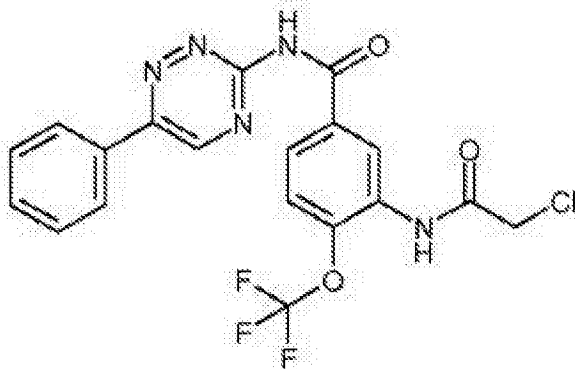
在第一实验中,在0°C下向中间体14的化合物(100 mg, 0.19 mmol)于4 mL四氢呋喃中的溶液中逐滴添加氯化钛(III)于10%盐酸中的15%溶液(0.6 mL, 1.48 mmol, 8当量)。使反应混合物温热至室温并搅拌过夜。逐滴添加氯化钛(III)于10%盐酸中的15%溶液(0.6 mL, 1.48 mmol, 8当量)。使反应混合物温热至室温并搅拌过夜。在第二实验中,在0°C下向中间体14的化合物(810 mg, 1.50 mmol)于20 mL四氢呋喃中的溶液中逐滴添加氯化钛(III)于10%盐酸中的15%溶液(8.8 mL, 22.5 mmol, 15当量)。使反应混合物温热至室温并搅拌过夜。将两次实验的反应混合物合并,并将混合物的pH在搅拌下用固体碳酸氢钠调节至7。将悬浮液用固体氯化钠饱和,并用60 mL四氢呋喃/乙酸乙酯的混合物搅拌2小时。过滤悬浮液,并将滤液用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过HPLC (Waters Autopurificationssystem, 柱: XBrigde C18 5 $\mu$ m 100x30 mm, 溶剂: 水/乙腈 + 0.2%氨梯度, 流速: 70 mL/min, 温度: 室温)的纯化得到81.0 mg(理论值的14%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 5.70 (s, 2H), 7.18 - 7.30 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.54 - 7.65 (m, 3H), 8.15 - 8.23 (m, 2H), 9.34 (s, 1H), 11.53 (s, 1H).

LC-MS (方法 3):  $R_t$  = 0.97 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 376 [M+H] $^+$ .

#### [0219] 中间体16

3-[(氯乙酰基)氨基]-N-(6-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺

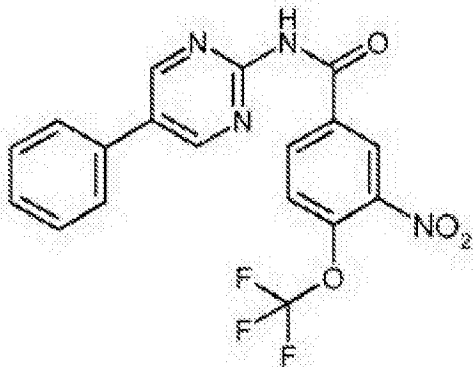


在氩气下将氯乙酰氯 (24  $\mu\text{L}$ , 0.30 mmol) 逐滴添加至中间体15 (75.0 g, 0.20 mmol) 于甲苯 (2 mL) 中的溶液中。将混合物在100 $^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时。浓缩混合物, 以获得标题化合物 (50 mg), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

LC-MS (方法 3):  $R_t$  = 0.94 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 452 [M+H] $^+$ .

#### [0220] 中间体17

3-硝基-N-(5-苯基嘧啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



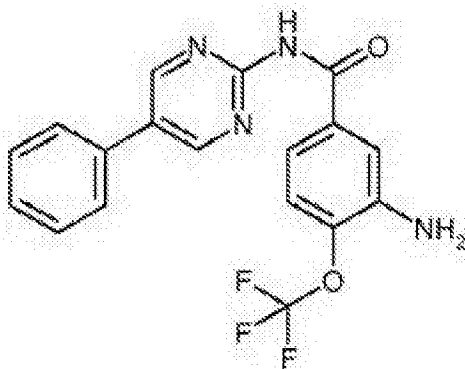
将1.11 g中间体12的化合物添加至470 mg (2.75 mmol) 5-苯基嘧啶-2-胺和1.9 mL (13.7 mmol) 三乙胺于10 mL二氯甲烷和10 mL THF的混合物中的悬浮液中。将所得混合物在室温下搅拌过夜, 用乙酸乙酯稀释, 用水和氯化铵的饱和水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残余物使用MPLC (Biotage Isolera; 硅胶; 己烷/EtOAc梯度) 纯化, 以得到186 mg标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm] = 7.42 - 7.59 (m, 3H), 7.79 - 7.86 (m, 2H), 7.91 (dd, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.75 (d, 1H), 9.11 (s, 2H), 11.56 (s, 1H).

LC-MS (方法 4):  $R_t$  = 1.20 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 405 [M+H] $^+$ .

#### [0221] 中间体18

3-氨基-N-(5-苯基嘧啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺

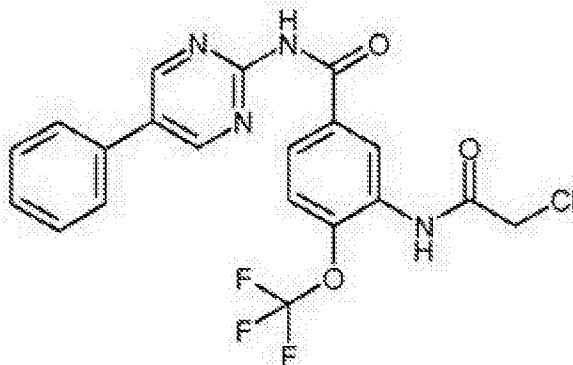


将180 mg (0.45 mmol) 中间体17的化合物溶解于20 mL的甲醇和THF的3:2混合物中。添加23.7 mg 炭载钯 (10% Pd), 并将其在氢气气氛下氢化5小时。将催化剂经硅藻土滤出, 并用THF洗涤。浓缩滤液。残余物使用MPLC (Biotage Isolera; 硅胶; 己烷 / EtOAc梯度) 纯化。获得38 mg标题化合物。

LC-MS (方法 1):  $R_t = 1.19$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 375$  [M+H]<sup>+</sup>.

[0222] 中间体19

3-[(氯乙酰基)氨基]-N-(5-苯基吡啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺

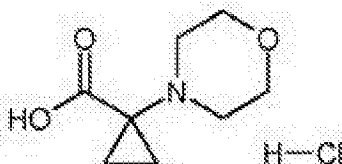


在氩气下将氯乙酰氯 (11  $\mu$ L, 0.14 mmol) 逐滴添加至中间体18的化合物 (35.0 mg) 于甲苯 (2 mL) 中的溶液中。将混合物在100 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。浓缩混合物, 以获得标题化合物 (25 mg), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

LC-MS (方法 1):  $R_t = 1.14$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 451$  [M+H]<sup>+</sup>.

[0223] 中间体20

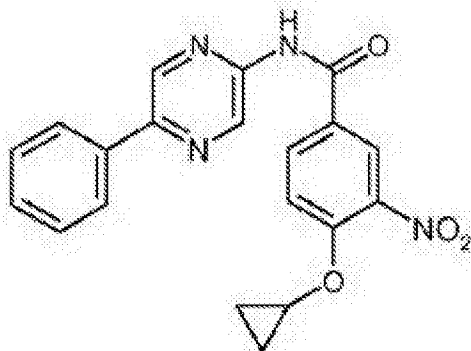
1-(吗啉-4-基)环丙烷甲酸盐 (1:1)



标题化合物从W02010/136778已知。

[0224] 中间体21

4-(环丙基氧基)-3-硝基-N-(5-苯基吡啶-2-基)苯甲酰胺



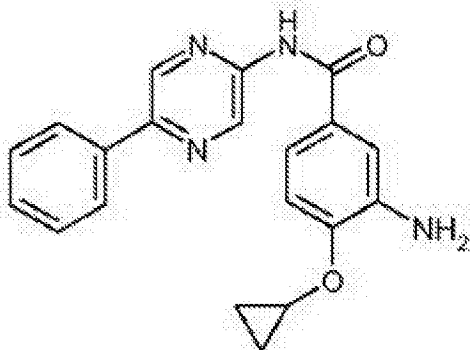
将452 mg (2.03 mmol) 4-(环丙基氧基)-3-硝基苯甲酸和416 mg (2.43 mmol) 5-苯基吡啶-2-胺溶解于11.3 mL无水二氯甲烷中。添加2.47 mL (14.19 mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺和3.55 mL (6.08 mmol) T3P (50%,在DMF中)。将其在室温下搅拌过夜。添加1.18 mL (2.03 mmol) T3P (50%,在DMF中)和1.06 mL (6.08 mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺。将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物缓慢倒入40 mL水中。将其用20 mL二氯甲烷萃取三次。将合并的有机相用1N盐酸水溶液和2N碳酸钠水溶液洗涤一次。第二步的水性洗涤液用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机相用水洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩,以获得434 mg (理论值的57%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.752 (0.42), 0.755 (0.41), 0.774 (0.43), 0.781 (0.41), 0.787 (0.77), 0.793 (1.40), 0.800 (1.03), 0.804 (0.85), 0.813 (0.53), 0.895 (0.49), 0.906 (0.62), 0.910 (1.23), 0.916 (0.81), 0.925 (0.93), 0.928 (0.93), 0.931 (0.92), 1.174 (0.45), 1.191 (0.44), 1.198 (0.41), 1.213 (0.45), 1.229 (0.53), 1.231 (0.53), 1.259 (0.53), 1.275 (0.45), 2.523 (1.69), 2.529 (1.09), 2.534 (0.95), 2.538 (0.83), 2.543 (0.69), 2.556 (0.46), 2.729 (11.12), 2.889 (16.00), 2.964 (0.45), 4.215 (0.57), 4.223 (0.79), 4.231 (0.55), 4.238 (0.41), 7.478 (1.12), 7.492 (0.55), 7.496 (1.08), 7.500 (0.59), 7.520 (1.51), 7.535 (0.96), 7.539 (1.96), 7.556 (0.83), 7.560 (0.53), 7.773 (1.68), 7.795 (1.73), 7.951 (1.91), 8.132 (1.31), 8.135 (1.82), 8.140 (0.89), 8.148 (0.60), 8.153 (1.92), 8.157 (1.36), 8.397 (1.03), 8.403 (1.06), 8.419 (0.90), 8.425 (0.99), 8.653 (1.92), 8.660 (1.86), 9.102 (2.19), 9.105 (2.25), 9.481 (2.04), 9.485 (2.07), 11.418 (1.72).

LC-MS (方法 4):  $R_t = 1.32$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 377$  [M+H] $^+$ .

#### [0225] 中间体22

3-氨基-4-(环丙基氧基)-N-(5-苯基吡啶-2-基)苯甲酰胺



将400 mg (1.06 mmol) 4-(环丙基氧基)-3-硝基-N-(5-苯基吡啶-2-基)苯甲酰胺(中间体21)溶解于43 mL MeOH/THF 1:1中。添加68 mg 炭载钯(10%),并将其在氢气气氛下氢化1天。将该批次和类似反应的30 mg批次合并,并通过硅藻土过滤。浓缩滤液。将残余物溶

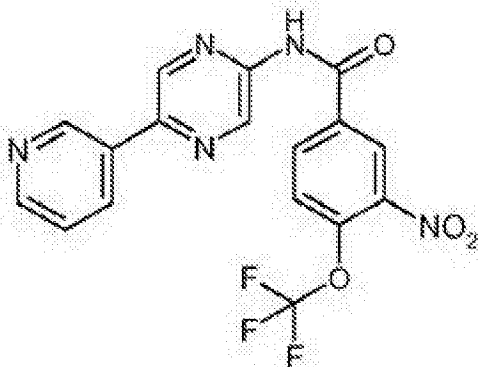
解于二氯甲烷中并用水洗涤。将水相用二氯甲烷反萃取两次。将合并的有机相浓缩,以得到 387 mg (理论值的98%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.699 (1.22), 0.704 (1.79), 0.707 (1.95), 0.712 (2.11), 0.717 (1.54), 0.729 (2.76), 0.734 (2.84), 0.738 (7.31), 0.742 (12.02), 0.747 (7.80), 0.749 (5.93), 0.755 (3.57), 0.778 (1.06), 0.783 (1.22), 0.790 (1.46), 0.793 (1.71), 0.803 (2.03), 0.809 (1.54), 0.814 (1.38), 0.819 (1.22), 0.824 (0.97), 0.830 (0.97), 0.836 (3.41), 0.846 (9.58), 0.849 (7.88), 0.855 (7.72), 0.859 (8.53), 0.868 (2.44), 0.873 (1.22), 0.885 (1.87), 0.890 (0.73), 0.896 (0.97), 1.139 (0.73), 1.152 (1.06), 1.163 (1.14), 1.170 (0.97), 1.174 (1.38), 1.181 (0.97), 1.185 (1.38), 1.196 (1.54), 1.202 (1.71), 1.207 (2.36), 1.213 (1.62), 1.219 (1.38), 1.231 (2.52), 1.237 (2.76), 1.242 (2.60), 1.249 (2.76), 1.266 (5.04), 1.291 (1.71), 1.296 (1.95), 1.306 (1.71), 1.330 (0.81), 1.367 (0.49), 1.387 (13.24), 2.007 (0.41), 2.017 (0.41), 2.028 (0.57), 2.040 (0.65), 2.052 (0.41), 2.161 (0.41), 2.190 (0.65), 2.214 (1.71), 2.412 (3.57), 2.415 (5.12), 2.418 (3.65), 2.474 (0.49), 2.477 (0.57), 2.479 (0.57), 2.483 (0.57), 2.486 (0.41), 2.496 (0.57), 2.509 (1.71), 2.546 (10.56), 2.550 (10.80), 2.553 (9.10), 2.571 (0.57), 2.575 (0.41), 2.618 (0.57), 2.637 (1.54), 2.641 (3.74), 2.644 (5.12), 2.647 (3.57), 2.747 (1.62), 2.755 (1.62), 2.922 (0.49), 2.955 (8.12), 2.966 (0.49), 2.972 (7.15), 2.978 (0.81), 3.014 (0.49), 3.308 (0.41), 3.314 (0.49), 3.360 (0.41), 3.366 (0.89), 3.889 (0.41), 3.899 (0.41), 3.904 (0.49), 3.909 (0.49), 3.914 (0.57), 3.948 (1.79), 3.953 (3.17), 3.958 (4.71), 3.963 (6.25), 3.968 (4.47), 3.973 (3.17), 3.978 (1.54), 4.765 (0.57), 4.793 (0.65), 4.909 (15.59), 5.356 (0.41), 5.784 (14.62), 6.565 (0.57), 6.693 (0.73), 6.697 (0.73), 6.863 (0.41), 6.902 (0.97), 7.048 (0.57), 7.052 (0.57), 7.069 (0.41), 7.072 (0.49), 7.087 (0.65), 7.094 (0.89), 7.100 (0.65), 7.107 (0.57), 7.145 (1.06), 7.149 (1.30), 7.158 (0.49), 7.162 (0.97), 7.191 (10.88), 7.205 (12.35), 7.218 (0.41), 7.247 (0.57), 7.262 (0.65), 7.339 (0.57), 7.358 (14.21), 7.362 (15.68), 7.426 (8.12), 7.430 (7.23), 7.440 (6.90), 7.444 (6.58), 7.460 (0.73), 7.484 (1.71), 7.486 (3.09), 7.494 (2.11), 7.498 (8.53), 7.511 (6.09), 7.512 (3.90), 7.526 (0.49), 7.529 (0.49), 7.548 (10.15), 7.561 (16.00), 7.573 (6.66), 7.746 (0.57), 7.750 (1.14), 7.930 (0.57), 7.932 (0.65), 7.944 (0.65), 7.987 (0.81), 7.990 (0.89), 8.149 (12.18), 8.162 (14.38), 8.164 (9.58), 8.171 (0.81), 8.364 (1.14), 8.368 (1.14), 8.442 (0.57), 8.445 (0.57), 8.525 (0.65), 8.528 (0.65), 9.074 (15.11), 9.077 (14.46), 9.086 (0.97), 9.089 (0.97), 9.482 (15.68), 9.484 (15.43), 9.497 (0.65), 9.499 (0.65), 10.219 (0.89), 10.828 (12.67), 10.985 (0.49).

LC-MS (方法: 1):  $R_t = 1.16$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 347$  [M+H] $^+$ .

#### [0226] 中间体23

3-硝基-N-[5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



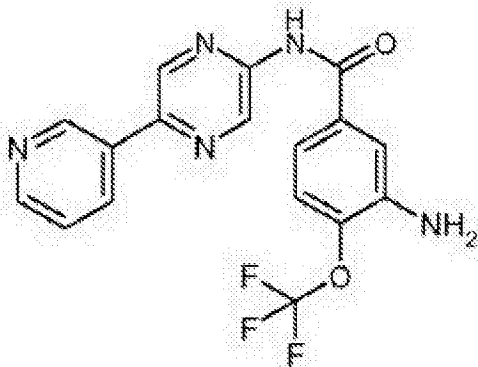
将1094 mg (4.36 mmol) 3-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸溶解于10 mL无水DMF中。添加7.4 mL (42.48 mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺、900 mg (5.23 mmol) 5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-胺和6.4 mL (10.96 mmol) T3P (50%,在DMF中)。将其在室温下搅拌过夜。添加水并通过抽吸滤出沉淀物,并用水洗涤三次。将固体物质干燥,得到1.4 g (理论值的79%)的标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0.882 (0.55), 0.918 (0.70), 0.937 (0.67), 1.135 (1.64), 1.188 (2.74), 1.204 (3.01), 1.214 (2.15), 1.221 (2.00), 1.227 (1.96), 1.244 (1.56), 1.263 (2.35), 1.279 (2.19), 1.479 (0.43), 1.908 (1.56), 2.317 (0.70), 2.322 (1.64), 2.327 (2.31), 2.332 (1.68), 2.336 (0.78), 2.523 (8.06), 2.660 (0.86), 2.665 (2.07), 2.669 (2.46), 2.674 (1.68), 2.679 (0.90), 2.731 (0.63), 2.890 (0.82), 2.917 (0.43), 3.008 (0.47), 3.062 (0.55), 3.081 (0.63), 3.155 (0.70), 3.175 (0.70), 3.357 (3.21), 7.533 (0.63), 7.551 (4.81), 7.553 (5.12), 7.565 (5.36), 7.571 (5.09), 7.573 (5.09), 7.585 (5.12), 7.902 (0.47), 7.923 (1.96), 7.928 (5.05), 7.932 (5.28), 7.949 (5.67), 7.953 (5.52), 7.958 (2.27), 7.982 (0.51), 7.989 (0.51), 8.228 (0.55), 8.240 (0.55), 8.254 (0.51), 8.435 (0.67), 8.454 (1.06), 8.459 (1.02), 8.465 (0.67), 8.483 (4.46), 8.489 (12.01), 8.495 (9.08), 8.503 (4.97), 8.507 (6.73), 8.511 (9.19), 8.516 (7.67), 8.580 (0.55), 8.586 (0.51), 8.644 (0.82), 8.648 (0.78), 8.655 (0.94), 8.660 (1.10), 8.668 (7.75), 8.672 (7.47), 8.680 (7.90), 8.684 (6.89), 8.713 (0.47), 8.855 (13.34), 8.860 (13.50), 8.874 (0.67), 9.071 (1.10), 9.075 (1.17), 9.207 (15.53), 9.211 (16.00), 9.269 (1.06), 9.273 (1.06), 9.278 (0.94), 9.283 (0.82), 9.324 (8.92), 9.331 (9.00), 9.521 (14.59), 9.526 (15.02), 9.546 (0.70), 11.727 (2.00).

LC-MS (方法 4): R<sub>t</sub> = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 406 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0227] 中间体24

3-氨基-N-[5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



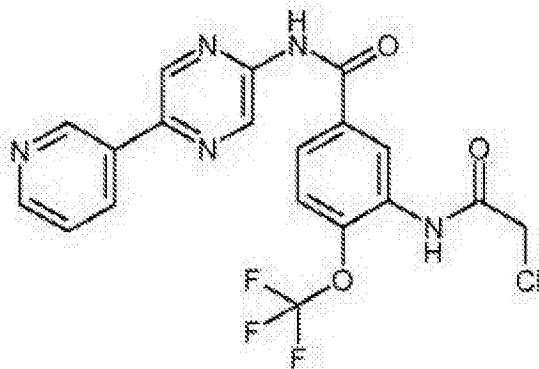
将940 mg (2.32 mmol) 3-硝基-N-[5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺 (中间体23) 溶解于90 mL MeOH/THF 1:1中。添加470 mg 炭载钯(10%), 并将其在氢气气氛下氢化。将反应混合物通过硅藻土过滤。将其用MeOH洗涤, 并浓缩滤液。将残余物在50 °C下与MeOH搅拌30分钟。使其达到室温。将沉淀物滤出并干燥, 得到358 mg (理论值的33%) 的标题化合物。滤液通过HPLC (方法5) 纯化, 以得到45 mg (理论值的5%) 的标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 1.127 (0.44), 1.233 (0.67), 1.907 (1.11), 2.069 (2.44), 2.317 (0.67), 2.322 (1.78), 2.327 (2.44), 2.331 (1.78), 2.336 (0.89), 2.523 (8.44), 2.539 (2.22), 2.660 (0.89), 2.664 (1.78), 2.669 (2.44), 2.674 (1.78), 2.678 (0.89), 3.258 (1.11), 3.282 (2.67), 3.288 (3.56), 3.366 (5.33), 3.607 (0.44), 5.668 (16.00), 7.227 (1.78), 7.249 (9.78), 7.255 (14.44), 7.260 (11.78), 7.276 (1.78), 7.281 (2.22), 7.453 (11.56), 7.458 (11.56), 7.543 (4.89), 7.555 (5.11), 7.562 (4.89), 7.563 (5.33), 7.575 (5.33), 8.462 (4.00), 8.467 (5.78), 8.472 (4.44), 8.482 (4.22), 8.487 (5.78), 8.492 (4.22), 8.656 (7.56), 8.660 (7.56), 8.667 (7.56), 8.672 (7.56), 9.148 (15.33), 9.152 (16.00), 9.304 (9.11), 9.310 (9.78), 9.476 (15.33), 9.480 (15.56), 11.145 (9.33).

LC-MS (方法 4): R<sub>t</sub> = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 376 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0228] 中间体25

3-[(氯乙酰基)氨基]-N-[5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



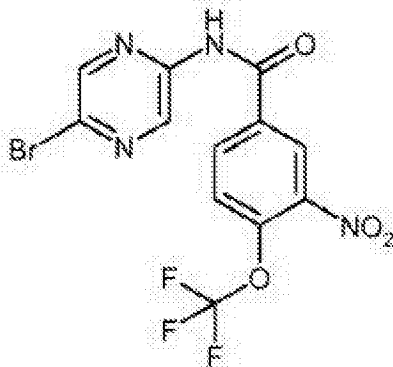
将150 mg (0.40 mmol) 3-氨基-N-[5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体24)悬浮于6 mL无水甲苯中。添加64  $\mu$ L (0.80 mmol) 氯乙酰氯,并将其在100  $^{\circ}$ C下搅拌3小时。将反应混合物浓缩,添加叔丁基甲醚,并将其在超声浴中超声处理。将固体滤出并在真空下在45  $^{\circ}$ C下干燥,获得168 mg(理论值的93%)的标题化合物。

$^1$ H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.103 (0.67), 1.206 (0.82), 1.222 (0.82), 1.907 (1.08), 2.317 (0.49), 2.322 (1.10), 2.326 (1.51), 2.331 (1.08), 2.336 (0.49), 2.522 (3.28), 2.659 (0.51), 2.664 (1.15), 2.668 (1.56), 2.673 (1.13), 2.678 (0.51), 3.166 (2.67), 3.286 (0.51), 3.300 (0.64), 3.339 (0.85), 3.352 (1.00), 3.749 (0.92), 4.271 (12.36), 4.410 (15.00), 7.600 (0.56), 7.604 (1.51), 7.608 (1.56), 7.621 (0.79), 7.626 (1.77), 7.630 (1.64), 7.786 (1.13), 7.799 (1.23), 7.804 (1.18), 7.806 (1.26), 7.819 (1.18), 7.996 (2.15), 8.002 (2.28), 8.018 (1.90), 8.023 (2.08), 8.583 (3.44), 8.588 (3.46), 8.758 (1.36), 8.764 (1.18), 8.778 (3.54), 8.782 (2.90), 8.791 (2.74), 8.795 (1.82), 9.248 (4.44), 9.252 (4.67), 9.420 (2.77), 9.426 (3.00), 9.537 (4.56), 9.541 (4.56), 10.275 (3.46), 11.533 (4.13).

LC-MS(方法 3):  $R_t = 1.08$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 452$  [M+H] $^+$ .

#### [0229] 中间体26

N-(5-溴吡嗪-2-基)-3-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



将3.00 g (11.95 mmol) 3-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸和2.50 g (14.34 mmol) 5-溴吡嗪-2-胺溶解于50 mL无水DMF中。添加12.5 mL (71.77 mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺和10.46 mL (17.92 mmol) T3P (50%,在DMF中)。将其在室温下搅拌2天。添加2 mL (3.43 mmol) T3P (50%,在DMF中)和2 mL (11.48 mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺,并将其在室温下搅拌1天。添加2 mL (3.43 mmol) T3P (50%,在DMF中)和2 mL (11.48 mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺,并将其在室温下搅拌整个周末。将其浓缩并添加水。将其用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机相用水洗涤两次,经硫酸镁干燥和浓缩。将乙醇添加至残余物,并将其搅拌几分钟。将其在抽吸下滤出,并将固体物质在50  $^{\circ}$ C下干燥,得到2.35 g(理论

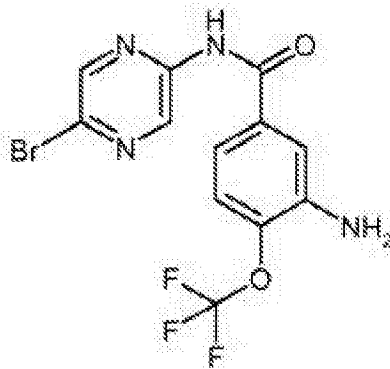
值的48%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.523 (1.50), 7.911 (4.96), 7.915 (5.11), 7.928 (2.38), 7.932 (5.43), 7.937 (5.16), 8.447 (7.14), 8.452 (7.39), 8.469 (5.52), 8.475 (6.77), 8.728 (15.88), 8.732 (15.98), 8.816 (13.16), 8.821 (13.08), 9.243 (16.00), 9.247 (14.79), 11.733 (8.60).

LC-MS (方法 3):  $R_t = 1.15$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 407$  [M+H] $^+$ .

### [0230] 中间体27

3-氨基-N-(5-溴吡嗪-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



将1.10 g (2.70 mmol) N-(5-溴吡嗪-2-基)-3-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体26)溶解于22 mL无水THF中。在0℃下逐滴添加26.9 mL (31.65 mmol)氯化钛(III)于10%盐酸中的15%溶液。将其在室温下搅拌过夜。合并两个这样的批次,并小心添加固体碳酸氢钠,直到pH变为碱性。然后,添加固体氯化钠。添加300 mL THF/乙酸乙酯 1:1,并将其搅拌2小时。将其滤出,并将滤液用水洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩。将残余物在50℃下在真空下干燥,以得到2.00 g(理论值的98%)的标题化合物。

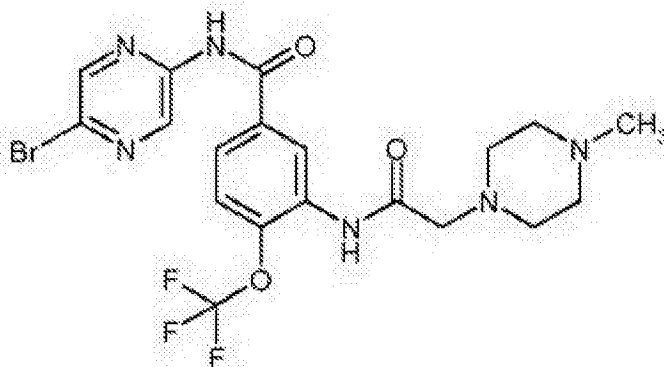
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.145 (0.50), 1.155 (0.50), 1.173 (0.82), 1.191 (0.43), 1.353 (6.90), 1.987 (1.46), 2.182 (0.85), 2.317 (0.68), 2.322 (1.60), 2.326 (2.20), 2.331 (1.53), 2.336 (0.71), 2.522 (5.19), 2.659 (0.71), 2.664 (1.64), 2.668 (2.24), 2.673 (1.56), 2.678 (0.71), 5.680 (12.48), 6.868 (0.53), 7.201 (0.89), 7.206 (0.68), 7.222 (11.24), 7.226 (16.00), 7.249 (0.78), 7.409 (8.25), 7.411 (8.89), 7.415 (7.57), 8.674 (13.72), 8.678 (13.72), 8.691 (0.53), 8.695 (0.43), 9.207 (12.87), 9.211 (13.65), 9.239 (0.46), 9.242 (0.46), 11.189 (6.08).

LC-MS (方法 4):  $R_t = 1.15$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 377$  [M+H] $^+$ .

### [0231] 中间体28

N-(5-溴吡嗪-2-基)-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺





步骤1: 在100°C下将240 mg (0.64 mmol) 3-氨基-N-(5-溴吡啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体27)和104  $\mu$ L (1.28 mmol) 氯乙酰氯/14.4 mL无水甲苯搅拌2小时。将反应混合物冷却,并在旋转蒸发仪上浓缩。添加甲苯,并将其在旋转蒸发仪上再次浓缩。重复该程序。将残余物在真空下干燥,以得到289 mg N-(5-溴吡啶-2-基)-3-[(氯乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

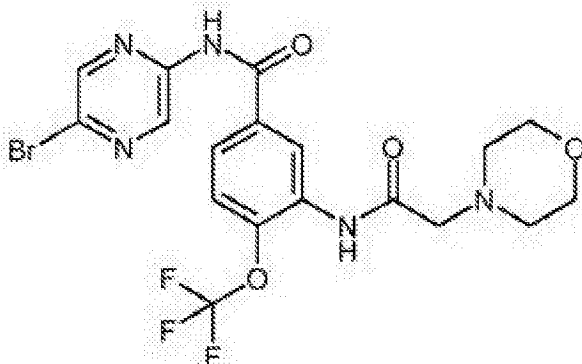
[0232] 步骤2: 将289 mg (0.64 mmol) N-(5-溴吡啶-2-基)-3-[(氯乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺溶解于7.2 mL 无水DMF中。添加133  $\mu$ L (0.96 mmol) N,N-二乙基乙胺和106  $\mu$ L (0.96 mmol) 1-甲基哌嗪,并将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩,添加水和饱和碳酸氢钠水溶液,并将其用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机相用水洗涤两次,经硫酸镁干燥并浓缩,以获得205 mg(理论值的62%)的标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 1.173 (0.66), 1.232 (0.44), 1.987 (1.23), 2.176 (16.00), 2.317 (0.59), 2.322 (0.97), 2.326 (1.23), 2.331 (1.08), 2.336 (0.78), 2.387 (0.90), 2.522 (2.18), 2.581 (2.05), 2.586 (1.98), 2.664 (0.74), 2.668 (0.96), 2.673 (0.70), 3.205 (10.63), 7.602 (1.28), 7.606 (1.27), 7.619 (0.66), 7.623 (1.54), 7.627 (1.39), 7.871 (2.01), 7.877 (1.99), 7.893 (1.65), 7.899 (1.69), 8.644 (0.41), 8.648 (0.42), 8.701 (4.35), 8.705 (4.22), 8.896 (3.06), 8.902 (3.11), 9.239 (4.44), 9.242 (4.51), 9.933 (3.03), 11.486 (1.46).

LC-MS (方法 4): R<sub>t</sub> = 0.81 min; MS (ESIpos): m/z = 517 [M+H]<sup>+</sup>.

### [0233] 中间体29

N-(5-溴吡啶-2-基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



步骤1: 在100°C下将970 mg (2.57 mmol) 3-氨基-N-(5-溴吡啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体27)和418  $\mu$ L (5.14 mmol) 氯乙酰氯/47.1 mL 无水甲苯搅拌2小时。将反应混合物冷却,并在旋转蒸发仪上浓缩。添加甲苯,并将其在旋转蒸发仪上再次浓缩。重复该程序。将残余物在真空下干燥,以得到1166 mg N-(5-溴吡啶-2-基)-3-[(氯乙酰

基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0234] 步骤2:将1166 mg (2.57 mmol) N-(5-溴吡嗪-2-基)-3-[(氯乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺溶解于28.3 mL无水DMF中。添加538  $\mu$ L (3.86 mmol) N,N-二乙基乙胺和336  $\mu$ L (3.86 mmol)吗啉,并将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩,添加水和饱和碳酸氢钠水溶液,并将其用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机相用水洗涤两次,经硫酸镁干燥和浓缩。将残余物用二异丙醚处理,滤出并在真空下在45 $^{\circ}$ C下干燥,以得到1130 mg含19 mol% N-(5-氯吡嗪-2-基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的标题化合物。

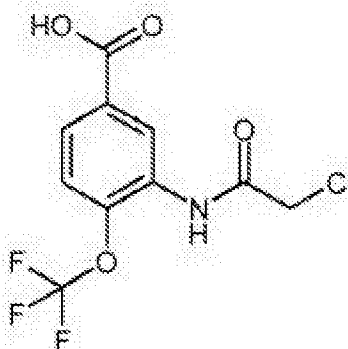
$^1$ H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.173 (0.83), 1.191 (0.41), 1.987 (1.51), 2.323 (0.44), 2.327 (0.59), 2.332 (0.44), 2.462 (0.50), 2.467 (0.56), 2.472 (0.68), 2.523 (2.12), 2.531 (0.78), 2.536 (0.68), 2.541 (0.64), 2.546 (0.77), 2.563 (5.46), 2.575 (7.71), 2.586 (5.85), 2.665 (0.49), 2.669 (0.64), 2.673 (0.48), 3.199 (0.42), 3.225 (16.00), 3.281 (0.46), 3.299 (0.54), 3.343 (0.44), 3.351 (0.42), 3.636 (5.95), 3.648 (8.17), 3.659 (5.78), 7.602 (1.91), 7.606 (2.00), 7.624 (2.27), 7.628 (2.12), 7.889 (2.60), 7.895 (2.74), 7.911 (2.20), 7.917 (2.30), 8.644 (1.20), 8.648 (1.18), 8.702 (5.31), 8.706 (4.85), 8.828 (4.18), 8.834 (4.44), 9.239 (5.46), 9.242 (6.32), 9.912 (4.56), 11.486 (2.40).

LC-MS (方法 4): R<sub>t</sub> = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 460 [M+H]<sup>+</sup>.

LC-MS (方法 4): R<sub>t</sub> = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 504 [M+H]<sup>+</sup>.

### [0235] 中间体30

3-[(氯乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酸

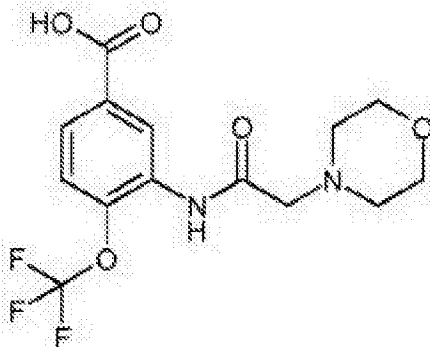


在0 $^{\circ}$ C下向3-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(10.0 g, 45.2 mmol, 从W02008/75064A1已知)和吡啶(4.02 mL, 49.7 mmol, 1.1当量)于DCM (200 mL)中的溶液中逐滴添加氯乙酰氯(3.78 mL, 47.5 mmol, 1.05当量)。使所得混合物温热至室温,并在该温度下搅拌3小时。用水处理反应混合物,并分离各相。将水相用DCM/异丙醇混合物(4:1)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥并在减压下浓缩,以得到13.5 g粗物质,其不经进一步纯化即使用。

LC-MS (方法 4): R<sub>t</sub> = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 298 [M+H]<sup>+</sup>.

### [0236] 中间体31

3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酸

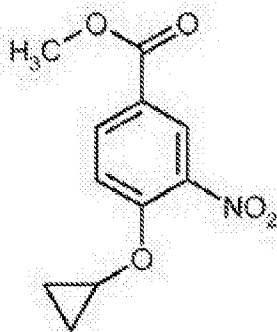


向中间体30的化合物 (13.5 g, 45.2 mmol) 于DMF (200 mL) 中的溶液中添加吗啉 (7.9 mL, 90.5 mmol, 2.0当量)、三乙胺 (12.6 mL, 90.5 mmol, 2.0当量) 和碘化钾 (1.50 g, 9.05 mmol, 0.2当量)。将反应混合物在室温下搅拌2天。将所得混合物浓缩, 并将剩余的物质用水处理并用DCM/异丙醇溶液 (4:1) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水洗涤, 干燥 (无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 并在减压下浓缩, 以得到15.9 g (理论值的91%) 的标题化合物。

LC-MS (方法 4): R<sub>t</sub> = 0.74 min; MS (ESIpos): m/z = 349 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0237] 中间体32

4-(环丙基氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯



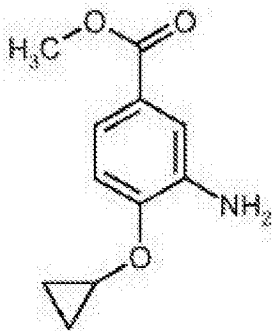
将10.00 g (44.81 mmol) 4-(环丙基氧基)-3-硝基苯甲酸和880 μL (16.18 mmol) 硫酸(98%)/27 mL 甲醇在回流下搅拌24小时。添加100 μL (1.84 mmol) 硫酸(98%), 并将其在回流下搅拌3小时。使反应混合物冷却。添加40 mL甲醇, 并将其在旋转蒸发仪上在60°C 下浓缩至约20 mL。使反应混合物在搅拌下达到室温。将固体物质在抽吸下滤出, 并用冰冷的甲醇洗涤。将其在真空下干燥, 以获得7.6 g (理论值的72%) 的标题化合物。将滤液浓缩并在60°C 下用10 mL甲醇处理。将其冷却, 滤出, 干燥, 以获得第二批的945 mg (理论值的9%) 的标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0.756 (1.14), 0.764 (1.42), 0.769 (3.09), 0.776 (6.71), 0.780 (5.59), 0.783 (4.44), 0.787 (3.44), 0.795 (1.98), 0.830 (0.51), 0.835 (0.61), 0.839 (0.51), 0.849 (0.47), 0.875 (1.79), 0.890 (5.44), 0.896 (3.44), 0.901 (2.87), 0.905 (4.28), 0.908 (4.06), 0.911 (4.20), 0.924 (1.06), 0.926 (1.01), 3.319 (16.00), 4.175 (0.97), 4.182 (2.03), 4.190 (2.91), 4.198 (4.08), 4.205 (2.84), 4.213 (2.03), 4.220 (0.92), 7.744 (8.03), 7.766 (8.80), 8.224 (4.98), 8.229 (5.46), 8.245 (4.37), 8.251 (5.13), 8.370 (8.59), 8.376 (7.87).

LC-MS (方法 4): R<sub>t</sub> = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 238 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0238] 中间体33

3-氨基-4-(环丙基氧基)苯甲酸甲酯



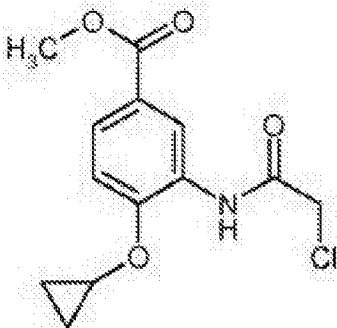
将760 mg (3.20 mmol) 4-(环丙基氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯(中间体32)/120 mL甲醇/THF 1:1和397 mg碳酸钙载钯 (10%)在氢气气氛下氢化约16小时。将其通过硅藻土滤出,用甲醇洗涤,并浓缩,以得到630 mg(理论值的95%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.666 (1.83), 0.672 (2.13), 0.679 (4.68), 0.685 (9.55), 0.688 (9.38), 0.692 (7.37), 0.696 (6.70), 0.704 (3.68), 0.733 (1.17), 0.738 (1.16), 0.746 (1.17), 0.748 (1.21), 0.773 (2.88), 0.783 (4.19), 0.787 (7.58), 0.802 (6.94), 0.806 (6.85), 0.807 (7.00), 0.822 (2.32), 0.842 (0.42), 1.354 (0.49), 2.522 (4.27), 2.668 (0.41), 3.322 (13.87), 3.739 (2.23), 3.813 (0.59), 3.870 (1.48), 3.877 (3.08), 3.884 (4.44), 3.892 (6.34), 3.899 (4.73), 3.907 (3.41), 3.914 (1.74), 3.948 (0.52), 4.907 (13.14), 7.132 (8.23), 7.152 (14.47), 7.200 (9.16), 7.205 (11.66), 7.221 (4.50), 7.226 (7.43), 7.234 (0.96), 7.252 (16.00), 7.257 (13.57).

LC-MS (方法 3):  $R_t = 1.03$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 208$  [M+H] $^+$ .

#### [0239] 中间体34

3-[(氯乙酰基)氨基]-4-(环丙基氧基)苯甲酸甲酯



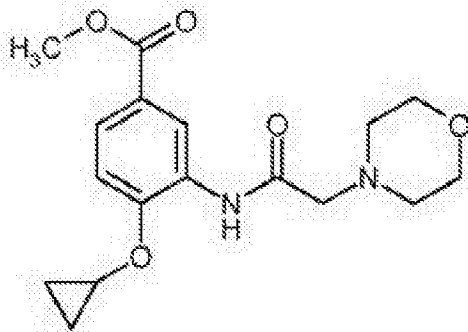
将2.5 mL (31.4 mmol)氯乙酰氯添加至3.26 g (15.73 mmol) 3-氨基-4-(环丙基氧基)苯甲酸甲酯(中间体33)/50 mL无水甲苯。将其在100℃下搅拌2小时。将其浓缩,并将残余物与甲醇搅拌。将固体物质在抽吸下滤出,并在45℃下在真空下干燥,以获得2.93 g(理论值的66%)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.763 (0.67), 0.772 (1.74), 0.778 (2.02), 0.786 (1.50), 0.794 (0.74), 0.844 (0.67), 0.853 (1.04), 0.858 (1.86), 0.868 (1.29), 0.872 (1.47), 0.875 (1.35), 0.877 (1.24), 2.523 (0.57), 3.825 (16.00), 4.026 (0.62), 4.034 (0.92), 4.041 (1.23), 4.049 (0.91), 4.056 (0.64), 4.384 (8.25), 7.440 (2.58), 7.462 (2.82), 7.772 (1.64), 7.777 (1.63), 7.793 (1.43), 7.798 (1.42), 8.586 (1.62), 8.592 (1.52), 9.466 (1.58).

LC-MS (方法 3):  $R_t = 1.15$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 282$  [M+H] $^+$ .

#### [0240] 中间体35

## 4-(环丙基氧基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]苯甲酸甲酯



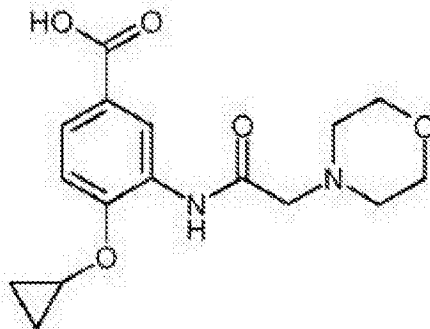
将4.89 g (17.24 mmol) 3-[(氯乙酰基)氨基]-4-(环丙基氧基)苯甲酸甲酯(中间体34)悬浮于95 mL 无水DMF中。添加4.5 mL (25.9 mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺、3.77 mL (43.1 mmol) 吗啉和443 mg (2.67 mmol) 碘化钾。将其在室温下搅拌过夜。将其在旋转蒸发仪上浓缩。添加甲醇,并将其再次浓缩。重复该步骤。将残余物干燥,获得5.63 g(理论值的98%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.744 (0.48), 0.751 (0.61), 0.757 (1.56), 0.764 (2.63), 0.770 (1.77), 0.775 (1.22), 0.783 (0.70), 0.889 (0.61), 0.904 (2.10), 0.909 (1.56), 0.918 (1.67), 0.924 (1.76), 0.939 (0.41), 2.528 (2.83), 2.539 (3.94), 2.551 (2.88), 3.143 (8.83), 3.638 (3.02), 3.650 (4.14), 3.661 (2.92), 3.823 (16.00), 4.082 (0.65), 4.090 (0.96), 4.097 (1.29), 4.104 (0.94), 4.112 (0.66), 7.428 (2.69), 7.450 (3.03), 7.726 (1.74), 7.732 (1.77), 7.748 (1.50), 7.754 (1.51), 8.831 (2.62), 8.837 (2.61), 9.699 (2.01).

LC-MS(方法3):  $R_t = 1.13$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 335$  [M+H] $^+$ .

## [0241] 中间体36

## 4-(环丙基氧基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]苯甲酸



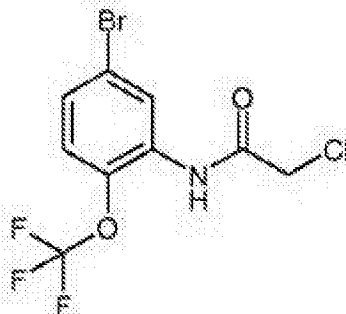
将2.00 g (5.98 mmol) 4-(环丙基氧基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]苯甲酸甲酯(中间体35)溶解于20 mL THF中。添加10 mL 甲醇和9 mL (18 mmol) 氢氧化钠水溶液(2M)。将其在室温下搅拌过夜。在真空下去除挥发物,并添加20 mL水。添加9 mL 盐酸水溶液(2M),以便将pH调节至3。将沉淀物在抽吸下滤出,用水洗涤两次,并在真空下在45°C下干燥,获得1.58 g(理论值的82%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.738 (0.87), 0.745 (1.13), 0.751 (2.67), 0.757 (4.53), 0.764 (3.18), 0.769 (2.10), 0.776 (1.27), 0.884 (1.07), 0.898 (3.68), 0.904 (2.77), 0.910 (2.15), 0.913 (2.94), 0.918 (3.13), 0.933 (0.73), 2.527 (4.90), 2.539 (6.85), 2.551 (5.08), 2.669 (0.41), 3.138 (16.00), 3.640 (5.23), 3.652 (7.23), 3.662 (5.26), 4.058 (0.58), 4.066 (1.17), 4.073 (1.70), 4.081 (2.28), 4.088 (1.65), 4.096 (1.18), 4.103 (0.56), 7.396 (4.81), 7.418 (5.37), 7.697 (3.44), 7.702 (3.20), 7.718 (2.84), 7.723 (2.94), 8.805 (5.10), 8.810 (4.88), 9.677 (3.82).

LC-MS (方法 4):  $R_t = 0.67$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 321$  [M+H] $^+$ .

#### [0242] 中间体37

N-[5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基]-2-氯乙酰胺



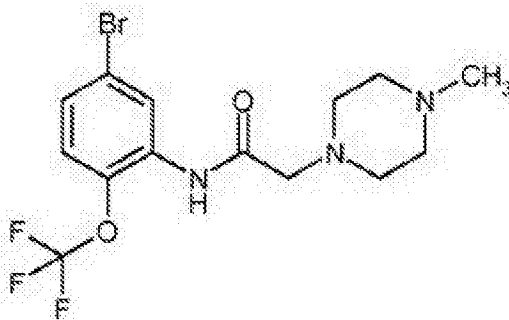
将240 g (0.937 mol) 5-溴-2-(三氟甲氧基)苯胺溶解于2400 mL无水甲苯中。添加112 mL (1.406 mol) 氯乙酰氯。将其在100℃下搅拌2小时。将反应混合物在旋转蒸发仪上浓缩。将残余物用600 mL环戊基甲醚处理,并再次浓缩。将该程序进行两次,得到324 g标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]= 4.39 (s, 2H), 7.40 - 7.44 (m, 3H), 7.49 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 10.23 (s, 1H).

LC-MS (方法 4):  $R_t = 1.27$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 332$  [M+H] $^+$ .

#### [0243] 中间体38

N-[5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺



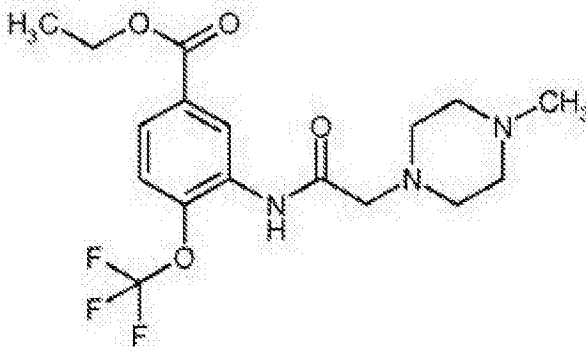
将162 g (0.487 mol) N-[5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基]-2-氯乙酰胺 (中间体37) 溶解于1620 mL无水DMF中。添加136 mL (0.974 mol) N,N-二乙基乙胺和16.2 g (97.44 mmol) 碘化钾。将其在室温下搅拌过夜。在类似条件下制备相同大小的第二批。合并两个批次。将反应混合物浓缩,并将残余物与3 L水和700 mL乙醇搅拌1小时。将固体用抽吸滤出并在50℃下在真空下干燥,以得到317 g (理论值的82%) 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]= 2.18 (s, 3H), 2.21 - 2.48 (m, 4H), 2.52 - 2.64 (m, 4H), 3.19 (s, 2H), 7.39 - 7.47 (m, 2H), 8.54 (d, 1H), 9.92 (s, 1H).

LC-MS (方法 1): R<sub>t</sub> = 0.81 min; MS (ESIpos): m/z = 396 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0244] 中间体39

3- [[(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯



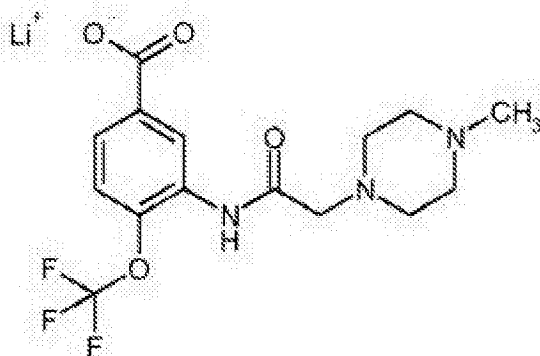
将60 g (0.151 mol) N-[5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺(中间体38)溶解于600 mL乙醇中。添加450 mg (0.76 mmol) 二氯钯-丙烷-1,3-二基双(二苯基膦)(1:1)和53 mL (0.380 mol) N,N-二乙基乙胺。将12.5巴一氧化碳装入2000 mL高压釜中,并在100℃下搅拌16小时。将反应混合物在真空下浓缩,并将残余物用二氯甲烷处理。将不溶性物质滤出并用二氯甲烷洗涤。将滤液在真空下浓缩,并在硅胶(梯度二氯甲烷/甲醇)上纯化,以得到54 g(理论值的92%)的标题化合物,其含有约0.5摩尔N,N-二乙基乙胺。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]= 1.31 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.37-2.53 (m, 4H 和 DMSO 信号), 2.60 (br. s, 4H), 3.20 (s, 2H), 4.32 (q, 2H), 7.55 - 7.60 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.86 (d, 1H), 9.89 (s, 1H).

LC-MS (方法 4): R<sub>t</sub> = 0.81 min; MS (ESIpos): m/z = 390 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0245] 中间体40

3- [[(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酸锂



将20 g (51.36 mmol) 3- [[(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯(中间体39)溶解于50 mL二氧杂环己烷和2 mL水中。添加3.23 g (77.05 mmol) 氢氧化锂一水合物,并将其在室温下搅拌24小时。将沉淀物滤出并用二氧杂环己烷洗涤,以得到17.0 g(理论值的90%)的标题化合物,其不经进一步处理即使用。

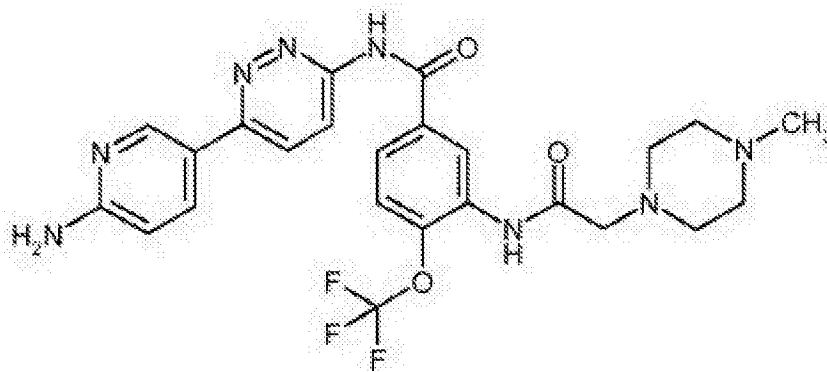
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]= 2.15 (s, 3H), 2.36 (br. s, 4H), 2.54 (br. s, 4H), 3.13 (s, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.70 (br. s, 1H).

LC-MS { 方法 1}: R<sub>t</sub> = 0.61 min; MS (ESIpos): m/z = 362 [M+2H-Li]<sup>+</sup>.

#### [0246] 实施例:

##### 实施例1

N-[6-(6-氨基吡啶-3-基)哒嗪-3-基]-3-[[ (4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



在20 mL甲苯中提供900 mg (2.39 mmol) 中间体1的化合物,添加0.29 mL (3.58 mmol) 氯乙酰氯,并将混合物在100℃下搅拌2小时。浓缩之后,获得1.05 g的N-(6-溴哒嗪-3-基)-3-[(氯乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺和3-[(氯乙酰基)氨基]-N-(6-氯哒嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的混合物,其不经进一步纯化即使用。向该粗物质于17 mL DMF中的悬浮液中添加0.65 mL三乙胺(4.63 mmol)、0.51 mL甲基哌嗪(4.63 mmol)和77 mg碘化钾(0.46 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。浓缩之后,将剩余的物质用500 mL水和300 mL乙醇研磨,并搅拌30分钟。通过过滤移取沉淀物,用乙醇洗涤并在减压下干燥,以得到540 mg的N-(6-溴哒嗪-3-基)-3-[[ (4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺和N-(6-氯哒嗪-3-基)-3-[[ (4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的混合物,其不经进一步纯化即使用。向微波小瓶中添加100 mg该粗物质、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺(64.0 mg, 0.29 mmol)、碳酸铯(126 mg, 0.39 mmol)和DMF/水混合物(2:1, 3 mL)。将所得悬浮液用氮气吹扫,用二氯[双(三苯基正膦基)]钯( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , 6.8 mg, 0.01 mmol)处理并密封。将所得混合物用微波装置在100℃下加热0.5小时,然后冷却至室温。将反应混合物用水和乙酸乙酯稀释。通过过滤移取沉淀物并在减压下干燥,以得到52.0 mg(理论值的51%)的标题化合物。

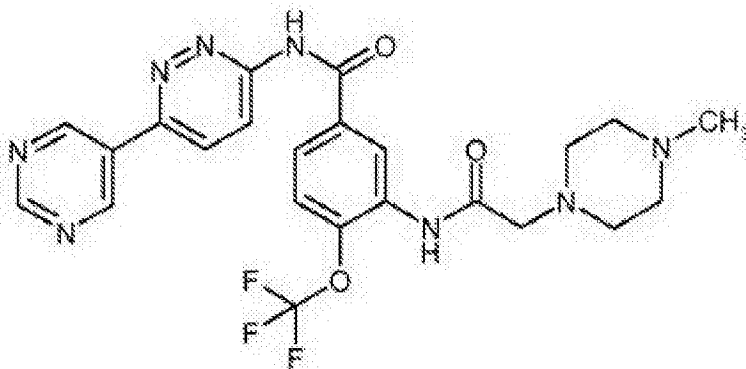
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.18 (s, 3H), 2.31 - 2.45 (m, 4H), 2.55 - 2.64 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 6.58 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.11 - 8.19 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.92 (s, 1H), 11.59 (s, 1H).

LC-MS { 方法 3}: R<sub>t</sub> = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 531 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0247] 实施例2

3-[[ (4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-N-[6-(哒嗪-5-基)哒嗪-3-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺





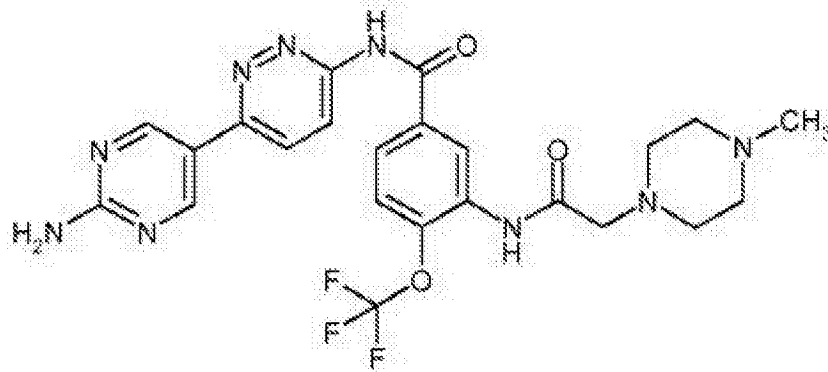
在20 mL甲苯中提供900 mg (2.39 mmol) 中间体1的化合物,添加0.29 mL (3.58 mmol) 氯乙酰氯,并将混合物在100℃下搅拌2小时。浓缩之后,获得1.05 g的N-(6-溴吡啶-3-基)-3-[(氯乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺和3-[(氯乙酰基)氨基]-N-(6-氯吡啶-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的混合物,其不经进一步纯化即使用。向该粗物质于17 mL DMF中的悬浮液中添加0.65 mL三乙胺(4.63 mmol)、0.51 mL甲基哌嗪(4.63 mmol)和77 mg碘化钾(0.46 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。浓缩之后,将剩余的物质用500 mL水和300 mL乙醇研磨,并搅拌30分钟。通过过滤移取沉淀物,用乙醇洗涤并在减压下干燥,以得到540 mg的N-(6-溴吡啶-3-基)-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺和N-(6-氯吡啶-3-基)-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的混合物,其不经进一步纯化即使用。向微波小瓶中添加100 mg该粗物质、嘧啶-5-基硼酸(36.0 mg, 0.29 mmol)、碳酸铯(126 mg, 0.39 mmol)和DMF/水混合物(2:1, 3 mL)。将所得悬浮液用氩气吹扫,用二氯[双(三苯基正膦基)]钯(Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 6.8 mg, 0.01 mmol)处理并密封。将所得混合物用微波装置在100℃下加热0.5小时,然后冷却至室温。添加嘧啶-5-基硼酸(36.0 mg, 0.29 mmol)和碳酸铯(126 mg, 0.39 mmol)。将所得悬浮液用氩气吹扫,用二氯[双(三苯基正膦基)]钯(Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 6.8 mg, 0.01 mmol)处理并密封。将所得混合物用微波装置在100℃下加热0.5小时,然后冷却至室温。将反应混合物用水和乙酸乙酯稀释。分离各相,并用乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过HPLC(方法2)的纯化得到10.0 mg(理论值的10%)的标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.18 (s, 3H), 2.32 - 2.45 (m, 4H), 2.56 - 2.64 (m, 4H), 3.22 (s, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.43 - 8.57 (m, 2H), 8.95 (d, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 9.94 (s, 1H), 11.80 (s, 1H).

LC-MS (方法 3): R<sub>t</sub> = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 517 [M+H]<sup>+</sup>.

### [0248] 实施例3

N-[6-(2-氨基嘧啶-5-基)吡啶-3-基]-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



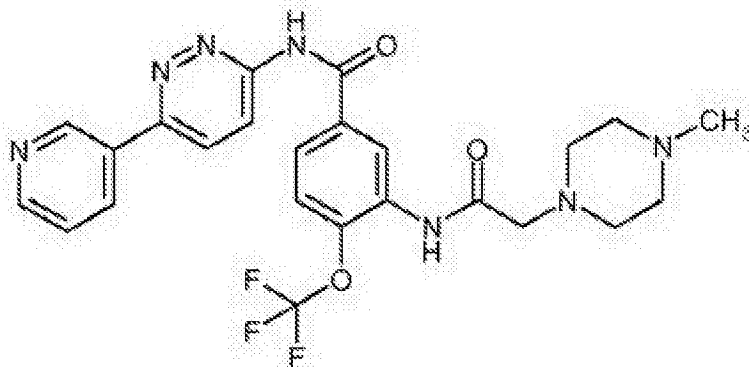
在20 mL甲苯中提供900 mg (2.39 mmol) 中间体1的化合物,添加0.29 mL (3.58 mmol) 氯乙酰氯,并将混合物在100℃下搅拌2小时。浓缩之后,获得1.05 g的N-(6-溴哒嗪-3-基)-3-[(氯乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺和3-[(氯乙酰基)氨基]-N-(6-氯哒嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的混合物,其不经进一步纯化即使用。向该粗物质于17 mL DMF中的悬浮液中添加0.65 mL三乙胺(4.63 mmol)、0.51 mL甲基哌嗪(4.63 mmol)和77 mg碘化钾(0.46 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。浓缩之后,将剩余的物质用500 mL水和300 mL乙醇研磨,并搅拌30分钟。通过过滤移取沉淀物,用乙醇洗涤并在减压下干燥,以得到540 mg的N-(6-溴哒嗪-3-基)-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺和N-(6-氯哒嗪-3-基)-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的混合物,其不经进一步纯化即使用。向微波小瓶中添加100 mg该粗物质、(2-氨基嘧啶-5-基)硼酸(40.0 mg, 0.29 mmol)、碳酸铯(126 mg, 0.39 mmol)和DMF/水混合物(2:1, 3 mL)。将所得悬浮液用氩气吹扫,用二氯[双(三苯基正膦基)]钯( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , 6.8 mg, 0.01 mmol)处理并密封。将所得混合物用微波装置在100℃下加热0.5小时,然后冷却至室温。将反应混合物用水和乙酸乙酯稀释。通过过滤移取沉淀物并在减压下干燥,以得到72.0 mg(理论值的70%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.18 (s, 3H), 2.34 - 2.46 (m, 4H), 2.55 - 2.64 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.97 (s, 2H), 9.92 (s, 1H), 11.64 (s, 1H).

LC-MS { 方法 3}: R<sub>t</sub> = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 532 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0249] 实施例4

3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-N-[6-(吡啶-3-基)哒嗪-3-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



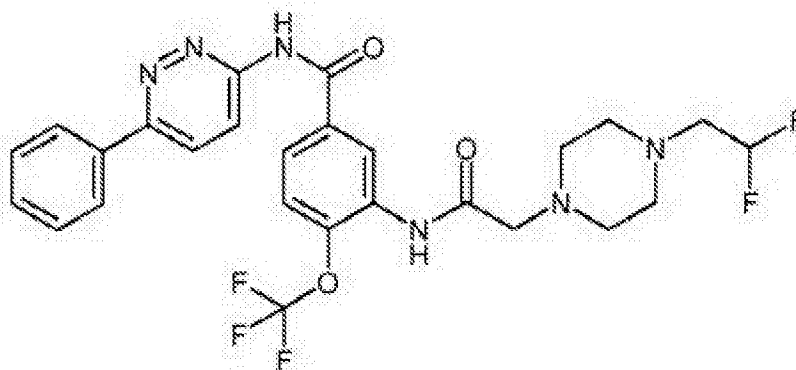
在20 mL甲苯中提供900 mg (2.39 mmol) 中间体1的化合物,添加0.29 mL (3.58 mmol) 氯乙酰氯,并将混合物在100°C下搅拌2小时。浓缩之后,获得1.05 g的N-(6-溴哒嗪-3-基)-3-[(氯乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺和3-[(氯乙酰基)氨基]-N-(6-氯哒嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的混合物,其不经进一步纯化即使用。向该粗物质于17 mL DMF中的悬浮液中添加0.65 mL三乙胺(4.63 mmol)、0.51 mL甲基哌嗪(4.63 mmol)和77 mg碘化钾(0.46 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。浓缩之后,将剩余的物质用500 mL水和300 mL乙醇研磨,并搅拌30分钟。通过过滤移取沉淀物,用乙醇洗涤并在减压下干燥,以得到540 mg的N-(6-溴哒嗪-3-基)-3-[[4-(甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺和N-(6-氯哒嗪-3-基)-3-[[4-(甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的混合物,其不经进一步纯化即使用。向微波小瓶中添加100 mg该粗物质、吡啶-3-基硼酸(36.0 mg, 0.29 mmol)、碳酸铯(126 mg, 0.39 mmol)和DMF/水混合物(2:1, 3 mL)。将所得悬浮液用氩气吹扫,用二氯[双(三苯基正膦基)]钯(Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 6.8 mg, 0.01 mmol)处理并密封。将所得混合物用微波装置在100°C下加热0.5小时,然后冷却至室温。添加吡啶-3-基硼酸(36.0 mg, 0.29 mmol)和碳酸铯(126 mg, 0.39 mmol)。将所得悬浮液用氩气吹扫,用二氯[双(三苯基正膦基)]钯(Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 6.8 mg, 0.01 mmol)处理并密封。将所得混合物用微波装置在100°C下加热0.5小时,然后冷却至室温。将反应混合物用水和乙酸乙酯稀释。分离各相,并用乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过HPLC(方法2)的纯化得到7.9 mg(理论值的8%)的标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.18 (s, 3H), 2.32 - 2.45 (m, 4H), 2.56 - 2.65 (m, 4H), 3.22 (s, 2H), 7.56 - 7.67 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.37 - 8.44 (m, 1H), 8.48 - 8.54 (m, 2H), 8.72 (dd, 1H), 8.94 (d, 1H), 9.31 (d, 1H), 9.94 (s, 1H), 11.66 (s, 1H).

LC-MS(方法 3): R<sub>t</sub> = 0.70 min; MS (ESIpos): m/z = 516 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0250] 实施例5

3-([4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基]乙酰基)氨基)-N-(6-苯基哒嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



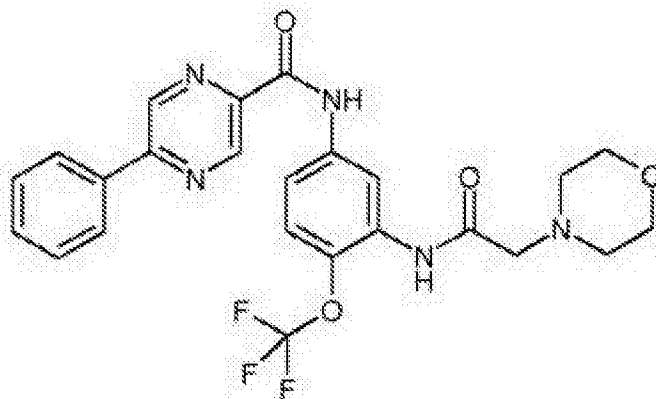
向99.0 mg (0.22 mmol) 中间体9的化合物于1.3 mL DMF中的悬浮液中添加0.06 mL三乙胺(0.44 mmol, 2当量)、0.06 mL 1-(2,2-二氟乙基)哌嗪(0.44 mmol, 2当量)和7.0 mg 碘化钾(0.04 mmol, 0.2当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。过滤之后,通过HPLC(方法2)的纯化得到13.5 mg(理论值的10%)的标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.56 - 2.63 (m, 8H), 2.75 (td, 2H), 3.22 (s, 2H), 6.14 (tt, 1H), 7.49 - 7.59 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.11 - 8.16 (m, 2H), 8.25 - 8.32 (m, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.89 (s, 1H), 11.71 (s, 1H).

LC-MS (方法 3): R<sub>t</sub> = 1.32 min; MS (ESIpos): m/z = 565 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0251] 实施例6

N-(3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-苯基吡嗪-2-甲酰胺



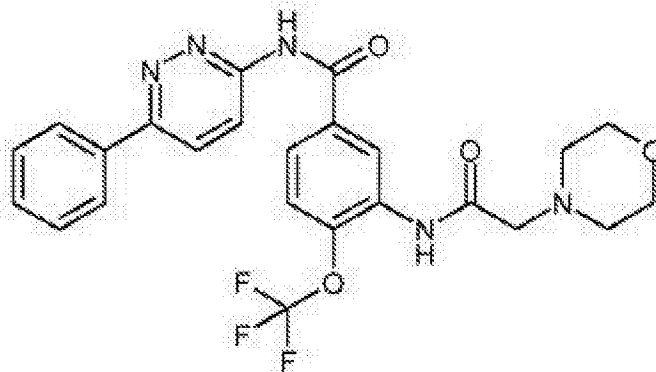
将区域异构混合物7 (200 mg, 1.00 mmol, 为区域异构体的约1:1混合物)和中间体6的化合物 (319 mg, 1.00 mmol)于DMF (6.00 mL)中的溶液用二异丙基乙胺 (522 μL, 3.00 mmol)和六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷子基磷(PYBOP, 780 mg, 1.50 mmol)处理。将混合物在室温下搅拌过夜,并且后来倒入水中。通过倾析去除水,并将残余物悬浮于乙醇/甲醇的混合物中。将所得细沉淀物通过过滤收集并干燥,以得到期望产物6 (125 mg, 就500 μmol起始物质7而言,50%)。将滤液浓缩并进一步继续,以提供相应的区域异构体。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.54 - 2.63 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 3.64 - 3.68 (m, 4H), 7.46 (dd, 1H), 7.57 - 7.64 (m, 3H), 7.76 (dd, 1H), 8.27 (dd, 2H), 8.89 (d, 1H), 9.35 (dd, 2H), 9.80 (s, 1H), 10.97 (s, 1H).

LC-MS (方法 1): R<sub>t</sub> = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 502 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0252] 实施例7

3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-(6-苯基吡嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



向中间体3的化合物 (113 mg, 324 μmol)和6-苯基吡嗪-3-胺 (83.3 mg, 487 μmol)于DMF (1.2 mL)中的溶液中添加六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷子基磷(PYBOP,

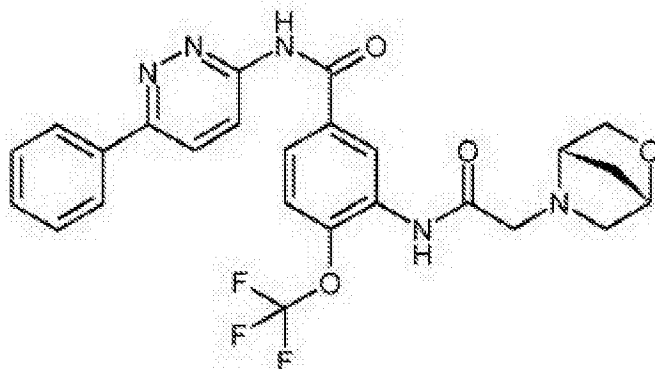
253 mg, 487  $\mu\text{mol}$ ) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (170  $\mu\text{L}$ , 0.97 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倒入水中。将所得沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并在 40 $^{\circ}\text{C}$  下在减压下干燥,以得到标题化合物 7 (62.0 mg, 37%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.55 - 2.61 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 3.62 - 3.71 (m, 4H), 7.0 - 7.64 (m, 4H), 7.90 - 8.01 (m, 1H), 8.13 - 8.15 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.91 (s, 1H), 11.71 (m, 1H).

LC-MS (方法 1): R<sub>t</sub> = 1.05 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 502 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0253] 实施例 8

3-[[ (1*S*, 4*S*)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基乙酰基]氨基]-*N*-(6-苯基吡嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



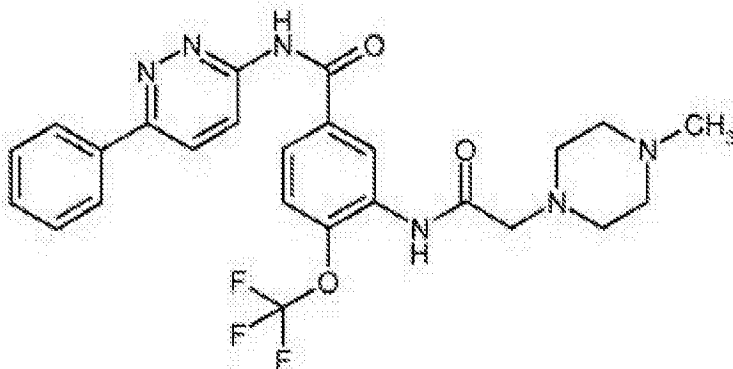
将中间体 9 的化合物 (150 mg, 333  $\mu\text{mol}$ ) 于 DMF (1.43 mL) 中的溶液用 (1*S*, 4*S*)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷 (55  $\mu\text{L}$ , 499  $\mu\text{mol}$ )、三乙胺 (139  $\mu\text{L}$ , 998  $\mu\text{mol}$ ) 和碘化钾 (11.0 mg, 67  $\mu\text{mol}$ ) 处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将沉淀物通过过滤收集,用乙酸乙酯洗涤并在真空中干燥,以提供期望产物 8 (33.5 mg, 70  $\mu\text{mol}$ , 20%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.65 - 1.72 (m, 1H), 1.77 - 1.84 (m, 1H), 2.65 - 2.71 (m, 1H), 2.87 - 2.94 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.81 - 3.86 (m, 1H), 4.42 - 4.46 (m, 1H), 7.49 - 7.66 (m, 4H), 7.93 - 7.99 (m, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.50 - 8.45 (m, 1H), 8.89 (d, 1H), 9.99 - 10.04 (m, 1H), 11.71 - 11.76 (m, 1H).

LC-MS (方法 4): R<sub>t</sub> = 0.93 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 514 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0254] 实施例 9

3-[[ (4-甲基哌嗪-1-基) 乙酰基]氨基]-*N*-(6-苯基吡嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



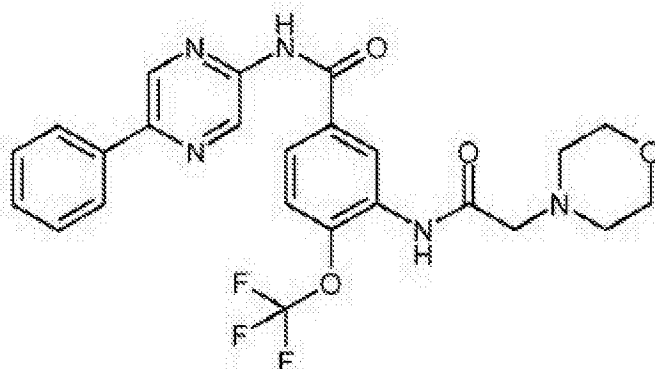
将中间体9的化合物(150 mg, 333  $\mu\text{mol}$ )于DMF (1.43 mL)中的溶液用1-甲基哌嗪(50.0 mg, 499  $\mu\text{mol}$ )、三乙胺(139  $\mu\text{L}$ , 998  $\mu\text{mol}$ )和碘化钾(11.0 mg, 67  $\mu\text{mol}$ )处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将沉淀物通过过滤收集,用乙酸乙酯洗涤并在真空中干燥。将粗物质用乙醇研磨,随后通过硅胶上的快速层析(洗脱液:己烷/乙酸乙酯)纯化,以提供期望产物9 (47.4 mg, 28%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.18 (s, 3H), 2.35 - 2.44 (m, 4H), 2.56 - 2.63 (m, 4H), 3.22 (s, 2H), 7.49 - 7.60 (m, 3H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.93 - 8.00 (m, 1H), 8.12 - 8.15 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.94 (d, 1H), 9.94 (s, 1H), 11.67 - 11.76 (m, 1H).

LC-MS (方法 4): R<sub>t</sub> = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 515 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0255] 实施例10

3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-(5-苯基吡嗪-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



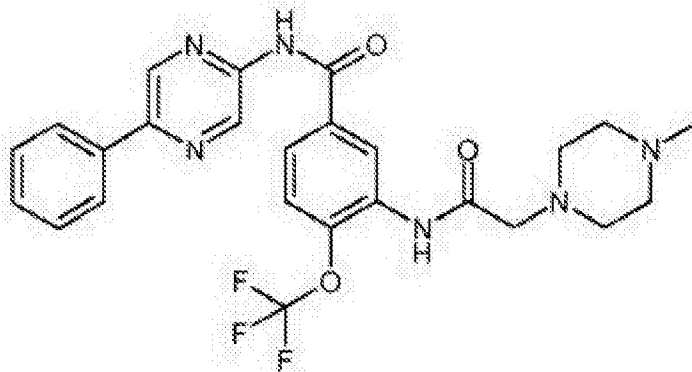
将50 mg (0.134 mmol) 3-氨基-N-(5-苯基吡嗪-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体11)溶解于0.5 mL无水DMF和0.105 mL (0.601 mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺中。向该溶液中添加23 mg (0.160 mmol)吗啉-4-基乙酸和255 mg (0.401 mmol)丙烷膦酸环酞溶液(50%,在DMF中)。将其在室温下搅拌4小时,并在40°C下搅拌过夜。浓缩反应混合物。将残余物溶解于30 mL二氯甲烷中并用水洗涤两次。将有机层浓缩,并通过HPLC (Chromatorex RP C-18 10 $\mu\text{m}$ ; 125x30mm; 60 mL/min; 梯度:乙腈/水+0.1vol%甲酸(99%))纯化,以得到17 mg (25%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]= 2.57 - 2.62 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 3.64 - 3.69 (m, 4H), 7.46 - 7.57 (m, 3H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.13 - 8.17 (m, 2H), 8.86 (d, 1H), 9.10 (d, 1H), 9.48 (d, 1H), 9.93 (s, 1H), 11.40 (s, 1H).

LC-MS (方法 4): R<sub>t</sub> = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 502 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0256] 实施例11

3-[(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基-N-(5-苯基吡嗪-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



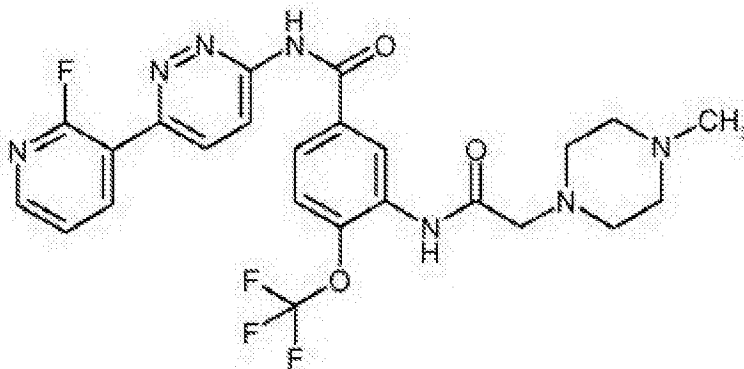
将100 mg (0.267 mmol) 3-氨基-N-(5-苯基吡啶-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体11)溶解于1 mL 无水DMF和0.209 mL (1.202 mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺中。添加51 mg (0.321 mmol) (4-甲基哌嗪-1-基)乙酸和510 mg (0.801 mmol) 丙烷膦酸环酐溶液(50%,在DMF中)。将其在室温下搅拌3小时,并在40℃下搅拌过夜。添加43 mg (0.267 mmol) (4-甲基哌嗪-1-基)乙酸、0.046 mL (0.267 mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺和170 mg (0.267 mmol) 丙烷膦酸环酐溶液(50%,在DMF中)。将其在40℃下搅拌4小时。在真空下去除挥发物。将残余物溶解于30 mL二氯甲烷中并用水洗涤两次。将有机层浓缩,并通过HPLC(Chromatorex RP C-18 10 $\mu$ m; 125x30mm; 60 mL/min; 梯度: 乙腈/水+0.1vol%甲酸(99%))纯化,以得到34 mg (24%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm]= 2.17 (s, 3H), 2.29 - 2.45 (m, 4H), 2.54 - 2.62 (m, 4H), 3.20 (s, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 2H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.11 - 8.15 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.08 (d, 1H), 9.46 (d, 1H), 9.92 (s, 1H), 11.37 (s br., 1H).

LC-MS (方法 4): R<sub>t</sub> = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 515 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0257] 实施例12

N-[6-(2-氟吡啶-3-基)哒嗪-3-基]-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



在20 mL甲苯中提供900 mg (2.39 mmol) 中间体1的化合物,添加0.29 mL (3.58 mmol) 氯乙酰氯,并将混合物在100℃下搅拌2小时。浓缩之后,获得1.05 g的N-(6-溴哒嗪-3-基)-3-[(氯乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺和3-[(氯乙酰基)氨基]-N-(6-氯哒嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的混合物,其不经进一步纯化即使用。向该粗物质于17 mL DMF中的悬浮液中添加0.65 mL三乙胺(4.63 mmol)、0.51 mL甲基哌嗪(4.63 mmol)和77 mg碘化钾(0.46 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。浓缩之后,将剩余的物质用500

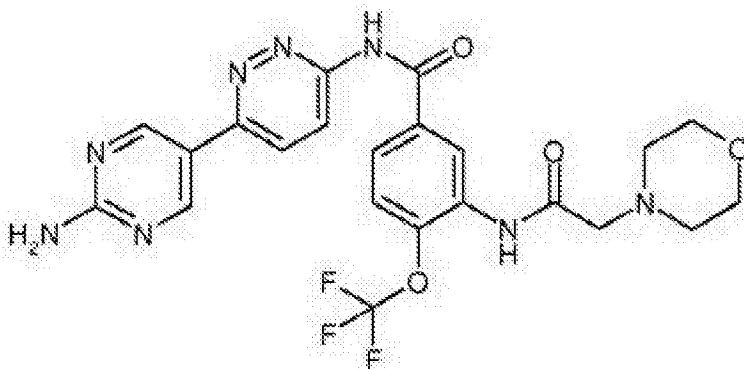
mL水和300 mL乙醇研磨,并搅拌30分钟。通过过滤移取沉淀物,用乙醇洗涤并在减压下干燥,以得到540 mg的N-(6-溴哒嗪-3-基)-3-[[ (4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺和N-(6-氯哒嗪-3-基)-3-[[ (4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的混合物,其不经进一步纯化即使用。向微波小瓶中添加100 mg该粗物质、2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(65.0 mg, 0.29 mmol)、碳酸铯(126 mg, 0.39 mmol)和DMF/水混合物(2:1, 3 mL)。将所得悬浮液用氩气吹扫,用二氯[双(三苯基正膦基)]钯( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , 6.8 mg, 0.01 mmol)处理并密封。将所得混合物用微波装置在100°C下加热0.5小时,然后冷却至室温。添加2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(65.0 mg, 0.29 mmol)和碳酸铯(126 mg, 0.39 mmol)。将所得悬浮液用氩气吹扫,用二氯[双(三苯基正膦基)]钯( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , 6.8 mg, 0.01 mmol)处理并密封。将所得混合物用微波装置在100°C下加热0.5小时,然后冷却至室温。添加2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(65.0 mg, 0.29 mmol)和碳酸铯(126 mg, 0.39 mmol)。将所得悬浮液用氩气吹扫,用二氯[双(三苯基正膦基)]钯( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , 6.8 mg, 0.01 mmol)处理并密封。将所得混合物用微波装置在100°C下加热0.5小时,然后冷却至室温。将反应混合物用水和乙酸乙酯稀释。分离各相,并用乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过HPLC (Waters Autopurificationsystem, 柱: XBrigde C18 5 $\mu\text{m}$  100x30 mm, 溶剂: 水/乙腈 + 0.1%甲酸梯度, 流速: 70 mL/min, 温度: 室温)的纯化得到25.0 mg(理论值的24%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.19 (s, 3H), 2.55 - 2.64 (m, 4H), 3.22 (s, 2H), 7.59 (ddd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.94 - 7.97 (m, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.51 - 8.60 (m, 2H), 8.94 (s, 1H), 11.82 (s, 1H).

LC-MS (方法 4):  $R_t = 0.81$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 534$  [M+H] $^+$ .

### [0258] 实施例13

N-[6-(2-氨基嘧啶-5-基)哒嗪-3-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



在0°C下向中间体13的化合物(1.00 g, 2.46 mmol)于32 mL四氢呋喃中的溶液中逐滴添加氯化钛(III)于10%盐酸中的15%溶液(21 mL, 24.6 mmol, 10当量)。使反应混合物温热至室温并搅拌3小时。将混合物的pH在搅拌下用固体碳酸氢钠调节至7。将悬浮液用固体氯化钠饱和,并用60 mL四氢呋喃/乙酸乙酯的1:1混合物搅拌2小时。过滤悬浮液,并将滤液



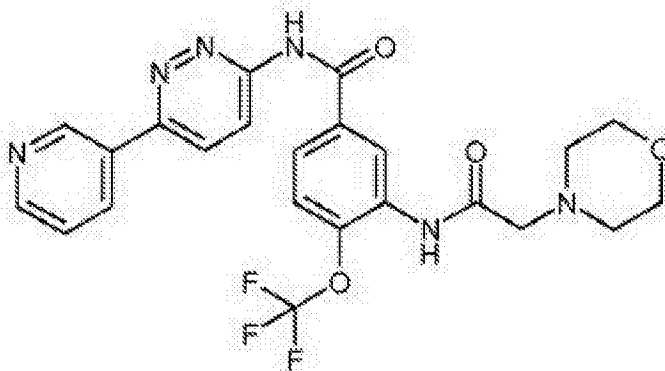
用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。使用MPLC (Biotage Isolera; 硅胶; 己烷/EtOAc梯度)纯化残余物,以得到700 mg的3-氨基-N-(6-溴哒嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺和3-氨基-N-(6-氯哒嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的2:1混合物。将该物质提供于16 mL甲苯中,添加0.22 mL (2.78 mmol) 氯乙酰氯,并将混合物在100°C下搅拌2小时。浓缩之后,获得804 mg的N-(6-溴哒嗪-3-基)-3-[(氯乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺和3-[(氯乙酰基)氨基]-N-(6-氯哒嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的混合物,其不经进一步纯化即使用。向该物质/15 mL DMF中添加0.52 mL三乙胺(3.70 mmol)、0.32 mL吗啉(3.70 mmol)和61 mg碘化钾(0.37 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。浓缩之后,将剩余的物质用20 mL水和10 mL乙醇的混合物研磨,并搅拌30分钟。通过过滤移取沉淀物,用乙醇洗涤并在减压下干燥,以得到790 mg的N-(6-溴哒嗪-3-基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺和N-(6-氯哒嗪-3-基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的1:3混合物,其不经进一步纯化即使用。向微波小瓶中添加150 mg该物质、(2-氨基嘧啶-5-基)硼酸(74.0 mg, 0.54 mmol)、碳酸铯(194 mg, 0.60 mmol)和DMF/水混合物(2:1, 4.5 mL)。将所得悬浮液用氩气吹扫,用二氯[双(三苯基正膦基)]钯(Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10.4 mg, 0.02 mmol)处理并密封。将所得混合物用微波装置在100°C下加热0.5小时,然后冷却至室温。将反应混合物用水和乙酸乙酯稀释。分离各相,并将水相中的沉淀物通过过滤收集,用乙酸乙酯洗涤并干燥,以得到83.0 mg的标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2.55 - 2.61 (m, 4H), 3.23 (s, 2H), 3.61 - 3.69 (m, 4H), 7.10 (s, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.96 (s, 2H), 9.91 (s, 1H), 11.66 (s, 1H).

LC-MS (方法 4): R<sub>t</sub> = 0.75 min; MS (ESIpos): m/z = 519 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0259] 实施例14

3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-[6-(吡啶-3-基)哒嗪-3-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



向微波小瓶中添加150 mg的实施例13中描述的N-(6-溴哒嗪-3-基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺和N-(6-氯哒嗪-3-基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的1:3混合物、吡啶-3-基硼酸(66.0 mg, 0.54 mmol)、碳酸铯(194 mg, 0.60 mmol)和DMF/水混合物(2:1, 4.5 mL)。将所得悬浮液用氩气吹扫,用二氯[双(三苯基正膦基)]钯(Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10.4 mg, 0.02 mmol)处理并密封。将所得混合物用微波装置在100°C下加热0.5小时,然后冷却至室温。将反应混合物用水和乙酸乙酯稀

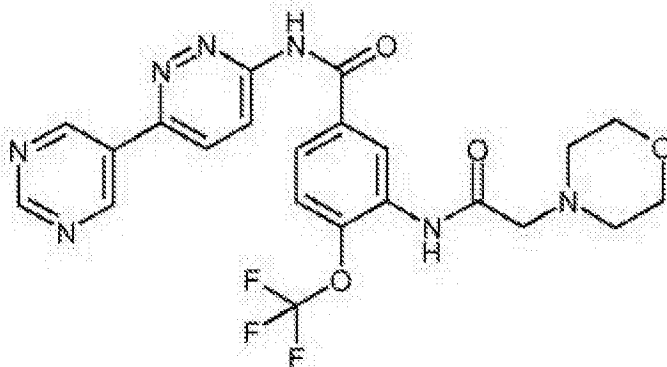
释。分离各相,并用乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过HPLC(方法2)的纯化得到31.5 mg(理论值的20%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.56 - 2.61 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 3.63 - 3.69 (m, 4H), 7.57 - 7.66 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.49 - 8.54 (m, 2H), 8.72 (dd, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.29 - 9.33 (m, 1H), 9.92 (s, 1H), 11.77 (s, 1H).

LC-MS (方法 4):  $R_t$  = 0.79 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 503 [M+H] $^+$ .

#### [0260] 实施例15

3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-[6-(嘧啶-5-基)哒嗪-3-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



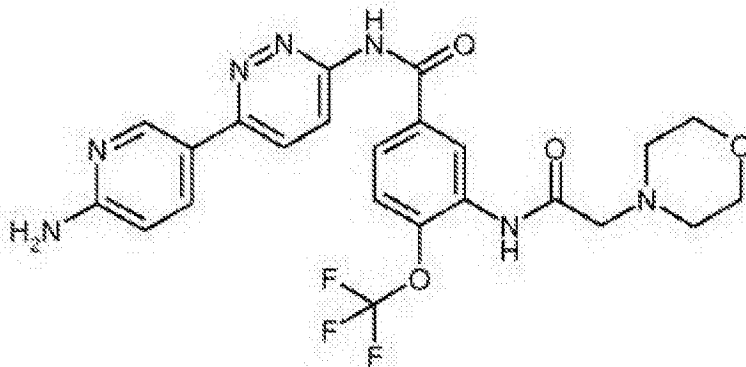
向微波小瓶中添加150 mg的实施例13中描述的N-(6-溴哒嗪-3-基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺和N-(6-氯哒嗪-3-基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的1:3混合物、嘧啶-5-基硼酸(66.0 mg, 0.54 mmol)、碳酸铯(194 mg, 0.60 mmol)和DMF/水混合物(2:1, 4.5 mL)。将所得悬浮液用氩气吹扫,用二氯[双(三苯基正膦基)]钯( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , 10.4 mg, 0.02 mmol)处理并密封。将所得混合物用微波装置在100°C下加热0.5小时,然后冷却至室温。将反应混合物用水和乙酸乙酯稀释。分离各相,并用乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过HPLC(方法2)的纯化得到11.5 mg(理论值的8%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.56 - 2.62 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 3.62 - 3.69 (m, 4H), 7.63 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 9.92 (s, 1H), 11.85 (s, 1H).

LC-MS (方法 4):  $R_t$  = 0.78 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 504 [M+H] $^+$ .

#### [0261] 实施例16

N-[6-(6-氨基吡啶-3-基)哒嗪-3-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



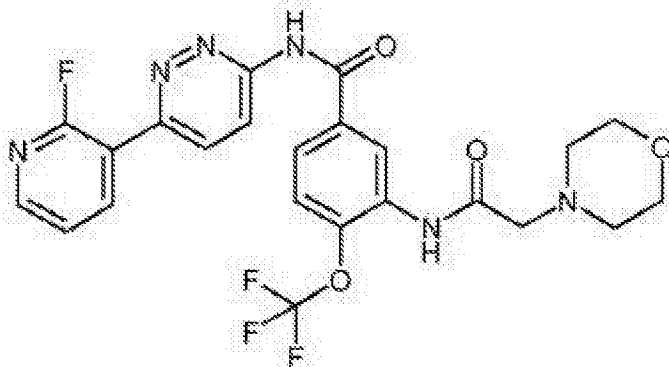
向微波小瓶中添加150 mg的实施例13中描述的N-(6-溴哒嗪-3-基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺和N-(6-氯哒嗪-3-基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的1:3混合物、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺(118 mg, 0.54 mmol)、碳酸铯(194 mg, 0.60 mmol)和DMF/水混合物(2:1, 4.5 mL)。将所得悬浮液用氩气吹扫,用二氯[双(三苯基正膦基)]钯( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , 10.4 mg, 0.02 mmol)处理并密封。将所得混合物用微波装置在100℃下加热0.5小时,然后冷却至室温。将反应混合物用水和乙酸乙酯稀释。分离各相,并用乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过HPLC(方法2)的纯化得到14.5 mg(理论值的9%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.56 - 2.60 (m, 4H), 3.23 (s, 2H), 3.62 - 3.69 (m, 4H), 6.40 (s, 2H), 6.57 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.12 - 8.20 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 9.91 (s, 1H), 11.60 (s, 1H).

LC-MS (方法 1):  $R_t = 0.75$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 518$  [M+H] $^+$ .

#### [0262] 实施例17

N-[6-(2-氟吡啶-3-基)哒嗪-3-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



向微波小瓶中添加150 mg的实施例13中描述的N-(6-溴哒嗪-3-基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺和N-(6-氯哒嗪-3-基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的1:3混合物、2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(119 mg, 0.54 mmol)、碳酸铯(194 mg, 0.60 mmol)和DMF/水混合物(2:1, 4.5 mL)。将所得悬浮液用氩气吹扫,用二氯[双(三苯基正膦基)]钯( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , 10.4 mg, 0.02 mmol)处理并密封。将所得混合物用微波装置在100℃下加热0.5小时,然后

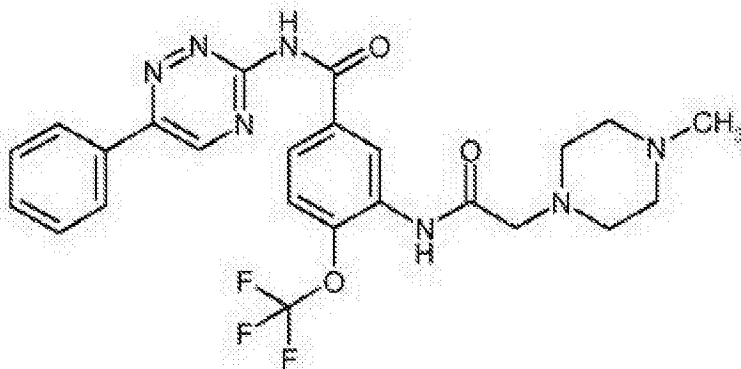
冷却至室温。将反应混合物用水和乙酸乙酯稀释。分离各相,并用乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过HPLC(方法2)的纯化得到44.0 mg(理论值的28%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.56 - 2.61 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 3.62 - 3.70 (m, 4H), 7.56 - 7.67 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.39 - 8.43 (m, 1H), 8.51 - 8.61 (m, 2H), 8.88 (d, 1H), 9.92 (s, 1H), 11.83 (s, 1H).

LC-MS(方法 1):  $R_t$  = 1.00 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 521 [M+H] $^+$ .

#### [0263] 实施例18

3-[[ (4-甲基哌嗪-1-基) 乙酰基] 氨基] -N-(6-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)-4-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺



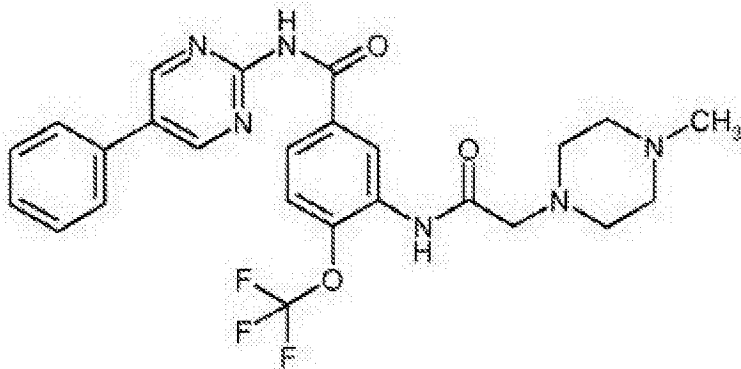
向中间体16的化合物(45 mg, 0.10 mmol)于DMF (1 mL)中的溶液中添加1-甲基哌嗪(0.02 mL, 0.20 mmol, 2当量)、三乙胺(0.03 mL, 0.20 mmol, 2当量)和碘化钾(3.3 mg, 0.02 mmol, 0.2当量)。将反应混合物在室温下搅拌3天。将所得混合物浓缩,用水研磨,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过HPLC(方法5)的纯化得到4.6 mg(理论值的8%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.18 (s, 3H), 2.28 - 2.50 (m, 4H), 2.55 - 2.71 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 7.55 - 7.64 (m, 4H), 7.88 (dd, 1H), 8.15 - 8.22 (m, 2H), 8.90 (d, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.93 (s, 1H).

LC-MS(方法 1):  $R_t$  = 0.94 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 516 [M+H] $^+$ .

#### [0264] 实施例19

3-[[ (4-甲基哌嗪-1-基) 乙酰基] 氨基] -N-(5-苯基咪啉-2-基)-4-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺



向中间体19的化合物(23 mg, 0.05 mmol)于DMF (1 mL)中的溶液中添加1-甲基哌嗪

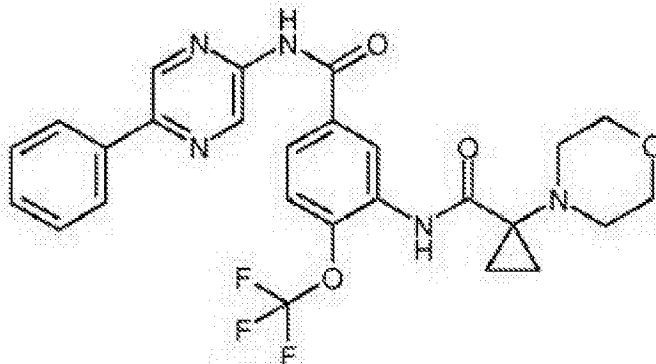
(11  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol, 2当量)、三乙胺 (14  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol, 2当量)和碘化钾 (1.7 mg, 0.01 mmol, 0.2当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。过滤所得混合物。通过HPLC(方法5)的纯化得到6.1 mg(理论值的22%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.18 (s, 3H), 2.29 - 2.47 (m, 4H), 2.54 - 2.65 (m, 4H), 3.20 (s, 2H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 7.51 - 7.56 (m, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 7.79 - 7.85 (m, 3H), 8.85 (d, 1H), 9.07 (s, 2H), 9.92 (s, 1H), 11.28 (s, 1H).

LC-MS(方法4):  $R_t$  = 0.82 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 515 [M+H] $^+$ .

#### [0265] 实施例20

3-([1-(吗啉-4-基)环丙基]羰基)氨基)-N-(5-苯基吡嗪-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



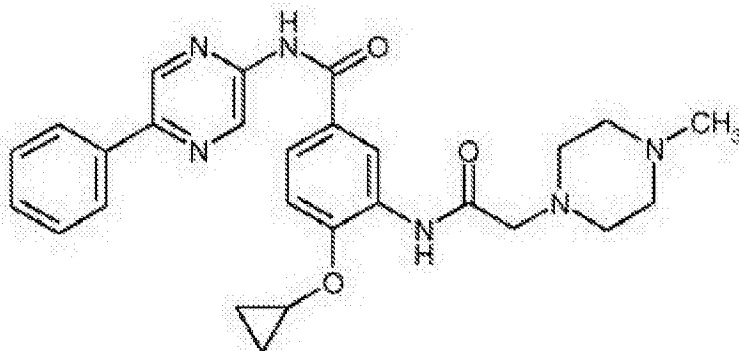
将292 mg (1.41 mmol) 1-(吗啉-4-基)环丙烷甲酸盐酸盐(中间体20)悬浮于5 mL无水二氯甲烷中。添加465  $\mu\text{L}$  (3.51 mmol) 1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺,并将其在室温下搅拌2小时。将反应混合物浓缩,用无水二氯甲烷处理并再次浓缩。将残余物溶解于2 mL无水二氯甲烷中。添加436  $\mu\text{L}$  (5.39 mmol) 无水吡啶和87.7 mg (0.23 mmol) 3-氨基-N-(5-苯基吡嗪-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体11)。将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩,并通过HPLC(方法5)纯化,以得到3.5 mg(理论值的3%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm]: 1.149 (3.57), 1.162 (9.15), 1.169 (11.31), 1.179 (5.58), 1.220 (0.97), 1.232 (1.12), 1.272 (5.06), 1.282 (11.01), 1.290 (8.63), 1.302 (3.80), 1.376 (0.52), 1.404 (0.52), 1.901 (0.89), 2.317 (1.34), 2.322 (2.75), 2.327 (3.80), 2.331 (2.75), 2.336 (1.49), 2.460 (11.31), 2.471 (16.00), 2.523 (13.10), 2.539 (2.90), 2.659 (1.12), 2.664 (2.68), 2.669 (3.72), 2.674 (2.83), 2.678 (1.34), 3.690 (10.64), 3.702 (14.81), 3.713 (10.79), 5.501 (0.45), 5.562 (0.82), 7.252 (0.74), 7.257 (0.74), 7.295 (0.67), 7.455 (1.64), 7.459 (2.16), 7.463 (1.27), 7.470 (1.79), 7.477 (7.00), 7.483 (2.46), 7.491 (3.80), 7.495 (6.62), 7.499 (3.65), 7.519 (10.12), 7.533 (7.00), 7.538 (13.17), 7.555 (5.43), 7.559 (3.27), 7.622 (3.94), 7.626 (4.32), 7.639 (2.01), 7.644 (4.91), 7.648 (4.39), 7.898 (6.25), 7.903 (6.10), 7.919 (5.21), 7.925 (5.43), 8.127 (8.71), 8.131 (12.06), 8.135 (5.95), 8.143 (3.57), 8.148 (11.83), 8.152 (8.63), 8.989 (10.79), 8.995 (11.09), 9.063 (0.74), 9.067 (0.74), 9.085 (12.73), 9.089 (13.17), 9.437 (0.67), 9.441 (0.82), 9.461 (13.40), 9.465 (13.25), 10.547 (9.38).

LC-MS(方法4):  $R_t$  = 1.45 min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 528 [M+H] $^+$ .

#### [0266] 实施例21

4-(环丙基氧基)-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基)-N-(5-苯基吡嗪-2-基)苯甲酰胺



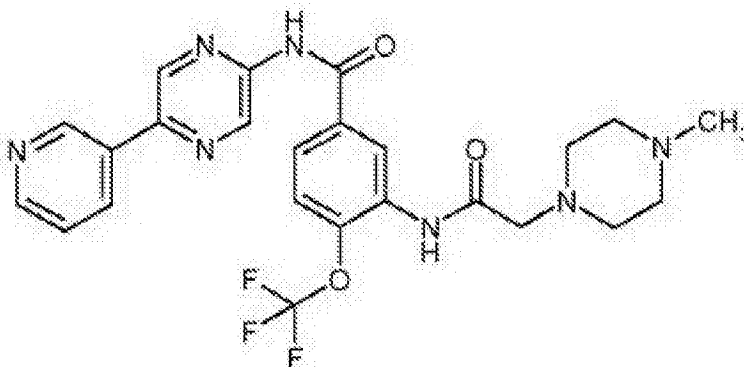
将75.0 mg (0.22 mmol) 3-氨基-4-(环丙基氧基)-N-(5-苯基吡啶-2-基)苯甲酰胺(中间体22)溶解于0.81 mL无水DMF中。添加60.0 mg (0.26 mmol) (4-甲基哌嗪-1-基)乙酸二盐酸盐、379  $\mu$ L (0.65 mmol) T3P (50%,在DMF中)和170  $\mu$ L (0.97 mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺。将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中。将沉淀物滤出并通过HPLC(方法2)纯化,得到12.4 mg(理论值的12%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.787 (0.81), 0.794 (1.03), 0.800 (2.12), 0.807 (3.55), 0.814 (2.52), 0.818 (1.96), 0.826 (1.09), 0.915 (0.87), 0.928 (2.74), 0.934 (1.96), 0.943 (2.27), 0.947 (2.30), 0.949 (2.15), 0.963 (0.56), 1.205 (0.53), 1.222 (0.75), 1.232 (1.71), 2.216 (16.00), 2.318 (0.62), 2.323 (1.09), 2.327 (1.40), 2.331 (1.12), 2.337 (0.72), 2.380 (0.90), 2.412 (1.18), 2.523 (3.36), 2.540 (4.36), 2.558 (2.65), 2.659 (0.47), 2.665 (0.93), 2.669 (1.25), 2.674 (0.87), 2.678 (0.47), 3.145 (10.21), 3.667 (0.50), 4.115 (0.44), 4.123 (0.84), 4.130 (1.25), 4.137 (1.62), 4.145 (1.18), 4.153 (0.84), 4.160 (0.40), 6.546 (0.47), 7.306 (0.50), 7.325 (0.56), 7.327 (0.50), 7.415 (0.56), 7.432 (3.49), 7.453 (4.17), 7.464 (0.75), 7.471 (2.65), 7.477 (0.90), 7.485 (1.37), 7.489 (2.33), 7.493 (1.28), 7.516 (3.74), 7.530 (2.52), 7.535 (4.89), 7.547 (0.81), 7.552 (1.93), 7.555 (1.28), 7.895 (0.53), 7.902 (2.24), 7.908 (2.15), 7.915 (0.68), 7.924 (1.90), 7.930 (1.93), 7.954 (0.56), 7.957 (0.56), 8.125 (3.58), 8.128 (4.51), 8.132 (2.30), 8.140 (1.40), 8.145 (4.30), 8.149 (3.08), 8.495 (0.50), 8.499 (0.47), 8.905 (3.64), 8.911 (3.77), 9.069 (5.14), 9.073 (5.20), 9.477 (5.42), 9.481 (5.26), 9.761 (3.30), 11.109 (2.12).

LC-MS (方法 4): R<sub>t</sub> = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 487 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0267] 实施例22

3-[(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-N-[5-(吡啶-3-基)吡啶-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



将100.0 mg (0.22 mmol) 3-[(氯乙酰基)氨基]-N-[5-(吡啶-3-基)吡啶-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体25)和77  $\mu$ L (0.44 mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺溶解于2 mL无水DMF中。添加35.0 mg (0.33 mmol) 1-甲基哌嗪和6 mg (0.034 mmol) 碘化钾,

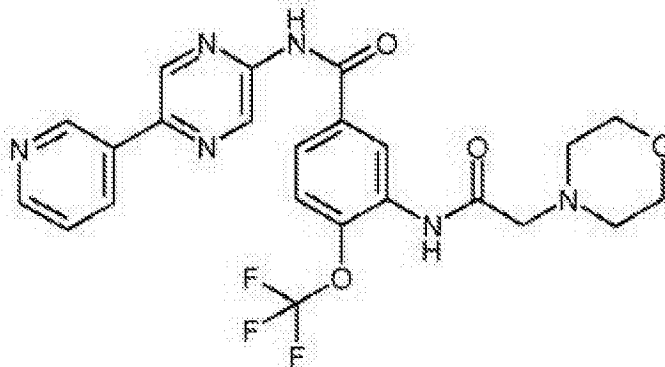
并将其在室温下搅拌5小时。将其浓缩,并通过HPLC(方法5)纯化,以得到30.5 mg(理论值的27%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.903 (0.61), 2.183 (16.00), 2.317 (0.57), 2.322 (0.90), 2.327 (1.12), 2.331 (0.95), 2.336 (0.73), 2.385 (1.24), 2.523 (2.77), 2.539 (1.81), 2.592 (2.50), 2.664 (0.66), 2.669 (0.84), 2.674 (0.63), 3.215 (10.60), 7.547 (1.31), 7.558 (1.36), 7.560 (1.37), 7.566 (1.39), 7.568 (1.40), 7.580 (1.45), 7.611 (1.33), 7.615 (1.40), 7.620 (0.59), 7.628 (0.71), 7.632 (1.61), 7.637 (1.50), 7.914 (2.06), 7.920 (2.05), 7.935 (1.73), 7.941 (1.80), 8.475 (1.15), 8.480 (1.60), 8.485 (1.29), 8.495 (1.16), 8.500 (1.53), 8.505 (1.17), 8.661 (2.24), 8.666 (2.23), 8.673 (2.32), 8.678 (2.11), 8.927 (3.33), 8.933 (3.39), 9.177 (4.58), 9.180 (4.78), 9.316 (2.56), 9.317 (2.83), 9.323 (2.73), 9.510 (4.95), 9.514 (4.99), 9.937 (3.04), 11.439 (0.57).

LC-MS(方法 3):  $R_t = 1.07$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 516$  [M+H] $^+$ .

### [0268] 实施例23

3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-[5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



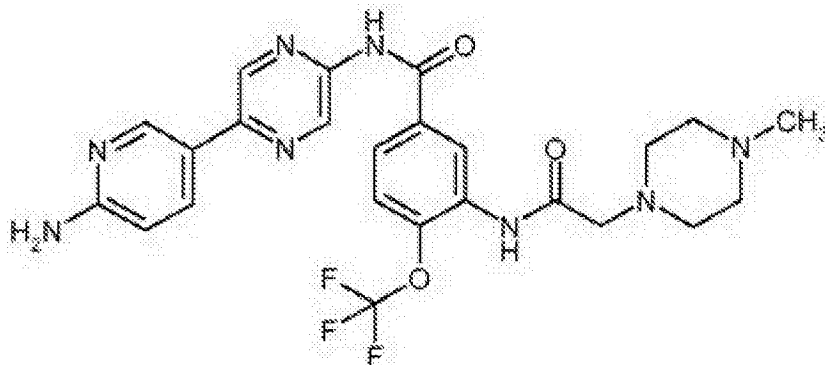
将100.0 mg (0.27 mmol) 3-氨基-N-[5-(吡啶-3-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体24)和371  $\mu\text{L}$  (2.13 mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺悬浮于2 mL无水DMF中。添加81.0 mg (0.53 mmol) 吗啉-4-基乙酸和311  $\mu\text{L}$  (0.53 mmol) T3P (50%,在DMF中),并将其在50 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌过夜。添加156  $\mu\text{L}$  (0.27 mmol) T3P (50%,在DMF中)、39.0 mg (0.27 mmol) 吗啉-4-基乙酸和186  $\mu\text{L}$  (1.07 mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺。将其在50 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1天。将其浓缩,并通过HPLC(方法2, 方法5, Waters XBridge C18 5 $\mu\text{m}$  100x30mm, 洗脱液A: 水 + 0.2vol%氨 (32%), 洗脱液B: MeOH, 梯度, 室温)纯化以得到15 mg(理论值的11%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.968 (0.45), 1.108 (1.34), 1.232 (1.21), 2.137 (0.45), 2.142 (1.02), 2.168 (1.02), 2.318 (0.51), 2.323 (1.02), 2.327 (1.34), 2.332 (0.96), 2.337 (0.51), 2.523 (4.33), 2.571 (5.86), 2.583 (8.10), 2.594 (5.93), 2.659 (0.51), 2.665 (1.08), 2.669 (1.40), 2.674 (1.02), 2.678 (0.51), 3.214 (1.02), 3.234 (16.00), 3.288 (1.21), 3.643 (6.31), 3.655 (8.48), 3.666 (5.93), 3.737 (1.59), 3.876 (1.08), 5.229 (0.51), 7.549 (2.04), 7.561 (2.17), 7.567 (1.85), 7.569 (2.17), 7.580 (2.17), 7.614 (2.10), 7.618 (2.17), 7.631 (1.08), 7.635 (2.36), 7.640 (2.23), 7.932 (2.93), 7.937 (2.87), 7.953 (2.55), 7.959 (2.49), 8.367 (0.38), 8.477 (1.85), 8.482 (2.68), 8.487 (1.78), 8.496 (1.78), 8.501 (2.55), 8.507 (1.78), 8.661 (2.93), 8.665 (3.06), 8.673 (3.06), 8.677 (2.87), 8.859 (4.97), 8.865 (4.84), 9.178 (5.86), 9.183 (5.99), 9.317 (4.21), 9.323 (4.14), 9.509 (6.18), 9.513 (5.93), 9.922 (4.84), 11.457 (1.08).

LC-MS(方法 4):  $R_t = 0.86$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 503$  [M+H] $^+$ .

## [0269] 实施例24

N-[5-(6-氨基吡啶-3-基)吡嗪-2-基]-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



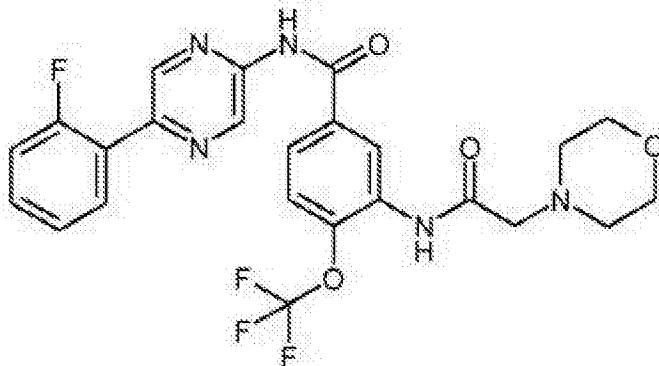
在95℃下将80.0 mg (0.16 mmol) N-(5-溴吡嗪-2-基)-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体28)、51.1 mg (0.23 mmol) 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-胺、42.7 mg (0.31 mmol) 碳酸钾、133 μL DMF、533 μL水、733 μL DME和6.3 mg (7.71 μmol) 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钨(II)二氯化物二氯甲烷络合物搅拌1小时。使反应混合物达到室温,并浓缩,并通过HPLC(方法5)纯化,以得到41 mg(理论值的50%)的标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 2.180 (16.00), 2.318 (0.61), 2.322 (1.13), 2.327 (1.20), 2.332 (0.96), 2.337 (0.70), 2.343 (0.58), 2.387 (0.92), 2.457 (0.48), 2.523 (2.09), 2.532 (0.52), 2.537 (0.52), 2.540 (0.56), 2.585 (2.01), 2.587 (2.03), 2.665 (0.73), 2.669 (0.94), 2.674 (0.69), 3.211 (10.40), 6.367 (6.08), 6.542 (2.69), 6.564 (2.74), 7.598 (1.34), 7.602 (1.40), 7.615 (0.70), 7.619 (1.62), 7.624 (1.36), 7.896 (2.14), 7.902 (2.05), 7.918 (1.74), 7.923 (1.77), 8.089 (1.85), 8.095 (1.88), 8.111 (1.70), 8.117 (1.77), 8.704 (2.86), 8.710 (2.89), 8.909 (3.38), 8.914 (3.31), 8.940 (4.32), 8.945 (4.41), 9.354 (4.82), 9.357 (4.73), 9.932 (3.18), 11.262 (2.94).

LC-MS (方法 3): R<sub>t</sub> = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 531 [M+H]<sup>+</sup>.

## [0270] 实施例25

N-[5-(2-氟苯基)吡嗪-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



在95℃下将70.0 mg (0.14 mmol) N-(5-溴吡嗪-2-基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体29)、29.1 mg (0.21 mmol) (2-氟苯基)硼酸、38.4 mg (0.28 mmol) 碳酸钾、120 μL DMF、479 μL 水、658 μL DME和5.7 mg (6.98 μmol) 1,



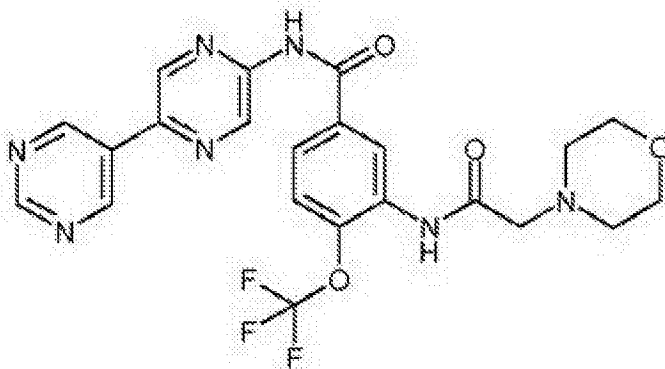
1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钨(II)二氯化物二氯甲烷络合物搅拌3小时。使反应混合物达到室温,并浓缩,并通过HPLC(方法5)纯化,以得到30 mg(理论值的42%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.318 (0.58), 2.323 (1.27), 2.327 (1.74), 2.331 (1.24), 2.337 (0.58), 2.523 (4.19), 2.540 (0.77), 2.565 (5.02), 2.577 (6.95), 2.589 (5.24), 2.659 (0.58), 2.665 (1.30), 2.669 (1.77), 2.674 (1.24), 2.678 (0.61), 2.718 (0.61), 3.189 (0.55), 3.204 (16.00), 3.643 (5.68), 3.655 (7.59), 3.666 (5.46), 7.272 (1.10), 7.275 (1.19), 7.284 (1.35), 7.288 (1.54), 7.295 (2.04), 7.303 (3.97), 7.323 (4.22), 7.363 (0.91), 7.369 (0.99), 7.382 (2.92), 7.388 (2.48), 7.406 (2.29), 7.420 (0.50), 7.936 (1.35), 7.941 (1.35), 7.955 (2.48), 7.963 (4.22), 7.968 (3.50), 7.976 (1.66), 7.985 (3.06), 7.990 (2.95), 8.560 (0.61), 8.592 (2.40), 8.596 (2.70), 8.871 (4.44), 8.876 (4.39), 9.213 (3.03), 9.746 (2.48).

LC-MS (方法 3):  $R_t = 1.34$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 520$  [M+H] $^+$ .

### [0271] 实施例26

3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-[5-(嘧啶-5-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



步骤1:将54  $\mu\text{L}$  (0.62 mmol) 乙二酰氯逐滴添加至180 mg (0.52 mmol) 3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(中间体31)和4  $\mu\text{L}$  (0.05 mmol) DMF/2.35 mL无水二氯甲烷中。将其在50 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2小时。将其浓缩,并不经进一步纯化即用于下一步骤中。

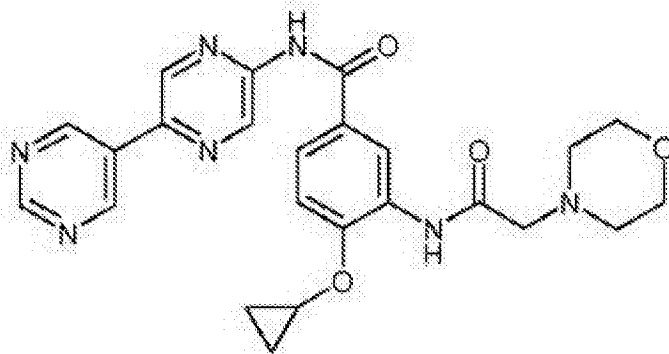
[0272] 步骤2:将180 mg (0.49 mmol) 3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰氯悬浮于6 mL无水甲苯中。添加100 mg (0.58 mmol) 5-(嘧啶-5-基)吡嗪-2-胺,并将其在100 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌7小时。使反应混合物达到室温,并在超声浴上超声处理几分钟。将残余物滤出并通过HPLC(方法5)纯化,得到24 mg(理论值的10%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 1.231 (1.25), 2.322 (0.48), 2.326 (0.64), 2.331 (0.48), 2.522 (3.88), 2.539 (2.57), 2.659 (0.74), 2.664 (0.93), 2.668 (1.06), 2.673 (0.83), 2.678 (0.58), 3.235 (11.19), 3.361 (2.24), 3.367 (2.02), 3.369 (2.02), 3.379 (1.70), 3.402 (1.25), 3.642 (4.39), 3.654 (5.84), 3.666 (4.10), 7.614 (0.67), 7.618 (1.51), 7.622 (1.51), 7.635 (0.87), 7.640 (1.73), 7.644 (1.54), 7.934 (2.12), 7.939 (2.02), 7.955 (1.80), 7.961 (1.80), 8.863 (3.40), 8.869 (3.27), 9.247 (4.75), 9.251 (4.65), 9.282 (7.21), 9.496 (16.00), 9.542 (4.59), 9.546 (4.26), 9.925 (3.33), 11.530 (3.37).

LC-MS (方法 3):  $R_t = 1.02$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 504$  [M+H] $^+$ .

### [0273] 实施例27

4-(环丙基氧基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-[5-(嘧啶-5-基)吡嗪-2-基]苯甲酰胺



步骤1:将3 mL亚硫酸氯添加至200 mg (0.62 mmol) 4-(环丙基氧基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]苯甲酸(中间体36)。将沉淀物在超声浴上超声处理几分钟。添加3 mL无水甲苯,并将其在70℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩,以获得210 mg(理论值的99%) 4-(环丙基氧基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]苯甲酰氯,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

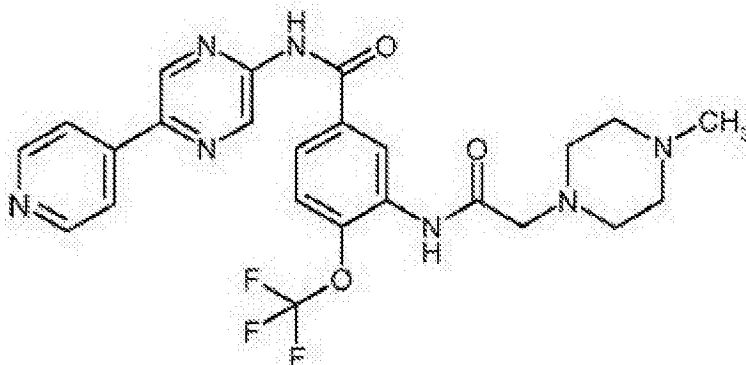
[0274] 步骤2:将100 mg (0.30 mmol) 4-(环丙基氧基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]苯甲酰氯悬浮于3 mL无水甲苯中。添加76 mg (0.35 mmol) 5-(嘧啶-5-基)吡嗪-2-胺和48  $\mu$ L (0.59 mmol) 无水吡啶,并将其在100℃下搅拌3小时。添加1 mL无水吡啶,并将其在100℃下搅拌过夜。使反应混合物达到室温,并浓缩,并通过HPLC(方法5)纯化,得到28 mg(理论值的20%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.760 (0.45), 0.767 (0.61), 0.773 (1.44), 0.779 (2.35), 0.786 (1.59), 0.791 (1.14), 0.798 (0.68), 0.911 (0.61), 0.925 (1.97), 0.931 (1.44), 0.940 (1.52), 0.944 (1.67), 0.946 (1.59), 2.327 (0.53), 2.523 (1.44), 2.539 (0.99), 2.547 (2.58), 2.558 (3.56), 2.570 (2.73), 2.669 (0.53), 3.157 (0.68), 3.166 (8.04), 3.297 (0.45), 3.370 (0.76), 3.376 (0.53), 3.657 (2.81), 3.669 (3.79), 3.680 (2.81), 4.113 (0.61), 4.121 (0.91), 4.128 (1.21), 4.135 (0.83), 4.143 (0.61), 7.441 (2.65), 7.463 (2.81), 7.915 (1.52), 7.921 (1.52), 7.937 (1.36), 7.942 (1.36), 8.874 (2.65), 8.879 (2.65), 9.217 (4.09), 9.221 (4.17), 9.271 (7.05), 9.485 (16.00), 9.543 (4.17), 9.547 (4.09), 9.701 (2.27), 11.234 (1.67).

LC-MS(方法3):  $R_t \approx 0.99$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 476$  [M+H] $^+$ .

#### [0275] 实施例28

3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-N-[5-(吡啶-4-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



在95℃下将60.0 mg (0.12 mmol) N-(5-溴吡嗪-2-基)-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体28)、35.7 mg (0.17 mmol) 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶、32.1 mg (0.23 mmol) 碳酸钾、100  $\mu$ L DMF、

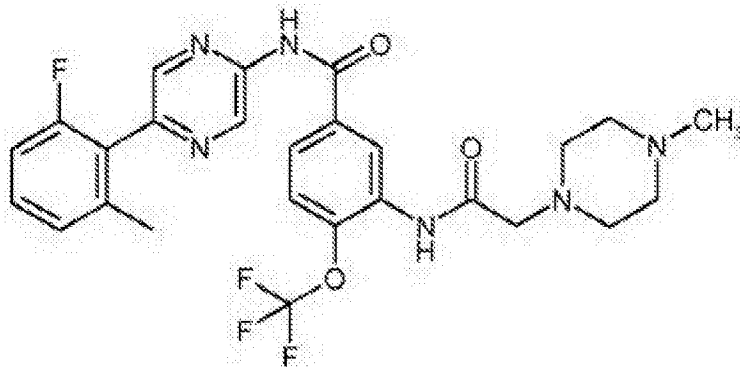
400  $\mu$ L水、550  $\mu$ L DME和4.7 mg (5.76  $\mu$ mol) 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钨(II)二氯化物二氯甲烷络合物搅拌3小时。使反应混合物达到室温,并浓缩,并通过HPLC(方法5)纯化,以得到19.6 mg(理论值的21%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.167 (0.56), 2.180 (16.00), 2.317 (0.57), 2.322 (1.03), 2.326 (1.34), 2.331 (1.08), 2.336 (0.74), 2.343 (0.56), 2.388 (0.90), 2.522 (2.50), 2.539 (0.57), 2.590 (2.03), 2.659 (0.47), 2.664 (0.90), 2.668 (1.14), 2.673 (0.85), 2.678 (0.44), 3.214 (10.54), 7.616 (1.32), 7.620 (1.37), 7.633 (0.67), 7.638 (1.57), 7.642 (1.36), 7.914 (2.12), 7.920 (2.03), 7.935 (1.73), 7.941 (1.75), 8.106 (5.15), 8.111 (3.06), 8.118 (3.12), 8.122 (5.31), 8.725 (5.54), 8.729 (2.84), 8.736 (2.79), 8.740 (5.07), 8.930 (3.28), 8.936 (3.28), 9.244 (4.46), 9.248 (4.48), 9.542 (4.35), 9.546 (4.40), 9.944 (3.11), 11.536 (1.09).

LC-MS(方法 3):  $R_t = 1.11$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 516$  [M+H] $^+$ .

### [0276] 实施例29

N-[5-(2-氟-6-甲基苯基)吡嗪-2-基]-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



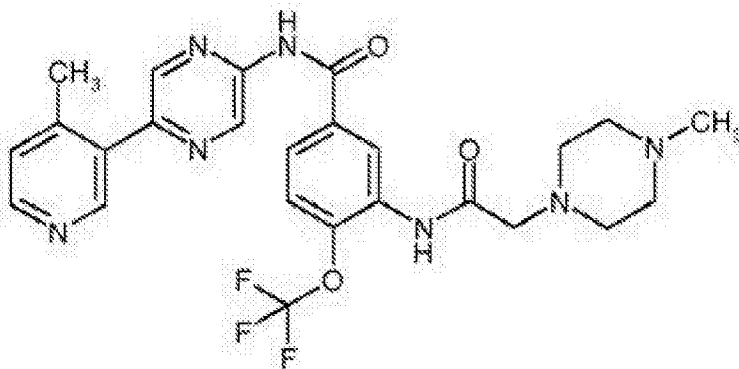
在95 $^{\circ}$ C下将70.0 mg (0.14 mmol) N-(5-溴吡嗪-2-基)-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体28)、31.2 mg (0.20 mmol) (2-氟-6-甲基苯基)硼酸、37.4 mg (0.27 mmol) 碳酸钾、117  $\mu$ L DMF、467  $\mu$ L水、642  $\mu$ L DME和5.5 mg (6.73  $\mu$ mol) 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钨(II)二氯化物二氯甲烷络合物搅拌3小时。使反应混合物达到室温,并浓缩,并通过HPLC(方法5)纯化,以得到47.5 mg(理论值的64%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.182 (16.00), 2.220 (14.62), 2.354 (0.81), 2.358 (1.28), 2.361 (1.62), 2.365 (1.31), 2.369 (0.91), 2.518 (2.72), 2.522 (2.09), 2.590 (1.53), 2.627 (0.72), 2.631 (1.12), 2.635 (1.41), 2.639 (1.03), 2.642 (0.53), 3.216 (10.31), 3.282 (0.41), 7.175 (0.88), 7.192 (1.53), 7.211 (1.12), 7.212 (1.00), 7.217 (1.81), 7.232 (2.06), 7.400 (0.88), 7.412 (0.97), 7.417 (1.34), 7.429 (1.28), 7.433 (0.84), 7.445 (0.72), 7.621 (1.25), 7.624 (1.28), 7.634 (0.56), 7.638 (1.47), 7.641 (1.34), 7.908 (1.94), 7.913 (2.06), 7.925 (1.75), 7.930 (1.84), 8.582 (2.03), 8.586 (3.72), 8.589 (2.22), 8.924 (3.06), 8.928 (3.06), 9.527 (4.91), 9.530 (4.94), 9.941 (2.78), 11.424 (1.16).

LC-MS(方法 3):  $R_t = 1.34$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 547$  [M+H] $^+$ .

### [0277] 实施例30

3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-N-[5-(4-甲基吡啶-3-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



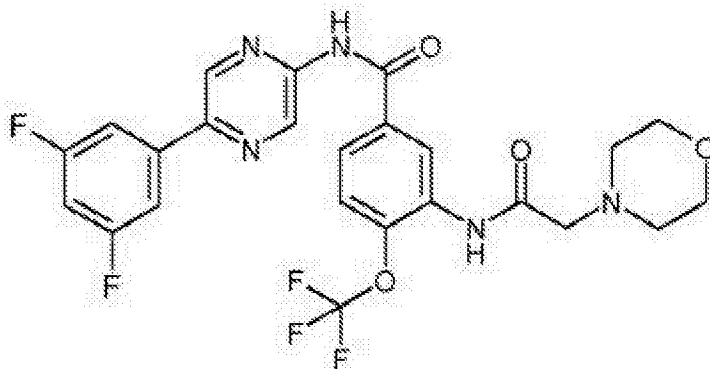
在95°C下将70.0 mg (0.14 mmol) N-(5-溴吡啶-2-基)-3-[[4-甲基吡啶-1-基]乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体28)、27.8 mg (0.20 mmol) (4-甲基吡啶-3-基)硼酸、37.4 mg (0.27 mmol) 碳酸钾、117  $\mu$ L DMF、467  $\mu$ L 水、642  $\mu$ L DME和5.5 mg (6.73  $\mu$ mol) 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钼(II)二氯化物二氯甲烷络合物搅拌3小时。使反应混合物达到室温,并浓缩,并通过HPLC(方法5)纯化,以得到24 mg(理论值的33%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.182 (15.34), 2.318 (0.57), 2.323 (1.04), 2.327 (1.36), 2.332 (1.07), 2.337 (0.70), 2.345 (0.50), 2.390 (0.79), 2.432 (16.00), 2.461 (0.48), 2.523 (2.36), 2.539 (0.54), 2.547 (0.52), 2.590 (1.88), 2.659 (0.48), 2.665 (0.93), 2.669 (1.20), 2.674 (0.86), 2.678 (0.45), 3.216 (10.22), 7.395 (2.38), 7.408 (2.49), 7.615 (0.43), 7.619 (1.27), 7.624 (1.25), 7.636 (0.63), 7.641 (1.54), 7.645 (1.34), 7.650 (0.43), 7.909 (2.15), 7.915 (2.13), 7.931 (1.72), 7.936 (1.84), 8.513 (3.69), 8.526 (3.67), 8.667 (5.35), 8.750 (5.46), 8.754 (5.48), 8.927 (3.22), 8.933 (3.24), 9.519 (4.62), 9.523 (4.83), 9.945 (2.81), 11.448 (1.29).

LC-MS(方法3):  $R_t = 1.14$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 530$  [M+H] $^+$ .

#### [0278] 实施例31

N-[5-(3,5-二氟苯基)吡啶-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



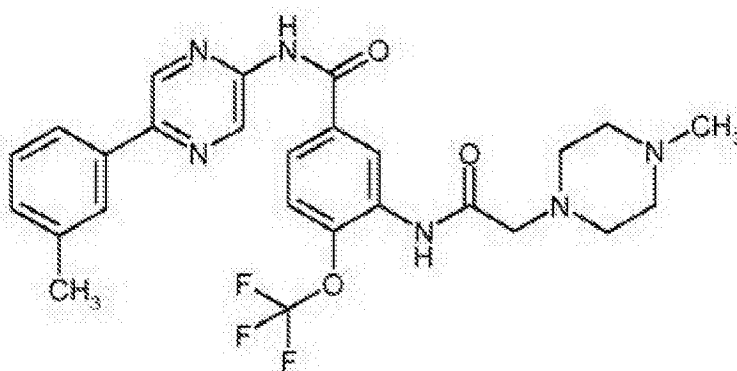
在95°C下将70.0 mg (0.14 mmol) N-[5-(3,5-二氟苯基)吡啶-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体29)、32.9 mg (0.21 mmol) (3,5-二氟苯基)硼酸、38.4 mg (0.28 mmol) 碳酸钾、120  $\mu$ L DMF、479  $\mu$ L 水、658  $\mu$ L DME和5.7 mg (6.98  $\mu$ mol) 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钼(II)二氯化物二氯甲烷络合物搅拌1.5小时。使反应混合物达到室温,并浓缩,并通过HPLC(方法5)纯化,以得到27 mg(理论值的36%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.318 (0.61), 2.323 (1.28), 2.327 (1.72), 2.332 (1.22), 2.337 (0.61), 2.523 (5.33), 2.540 (3.11), 2.570 (5.61), 2.582 (7.83), 2.593 (5.94), 2.659 (0.67), 2.665 (1.33), 2.669 (1.78), 2.674 (1.28), 2.678 (0.67), 3.233 (16.00), 3.642 (6.00), 3.654 (8.17), 3.665 (5.89), 7.336 (0.61), 7.343 (1.28), 7.348 (0.89), 7.359 (1.28), 7.365 (2.44), 7.371 (1.56), 7.382 (0.72), 7.398 (1.28), 7.394 (0.78), 7.613 (2.00), 7.617 (2.17), 7.635 (2.44), 7.639 (2.28), 7.865 (0.61), 7.877 (3.06), 7.882 (4.00), 7.887 (2.39), 7.899 (3.83), 7.905 (2.94), 7.916 (0.72), 7.928 (3.00), 7.934 (2.89), 7.950 (2.50), 7.955 (2.50), 8.858 (4.72), 8.864 (4.72), 9.201 (6.17), 9.204 (6.17), 9.495 (6.50), 9.499 (6.22), 9.921 (4.78), 11.496 (1.78).

LC-MS (方法 3):  $R_t = 1.40$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 538$  [M+H] $^+$ .

### [0279] 实施例32

N-[5-(3-甲基苯基)吡嗪-2-基]-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



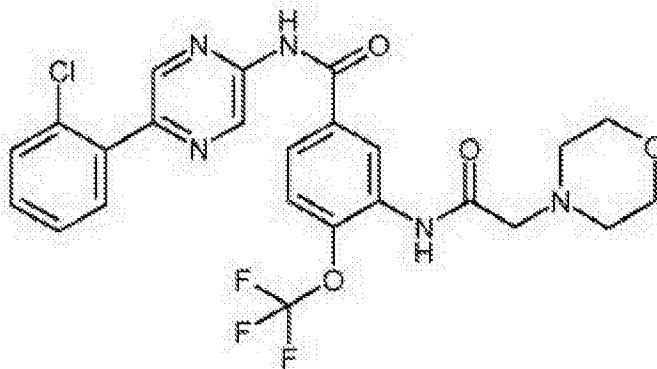
在95°C下将70.0 mg (0.14 mmol) N-(5-溴吡嗪-2-基)-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体28)、27.6 mg (0.20 mmol) (3-甲基苯基)硼酸、37.4 mg (0.27 mmol) 碳酸钾、117  $\mu\text{L}$  DMF、467  $\mu\text{L}$  水、642  $\mu\text{L}$  DME和5.5 mg (6.73  $\mu\text{mol}$ ) 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯化物二氯甲烷络合物搅拌3小时。使反应混合物达到室温,并浓缩,并通过HPLC(方法5)纯化,以得到7 mg(理论值的10%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.181 (16.00), 2.318 (0.55), 2.323 (0.95), 2.327 (1.22), 2.332 (0.99), 2.337 (0.71), 2.344 (0.55), 2.379 (0.99), 2.413 (14.06), 2.523 (2.05), 2.537 (0.43), 2.582 (1.82), 2.589 (1.94), 2.659 (0.43), 2.665 (0.79), 2.669 (1.03), 2.674 (0.75), 3.214 (10.47), 7.282 (1.30), 7.301 (1.74), 7.398 (1.70), 7.417 (2.84), 7.436 (1.34), 7.603 (0.47), 7.607 (1.30), 7.612 (1.34), 7.624 (0.67), 7.629 (1.62), 7.633 (1.42), 7.911 (2.29), 7.916 (3.24), 7.923 (1.15), 7.932 (2.13), 7.938 (3.16), 7.969 (1.62), 7.974 (2.69), 7.980 (1.26), 8.924 (3.24), 8.930 (3.28), 9.070 (4.39), 9.074 (4.35), 9.460 (5.06), 9.464 (5.02), 9.939 (2.92), 11.386 (1.15).

LC-MS (方法 3):  $R_t = 1.39$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 529$  [M+H] $^+$ .

### [0280] 实施例33

N-[5-(2-氯苯基)吡嗪-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



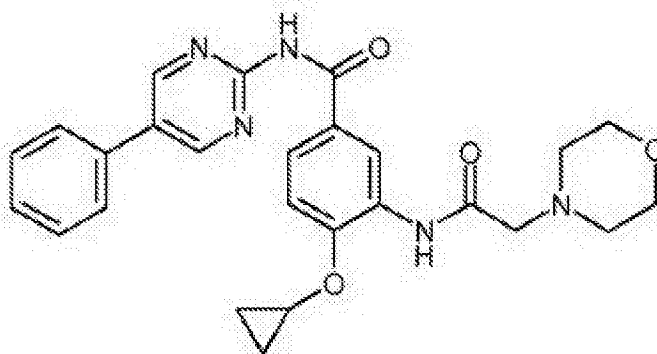
在95℃下将70.0 mg (0.14 mmol) N-(5-溴吡啶-2-基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体29)、32.6 mg (0.21 mmol) (2-氯苯基)硼酸、38.4 mg (0.28 mmol) 碳酸钾、120  $\mu\text{L}$  DMF、479  $\mu\text{L}$ 水、658  $\mu\text{L}$  DME和5.7 mg (6.98  $\mu\text{mol}$ ) 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钨(II)二氯化物二氯甲烷络合物搅拌3小时。使反应混合物达到室温,并浓缩,并通过HPLC(方法5)纯化,以得到25 mg(理论值的34%)的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.358 (0.73), 2.361 (1.01), 2.365 (0.73), 2.518 (2.06), 2.522 (1.65), 2.540 (0.59), 2.575 (4.11), 2.582 (5.12), 2.585 (5.81), 2.587 (4.98), 2.593 (4.34), 2.631 (0.73), 2.635 (1.05), 2.639 (0.73), 3.235 (16.00), 3.344 (0.41), 3.647 (4.75), 3.654 (5.44), 3.656 (6.35), 3.658 (5.44), 3.665 (4.62), 7.499 (0.55), 7.508 (5.58), 7.514 (2.83), 7.520 (3.11), 7.526 (5.53), 7.535 (0.87), 7.618 (2.06), 7.625 (3.61), 7.631 (2.19), 7.636 (3.29), 7.637 (3.06), 7.644 (2.47), 7.679 (2.79), 7.687 (2.74), 7.692 (1.55), 7.698 (2.24), 7.932 (2.79), 7.937 (2.83), 7.950 (2.47), 7.954 (2.61), 8.770 (6.45), 8.773 (6.86), 8.860 (4.30), 8.864 (4.11), 9.502 (6.77), 9.505 (6.40), 9.918 (3.79), 11.427 (1.01), 11.428 (1.01).

LC-MS(方法3):  $R_t = 1.35$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 536$  [M+H] $^+$ .

#### [0281] 实施例34

4-(环丙基氧基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-(5-苯基吡啶-2-基)苯甲酰胺



步骤1:将4 mL亚硫酸氯添加至900 mg (2.81 mmol) 4-(环丙基氧基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]苯甲酸(中间体36)/7 mL无水甲苯。将其在70℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩,以获得950 mg(理论值的99.8%) 4-(环丙基氧基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]苯甲酰氯,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0282] 步骤2:将140 mg (0.41 mmol) 4-(环丙基氧基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]苯甲酰氯悬浮于4 mL无水甲苯中。添加1 mL无水吡啶和85 mg (0.50 mmol) 5-苯基吡啶-2-胺,并将其在100℃下搅拌5小时,并在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩,并通过HPLC(方

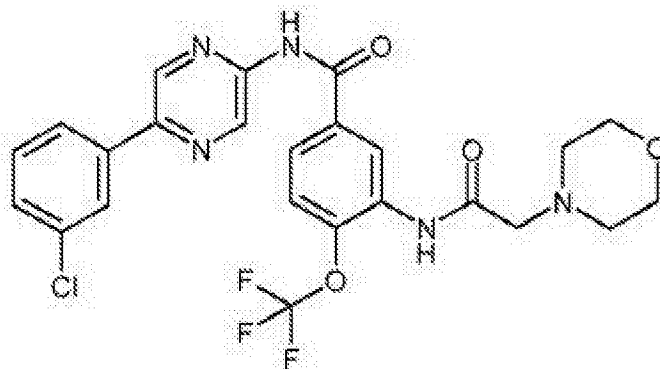
法5) 纯化, 得到20 mg (理论值的10%) 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0.762 (1.10), 0.769 (1.40), 0.776 (3.40), 0.782 (5.40), 0.788 (3.70), 0.793 (2.60), 0.800 (1.50), 0.913 (1.20), 0.928 (4.30), 0.933 (3.40), 0.942 (3.50), 0.946 (3.70), 0.948 (3.60), 0.963 (0.90), 2.072 (1.80), 2.318 (0.40), 2.323 (0.90), 2.327 (1.30), 2.332 (0.90), 2.337 (0.50), 2.523 (4.30), 2.547 (5.80), 2.559 (8.20), 2.570 (6.10), 2.659 (0.50), 2.665 (1.00), 2.669 (1.30), 2.674 (1.00), 2.678 (0.50), 3.167 (16.00), 3.282 (0.60), 3.287 (0.80), 3.294 (0.70), 3.369 (1.90), 3.376 (1.20), 3.383 (0.70), 3.402 (0.40), 3.658 (6.10), 3.670 (8.60), 3.681 (6.00), 4.110 (0.70), 4.117 (1.30), 4.124 (1.90), 4.132 (2.50), 4.139 (1.90), 4.147 (1.30), 4.154 (0.70), 7.444 (4.90), 7.466 (5.20), 7.493 (0.50), 7.497 (0.80), 7.500 (0.60), 7.507 (0.60), 7.515 (3.20), 7.522 (1.20), 7.529 (2.20), 7.533 (3.70), 7.536 (2.30), 7.547 (5.60), 7.561 (3.00), 7.566 (6.50), 7.578 (1.20), 7.583 (2.30), 7.587 (1.50), 7.951 (3.10), 7.957 (3.00), 7.973 (2.70), 7.978 (2.70), 8.122 (4.80), 8.126 (6.40), 8.142 (5.90), 8.147 (4.60), 8.276 (5.40), 8.299 (6.60), 8.460 (7.60), 8.484 (5.60), 8.883 (5.30), 8.888 (5.40), 9.704 (5.00), 11.436 (3.50).

LC-MS (方法 3):  $R_t = 1.16$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 474$  [M+H] $^+$ .

### [0283] 实施例35

N-[5-(3-氯苯基)吡嗪-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



在95°C下将70.0 mg (0.14 mmol) N-(5-溴吡嗪-2-基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺 (中间体29)、32.6 mg (0.21 mmol) (3-氯苯基)硼酸、38.4 mg (0.28 mmol) 碳酸钾、120  $\mu\text{L}$  DMF、479  $\mu\text{L}$  水、658  $\mu\text{L}$  DME和5.7 mg (6.98  $\mu\text{mol}$ ) 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钨(II)二氯化物二氯甲烷络合物搅拌3小时。使反应混合物达到室温,并浓缩,并通过HPLC(方法5)纯化,以得到45 mg (理论值的60%)的标题化合物。

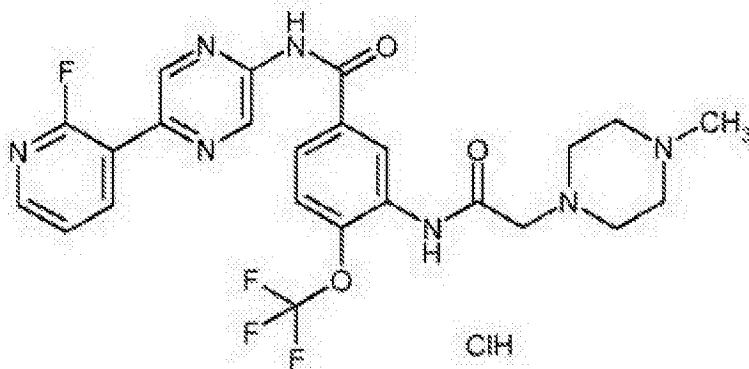
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.318 (0.47), 2.323 (1.10), 2.327 (1.55), 2.331 (1.12), 2.337 (0.50), 2.523 (3.10), 2.540 (0.45), 2.571 (4.34), 2.583 (6.07), 2.594 (4.62), 2.659 (0.50), 2.665 (1.15), 2.669 (1.57), 2.674 (1.10), 2.678 (0.52), 3.234 (16.00), 3.643 (4.87), 3.655 (6.51), 3.666 (4.69), 7.524 (0.55), 7.528 (1.22), 7.533 (0.90), 7.544 (3.05), 7.549 (5.47), 7.553 (5.94), 7.571 (3.69), 7.590 (1.27), 7.608 (0.70), 7.612 (1.87), 7.616 (1.92), 7.629 (0.92), 7.634 (2.25), 7.638 (1.95), 7.930 (3.07), 7.936 (2.97), 7.952 (2.50), 7.957 (2.60), 8.113 (1.65), 8.117 (3.05), 8.121 (1.85), 8.130 (1.47), 8.135 (2.80), 8.139 (1.62), 8.197 (2.37), 8.201 (4.72), 8.206 (2.60), 8.859 (4.49), 8.864 (4.54), 9.163 (6.12), 9.168 (6.29), 9.488 (6.99), 9.492 (6.71), 9.920 (4.24), 11.460 (3.64).

LC-MS (方法 3):  $R_t = 1.43$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 536$  [M+H] $^+$ .

### [0284] 实施例36

N-[5-(2-氟吡啶-3-基)吡嗪-2-基]-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟

甲氧基) 苯甲酰胺盐酸盐



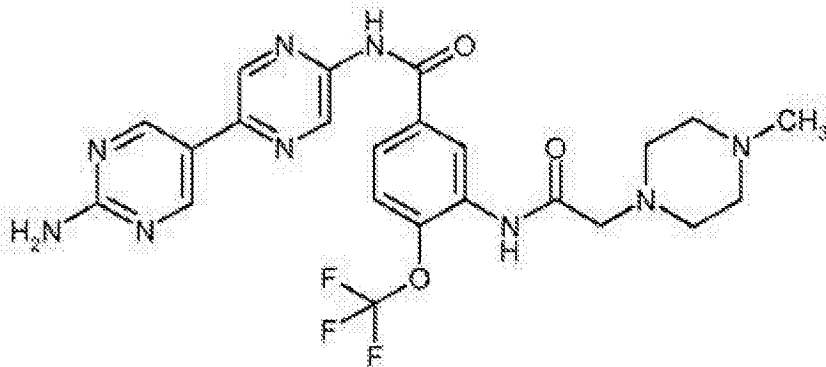
在95℃下将50.0 mg (0.10 mmol) N-(5-溴吡啶-2-基)-3-[[[(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体28)、18.4 mg (0.13 mmol) (2-氟吡啶-3-基)硼酸和11.2 mg (9.67 μmol) 四(三苯基膦)钯(0)/1.5 mL无水DMF搅拌2.5小时。添加18 mg (0.13 mmol) (2-氟吡啶-3-基)硼酸和10 mg (12.25 μmol) 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯化物二氯甲烷络合物,并将其在100℃下搅拌8小时。添加18 mg (0.13 mmol) (2-氟吡啶-3-基)硼酸和19 mg (0.14 mmol) 碳酸钾,并将其在100℃下搅拌4小时。使反应混合物冷却,并浓缩,并通过HPLC(方法5和Chiralpak IC 5μm 250x30 mm No. 009, 乙腈/二乙胺 1000:1 (v/v), 50 mL/min, 室温)纯化,得到5 mg(理论值的9%)的标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0.833 (0.66), 0.852 (1.00), 1.234 (5.70), 1.258 (1.49), 1.298 (0.66), 1.334 (0.61), 1.349 (0.78), 2.318 (1.22), 2.323 (2.60), 2.327 (3.49), 2.332 (2.55), 2.337 (1.27), 2.523 (16.00), 2.659 (2.77), 2.665 (4.10), 2.669 (5.04), 2.674 (4.15), 2.678 (2.93), 2.724 (2.21), 2.763 (2.44), 3.373 (7.53), 3.507 (0.89), 7.561 (1.72), 7.566 (1.83), 7.573 (1.99), 7.579 (2.88), 7.585 (1.99), 7.592 (1.99), 7.597 (1.94), 7.609 (2.60), 7.614 (2.71), 7.631 (2.93), 7.635 (2.71), 7.988 (2.71), 7.993 (2.66), 8.009 (2.38), 8.015 (2.38), 8.354 (2.10), 8.358 (3.10), 8.366 (2.66), 8.370 (2.99), 8.374 (2.16), 8.527 (1.61), 8.532 (1.72), 8.546 (1.83), 8.552 (2.77), 8.558 (1.88), 8.572 (1.66), 8.577 (1.55), 8.654 (1.77), 8.947 (3.93), 8.951 (5.98), 8.957 (3.71), 9.442 (1.16), 9.564 (7.36), 9.568 (7.09), 9.839 (4.04), 11.529 (7.64).

LC-MS(方法 3): R<sub>t</sub> = 1.21 min; MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 534 [M+H]<sup>+</sup>

### [0285] 实施例37

N-[5-(2-氨基咪唑-5-基)吡啶-2-基]-3-[[[(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺





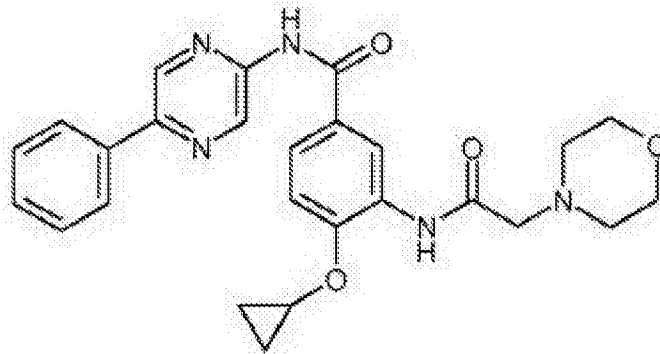
在95℃下将80.0 mg (0.16 mmol) N-(5-溴吡嗪-2-基)-3-[[ (4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体28)、32.2 mg (0.23 mmol) (2-氨基嘧啶-5-基)硼酸、47.7 mg (0.31 mmol) 碳酸钾、133 μL DMF、533 μL水、733 μL DME和6.3 mg (7.71 μmol) 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钼(II)二氯化物二氯甲烷络合物搅拌1小时。使反应混合物达到室温,并浓缩,并通过HPLC(方法5)纯化,以获得20 mg(理论值的24%)的标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 2.179 (14.67), 2.318 (0.52), 2.322 (0.80), 2.327 (1.01), 2.331 (0.90), 2.337 (0.68), 2.343 (0.60), 2.394 (0.96), 2.523 (4.28), 2.582 (2.07), 2.586 (2.11), 2.665 (0.64), 2.669 (0.82), 2.673 (0.62), 3.211 (9.41), 7.071 (6.01), 7.600 (1.19), 7.604 (1.33), 7.608 (0.56), 7.617 (0.66), 7.621 (1.49), 7.626 (1.37), 7.899 (1.85), 7.905 (1.89), 7.921 (1.53), 7.927 (1.65), 8.912 (3.14), 8.918 (3.14), 8.961 (16.00), 8.996 (4.12), 9.000 (4.28), 9.386 (4.48), 9.390 (4.46), 9.933 (2.93), 11.323 (1.75).

LC-MS(方法 3): R<sub>t</sub> = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 532 [M+H]<sup>+</sup>.

### [0286] 实施例38

4-(环丙基氧基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-(5-苯基吡嗪-2-基)苯甲酰胺



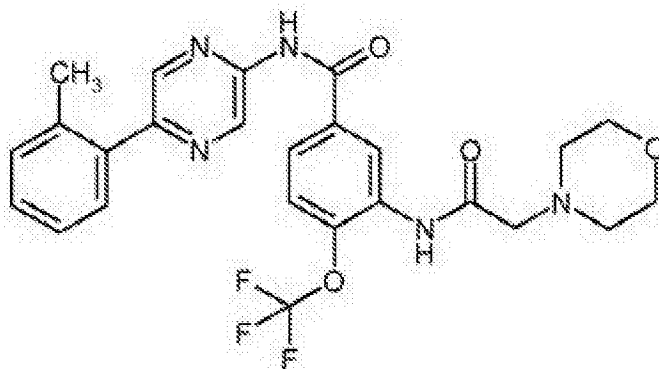
将75.0 mg (0.22 mmol) 3-氨基-4-(环丙基氧基)-N-(5-苯基吡嗪-2-基)苯甲酰胺(中间体22)溶解于0.81 mL 无水DMF中。添加37.7 mg (0.26 mmol) 吗啉-4-基乙酸、379 μL (0.65 mmol) T3P (50%,在DMF中)和170 μL (0.97 mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺。将其在室温下搅拌3小时。将反应混合物倒入水中。将沉淀物滤出,用水洗涤,并在真空下干燥,获得18 mg(理论值的18%)的标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 0.760 (1.43), 0.767 (1.81), 0.773 (3.77), 0.779 (5.54), 0.786 (4.06), 0.790 (3.15), 0.798 (2.15), 0.834 (1.10), 0.851 (1.15), 0.868 (0.81), 0.910 (1.53), 0.925 (4.59), 0.939 (3.77), 0.945 (3.96), 0.959 (1.29), 1.168 (0.91), 1.232 (3.73), 1.258 (1.91), 1.275 (1.05), 1.353 (5.25), 2.181 (0.62), 2.317 (0.91), 2.322 (2.10), 2.326 (2.87), 2.331 (2.20), 2.336 (1.15), 2.523 (11.75), 2.545 (6.93), 2.558 (8.41), 2.569 (6.21), 2.659 (1.00), 2.664 (2.15), 2.669 (2.87), 2.674 (2.15), 2.678 (1.10), 3.167 (16.00), 3.657 (6.07), 3.669 (8.41), 3.679 (6.07), 4.106 (0.67), 4.113 (1.24), 4.121 (1.96), 4.128 (2.48), 4.136 (1.81), 4.143 (1.34), 4.150 (0.72), 6.868 (0.43), 7.437 (5.21), 7.458 (5.78), 7.471 (4.16), 7.477 (1.58), 7.485 (2.10), 7.489 (3.73), 7.493 (2.20), 7.516 (5.78), 7.530 (3.82), 7.535 (7.59), 7.548 (1.67), 7.552 (3.25), 7.556 (2.20), 7.914 (3.10), 7.920 (3.25), 7.935 (2.87), 7.941 (3.01), 8.126 (5.40), 8.129 (7.12), 8.133 (3.87), 8.141 (2.39), 8.146 (6.83), 8.151 (4.97), 8.874 (5.49), 8.880 (5.64), 9.073 (7.36), 9.077 (7.88), 9.478 (7.12), 9.482 (7.31), 9.706 (4.97), 11.123 (6.73).

LC-MS(方法 4): R<sub>t</sub> = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 474 [M+H]<sup>+</sup>.

### [0287] 实施例39

N-[5-(2-甲基苯基)吡嗪-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



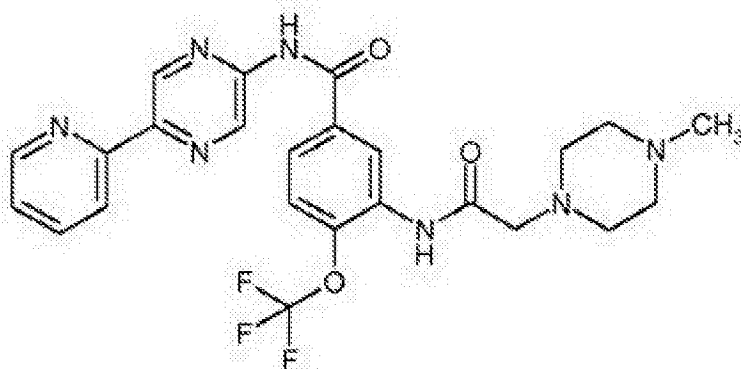
在95℃下将70.0 mg (0.14 mmol) N-(5-溴吡嗪-2-基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(中间体29)、28.3 mg (0.21 mmol) (2-甲基苯基)硼酸、38.4 mg (0.28 mmol) 碳酸钾、120 μL DMF、479 μL水、658 μL DME和5.7 mg (6.98 μmol) 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钼(II)二氯化物二氯甲烷络合物搅拌3小时。使反应混合物达到室温,并浓缩,并通过HPLC(方法5)纯化,以得到22 mg(理论值的31%)的标题化合物。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm]: 2.323 (0.69), 2.327 (0.96), 2.332 (0.65), 2.385 (16.00), 2.523 (2.01), 2.540 (0.78), 2.571 (2.94), 2.583 (4.16), 2.594 (3.20), 2.665 (0.72), 2.669 (0.97), 2.674 (0.69), 3.231 (10.76), 3.643 (3.29), 3.655 (4.49), 3.667 (3.29), 7.322 (0.88), 7.329 (1.19), 7.339 (1.16), 7.346 (1.95), 7.353 (5.48), 7.358 (3.87), 7.369 (1.17), 7.373 (0.79), 7.480 (1.14), 7.483 (1.87), 7.486 (1.31), 7.501 (1.45), 7.504 (1.04), 7.585 (0.44), 7.589 (1.17), 7.594 (1.17), 7.606 (0.59), 7.610 (1.37), 7.615 (1.22), 7.928 (2.10), 7.934 (2.07), 7.950 (1.75), 7.955 (1.81), 8.606 (3.47), 8.610 (3.47), 8.857 (3.15), 8.862 (3.03), 9.436 (3.49), 9.440 (3.47), 9.901 (2.09).

LC-MS (方法 3): R<sub>t</sub> = 1.35 min; MS (ESIpos): m/z = 516 [M+H]<sup>+</sup>.

#### [0288] 实施例40

3-[[4-(4-甲基吡啶-1-基)乙酰基]氨基]-N-[5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺



步骤1:将4 μL (0.05 mmol) 无水DMF和2 mL亚硫酸氯添加至200 mg (0.55 mmol) 3-[[4-(4-甲基吡啶-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酸锂(中间体40)。将其在70℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩,以得到3-[[4-(4-甲基吡啶-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰氯,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0289] 步骤2:将180 mg (0.47 mmol) 3-[[4-(4-甲基吡啶-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟

甲氧基) 苯甲酰氯悬浮于4 mL无水甲苯中。添加77  $\mu\text{L}$  (0.95 mmol) 无水吡啶和90 mg (0.52 mmol) 5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-胺, 并将其在100 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2.5小时, 并在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩, 并通过HPLC(方法5)纯化, 得到35 mg(理论值的14%)的标题化合物。

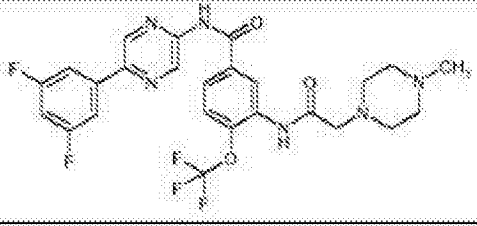
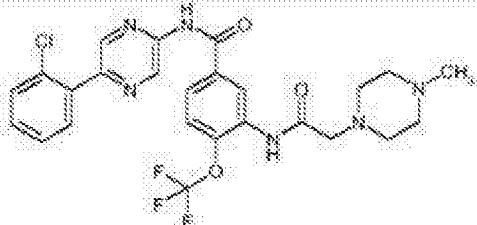
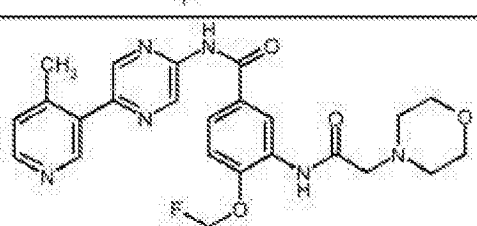
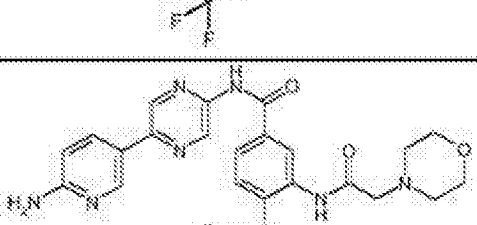
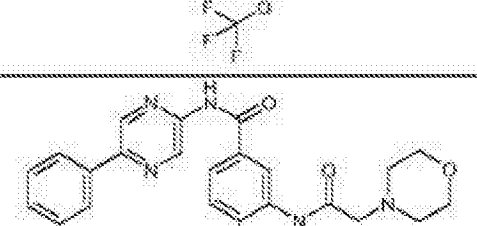
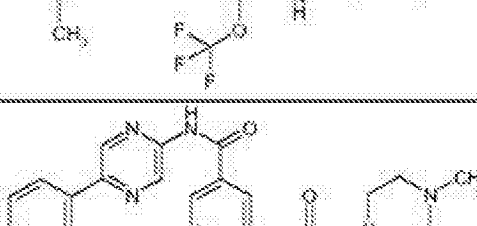
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [ppm]: 2.166 (0.67), 2.180 (16.00), 2.317 (0.52), 2.322 (0.80), 2.326 (1.01), 2.331 (0.86), 2.336 (0.66), 2.380 (0.96), 2.459 (0.50), 2.464 (0.54), 2.522 (1.57), 2.533 (0.48), 2.539 (0.60), 2.659 (0.41), 2.664 (0.62), 2.668 (0.77), 2.673 (0.58), 3.214 (10.71), 7.476 (1.28), 7.479 (1.27), 7.488 (1.32), 7.491 (1.40), 7.495 (1.48), 7.498 (1.28), 7.507 (1.42), 7.510 (1.26), 7.602 (0.57), 7.606 (1.39), 7.610 (1.39), 7.623 (0.78), 7.627 (1.68), 7.632 (1.48), 7.925 (2.17), 7.930 (2.12), 7.946 (1.86), 7.952 (1.85), 7.968 (1.19), 7.973 (1.20), 7.987 (1.86), 7.992 (1.95), 8.007 (1.18), 8.011 (1.19), 8.304 (1.68), 8.307 (2.65), 8.310 (1.47), 8.324 (1.38), 8.327 (2.29), 8.330 (1.39), 8.707 (1.43), 8.712 (1.84), 8.714 (1.58), 8.719 (1.53), 8.722 (1.67), 8.726 (1.44), 8.937 (3.41), 8.943 (3.39), 9.350 (4.19), 9.355 (4.35), 9.501 (4.71), 9.505 (4.72), 9.937 (3.11), 11.485 (0.40).

LC-MS(方法3):  $R_t = 1.19$  min; MS (ESIpos):  $m/z = 516$  [M+H] $^+$ .

[0290] 类似于上述方法制备以下实施例。

表 1

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	$R_t$ [min] 方法
41		N-[5-(2-氟苯基)吡啶-2-基]-3-[[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲基)苯甲酰胺	1.34 3
42		N-[5-(2-甲基苯基)吡啶-2-基]-3-[[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲基)苯甲酰胺	1.35 3
43		N-[5-(3,5-二氟苯基)吡啶-2-基]-3-[[[4-(4-甲基哌嗪-1-	1.40 3

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	R <sub>t</sub> [min] 方法
		基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺	
44		N-[5-(2-氯苯基)吡啶-2-基]-3-[[4-(甲氧基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺	1.35 3
45		N-[5-(4-甲基吡啶-3-基)吡啶-2-基]-3-[[4-(甲氧基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺	1.13 3
46		N-[5-(6-氨基吡啶-3-基)吡啶-2-基]-3-[[4-(甲氧基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺	1.05 3
47		N-[5-(3-甲基苯基)吡啶-2-基]-3-[[4-(甲氧基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺	1.39 3
48		N-[5-(3-氯苯基)吡啶-2-基]-3-[[4-(甲氧基)乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺	1.43 3

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	R <sub>c</sub> [min] 方法
49		3-((4-甲基咪唑-1-基)乙酰基)氨基-N-[5-(噻吩-5-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺	1.03 3
50		4-(环丙基氧基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-[5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-基]苯甲酰胺	1.23 3
51		3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-[5-(吡啶-4-基)吡嗪-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺	1.10 3
52		N-(2,2'-联吡嗪-5-基)-4-(环丙基氧基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]苯甲酰胺	1.10 3
53		N-[5-(2-氨基噻吩-5-基)吡嗪-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺	1.01 3
54		N-(2,2'-联吡嗪-5-基)-3-(((4-甲基咪唑-1-基)乙酰基)氨基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺	1.11 3

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	R <sub>c</sub> [min] 方法
55		N-[5-(2-氨基吡啶-4-基)吡啶-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺	1.06 3
56		N-[5-(2-氨基吡啶-4-基)吡啶-2-基]-3-[[[4-甲基哌啶-1-基]乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺	1.09 3
57		N-(2,2'-联吡啶-5-基)-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺	1.11 3
58		N-[5-(2-氟-6-甲基苯基)吡啶-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺	1.34 3
59		N-[5-(3-氟苯基)吡啶-2-基]-3-[[[4-甲基哌啶-1-基]乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺	1.35 3
60		N-(5'-氨基-2,2'-联吡啶-5-基)-3-[[[4-甲基哌啶-1-基]乙酰基]氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺	1.04 3

实施例 编号	结构	IUPAC 名称	R <sub>c</sub> [min] 方法
61		3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-N-[5-(吡啶-2-基)吡啶-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺	1.19 3
62		3-[[[1-(二氨基-1-氧化-1,4,4-噻嗪烷-4-基)乙酰基]氨基]-N-(6-苯基吡啶-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺	1.01 4
63		N-[5-(3-氟苯基)吡啶-2-基]-3-[(吗啉-4-基乙酰基)氨基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺	1.36 3

#### [0291] 本发明化合物的药物组合物

本发明还涉及含有一种或多种本发明的化合物的药物组合物。可利用这些组合物通过向有需要的患者给药来实现所需药理学作用。就本发明的目的而言，患者是需要治疗特定病状或疾病的哺乳动物，包括人。因此，本发明包括这样的药物组合物，其由下列组成：药学上可接受的载体和药学上有效量的本发明的化合物或其盐。药学上可接受的载体优选是这样的载体，其在与活性成分的有效活性一致的浓度下对患者相对无毒且无害，使得由所述载体引起的任何副作用不会破坏所述活性成分的有益作用。化合物的药学上有效量优选是对受治疗的特定病状产生结果或者产生影响的量。可使用包括速释、缓释和定时释放制剂的任何有效的常规剂量单位形式，将本发明的化合物与本领域众所周知的药学上可接受的载体一起以如下方式给药：口服、肠胃外、局部、经鼻、经眼 (ophthalmically)、经眼 (optically)、舌下、直肠、阴道等。

[0292] 对于口服给药，可将所述化合物配制成固体或液体制剂，诸如胶囊剂、丸剂、片剂、糖锭剂 (troche)、锭剂 (lozenge)、熔体 (melt)、粉剂、溶液剂、悬浮剂或乳剂，并且可根据本领域已知的用于制备药物组合物的方法来制备。固体单位剂型可为胶囊剂，其可为普通的硬壳明胶型或软壳明胶型，其含有例如表面活性剂、润滑剂和惰性填充剂，诸如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉。

[0293] 在另一个实施方案中,本发明的化合物可以用常规片剂基质诸如乳糖、蔗糖和玉米淀粉与如下组分组合制片:粘合剂,诸如阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;给予后预期辅助片剂崩解和溶出的崩解剂,诸如马铃薯淀粉、藻酸、玉米淀粉和瓜尔胶、黄耆胶、阿拉伯胶;预期改善片剂颗粒流动和防止片剂材料与片剂模具和冲床表面粘附的润滑剂,例如滑石、硬脂酸或硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌;预期增强片剂的美学品质和使它们更容易被患者接受的染料、着色剂和调味剂,诸如薄荷、冬青油或樱桃香精。用于口服液体剂型的合适的赋形剂包括磷酸二钙和稀释剂诸如水和醇,例如乙醇、苯甲醇和聚乙二醇,加入或不加入药学上可接受的表面活性剂、助悬剂或乳化剂。各种其它材料可以作为包衣存在或以其它方式修饰剂量单位的物理形式。例如,可以用虫胶、糖或二者将片剂、丸剂或胶囊剂包衣。

[0294] 可分散粉末和颗粒适于制备含水悬浮剂。它们提供活性成分和分散剂或湿润剂、助悬剂和一种或多种防腐剂的混合物。合适的分散剂或湿润剂和助悬剂的实例为上面已经提及的那些。也可存在另外的赋形剂,例如上述那些甜味剂、调味剂和着色剂。

[0295] 本发明的药物组合物也可以是水包油乳液形式。油相可以是植物油,诸如液体石蜡或植物油的混合物。合适的乳化剂可以是(1)天然存在的树胶,诸如阿拉伯胶和黄耆胶,(2)天然存在的磷脂,诸如大豆和卵磷脂,(3)由脂肪酸和己糖醇酐衍生的酯或偏酯,例如失水山梨糖醇单油酸酯,(4)所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。乳液也可以含有甜味剂和调味剂。

[0296] 可以通过将活性成分悬浮于植物油诸如例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油或矿物油诸如液体石蜡中来配制油性悬浮剂。油性悬浮剂可含有增稠剂,诸如例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。悬浮剂也可含有一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯;一种或多种着色剂;一种或多种调味剂;和一种或多种甜味剂诸如蔗糖或糖精。

[0297] 可以用甜味剂,诸如例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖来配制糖浆剂和酏剂。此类制剂也可含有缓和剂(demulcent)和防腐剂,诸如尼泊金甲酯和尼泊金丙酯,以及调味剂和着色剂。

[0298] 本发明的化合物也可以肠胃外,即皮下、静脉内、眼内、滑膜内、肌内或腹膜间给药,以优选在生理上可接受的稀释剂和药物载体中的化合物的可注射剂量,药物载体可以是无菌液体或液体的混合物,诸如水、盐水、右旋糖水溶液和相关糖溶液,醇诸如乙醇、异丙醇或十六醇,二醇诸如丙二醇或聚乙二醇,甘油缩酮诸如2,2-二甲基-1,1-二氧杂环戊烷-4-甲醇,醚诸如聚(乙二醇)400、油、脂肪酸、脂肪酸酯或脂肪酸甘油酯或乙酰化脂肪酸甘油酯,加入或不加入药学上可接受的表面活性剂诸如皂或洗涤剂,助悬剂诸如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素,或乳化剂和其它药物助剂。

[0299] 可用于本发明的肠胃外制剂的示例性油为石油、动物、植物或合成来源的那些油,例如花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油、矿脂和矿物油。合适的脂肪酸包括油酸、硬脂酸、异硬脂酸和肉豆蔻酸。合适的脂肪酸酯为例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。合适的皂包括脂肪酸的碱金属盐、铵盐和三乙醇胺盐,且合适的洗涤剂包括阳离子洗涤剂,例如二甲基二烷基卤化铵、烷基卤化吡啶鎓和烷基胺乙酸盐;阴离子洗涤剂,例如烷基、芳基和烯烃的磺酸盐,烷基、烯炔、醚和甘油单酯的硫酸酯盐,和磺基琥珀酸酯盐;非离子洗涤剂,例如脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇酰胺,和聚(氧乙烯-氧丙烯)或环氧乙烷或环氧丙烷共聚物;和两性洗涤剂,例如 $\beta$ -氨基丙酸烷基酯和2-烷基咪唑啉季铵盐以及混合物。



[0300] 本发明的肠胃外组合物通常在溶液中含有约0.5重量%至约25重量%的活性成分。也可以有利地使用防腐剂和缓冲剂。为使注射部位的刺激最小化或将其消除,此类组合物可含有优选具有约12至约17的亲水-亲油平衡值(HLB)的非离子表面活性剂。此类制剂中的表面活性剂的量优选为约5重量%至约15重量%。表面活性剂可以是具有以上HLB的单一组分,或可以是具有所需HLB的两种或更多种组分的混合物。

[0301] 用于肠胃外制剂的示例性表面活性剂是聚乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯类表面活性剂,例如失水山梨糖醇单油酸酯,和环氧乙烷与疏水性基质的高分子量加合物,由环氧丙烷和丙二醇缩合形成。

[0302] 药物组合物可以是无菌可注射含水悬浮液形式。此类悬浮液可以根据已知方法,使用以下来配制:合适的分散剂或湿润剂和助悬剂,诸如例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基-纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或湿润剂,其可以为天然存在的磷脂诸如卵磷脂、环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物例如十七乙氧基鲸蜡醇(heptadecaoxyethyleneoxyctanol)、环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物诸如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯、或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。

[0303] 无菌可注射制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液。可以使用的稀释剂和溶剂是例如水、林格氏液、等渗氯化钠溶液和等渗葡萄糖溶液。此外,可方便地使用无菌非挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何非刺激性非挥发油,包括合成甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸诸如油酸可用于制备注射剂。

[0304] 本发明的组合物也可以以栓剂形式给予以用于药物的直肠给药。这些组合物可以通过将药物与在常温下为固体但在直肠温度下为液体且因而在直肠中熔化以释放药物的合适的非刺激性赋形剂混合来制备。此类材料为例如可可脂和聚乙二醇。

[0305] 本发明的方法中使用的另一种制剂利用透皮递送装置(“贴剂”)。此类透皮贴剂可用于提供受控量的本发明化合物的连续或非连续输入。用于递送药剂的透皮贴剂的构造和用途是本领域众所周知的(参见例如1991年6月11日公开的美国专利号5,023,252,其通过引用并入本文)。可将此类贴剂构造成用于连续地、脉动式或按需递送药剂。

[0306] 用于肠胃外给药的控释制剂包括本领域已知的脂质体、聚合物微球和聚合物凝胶制剂。

[0307] 可能需要或必须经由机械递送装置将所述药物组合物递送至患者。用于递送药剂的机械递送装置的构造和用途是本领域众所周知的。例如将药物直接给药至脑的直接技术通常涉及将药物递送导管置入患者的脑室系统以绕过血脑屏障。用于将药剂运输至身体的特定解剖学区域的一种此类可植入递送系统描述于1991年4月30日公开的美国专利号5,011,472。

[0308] 如果必要或需要,本发明的组合物还可含有通常被称作载体或稀释剂的其它常规的药学上可接受的混配成分。可使用将此类组合物制备成适合的剂型的常规程序。

[0309] 此类成分和程序包括描述于如下参考文献中的那些,其各自通过引用并入本文:Powell, M.F. 等人,“Compendium of Excipients for Parenteral Formulations” PDA

Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349;和Nema, S. 等人, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171。

[0310] 适当时可以用于配制组合物以用于其预定给药途径的常用药物成分包括:

酸化剂(实例包括但不限于乙酸、柠檬酸、富马酸、盐酸、硝酸);

碱化剂(实例包括但不限于氨水溶液、碳酸铵、二乙醇胺、一乙醇胺、氢氧化钾、硼酸钠、碳酸钠、氢氧化钠、三乙醇胺(triethanolamine)、三乙醇胺(trolamine));

吸附剂(实例包括但不限于粉状纤维素和活性炭);

气雾剂抛射剂(实例包括但不限于二氧化碳、CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>、F<sub>2</sub>ClC-CClF<sub>2</sub>和CClF<sub>3</sub>);

空气置换剂(实例包括但不限于氮气和氩气);

抗真菌防腐剂(实例包括但不限于苯甲酸、尼泊金丁酯、尼泊金乙酯、尼泊金甲酯、尼泊金丙酯、苯甲酸钠);

抗微生物防腐剂(实例包括但不限于苯扎氯铵、苜索氯铵、苯甲醇、西吡氯铵、氯丁醇、苯酚、苯乙醇、硝酸苯汞和硫柳汞);

抗氧化剂(实例包括但不限于抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、次磷酸、单硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛合次硫酸氢钠、焦亚硫酸钠);

粘合材料(实例包括但不限于嵌段聚合物、天然和合成橡胶、聚丙烯酸酯、聚氨酯、硅酮、聚硅氧烷和苯乙烯-丁二烯共聚物);

缓冲剂(实例包括但不限于偏磷酸钾、磷酸二钾、乙酸钠、无水柠檬酸钠和柠檬酸钠二水合物);

载体(实例包括但不限于阿拉伯胶糖浆、芳香糖浆、芳香酞剂、樱桃糖浆、可可糖浆、柑桔糖浆、糖浆、玉米油、矿物油、花生油、芝麻油、抑菌的氯化钠注射液和抑菌的注射用水);

螯合剂(实例包括但不限于依地酸二钠和依地酸);

着色剂(实例包括但不限于FD&C Red No. 3、FD&C Red No. 20、FD&C Yellow No. 6、FD&C Blue No. 2、D&C Green No. 5、D&C Orange No. 5、D&C Red No. 8、焦糖和氧化铁红);

澄清剂(实例包括但不限于膨润土);

乳化剂(实例包括但不限于阿拉伯胶、聚西托醇(cetomacrogol)、鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、卵磷脂、失水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯50单硬脂酸酯);

包囊剂(实例包括但不限于明胶和邻苯二甲酸乙酸纤维素);

香料(实例包括但不限于茴香油、肉桂油、可可、薄荷醇、橙油、薄荷油和香草醛);

保湿剂(实例包括但不限于甘油、丙二醇和山梨糖醇);

研磨剂(实例包括但不限于矿物油和甘油);

油类(实例包括但不限于花生油(arachis oil)、矿物油、橄榄油、花生油(peanut oil)、芝麻油和植物油);

软膏基质(实例包括但不限于羊毛脂、亲水性软膏、聚乙二醇软膏、矿脂、亲水性矿脂、白色软膏、黄色软膏和玫瑰水软膏)；

渗透促进剂(透皮递送)(实例包括但不限于单羟基或多羟基醇、一价或多价醇、饱和或不饱和脂肪醇、饱和或不饱和脂肪酸酯、饱和或不饱和二羧酸、精油、磷脂酰衍生物、脑磷脂、萜烯、酰胺、醚、酮和脲)；

增塑剂(实例包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯和甘油)；

溶剂(实例包括但不限于乙醇、玉米油、棉籽油、甘油、异丙醇、矿物油、油酸、花生油、纯净水、注射用水、无菌注射用水和无菌冲洗用水)；

硬化剂(实例包括但不限于鲸蜡醇、十六烷基酯蜡、微晶蜡、石蜡、硬脂醇、白蜡和黄蜡)；

栓剂基质(实例包括但不限于可可脂和聚乙二醇(混合物))；

表面活性剂(实例包括但不限于苯扎氯铵、壬苯醇醚10、辛苯昔醇9(octoxynol 9)、聚山梨酯80、十二烷基硫酸钠和失水山梨糖醇单棕榈酸酯)；

助悬剂(实例包括但不限于琼脂、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、高岭土、甲基纤维素、黄耆胶和硅酸镁铝(veegum))；

甜味剂(实例包括但不限于阿司帕坦、右旋糖、甘油、甘露醇、丙二醇、糖精钠、山梨糖醇和蔗糖)；

片剂抗粘附剂(实例包括但不限于硬脂酸镁和滑石)；

片剂粘合剂(实例包括但不限于阿拉伯胶、藻酸、羧甲基纤维素钠、可压缩糖、乙基纤维素、明胶、液体葡萄糖、甲基纤维素、非交联聚乙烯吡咯烷酮和预胶化淀粉)；

片剂和胶囊剂稀释剂(实例包括但不限于磷酸氢钙、高岭土、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、粉状纤维素、沉淀碳酸钙、碳酸钠、磷酸钠、山梨糖醇和淀粉)；

片剂包衣剂(实例包括但不限于液体葡萄糖、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素和虫胶)；

直接压片赋形剂(实例包括但不限于磷酸氢钙)；

片剂崩解剂(实例包括但不限于藻酸、羧甲基纤维素钙、微晶纤维素、聚克立林钾(polacrillin potassium)、交联聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠、淀粉羟乙酸钠和淀粉)；

片剂助流剂(实例包括但不限于胶体二氧化硅、玉米淀粉和滑石)；

片剂润滑剂(实例包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、硬脂酸和硬脂酸锌)；

片剂/胶囊剂遮光剂(实例包括但不限于二氧化钛)；

片剂抛光剂(实例包括但不限于巴西棕榈蜡和白蜡)；

增稠剂(实例包括但不限于蜂蜡、鲸蜡醇和石蜡)；

张度剂(实例包括但不限于右旋糖和氯化钠)；

增粘剂(实例包括但不限于藻酸、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠和黄耆胶)；和

湿润剂(实例包括但不限于十七烯氧基鲸蜡醇、卵磷脂、山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯和聚氧乙烯硬脂酸酯)。

[0311] 本发明的药物组合物可举例如下：

无菌IV溶液剂：可使用无菌注射用水制备本发明的期望化合物的5 mg/mL溶液，可视需

要调节pH。用无菌5%右旋糖将所述溶液稀释至1-2 mg/mL用于给药,并且在约60分钟内以IV输注的形式给药。

[0312] 用于IV给药的冻干粉:可用(i) 100-1000mg的冻干粉形式的本发明的期望化合物,(ii) 32-327mg/mL柠檬酸钠,和(iii) 300-3000mg Dextran 40制备无菌制剂。用无菌注射用盐水或5%右旋糖将该制剂重构至10-20 mg/mL的浓度,然后用盐水或5%右旋糖进一步稀释至0.2-0.4mg/mL,并且IV推注或IV输注(在15-60分钟内)给药。

[0313] 肌内悬浮剂:可制备以下溶液剂或悬浮剂用于肌内注射:

50mg/ml期望的水不溶性的本发明的化合物

5mg/ml羧甲基纤维素钠

4mg/ml TWEEN 80

9mg/ml氯化钠

9mg/ml苯甲醇。

[0314] 硬壳胶囊剂:通过各自用100mg粉状活性成分、150mg乳糖、50mg纤维素和6mg硬脂酸镁填充标准的两片式硬明胶胶囊来制备大量的单位胶囊剂。

[0315] 软明胶胶囊剂:制备活性成分在可消化的油(诸如大豆油、棉籽油或橄榄油)中的混合物并且通过容积式泵注入熔化的明胶中以形成含有100mg活性成分的软明胶胶囊。将胶囊洗涤并干燥。可将所述活性成分溶解于聚乙二醇、甘油和山梨糖醇的混合物中以制备水混溶性药物混合物。

[0316] 片剂:通过常规程序制备大量片剂,使得剂量单位为100mg活性成分、0.2mg胶体二氧化硅、5mg硬脂酸镁、275mg微晶纤维素、11mg淀粉和98.8mg乳糖。可采用适当的水性和非水性包衣以增加适口性、改善优雅性(elegance)和稳定性或延迟吸收。

[0317] 速释片剂/胶囊剂:这些是通过常规方法和新颖方法制备的固体口服剂型。将这些单位口服,而不用水进行药物的即刻溶出和递送。将活性成分混合在含有成分诸如糖、明胶、果胶和甜味剂的液体中。通过冷冻干燥和固态萃取技术使这些液体固化成固体片剂或囊片。可将药物化合物与粘弹性和热塑性的糖和聚合物或泡腾组分一起压缩以制备旨在不需要水的情况下速释的多孔基质。

[0318] 治疗方法

本文提供的化合物和组合物可用作Wnt途径的一个或多个成员(包括一种或多种Wnt蛋白)的抑制剂,且因此可用于治疗涉及异常Wnt信号传导的多种病症和疾病,诸如癌症和与异常血管生成、细胞增殖和细胞周期相关的其它疾病。因此,本文提供的化合物和组合物可用于治疗癌症,减少或抑制血管生成,减少或抑制细胞增殖且校正因Wnt信号传导组分中的突变引起的遗传病症。可以用本文提供的化合物和组合物治疗的疾病的非限制性实例包括各种癌症、糖尿病视网膜病变、新生血管性青光眼、类风湿性关节炎、银屑病、霉菌和病毒感染、骨软骨发育不良、阿尔兹海默病、骨关节炎、结肠息肉病、骨质疏松症假神经胶质瘤综合征、家族性渗出性玻璃体视网膜病变、视网膜血管生成、早期冠心病、先天性四肢切断综合征、苗勒管退化和雄性化、SERKAL综合征、2型糖尿病、福尔曼综合征、A1-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel短肢畸形综合征、牙齿-指甲-皮肤发育不良、肥胖症、裂手/裂足畸形、尾侧重复综合征、牙齿发育不全、肾母细胞瘤、骨骼发育不良、局灶性真皮发育不全、常染色体隐性无甲症、神经管缺陷、 $\alpha$ -地中海贫血(ATRX)综合征、脆性X染色体综合征、ICF综

合征、Angelman综合征、Prader-Willi综合征、Beckwith-Wiedemann综合征和Rett综合征。

[0319] 因此,根据另一个方面,本发明涵盖如本文所述和定义的通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物或盐,特别是其药学上可接受的盐,或者它们的混合物,其用于治疗或预防上述疾病。

[0320] 因此,本发明的另一个特定方面是上述通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物或盐,特别是其药学上可接受的盐,或者它们的混合物用于预防或治疗疾病的用途。

[0321] 因此,本发明的另一个特定方面是上述通式(I)的化合物用于制备治疗或预防疾病的药物组合物的用途。

[0322] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的相对无毒的无机或者有机酸加成盐。例如参见S. M. Berge等人“Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。

[0323] 本发明的化合物的合适的药学上可接受的盐可以是例如在链中或者在环中携带氮原子的本发明化合物(其是足够碱性的)的酸加成盐,诸如与无机酸的酸加成盐,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、酸式硫酸(bisulfuric acid)、磷酸或者硝酸;或者与有机酸的酸加成盐,所述有机酸诸如甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)-苯甲酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊烷丙酸、二葡萄糖酸(digluconic acid)、3-羟基-2-萘甲酸、烟酸、扑酸、果胶酯酸(pectinic acid)、过硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、2-羟基乙磺酸、衣康酸、氨基磺酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、己二酸、藻酸、马来酸、富马酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗坏血酸、葡庚糖酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸、半硫酸(hemisulfuric acid)或硫氰酸。

[0324] 进一步,足够酸性的本发明的化合物的另一合适的药学上可接受的盐是碱金属盐,例如钠盐或者钾盐;碱土金属盐,例如钙盐或者镁盐;铵盐;或者与提供生理上可接受的阳离子的有机碱的盐,例如与N-甲基-葡萄糖胺、二甲基-葡萄糖胺、乙基-葡萄糖胺、赖氨酸、二环己胺、1,6-己二胺、乙醇胺、氨基葡萄糖、肌氨酸、丝氨酸、三-羟基-甲基-氨基甲烷、氨基丙二醇、sovak碱、1-氨基-2,3,4-丁三醇的盐。此外,碱性含氮基团可以被此类试剂季铵化:如低级烷基卤化物,诸如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物;硫酸二烷基酯,如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯和硫酸二丁酯和硫酸二戊酯;长链卤化物,诸如癸基、十二烷基、十四烷基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物;芳烷基卤化物,如苯甲基和苯乙基的溴化物等。

[0325] 本领域技术人员将进一步认识到,可以经由许多已知方法中的任一种,通过使所述化合物与适当的无机或者有机酸反应来制备请求保护的化合物的酸加成盐。或者,经由多种已知方法,通过使本发明化合物与适当的碱反应来制备本发明的酸性化合物的碱金属盐和碱土金属盐。

[0326] 治疗过度增殖性病征的方法

本发明涉及使用本发明的化合物及其组合物治疗哺乳动物的过度增殖性病征的方法。可利用化合物来抑制、阻断、降低、减少(等等)细胞增殖和/或细胞分裂和/或引起凋亡。该方法包括向有需要的哺乳动物包括人给药有效治疗所述病征的量的本发明的化合物或其

药理学上可接受的盐、异构体、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂化物或酯等。过度增殖性病征包括但不限于银屑病、瘢痕疙瘩和其它影响皮肤的增生、良性前列腺增生(BPH)、实体瘤诸如乳腺癌、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头颈癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌以及它们的远端转移。那些病症还包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。

[0327] 乳腺癌的实例包括但不限于浸润性导管癌、浸润性小叶癌、原位导管癌和原位小叶癌。

[0328] 呼吸道癌的实例包括但不限于小细胞肺癌和非小细胞肺癌以及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。

[0329] 脑癌的实例包括但不限于脑干和下丘脑胶质瘤、小脑和大脑星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、室管膜瘤以及神经外胚层和松果体瘤。

[0330] 雄性生殖器官肿瘤包括但不限于前列腺癌和睾丸癌。雌性生殖器官肿瘤包括但不限于子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌和外阴癌以及子宫肉瘤。

[0331] 消化道肿瘤包括但不限于肛门癌、结肠癌、结直肠癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、胰腺癌、直肠癌、小肠癌和唾液腺癌。

[0332] 泌尿道肿瘤包括但不限于膀胱癌、阴茎癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿道癌以及人乳头状肾癌。

[0333] 眼癌包括但不限于眼内黑素瘤和视网膜母细胞瘤。

[0334] 肝癌的实例包括但不限于肝细胞癌(具有或不具有纤维板层状变体(fibrolamellar variant)的肝细胞癌)、胆管癌(肝内胆管癌)和混合型肝细胞胆管癌。

[0335] 皮肤癌包括但不限于鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、恶性黑素瘤、Merkel细胞皮肤癌和非黑素瘤皮肤癌。

[0336] 头颈癌包括但不限于喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌和口腔癌以及鳞状上皮细胞癌。淋巴瘤包括但不限于AIDS相关淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、霍奇金病和中枢神经系统淋巴瘤。

[0337] 肉瘤包括但不限于软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤和横纹肌肉瘤。

[0338] 白血病包括但不限于急性髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞白血病和毛细胞白血病。

[0339] 这些病症已在人类中得到良好的表征,但是还以相似的病因学存在于其它哺乳动物中,并且可通过给药本发明的药物组合物进行治疗。

[0340] 本文件通篇提及的术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”常规使用,例如为了抵抗、减轻、减少、缓解、改善疾病或病症诸如癌的状态等目的来管理或护理个体。

[0341] 剂量和给药

基于已知用来评价可用于治疗过度增殖性病征和血管生成病症的化合物的标准实验室技术,通过标准毒性试验和通过用于确定对哺乳动物中上述病状的治疗的标准药理学试验,并且通过将把这些结果与用于治疗这些病状的已知药物的结果进行比较,可以容易地确定用于治疗每种期望适应症的本发明的化合物的有效剂量。在这些病状之一的治疗中待给予的活性成分的量可以根据如下考量而在很大程度上变化:使用的具体化合物和剂量单位、给药模式、疗程、受治疗患者的年龄和性别、以及治疗病状的性质和程度。

[0342] 待给药的活性成分的总量通常为约0.001mg/kg-约200mg/kg体重/天,并且优选约0.01mg/kg-约20mg/kg体重/天。临床上有用的给药方案为每日一次至三次的给药至每四周一次的给药。此外,“停药期”(其中不给予患者药物达一段时间)对于药理学效应和耐受性之间的整体平衡可能是有利的。单位剂量可含有约0.5mg-约1500mg活性成分,并且可每日一次或多次地给药,或者少于每日一次地给药。通过包括静脉内、肌内、皮下和肠胃外注射的注射以及使用输注技术给药的平均每日剂量优选为0.01-200 mg/kg总体重。平均每日直肠给药方案优选为0.01-200mg/kg 总体重。平均每日阴道给药方案优选为0.01-200mg/kg 总体重。平均每日局部给药方案优选为每日一次至四次给药0.1-200mg。透皮浓度优选为维持0.01-200mg/kg的每日剂量所需要的浓度。平均每日吸入给药方案优选为0.01-100mg/kg 总体重。

[0343] 当然每一名患者的具体的起始和持续给药方案会根据以下因素而变化:临床诊断医生所确定的病状的性质和严重度、所使用的具体化合物的活性、患者的年龄和整体状况、给药时间、给药途径、药物的排泄速率、药物组合等。本发明的化合物或其药学上可接受的盐或酯或组合物的所需治疗方式和剂量可由本领域技术人员利用常规的治疗试验来确定。

[0344] 优选地,所述方法的疾病是血液肿瘤、实体瘤和/或它们的转移。

[0345] 本发明的化合物尤其可用于治疗和防止(即预防)肿瘤生长和转移,特别是在接受或未接受肿瘤生长的预治疗的所有适应症和阶段的实体瘤中。

[0346] 具体的药理学性质或药物性质的测试方法是本领域技术人员众所周知的。

[0347] 本文描述的实施例测试实验用于例举本发明并且本发明不限于所提供的实施例。

[0348] 组合疗法

在本发明中,如本领域技术人员已知使用术语“组合”,并且可以以固定组合、非固定组合或者套装药盒(kit-of-parts)的形式存在。

[0349] 在本发明中,如本领域技术人员已知使用“固定组合”,并且定义为这样的组合,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分一起存在于一个单位剂量中或单一实体中。“固定组合”的一个实例是药物组合物,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于同时给药的混合物中,诸如制剂中。“固定组合”的另一个实例是药物组合,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于一个单位中,而不是在混合物中。

[0350] 在本发明中,如本领域技术人员已知使用非固定组合或者“套装药盒”,并且定义为这样的组合,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于多于一个单位中。非固定组合或者套装药盒的一个实例是这样的组合,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分分开存在。非固定组合或者套装药盒的组分可以分开、相继、同时、并行或者按时间顺序错开给药。

[0351] 本发明的化合物可以以单独的药剂或与一种或者多种其它药剂的组合的形式给药,其中所述组合不引起不可接受的副作用。本发明也涉及此类组合。例如,本发明的化合物可以与已知的化疗剂或抗癌剂(例如抗过度增殖或其它适应症药剂等)组合,以及与它们的混合物和组合进行组合。其它适应症药剂包括但不限于抗血管生成剂、有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢药、DNA-嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂或者抗激素。

[0352] 术语“(化疗)抗癌剂”包括但不限于<sup>131</sup>I-chTNT、阿巴瑞克、阿比特龙、阿柔比星、

阿地白介素、阿仑珠单抗、阿利维A酸、六甲蜜胺、氨鲁米特、氨柔比星、安吡啶、阿那曲唑、arglabin、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷、巴利昔单抗、BAY 80-6946、BAY 1000394、贝洛替康、苯达莫司汀、贝伐珠单抗、贝沙罗汀、比卡鲁胺、比生群、博来霉素、硼替佐米、布舍瑞林、白消安、卡巴他赛、亚叶酸钙、左亚叶酸钙、卡培他滨、卡铂、卡莫氟、卡莫司汀、卡妥索单抗、塞来昔布、西莫白介素、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、氯地孕酮、氮芥、顺铂、克拉立滨、氯屈膦酸、氯法拉滨、crisantaspase、环磷酰胺、环丙特龙、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、达促红素 $\alpha$ 、达沙替尼、柔红霉素、地西他滨、地加瑞克、地尼白介素、地舒单抗、地洛瑞林、二溴螺氯铵、多西他赛、去氧氟尿苷、多柔比星、多柔比星+雌酮、依库珠单抗、依屈洛单抗、依利醋铵、艾曲泊帕、内皮抑素、依诺他滨、表柔比星、环硫雄醇、阿法依泊汀、倍他依泊汀、艾铂、艾立布林、厄洛替尼、雌二醇、雌莫司汀、依托泊甙、依维莫司、依西美坦、法倔唑、非格司亭、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、福美坦、福莫司汀、氟维司群、硝酸镓、加尼瑞克、吉非替尼、吉西他滨、吉妥珠单抗、glutoxim、戈舍瑞林、二盐酸组胺、组氨瑞林、羟基脲、I-125种子(I-125 seeds)、伊班膦酸、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、咪唑莫德、英丙舒凡、干扰素 $\alpha$ 、干扰素 $\beta$ 、干扰素 $\gamma$ 、伊匹木单抗、伊立替康、伊沙匹隆、兰瑞肽、拉帕替尼、来那度胺、来格司亭、香菇多糖、来曲唑、亮丙瑞林、左旋咪唑、利舒脲、洛铂、洛莫司汀、氯尼达明、马索罗酚、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、美雄烷、巯嘌呤、甲氨蝶呤、甲氧沙林、氨基酮戊酸甲酯、甲睾酮、米法莫肽、米替福新、米立铂、二溴甘露醇、米托胍脲、二溴卫矛醇、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、奈达铂、奈拉滨、尼洛替尼、尼鲁米特、尼妥珠单抗、尼莫司汀、尼曲吡啶、奥法木单抗、奥美拉唑、奥普瑞白介素、奥沙利铂、p53基因治疗剂、紫杉醇、帕利夫明、钯-103种子(palladium-103 seed)、帕米磷酸、帕木单抗、帕唑帕尼、培门冬酶、PEG-倍他依泊汀(甲氧基PEG-倍他依泊汀)、聚乙二醇化非格司亭、聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b、培美曲塞、喷他佐辛、喷司他丁、培洛霉素、培磷酰胺、毕西巴尼、吡柔比星、普乐沙福、普卡霉素、聚氨基葡萄糖、聚磷酸雌二醇、多糖-k、吡吩姆钠、普拉曲沙、泼尼莫司汀、丙卡巴肼、喹高利特、氯化镭223(radium-223 chloride)、雷洛昔芬、雷替曲塞、雷莫司汀、雷佐生、refametinib、瑞戈非尼、利塞膦酸、利妥昔单抗、罗米地新、罗米司亭、沙格司亭、sipuleucel-T、西佐喃、索布佐生、甘氨双唑钠、索拉非尼、链佐星、舒尼替尼、他拉泊芬、他米巴罗汀、他莫昔芬、他索纳明、替西白介素、替加氟、替加氟+吉美拉西+奥替拉西、替莫泊芬、替莫唑胺、坦罗莫司、替尼泊甙、睾酮、替曲膦、沙立度胺、塞替派、胸腺法新、硫鸟嘌呤、托珠单抗、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲贝替定、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、维甲酸、曲洛司坦、曲普瑞林、曲磷胺、色氨酸、乌苯美司、戊柔比星、凡他尼布、伐普肽、vemurafenib、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞滨、伏林司他、伏罗唑、钇-90玻璃微球、净司他丁、净司他丁酯、唑来膦酸、佐柔比星。

[0353] 通常,将细胞毒性剂和/或细胞抑制剂与本发明的化合物或组合物组合使用会起到以下作用:

- (1) 与给予单独任一种药剂相比在减少肿瘤生长或者甚至消除肿瘤方面产生更好的功效,
- (2) 提供更少量的所给予的化疗剂的给药,
- (3) 提供化疗治疗,其被患者良好地耐受并且有害药理学并发症比在单一药剂化疗和某些其它组合疗法中所观察到的少,



- (4) 允许治疗范围更广的哺乳动物(特别是人)的不同癌症类型,
- (5) 提供受治疗患者中更高的响应率,
- (6) 与标准的化疗治疗相比提供受治疗患者中更长的存活时间,
- (7) 提供更长的肿瘤进展时间,和/或
- (8) 与其它癌症药剂组合产生拮抗效应的已知情况相比,得到至少与单独使用的药剂一样好的功效和耐受性结果。

#### [0354] 生物测定

在所选的生物测定中一次或者多次地测试实施例。当测试多于一次时,以平均值或者中值的形式报告数据,其中

- 平均值,也称为算术平均值,表示所得值的和除以测试次数,并且
- 中值表示当以升序或降序排列时数值组的中间的数。如果在数据集中数值的数目为单数,中值为中间的值。如果在数据集中数值的数目为偶数,中值为两个中间的值的算术平均数。

[0355] 一次或者多次合成实施例。当多于一次合成时,来自生物测定的数据表示通过使用得自一个或者多个合成批次的测试的数据集而计算的平均值或者中值。

#### [0356] 所选化合物对Wnt信号传导级联的抑制活性的测量

为了发现并表征抑制组成型活性结肠直肠癌细胞(CRC)Wnt途径的小分子,采用细胞报道测定。相应的测定细胞通过用Super TopFlash载体转染结肠直肠癌细胞系HCT116(ATCC,#CCL-247)来产生(Morin, Science 275, 1997, 1787-1790; Molenaar 等人, Cell 86 (3), 1996, 391-399)。在37°C和5% CO<sub>2</sub>下,在补充2mM谷氨酰胺、20mM HEPES、1.4mM丙酮酸、0.15%碳酸氢钠和10%胎牛血清(GIBCO,#10270)的DMEM/F-12(Life Technologies, #11320-074)中培养HCT116细胞系,该癌细胞系是病理生理学相关的,因为其在β-连环蛋白基因中携带S45位置的缺失,导致组成型活性Wnt信号传导。通过用pcDNA3共转染且用1mg/ml G418选择稳定转染的细胞来产生稳定转染株。

[0357] 在平行方法中,将HCT116细胞用FOP对照载体和pcDNA3共转染。FOP载体与TOP构建体相同,但其含有随机的非功能性序列代替功能性TCF元件。对于该转染,同样产生稳定转染的细胞系。

[0358] 在该测定的准备中,在之前24小时,将两种细胞系以384微量滴定板(MTP)中每孔10000个细胞铺板于30μL生长培养基中。在将两种(TOP和FOP)HCT116报道细胞系与在含2mM Ca<sup>2+</sup>和0.01% BSA的CAFTY缓冲液(130 mM NaCl、5 mM KCl、20 mM HEPES、1 mM MgCl<sub>2</sub>、5 mM NaHCO<sub>3</sub>(pH 7.4))中以3.16倍稀释从50μM分步稀释至15nM的化合物连续稀释液平行孵育之后,测定小分子对突变的Wnt途径的选择性抑制活性。因此,在100% DMSO中连续预先稀释所述化合物且之后另外50倍稀释于CAFTY化合物稀释缓冲液(如上述)中。从该稀释液中将10μL添加至30μL生长培养基中的细胞中,且在37°C和5% CO<sub>2</sub>下孵育36小时。之后,将相等体积的荧光素酶测定缓冲液(荧光素酶底物缓冲液(20mM Tricine、2.67 mM MgSO<sub>4</sub>、0.1mM EDTA、4mM DTT、270μM辅酶A、470μM荧光素、530μM ATP,pH用足够体积的5M NaOH调节至pH 7.8)与Triton缓冲液(30mL Triton X-100、115mL甘油、308mg二硫苏糖醇、4.45g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O、3.03 g TRIS HCl,加11 H<sub>2</sub>O,pH 7.8)的1:1混合物)添加至细胞上的化合物溶液中,以在光度计中测定荧光素酶的表达作为Wnt信号传导活性的量度。

[0359] 为了确定化合物对WT Wnt信号传导途径的抑制活性,将Super TopFlash载体与FOP载体分别与pcDNA3共转染至HEK293中且通过抗生素选择来分离稳定转染的HEK293细胞。在化合物测试的准备中,通过在37°C和5% CO<sub>2</sub>下用不同浓度的人重组Wnt-3a (R&D, # 5036-WN-010) 刺激测定细胞16小时,随后在测试当天,如上所述进行后续荧光素酶测量以确定HEK293 TOP细胞系的Wnt-3a EC<sub>50</sub>,由此记录Wnt依赖性荧光素酶表达的剂量反应曲线。由此使用介于2500与5ng/ml (按两倍稀释步骤) 之间的重组人Wnt-3a。为了确定化合物对WT Wnt途径的抑制活性,如上文关于组成型活性Wnt途径所描述对其进行制备和稀释,且将其与EC<sub>50</sub>浓度的Wnt-3a在37°C和5% CO<sub>2</sub>下分别在HEK293 TOP和对照HEK293 FOP细胞上共孵育16小时。荧光素酶表达的测量如关于组成型活性Wnt测定所述进行。

表2

实施例编号	HCT116 TOPFlash IC <sub>50</sub> [mol/L]	HCT116 FOPFlash IC <sub>50</sub> [mol/L]
1	2.48E-8	≥ 5.00E-5
2	1.62E-7	≥ 5.00E-5
3	9.92E-8	≥ 5.00E-5
4	1.75E-8	≥ 5.00E-5
5	2.05E-7	≥ 5.00E-5
6	8.34E-7	≥ 5.00E-5
7	2.00E-8	≥ 5.00E-5
8	1.25E-7	≥ 5.00E-5
9	2.97E-8	≥ 5.00E-5
10	6.92E-8	≥ 5.00E-5
11	1.30E-8	≥ 5.00E-5
12	1.20E-7	≥ 5.00E-5
13	6.72E-8	≥ 5.00E-5
14	5.40E-8	≥ 5.00E-5
15	6.36E-7	≥ 5.00E-5
16	4.33E-8	≥ 5.00E-5
17	4.18E-7	≥ 5.00E-5
18	1.60E-8	2.00E-5
19	3.25E-7	≥ 5.00E-5
20	1.44E-8	≥ 5.00E-5
21	1.68E-8	1.10E-5
22	1.70E-8	3.80E-5
23	2.97E-8	4.60E-5
24	3.55E-8	≥ 5.00E-5
25	4.62E-6	2.31E-5
26	5.80E-8	≥ 5.00E-5
27	1.67E-5	≥ 5.00E-5
28	6.40E-8	≥ 5.00E-5
29	1.67E-5	≥ 5.00E-5
30	8.20E-8	≥ 5.00E-5
31	8.85E-8	2.68E-5
32	1.67E-5	4.00E-5
33	1.15E-7	3.15E-5
34	1.26E-5	≥ 5.00E-5
35	1.16E-7	≥ 5.77E-6
36	1.20E-7	≥ 5.00E-5
37	2.23E-7	≥ 5.00E-5
38	1.23E-7	≥ 5.00E-5
39	2.25E-7	2.49E-5
40	1.53E-7	≥ 5.00E-5

实施例编号	HCT116 TOPFlash IC <sub>50</sub> [mol/L]	HCT116 FOPFlash IC <sub>50</sub> [mol/L]
41	2.25E-7	≥ 5.00E-5
42	1.20E-7	≥ 5.00E-5
43	1.55E-7	2.76E-5
44	1.68E-5	≥ 5.00E-5
45	1.67E-5	≥ 5.00E-5
46	1.68E-5	≥ 5.00E-5
47	2.40E-7	4.10E-6
48	2.60E-7	7.73E-6
49	2.60E-7	≥ 5.00E-5
50	1.69E-5	≥ 5.00E-5
51	4.83E-7	≥ 5.00E-5
52	3.72E-7	4.47E-5
53	8.30E-7	9.50E-6
54	1.35E-6	≥ 5.00E-5
55	1.72E-5	2.62E-5
56	2.00E-6	≥ 5.00E-5
57	2.40E-6	≥ 5.00E-5
58	2.90E-6	≥ 5.00E-5
59	3.00E-6	≥ 5.00E-5
60	4.10E-6	≥ 5.00E-5
61	5.00E-5	≥ 5.00E-5
62	1.25E-5	2.55E-5
63	1.60E-5	≥ 5.00E-5
Ref.	1.38E-6	3.10E-6

[0360] 表2中的“Ref.”意指现有技术中所公开的化合物氯硝柳胺 (W02011/035321A1) 的第36页上的化合物1-8), 其选择性不如本发明的化合物。

[0361] 所选化合物对野生型Wnt信号传导级联的抑制活性的测量

为了发现并表征抑制野生型Wnt途径的小分子, 采用细胞报道测定。相应的测定细胞通过用Super TopFlash载体转染哺乳动物细胞系HEK293 (ATCC, #CRL-1573) 来产生 (Morin, Science 275, 1997, 1787-1790; Molenaar 等人, Cell 86 (3), 1996, 391-399)。在37°C和5% CO<sub>2</sub>下, 在补充有2mM谷氨酰胺、20mM HEPES、1.4mM丙酮酸、0.15%碳酸氢钠和10%胎牛血清 (GIBCO, #10270) 的DMEM (Life Technologies, #41965-039) 中培养HEK293细胞系。通过用300μg/ml潮霉素 (Hygromycin) 选择来产生稳定转染物。

[0362] 在平行方法中, 将HEK293细胞用FOP对照载体和pcDNA3共转染。FOP载体与TOP构建体相同, 但其含有随机的非功能性序列代替功能性TCF元件。对于该转染, 基于遗传霉素 (Geneticin) (1mg/ml) 的选择, 同样产生稳定转染的细胞系。

[0363] 在该测定的准备中, 在测试开始前24小时, 将两种细胞系以每孔10000个细胞铺板于384微量滴定板 (MTP) 中的30μL生长培养基中。在化合物测试之前, 通过在37°C和5% CO<sub>2</sub>下用不同浓度的人重组Wnt-3a (R&D, #5036-WN-010) 刺激测定细胞系16小时, 随后在测试当天进行后续荧光素酶测量以确定HEK293 TOP细胞系的Wnt-3a EC<sub>50</sub>, 由此记录Wnt依赖性荧光素酶表达的剂量反应曲线。由此使用介于2500与5ng/ml (按两倍稀释步骤) 之间的重组

人Wnt-3a。

[0364] 在将两种 (TOP和FOP) HEK293报道细胞系与在含2 mM  $\text{Ca}^{2+}$ 和0.01% BSA的CAFTY缓冲液(130 mM NaCl、5 mM KCl、20 mM HEPES、1 mM  $\text{MgCl}_2$ 、5 mM  $\text{NaHCO}_3$ , pH 7.4)中以3.16倍稀释从50 $\mu\text{M}$ 分步稀释至15nM的化合物连续稀释液平行孵育之后,测定小分子对野生型Wnt途径的选择性抑制活性。

[0365] 因此,在100% DMSO中连续预先稀释所述化合物且之后50倍稀释于CAFTY化合物稀释缓冲液(如上述)中。从该稀释液中将10  $\mu\text{l}$ 与 $\text{EC}_{50}$ 浓度的重组Wnt3a组合添加至30  $\mu\text{l}$ 生长培养基中的细胞中并在37 $^{\circ}\text{C}$ 和5%  $\text{CO}_2$ 下孵育16小时。之后,添加相等体积的荧光素酶测定缓冲液(荧光素酶底物缓冲液(20mMTricine、2.67mM  $\text{MgSO}_4$ 、0.1mM EDTA、4mM DTT、270 $\mu\text{M}$ 辅酶A、470 $\mu\text{M}$ 荧光素、530 $\mu\text{M}$  ATP, pH用足够体积的5M NaOH调节至pH 7.8)与Triton缓冲液(30mL Triton X-100、115ml甘油、308mg二硫苏糖醇、4.45 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ 、3.03 g TRIS HCl (CAS编号1185-53-1),加上11  $\text{H}_2\text{O}$ , pH 7.8)的1:1混合物),以在光度计中测定荧光素酶的表达作为Wnt信号传导活性的量度。测定所得剂量反应曲线的 $\text{IC}_{50}$ 作为Wnt抑制活性。

#### [0366] QPCR方案

使用TaqMan荧光检测系统进行的实时RT-PCR是一种用于基因转录的定量分析的简单且灵敏的测定。TaqMan荧光检测系统可使用双重标记的荧光杂交探针(TaqMan探针)和具有5'-3'外切核酸酶活性的聚合酶来实时监测PCR。

[0367] 使来自不同癌细胞系的细胞(如HCT116,但不限于此)以500-1000个细胞/孔在384孔细胞培养板中生长。对于细胞裂解,小心地移除细胞培养基。用每孔50 $\mu\text{L}$  PBS小心地一次洗涤所述细胞。然后,每孔添加9.75  $\mu\text{l}$ /孔细胞裂解缓冲液(50 mM TRIS HCl pH 8, 0.40 mM NaCl、1.5 mM  $\text{MgCl}_2$ 、0.5 % IGEPAL CA 630、50mM硫氰酸胍)和0.25  $\mu\text{L}$  RNaseOUT (40 U/ $\mu\text{l}$ , Invitrogen, 10777-019)。在室温下将该板孵育5 min。然后,添加每孔30 $\mu\text{L}$ 不含DNA酶/RNA酶的水且混合裂解物。对于单步骤RT-PCR,将2 $\mu\text{L}$ 裂解物(每一种)转移至384孔PCR板中。PCR反应由5  $\mu\text{L}$  2x One Step RT qPCR MasterMix Plus, 0.05  $\mu\text{L}$  Euroscript RT/RNA酶抑制剂(50 U/ $\mu\text{l}$ , 20 U/ $\mu\text{l}$ )和200nM适当引物/水解探针混合物(Hydrolysis Probe mix)(所分析的每一目的基因或持家基因的正向引物、反向引物和探针的序列如下给出)。每孔添加10 $\mu\text{L}$ 水。用粘合型光学膜密封该板。RT-PCR方案的设定为使用来自Roche的Lightcycler LS440进行的在48 $^{\circ}\text{C}$ 下30 min,然后95 $^{\circ}\text{C}$ 下10 min,随后为50个循环的95 $^{\circ}\text{C}$ 下15秒/60 $^{\circ}\text{C}$ 下1 min和在40 $^{\circ}\text{C}$ 下30秒的冷却步骤。相关表达量使用目的基因(例如AXIN2,但不限于此)和持家基因(L32)的CP值计算。

#### [0368] 所用引物

L32 (正向引物: AAGTTCATCCGGCACCAGTC; 反向引物: TGGCCCTTGAATCTTCTACGA;

探针: CCCAGAGGCATTGACAACAGGG)

AXIN2 (正向引物: AGGCCAGTGAGTTGGTTGTC; 反向引物: AGCTCTGAGCCTTCAGCATC;

探针: TCTGTGGGGAAGAAATTCATACCG)

序列表

## SEQ ID NO

1	AAGTTCATCCGGCACCAGTC
2	TGGCCCTTGAATCTTCTACGA
3	CCCAGAGGCATTGACAACAGGG
4	AGGCCAGTGAGTTGGTTGTC
5	AGCTCTGAGCCTTCAGCATC
6	TCTGTGGGGAAGAAATCCATACCG