

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03822265.5

A61K 31/4439

C07D401/14

C07D413/14

C07D471/04

A61P 35/00

[43] 公开日 2005 年 10 月 12 日

[11] 公开号 CN 1681501A

[22] 申请日 2003.9.8 [21] 申请号 03822265.5

[30] 优先权

[32] 2002. 9. 18 [33] US [31] 60/412,146

[32] 2003. 7. 2 [33] US [31] 60/484,543

[86] 国际申请 PCT/IB2003/003933 2003.9.8

[87] 国际公布 WO2004/026306 英 2004.4.1

[85] 进入国家阶段日期 2005.3.18

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 M·J·芒奇霍夫

L·C·布朗伯格

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

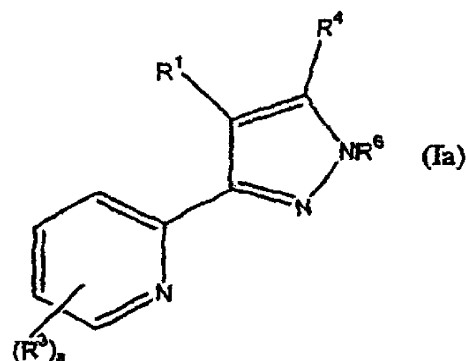
代理人 陈轶兰

权利要求书 6 页 说明书 38 页

[54] 发明名称 作为转化生长因子(TGF)抑制剂的  
吡唑衍生物

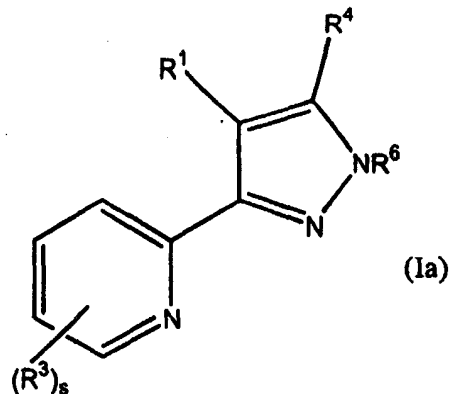
[57] 摘要

本发明描述了式(Ia)的新型吡唑衍生物,用于其制备的中间体,含有它们的药用组合物及其药用用途。本发明的化合物是转化生长因子(“TGF”) -  $\beta$  信号途径的有效抑制剂。它们可用于治疗各种 TGF 相关的疾病状态,包括例如癌症和纤维变性疾病。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

## 1、式 (Ia) 的化合物:



或其药用可接受的盐、前药、互变异构体、水合物或者溶剂化物，其中

$R^1$  是饱和、不饱和或芳族  $C_3$ - $C_{20}$  一、二-或多环，其任选含有至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子，其中  $R^1$  可以任选进一步独立地取代有至少一个独立地选自如下的部分：羰基、卤素、卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、全卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、全卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_2$ - $C_6$ ) 链烯基、( $C_2$ - $C_6$ ) 炔基、羟基、氧代、巯基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷硫基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 芳基或 ( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂芳基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 芳氧基或 ( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂芳基氧基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 芳 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基或 ( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂芳 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 芳 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基或 ( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂芳 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、HO-(C=O)-、酯、酰氨基、醚、氨基、氨基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基氨基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、二 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基氨基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂环基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基-和二 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基氨基、氰基、硝基、氨基甲酰基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基羰基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基羰基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基氨基羰基、二 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基氨基羰基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 芳基羰基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 芳氧基羰基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基磺酰基和 ( $C_5$ - $C_{10}$ ) 芳基磺酰基；

每个  $R^3$  独立地选自如下基团：氢、卤素、卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_2$ - $C_6$ ) 链烯基、( $C_2$ - $C_6$ ) 炔基、全卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、苯基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂芳基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂环、( $C_3$ - $C_{10}$ ) 环烷基、羟基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、全卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、苯氧基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂芳基-O-、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂环-O-、( $C_3$ - $C_{10}$ )

环烷基-0-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-S-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-SO<sub>2</sub>-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NH-SO<sub>2</sub>-、O<sub>2</sub>N-、NC-、氨基、Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基HN-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基、[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基]<sub>2</sub>-氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-SO<sub>2</sub>-NH-、氨基(C=O)-、氨基O<sub>2</sub>S-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-(C=O)-NH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-(C=O)-[((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)-N]-、苯基-(C=O)-NH-、苯基-(C=O)-[((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)-N]-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-(C=O)-、苯基-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂芳基-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂环-(C=O)-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)环烷基-(C=O)-、HO-(C=O)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-0-(C=O)-、H<sub>2</sub>N(C=O)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NH-(C=O)-、[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基]<sub>2</sub>-N-(C=O)-、苯基-NH-(C=O)-、苯基-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)-N]-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂芳基-NH-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂环-NH-(C=O)-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)环烷基-NH-(C=O)-和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-(C=O)-0-;

其中 R<sup>3</sup> 中的烷基、链烯基、炔基、苯基、杂芳基、杂环、环烷基、烷氧基、苯氧基、氨基任选被至少一个独立地选自如下的取代基取代：  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、卤素、H<sub>2</sub>N-、Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NH-和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基HN-;

s 是 1-5 的整数;

R<sup>4</sup> 选自：氢、卤素、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、全卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、苯基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂环、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)环烷基、羟基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、全卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、苯氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂芳基-0-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂环-0-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)环烷基-0-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-S-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-SO<sub>2</sub>-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NH-SO<sub>2</sub>-、O<sub>2</sub>N-、NC-、氨基、Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NH-、烷基NH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基、[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基]<sub>2</sub>-氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-SO<sub>2</sub>-NH-、氨基(C=O)-、氨基SO<sub>2</sub>-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-(C=O)-NH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-(C=O)-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)-N]-、苯基-(C=O)-NH-、苯基-(C=O)-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)-N]-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-(C=O)-、苯基-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂芳基-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂环-(C=O)-、环烷基-(C=O)-、HO-(C=O)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-0-(C=O)-、H<sub>2</sub>N(C=O)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-NH-(C=O)-、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>-N-(C=O)-、苯基-NH-(C=O)-、苯基-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)-N]-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂芳基-NH-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂环-NH-(C=O)-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)环烷基

-NH-(C=O)-和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-(C=O)-O-;

其中 R<sup>4</sup> 中的烷基、链烯基、炔基、苯基、杂芳基、杂环、环烷基、烷氧基、苯氧基和氨基任选被至少一个独立地选自如下的取代基取代：  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、卤素、H<sub>2</sub>N-、  
Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NH-和(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 NH-；并且

R<sup>6</sup> 选自：氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、苯基、  
(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-(SO<sub>2</sub>)-、  
苯基-(SO<sub>2</sub>)-、H<sub>2</sub>N-(SO<sub>2</sub>)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-NH-(SO<sub>2</sub>)-、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷  
基)<sub>2</sub>N-(SO<sub>2</sub>)-、苯基-NH-(SO<sub>2</sub>)-、(苯基)<sub>2</sub>N-(SO<sub>2</sub>)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-(C=O)-、  
苯基-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-(C=O)-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)  
环烷基-(C=O)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-O-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-O-(C=O)-、  
(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基-O-(C=O)-、H<sub>2</sub>N-(C=O)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-NH-(C=O)-、苯  
基-NH-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基-NH-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-NH-(C=O)-、  
(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基-NH-(C=O)-、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基)<sub>2</sub>N-(C=O)-、(苯  
基)<sub>2</sub>N-(C=O)-、苯基-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]-N-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基  
-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]-N-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]-N-(C=O)-  
和(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]-N-(C=O)-；

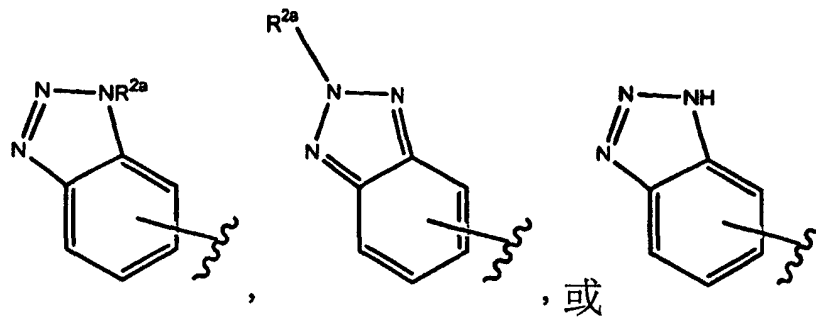
其中 R<sup>6</sup> 中的烷基、链烯基、炔基、苯基、苄基、杂芳基、杂环、  
环烷基、烷氧基、苯氧基、氨基任选取代有至少一个独立地选自如下  
基团的部分：卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、全卤  
代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、苯基、苄基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)  
杂芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-SO<sub>2</sub>-、甲酰基、NC-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-(C=O)-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)  
环烷基-(C=O)-、苯基-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基  
-(C=O)-、HO-(C=O)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-O-(C=O)-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基  
-O-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-O-(C=O)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-NH-(C=O)-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)  
环烷基-NH-(C=O)-、苯基-NH-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-NH-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)  
杂芳基-NH-(C=O)-、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基)<sub>2</sub>N-(C=O)-、苯基-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷  
基]-N-(C=O)-、羟基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、全卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)  
环烷基-O-、苯氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-O-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基-O-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷

基-(C=O)-O-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)环烷基-(C=O)-O-、苯基-(C=O)-O-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂环-(C=O)-O-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂芳基-(C=O)-O-、O<sub>2</sub>N-、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>-氨基、甲酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-(C=O)-NH-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)环烷基-(C=O)-NH-、苯基-(C=O)-NH-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂环-(C=O)-NH-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂芳基-(C=O)-NH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-(C=O)-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-N]-、苯基-(C=O)-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-N]-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-SO<sub>2</sub>NH-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)环烷基-SO<sub>2</sub>NH-、苯基-SO<sub>2</sub>NH-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂环-SO<sub>2</sub>NH-和(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂芳基-SO<sub>2</sub>NH-;

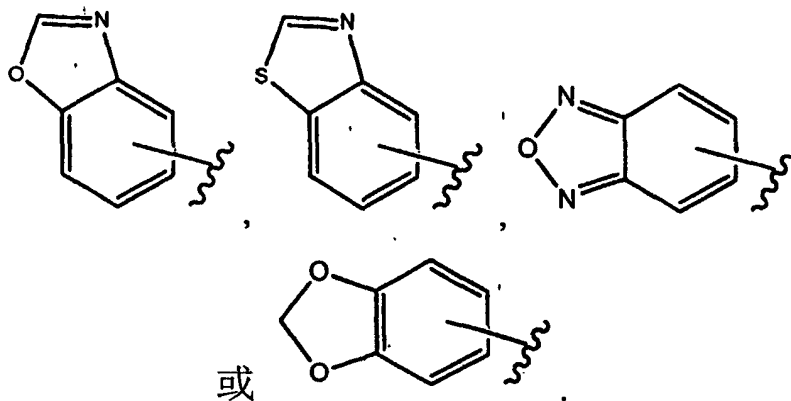
其中 R<sup>6</sup>取代基中的苯基或杂芳基部分任选进一步取代有至少一个独立地选自如下的基团：卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、全氟(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和全氟(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基；

附带条件是 R<sup>1</sup>含有至少一个杂原子。

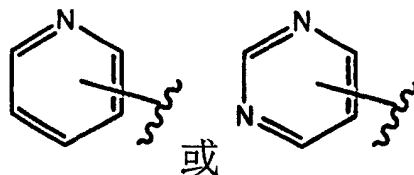
2、如权利要求 1 的化合物，其中 R<sup>1</sup>是



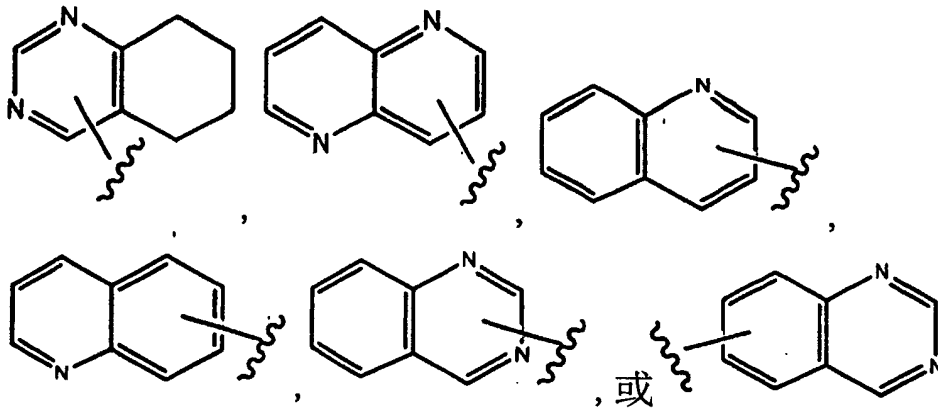
3、如权利要求 1 的化合物，其中 R<sup>1</sup>是



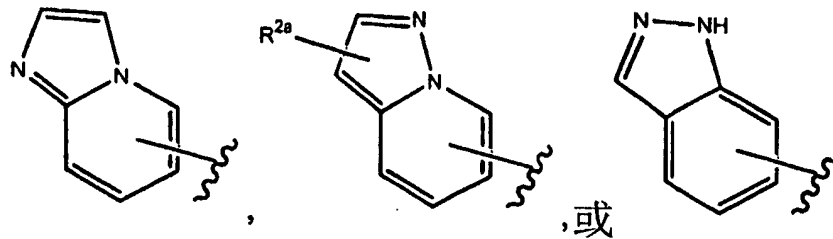
4、如权利要求 1 的化合物，其中 R<sup>1</sup>是



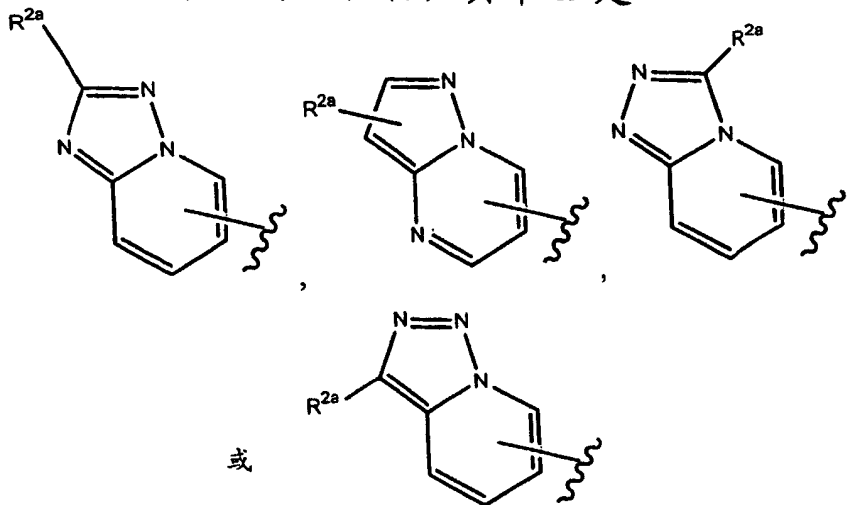
5、如权利要求1的化合物，其中  $R^1$  是



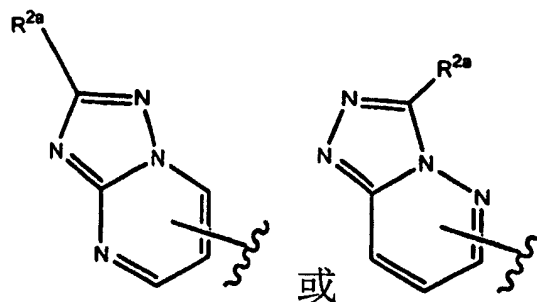
6、如权利要求1的化合物，其中  $R^1$  是



7、如权利要求1的化合物，其中  $R^1$  是



8、如权利要求1的化合物，其中  $R^1$  是



9、如权利要求1的化合物，其中  $s$  是 1-2； $R^3$  是氢或  $(C_1-C_6)$  烷基； $R^4$  是氢、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基、氨基、 $(C_1-C_6)$  烷基氨基、 $(C_1-C_6)$

烷基-(C=O)-或(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)环烷基-(C=O)-; 并且 R<sup>6</sup>是 H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

10、药用组合物, 包括权利要求 1 的化合物和药用可接受的载体。

11、预防或治疗动物或人中 TGF 相关的疾病状态的方法, 包括步骤: 向患有 TGF 相关的疾病状态的动物或人施用治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

12、如权利要求 11 的方法, 其中所述 TGF 相关的疾病状态选自如下: 癌症、肾小球肾炎、糖尿病肾病、肝纤维化、肺纤维化、内膜增生和再狭窄、硬皮病和皮肤瘢痕化。

## 作为转化生长因子 (TGF) 抑制剂的吡唑衍生物

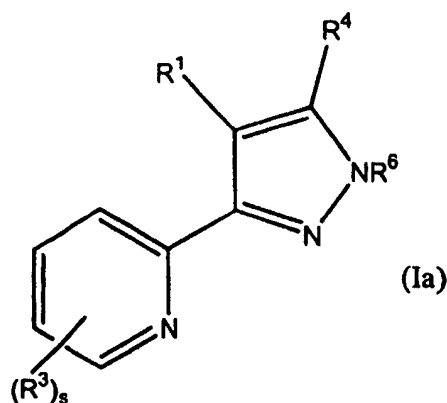
本发明涉及新型吡唑化合物，包括其衍生物，本发明还涉及用于其制备的中间体，含有它们的药用组合物及其药用用途。本发明的化合物是转化生长因子 (“TGF”) - $\beta$  信号途径的有效抑制剂。它们可用于治疗 TGF- $\beta$  相关的疾病状态，包括例如癌症，以及纤维变性疾病。

TGF- $\beta$  既激活抗增殖的信号级联放大又激活促肿瘤的信号级联放大。已鉴定了三种哺乳动物 TGF- $\beta$  同种型 (TGF- $\beta$ I、- $\beta$ II 和 - $\beta$ III)。TGF- $\beta$  产生促进肿瘤进展，而其阻断强化抗肿瘤活性。TGF- $\beta$  的阻断增强抗肿瘤免疫反应并抑制转移。因此本领域需要抑制 TGF- $\beta$  信号途径的化合物。如下所述，本发明满足了这种要求。

### 发明概述

本发明提供了含有核心吡唑环的新型化合物，该核心吡唑环取代有至少一个取代或未取代的 2-吡啶基部分和至少一个本文所述的  $R^1$  部分；及其所有药用可接受的盐、前药、互变异构体、水合物和溶剂化物。在本发明的化合物中，取代或未取代的 2-吡啶基部分和  $R^1$  部分环绕核心吡唑环可以处于 1,2-、1,3-或 1,4-关系；优选处于 1,2-或邻位关系。

本发明提供了式 (Ia) 的化合物：



及其所有药用可接受的盐、前药、互变异构体、水合物和溶剂化物，



其中  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$  和  $s$  各自如本文所述，附带条件是  $R^1$  含有至少一个杂原子。

在如上所述的式 (Ia) 中：

$R^1$  是饱和、不饱和或芳族  $C_3$ - $C_{20}$  一-、二-或多环，它任选含有至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子，其中  $R^1$  可以任选进一步独立地被至少一个独立地选自如下组的部分所取代：羰基、卤素、卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、全卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、全卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_2$ - $C_6$ ) 链烯基、( $C_2$ - $C_6$ ) 炔基、羟基、氧代、巯基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷硫基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 芳基或 ( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂芳基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 芳氧基或 ( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂芳基氧基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 芳 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基或 ( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂芳 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 芳 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基或 ( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂芳 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、HO-(C=O)-、酯、酰氨基、醚、氨基、氨基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基氨基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、二 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基氨基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂环基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基-和二 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基氨基、氰基、硝基、氨基甲酰基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基羰基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基羰基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基氨基羰基、二 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基氨基羰基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 芳基羰基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 芳氧基羰基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基磺酰基和 ( $C_5$ - $C_{10}$ ) 芳基磺酰基；

优选， $R^1$  可以任选进一步独立地取代有 0-2 个独立地选自如下组的部分 (但不限于此)：卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、全卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、全卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 芳 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基或 ( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂芳 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、氨基、氨基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基氨基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、二 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基氨基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基和 ( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂环基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基；

每个  $R^3$  独立地选自如下基团：氢、卤素、卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_2$ - $C_6$ ) 链烯基、( $C_2$ - $C_6$ ) 炔基、全卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、苯基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂芳基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂环、( $C_3$ - $C_{10}$ ) 环烷基、羟基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、全卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、苯氧基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂芳基-0-、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂环-0-、( $C_3$ - $C_{10}$ ) 环烷基-0-、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基-S-、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基-SO<sub>2</sub>-、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基-NH-SO<sub>2</sub>-、O<sub>2</sub>N-、NC-、氨基、Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>HN-、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基 HN-、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基氨基、[( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基]<sub>2</sub>-氨基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基-SO<sub>2</sub>-NH-、氨基 (C=O)-、氨基 O<sub>2</sub>S-

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-(C=O)-NH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-(C=O)-[(((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基)-N)]-、  
 苯基-(C=O)-NH-、苯基-(C=O)-[(((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基)-N)]-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基  
 -(C=O)-、苯基-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-(C=O)-、  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基-(C=O)-、HO-(C=O)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-O-(C=O)-、  
 H<sub>2</sub>N(C=O)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-NH-(C=O)-、[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]<sub>2</sub>-N-(C=O)-、苯基  
 -NH-(C=O)-、苯基-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基)-N)]-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基  
 -NH-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-NH-(C=O)-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基-NH-(C=O)-和  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-(C=O)-O-；优选，R<sup>3</sup> 是氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；更优选，R<sup>3</sup> 是氢  
 或甲基；

其中 R<sup>3</sup> 中的烷基、链烯基、炔基、苯基、杂芳基、杂环、环烷基、  
 烷氧基、苯氧基、氨基任选被至少一个独立地选自如下组的取代基取  
 代：(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、卤素、H<sub>2</sub>N-、  
 Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>HN-和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 HN-；

s 是 1-5 的整数；优选 1-2；更优选 1；

R<sup>4</sup> 选自：氢、卤素、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯  
 基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、全卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、苯基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)  
 杂环、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、羟基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、全卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、  
 苯氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基-O-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-O-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基-O-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)  
 烷基-S-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-SO<sub>2</sub>-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-NH-SO<sub>2</sub>-、O<sub>2</sub>N-、NC-、氨基、  
 Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NH-、烷基 NH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基氨基、[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]<sub>2</sub>-氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)  
 烷基-SO<sub>2</sub>-NH-、氨基(C=O)-、氨基 SO<sub>2</sub>-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-(C=O)-NH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)  
 烷基-(C=O)-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基)-N)]-、苯基-(C=O)-NH、苯基-(C=O)-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)  
 烷基)-N)]-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-(C=O)-、苯基-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基  
 -(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-(C=O)-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基-(C=O)-、HO-(C=O)-、  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-O-(C=O)-、H<sub>2</sub>N(C=O)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-NH-(C=O)-、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)  
 烷基)<sub>2</sub>-N-(C=O)-、苯基-NH-(C=O)-、苯基-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基)-N)]-(C=O)-、  
 (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基-NH-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-NH-(C=O)-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基  
 -NH-(C=O)-和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-(C=O)-O-；优选，R<sup>4</sup> 是氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-(C=O)-或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)

环烷基-(C=O)-;

其中 R<sup>4</sup> 中的烷基、链烯基、炔基、苯基、杂芳基、杂环、环烷基、烷氧基、苯氧基和氨基任选被至少一个独立地选自如下组的取代基取代: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、卤素、H<sub>2</sub>N-、Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-NH-和 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 NH-; 并且

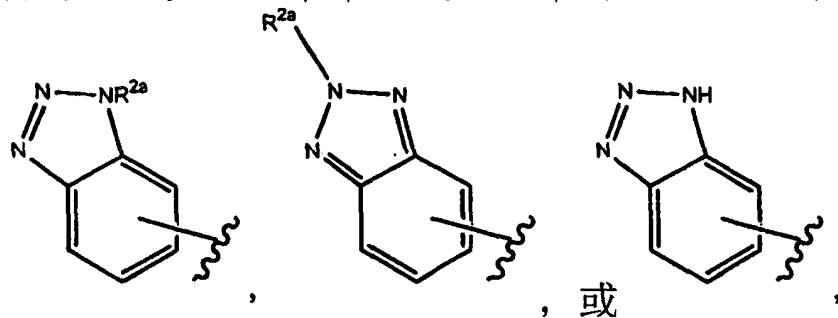
R<sup>6</sup> 选自: 氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、苯基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-(SO<sub>2</sub>)-、苯基-(SO<sub>2</sub>)-、H<sub>2</sub>N-(SO<sub>2</sub>)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-NH-(SO<sub>2</sub>)-、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基)<sub>2</sub>N-(SO<sub>2</sub>)-、苯基-NH-(SO<sub>2</sub>)-、(苯基)<sub>2</sub>N-(SO<sub>2</sub>)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-(C=O)-、苯基-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-(C=O)-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基-(C=O)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-O-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-O-(C=O)-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基-O-(C=O)-、H<sub>2</sub>N-(C=O)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-NH-(C=O)-、苯基-NH-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基-NH-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-NH-(C=O)-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基-NH-(C=O)-、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基)<sub>2</sub>N-(C=O)-、(苯基)<sub>2</sub>N-(C=O)-、苯基-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]-N-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]-N-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]-N-(C=O)-和 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]-N-(C=O)-; 优选, R<sup>6</sup> 是氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基; 更优选, 氢或甲基;

其中 R<sup>6</sup> 中的烷基、链烯基、炔基、苯基、苄基、杂芳基、杂环、环烷基、烷氧基、苯氧基、氨基任选取代有至少一个独立地选自如下基团的部分: 卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 链烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基、全卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基、苯基、苄基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-SO<sub>2</sub>-、甲酰基、NC-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-(C=O)-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基-(C=O)-、苯基-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基-(C=O)-、HO-(C=O)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-O-(C=O)-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基-O-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-O-(C=O)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基-NH-(C=O)-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基-NH-(C=O)-、苯基-NH-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环-NH-(C=O)-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基-NH-(C=O)-、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基)<sub>2</sub>N-(C=O)-、苯基-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基]-N-(C=O)-、羟基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、全卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)

环烷基-0-、苯氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂环-0-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂芳基-0-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-(C=O)-0-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)环烷基-(C=O)-0-、苯基-(C=O)-0-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂环-(C=O)-0-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂芳基-(C=O)-0-、O<sub>2</sub>N-、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基氨基、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>-氨基、甲酰氨基(formamidyl)、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-(C=O)-NH-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)环烷基-(C=O)-NH-、苯基-(C=O)-NH-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂环-(C=O)-NH-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂芳基-(C=O)-NH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-(C=O)-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-N]-、苯基-(C=O)-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-N]-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-SO<sub>2</sub>NH-、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)环烷基-SO<sub>2</sub>NH-、苯基-SO<sub>2</sub>NH-、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂环-SO<sub>2</sub>NH-和(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)杂芳基-SO<sub>2</sub>NH-；优选，R<sup>6</sup>取代有0-2个独立地选自(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)环烷基的基团；

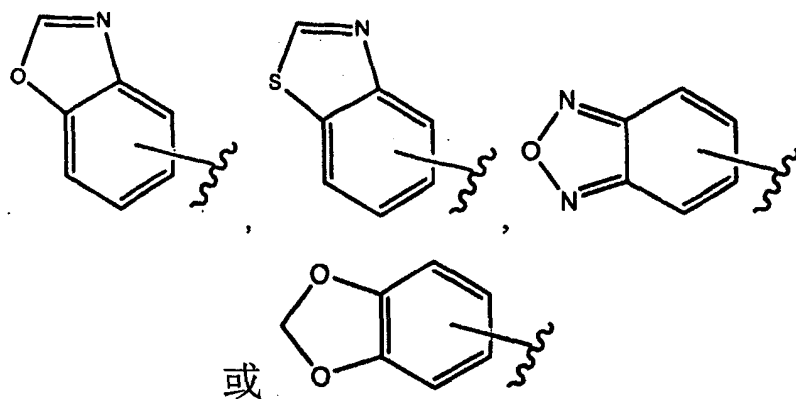
其中 R<sup>6</sup>取代基中的苯基或杂芳基部分任选进一步取代有至少一个独立地选自如下组的基团：卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、全氟(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和全氟(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基；附带条件是 R<sup>1</sup>含有至少一个杂原子。

在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的 R<sup>1</sup>，如上所述，是

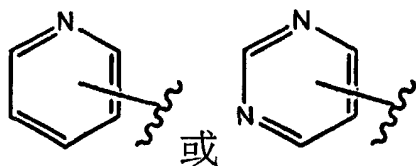


其中 R<sup>2a</sup>如本文中所述。

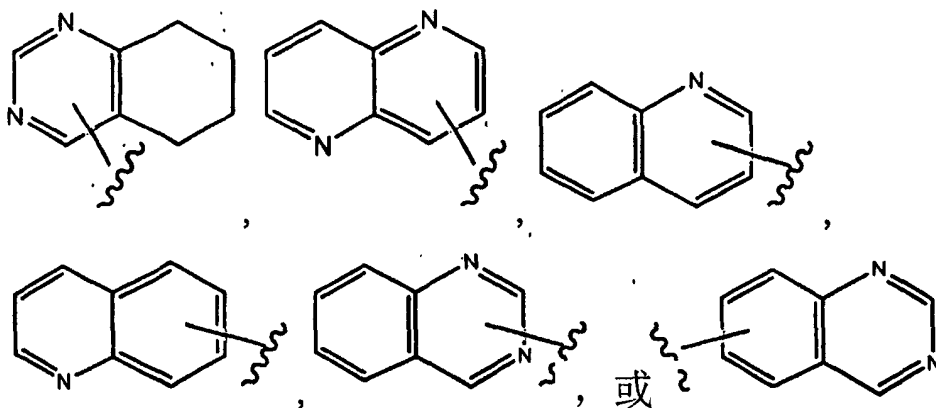
在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的 R<sup>1</sup>，如上所述，是



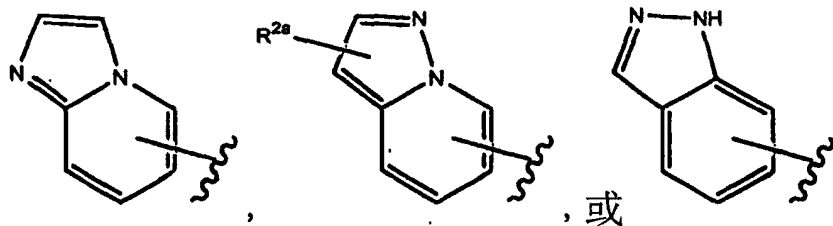
在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的 R<sup>1</sup>，如上所述，是



在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是

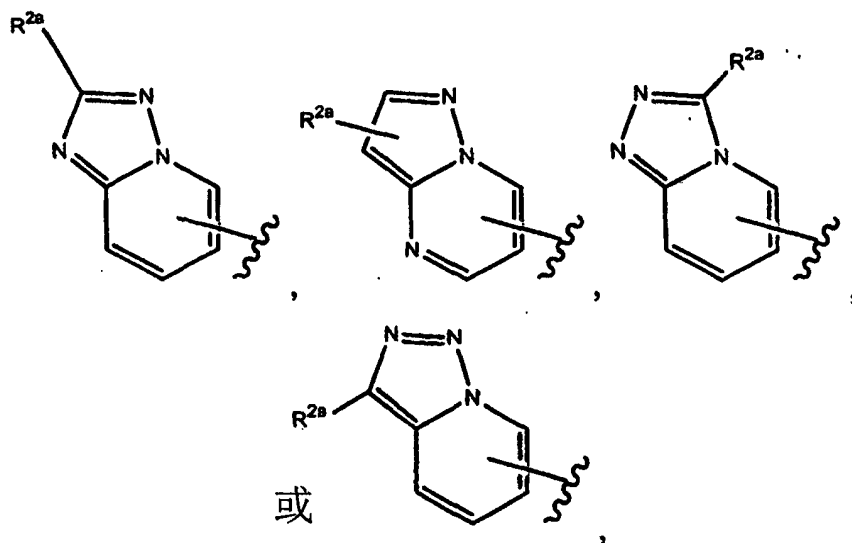


在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是



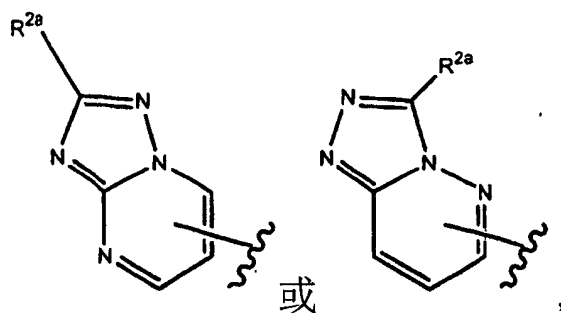
其中  $R^{2a}$  如本文中所述。

在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是



其中  $R^{2a}$  如本文中所述。

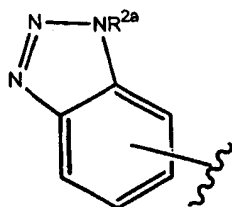
在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是



其中  $R^{2a}$  如本文中所述。

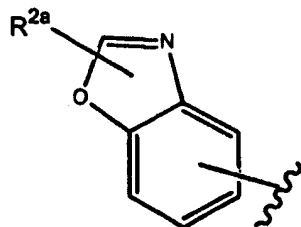
上面每个  $R^1$  可以任选进一步被至少一个  $R^{2a}$  基团取代，如本文中所述。

在本发明的另一实施方案中，式 (Ia) 中的  $R^1$ ，如上所述，是

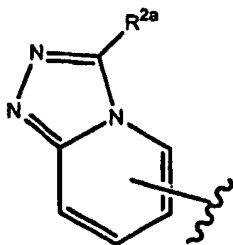


其中  $R^{2a}$  如本文中所述。

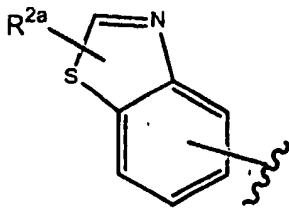
在本发明的另一实施方案中，式 (Ia) 中的  $R^1$ ，如上所述，是



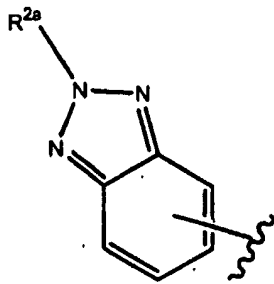
在本发明的另一实施方案中，式 (Ia) 中的  $R^1$ ，如上所述，是



在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是

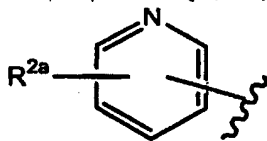


在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是

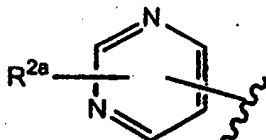


其中  $R^{2a}$  如本文中所述。

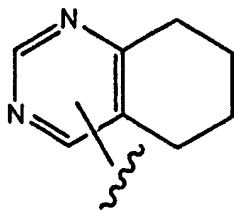
在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是



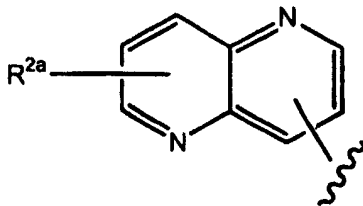
在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是



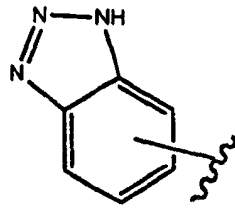
在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是



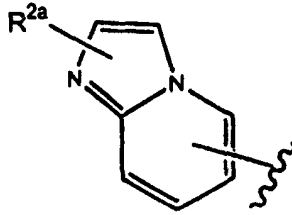
在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是



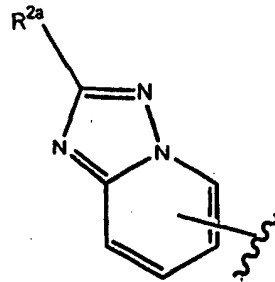
在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是



在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是

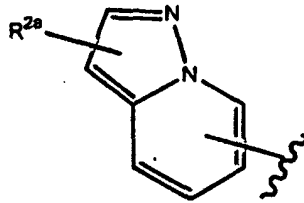


在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是



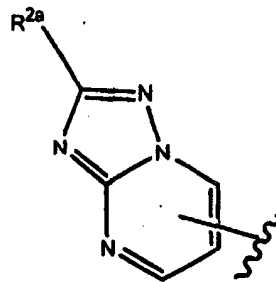
其中  $R^{2a}$  如本文中所述。

在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是



其中  $R^{2a}$  如本文中所述。

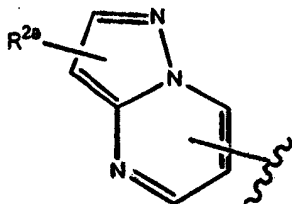
在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是



其中  $R^{2a}$  如本文中所述。

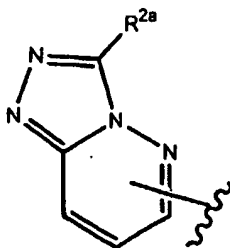


在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是



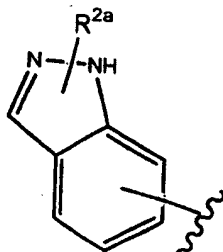
其中  $R^{2a}$  如本文中所述。

在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是

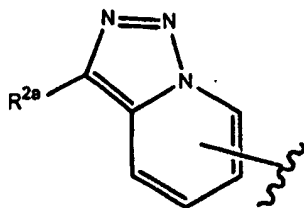


其中  $R^{2a}$  如本文中所述。

在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是

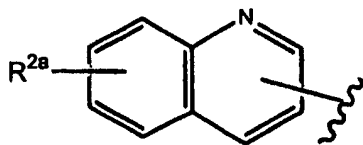


在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是

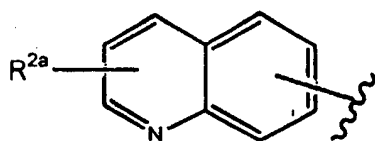


其中  $R^{2a}$  如本文中所述。

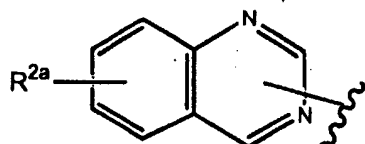
在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是



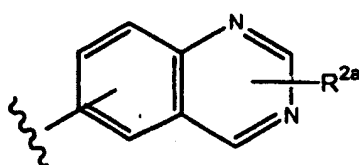
在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是



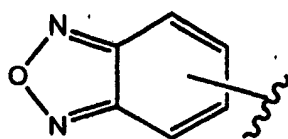
在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是



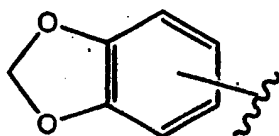
在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是



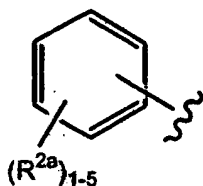
在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是



在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是

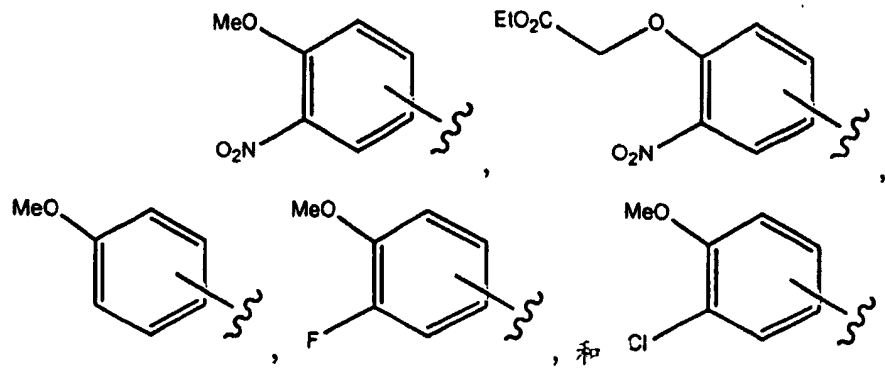


在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，是



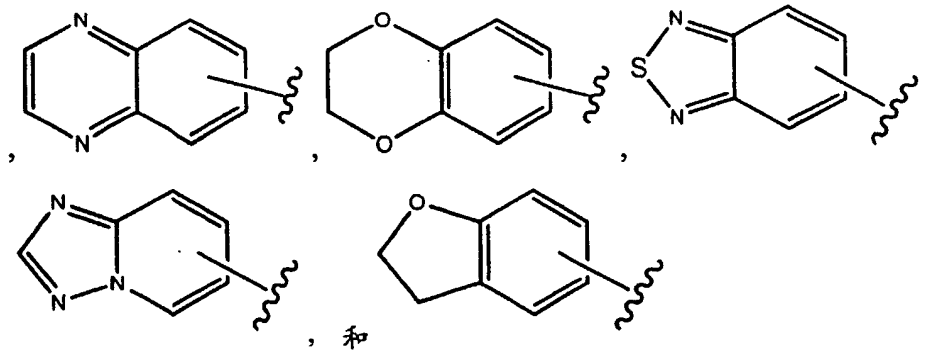
其中  $R^{2a}$  如本文中所述并且其中限制性语言不适用。

在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，选自如下：



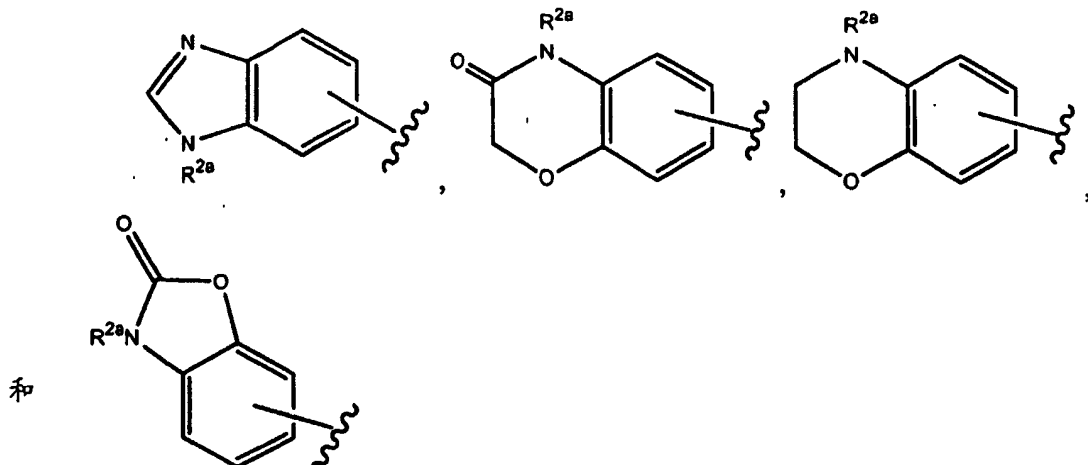
并且其中限制性语言不适用。

在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，选自如下：



并且其中限制性语言不适用。

在本发明的另一实施方案中，式(Ia)中的  $R^1$ ，如上所述，选自如下：



其中  $R^{2a}$  如本文中所述并且其中限制性语言不适用。

本发明还提供了药用组合物，包括至少一种本发明的化合物和药用可接受的载体。

本发明还提供了本发明的化合物的制备方法。

本发明还提供了一种预防或治疗动物或人中 TGF 相关的疾病状态的方法，包括步骤：向患有 TGF 相关的疾病状态的动物或人施用治疗有效量的至少一种本发明的化合物。

本发明还提供了本发明的化合物在制备用于预防或治疗动物或人中 TGF 相关的疾病状态的药物中的用途。

### 定义

本文所用的冠词“一”既指单数形式又指复数形式的所指对象。

本文所用的术语“烷基”以及本文所指的其它基团(例如烷氧基)的烷基部分是指直链或支链饱和烃(例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基)。

本文所用的术语“环烷基”是指单环或二环碳环(例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环戊烯基、环己烯基、二环[2.2.1]庚基、二环[3.2.1]辛基和二环[5.2.0]壬基)。

本文所用的术语“卤素”或“卤”是指包括氟、氯、溴或碘或者氟化物、氯化物、溴化物或碘化物。

本文所用的术语“卤素取代的烷基”或“卤代烷基”是指被一个或多个如上所述的卤素取代的如上所述的烷基，包括但不限于，氯甲基、二氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和 2,2,2-三氯乙基。

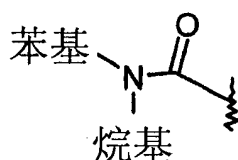
本文所用的术语“全卤代烷基”是指其中烷基上的每个氢都被如上所述的“卤素”或“卤”替换的如上所述的烷基。

本文所用的术语“链烯基”是指含有至少 2 个碳原子和至少一个双键的直链或支链烃链基团。实例包括但不限于，乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基和 2-丁烯基。

本文所用的术语“炔基”是指含有至少一个三键的直链或支链烃链基团，包括但不限于，乙炔基、丙炔基和丁炔基。

本文所用的术语“羰基”是指 $>C=O$ 部分。烷氧基羰基氨基(即烷氧基 $(C=O)-NH-$ )是指烷基氨基甲酸酯基团。羰基在本文中也可等地定义为 $(C=O)$ 。

本文所用的术语“苯基-[(烷基)-N]-(C=O)-”是指下式的N,N'-二取代的酰胺基团



本文所用的术语“芳基”是指芳族基团，例如苯基、萘基、四氢萘基和茚满基。

本文所用的术语“杂芳基”是指含有至少一个选自O、S和N的杂原子的芳族基团。例如，杂芳基包括但不限于，吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基、噁唑基(例如，1,3-噁唑基、1,2-噁唑基)、噻唑基(例如，1,2-噻唑基、1,3-噻唑基)、吡唑基、四唑基、三唑基(例如，1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基)、噁二唑基(例如，1,2,3-噁二唑基)、噻二唑基(例如，1,3,4-噻二唑基)、喹啉基、异喹啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基和吲哚基。

本文所用的术语“杂环”是指饱和或不饱和 $C_3-C_{20}$ 单环、二环或多环基团，含有至少一个选自N、O和S的杂原子。杂环基团的实例包括但不限于，氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、咪唑烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、噁唑烷基、噻唑烷基、吡唑烷基、硫代吗啉基、四氢噻嗪基、四氢噻二嗪基、吗啉基、氧杂环丁烷基、四氢二嗪基、噁嗪基、噁噻嗪基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、奎宁环基、色满基、异色满基、benzocaziny1等。单环饱和或不饱和环系的实例是四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、咪唑烷-1-基、咪唑烷-2-基、咪唑烷-4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌嗪-1-基、哌嗪-2-基、哌嗪-3-基、1,3-噁唑烷-3-基、异噻唑烷、1,3-噻唑烷-3-基、1,2-吡唑烷-2-基、1,3-吡唑烷-1-基、硫代吗啉-基、1,2-四氢噻嗪-2-基、1,3-四氢噻嗪-3-基、四氢噻二嗪-基、吗啉-基、1,2-四氢二嗪-2-基、1,3-四氢二嗪-1-基、1,4-噁嗪-2-

基和 1, 2, 5-噁嗪-4-基。

本文所用的术语“药用可接受的酸加成盐”是指无毒酸加成盐，即，由药理学可接受的阴离子衍生的盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、醋酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、糖二酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和扑酸盐[即，1, 1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸)]盐。

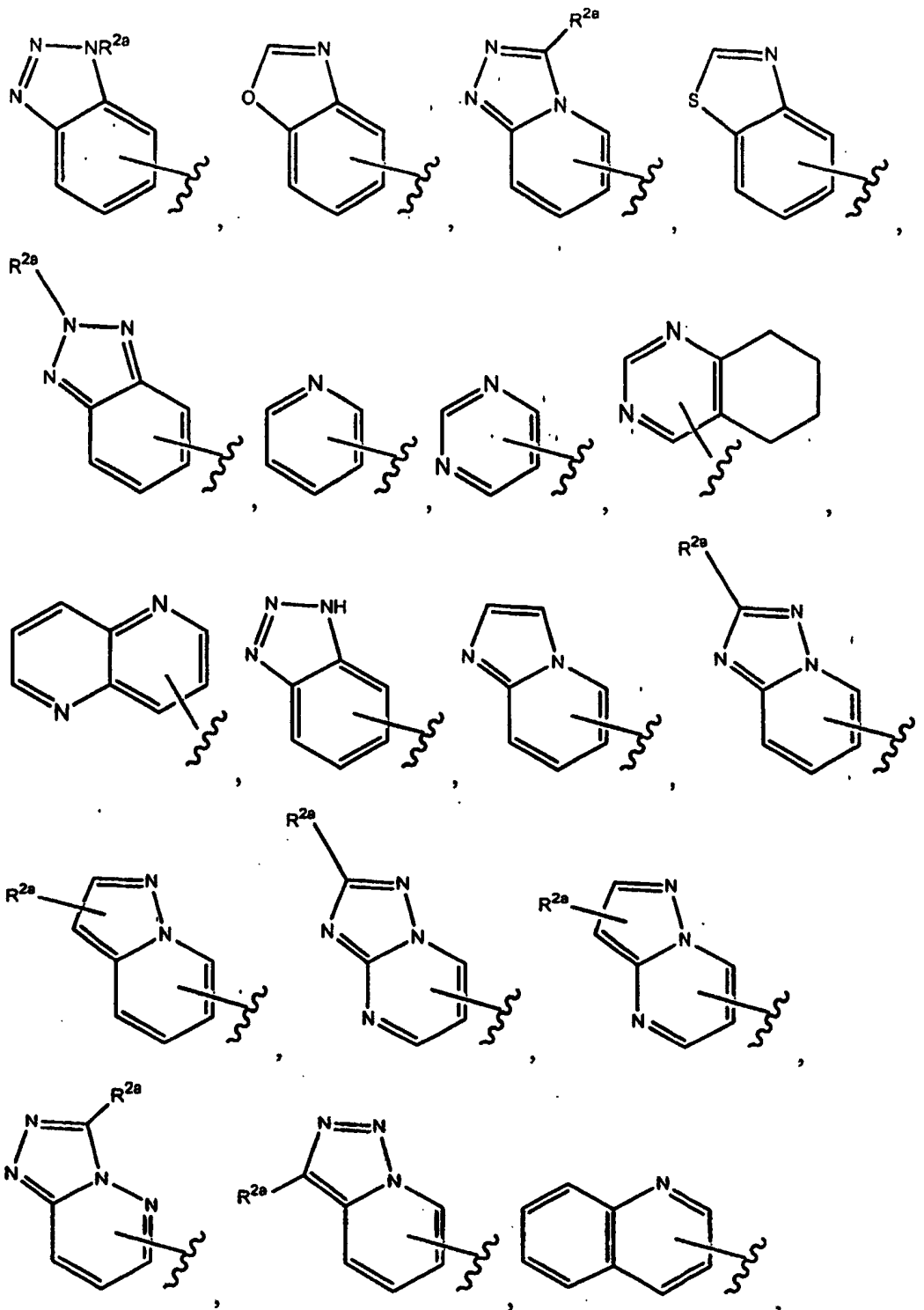
本文所用的术语“药用可接受的碱加成盐”是指无毒碱加成盐，即，由诸如以下的药理学可接受的阳离子衍生的盐：碱金属阳离子(例如，钾和钠)和碱土金属阳离子(例如，钙和镁)，铵或水溶性胺加成盐例如 N-甲基葡糖胺-(葡甲胺)和低级链烷醇铵和药学可接受的有机胺的其它碱盐。

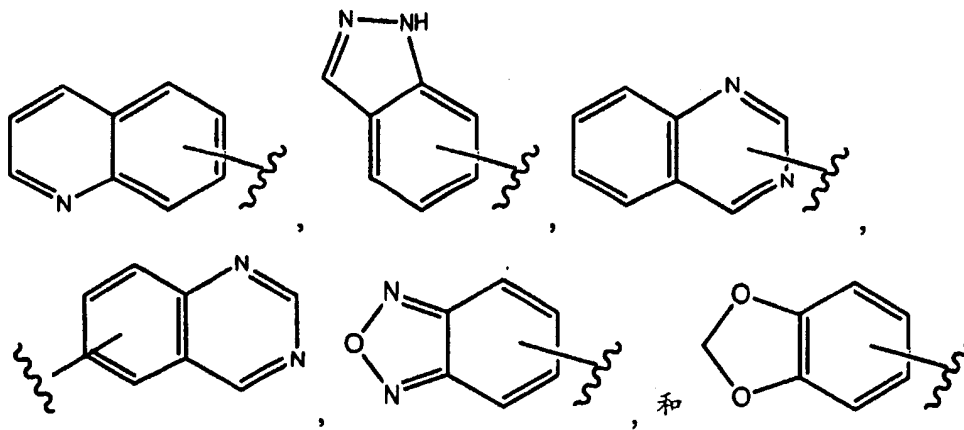
本文所用的术语“合适的取代基”、“取代基”或“取代的”是指化学和药学可接受的官能团，即，不取消本发明化合物的抑制和/或治疗活性的部分。这些合适的取代基可以由本领域技术人员常规选择。合适取代基的例示性实例包括但不限于，羰基、卤素、卤代烷基、全氟烷基、全氟烷氧基、烷基、链烯基、炔基、羟基、氧代、巯基、烷硫基、烷氧基、芳基或杂芳基、芳氧基或杂芳氧基、芳烷基或杂芳烷基、芳烷氧基或杂芳烷氧基、HO-(C=O)-、酯、酰氨基、醚、氨基、烷基-和二烷基氨基、氰基、硝基、氨基甲酰基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基等。本领域技术人员应理解许多取代基可以被另外的取代基取代。

本文所用的术语“TGF 相关的疾病状态”是指由 TGF- $\beta$ 产生而介导的任意疾病状态。

本文所用的术语“Ph”是指苯基。

本文所用的术语“任选含有至少一个杂原子的饱和、不饱和或芳族 C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> 一-、二-或多环环”是指，但不限于，





其中  $R^{2a}$  独立地选自如下基团:  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  链烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基、 $(C_5-C_{10})$  芳基、 $(C_1-C_6)$  烷基芳基、氨基、羰基、羧基、 $(C_2-C_6)$  酸、 $(C_1-C_6)$  酯、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂环基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、硝基、卤素、羟基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $(C_1-C_6)$  酯和美国申请 No. 10/094,717、10/094,760 和 10/115,952 中所述的那些基团, 将这些文献各自全文引入本文作为参考; 并且其中  $R^{2a}$  中的烷基、链烯基、炔基、环烷基、芳基、氨基、酸、酯、杂芳基、杂环基和烷氧基任选被至少一个独立地选自如下的部分所取代: 卤素、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  链烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、全卤代  $(C-C_6)$  烷基、苯基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂环、甲酰基、 $NC-$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基- $(C=O)-$ 、苯基- $(C=O)-$ 、 $HO-(C=O)-$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基- $O-(C=O)-$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基- $NH-(C=O)-$ 、 $((C_1-C_6)$  烷基) $_2-N-(C=O)-$ 、苯基- $NH-(C=O)-$ 、苯基- $[((C_1-C_6)$  烷基)- $N]-(C=O)-$ 、 $O_2N-$ 、氨基、 $(C_1-C_6)$  烷基氨基、 $((C_1-C_6)$  烷基) $_2$ -氨基、 $(C_1-C_6)$  烷基- $(C=O)-NH-$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基- $(C=O)-[((C_1-C_6)$  烷基)- $N]-$ 、苯基- $(C=O)-NH-$ 、苯基- $(C=O)-[((C_1-C_6)$  烷基)- $N]-$ 、 $H_2N-(C=O)-NH-$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基- $NH-(C=O)-NH-$ 、 $((C_1-C_6)$  烷基) $_2N-(C=O)-NH-$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基- $NH-(C=O)-[((C_1-C_6)$  烷基)- $N]-$ 、 $((C_1-C_6)$  烷基) $_2N-(C=O)-[C_1-C_6)$  烷基- $N]-$ 、苯基- $NH-(C=O)-NH-$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基) $_2N-(C=O)-NH-$ 、苯基- $NH-(C=O)-[((C_1-C_6)$  烷基)- $N]-$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基- $O-(C=O)-NH-$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基- $O-(C=O)-[((C_1-C_6)$  烷基)- $N]-$ 、苯基- $O-(C=O)-NH-$ 、苯基- $O-(C=O)-[((C_1-C_6)$  烷基)- $N]-$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基- $SO_2NH-$ 、苯基- $SO_2NH-$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基- $SO_2-$ 、苯基- $SO_2-$ 、羟基、 $(C_1-C_6)$

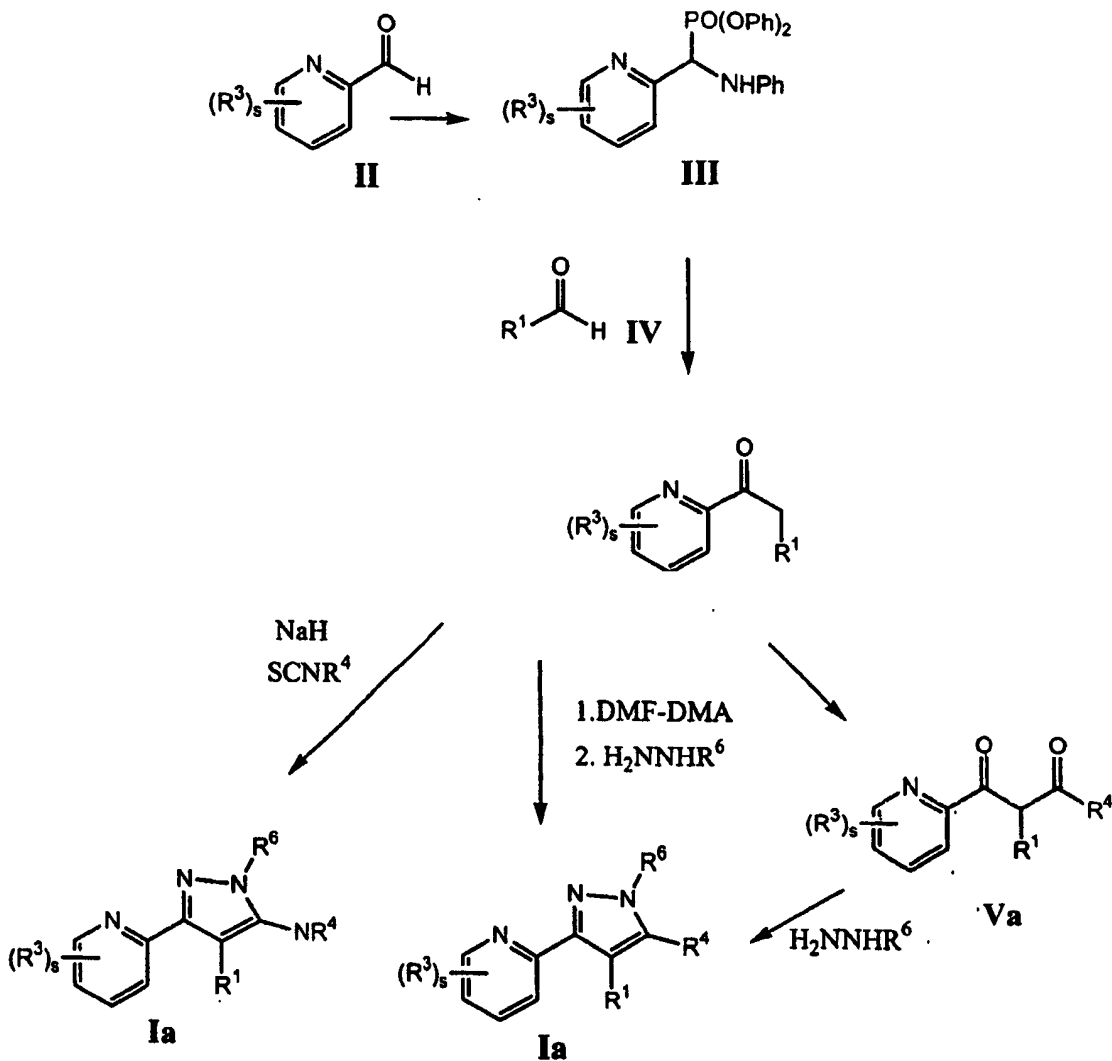


烷氧基、全卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、苯氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-(C=O)-O-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)酯-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-O-、苯基-(C=O)-O-、H<sub>2</sub>N-(C=O)-O-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基-HN-(C=O)-O-、((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)<sub>2</sub>N-(C=O)-O-、苯基-HN-(C=O)-O-和(苯基)<sub>2</sub>N-(C=O)-O-。

### 发明详述

以下反应方案例示了本发明化合物的制备。本发明的化合物可以通过与美国申请 No. 10/094, 717、10/094, 760 和 10/115, 952 和 WO 02/40476 中所述类似的方法制备。除非另有说明，反应方案和其后的讨论中的 R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>2a</sup> 和 s 如上定义。

#### 方案 1



反应方案 1 涉及式 Ia 的化合物的制备。参照反应方案 1，由式 II

的醛通过首先用芳香胺，例如苯胺，在极性溶剂中处理而制备式 III 的化合物。合适的溶剂包括乙酸乙酯、乙酸异丙酯或四氢呋喃，优选乙酸异丙酯。将所得反应混合物加热至约 50°C-约 100°C 的温度，优选约 60°C，然后用亚磷酸二苯酯慢慢处理。将反应混合物的温度保持约 30 分钟-约 3 小时，优选约 1 小时，然后冷却至室温过夜。按照下面所述的制备 E 制备式 II 的化合物。

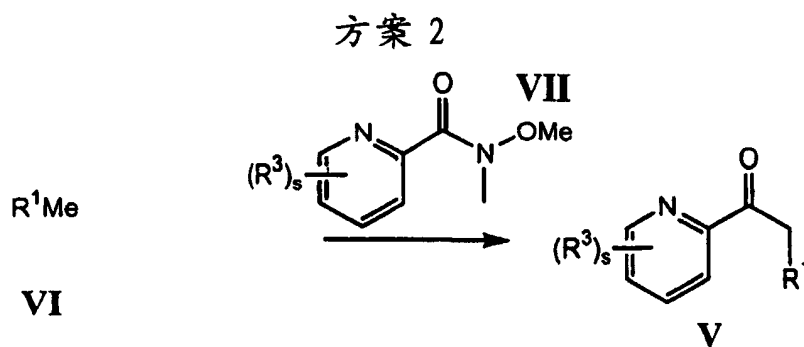
式 V 的化合物是由式 III 的化合物通过与式 IV 的醛在碱，例如叔丁醇钾的存在下，在极性溶剂中反应而制得的。合适的溶剂包括乙酸乙酯、乙酸异丙酯或四氢呋喃，优选四氢呋喃和乙酸异丙酯的混合物。前述反应是在约 0°C-约 100°C 的温度，优选约 22°C (室温) 下，进行约 30 分钟-约 5 小时，优选约 2 小时。所得反应混合物然后用酸，例如盐酸，处理约 30 分钟-约 5 小时，优选约 1 小时。

式 Ia 的化合物是由式 V 的化合物通过用过量二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛，DMF-DMA 处理，并在约 60°C-约 100°C 的温度，优选约 80°C 下，加热 neat 约 30 分钟-约 4 小时，优选约 2 小时而制得的。在除去过量的二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛后，加入在极性溶剂中的合适胍，例如  $H_2NNHR^6$ 。对前述反应合适的溶剂包括甲醇和乙醇。前述反应在约 0°C-约 50°C 的温度，优选约 22°C (室温) 下，进行约 1-约 4 小时，优选约 2 小时。

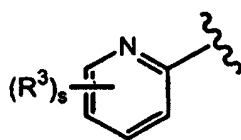
或者，式 Va 的化合物可以由式 V 的化合物通过与碱例如二(三甲基甲硅烷基)酰胺锂于溶剂如四氢呋喃中在 -78°C 下反应接着加入活化羧酸 ( $R^4CO_2H$ ) 的简单酯例如酰氯或酰基咪唑而制得。然后通过加入合适的胍，例如  $H_2NNHR^6$  来形成式 Ia 的化合物。

或者，式 Ia 的化合物可以通过用碱例如氢氧化钠在例如吡啶的溶剂中处理 V 然后加入异硫氰酸酯  $SCNR^4$  制得。然后加入合适的胍，例如  $H_2NNHR^6$ ，形成式 Ia 的化合物。

或者，可以按照 WO 00/31063 和 WO 02/72576 中所述的步骤制备式 Ia 的化合物。



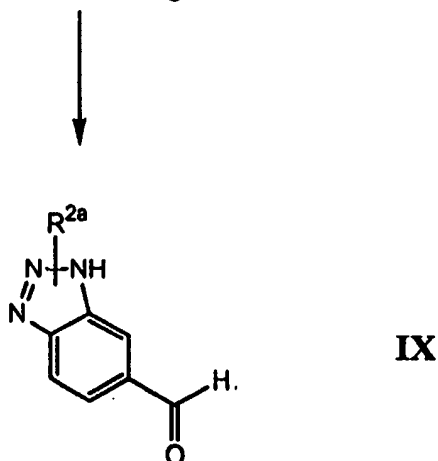
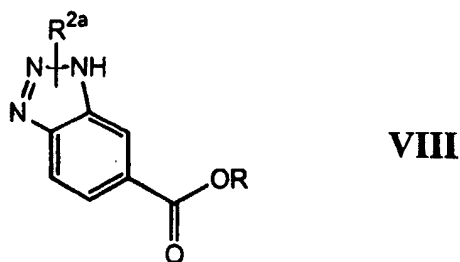
反应方案 2 涉及式 V 的化合物的制备，其为反应方案 1 中制备式 Ia 的化合物的中间体。参照反应方案 2，式 V 的化合物是由式 VI 的化合物通过用碱，例如丁基锂，在约 $-60^{\circ}\text{C}$ 的温度下处理约 90 分钟，然后慢慢加入在极性非质子溶剂如四氢呋喃中的式 VII 的吡啶基酰胺（它可以商购获得或者按照与如下所述制备 C 类似的方法制得，其中  $\text{R}^1$  用下式替换）而制得。



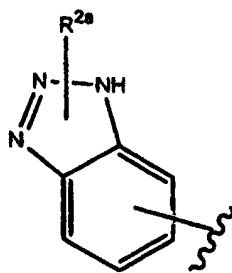
上述反应在约 $-78^{\circ}\text{C}$ -约 $0^{\circ}\text{C}$ 的温度，优选约 $-20^{\circ}\text{C}$ 下，进行约 1 小时-约 10 小时，优选约 3 小时。

或者，式 V 的化合物可以按照 Davies, I.W.; Marcoux, J.F.; Corley, E.G.; Journet, M.; Cai, D.-W.; Palucki, M.; Wu, J.; Larsen, R.D.; Rossen, K.; Pye, P.J.; DiMichele, L.; Dormer, P.; Reider, P.J.; *J. Org. Chem.*, 第 65 卷第 8415-8420 页 (2000) 的方法制得。

## 方案 3

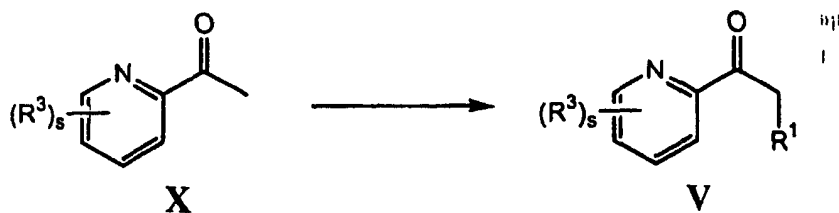
**(Ia)**

反应方案 3 涉及式 Ia 的化合物的制备，其中 R<sup>1</sup> 是

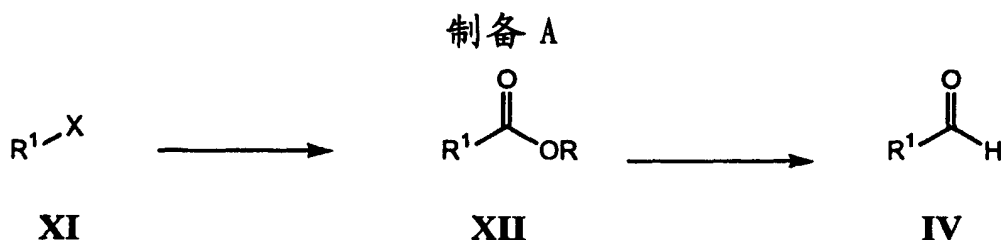


参照反应方案 3，式 IX 的化合物是由式 VIII 的化合物按照如下所述制备 A 中所述化合物 XII 向化合物 IV 转化的步骤制得的。按照如下所述的制备 D 制备式 VIII 的化合物。在反应方案 3 中式 Ia 的化合物可以由化合物 IX 按照反应方案 1 中所述的步骤制得。

## 方案 4



反应方案 4 涉及式 V 的化合物的制备，其为反应方案 1 中制备式 Ia 化合物的中间体。参照反应方案 4，式 V 的化合物是由式 X 的化合物（它可以商购获得或者按照如下所述的制备 B 制得），通过与式  $\text{R}^1\text{-Cl}$  的化合物在催化剂如乙酸钼 II、碱（例如，叔丁醇钾）和 AMPHOS®（即，2-二环己基磷基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯，可从 Strem Chemicals, Newburyport, MA 商购获得）的存在下在极性非质子溶剂如四氢呋喃中反应制得的。上述反应在约  $50^\circ\text{C}$ -约  $100^\circ\text{C}$  的温度，优选约  $75^\circ\text{C}$  下，进行约 6 小时-约 24 小时，优选约 18 小时。

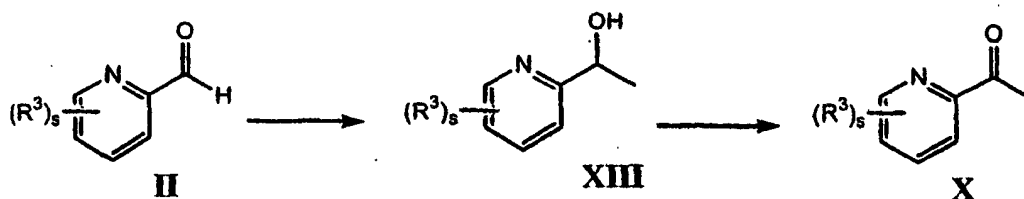


制备 A 涉及式 IV 的化合物的制备，它们是可用于制备式 Ia 的化合物的中间体。在制备 A 中，R 是简单的烷基，例如甲基或乙基。参照制备 A，式 XII 的化合物是由式 XI 的化合物（其中 X 是氯或溴）通过烷氧基羰基化反应制得的。合适的条件包括与丁基锂在溶剂如四氢呋喃中在约  $0^\circ\text{C}$  的温度下持续约 30 分钟的金屬-卤素交换，然后在约  $0^\circ\text{C}$  的温度下加入氯甲酸乙酯，接着在大约  $50^\circ\text{C}$  下持续约 2.4 小时。式 XI 的化合物可以商购获得。

式 IV 的化合物是由式 XII 的化合物通过两步法制得的。首先式 XII 的化合物用还原剂处理。合适的还原剂包括硼氢化锂、硼氢化钠、氯化铝锂和硼烷的四氢呋喃溶液。对上述反应合适的溶剂包括甲醇、乙醇、四氢呋喃、乙醚和二噁烷。上述反应在约  $0^\circ\text{C}$ -约  $100^\circ\text{C}$  的温度，优选约  $65^\circ\text{C}$  下进行约 10 分钟-约 1 小时，优选约 30 分钟。然后用氧

化剂, 例如 N-甲基吗啉 N-氧化物/TPAP、Dess-Martin 试剂、PCC 或草酰氯-DMSO, 优选草酰氯-DMSO 处理而将所得伯醇氧化成式 IV 的相应醛。对上述反应合适的溶剂包括氯仿、四氢呋喃或二氯甲烷。上述反应在约-78°C-约 22°C 的温度下进行约 15 分钟-约 3 小时, 优选约 1 小时。

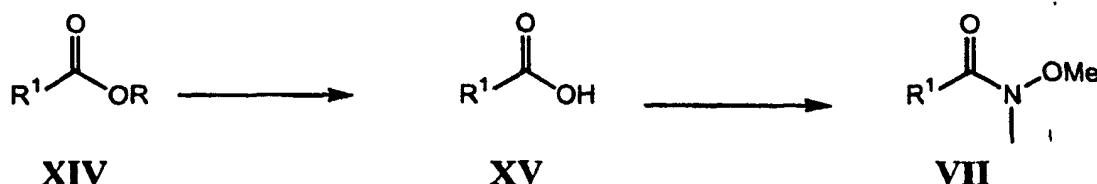
### 制备 B



制备 B 涉及式 X 的化合物的制备, 它们是用制备式 Ia 的化合物的中间体。参照制备 B, 式 XIII 的化合物由式 II 的化合物通过与甲基镁化溴在极性溶剂如四氢呋喃和甲苯的混合物中反应制得的。上述反应在约-78°C-约 0°C 的温度, 优选约-60°C 下进行约 10 分钟-约 1 小时, 优选约 40 分钟, 然后在约-10°C 下进行约 90 分钟。按照制备 E 制备式 II 的化合物, 如下所述。

式 X 的化合物是由式 XIII 的化合物通过用氧化剂, 例如 N-甲基吗啉 N-氧化物/TPAP、Dess-Martin 试剂、PCC 或草酰氯-DMSO, 优选草酰氯-DMSO 处理制得的。对上述反应合适的溶剂包括氯仿、四氢呋喃或二氯甲烷。上述反应在约-78°C-约 22°C 的温度下进行约 15 分钟-约 3 小时, 优选约 1 小时。

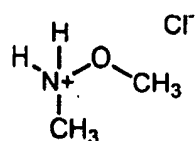
### 制备 C



制备 C 涉及式 VII 的化合物的制备, 它们是在制备式 Ia 的化合物中有用的中间体。在制备 C 中, R 是简单的烷基, 例如甲基或乙基。参照制备 C, 式 XV 的化合物是由式 XIV 的化合物(它可以按照制备 A

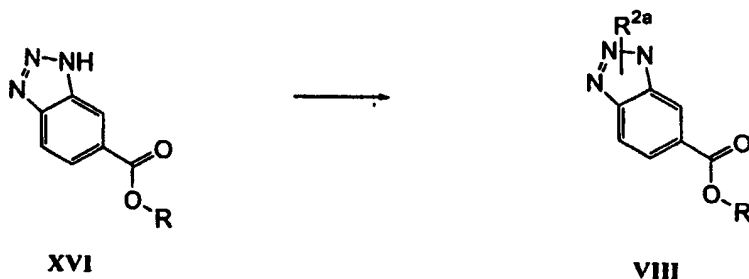
所述的步骤制备或者可以商购获得), 通过用碱如氢氧化锂, 在极性质子溶剂中处理制得的。对上述反应合适的溶剂包括甲醇、乙醇和水。上述反应在约 0°C-约 30°C 的温度, 优选约 22°C (室温) 下进行约 15 分钟-约 3 小时, 优选约 1 小时。

式 VII 的化合物是由式 XV 的化合物通过与合适的活化剂和下式的化合物以及碱反应制得的。

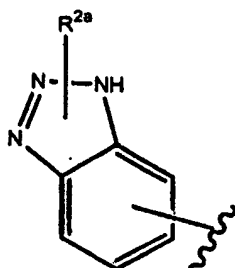


合适的活化剂包括亚硫酸氯、羰基二咪唑、EDCI 和 DCC, 优选草酰氯。合适的碱包括三乙胺、Hunig's 碱和 DBU, 优选三乙胺。对上述反应合适的溶剂包括二氯甲烷、N,N'-二甲基甲酰胺、四氢呋喃及其混合物, 优选二氯甲烷。上述反应在约 0°C-约 30°C 的温度, 优选约 22°C (室温) 下进行约 6 小时-约 48 小时, 优选约 12 小时。

#### 制备 D

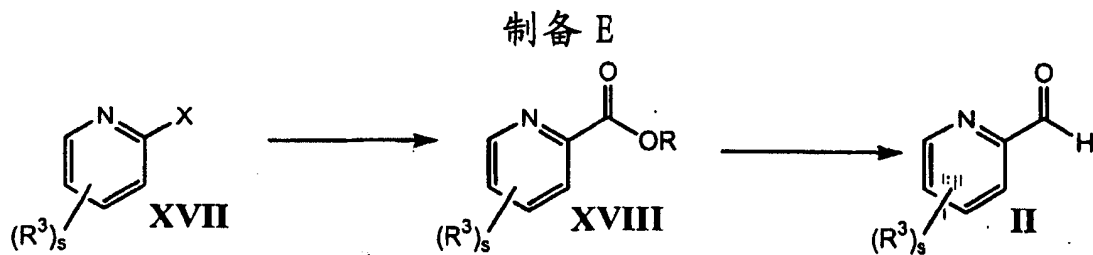


制备 D 涉及式 VIII 的化合物的制备, 它们是用制备式 (Ia) 的化合物的中间体, 其中 R<sup>1</sup> 是



在制备 D 中, R 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。式 VIII 的化合物是由式 XVI 的化合物通过用烷基卤, 例如甲基碘, 在碱如氢氧化钠的存在下, 在极性非质子溶剂如 N,N'-二甲基甲酰胺中处理制得的。式 XVI 的化合物可商购获

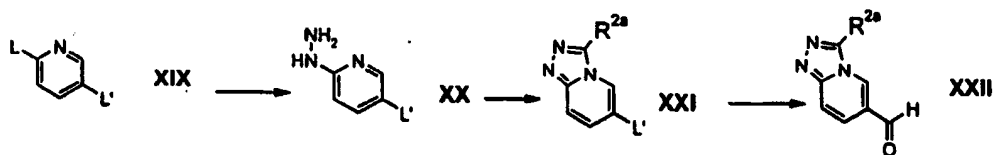
得。



制备 E 涉及式 II 的化合物的制备，它们是用制备式 (Ia) 的化合物的中间体。在制备 E 中，R 是简单的烷基，例如甲基或乙基。参照制备 E，式 XVIII 的化合物是由式 XVII 的杂芳基卤（其中 X 是氯或溴）按照制备 A 中由化合物 XI 制备化合物 XII 所述的步骤制备的。

式 II 的化合物是由式 XVIII 的化合物按照制备 A 中由化合物 XII 制备化合物 IV 所述的两步法制备的。

#### 制备 F



制备 F 涉及式 XXII 的化合物的制备，它们是制备式 (Ia) 的化合物的中间体。参照制备 F，式 XXII 的化合物是由式 XXI 的化合物通过甲酰化反应制得的。甲酰化的合适条件包括与异丙基氯化镁在溶剂如四氢呋喃中在约 0°C 的温度下持续约 30 分钟的金属卤素交换，然后在约 0°C 的温度下加入 N,N-二甲基甲酰胺，接着在约 50°C 的温度下持续约 2.5 小时。

式 XX 的化合物是如文献 (Moran, D. B.; Morton, G. O.; Albright, J. D., *J. Heterocycl. Chem.*, Vol. 23, pp. 1071-1077 (1986)) 中所述制得的，或者是由式 XIX 的化合物（其中 L 和 L' 可以相同或不同，是氯、溴或碘）通过与胍反应制得的。式 XXI 的化合物是由式 XX 的化合物通过将化合物 XX 与环化剂如酰氯、酸酐、三烷基原乙酸酯或三烷基原甲酸酯缩合制得的。式 XIX 的化合物可商购获得。

本发明化合物的所有药用可接受的盐、前药、互变异构体、水合物和溶剂化物也包括在本发明内。



性质上为碱性的本发明化合物能够与多种无机酸和有机酸形成各种不同的盐。尽管这些盐必须为药用可接受以施用于动物和人，但是实践中经常希望最初从反应混合物中将本发明的化合物作为药用不可接受的盐分离出来，然后用碱性试剂处理将后者简单地转化回到游离碱化合物，接着将该游离碱转化为药用可接受的酸加成盐。通过在含水溶剂介质中或者在合适的有机溶剂例如甲醇或乙醇中用大致等量的所选无机或有机酸处理该碱化合物可以容易地制备本发明的碱化合物的酸加成盐。在小心蒸发溶剂之后，获得所需固体盐。

可用于制备本发明的碱化合物的药用可接受的酸加成盐的酸是形成无毒酸加成盐的那些，即，含有药理学可接受的阴离子的盐，例如氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐或硫酸氢盐、磷酸盐或酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐或酸式柠檬酸盐、酒石酸盐或酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、糖二酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐和扑酸盐[即，1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸)]盐。

性质上也为酸性的本发明的化合物，例如，含有COOH或四唑部分，能够与各种药理学可接受的阳离子形成碱盐。尽管这些盐必须是药用可接受的以给药到动物和人，但是实践中经常希望最初从反应混合物中以药理学不能接受的盐分离本发明的化合物，然后通过用酸性试剂处理简单地将后者转化回游离酸化合物，接着将该游离酸转化成药用可接受的碱加成盐。这种药用可接受的碱加成盐的实例包括碱金属或碱土金属盐，特别是钠和钾盐。这些盐可以通过常规工艺制备。可用作制备本发明的药用可接受的碱加成盐的试剂的化学碱是与本文所述的本发明的酸性化合物形成无毒碱盐的那些。这些无毒碱盐包括由诸如钠、钾、钙和镁等的药理学可接受的阳离子衍生的盐。可以通过用含有所需药理学可接受的阳离子的水溶液处理相应酸性化合物，然后将所得溶液蒸发至干（优选在减压下）而容易地制备这些盐。或者，它们也可以通过将酸性化合物的低级链烷醇溶液与所需的碱金属醇盐混合在一起，然后以与前面相同的方式将所得溶液蒸发至干制得。在

这两种情况下，优选使用化学计算量的试剂以确保反应完全并且产率最大化。

本发明还包括同位素标记的化合物。本文所用的“同位素标记的化合物”是指本发明的化合物，包括其药用盐、前药，各自如本文所述，其中一个或多个原子被原子质量或质量数与在自然界通常发现的原子质量或质量数不同的原子替换。可以引入到本发明的化合物内的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，例如分别是  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$  和  $^{36}\text{Cl}$ 。

通过同位素标记本发明的化合物，可以将这些化合物用于药物和/或底物组织分布试验。因其容易制备和可检测性，特别优选氘化的 ( $^3\text{H}$ ) 和碳-14 ( $^{14}\text{C}$ ) 标记的化合物。而且，用较重同位素如氘 ( $^2\text{H}$ ) 替代可以提供由较大代谢稳定性获得的某些治疗优势，例如增加体内半衰期或者降低剂量需求，因此在一些环境下可能是优选的。

本发明的同位素标记的化合物，包括其药用盐、前药，可以通过本领域已知的任意方式制备。

本发明包括本发明的化合物的立体异构体 (例如，顺式和反式异构体) 和所有光学异构体 (例如，R 和 S 对映体)、以及外消旋、非对映体和这些异构体的其它混合物。

本发明的化合物、盐、前药、互变异构体、水合物和溶剂化物可以几种互变异构体形式存在，包括烯醇和亚胺形式，以及酮和烯胺形式及其几何异构体和混合物。所有这些互变异构体形式都包括在本发明的范围内。互变异构体以互变异构体组的混合物存在于溶液中。在固体形式中，经常一种互变异构体为主。尽管可以描述一种互变异构体，但是本发明包括本发明化合物的所有互变异构体。

本发明还包括本发明的阻转异构体。阻转异构体是指可以分离成旋转受限的异构体的本发明的化合物。

本发明的化合物，如上所述，可用于制备预防性或治疗性治疗动物或人中 TGF 相关的疾病状态的药物。

本发明的化合物是转化生长因子 (“TGF”) - $\beta$  信号途径的有效抑制

剂并因此用于治疗。因此，本发明提供了一种预防或治疗动物或人中 TGF 相关的疾病的方法，包括步骤：向患 TGF 相关的疾病状态的动物或人给药治疗有效量的至少一种本发明的化合物。

本文所用的术语“治疗有效量”是指抑制 TGF- $\beta$  信号途径所需的本发明的化合物的量。正如本领域技术人员应理解的，“治疗有效量”将随患者而变化，并且要基于各病例来确定。考虑的因素包括但不限于，治疗的患者、体重、健康、给药的化合物等等。

通过抑制 TGF- $\beta$  信号途径可以治疗的疾病状态有许多。这些疾病状态包括但不限于，所有类型的癌症(例如，乳腺、肺、结肠、前列腺、卵巢、胰腺、黑素瘤、所有血液恶性肿瘤，等等)以及所有类型的纤维变性疾病(例如，肾小球肾炎、糖尿病肾病、肝纤维化、肺纤维化、动脉增生和再狭窄、硬皮病和皮肤瘢痕化)。

本发明还提供了一种药用组合物，它包括至少一种本发明的化合物和至少一种药用可接受的载体。药用可接受的载体可以是本领域已知的任意这类载体，包括例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A. R. Gennaro edit. 1985) 中所述的那些。本发明的药用组合物可以通过本领域已知的常规方式制备，例如包括，将至少一种本发明的化合物与药用可接受的载体混合。

本发明的药用组合物可用于预防或治疗动物或人中 TGF 相关的疾病状态，如上所述。因此，本发明的化合物可以配制成口服、含服、鼻内、非肠道(例如，静脉内、肌内或皮下)、局部或直肠给药或者适合通过吸入或吹入给药形式的药用组合物。

就口服给药而言，药用组合物可以采取例如通过常规方式用药用可接受的赋形剂例如粘合剂(例如，预糊化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素)；填料(例如，乳糖、微晶纤维素或磷酸钙)；润滑剂(例如，硬脂酸镁、滑石或二氧化硅)；崩解剂(例如，马铃薯淀粉或羟基乙酸淀粉钠)；或湿润剂(例如，十二烷基硫酸钠)制备的片剂或胶囊的形式。可以通过本领域公知的方法将片剂包衣。口服给药的液体制剂可以为例如溶液、糖浆或悬液的形式，或者它们可以干产品

呈现并在使用之前用水或其它合适载体重组。

可以通过常规方式用药用可接受的添加剂例如悬浮剂(例如,山梨糖醇糖浆、甲基纤维素或氢化可食用脂肪);乳化剂(例如,卵磷脂或阿拉伯胶);非含水载体(例如,杏仁油、油性酯或乙醇);和防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或者山梨酸)制备这些液体制剂。

就含服给药而言,组合物可以为常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

也可以根据本领域普通技术人员公知的方法将本发明的化合物配制成持续释放。这些制剂的实例可以在美国专利 3,538,214、4,060,598、4,173,626、3,119,742 和 3,492,397 中找到,将它们全文引入本文作为参考。

本发明的化合物可以配制成通过注射非肠道给药,包括使用常规导管插入技术或输注。注射用制剂可以单位剂量形式呈现,例如,在安瓿或多剂量容器中,同时加入防腐剂。这些组合物可以为在油性或含水载体中的悬液、溶液或乳液的形式,并且可以含有诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂的配制剂。或者,活性成分可以为粉末形式,在用前与适当载体例如无菌无致热原的水重组。

本发明的化合物也可以配制成直肠组合物如栓剂或保留灌肠剂,例如,含有常规栓剂基质如可可脂或其它甘油酯。

就鼻内给药或吸入给药而言,本发明的化合物可以溶液或悬液形式从患者挤压或泵送的泵式喷雾容器方便地递送,或者使用合适推进剂,例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适气体作为气雾剂喷雾从加压容器或喷雾器递送。在加压气雾剂的情况下,可以通过提供递送计量量的阀来确定剂量单位。加压容器或喷雾器可以装有本发明的化合物的溶液或悬液。可以配制含有本发明的化合物和合适粉末基料如乳糖或淀粉的粉末混合物的吸入器或吹入器用的胶囊和药筒(例如,由明胶制成)。

一般成人经口、非肠道或含服给药治疗 TGF 相关的疾病状态的建议剂量是每单位剂量中活性成分约 0.1 mg-约 2000 mg,优选约 0.1 mg-

约 200 mg，所述剂量可以例如每天 1-4 次给予。

一般成人中治疗上面所述病症的气雾剂制剂优选经过安排使得气雾剂的每一计量剂量或“喷”含有约 20  $\mu\text{g}$ -约 10000  $\mu\text{g}$ ，优选约 20  $\mu\text{g}$ -约 1000  $\mu\text{g}$  的本发明的化合物。气雾剂的全天剂量将在 100  $\mu\text{g}$ -约 100 mg 的范围内，优选约 100  $\mu\text{g}$ -约 10 mg。可以每天给药几次，例如 2、3、4 或 8 次，每次例如 1、2 或 3 个剂量。

一般成人中治疗上面所述病症的气雾剂组合制剂优选经过安排使得气雾剂的每一计量剂量或“喷”含有 0.01 mg-约 1000 mg，优选约 0.01 mg-约 100 mg 的本发明化合物，更优选约 1 mg-约 10 mg 的该化合物。可以每天给药几次，例如 2、3、4 或 8 次，每次例如 1、2 或 3 个剂量。

一般成人中治疗上面所述病症的气雾剂制剂优选经过安排使得气雾剂的每一计量剂量或“喷”含有 0.01 mg-约 20,000 mg，优选约 0.01 mg-约 2000 mg 的本发明的化合物，更优选约 1 mg-约 200 mg。可以每天给药几次，例如 2、3、4 或 8 次，每次例如 1、2 或 3 个剂量。

就局部给药而言，本发明的化合物可以配制成软膏或乳霜。

本发明还包括含有至少一种本发明化合物的前药的药用组合物和包括给药至少一种本发明的化合物的前药的治疗或预防方法。本文所用的术语“前药”是指在生物体内需要自发或者酶促生物转化释放活性药物的母体药物分子的药理学无活性衍生物。前药是具有在代谢条件下可以裂解的基团的本发明化合物的变体或衍生物。前药在生理条件下或者在酶促降解下经过溶剂分解时，变成在体内有药理学活性的本发明化合物。本发明的前药化合物可以称为单一、双重、三重等，这取决于在生物体内释放活性药物所需的生物转化步骤数，并表明以前体型形式存在的官能团的数目。前药形式在哺乳动物有机体内经常提供溶解度、组织相容性或延迟释放的优点(参见, Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 和 Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992)。本领域通

常已知的前药包括本领域从业者公知的酸衍生物，例如，母体酸与合适醇反应制备的酯、或者母体酸化合物与胺反应制备的酰胺、或者反应形成酰化碱衍生物的碱性基团。而且，本发明的前药衍生物可以与本文中教导强化生物利用率的其它特征组合。例如，具有游离氨基、酰氨基、羟基或羧基的本发明的化合物可以转化成前药。前药包括氨基酸残基、或者两个或多个（例如，两个、三个或四个）氨基酸残基的多肽链与本发明化合物中的游离氨基、羟基或羧基基团通过肽键共价连接的化合物。氨基酸残基包括 20 个通常用三字母符号命名的天然存在的氨基酸，并且还包括 4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、demosine、isodemosine、3-甲基组氨酸、原缬氨酸、 $\beta$ -丙氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸砷。前药还包括碳酸酯、氨基甲酸酯、酰胺和烷基酯与本发明的化合物的上面的取代基通过羰基碳前药侧链共价地相连的化合物。

根据本发明，在治疗 TGF 相关的疾病状态时，本发明的化合物，如本文所述，无论单独还是作为药用组合物的一部分，可以与本发明的另外化合物和/或与其它治疗剂组合。合适治疗剂的实例包括但不限于，标准的非甾体抗炎剂（本文后面的 NSAID's）（例如，吡罗昔康、双氯芬酸）、丙酸类（例如，奈普生、氟苯布洛芬、非诺洛芬、酮洛芬和布洛芬）、芬那酯类（例如，甲芬那酸、吲哚美辛、舒林酸、阿扎丙宗）、吡唑啉酮类（例如，苯基保泰松）、水杨酸盐类（例如，阿司匹林）、COX-2 抑制剂（例如，塞来考昔、伐地考昔、罗非考昔和艾托考昔）、镇痛药和关节内治疗（例如，皮质类固醇）和玻璃酸类（例如，海尔根和 synvisc）、抗癌药（例如，内皮他丁和血管他丁）、细胞毒性药物（例如，阿霉素、柔红霉素、顺铂、依托泊苷、紫杉酚、泰索帝）、生物碱类（例如，长春新碱）和抗代谢物（例如，甲氨蝶呤）、心血管药（例如，钙通道阻滞剂）、降脂剂（例如，他汀类）、贝特类、 $\beta$ -阻滞剂、Ace 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂和血小板聚集抑制剂、CNS 药物（例如，作为抗抑郁药（例如舍曲林））、抗帕金森药（例如，塞利吉林、左旋多巴、Requip、普拉克索）、MAOB 抑制剂（例如，selegine 和雷沙吉兰）、comP

抑制剂(例如,托卡朋)、A-2抑制剂、多巴胺再摄取抑制剂、NMDA拮抗剂、烟碱激动剂、多巴胺激动剂和神经元氧化氮合酶的抑制剂)、抗阿尔兹海默氏病药物(例如,多奈哌齐、他克林、COX-2抑制剂、丙戊茶碱或 metryfonate)、骨质疏松药物(例如, roloxifene、屈洛昔芬、拉索昔芬或 fosomax)和免疫抑制剂(例如, FK-506 和雷帕霉素)。

### 生物活性

本发明化合物对本文所述的各种 TGF 相关的疾病状态的活性可以按照以下一种或多种试验测定。根据本发明,本发明的化合物显示体外  $IC_{50}$  值小于约 10  $\mu M$ 。例如,实施例 7 的化合物显示 T $\beta$ R1  $IC_{50}$  值为约 51 nM。

本发明的化合物还具有对 T $\beta$ R1 相对于 T $\beta$ R2 和 T $\beta$ R3 不同的活性(即选择性的)。选择性在标准测定中以每一测定中抑制的  $IC_{50}$  比测定。

### TGF- $\beta$ II 型受体 (T $\beta$ R2) 激酶测定方案

如下测定 T $\beta$ R2 激酶对髓鞘碱性蛋白 (MBP) 的磷酸化: 80 微升稀释于含有 50 mM MOPS、5 mM MgCl<sub>2</sub> 且 pH 为 7.2 的激酶反应缓冲液 (KRB) 使得最终浓度为 3 微摩尔 MBP 的 MBP (Upstate Biotechnology #13-104), 将其加入到 Millipore 96 孔 multiscreen-DP 0.65 微米过滤板 (#MADPN050) 的每一孔中。将 20 微升稀释于 KRB 中的抑制剂加入到适当孔中获得所需最终浓度 (10-0.03 微摩尔)。加入 10 微升 ATP (Sigma #A-5394) 和 <sup>33</sup>P-ATP (Perkin Elmer #NEG/602H) 稀释于 KRB 的混合物, 每个孔中获得 0.25 微摩尔 ATP 和 0.02 微居里 <sup>33</sup>P-ATP 的最终浓度。将 10 微升稀释于 KRB 中的 GST-T $\beta$ R2 融合蛋白 (谷胱甘肽 S-转移酶在 T $\beta$ R2 的胞质结构域的 N-末端-氨基酸 193-567, 在 438 位 A 变为 V) 加入到每一孔中获得 27 纳摩尔 GST-T $\beta$ R2 的最终浓度。将板混合并在室温下培养 90 分钟。反应物培养之后, 每个孔中加入 100 微升的冷 20% 三氯乙酸 (Aldrich #25, 139-9) 并将板混合, 4 $^{\circ}$ C 下培养 60 分钟。然后使用 Millipore 真空多头装置除去孔内的液体。用 200

微升/孔的冷 10%三氯乙酸将板洗涤 1 次,然后用 100 微升/孔的冷 10%三氯乙酸洗涤 2 次。使板在室温下干燥过夜。向每一孔中加入 20 微升 Wallac OptiPhase SuperMix 闪烁混合液。将板密封并用 Wallac 1450 Microbeta 液体闪烁计数器计数。由抑制剂降低 T $\beta$ RII 介导的 MBP 底物的磷酸化的能力来确定其效能。

#### ALK-5 (T $\beta$ RI) 激酶测定方案

用在 50 mM HEPES、5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM 二硫苏糖醇和 3-M ATP 中的 65 nM GST-ALK5 和 84 nM GST-Smad3 进行激酶测定。用 0.5  $\mu$ Ci 的 [33 P]-ATP 将反应物在 30 $^{\circ}$ C 下培养 3 小时。磷酸化蛋白被捕获在 P-81 纸 (Whatman, Maidstone, England) 上,用 0.5%磷酸洗涤,并经液体闪烁计数。或者,还将 Smad3 或 Smad1 蛋白包被到 FlashPlate 无菌基本微量培养板 (PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA) 上。然后在 Flash-Plate 内用相同的测定条件进行激酶测定,使用 ALK5 的激酶区以 Smad3 作为底物或使用 ALK6 的激酶区 (BMP 受体) 以 Smad1 作为底物。用磷酸盐缓冲液将板洗涤 3 次并用 TopCount (Packard Bio-science, Meriden, CT) 计数。(Laping, N.J. et al. *Molecular Pharmacology* 62: 58-64 (2002))。

以下实施例例示了本发明的化合物的制备。熔点未校正。NMR 数据以百万分之份 (d) 报道并且参考得自样品溶剂 (氘代氯仿,除非另有说明) 的氘锁信号。使用配备有 Gilson 梯度高效液相色谱仪的 Micromass ZMD APCI 质谱仪获得质谱数据。使用以下溶剂和梯度分析。溶剂 A; 98%水/2%乙腈/0.01%甲酸和溶剂 B; 含有 0.005%甲酸的乙腈。通常,梯度是在约 4 分钟内从 95%溶剂 A 开始并以 100%溶剂 B 结束。然后以正或负离子模式扫描 165 AMU-1100 AMU 的分子量范围获得主要洗脱组分的质谱。在室温下使用钠 D 线 (589 nm) 测定比旋光。利用商业制剂,不经进一步纯化。THF 是指四氢呋喃。DMF 是指 N,N-二甲基甲酰胺。色谱是指使用 32-63 mm 硅胶并在氦气压力 (快速色谱法) 条件下进行的柱色谱。室温或环境温度是指 20-25 $^{\circ}$ C。为了方便起见并使产率最大化,所有非水反应都是在氦气氛下进行的。减压下浓缩意味



着使用旋转蒸发器。

本领域普通技术人员应明白，在一些情况下在制备期间可能需要保护基团。在制备目标分子之后，可以通过本领域普通技术人员公知的方法除去保护基团，例如 Greene 和 Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (2<sup>nd</sup> Ed, John Wiley & Sons 1991)中所述的。

使用 Polaris 2x20 mm C 18 柱进行反相分析型高效液相色谱与质谱测定 (LSMS)。在 3.75 分钟的时间内在 0.01 % 甲酸水溶液中乙腈浓度从 5% 增加到 100% 进行梯度洗脱。将质谱仪 Micromass ZMD 用于分子离子鉴定。

### 实施例 1

#### 4-[3-(6-甲基-吡啶基-2-基)-1H-吡唑-4-基-喹啉的制备

##### 步骤 A: [(6-甲基-吡啶基-2-基)-苯基氨基-甲基]-膦酸二苯酯的制备

2L 圆底烧瓶中装入 6-甲基-吡啶-2-甲醛 (40g, 330 mmol)、苯胺 (30.1 mL, 330 mmol) 和 380 mL 乙酸异丙酯。将该反应混合物加热至 65°C，并在 60 分钟内滴加二苯基亚磷酸酯 (112 mL, 495 mmol)。在 65°C 下将该混合物再搅拌 60 分钟，然后在室温下过夜。真空下浓缩获得一糖浆，将其溶解在 1 升乙酸乙酯中并用饱和碳酸氢钠 (3 x 200 mL) 洗涤。有机层在硫酸钠上干燥，过滤并浓缩到硅胶上。产物用 10-20% 乙酸乙酯/己烷溶剂梯度经快速色谱法纯化，得到 126.5 克纯物质。HPLC  $t_r = 6.68$  分钟，LC-MS = 431 (M+1)。

##### 步骤 B: 1-(6-甲基-吡啶基-2-基)-2-喹啉-4-基-乙酮的制备

2L 圆底烧瓶装入 [(6-甲基-吡啶基-2-基)-苯基氨基-甲基]-膦酸二苯酯 (24.5 g, 57 mmol)、喹啉-4-甲醛 (11.65 g, 74.1 mmol)、90 mL 四氢呋喃和 180 mL 异丙醇。将反应混合物加热至 25°C 并在 90 分钟内滴加叔丁醇钾 (1.0M, 74.1 mL, 74.1 mmol)。再搅拌 30 分钟之后，加入盐酸 (2M, 122 mL) 并将该混合物搅拌 1 小时。将该溶液加热至 45°C 并用 6M 氢氧化钠将 pH 调整至 5，再搅拌 1 小时，然后在真

空下浓缩。剩余物溶解在氯仿中并浓缩到硅胶上。产物用 0-10% 乙酸乙酯/己烷溶剂梯度经快速色谱法纯化，得到 10.97 克纯物质。HPLC  $t_R$  = 5.02 分钟，LC-MS = 263 (M+1)。

#### 步骤 C: 4-[3-(6-甲基-吡啶基-2-基)-1H-吡啶-4-基]-喹啉的制备

500 mL 圆底烧瓶装含有 1-(6-甲基-吡啶基-2-基)-2-喹啉-4-基-乙酮 (5.0 g, 19 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛 (40.4 mL, 304 mmol) 并加热至 80°C。2 小时之后，真空下将溶液浓缩并加入 68 mL 乙醇，然后加入水合肼 (6.74 mL, 108 mmol)。将该混合物再搅拌 2 小时，然后浓缩至干。用 20-60% 乙酸乙酯/氯仿进行硅胶色谱，得到 3.26 克所需产物。HPLC  $t_R$  = 3.94 分钟，LC-MS = 287 (M+1)。

#### 实施例 2

2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-1H-吡啶-3-基)-6-甲基-吡啶

按照与实施例 1 中所述类似的步骤制备标题化合物。HPLC  $t_R$  = 4.38 分钟，LC-MS = 280 (M+1)。

#### 实施例 3

1-甲基-6-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基]-1H-苯并三唑

按照与实施例 1 中所述类似的步骤制备标题化合物。HPLC  $t_R$  = 3.52 分钟，LC-MS = 291 (M+1)。

#### 实施例 4

4-(3-吡啶-2-基-1H-吡啶-4-基)-喹啉

按照与实施例 1 中所述类似的步骤制备标题化合物。HPLC  $t_R$  = 3.6 分钟，LC-MS = 273 (M+1)。

#### 实施例 5

2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-6-甲基-吡啶

按照与实施例 1 中所述类似的步骤制备标题化合物。HPLC  $t_R$  = 4.45 分钟，LC-MS = 294 (M+1)。

### 实施例 6

4-[1-甲基-3-(6-甲基-吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-4-基]-喹啉

按照与实施例 1 中所述类似的步骤制备标题化合物。HPLC  $t_R = 4.17$  分钟, LC-MS = 301 (M+1)。

### 实施例 7

2-(4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-1*H*-吡啶-3-基)-吡啶

按照与实施例 1 中所述类似的步骤制备标题化合物。HPLC  $t_R = 4.18$  分钟, LC-MS = 266 (M+1)。

### 实施例 8

2-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-1*H*-吡啶-3-基]-吡啶

按照与实施例 1 中所述类似的步骤制备标题化合物。HPLC  $t_R = 4.17$  分钟, LC-MS = 280 (M+1)。

### 实施例 9

1-甲基-6-[1-甲基-3-(6-甲基-吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-4-基]-1*H*-苯并三唑

按照与实施例 1 中所述类似的步骤制备标题化合物。HPLC  $t_R = 3.79$  分钟, LC-MS = 305 (M+1)。

### 实施例 10

4-(1-甲基-3-吡啶-2-基-1*H*-吡啶-4-基)-喹啉

按照与实施例 1 中所述类似的步骤制备标题化合物。HPLC  $t_R = 3.73$  分钟, LC-MS = 287 (M+1)。

### 实施例 11

4-(1-甲基-5-吡啶-2-基-1*H*-吡啶-4-基)-喹啉

按照与实施例 1 中所述类似的步骤制备标题化合物。HPLC  $t_R = 3.9$  分钟, LC-MS = 287 (M+1)。

### 实施例 12

6-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-4-基]-2-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶

按照与实施例 1 中所述类似的步骤制备标题化合物。HPLC  $t_R =$

4.77 分钟, LC-MS = 345 (M+1)。

#### 实施例 13

2-异丙基-6-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-4-基]-[1, 2, 4]三唑并[1, 5-*a*]吡啶

按照与实施例 1 中所述类似的步骤制备标题化合物。HPLC  $t_R$  = 4.08 分钟, LC-MS = 319 (M+1)。

#### 实施例 14

3-甲基-6-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-4-基]-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-*a*]吡啶

按照与实施例 1 中所述类似的步骤制备标题化合物。HPLC  $t_R$  = 2.77 分钟, LC-MS = 291 (M+1)。

#### 实施例 15

2-甲基-6-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-4-基]-[1, 2, 4]三唑并[1, 5-*a*]吡啶

按照与实施例 1 中所述类似的步骤制备标题化合物。HPLC  $t_R$  = 3.38 分钟, LC-MS = 291 (M+1)。

#### 实施例 16

2-甲基-5-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-4-基]-2*H*-苯并三唑

按照与实施例 1 中所述类似的步骤制备标题化合物。HPLC  $t_R$  = 3.72 分钟, LC-MS = 291 (M+1)。

#### 实施例 17

4-甲氧基-6-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-4-基]-喹啉的制备  
步骤 A: 2-(4-甲氧基-喹啉-6-基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙酮的制备

向 20 mL 螺纹耐压管中加入 6-氯-4-甲氧基-喹啉 (298 mg, 1.54 mmol)、乙酸钨(II) (7mg, 0.03 mmol)、2-二环己基膦基-2'-(*N,N*-二甲基氨基)联苯 (a. k. a. AMPHOS, 24 mg, 0.06 mmol) 和丁醇钾 (1M 于 THF 中, 3.7 mmol)。搅拌该混合物并加入 1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙酮。然后将耐压管密封并加热至 70°C。将该反应混合物于 70°C 下搅

拌 18 小时。LC-MS 显示产物。然后将反应混合物冷却并将其倒入 600 $\mu$ L 冰醋酸于 30 mL 水中的溶液。用 3x30 mL 氯仿萃取标题化合物。将有机层合并，在硫酸钠上干燥，过滤，经旋转蒸发器浓缩。残余物经快速柱色谱(硅胶)用 1% 甲醇/氯仿溶剂体系纯化，得到 255 mg 所需产物 (56% 产率)。HPLC = 4.39 分钟，LC-MS = 293 (M+H, mw = 292.34)。

### 步骤 B: 4-甲氧基-6-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]-喹啉的制备

向 10 mL 烧瓶中加入 2-(4-甲氧基-喹啉-6-基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-乙酮 (70 mg, 0.17 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛 (1.4 mL, 10.9 mmol)。该溶液在 80 $^{\circ}$ C 下搅拌 2.5 小时，然后经旋转蒸发器浓缩至完全干。残余物溶解在乙醇 (1.5 mL) 中并加入水合肼 (63 mL, 1.02 mmol)。将该新的反应混合物在室温下搅拌 2.5 小时，LC-MS 显示产物。将该反应混合物浓缩至干。残余物用 0-40% 乙腈/水溶剂梯度 (在两种溶剂中都是 0.1% 甲酸) 经 Shimodzu 制备型 HPLC 纯化，得到 28 mg 标题化合物 (51% 产率)。HPLC = 3.34 分钟，LC-MS = 317 (M+H, mw = 316.37)。

本申请引证的所有出版物，包括但不限于，授权专利、专利申请和杂志论文，各自全文引入本文作为参考。

尽管上面参照公开的实施方案描述了本发明，但是本领域技术人员易于理解，详述的具体试验仅仅是例示本发明。应理解的是，在不背离本发明精神的情况下可以进行各种改进。因此，本发明仅由以下权利要求限定。