



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103958515 B

(45)授权公告日 2016.11.09

(21)申请号 201280047525.X

(22)申请日 2012.09.05

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103958515 A

(43)申请公布日 2014.07.30

(30)优先权数据
11180129.6 2011.09.06 EP
11182440.5 2011.09.23 EP
12179902.7 2012.08.09 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.03.28

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2012/067264 2012.09.05

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/034570 EN 2013.03.14

(73)专利权人 拜耳知识产权有限责任公司
地址 德国莱茵河畔林茨蒙海姆

(72)发明人 K·艾斯 F·普勒 L·措恩
A·肖尔茨 P·利瑙
M·J·格诺特 U·伯默 J·京特
M·希契科克

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105
代理人 张文辉 刘国军

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/5025(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件
WO 2008/030579 A2,2008.03.13,
US 2007/0093490 A1,2007.04.26,
CN 101594909 A,2009.12.02,
WO 2007/147646 A1,2007.12.27,
审查员 马冲

权利要求书8页 说明书104页

(54)发明名称
氨基取代的咪唑并吡嗪

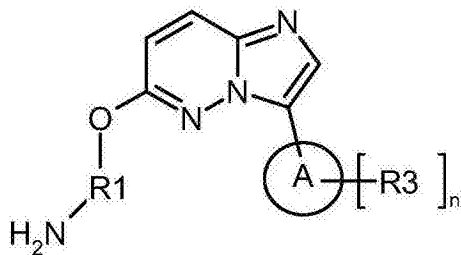
(57)摘要



(I)

的氨基取代的咪唑并吡嗪化合物(其中A、R1、R3和n如在权利要求中所定义),制备所述化合物的方法,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一药剂或与其它活性成分组合用于制备治疗或预防疾病(特别是过度增殖性病症和/或血管发生病症)的药物组合物的用途。

1. 通式(I)的化合物或其立体异构体或盐, 或者它们的混合物:



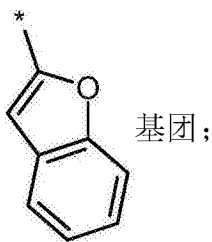
(I)

其中:

R1表示线性的C₂-C₆-烷基-、线性的C₁-C₆-烷基-0-线性的C₁-C₆-烷基-、支链的C₃-C₆-烷基-、C₃-C₆-环烷基、线性的C₁-C₆-烷基-C₃-C₆-环烷基-或C₃-C₆-环烷基-线性的C₁-C₆-烷基-, 其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次:

C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、任选地以螺形式连接的C₃-C₁₀-环烷基-、任选地以螺形式连接的3元至10元杂环烷基、芳基-、任选地被R取代一次或相互独立地取代多次的芳基、杂芳基-、-NH₂、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-;

 表示:



其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点; 并且

R3表示选自下列的取代基:

卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-;

R表示选自下列的取代基:

卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-;

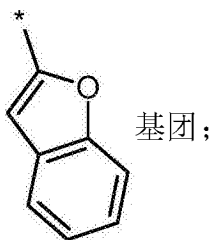
n表示0或1的整数。

2. 权利要求1所述的化合物或其立体异构体或盐, 或者它们的混合物, 其中:

R1表示线性的C₂-C₅-烷基-、线性的C₁-C₅-烷基-0-线性的C₁-C₅-烷基-、支链的C₃-C₅-烷基-、C₄-C₆-环烷基、线性的C₁-C₆-烷基-C₄-C₆-环烷基-或C₄-C₆-环烷基-线性的C₁-C₆-烷基-, 其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次:

C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、任选地以螺形式连接的C₃-C₁₀-环烷基-、任选地以螺形式连接的3元至10元杂环烷基、芳基-、任选地被R取代一次或相互独立地取代多次的芳基、杂芳基-、-NH₂、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-;

(A) 表示：



其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点；并且

R₃表示选自下列的取代基：

卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-；

R表示选自下列的取代基：

卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-；

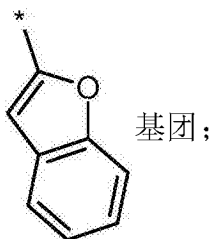
n表示0或1的整数。

3. 权利要求1所述的化合物或其立体异构体或盐，或者它们的混合物，其中：

R₁表示线性的C₂-C₅-烷基-、线性的C₁-C₅-烷基-0-线性的C₁-C₅-烷基-、支链的C₃-C₅-烷基-、C₄-C₆-环烷基-、线性的C₁-C₆-烷基-C₄-C₆-环烷基-或C₄-C₆-环烷基-C₁-C₆-烷基-，其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：

-NH₂、C₁-C₆-烷基-、C₂-C₆-烯基-、任选地以螺形式连接的C₃-C₁₀-环烷基-、任选地以螺形式连接的3元至10元杂环烷基-、芳基-、任选地被R取代一次或相互独立地取代多次的芳基-、杂芳基-；

(A) 表示：



其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点；并且

R₃表示选自下列的取代基：

卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-；

R表示选自下列的取代基：

卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-；

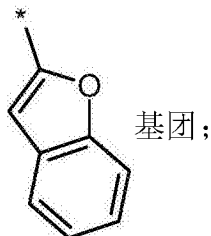
n表示0或1的整数。

4. 权利要求1所述的化合物或其立体异构体或盐，或者它们的混合物，其中：

R1表示线性的C₂-C₅-烷基-、线性的C₁-C₅-烷基-0-线性的C₁-C₅-烷基-、支链的C₃-C₅-烷基-、C₄-C₆-环烷基、线性的C₁-C₆-烷基-C₄-C₆-环烷基-或C₄-C₆-环烷基-C₁-C₆-烷基-，其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：

-NH₂、C₂-C₆-烯基-、任选地以螺形式连接的C₃-C₁₀-环烷基-、任选地以螺形式连接的3元至10元杂环烷基、芳基、任选地被R取代一次或相互独立地取代多次的芳基、杂芳基-；

(A) 表示：



其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点；并且

R3表示选自下列的取代基：

卤素原子、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-烷基-；

R表示选自下列的取代基：

卤素原子、C₁-C₆-卤代烷基-、C₁-C₆-烷氧基-；

n表示0或1的整数。

5. 如权利要求1所述的化合物或其立体异构体或盐，或者它们的混合物，所述化合物选自：

4-[[3-(4-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]丁-1-胺；

反式-3-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]环丁胺；

顺式-3-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]环丁胺；

3-[[3-(4-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]丙-1-胺；

2-[[3-(4-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]乙胺；

2-[[3-(5-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]乙胺；

(2S)-1-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]丙-2-胺；

4-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]丁-1-胺；

3-[[3-(5-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]丙-1-胺；

3-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]-3-甲基丁-1-胺；

3-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]丙-1-胺；

2-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]乙胺；

(2R)-2-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]丙-1-胺；

4-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]-2-甲基丁-2-胺；

(2R)-2-[[3-(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]丙-1-胺；

(2R)-2-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]-2-苯基乙胺；

(1S)-2-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]-1-苯基乙胺；

(1R)-2-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]-1-苯基乙胺；

(1S)-2-[[3-(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]-1-苯基乙胺；

1-(反式-3-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}环丁基)甲胺;
2-(2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}乙氧基)乙胺;
反式-3-({3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基)甲基)环丁胺;
(1R,2R)-2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}环己胺;
(1S,2S)-2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}环戊胺;
(1S,2R)-2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}环戊胺甲酸盐;
2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-3-苯基丙-1-胺甲酸盐;
1-({3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基)甲基)环丁胺;
2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}己-5-烯-1-胺;
1-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-2-甲基丙-2-胺;
2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-2-环丙基乙胺;
2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-3-(吗啉-4-基)丙-1-胺;
2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙胺;
2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-4-甲基戊-1-胺;
2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}丙-1,3-二胺;
2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-2-(四氢呋喃-3-基)乙胺;
反式-3-{{3-(4-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}环丁胺;
反式-3-{{3-(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}环丁胺;
反式-3-{{3-(5-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}环丁胺;
反式-3-{{3-(5-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}环丁胺;
3-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-2-甲基丙-1-胺;
1-环丙基-2-{{3-(4-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}乙胺;
(2R)-1-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}丙-2-胺;
(2R)-1-{{3-(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}丙-2-胺;
1-3-({3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基)甲基)氧杂环丁-3-基]甲胺;
(2S)-1-{{3-(4-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}丙-2-胺;
(1S)-2-{{3-(4-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-1-苯基乙胺;
(2S)-2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}丙-1-胺;
(2R)-2-{{3-(7-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}丙-1-胺;
(2R)-2-{{3-(5-甲基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}丙-1-胺;
(2S)-1-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-3-苯基丙-2-胺;
1-({3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基)甲基)环丙胺;
3-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-2-苯基丙-1-胺;
2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-3-(4-氟苯基)丙-1-胺;
2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-3-(吡啶-4-基)丙-1-胺;

(2R)-2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-2-(吡啶-3-基)乙胺;

2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-2-(4-氟苯基)乙胺;

2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-2-(吡啶-2-基)乙胺;

2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-2-(3-异丙氧基苯基)乙胺;

2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙胺;

2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-2-(2,4-二氟苯基)乙胺;

(1S)-2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-1-(4-氟苯基)乙胺;

(1S)-2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-1-(4-氯苯基)乙胺;

2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-1-(吡啶-3-基)乙胺;和

3-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-3-(4-氟苯基)丙-1-胺。

6. 如权利要求5所述的化合物或其立体异构体或盐,或者它们的混合物,其中所述盐是药学上可接受的盐。

7. 如权利要求1所述的化合物,其为反式-3-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}环丁胺或其立体异构体或盐,或者它们的混合物。

8. 如权利要求7所述的化合物或其立体异构体或盐,或者它们的混合物,其中所述盐是药学上可接受的盐。

9. 如权利要求1所述的化合物,其为(2S)-1-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}丙-2-胺或其立体异构体或盐,或者它们的混合物。

10. 如权利要求9所述的化合物或其立体异构体或盐,或者它们的混合物,其中所述盐是药学上可接受的盐。

11. 如权利要求1所述的化合物,其为3-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-3-甲基丁-1-胺或其立体异构体或盐,或者它们的混合物。

12. 如权利要求11所述的化合物或其立体异构体或盐,或者它们的混合物,其中所述盐是药学上可接受的盐。

13. 如权利要求1所述的化合物,其为(2R)-2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}丙-1-胺或其立体异构体或盐,或者它们的混合物。

14. 如权利要求13所述的化合物或其立体异构体或盐,或者它们的混合物,其中所述盐是药学上可接受的盐。

15. 如权利要求1所述的化合物,其为(1S)-2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基}-1-苯基乙胺或其立体异构体或盐,或者它们的混合物。

16. 如权利要求15所述的化合物或其立体异构体或盐,或者它们的混合物,其中所述盐是药学上可接受的盐。

17. 如权利要求1所述的化合物,其为反式-3-({3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基}氧基)甲基)环丁胺或其立体异构体或盐,或者它们的混合物。

18. 如权利要求17所述的化合物或其立体异构体或盐,或者它们的混合物,其中所述盐是药学上可接受的盐。

19. 如权利要求1所述的化合物,其为(1S,2S)-2-[[3-(1-苯并咪喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]环戊胺或其立体异构体或盐,或者它们的混合物。

20. 如权利要求19所述的化合物或其立体异构体或盐,或者它们的混合物,其中所述盐是药学上可接受的盐。

21. 如权利要求1所述的化合物,其为2-[[3-(1-苯并咪喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]-4-甲基戊-1-胺或其立体异构体或盐,或者它们的混合物。

22. 如权利要求21所述的化合物或其立体异构体或盐,或者它们的混合物,其中所述盐是药学上可接受的盐。

23. 如权利要求1所述的化合物,其为3-[[3-(1-苯并咪喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]-2-甲基丙-1-胺或其立体异构体或盐,或者它们的混合物。

24. 如权利要求23所述的化合物或其立体异构体或盐,或者它们的混合物,其中所述盐是药学上可接受的盐。

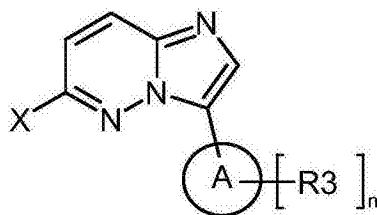
25. 如权利要求1所述的化合物,其为(2R)-2-[[3-(1-苯并咪喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]-2-(吡啶-3-基)乙胺或其立体异构体或盐,或者它们的混合物。

26. 如权利要求25所述的化合物或其立体异构体或盐,或者它们的混合物,其中所述盐是药学上可接受的盐。

27. 如权利要求1所述的化合物,其为(1S)-2-[[3-(1-苯并咪喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]-1-(4-氟苯基)乙胺或其立体异构体或盐,或者它们的混合物。

28. 如权利要求27所述的化合物或其立体异构体或盐,或者它们的混合物,其中所述盐是药学上可接受的盐。

29. 制备如权利要求1-28中任一项所述的通式(I)的化合物的方法,所述方法包括将通式(V)的中间体化合物:



(V)

其中A、R3和n如权利要求1-28中任一项对通式(I)的化合物所定义,并且X表示离去基团,

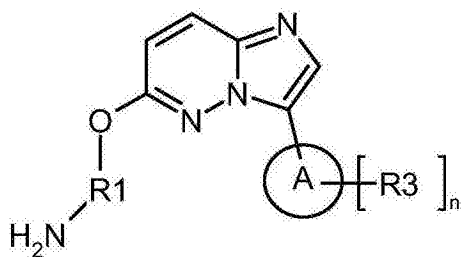
与通式(III)的化合物反应的步骤:



(III),

其中R1如上对通式(I)的化合物所定义,

由此得到通式(I)的化合物:



(I)

其中A、R1、R3和n如权利要求1-28中任一项对通式(I)的化合物所定义。

30. 如权利要求29所述的方法,其中所述离去基团为卤素原子或者全氟烷基磺酸酯基。

31. 如权利要求30所述的方法,其中所述卤素原子为氯原子、溴原子或碘原子。

32. 如权利要求30所述的方法,其中所述全氟烷基磺酸酯基为三氟甲基磺酸酯基或九氟丁基磺酸酯基。

33. 药物组合物,其包含如权利要求1-28中任一项所述的通式(I)的化合物或其立体异构体或盐,或者它们的混合物,以及药学上可接受的稀释剂或载体。

34. 如权利要求33所述的药物组合物,其中所述盐是药学上可接受的盐。

35. 药物组合,其包含:

—一种或多种选自如权利要求1-28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。

36. 如权利要求1-28中任一项所述的通式(I)的化合物或其立体异构体或盐,或者它们的混合物用于制备预防或治疗疾病的药物的用途。

37. 如权利要求36所述的用途,其中所述盐是药学上可接受的盐。

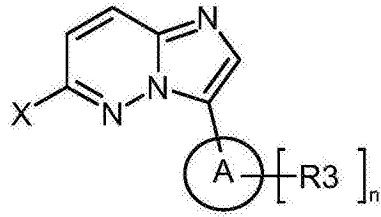
38. 如权利要求36或37所述的用途,其中所述疾病是不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答引起的疾病。

39. 如权利要求38所述的用途,其中所述不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答是由MKNK-1通路介导的。

40. 如权利要求38所述的用途,其中所述不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答引起的疾病为血液肿瘤、实体瘤和/或它们的转移。

41. 如权利要求40所述的用途,其中所述血液肿瘤、实体瘤和/或它们的转移选自白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、包括脑瘤和脑转移在内的头部和颈部肿瘤、包括非小细胞肺肿瘤和小细胞肺肿瘤在内的胸部肿瘤、胃肠道肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺肿瘤和其它妇科肿瘤、包括肾肿瘤、膀胱肿瘤和前列腺肿瘤在内的泌尿系统肿瘤、皮肤肿瘤和肉瘤,和/或它们的转移。

42. 通式(V)的化合物:



(V)

其中A、R₃和n如权利要求1-28中任一项对通式(I)的化合物所定义,并且X表示全氟烷基磺酸酯基。

43. 如权利要求42所述的化合物,其中所述全氟烷基磺酸酯基为三氟甲基磺酸酯基或九氟丁基磺酸酯基。

44. 如权利要求42-43中任一项所述的化合物用于制备权利要求1-28中任一项的通式(I)的化合物的用途。

氨基取代的咪唑并哒嗪

[0001] 本发明涉及如本文所述和所定义的通式(I)的氨基取代的咪唑并哒嗪化合物、制备所述化合物的方法、包含所述化合物的药物组合物和组合、所述化合物用于制备治疗或预防疾病(特别是过度增殖性病症和/或血管发生病症)的药物组合物的用途以及用于制备所述化合物的中间体化合物。

[0002] 发明背景

[0003] 本发明涉及抑制MKNK1激酶(还称作MAP激酶相互作用激酶, Mnk1)和MKNK2激酶(还称作MAP激酶相互作用激酶, Mnk2)的化合物。人MKNK包括一组由两种基因(基因符号: MKNK1和MKNK2)通过选择性剪接而编码的四种蛋白。b-型缺少位于C-端的MAP激酶结合域。MKNK1和MKNK2的催化域非常类似, 并且在亚域VII中包含独有的DFD(Asp-Phe-Asp)基序, 其在其它蛋白激酶中通常为DFG(Asp-Phe-Gly)并且被认为改变ATP结合[Jauch等人, Structure 13, 1559-1568, 2005以及Jauch等人, EMBO J 25, 4020-4032, 2006]。MKNK1a结合ERK和p38MAP激酶并且被它们激活, 但不被JNK1激活。MKNK2a结合ERK并仅被其激活。MKNK1b在所有条件下具有低活性, MKNK2b具有与ERK或p38MAP激酶无关的基础活性[Buxade M等人, Frontiers in Bioscience 5359-5374, 2008年5月1日]。

[0004] 已证明MKNK磷酸化真核起始因子4E(eIF4E)、异质性核RNA-结合蛋白A1(hnRNP A1)、多嘧啶束结合蛋白相关性剪接因子(PSF)、细胞质磷脂酶A2(cPLA2)和Sprouty 2(hSPRY2)[Buxade M等人, Frontiers in Bioscience 5359-5374, 2008年5月1日]。

[0005] eIF4E是在诸多癌症中被扩增的癌基因, 并且如KO-小鼠研究所示[Konicek等人, Cell Cycle 7:16, 2466-2471, 2008; Ueda等人, Mol Cell Biol 24, 6539-6549, 2004], 仅被MKNK蛋白磷酸化。eIF4E在使细胞mRNA翻译方面发挥关键作用。eIF4E结合细胞mRNA的5'端处的7-甲基鸟苷帽, 并且将它们递送至核糖体作为eIF4F复合物的一部分, 该复合物还包括eIF4G和eIF4A。尽管所有的加帽mRNA需要eIF4E以进行翻译, 但mRNA池异常地依赖于升高的eIF4E活性以进行翻译。这些所谓的“弱mRNA”通常由于它们的长且复杂的5'UTR区域而被更低效率地翻译, 并且它们编码在恶性肿瘤所有方面均发挥重要作用的蛋白, 包括VEGF、FGF-2、c-Myc、细胞周期蛋白D1、生存素、BCL-2、MCL-1、MMP-9、乙酰肝素酶等。eIF4E的表达和功能在多种人类癌症中升高, 并且直接与疾病进展相关[Konicek等人, Cell Cycle 7:16, 2466-2471, 2008]。

[0006] MKNK1和MKNK2是仅有的已知在Ser209处磷酸化eIF4E的激酶。整体翻译速率不受eIF4E磷酸化的影响, 但已经表明, eIF4E磷酸化促进最终能使“弱mRNA”被更有效地翻译的多核糖体形成(即在单个mRNA上的多个核糖体)[Buxade M等人, Frontiers in Bioscience 5359-5374, 2008年5月1日]。或者, 由MKNK蛋白磷酸化eIF4E可促进eIF4E从5'帽释放, 使得48S复合物能沿“弱mRNA”移动, 以定位起始密码子[Blagden SP和Willis AE, Nat Rev Clin Oncol. 8(5):280-91, 2011]。因此, 增加的eIF4E磷酸化预示了非小细胞肺癌患者的较差预后[Yoshizawa等人, Clin Cancer Res. 16(1):240-8, 2010]。其它数据表明, MKNK1在致癌作用中的功能性作用, 因为在小鼠胚胎成纤维细胞中的组成性激活MKNK1(而非激酶死亡MKNK1)的过表达促进了肿瘤形成[Chrestensen C.A.等人, Genes Cells 12, 1133-1140,

2007]。此外,增加的MKNK蛋白磷酸化和活性在乳腺癌中与HER2的过表达相关[Chrestensen,C.A.等人,J.Biol.Chem.282,4243-4252,2007]。在将E μ -Myc转基因造血干细胞用于在小鼠中产生肿瘤的模式中,组成性活化(而非激酶死亡)的MKNK1也促进了肿瘤生长。当分析具有S209D突变的eIF4E时,得到了类似的结果。S209D突变模拟了在MKNK1磷酸化位点处的磷酸化。相反,eIF4E的不可磷酸化形式减弱了肿瘤生长[Wendel HG等人,Genes Dev.21(24):3232-7,2007]。阻断eIF4E磷酸化的选择性MKNK抑制剂在体外诱导了细胞凋亡并抑制了癌细胞的增殖和软琼脂生长。这种抑制剂还抑制了实验性B16黑色素瘤肺转移的生长晕以及皮下HCT116结肠癌异种移植肿瘤的生长,而不影响体重[Konicek等人,Cancer Res.71(5):1849-57,2011]。总之,经由MKNK蛋白活性的eIF4E磷酸化能促进细胞增殖和存活,并对于恶性转化而言至关重要。MKNK活性的抑制可以提供易于掌控的癌症治疗方法。

[0007] WO 2007/025540 A2(Bayer Schering Pharma AG)涉及取代的咪唑并[1,2-b]哒嗪,其作为激酶抑制剂,特别是PKC(蛋白激酶C)抑制剂,特别是PKC θ 抑制剂。

[0008] WO 2007/025090 A2(Kalypsis,Inc.)涉及杂环化合物,其可用作有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节蛋白激酶(Erk)激酶(缩写为“MEK”)的抑制剂。特别地,WO 2007/025090 A2尤其涉及咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0009] WO 2007/013673 A1(Astellas Pharma Inc.)涉及稠合杂环,其作为淋巴细胞蛋白酪氨酸激酶(缩写为“LCK”)的抑制剂。特别地,WO 2007/013673 A1尤其涉及咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0010] WO 2007/147646 A1(Bayer Schering Pharma AG)涉及氧取代的咪唑并[1,2-b]哒嗪,其作为激酶抑制剂,特别是PKC(蛋白激酶C)抑制剂,特别是PKC θ 抑制剂。

[0011] WO 2008/025822 A1(Cellzome(UK)Ltd.)涉及用作激酶抑制剂的二唑并二噁衍生物。特别地,WO 2008/025822 A1尤其涉及咪唑并[1,2-b]哒嗪,其用作激酶抑制剂,特别是可诱导T细胞激酶(缩写为“Itk”)抑制剂。

[0012] WO 2008/030579 A2(Biogen Idec MA Inc.)涉及白介素-1(IL-1)受体相关性激酶(缩写为“IRAK”)的调节剂。特别地,WO 2008/030579 A2尤其涉及咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0013] WO 2008/058126 A2(Supergen,Inc.)尤其涉及咪唑并[1,2-b]哒嗪衍生物,其作为蛋白激酶抑制剂,特别是PIM激酶抑制剂。

[0014] WO 2009/060197 A1(Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas (CNIO))涉及咪唑并哒嗪,其用作蛋白激酶(如PIM家族激酶)抑制剂。

[0015] US 4,408,047(Merck&Co.,Inc.)尤其涉及具有3-氨基-2-OR-丙氧基取代基的咪唑并哒嗪,其具有 β -肾上腺素能阻断活性。

[0016] WO 03/018020 A1(Takeda Chemical Industries,Ltd.)涉及针对c-Jun N-端激酶的抑制剂,其包含尤其为咪唑并[1,2-b]哒嗪的化合物。

[0017] WO 2008/052734 A1(Novartis AG)涉及作为抗炎剂的杂环化合物。特别地,所述化合物尤其为咪唑并[1,2-b]哒嗪。所述化合物可用于治疗由ALK-5和/或ALK-4受体介导的疾病,并且还可用于治疗由PI3K受体、JAK-2受体和TRK受体介导的疾病。

[0018] WO 2008/072682 A1(Daiichi Sankyo Company,Limited)涉及咪唑并[1,2-b]哒嗪衍生物,其具有抑制TNF- α 产生的作用,在炎症疾病和/或自身免疫疾病的病理学模型中发挥作用。

[0019] WO 2008/079880 A1(Alcon Research,Ltd.)涉及6-氨基咪唑并[1,2-b]哒嗪类似物,其用作用于治疗青光眼和高眼压症的Rho-激酶抑制剂。

[0020] WO 2009/091374 A2(Amgen Inc.)涉及稠合杂环衍生物。所选的化合物有效地预防和/或治疗疾病,例如肝细胞生长因子(“HGF”)疾病。

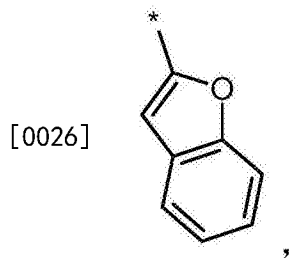
[0021] 在J.Med.Chem.,2005,48,7604-7614中是名为“Structural Basis of Inhibitor Specificity of the Protooncogene Proviral Insertion Site in Moloney Murine Leukemia Virus(PIM-1)Kinase”的文章,并尤其公开了作为抑制剂结构用于其中所述的研究的咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0022] 在J.Med.Chem.,2010,53,6618-6628中是名为“Discovery of Mitogen-Activated Protein Kinase-Interacting Kinase 1Inhibitors by a Comprehensive Fragment-Oriented Virtual Screening Approach”的文章,并尤其在表1中公开了一些作为被确认为MKNK-1抑制剂的化合物的具体咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0023] 在Cancer Res,2011年3月1日,71,1849-1857中是名为“Therapeutic inhibition of MAP kinase interacting kinase blocks eukaryotic initiation factor4E phosphorylation and suppresses outgrowth of experimental lung metastases”的文章,并尤其公开了已知的抗真菌剂尾孢酰胺(Cercosporamide)是MKNK1抑制剂。

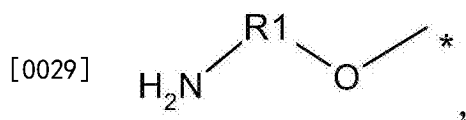
[0024] 然而,上述现有技术没有记载如本文描述和定义的并在下文中称作“本发明的化合物”的如本文所定义的本发明通式(I)的特定的氨基取代的咪唑并哒嗪化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐,或者它们的混合物,或其药理学活性,所述特定的氨基取代的咪唑并哒嗪化合物即这样的咪唑并[1,2-b]哒嗪基部分,其:

[0025] -在其3位上具有苯并[b]呋喃基的结构:



[0027] 其中*表示所述苯并[b]呋喃基与分子其余部分的连接点,即所示苯并[b]呋喃基的2位;

[0028] -在其6位上具有以下结构的基团:



[0030] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点,并且其中R1表示如本文所定义任意地取代的线性的C₂-C₆-烷基-、支化的C₃-C₆-烷基-或C₃-C₆-环烷基。

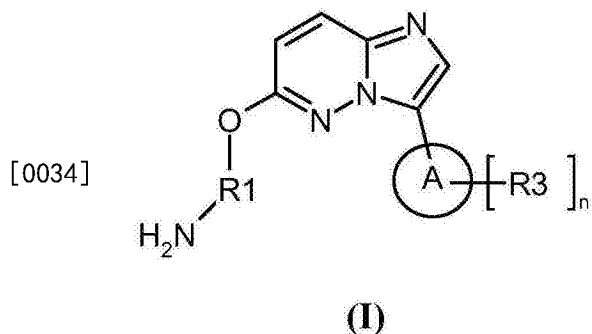
[0031] 现已发现本发明的化合物具有令人惊讶且有利的性质,并且这构成了本发明的基础。

[0032] 具体地,令人惊讶地发现所述本发明的化合物有效抑制MKNK-1激酶并因此可用于治疗或预防由不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细

胞炎症应答引起的疾病,或伴随有不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答的疾病,特别地,其中所述不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答是由MKNK-1激酶介导的,例如血液肿瘤、实体瘤和/或它们的转移,例如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、包括脑瘤和脑转移在内的头部和颈部肿瘤、包括非小细胞肺肿瘤和小细胞肺肿瘤在内的胸部肿瘤、胃肠道肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺肿瘤和其它妇科肿瘤、包括肾肿瘤、膀胱肿瘤和前列腺肿瘤在内的泌尿系统肿瘤、皮肤肿瘤和肉瘤,和/或它们的转移。

发明内容

[0033] 根据第一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐,或者它们的混合物:



[0035] 其中:

[0036] R1表示线性的C₂-C₆-烷基-、线性的C₁-C₆-烷基-0-线性的C₁-C₆-烷基-、支化的C₃-C₆-烷基-、C₃-C₆-环烷基-、线性的C₁-C₆-烷基-C₃-C₆-环烷基-或C₃-C₆-环烷基-线性的C₁-C₆-烷基-,其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次:

[0037] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、任选地以螺形式连接的C₃-C₁₀-环烷基-、任选地以螺形式连接的3元至10元杂环烷基-、芳基-、任选地被R取代一次或相互独立地取代多次的芳基、杂芳基-、任选地被R取代基取代一次或相互独立地取代多次的杂芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R'';

[0038] 表示:



[0040] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点;并且

[0041] R3表示选自下列的取代基:

[0042] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R'';

[0043] R表示选自下列的取代基:

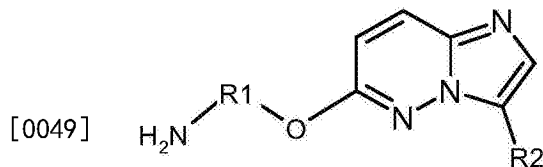
[0044] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、3元至10元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R'';

[0045] R'和R''相互独立地表示选自下列的取代基:

[0046] C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-;

[0047] n表示0、1、2、3、4或5的整数。

[0048] 根据第一方面的实施方案,本发明涵盖通式(Ia)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐,或者它们的混合物:



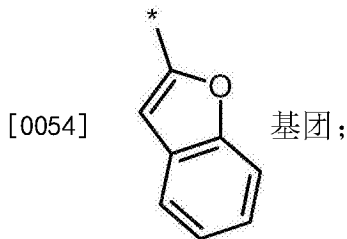
(Ia)

[0050] 其中:

[0051] R1表示线性的C₂-C₆-烷基-、支化的C₃-C₆-烷基-或C₃-C₆-环烷基,其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次:

[0052] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R'';

[0053] R2表示:



[0055] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点；并且

[0056] 其任选地被R3取代基取代一次或相互独立地取代两次、三次、四次或五次；

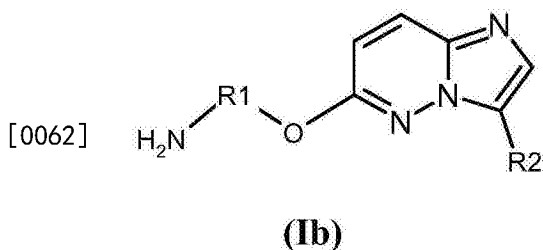
[0057] R3表示选自下列的取代基：

[0058] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''；

[0059] R'和R''相互独立地表示选自下列的取代基：

[0060] C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-。

[0061] 根据第一方面的实施方案，本发明涵盖通式(Ib)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐，或者它们的混合物：



[0063] 其中：

[0064] R1表示线性的C₂-C₆-烷基-、支化的C₃-C₆-烷基-或C₃-C₆-环烷基，其：

[0065] -被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：

[0066] -被R取代基取代一次或相互独立地取代多次的芳基-；

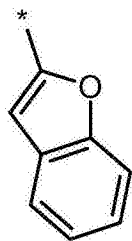
[0067] -任选地被R取代基取代一次或相互独立地取代多次的杂芳基-；

[0068] 并且其：

[0069] -任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''；

[0070] R2表示：

[0071]



基团；

[0072] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点；并且

[0073] 其任选地被R3取代基取代一次或相互独立地取代两次、三次、四次或五次；

[0074] R3表示选自下列的取代基：

[0075] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''；

[0076] R表示选自下列的取代基：

[0077] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、3元至10元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''；

[0078] R'和R''相互独立地表示选自下列的取代基：

[0079] C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-。

[0080] 本文中提及的术语优选具有如下含义：

[0081] 术语“卤素原子”、“卤代-”或“卤素-”应理解为表示氟原子、氯原子、溴原子或碘原子，优选氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。根据一实施方案，术语“卤素原子”、“卤代-”或“卤素-”应理解为表示氟原子。根据一实施方案，术语“卤素原子”、“卤代-”或“卤素-”应理解为表示氯原子。

[0082] 术语“C₁-C₆-烷基”应理解为优选表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的线性的或支化的饱和一价烃基，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1,2-二甲基丁基或它们的异构体。特别地，所述基团具有1、2、3或4个碳原子(“C₁-C₄-烷基”)，例如甲基、

乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基,更特别地,所述基团具有1、2或3个碳原子(“C₁-C₃-烷基”),例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0083] 术语“线性的C₂-C₆-烷基-”应理解为优选表示具有2、3、4、5或6个碳原子的线性的饱和一价烃基,例如乙基、正丙基、正丁基、正戊基或正己基。特别地,所述基团具有2、3、4或5个碳原子(“线性的C₂-C₅-烷基”),例如乙基、正丙基、正丁基或正戊基。或者,所述基团具有2、3或4个碳原子(“线性的C₂-C₄-烷基”),例如乙基、正丙基或正丁基。或者,所述基团具有2或3个碳原子(“线性的C₂-C₃-烷基”),例如乙基或正丙基。

[0084] 术语“支化的C₃-C₆-烷基”应理解为优选表示具有3、4、5或6个碳原子的支化的饱和一价烃基,例如异丙基、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1,2-二甲基丁基或它们的异构体。特别地,所述基团具有3、4或5个碳原子(“支化的C₃-C₅-烷基”),例如异丙基、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。特别地,所述基团具有3或4个碳原子(“支化的C₃-C₄-烷基”),例如异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基,更特别地所述基团具有3个碳原子(“支化的C₃-烷基”),例如异丙基。

[0085] 术语“卤代-C₁-C₆-烷基”应理解为优选表示其中一个或多个氢原子以相同或不同的方式被卤素原子代替(即卤素原子之间相互独立)的线性的或支化的饱和一价烃基,其中术语“C₁-C₆-烷基”如上所定义。根据一实施方案,所述卤素原子为F。所述卤代-C₁-C₆-烷基为例如-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CF₂CF₃或-CH₂CF₃。根据一实施方案,所述卤素原子为Cl。所述卤代-C₁-C₆-烷基为例如-CCl₃、-CCl₂CCl₃或-CH₂CCl₃。

[0086] 术语“C₁-C₆-烷氧基”应理解为优选表示式-O-烷基的线性的、支化的或环状的饱和一价烃基,其中术语“烷基”如上所定义,例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、环丁氧基、戊氧基、异戊氧基或正己氧基,或它们的异构体。

[0087] 术语“卤代-C₁-C₆-烷氧基”应理解为优选表示其中一个或多个氢原子以相同或不同的方式被卤素原子代替的如上所定义的线性的或支化的饱和一价C₁-C₆-烷氧基。特别地,所述卤素原子是F。所述卤代-C₁-C₆-烷氧基是例如-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCF₂CF₃或-OCH₂CF₃。

[0088] 术语“C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基”应理解为优选表示其中一个或多个氢原子以相同或不同的方式被如上所定义的-C₁-C₆-烷氧基代替的如上所定义的线性的或支化的饱和一价烷基或它们的异构体,其中术语“C₁-C₆-烷基”如上所定义,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。

[0089] 术语“卤代-C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基”应理解为优选表示其中一个或多个氢原子以相同或不同的方式被卤素原子代替的如上所定义的线性的或支化的饱和一价-C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基。特别地,所述卤素原子是F。所述卤代-C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基是例如-CH₂CH₂OCHF₃、-CH₂CH₂OCHF₂、-CH₂CH₂OCH₂F、-CH₂CH₂OCHF₂CF₃或-CH₂CH₂OCH₂CF₃。

[0090] 术语“C₂-C₆-烯基”应理解为优选表示线性的或支化的一价烃基,其包含一个或多

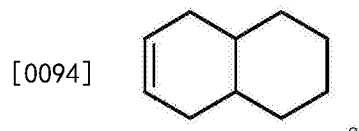
个双键并且具有2、3、4、5或6个碳原子,特别是2或3个碳原子(“C₂-C₃-烯基”),应理解,在所述烯基包含多于一个双键的情况下,所述双键可相互分离或者共轭。所述烯基是例如乙烯基、烯丙基、(E)-2-甲基乙烯基、(Z)-2-甲基乙烯基、高烯丙基、(E)-丁-2-烯基、(Z)-丁-2-烯基、(E)-丁-1-烯基、(Z)-丁-1-烯基、戊-4-烯基、(E)-戊-3-烯基、(Z)-戊-3-烯基、(E)-戊-2-烯基、(Z)-戊-2-烯基、(E)-戊-1-烯基、(Z)-戊-1-烯基、己-5-烯基、(E)-己-4-烯基、(Z)-己-4-烯基、(E)-己-3-烯基、(Z)-己-3-烯基、(E)-己-2-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。

[0091] 术语“C₂-C₆-炔基”应理解为优选表示线性的或支化的一价烃基,其包含一个或多个三键并且具有2、3、4、5或6个碳原子,特别是2或3个碳原子(“C₂-C₃-炔基”)。所述C₂-C₆-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。

[0092] 术语“C₃-C₁₀-环烷基”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环,其具有3、4、5、6、

7、8、9或10个碳原子(“C₃-C₁₀-环烷基”)。所述C₃-C₁₀-环烷基是例如单环烃环如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基,或者是双环烃环如全氢并环戊二烯(perhydropentalenylene)或十氢化萘环。特别地所述基团具有3、4、5或6个碳原子(“C₃-C₆-环烷基”),例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基。特别地所述基团具有4、5或6个碳原子(“C₄-C₆-环烷基”),例如环丁基、环戊基、环己基。

[0093] 术语“C₄-C₁₀-环烯基”应理解为优选表示一价单环或双环烃环,其包含4、5、6、7、8、9或10个碳原子和1、2、3或4个共轭或不共轭的双键,只要所述环烯基环的大小允许。例如,所述C₄-C₁₀-环烯基是诸如环丁烯基、环戊烯基或环己烯基的单环烃环,或者双环烃环,例如:



[0095] 术语“3元至10元杂环烷基”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环,其具有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)₂、NR^a的含杂原子的基团,其中R^a表示氢原子或C₁-C₆-烷基或卤代-C₁-C₆-烷基;所述杂环烷基可以通过所述碳原子中的任一个或氮原子(如果存在的话)与分子的其余部分连接。

[0096] 特别地,所述3元至10元杂环烷基可以具有2、3、4或5个碳原子以及一个或多个上述含杂原子的基团(“3元至6元杂环烷基”),更特别地,所述杂环烷基可以具有4或5个碳原子以及一个或多个上述含杂原子的基团(“5元至6元杂环烷基”)。

[0097] 特别地,所述杂环烷基可以是例如但不限于:4元环,如氮杂环丁烷基(azetidiny1)、氧杂环丁烷基(oxetany1);5元环,如四氢咪唑基、二氧杂环戊烯基(dioxoliny1)、吡咯烷基、吡咯烷酮基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基;或6元环,如四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基(dithianyl)、硫吗啉基、哌嗪基或三噻烷基(trithianyl);或7元环,如二氮杂环庚烷基环。任选地,所述杂环烷基可以是苯并稠合的。

[0098] 所述杂环基可以是双环的,例如但不限于5,5元环,如六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基环,或者5,6元双环,如六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基环。

[0099] 如上所提到,所述含氮原子环可以是部分不饱和的,即它可以包含一个或多个双键,例如但不限于2,5-二氢-1H-吡咯基、4H-[1,3,4]噻二嗪基、4,5-二氢噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基环,或者,它可以是苯并稠合的,例如但不限于二氢异喹啉基环。

[0100] 术语“4元至10元杂环烯基”应理解为表示不饱和的一价单环或双环烃环,其具有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)₂、NR^a的含杂原子的基团,其中R^a表示氢原子或C₁-C₆-烷基或卤代-C₁-C₆-烷基;所述杂环烯基可以通过所述碳原子中的任一个或氮原子(如果存在的话)与分子的其余部分连接。所述杂环烯基的实例可以包含一个或多个双键,例如4H-吡喃基、2H-吡喃基、3H-双吡丙啶基(3H-diaziriny1)、2,5-二氢-1H-吡咯基、[1,3]-二氧杂环戊烯基([1,3]dioxoly1)、4H-[1,3,4]噻二嗪基、2,5-二氢咪唑基、2,3-二氢咪唑基、2,5-二氢噻吩基(dihydrothiopheny1)、2,3-二氢噻吩基、4,5-二氢噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基,或者其可以是苯并稠合的。

[0101] 术语“芳基”应理解为优选表示具有6、9、10、11、12、13或14个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、双环或三环烃环(“C₆-C₁₄-芳基”),特别是具有6个碳原子的环(“C₆-

芳基”),例如苯基;或联苯基,或者是具有9个碳原子的环(“C₉-芳基”),例如茛满基或茛基,或者是具有10个碳原子的环(“C₁₀-芳基”),例如四氢化萘基、二氢萘基或萘基,或者是具有13个碳原子的环(“C₁₃-芳基”),例如茛基,或者是具有14个碳原子的环(“C₁₄-芳基”),例如葱基。

[0102] 术语“杂芳基”应理解为优选表示这样的一价单环、双环或三环芳族环系统,其具有5、6、8、9、10、11、12、13或14个环原子(“5元至14元杂芳基”),特别是5或6或9或10个碳原子,且其包含至少一个可以相同或不同的杂原子(所述杂原子是例如氧、氮或硫),并且,另外在每一种情况下可为苯并稠合的。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、噻-4H-吡唑基(thia-4H-pyrazolyl)等以及它们的苯并衍生物,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,以及它们的苯并衍生物,例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等;或吡辛因基(azocinyl)、吡嗪基、嘌呤基等以及它们的苯并衍生物;或噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基(naphthpyridinyl)、蝶啶基、咪唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、咕吨基或氧杂环庚三烯基(oxepinyl)等。

[0103] 一般而言并且除非另有说明,所述杂芳基或亚杂芳基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,术语吡啶基或亚吡啶基包括吡啶-2-基、亚吡啶-2-基、吡啶-3-基、亚吡啶-3-基、吡啶-4-基和亚吡啶-4-基;或者,术语噻吩基或亚噻吩基包括噻吩-2-基、亚噻吩-2-基、噻吩-3-基和亚噻吩-3-基。

[0104] 如本文通篇使用,例如在“C₁-C₆-烷基”、“C₁-C₆-卤代烷基”、“C₁-C₆-烷氧基”或“C₁-C₆-卤代烷氧基”的定义的语境中使用的术语“C₁-C₆”应理解为表示具有1-6个有限数量的碳原子,即1、2、3、4、5或6个碳原子的烃基。还应理解,所述术语“C₁-C₆”应理解为包含于其中的任意亚范围,例如C₁-C₆、C₂-C₅、C₃-C₄、C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅;特别是C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅、C₁-C₆;更特别地是C₁-C₄;在“C₁-C₆-卤代烷基”或“C₁-C₆-卤代烷氧基”的情况中,更特别地是C₁-C₂。

[0105] 相似地,如本文所用的,本文中通篇使用的,例如在“C₂-C₆-烷基”“线性的C₂-C₆-烷基”、“C₂-C₆-烯基”和“C₂-C₆-炔基”的定义的语境中使用的术语“C₂-C₆”应理解为表示具有2-6个有限数量的碳原子,即2、3、4、5或6个碳原子的烃基。还应理解,所述术语“C₂-C₆”应解释为包含于其中的任意亚范围,例如C₂-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₂-C₃、C₂-C₄、C₂-C₅;特别是C₂-C₃。

[0106] 另外,如本文所用的,本文中通篇使用的,例如在“支化的C₃-C₆-烷基”、“C₃-C₆-环烷基”的定义的语境中使用的术语“C₃-C₆”应理解为表示具有3-6个有限数量的碳原子,即3、4、5或6个碳原子的烃基。还应理解,所述术语“C₃-C₆”应解释为包含于其中的任意亚范围,例如C₃-C₆、C₄-C₅、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₅-C₆;特别是C₃-C₆。

[0107] 术语“取代的”指所指定的原子上的一个或多个氢被从所指出的基团的选择代替,条件是未超过所指定的原子在当前情况下的正常原子价并且所述取代形成稳定的化合物。取代基和/或变量的组合仅仅当这种组合形成稳定的化合物时才是允许的。

[0108] 术语“任选地取代”指任选地被特定的基团、原子团或部分取代。

[0109] 本文中(例如在本发明的通式化合物的取代基的定义中)使用的术语“一次或多次”应理解为指一次、两次、三次、四次或五次,特别是一次、两次、三次或四次,更特别是一

次、两次或三次,甚至更特别是一次或两次。

[0110] 环系统的取代基指与芳族或非芳族环系统连接的取代基,例如所述取代基代替所述环系统上可用的氢。

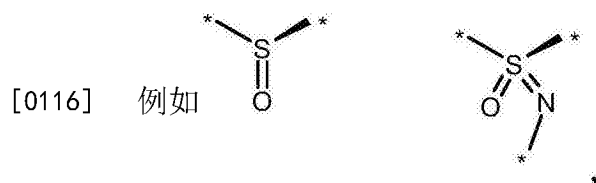
[0111] 本发明还包括本发明的化合物的所有适合的同位素变体。本发明的化合物的同位素变体定义为这样的化合物,其中至少一个原子被具有相同原子序数但原子质量不同于自然界中常见的或主要发现的原子质量的原子代替。可以引入到本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素,分别例如²H(氘)、³H(氚)、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、¹⁸F、³⁶Cl、⁸²Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁹I和¹³¹I。本发明的化合物的某些同位素变体,例如其中引入一个或多个诸如³H或¹⁴C的放射性同位素的那些,可用于药物和/或底物组织分布研究。由于易于制备和可检测性,特别优选氘化的同位素和碳-14(即¹⁴C)同位素。此外,用同位素(例如氘)取代可以提供某些由更高的代谢稳定性导致的治疗益处,例如体内半衰期增加或剂量要求降低,并因此在一些情况下是优选的。本发明的化合物的同位素变体通常可以通过本领域技术人员已知的常规方法制备,例如通过所示方法或通过以下的实施例中所述的制备方法使用适合的试剂的适当的同位素变体制备。

[0112] 当在本文中使用时:化合物、盐、多晶型物、水合物、溶剂合物等的复数形式时,也意指单一的化合物、盐、多晶型物、异构体、水合物、溶剂合物等等。

[0113] “稳定的化合物”或“稳定的结构”指足够强大,能够经受从反应混合物中分离到有用的纯度并配制成有效的治疗剂的化合物。

[0114] 本发明的化合物可以包含一个或多个不对称中心,取决于期望的不同取代基的位置和性质。不对称碳原子可以(R)或(S)构型存在,仅有一个不对称中心时,产生外消旋混合物,含有多个不对称中心时,得到非对映异构体混合物。在某些情况下,由于围绕特定键的旋转受阻还可能存在不对称性,例如该中心键连接特定化合物的两个被取代的芳族环。

[0115] 本发明的化合物可以包含硫原子,其可以为不对称的,例如以下结构的不对称亚砷或亚砷亚胺(sulphoximine):



[0117] 其中*表示可与分子其余部分结合的原子。

[0118] 环上的取代基还可以顺式或反式形式存在。预期所有的此类构型(包括对映异构体和非对映异构体)均包括于本发明的范围内。

[0119] 优选的化合物是产生更期望的生物活性的那些。本发明的化合物的分离的、纯的或部分纯化的异构体和立体异构体、或者外消旋混合物或非对映异构体混合物也均包括于本发明范围内。此类物质的纯化和分离可通过本领域已知的标准技术实现。

[0120] 根据常规方法通过拆分外消旋混合物可获得旋光异构体,例如通过使用旋光的酸或碱形成非对映异构体盐,或者通过形成共价非对映异构体。适当的酸的实例为酒石酸、二乙酰基酒石酸、二甲苯酰基酒石酸和樟脑磺酸。非对映异构体的混合物可基于它们的物理和/或化学差异,通过本领域已知的方法(例如通过色谱法或分级结晶)而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体盐中释放旋光的碱或酸。另一种不同的分

离旋光异构体的方法涉及在进行或不进行常规衍生化的条件下使用手性色谱法(例如手性HPLC柱),其可经过最佳选择以最大化地分离对映异构体。适合的手性HPLC柱是由Daicel生产,例如Chiracel OD和Chiracel OJ等,所有的均可常规性选用。还可在进行或不进行衍生化的条件下使用酶法分离。同样地,可通过使用旋光的原料的手性合成来获得本发明的旋光化合物。

[0121] 为了将不同类型的异构体之间进行限定,参考IUPAC Rules Section E(Pure Appl Chem 45,11-30,1976)。

[0122] 本发明包括本发明的化合物的所有可能的立体异构体,其是单一立体异构体或所述立体异构体(例如R-异构体或S-异构体,或者E-异构体或Z-异构体)的任意比例的任意混合物的形式。可通过任意适合的现有技术方法(例如色谱法,特别是例如手性色谱法)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。

[0123] 另外,本发明的化合物可以互变异构体的形式存在。例如,任意包含吡唑基作为杂芳基的本发明的化合物例如可以1H互变异构体或2H互变异构体的形式存在,或甚至以任意量的所述两种互变异构体的混合物的形式存在,或者三唑基例如可以1H互变异构体、2H互变异构体或4H互变异构体的形式存在,或甚至以任意量的所述1H、2H和4H互变异构体的混合物的形式存在,即:



[0125] 本发明包括本发明的化合物的所有可能的互变异构体,其是单一互变异构体或所述互变异构体的任意比例的任意混合物的形式。

[0126] 另外,本发明的化合物可以N-氧化物的形式存在,其定义为本发明的化合物中的至少一个氮被氧化。本发明包括所有此类可能的N-氧化物。

[0127] 本发明还涉及如本文公开的化合物的有用形式,例如代谢物、水合物、溶剂合物、前药、盐,特别是药学上可接受的盐、以及共沉淀物。

[0128] 本发明的化合物可以水合物或溶剂合物的形式存在,其中本发明的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂,特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。在化学计量溶剂合物(例如水合物)的情况下,可能分别是半(hemi-)溶剂合物或水合物、(半(semi-))溶剂合物或水合物、一溶剂合物或水合物、倍半溶剂合物或水合物、二溶剂合物或水合物、三溶剂合物或水合物、四溶剂合物或水合物、五溶剂合物或水合物等。本发明包括所有此类水合物或溶剂合物。

[0129] 另外,本发明的化合物可以游离形式存在,例如以游离碱、游离酸或两性离子的形式,或者以盐的形式存在。所述盐可为任意盐,其可为有机加成盐或无机加成盐,特别是药学中常用的任意药学上可接受的有机加成盐或无机加成盐。

[0130] 术语“药学上可接受的盐”指本发明的化合物的相对无毒的、无机酸或有机酸加成盐。例如,参见S.M.Berge等人,“Pharmaceutical Salts,”J.Pharm.Sci.1977,66,1-19。

[0131] 本发明的化合物的适合的药学上可接受的盐可以是例如在链或环中具有氮原子

的具有足够碱性的本发明的化合物的酸加成盐,例如与如下无机酸形成的酸加成盐:例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、焦硫酸(bisulfuric acid)、磷酸或硝酸,或者与如下有机酸形成的酸加成盐:例如甲酸、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、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、葡庚酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸、半硫酸(hemisulfuric acid)或硫氰酸。

[0132] 另外,具有足够酸性的本发明的化合物的另一种适合的药学上可接受的盐是碱金属盐(例如钠盐或钾盐),碱土金属盐(例如钙盐或镁盐),铵盐,或与提供生理学可接受的阳离子的有机碱形成的盐,例如与如下物质形成的盐:N-甲基葡萄糖胺、二甲基葡萄糖胺、乙基葡萄糖胺、赖氨酸、二环己基胺、1,6-己二胺、乙醇胺、葡萄糖胺、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。另外,碱性含氮基团可用如下试剂季铵化:低级烷基卤化物,例如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物;硫酸二烷基酯,例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯;长链卤化物,例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物;芳烷基卤化物如苄基和苯乙基溴化物等。

[0133] 本领域技术人员还会认识到,所要求保护的化合物的酸加成盐可通过多种已知方法中的任意一种使所述化合物与适当的无机酸或有机酸反应来制备。或者,本发明的酸性化合物的碱金属盐和碱土金属盐通过各种已知的方法使本发明的化合物与适当的碱反应来制备。

[0134] 本发明包括本发明的化合物的所有可能的盐,其为单独的盐形式或所述盐的任意比例的任意混合物的形式。

[0135] 本文使用的术语“体内可水解的酯”应理解为表示包含羧基或羟基的本发明的化合物的体内可水解的酯,例如可在人体或动物体内被水解从而产生母体酸或醇的药学上可接受的酯。对于羧基适合的药学上可接受的酯包括例如烷基酯、环烷基酯和任选地被取代的苯基烷基酯,特别是苄基酯、C₁-C₆烷氧基甲基酯(例如甲氧基甲基酯)、C₁-C₆烷酰氧基甲基酯(例如特戊酰氧基甲基酯、酞基酯)、C₃-C₈环烷氧基羰氧基-C₁-C₆烷基酯(例如1-环己基羰氧基乙基酯)、1,3-二氧杂环戊烯-2-羰基甲基(1,3-dioxolen-2-onylmethylester)(例如5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-羰基甲基酯),以及C₁-C₆-烷氧基羰氧基乙基酯(例如1-甲氧基羰氧基乙基酯),并且所述酯可在本发明的化合物的任意羧基上形成。

[0136] 包含羟基的本发明的化合物的体内可水解的酯包括无机酸酯(例如磷酸酯)、[α]酰氧基烷基醚和相关化合物,所述相关化合物由于所述酯的体内水解而断裂形成母体羟基。[α]酰氧基烷基醚的实例包括乙酰氧基甲氧基醚(acetoxymethoxy)和2,2-二甲基丙酰氧基甲氧基醚(2,2-dimethylpropionyloxymethoxy)。与羟基形成体内可水解的酯的基团的选择包括烷酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和取代的苯甲酰基和苯基乙酰基、烷氧羰基(以形成碳酸烷基酯)、二烷基氨基甲酰基和N-(二烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰基(以形成氨基甲酸酯)、二烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。本发明包括所有此类酯。

[0137] 另外,本发明包括本发明的化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物,其可为单

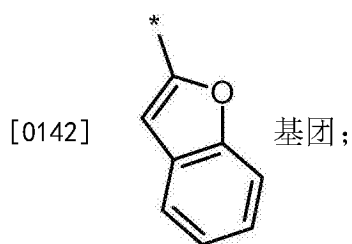
一多晶型物或多于一种多晶型物的任意比例的混合物。

[0138] 根据所述第一方面的第二实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐,或者它们的混合物,其中:

[0139] R1表示线性的C₂-C₆-烷基-、线性的C₁-C₆-烷基-O-线性的C₁-C₆-烷基-、支化的C₃-C₆-烷基-、C₃-C₆-环烷基-、线性的C₁-C₆-烷基-C₃-C₆-环烷基-或C₃-C₆-环烷基-线性的C₁-C₆-烷基-,其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次:

[0140] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、任选地以螺形式连接的C₃-C₁₀-环烷基-、任选地以螺形式连接的3元至10元杂环烷基-、芳基-、任选地被R取代一次或相互独立地取代多次的芳基、杂芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R'';

[0141]  表示:



[0143] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点;并且

[0144] R3表示选自下列的取代基:

[0145] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-;

[0146] R表示选自下列的取代基:

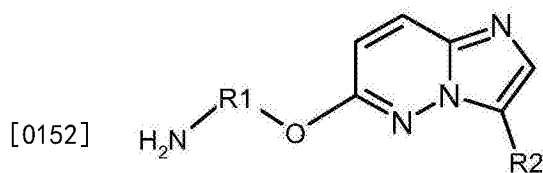
[0147] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、3元至10元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R'';

[0148] R'和R''相互独立地表示选自下列的取代基:

[0149] C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-;

[0150] n表示0、1、2、3、4或5的整数。

[0151] 根据第一方面的第二实施方案的变体,本发明涵盖通式(Ia)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐,或者它们的混合物:

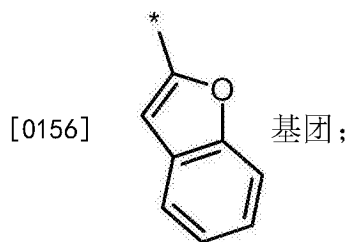


(Ia)

[0153] R1表示线性的C₂-C₆-烷基-、支化的C₃-C₆-烷基-或C₃-C₆-环烷基,其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次:

[0154] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R'';

[0155] R2表示:



[0157] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点;并且

[0158] 其任选地被R3取代基取代一次或相互独立地取代两次、三次、四次或五次;

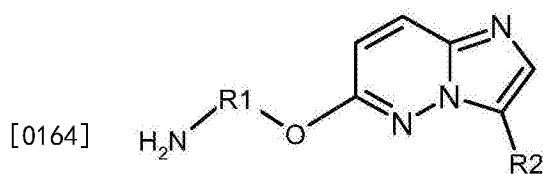
[0159] R3表示选自下列的取代基:

[0160] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-;

[0161] R'和R''相互独立地表示选自下列的取代基:

[0162] C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-。

[0163] 根据第一方面的第二实施方案的变体,本发明涵盖通式(Ib)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐,或者它们的混合物:



(Ib)

[0165] R1表示线性的C₂-C₆-烷基-、支化的C₃-C₆-烷基-或C₃-C₆-环烷基,其:

[0166] -被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次:

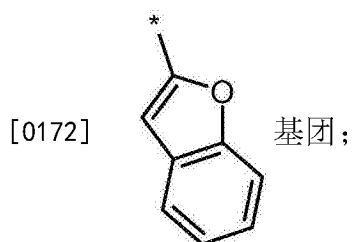
[0167] -被R取代基取代一次或相互独立地取代多次的芳基-;

[0168] -任选地被R取代基取代一次或相互独立地取代多次的杂芳基-;

[0169] 并且其:

[0170] -任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次: 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R'';

[0171] R₂表示:



[0173] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点;并且

[0174] 其任选地被R₃取代基取代一次或相互独立地取代两次、三次、四次或五次;

[0175] R₃表示选自下列的取代基:

[0176] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-;

[0177] R表示选自下列的取代基:

[0178] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、3元至10元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R'';

[0179] R'和R''相互独立地表示选自下列的取代基:

[0180] C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-。

[0181] 根据所述第一方面的第三实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐,或者它们的混合物,其中:

[0182] R₁表示线性的C₂-C₅-烷基-、线性的C₁-C₅-烷基-或线性的C₁-C₅-烷基-、支化的C₃-C₅-烷基-、C₄-C₆-环烷基-、线性的C₁-C₆-烷基-C₄-C₆-环烷基-或C₄-C₆-环烷基-线性的C₁-C₆-烷基-,其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次:

[0183] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、任选地

以螺形式连接的C₃-C₁₀-环烷基-、任选地以螺形式连接的3元至10元杂环烷基、芳基-、任选地被R取代一次或相互独立地取代多次的芳基、杂芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''；

[0184]  表示：



[0186] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点；并且

[0187] R₃表示选自下列的取代基：

[0188] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-；

[0189] R表示选自下列的取代基：

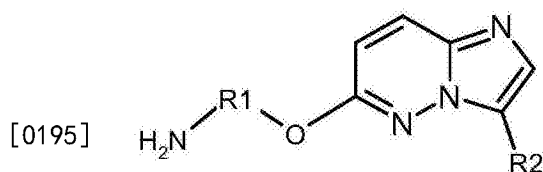
[0190] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、3元至10元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''；

[0191] R'和R''相互独立地表示选自下列的取代基：

[0192] C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-；

[0193] n表示0、1、2、3、4或5的整数。

[0194] 根据第一方面的第三实施方案的变体，本发明涵盖通式(Ia)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐，或者它们的混合物：

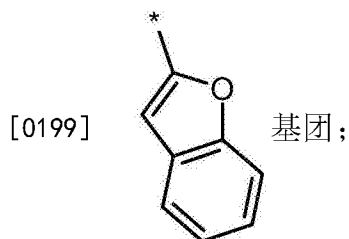


(Ia)

[0196] R1表示线性的C₂-C₅-烷基-、支化的C₃-C₅-烷基-或C₄-C₆-环烷基,其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次:

[0197] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R'';

[0198] R2表示:



[0200] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点;并且

[0201] 其任选地被R3取代基取代一次或相互独立地取代两次、三次、四次或五次;

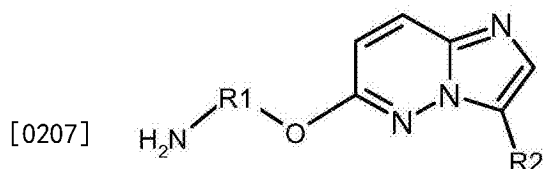
[0202] R3表示选自下列的取代基:

[0203] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-;

[0204] R'和R''相互独立地表示选自下列的取代基:

[0205] C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-。

[0206] 根据第一方面的第三实施方案的变体,本发明涵盖通式(Ib)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐,或者它们的混合物:



(Ib)

[0208] R1表示线性的C₂-C₅-烷基-、支化的C₃-C₅-烷基-或C₄-C₆-环烷基,其:

[0209] -被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次:

[0210] -被R取代基取代一次或相互独立地取代多次的芳基-;

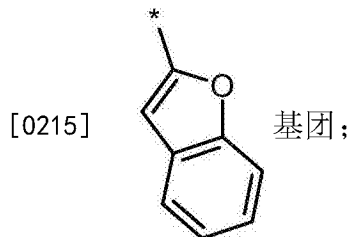
[0211] -任选地被R取代基取代一次或相互独立地取代多次的杂芳基-;

[0212] 并且

[0213] -任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次:卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC

(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''；

[0214] R₂表示：



[0216] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点；并且

[0217] 其任选地被R₃取代基取代一次或相互独立地取代两次、三次、四次或五次；

[0218] R₃表示选自下列的取代基：

[0219] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-；

[0220] R表示选自下列的取代基：

[0221] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、3元至10元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''；

[0222] R'和R''相互独立地表示选自下列的取代基：

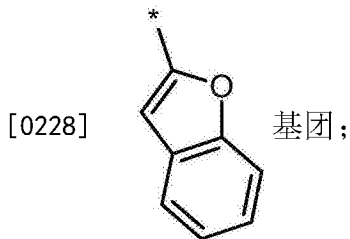
[0223] C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-。

[0224] 根据所述第一方面的第四实施方案，本发明涵盖上述通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐，或者它们的混合物，其中：

[0225] R₁表示线性的C₂-C₅-烷基-、线性的C₁-C₅-烷基-0-线性的C₁-C₅-烷基-、支化的C₃-C₅-烷基-、C₄-C₆-环烷基-、线性的C₁-C₆-烷基-C₄-C₆-环烷基-或C₄-C₆-环烷基-C₁-C₆-烷基-，其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：

[0226] -NH₂、C₁-C₆-烷基-、C₂-C₆-烯基-、任选地以螺形式连接的C₃-C₁₀-环烷基-、任选地以螺形式连接的3元至10元杂环烷基-、芳基-、任选地被R取代一次或相互独立地取代多次的芳基，或者杂芳基-；

[0227]  表示：



[0229] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点；并且

[0230] R3表示选自下列的取代基：

[0231] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-；

[0232] R表示选自下列的取代基：

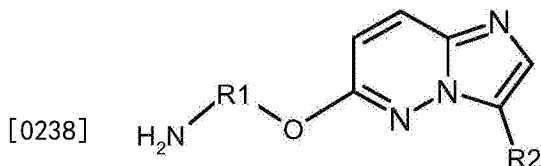
[0233] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、3元至10元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''；

[0234] R'和R''相互独立地表示选自下列的取代基：

[0235] C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-；

[0236] n表示0、1、2、3、4或5的整数。

[0237] 根据第一方面的第四实施方案的变体，本发明涵盖通式(Ia)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐，或者它们的混合物：



(Ia)

[0239] R1表示线性的C₂-C₅-烷基-、支化的C₃-C₅-烷基-或C₄-C₆-环烷基，其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：

[0240] C₁-C₆-烷基-或芳基；

[0241] R2表示：



[0243] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点；并且

[0244] 其任选地被R3取代基取代一次或相互独立地取代两次、三次、四次或五次；

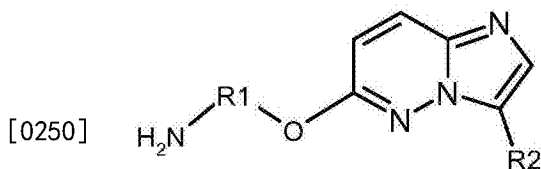
[0245] R3表示选自下列的取代基：

[0246] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-；

[0247] R'和R''相互独立地表示选自下列的取代基：

[0248] C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-。

[0249] 根据第一方面的第四实施方案的变体，本发明涵盖通式(Ia)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐，或者它们的混合物：



(Ia)

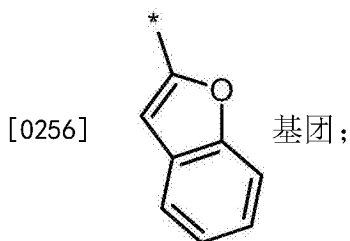
[0251] R1表示线性的C₂-C₅-烷基-、支化的C₃-C₅-烷基-或C₄-C₆-环烷基，其：

[0252] -被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：

[0253] -被R取代基取代一次或相互独立地取代多次的芳基-；

[0254] -任选地被R取代基取代一次或相互独立地取代多次的杂芳基-；

[0255] R2表示：



[0257] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点；并且

[0258] 其任选地被R3取代基取代一次或相互独立地取代两次、三次、四次或五次；

[0259] R3表示选自下列的取代基：

[0260] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-；

[0261] R表示选自下列的取代基：

[0262] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、3元至10元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N

(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''；

[0263] R'和R''相互独立地表示选自下列的取代基：

[0264] C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-。

[0265] 根据所述第一方面的第五实施方案，本发明涵盖上述通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐，或者它们的混合物，其中：

[0266] R₁表示线性的C₂-C₅-烷基-、线性的C₁-C₅-烷基-或线性的C₁-C₅-烷基-、支化的C₃-C₅-烷基-、C₄-C₆-环烷基-、线性的C₁-C₆-烷基-C₄-C₆-环烷基-或C₄-C₆-环烷基-C₁-C₆-烷基-，其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：

[0267] -NH₂、C₂-C₆-烯基-、任选地以螺形式连接的C₃-C₁₀-环烷基-、任选地以螺形式连接的3元至10元杂环烷基-、芳基-、任选地被R取代一次或相互独立地取代多次的芳基-，或者杂芳基-；

[0268]  表示：



[0270] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点；并且

[0271] R₃表示选自下列的取代基：

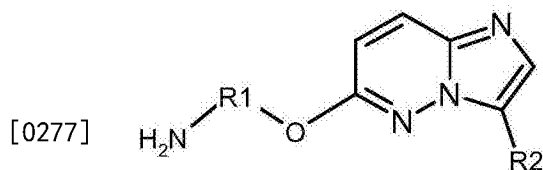
[0272] 卤素原子、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-烷基-；

[0273] R表示选自下列的取代基：

[0274] 卤素原子；

[0275] n表示0或1的整数。

[0276] 根据第一方面的第五实施方案的变体，本发明涵盖通式(Ia)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐，或者它们的混合物：



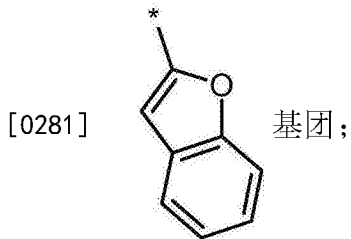
(Ia)

[0278] R₁表示线性的C₂-C₅-烷基-、支化的C₃-C₅-烷基-或C₄-C₆-环烷基-，其任选地被选自

下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：

[0279] 芳基；

[0280] R2表示：



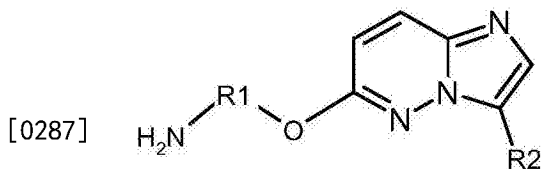
[0282] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点；并且

[0283] 其任选地被R3取代基取代一次；

[0284] R3表示选自下列的取代基：

[0285] 卤素原子、C₁-C₆-烷氧基。

[0286] 根据第一方面的第五实施方案的变体，本发明涵盖通式(Ia)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐，或者它们的混合物：



(Ia)

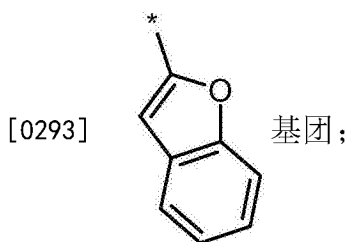
[0288] R1表示线性的C₂-C₅-烷基-、支化的C₃-C₅-烷基-或C₄-C₆-环烷基，其：

[0289] -被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：

[0290] -被R取代基取代一次或相互独立地取代多次的芳基-；

[0291] -任选地被R取代基取代一次或相互独立地取代多次的杂芳基-；

[0292] R2表示：



[0294] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点；并且

[0295] 其任选地被R3取代基取代一次；

[0296] R3表示选自下列的取代基：

[0297] 卤素原子、C₁-C₆-烷氧基；

[0298] R表示选自下列的取代基：

[0299] 卤素原子、C₁-C₆-卤代烷基-、C₁-C₆-烷氧基-。

[0300] 在另一实施方案中，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，其中：

[0301] R1表示线性的C₂-C₆-烷基-、线性的C₁-C₆-烷基-0-线性的C₁-C₆-烷基-、支化的C₃-

C₆-烷基-、C₃-C₆-环烷基-、线性的C₁-C₆-烷基-C₃-C₆-环烷基-或C₃-C₆-环烷基-线性的C₁-C₆-烷基-，其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：

[0302] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、任选地以螺形式连接的C₃-C₁₀-环烷基-、任选地以螺形式连接的3元至10元杂环烷基-、芳基-、任选地被R取代一次或相互独立地取代多次的芳基、杂芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''。

[0303] 在另一实施方案中，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，其中：

[0304]  表示：



[0306] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点。

[0307] 在另一实施方案中，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，其中：

[0308] R₃表示选自下列的取代基：

[0309] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''。

[0310] 在另一实施方案中，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，其中：

[0311] R'和R''相互独立地表示选自下列的取代基：

[0312] C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-。

[0313] 在另一实施方案中，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，其中：

[0314] n表示0、1、2、3、4或5的整数。

[0315] 在另一实施方案中，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，其中：

[0316] R₃表示选自下列的取代基：

[0317] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-。

[0318] 在另一实施方案中，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，其中：

[0319] R表示选自下列的取代基:

[0320] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、3元至10元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''。

[0321] 在另一实施方案中,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,其中:

[0322] R表示选自下列的取代基:

[0323] 卤素原子。

[0324] 在另一实施方案中,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,其中:

[0325] R₁表示线性的C₂-C₅-烷基-、线性的C₁-C₅-烷基-0-线性的C₁-C₅-烷基-、支化的C₃-C₅-烷基-、C₄-C₆-环烷基-、线性的C₁-C₆-烷基-C₄-C₆-环烷基-或C₄-C₆-环烷基-线性的C₁-C₆-烷基-,其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次:

[0326] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、任选地以螺形式连接的C₃-C₁₀-环烷基-、任选地以螺形式连接的3元至10元杂环烷基-、芳基-、任选地被R取代一次或相互独立地取代多次的芳基、杂芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''。

[0327] 在另一实施方案中,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,其中:

[0328] R₁表示线性的C₂-C₅-烷基-、线性的C₁-C₅-烷基-0-线性的C₁-C₅-烷基-、支化的C₃-C₅-烷基-、C₄-C₆-环烷基-、线性的C₁-C₆-烷基-C₄-C₆-环烷基-或C₄-C₆-环烷基-C₁-C₆-烷基-,其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次:

[0329] -NH₂、C₁-C₆-烷基-、C₂-C₆-烯基-、任选地以螺形式连接的C₃-C₁₀-环烷基-、任选地以螺形式连接的3元至10元杂环烷基-、芳基-、任选地被R取代一次或相互独立地取代多次的芳基,或者杂芳基-。

[0330] 在另一实施方案中,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,其中:

[0331] R₁表示线性的C₂-C₅-烷基-、线性的C₁-C₅-烷基-0-线性的C₁-C₅-烷基-、支化的C₃-C₅-烷基-、C₄-C₆-环烷基-、线性的C₁-C₆-烷基-C₄-C₆-环烷基-或C₄-C₆-环烷基-C₁-C₆-烷基-,其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次:

[0332] -NH₂、C₂-C₆-烯基-、任选地以螺形式连接的C₃-C₁₀-环烷基-、任选地以螺形式连接的3元至10元杂环烷基-、芳基-、任选地被R取代一次或相互独立地取代多次的芳基,或者杂芳基-。

[0333] 在另一实施方案中,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,其中:

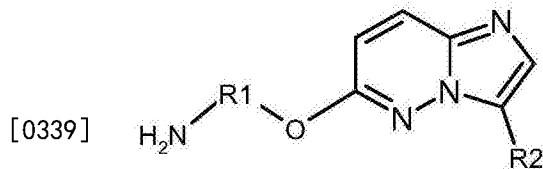
[0334] R3表示选自下列的取代基:

[0335] 卤素原子、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-烷基-。

[0336] 在另一实施方案中,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,其中:

[0337] n表示0或1的整数。

[0338] 在另一实施方案中,本发明涵盖上述通式(I)或通式(Ia)的化合物:



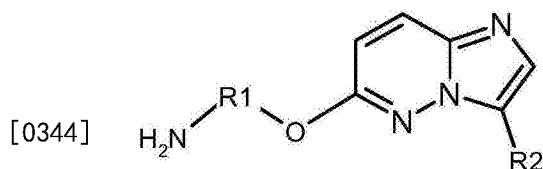
(Ia)

[0340] 其中:

[0341] R1表示线性的C₂-C₆-烷基-、支化的C₃-C₆-烷基-或C₃-C₆-环烷基,其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次:

[0342] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''。

[0343] 在另一实施方案中,本发明涵盖上述通式(I)或通式(Ia)的化合物:



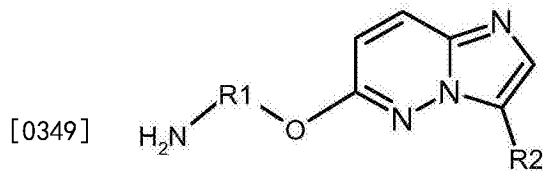
(Ia)

[0345] 其中:

[0346] R1表示线性的C₂-C₆-烷基,其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次:

[0347] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''。

[0348] 在另一实施方案中,本发明涵盖上述通式(I)或通式(Ia)的化合物:



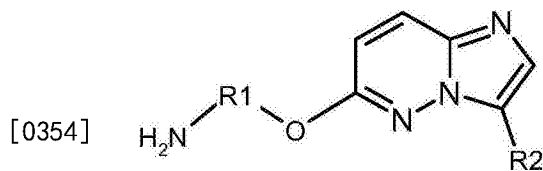
(Ia)

[0350] 其中：

[0351] R1表示C₃-C₆-环烷基，其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：

[0352] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''。

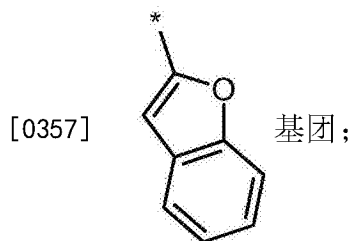
[0353] 在另一实施方案中，本发明涵盖通式(Ia)的化合物：



(Ia)

[0355] 其中：

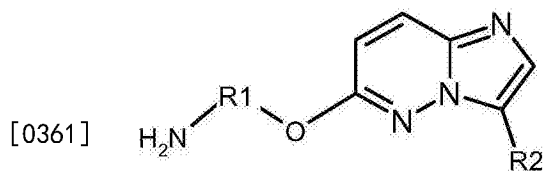
[0356] R2表示：



[0358] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点；并且

[0359] 其任选地被R3取代基取代一次或相互独立地取代两次、三次、四次或五次。

[0360] 在另一实施方案中，本发明涵盖通式(Ia)的化合物：



(Ia)

[0362] 其中：

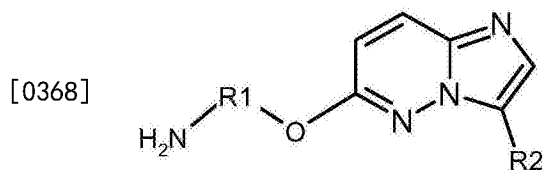
[0363] R3表示选自下列的取代基：

[0364] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''；

[0365] R'和R''相互独立地表示选自下列的取代基：

[0366] C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-。

[0367] 在另一实施方案中，本发明涵盖通式(Ia)的化合物：



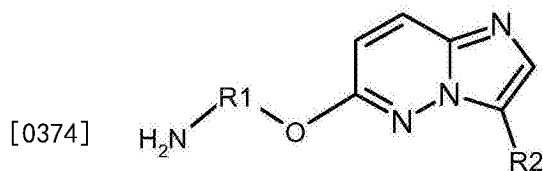
[0369] (Ia)

[0370] 其中：

[0371] R3表示选自下列的取代基：

[0372] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-。

[0373] 在另一实施方案中，本发明涵盖上述通式(I)或通式(Ia)的化合物：



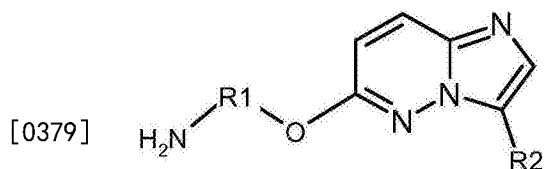
(Ia)

[0375] 其中：

[0376] R1表示线性的C₂-C₅-烷基-、支化的C₃-C₅-烷基-或C₄-C₆-环烷基，其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：

[0377] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''。

[0378] 在另一实施方案中，本发明涵盖上述通式(I)或通式(Ia)的化合物：



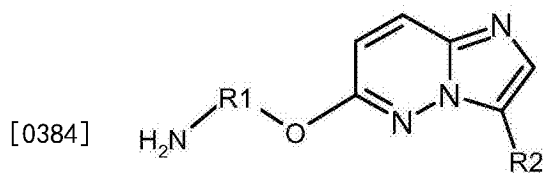
(Ia)

[0380] 其中：

[0381] R1表示线性的C₂-C₅-烷基-、支化的C₃-C₅-烷基-或C₄-C₆-环烷基，其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：

[0382] C₁-C₆-烷基-或芳基。

[0383] 在另一实施方案中，本发明涵盖上述通式(I)或通式(Ia)的化合物：



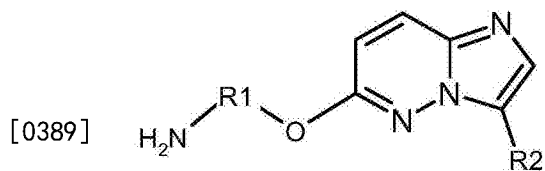
(Ia)

[0385] 其中：

[0386] R1表示线性的C₂-C₅-烷基-、支化的C₃-C₅-烷基-或C₄-C₆-环烷基，其任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：

[0387] 芳基。

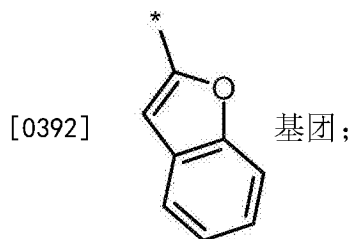
[0388] 在另一实施方案中，本发明涵盖通式(Ia)的化合物：



(Ia)

[0390] 其中：

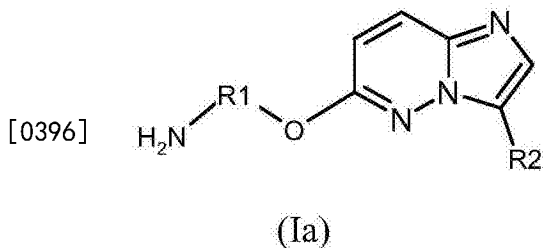
[0391] R2表示：



[0393] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点；并且

[0394] 其任选地被R3取代基取代一次。

[0395] 在另一实施方案中，本发明涵盖通式(Ia)的化合物：

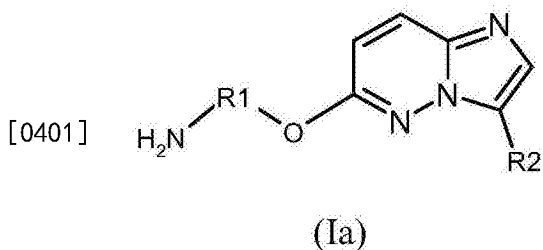


[0397] 其中：

[0398] R3表示选自下列的取代基：

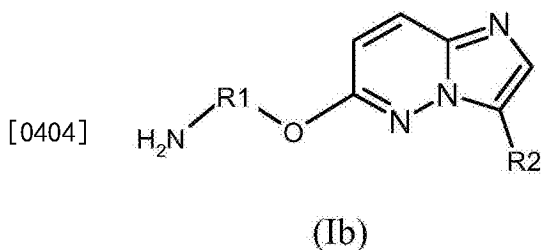
[0399] 卤素原子、C₁-C₆-烷氧基。

[0400] 在另一实施方案中，本发明涵盖根据任意上述实施方案的上述通式(I)或通式(Ia)的化合物：



[0402] 其为立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐的形式，或者为它们的混合物的形式。

[0403] 在另一实施方案中，本发明涵盖通式(Ib)的化合物：



[0405] 其中：

[0406] R1表示线性的C₂-C₆-烷基-、支化的C₃-C₆-烷基-或C₃-C₆-环烷基，其：

[0407] -被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：

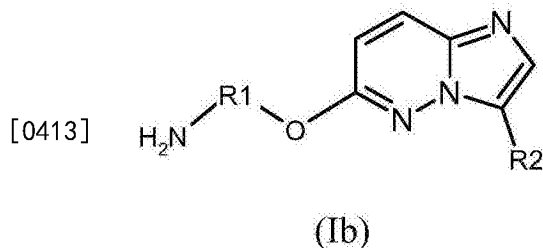
[0408] -被R取代基取代一次或相互独立地取代多次的芳基-；

[0409] -任选地被R取代基取代一次或相互独立地取代多次的杂芳基-；

[0410] 并且其：

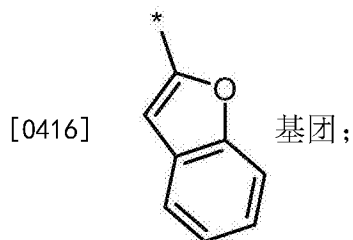
[0411] -任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''。

[0412] 在另一实施方案中，本发明涵盖通式(Ib)的化合物：



[0414] 其中：

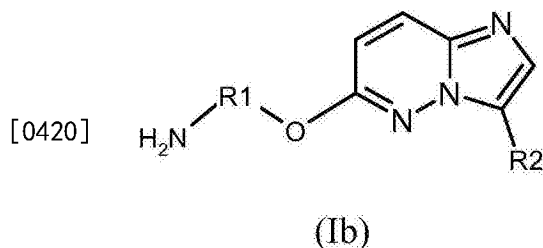
[0415] R2表示：



[0417] 其中*表示所述基团与分子其余部分的连接点；并且

[0418] 其任选地被R3取代基取代一次或相互独立地取代两次、三次、四次或五次。

[0419] 在另一实施方案中，本发明涵盖通式(Ib)的化合物：

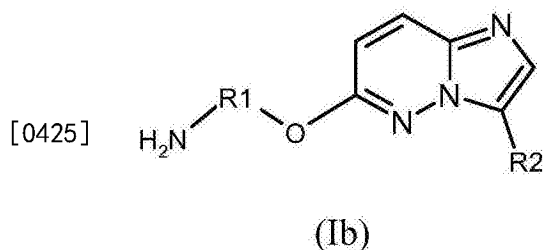


[0421] 其中：

[0422] R3表示选自下列的取代基：

[0423] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基、-C₁-C₆-卤代烷基、-C₂-C₆-烯基、-C₂-C₆-炔基、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基、-C₁-C₆-卤代烷氧基、-OC(=O)R'、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''。

[0424] 在另一实施方案中，本发明涵盖通式(Ib)的化合物：

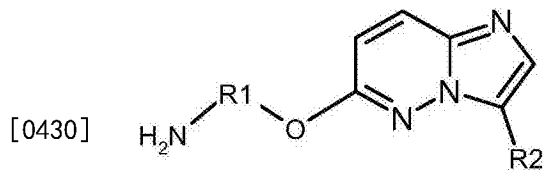


[0426] 其中：

[0427] R表示选自下列的取代基：

[0428] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、3元至10元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''。

[0429] 在另一实施方案中，本发明涵盖通式(Ib)的化合物：



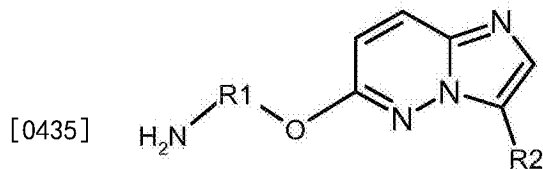
(Ib)

[0431] 其中：

[0432] R'和R''相互独立地表示选自下列的取代基：

[0433] C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-。

[0434] 在另一实施方案中，本发明涵盖通式(Ib)的化合物：



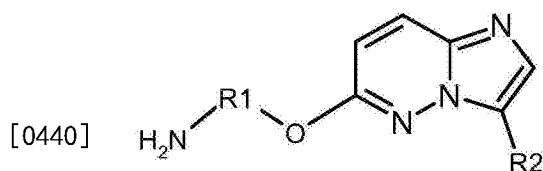
(Ib)

[0436] 其中：

[0437] R3表示选自下列的取代基：

[0438] 卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-。

[0439] 在另一实施方案中，本发明涵盖通式(Ib)的化合物：



(Ib)

[0441] 其中：

[0442] R1表示线性的C₂-C₅-烷基-、支化的C₃-C₅-烷基-或C₄-C₆-环烷基，其：

[0443] -被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：

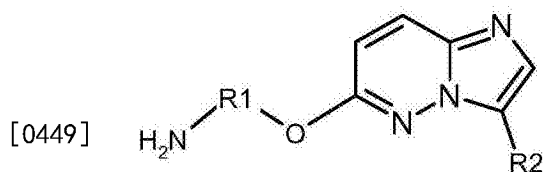
[0444] -被R取代基取代一次或相互独立地取代多次的芳基-；

[0445] -任选地被R取代基取代一次或相互独立地取代多次的杂芳基-；

[0446] 并且

[0447] -任选地被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：卤素原子、-CN、C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-卤代烷基-、C₂-C₆-烯基-、C₂-C₆-炔基-、C₃-C₁₀-环烷基-、芳基-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-烷氧基-、C₁-C₆-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''。

[0448] 在另一实施方案中，本发明涵盖通式(Ib)的化合物：



(Ib)

[0450] 其中：

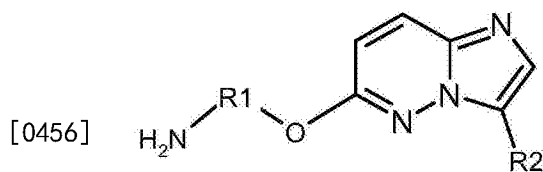
[0451] R1表示线性的C₂-C₅-烷基-、支化的C₃-C₅-烷基-或C₄-C₆-环烷基，其：

[0452] -被选自下列的取代基取代一次或相互独立地取代多次：

[0453] -被R取代基取代一次或相互独立地取代多次的芳基-；

[0454] -任选地被R取代基取代一次或相互独立地取代多次的杂芳基-。

[0455] 在另一实施方案中，本发明涵盖通式(Ib)的化合物：



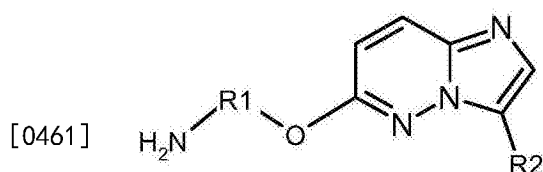
(Ib)

[0457] 其中：

[0458] R3表示选自下列的取代基：

[0459] 卤素原子、C₁-C₆-烷氧基。

[0460] 在另一实施方案中，本发明涵盖通式(Ib)的化合物：



(Ib)

[0462] 其中：

[0463] R表示选自下列的取代基：

[0464] 卤素原子、C₁-C₆-卤代烷基-、C₁-C₆-烷氧基-。

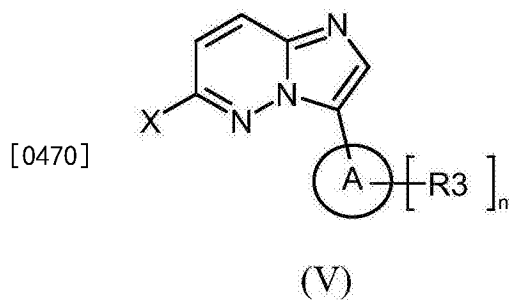
[0465] 应当理解，本发明涉及上述本发明的通式(I)的化合物的任意实施方案或方面内的任意亚组合。

[0466] 还应理解，本发明涉及上述本发明的通式(I)或通式(Ia)的化合物的任意实施方案或方面内的任意亚组合。

[0467] 更特别地，本发明涵盖下文的实施例部分中公开的通式(I)的化合物。

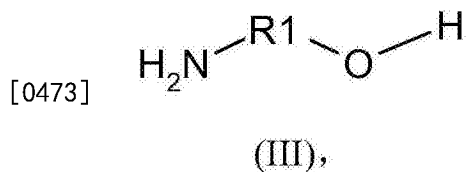
[0468] 根据另一方面，本发明涵盖制备本发明的通式(I)的化合物的方法，所述方法包括本文中实验部分中描述的步骤。

[0469] 根据一实施方案，本发明涵盖制备本发明的通式(I)的化合物的方法，所述方法包括使通式(V)的中间体化合物：



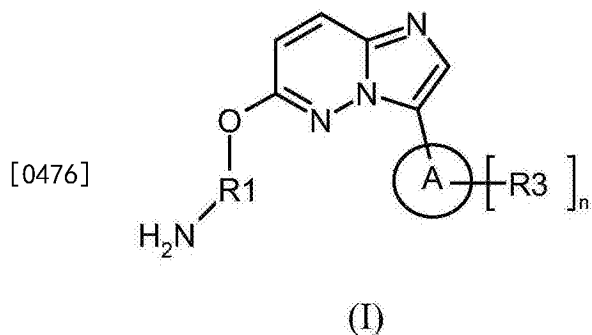
[0471] 其中A、R₃和n如上对通式(I)的化合物所定义，并且X表示离去基团，例如卤素原子（如氯原子、溴原子或碘原子），或者全氟烷基磺酸酯基（如三氟甲基磺酸酯基或九氟丁基磺酸酯基），

[0472] 与通式(III)的化合物反应的步骤：



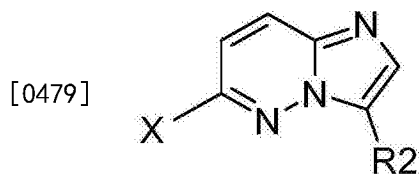
[0474] 其中R₁如上对通式(I)的化合物所定义，

[0475] 从而得到通式(I)的化合物：



[0477] 其中A、R₁、R₃和n如上对通式(I)的化合物所定义。

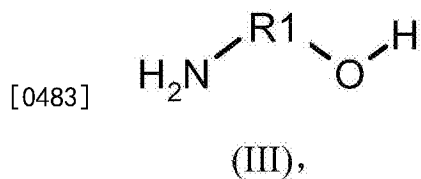
[0478] 根据一实施方案，本发明涵盖制备本发明的通式(Ia)的化合物的方法，所述方法包括使通式(Va)的中间体化合物：



[0480] (Va)

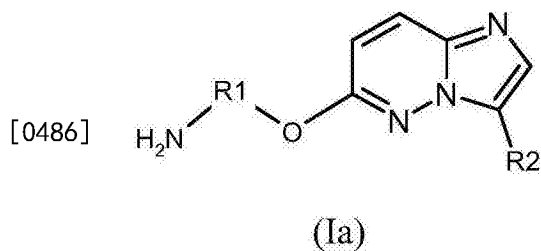
[0481] 其中R2如上对通式(Ia)的化合物所定义,并且X表示离去基团,例如卤素原子(如氯原子、溴原子或碘原子),或者全氟烷基磺酸酯基(如三氟甲基磺酸酯基或九氟丁基磺酸酯基),

[0482] 与通式(III)的化合物反应的步骤:



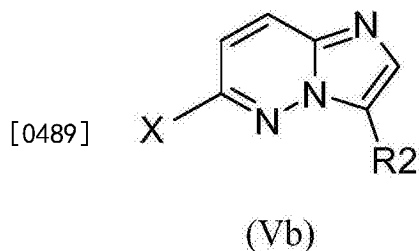
[0484] 其中R1如上对通式(Ia)的化合物所定义,

[0485] 从而得到通式(Ia)的化合物:



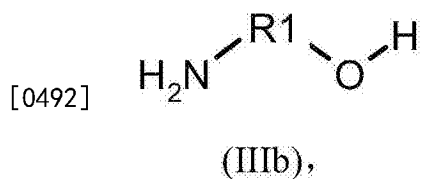
[0487] 其中R1和R2如上对通式(Ia)的化合物所定义。

[0488] 根据一实施方案,本发明涵盖制备本发明的通式(Ib)的化合物的方法,所述方法包括使通式(Vb)的中间体化合物:



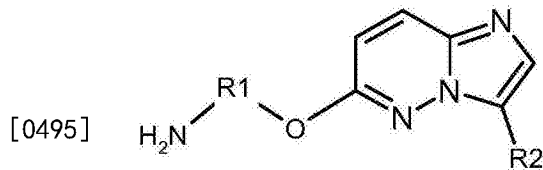
[0490] 其中R2如上对通式(I)的化合物所定义,并且X表示离去基团,例如卤素原子(如氯原子、溴原子或碘原子),或者全氟烷基磺酸酯基(如三氟甲基磺酸酯基或九氟丁基磺酸酯基),

[0491] 与通式(IIIb)的化合物反应的步骤:



[0493] 其中R1如上对通式(I)的化合物所定义,

[0494] 从而得到通式(Ib)的化合物:

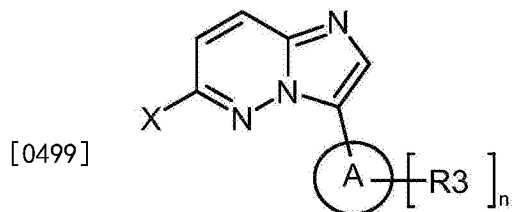


(Ib)

[0496] 其中R1和R2如上对通式(Ib)的化合物所定义。

[0497] 根据另一方面,本发明涵盖可用于制备本发明的通式(I)或通式(Ia)的化合物(特别是在本文描述的方法中)的中间体化合物。特别地,本发明涵盖:

[0498] -通式(V)的化合物:

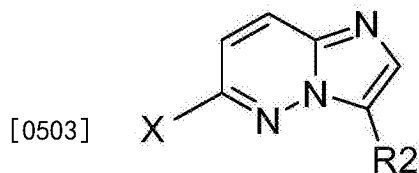


(V)

[0500] 其中A、R3和n如上对通式(I)的化合物所定义,并且X表示离去基团,例如卤素原子(如氯原子、溴原子或碘原子),或者全氟烷基磺酸酯基(如三氟甲基磺酸酯基或九氟丁基磺酸酯基),

[0501] 以及

[0502] -通式(Va)的化合物:

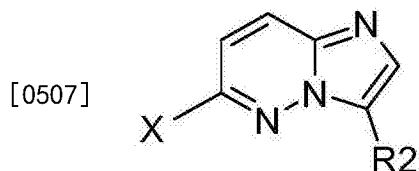


(Va)

[0504] 其中R2如上对通式(Ia)的化合物所定义,并且X表示离去基团,例如卤素原子(如氯原子、溴原子或碘原子),或者全氟烷基磺酸酯基(如三氟甲基磺酸酯基),

[0505] 以及

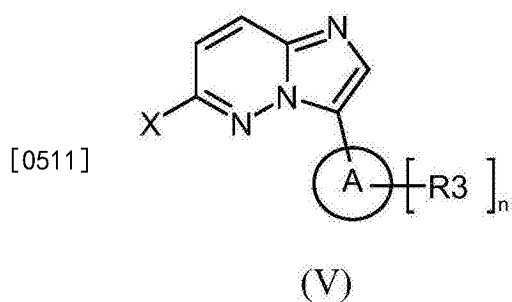
[0506] -通式(Vb)的化合物:



[0508] (Vb)

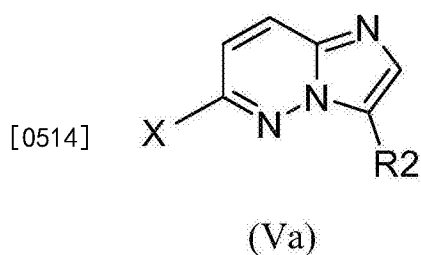
[0509] 其中R2如上对通式(Ib)的化合物所定义,并且X表示离去基团,例如卤素原子(如氯原子、溴原子或碘原子),或者全氟烷基磺酸酯基(如三氟甲基磺酸酯基)。

[0510] 根据另一方面,本发明涵盖通式(V)的中间体化合物用于制备如上述所定义的通式(I)的化合物的用途:



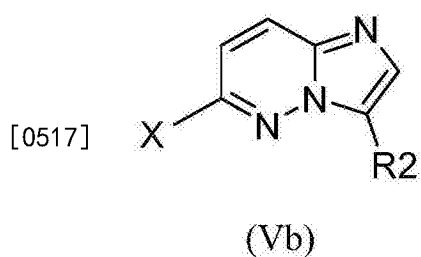
[0512] 其中A、R3和n如上对通式(I)的化合物所定义,并且X表示离去基团,例如卤素原子(如氯原子、溴原子或碘原子),或者全氟烷基磺酸酯基(如三氟甲基磺酸酯基或九氟丁基磺酸酯基)。

[0513] 根据另一方面,本发明涵盖通式(Va)的中间体化合物用于制备如上述所定义的通式(Ia)的化合物的用途:



[0515] 其中R2如上对通式(Ia)的化合物所定义,并且X表示离去基团,例如卤素原子(如氯原子、溴原子或碘原子),或者全氟烷基磺酸酯基(如三氟甲基磺酸酯基)。

[0516] 根据另一方面,本发明涵盖通式(Vb)的中间体化合物用于制备如上述所定义的通式(I)的化合物的用途:



[0518] 其中R2如上对通式(Ib)的化合物所定义,并且X表示离去基团,例如卤素原子(如氯原子、溴原子或碘原子),或者全氟烷基磺酸酯基(如三氟甲基磺酸酯基)。

[0519] 实验部分

[0520] 下表列出了这一节和实施例部分中使用的缩写。

[0521]

缩写	含义
BINAP	(+/-)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
THF	四氢呋喃

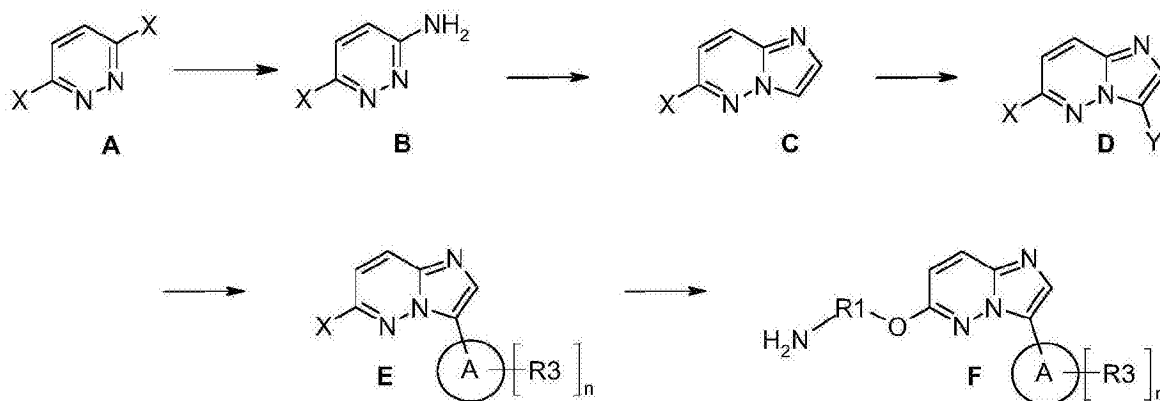
NaO ^t Bu	叔丁醇钠
H	小时
min	分钟
Rt	室温
NMR	核磁共振
MS	质谱
R _t	保留时间
NMP	N-甲基吡咯烷酮
HPLC, LC	高效液相色谱

[0522] 化合物的合成(概述)

[0523] 可如以下部分中的描述制备本发明的化合物。下文描述的路线1和操作举例说明了本发明的通式(I)的化合物的通用合成路线并且不具有限制性。本领域技术人员显而易见能够以多种方式改变路线1中举例说明的转化的顺序。因此,路线1中举例说明的转化的顺序不具有限制性。另外,可在举例说明的转化之前和/或之后实现取代基R1和R2中任一个的互变。这些修饰可为例如引入保护基、裂解保护基、交换、还原或氧化官能团、卤化、金属化、取代或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度的那些转化。适当的保护基以及它们的引入和裂解为本领域技术人员公知(参见,例如 T.W.Greene和P.G.M.Wuts在Protective Groups in Organic Synthesis中,第3版,Wiley 1999)。后续段落中描述了具体的实例。此外,可能的是,可以进行两个或更多个连续的步骤而不在所述步骤之间进行后处理,例如“一锅法”反应,这是本领域技术人员公知的。

[0524] 路线1:

[0525]



[0526] 其中R1、R3、A和n如上对通式(I)的化合物所定义,并且X和Y表示离去基团,例如卤素原子(如氯原子、溴原子或碘原子),或者全氟烷基磺酸酯基(如三氟甲基磺酸酯基或九氟丁基磺酸酯基)。

[0527] 在第一步中,可将式A的化合物(即带有适合的X取代基的二氯哒嗪)与氨在升高的温度和压力下反应,以得到通式B的化合物[与W0200733080类似,将其以其整体援引加入本文作为参考]。

[0528] 在第二步中,将通式B的化合物与例如氯乙醛二缩醛或溴乙醛二缩醛反应,以得到双环环系[与DE102006029447类似,将其以其整体援引加入本文作为参考]。

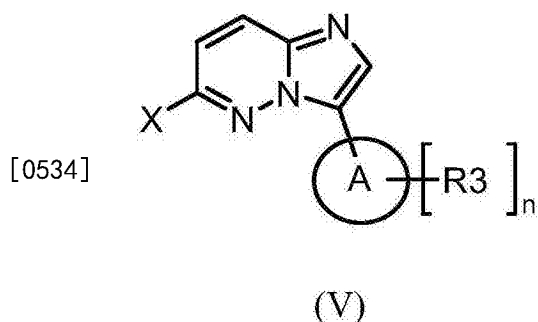
[0529] 可例如通过分别使用N-溴-琥珀酰亚胺或N-碘-琥珀酰亚胺将通式C的化合物溴化或碘化,实现双环系统的3位活化,以得到通式D的化合物。

[0530] 在第四步中,可利用适合的催化偶联反应,使用例如硼酸或锡烷(stannane),实现基团A-[R3]_n的引入,这生成通式E的化合物。

[0531] 将通式E的化合物用作引入多种包含醇官能团的侧链的中心中间体,这生成通式F的咪唑并吡嗪-醚。可通过例如使用碱(如氢氧化钠)实现侧链的引入。根据侧链的性质,可能必须在升高的温度下进行这些反应。也可能必须引入可能干扰期望的反应的官能团被适合的保护基修饰的侧链。

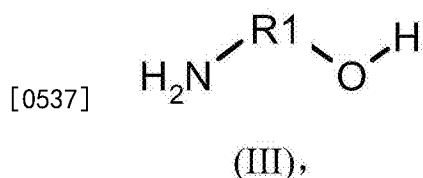
[0532] 所描述步骤的第四步和第五步也可互换。

[0533] 根据一实施方案,本发明也涉及制备如上述定义的通式(I)的化合物的方法,所述方法包括使通式(V)的中间体化合物:



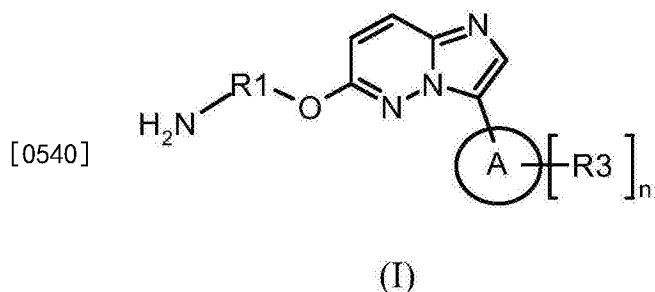
[0535] 其中A和R3如上对通式(I)的化合物所定义,并且X表示离去基团,例如卤素原子(如氯原子、溴原子或碘原子),或者全氟烷基磺酸酯基(如三氟甲基磺酸酯基或九氟丁基磺酸酯基),

[0536] 与通式(III)的化合物反应的步骤:



[0538] 其中R1如上对通式(I)的化合物所定义,

[0539] 从而得到通式(I)的化合物:



[0541] 其中R1、R3、A和n如上述所定义。

[0542] 通用部分

[0543] 使用ACD/Name Batch Version 12.01生成化学名称。

[0544] HPLC方法:

[0545] 方法1:

[0546] 仪器:Waters Acquity UPLCMS ZQ4000;柱:Acquity UPLC BEH C181.7 μ m, 50x2.1mm;洗脱液A:水+0.05体积%甲酸,洗脱液B:乙腈+0.05体积%甲酸;梯度:0-1.6min 1-99%B,1.6-2.0min 99%B;流速:0.8mL/min;温度:60 $^{\circ}$ C;进样量:2 μ L;DAD扫描:210-400nm;ELSD

[0547] 方法2:

[0548] 仪器:Waters Acquity UPLCMS SQD3001;柱:Acquity UPLC BEH C181.7 μ m, 50x2.1mm;洗脱液A:水+0.1体积%甲酸(95%),洗脱液B:乙腈;梯度:0-1.6min 1-99%B, 1.6-2.0min 99%B;流速:0.8mL/min;温度:60 $^{\circ}$ C;进样量:2 μ L;DAD扫描:210-400nm;ELSD

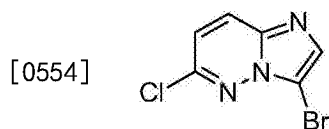
[0549] 方法3:

[0550] 仪器:Waters Acquity UPLCMS SQD;柱:Acquity UPLC BEH C181.7 μ m, 50x2.1mm;洗脱液A:水+0.05体积%甲酸(95%),洗脱液B:乙腈+0.05体积%甲酸(95%);梯度:0-1.6min 1-99%B,1.6-2.0min 99%B;流速:0.8mL/min;温度:60 $^{\circ}$ C;进样量:2 μ L;DAD扫描:210-400nm;ELSD

[0551] 中间体

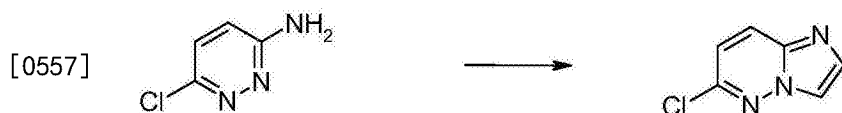
[0552] 中间体1

[0553] 3-溴-6-氯-咪唑并[1,2-b]吡嗪



[0555] 按照例如WO 2007/147646或DE 102006029447中所记载,如下合成3-溴-6-氯-咪唑并[1,2-b]吡嗪:

[0556] 步骤1:6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备:



[0558] 将5.0g(38.6mmol)的3-氨基-6-氯吡嗪与4.7mL(40mmol)的氯乙醛(在水中55%强度)在15mL正丁醇中,于120 $^{\circ}$ C下共同加热,持续5天的时间。反应完成后,将反应混合物加入饱和碳酸氢钠溶液,并用乙酸乙酯萃取三次。然后将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,并且用硫酸钠干燥,将溶剂在真空中移除。在通过硅胶上的柱色谱法的最终纯化中,分离到4.17g(70%)的无定形白色固体形式的期望产物。

[0559] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,在分子筛中储存): δ [ppm]=7.06(1H);7.79(1H);7.92,(1H);7.96(1H)ppm.

[0560] 步骤2:3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备:



[0562] 在氩气中,将478mg(3.11mmol)的6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪引入10mL氯仿中,在冰中冷却时,加入664mg(3.73mmol)的N-溴代琥珀酰亚胺。加入完毕后,将反应混合物在室温

下搅拌过夜。然后将反应混合物与水 and 乙酸乙酯混合,加入饱和碳酸氢钠溶液,然后将相分离。将水相用乙酸乙酯再萃取三次。然后将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,并且用硫酸钠干燥。最后在真空中移除溶剂,以定量的收率分离得无定形白色固体形式的期望的产物,将其在无进一步色谱法纯化下在随后的反应中使用。

[0563] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,在分子筛中储存): δ [ppm]=7.12(1H);7.79(1H);7.90,(1H)ppm.

[0564] 中间体2

[0565] 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪



[0566]

[0567] 将13.9g(59.8mmol)3-溴-6-氯-咪唑并[1,2-b]吡嗪在508mL 1,4-二氧杂环己烷中悬浮。加入10.1g(62.8mmol)2-苯并呋喃基硼酸、2.76g(2.29mmol)四(三苯基膦)钯(0)和19.0g(179mmol)碳酸钠。将所得的混合物加热至100℃,持续24小时。

[0568] 加入400mL的饱和氯化铵水溶液。将所得的混合物用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机层并用硫酸镁干燥。将溶剂蒸发,然后将所得的固体物质在40mL二氯甲烷和甲醇(8:2)的混合物中浸渍(digest),过滤并在真空中干燥,以得到5.42g(44%)的固体物质形式的标题化合物。

[0569] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]=7.23-7.40(2H),7.51(1H),7.59-7.67(2H),7.77(1H),8.33-8.40(2H).

[0570] LCMS(方法1): $R_t=1.35\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=270$ [M+H] $^+$.

[0571] 中间体3

[0572] 6-氯-3-(4-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪



[0573]

[0574] 与中间体2类似,从1.68g(7.22mmol)的中间体1出发制备6-氯-3-(4-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪,得到43%的固体物质。

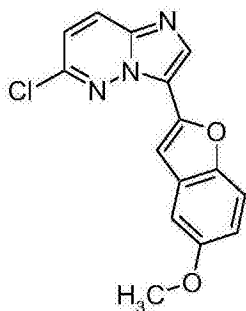
[0575] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6), δ [ppm]=3.96(3H),6.85-6.91(1H),7.25-7.38(2H),7.52-7.59(2H),8.37-8.43(2H).

[0576] LCMS(方法1): $R_t=1.31\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=300$ [M+H] $^+$.

[0577] 中间体4

[0578] 6-氯-3-(5-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪

[0579]



[0580] 与中间体2类似,从1.74g(7.5mmol)的中间体1出发制备6-氯-3-(5-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪,得到45%的固体物质。

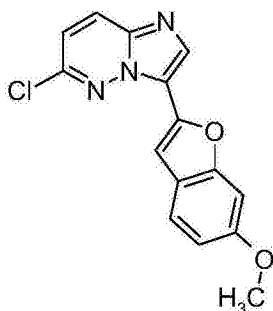
[0581] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=3.81(3H), 6.91-6.99(1H), 7.33(1H), 7.50-7.60(3H), 8.35-8.42(2H).

[0582] LCMS(方法1): R_t =1.29min;MS(ESIpos) m/z =300[M+H] $^+$.

[0583] 中间体5

[0584] 6-氯-3-(6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪

[0585]



[0586] 与中间体2类似,从1.68g(7.2mmol)的中间体1出发制备6-氯-3-(6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪,得到53%的固体物质。

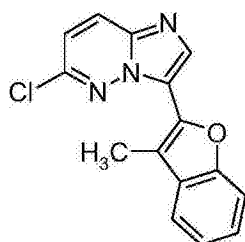
[0587] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=3.84(3H), 6.95(1H), 7.29(1H), 7.51(1H), 7.55(1H), 7.66(1H), 8.31(1H), 8.38(1H).

[0588] LCMS(方法1): R_t =1.30min;MS(ESIpos) m/z =300[M+H] $^+$.

[0589] 中间体6

[0590] 6-氯-3-(3-甲基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪

[0591]



[0592] 与中间体2类似,从174mg(0.75mmol)的中间体1出发制备6-氯-3-(3-甲基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪,得到24%的固体物质。

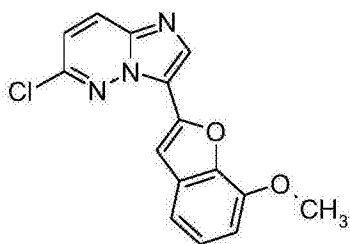
[0593] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=3.84(3H), 6.95(1H), 7.29(1H), 7.51(1H), 7.55(1H), 7.66(1H), 8.31(1H), 8.38(1H).

[0594] LCMS(方法1): R_t =1.30min;MS(ESIpos) m/z =300[M+H] $^+$.

[0595] 中间体7

[0596] 6-氯-3-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪

[0597]



[0598] 将500mg(3.38mmol)7-甲氧基-1-苯并呋喃在无水THF(30mL)中的混合物冷却至-78℃。加入3.2mL(5mmol)的1.6M正丁基锂在己烷中的溶液,并将所得的混合物在-78℃下搅拌持续1小时。加入1.37mL(5mmol)的三丁基氯化锡。将反应物在室温下搅拌过夜。

[0599] 小心加入甲醇,并蒸发溶剂。将获得的残渣通过快速色谱法纯化,以得到1.3g相应的2-锡烷基苯并呋喃粗产物,将其在无进一步纯化下使用。

[0600] 在惰性气氛中,将在18mL THF中的506mg(2.2mmol)中间体1、1g(2.3mmol)粗品2-锡烷基苯并呋喃、41mg(0.22mmol)碘化亚铜(I)和76mg(0.11mmol)双(三苯基膦)氯化钯(II)于密封压力管中在85℃下搅拌过夜。蒸发溶剂,将获得的固体在甲醇中浸渍并过滤。将固体剩余物进行快速柱色谱法,得到282mg(39%)的固体物质形式的标题化合物。

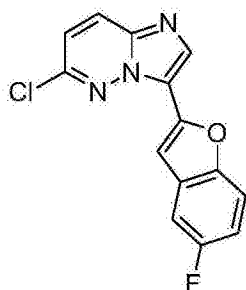
[0601] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=3.99(3H), 7.02(1H), 7.23(1H), 7.35(1H), 7.55(1H), 7.62(1H), 8.37-8.43(6H).

[0602] LCMS(方法1): R_t =1.29min;MS(ESIpos) m/z =300[M+H] $^+$.

[0603] 中间体10

[0604] 6-氯-3-(5-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪

[0605]



[0606] 与中间体7类似,从513mg(2.21mmol)的中间体1出发制备6-氯-3-(5-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪,得到固体物质。

[0607] LCMS(方法2): R_t =1.34min;MS(ESIpos) m/z =288[M+H] $^+$.

[0608] 中间体11

[0609] 6-氯-3-(3-氯-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪

[0610]



[0611] 与中间体7类似,从219mg(0.94mmol)的中间体1出发制备6-氯-3-(3-氯-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪,得到62%的固体物质。

[0612] LCMS(方法2): $R_t=1.38\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=304[M+H]^+$.

[0613] 中间体12

[0614] 6-氯-3-(4-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪



[0615]

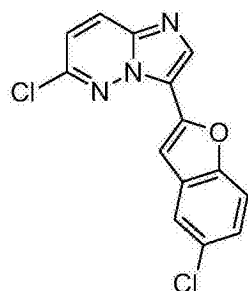
[0616] 与中间体7类似,从921mg(3.96mmol)的中间体1出发制备6-氯-3-(4-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪,得到929mg的固体物质,将其以粗产物形式使用。

[0617] $^1\text{H-NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6), \delta[\text{ppm}]=7.09-7.23(1\text{H}), 7.32-7.45(1\text{H}), 7.55(3\text{H}), 8.41(2\text{H})$.

[0618] LCMS(方法3): $R_t=1.42\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=288[M+H]^+$.

[0619] 中间体13

[0620] 6-氯-3-(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪



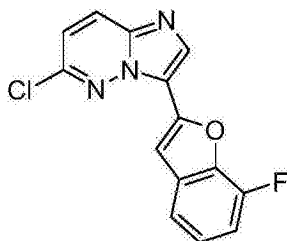
[0621]

[0622] 与中间体7类似,从2.34g(10.1mmol)的中间体1出发制备6-氯-3-(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪,得到2.73g的固体物质,将其以粗产物形式使用。

[0623] LCMS(方法3): $R_t=1.00\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=304[M+H]^+$.

[0624] 中间体14

[0625] 6-氯-3-(7-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪



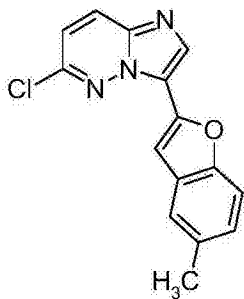
[0626]

[0627] 与中间体7类似,从1.0g(4.31mmol)的中间体1出发制备6-氯-3-(7-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪,得到918mg的固体物质,将其以粗产物形式使用。

[0628] LCMS(方法3): $R_t=1.39\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=288[M+H]^+$.

[0629] 中间体15

[0630] 6-氯-3-(5-甲基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪



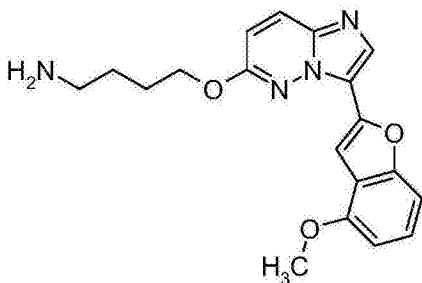
[0631]

[0632] 与中间体7类似,从2.7g(11.6mmol)的中间体1出发制备6-氯-3-(5-甲基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪,得到2.61g的固体物质,将其以粗产物形式使用。

[0633] LCMS(方法2): $R_t=1.45\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=284[M+H]^+$.

[0634] 实施例1

[0635] 4-[[3-(4-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]丁-1-胺



[0636]

[0637] 在冰浴中,将14.1mg(0.352mmol)氢氧化钠(60%,分散于矿物油中)在2.7mL的无水THF中分散。缓慢加入36.4mg(0.40mmol)4-氨基-丁-1-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入60.0mg(0.20mmol)的中间体3,移除冰浴,并将所得的混合物在室温下搅拌,持续72小时。

[0638] 将反应混合物小心地倒入饱和氯化铵水溶液。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

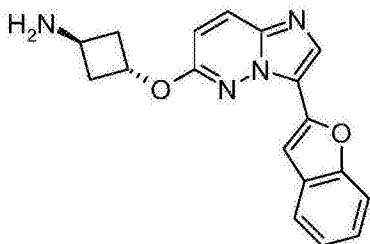
[0639] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到50mg固体物质形式的标题化合物。

[0640] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.61-1.76(2H), 1.81-1.97(2H), 2.78(2H), 3.92(3H), 4.48(2H), 6.83(1H), 6.99(1H), 7.19-7.33(2H), 7.51(1H), 8.08-8.19(2H), 8.41(1H).

[0641] LC-MS(方法3): $R_t=0.80\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=353[M+H]^+$.

[0642] 实施例2

[0643] 反式-3-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]环丁胺



[0644]

[0645] 在冰浴中,将44.5mg(1.12mmol)氢氧化钠(60%,分散于矿物油中)在5mL的无水THF

中分散。缓慢加入91.6mg(0.742mmol)反式-3-氨基环丁-1-醇(盐酸盐)。在0℃下继续搅拌15分钟。加入100mg(0.371mmol)的中间体2, 移除冰浴, 并将所得的混合物在40℃下搅拌, 持续5天。

[0646] 将反应混合物小心地倒入水中。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 并浓缩。

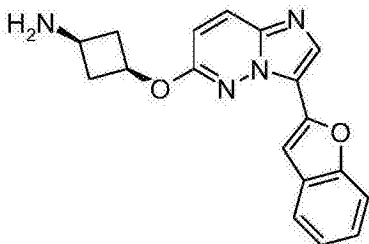
[0647] 将粗产物通过HPLC纯化, 以得到32mg的固体物质形式的标题化合物。

[0648] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=2.49-2.57(2H), 3.72(2H), 5.53(1H), 7.01(1H), 7.31(2H), 7.58-7.67(2H), 7.71-7.77(1H), 8.11-8.19(2H).

[0649] LC-MS(方法3): $R_t=0.73\text{min}$; MS(ESIpos)m/z=321[M+H] $^+$.

[0650] 实施例3

[0651] 顺式-3-[[3-(1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]环丁-胺



[0652]

[0653] 在冰浴中, 将18.2mg(0.457mmol)氢化钠(60%, 分散于矿物油中)在4.3mL的无水THF中分散。缓慢加入64.2mg(0.519mmol)顺式-3-氨基环丁-1-醇(盐酸盐)。在0℃下继续搅拌15分钟。加入70mg(0.260mmol)的中间体2, 移除冰浴, 并将所得的混合物在40℃下搅拌, 持续16小时。

[0654] 将反应混合物小心地倒入水中。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 并浓缩。

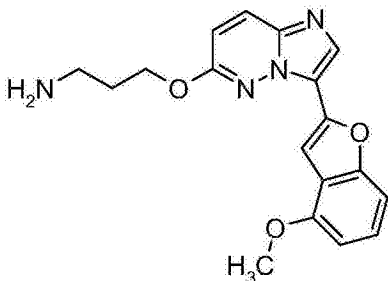
[0655] 将粗产物通过快速色谱法纯化, 以得到36mg的固体物质形式的标题化合物。

[0656] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.85(3H), 1.96(2H), 2.90(2H), 3.19-3.32(1H), 4.99(1H), 6.99(1H), 7.30(2H), 7.56-7.67(2H), 7.71-7.80(1H), 8.09-8.21(1H).

[0657] LC-MS(方法3): $R_t=0.72\text{min}$; MS(ESIpos)m/z=321[M+H] $^+$.

[0658] 实施例4

[0659] 3-[[3-(4-甲氧基-1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]丙-1-胺



[0660]

[0661] 在冰浴中, 将16.4mg(0.41mmol)氢化钠(60%, 分散于矿物油中)在1.6mL的无水THF中分散。缓慢加入35.8mg(0.467mmol)3-氨基-丙-1-醇。加入完成后, 在0℃下继续搅拌15分钟。加入70.0mg(0.234mmol)的中间体3, 移除冰浴, 并将所得的混合物在室温下搅拌, 持续96小时。

[0662] 将反应混合物小心地倒入饱和氯化铵水溶液。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

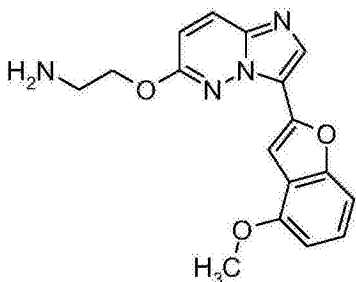
[0663] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到54mg的固体物质形式的标题化合物。

[0664] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=2.00-2.14(2H), 2.92(2H), 3.92(3H), 4.55(2H), 6.83(1H), 7.02(1H), 7.19-7.33(2H), 7.52(1H), 8.09-8.20(2H), 8.37(1H).

[0665] LC-MS(方法2): $R_t=0.74\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=339[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0666] 实施例5

[0667] 2-{[3-(4-甲氧基-1-苯并咪喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基}乙胺



[0668]

[0669] 在冰浴中,将16.4mg(0.41mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在3.1mL的无水THF中分散。缓慢加入29.1mg(0.467mmol)2-氨基-乙-1-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入70.0mg(0.234mmol)的中间体3,移除冰浴,并将所得的混合物在室温下搅拌,持续96小时。

[0670] 将反应混合物小心地倒入饱和氯化铵水溶液。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

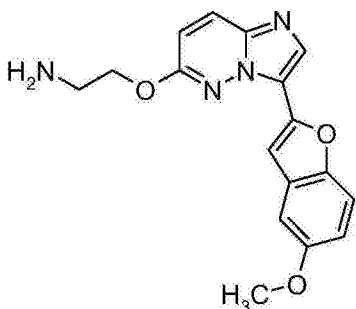
[0671] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到49mg的固体物质形式的标题化合物。

[0672] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=3.15(2H), 3.91(3H), 4.50(2H), 6.83(1H), 7.00(1H), 7.20-7.31(2H), 7.49(1H), 8.09-8.20(2H), 8.29(1H).

[0673] LC-MS(方法2): $R_t=0.73\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=325[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0674] 实施例6

[0675] 2-{[3-(5-甲氧基-1-苯并咪喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基}乙胺



[0676]

[0677] 在冰浴中,将16.4mg(0.41mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在3.1mL的无水THF中分散。缓慢加入29.1mg(0.467mmol)2-氨基-乙-1-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入70.0mg(0.234mmol)的中间体4,移除冰浴,并将所得的混合物在35℃下搅拌,持续17小时。

[0678] 将反应混合物小心地倒入饱和氯化铵水溶液。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

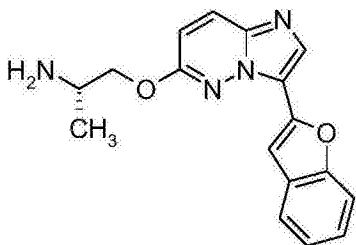
[0679] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到14mg的固体物质形式的标题化合物。

[0680] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=3.05(2H), 3.78(3H), 4.46(2H), 6.89(1H), 7.01(1H), 7.23(1H), 7.46-7.59(2H), 8.08-8.18(2H).

[0681] LC-MS(方法2): $R_t=1.02\text{min}$; MS(ESIpos) $m/z=325[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0682] 实施例7

[0683] (2S)-1-[[3-(1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]丙-2-胺



[0684]

[0685] 在冰浴中,将48.2mg(1.21mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在5mL的无水THF中分散。缓慢加入97.4mg(1.3mmol)(S)-2-氨基-丙-1-醇。在0℃下继续搅拌15分钟。加入250mg(0.0927mmol)的中间体2,移除冰浴,并将所得的混合物在40℃下搅拌,持续16小时。

[0686] 将反应混合物小心地倒入饱和氯化铵水溶液。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。

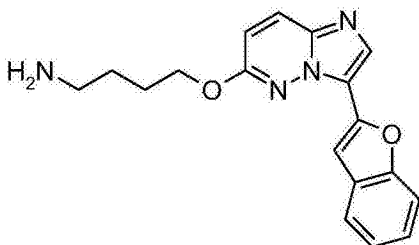
[0687] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到77mg的固体物质形式的标题化合物。

[0688] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.21(3H), 3.38-3.53(1H), 4.34-4.41(2H), 7.01(1H), 7.22-7.37(2H), 7.56-7.65(2H), 7.68-7.75(1H), 8.11-8.19(2H).

[0689] LC-MS(方法3): $R_t=0.75\text{min}$; MS(ESIpos) $m/z=309[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0690] 实施例8

[0691] 4-[[3-(1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]丁-1-胺



[0692]

[0693] 在冰浴中,将18.3mg(0.457mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在3.5mL的THF中分散。缓慢加入47.2mg(0.519mmol)4-氨基-丁-1-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入70.0mg(0.26mmol)的中间体2,移除冰浴,并将所得的混合物在室温下搅拌,持续16小时。

[0694] 将反应混合物小心地倒入饱和氯化铵水溶液。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

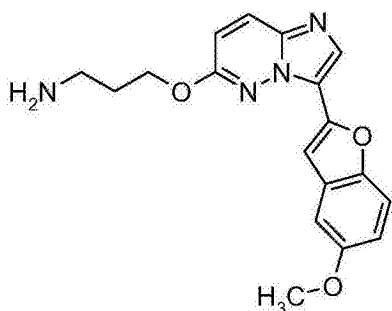
[0695] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到73mg的固体物质形式的标题化合物。

[0696] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.66-1.81(2H), 1.81-1.97(2H), 2.83(2H), 4.50(2H), 6.98(1H), 7.22-7.38(2H), 7.57-7.64(2H), 7.71(1H), 8.07-8.16(2H), 8.38(5H).

[0697] LC-MS(方法2): $R_t=0.79\text{min}$; MS(ESIpos) $m/z=323[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0698] 实施例9

[0699] 3-[[3-(5-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]丙-1-胺



[0700]

[0701] 在冰浴中,将16.4mg(0.41mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在3.1mL的无水THF中分散。缓慢加入35.8mg(0.467mmol)3-氨基-丙-1-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入70.0mg(0.234mmol)的中间体4,移除冰浴,并将所得的混合物在35℃下搅拌,持续17小时。

[0702] 将反应混合物小心地倒入饱和氯化铵水溶液。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

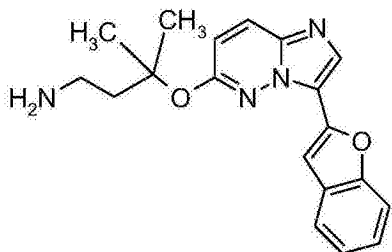
[0703] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到47mg的固体物质形式的标题化合物。

[0704] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.99-2.13(2H), 2.92(2H), 3.78(3H), 4.56(2H), 6.89(1H), 7.01(1H), 7.23(1H), 7.47-7.63(2H), 8.07-8.19(2H), 8.39(1H)。

[0705] LC-MS(方法2): R_t =1.08min;MS(ESIpos) m/z =339[M+H] $^+$ 。

[0706] 实施例10

[0707] 3-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]-3-甲基丁-1-胺



[0708]

[0709] 在冰浴中,将26.1mg(0.653mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在5mL的无水THF中分散。缓慢加入78.1mg(0.742mmol)4-氨基-2-甲基丁-2-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入100.0mg(0.371mmol)的中间体2,移除冰浴,并将所得的混合物在室温下搅拌,持续96小时。

[0710] 将反应混合物小心地倒入饱和氯化铵水溶液。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

[0711] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到2mg的固体物质形式的标题化合物。

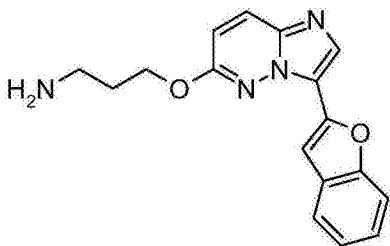
[0712] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.20(6H), 1.72-1.83(2H), 3.39-3.53(2H), 6.73(1H), 7.17-7.34(3H), 7.54-7.64(2H), 7.68(1H), 7.78(1H), 7.89(1H)。

[0713] LC-MS(方法2): R_t =0.98min;MS(ESIpos) m/z =337[M+H] $^+$ 。

[0714] 实施例11

[0715] 3-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]丙-1-胺

[0716]



[0717] 在冰浴中,将18.3mg(0.457mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在3.5mL的无水THF中分散。缓慢加入39.8mg(0.519mmol)3-氨基-丙-1-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入70.0mg(0.26mmol)的中间体2,移除冰浴,并将所得的混合物在室温下搅拌,持续18小时。

[0718] 将反应混合物小心地倒入饱和氯化铵水溶液。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

[0719] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到54mg的固体物质形式的标题化合物。

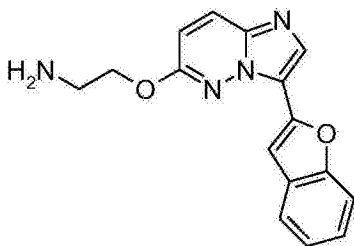
[0720] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=2.12(2H), 2.99(2H), 4.56(2H), 7.01(1H), 7.22-7.38(2H), 7.56-7.66(2H), 7.67-7.75(1H), 8.07-8.18(2H), 8.36(1H).

[0721] LC-MS(方法1): $R_t=0.75\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=309$ [M+H] $^+$.

[0722] 实施例12

[0723] 2-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]乙胺

[0724]



[0725] 在冰浴中,将10.4mg(0.261mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在2mL的无水THF中分散。缓慢加入18.5mg(0.297mmol)2-氨基乙-1-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入40.0mg(0.148mmol)的中间体2,移除冰浴,并将所得的混合物在室温下搅拌,持续17小时。

[0726] 将反应混合物小心地倒入饱和氯化铵水溶液。将水层用乙酸乙酯/甲醇(9:1)萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

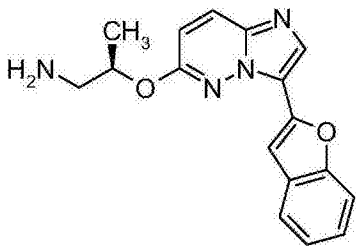
[0727] 将粗产物(90mg)在二氯甲烷中溶解,加入微量甲醇。将混合物用水萃取,用硫酸镁干燥并浓缩,以得到45mg的固体物质形式的标题化合物。

[0728] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=2.98(2H), 4.43(2H), 7.00(1H), 7.21-7.36(2H), 7.56-7.64(2H), 7.71(1H), 8.06-8.16(2H).

[0729] LC-MS(方法1): $R_t=0.72\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=295$ [M+H] $^+$.

[0730] 实施例13

[0731] (2R)-2-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]丙-1-胺



[0732]

[0733] 在冰浴中,将479mg(12mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在75mL的无水THF中分散。缓慢加入600mg(8mmol)(2R)-1-氨基丙-2-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入1.08g(4mmol)的中间体2,移除冰浴,并将所得的混合物在40℃下搅拌,持续16小时。

[0734] 将反应混合物小心地倒入半饱和盐水溶液中。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并浓缩。

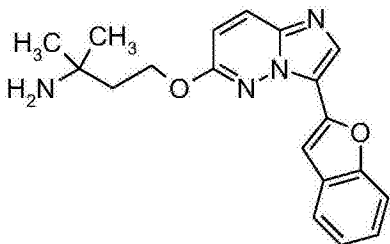
[0735] 将粗产物通过快速色谱法纯化,以得到387mg的固体物质形式的标题化合物。

[0736] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.48(3H), 3.06-3.23(2H), 5.44(1H), 6.95(1H), 7.22-7.35(2H), 7.55(1H), 7.61(1H), 7.70(1H), 8.12-8.19(2H), 8.34(1H).

[0737] LC-MS(方法3): R_t =0.76min;MS(ESIpos) m/z =309[M+H] $^+$.

[0738] 实施例14

[0739] 4-[[3-(1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]-2-甲基丁-2-胺



[0740]

[0741] 在冰浴中,将26.1mg(0.653mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在5mL的无水THF中分散。缓慢加入78.1mg(0.742mmol)3-氨基-3-甲基丁-1-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入100.0mg(0.371mmol)的中间体2,移除冰浴,并将所得的混合物在室温下搅拌,持续17小时。

[0742] 将反应混合物小心地倒入饱和氯化铵水溶液。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

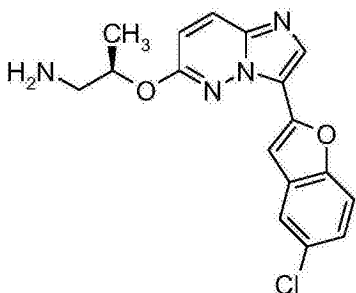
[0743] 将粗产物通过快速色谱法纯化,以得到81mg的固体物质形式的标题化合物。

[0744] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.12(6H), 1.87(2H), 4.62(2H), 6.98(1H), 7.22-7.37(2H), 7.59-7.70(3H), 8.10-8.16(2H).

[0745] LC-MS(方法2): R_t =0.81min;MS(ESIpos) m/z =337[M+H] $^+$.

[0746] 实施例15

[0747] (2R)-2-[[3-(5-氯-1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]-丙-1-胺



[0748]

[0749] 在冰浴中,将12.4mg(0.518mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在4mL的无水THF中分散。缓慢加入29.2mg(0.388mmol)(2R)-1-氨基丙-2-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入105.0mg(0.259mmol)的中间体13,移除冰浴,并将所得的混合物在40℃下搅拌,持续16小时。

[0750] 将反应混合物小心地倒入水中。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并浓缩。

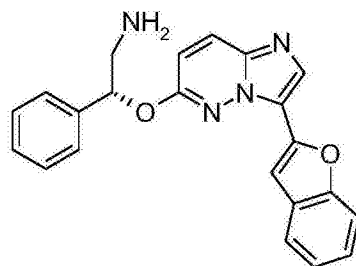
[0751] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到43mg的固体物质形式的标题化合物。

[0752] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.42(3H), 2.78-2.97(2H), 5.08-5.24(1H), 6.99(1H), 7.33(1H), 7.55(1H), 7.65(1H), 7.82(1H), 8.09-8.19(2H).

[0753] LC-MS(方法3): R_t =0.86min;MS(ESIpos) m/z =343[M+H] $^+$.

[0754] 实施例16

[0755] (2R)-2-[(3-(1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]喹啶-6-基]氧基}-2-苯基乙胺



[0756]

[0757] 在0-5℃下,将102mg(0.74mmol)(1R)-2-氨基-1-苯基乙醇加入至在5mL无水DMF中的30mg(0.75mmol)氢化钠(60%,在矿物油中)中。在冰浴上搅拌15分钟,然后加入100mg(0.37mmol)3-(1-苯并咪唑-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]喹啶。将冰浴移除,并将其在室温下搅拌2小时。将反应混合物倒入半饱和氯化铵溶液中,并用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机相用盐水洗涤。将盐水相碱化,并用氯仿萃取两次。将有机相合并,用硫酸镁干燥,并浓缩。将残渣通过HPLC纯化,以得到39.8mg(30%)的产物。

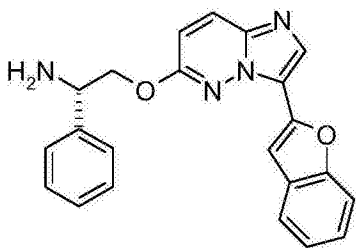
[0758] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 氯仿- d), δ [ppm]=3.19-3.36(2H), 5.96(1H), 6.91(1H), 7.13(1H), 7.23-7.35(3H), 7.41(2H), 7.51(3H), 7.63(1H), 7.90(1H), 8.10(1H).

[0759] LC-MS(方法2): R_t =0.90min;MS(ESIpos) m/z =371[M+H] $^+$.

[0760] 实施例17

[0761] (1S)-2-[(3-(1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]喹啶-6-基]氧基}-1-苯基乙胺

[0762]



[0763] 在冰浴中,将48.2mg(1.21mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在5mL的无水THF中分散。缓慢加入178mg(1.3mmol)(S)-2-苯甘氨酸。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入250mg(0.927mmol)的中间体2,移除冰浴,并将所得的混合物在室温下搅拌,持续16小时。

[0764] 将反应混合物小心地倒入饱和氯化铵水溶液。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。

[0765] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到200mg的固体物质形式的标题化合物。

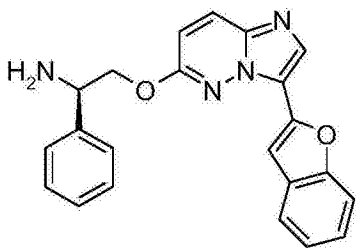
[0766] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=4.35-4.44(1H), 4.45-4.53(1H), 4.56-4.64(1H), 6.96(1H), 7.21-7.38(5H), 7.47-7.57(3H), 7.59-7.67(2H), 8.08-8.15(2H)。

[0767] LC-MS(方法3): $R_t=0.88\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=371$ [M+H] $^+$ 。

[0768] 实施例18

[0769] (1R)-2-[[3-(1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]-1-苯基乙胺

[0770]



[0771] 在冰浴中,将48.2mg(1.21mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在5mL的无水THF中分散。缓慢加入178mg(1.3mmol)(R)-2-苯甘氨酸。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入250mg(0.927mmol)的中间体2,移除冰浴,并将所得的混合物在室温下搅拌,持续16小时。

[0772] 将反应混合物小心地倒入饱和氯化铵水溶液。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。

[0773] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到192mg的固体物质形式的标题化合物。

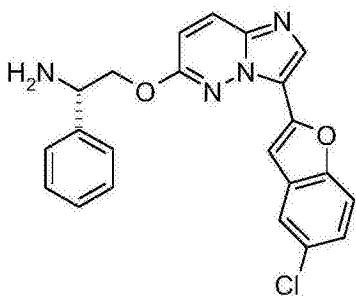
[0774] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=4.37-4.44(1H), 4.45-4.54(1H), 4.56-4.65(1H), 6.97(1H), 7.21-7.39(5H), 7.47-7.57(3H), 7.59-7.68(2H), 8.09-8.15(2H)。

[0775] LC-MS(方法3): $R_t=0.89\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=371$ [M+H] $^+$ 。

[0776] 实施例19

[0777] (1S)-2-[[3-(5-氯-1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]-1-苯基乙胺

[0778]



[0779] 在冰浴中,将20.7mg(0.52mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在4mL的无水THF中分散。缓慢加入71mg(0.52mmol)(S)-2-苯甘氨酸。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入105mg(0.259mmol)的中间体13,移除冰浴,并将所得的混合物在40℃下搅拌,持续16小时。

[0780] 将反应混合物小心地倒入水中。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并浓缩。

[0781] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到41mg的固体物质形式的标题化合物。

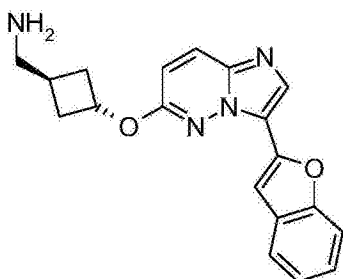
[0782] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=4.38-4.44(1H), 4.51-4.63(2H), 7.01(1H), 7.24-7.31(1H), 7.36(3H), 7.49-7.57(3H), 7.65-7.70(1H), 7.73(1H), 8.13-8.18(2H)。

[0783] LC-MS(方法3): $R_t=0.96\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=405$ [M+H] $^+$ 。

[0784] 实施例20

[0785] 1-(反式-3-{[3-(1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基}环丁基)甲胺

[0786]



[0787] 在0-5℃下,将153mg(1.11mmol)反式-3-(氨基甲基)环丁醇盐酸盐加入至在7.5mL无水DMF中的89mg(2.23mmol)氢化钠(60%,在矿物油中)中。在冰浴上搅拌5分钟,然后加入150mg(0.56mmol)3-(1-苯并咪唑-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。将冰浴移除,并将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入饱和氯化铵溶液。将其用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机相用盐水洗涤两次,用硫酸镁干燥并浓缩。将残渣通过HPLC纯化,以得到114mg(61%)的产物。

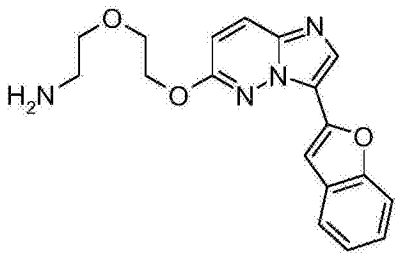
[0788] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=2.21-2.44(5H), 2.77(2H), 5.36-5.44(1H), 7.01(1H), 7.25-7.36(2H), 7.59(1H), 7.62(1H), 7.70-7.75(1H), 7.71-7.75(1H), 8.11-8.17(2H)。

[0789] LC-MS(方法2): $R_t=0.75\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=335$ [M+H] $^+$ 。

[0790] 实施例21

[0791] 2-(2-{[3-(1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基}乙氧基)乙胺

[0792]



[0793] 在0-5℃下,将117mg(1.11mmol)2-(2-氨基乙氧基)乙醇加入至在7.5mL无水DMF中的44.5mg(1.11mmol)氢化钠(60%,在矿物油中)中。在冰浴上搅拌5分钟,然后加入150mg(0.56mmol)3-(1-苯并咪唑-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。将冰浴移除,并将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入饱和氯化铵溶液中,并用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机相用盐水洗涤两次,用硫酸镁干燥并浓缩。将残渣通过HPLC纯化,以得到138mg(73%)的产物。

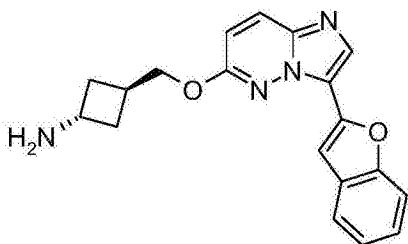
[0794] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 甲醇- d_4), δ [ppm]=2.84(2H), 3.63(2H), 3.95-4.01(2H), 4.67-4.73(2H), 7.00(1H), 7.22-7.36(2H), 7.51-7.56(1H), 7.60(1H), 7.63-7.69(1H), 7.98(1H), 8.09(1H).

[0795] LC-MS(方法2): $R_t=0.75\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=339$ [M+H] $^+$.

[0796] 实施例22

[0797] 反式-3-([3-(1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基)甲基)环丁胺

[0798]



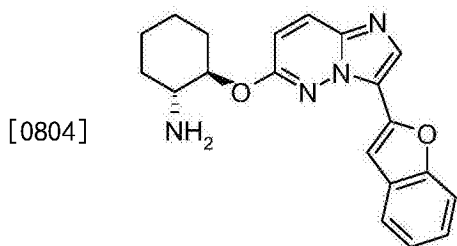
[0799] 在0-5℃下,将153mg(1.11mmol)(反式-3-氨基环丁基)甲醇盐酸盐加入至在7.5mL无水DMF中的89mg(2.23mmol)氢化钠(60%,在矿物油中)中。在冰浴上搅拌5分钟,然后加入150mg(0.56mmol)3-(1-苯并咪唑-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。将冰浴移除,并将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入饱和氯化铵溶液中,并用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机相用盐水洗涤两次,用硫酸镁干燥并浓缩。将残渣通过HPLC纯化,以得到77mg(41%)的产物。

[0800] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.79-1.92(2H), 2.11-2.22(2H), 2.58-2.69(1H), 3.46-3.59(1H), 4.49(2H), 7.02(1H), 7.23-7.36(2H), 7.57-7.66(2H), 7.71-7.77(1H), 8.14(2H).

[0801] LC-MS(方法2): $R_t=0.78\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=335$ [M+H] $^+$.

[0802] 实施例23

[0803] (1R,2R)-2-([3-(1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基)环己胺



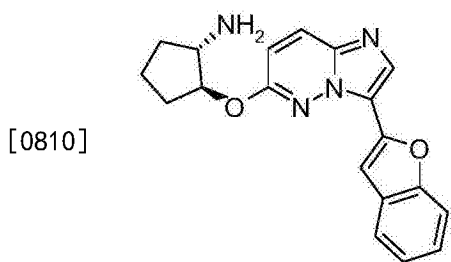
[0805] 在0-5℃下,将168.7mg(1.11mmol)(1R,2R)-2-氨基环己醇盐酸盐加入至在7.5mL无水DMF中的89mg(2.23mmol)氢化钠(60%,在矿物油中)中。在冰浴上搅拌5分钟,然后加入150mg(0.56mmol)3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。将冰浴移除,并将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩,并通过HPLC纯化以得到113mg(58%)的产物。

[0806] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.26-1.59(4H), 1.63-1.94(3H), 2.81-2.91(1H), 4.66-4.77(1H), 7.01(1H), 7.23-7.37(2H), 7.52(1H), 7.61(1H), 7.68-7.73(1H), 8.11-8.19(2H).

[0807] LC-MS(方法2): $R_t=0.96\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=349$ [M+H] $^+$.

[0808] 实施例24

[0809] (1S,2S)-2-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]环戊胺



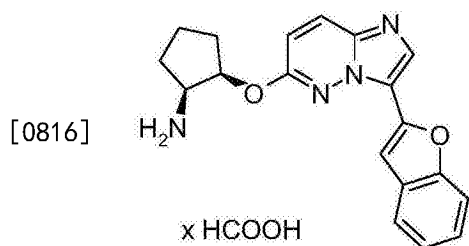
[0811] 在0-5℃下,将204mg(1.48mmol)((1S,2S)-2-氨基环戊醇盐酸盐加入至在10mL无水DMF中的118.6mg(2.97mmol)氢化钠(60%,在矿物油中)中。在冰浴上搅拌5分钟,然后加入200mg(0.74mmol)3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。将冰浴移除,并将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入半饱和氯化铵溶液中,并用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。将残渣在DMF中溶解。将不溶物质过滤,并用甲醇洗涤。将滤液通过HPLC纯化,以得到66.7mg(27%)的产物。

[0812] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.45(1H), 1.63-1.87(3H), 1.90-2.01(1H), 2.30-2.41(1H), 3.41-3.47(1H), 5.07-5.14(1H), 6.97(1H), 7.23-7.36(2H), 7.59-7.66(2H), 7.72(1H), 8.09-8.16(2H).

[0813] LC-MS(方法2): $R_t=0.82\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=335$ [M+H] $^+$.

[0814] 实施例25

[0815] (1S,2R)-2-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]环戊胺甲酸盐



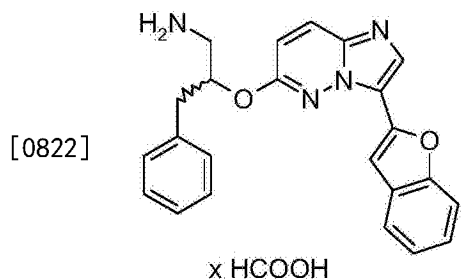
[0817] 在0-5℃下,将153mg(1.11mmol)(1S,2R)-2-氨基环戊醇盐酸盐加入至在7.5mL无水DMF中的89mg(2.23mmol)氢化钠(60%,在矿物油中)中。在冰浴上搅拌5分钟,然后加入150mg(0.56mmol)3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。将冰浴移除,并将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入半饱和氯化铵溶液中,并用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。将残渣通过HPLC纯化,以得到78mg(37%)的产物。

[0818] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.54-1.87(3H), 1.92-2.05(2H), 2.18-2.32(1H), 3.49-3.58(1H), 5.28-5.35(1H), 7.03(1H), 7.23-7.37(2H), 7.57(1H), 7.59-7.65(1H), 7.70-7.76(1H), 8.12-8.19(2H), 8.24(1H).

[0819] LC-MS(方法2): R_t =0.84min;MS(ESIpos) m/z =335[M+H] $^+$.

[0820] 实施例26

[0821] 2-([3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基)-3-苯基丙-1-胺甲酸盐



[0823] 在0-5℃下,将209mg(1.11mmol)1-氨基-3-苯基丙-2-醇盐酸盐加入至在7.5mL无水DMF中的89mg(2.23mmol)氢化钠(60%,在矿物油中)中。在冰浴上搅拌5分钟,然后加入150mg(0.56mmol)3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。将冰浴移除,并将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入半饱和氯化铵溶液中,并用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。将残渣通过HPLC纯化,以得到105mg(44%)的产物。

[0824] $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=2.96-3.05(2H), 3.12-3.17(1H), 3.18-3.23(1H), 5.45-5.51(1H), 7.01(1H), 7.18-7.22(1H), 7.26(2H), 7.32-7.40(4H), 7.60(1H), 7.66-7.69(1H), 7.70-7.73(1H), 8.16-8.19(2H), 8.25(1H).

[0825] LC-MS(方法2): R_t =0.96min;MS(ESIpos) m/z =385[M+H] $^+$.

[0826] 实施例27

[0827] 1-([3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基)甲基)环丁胺

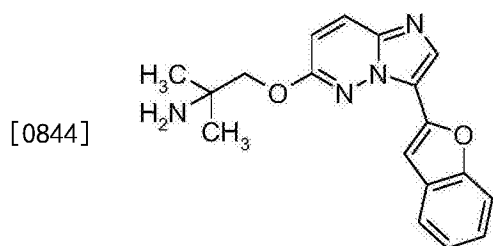
[0839] 步骤3:在0-5℃下,将168.7mg(1.11mmol)1-氨基己-5-烯-2-醇盐酸盐加入至在7.5mL无水DMF中的89mg(2.23mmol)氢化钠(60%,在矿物油中)中。在冰浴上搅拌5分钟,然后加入150mg(0.56mmol)3-(1-苯并咪唑-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。将冰浴移除,并将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入饱和氯化铵溶液中,并用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机相用盐水洗涤两次,用硫酸镁干燥并浓缩。将残渣通过HPLC纯化,以得到92mg(47%)的产物。

[0840] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.86-1.94(2H), 2.11-2.27(2H), 2.87-2.98(2H), 4.90-4.95(1H), 4.97-5.05(1H), 5.11-5.18(1H), 5.79-5.91(1H), 6.99(1H), 7.25-7.36(2H), 7.57(1H), 7.63(1H), 7.68-7.73(1H), 8.13(2H).

[0841] LC-MS(方法2): R_t =0.88min;MS(ESIpos) m/z =349[M+H] $^+$.

[0842] 实施例29

[0843] 1-[[3-(1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]-2-甲基丙-2-胺



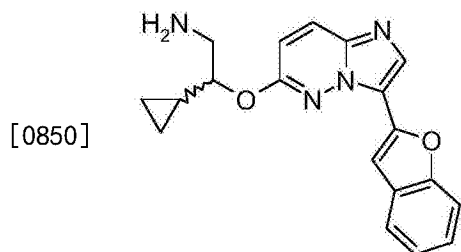
[0845] 在0-5℃下,将132.2mg(1.48mmol)2-氨基-2-甲基丙-1-醇加入至在7.5mL无水DMF中的59mg(1.48mmol)氢化钠(60%,在矿物油中)中。在冰浴上搅拌5分钟,然后加入200mg(0.74mmol)3-(1-苯并咪唑-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。将冰浴移除,并将其在室温下搅拌1.5小时。将反应混合物倒入半饱和氯化铵溶液。加入20mL乙酸乙酯,并分层。将水相中的固体过滤,用水洗涤两次,并用正己烷洗涤两次。将固体在40℃下,于真空中干燥,得到133mg(56%)的产物。

[0846] $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=0.50-0.55(1H), 0.56-0.67(3H), 1.23-1.30(1H), 3.08-3.13(1H), 3.14-3.18(1H), 4.82-4.87(1H), 7.04(1H), 7.31(1H), 7.34-7.39(1H), 7.54(1H), 7.64-7.67(1H), 7.74-7.77(1H), 8.16-8.19(2H).

[0847] LC-MS(方法2): R_t =0.83min;MS(ESIpos) m/z =335[M+H] $^+$.

[0848] 实施例30

[0849] 2-[[3-(1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]-2-环丙基乙醇



[0851] 在0-5℃下,将150mg(1.48mmol)2-氨基-1-环丙基乙醇加入至在10mL无水DMF中的59.3mg(1.48mmol)氢化钠(60%,在矿物油中)中。在冰浴上搅拌5分钟,然后加入200mg(0.74mmol)3-(1-苯并咪唑-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。将冰浴移除,并将其在室温下搅拌2小时。将反应混合物倒入半饱和氯化铵溶液。将其用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有

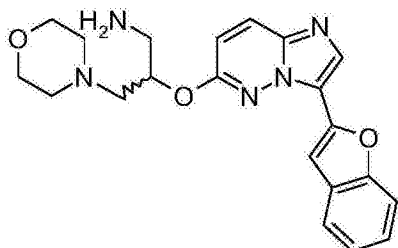
机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。将残渣通过HPLC纯化,以得到89mg(36%)的产物。

[0852] $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=0.50-0.55(1H), 0.56-0.67(3H), 1.23-1.30(1H), 3.08-3.13(1H), 3.14-3.18(1H), 4.82-4.87(1H), 7.04(1H), 7.31(1H), 7.34-7.39(1H), 7.54(1H), 7.64-7.67(1H), 7.74-7.77(1H), 8.16-8.19(2H).

[0853] LC-MS(方法2): $R_t=0.87\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=335[M+H]^+$.

[0854] 实施例31

[0855] 2-{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基}-3-(吗啉-4-基)丙-1-胺



[0856]

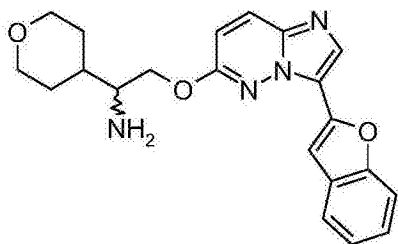
[0857] 在0-5°C下,将278.4mg(1.11mmol)1-氨基-3-(吗啉-4-基)丙-2-醇草酸盐(1:1)加入至在7.5mL无水DMF中的144.6mg(3.62mmol)氢化钠(60%,在矿物油中)中。在冰浴上搅拌5分钟,然后加入150mg(0.56mmol)3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。将冰浴移除,并将其在室温下搅拌2小时。加入26.7mg(1.11mmol)氢化钠(60%,在矿物油中)。将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入半饱和氯化铵溶液。将其用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。将残渣通过HPLC纯化,以得到145mg(66%)的产物。

[0858] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=2.70(2H), 2.96-3.05(1H), 3.08-3.17(1H), 3.38-3.53(4H), 5.38-5.48(1H), 6.98(1H), 7.24-7.37(2H), 7.60-7.70(3H), 8.11-8.18(2H).

[0859] LC-MS(方法2): $R_t=0.71\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=394[M+H]^+$.

[0860] 实施例32

[0861] 2-{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基}-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙胺



[0862]

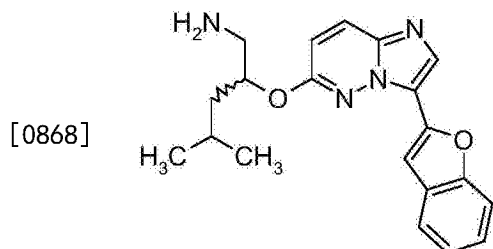
[0863] 在0-5°C下,将107mg(0.74mmol)2-氨基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙醇加入至在5mL无水DMF中的29.7mg(0.74mmol)氢化钠(60%,在矿物油中)中。在冰浴上搅拌5分钟,然后加入100mg(0.37mmol)3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。将冰浴移除,并将其在室温下搅拌2小时。将反应混合物倒入半饱和氯化铵溶液。加入乙酸乙酯,并分层。将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。将残渣通过HPLC纯化,以得到85mg(61%)的产物。

[0864] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.30-1.52(2H), 1.55-1.62(1H), 1.68-1.82(2H), 3.04(1H), 3.28(2H), 3.84-3.92(2H), 4.37(1H), 4.56(1H), 7.02(1H), 7.25-7.36(2H), 7.60(1H), 7.61-7.64(1H), 7.67-7.71(1H), 8.13-8.18(2H).

[0865] LC-MS(方法2): $R_t=0.82\text{min}$; MS(ESIpos) $m/z=379[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0866] 实施例33

[0867] 2-{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基}-4-甲基戊-1-胺



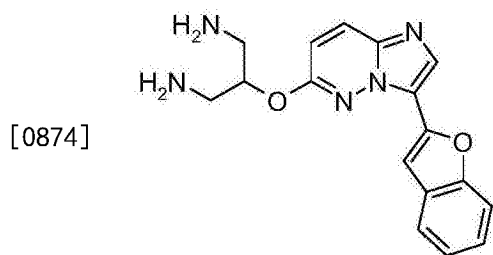
[0869] 在0-5℃下,将173.8mg(1.48mmol)1-氨基-4-甲基戊-2-醇加入至在10mL无水DMF中的59.3mg(1.48mmol)氢化钠(60%,在矿物油中)中。在冰浴上搅拌5分钟,然后加入200mg(0.74mmol)3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。将冰浴移除,并将其在室温下搅拌1.5小时。将反应混合物倒入半饱和氯化铵溶液。将其用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。将残渣通过HPLC纯化,以得到135mg(52%)的产物。

[0870] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=0.89(3H), 0.98(3H), 1.55-1.65(1H), 1.68-1.80(2H), 2.97(1H), 3.03(1H), 5.36(1H), 6.97(1H), 7.25-7.36(2H), 7.60-7.69(3H), 8.11-8.16(2H).

[0871] LC-MS(方法2): $R_t=1.01\text{min}$; MS(ESIpos) $m/z=351[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0872] 实施例34

[0873] 2-{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基}丙-1,3-二胺



[0875] 在0-5℃下,将100mg(1.11mmol)1,3-二氨基丙-2-醇加入至在7.5mL无水DMF中的44.5mg(1.11mmol)氢化钠(60%,在矿物油中)中。在冰浴上搅拌5分钟,然后加入150mg(0.56mmol)3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。将冰浴移除,并将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入半饱和氯化铵溶液。将其用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。将残渣用DMF处理,并将不溶物过滤,在真空中干燥后得到18.5mg(10%)的产物。将滤液通过HPLC纯化得到另外的35mg(17%)的甲酸盐形式的产物。

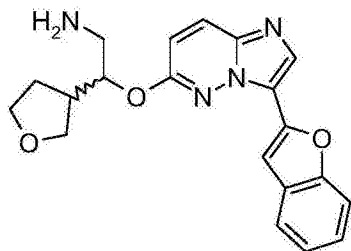
[0876] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=2.90-3.02(4H), 5.02(1H), 6.99(1H), 7.24-7.35(2H), 7.58-7.64(2H), 7.72(1H), 8.10-8.15(2H).

[0877] LC-MS(方法2): $R_t=0.53\text{min}$; MS(ESIpos) $m/z=324[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0878] 实施例35

[0879] 2-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]-2-(四氢呋喃-3-基)乙胺

[0880]



[0881] 在0-5℃下,将186.5mg(1.11mmol)2-氨基-1-(四氢呋喃-3-基)乙醇盐酸盐加入至在7.5mL无水DMF中的89mg(2.23mmol)氢氧化钠(60%,在矿物油中)中。在冰浴上搅拌5分钟,然后加入150mg(0.56mmol)3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。将冰浴移除,并将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入饱和氯化铵溶液。将其用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机层用盐水洗涤两次,用硫酸镁干燥并浓缩。将残渣通过HPLC纯化,得到60mg(30%)的非对映异构体的混合物形式的产物。

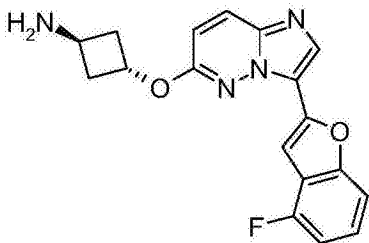
[0882] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.51-1.92(3H), 1.93-2.09(1H), 2.73-3.11(3H), 3.53-3.69(2H), 3.69-3.85(2H), 5.14-5.22(1H), 6.97-7.04(1H), 7.24-7.36(2H), 7.55-7.66(2H), 7.70-7.75(1H), 8.13(2H).

[0883] LC-MS(方法2): R_t =0.76min;MS(ESIpos) m/z =365[M+H] $^+$.

[0884] 实施例36

[0885] 反式-3-[[3-(4-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]环丁胺

[0886]



[0887] 步骤1:在冰浴中,将17.4mg(0.434mmol)氢氧化钠(60%,分散于矿物油中)在4mL的无水THF中分散。缓慢加入81.3mg(0.434mmol)(反式-3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入73.5mg(0.217mmol)的6-氯-3-(4-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪,移除冰浴,并将所得的混合物在40℃下搅拌,持续18小时。

[0888] 将反应混合物小心地倒入半饱和盐水中。将水层用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并浓缩以得到粗产物,将其在步骤2中在未进一步纯化下使用。

[0889] 步骤2:向在4mL二氯甲烷中的95mg步骤1中的粗产物中加入2mL三氟乙酸。将混合物在室温下搅拌30分钟。加入2mL氨水(在水中30体积%的氨)。加入水,并将混合物用二氯甲烷和甲醇(95:5体积%)的混合物萃取。将有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

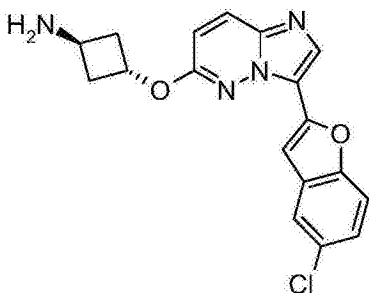
[0890] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到28mg的固体物质形式的标题化合物。

[0891] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=2.40-2.48(2H), 2.54(3H), 3.71-3.82(1H), 5.43-5.53(1H), 7.07(1H), 7.16(1H), 7.38(1H), 7.52-7.61(2H), 8.19-8.33(2H).

[0892] LC-MS(方法3): R_t =0.74min;MS(ESIpos) m/z =339[M+H] $^+$.

[0893] 实施例37

[0894] 反式-3-[[3-(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]环丁胺



[0895]

[0896] 在冰浴中,将33.5mg(0.838mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在2mL的无水THF中分散。缓慢加入在2mL的无水DMF和无水THF 1:1的混合物中的69.1mg(0.559mmol)反式-3-氨基环丁醇盐酸盐中。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入100mg(0.279mmol)的6-氯-3-(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪,移除冰浴,并将所得的混合物在40℃下搅拌,持续72小时。

[0897] 将反应混合物小心地倒入水中。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

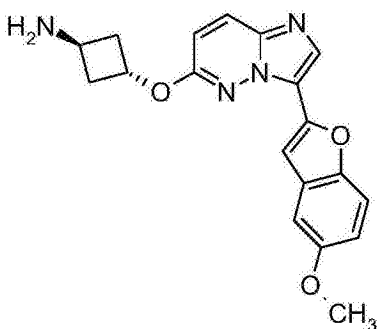
[0898] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到44mg的固体物质形式的标题化合物。

[0899] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=3.65-3.80(1H), 5.46-5.58(1H), 7.03(1H), 7.30-7.38(1H), 7.60(1H), 7.63-7.70(1H), 7.81(1H), 8.12-8.20(1H)(环丁基上的亚甲基不可见,似乎是隐藏在DMSO峰中)。

[0900] LC-MS(方法3): $R_t=0.83\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=355[M+H]^+$ 。

[0901] 实施例38

[0902] 反式-3-[[3-(5-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]环丁胺



[0903]

[0904] 在冰浴中,将25.4mg(0.635mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在2mL的无水THF中分散。缓慢加入在2mL的无水DMF和无水THF 1:1的混合物中的52.9mg(0.43mmol)反式-3-氨基环丁醇盐酸盐中。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入100mg(0.287mmol)的6-氯-3-(5-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪,移除冰浴,并将所得的混合物在40℃下搅拌,持续72小时。

[0905] 将反应混合物冷却至室温,并向反应混合物中加入新鲜制备的9mg(0.225mmol)氢化钠(60%,分散在矿物油中)和18mg(0.146mmol)反式-3-氨基环丁醇盐酸盐在1mL的无水DMF和无水THF的1:1混合物中的混合物。在40℃下继续搅拌18小时。

[0906] 将反应混合物小心地倒入水中。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

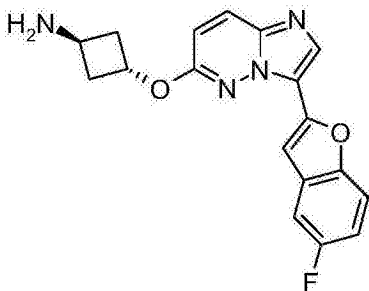
[0907] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到54mg的固体物质形式的标题化合物。

[0908] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=2.53(4H), 3.68-3.77(1H), 3.79(3H), 5.47-5.58(1H), 6.90(1H), 7.00(1H), 7.26(1H), 7.48-7.57(2H), 8.09-8.17(2H)。

[0909] LC-MS(方法3):Rt=0.76min;MS(ESIpos)m/z=351[M+H] $^+$ 。

[0910] 实施例39

[0911] 反式-3-[[3-(5-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]环丁胺



[0912]

[0913] 步骤1:在冰浴中,将11.5mg(0.288mmol)氢氧化钠(60%,分散于矿物油中)在4mL的无水THF中分散。缓慢加入53.9mg(0.288mmol)(反式-3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入69mg(0.144mmol)的6-氯-3-(5-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪,移除冰浴,并将所得的混合物在40℃下搅拌,持续18小时。

[0914] 将反应混合物小心地倒入半饱和盐水中。将水层用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并浓缩以得到粗产物,将其在步骤2中在未进一步纯化下使用。

[0915] 步骤2:向在4mL二氯甲烷中的63mg步骤1中的粗产物中加入2mL三氟乙酸。将混合物在室温下搅拌30分钟,并加入2mL的氨水(在水中30体积%的氨)。加入水,并将混合物用二氯甲烷和甲醇(95:5体积%)的混合物萃取。将有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

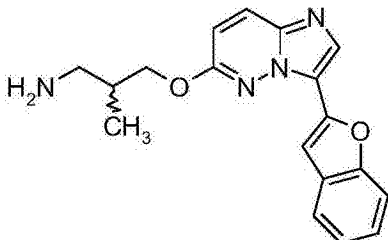
[0916] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到18mg的固体物质形式的标题化合物。

[0917] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=2.56-2.63(4H), 3.78-3.87(1H), 5.53-5.62(1H), 7.07(1H), 7.16-7.24(1H), 7.48-7.53(1H), 7.62(1H), 7.67-7.72(1H), 8.17-8.25(2H)。

[0918] LC-MS(方法3):Rt=0.74min;MS(ESIpos)m/z=339[M+H] $^+$ 。

[0919] 实施例40

[0920] 3-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]-2-甲基丙-1-胺



[0921]

[0922] 在冰浴中,将44.5mg(1.11mmol)氢氧化钠(60%,分散于矿物油中)在8mL的无水THF中分散。缓慢加入99.2mg(1.11mmol)3-氨基-2-甲基丙-1-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入150mg(0.556mmol)的3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪,移除

冰浴,并将所得的混合物在40℃下搅拌,持续72小时。

[0923] 将反应混合物小心地倒入水中。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

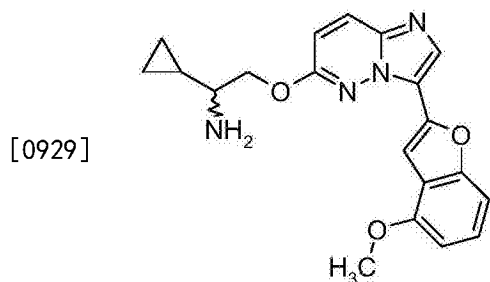
[0924] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到147mg的固体物质形式的标题化合物。

[0925] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.12(3H), 2.22-2.32(1H), 2.74-2.82(1H), 2.87-2.96(1H), 4.40-4.54(2H), 7.03-7.11(1H), 7.26-7.42(2H), 7.68(2H), 7.73-7.80(1H), 8.16-8.23(2H).

[0926] LC-MS(方法3): $R_t=0.76\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=323$ [M+H] $^+$.

[0927] 实施例41

[0928] 1-环丙基-2-[[3-(4-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]乙胺



[0930] 在冰浴中,将32mg(0.8mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在3mL的无水THF中分散。缓慢加入73.5mg(0.534mmol)的2-氨基-2-环丙基乙醇盐酸盐和1mL的无水DMF。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入80mg(0.267mmol)的6-氯-3-(4-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪,移除冰浴,并将所得的混合物在室温下搅拌,持续20小时。

[0931] 将反应混合物小心地倒入水中。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

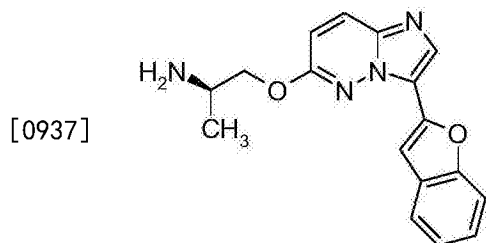
[0932] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到52mg的固体物质形式的标题化合物。

[0933] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=0.44(4H), 0.80-0.97(1H), 2.63-2.71(1H), 3.91(3H), 4.25-4.33(1H), 4.53-4.62(1H), 6.83(1H), 7.01(1H), 7.19-7.32(2H), 7.53(1H), 8.09-8.18(2H).

[0934] LC-MS(方法3): $R_t=0.82\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=365$ [M+H] $^+$.

[0935] 实施例42

[0936] (2R)-1-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]丙-2-胺



[0938] 在冰浴中,将57.8mg(1.44mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在6mL的无水THF中分散。缓慢加入117mg(1.56mmol)(R)-2-氨基-丙-1-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入300mg(1.11mmol)的3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪,移除冰浴,

并将所得的混合物在室温下搅拌,持续18小时。

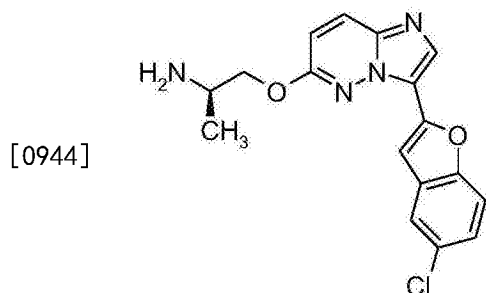
[0939] 将反应混合物小心地倒入饱和氯化铵水溶液。将沉淀物过滤,并进行快速色谱法,以得到23mg的固体物质形式的标题化合物。

[0940] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.16(3H), 1.70-1.75(1H), 4.28(2H), 7.06(1H), 7.30(2H), 7.62(1H), 7.64(1H), 7.73-7.77(1H), 8.15-8.20(2H)。

[0941] LC-MS(方法3): $R_t=0.78\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=309[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0942] 实施例43

[0943] (2R)-1-[[3-(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]-丙-2-胺



[0945] 在冰浴中,将21mg(0.526mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在3.5mL的无水THF中分散。缓慢加入39.5mg(0.526mmol)(R)-2-氨基-丙-1-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入94.1mg(0.263mmol)的6-氯-3-(5-氯-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪,移除冰浴,并将所得的混合物在40℃下搅拌,持续16小时。

[0946] 将反应混合物小心地倒入水中。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

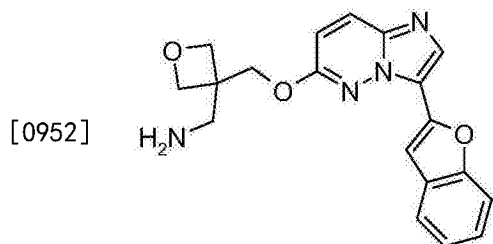
[0947] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到72mg的固体物质形式的标题化合物。

[0948] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.20(3H), 3.43(1H), 4.29-4.41(2H), 7.03(1H), 7.33(1H), 7.56(1H), 7.65(1H), 7.79(1H), 8.13-8.20(2H)。

[0949] LC-MS(方法3): $R_t=0.91\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=343[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0950] 实施例44

[0951] 1-[3-({[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基}甲基)氧杂环丁-3-基]甲胺



[0953] 在冰浴中,将23.7mg(0.593mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在4.8mL的无水THF中分散。缓慢加入69.5mg(0.593mmol)([3-(氨基甲基)氧杂环丁-3-基]甲醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入80mg(0.297mmol)的3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪,移除冰浴,并将所得的混合物在40℃下搅拌,持续72小时。

[0954] 将反应混合物小心地倒入水中。将水层用乙酸乙酯萃取,并将合并的有机层用硫酸镁干燥并浓缩。

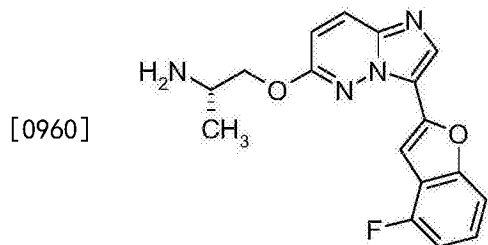
[0955] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到64mg的固体物质形式的标题化合物。

[0956] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=3.12(2H), 3.82-3.91(2H), 4.49(2H), 4.58(2H), 4.76(2H), 7.07(1H), 7.27-7.40(2H), 7.66(1H), 7.73-7.80(2H), 8.19(2H).

[0957] LC-MS(方法3): $R_t=0.76\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=351$ [M+H] $^+$.

[0958] 实施例45

[0959] (2S)-1-[[3-(4-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]-丙-2-胺



[0961] 在冰浴中,将21.2mg(0.532mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在4mL的无水THF中分散。缓慢加入39.9mg(0.532mmol)(S)-2-氨基丙-1-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入90mg(0.266mmol)的6-氯-3-(4-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪,移除冰浴,并将所得的混合物在40℃下搅拌,持续23小时。

[0962] 将反应混合物小心地倒入水中。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

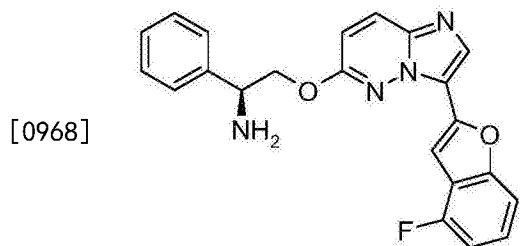
[0963] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到41mg的固体物质形式的标题化合物。

[0964] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.12(3H), 1.63-1.98(1H), 4.23(2H), 7.04(1H), 7.12(1H), 7.34(1H), 7.49-7.55(2H), 8.12-8.17(2H).

[0965] LC-MS(方法3): $R_t=0.85\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=327$ [M+H] $^+$.

[0966] 实施例46

[0967] (1S)-2-[[3-(4-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]-1-苯基乙胺



[0969] 在冰浴中,将21.2mg(0.532mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在4mL的无水THF中分散。缓慢加入73mg(0.532mmol)(S)-2-苯甘氨酸。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入90mg(0.266mmol)的6-氯-3-(4-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪,移除冰浴,并将所得的混合物在40℃下搅拌,持续23小时。

[0970] 将反应混合物小心地倒入水中。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

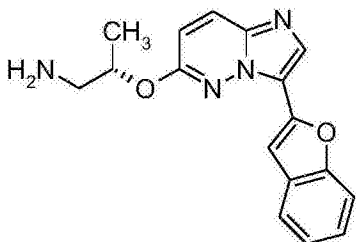
[0971] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到41mg的固体物质形式的标题化合物。

[0972] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=4.42(2H), 4.59(1H), 7.00(1H), 7.07-7.15(1H), 7.22-7.29(1H), 7.30-7.38(3H), 7.48-7.56(4H), 8.11-8.18(2H).

[0973] LC-MS(方法3): $R_t=0.95\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=389[M+H]^+$.

[0974] 实施例47

[0975] (2S)-2-[[3-(1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]丙-1-胺



[0976]

[0977] 在冰浴中,将3.91g(97.9mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在616mL的无水THF中分散。缓慢加入5g(65.2mmol)(S)-1-氨基-丙-2-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入8.78g(32.6mmol)的3-(1-苯并咪唑-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪,移除冰浴,并将所得的混合物在室温下搅拌,持续12小时。

[0978] 将反应混合物小心地倒入500mL的半饱和盐水中。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并浓缩。

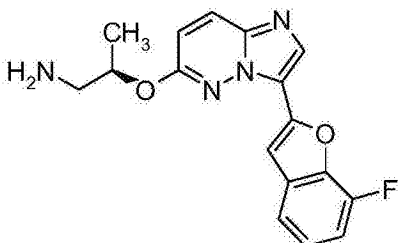
[0979] 将粗产物用甲基叔丁基醚浸渍,以得到5.5g的固体物质形式的标题化合物。

[0980] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.18(3H), 3.28-3.43(2H), 3.94-4.08(1H), 4.81(1H), 6.85(1H), 7.19-7.33(3H), 7.54(1H), 7.59(1H), 7.64-7.70(1H), 7.79(1H), 7.90(1H).

[0981] LC-MS(方法3): $R_t=0.76\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=309[M+H]^+$.

[0982] 实施例48

[0983] (2R)-2-[[3-(7-氟-1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]丙-1-胺



[0984]

[0985] 在冰浴中,将21.3mg(0.532mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在4mL的无水THF中分散。缓慢加入39.9mg(0.532mmol)(R)-1-氨基-丙-2-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入90mg(0.266mmol)的6-氯-3-(7-氟-1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪,移除冰浴,并将所得的混合物在室温下搅拌,持续18小时。

[0986] 将反应混合物小心地倒入水中。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

[0987] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到58mg的固体物质形式的标题化合物。

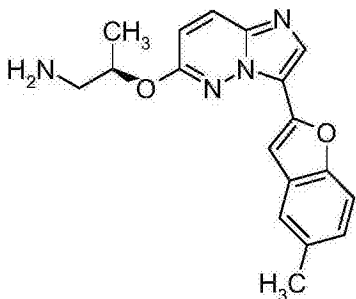
[0988] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.46(3H), 2.96(2H), 5.18-5.31(1H), 7.02(1H), 7.21-7.37(2H), 7.55-7.73(2H), 8.12-8.27(2H).

[0989] LC-MS(方法3): $R_t=0.83\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=327[M+H]^+$.

[0990] 实施例49

[0991] (2R)-2-[[3-(5-甲基-1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]丙-1-

胺



[0992]

[0993] 在冰浴中,将20.6mg(0.515mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在4mL的无水THF中分散。缓慢加入38.7mg(0.515mmol)(R)-1-氨基-丙-2-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入100.0mg(0.257mmol)的6-氯-3-(5-甲基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪,移除冰浴,并将所得的混合物在40℃下搅拌,持续48小时。

[0994] 将反应混合物小心地倒入水中。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

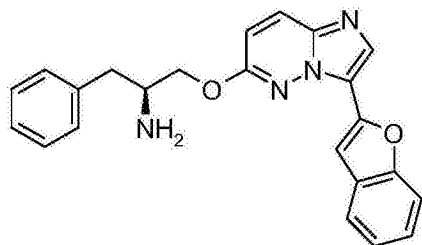
[0995] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到46mg的固体物质形式的标题化合物。

[0996] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=1.42(3H), 2.38(3H), 2.87(2H), 5.15(1H), 6.96(1H), 7.08-7.15(1H), 7.46-7.53(3H), 8.07-8.16(2H)。

[0997] LC-MS(方法3): R_t =0.84min;MS(ESIpos) m/z =323[M+H] $^+$ 。

[0998] 实施例50

[0999] (2S)-1-[(3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)氧基]-3-苯基丙-2-胺



[1000]

[1001] 在冰浴中,将29.7mg(0.742mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在5mL的无水THF中分散。缓慢加入112mg(0.742mmol)(2S)-2-氨基-3-苯基丙-1-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入60.0mg(0.20mmol)的3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪,移除冰浴,并将所得的混合物在40℃下搅拌,持续17小时。

[1002] 将反应混合物小心地倒入水中。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

[1003] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到117mg的固体物质形式的标题化合物。

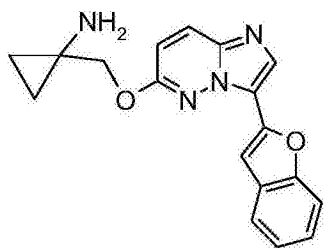
[1004] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=2.74-2.82(1H), 2.92(1H), 3.45-3.52(1H), 4.27(1H), 4.40(1H), 7.03(1H), 7.18(1H), 7.23-7.37(6H), 7.50(1H), 7.62(1H), 7.71(1H), 8.11-8.18(2H)。

[1005] LC-MS(方法3): R_t =0.92min;MS(ESIpos) m/z =385[M+H] $^+$ 。

[1006] 实施例51

[1007] 1-[(3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)氧基]甲基)环丙胺

[1008]



[1009] 在冰浴中,将20.4mg(0.512mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在4mL的无水THF中分散。缓慢加入溶解于2mL无水THF和2mL无水DMF中的44.6mg(0.512mmol)(1-氨基环丙基)甲醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入100mg(0.371mmol)的3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪,移除冰浴,并将所得的混合物在40℃下搅拌,持续72小时。

[1010] 在0℃下,将溶解于1mL的无水THF中的20mg(0.23mmol)(1-氨基环丙基)-甲醇用9.2mg(0.23mmol)氢化钠(60%,在矿物油中分散)处理,持续15分钟。然后将所得混合物加入至反应烧瓶中,并将反应物在40℃下搅拌,持续48小时。

[1011] 将反应混合物小心地倒入水中。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并浓缩。

[1012] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到14mg的固体物质形式的标题化合物。

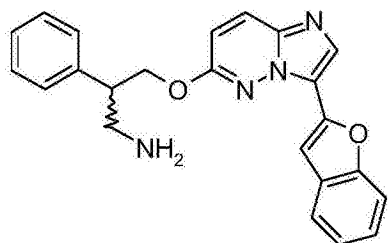
[1013] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=0.60-0.67(m, 2H), 0.72-0.79(m, 2H), 4.43(s, 2H), 7.10(d, 1H), 7.29-7.32(m, 1H), 7.34-7.38(m, 1H), 7.62(s, 1H), 7.64-7.68(m, 1H), 7.75-7.78(m, 1H), 8.16(s, 1H), 8.19(d, 1H)。

[1014] LC-MS(方法3): R_t =0.79min; MS(ESIpos)m/z=321[M+H] $^+$ 。

[1015] 实施例52

[1016] 3-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]-2-苯基丙-1-胺

[1017]



[1018] 在冰浴中,将89mg(2.23mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在4mL无水THF和4mL无水DMF的混合物中分散。缓慢加入209mg(1.11mmol)3-氨基-2-苯基丙-1-醇盐酸盐。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入150mg(0.556mmol)的3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪,移除冰浴,并将所得的混合物在40℃下搅拌,持续72小时。

[1019] 将反应混合物小心地倒入水中。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

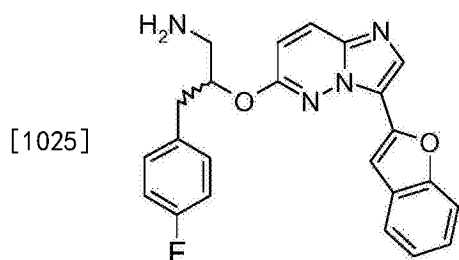
[1020] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到149mg的固体物质形式的标题化合物。

[1021] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=2.99-3.07(1H), 3.13-3.21(1H), 3.34-3.43(1H), 4.70-4.85(2H), 6.97(1H), 7.23-7.42(7H), 7.60-7.68(3H), 8.09-8.16(2H), 8.27(1H)。

[1022] LC-MS(方法3): R_t =0.86min; MS(ESIpos)m/z=385[M+H] $^+$ 。

[1023] 实施例53

[1024] 2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基}氧基}-3-(4-氟苯基)丙-1-胺



[1026] 步骤1:将一些碘的小晶体加入至在25mL无水乙醚中的1.145g(47.1mmol)的镁屑中。加入8.906g(47.1mmol)1-(溴甲基)-4-氟苯在20mL无水乙醚中的溶液。将其在回流下搅拌1小时,并将反应物冷却至室温。在冰浴冷却下,将该溶液缓慢加入至在25mL无水THF中的2.5g(15.7mmol)(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯中。将其在室温下搅拌过夜。加入饱和氯化铵溶液,分层,并将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用水洗涤两次,用硫酸镁干燥并浓缩。将残渣在硅胶上纯化(己烷/乙酸乙酯梯度1:1),得到1.72g(41%)的产物。

[1027] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 氯仿-d), δ [ppm]=1.45(9H), 2.64-2.82(2H), 3.00-3.13(1H), 3.28-3.41(1H), 3.85-3.95(1H), 4.81-4.99(1H), 6.95-7.04(2H), 7.18(2H).

[1028] 步骤2:将1.62mL(6.50mmol)盐酸溶液(4M,在1,4-二氧杂环己烷中)缓慢加入至在2.8mL的1,4-二氧杂环己烷中的0.35g(1.30mmol)[3-(4-氟苯基)-2-羟基丙基]氨基甲酸叔丁酯中。将其在室温下搅拌过夜。将其在旋转蒸发器上浓缩。将固体残渣用乙醚研磨两次,并用甲苯研磨三次。将固体在45°C下,于真空中干燥,得到240mg(90%)的盐酸盐形式的产物。

[1029] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]=2.51-2.84(4H), 3.78-3.90(1H), 7.03-7.13(2H), 7.19-7.28(2H), 7.95(3H).

[1030] 步骤3:在0-5°C下,将240mg(1.17mmol)1-氨基-3-(4-氟苯基)丙-2-醇盐酸盐加入至在7.5mL无水DMF中的93.3mg(2.33mmol)氢化钠(60%,在矿物油中)中。在冰浴上搅拌5分钟,然后加入157.4mg(0.58mmol)3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。将冰浴移除,并将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入饱和氯化铵溶液。将其用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机层用盐水洗涤两次,用硫酸镁干燥并浓缩。将残渣通过HPLC纯化,以得到18mg(8%)的产物。

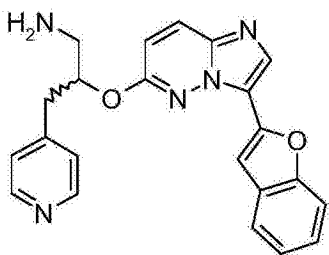
[1031] $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]=2.93(2H), 3.11-3.20(2H), 5.33-5.39(1H), 7.01(1H), 7.07(2H), 7.32-7.40(4H), 7.57(1H), 7.66-7.69(1H), 7.75(1H), 8.16(2H).

[1032] LC-MS(方法2): $R_t=1.27\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=403[M+H]^+$.

[1033] 实施例54

[1034] 2-{{3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基}氧基}-3-(吡啶-4-基)丙-1-胺

[1035]



[1036] 在0-5℃下,将269.5mg(1.11mmol)1-氨基-3-(吡啶-4-基)丙-2-醇草酸盐(1:1)(在4mL无水DMF中溶解,并用0.3nm分子筛干燥96小时)加入至在4mL无水DMF中的133.5mg(3.34mmol)氢化钠(60%,在矿物油中)中。在冰浴上搅拌5分钟,然后加入150mg(0.56mmol)3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。将冰浴移除,并将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入饱和氯化铵溶液。将其用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机相用盐水洗涤两次,用硫酸镁干燥并浓缩。将残渣通过HPLC纯化,以得到26mg(12%)的产物。

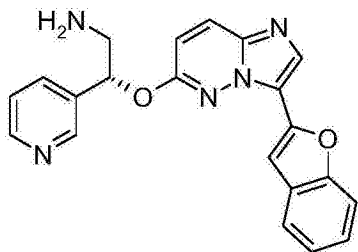
[1037] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=2.93-3.10(2H), 3.11-3.26(2H), 5.47-5.59(1H), 6.96(1H), 7.26-7.39(4H), 7.52(1H), 7.60-7.72(2H), 8.10-8.18(2H), 8.38(2H).

[1038] LC-MS(方法2): $R_t=0.63\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=386[M+H]^+$.

[1039] 实施例55,方法A

[1040] (2R)-2-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基]-2-(吡啶-3-基)乙胺

[1041]



[1042] 在0-5℃下,将157mg(0.74mmol)(1R)-2-氨基-1-(吡啶-3-基)乙醇二盐酸盐加入至在5mL无水DMF中的89mg(2.23mmol)氢化钠(60%,在矿物油中)中。在冰浴上搅拌15分钟,然后加入100mg(0.37mmol)3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。将冰浴移除,并将其在室温下搅拌2小时。将反应混合物倒入半饱和氯化铵溶液中,并用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。将残渣通过HPLC纯化。将HPLC溶液调节至碱性pH,并浓缩。将残渣在氯仿中溶解,用水洗涤两次,用硫酸镁干燥,并浓缩得到95mg(68%)的产物。

[1043] $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=3.04-3.08(1H), 3.12-3.17(1H), 6.01-6.05(1H), 7.18(1H), 7.25(1H), 7.34(2H), 7.40-7.43(1H), 7.62-7.65(1H), 7.76-7.79(1H), 7.95-7.98(1H), 8.12(1H), 8.21(1H), 8.47-8.50(1H), 8.83(1H).

[1044] LC-MS(方法2): $R_t=0.74\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=372[M+H]^+$.

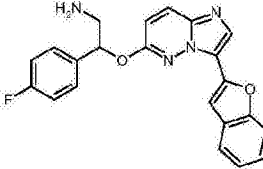
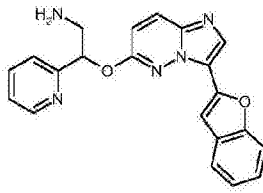
[1045] 表2中的实施例以与方法A类似的方法制备。

[1046] 表2

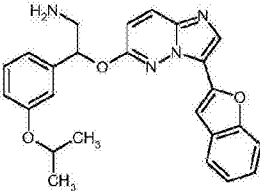
[1047]

实 施 例	结构	名称	¹ H-NMR	LCMS Rt [min]; (ESIpos) m/z [M+H] ⁺ ; LCMS方法	收 率 [%]
56		2-{{3-(1- 苯	¹ H-NMR (400	1.04 min;	39

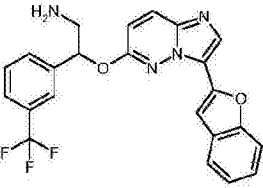
[1048]

实 施 例	结 构	名 称	¹ H-NMR	LCMS Rt [min]; (ESIpos) m/z [M+H] ⁺ ; LCMS方法	收 率 [%]
		并呋喃-2-基) 咪 唑 并 [1,2- <i>b</i>] 哒 嗪 -6- 基] 氧 基 }-2-(4-氟- 苯基)乙胺	MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ [ppm]= 2.97-3.05 (1H), 3.07-3.15 (1H), 5.96-6.03 (1H), 7.13 (1H), 7.17-7.26 (3H), 7.31 (2H), 7.56-7.63 (3H), 7.72-7.78 (1H), 8.08 (1H), 8.17 (1H)	389; 方法2	
57		2-{{3-(1- 苯 并呋喃-2-基) 咪 唑 并 -[1,2- <i>b</i>] 哒 嗪 -6- 基] 氧 基 }-2-(吡啶	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆), δ [ppm]= 3.11-3.21 (2H), 5.93 (1H), 7.19-7.25 (2H), 7.28-7.38 (3H), 7.51	0.80 min; 372; 方法2	41

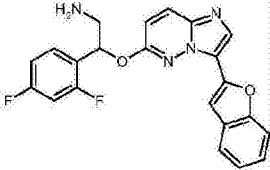
[1049]

实 施 例	结 构	名 称	¹ H-NMR	LCMS Rt [min]; (ESIpos) m/z [M+H] ⁺ ; LCMS方法	收 率 [%]
		-2-基)-乙胺	(1H), 7.59-7.64 (1H), 7.71-7.81 (2H), 8.10 (1H), 8.22 (1H), 8.69-8.74 (1H)		
58		2-[[3-(1-苯并咪唑并-2-基)咪唑并-[1,2-b]噁唑-6-基]-2-(3-异丙氧基苯基)乙胺	¹ H-NMR (400 MHz, 氯仿-d), δ [ppm]= 1.14 (6H), 3.04-3.11 (1H), 3.12-3.21 (1H), 4.49-4.61 (1H), 5.98-6.06 (1H), 6.76-6.85 (1H), 7.08 (1H), 7.11-7.19 (2H), 7.24-7.38	1.01 min; 429; 方法2	49

[1050]

实 施 例	结 构	名 称	¹ H-NMR	LCMS Rt [min]; (ESIpos) m/z [M+H] ⁺ ; LCMS方法	收 率 [%]
			(4H), 7.59-7.66 (1H), 7.71-7.78 (1H), 8.10 (1H), 8.19 (1H)		
59		2-([3-(1-苯并咪唑-2-基)咪唑并-[1,2-b]喹啶-6-基]氧基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙胺	¹ H-NMR (300 MHz, 氯仿-d), δ [ppm]= 3.21-3.40 (2H), 6.08 (1H), 6.94 (1H), 7.12 (1H), 7.30 (2H), 7.48-7.66 (4H), 7.70 (1H), 7.81 (1H), 7.96 (1H), 8.13 (1H)	1.0 min; 439; 方法2	58
60		2-([3-(1-苯	¹ H-NMR (600	0.95 min;	62

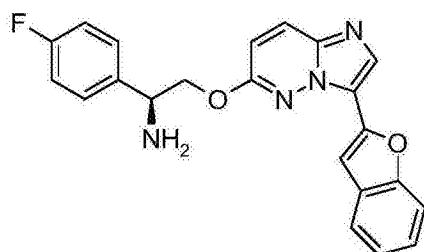
[1051]

实施 例	结构	名称	¹ H-NMR	LCMS Rt [min]; (ESIpos) m/z [M+H] ⁺ ; LCMS方法	收 率 [%]
		并呋喃-2-基) 咪 唑 并 -[1,2- <i>b</i>] 哒 嗪 -6- 基] 氧 基}-2-(2,4-二 氟苯基)乙胺	MHz, 氯仿- <i>d</i>), δ [ppm]= 3.25-3.33 (2H), 6.34-6.38 (1H), 6.92 (3H), 7.27-7.34 (3H), 7.36-7.43 (1H), 7.51 (1H), 7.63-7.67 (1H), 7.97 (1H), 8.13 (1H)	407; 方法2	

[1052] 实施例61

[1053] (1S)-2-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-*b*]哒嗪-6-基]氧基]-1-(4-氟苯基)乙胺

[1054]



[1055] 在冰浴中,将45mg(1.11mmol)氢氧化钠(60%,分散于矿物油中)在5mL四氢呋喃中分散。缓慢加入142mg(0.742mmol)(2S)-2-氨基-2-(4-氟苯基)乙醇盐酸盐。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入100mg(0.371mmol)的中间体2,移除冰浴,并将所得的混合物在40℃下搅拌,持续120小时。

[1056] 将反应混合物小心地倒入水中。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸镁干燥，并浓缩。

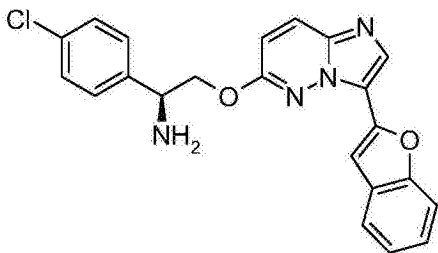
[1057] 将粗产物通过HPLC纯化，以得到96mg的固体物质形式的标题化合物。

[1058] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=2.51-2.55(2H), 4.48(1H), 4.58(2H), 7.00(1H), 7.20(2H), 7.31(2H), 7.53-7.62(3H), 7.63-7.73(2H), 8.11-8.23(2H).

[1059] LC-MS(方法2): $R_t=0.92\text{min}$; MS(ESIpos)m/z=389[M+H] $^+$.

[1060] 实施例62

[1061] (1S)-2-[[3-(1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]-1-(4-氯苯基)乙胺



[1062]

[1063] 在冰浴中，将45mg(1.11mmol)氢化钠(60%，分散于矿物油中)在5mL四氢呋喃中分散。缓慢加入154mg(0.742mmol)(2S)-2-氨基-2-(4-氯苯基)乙醇盐酸盐。加入完成后，在0℃下继续搅拌15分钟。加入100mg(0.371mmol)的中间体2，移除冰浴，并将所得的混合物在40℃下搅拌，持续120小时。

[1064] 将反应混合物小心地倒入水中。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸镁干燥，并浓缩。

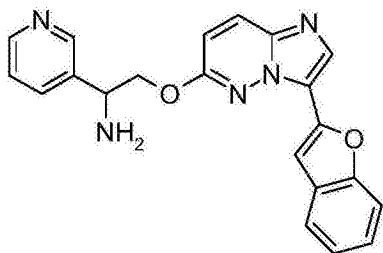
[1065] 将粗产物通过HPLC纯化，以得到65mg的固体物质形式的标题化合物。

[1066] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=2.51-2.55(2H), 4.46(1H), 4.58(2H), 6.99(1H), 7.31(2H), 7.42(2H), 7.53-7.60(3H), 7.67(2H), 8.12-8.22(2H).

[1067] LC-MS(方法2): $R_t=0.96\text{min}$; MS(ESIpos)m/z=405[M+H] $^+$.

[1068] 实施例63

[1069] 2-[[3-(1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]-1-(吡啶-3-基)乙胺



[1070]

[1071] 在冰浴中，将119mg(2.97mmol)氢化钠(60%，分散于矿物油中)在20mL四氢呋喃中分散。缓慢加入410mg(2.97mmol)2-氨基-3-吡啶基乙醇。加入完成后，在0℃下继续搅拌15分钟。加入400mg(1.48mmol)的中间体2，移除冰浴，并将所得的混合物在40℃下搅拌，持续18小时。

[1072] 将反应混合物小心地倒入水中。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸镁干燥，并浓缩。

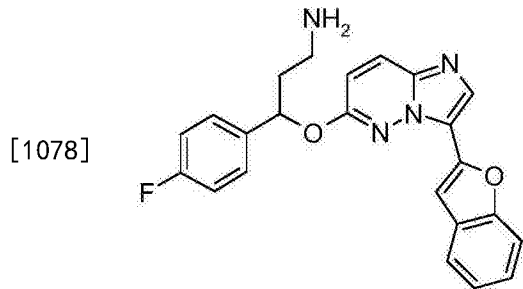
[1073] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到356mg的固体物质形式的标题化合物。

[1074] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=4.44-4.51(1H), 4.58-4.69(2H), 7.01(1H), 7.36(3H), 7.62(3H), 7.93-8.00(1H), 8.12-8.23(2H), 8.46-8.53(1H), 8.73(1H).

[1075] LC-MS(方法3): $R_t=0.74\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=372[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1076] 实施例64

[1077] 3-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氧基]-3-(4-氟苯基)丙-1-胺



[1079] 在冰浴中,将18mg(0.741mmol)氢化钠(60%,分散于矿物油中)在11mL四氢呋喃中分散。缓慢加入94mg(0.556mmol)3-氨基-1-(4-氟苯基)丙-1-醇。加入完成后,在0℃下继续搅拌15分钟。加入100mg(0.371mmol)的中间体2,移除冰浴,并将所得的混合物在40℃下搅拌,持续17小时。

[1080] 将反应混合物小心地倒入水中。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸镁干燥,并浓缩。

[1081] 将粗产物通过HPLC纯化,以得到27mg的固体物质形式的标题化合物。

[1082] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]=2.05-2.19(1H), 2.20-2.34(1H), 2.85-2.94(2H), 6.16-6.23(1H), 7.15(1H), 7.21-7.39(5H), 7.63(3H), 7.75-7.81(1H), 8.11(1H), 8.19(1H), 8.38(1H).

[1083] LC-MS(方法2): $R_t=1.0\text{min}$;MS(ESIpos) $m/z=403[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1084] 此外,可将本发明的式(I)的化合物通过本领域技术人员已知的任意方法转化为本文所述的任意盐。相似地,可将本发明的式(I)的化合物的任意盐通过本领域技术人员已知的任意方法转化为游离化合物。

[1085] 本发明的化合物的药物组合物

[1086] 本发明还涉及包含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此需要的患者给药来实现期望的药理学作用。就本发明的目的而言,患者是需要治疗具体病症或疾病的包括人在内的哺乳动物。因此,本发明包括这样的药物组合物,其包含药学上可接受的载体和药学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,以致于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。化合物的药学有效量优选是对正在治疗的具体病症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在内的任意有效的常规剂量单位形式,将本发明的化合物与本领域公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、鼻腔、眼部(ophthalmically)、眼部(optically)、舌下、直肠、阴道给药等。

[1087] 对于口服给药,可将所述化合物配制成固体或液体制剂,例如胶囊剂、丸剂、片剂、含锭剂(troche)、锭剂(lozenge)、熔胶剂(melt)、散剂、溶液剂、混悬剂或乳剂,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,其可为普通的硬胶囊型或软胶囊型,包含例如表面活性剂、润滑剂和惰性填充剂(例如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉)。

[1088] 在另一实施方案中,可将本发明的化合物和常规片剂基质(例如乳糖、蔗糖和玉米淀粉)一起并与如下物质组合压制成片剂:粘合剂(例如阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶)、用于辅助给药后片剂的分解和溶出的崩解剂(例如土豆淀粉、藻酸、玉米淀粉和瓜尔胶、黄耆树胶、阿拉伯胶)、用于提高片剂制粒的流动性并且防止片剂材料与片剂模具和冲头的表面粘附的润滑剂(例如滑石、硬脂酸或硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌)、染料、着色剂,以及用于改善片剂的感官性质并使它们更容易被患者接受的调味剂(例如薄荷油、冬青油或樱桃香精)。用于口服液体剂型的适合的赋形剂包括磷酸二钙和稀释剂,例如水和醇(例如乙醇、苯甲醇和聚乙烯醇),添加或不添加药学上可接受的表面活性剂、助悬剂或乳化剂。可以存在各种其它物质作为包衣或者用于改变剂量单位的物理形式。例如可用虫胶、糖或二者将片剂、丸剂或胶囊剂包衣。

[1089] 可分散的粉末和颗粒适合用于制备水性混悬剂。它们提供与分散剂或润湿剂、助悬剂以及一种或多种防腐剂混合的活性成分。适合的分散剂或润湿剂和助悬剂的实例为上文提及的那些。还可存在另外的赋形剂,例如上文所述的那些甜味剂、调味剂和着色剂。

[1090] 本发明的药物组合物还可为水包油乳剂的形式。油相可为植物油,例如液体石蜡或植物油的混合物。适合的乳化剂可为(1)天然树胶,例如阿拉伯树胶和黄耆树胶,(2)天然磷脂,例如大豆磷脂和卵磷脂,(3)衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,例如脱水山梨糖醇单油酸酯,(4)所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。所述乳剂还可包含甜味剂和调味剂。

[1091] 可通过将所述活性成分悬浮在植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)中或者悬浮在矿物油(例如液体石蜡)中来配制油性混悬剂。所述油性混悬剂可包含增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。所述混悬剂还可包含一种或多种防腐剂,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;以及一种或多种甜味剂,例如蔗糖或糖精。

[1092] 可用甜味剂(例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖)来配制糖浆剂和酏剂。此类制剂还可包含缓和剂和防腐剂(例如尼泊金甲酯和尼泊金丙酯)以及调味剂和着色剂。

[1093] 还可将本发明的化合物以所述化合物的注射剂量进行肠胃外给药,即皮下、静脉内、眼内、滑膜内、肌内或腹膜内给药,所述注射剂量优选在含有药物载体的生理学可接受的稀释剂中,所述药物载体可为无菌液体或液体的混合物,所述液体例如水,盐水,葡萄糖水溶液和相关的糖溶液,醇例如乙醇、异丙醇或十六醇,二醇例如丙二醇或聚乙二醇,甘油缩酮例如2,2-二甲基-1,1-二氧戊环-4-甲醇,醚例如聚(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,所述稀释剂添加或不添加有药学上可接受的表面活性剂,例如肥皂或去污剂,助悬剂例如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙甲纤维素或羧甲基纤维素,或乳化剂和其它药学辅料。

[1094] 可用于本发明的肠胃外制剂中的示例性的油是那些源于石油、动物、植物或合成

来源的油,例如花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油、凡士林油和矿物油。适合的脂肪酸包括油酸、硬脂酸、异硬脂酸和肉豆蔻酸。适合的脂肪酸酯是例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。适合的肥皂包括脂肪酸碱金属盐、铵盐和三乙醇胺盐,且适合的去污剂包括阳离子去污剂,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;阴离子去污剂例如烷基磺酸盐、芳基磺酸盐和烯烴磺酸盐、烷基硫酸盐和烷基磺基琥珀酸盐、烯烴硫酸盐和烯烴磺基琥珀酸盐、醚硫酸盐和醚磺基琥珀酸盐以及单酸甘油酯硫酸盐和单酸甘油酯磺基琥珀酸盐;非离子型去污剂,例如脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇酰胺以及聚(氧乙烯-氧丙烯)、环氧乙烷共聚物或环氧丙烷共聚物;以及两性去污剂,例如烷基- β -氨基丙酸盐和2-烷基咪唑啉季铵盐,以及其混合物。

[1095] 本发明的肠胃外组合物通常会在溶液中包含约0.5重量%-约25重量%的所述活性成分。还可有利地使用防腐剂和缓冲剂。为了最小化或消除对注射部位的刺激,此类组合物可包含亲水-亲脂平衡(HLB)优选为约12-约17的非离子表面活性剂。此类制剂中表面活性剂的量优选为约5重量%-约15重量%。所述表面活性剂可为具有以上HLB的单一组分,或者为两种或更多种具有期望的HLB的组分的混合物。

[1096] 用于肠胃外制剂的示例性表面活性剂是聚乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯类,例如脱水山梨糖醇单油酸酯,以及环氧乙烷与疏水性基质的高分子量加合物,所述疏水性基质由环氧丙烷和丙二醇缩合形成。

[1097] 所述药物组合物可为注射用无菌水性混悬剂的形式。可根据已知的方法使用如下物质配制此类混悬剂:适合的分散剂或润湿剂和助悬剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂,其可为天然磷脂(例如卵磷脂)、氧化烯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(例如十七乙炔氧基鲸蜡醇)、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯)、或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。

[1098] 无菌注射制剂还可为在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的注射用无菌溶液剂或混悬剂。可使用的稀释剂和溶剂例如水、林格溶液、等渗氯化钠溶液和等渗葡萄糖溶液。另外,将无菌不挥发油常规性用作溶剂或悬浮介质。就此而言,可使用任何刺激性小的不挥发油,包括合成的单酸甘油酯或甘油二酯。另外,可将脂肪酸(例如油酸)用于注射剂的制备中。

[1099] 还可将本发明的组合物以用于药物的直肠给药的栓剂的形式给药。可通过将药物与在常温下为固体但是在直肠温度下为液体并且因此可在直肠中熔化而释放所述药物的适合的无刺激性的赋形剂混合来制备这些组合物。此类物质是例如可可脂和聚乙二醇。

[1100] 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可控量的本发明的化合物的连续或非连续输注。用于递送药剂的透皮贴剂的构造和用途是本领域公知的(参见例如1991年6月11日公告的第5,023,252号美国专利,将其援引加入本文)。可将此类贴剂构造成用于连续地、脉冲式或按需递送的药剂。

[1101] 用于肠胃外给药的控释制剂包括本领域已知的脂质体微球、聚合物微球和聚合物凝胶制剂。

[1102] 可能需要或必须通过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公知的。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位置的一种此类植入式递送系统记载于1991年4月30日公告的第5,011,472号美国专利。

[1103] 本发明的组合物必须或视需要还可包含通常被称作载体或稀释剂的其它常规的药学上可接受的制剂成分。可使用将此类组合物制备成适合的剂型的常规操作。此类成分和操作包括记载于如下参考文献中的那些,所述参考文献均援引加入本文: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;以及Nema,S.等人,"Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science&Technology 1997,51(4),166-171。

[1104] 适当时可用于将所述组合物配制成为用于预期的给药途径的常用药物成分包括:

[1105] 酸化剂(实例包括但不限于乙酸、柠檬酸、富马酸、盐酸、硝酸);

[1106] 碱化剂(实例包括但不限于氨水、碳酸铵、二乙醇胺、单乙醇胺、氢氧化钾、硼酸钠、碳酸钠、氢氧化钠、三乙醇胺(triethanolamine)、三乙醇胺(trolamine));

[1107] 吸附剂(实例包括但不限于粉状纤维素和活性炭);

[1108] 气雾剂抛射剂(实例包括但不限于二氧化碳、CCl₂F₂、F₂ClC-CClF₂和CClF₃);

[1109] 驱空气剂(air displacement agent)(实例包括但不限于氮气和氩气);

[1110] 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);

[1111] 抗菌防腐剂(实例包括但不限于苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、西吡氯铵、三氯叔丁醇、苯酚、苯乙醇、硝酸苯汞和硫柳汞);

[1112] 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、硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸钠、焦亚硫酸钠);

[1113] 粘合物(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、聚硅氧烷以及苯乙烯-丁二烯共聚物);

[1114] 缓冲剂(实例包括但不限于偏磷酸钾、磷酸氢二钾、乙酸钠、无水柠檬酸钠以及柠檬酸钠二水合物);

[1115] 载体(实例包括但不限于阿拉伯胶糖浆、芳香剂糖浆、芳香剂酞剂、樱桃糖浆、可可糖浆、橙皮糖浆、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);

[1116] 螯合剂(实例包括但不限于依地酸二钠和依地酸);

[1117] 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、焦糖以及氧化铁红);

[1118] 澄清剂(实例包括但不限于膨润土);

[1119] 乳化剂(实例包括但不限于阿拉伯胶、聚西托醇、鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、卵磷脂、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯50单硬脂酸酯);

- [1120] 成胶囊剂(实例包括但不限于明胶和邻苯二甲酸醋酸纤维素);
- [1121] 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);
- [1122] 湿润剂(实例包括但不限于甘油、丙二醇和山梨糖醇);
- [1123] 研磨剂(实例包括但不限于矿物油和甘油);
- [1124] 油(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);
- [1125] 软膏基质(实例包括但不限于羊毛脂、亲水软膏、聚乙二醇软膏、凡士林油、亲水凡士林油、白色软膏、黄色软膏以及玫瑰水软膏);
- [1126] 渗透增强剂(透皮递送)(实例包括但不限于单羟基或多羟基醇类、一价或多价醇类、饱和或不饱和脂肪醇类、饱和或不饱和脂肪酯类、饱和或不饱和二羧酸类、精油类、磷脂酰衍生物、脑磷脂、萜类、酰胺类、醚类、酮类和脲类);
- [1127] 增塑剂(实例包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯和甘油);
- [1128] 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、纯化水、注射用水、无菌注射用水和无菌冲洗用水);
- [1129] 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);
- [1130] 栓剂基质(实例包括但不限于可可脂和聚乙二醇(混合物));
- [1131] 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(octoxynol)9、聚山梨酯80、十二烷基硫酸钠和脱水山梨糖醇单棕榈酸酯);
- [1132] 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、羟丙甲纤维素、高岭土、甲基纤维素、黄耆胶和硅酸镁铝);
- [1133] 甜味剂(实例包括但不限于阿司帕坦、葡萄糖、甘油、甘露醇、丙二醇、糖精钠、山梨糖醇和蔗糖);
- [1134] 片剂抗粘附剂(实例包括但不限于硬脂酸镁和滑石);
- [1135] 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);
- [1136] 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);
- [1137] 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、羟丙甲纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素和虫胶);
- [1138] 片剂直接压制赋形剂(实例包括但不限于磷酸氢钙);
- [1139] 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、泼拉克林钾(polacrillin potassium)、交联聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠、淀粉羟乙酸钠和淀粉);
- [1140] 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);
- [1141] 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);
- [1142] 片剂/胶囊剂遮光剂(实例包括但不限于二氧化钛);
- [1143] 片剂抛光剂(实例包括但不限于巴西棕榈蜡和白蜡);
- [1144] 增稠剂(实例包括但不限于蜂蜡、鲸蜡醇和石蜡);

- [1145] 张度剂(实例包括但不限于葡萄糖和氯化钠);
- [1146] 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);以及
- [1147] 润湿剂(实例包括但不限于十七烯氧基鲸蜡醇(heptadecaethylene oxycetanol)、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)。
- [1148] 本发明的药物组合物可举例如下:
- [1149] 无菌静脉内溶液剂:可使用无菌注射用水制备本发明的期望化合物的5mg/mL溶液,可视需要调节pH。用无菌5%葡萄糖将所述溶液稀释至1-2mg/mL用于给药,并且在约60分钟内以静脉内输注的形式给药。
- [1150] 用于静脉内给药的冻干粉: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葡聚糖40制备无菌制剂。用无菌注射用盐水或5%葡萄糖将该制剂复溶至10-20mg/mL的浓度,然后用盐水或5%葡萄糖进一步稀释至0.2-0.4mg/mL,并且静脉内推注或在15-60分钟内静脉内输注给药。
- [1151] 肌内注射混悬剂:可制备以下溶液剂或混悬剂用于肌内注射:
- [1152] 50mg/mL期望的水不溶性的本发明的化合物
- [1153] 5mg/mL羧甲基纤维素钠
- [1154] 4mg/mL TWEEN 80
- [1155] 9mg/mL氯化钠
- [1156] 9mg/mL苯甲醇
- [1157] 硬胶囊剂: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胶囊来制备大量的单位胶囊剂。
- [1158] 软胶囊剂:制备活性成分在可消化的油(例如大豆油、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包含100mg所述活性成分的软胶囊。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溶性药物混合物。
- [1159] 片剂:通过常规操作制备大量片剂,使得剂量单位包含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、改善外观和稳定性或延迟吸收。
- [1160] 速释片剂/胶囊剂:这些是通过常规方法和新方法制备的固体口服剂型。不需用水而将这些单位口服,用于药物的即刻溶出和递送。将所述活性成分混合在包含诸如糖、明胶、果胶和甜味剂的成分的液体中。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弹性的糖和聚合物或泡腾组分一起压片以制备在不需要水的条件下速释的多孔基质。
- [1161] 组合治疗
- [1162] 可将本发明的化合物作为单一药剂给药或者与一种或多种其它药剂组合给药,其中所述组合不会引起不可接受的不良反应。本发明还涉及此类组合。例如,可将本发明的化合物与已知的抗过度增殖性疾病或其它适应症的药剂等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、抗代谢剂、

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、生物应答调节剂或抗激素。

[1163] 根据一实施方案,本发明涉及包含以下的药物组合:

[1164] 一种或多种选自上述定义的通式(I)的化合物的第一活性成分,和

[1165] 一种或多种选自化疗抗癌剂的第二活性成分。

[1166] 术语“(化疗)抗癌剂”包括但不限于:131I-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、BAY 86-9766(RDEA 119)、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 α 、达沙替尼、柔红霉素、地西他滨、地加瑞克、地尼白介素2、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、内皮他丁、依诺他滨、表柔比星、环硫雄醇、促红素 α 、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、法罗唑、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-125seeds)、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 α 、干扰素 β 、干扰素 γ 、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、甲氨基酮戊酸盐、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、紫杉醇、帕利夫明、钯-103种子(palladium-103seed)、帕米膦酸、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)、培非司亭、培干扰素 α -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、喹高莱、雷洛昔芬、雷替曲塞、雷莫司汀、雷佐生、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,或者它们的组合。

[1167] 另外的药剂可为afinitor、阿地白介素、阿仑膦酸、 α -干扰素(alfaferone)、阿利维A酸、别嘌呤醇、别嘌呤醇(aloprim)、盐酸帕洛诺司琼注射剂(aloxi)、六甲蜜胺、氨鲁米特、

氨磷汀、氨柔比星、安吡啶、阿那曲唑、多拉司琼片(anzmet)、阿法达贝泊汀注射剂(aranesp)、arglabin、三氧化二砷、依西美坦片、5-氮杂胞苷、硫唑嘌呤、BAY 80-6946、BCG或tice BCG、乌苯美司、醋酸倍他米松、倍他米松磷酸酯钠、贝沙罗汀、硫酸博来霉素、溴尿苷、硼替佐米、白消安、降钙素、阿仑单抗(campath)、卡培他滨、卡铂、比卡鲁胺片、cefesone、西莫白介素、柔红霉素、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉立滨、氯屈膦酸、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、枸橼酸柔红霉素脂质体(DaunoXome)、地塞米松、地塞米松磷酸钠、戊酸雌二醇、地尼白介素2、甲基氢化泼尼松、地洛瑞林、右丙亚胺、己烯雌酚、氟康唑胶囊、多西他赛、去氧氟尿苷、多柔比星、屈大麻酚、DW-166HC、亮丙瑞林、拉布立酶注射剂(elitek)、盐酸表柔比星注射剂(ellence)、阿瑞吡坦胶囊(emend)、表柔比星、促红素 α 、重组人促红素(epogen)、艾铂、左旋咪唑、雌二醇(estrace)、雌二醇、雌莫司汀磷酸钠、炔雌醇、氨磷汀、依替膦酸、依托泊苷注射剂、依托泊苷、法罗唑、farston、非格司亭、非那雄胺、非格司亭(fligrastim)、氟尿苷、氟康唑、氟达拉滨、单磷酸5-氟脱氧尿苷、5-氟尿嘧啶(5-FU)、氟甲睾酮、氟他胺、福美坦、fosteabine、福莫司汀、氟维司群、 γ -球蛋白(gammagard)、吉西他滨、吉妥珠单抗、格列卫(gleevec)、卡氮芥糯米纸胶囊剂(gliadel)、戈舍瑞林、盐酸格拉司琼、组氨瑞林、和美新(hycamtin)、氢化可的松、红羟基壬基腺嘌呤(eyrthrohydroxynonyladenine)、羟基脲、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、 α 干扰素、 α 2干扰素、 α -2A干扰素、 α -2B干扰素、 α -n1干扰素、 α -n3干扰素、 β 干扰素、 γ -1a干扰素、白介素-2、干扰素 α (intron A)、吉非替尼片(iressa)、伊立替康、凯特瑞、拉帕替尼、硫酸香菇多糖、来曲唑、甲酰四氢叶酸、亮丙瑞林、醋酸亮丙瑞林、左旋咪唑、左亚叶酸钙盐(levofolinic acid calcium salt)、左甲状腺素钠(levothroid)、左甲状腺素钠(levoxyl)、洛莫司汀、氯尼达明、屈大麻酚、氮芥、甲钴胺、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、美法仑、酯化雌激素片(menest)、6-巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、美特维克、米替福新、米诺环素、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、曲洛司坦、Myocet、奈达铂、非格司亭(neulasta)、重组人白介素11(neumega)、非格司亭(neupogen)、尼鲁米特、他莫昔芬、NSC-631570、OCT-43、奥曲肽、盐酸昂丹司琼、头孢沙定(orapred)、奥沙利铂、紫杉醇、泼尼松磷酸钠(pediapred)、培门冬酶、派罗欣、喷司他丁、毕西巴尼、盐酸毛果芸香碱、吡柔比星、普卡霉素、吡吩姆钠、泼尼莫司汀、泼尼松龙、泼尼松、倍美力、丙卡巴肼、重组人类红细胞生成素 α 、雷替曲塞、RDEA 119、重组人干扰素 β 1a注射液(rebif)、铼-186羟乙膦酸盐、利妥昔单抗、罗扰素(roferon-A)、罗莫肽、盐酸毛果芸香碱片剂(salagen)、善宁、沙格司亭、司莫司汀、西佐喃、索布佐生、甲强龙、膦门冬酸、干细胞疗法、链佐星、氯化铟89、舒尼替尼、左甲状腺素钠、他莫昔芬、坦索罗辛、他索纳明、睾内酯(tastolactone)、多西他赛注射液(taxotere)、替西白介素、替莫唑胺、替尼泊苷、丙酸睾酮、甲睾酮、硫鸟嘌呤、塞替派、促甲状腺素、替鲁膦酸、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、维A酸、甲氨蝶呤(trexall)、三甲基三聚氰胺、三甲曲沙、醋酸曲普瑞林、双羟萘酸曲普瑞林、UFT、尿苷、戊柔比星、维司力农、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、维鲁利秦、右旋丙亚胺(zinecard)、净司他丁酯、枢复宁、ABI-007、阿考比芬、干扰素 γ -1b(actimmune)、affinitak、氨基蝶呤、阿佐昔芬、阿索立尼、阿他美坦、阿曲生坦、索拉非尼(BAY 43-9006)、阿瓦斯丁、CCI-779、CDC-501、西乐葆、西妥昔单抗、克立那托、醋酸环丙孕酮、地西他滨、DN-101、多柔比星-MTC、dSLIM、度他雄胺、艾特味林、依氟鸟氨酸、依沙替康、芬维A胺、二盐酸组胺、组氨瑞林水凝胶植入剂、钇-166DOTMP、伊班膦酸、

γ 干扰素、PEG化干扰素 α -2b(intron-PEG)、伊沙匹隆、匙孔血蓝蛋白(keyhole limpet hemocyanin)、L-651582、兰瑞肽、拉索昔芬、libra、氯那法尼、米泼昔芬、米诺膦酸(minodronate)、MS-209、MTP-PE脂质体、MX-6、那法瑞林、奈柔比星、新伐司他、诺拉曲赛、奥利美生、onco-TCS、osidem、聚谷氨酸紫杉醇、帕米膦酸二钠、PN-401、QS-21、夸西洋、R-1549、雷洛昔芬、豹蛙酶、13-顺式-维A酸、沙铂、西奥骨化醇、T-138067、盐酸厄洛替尼片(tarceva)、taxoprexin、 α -1胸腺素、噻唑呋林、替匹法尼、替拉扎明、TLK-286、托瑞米芬、TransMID-107R、戊司泊达、伐普肽、伐拉尼布、维替泊芬、长春氟宁、Z-100、唑来膦酸或它们的组合。

[1168] 可加入所述组合物中的任选的抗过度增殖药剂包括但不限于第11版默克索引(1996)(将其援引加入本文)中的癌症化疗药物方案中所列的化合物,例如门冬酰胺酶、博来霉素、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、门冬酰胺酶(colaspase)、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、柔红霉素、多柔比星(阿霉素(adriamycine))、表柔比星、埃博霉素、埃博霉素衍生物、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、六甲蜜胺、羟基脲、异环磷酰胺、伊立替康、甲酰四氢叶酸、洛莫司汀、氮芥、6-巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素C、米托蒽醌、泼尼松龙、泼尼松、丙卡巴肼、雷洛昔芬、链佐星、他莫西芬、硫鸟嘌呤、托泊替康、长春碱、长春新碱以及长春地辛。

[1169] 适合与本发明的组合物一起使用的其它抗过度增殖药剂包括但不限于Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(第9版),Molinoff等人编辑,McGraw-Hill出版,第1225-1287页(1996)(将其援引加入本文)中公认用于肿瘤疾病治疗的那些化合物,例如氨鲁米特、L-门冬酰胺酶、硫唑嘌呤、5-氮杂胞苷、克拉立滨、白消安、己烯雌酚、2',2'-二氟脱氧胞苷、多西他赛、红羟基壬基腺嘌呤、炔雌醇、5-氟脱氧尿苷、单磷酸5-氟脱氧尿苷、磷酸氟达拉滨、氟甲睾酮、氟他胺、己酸羟孕酮、伊达比星、干扰素、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、美法仑、米托坦、紫杉醇、喷司他丁、N-膦酰基乙酰基-L-天冬氨酸盐(PALA)、普卡霉素、司莫司汀、替尼泊苷、丙酸睾酮、塞替派、三甲基三聚氰胺、尿苷以及长春瑞滨。

[1170] 适合与本发明的组合物一起使用的其它抗过度增殖药剂包括但不限于其它抗癌药剂例如埃博霉素及其衍生物、伊立替康、雷洛昔芬和托泊替康。

[1171] 还可将本发明的化合物与蛋白质治疗剂组合给药。适用于治疗癌症或其它血管生成病症并且适于和本发明的组合物一起使用的此类蛋白质治疗剂包括但不限于干扰素(例如 α 干扰素、 β 干扰素或 γ 干扰素)、超激动性(supraagonistic)单克隆抗体、Tuebingen、TRP-1蛋白质疫苗、Colostrinin、抗-FAP抗体、YH-16、吉妥珠单抗、英利昔单抗、西妥昔单抗、曲妥珠单抗、地尼白介素2、利妥昔单抗、 α 1胸腺素、贝伐珠单抗、美卡舍明、林美卡舍明(mecasermin rinfabate)、奥普瑞白介素、那他珠单抗、rhMBL、MFE-CP1+ZD-2767-P、ABT-828、ErbB2-特异免疫毒素、SGN-35、MT-103、林菲培(rinfabate)、AS-1402、B43-染料木黄酮、L-19系放射免疫治疗剂、AC-9301、NY-ESO-1疫苗、IMC-1C11、CT-322、rhCC10、r(m)CRP、MORAb-009、阿维库明、MDX-1307、Her-2疫苗、APC-8024、NGR-hTNF、rhH1.3、IGN-311、内皮抑素、伏洛昔单抗、PRO-1762、来沙木单抗、SGN-40、培妥珠单抗、EMD-273063、L19-IL-2融合蛋白、PRX-321、CNTO-328、MDX-214、替加泊肽、CAT-3888、拉贝珠单抗、发射 α 粒子的放射性同位素交联的林妥珠单抗、EM-1421、HyperAcute疫苗、西莫白介素单抗、加利昔单抗、HPV-16-

E7、Javelin-前列腺癌、Javelin-黑素瘤、NY-ESO-1疫苗、EGF疫苗、CYT-004-Me1QbG10、WT1肽、奥戈伏单抗、奥法木单抗、扎芦木单抗、贝辛白介素、WX-G250、Albuferon、阿柏西普、地舒单抗、疫苗、CTP-37、依芬古单抗或¹³¹I-chTNT-1/B。用作蛋白质治疗剂的单克隆抗体包括但不限于莫罗单抗-CD3、阿昔单抗、依屈洛单抗、达克珠单抗、吉妥单抗(gentuzumab)、阿仑珠单抗、替伊莫单抗(ibritumomab)、西妥昔单抗、贝伐珠单抗(bevacizumab)、依法珠单抗、阿达木单抗、奥马珠单抗、莫罗单抗-CD3、利妥昔单抗、达克珠单抗、曲妥珠单抗、帕利珠单抗、巴利昔单抗以及英利昔单抗。

[1172] 本发明的化合物还可以与生物治疗剂如抗体(例如阿瓦斯丁、B细胞单克隆抗体(rituxan)、爱必妥、赫赛汀)或重组蛋白质组合。

[1173] 根据一实施方案,本发明涉及包含以下的药物组合:

[1174] 一种或多种上述通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物、或盐特别是药学上可接受的盐、或者它们的混合物;

[1175] 和

[1176] 一种或多种选自下列的药剂:紫杉烷,例如多西他赛、紫杉醇、拉帕替尼、舒尼替尼或泰素;埃博霉素,例如伊沙匹隆、帕妥匹隆或沙戈匹隆;米托蒽醌;泼尼松龙(Prednisolone);地塞米松;Estramustin;长春碱;长春新碱;多柔比星;注射用盐酸多柔比星(Adriamycin);伊达比星;柔红霉素;博来霉素;依托泊苷;环磷酰胺;异环磷酰胺;丙卡巴肼;美法仑;5-氟尿嘧啶;卡培他滨;氟达拉滨;阿糖胞苷;Ara-C;2-氯-2'-脱氧腺苷;硫鸟嘌呤;抗雄激素,如氟他胺、醋酸环丙孕酮或比卡鲁胺;硼替佐米;铂衍生物,如顺铂或卡铂;苯丁酸氮芥;甲氨蝶呤和利妥昔单抗。

[1177] 本发明的化合物还可以与抗血管发生剂组合,例如与阿瓦斯丁、阿西替尼、DAST、recentin、索拉非尼或舒尼替尼)组合。也可以与蛋白酶体抑制剂、mTOR抑制剂或者抗激素或甾体代谢酶抑制剂组合。

[1178] 一般而言,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:

[1179] (1)与单独给药任一种药剂相比在减少肿瘤生长或者甚至消除肿瘤方中产生更好的功效,

[1180] (2)允许给药更少量的所给药的化疗药剂,

[1181] (3)提供化疗剂治疗,其被患者良好地耐受并且具有的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,

[1182] (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,

[1183] (5)提供受治疗患者中更高的响应,

[1184] (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,

[1185] (7)提供更长的肿瘤进展时间,和/或

[1186] (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。

[1187] 使细胞对放射敏感的方法

[1188] 在本发明的一个不同的实施方案中,本发明的化合物可用于使细胞对放射敏感。即,在细胞的放射治疗之前用本发明的化合物治疗细胞使得所述细胞与未用本发明的化合

物进行任何治疗时所述细胞的情况相比更容易发生DNA损伤和细胞死亡。在一个方面中,用至少一种本发明的化合物治疗细胞。

[1189] 因此,本发明还提供杀灭细胞的方法,其中将一种或多种本发明的化合物与常规放射疗法一起施用于细胞。

[1190] 本发明还提供使细胞更容易发生细胞死亡的方法,其中在治疗所述细胞前用一种或多种本发明的化合物治疗所述细胞以引起或诱导细胞死亡。在一个方面中,用一种或多种本发明的化合物治疗所述细胞后,用至少一种化合物、至少一种方法或它们的组合治疗所述细胞以引起DNA损伤从而用于抑制正常细胞的功能或杀灭所述细胞。

[1191] 在一个实施方案中,通过用至少一种DNA损伤剂治疗细胞将所述细胞杀灭。即,用一种或多种本发明的化合物治疗细胞使所述细胞对细胞死亡敏感后,用至少一种DNA损伤剂治疗所述细胞以杀灭所述细胞。用于本发明中的DNA损伤剂包括但不限于化疗剂(例如顺铂)、电离辐射(X-射线、紫外线辐射)、致癌剂和致突变剂。

[1192] 在另一实施方案中,通过用至少一种方法治疗细胞以引起或诱导DNA损伤将所述细胞杀灭。此类方法包括但不限于:激活细胞信号转导途径(当所述途径被激活时引起DNA损伤)、抑制细胞信号转导途径(当所述途径被抑制时引起DNA损伤)以及诱导细胞中的生物化学变化(其中所述变化引起DNA损伤)。作为非限制性实例,可抑制细胞中的DNA修复途径,由此阻止DNA损伤的修复并且导致细胞中DNA损伤的异常蓄积。

[1193] 在本发明的一个方面,在进行辐射或进行引起细胞中DNA损伤的其它诱导之前给药本发明的化合物。在本发明的另一方面,在进行辐射或进行引起细胞的DNA损伤的其它诱导的同时给药本发明的化合物。在本发明的又一方面,在进行辐射或进行引起细胞的DNA损伤的其它诱导开始之后立即给药本发明的化合物。

[1194] 在另一方面,所述细胞在体外。在另一实施方案中,所述细胞在体内。

[1195] 如上文所述,已令人惊讶地发现本发明的化合物有效地抑制MKNK-1并且因此可用于治疗或预防由不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答引起的疾病,或者伴有不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答的疾病,特别地,其中所述不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答是由MKNK-1介导的,例如血液肿瘤、实体瘤和/或它们的转移,如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、包括脑瘤和脑转移在内的头部和颈部肿瘤、包括非小细胞肺肿瘤和小细胞肺肿瘤在内的胸部肿瘤、胃肠道肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺肿瘤和其它妇科肿瘤、包括肾肿瘤、膀胱瘤和前列腺瘤在内的泌尿系统肿瘤、皮肤肿瘤和肉瘤、和/或它们的转移。

[1196] 因此,根据其另一方面,本发明涉及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、溶剂合物、或盐特别是药学上可接受的盐,或者它们的混合物,其用于治疗或预防如上文所述的疾病。

[1197] 因此,本发明的另一具体方面是如上文所述的通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物、或盐特别是药学上可接受的盐,或者它们的混合物用于预防或治疗疾病的用途。

[1198] 因此,本发明的另一具体方面是如上文所述的通式(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。

[1199] 前两段中所提及的疾病是由不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答引起的疾病,或者伴有不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答的疾病,特别地,其中所述不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答是由MKNK-1介导的,例如血液肿瘤、实体瘤和/或它们的转移,如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、包括脑瘤和脑转移在内的头部和颈部肿瘤、包括非小细胞肺癌和小细胞肺癌在内的胸部肿瘤、胃肠道肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺肿瘤和其它妇科肿瘤、包括肾肿瘤、膀胱瘤和前列腺瘤在内的泌尿系统肿瘤、皮肤肿瘤和肉瘤、和/或它们的转移。

[1200] 在本发明的语境中,特别是如本文所使用的在“不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答”的语境中,术语“不适当的”应理解为优选表示比正常应答更弱或更强并且与所述疾病的病理相关、引起或导致所述疾病的病理的应答。

[1201] 优选地,所述用途是用于疾病的治疗或预防,其中所述疾病是血液肿瘤、实体瘤和/或它们的转移。

[1202] 治疗过度增殖性病征的方法

[1203] 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。该方法包括向有此需要的包括人在内的哺乳动物给药一定量的可有效治疗所述病征的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、异构体、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯等。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)、实体瘤例如乳腺癌、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。所述病征还包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。

[1204] 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。

[1205] 呼吸道癌征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。

[1206] 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、髓母细胞瘤、室管膜瘤以及神经外胚层瘤和松果体瘤。

[1207] 男性生殖器官肿瘤包括但不限于前列腺癌和睾丸癌。女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。

[1208] 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。

[1209] 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。

[1210] 眼癌包括但不限于眼内黑素瘤和视网膜母细胞瘤。

[1211] 肝癌的实例包括但不限于肝细胞癌(有或无纤维板层变异的肝细胞癌)、胆管上皮癌(肝内胆管癌)和混合性肝细胞胆管上皮癌。

[1212] 皮肤癌包括但不限于鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、恶性黑素瘤、梅克尔细胞皮肤癌以及非黑素瘤皮肤癌。

[1213] 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。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、霍奇金病以及中枢神经系统淋巴瘤。

[1214] 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、淋巴肉瘤以及横纹肌肉瘤。

[1215] 白血病包括但不限于急性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病以及多毛细胞白血病。

[1216] 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。

[1217] 本文件通篇提及的术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”的使用是常规的,例如为了抵抗、减轻、减少、缓解、改善诸如肉瘤的疾病或病症的情况等的目的来管理或护理个体。

[1218] 治疗激酶病症的方法

[1219] 本发明还提供用于治疗与异常的丝裂原细胞外激酶活性相关的病症的方法,所述病症包括但不限于中风、心力衰竭、肝大、心脏扩大症、糖尿病、阿尔茨海默病、囊性纤维化病、异种移植物排斥的症状、感染性休克或哮喘。

[1220] 可使用有效量的本发明的化合物治疗此类病症,包括上文背景技术部分提及的那些疾病(例如癌症)。但是,可用本发明的化合物治疗此类癌症和其它疾病,而与作用机制和/或所述激酶与所述病症的关系无关。

[1221] 短语“异常的激酶活性”或“异常的酪氨酸激酶活性”包括编码所述激酶的基因或其编码的多肽的任何异常表达或活性。此类异常活性的实例包括但不限于所述基因或多肽的过度表达;基因扩增;产生组成型活性的或高活性的激酶活性的突变;基因突变、缺失、置换、添加等。

[1222] 本发明还提供抑制激酶活性特别是丝裂原细胞外激酶活性的方法,所述方法包括给药有效量的本发明的化合物,包括其盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物、前药(例如酯)以及其非对映异构体形式。可在细胞中(例如体外)或在哺乳动物个体特别是需要治疗的人类患者的细胞中抑制激酶活性。

[1223] 治疗血管生成病症的方法

[1224] 本发明还提供治疗与过度或/或异常的血管生成相关的病症和疾病的方法。

[1225] 血管生成的不适当表达和异常表达对生物体可能是有害的。许多病理状态与无关(extraneous)血管的生长相关。这些包括例如糖尿病性视网膜病、缺血性视网膜静脉阻塞以及早产儿视网膜病[Aiello等人, New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer等人, Lab. Invest. 1995, 72, 638]、年龄相关性黄斑变性[AMD; 参见Lopez等人 Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855]、新生血管性青光眼、银屑病、晶体后纤维增生症、血管纤维瘤、炎症、类风湿性关节炎(RA)、再狭窄、支架内再狭窄、血管移植后再狭窄等。另外,与癌组织和肿瘤组织相关的血液供给增加促进生长,导致快速的肿瘤增大和转移。此外,肿瘤中新血管和淋巴管的生长为癌变细胞(renege cells)提供了离开途径,促进转移并且导致癌症扩散。因此,可使用本发明的化合物来治疗和/或预防任何前文提及的血管生成病症,例如通过抑制和/或减少血管形成;抑制、阻断、降低、减少(等等)内皮细胞

增殖或与血管生成相关的其它类型,以及引起此类细胞的细胞死亡或凋亡。

[1226] 剂量和给药

[1227] 基于已知用来评价用于治疗过度增殖性病症和血管生成病症的化合物的标准实验室技术,通过标准毒性试验以及通过用于确定对哺乳动物中上文所述病症的治疗的标准药理学试验,并且通过将些结果与用于治疗这些病症的已知药物的结果进行比较,可容易地确定用于治疗每一种期望适应症的本发明的化合物的有效剂量。在这些病症之一的治疗中所给药的活性成分的量可根据如下考量而发生很大变化:所使用的具体化合物和剂量单位、给药方式、疗程、受治疗患者的年龄和性别以及被治疗病症的性质和程度。

[1228] 待给药的活性成分的总量一般为约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会是每日一次至三次的给药至每周一次的给药。另外,“停药期”(其中在某一段时间内不给予患者药物)对于药理学效应和耐受性之间的整体平衡可能是有利的。单位剂量可包含约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、皮下和肠胃外注射在内的注射以及使用输注技术给药的平均每日剂量优选可以为0.01-200mg/kg总体重。平均每日直肠剂量方案优选为0.01-200mg/kg总体重。平均每日阴道剂量方案优选为0.01-200mg/kg总体重。平均每日局部剂量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。平均每日吸入剂量方案优选为0.01-100mg/kg总体重。

[1229] 当然每一名患者的具体的起始剂量和维持剂量方案会根据以下因素而变化:临床诊断医生所确定的病症的性质和严重度、所使用的具体化合物的活性、所述患者的年龄和整体健康状况、给药时间、给药途径、药物的排泄速率、药物组合等。因此,本发明的化合物或其药学上可接受的盐或酯或组合物的期望的治疗方式和给药数量可由本领域技术人员利用常规的治疗试验来确定。

[1230] 优选地,所述方法所针对的疾病是血液肿瘤、实体瘤和/或它们的转移。

[1231] 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,特别是接受或未接受所述肿瘤生长的预防治疗的所有适应症和阶段的实体瘤的肿瘤生长和转移。

[1232] 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公知的。

[1233] 本文描述的实施例测试实验用于举例说明本发明并且本发明不限于所提供的实施例。

[1234] 生物测定:

[1235] 在所选的生物测定中将实施例测试一或多次。当测试多于一次时,数据报道为平均值或中位值,其中:

[1236] • 平均值,还称为算术平均值,表示所获得的值的总数除以所测试的次数,并且

[1237] • 中位值表示当以升序或降序排列时数值组的中位数。如果在数据集中的数值的个数为奇数,则中位值为中间的数值。如果在数据集中的数值的个数为偶数,则中位值为两个中间的数值的算术平均值。

[1238] 合成实施例一或多次。当合成多于一次时,来自生物测定的数据表示利用通过测试一个或多个合成批次而获得的数据集而计算的平均值或中位值。

[1239] MKNK1激酶测定

[1240] 利用如以下段落所述的MKNK1TR-FRET测定来量化本发明的化合物的MKNK1-抑制活性。

[1241] 从Carna Biosciences(产品号02-145)购买谷胱甘肽-S-转移酶(GST,N-端的)和人全长度MKNK1(氨基酸1-424和保藏号BAA 19885.1的T344D)的重组融合蛋白并用作酶,所述重组融合蛋白在使用杆状病毒表达系统的昆虫细胞中表达并通过谷胱甘肽琼脂糖亲和色谱来纯化。使用生物素化的肽生物素-Ahx-IKKRKLTRRKSLKG(酰胺形式的C-端)作为激酶反应的底物,其可购自例如Biosyntan公司(Berlin-Buch,Germany)。

[1242] 对于测定,将50nL的受试化合物于DMSO中的100倍浓溶液用移液器吸入黑色低容量384孔微滴定板(Greiner Bio-One,Frickenhausen,Germany),添加2 μ L的MKNK1于水性测定缓冲液[50mM HEPES pH 7.5,5mM氯化镁,1.0mM二硫苏糖醇,0.005%(v/v)Nonidet-P40(Sigma)]中的溶液,并且将混合物在22 $^{\circ}$ C孵育15min以使受试化合物在开始激酶反应之前预结合于该酶。然后,通过添加3 μ L的三磷酸腺苷(ATP,16.7 μ M \Rightarrow 于5 μ L测定体积中的最终浓度为10 μ M)和底物(0.1 μ M \Rightarrow 于5 μ L测试体积中的最终浓度为0.06 μ M)于测定缓冲液中的溶液来开始激酶反应,并将所得混合物在22 $^{\circ}$ C孵育45min的反应时间。根据酶批次的活性来调节MKNK1的浓度,并适当地选择以使测定处于线性范围,典型的浓度为0.05 μ g/ml的范围。通过添加5 μ L的TR-FRET检测试剂(5nM链酶亲和素-XL665[Cisbio Bioassays,Codolet,France]和来自Invitrogen的1nM抗核糖体蛋白S6(pSer236)-抗体[#44921G]以及1nM LANCE EU-W1024标记的ProteinG[Perkin-Elmer,产品号AD0071])于EDTA水溶液(100mM EDTA,0.1%(w/v)的于50mM HEPES中的牛血清白蛋白pH 7.5)中的溶液来终止反应。

[1243] 将所得混合物在22 $^{\circ}$ C孵育1h以使在磷酸化的生物素化肽与检测试剂之间形成复合物。随后通过测量从Eu-螯合物到链酶亲和素-XL的共振能转移来评价磷酸化底物的量。因此,利用TR-FRET读数器,例如(BMG Labtechnologies,Offenburg,Germany)或Viewlux(Perkin-Elmer)来测量在350nm激发之后,在620nm和665nm的荧光发射。665nm和622nm的发射之比用作磷酸化底物的量的量度。将数据标准化(无抑制剂的酶反应=0%抑制,具有所有其它测定组分而不含酶=100%抑制)。通常,受试化合物在相同微量滴定板上以11种不同浓度来测试,每一浓度测试两个值,并且使用通过4参数拟合来计算IC₅₀值,所述浓度为20 μ M至0.1nM(20 μ M、5.9 μ M、1.7 μ M、0.51 μ M、0.15 μ M、44nM、13nM、3.8nM、1.1nM、0.33nM和0.1nM,在测定前,在100倍的浓DMSO溶液的水平上通过1:3.4系列稀释分别制备该稀释系列)。

[1244] 表1:MKNK1IC₅₀

[1245]

实施例	MKNK1IC ₅₀ [nM]
1	3
2	5

[1246]

3	4
4	5
5	6
6	6
7	7

8	7
9	7
10	8
11	8
12	10
13	14
14	20
15	36
16	26
17	6
18	22
19	25
20	4
22	6
24	10
25	7
26	15
29	17
30	41
33	32
34	39
35	32

[1247]

36	1
37	4
38	3
39	3
40	9
41	12
42	15
43	33
44	52
45	17
46	36
47	39
48	71
49	88
50	27
51	29

52	17
55	16
56	40
57	94
58	20
59	37
60	39
61	29
62	31
63	54
[1248]	
64	57

[1249] MKNK1激酶高ATP测定

[1250] 利用如以下段落所述的基于TR-FRET的MKNK1高ATP测定来量化本发明的化合物在其与MKNK1预孵育之后在高ATP下的MKNK1-抑制活性。

[1251] 从Carna Biosciences(产品号02-145)购买谷胱甘肽-S-转移酶(GST, N-端的)和人全长度MKNK1(氨基酸1-424和保藏号BAA 19885.1的T344D)的重组融合蛋白并用作酶,所述重组融合蛋白在使用杆状病毒表达系统的昆虫细胞中表达并通过谷胱甘肽琼脂糖亲和色谱来纯化。使用生物素化的肽生物素-Ahx-IKKRKLTRRKS LKG(酰胺形式的C-端)作为激酶反应的底物,其可购自例如Biosyntan公司(Berlin-Buch, Germany)。

[1252] 对于测定,将50nL的受试化合物于DMSO中的100倍浓溶液用移液器吸入黑色低容量384孔微滴定板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany),添加2 μ L的MKNK1于水性测定缓冲液[50mM HEPES pH 7.5, 5mM氯化镁, 1.0mM二硫苏糖醇, 0.005%(v/v)Nonidet-P40(Sigma)]中的溶液,并且将混合物在22 $^{\circ}$ C孵育15min以使受试化合物在开始激酶反应之前预结合于该酶。然后,通过添加3 μ L的三磷酸腺苷(ATP, 3.3mM \Rightarrow 于5 μ L测定体积中的最终浓度为2mM)和底物(0.1 μ M \Rightarrow 于5 μ L测试体积中的最终浓度为0.06 μ M)于测定缓冲液中的溶液来开始激酶反应,并将所得混合物在22 $^{\circ}$ C孵育30min的反应时间。根据酶批次的活性来调节MKNK1的浓度,并适当地选择以使测定处于线性范围,典型的浓度为0.003 μ g/mL的范围。通过添加5 μ L的TR-FRET检测试剂(5nM链酶亲和素-XL665[Cisbio Bioassays, Codolet, France]和来自Invitrogen的1nM抗核糖体蛋白S6(pSer236)-抗体[#44921G]以及1nM LANCE EU-W1024标记的ProteinG[Perkin-Elmer, 产品号AD0071])于EDTA水溶液(100mM EDTA, 0.1%(w/v)的于50mM HEPES中的牛血清白蛋白pH 7.5)中的溶液来终止反应。

[1253] 将所得混合物在22 $^{\circ}$ C孵育1h以使在磷酸化的生物素化肽与检测试剂之间形成复合物。随后通过测量从Eu-螯合物到链酶亲和素-XL的共振能转移来评价磷酸化底物的量。因此,利用TR-FRET读数器,例如Rubystar(BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)或Viewlux(Perkin-Elmer)来测量在350nm激发之后,在620nm和665nm的荧光发射。665nm和622nm的发射之比用作磷酸化底物的量的量度。将数据标准化(无抑制剂的酶反应=0%抑制,具有所有其它测定组分而不含酶=100%抑制)。通常,受试化合物在相同微量滴定板上以11种不同浓度来测试,每一浓度测试两个值,并且使用通过4参数拟合来计算IC₅₀值,所述

浓度为20 μ M至0.1nM(例如,20 μ M、5.9 μ M、1.7 μ M、0.51 μ M、0.15 μ M、44nM、13nM、3.8nM、1.1nM、0.33nM和0.1nM,在测定前,通过在100倍的浓DMSO溶液的水平上系列稀释分别制备该稀释系列,准确的浓度可以根据所用的移液器而变化)。

[1254] 表2:MKNK1高ATP IC₅₀

实施例	MKNK1高ATP IC ₅₀ [nM]
1	5
2	6
3	17
4	15
5	18
6	13
7	18
8	17
9	22
10	31
11	24
12	27
13	34
14	39
15	197

[1256]

16	49
17	10
18	33
19	111
20	6
21	14
22	17
23	18
24	19
25	22
26	25
27	29
28	45
29	59
30	75
31	78
32	79
33	83
34	92
35	52
36	2
37	5
38	6
39	6
40	18
41	27
42	43

[1257]	43	62
	44	63
	45	71
	46	67
	47	95
	48	115
	49	154
	50	54
	51	74
	52	30
	53	46
	54	19

[1258] CDK2/CycE激酶测定

[1259] 利用如以下段落所述的CDK2/CycE TR-FRET测定来量化本发明的化合物的CDK2/CycE-抑制活性。

[1260] 从ProQinase GmbH(Freiburg,Germany)购买GST和人CDK2的重组融合蛋白以及GST和人CycE的重组融合蛋白,所述重组融合蛋白均在昆虫细胞(Sf9)中表达并由谷胱甘肽-琼脂糖亲和色谱来纯化。使用生物素化的肽生物素-Ttds-YISPLKSPYKISEG(酰胺形式的C-端)作为激酶反应的底物,其可购自例如JERINI肽科技公司(Berlin,Germany)。

[1261] 对于测定,将50nL的受试化合物于DMSO中的100倍浓溶液用移液器吸入黑色低容量384孔微滴定板(Greiner Bio-One,Frickenhausen,Germany),添加2 μ L的CDK2/CycE于水性测定缓冲液[50mM Tris/HCl pH8.0,10mM氯化镁,1.0mM二硫苏糖醇,0.1mM正钒酸钠,0.01%(v/v)Nonidet-P40(Sigma)]中的溶液,并且将混合物在22 $^{\circ}$ C孵育15min以使受试化合物在开始激酶反应之前预结合于该酶。然后,通过添加3 μ L的三磷酸腺苷(ATP,16.7 μ M \Rightarrow 于5 μ L测定体积中的最终浓度为10 μ M)和底物(1.25 μ M \Rightarrow 于5 μ L测试体积中的最终浓度为0.75 μ M)于测定缓冲液中的溶液来开始激酶反应,并将所得混合物在22 $^{\circ}$ C孵育25min的反应时间。根据酶批次的活性来调节CDK2/CycE的浓度,并适当地选择以使测定处于线性范围,典型的浓度为130ng/mL的范围。通过添加5 μ L的TR-FRET检测试剂(0.2 μ M链酶亲和素-XL665[Cisbio Bioassays,Codolet,France]和来自BD Pharmingen的1nM抗RB(pSer807/pSer811)-抗体[#558389]以及1.2nM LANCE EU-W1024标记的抗小鼠IgG抗体[Perkin-Elmer,产品号AD0077,作为替代物,可使用来自Cisbio Bioassays的钽-穴状化合物-标记的抗小鼠IgG抗体])于EDTA水溶液(100mM EDTA,0.2%(w/v)的于100mM HEPES/NaOH中的牛血清白蛋白pH 7.0)中的溶液来终止反应。

[1262] 将所得混合物在22 $^{\circ}$ C孵育1h以使在磷酸化的生物素化肽与检测试剂之间形成复

合物。随后通过测量从Eu-螯合物到链酶亲和素-XL的共振能转移来评价磷酸化底物的量。因此,利用TR-FRET读数器,例如Rubystar(BMG Labtechnologies,Offenburg,Germany)或Viewlux(Perkin-Elmer)来测量在350nm激发之后,在620nm和665nm的荧光发射。665nm和622nm的发射之比用作磷酸化底物的量的量度。将数据标准化(无抑制剂的酶反应=0%抑制,具有所有其它测定组分而不含酶=100%抑制)。通常,受试化合物在相同微量滴定板上以11种不同浓度来测试,每一浓度测试两个值,并且使用通过4参数拟合来计算IC₅₀值,所述浓度为20μM至0.1nM(20μM、5.9μM、1.7μM、0.51μM、0.15μM、44nM、13nM、3.8nM、1.1nM、0.33nM和0.1nM,在测定前,在100倍的浓DMSO溶液的水平上通过1:3.4系列稀释分别制备该稀释系列)。

[1263] PDGFRβ激酶测定

[1264] 利用如以下段落所述的PDGFRβHTRF测定来量化本发明的化合物的PDGFRβ抑制活性。

[1265] 作为激酶,使用从Prokinase[Freiburg i.Brsg.,Germany]购买的含人PDGFRβ的C-端片段(氨基酸561-1106)的GST-His融合蛋白,其在昆虫细胞[SF9]中表达并通过亲和色谱来纯化。使用来自Cis Biointernational(Marcoule,France)的生物素化聚-Glu,Tyr(4:1)共聚物(#61GT0BLA)作为激酶反应的底物。

[1266] 对于测定,将50nL的受试化合物于DMSO中的100倍浓溶液用移液器吸入黑色低容量384孔微滴定板(Greiner Bio-One,Frickenhausen,Germany),添加2μL的PDGFRβ于水性测定缓冲液[50mM HEPES/NaOH pH 7.5,10mM氯化镁,2.5mM二硫苏糖醇,0.01%(v/v) Triton-X100(Sigma)]中的溶液,并且将混合物在22℃孵育15min以使受试化合物在开始激酶反应之前预结合于该酶。然后,通过添加3μL的三磷酸腺苷(ATP,16.7μM=>于5μL测定体积中的最终浓度为10μM)和底物(2.27μg/mL=>于5μL测试体积中的最终浓度为1.36μg/mL [约30nM])于测定缓冲液中的溶液来开始激酶反应,并将所得混合物在22℃孵育25min的反应时间。根据酶批次活性来调节测定中的PDGFRβ浓度,并且适当选择以使测定在线性范围中,典型的酶浓度为约125pg/μL的范围(在5μL测定体积中的最终浓度)。通过添加5μL的HTRF检测试剂(200nM链酶亲和素-XLent[Cis Biointernational]和1.4nM PT66-Eu-螯合物(来自Perkin Elmer的铈-螯合物标记的抗-磷酸酪氨酸抗体[还可以使用来自Cis Biointernational的PT66-Tb-穴状化合物来替代PT66-Eu-螯合物])于EDTA水溶液(100mM EDTA,0.2%(w/v)于50mM HEPES/NaOH中的牛血清白蛋白pH 7.5)中的溶液来终止反应。

[1267] 将所得的混合物在22℃孵育1h以使生物素化的磷酸化肽与链酶亲和素-XLent和PT66-Eu-螯合物结合。随后通过测量从PT66-Eu-螯合物到链酶亲和素-XLent的共振能转移来评价磷酸化底物的量。因此,利用HTRF读数器,例如Rubystar(BMG Labtechnologies,Offenburg,Germany)或Viewlux(Perkin-Elmer)来测量在350nm激发之后,在620nm和665nm的荧光发射。665nm和622nm的发射之比用作磷酸化底物的量的量度。将数据标准化(无抑制剂的酶反应=0%抑制,具有所有其它测定组分而不含酶=100%抑制)。通常,受试化合物在相同微量滴定板上以10种不同浓度来测试,每一浓度测试两个值,并且使用通过4参数拟合来计算IC₅₀值,所述浓度为20μM至0.1nM(20μM、6.7μM、2.2μM、0.74μM、0.25μM、82nM、27nM、9.2nM、3.1nM和1nM,在测定前,在100倍的浓储备溶液的水平上通过1:3系列稀释分别制备该稀释系列)。

[1268] Fyn激酶测定

[1269] 将人T-Fyn的C-端带有His6-标签的人重组激酶域用作激酶,其在杆状病毒感染的昆虫细胞(购自Invitrogen,P3042)中表达。使用生物素化的肽生物素-KVEKIGEGTYGVV(酰胺形式的C-端)作为激酶反应的底物,其可购自例如Biosynthan GmbH公司(Berlin-Buch, Germany)。

[1270] 对于测定,将50nL的受试化合物于DMSO中的100倍浓溶液用移液器吸入黑色低容量384孔微滴定板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany),添加2 μ L的T-Fyn于水性测定缓冲液[25mM Tris/HCl pH 7.2, 25mM氯化镁, 2mM二硫苏糖醇, 0.1%(w/v)牛血清白蛋白, 0.03%(v/v)Nonidet-P40(Sigma)]中的溶液,并且将混合物在22 $^{\circ}$ C孵育15min以使受试化合物在开始激酶反应之前预结合于该酶。然后,通过添加3 μ L的三磷酸腺苷(ATP, 16.7 μ M \Rightarrow 于5 μ L测定体积中的最终浓度为10 μ M)和底物(2 μ M \Rightarrow 于5 μ L测试体积中的最终浓度为1.2 μ M)于测定缓冲液中的溶液来开始激酶反应,并将所得混合物在22 $^{\circ}$ C孵育60min的反应时间。根据酶批次的活性来调节Fyn的浓度,并适当地选择以使测定处于线性范围,典型的浓度为0.13nM。通过添加5 μ L的HTRF检测试剂(0.2 μ M链酶亲和素-XL[Cisbio Bioassays, Codolet, France]和0.66nM PT66-Eu-螯合物(来自Perkin Elmer的铈-螯合物标记的抗-磷酸酪氨酸抗体[还可以使用来自Cisbio Bioassays的PT66-Tb-穴状化合物来替代PT66-Eu-螯合物])于EDTA水溶液(125mM EDTA, 0.2%(w/v)于50mM HEPES/NaOH中的牛血清白蛋白pH7.0)中的溶液来终止反应。

[1271] 将所得的混合物在22 $^{\circ}$ C孵育1h以使生物素化磷酸化肽与链酶亲和素-XL和PT66-Eu-螯合物结合。随后通过测量从PT66-Eu-螯合物到链酶亲和素-XL的共振能转移来评价磷酸化底物的量。因此,利用HTRF读数器,例如Rubystar(BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)或Viewlux(Perkin-Elmer)来测量在350nm激发之后,在620nm和665nm的荧光发射。665nm和622nm的发射之比用作磷酸化底物的量的量度。将数据标准化(无抑制剂的酶反应=0%抑制,具有所有其它测定组分而不含酶=100%抑制)。通常,受试化合物在相同微滴定板上以10种不同浓度来测试,每一浓度测试两个值,并且使用通过4参数拟合来计算IC₅₀值,所述浓度为20 μ M至0.1nM(20 μ M、6.7 μ M、2.2 μ M、0.74 μ M、0.25 μ M、82nM、27nM、9.2nM、3.1nM和1nM,在测定前,在100倍的浓储备溶液的水平上通过1:3系列稀释分别制备该稀释系列)。

[1272] F1t4激酶测定

[1273] 利用如以下段落所述的F1t4TR-FRET测定来量化本发明的化合物的F1t4抑制活性。

[1274] 作为激酶,使用从Proqinase[Freiburg i.Brsg., Germany]购买的含人F1t4的C-端片段(氨基酸799-1298)的GST-His融合蛋白,其在昆虫细胞[SF9]中表达并通过亲和色谱来纯化。使用生物素化的肽生物素-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK(酰胺形式的C-端,购自Biosyntan, Berlin-Buch, Germany)作为激酶反应的底物。

[1275] 对于测定,将50nL的受试化合物于DMSO中的100倍浓溶液用移液器吸入黑色低容量384孔微滴定板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany),添加2 μ L的F1t4于水性测定缓冲液[25mM HEPES pH 7.5, 10mM氯化镁, 2mM二硫苏糖醇, 0.01%(v/v)Triton-X100(Sigma), 0.5mM EGTA以及5mM β -磷酸甘油]中的溶液,并且将混合物在22 $^{\circ}$ C孵育15min以使

受试化合物在开始激酶反应之前预结合于该酶。然后,通过添加3 μ L的三磷酸腺苷(ATP, 16.7 μ M \Rightarrow 于5 μ L测定体积中的最终浓度为10 μ M)和底物(1.67 μ M \Rightarrow 于5 μ L测试体积中的最终浓度为1 μ M)于测定缓冲液中的溶液来开始激酶反应,并将所得混合物在22 $^{\circ}$ C孵育45min的反应时间。根据酶批次的活性来调节测定中的Flt4浓度,并且适当选择以使测定在线性范围中,典型的酶浓度为约120pg/ μ L的范围(在5 μ L测定体积中的最终浓度)。通过添加5 μ L的HTRF检测试剂(200nM链酶亲和素-XL665[Cis Biointernational]和1nM PT66-Tb-穴状化合物(来自Cisbio Bioassays(Codolet,France)的钷-穴状化合物标记的抗-磷酸酪氨酸抗体))于EDTA水溶液(50mM EDTA,0.2%(w/v)于50mM HEPES中的牛血清白蛋白pH 7.5)中的溶液来终止反应。

[1276] 将所得的混合物在22 $^{\circ}$ C孵育1h以使生物素化的磷酸化肽与链酶亲和素-XL665和PT66-Tb-穴状化合物结合。随后通过测量从PT66-Tb-穴状化合物到链酶亲和素-XL665的共振能转移来评价磷酸化底物的量。因此,利用HTRF读数器,例如Rubystar(BMG Labtechnologies,Offenburg,Germany)或Viewlux(Perkin-Elmer)来测量在350nm激发之后,在620nm和665nm的荧光发射。665nm和622nm的发射之比用作磷酸化底物的量的量度。将数据标准化(无抑制剂的酶反应=0%抑制,具有所有其它测定组分而不含酶=100%抑制)。通常,受试化合物在相同微滴定板上以10种不同浓度来测试,每一浓度测试两个值,并且使用通过4参数拟合来计算IC₅₀值,所述浓度为20 μ M至0.1nM(20 μ M、6.7 μ M、2.2 μ M、0.74 μ M、0.25 μ M、82nM、27nM、9.2nM、3.1nM和1nM,在测定前,在100倍的浓储备溶液的水平上通过1:3系列稀释分别制备该稀释系列)。

[1277] TrkA激酶测定

[1278] 利用如以下段落所述的TrkA HTRF测定来量化本发明的化合物的TrkA抑制活性。

[1279] 作为激酶,使用从Prokinase[Freiburg i.Brsg.,Germany]购买的含人TrkA的C-端片段(氨基酸443-796)的GST-His融合蛋白,其在昆虫细胞[SF9]中表达并通过亲和色谱来纯化。使用来自Cis Biointernational(Marcoule,France)的生物素化聚-Glu,Tyr(4:1)共聚物(#61GT0BLA)作为激酶反应的底物。

[1280] 对于测定,将50nL的受试化合物于DMSO中的100倍浓溶液用移液器吸入黑色低容量384孔微滴定板(Greiner Bio-One,Frickenhausen,Germany),添加2 μ L的TrkA于水性测定缓冲液[8mM MOPS/HCl pH 7.0,10mM氯化镁,1mM二硫苏糖醇,0.01%(v/v)NP-40(Sigma),0.2mM EDTA]中的溶液,并且将混合物在22 $^{\circ}$ C孵育15min以使受试化合物在开始激酶反应之前预结合于该酶。然后,通过添加3 μ L的三磷酸腺苷(ATP,16.7 μ M \Rightarrow 于5 μ L测定体积中的最终浓度为10 μ M)和底物(2.27 μ g/ml \Rightarrow 于5 μ L测试体积中的最终浓度为1.36 μ g/ml [约30nM])于测定缓冲液中的溶液来开始激酶反应,并将所得混合物在22 $^{\circ}$ C孵育60min的反应时间。根据酶批次的活性来调节测定中的TrkA浓度,并且适当选择以使测定在线性范围中,典型的酶浓度为约20pg/ μ L的范围(在5 μ L测定体积中的最终浓度)。通过添加5 μ L的HTRF检测试剂(30nM链酶亲和素-XL665[Cis Biointernational]和1.4nM PT66-Eu-螯合物(来自Perkin Elmer的钷-螯合物标记的抗-磷酸酪氨酸抗体[还可以使用来自Cis Biointernational的PT66-Tb-穴状化合物来替代PT66-Eu-螯合物])于EDTA水溶液(100mM EDTA,0.2%(w/v)于50mM HEPES/NaOH中的牛血清白蛋白pH 7.5)中的溶液来终止反应。

[1281] 将所得的混合物在22 $^{\circ}$ C孵育1h以使生物素化的磷酸化肽与链酶亲和素-XL665和

PT66-Eu-螯合物结合。随后通过测量从PT66-Eu-螯合物到链酶亲和素-XL665的共振能转移来评价磷酸化底物的量。因此,利用HTRF读数器,例如Rubystar(BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)或Viewlux(Perkin-Elmer)来测量在350nm激发之后,在620nm和665nm的荧光发射。665nm和622nm的发射之比用作磷酸化底物的量的量度。将数据标准化(无抑制剂的酶反应=0%抑制,具有所有其它测定组分而不含酶=100%抑制)。通常,受试化合物在相同微滴定板上以10种不同浓度来测试,每一浓度测试两个值,并且使用通过4参数拟合来计算IC₅₀值,所述浓度为20μM至0.1nM(20μM、6.7μM、2.2μM、0.74μM、0.25μM、82nM、27nM、9.2nM、3.1nM和1nM,在测定前,在100倍的浓储备溶液的水平上通过1:3系列稀释分别制备该稀释系列)。

[1282] AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209磷酸化测定

[1283] AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209磷酸化测定用于测量内源性eIF4E于细胞溶解产物中的磷酸化。AlphaScreen SureFire技术能够测定细胞溶解产物中的磷酸化蛋白。在该测定中,由AlphaScreen供体和受体微珠来捕获仅在分析物(p-eIF4E Ser209)存在下形成的夹心抗体复合物,使它们靠得很近。供体微珠的激发引起单线态氧原子的释放,其触发受体微珠中的能量转移级联,产生520-620nm的光发射。

[1284] 在A549细胞中用20%FCS刺激的Surefire EIF4e Alphascreen

[1285] 对于测定,使用均来自Perkin Elmer的AlphaScreen SureFire p-eIF4E Ser20910K分析试剂盒和AlphaScreen ProteinA试剂盒(用于10K测定点)。

[1286] 在第一天,在96孔板中以每孔100μL接种于生长培养基(具有稳定谷氨酰胺的DMEM/Hams'F12,10%FCS)中的50,000A549细胞,并在37°C孵育。在细胞附着之后,将培养基变为饥饿培养基(DMEM,0.1%FCS,没有葡萄糖,具有谷氨酰胺,补充有5g/L麦芽糖)。在第二天,受试化合物在50μL饥饿培养基中连续稀释,并且最终DMSO浓度为1%,并且将其添加至在测试板中的A549细胞,最终浓度范围根据受试化合物的浓度而为10μM高至10nM低。将处理的细胞在37°C孵育2h。将37μL FCS添加至孔(=最终FCS浓度20%),持续20min。然后移除培养基,并且通过添加50μL细胞溶解缓冲液来溶解细胞。然后,在板振荡仪上摇动板10min。在10min细胞溶解时间之后,将4μL的溶解产物转移至384孔板(Proxiplate,来自Perkin Elmer),并且添加5μL含AlphaScreen受体微珠的反应缓冲液加激活缓冲液混合物。用TopSeal-A胶膜密封板,在室温下,在板振荡仪上轻柔摇动2h。此后,在柔光下添加2μL具有AlphaScreen供体微珠的稀释缓冲液,并且再次用TopSeal-A胶膜密封板,并用箔覆盖。进行另外2h孵育并在室温下轻柔摇动。然后,在具有AlphaScreen程序的EnVision读数器(Perkin Elmer)中测量板。重复三次测量每一数据点(化合物稀释)。

[1287] 通过4-参数拟合来测定IC₅₀值。

[1288] 可使用适合的试剂类似地进行其它MKNK-1激酶的测定对于本领域技术人员是显而易见的。

[1289] 因此,本发明的化合物有效抑制一种或多种MKNK-1激酶并因此适于治疗或预防由不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答引起的疾病,特别地,其中所述不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答是由MKNK-1介导的,更特别地,其中所述由不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答引起的疾病为血液肿瘤、

实体瘤和/或它们的转移,例如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、包括脑瘤和脑转移在内的头部和颈部肿瘤、包括非小细胞肺肿瘤和小细胞肺肿瘤在内的胸部肿瘤、胃肠道肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺肿瘤和其它妇科肿瘤、包括肾肿瘤、膀胱瘤和前列腺瘤在内的泌尿系统肿瘤、皮肤肿瘤和肉瘤、和/或它们的转移。