



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107266455 A

(43)申请公布日 2017. 10. 20

(21)申请号 201710479950.0	<i>C07D 213/74</i> (2006.01)
(22)申请日 2013.11.15	<i>C07D 239/50</i> (2006.01)
(30)优先权数据	<i>C07D 237/04</i> (2006.01)
12192987.1 2012.11.16 EP	<i>C07D 413/04</i> (2006.01)
(62)分案原申请数据	<i>C07D 405/12</i> (2006.01)
201380059254.4 2013.11.15	<i>C07D 413/14</i> (2006.01)
(71)申请人 勃林格殷格翰国际有限公司	<i>C07D 213/36</i> (2006.01)
地址 德国殷格翰	<i>C07D 295/135</i> (2006.01)
(72)发明人 H·恩格尔哈特 C·斯梅瑟斯特 D·詹尼	
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494	
代理人 张平元	
(51)Int.Cl.	
<i>C07D 487/04</i> (2006.01)	
<i>C07C 211/50</i> (2006.01)	

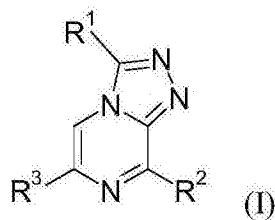
权利要求书10页 说明书70页

(54)发明名称

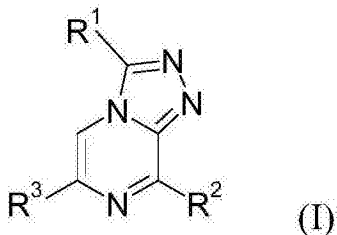
三唑并吡嗪

(57)摘要

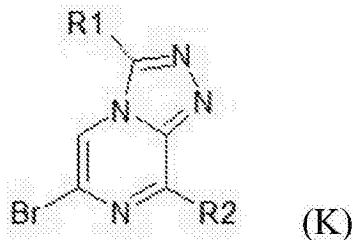
一种三唑并吡嗪。本发明涵盖通式(I)的化合物,其中基团R¹至R³具有权利要求书及说明书中给定的含义。本发明的所述化合物适于治疗特征为过度或异常细胞增殖的疾病。还涵盖含有所述化合物的药物制剂,及其作为药物的用途。



1. 一种自式 (K) 的化合物与式 (L) 的硼酸的反应制备式 (I) 的化合物的方法，



所述式 (K) 的化合物为：



所述式 (L) 的硼酸为：



其中，

R¹为-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃卤烷基；

R²选自-NHR⁴、-C₁₋₅烷基、-C₁₋₅卤烷基、卤素及-S-C₁₋₃烷基；

R³为5至12元杂芳基，所述基团经-X-R¹⁰取代且任选进一步经一或多个独立地选自R⁹的基团取代；

R⁴选自-C₁₋₅烷基及5至12元杂环烷基，所述杂环烷基可任选经一或多个独立地选自R⁵的基团取代；

R⁵选自-C₁₋₅烷基、-C₁₋₅卤烷基及-C₁₋₃亚烷基-0-C₁₋₃烷基；

R⁹选自-C₁₋₅烷基、-0-C₁₋₅烷基、-N(C₁₋₅烷基)₂、卤素、-C₁₋₃亚烷基-0-C₁₋₃烷基、-C₁₋₅亚烷基-N(-C₁₋₅烷基、-C₁₋₅烷基)、5至12元杂环烷基，其中所述杂环烷基可任选经一或多个独立地选自=O、-C₁₋₃烷基的基团取代，或

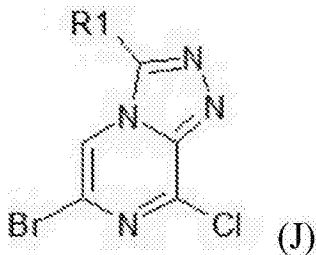
R⁹选自-C₆₋₁₀芳基及5至12元杂芳基，其中所述芳基及杂芳基可任选且独立地经一或多个选自卤素、-C₁₋₃烷基、-0-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃卤烷基、-0-C₁₋₃卤烷基、-N(C₁₋₅烷基、C₁₋₅烷基)及-NHC₁₋₅烷基的基团取代；

X为-C₁₋₃亚烷基-或-0-；

R¹⁰为-C₆₋₁₀芳基或5至12元杂芳基，所述基团各可任选经一或多个选自卤素、-C₁₋₃烷基、-0-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃卤烷基、-0-C₁₋₃卤烷基的基团取代；

其中所述式 (I) 的化合物可任选以盐形式存在。

2. 如权利要求1的方法，其中式 (K) 的化合物自式 (J) 的化合物

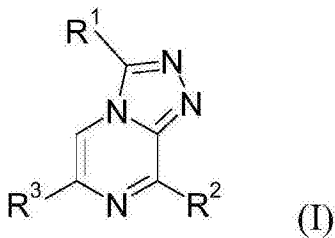


经由亲核芳香族取代反应使用相应胺、醇、硫醇或碳亲和剂引入残基R²获得。

3. 如权利要求1或2的方法,其中R¹为-CH₃;R²为-NHR⁴,且R⁴为5至6元杂环烷基,任选如权利要求1中所定义经取代。

4. 如权利要求3的方法,其中R⁴为四氢咪唑或哌啶,其中所述哌啶经一个选自-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃及-(CH₂)₂-OCH₃的基团取代。

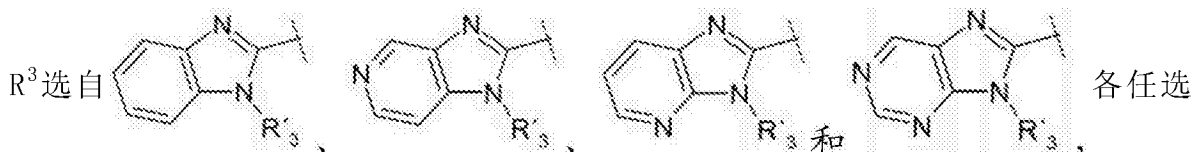
5. 一种制备式(I)的化合物的方法,



其中,

R¹为-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃卤烷基;

R²选自-NHR⁴、-C₁₋₅烷基、-C₁₋₅卤烷基、卤素及-S-C₁₋₃烷基;



经一或多个独立地选自R⁹的基团取代;

R^{3'}为-X-R¹⁰;

R⁴选自-C₁₋₅烷基及5至12元杂环烷基,所述杂环烷基可任选经一或多个独立地选自R⁵的基团取代;

R⁵选自-C₁₋₅烷基、-C₁₋₅卤烷基及-C₁₋₃亚烷基-O-C₁₋₃烷基;

R⁹选自-C₁₋₅烷基、-O-C₁₋₅烷基、-N(C₁₋₅烷基)₂、卤素、-C₁₋₃亚烷基-O-C₁₋₃烷基、-C₁₋₅亚烷基-N(-C₁₋₅烷基、-C₁₋₅烷基)、5至12元杂环烷基,其中所述杂环烷基可任选经一或多个独立地选自=O、-C₁₋₃烷基的基团取代,或

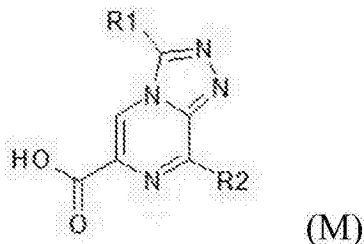
R⁹选自-C₆₋₁₀芳基及5至12元杂芳基,其中所述芳基及杂芳基可任选且独立地经一或多个选自卤素、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃卤烷基、-O-C₁₋₃卤烷基、-N(C₁₋₅烷基、C₁₋₅烷基)及-NHC₁₋₅烷基的基团取代;

X为-C₁₋₃亚烷基-或-O-;

R¹⁰为-C₆₋₁₀芳基或5至12元杂芳基,所述基团各可任选经一或多个选自卤素、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃卤烷基、-O-C₁₋₃卤烷基的基团取代;

其中所述式(I)的化合物可任选以盐形式存在,

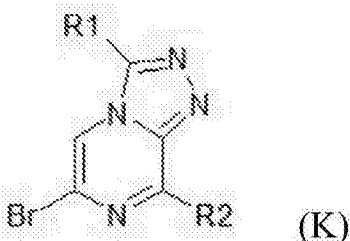
所述方法包括使式 (M) 的化合物



与式 (Q) 的芳香族/杂芳香族二胺缩合,所述二胺选自:

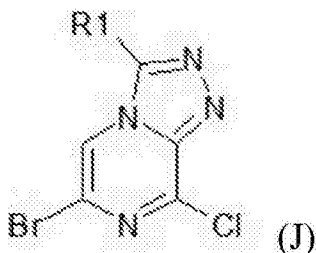


6. 如权利要求5的方法,其中式 (M) 的化合物自式 (K) 的化合物



使用钯催化的羰基化反应合成。

7. 如权利要求6的方法,其中式 (K) 的化合物自式 (J) 的化合物

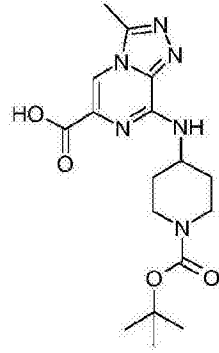


经由亲核芳香族取代反应使用相应胺、醇、硫醇或碳亲核剂引入残基R²获得。

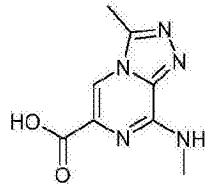
8. 如权利要求5或6的方法,其中R¹为-CH₃;R²为-NHR⁴,且R⁴为5至6元杂环烷基,任选如权利要求1中所定义经取代。

9. 中间体,其具有以下式:

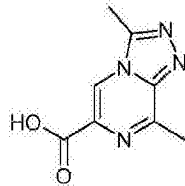
M-1



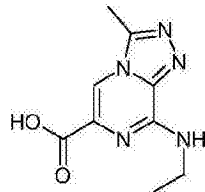
M-2



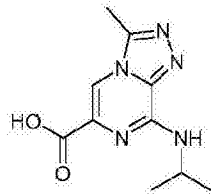
M-3



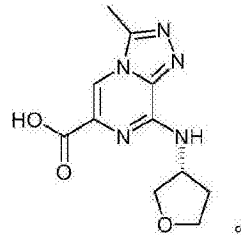
M-4



M-5

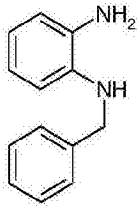


M-6

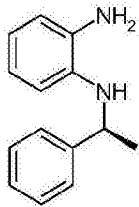


10. 中间体Q1至Q39,其具有以下式:

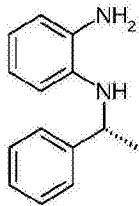
Q-1



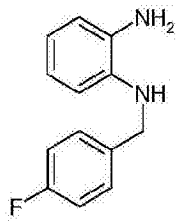
Q-2



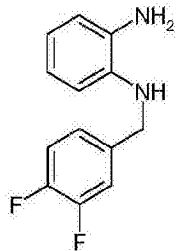
Q-3



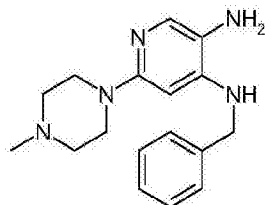
Q-4



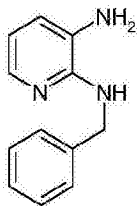
Q-5



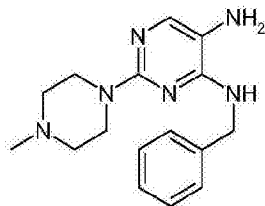
Q-6



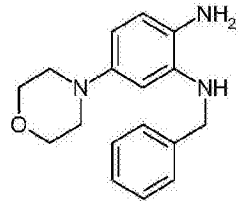
Q-7



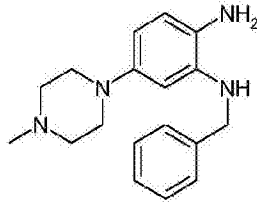
Q-8



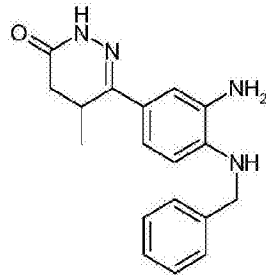
Q-9



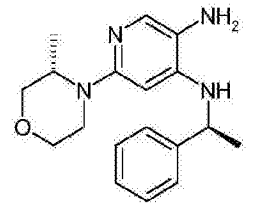
Q-10



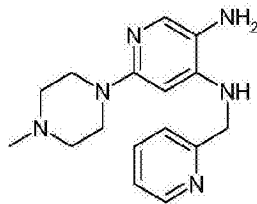
Q-11



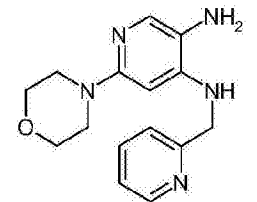
Q-12



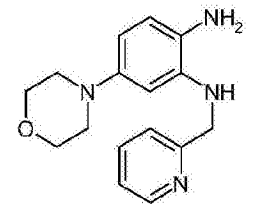
Q-13



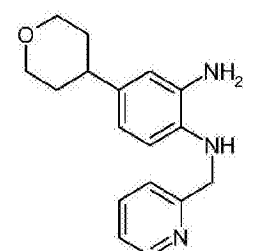
Q-14



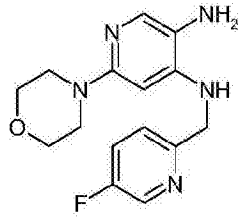
Q-15



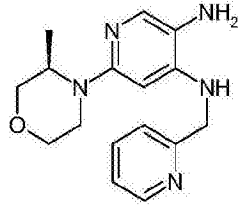
Q-16



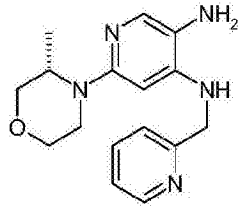
Q-17



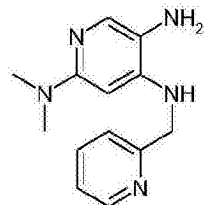
Q-18



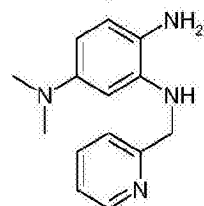
Q-19



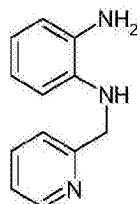
Q-20



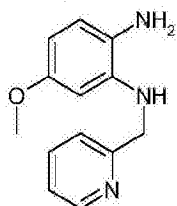
Q-21



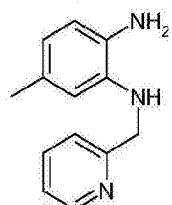
Q-22



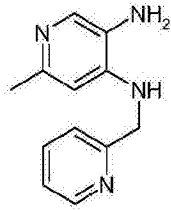
Q-23



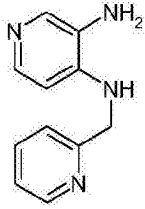
Q-24



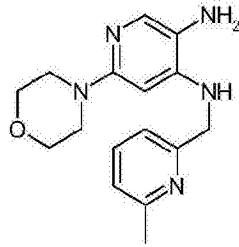
Q-25



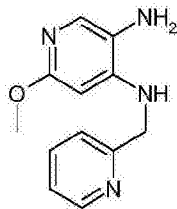
Q-26



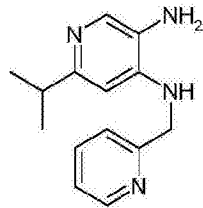
Q-27



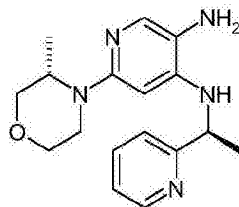
Q-28



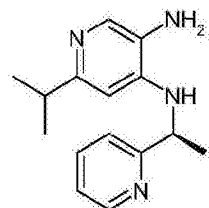
Q-29



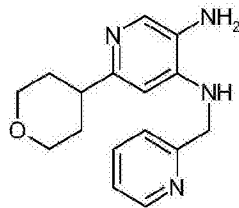
Q-30



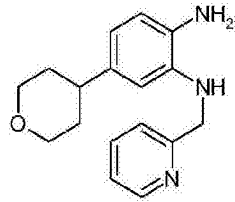
Q-31



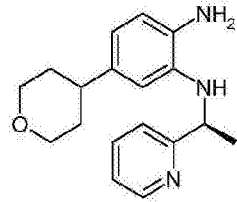
Q-32



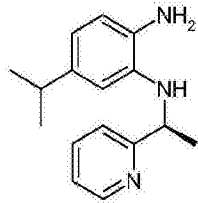
Q-33



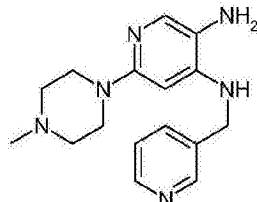
Q-34



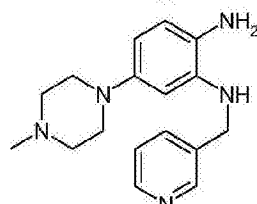
Q-35



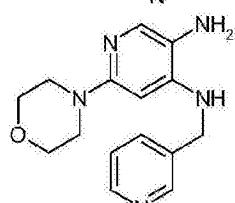
Q-36



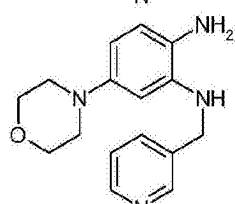
Q-37



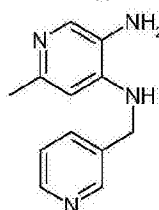
Q-36



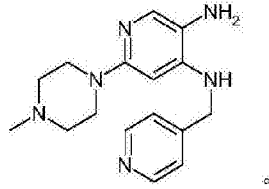
Q-37



Q-38



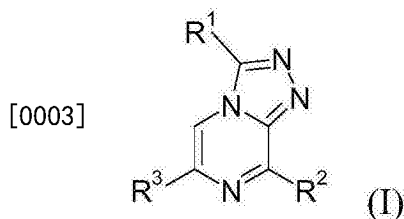
Q-39



三唑并吡嗪

[0001] 本申请是申请日为2013年11月15日、申请号为201380059254.4 (国际申请号为PCT/EP2013/073946)、名称为“三唑并吡嗪”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本发明涉及通式(I)的化合物，



[0004] 其中基团R¹至R³具有权利要求书及说明书中给定的含义。本发明的化合物适于治疗特征为过度或异常细胞增殖的疾病。本发明还涉及含有所述化合物的药物制剂，及其作为药物的用途。本发明的化合物为BRD4抑制剂。

[0005] 发明背景

[0006] 组蛋白乙酰化最通常与基因转录的活化相关，这是因为该修饰通过改变静电而使DNA与组蛋白八聚体的相互作用松弛。除此物理改变外，具体蛋白质结合至组蛋白内的乙酰化赖氨酸残基以读取表观遗传密码。溴结构域通常但非排他性地结合至组蛋白背景下的乙酰化赖氨酸残基的蛋白质内的较小(约110个氨基酸)的不同结构域。已知存在约50种蛋白质的家族含有溴结构域，且其在细胞内具有多种功能。

[0007] 含有溴结构域的蛋白质的BET家族包含4种蛋白质(BRD2、BRD3、BRD4及BRD-T)，所述蛋白质含有能够结合至两个紧密接近的乙酰化赖氨酸残基的串联溴结构域，从而增加相互作用的特异性。最近研究已确立在癌症中靶向BRD4的令人信服的理论。BRD4在进入细胞周期的G1期期间保持结合至表达基因的反转录起始位点，且用以补充正性转录延伸因子复合物(P-TEFb)，从而使得生长促进基因的表达增加(Yang及Zhou, *Mol. Cell. Biol.* 28, 967, 2008)。重要地，已在侵袭形式的人类鳞状细胞癌中鉴定BRD4为重现t(15;19)染色体易位的组成部分(FrenCH等人, *Cancer Res.* 63, 304, 2003)。所述易位表达BRD4的串联N-末端溴结构域，其与NUT(睾丸中核蛋白)蛋白呈框内嵌合体形式，从而在遗传上定义所谓的NUT中线癌(NMC)。在源于患者的NMC细胞系中的功能研究已验证BRD4-NUT肿瘤蛋白在维持所述恶性细胞的增殖及分化障碍中的基本作用。此外，已在遗传上定义的AML小鼠模型中鉴定BRD4为至关重要的敏感性决定因素(Zuber等人, *Nature* 2011 478 (7370): 524-8)。抑制BRD4在活体外及活体内产生强健的抗白血病效应，伴有末端骨髓样分化。有趣地，对BRD4的抑制在众多经检验小鼠及人类白血病细胞系中引起MYC下调，从而指示小分子BRD4抑制剂可在一系列AML亚型中提供抑制MYC路径的方式。

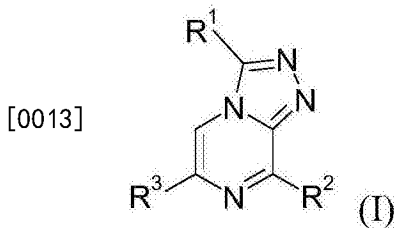
[0008] 最后，亦已报导，BET家族的其他家族成员在细胞周期的控制或执行方面中具有某一功能，且已显示其在细胞分裂期间保留在与染色体的复合体中，从而表明其在维持表观遗传记忆中的作用(Leroy等人, *Mol. Cell.* 200830 (1): 51-60)。

[0009] 溴结构域抑制剂的实例为公开于W02011/054553中的苯二氮卓衍生物及公开于W02011/054846中的咪唑并[4,5]噻啉衍生物。

[0010] 因此,本领域需要提供可用于预防和/或治疗特征为细胞增殖过度或异常的疾病(例如癌症)的BRD4抑制剂。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明涉及式(I)的化合物,



[0014] 其中,

[0015] R^1 为 $-C_{1-3}$ 烷基或 $-C_{1-3}$ 卤烷基;

[0016] R^2 选自 $-NHR^4$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-C_{1-5}$ 卤烷基、卤素及 $-S-C_{1-3}$ 烷基;

[0017] R^3 为5-12元杂芳基,该基团为 $-X-R^{10}$ 取代且任选进一步经一或多个独立地选自 R^9 的基团取代;

[0018] R^4 选自 $-C_{1-5}$ 烷基及5-12元杂环烷基,该杂环烷基可任选经一或多个独立地选自 R^5 的基团取代;

[0019] R^5 选自 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-C_{1-5}$ 卤烷基及 $-C_{1-3}$ 亚烷基- $O-C_{1-3}$ 烷基;

[0020] R^9 选自 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-O-C_{1-5}$ 烷基、 $-N(C_{1-5}烷基)_2$ 、卤素、 $-C_{1-3}$ 亚烷基- $O-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-5}$ 亚烷基- $N(-C_{1-5}烷基、-C_{1-5}烷基)$ 、5-12元杂环烷基,其中该杂环烷基可任选经一或多个独立地选自 $=O$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基的基团取代,或

[0021] R^9 选自 $-C_{6-10}$ 芳基及5-12元杂芳基,其中所述芳基及杂芳基可任选且独立地经一或多个选自卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 卤烷基、 $-O-C_{1-3}$ 卤烷基、 $-N(C_{1-5}烷基、C_{1-5}烷基)$ 及 $-NH-C_{1-5}$ 烷基的基团取代;

[0022] X 为 $-C_{1-3}$ 亚烷基-或 $-O-$;

[0023] R^{10} 为 $-C_{6-10}$ 芳基或5-12元杂芳基,所述基团中的各基团均可任选经一或多个选自卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 卤烷基、 $-O-C_{1-3}$ 卤烷基的基团取代;

[0024] 其中式(I)的化合物可任选以盐形式存在。

[0025] 在优选实施方式中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^1 为 $-CH_3$ 。

[0026] 在优选实施方式中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^2 为 $-NHR^4$,且 R^4 为如本说明书及权利要求书中所定义的任选经取代的5-6元杂环烷基。

[0027] 在优选实施方式中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^2 为 $-NHR^4$,且 R^4 为四氢咪喃或哌啶,其中所述哌啶经一个选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 及 $-(CH_2)_2-O-CH_3$ 的基团取代。

[0028] 在优选实施方式中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^2 为 $-NHR^4$ 且 R^4 为 $-C_{1-3}$ 烷基。

[0029] 在优选实施方式中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^2 为 $-NHR^4$,且 R^4 为 $-CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。

[0030] 在优选实施方式中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^2 为 $-C_{1-3}$ 烷基。

[0031] 在优选实施方式中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R^3 为经 $-X-R^{10}$ 取代且任选进一步经一或多个独立地选自 R^9 的基团取代的5-9元杂芳基,其中 R^9 、 R^{10} 及 X 如本说明书及权利要求书中所定义。

[0032] 优选地, R^3 任选进一步经一或两个 R^9 取代。

[0033] 在优选实施方式中, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中 $-X-R^{10}$ 选自 $-\text{CH}_2-$ 苯基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 苯基、 $-\text{CH}_2-$ 吡啶基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 吡啶基、 $-O-$ 苯基, 所述各苯基或吡啶基均任选经 $-F$ 或 $-\text{CH}_3$ 取代。

[0034] 在优选实施方式中, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中 $-X-R^{10}$ 选自 $-\text{CH}_2-$ 苯基、 $-\text{CH}_2-$ 吡啶基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 苯基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 吡啶基, 所述各吡啶基或苯基均任选经 $-F$ 或 $-\text{CH}_3$ 取代。

[0035] 在优选实施方式中, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中 R^3 选自咪唑基咪唑、苯并咪唑基、咪唑并吡啶及咪唑并嘧啶, 且 R^3 经 $-X-R^{10}$ 取代, 且 R^3 任选进一步经一或多个独立地选自 R^9 的基团取代, 其中 R^9 、 R^{10} 及 X 如本说明书及权利要求书中所定义。

[0036] 在优选实施方式中, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中 R^9 独立地选自 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-O-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、苯基及 6 元杂环烷基, 该杂环烷基可任选经一或多个独立地选自 $=O$ 及 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基的基团取代。

[0037] 在优选实施方式中, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中 R^3 为经 $-\text{CH}_2-$ 苯基或 $-\text{CH}_2-$ 吡啶基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 吡啶基取代且任选进一步经 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基或 5-12 元杂环烷基取代的咪唑并吡啶或苯并咪唑, 其中该杂环烷基可任选经一或多个独立地选自 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基的基团取代。

[0038] 在优选实施方式中, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中 R^3 为经 $-\text{CH}_2-$ 苯基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 吡啶基或 $-\text{CH}_2-$ 吡啶基取代且经 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或吗啉基或哌嗪基取代的咪唑并吡啶或苯并咪唑, 其中该吗啉基或哌嗪基任选经一或多个选自 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基的基团取代。

[0039] 在优选实施方式中, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中 R^3 位置中的 5-9 元杂芳基经由碳原子连接至结构的中心。

[0040] 在优选实施方式中, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其中 R^{10} 位置中的吡啶基部分在 2-位结合至 $-X-$ 。

[0041] 在另一实施方式中, 本发明涉及式 (I) 的化合物, 其用于治疗癌症。

[0042] 在另一实施方式中, 本发明涉及在本说明书及权利要求书中所阐述的任一实施方式的通式 (I) 的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其用于治疗和/或预防癌症。

[0043] 在另一实施方式中, 本发明涉及药物制剂, 其包含一或多种在本说明书及权利要求书中所阐述的任一实施方式的通式 (I) 的化合物作为活性物质, 该活性物质任选与常规赋形剂和/或载剂组合。

[0044] 在另一实施方式中, 本发明涉及药物制剂, 其包含在本说明书及权利要求书中所阐述的任一实施方式的通式 (I) 的化合物或其一种药学上可接受的盐, 及至少一种不同于式 (I) 的其他细胞生长抑制 (cytostatic) 或细胞毒性活性物质。

[0045] 本发明进一步涉及通式 (I) 的化合物的水合物、溶剂合物、多晶型、代谢物、衍生物及前药。

[0046] 本发明进一步涉及通式 (I) 的化合物与无机或有机酸或碱的药学上可接受的盐。

[0047] 在另一方面中, 本发明涉及通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其作为药物。

[0048] 在另一方面中, 本发明涉及通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其用于治疗人体或动物体的方法中。

[0049] 在另一方面中, 本发明涉及通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其用于治疗

和/或预防癌症、感染、炎症及自身免疫疾病。

[0050] 在另一方面中,本发明涉及通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗
和/或预防人体及动物体的癌症、感染、炎症及自身免疫疾病的方法中。

[0051] 在另一方面中,本发明涉及通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗
和/或预防癌症。

[0052] 在另一方面中,本发明涉及通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用
于治疗和/或预防癌症。

[0053] 在另一方面中,本发明涉及通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗
和/或预防人体或动物体的癌症的方法中。

[0054] 在另一方面中,本发明涉及通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗
和/或预防血液恶性肿瘤,优选AML、MM。

[0055] 在另一方面中,本发明涉及通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗
和/或预防实体瘤,优选肺癌、肝癌、结肠癌、脑癌、甲状腺癌、胰脏癌、乳腺癌、卵巢癌及前列
腺癌。

[0056] 在另一方面中,本发明涉及治疗和/或预防癌症的方法,其包括向人类给予治疗有
效量的通式(I)的化合物或其一种药学上可接受的盐。

[0057] 在另一方面中,本发明涉及药物制剂,其含有一或多种通式(I)的化合物或其药学
上可接受的盐作为活性物质,该活性物质任选与常规赋形剂和/或载剂组合。

[0058] 在另一方面中,本发明涉及药物制剂,其包含通式(I)的化合物或其一种药学上可
接受的盐,及至少一种不同于式(I)的其他细胞生长抑制或细胞毒性活性物质。

[0059] 定义

[0060] 此处未具体定义的术语具有本领域技术人员根据总体公开内容及作为整体的上
下文所了解的含义。

[0061] 除非另有说明,否则本文所用的以下定义皆适用。

[0062] 在下文所定义的基团(group及radical)或部分中,碳原子的个数通常在基团之前
面说明,例如,-C₁₋₅烷基是指具有1至5个碳原子的烷基。通常,对于包含两个或更多个亚基
的基团而言,首先提及的亚基为基团连接点,例如取代基-C₁₋₅烷基-C₃₋₁₀环烷基是指结合至
C₁₋₅烷基的C₃₋₁₀环烷基,该C₁₋₅烷基结合至核心结构或取代基所连接的基团。

[0063] 关于含有一或多个杂原子的基团(杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷
基)中的成员数的表示,是指所有环成员或链成员的总原子数或所有环及链成员的总数。

[0064] 本领域技术人员应了解,含有氮原子的取代基亦可表示为胺或氨基。同样,含有氧
原子的基团亦可表示为-氧基,例如烷氧基。含有-C(O)-的基团亦可表示为羧基;含有-NC
(O)-的基团亦可表示为酰胺;含有-NC(O)N-的基团亦可表示为脲;含有-NS(O)₂-的基团亦
可表示为磺酰胺。

[0065] 烷基表示可以直链及具支链两种形式存在的单价饱和烃链。若烷基经取代,则在
每一情形下该取代可在所有携带氢的碳原子上彼此独立地通过单取代或多取代来进行。

[0066] 术语“C₁₋₅-烷基”包括(例如)甲基(Me;-CH₃)、乙基(Et;-CH₂CH₃)、1-丙基(正-丙基;
正-Pr;-CH₂CH₂CH₃)、2-丙基(异-Pr;异-丙基;-CH(CH₃)₂)、1-丁基(正-丁基;正-Bu;-
CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-1-丙基(异-丁基;异-Bu;-CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(仲丁基;s-Bu;-CH

(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(叔丁基;第三-Bu;-C(CH₃)₃)、1-戊基(正-戊基;-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、3-甲基-1-丁基(异-戊基;-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、2,2-二甲基-1-丙基(新-戊基;-CH₂C(CH₃)₃)、2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)。

[0067] 术语丙基、丁基、戊基等无任何其他定义时是指含有相应数目碳原子的饱和烃基,其中包括所有异构体形式。

[0068] 若烷基为另一基团(例如C_{x-y}-烷基氨基或C_{x-y}-烷基氧基或C_{x-y}-烷氧基,其中C_{x-y}-烷基氧基及C_{x-y}-烷氧基指示相同基团)的一部分,则上文对于烷基的定义亦适用。

[0069] 术语亚烷基亦可衍生自烷基。亚烷基与烷基不同,其为二价的且需要两个结合配偶体。在形式上,第二价为通过移除烷基中的氢原子而产生。相应基团为(例如)-CH₃及-CH₂、-CH₂CH₃及-CH₂CH₂或>CHCH₃等。

[0070] 术语“C₁₋₄-亚烷基”包括(例如):- (CH₂)-, -(CH₂-CH₂)-, -(CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂)-, -(C(CH₃)₂)-, -(CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-C(CH₃)₂)-, -(C(CH₃)₂-CH₂)-, -(CH(CH₃)-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-, -(CH(CH₂CH₂CH₃))-, -(CHCH(CH₃)₂)-及-C(CH₃)(CH₂CH₃)-。

[0071] 亚烷基的其他实例为亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚乙基、亚丁基、1-甲基亚丙基、1,1-二甲基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基、亚戊基、1,1-二甲基亚丙基、2,2-二甲基亚丙基、1,2-二甲基亚丙基、1,3-二甲基亚丙基等。

[0072] 一般术语亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基等无任何其他定义时是指所有具有相应数目碳原子的可想到的异构体形式,即亚丙基包括1-甲基亚乙基,且亚丁基包括1-甲基亚丙基、2-甲基亚丙基、1,1-二甲基亚乙基及1,2-二甲基亚乙基。

[0073] 若亚烷基为另一基团的一部分(例如,在HO-C_{x-y}-亚烷基氨基或H₂N-C_{x-y}-亚烷基氧基中),则上文对于亚烷基的定义亦适用。

[0074] 与烷基不同,烯基由至少两个碳原子组成,其中至少两个毗邻碳原子为通过C-C双键连接在一起。若在如前文所定义具有至少两个碳原子的烷基中,在形式上移除毗邻碳原子上的两个氢原子且使自由价饱和以形成第二键,则形成相应烯基。

[0075] 烯基的实例为乙烯基(vinyl,ethenyl)、丙-1-烯基、烯丙基(丙-2-烯基)、异丙烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、2-甲基-丙-2-烯基、2-甲基-丙-1-烯基、1-甲基-丙-2-烯基、1-甲基-丙-1-烯基、1-亚甲基丙基、戊-1-烯基、戊-2-烯基、戊-3-烯基、戊-4-烯基、3-甲基-丁-3-烯基、3-甲基-丁-2-烯基、3-甲基-丁-1-烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基、己-5-烯基、2,3-二甲基-丁-3-烯基、2,3-二甲基-丁-2-烯基、2-亚甲基-3-甲基丁基、2,3-二甲基-丁-1-烯基、己-1,3-二烯基、己-1,4-二烯基、戊-1,4-二烯基、戊-1,3-二烯基、丁-1,3-二烯基、2,3-二甲基丁-1,3-二烯等。

[0076] 一般术语丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、庚二烯基、辛二烯基、壬二烯基、癸二烯基等无任何其他定义时是指所有具有相应数目碳原子的可想到的异构体形式,即丙烯基包括丙-1-烯基及丙-2-烯基,丁烯基包括丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、1-甲基-丙-1-烯基、1-甲基-丙-2-烯基等。

[0077] 烯基可任选以相对于双键的顺式或反式或E或Z定向存在。

[0078] 当烯基为另一基团的一部分(例如,在 C_{x-y} -烯基氨基或 C_{x-y} -烯基氧基中)时,上文对于烯基的定义亦适用。

[0079] 与亚烷基不同,亚烯基由至少两个碳原子组成,其中至少两个毗邻碳原子为通过C-C双键连接在一起。若在如前文所定义具有至少两个碳原子的亚烷基中,在形式上移除毗邻碳原子处的两个氢原子且使自由价饱和以形成第二键,则形成相应亚烯基。

[0080] 亚烯基的实例为亚乙烯基、亚丙烯基、1-甲基亚乙烯基、亚丁烯基、1-甲基亚丙烯基、1,1-二甲基亚乙烯基、1,2-二甲基亚乙烯基、亚戊烯基、1,1-二甲基亚丙烯基、2,2-二甲基亚丙烯基、1,2-二甲基亚丙烯基、1,3-二甲基亚丙烯基、亚己烯基等。

[0081] 一般术语亚丙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基、亚己烯基等无任何其他定义时是指所有具有相应数目碳原子的可想到的异构体形式,即亚丙烯基包括1-甲基亚乙烯基,且亚丁烯基包括1-甲基亚丙烯基、2-甲基亚丙烯基、1,1-二甲基亚乙烯基及1,2-二甲基亚乙烯基。

[0082] 亚烯基可任选以相对于双键的顺式或反式或E或Z定向存在。

[0083] 当亚烯基为另一基团的一部分(如例如在 $HO-C_{x-y}$ -亚烯基氨基或 H_2N-C_{x-y} -亚烯基氧基中)时,上文对于亚烯基的定义亦适用。

[0084] 与烷基不同,炔基由至少两个碳原子组成,其中至少两个毗邻碳原子为通过C-C叁键连接在一起。若在如前文所定义具有至少两个碳原子的烷基中,在每一情形下在形式上移除毗邻碳原子处的两个氢原子且使自由价饱和以形成两个其他键,则形成相应炔基。

[0085] 炔基的实例为乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、1-甲基-丙-2-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、3-甲基-丁-1-炔基。

[0086] 一般术语丙炔基、丁炔基、戊炔基等无任何其他定义时是指所有具有相应数目碳原子的可想到的异构体形式,即丙炔基包括丙-1-炔基及丙-2-炔基,丁炔基包括丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、1-甲基-丙-1-炔基、1-甲基-丙-2-炔基。

[0087] 若烃链携带至少一个双键以及至少一个叁键二者,则根据定义其属于炔基亚群。

[0088] 若炔基为另一基团的一部分(如例如在 C_{x-y} -炔基氨基或 C_{x-y} -炔基氧基中)时,则上文对于炔基的定义亦适用。

[0089] 与亚烷基不同,亚炔基由至少两个碳原子组成,其中至少两个毗邻碳原子为通过C-C叁键连接在一起。若在如前文所定义具有至少两个碳原子的亚烷基中,在每一情形下在形式上移除毗邻碳原子处的两个氢原子且使自由价饱和以形成两个其他键,则形成相应亚炔基。

[0090] 亚炔基的实例为亚乙炔基、亚丙炔基、1-甲基亚乙炔基、亚丁炔基、1-甲基亚丙炔基、1,1-二甲基亚乙炔基、1,2-二甲基亚乙炔基、亚戊炔基、1,1-二甲基亚丙炔基、2,2-二甲基亚丙炔基、1,2-二甲基亚丙炔基、1,3-二甲基亚丙炔基、亚己炔基等。

[0091] 一般术语亚丙炔基、亚丁炔基、亚戊炔基等无任何其他定义时是指所有具有相应数目碳原子的可想到的异构体形式,即亚丙炔基包括1-甲基亚乙炔基,且亚丁炔基包括1-甲基亚丙炔基、2-甲基亚丙炔基、1,1-二甲基亚乙炔基及1,2-二甲基亚乙炔基。

[0092] 若亚炔基为另一基团的一部分(如例如在 $HO-C_{x-y}$ -亚炔基氨基或 H_2N-C_{x-y} -亚炔基氧基中),则上文对于亚炔基的定义亦适用。

[0093] 杂原子是指氧、氮及硫原子。

[0094] 卤烷基(卤烯基、卤炔基)为通过以下方式衍生自先前所定义的烷基(烯基、炔基):

用可相同或不同的卤素原子彼此独立地代替烃链中之一或多个氢原子。若欲进一步取代卤烷基(卤烯基、卤炔基),则在每一情形下所述取代可在所有携带氢的碳原子上彼此独立地以单取代或多取代的形式进行。

[0095] 卤烷基(卤烯基、卤炔基)的实例为 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}=\text{CF}_2$ 、 $-\text{CCl}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CBr}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CI}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ 等。

[0096] 术语卤亚烷基(卤亚烯基、卤亚炔基)亦衍生自先前所定义的卤烷基(卤烯基、卤炔基)。卤亚烷基(卤亚烯基、卤亚炔基)与卤烷基不同,其为二价的且需要两个结合偶配体。在形式上,第二价为通过自卤烷基移除氢原子而形成。

[0097] 相应基团为(例如) $-\text{CH}_2\text{F}$ 及 $-\text{CHF}-$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ 及 $-\text{CHFCHF}-$ 或 $>\text{CFCH}_2\text{F}$ 等。

[0098] 若相应卤素基团为另一基团的一部分,则上文定义亦适用。

[0099] 卤素指氟、氯、溴和/或碘原子。

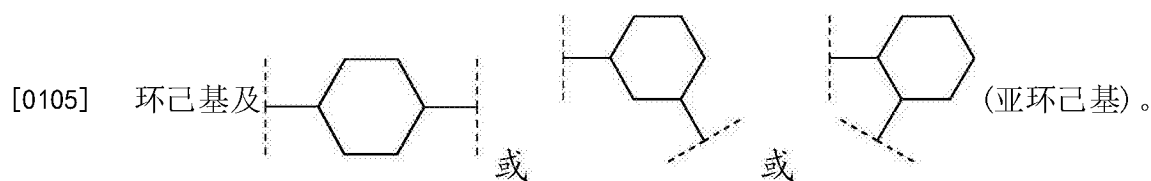
[0100] 环烷基由亚群单环烃环、二环烃环及螺-烃环构成。所述系统为饱和的。在二环烃环中,两个环连接在一起以便其共享至少两个碳原子。在螺-烃环中,一碳原子(螺原子)共同属于两个环。若欲取代环烷基,则在每一情形下所述取代可在所有携带氢的碳原子上彼此独立地以单取代或多取代的形式进行。环烷基自身可作为取代基经由环系的每一适宜位置与该分子连接。

[0101] 环烷基的实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环[2.2.0]己基、二环[3.2.0]庚基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛基、二环[4.3.0]壬基(八氢茛基)、二环[4.4.0]癸基(十氢萘基)、二环[2.2.1]庚基(降莰基)、二环[4.1.0]庚基(降萘基)、二环[3.1.1]庚基(蒎基)、螺[2.5]辛基、螺[3.3]庚基等。

[0102] 若环烷基为另一基团的一部分(如例如在 C_{x-y} -环烷基氨基或 C_{x-y} -环烷基氧基中),则上文对于环烷基的定义亦适用。

[0103] 若使环烷基的自由价饱和,则获得脂环族基团。

[0104] 因此,术语亚环烷基可衍生自先前所定义的环境基。亚环烷基与环烷基不同,其为二价的且需要两个结合配偶体。在形式上,第二价为通过自环烷基移除氢原子而获得。相应基团为(例如):



[0106] 若亚环烷基为另一基团的一部分(如例如在 $\text{HO}-\text{C}_{x-y}$ -亚环烷基氨基或 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}$ -亚环烷基氧基中),则上文对于亚环烷基的定义亦适用。

[0107] 环烯基亦由亚群单环烃环、二环烃环及螺-烃环构成。然而,所述系统为不饱和的,即有至少一个 $\text{C}-\text{C}$ 双键,但无芳香族系统。若在如前文所定义的环境基中,在形式上移除毗邻环碳原子处的两个氢原子且使自由价饱和以形成第二键,则获得相应环烯基。若欲取代环烯基,则在每一情形下所述取代可在所有携带氢的碳原子上彼此独立地以单取代或多取代的形式进行。环烯基自身可作为取代基经由环系的每一适宜位置与该分子连接。

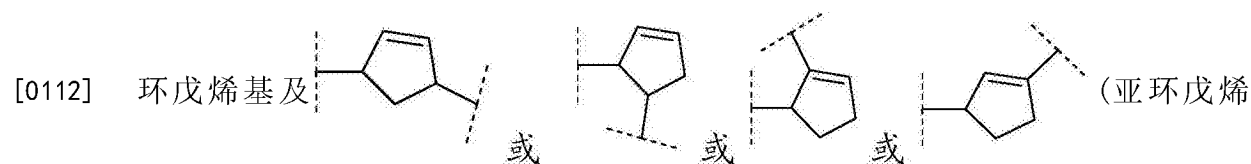
[0108] 环烯基的实例为环丙-1-烯基、环丙-2-烯基、环丁-1-烯基、环丁-2-烯基、环戊-1-

烯基、环戊-2-烯基、环戊-3-烯基、环己-1-烯基、环己-2-烯基、环己-3-烯基、环庚-1-烯基、环庚-2-烯基、环庚-3-烯基、环庚-4-烯基、环丁-1,3-二烯基、环戊-1,4-二烯基、环戊-1,3-二烯基、环戊-2,4-二烯基、环己-1,3-二烯基、环己-1,5-二烯基、环己-2,4-二烯基、环己-1,4-二烯基、环己-2,5-二烯基、二环[2.2.1]庚-2,5-二烯基(降莰-2,5-二烯基)、二环[2.2.1]庚-2-烯基(降莰烯基)、螺[4.5]癸-2-烯基等。

[0109] 当环烯基为另一基团的一部分(如例如在 C_{x-y} -环烯基氨基或 C_{x-y} -环烯基氧基中)时,上文对于环烯基的定义亦适用。

[0110] 若使环烯基的自由价饱和,则获得不饱和脂环族基团。

[0111] 因此,术语亚环烯基可衍生自先前所定义环烯基。亚环烯基与环烯基不同,其为二价的且需要两个结合偶配体。在形式上,第二价为通过自环烯基移除氢原子而获得。相应基团为(例如):



[0113] 当亚环烯基为另一基团的一部分(如例如在 $HO-C_{x-y}$ -亚环烯基氨基或 H_2N-C_{x-y} -亚环烯基氧基中)时,上文对于亚环烯基的定义亦适用。

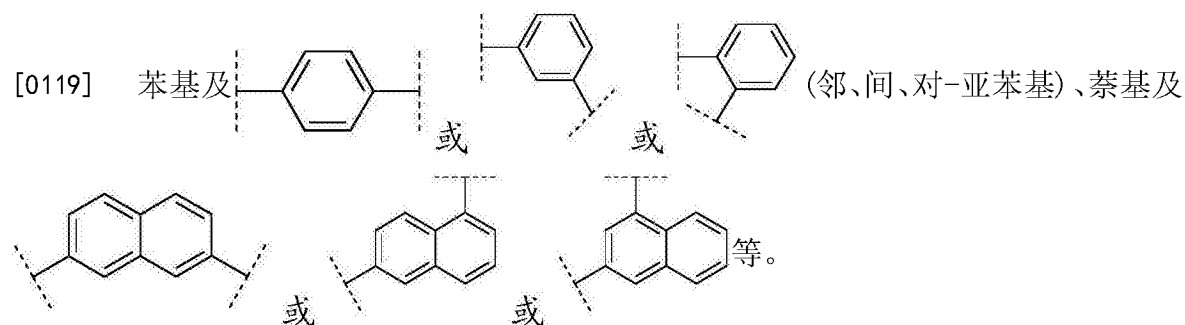
[0114] 芳基表示具有至少一个芳香族碳环的单环、二环或三环基团。优选地,其表示具有6个碳原子的单环基团(苯基)或具有9个或10个碳原子的二环基团(两个6元环或1个6元环与1个5元环),其中第二个环亦可为芳香族或(然而)亦可为饱和或部分饱和的。若欲取代芳基,则在每一情形下所述取代可在所有携带氢的碳原子上彼此独立地以单取代或多取代的形式进行。芳基自身可作为取代基经由环系的每一适宜位置与该分子连接。

[0115] 芳基的实例为苯基、萘基、二氢茛基(2,3-二氢茛基)、茛基、蒽基、菲基、四氢萘基(1,2,3,4-四氢萘基,四氢萘基)、二氢萘基(1,2-二氢萘基)、茛基等。

[0116] 当芳基为另一基团的一部分(如例如在芳基氨基或芳基氧基中)时,则上文对于芳基的定义亦适用。

[0117] 若使芳基的自由价饱和,则获得芳香族基团。

[0118] 术语亚芳基亦可衍生自先前所定义的芳基。亚芳基与芳基不同,其为二价的且需要两个结合配偶体。在形式上,第二价为通过自芳基移除氢原子而形成。相应基团为(例如):



[0120] 当亚芳基为另一基团的一部分(如例如在 HO -亚芳基氨基或 H_2N -亚芳基氧基中)

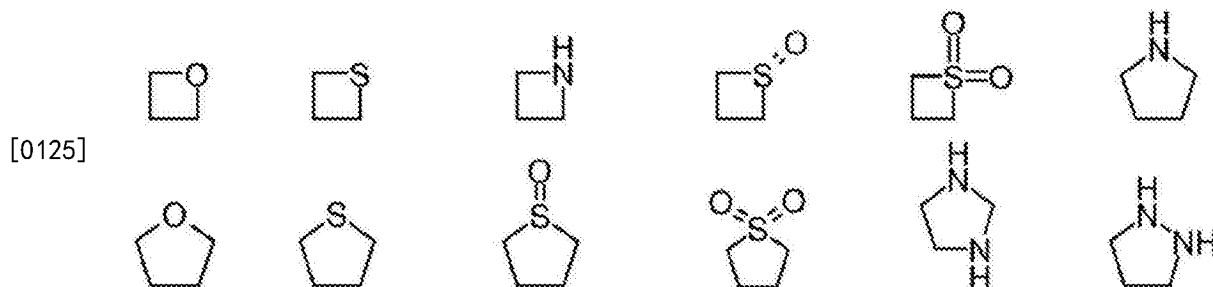
时,则上文对于亚芳基的定义亦适用。

[0121] 杂环基表示通过以下方式衍生自先前所定义的环境基、环烯基及芳基的环为:用基团-O-、-S-或-NH-彼此独立地代替烃环中之一或多个基团-CH₂-或用基团=N-代替一或多个基团=CH-,其中可存在总共不超过5个杂原子,在两个氧原子之间及在两个硫原子之间或在一个氧原子与一个硫原子之间可存在至少一个碳原子,且环作为整体必须具有化学稳定性。杂原子可任选以所有可能的氧化态(硫→亚砷-SO、砷-SO₂-;氮→N-氧化物)存在。

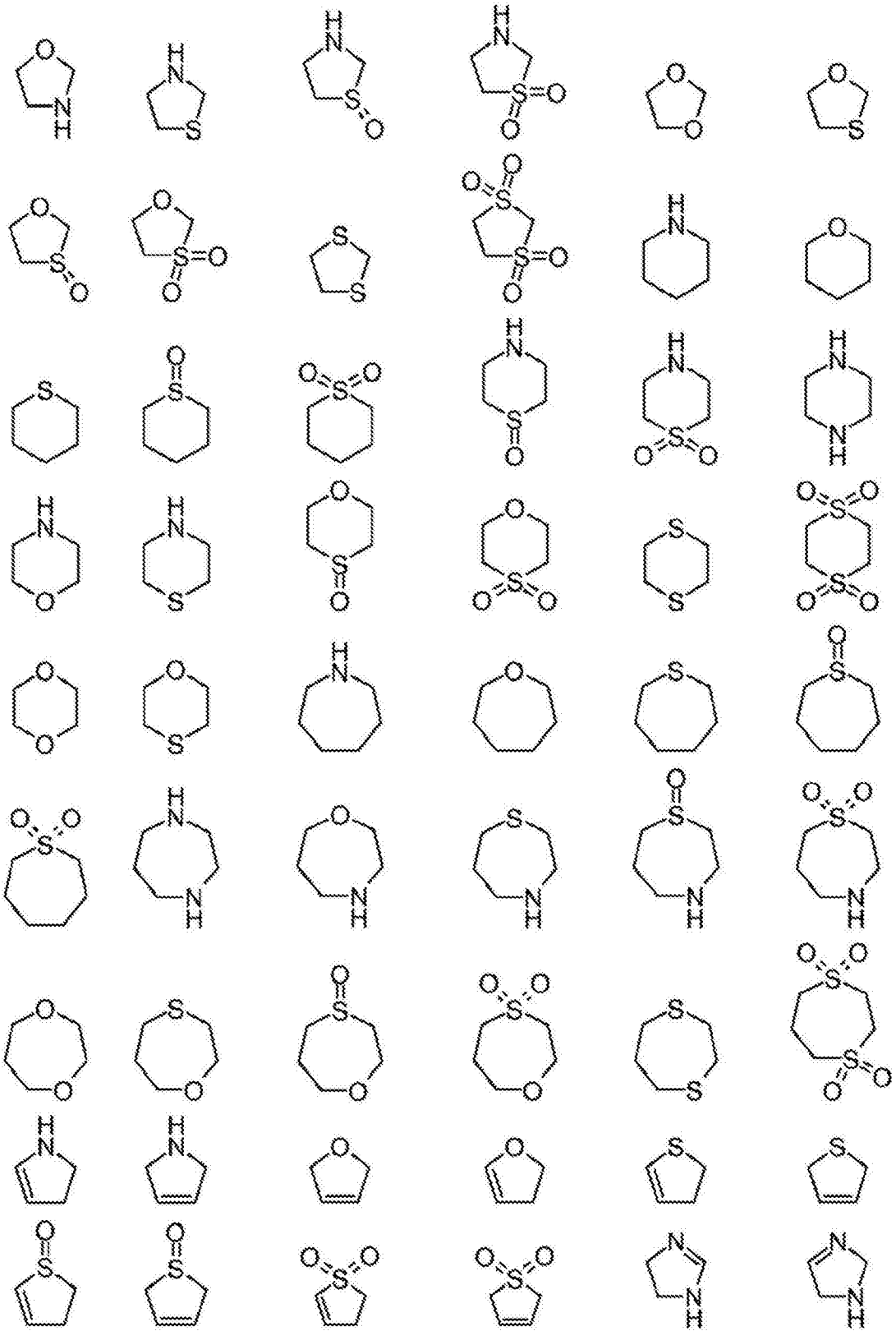
[0122] 自环烷基、环烯基及芳基衍生的直接结果为,杂环基为由可以饱和或不饱和形式存在的亚群单环杂环、二环杂环、三环杂环及螺-杂环构成。饱和及不饱和的非芳香杂环基也定义为杂环烷基。不饱和是指在所讨论环系中存在至少一个双键但不形成杂芳香族系统。在二环杂环中,两个环连接在一起以便其共享至少两个(杂)原子。在螺-杂环中,一碳原子(螺原子)共同属于两个环。若取代杂环基,则在每一情形下所述取代可在所有携带氢的碳原子和/或氮原子上彼此独立地以单取代或多取代的形式进行。杂环基自身可作为取代基经由环系的每一适宜位置与该分子连接。当杂环基具有氮原子时,杂环基取代基结合至分子的优选位置为氮原子。

[0123] 杂环基的实例为四氢呋喃基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、四氢噻唑基、咪唑啉基、吡啶啉基、吡啶啉基、哌啶基、哌嗪基、环氧乙烷基、氮丙啶基、氮杂环丁基、1,4-二噁烷基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、吗啉基、硫吗啉基、高吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基、高硫吗啉基、硫吗啉基-S-氧化物、硫吗啉基-S,S-二氧化物、1,3-二氧戊环基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、[1.4]-氧氮杂环庚基、四氢噻吩基、高硫吗啉基-S,S-二氧化物、咪唑啉酮基、二氢吡啶基、二氢吡咯基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢-咪啶基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢噻吩基-S-氧化物、四氢噻吩基-S,S-二氧化物、高硫吗啉基-S-氧化物、2,3-二氢氮杂环丁二烯、2H-吡咯基、4H-吡喃基、1,4-二氢吡啶基、8-氮杂二环[3.2.1]辛基、8-氮杂二环[5.1.0]辛基、2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚基、8-氧杂3-氮杂-二环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚基、1-氮杂-二环[2.2.2]辛基、3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛基、3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬基、2,6-二氮杂-二环[3.2.2]壬基、1,4-二氧杂-螺[4.5]癸基、1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸基、2,6-二氮杂-螺[3.3]庚基、2,7-二氮杂-螺[4.4]壬基、2,6-二氮杂-螺[3.4]辛基、3,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷基、2,8-二氮杂-螺[4.5]癸基等。

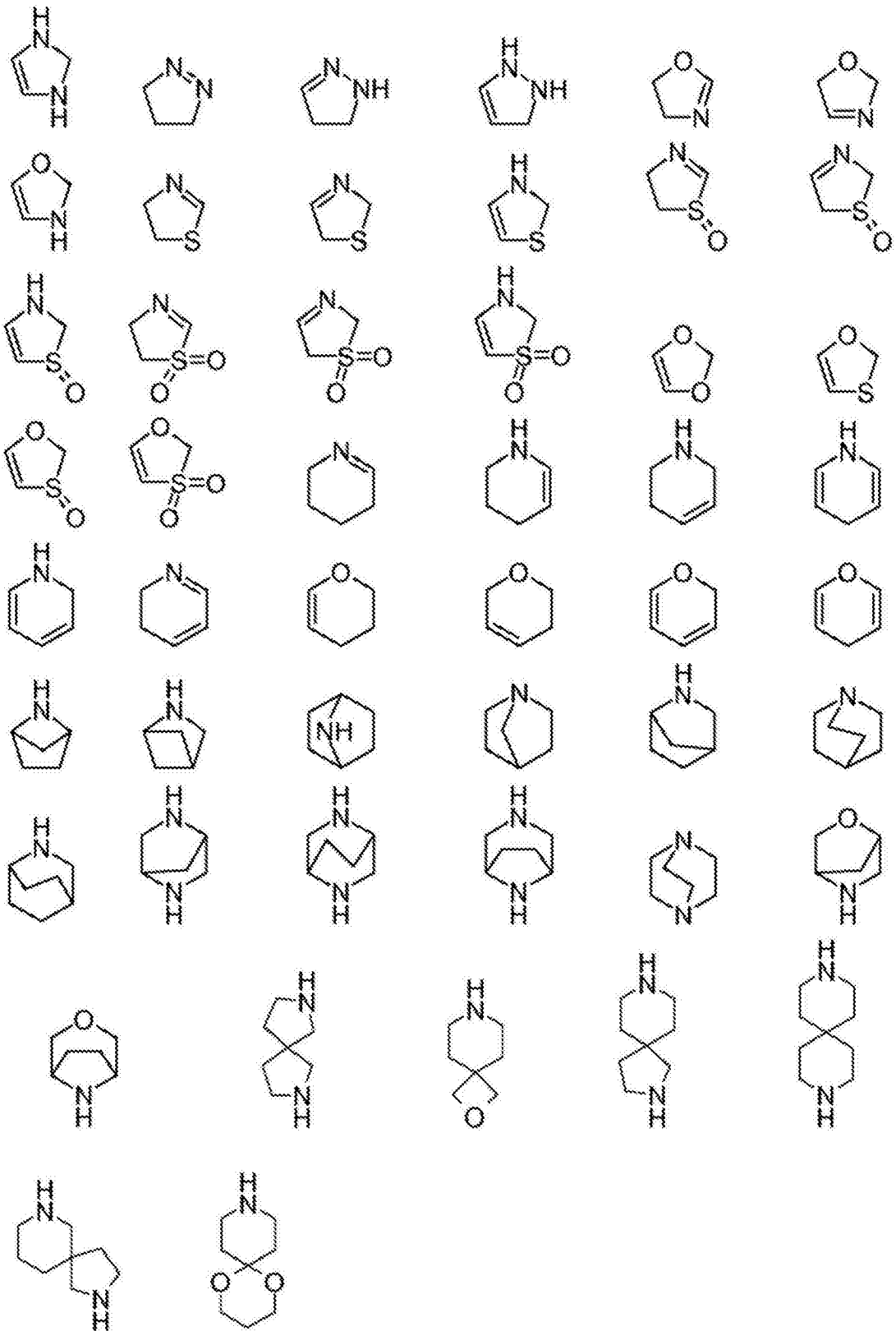
[0124] 其他实施例为下文所例示的结构,其可经由每一携带氢的原子连接(交换氢):

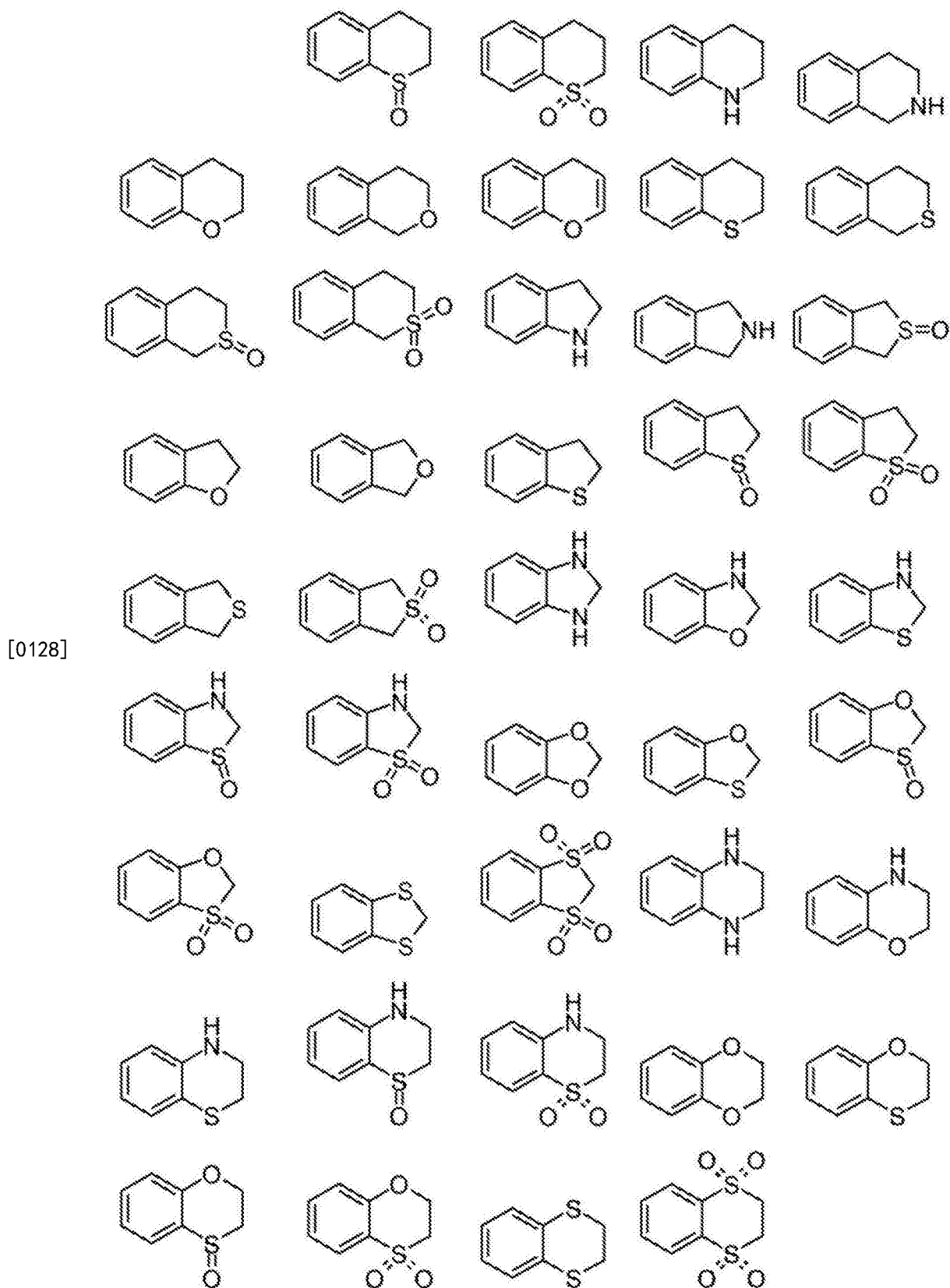


[0126]



[0127]



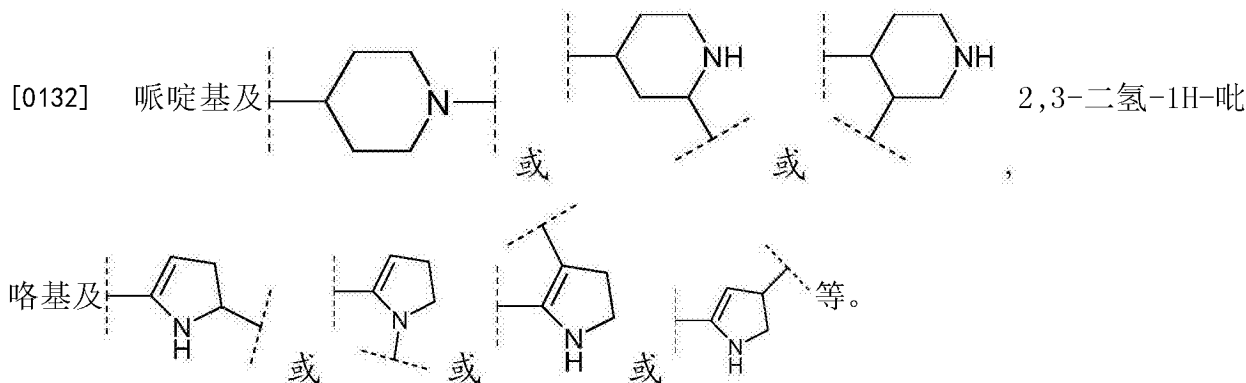


[0129] 若杂环基为另一基团的一部分(如例如在杂环基氨基或杂环基氧基中),则上文对于杂环基的定义亦适用。

[0130] 若使杂环基的自由价饱和,则获得杂环基团。

[0131] 术语亚杂环基亦衍生自先前所定义的杂环基。亚杂环基与杂环基不同,其为二价

的且需要两个结合配偶体。在形式上,第二价为通过自杂环基移除氢原子而获得。相应基团为(例如):



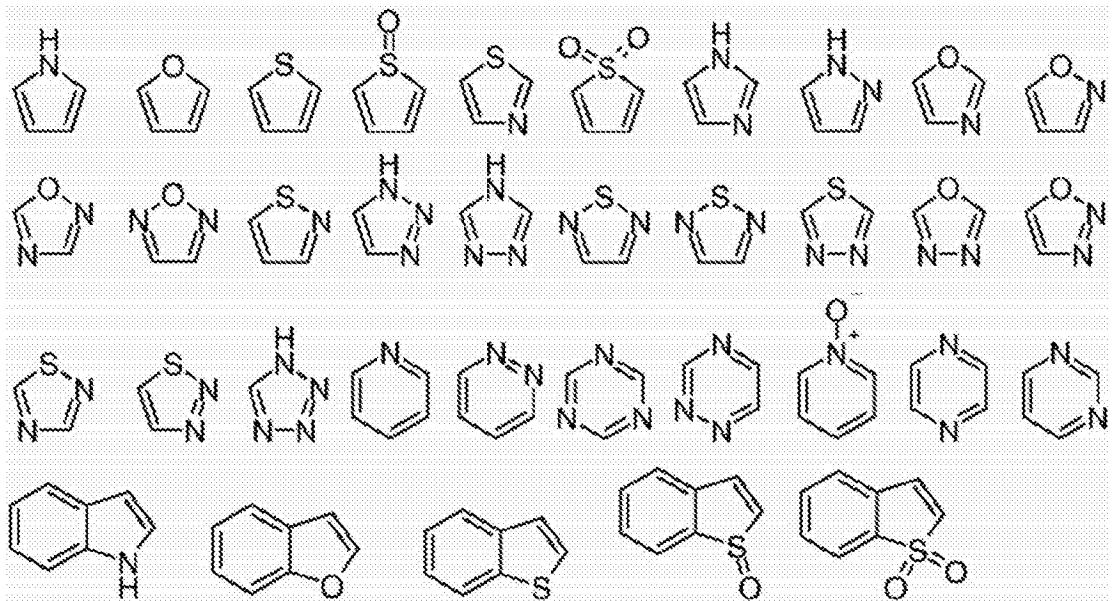
[0133] 若亚杂环基为另一基团的一部分(例如如在HO-亚杂环基氨基或H₂N-亚杂环基氧基中),则上文对于亚杂环基的定义亦适用。

[0134] 杂芳基表示单环杂芳香族环或具有至少一个杂芳香族环的多环,其与相应芳基或环烷基(环烯基)相比并非含有一或多个碳原子,而是含有一或多个彼此独立地选自氮、硫及氧的相同或不同杂原子,其中所得基团必须化学上稳定。杂芳基的存在的先决条件为杂原子及杂芳香族系统。若欲取代杂芳基,则在每一情形下所述取代可在所有携带氢的碳原子和/或氮原子上彼此独立地以单取代或多取代的形式进行。杂芳基自身可作为取代基经由环系的每一适宜位置(碳及氮二者)与该分子连接。

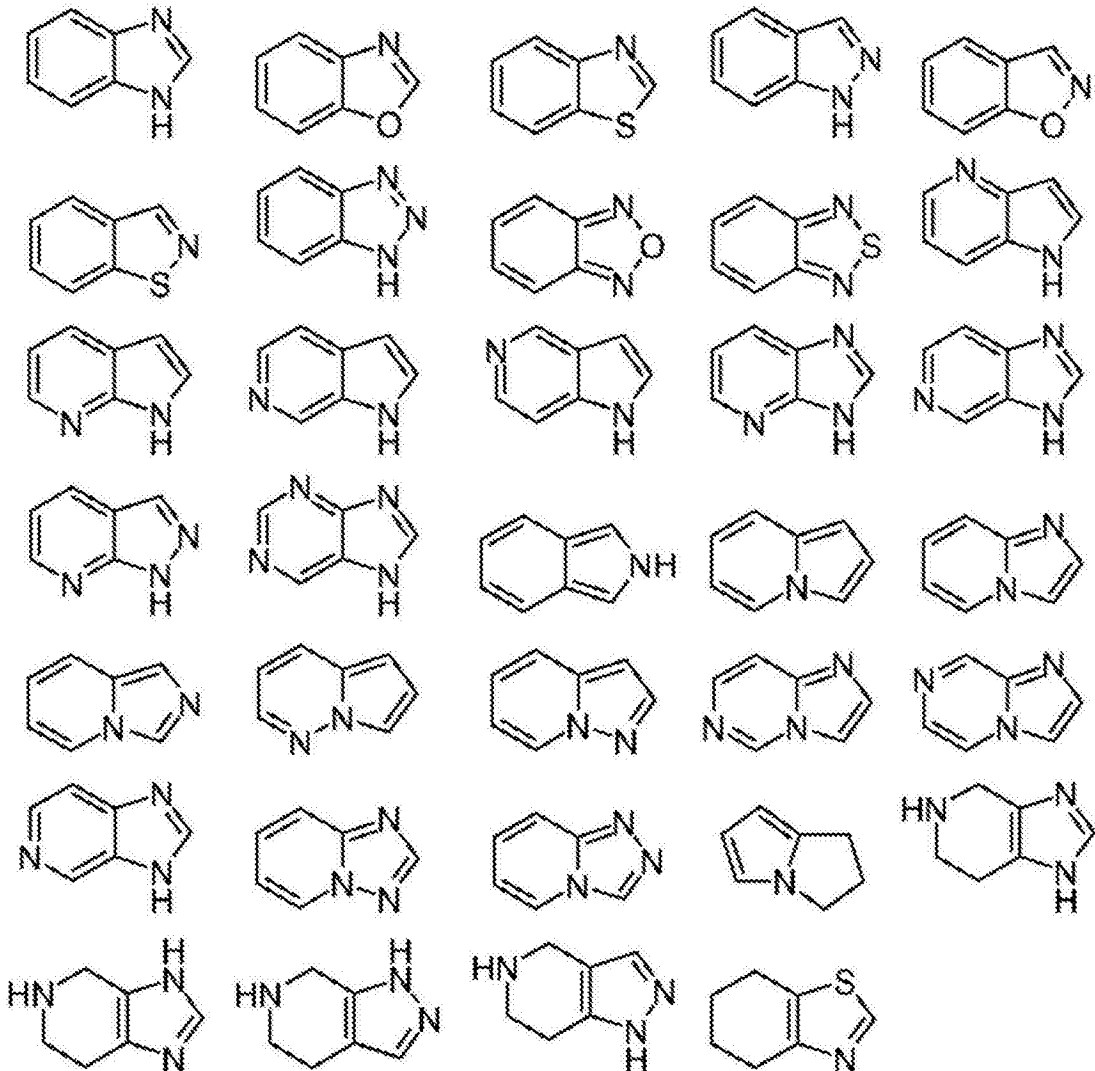
[0135] 杂芳基的实例为呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异咪唑基、异噻唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基-N-氧化物、吡咯基-N-氧化物、嘧啶基-N-氧化物、哒嗪基-N-氧化物、吡嗪基-N-氧化物、咪唑基-N-氧化物、异咪唑基-N-氧化物、咪唑基-N-氧化物、噻唑基-N-氧化物、噻二唑基-N-氧化物、噻二唑基-N-氧化物、三唑基-N-氧化物、四唑基-N-氧化物、吡啶基、异吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并异咪唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑基、吡啶基、异喹啉基、喹啉基、喹咪啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、苯并三嗪基、吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、喹啉基-N-氧化物、吡啶基-N-氧化物、异喹啉基-N-氧化物、喹咪啉基-N-氧化物、喹咪啉基-N-氧化物、酞嗪基-N-氧化物、吡啶基-N-氧化物、吡啶基-N-氧化物、苯并噻唑基-N-氧化物、苯并咪唑基-N-氧化物等。

[0136] 其他实施例为下文所例示的结构,其可经由每一携带氢的原子连接(交换氢):

[0137]



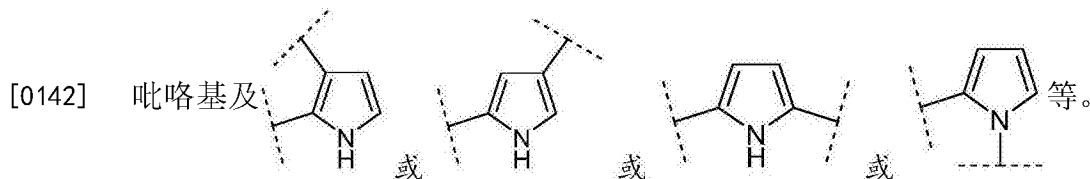
[0138]



[0139] 当杂芳基为另一基团的一部分 (如例如在杂芳基氨基或杂芳基氧基中) 时, 上文对于杂芳基的定义亦适用。

[0140] 若使杂芳基的自由价饱和, 则获得杂芳香族基团。

[0141] 因此,术语亚杂芳基亦可衍生自先前所定义的杂芳基。亚杂芳基与杂芳基不同,其为二价的且需要两个结合配偶体。在形式上,第二价为通过自杂芳基移除氢原子而获得。相应基团为(例如):



[0143] 当亚杂芳基为另一基团的一部分(例如如在HO-亚杂芳基氨基或H₂N-亚杂芳基氧基中)时,上文对于亚杂芳基的定义亦适用。

[0144] 上文提及的二价基团(亚烷基、亚烯基、亚炔基等)亦可为复合基团(例如H₂N-C₁₋₄亚烷基-或HO-C₁₋₄亚烷基-)的一部分。在此情形下,一个价由连接的基团(此处:-NH₂、-OH)饱和,因此以此方式书写的此类复合基团总体上仅为单价取代基。

[0145] 经取代是指直接结合至所讨论原子的氢原子经另一原子或另一原子团(取代基)代替。依据起始条件(氢原子数)而定,可在一个原子处进行单取代或多取代。经特定取代基的取代仅在该取代基与欲取代原子的所允许价彼此相对应且该取代导致稳定化合物(即导致不通过(例如)重排、环化或消去而自发转化的化合物)时为可能的。

[0146] 例如=S、=NR、=NOR、=NNRR、=NN(R)C(O)NRR、=N₂或诸如此类等二价取代基仅可在碳原子处取代,其中二价取代基=O亦可为硫的取代基。通常,可仅在环系处经二价取代基取代,且需要置换两个季位氢原子(亦即在取代前呈饱和态的同一碳原子上所结合的氢原子)。因此,经二价取代基的取代仅可能发生在环系中的基团-CH₂-或硫原子处。

[0147] 立体化学/溶剂合物/水合物:除非另有说明,否则在说明书或权利要求中出示的结构式或化学名称是指相应化合物自身,但亦涵盖互变异构体、立体异构体、光学及几何异构体(例如对映异构体、非对映异构体、E/Z异构体等)、外消旋体、呈任何期望组合的单独对映异构体的混合物、非对映异构体的混合物、前述形式(若所述形式存在)的混合物,以及其盐,尤其药学上可接受的盐。本发明化合物及盐可呈溶剂合物形式(例如与药学上可接受的溶剂,例如水、乙醇等形成者)或非溶剂合物形式存在。通常,出于本发明的目的,认为例如水合物等溶剂合物形式等效于非溶剂合物形式。

[0148] 盐:术语“药学上可接受的”在本文中用于表示根据普遍认可的医学观点适于与人类和/或动物组织接触使用且不具有或产生任何过度毒性、刺激或免疫反应或导致其他问题或并发症(即,总体上符合可接受的风险/益处比率)的化合物、材料、组合物和/或制剂。

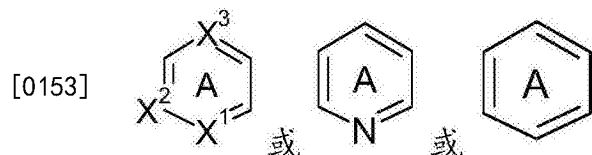
[0149] 术语“药学上可接受的盐”是指所公开化学化合物的衍生物,其中通过添加酸或碱使母体化合物修饰。药学上可接受的盐的实施例包括(并不限于此)涉及碱性官能基(例如胺)的无机或有机酸盐、酸性官能基(例如羧酸)的碱金属或有机盐等。所述盐尤其包括乙酸盐、抗坏血酸盐、苯磺酸盐(苯sulphonate)、苯甲酸盐、苯磺酸盐(besylate)、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物/氢溴酸盐、乙二胺四乙酸钙(Ca-edetate)/依地酸盐(edetate)、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物/盐酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐(edisylate, ethane disulphonate)、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、羟乙酸盐、羟乙酰氨基苯磺酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明(hydrabamine)、羟基马来酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐

(methanesulphonate, mesylate)、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、黏酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、苯乙酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、磺酰胺、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯碱盐、甲苯磺酸盐、三乙碘化物、铵、苄星盐 (benzathine)、氯普鲁卡因 (chloroprocaine)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺及普鲁卡因。可与例如铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌等金属的阳离子形成其他药学上可接受的盐 (亦参见 Pharmaceutical salts, Birge, S.M. 等人, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19)。

[0150] 本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法自携带有碱性或酸性官能基的母体化合物开始制备。通常, 所述盐可通过以下来合成: 使所述化合物的游离酸或碱形式与足量的相应碱或酸于水或例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇、乙腈 (或其混合物) 等有机溶剂中反应。

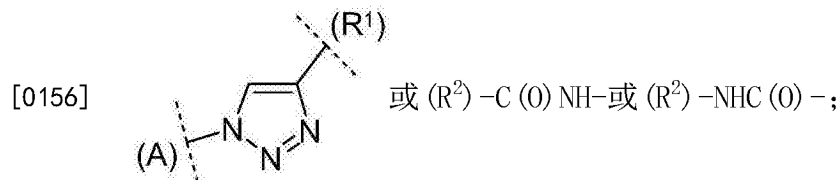
[0151] 除那些上述者以外, 可用于 (例如) 自反应混合物纯化或分离化合物的其他酸的盐 (例如三氟乙酸盐) 亦视为本发明的一部分。

[0152] 在例如以下等代表图中



[0154] 字母A具有环名称的功能, 以使得 (例如) 更容易指示所讨论环至其他环的连接。

[0155] 对于确定所结合的毗邻基团及价至关重要的二价基团而言, 出于清晰的目的, 若需要, 将相应结合偶配体指示于括号中, 如在以下代表图中:



[0157] 基团或取代基通常选自多种具有相应基团名称 (例如Ra、Rb等) 的可选基团/取代基。若在不同分子部分中重复使用此一基团来定义本发明化合物, 则必须始终牢记, 各次使用皆应视为彼此完全独立。

[0158] 出于本发明的目的, 治疗有效量是指能够消除疾病症状或预防或减轻所述症状或延长所治疗患者的存活期的物质的量。

[0159] 缩写列表

[0160] 自以下例示性地说明本发明的原则且不限本发明范围的更详尽实施例将明了本发明的其他特征及优点。

	ACN, CH ₃ CN	乙腈
	Boc	叔丁氧基羰基
	DCM	二氯甲烷
	DIPEA	二异丙基乙胺
	DMAP	二甲基-吡啶-4-基-胺
	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
	DMSO	二甲基亚砷
	EDTA	乙二胺四乙酸
	EtOAc或EA	乙酸乙酯
	FCS	胎牛血清
	h	小时
	HATU	N-[(二甲基氨基)-(1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-亚甲基]-N-甲基脒鎓六氟磷酸盐N-氧化物
	HPLC	高效液相色谱
	KOAc	乙酸钾
	LiHMDS	六甲基二硅烷胺化锂
[0161]	M	摩尔
	Min	分钟
	mL	毫升
	MS	质谱
	N	正常
	NMR	核磁共振
	PE	石油醚
	PPH ₃	三苯基膦
	DIBAL	二异丁基氢化铝
	RP	反相
	Rpm	转速/分钟
	RT或rt	室温
	STAB	三乙酰氧基硼氢化钠
	TBME	叔丁基甲基醚
	TEA	三乙胺
	tert	叔
	TFA	三氟乙酸
	THF	四氢呋喃
	t _r	保留时间[min]
[0162]	TRIS	三(羟甲基)氨基甲烷
	wt%	重量%
	sat.	饱和
	Ar	芳香族

[0163] 概述

[0164] 除非另有说明, 否则所有反应皆为在市售仪器中使用化学实验室通常使用的方法来实施。将对空气和/或水分敏感的起始原料储存于保护性气体下, 且在保护性气体(氮或

氩)下实施相应反应及其操作。

[0165] 根据拜耳斯坦规则(Beilstein rule)使用Autonom软件(拜耳斯坦)对化合物命名。若化合物欲由结构式及其命名法二者来表示,在相互冲突的情形下,则以结构式为准。

[0166] 色谱

[0167] 在由Merck制得的预先制成的位于玻璃上的硅胶60TLC板(带有荧光指示剂F-254)实施薄层色谱。

[0168] 利用Waters制得的管柱(名称:Sunfire C180BD,10 μ m,30 \times 100mm,件号186003971;X-Bridge C180BD,10 μ m,30 \times 100mm,件号186003930)对本发明的实施例化合物实施制备型高压色谱(HPLC)。

[0169] 使用不同的H₂O/ACN(其中将0.2% HCOOH添加至水中(酸性条件))梯度洗脱化合物。对于在碱性条件下的色谱,根据以下配方将水制成碱性:添加5mL碳酸氢铵溶液(158g添加至1L H₂O中)及2ml 32%氨(水溶液),用H₂O补足至1L。

[0170] 利用由Waters及Phenomenex制得的管柱对中间体化合物实施分析型HPLC(反应监测)。分析设备在每一情形下亦具有质量检测器。

[0171] HPLC质谱/UV光谱

[0172] 用于表征本发明的实施例化合物的保留时间/MS-ESI⁺,通过使用由Agilent制得的HPLC-MS仪器(高效液相色谱以及质量检测器)来产生。

[0173] 在进样峰处洗脱的化合物的给定保留时间 $t_{Ret}=0$ 。

[0174] 制备型HPLC-方法

[0175] Prep.HPLC1

[0176] HPLC: 333及334泵

[0177] 管柱: Waters X-Bridge C180BD,10 μ m,30 \times 100mm,件号

[0178] 186003930

[0179] 溶剂: A:10mM NH₄HCO₃水溶液;B:乙腈(HPLC级)

[0180] 检测: UV/Vis-155

[0181] 流速: 50ml/min

[0182] 梯度: 0.00-1.50min:1.5%B

[0183] 1.50-7.50min:变化

[0184] 7.50-9.00min:100%B

[0185] Prep.HPLC2

[0186] HPLC:333及334泵

[0187] 管柱: Waters Sunfire C180BD,10 μ m,30 \times 100mm,件号

[0188] 186003971

[0189] 溶剂: A:H₂O+0.2% HCOOH;B:乙腈(HPLC级)+0.2% HCOOH

[0190] 检测: UV/Vis-155

[0191] 流速: 50ml/min

[0192] 梯度: 0.00-1.50min:1.5%B

[0193] 1.50-7.50min:变化

[0194] 7.50-9.00min:100%B

- [0195] 分析型HPLC-方法
- [0196] LCMSBAS1
- [0197] HPLC: Agilent 1100系列
- [0198] MS: Agilent LC/MSD SL
- [0199] 管柱: Phenomenex Mercury Gemini C18, 3 μ m, 2 \times 20mm, 件
- [0200] 号00M-4439-B0-CE
- [0201] 溶剂: A: 5mM NH₄HCO₃/20mM NH₃水溶液;
- [0202] B: 乙腈 (HPLC级)
- [0203] 检测: MS: 阴离子及阳离子模式
- [0204] 质量范围: 120-900m/z
- [0205] 流速: 1.00ml/min
- [0206] 管柱温度: 40 $^{\circ}$ C
- [0207] 梯度: 0.00-2.50min: 5% \rightarrow 95%B
- [0208] 2.50-2.80min: 95%B
- [0209] 2.81-3.10min: 95% \rightarrow 5%B
- [0210] FECB5
- [0211] HPLC: Agilent 1100/1200系列
- [0212] MS: Agilent LC/MSD SL
- [0213] 管柱: Waters X-Bridge C180BD, 5 μ m, 2.1 \times 50mm
- [0214] 溶剂: A: 5mM NH₄HCO₃/19mM NH₃水溶液;
- [0215] B: 乙腈 (HPLC级)
- [0216] 检测: MS: 阴离子及阳离子模式
- [0217] 质量范围: 105-1200m/z
- [0218] 流速: 1.20ml/min
- [0219] 管柱温度: 35 $^{\circ}$ C
- [0220] 梯度: 0.00-1.25min: 5% \rightarrow 95%B
- [0221] 1.25-2.00min: 95%B
- [0222] 2.00-2.01min: 95% \rightarrow 5%B
- [0223] FECBM3ESI
- [0224] HPLC: Agilent 1100/1200系列
- [0225] MS: Agilent LC/MSD SL
- [0226] 管柱: Waters X-Bridge C180BD, 5 μ m, 2.1 \times 50mm
- [0227] 溶剂: A: 5mM NH₄HCO₃/19mM NH₃水溶液;
- [0228] B: 乙腈 (HPLC级)
- [0229] 检测: MS: 多模式ESI阴离子及阳离子模式
- [0230] 质量范围: 105-1200m/z
- [0231] 流速: 1.20ml/min
- [0232] 管柱温度: 35 $^{\circ}$ C
- [0233] 梯度: 0.00-1.25min: 5% \rightarrow 100%B

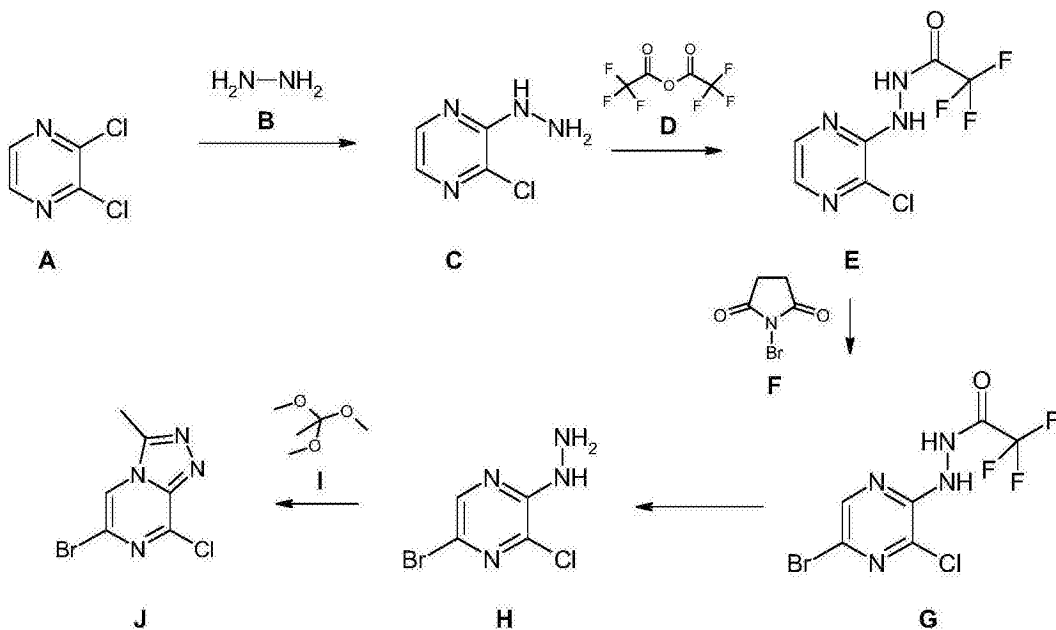
- [0234] 1.25-2.00min:100%B
- [0235] 2.00-2.01min:100%→5%B
- [0236] VAB
- [0237] HPLC: Agilent 1100/1200系列
- [0238] MS: Agilent LC/MSD SL
- [0239] 管柱: Waters X-Bridge BEH C18,2.5 μ m,2.1 \times 30mm XP
- [0240] 溶剂: A:5mM NH₄HCO₃/19mM NH₃水溶液;B:乙腈(HPLC级)
- [0241] 检测: MS:阴离子及阳离子模式
- [0242] 质量范围: 100-1200m/z
- [0243] 流速: 1.40ml/min
- [0244] 管柱温度: 45 $^{\circ}$ C
- [0245] 梯度: 0.00-1.00min:5%→100%B
- [0246] 1.00-1.37min:100%B
- [0247] 1.37-1.40min:100%→5%B
- [0248] FA-8
- [0249] HPLC-MS: Waters-Alliance 2996
- [0250] 管柱: Symmetryshield C18,5 μ M,4.6 \times 250mm
- [0251] 溶剂: A:H₂O+0.1%TFA;B:乙腈(HPLC级)
- [0252] 检测: MS:阴离子及阳离子模式
- [0253] 质量范围: 100-1200m/z
- [0254] 流速: 1.00ml/min
- [0255] 管柱温度: 25 $^{\circ}$ C
- [0256] 梯度: 2.00-8.00min:20%→80%B
- [0257] 8.00-19.00min:80%B
- [0258] 19.00-20.00min:80%→20%B
- [0259] FSUN2
- [0260] HPLC: Agilent 1100/1200系列
- [0261] MS: Agilent LC/MSD SL
- [0262] 管柱: Waters Sunfire C18,5 μ m,2.1 \times 50mm
- [0263] 溶剂: A:H₂O+0.2%甲酸;B:乙腈(HPLC级)
- [0264] 检测: MS:阴离子及阳离子模式
- [0265] 质量范围: 105-1200m/z
- [0266] 流速: 1.20ml/min
- [0267] 管柱温度: 35 $^{\circ}$ C
- [0268] 梯度: 0.0min:5%B
- [0269] 0.0-1.50min:5%→95%B
- [0270] 1.50-2.00min:95%B
- [0271] 2.00-2.01min:95%→5%B
- [0272] 本发明化合物的制备

[0273] 本发明化合物为通过下文阐述的合成方法来制备,其中通式的取代基具有前文给定的含义。所述方法意欲说明本发明,而并不限制本发明的主题及所述实施例所主张化合物的范围。倘若未阐述起始化合物的制备,则其为市售可得,或可以与本文所阐述的已知化合物或方法类似的方式来制备。文献中所阐述物质为根据公开的合成方法来制备。

[0274] 除非另有说明,否则以下反应式的取代基 R^1 至 R^3 如说明书及权利要求书中所定义。

[0275] 关键中间体J自起始原料A的合成说明于反应式1中。

[0276] 反应式1



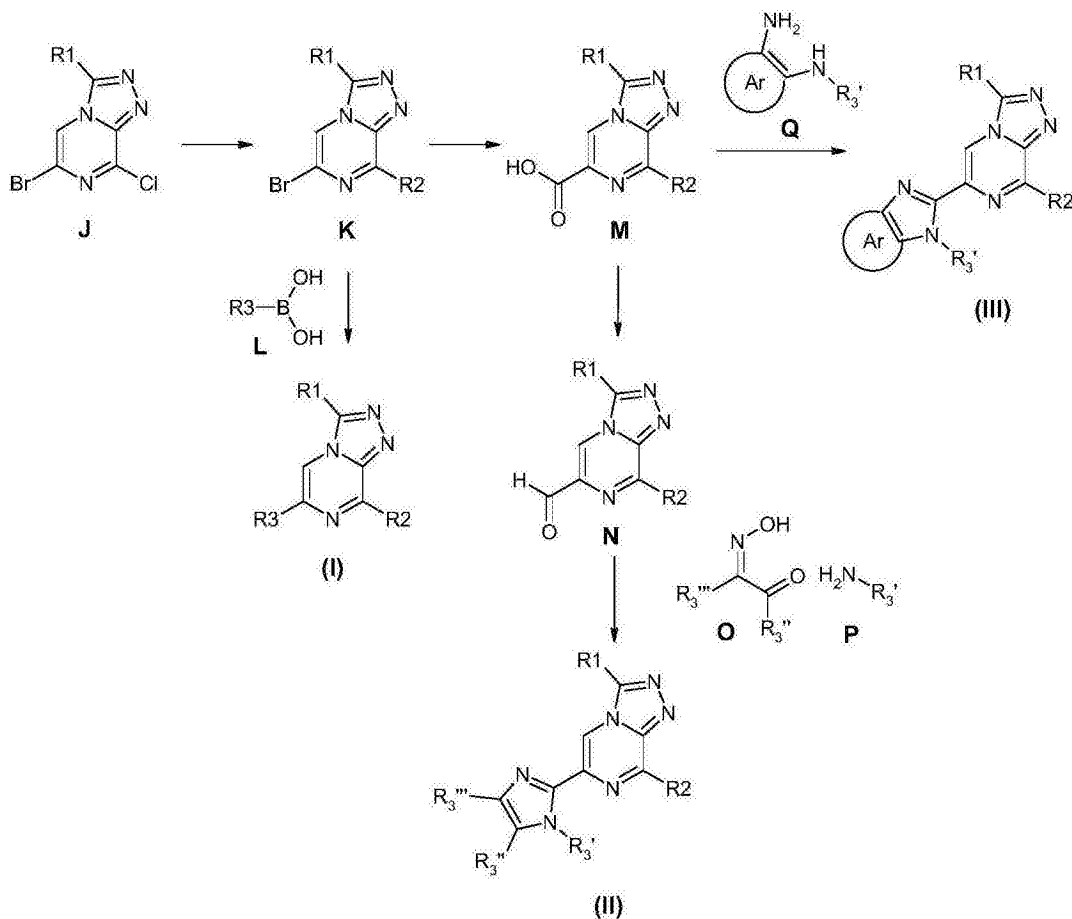
[0277]

[0278] 自A起始,可使用亲核芳香族取代反应来引入肼B,从而产生C。

[0279] 可通过依次应用与D的酰胺化反应及与F的溴化来合成化合物G。在利用原酸酯衍生物I使酰胺与邻近环裂解后,可获得中心中间体J。

[0280] 式I-III的化合物自关键中间体J的合成说明于反应式2中。

[0281] 反应式2



[0282]

[0283] 可经由亲核芳香族取代反应使用相应胺、醇、硫醇或碳亲和剂(例如丙二酸二乙酯)引入残基 R^2 以产生中间体K。

[0284] 自中间体K起始且应用与酸L的铃木反应(Suzuki reaction)合成最终化合物I。

[0285] 中间体M自K使用钯催化的羰基化反应来合成,其为最终化合物II及III的中心中间体。

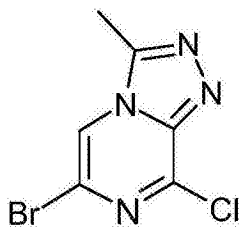
[0286] 使中间体M与芳香族/杂芳香族二胺Q缩合,从而得到最终化合物III。

[0287] M酸的还原及相应醇的再氧化产生中间体N,使该中间体N与肟O及胺P缩合成最终化合物II。

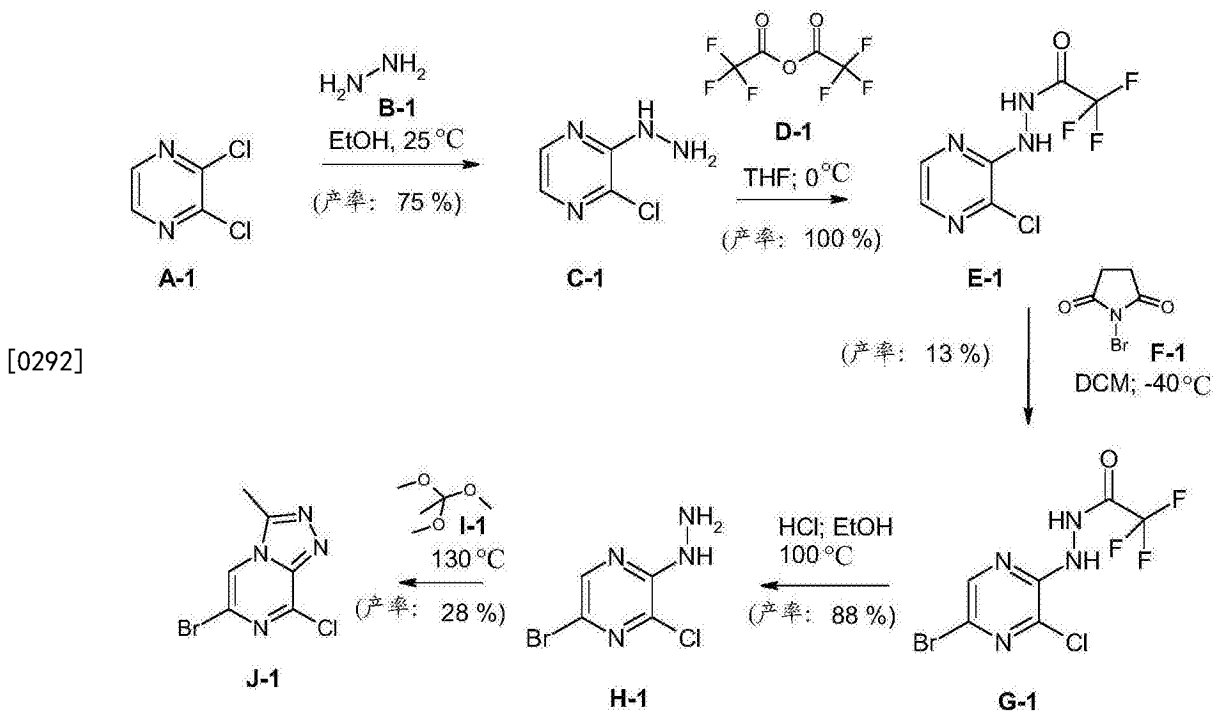
[0288] 中间体J-1的制备

[0289] 6-溴-8-氯-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪J-1

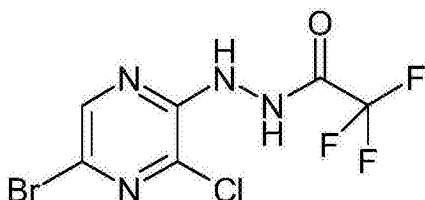
[0290]



[0291] 反应式:



[0302]



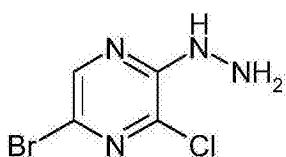
[0303] 将N'-(3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙酰肼E-1 (19.5g; 81.1mmol) 溶解于300ml无水DCM中并冷却至-40℃。然后,添加NBS (18.8g; 105mmol), 并搅拌1小时。用水稀释溶液并用DCM萃取。然后,用快速色谱纯化有机相:CHex/(EtOAc/CH₃COOH=9/1)=80%/20%至70%/30%,在10柱体积内。

[0304] 产率:11% (2.83g; 8.859mmol)

[0305] HPLC-MS: (M-H)⁻=317/319/321; t_{Ret}=1.79min; 方法FSUN2

[0306] 5-溴-3-氯-2-肼基吡啶H-1

[0307]



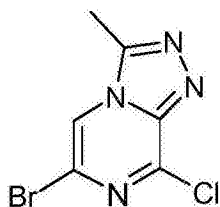
[0308] 将N'-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙酰肼G-1 (1.59g; 4.97mmol) 溶解于30ml EtOH中并用3ml浓HCl处理。将其在100℃下搅拌2小时。使反应混合物冷却,用水稀释,且然后用饱和NaHCO₃溶液将pH调节至8。用EtOAc萃取水相,将有机层经MgSO₄干燥并蒸发至干燥。

[0309] 产率:71% (945mg; 3.51mmol)

[0310] HPLC-MS: (M-H)⁻=221/223/225; t_{Ret}=1.32min; 方法FECB5

[0311] 6-溴-8-氯-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶J-1

[0312]



[0313] 将5-溴-3-氯-2-肼基吡啶H-1 (945mg; 3.51mmol) 溶解于12ml原乙酸三甲酯中,并加热至130℃且保持1小时。用水稀释溶液并用EtOAc萃取。然后,用快速色谱纯化有机相:CHex/EtOAc=70%/30%至55%/45%,在10柱体积内。

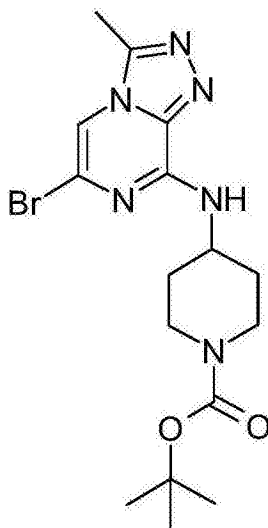
[0314] 产率:71% (824mg; 3.33mmol)

[0315] HPLC-MS: (M+H)⁺=247/249/251; t_{Ret}=1.23min; 方法FECB5

[0316] 中间体K-1的制备

[0317] 4-({6-溴-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基}氨基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0318]



[0319] 将6-溴-8-氯-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪J-1 (3.24g; 13.1mmol)、4-氨基-1-boc-哌啶 (5.24g; 26.2mmol) 及Hünig碱 (2.44ml; 14.4mmol) 溶解于30ml THF中,并在25℃下搅拌16小时。用水稀释反应混合物并用EtOAc萃取。分离有机层,并经MgSO₄干燥,并蒸发至干燥。

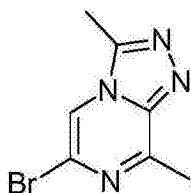
[0320] 产率:98% (6.60g; 12.8mmol)

[0321] HPLC-MS: (M+H)⁺=411/413; t_{Ret}=0.88min; 方法VAB

[0322] 中间体K-3的制备

[0323] 6-溴-3,8-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪K-3

[0324]



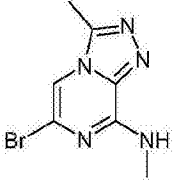
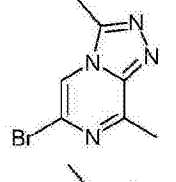
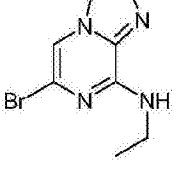
[0325] 将碳酸铯 (7.25g; 22.3mmol) 悬浮于5ml NMP中。向此悬浮液中添加丙二酸二-叔丁基酯 (4.80g; 22.3mmol) 并将所得混合物在25℃下搅拌30min。最后,添加6-溴-8-氯-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪J-1 (1.00g; 4.04mmol), 并将反应混合物在25℃下搅拌18h。用1N HCl水溶液处理反应混合物直至pH值低于5,且然后用DCM萃取。分离有机层,并经MgSO₄干燥,并蒸发至干燥。使用反相色谱(方法prep.HPLC2)纯化粗制中间体。将中间体溶解于5ml DCM及5ml TFA中,并在40℃下搅拌16h。蒸发反应混合物,并使用反相色谱(方法prep.HPLC2)纯化粗制产物。

[0326] 产率:15% (138mg; 0.61mmol)

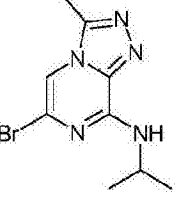
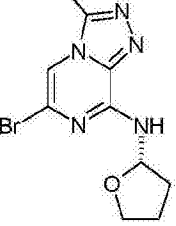
[0327] HPLC-MS: (M+H)⁺=227/229; t_{Ret}=0.47min; 方法VAB

[0328] 根据K-1及K-3的操作,合成中间体K-2。

[0329]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ;	HPLC方法
		t _{Ret.} HPLC [min]	
K-2		M+H=242/244; t _{Ret.} = 0.59	VAB
K-3		M+H=227/229; t _{Ret.} = 0.47	VAB
K-4		M+H=256/258; t _{Ret.} = 0.64	VAB

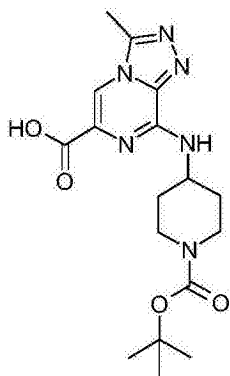
[0330]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ;	HPLC方法
		t _{Ret.} HPLC [min]	
K-5		M+H=270/272; t _{Ret.} = 0.69	VAB
K-6		M+H=298/300;	VAB

[0331] 中间体M-1的制备

[0332] 8-({1-[(叔丁氧基)羰基]哌啶-4-基}氨基)-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酸M-1

[0333]



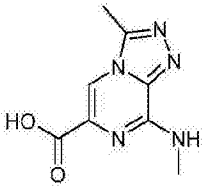
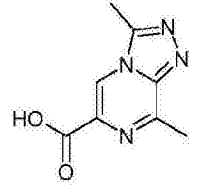
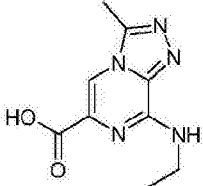
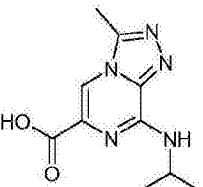
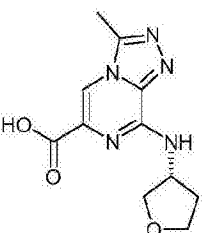
[0334] 将4-({6-溴-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基}氨基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯K-1 (1.85g; 3.59mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物 (310mg, 0.38mmol) 及三乙胺 (910mg; 8.99mmol) 溶解于10ml 甲醇及10ml NMP中。将反应混合物在70℃及2巴CO压力下搅拌3h。用水稀释反应混合物,并用EtOAc萃取。分离有机层,并经MgSO₄干燥,并蒸发至干燥。使用方法prep.HPLC1纯化粗制产物。将此中间体溶解于20ml THF中并用10ml 1N LiOH水溶液处理。在1h后,用水稀释反应混合物并用DCM萃取。分离有机层,并经MgSO₄干燥,并蒸发至干燥。

[0335] 产率:72% (976mg; 2.59mmol)

[0336] HPLC-MS: (M-H)⁻ = 375; t_{Ret} = 0.88min; 方法FECB5

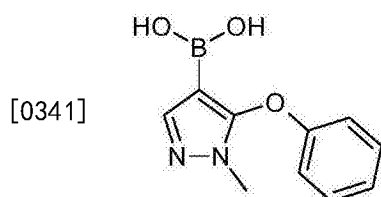
[0337] 根据M-1的操作,合成中间体M-2及M-3。

[0338]

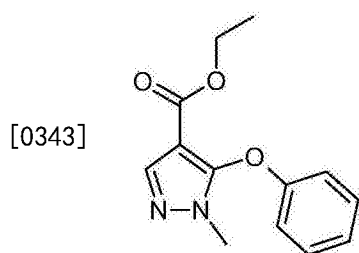
编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC方法
M-2		M+H=208; t _{Ret.} = 0.0	VAB
M-3		M+H=193; t _{Ret.} = 0.0	VAB
M-4		M+H=222; t _{Ret.} = 0.0	VAB
M-5		M+H=236; t _{Ret.} = 0.0	VAB
M-6		M+H=264; t _{Ret.} = 0.0	VAB

[0339] 中间体L-1的制备

[0340] (1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑-4-基)硼酸



[0342] 1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯

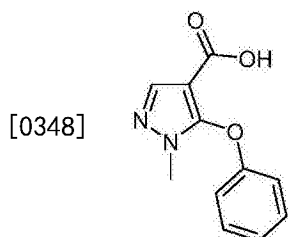


[0344] 将苯酚 (30.3g; 322mmol) 溶解于DMA中, 并逐滴添加K₂CO₃ (88.9g; 643mmol)。将其搅拌10分钟, 然后, 将5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯 (50.0g; 215mmol) 滴加至反应混合物中, 并加热至140℃且保持16小时。添加10% 柠檬酸溶液并用DCM萃取。用碳酸氢钠及盐水洗涤有机层, 然后干燥, 并通过柱色谱纯化。

[0345] 产率: 43% (22.5g; 91.37mmol)

[0346] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 247; t_{Ret} = 3.50min; 方法LCMS FA-8

[0347] 1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑-4-甲酸

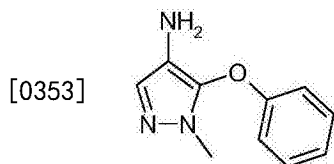


[0349] 将1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯 (22.6g; 91.4mmol) 溶解于THF/MeOH (1/1) 中, 并添加LiOH水溶液 (7.67g; 183mmol)。在环境温度16小时后, 用EtOAc洗涤反应混合物。用1N HCl酸化水层并用EtOAc萃取。干燥有机层并蒸发。

[0350] 产率: 80% (16.0g; 73.3mmol)

[0351] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 219; t_{Ret} = 2.88min; 方法LCMS FA-8

[0352] 1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑-4-基胺

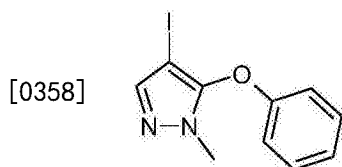


[0354] 在氩气下向1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑-4-甲酸 (16.0g; 73.3mmol)、t-BuOH (51.2g; 691mmol) 于1,4-二噁烷中的搅拌混合物中添加DIPEA (37.4g; 290mmol) 及二苯基磷酰基迭氮化物 (41.6g; 151mmol)。在环境温度10分钟后, 将其加热至110℃并搅拌3小时。蒸发溶剂, 并通过柱色谱纯化粗制物质。将此化合物溶解于DCM中, 并用4M HCl/1,4-二噁烷溶液处理。将其在环境温度搅拌2天。蒸发溶剂并将残余物溶解于水中并用EtOAc洗涤。用NaHCO₃水溶液碱化水层并用EtOAc萃取。干燥有机层并浓缩至干燥。

[0355] 产率: 32% (16.0g; 73.3mmol)

[0356] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 190; t_{Ret} = 2.32min; 方法LCMS FA-8

[0357] 4-碘-1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑

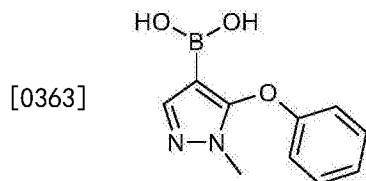


[0359] 将1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑-4-基胺 (4.50g; 23.8mmol) 溶解于H₂SO₄中并冷却至0℃。将NaNO₂ (1.64g; 23.8mmol) 溶解于水中, 并添加至反应混合物中。将其在0℃下搅拌1小时, 然后添加KI (15.8g; 95.1mmol), 同时剧烈搅拌并在30分钟内升温至环境温度。用水将其处理并用饱和NaHCO₃溶液中和。用DCM萃取水层, 干燥并通过柱色谱纯化。

[0360] 产率:38% (2.70g;8.99mmol)

[0361] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 301; t_{Ret} = 3.74min; 方法LCMS FA-8

[0362] (1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑-4-基) 硼酸



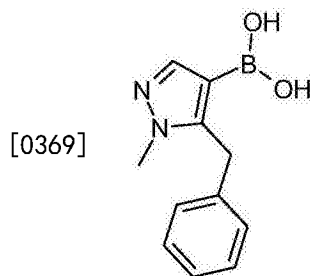
[0364] 将4-碘-1-甲基-5-苯氧基-1H-吡唑 (862mg;2.75mmol) 溶解于15ml无水THF中并冷却至-78℃。然后添加n-BuLi (1.80ml;2.88mmol;1.6mol/l,于己烷中) 及硼酸三异丙基酯 (982.28mg;5.22mmol)。将其搅拌1小时。用1ml水淬灭反应混合物,并通过反相色谱在碱性条件下纯化。

[0365] 产率:67% (400mg;1.84mmol)

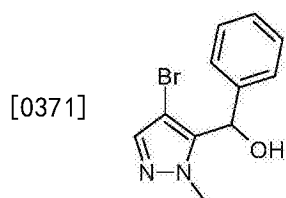
[0366] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 219; t_{Ret} = 1.34min; 方法FECB5

[0367] 中间体L-2的制备

[0368] (5-苄基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 硼酸



[0370] (4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苄基-甲醇

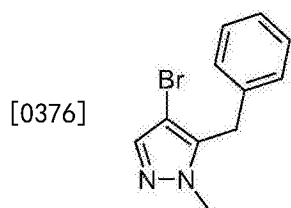


[0372] 将4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-甲醛 (1.00g;5.29mmol) 溶解于5.0ml无水THF中并冷却至-78℃。添加2mol/l (6.61ml;13.2mmol) 苯基氯化镁,并将反应混合物搅拌1小时。将其升温至0℃,并用水小心淬灭,然后用DCM萃取。汇集有机层,经MgSO₄干燥,并通过使用反相色谱在碱性条件下纯化。

[0373] 产率:82% (1.16g;4.35mmol)

[0374] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 267; t_{Ret} = 1.59min; 方法FECBM3ESI

[0375] 5-苄基-4-溴-1-甲基-1H-吡唑



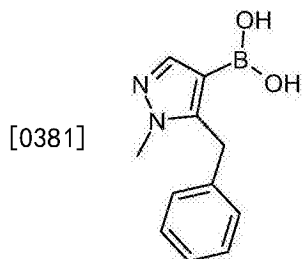
[0377] 用3.0ml TFA及三乙基硅烷 (1.49ml;9.36mmol) 处理 (4-溴-2-甲基-2H-吡唑-3-

基)-苯基-甲醇 (0.50g; 1.87mmol), 并加热至50℃且保持16小时。在酸性条件下经由反相色谱纯化产物。

[0378] 产率: 56% (0.26g; 1.06mmol)

[0379] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 251/253; t_{Ret} = 1.71min; 方法FECBM3ESI

[0380] (5-苄基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 硼酸



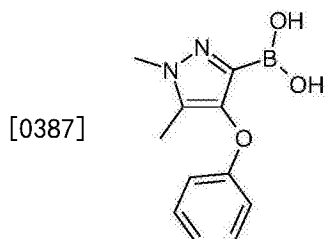
[0382] 将5-苄基-4-溴-1-甲基-1H-吡唑 (0.27g; 1.06mmol) 溶解于5.0ml无水THF中, 并冷却至-78℃。然后, 添加硼酸三异丙基酯 (0.46ml; 2.01mmol) 及n-BuLi (1.6mol/l, 于己烷中; 0.69ml; 1.11mmol)。将其搅拌1小时, 此时形成期望产物。将其升温至25℃并用水淬灭。借助反相色谱通过使用碱性条件将其纯化。

[0383] 产率: 39% (0.08g; 0.41mmol)

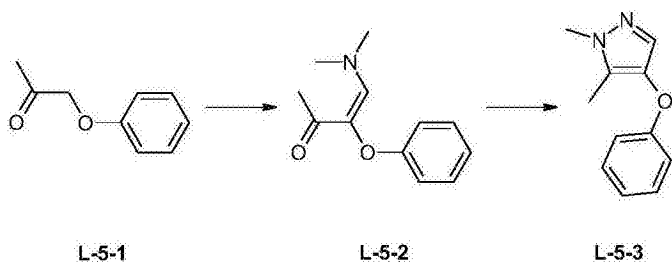
[0384] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 217; t_{Ret} = 1.41min; 方法FECBM3ESI

[0385] 中间体L-5的制备

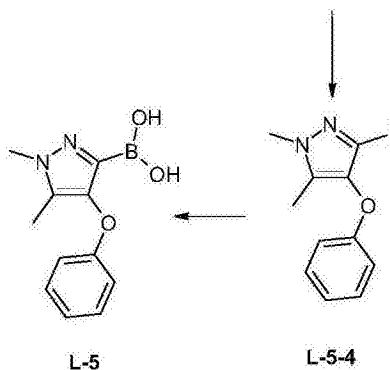
[0386] (5-苄基-1-甲基-1H-吡唑-4-基) 硼酸-L-5



[0388] 反应式:



[0389]

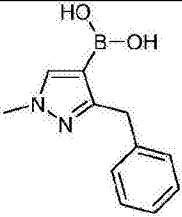
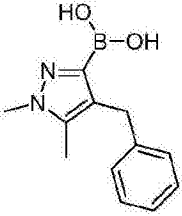


[0390] 根据阐述于Bioorganic&Med.Chem.Letters 18(2) 509-512 2008中的操作合成中间体L-5-4。对于酸L-5的合成,使用针对L-1及L-2所阐述的操作。

[0391] HPLC-MS: $(M+H)^+ = 233$; $t_{Ret} = 0.73\text{min}$; 方法VAB

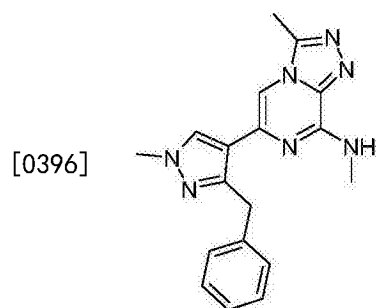
[0392] 根据L-1及L-2的操作,合成中间体L-3及L-4。

[0393]

编号	结构	MS $(M+H)^+$; t_{Ret} HPLC [min]	HPLC-方法
L-3		M+H=217; $t_{Ret} = 0.60$	VAB
L-4		M+H=231; $t_{Ret} = 0.76$	VAB

[0394] 制备式I的化合物的一般方法

[0395] 6-(3-苄基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N,3-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-胺I-1



[0397] 利用THF/NMP=2/1(0.3ml)悬浮中间体G-2(32mg;0.13mmol)、酸L-3(30mg;0.13mmol)、70% Cs_2CO_3 水溶液(0.05ml;0.25mmol)及 $\text{Pd}[\text{P}(\text{t-Bu})_3]_2$ (5mg;0.01mmol),并用氩吹扫。将其在90℃下搅拌1小时。通过在酸性条件下使用反相色谱(方法:prep.HPLC2)来纯化粗制反应混合物。

[0398] 产率:33%(0.02g;0.04mmol)

[0399] HPLC-MS: $(M+H)^+ = 417$; $t_{Ret} = 1.05\text{min}$; 方法LCMSBAS1

[0400] 根据I-1,合成以下实施例。

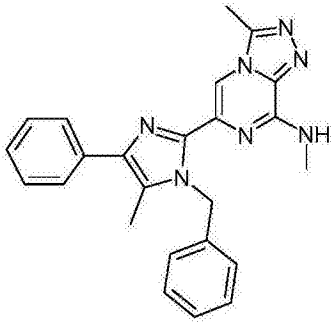
[0401]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
I-1		M+H= 333; t _{Ret.} = 1.06	LCMSBAS1
I-2		M+H= 335; t _{Ret.} = 1.07	LCMSBAS1
I-3		M+H= 321; t _{Ret.} = 1.09	LCMSBAS1
I-4		M+H= 347; t _{Ret.} = 1.11	LCMSBAS1
I-5		M+H= 349; t _{Ret.} = 1.12	LCMSBAS1

[0402] 制备式II的化合物的一般方法

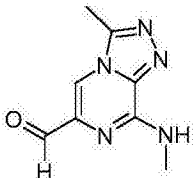
[0403] 6-(1-苄基-5-甲基-4-苯基-1H-咪唑-2-基)-N,3-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-胺II-1

[0404]



[0405] 3-甲基-8-(甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-甲醛

[0406]



[0407] 将3-甲基-8-(甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-甲酸M-2 (300mg; 1.45mmol) 溶解于中2ml THF中,并用1M硼烷-THF复合物(4ml;4.00mmol)处理。将反应混合物在50℃下搅拌16h。然后,将反应混合物冷却至0℃,并添加1N HCl水溶液直至pH值小于7。

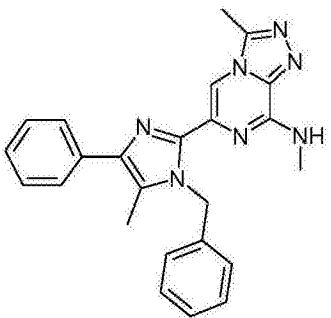
[0408] 用DCM将其稀释,分离有机层并经MgSO₄干燥。通过使用反相色谱(方法: prep.HPLC1)纯化粗制产物。将此中间体悬浮于20ml氯仿中,并用二氧化锰(350mg; 4.07mmol)处理。将反应混合物在50℃下搅拌4天。然后,过滤出固体物质,并蒸发溶剂。

[0409] 产率:16% (44mg;0.23mmol)

[0410] HPLC-MS: (M+H)⁺=192; t_{Ret}=0.52min;方法FECB5

[0411] 6-(1-苄基-5-甲基-4-苄基-1H-咪唑-2-基)-N,3-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-胺II-1

[0412]



[0413] 将3-甲基-8-甲基氨基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-甲醛(34mg;0.18mmol)、苄基胺(20μl;0.18mmol)及1-羟基亚氨基-1-苄基-丙-2-酮(32mg;0.18mmol)溶解于0.6ml乙酸中,在120℃下搅拌2h。用水处理反应混合物并用DCM萃取。将有机层经MgSO₄干燥并蒸发至干燥。

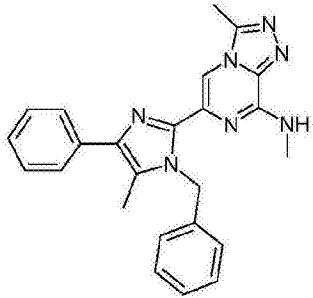
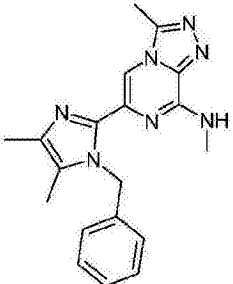
[0414] 将粗制中间体溶解于20ml THF中并用Ra-Ni处理。将反应混合物在25℃及4巴氢气氛下搅拌2天。过滤出固体物质,并使用反相色谱(方法:prep.HPLC1)纯化粗制产物。

[0415] 产率:33% (25mg;0.06mmol)

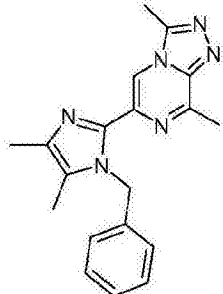
[0416] HPLC-MS: (M+H)⁺=410; t_{Ret}=1.17min;方法LCMSBAS1

[0417] 根据II-1,合成以下实施例。

[0418]

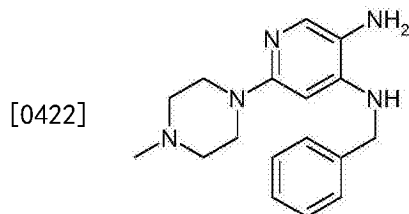
编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
II-1		M+H= 410; t _{Ret.} = 1.17	LCMSBAS1
II-2		M+H= 348; t _{Ret.} = 1.09	LCMSBAS1

[0419]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC-方法
II-3		M+H= 333; t _{Ret.} = 1.11	LCMSBAS1

[0420] 中间体Q-6的制备

[0421] N-4-苄基-6-(4-甲基-咪唑-1-基)-吡啶-3,4-二胺Q-6



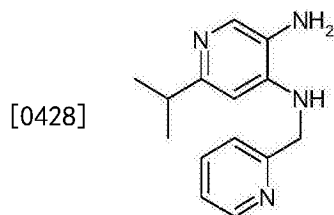
[0423] 将2,4-二氯-5-硝基-吡啶 (250mg; 1.29mmol)、苄基胺 (153μl; 1.42mmol) 及DIPEA (314μl; 1.94mmol) 悬浮于1ml NMP中,并在25℃搅拌1h。向此悬浮液中添加1-甲基哌嗪 (159 μl; 1.43mmol),并将所得混合物在50℃搅拌16h。使用反相色谱 (prep. HPLC) 纯化粗制中间体。将此中间体溶解于30ml THF中,并添加钯碳。将反应混合物在25℃及4巴氢压力下搅拌3h。过滤出固体物质并蒸发溶剂。

[0424] 产率:48% (184mg;0.62mmol)

[0425] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 298; t_{Ret} = 0.68min; 方法VAB

[0426] 中间体Q-29的制备

[0427] 6-(丙-2-基)-4-N-(吡啶-2-基甲基)吡啶-3,4-二胺



[0429] 将2,4-二氯-5-硝基-吡啶 (500mg; 2.46mmol)、吡啶-2-基-甲基胺 (260μl; 2.49mmol) 及三乙胺 (400μl; 2.82mmol) 悬浮于1ml NMP中,并在25℃搅拌1h。用水稀释反应混合物,并过滤出沉淀物,用水及甲醇洗并干燥。

[0430] 产率:87% (566mg;2.14mmol)

[0431] 用1,2-二甲氧基乙烷/水=3/1 (10ml) 悬浮此中间体 (125mg,0.47mmol)、2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷 (200μl; 1.06mmol)、Cs₂CO₃ (300mg; 0.90mmol) 及Pd DPPF (30mg;0.04mmol),并用氩吹扫。将其在95℃搅拌1小时。在碱性条件下使用反相色谱(方法:prep.HPLC1)纯化粗制反应混合物。

[0432] 产率:43% (55mg;0.20mmol)

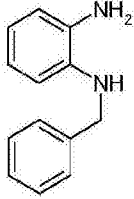
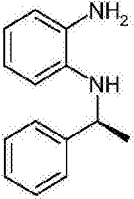
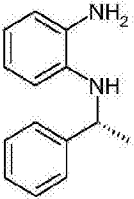
[0433] 将此中间体 (40mg,0.15mmol) 溶解于10ml 甲醇中,并添加钯碳。将反应混合物在25℃及4巴氢压力下搅拌3h。过滤出固体物质并蒸发溶剂。

[0434] 产率:95% (35mg;0.14mmol)

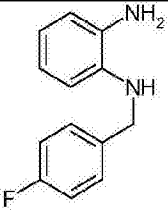
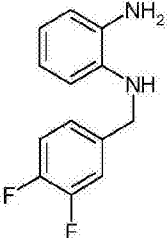
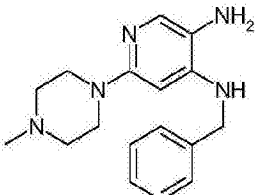
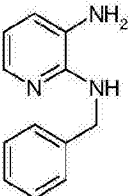
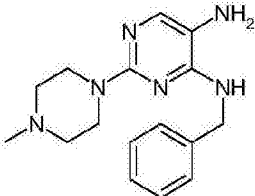
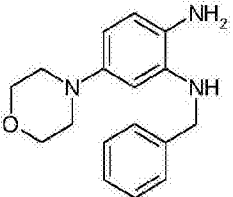
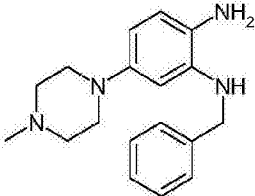
[0435] HPLC-MS: (M+H)⁺ = 242; t_{Ret} = 0.68min; 方法VAB

[0436] 根据Q-6及Q-29的操作,合成中间体Q-1-Q-39。

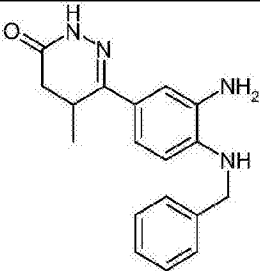
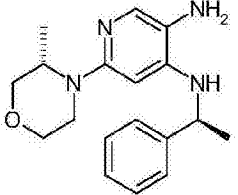
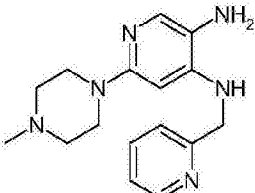
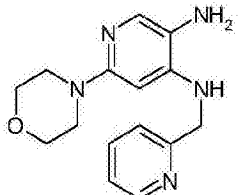
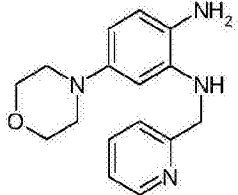
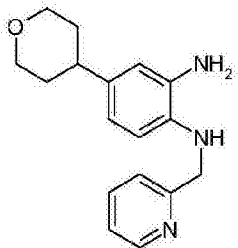
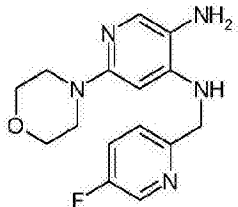
[0437]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ;	HPLC方法
		t _{Ret.} HPLC [min]	
Q-1		市售	
Q-2		M+H=213; t _{Ret.} = 1.96	FECB5
Q-3		M+H=213; t _{Ret.} = 1.96	FECB5

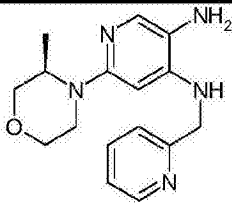
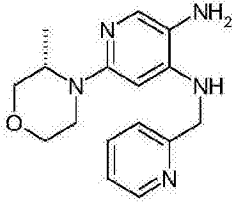
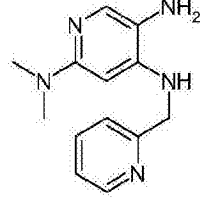
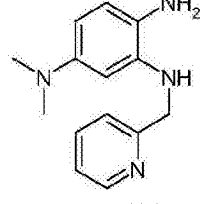
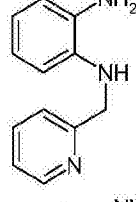
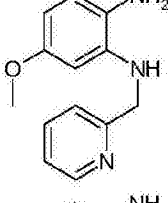
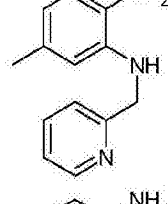
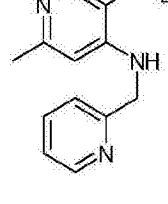
[0438]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC方法
Q-4		M+H=217; t _{Ret.} = 0.87	VAB
Q-5		M+H=235; t _{Ret.} = 0.89	VAB
Q-6		M+H=298; t _{Ret.} = 0.68	VAB
Q-7		M+H=200; t _{Ret.} = 0.69	VAB
Q-8		M+H=299; t _{Ret.} = 0.71	VAB
Q-9		M+H=284; t _{Ret.} = 0.76	VAB
Q-10		M+H=297; t _{Ret.} = 1.54	FECB5

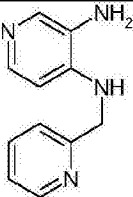
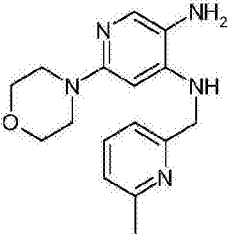
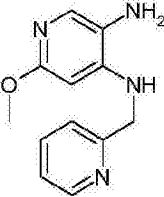
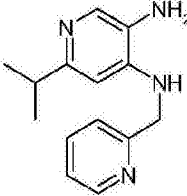
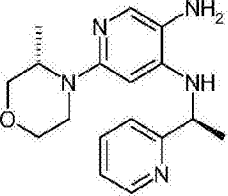
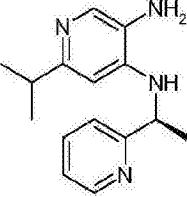
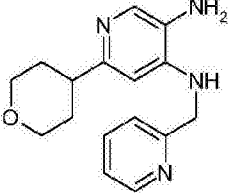
[0439]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ;	HPLC方法
		t _{Ret.} HPLC [min]	
Q-11		M+H=309; t _{Ret.} = 1.63	FECB5
Q-12		M+H=313; t _{Ret.} = 0.80	VAB
Q-13		M+H=299; t _{Ret.} = 1.30	FECB5
Q-14		M+H=286; t _{Ret.} = 0.56	VAB
Q-15		M+H=285; t _{Ret.} = 0.78	VAB
Q-16		M+H=284; t _{Ret.} = 0.72	VAB
Q-17		M+H=304; t _{Ret.} = 0.63	VAB

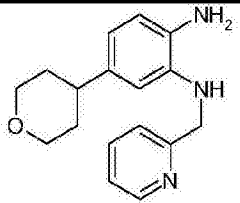
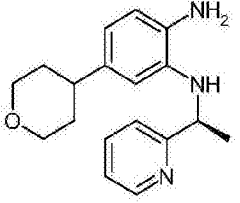
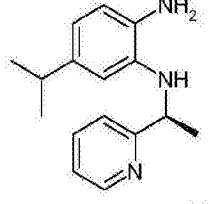
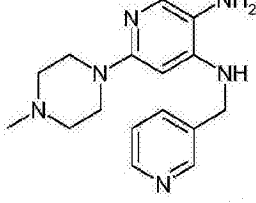
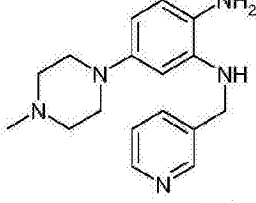
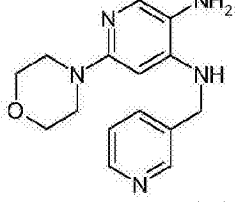
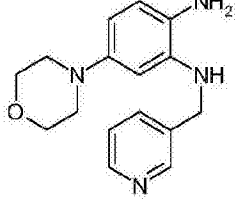
[0440]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ;	HPLC方法
		t _{Ret.} HPLC [min]	
Q-18		M+H=300; t _{Ret.} = 0.66	VAB
Q-19		M+H=300; t _{Ret.} = 0.66	VAB
Q-20		M+H=244; t _{Ret.} = 0.59	VAB
Q-21		M+H=243; t _{Ret.} = 0.77	VAB
Q-22		M+H=200; t _{Ret.} = 0.70	VAB
Q-23		M+H=230; t _{Ret.} = 1.44	FECB5
Q-24		M+H=214; t _{Ret.} = 0.76	VAB
Q-25		M+H=215; t _{Ret.} = 0.20	VAB

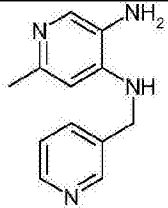
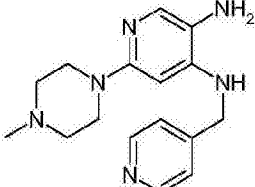
[0441]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ;	HPLC方法
		t _{Ret.} HPLC [min]	
Q-26		M+H=201; t _{Ret.} = 0.52	VAB
Q-27		M+H=300; t _{Ret.} = 0.63	VAB
Q-28		M+H=231; t _{Ret.} = 0.62	VAB
Q-29		M+H=243; t _{Ret.} = 0.68	VAB
Q-30		M+H=314; t _{Ret.} = 1.40	FECB5
Q-31		M+H=257; t _{Ret.} = 0.72	VAB
Q-32		M+H=285; t _{Ret.} = 0.54	VAB

[0442]

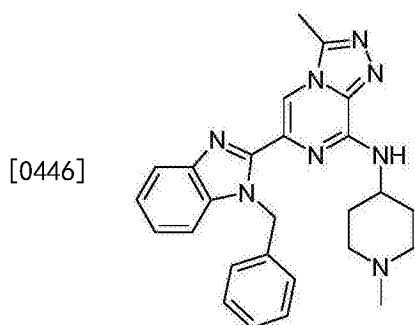
编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC方法
Q-33		M+H=284; t _{Ret.} = 0.73	VAB
Q-34		M+H=298; t _{Ret.} = 0.76	VAB
Q-35		M+H=256; t _{Ret.} = 0.89	VAB
Q-36		M+H=299; t _{Ret.} = 1.26	FECSB5
Q-37		M+H=298; t _{Ret.} = 0.57	VAB
Q-36		M+H=286; t _{Ret.} = 0.54	VAB
Q-37		M+H=285; t _{Ret.} = 0.59	VAB

[0443]

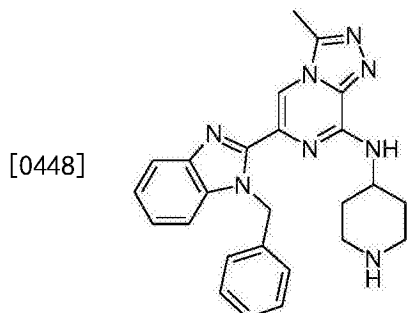
编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC方法
Q-38		M+H=215; t _{Ret.} = 1.24	FECB5
Q-39		M+H=299; t _{Ret.} = 0.55	VAB

[0444] 制备式III的化合物的一般方法

[0445] N-[6-(1-苄基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-1-甲基哌啶-4-胺III-1



[0447] N-[6-(1-苄基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]哌啶-4-胺



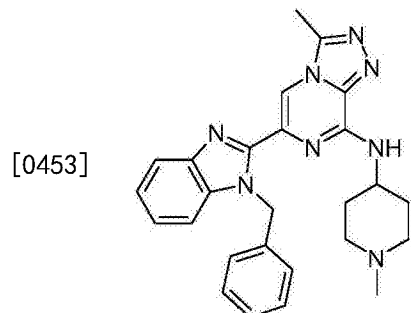
[0449] 将8-({1-[(叔丁氧基)羰基]哌啶-4-基}氨基)-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-甲酸M-1 (238mg; 0.63mmol)、Hünig碱 (306μl; 1.89mmol) 及HATU (264mg; 0.69mmol) 溶解于2ml DMF中。将反应混合物搅拌10min, 然后, 添加N-苄基-1,2-二氨基苯Q-1 (138mg; 0.69mmol), 并将所得混合物在25℃下再搅拌1h。用水及DCM稀释反应混合物。分离有机层, 并经MgSO₄干燥, 并蒸发溶剂。将粗制中间体溶解于4ml乙酸中, 并在100℃下搅拌3h。然后, 用NaHCO₃水溶液中和反应混合物且用DCM萃取。将粗制中间体溶解于10ml DCM及10ml TFA中, 并在25℃下搅拌1h。然后, 用NaHCO₃水溶液中和反应混合物且用DCM萃取。分离有机层,

并经MgSO₄干燥,并蒸发溶剂。使用反相色谱(方法:prep.HPLC1)纯化粗制产物。

[0450] 产率:33%(93mg;0.21mmol)

[0451] HPLC-MS: (M+H)⁺=439; t_{Ret}=0.77min; 方法VAB

[0452] N-[6-(1-苄基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]-1-甲基哌啶-4-胺



[0454] 将N-[6-(1-苄基-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]哌啶-4-胺(93mg;0.21mmol)溶解于300μl THF中,用DIPEA(62μl;0.29mmol)及甲醛(62μl;0.83mmol)处理。向此反应混合物中添加STAB(62mg;0.29mmol),并将反应混合物搅拌2小时。通过反相色谱(方法:prep.HPLC1)纯化粗制反应混合物。

[0455] 产率:60%(58mg;0.13mmol)

[0456] HPLC-MS: (M+H)⁺=453; t_{Ret}=1.19min; 方法LCMSBAS1

[0457] 根据III-1,合成以下实施例。

[0458]

[0459]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC方法
III-1		M+H= 453; t _{Ret.} = 1.19	LCMSBAS1
III-2	手性 	M+H= 511; t _{Ret.} = 1.23	LCMSBAS1
III-3	手性 	M+H= 511; t _{Ret.} = 1.23	LCMSBAS1
III-4		M+H= 497; t _{Ret.} = 1.19	LCMSBAS1
III-5		M+H= 515; t _{Ret.} = 1.2	LCMSBAS1

[0460]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC方法
III-6		M+H= 533; t _{Ret.} = 1.22	LCMSBAS1
III-7		M+H= 370; t _{Ret.} = 1.14	LCMSBAS1
III-8		M+H= 469; t _{Ret.} = 1.01	LCMSBAS1
III-9		M+H= 454; t _{Ret.} = 1.03	LCMSBAS1
III-10		M+H= 371; t _{Ret.} = 1.03	LCMSBAS1

[0461]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC方法
III-11		M+H= 470; t _{Ret.} = 1.08	LCMSBASI
III-12		M+H= 582; t _{Ret.} = 1.1	LCMSBASI
III-13		M+H= 468; t _{Ret.} = 1.06	LCMSBASI
III-14		M+H= 455; t _{Ret.} = 1.07	LCMSBASI
III-15		M+H= 607; t _{Ret.} = 1.04	LCMSBASI

[0462]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC方法
III-16		M+H= 480; t _{Ret.} = 1.01	LCMSBAS1
III-17		M+H= 483; t _{Ret.} = 0.77	VAB
III-18		M+H= 497; t _{Ret.} = 0.82	VAB
III-19		M+H= 512; t _{Ret.} = 1.23	LCMSBAS1
III-20		M+H= 470; t _{Ret.} = 0.84	LCMSBAS1

[0463]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC方法
III-21		M+H= 469; t _{Ret.} = 0.88	LCMSBAS1
III-22		M+H= 457; t _{Ret.} = 0.84	LCMSBAS1
III-23		M+H= 456; t _{Ret.} = 0.88	LCMSBAS1
III-24		M+H= 513; t _{Ret.} = 0.86	LCMSBAS1
III-25		M+H= 455; t _{Ret.} = 0.99	LCMSBAS1

[0464]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC方法
III-26		M+H= 484; t _{Ret.} = 0.99	LCMSBAS1
III-27		M+H= 485; t _{Ret.} = 0.95	LCMSBAS1
III-28		M+H= 503; t _{Ret.} = 1.02	LCMSBAS1
III-29		M+H= 499; t _{Ret.} = 1.01	LCMSBAS1
III-30		M+H= 499; t _{Ret.} = 1.01	LCMSBAS1

[0465]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC方法
III-31		M+H= 443; t _{Ret.} = 1.02	LCMSBAS1
III-32		M+H= 442; t _{Ret.} = 1.10	LCMSBAS1
III-33		M+H= 399; t _{Ret.} = 1.06	LCMSBAS1
III-34		M+H= 429; t _{Ret.} = 1.06	LCMSBAS1
III-35		M+H= 413; t _{Ret.} = 1.13	LCMSBAS1
III-36		M+H= 414; t _{Ret.} = 0.92	LCMSBAS1

[0466]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC方法
III-37		M+H= 400; t _{Ret.} = 0.87	LCMSBAS1
III-38		M+H= 499; t _{Ret.} = 1.02	LCMSBAS1
III-39		M+H= 430; t _{Ret.} = 0.99	LCMSBAS1
III-40		M+H= 442; t _{Ret.} = 1.08	LCMSBAS1
III-41		M+H= 513; t _{Ret.} = 1.09	LCMSBAS1

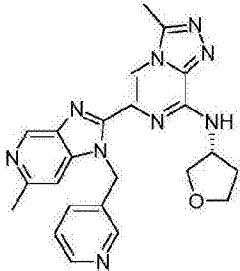
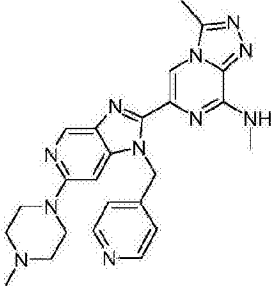
[0467]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC方法
III-42		M+H= 456; t _{Ret.} = 1.17	LCMSBAS1
III-43		M+H= 484; t _{Ret.} = 0.97	LCMSBAS1
III-44		M+H= 483; t _{Ret.} = 1.10	LCMSBAS1
III-45		M+H= 497; t _{Ret.} = 1.16	LCMSBAS1
III-46		M+H= 455; t _{Ret.} = 1.35	LCMSBAS1

[0468]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC方法
III-47		M+H= 470; t _{Ret.} = 0.81	LCMSBAS1
III-48		M+H= 469; t _{Ret.} = 0.85	LCMSBAS1
III-49		M+H= 457; t _{Ret.} = 0.81	LCMSBAS1
III-50		M+H= 456; t _{Ret.} = 0.86	LCMSBAS1
III-51		M+H= 513; t _{Ret.} = 0.82	LCMSBAS1

[0469]

编号	结构	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [min]	HPLC方法
III-52		M+H= 442; t _{Ret.} = 0.77	LCMSBAS1
III-53		M+H= 470; t _{Ret.} = 0.81	LCMSBAS1

[0470] 生物学方法

[0471] BRD4-H₄四乙酰化肽抑制AlphaScreen

[0472] 此分析用来确定所述化合物是否抑制BRD4的第一 (BRD4-BD1) 或第二 (BRD4-BD2) 溴结构域与四乙酰化组蛋白H₄肽间的相互作用。

[0473] 在白色OptiPlate-384 (PerkinElmer) 中将化合物自DMSO中的10mM原液 (100μM起始浓度) 以1:5连续稀释于分析缓冲液中。在分析缓冲液 (50mM HEPES pH=7.4; 25mM NaCl; 0.05%吐温20 (Tween20); 0.1%牛血清白蛋白 (BSA); 10mM二硫苏糖醇 (DTT)) 中制备由15nM GST-BRD4-BD1蛋白质 (aa44-168) 或150nM GST-BRD4-BD2 (aa333-460) 及15nM生物素化乙酰基-组蛋白H₄ (Lys5, 8, 12, 16) 肽组成的混合物。将6μl混合物添加至化合物稀释液中。随后, 添加来自PerkinElmer的6μl预混合AlphaLISA谷胱甘肽受体珠粒及AlphaScreen链霉亲和素 (Streptavidin) 供体珠粒 (于分析缓冲液中, 各自浓度为10μg/ml), 并将试样在RT下在黑暗中培育30min (振摇300rpm)。然后, 在PerkinElmer Envision HTS多标记阅读器中使用来自PerkinElmer的AlphaScreen方案测量信号。

[0474] 每一板皆含有阴性对照, 其中除去生物素化乙酰基-组蛋白H₄肽及GST-BRD4-BD1或GST-BRD4-BD2且经分析缓冲液替代。当使用GraphPad Prism软件来计算时, 输入阴性对照值作为低基值。此外, 用吸量管吸取阳性对照 (探针分子JQ1+蛋白质/肽混合物)。使用GraphPad Prism3.03软件 (或其更新) 确定IC₅₀值。

[0475] 表: 上文所例示本发明化合物的IC₅₀的汇总

[0476]

实施例 编号	BRD4-BD1 IC ₅₀ [nM]	实施例 编号	BRD4-BD1 IC ₅₀ [nM]	实施例 编号	BRD4-BD1 IC ₅₀ [nM]
I-1	61	III-1	7	III-28	1
I-2	41	III-2	41	III-29	9
I-3	41	III-3	49	III-30	9
I-4	18	III-4	8	III-31	13
I-5	8	III-5	9	III-32	7
II-1	4	III-6	9	III-33	20
II-2	15	III-7	22	III-34	45
II-3	31	III-8	9	III-35	15
		III-9	14	III-36	28
		III-10	18	III-37	14
		III-11	9	III-38	17
		III-12	7	III-39	126
		III-13	9	III-40	18
		III-14	10	III-41	74
		III-15	3	III-42	66
		III-16	5	III-43	34
		III-17	17	III-44	32
		III-18	26	III-45	69
		III-19	38	III-46	243
		III-20	13	III-47	12
		III-21	8	III-48	8
		III-22	3	III-49	4
		III-23	3	III-50	5
		III-24	20	III-51	13
		III-25	11	III-52	31
		III-26	5	III-53	12
		III-27	10		

[0477] 基于本发明的通式(1)的化合物的生物性质,所述化合物、其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、所述的混合物及所有上文所提及形式的盐皆适于治疗特征在于病毒感染、炎性疾病及细胞增殖异常的疾病(例如癌症)。

[0478] 例如,可用本发明化合物治疗以下癌症(并不限于此):脑肿瘤,例如听神经瘤、星形细胞瘤(例如毛状星形细胞瘤、原纤维性星形细胞瘤、原浆性星形细胞瘤、肥胖型星形细胞瘤、未分化星形细胞瘤及神经胶质胚细胞瘤)、脑淋巴瘤、脑转移、垂体肿瘤(例如促乳素瘤、产生HGH(人类生长激素)的肿瘤及产生ACTH(促肾上腺皮质激素)的肿瘤)、颅咽管瘤、神经管胚细胞瘤、脑脊髓膜瘤及寡树突神经胶细胞瘤;神经肿瘤(赘瘤),例如植物神经系统肿瘤(例如交感神经胚细胞瘤、神经节瘤、副神经节瘤(亲铬细胞瘤、嗜铬细胞瘤)及颈动脉球肿瘤)、外周神经系统的肿瘤(例如截肢性神经瘤、神经纤维瘤、神经鞘瘤(neurinoma)(神经鞘瘤(neurilemmoma)、许旺氏细胞瘤(Schwannoma))及恶性许旺氏细胞瘤)以及中枢神经系统肿瘤(例如脑肿瘤及骨髓肿瘤);肠癌,例如直肠癌、结肠癌、结肠直肠癌、肛门癌、大肠癌、小肠肿瘤及十二指肠肿瘤;眼睑肿瘤,例如基底细胞瘤(basaloma)或基底细胞癌(basal cell carcinoma);胰腺癌(pancreatic cancer或carcinoma of the pancreas);膀胱癌(bladder cancer或carcinoma of the bladder);肺癌(支气管癌),例如小细胞支气管癌(燕麦状细胞癌)及非小细胞支气管癌(NSCLC),例如扁平上皮癌、腺癌及大细胞支气管癌;

乳腺癌,例如乳房癌(例如浸润性乳管癌)、胶体癌、小叶浸润性癌、管状癌、腺囊肿癌及乳头状癌;非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)(NHL),例如伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、低度恶性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)及蕈样霉菌病;子宫癌或子宫内膜癌或子宫体癌;CUP综合征(原发部位不明癌);卵巢癌(ovarian cancer或ovarian carcinoma),例如黏液性癌、子宫内膜癌或浆液性癌;胆囊癌;胆管癌,例如克拉特斯金肿瘤(Klatskintumour);睾丸癌,例如精原细胞瘤及非精原细胞瘤;淋巴瘤(淋巴肉瘤),例如恶性淋巴瘤、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)(例如慢性淋巴管白血病)、白血病网状内皮增殖病、免疫细胞瘤、浆细胞瘤(多发性骨髓瘤)、免疫胚细胞瘤、伯基特氏淋巴瘤、T-区蕈样霉菌病、大细胞未分化淋巴胚细胞瘤及淋巴胚细胞瘤;喉癌,例如声带肿瘤、声门上肿瘤、声门肿瘤及声门下喉部肿瘤;骨癌,例如骨软骨瘤、软骨瘤、软骨胚细胞瘤、软骨黏液样纤维瘤、骨瘤、骨样骨瘤、骨胚细胞瘤、嗜酸性球性肉芽肿、巨细胞肿瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、网状肉瘤、浆细胞瘤、纤维性发育不全、青少年骨囊肿及动脉瘤骨囊肿;头颈肿瘤,例如位于唇、舌、口底、口腔、牙龈、颚、唾液腺、咽、鼻腔、鼻窦、喉及中耳的肿瘤;肝癌,例如肝细胞癌(liver cell carcinoma或hepatocellular carcinoma, HCC);白血病,例如急性白血病(例如急性淋巴性/淋巴胚细胞性白血病(ALL)、急性骨髓样白血病(AML));慢性白血病,例如慢性淋巴性白血病(CLL)、慢性骨髓样白血病(CML);胃癌(stomach cancer或gastric carcinoma),例如乳头状腺癌、管状腺癌及黏液腺癌、戒指状细胞癌、腺鳞状癌、小细胞癌及未分化癌;黑色素瘤,例如浅表扩散性黑色素瘤、结节性黑色素瘤、恶性雀斑样痣黑色素瘤及肢端雀斑性黑色素瘤;肾癌,例如肾细胞癌或肾上腺瘤或格拉维茨氏肿瘤(Grawitz's tumour);食管癌(oesophageal cancer或carcinoma of the oesophagus);阴茎癌;前列腺癌;喉癌(throat cancer)或咽癌(carcinomas of the pharynx),例如鼻咽癌、口咽癌及下咽癌;视网膜胚细胞瘤;例如阴道癌(vaginal cancer或vaginal carcinoma);扁平上皮癌、腺癌、原位性癌、恶性黑色素瘤及肉瘤;甲状腺癌,例如乳头状癌、滤泡癌及甲状腺髓质癌,以及未分化癌;脊髓瘤、皮肤的表皮样癌及扁平上皮癌;胸腺瘤、尿道癌及外阴癌。

[0479] 可用本发明化合物治疗的优选癌症为血液恶性肿瘤,包括(但不限于)AML、MM;以及实体瘤,包括(但不限于)肺癌、肝癌、结肠癌、脑癌、甲状腺癌、胰脏癌、乳腺癌、卵巢癌及前列腺癌。

[0480] 所述新颖化合物任选亦可与放射疗法或其他“目前最优选技术”化合物(例如,细胞抑制或细胞毒性物质、细胞增殖抑制剂、抗血管生成物质、类固醇或抗体)组合用于预防、短期或长期治疗上述疾病。

[0481] 通式(I)化合物可单独使用或与本发明其他活性物质组合使用,任选亦可与其他药物活性物质组合使用。

[0482] 可与本发明化合物组合给予的化学治疗剂包括(并不限于此):激素、激素类似物及抗激素(例如,他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、氟维司群(fulvestrant)、乙酸甲-130-地孕酮(megestrol acetate)、氟利坦(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、胺鲁米特(aminoglutethimide)、乙酸环丙孕酮(cyproterone acetate)、非那雄胺(finasteride)、乙酸布舍瑞林(buserelin acetate)、氟氢可的松(fludrocortisone)、氟甲睾酮(flouxymesterone)、甲羟孕酮

(medroxyprogesterone)、奥曲肽(octreotide)、芳香酶抑制剂(例如,阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)、利阿唑(liarozole)、伏氯唑(vorozole)、依西美坦(exemestane)、阿他美坦(atamestane))、LHRH激动剂及拮抗剂(例如,乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、柳培林(luprolide))、生长因子抑制剂(生长因子例如“血小板衍生生长因子”及“肝细胞生长因子”,抑制剂例如“生长因子”抗体、“生长因子受体”抗体及酪氨酸激酶抑制剂,例如西妥昔单抗(cetuximab)、吉非替尼(gefitinib)、伊马替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)及曲司佐单抗(trastuzumab));抗代谢药物(例如,抗叶酸剂(antifolate),例如胺甲蝶呤(methotrexate)、雷替曲塞(raltitrexed);嘧啶类似物,例如5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、卡培他滨(capecitabine)及吉西他滨(gemcitabine);嘌呤及腺苷类似物,例如巯嘌呤(mercaptapurine)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、克拉屈滨(cladribine)及喷司他丁(pentostatin)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟达拉滨(fludarabine));抗肿瘤抗生素(例如,蒽环类抗生素(anthracyclin),例如多柔比星(doxorubicin)、柔红霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)及伊达比星(idarubicin)、丝裂霉素-C(mitomycin-C)、博来霉素(bleomycin)、放线菌素D(dactinomycin)、普卡霉素(plicamycin)、链脲霉素(streptozocin));铂衍生物(例如,顺铂、奥沙利铂(oxaliplatin)、卡铂(carboplatin));烷化剂(例如,雌莫司汀(estramustin)、双氯乙基甲胺(meclorothamine)、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)、达卡巴嗪(dacarbazine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、异环磷酰胺(ifosfamide)、替莫唑胺(temozolomide)、亚硝基脲(nitrosourea),例如亚硝基脲氮芥(carmustin)及洛莫司汀(lomustin)、噻替哌(thiotepa));抗有丝分裂剂(例如,长春花生物碱(Vinca alkaloid),例如长春碱(vinblastine)、长春地辛(vindesine)、长春瑞滨(vinorelbine)及长春新碱(vincristine);及紫杉烷(taxane),例如紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel));拓扑异构酶抑制剂(例如,表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin),例如依托泊苷(etoposide)及凡毕复(etopophos)、替尼泊苷(teniposide)、安吡啶(amsacrin)、拓扑替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、米托蒽醌(mitoxantron))以及多种化学治疗剂,例如胺磷汀(amifostin)、阿那格雷(anagrelid)、氯膦酸盐(clodronat)、非尔司亭(filgrastin)、干扰素 α 、亚叶酸钙(leucovorin)、利妥昔单抗(rituximab)、丙卡巴肼(procarbazine)、左旋四咪唑(levamisole)、美司钠(mesna)、米托坦(mitotane)、胺羟二磷酸二钠(pamidronate)及卟菲尔钠(porfimer)。

[0483] 其他可能的组合配偶体为2-氯脱氧腺苷、2-氟脱氧胞苷、2-甲氧基雌二醇、2C4、3-丙胺酰基-半胱胺二硫化物(3-alethine)、131-I-TM-601、3CPA、7-乙基-10-羟基喜树碱、16-氮杂-埃博霉素B(16-azaepothiloneB)、A 105972、A 204197、阿地白介素(aldesleukin)、阿利维A酸(alitretinoin)、六甲蜜胺(altretamine)、阿伏西地(alvocidib)、胺萘非特(amonafide)、蒽吡唑(anthrapyrazole)、AG-2037、AP-5280、阿帕齐醌(apaziquone)、阿坡胺(apomine)、阿拉糖(aranose)、阿加来必(arglabin)、阿佐昔芬(arzoxifene)、阿他美坦、阿曲生坦(atrasentan)、奥瑞他汀PE(auristatin PE)、AVLB、AZ10992、ABX-EGF、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244、ARRY-704/AZD-8330、AS-703026、氮胞苷(azacytidine)、氮杂埃博霉素B、阿佐萘非特(azonafide)、BAY-43-9006、BBR-3464、BBR-3576、贝伐珠单抗(bevacizumab)、二柠檬酸比立考达(biricodar dicitrate)、BCX-

1777、注射用盐酸博来霉素 (bleocin)、BLP-25、BMS-184476、BMS-247550、BMS-188797、BMS-275291、BNP-1350、BNP-7787、BIBW 2992 (阿法替尼 (afatinib))、BIBF 1120 (Vargatef™)、博来霉素酸 (bleomycinic acid)、博来霉素A、博来霉素B、苔藓抑素-1 (bryostatin-1)、硼替佐米 (bortezomib)、布塔利星 (brostallicin)、白消安、CA-4前药、CA-4、CapCell、骨化三醇 (calcitriol)、卡奈替尼 (canertinib)、苾佛胺 (canfosfamide)、卡培他滨、羧基邻苯二甲酸合铂 (carboxyphthalatoplatin)、CCI-779、CEP-701、CEP-751、CBT-1、头孢克肟 (cefixime)、高三尖杉酯碱 (ceflatonin)、头孢曲松 (ceftriaxone)、塞来昔布 (celecoxib)、西莫白介素 (celmoleukin)、西马多丁 (cemadotin)、CH4987655/RO-4987655、氯烯雌醚 (chlorotrianisene)、西仑吉肽 (cilengitide)、环孢素 (ciclosporin)、CD11、CDC-394、CKD-602、克罗拉滨 (clofarabin)、秋水仙碱 (colchicin)、考布他汀A4 (combretastatin A4)、CHS-828、CLL-Thera、CMT-3、克利特非辛52 (cryptophycin 52)、CTP-37、CP-461、CV-247、氰基吗啉多柔比星、阿糖胞苷、D 24851、地西他滨 (decitabine)、脱氧代比星 (deoxorubicin)、脱氧比星 (deoxyrubicin)、脱氧柯福霉素 (deoxycoformycin)、缩酚酸肽 (depsipeptide)、脱氧埃博霉素B、地塞米松 (dexamethasone)、右雷佐生 (dexrazoxanet)、乙底酚 (diethyl stilbestrol)、氟替康 (diflomotecan)、3,4-二羟基苯氧脲酸 (didox)、DMDC、多拉司他汀10 (dolastatin 10)、多拉达唑 (doranidazole)、E7010、E-6201、依达曲沙 (edatrexat)、依多曲肽 (edotretotide)、乙法昔罗 (efaproxiral)、依氟鸟氨酸 (eflornithine)、EKB-569、EKB-509、依沙芦星 (elsamitrucin)、埃博霉素B、依帕珠单抗 (epratuzumab)、ER-86526、埃罗替尼 (erlotinib)、ET-18-OCH₃、乙炔基胞苷、乙炔基雌二醇、依沙替康 (exatecan)、甲磺酸依沙替康、依西美坦 (exemestane)、依昔舒林 (exisulind)、芬维A胺 (fenretinide)、氟尿苷 (floxuridine)、叶酸、FOLFOLX、FOLFIRI、福美坦 (formestane)、加柔比星 (galarubicin)、麦芽酚镓 (gallium maltolate)、吉非替尼、吉妥珠单抗 (gemtuzumab)、吉马替康 (gimatecan)、葡磷酰胺 (glufosfamide)、GCS-100、G17DT免疫原、GMK、GPX-100、GSK-5126766、GSK-1120212、GW2016、格拉司琼 (granisetron)、六甲蜜胺、组织胺、高三尖杉酯碱、透明质酸、羟基脲、己酸羟孕酮、伊班膦酸盐 (ibandronate)、替伊莫单抗 (ibritumomab)、依达曲沙 (edatrexate)、己二烯雌酚 (dienestrol)、IDN-5109、IMC-1C11、易木诺 (immunol)、吡地磺胺 (indisulam)、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、白介素-2、洛那法尼 (ionafarnib)、异丙铂 (iproplatin)、伊罗夫文 (irofulven)、异高软海绵素-B (isohomohalichondrin-B)、异黄酮 (isoflavone)、异维A酸 (isotretinoin)、易莎平 (ixabepilone)、JRX-2、JSF-154、J-107088、共轭雌激素、卡哈利得F (kahalid F)、酮康唑 (ketoconazole)、KW-2170、洛铂 (lobaplatin)、来氟米特 (leflunomide)、来格司亭 (lenograstim)、亮脯利特 (leuprolide)、亮丙瑞林 (leuporelin)、来昔帕泛 (lexidronam)、LGD-1550、利奈唑胺 (linezolid)、得克萨菲淋钬 (lutetium texaphyrin)、洛美曲索 (lometrexol)、洛美曲索 (losoxantrone)、LU 223651、勒托替康 (lurtotecan)、马磷酰胺 (mafosfamide)、马立马司他 (marimastat)、氮芥、甲睾酮 (methyltestosterone)、甲泼尼龙 (methylprednisolone)、MEN-10755、MDX-H210、MDX-447、MGV、米喹妥林 (midostaurin)、米诺膦酸 (minodronic acid)、丝裂霉素 (mitomycin)、米伏布尔 (mivobulin)、MK-2206、MLN518、莫特沙芬钬 (motexafingadolium)、MS-209、MS-275、MX6、奈立膦酸

(neridronate)、新伐司他(neovastat)、尼美舒利(nimesulide)、硝酸甘油(硝基glycerin)、诺拉曲塞(nolatrexed)、诺瑞林(norelin)、N-乙酰基半胱氨酸、06-苄基鸟嘌呤、奥美拉唑(omeprazole)、维特斯朋(oncophage)、奥密铂(ormiplatin)、奥他赛(ortataxel)、吡咯蒽醌(oxantrazole)、雌二醇(oestrogen)、帕土匹龙(patupilone)、培非司亭(pegfilgrastim)、PCK-3145、培非司亭、PBI-1402、PEG-紫杉醇、PEP-005、P-04、PKC412、P54、PI-88、培利替尼(pelitinib)、培美曲塞(pemetrexed)、培瑞克斯(pentrix)、哌立福辛(perifosine)、紫苏子醇(perillyl alcohol)、PG-TXL、PG2、PLX-4032/R0-5185426、PT-100、吡铂(picoplatin)、新戊酰氧甲基丁酸(pivaloyloxymethylbutyrate)、匹杉琼(pixantrone)、脱氢雌马酚0(phenoxodiol 0)、PKI166、普来曲塞(plevitrexed)、普利霉素(plicamycin)、3,7,11,15-四甲基-2,4,6,10,14-十六碳五烯酸(polyprenic acid)、泊非霉素(porfiromycin)、泼尼松(prednisone)、泼尼松龙(prednisolone)、二盐酸氨荼非特(quinamed)、奎奴普丁(quinupristin)、RAF-265、雷莫司琼(ramosetron)、豹蛙酶(ranpirnase)、RDEA-119/BAY 869766、蝴蝶霉素(rebeccamycin)类似物、瑞威密得(revimid)、RG-7167、根霉素(rhizoxin)、rhu-MAb、利塞膦酸盐(risedronate)、利妥昔单抗、罗非昔布(rofecoxib)、Ro-31-7453、R0-5126766、RPR 109881A、盐酸佐柔比星(rubidazon)、卢比替康(rubitecan)、R-氟比洛芬(R-flurbiprofen)、S-9788、萨巴比星(sabarubicin)、SAHA、沙格司亭(sargramostim)、沙铂(satraplatin)、SB 408075、SU5416、SU6668、SDX-101、司莫司汀(semustin)、西奥骨化醇(seocalcitol)、SM-11355、SN-38、SN-4071、SR-27897、SR-31747、SRL-172、索拉非尼(sorafenib)、螺铂(spiroplatin)、角鲨胺(squalamine)、环庚烷异羟肟酸(suberanylhydroxamic acid)、舒尼替尼(sutent)、T 900607、T 138067、TAS-103、泰克地那林(tacedinaline)、他拉泊芬(talaporfin)、他立喹达(tariquitar)、泰素帝(taxotere)、二十二碳六烯酸-紫杉醇(taxoprexin)、他扎罗汀(tazarotene)、替加氟(tegafur)、帝盟多(temozolamide)、替米利芬(tesmilifene)、睾酮(testosterone)、丙酸睾酮、替米利芬、四铂(tetraplatin)、河豚毒素(tetrodotoxin)、替扎他滨(tezacitabine)、沙立度胺(thalidomide)、色拉卢克(theralux)、吡柔比星(therarubicin)、西米他辛(thymectacin)、噻唑羧胺核苷(tiazofurin)、替吡法尼(tipifarnib)、替拉扎明(tirapaz胺)、托拉地新(tocladesine)、拓优得(tomodex)、拓若莫芬(toremofin)、曲贝替定(trabectedin)、反式MID-107、反式视黄酸(transretinic acid)、贺癌平冻晶注射剂(trazutumab)、维A酸(tretinoin)、三乙酰尿苷、3-氨基吡啶-2-甲醛硫代缩氨基脲(triapine)、三甲曲沙(trimetrexate)、TLK-286、TXD 258、优若西丁(urocidin)、戊柔比星(valrubicin)、瓦他拉尼(vatalanib)、长春新碱、长春氟宁(vinflunine)、维鲁利秦(virulizin)、WX-UK1、维克替比(vectibix)、伏拉塞替(Volasertib) (或其他Polo样激酶抑制剂)、希罗达(xeloda)、XELOX、XL-281、XL-518/R-7420、YM-511、YM-598、ZD-4190、ZD-6474、ZD-4054、ZD-0473、ZD-6126、ZD-9331、ZDI839、唑来膦酸(zoledronat)及唑喹达(zosuquidar)。

[0484] 适宜制剂包括(例如)片剂、胶囊、栓剂、溶液(尤其注射(皮下注射、静脉注射、肌肉注射)及输注用溶液)、酞剂、乳液或可分散粉剂。药物活性化合物的含量应在组合物作为整体的0.1重量%至90重量%、优选地0.5重量%至50重量%范围内,即该量足以达成下文所指定的剂量范围。若需要,每天可分若干次给予指定剂量。

[0485] 适宜片剂可通过(例如)将活性物质与已知赋形剂混合来获得,所述赋形剂为(例如)惰性稀释剂,例如碳酸钙、磷酸钙或乳糖;崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;黏结剂,例如淀粉或明胶;润滑剂,例如硬脂酸镁或滑石;和/或延迟释放剂,例如羧甲基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素或聚乙酸乙烯酯。片剂亦可包含若干层。

[0486] 因此,包衣片剂可通过用通常用于片剂涂层的物质(例如可力酮(collidone)或虫胶、阿拉伯胶(gum arabic)、滑石、二氧化钛或糖)涂覆以与片剂类似的方式产生的核心而制备。为达成延迟释放或防止不兼容性,核心亦可由许多层组成。类似地,片剂涂层可由多层组成以达成延迟释放,其中可使用上述用于片剂的赋形剂。

[0487] 含有本发明活性物质或其组合的糖浆或酞剂可另外含有甜味剂(例如糖精、赛克拉美(cyclamate)、甘油或糖)及增味剂(例如调味剂,例如香草醛或柑橘萃取物)。其亦可含有悬浮液佐剂或增稠剂(例如羧甲基纤维素钠)、湿润剂(例如脂肪醇与环氧乙烷的缩合产物)或防腐剂(例如对羟基苯甲酸酯)。

[0488] 注射及输注用溶液为按常规方式制备,例如添加等渗剂、防腐剂(例如对羟基苯甲酸酯)或稳定剂(例如乙二胺四乙酸的碱金属盐),任选使用乳化剂和/或分散剂,同时(例如)若使用水作为稀释剂,则可任选使用有机溶剂作为溶合剂或溶解助剂,并转移至注射小瓶或安瓿或输注瓶中。

[0489] 含有一或多种活性物质或活性物质组合的胶囊可通过(例如)将所述活性物质与惰性载剂(例如乳糖或山梨糖醇)混合并将其装入明胶胶囊中来制备。

[0490] 适宜栓剂可通过(例如)与出于此目的提供的载剂(例如中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物)混合来制备。

[0491] 可使用的赋形剂包括(例如)水;药学上可接受的有机溶剂,例如石蜡(例如石油馏分)、植物油(例如花生油或芝麻油)、单官能或多官能醇(例如乙醇或甘油);载剂,例如天然矿物粉末(例如高岭土(kaolin)、黏土、滑石、白垩)、合成矿物粉末(例如高分散硅酸及硅酸盐)、糖(例如蔗糖、乳糖及葡萄糖)、乳化剂(例如木质素、亚硫酸盐废液、甲基纤维素、淀粉及聚乙烯吡咯烷酮)及润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石、硬脂酸及月桂基硫酸钠)。

[0492] 所述制剂为通过常规方法给予,优选地通过口服或透皮途径、最优选地通过口服途径给予。对于口服给予而言,片剂除上述载剂以外当然还可含有例如柠檬酸钠、碳酸钙及磷酸二钙等添加剂以及例如淀粉(优选马铃薯淀粉)、明胶及例如此类等各种添加剂。此外,同时例如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠及滑石等润滑剂可用于制片工艺。在水性悬浮液的情形下,除上述赋形剂以外所述活性物质亦可与各种增味剂或着色剂组合。

[0493] 对于肠胃外使用而言,可使用活性物质与适宜液体载剂的溶液。

[0494] 然而,依据体重、给予途径、个体对药物的反应、其制剂的性质及药物给予时间或间隔而定,有时可能需要偏离指定量。因此,在一些情形下,可能使用低于上述最低剂量的量即已足够,而在其他情形下可能不得不超出上限。当大量给予时,可适当地将其分成许多较小剂量在一天中不同时间给予。

[0495] 下文的制剂实施例阐释本发明,而不限制其范围:

[0496] 药物制剂的实施例

A)	片剂	每片
	式(I)的活性物质	100 mg
	乳糖	140 mg
[0497]	玉米淀粉	240 mg
	聚乙烯吡咯烷酮	15 mg
	硬脂酸镁	5 mg
		500 mg

[0498] 将精细研磨的活性物质、乳糖及部分玉米淀粉混合在一起。使混合物过筛,然后用聚乙烯吡咯烷酮的水溶液将其润湿,捏合,湿法制粒并干燥。筛分颗粒、剩余玉米淀粉及硬脂酸镁并将其混合在一起。压制混合物以产生具有适宜形状及大小的片剂。

B)	片剂	每片
[0499]	式(I)的活性物质	80 mg
	乳糖	55 mg
	玉米淀粉	190 mg
	微晶纤维素	35 mg
	聚乙烯吡咯烷酮	15 mg
[0500]	羧甲基淀粉钠	23 mg
	硬脂酸镁	2 mg
		400 mg

[0501] 将精细研磨的活性物质、部分玉米淀粉、乳糖、微晶纤维素及聚乙烯吡咯烷酮混合在一起,将混合物过筛并与剩余玉米淀粉及水一起处理以形成颗粒,对颗粒进行干燥并过筛。添加羧甲基淀粉钠及硬脂酸镁并加以混合,并压制混合物以形成具有适宜大小的片剂。

[0502] C) 安瓿溶液

[0503] 式(I)的活性物质 50mg

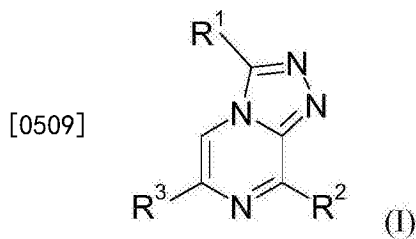
[0504] 氯化钠 50mg

[0505] 注射用水 5mL

[0506] 将活性物质溶解于水中,其pH为水自身的pH或任选为pH 5.5至6.5,并添加氯化钠使其具有等渗性。将所获得的溶液滤除致热源,并在无菌条件下将滤液转移至安瓿中,然后将其灭菌并通过融化密封。所述安瓿含有5mg、25mg及50mg活性物质。

[0507] 本发明还涉及以下方面:

[0508] 项1.式(I)的化合物,



[0510] 其中，

[0511] R^1 为-C₁₋₃烷基或-C₁₋₃卤烷基；

[0512] R^2 选自-NHR⁴、-C₁₋₅烷基、-C₁₋₅卤烷基、卤素及-S-C₁₋₃烷基；

[0513] R^3 为5至12元杂芳基，该基团经-X-R¹⁰取代且任选进一步经一或多个独立地选自R⁹的基团取代；

[0514] R^4 选自-C₁₋₅烷基及5至12元杂环烷基，该杂环烷基可任选经一或多个独立地选自R⁵的基团取代；

[0515] R^5 选自-C₁₋₅烷基、-C₁₋₅卤烷基及-C₁₋₃亚烷基-O-C₁₋₃烷基；

[0516] R^9 选自-C₁₋₅烷基、-O-C₁₋₅烷基、-N(C₁₋₅烷基)₂、卤素、-C₁₋₃亚烷基-O-C₁₋₃烷基、-C₁₋₅亚烷基-N(-C₁₋₅烷基、-C₁₋₅烷基)、5至12元杂环烷基，其中该杂环烷基可任选经一或多个独立地选自=O、-C₁₋₃烷基的基团取代，或

[0517] R^9 选自-C₆₋₁₀芳基及5至12元杂芳基，其中所述芳基及杂芳基可任选且独立地经一或多个选自卤素、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃卤烷基、-O-C₁₋₃卤烷基、-N(C₁₋₅烷基、C₁₋₅烷基)及-NHC₁₋₅烷基的基团取代；

[0518] X为-C₁₋₃亚烷基-或-O-；

[0519] R^{10} 为-C₆₋₁₀芳基或5至12元杂芳基，所述基团各可任选经一或多个选自卤素、-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃卤烷基、-O-C₁₋₃卤烷基的基团取代；

[0520] 其中所述式(I)的化合物可任选以盐形式存在。

[0521] 项2.如项1的化合物，其中 R^1 为-CH₃。

[0522] 项3.如项1或2的化合物，其中 R^2 为-NHR⁴，且 R^4 为5至6元杂环烷基，任选如项1中所定义经取代。

[0523] 项4.如项3的化合物，其中 R^4 为四氢呋喃或哌啶，其中该哌啶经一个选自-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃及-(CH₂)₂-OCH₃的基团取代。

[0524] 项5.如项1或2中任一项的化合物，其中 R^2 为-NHR⁴，且 R^4 为-C₁₋₃烷基。

[0525] 项6.如项5的化合物，其中 R^2 为-NHR⁴，且 R^4 为-CH₃或-CH(CH₃)₂。

[0526] 项7.如项1或2中任一项的化合物，其中 R^2 为-C₁₋₃烷基。

[0527] 项8.如项1-7中任一项的化合物，其中 R^3 为经-X-R¹⁰取代且任选进一步经一或多个独立地选自R⁹的基团取代的5至9元杂芳基，其中R⁹、X及R¹⁰如项1中所定义。

[0528] 项9.如项1-8中任一项的化合物，其中-X-R¹⁰选自-CH₂-苯基、-CH(CH₃)-苯基、-CH₂-吡啶基、-CH(CH₃)-吡啶基、-O-苯基，所述苯基或吡啶基各任选经-F或-CH₃取代。

[0529] 项10.如项9的化合物，其中-X-R¹⁰选自-CH₂-苯基、-CH₂-吡啶基、-CH(CH₃)-苯基、-CH(CH₃)-吡啶基，所述吡啶基或苯基各任选经-F或-CH₃取代。

[0530] 项11.如项8的化合物，其中 R^3 选自吡唑基、咪唑、苯并咪唑基、咪唑并吡啶及咪唑并嘧啶，且 R^3 经-X-R¹⁰取代，且 R^3 任选进一步经一或多个独立地选自R⁹的基团取代，其中R⁹、X

及R¹⁰如项1中所定义。

[0531] 项12. 如项1-11中任一项的化合物, 其中R⁹独立地选自-C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-N(C₁₋₃烷基)₂、苯基及6元杂环烷基, 该杂环烷基可任选经一或多个独立地选自=O及-C₁₋₃烷基的基团取代。

[0532] 项13. 如项11的化合物, 其中R³为经-CH₂-苯基或-CH₂-吡啶基、-CH(CH₃)-吡啶基取代且任选进一步经-C₁₋₃烷基或5至12元杂环烷基取代的咪唑并吡啶或苯并咪唑, 其中该杂环烷基可任选经一或多个独立地选自-C₁₋₃烷基的基团取代。

[0533] 项14. 如项13的化合物, 其中R³为经-CH₂-苯基、-CH(CH₃)-吡啶基或-CH₂-吡啶基及经-CH(CH₃)₂或吗啉基或哌嗪基取代的咪唑并吡啶或苯并咪唑, 其中该吗啉基或哌嗪基任选经一或多个选自-C₁₋₃烷基的基团取代。

[0534] 项15. 如项1的化合物, 其选自

[0535]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
I-1		I-2	
I-3		I-4	

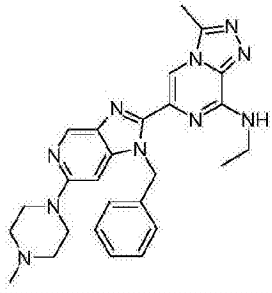
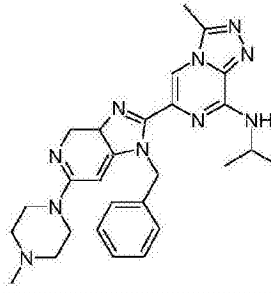
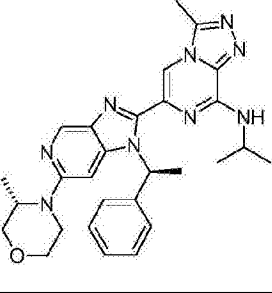
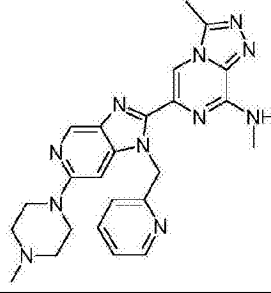
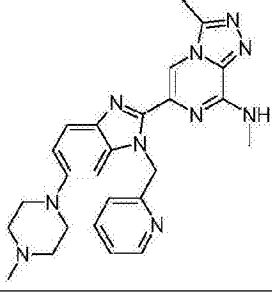
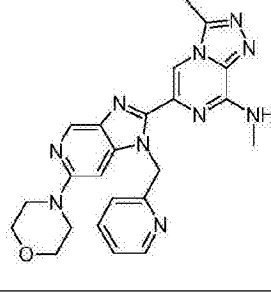
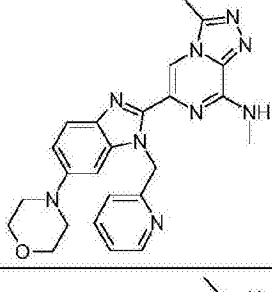
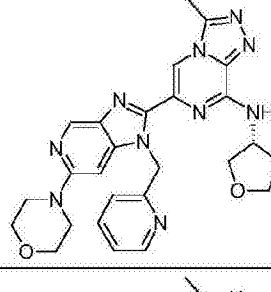
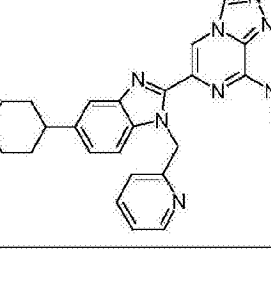
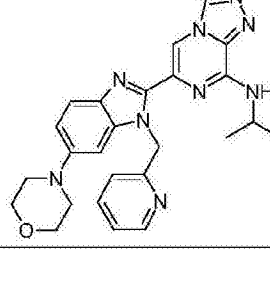
[0536]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
I-5		II-1	
II-2		II-3	
III-1		III-2	手性
III-3	手性 	III-4	
III-5		III-6	

[0537]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
III-7		III-8	
III-9		III-10	
III-11		III-12	
III-13		III-14	
III-15		III-16	

[0538]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
III-17		III-18	
III-19		III-20	
III-21		III-22	
III-23		III-24	
III-25		III-26	

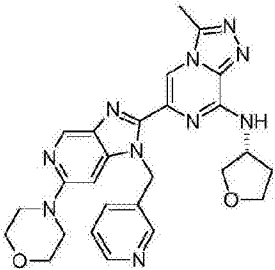
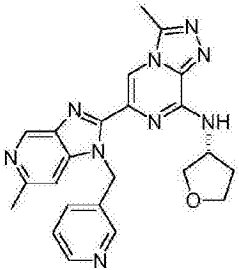
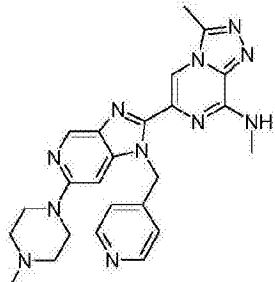
[0539]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
III-27		III-28	
III-29		III-30	
III-31		III-32	
III-33		III-34	
III-35		III-36	
III-37		III-38	

[0540]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
III-39		III-40	
III-41		III-42	
III-43		III-44	
III-45		III-46	
III-47		III-48	
III-49		III-50	

[0541]

实施例编号	结构	实施例编号	结构
III-51		III-52	
III-53			

[0542] 其中该化合物可任选以盐形式存在。

[0543] 项16. 如项1至15中任一项的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗 and/或预防癌症。

[0544] 项17. 一种药物制剂,其包含一或多种如项1至15中任一项的通式(I)的化合物作为活性物质,任选与常规赋形剂和/或载剂组合。

[0545] 项18. 一种药物制剂,其包含如项1至15中任一项的通式(I)的化合物或其一种药学上可接受的盐,及至少一种不同于式(I)的其他细胞生长抑制或细胞毒性活性物质。

[0546] 项19. 如项1至15中任一项的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用作药物。

[0547] 项20. 如项1至15中任一项的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗血液恶性肿瘤。

[0548] 项21. 如项1至15中任一项的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗AML或MM。

[0549] 项22. 如项1至15中任一项的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗肺癌、肝癌、结肠癌、脑癌、甲状腺癌、胰脏癌、乳腺癌、卵巢癌及前列腺癌。