



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103384670 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 25

(21) 申请号 201180046249. 0

(22) 申请日 2011. 07. 27

(30) 优先权数据

10171006. 9 2010. 07. 28 EP

61/392, 743 2010. 10. 13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 03. 26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/062927 2011. 07. 27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/013713 EN 2012. 02. 02

(73) 专利权人 拜耳知识产权有限责任公司

地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 H·雷温克尔 A·哈格巴尔特

O·波利茨 R·诺伊豪斯 U·伯默

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

72001

代理人 温宏艳 林森

(51) Int. Cl.

C07D 487/04(2006. 01)

A61K 31/5025(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2010114780 A1, 2010. 10. 07,

US 20090319410 A1, 2009. 12. 24,

WO 2004041162 A2, 2004. 05. 21,

CN 101522682 A, 2009. 09. 02,

CN 101321760 A, 2008. 12. 10,

Kate F. Byth, 等. Imidazo[1, 2-b]

pyridazines: a potent and selective class of cyclin-dependent kinase inhibitors.

《Bioorganic & Medicinal Chemistry

Letters》. 2004, 第 14 卷(第 9 期), 2249 - 2252.

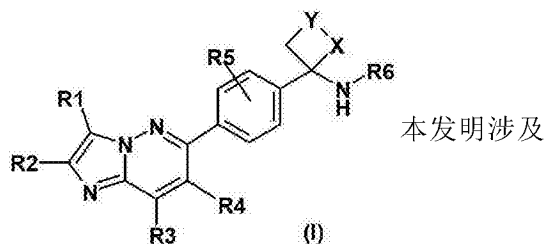
审查员 房长进

权利要求书4页 说明书73页

(54) 发明名称

取代的咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪

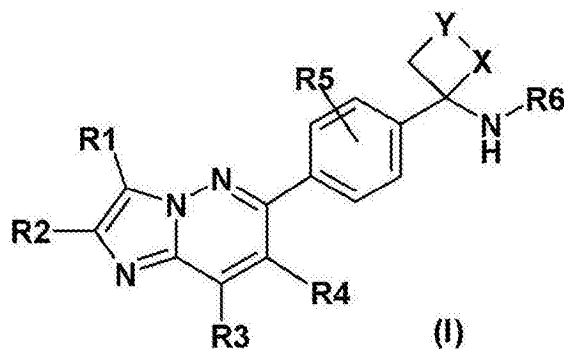
(57) 摘要



本发明涉及

通式 (I) 的咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪、其制备方法及其用于治疗良性瘤和恶性肿瘤的用途。

1. 式(I)的化合物或者所述化合物的盐



其中

R1是氢、卤素、2-6C-亚烯基-C(O)NH₂、2-6C-亚烯基-C(O)OR₁₀、或选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、芳基、杂芳基的基团，

其中所述芳基或杂芳基任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：

羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-羟基烷基、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁、-S(O)₂R₁₁、-S(O)₂NR₈R₉，

R2是氢、卤素、氰基或1-6C-烷基，

R3是氢，

R4是苯基，

R5是氢，

R6是氢，

R₈、R₉是氢，

R₁₀是氢、1-6C-烷基，

R₁₁是1-4C-烷基，

X是-(CH₂)_n-，

n是1，

Y是-CH₂-；

其中所述芳基表示具有6-10个碳原子的单环或双环的芳香性碳环基团，和所述杂芳基表示单环的5-或6-元芳香性杂环。

2. 权利要求1的式(I)的化合物或者所述化合物的盐，

其中，

R1是氢、卤素、1-3C-烷基、2-3C-烯基、-(CH=CH)C(O)NH₂、-(CH=CH)C(O)OR₁₀、任选地被甲基取代的吡唑基、

任选地被羟基、甲氧基、-C(O)OR₁₀取代的吡啶基、吡唑基、苯基，其中所述苯基可以任选地被选自以下的取代基取代：卤素、甲基、羟基甲基、氰基、C(O)NH₂、-C(O)OR₁₀、-S(O)₂R₁₁、SO₂-NH₂，

R2是氢、甲基、卤素，

R3是氢，

R4是苯基，

R5是氢，

R6是氢，
R10是1-3C-烷基，
R11是1-3C-烷基，
X是-CH₂-，
Y是-CH₂-。

3. 权利要求1或2的式(I)的化合物，其选自：

1-[4-(7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺，
1-[4-(3-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺，
3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苄腈，
1-{4-[3-(4-甲磺酰基苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺，
4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苄腈，
3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯甲酸甲酯，
1-{4-[3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺，
1-[4-(7-苯基-3-对甲苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺，
(3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯基)-甲醇，
(4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯基)-甲醇
甲酸酯。

4. 权利要求1或2的式(I)的化合物，其选自：

4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯磺酰胺盐酸
盐，
1-[4-(3-溴-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺盐酸盐，
(5-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-2-氟苯基)-
甲醇盐酸盐，
4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯甲酰胺盐酸
盐，
3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯甲酰胺盐酸
盐，
1-{4-[7-苯基-3-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺，
1-[4-(2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺盐酸盐。

5. 权利要求1或2的式(I)的化合物，其选自：

5-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-吡啶-2-醇，
5-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-吡啶-2-甲酸
甲酯，
1-{4-[7-苯基-3-(2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺，
1-{4-[3-(1H-吡唑-6-基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺，
5-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-烟酸乙酯，
1-{4-[3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺，
3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯甲
酰胺，

(5-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-2-氟苯基)-甲醇,

1-{4-[2-甲基-7-苯基-3-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,

1-{4-[3-(4-氟苯基)-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,

4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯甲酰胺,

1-{4-[2-甲基-7-苯基-3-(2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,

1-{4-[2-甲基-7-苯基-3-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,

1-{4-[2-溴-3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,

1-{4-[2-氯-3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,

(E)-3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-丙烯酰胺,

1-[4-(7-苯基-3-乙烯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺,

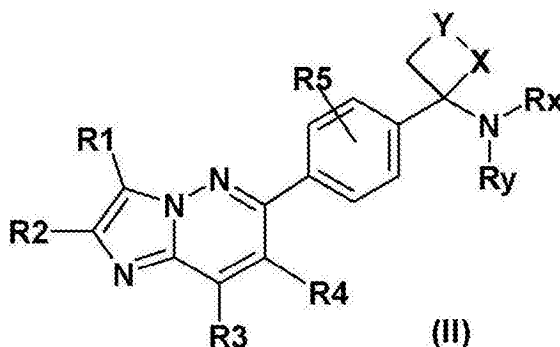
(E)-3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-丙烯酰胺,

(E)-3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-丙烯酸甲酯,

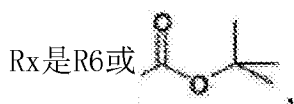
1-[4-(2-甲基-7-苯基-3-乙烯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺,

1-[4-(3-乙基-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺。

6. 通式(II)的中间体化合物



其中



Ry是氢,

其中X、Y、R1、R2、R3、R4、R5和R6如权利要求1所定义。

7. 权利要求1-5中的任一项的通式(I)的化合物在制备用于治疗或预防疾病的药物中的用途,其中所述疾病是过度增殖性疾病和/或对诱导凋亡有反应的病症。

8. 权利要求7的通式(I)的化合物的用途,其中所述过度增殖性疾病和/或对诱导凋亡

有反应的病症是良性瘤或恶性瘤。

9. 药物组合物,所述组合物包含至少一种权利要求1-5中的任一项的通式(I)的化合物,和至少一种药学可接受的辅剂。

10. 权利要求9的组合物,所述组合物用于治疗良性瘤或恶性瘤。

11. 组合产品,所述组合产品包含一种或多种选自权利要求1-5中的任一项的通式(I)的化合物的第一活性成分,和一种或多种选自化疗抗癌剂和靶特异性抗癌剂的第二活性成分。

12. 药盒,所述药盒包含权利要求1的通式(I)的化合物。

取代的咪唑并[1,2-b]哒嗪

技术领域

[0001] 本发明涉及咪唑并[1,2-b]哒嗪、其制备方法及其用于治疗良性瘤和恶性肿瘤的用途。

背景技术

[0002] 在美国,癌症是第二普遍的死因,每年致使450000人死亡。尽管在确认癌症的一些可能的环境和遗传病因方面已有实质性进展,仍然需要针对癌症及相关疾病的其他治疗方式。具体地,需要治疗与生长失调/增殖相关的疾病的治疗方法。

[0003] 癌症是起因于具有获得性功能能力(如存活性增高/抗细胞凋亡和无限的增殖潜力)的细胞的选择过程的复杂疾病。因此,优选开发用于针对既有肿瘤的显著特征的癌症疗法的药物。

[0004] 已被证明介导哺乳动物细胞的重要存活信号的一个途径包括受体酪氨酸激酶,如血小板衍生的生长因子受体(PDGF-R)、人类表皮生长因子2/3受体(HER2/3)或胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)。分别被配体激活后,这些受体激活磷脂酰肌醇3-激酶(Pi3K)/Akt途径。磷脂酰肌醇3-激酶(Pi3K)/Akt蛋白激酶途径对控制细胞生长、增殖和存活至关重要,其促使肿瘤进展。因此,在丝氨酸-苏氨酸特异性信号转导激酶类内,具有同工酶Akt1(PKB α)、Akt2(PKB β)和Akt3(PKB γ)的Akt(蛋白激酶B;PKB)具有高度的治疗干预意义。Akt主要以Pi3-激酶依赖性的方式被激活,并且该激活通过肿瘤抑制基因PTEN(磷酸酶和张力蛋白同系物)(其基本上作为Pi3K的功能性拮抗剂起作用)调节。

[0005] 此Pi3K/Akt途径调节基本的细胞功能(例如转录、翻译、生长和存活),并且涉及包括糖尿病和癌症在内的人类疾病。在包括乳腺癌和前列腺癌在内的大范围的肿瘤实体中,此途径常被过度激活。上调可能是由于过度表达或组成性激活受体酪氨酸激酶(如EGFR, HER2/3),受体酪氨酸激酶是上游的并且涉及它们的直接激活或者一些组件的功能获得变体或功能缺失变体,如PTEN缺失或突变的PTEN(Michelle M.Hill, Brian A.Hemmings, Pharmacology&Therapeutics93(2002)243-251)。与可能除了p53和视网膜母细胞瘤途径之外的人类癌症中的任何其他途径相比,该途径更频繁地成为基因组改变包括突变、扩增和重排的靶标。Pi3K/Akt途径的改变触发促进肿瘤进展、存活、血管发生和转移的生物事件的级联。

[0006] 激活Akt激酶促使营养素摄取量增加,使细胞转向葡萄糖依赖性代谢(其使脂质前体和氨基酸再导向维持细胞生长和增殖的合成代谢过程)。具有过度激活的Akt的这些代谢表型导致表现出向有氧糖酵解的代谢转变(Warburg效应)的恶性肿瘤。论及此方面,尽管生长调节不利例如葡萄糖缺乏或缺氧,Pi3K/Akt途径仍然被认为对存活至关重要。激活的PI3K/Akt途径的另一方面是保护细胞免于程序性细胞死亡(“凋亡”),因此被认为转导存活信号。由于在肿瘤细胞中作为抗凋亡信号转导的调节者起作用,所以Pi3K/Akt途径,特别是Akt本身是癌症疗法的靶标(Constantine S.Mitsiades, Nicholas Mitsiades和Michael Koutsilieris, Current Cancer Drug Targets, 2004, 4, 235-256)。激活的Akt磷酸化并调

节若干靶标,如BAD、GSK3或FKHRL1(它们影响不同的信号转导途径,如细胞存活、蛋白合成或细胞移动)。此Pi3K/Akt途径还在肿瘤细胞对常规抗癌疗法的抗性中起重要作用。因此,阻断Pi3K/Akt途径可同时抑制肿瘤细胞的增殖(例如通过抑制代谢效应)并使其对促凋亡剂致敏。

[0007] Akt抑制选择性地使肿瘤细胞对凋亡刺激物如Trail、喜树碱和多柔比星致敏。取决于肿瘤的遗传背景/分子机制(molecular apperations),Akt抑制剂还可在单一疗法中诱导凋亡性细胞死亡。

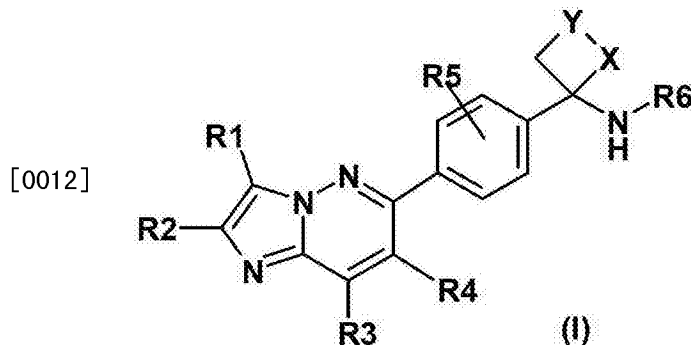
[0008] 三环的Akt抑制剂由W02008/070016已知,据称所述抑制剂是非特异性的Akt激酶抑制剂。没有公开关于任何特异性化合物的数据。W02009/021992、W02010088177、W02010114780公开了不同的Akt抑制剂。

[0009] 在最近的公开中,Y.Li等人(Bioorg.Med.Chem.Lett.2009,19,834-836及其中所引文献)详述了发现最佳Akt抑制剂的困难。由于Akt抑制剂在多种疾病情况如癌症中的潜在应用,因此特别期望提供除那些现有的Akt抑制剂之外的其他Akt抑制剂。

发明内容

[0010] 以上问题的解决方案是提供替代的Akt抑制剂。我们发现下文详述的新的取代的咪唑并[1,2-b]吡嗪化合物具有与现有Akt抑制剂不同的特征。

[0011] 根据第一个方面,本发明涉及式(I)的化合物



[0013] 其中

[0014] R1是氢、卤素、2-6C-亚烯基-C(O)NH₂、2-6C-亚烯基-C(O)OR₁₀、或选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基的基团,

[0015] 其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:

[0016] 羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-4C-羟基烷基、1-6C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁、-S(O)₂R₁₁、-S(O)₂NR₈R₉,

[0017] R2是氢、卤素、氰基、或选自1-6C-烷基、3-7C-环烷基的基团,

[0018] 其中所述1-6C-烷基任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:羟基、卤素、1-6C-烷氧基,

[0019] R3是氢、1-6C-烷基、3-7C-环烷基,

[0020] R4是任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次的苯基:1-6C-烷基、卤素、氰基,

[0021] R5是氢、卤素,

- [0022] R6是氢、1-6C-烷基，
- [0023] R8、R9可以相同或不同，是氢、1-4C-烷基或3-7C-环烷基，其中所述1-4C-烷基和3-7C-环烷基任选地被卤素、羟基、单-或二-1-4C-烷基氨基、1-4C-烷氧基相同或不同地取代一次或多次，
- [0024] 或者
- [0025] 在-NR8R9的情况下，R8和R9也可以与它们所连接的氮一起形成3-6C-杂环，
- [0026] R10是氢、1-6C-烷基，
- [0027] R11是1-4C-烷基(任选地被卤素、羟基相同或不同的取代一次或多次)或3-7C-环烷基，
- [0028] X是-(CH₂)_n-，
- [0029] n是0、1、2或3，
- [0030] Y是-CH₂-、-CH(OH)-，
- [0031] 或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体，或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。
- [0032] 本发明的另一方面是权利要求1或2的化合物，其中
- [0033] R1是氢、卤素、2-3C-亚烯基-C(O)NH₂、2-3C-亚烯基-C(O)OR₁₀、或选自1-3C-烷基、2-3C-烯基、芳基、杂芳基的基团，
- [0034] 其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：
- [0035] 羟基、卤素、1-3C-烷基、1-3C-卤代烷基、1-3C-羟基烷基、1-3C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁、-S(O)₂R₁₁、-S(O)₂NR₈R₉，
- [0036] R2是氢、卤素、氰基、或选自1-3C-烷基的基团，
- [0037] 其中所述1-3C-烷基任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：羟基、卤素、1-3C-烷氧基，
- [0038] R3是氢、1-3C-烷基，
- [0039] R4是任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次的苯基：1-3C-烷基、卤素、氰基，
- [0040] R5是氢、卤素，
- [0041] R6是氢、1-3C-烷基，
- [0042] R8、R9可以相同或不同，是氢、1-3C-烷基，
- [0043] R10是氢、1-3C-烷基，
- [0044] R11是1-4C-烷基(任选地被卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)，
- [0045] X是-(CH₂)_n-，
- [0046] n是0、1、2或3，
- [0047] Y是-CH₂-、-CH(OH)-，
- [0048] 或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体，或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。
- [0049] 本发明的另一方面是权利要求1或2的化合物，其中
- [0050] R1是氢、卤素、或选自1-6C-烷基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基的基团，
- [0051] 其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：

[0052] 羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-4C-羟基烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11、-S(O)₂R11、-S(O)₂NR8R9，

[0053] R2是氢、卤素、氰基、或选自1-6C-烷基、3-7C-环烷基的基团，

[0054] 其中所述1-6C-烷基任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：羟基、卤素、1-6C-烷氧基，

[0055] R3是氢、1-6C-烷基、3-7C-环烷基，

[0056] R4是任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次的苯基：1-6C-烷基、卤素、氰基，

[0057] R5是氢、卤素，

[0058] R6是氢、1-6C-烷基，

[0059] R8、R9可以相同或不同，是氢、1-4C-烷基或3-7C-环烷基，其中所述1-4C-烷基和3-7C-环烷基任选地被卤素、羟基、单-或二-1-4C-烷基氨基、1-4C-烷氧基相同或不同地取代一次或多次，

[0060] 或者

[0061] 在-NR8R9的情况下，R8和R9也可以与它们所连接的氮一起形成3-6C-杂环，

[0062] R10是氢、1-6C-烷基，

[0063] R11是1-4C-烷基(任选地被卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或3-7C-环烷基，

[0064] X是-(CH₂)_n-，

[0065] n是0、1、2或3，

[0066] Y是-CH₂-、-CH(OH)-，

[0067] 或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体，或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。

[0068] 本发明的另一方面是权利要求1的式(I)的化合物，其中

[0069] R1是氢、卤素、2-6C-亚烯基-C(O)NH₂、2-6C-亚烯基-C(O)OR10、或选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基的基团，

[0070] 其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：

[0071] 羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-4C-羟基烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11、-S(O)₂R11、-S(O)₂NR8R9，

[0072] R2是氢、卤素、氰基、或选自1-6C-烷基、3-7C-环烷基的基团，

[0073] 其中所述1-6C-烷基任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：羟基、卤素、1-6C-烷氧基，

[0074] R3是氢、1-6C-烷基、3-7C-环烷基，

[0075] R4是任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次的苯基：1-6C-烷基、卤素、氰基，

[0076] R5是氢、卤素，

[0077] R6是氢，

[0078] R8、R9可以相同或不同，是氢、1-4C-烷基或3-7C-环烷基，其中所述1-4C-烷基和3-7C-环烷基任选地被卤素、羟基、单-或二-1-4C-烷基氨基、1-4C-烷氧基相同或不同地取代

一次或多次，

[0079] 或者

[0080] 在-NR8R9的情况下，R8和R9也可以与它们所连接的氮一起形成3-6C-杂环，

[0081] R10是氢、1-6C-烷基，

[0082] R11是1-4C-烷基(任选地被卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或3-7C-环烷基，

[0083] X是-(CH₂)_n-，

[0084] n是0、1、2或3，

[0085] Y是-CH₂-、-CH(OH)-，

[0086] 或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体，或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。

[0087] 本发明的另一方面是权利要求1的式(I)的化合物，其中

[0088] R1是氢、卤素、2-3C-亚烯基-C(O)NH₂、2-3C-亚烯基-C(O)OR10、或选自1-3C-烷基、2-3C-烯基、芳基、杂芳基的基团，

[0089] 其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：

[0090] 羟基、卤素、1-3C-烷基、1-3C-卤代烷基、1-3C-羟基烷基、1-3C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11、-S(O)₂R11、-S(O)₂NR8R9，

[0091] R2是氢、卤素、氰基或1-3C-烷基，

[0092] 所述1-3C-烷基任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：羟基、卤素、1-3C-烷氧基，

[0093] R3是氢、1-3C-烷基，

[0094] R4是任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次的苯基：1-3C-烷基、卤素、氰基，

[0095] R5是氢、卤素，

[0096] R6是氢，

[0097] R8、R9可以相同或不同，是氢、1-3C-烷基，

[0098] R10是氢、1-6C-烷基，

[0099] R11是1-4C-烷基(任选地被卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)，

[0100] X是-(CH₂)_n-，

[0101] n是0、1、2或3，

[0102] Y是-CH₂-、-CH(OH)-，

[0103] 或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体，或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。

[0104] 本发明的另一方面是式(I)的化合物，其中

[0105] R1是氢、卤素、或选自1-6C-烷基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基的基团，

[0106] 其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：

[0107] 羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-4C-羟基烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11、-S(O)₂R11、-S(O)₂NR8R9，

[0108] R2是氢、卤素、氰基、或选自1-6C-烷基、3-7C-环烷基的基团，

- [0109] 其中所述1-6C-烷基任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：
羟基、卤素、1-6C-烷氧基，
- [0110] R3是氢、1-6C-烷基、3-7C-环烷基，
- [0111] R4是任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次的苯基：1-6C-烷基、卤素、氰基，
- [0112] R5是氢、卤素，
- [0113] R6是氢，
- [0114] R8、R9可以相同或不同，是氢、1-4C-烷基或3-7C-环烷基，其中所述1-4C-烷基和3-7C-环烷基任选地被卤素、羟基、单-或二-1-4C-烷基氨基、1-4C-烷氧基相同或不同地取代一次或多次，
- [0115] 或者
- [0116] 在-NR8R9的情况下，R8和R9也可以与它们所连接的氮一起形成3-6C-杂环，
- [0117] R10是氢、1-6C-烷基，
- [0118] R11是1-4C-烷基(任选地被卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或3-7C-环烷基，
- [0119] X是 $-(CH_2)_n-$ ，
- [0120] n是0、1、2或3，
- [0121] Y是 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ ，
- [0122] 或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体，或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。
- [0123] 本发明的另一方面是权利要求1或2的式(I)的化合物，其中
- [0124] R1是氢、卤素、2-6C-亚烯基 $-C(O)NH_2$ 、2-6C-亚烯基 $-C(O)OR_{10}$ 、或选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基的基团，
- [0125] 其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：
- [0126] 羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-4C-羟基烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-NHC(O)R_{11}$ 、 $-NHS(O)_2R_{11}$ 、 $-S(O)_2R_{11}$ 、 $-S(O)_2NR_8R_9$ ，
- [0127] R2是氢、卤素、氰基、或选自1-6C-烷基、3-7C-环烷基的基团，
- [0128] R3是氢、1-6C-烷基、3-7C-环烷基，
- [0129] R4是苯基，
- [0130] R5是氢，
- [0131] R6是氢，
- [0132] R8、R9可以相同或不同，是氢、1-4C-烷基或3-7C-环烷基，其中所述1-4C-烷基和3-7C-环烷基任选地被卤素、羟基、单-或二-1-4C-烷基氨基、1-4C-烷氧基相同或不同地取代一次或多次，
- [0133] 或者
- [0134] 在-NR8R9的情况下，R8和R9也可以与它们所连接的氮一起形成3-6C-杂环，
- [0135] R10是氢、1-6C-烷基，
- [0136] R11是1-4C-烷基(任选地被卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或3-7C-环烷基，

- [0137] X是 $-(CH_2)_n-$,
- [0138] n是0、1、2或3,
- [0139] Y是 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$,
- [0140] 或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。
- [0141] 本发明的另一方面是权利要求1或2的式(I)的化合物,其中
- [0142] R1是氢、卤素、2-3C-亚烯基 $-C(O)NH_2$ 、2-3C-亚烯基 $-C(O)OR_{10}$ 、或选自1-3C-烷基、2-3C-烯基、芳基、杂芳基的基团,
- [0143] 其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:
- [0144] 羟基、卤素、1-3C-烷基、1-3C-卤代烷基、1-3C-羟基烷基、1-3C-烷氧基、 $-NR_{8R9}$ 、氰基、 $-C(O)NR_{8R9}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-NHC(O)R_{11}$ 、 $-NHS(O)_2R_{11}$ 、 $-S(O)_2R_{11}$ 、 $-S(O)_2NR_{8R9}$,
- [0145] R2是氢、卤素、氰基、或选自1-3C-烷基的基团,
- [0146] R3是氢、1-3C-烷基,
- [0147] R4是苯基,
- [0148] R5是氢,
- [0149] R6是氢,
- [0150] R8、R9可以相同或不同,是氢、1-3C-烷基,
- [0151] R10是氢、1-3C-烷基,
- [0152] R11是1-3C-烷基(任选地被卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次),
- [0153] X是 $-(CH_2)_n-$,
- [0154] n是0、1、2或3,
- [0155] Y是 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$,
- [0156] 或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。
- [0157] 本发明的另一方面是式(I)的化合物
- [0158] 其中
- [0159] R1是氢、卤素、或选自1-6C-烷基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基的基团,
- [0160] 其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:
- [0161] 羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-4C-羟基烷基、1-6C-烷氧基、 $-NR_{8R9}$ 、氰基、 $-C(O)NR_{8R9}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-NHC(O)R_{11}$ 、 $-NHS(O)_2R_{11}$ 、 $-S(O)_2R_{11}$ 、 $-S(O)_2NR_{8R9}$,
- [0162] R2是氢、卤素、氰基、或选自1-6C-烷基、3-7C-环烷基的基团,
- [0163] R3是氢、1-6C-烷基、3-7C-环烷基,
- [0164] R4是苯基,
- [0165] R5是氢,
- [0166] R6是氢,
- [0167] R8、R9可以相同或不同,是氢、1-4C-烷基或3-7C-环烷基,其中所述1-4C-烷基和3-7C-环烷基任选地被卤素、羟基、单-或二-1-4C-烷基氨基、1-4C-烷氧基相同或不同地取代一次或多次,
- [0168] 或者

- [0169] 在-NR8R9的情况下,R8和R9也可以与它们所连接的氮一起形成3-6C-杂环,
- [0170] R10是氢、1-6C-烷基,
- [0171] R11是1-4C-烷基(任选地被卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或3-7C-环烷基,
- [0172] X是-(CH₂)_n-,
- [0173] n是0、1、2或3,
- [0174] Y是-CH₂-、-CH(OH)-,
- [0175] 或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。
- [0176] 本发明的另一方面是权利要求1或2的式(I)的化合物,其中
- [0177] R1是氢、卤素、2-6C-亚烯基-C(O)NH₂、2-6C-亚烯基-C(O)OR₁₀、或选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、芳基、杂芳基的基团,
- [0178] 其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:
- [0179] 羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-羟基烷基、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁、-S(O)₂R₁₁、-S(O)₂NR₈R₉,
- [0180] R2是氢、卤素、氰基或1-6C-烷基,
- [0181] R3是氢,
- [0182] R4是苯基,
- [0183] R5是氢,
- [0184] R6是氢,
- [0185] R₈、R₉可以相同或不同,是氢、1-4C-烷基或3-7C-环烷基,其中所述1-4C-烷基和3-7C-环烷基任选地被卤素、羟基、单-或二-1-4C-烷基氨基、1-4C-烷氧基相同或不同地取代一次或多次,
- [0186] 或者
- [0187] 在-NR₈R₉的情况下,R₈和R₉也可以与它们所连接的氮一起形成3-6C-杂环,
- [0188] R10是氢、1-6C-烷基,
- [0189] R11是1-4C-烷基,
- [0190] X是-(CH₂)_n-,
- [0191] n是1,
- [0192] Y是-CH₂-,
- [0193] 或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。
- [0194] 本发明的另一方面是权利要求1或2的式(I)的化合物,其中
- [0195] R1是氢、卤素、(2-3C-亚烯基)-C(O)NH₂、(2-3C-亚烯基)-C(O)OR₁₀、或选自1-3C-烷基、2-3C-烯基、芳基、杂芳基的基团,
- [0196] 其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:
- [0197] 羟基、卤素、1-3C-烷基、1-3C-羟基烷基、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁、-S(O)₂R₁₁、-S(O)₂NR₈R₉,
- [0198] R2是氢、卤素、氰基或1-3C-烷基,

- [0199] R3是氢，
- [0200] R4是苯基，
- [0201] R5是氢，
- [0202] R6是氢，
- [0203] R8、R9可以相同或不同，是氢或1-3C-烷基，
- [0204] R10是氢、1-3C-烷基，
- [0205] R11是1-3C-烷基，
- [0206] X是 $-(CH_2)_n-$ ，
- [0207] n是1，
- [0208] Y是 $-CH_2-$ ，
- [0209] 或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体，或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。
- [0210] 本发明的另一方面是式(I)的化合物
- [0211] 其中，
- [0212] R1是氢、卤素、或选自1-6C-烷基、芳基、杂芳基的基团，其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：
- [0213] 羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-羟基烷基、氰基、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-NHC(O)R_{11}$ 、 $-NHS(O)_2R_{11}$ 、 $-S(O)_2R_{11}$ 、 $-S(O)_2NR_8R_9$ ，
- [0214] R2是氢、卤素、氰基或选自1-6C-烷基，
- [0215] R3是氢，
- [0216] R4是苯基，
- [0217] R5是氢，
- [0218] R6是氢，
- [0219] R8、R9可以相同或不同，是氢、1-4C-烷基或3-7C-环烷基，其中所述1-4C-烷基和3-7C-环烷基任选地被卤素、羟基、单-或二-1-4C-烷基氨基、1-4C-烷氧基相同或不同地取代一次或多次，
- [0220] 或者
- [0221] 在 $-NR_8R_9$ 的情况下，R8和R9也可以与它们所连接的氮一起形成3-6C-杂环，
- [0222] R10是氢、1-6C-烷基，
- [0223] R11是1-4C-烷基，
- [0224] X是 $-(CH_2)_n-$ ，
- [0225] n是1，
- [0226] Y是 $-CH_2-$ ，
- [0227] 或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体，或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。
- [0228] 本发明的另一方面是式(I)的化合物
- [0229] 其中，
- [0230] R1是氢、卤素、或选自1-3C-烷基、芳基、杂芳基的基团，其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：

- [0231] 羟基、卤素、1-3C-烷基、1-3C-羟基烷基、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁、-S(O)₂R₁₁、-S(O)₂NR₈R₉,
- [0232] R₂是氢、卤素、氰基、或选自1-3C-烷基的基团,
- [0233] R₃是氢,
- [0234] R₄是苯基,
- [0235] R₅是氢,
- [0236] R₆是氢,
- [0237] R₈、R₉可以相同或不同,是氢、1-3C-烷基或3-6C-环烷基,其中所述1-3C-烷基和3-6C-环烷基任选地被卤素、羟基、单-或二-1-3C-烷基氨基、1-3C-烷氧基相同或不同地取代一次或多次,
- [0238] 或者
- [0239] 在-NR₈R₉的情况下,R₈和R₉也可以与它们所连接的氮一起形成3-6C-杂环,
- [0240] R₁₀是氢、1-3C-烷基,
- [0241] R₁₁是1-3C-烷基,
- [0242] X是-(CH₂)_n-,
- [0243] n是1,
- [0244] Y是-CH₂-,
- [0245] 或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。
- [0246] 本发明的另一方面是式(I)的化合物
- [0247] 其中,
- [0248] R₁是氢、卤素、1-3C-烷基、2-3C-烯基、-(CH=CH)C(O)NH₂、-(CH=CH)C(O)OR₁₀、吡唑基(任选地被甲基取代)、吡啶基(任选地被羟基、甲氧基、-C(O)OR₁₀取代)、吡唑基、苯基,其中所述苯基可以任选地被选自以下的取代基取代:
- [0249] 卤素、甲基、羟基甲基、氰基、C(O)NH₂、-C(O)OR₁₀、-S(O)₂R₁₁、SO₂-NH₂,
- [0250] R₂是氢、甲基、卤素(特别是氯、溴),
- [0251] R₃是氢,
- [0252] R₄是苯基,
- [0253] R₅是氢,
- [0254] R₆是氢,
- [0255] R₁₀是1-3C-烷基,
- [0256] R₁₁是1-3C-烷基,
- [0257] X是-CH₂-,
- [0258] Y是-CH₂-,
- [0259] 或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。
- [0260] 本发明的另一方面是式(I)的化合物
- [0261] 其中,
- [0262] R₁是氢、溴、甲基、乙基、-CH=CH₂、-(CH=CH)C(O)NH₂、-(CH=CH)C(O)OR₁₀、吡唑基

(任选地被甲基取代)、吡啶基(任选地被羟基、甲氧基、 $-C(O)OR_{10}$ (R_{10} =甲基、乙基)取代)、
吡唑基、苯基,其中所述苯基可以任选地被选自以下的取代基取代:

[0263] 氟、甲基、羟基甲基、氰基、 $C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{11}$ 、 SO_2-NH_2 ,

[0264] R_2 是氢、甲基、氯、溴,

[0265] R_3 是氢,

[0266] R_4 是苯基,

[0267] R_5 是氢,

[0268] R_6 是氢,

[0269] R_{10} 是甲基,

[0270] R_{11} 是甲基,

[0271] X 是 $-CH_2-$,

[0272] Y 是 $-CH_2-$,

[0273] 或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、
互变异构体或立体异构体的盐。

[0274] 本发明的另一方面是式(I)的化合物

[0275] 其中,

[0276] R_1 是氢、溴、甲基、苯基,其中所述苯基可以任选地被选自以下的取代基取代:

[0277] 卤素、甲基、羟基甲基、氰基、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-S(O)_2R_{11}$ 、 $SO_2-N(CH_3)_2$ 、 SO_2-NH_2 ,

[0278] R_2 是氢,

[0279] R_3 是氢,

[0280] R_4 是苯基,

[0281] R_5 是氢,

[0282] R_6 是氢,

[0283] R_{10} 是甲基,

[0284] R_{11} 是甲基,

[0285] X 是 $-CH_2-$,

[0286] Y 是 $-CH_2-$,

[0287] 或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、
互变异构体或立体异构体的盐。

[0288] 在本发明的一个方面,上述式(I)的化合物选自:

[0289] 1-[4-(7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁胺,

[0290] 1-[4-(3-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁胺,

[0291] 3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-苄腈,

[0292] 1-{4-[3-(4-甲磺酰基苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,

[0293] 4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-苄腈,

[0294] 3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-苯甲酸甲
酯,

[0295] 1-{4-[3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,

[0296] 1-[4-(7-苯基-3-对甲苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁胺,

- [0297] (3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯基)-甲醇,
- [0298] (4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯基)-甲醇甲酸酯,
- [0299] 本发明的另一方面是选自下列的上述的式(I)的化合物:
- [0300] 4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯磺酰胺盐酸盐,
- [0301] 1-[4-(3-溴-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺盐酸盐,
- [0302] (5-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-2-氟苯基)-甲醇盐酸盐,
- [0303] 4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯甲酰胺盐酸盐,
- [0304] 3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯甲酰胺盐酸盐,
- [0305] 1-{4-[7-苯基-3-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,
- [0306] 1-[4-(2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺盐酸盐。
- [0307] 本发明的另一方面是选自下列的上述的式(I)的化合物:
- [0308] 5-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-吡啶-2-醇,
- [0309] 5-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-吡啶-2-羧酸甲酯,
- [0310] 1-{4-[7-苯基-3-(2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,
- [0311] 1-{4-[3-(1H-吡唑-6-基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,
- [0312] 5-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-烟酸乙酯,
- [0313] 1-{4-[3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,
- [0314] 3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯甲酰胺,
- [0315] (5-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-2-氟苯基)-甲醇,
- [0316] 1-{4-[2-甲基-7-苯基-3-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,
- [0317] 1-{4-[3-(4-氟苯基)-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,
- [0318] 4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯甲酰胺,
- [0319] 1-{4-[2-甲基-7-苯基-3-(2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,

- [0320] 1-{4-[2-甲基-7-苯基-3-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,
- [0321] 1-{4-[2-溴-3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,
- [0322] 1-{4-[2-氯-3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,
- [0323] (E)-3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-丙烯酰胺,
- [0324] 1-[4-(7-苯基-3-乙烯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺,
- [0325] (E)-3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-丙烯酰胺,
- [0326] (E)-3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-丙烯酸甲酯,
- [0327] 1-[4-(2-甲基-7-苯基-3-乙烯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺,
- [0328] 1-[4-(3-乙基-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺.
- [0329] 在本发明的另一方面,上述式(I)的化合物选自:
- [0330] 1-[4-(7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺,
- [0331] 1-[4-(3-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺,
- [0332] 3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苄腈,
- [0333] 1-{4-[3-(4-甲磺酰基苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,
- [0334] 4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苄腈,
- [0335] 3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯甲酸甲酯,
- [0336] 1-{4-[3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,
- [0337] 1-[4-(7-苯基-3-对甲苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺,
- [0338] (3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯基)-甲醇,
- [0339] (4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯基)-甲醇甲酸酯,
- [0340] 4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯磺酰胺盐酸盐,
- [0341] 1-[4-(3-溴-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺盐酸盐,
- [0342] (5-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-2-氟苯基)-甲醇盐酸盐,
- [0343] 4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯甲酰胺盐酸盐,
- [0344] 3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯甲酰胺盐酸盐,
- [0345] 1-{4-[7-苯基-3-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,
- [0346] 1-[4-(2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺盐酸盐,
- [0347] 5-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-吡啶-2-

醇,

[0348] 5-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-吡啶-2-羧酸甲酯,

[0349] 1-{4-[7-苯基-3-(2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,

[0350] 1-{4-[3-(1H-吡唑-6-基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,

[0351] 5-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-烟酸乙酯,

[0352] 1-{4-[3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,

[0353] 3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-苯甲酰胺,

[0354] (5-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-2-氟苯基)-甲醇,

[0355] 1-{4-[2-甲基-7-苯基-3-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,

[0356] 1-{4-[3-(4-氟苯基)-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,

[0357] 4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-苯甲酰胺,

[0358] 1-{4-[2-甲基-7-苯基-3-(2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,

[0359] 1-{4-[2-甲基-7-苯基-3-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,

[0360] 1-{4-[2-溴-3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,

[0361] 1-{4-[2-氯-3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁胺,

[0362] (E)-3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-丙烯酰胺,

[0363] 1-[4-(7-苯基-3-乙烯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁胺,

[0364] (E)-3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-丙烯酰胺,

[0365] (E)-3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-丙烯酸甲酯,

[0366] 1-[4-(2-甲基-7-苯基-3-乙烯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁胺,

[0367] 1-[4-(3-乙基-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁胺。

[0368] 本发明的一个方面是实施例中公开的化合物及用于其合成的中间体。

[0369] 本发明的一个方面是中间体(II),其中Rx是R6或保护基,Ry是氢或保护基,其中Rx和Ry一起或者Y和Rx一起可以形成环状保护基,其中X、Y、R1、R2、R3、R4、R5和R6如权利要求1所定义,或者,优选地Rx是-C(O)OtBu且Ry是氢。

[0370] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中

[0371] R1是氢、卤素、2-6C-亚烯基-C(O)NH₂、2-6C-亚烯基-C(O)OR₁₀、或选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基的基团，

[0372] 其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：

[0373] 羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-4C-羟基烷基、1-6C-烷氧基、-NR_{8R9}、氰基、-C(O)NR_{8R9}、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁、-S(O)₂R₁₁、-S(O)₂NR_{8R9}。

[0374] 对于R₁=2-6C-烯基，所述2-6C-烯基优选是未取代的，特别是乙烯基。

[0375] R1是氢、卤素、或选自1-6C-烷基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基的基团，

[0376] 其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：

[0377] 羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-4C-羟基烷基、1-6C-烷氧基、-NR_{8R9}、氰基、-C(O)NR_{8R9}、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁、-S(O)₂R₁₁、-S(O)₂NR_{8R9}。

[0378] 本发明的另一方面是式(I)的化合物，其中

[0379] R1是氢、卤素、或选自1-6C-烷基、芳基、杂芳基的基团，其中所述基团任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：

[0380] 羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-羟基烷基、氰基、-C(O)NR_{8R9}、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁、-S(O)₂R₁₁、-S(O)₂NR_{8R9}。

[0381] 本发明的另一方面是式(I)的化合物，其中

[0382] R1是氢、1-3C-烷基、苯基(其任选地被氰基、甲磺酰基、甲氧羰基、氟、甲基、羟基甲基、氨基磺酰基取代)、溴、吡啶基(其任选地被甲基取代)、吡啶基(其任选地被羟基、甲氧羰基、乙氧羰基、甲氧基取代)、吡啶基、-CH=CH-C(O)-NH₂、-CH=CH-C(O)-OCH₃、2-3C-烯基。

[0383] 本发明的一个方面是式(I)的化合物，其中

[0384] R1是-CH=CH-C(O)-NH₂或-CH=CH-C(O)-OCH₃。

[0385] 本发明的另一方面是式(I)的化合物，其中

[0386] R1是氢、溴、甲基、苯基，其中所述苯基可以任选地被选自以下的取代基取代：

[0387] 卤素、甲基、羟基甲基、氰基、-C(O)OR₁₀、-S(O)₂R₁₁、SO₂-N(CH₃)₂、SO₂-NH₂。

[0388] 本发明的另一方面是式(I)的化合物，其中

[0389] R₂是氢、卤素、氰基、或选自1-6C-烷基、3-7C-环烷基的基团，

[0390] 其中所述1-6C-烷基任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次：

[0391] 羟基、卤素、1-6C-烷氧基。

[0392] 本发明的另一方面是式(I)的化合物，其中

[0393] R₂是氢、卤素、氰基、或选自1-6C-烷基、3-7C-环烷基的基团。

[0394] 本发明的另一方面是式(I)的化合物，其中

[0395] R₂是氢、卤素、氰基或1-6C-烷基。

[0396] 本发明的另一方面是式(I)的化合物，其中

[0397] R₂是氢、甲基、溴、氯。

[0398] 本发明的另一方面是式(I)的化合物，其中

[0399] R₂是氢。

[0400] 本发明的另一方面是式(I)的化合物，其中

[0401] R₂是1-6C-烷基。

[0402] 本发明的另一方面是式(I)的化合物，其中

- [0403] R2是甲基。
- [0404] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0405] R3是氢、1-6C-烷基、3-7C-环烷基。
- [0406] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0407] R3是氢。
- [0408] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0409] R4是任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次的苯基:1-6C-烷基、卤素、氰基。
- [0410] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0411] R4是苯基。
- [0412] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0413] R5是氢、卤素。
- [0414] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0415] R5是氢。
- [0416] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0417] R6是氢、1-6C-烷基。
- [0418] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0419] R6是氢。
- [0420] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0421] R8、R9可以相同或不同,是氢、1-4C-烷基或3-7C-环烷基,其中所述1-4C-烷基和3-7C-环烷基任选地被卤素、羟基、单-或二-1-4C-烷基氨基、1-4C-烷氧基相同或不同地取代一次或多次,
- [0422] 或者
- [0423] 在-NR8R9的情况下,R8和R9也可以与它们所连接的氮一起形成3-6C-杂环。
- [0424] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0425] R8、R9可以相同或不同,是氢、1-4C-烷基(任选地被卤素、羟基、单-或二-1-4C-烷基氨基、1-4C-烷氧基相同或不同地取代一次或多次)或3-7C-环烷基,
- [0426] 或者
- [0427] 在-NR8R9的情况下,R8和R9也可以与它们所连接的氮一起形成3-6C-杂环。
- [0428] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0429] R10是氢、1-6C-烷基。
- [0430] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0431] R10是甲基。
- [0432] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0433] R11是1-4C-烷基(任选地被卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或3-7C-环烷基。
- [0434] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0435] R11是1-4C-烷基。
- [0436] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中

- [0437] R11是甲基。
- [0438] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0439] X是 $-(CH_2)_n-$ 。
- [0440] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0441] X是 $-CH_2-$ 。
- [0442] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0443] n是0、1、2或3。
- [0444] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0445] n是0、1或2。
- [0446] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0447] n是0或1。
- [0448] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0449] n是1。
- [0450] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0451] Y是 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 。
- [0452] 本发明的另一方面是式(I)的化合物,其中
- [0453] Y是 $-CH_2-$ 。
- [0454] 在上述方面的又一实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R6是氢且R5是氢。
- [0455] 在上述方面的另一实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R6是氢,R5是氢且R4是未取代的苯基基团。
- [0456] 在上述方面的另一实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R5是氢且R4是未取代的苯基基团。
- [0457] 本发明的另一方面涉及由如实施例所公开的所有基团的组合和亚组合得到的化合物组。
- [0458] 定义
- [0459] 除非另外说明,如本文所述任选地被取代的组分可在任何可能的位置上彼此独立地被取代一次或多次。当任何变量在任何组分中出现大于一次时,各个定义相互独立。
- [0460] 除非在权利要求中另外定义,以下定义的组分可以任选地被选自下列的取代基相同或不同地取代一次或多次:
- [0461] 羟基、卤素、氰基、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、 $-NR_8R_9$ 、氰基、 $(=O)$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-NHC(O)R_{11}$ 、 $-NHS(O)_2R_{11}$ 。被卤素取代多次的烷基组分还包括完全卤化的烷基基团,例如 CF_3 。
- [0462] 如果某组分包含多于一个部分,例如 $-O-(1-6C\text{烷基})-3-7C\text{-环烷基}$,则可能的取代基的位置可以是在这些部分中的任一个的任何适合的位置。组分起始处的连字符标识与分子的其余部分的连接点。如果环被取代,则取代基可以在所述环的任何适合的位置,也可以在环氮原子上。
- [0463] 术语“包含”在本申请中使用时包括“由……组成”。
- [0464] 如果在说明书中提及“如上所述”或“上述”,则是指在本申请前面的任意页中做出

的任何公开。

[0465] 在本发明的意义上，“适合的”表示化学上可以通过本领域技术人员知识范围内的方法实现。

[0466] 如果提及“式(I)的化合物”，应理解为提及在化合物权利要求中要求保护的式(I)的化合物。

[0467] “1-6C-烷基”是直链或支链的具有1-6个碳原子的烷基。实例是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、戊基、己基，优选1-4个碳原子(1-4C-烷基)，更优选1-3个碳原子(1-3C-烷基)。本文提及的具有其他数量的碳原子的其他烷基组分应如上定义，并将它们的链的不同长度考虑在内。

[0468] “1-4C-卤代烷基”是其中至少1个氢被卤素原子取代的具有1-4个碳原子的直链或支链烷基基团。实例是氯甲基或2-溴乙基。对于部分或完全氟化的C1-C4-烷基基团，考虑以下部分或完全氟化的基团，例如：氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、1,1-二氟乙基、1,2-二氟乙基、1,1,1-三氟乙基、四氟乙基和五氟乙基，其中优选氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、1,1-二氟乙基或1,1,1-三氟乙基。部分或完全氟化的C1-C4-烷基基团被视为被术语1-4C-卤代烷基涵盖。

[0469] “单-或二-1-4C-烷基氨基”基团，除了包含氮原子之外，还独立地包含1或2个上述1-4C-烷基基团。实例是甲基氨基、乙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基和二异丙基氨基基团。

[0470] “2-6C-烯基”是具有2-4个碳原子的直链或支链的烯基。实例是丁-2-烯基、丁-3-烯基(高烯丙基)、丙-1-烯基、丙-2-烯基(烯丙基)和乙烯基(ethenyl)(乙烯基(vinyl))。

[0471] “2-6-亚烯基”如上定义，但除了该基团在两侧与其他基团/所述式(I)化合物的其余部分连接，形成两个基团之间的间隔基位置，例如，对于R1=“2-6-亚烯基-C(O)NH₂”而言，所述亚烯基是式(I)的杂环和“-C(O)NH₂”基团之间的间隔基。

[0472] 在本发明的意义上，“卤素”是碘、溴、氯或氟，优选地，在本发明的意义上，“卤素”是氯或氟。

[0473] “1-4C-羟基烷基”是具有1-4个碳原子的直链或直链烷基，其中羟基可以连接在链的任意碳原子上。实例是羟基甲基、1-羟基乙基、1-羟基丙基、2-羟基丙基、(HO)CH₂-CH(CH₃)-、(CH₃)₂-C(OH)-、1-羟基丁基、2-羟基丁基、3-羟基丁基，优选羟基甲基。

[0474] “1-6C-烷氧基”表示除了包含氧原子之外，还包含具有1-6个碳原子的直链或支链烷基基团的基团。可以提及的实例是己氧基、戊氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、丙氧基、异丙氧基、乙氧基和甲氧基基团，优选甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基。

[0475] “芳基”表示单环或双环的芳香性碳环基团，其通常具有6-10个碳原子；例如苯基或萘基。优选苯基。

[0476] “3-7C-环烷基”表示环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基，优选环丙基。

[0477] 术语“杂芳基”表示单环的5-或6-元芳香性杂环，包括但不限于：5-元杂芳基：呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基(1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基或1,2,3-三唑基)、噻二唑基(1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基或1,2,4-噻二唑基)和噁二唑基(1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基或1,2,4-噁二唑基)，以及6-元杂芳基：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基，以及双

环基团,例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、茶啉基、喹啉基(chinocalinyl)、喹啉基、噌啉基、蝶啉基、吲嗪基、吲哚基、异吲哚基。优选的5-元或6-元杂芳基基团是呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基。更优选的5-元或6-元杂芳基基团是呋喃-2-基、噻吩-2-基、吡咯-2-基、噻唑基、噁唑基、1,3,4-噻二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基或哒嗪-3-基。优选的双环基团是吲唑基。

[0478] 除非另外说明,一般而言,所述杂芳基或亚杂芳基基团包括其所有可能的异构体形式,例如其位置异构体。因此,对于一些示例性的非限制性实例,术语吡啶基或亚吡啶基包括吡啶-2-基、亚吡啶-2-基、吡啶-3-基、亚吡啶-3-基、吡啶-4-基和亚吡啶-4-基;或者,术语噻吩基或亚噻吩基包括噻吩-2-基、亚噻吩-2-基、噻吩-3-基和亚噻吩-3-基。

[0479] 除非另有说明,本文提到的杂芳基可以在任何可能的位置,例如任何可取代的环碳原子或环氮原子处,被它们的给定取代基或母体分子基团取代。类似地,应理解,对于任何杂芳基基团,若化学上适合,所述杂芳基基团可通过任何适合的原子连接至分子的其余部分。除非另外说明,假定本文提及的具有不饱和化合价的杂芳基环的任何杂原子具有氢原子以使其化合价饱和。除非另有说明,优选地,含有可季铵化的氨基型或亚氨基型环氮原子(-N=)的环可以不在这些氨基型或亚氨基型环氮原子上被所提及的取代基或母体分子基团季铵化。

[0480] 在-NR8R9的情况中,当R8和R9与它们所连接的氮原子一起形成3-6C-杂环时,术语“3-6C-杂环”包括所有包含4-7个环原子并具有1或2个氮原子或者1个氮原子和1个氧原子的饱和杂环。所述3-6C-杂环可以任选地被选自以下的取代基相同或不同地取代一次或多次:1-4C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-4C-烷氧基、羟基、氟,其中所述1-4C-烷基可以任选地进一步被羟基取代。优选的实例是氮杂环丁烷、3-羟基氮杂环丁烷、3-氟氮杂环丁烷、3,3-二氟氮杂环丁烷、吡咯烷、3-羟基吡咯烷、哌啶、3-羟基哌啶、4-羟基哌啶、3-氟哌啶、3,3-二氟哌啶、4-氟哌啶、4,4-二氟哌啶、哌嗪、N-甲基哌嗪、N-(2-羟基乙基)哌嗪、吗啉。

[0481] 所述NR8R9基团包括例如NH₂、N(H)CH₃、N(CH₃)₂、N(H)CH₂CH₃和N(CH₃)CH₂CH₃。在-NR8R9的情况中,当R8和R9与它们所连接的氮原子一起形成3-6C-杂环时,术语“3-6C-杂环”如上定义。

[0482] 所述NH(CO)R11基团包括例如NH(CO)CH₃、NH(CO)C₂H₅、NH(CO)C₃H₇、NH(CO)CH(CH₃)₂。

[0483] 所述NHS(O)₂R11基团包括例如NHS(O)₂CH₃、NHS(O)₂C₂H₅、NHS(O)₂C₃H₇、NHS(O)₂CH(CH₃)₂。

[0484] 所述C(O)NR8R9基团包括例如C(O)NH₂、C(O)N(H)CH₃、C(O)N(CH₃)₂、C(O)N(H)CH₂CH₃、C(O)N(CH₃)CH₂CH₃或C(O)N(CH₂CH₃)₂。在-NR8R9的情况中,当R8和R9与它们所连接的氮原子一起形成3-6C-杂环时,术语“3-6C-杂环”如上定义。

[0485] 所述C(O)OR10基团包括例如C(O)OH、C(O)OCH₃、C(O)OC₂H₅、C(O)OC₃H₇、C(O)CH(CH₃)₂、C(O)OC₄H₉、C(O)OC₅H₁₁、C(O)OC₆H₁₃;对于C(O)O(1-6C烷基),所述烷基部分可以是直链或支链的。

[0486] 本发明的化合物的盐包括所有无机酸加成盐和有机酸加成盐以及与碱形成的盐,特别是所有药学上可接受的无机酸加成盐和有机酸加成盐以及与碱形成的盐,特别是在药

学中常用的所有药学上可接受的无机酸加成盐和有机酸加成盐以及与碱形成的盐。

[0487] 本发明的一个方面是本发明的化合物的盐,所述盐包括所有无机酸加成盐和有机酸加成盐,特别是所有药学上可接受的无机酸加成盐和有机酸加成盐,特别是在药学中常用的所有药学上可接受的无机酸加成盐和有机酸加成盐。本发明的另一方面是与二羧酸和三羧酸形成的盐。

[0488] 酸加成盐的实例包括但不限于,盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、氨基磺酸的盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、柠檬酸盐、D-葡萄糖酸盐、苯甲酸盐、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐、丁酸盐、水杨酸盐、磺基水杨酸盐、乳酸盐、马来酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、丙二酸盐、丙酮酸盐、乙酰乙酸盐、酒石酸盐、硬脂酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、苯磺酸盐、萘二磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0489] 与碱形成的盐的实例包括但不限于,锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、镁盐、钛盐、葡甲胺、铵盐、任选地得自 NH_3 或具有1-16个C-原子的有机胺的盐,例如乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙基胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、二甲基氨基乙醇、普鲁卡因、二苄基胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、乙二胺、N-甲基哌啶和胍的盐。

[0490] 所述盐包括水不溶性的盐,以及特别是水溶性盐。

[0491] 根据本领域技术人员,本发明的式(I)的化合物及其盐可包含(例如,当以晶体形式分离时)各种量的溶剂。因此,本发明的范围包括本发明的式(I)的化合物的所有溶剂合物,特别是所有水合物,以及本发明的式(I)的化合物的盐的所有溶剂合物,特别是所有水合物。

[0492] 本发明还包括本发明化合物所有适合的同位素变体。本发明化合物的同位素变体定义为这样的化合物,其中至少一个原子被具有相同原子序数但原子质量不同于自然界中常见的或主要存在的原子质量的原子替代。可以引入到本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素,分别例如 ^2H (氘)、 ^3H (氚)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I 和 ^{131}I 。本发明的一些同位素变体,例如其中引入一个或多个诸如 ^3H 或 ^{14}C 的放射性同位素的那些,可用于药物和/或底物组织分布研究。由于易于制备和可检测性,特别优选氘化的和碳-14(即 ^{14}C)同位素。此外,被诸如氘的同位素取代可以提供一些由于更高的代谢稳定性而产生的治疗优势,例如体内半衰期增加或剂量需求减少,并因此在一些情况下是优选的。本发明化合物的同位素变体一般可以通过本领域技术人员已知的常规方法制备,例如通过下文实施例中描述的例证性方法或制备,使用适合的试剂的适合的同位素变体来制备。

[0493] 在本发明中,术语“组合”如本领域技术人员所知的那样加以使用并且可以固定组合、非固定组合或药盒形式存在。

[0494] 本发明中,“固定组合”如本领域技术人员所知的那样加以使用,并定义为其中所述第一活性成分和所述第二活性成分以一个单位剂型或单一实体形式一起存在的组合。“固定组合”的一个实例是这样的药物组合物,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分以用于同时给药的混合物的形式例如制剂形式存在。“固定组合”的另一个实例是这样的药物组合,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分以一个单位而不是以混合物的形式存在。

[0495] 本发明中,非固定组合或“药盒”如本领域技术人员所知的那样加以使用,并被定义为其中所述第一活性成分和所述第二活性成分以多于一个单位的形式存在的组合。非固定组合或药盒的一个实例是其中所述第一活性成分和所述第二活性成分分开存在的组合。非固定组合或药盒的组分可分开地、连续地、同时地、并行地或时间上交错地给药。

[0496] 用于本发明的描述中的术语“不同的特征”意指本发明的化合物对于AKT1和AKT2具有差异化的选择性。

[0497] 术语“(化疗剂)抗癌剂”包括但不限于(i)烷化剂/氨甲酰基化剂,例如环磷酰胺(Endoxan®)、异环磷酰胺(Holoxan®)、塞替派(塞替派Lederle®)、美法仑(Alkeran®)或氯乙基亚硝基脲(BCNU);(ii)铂衍生物,如顺铂(Platinex® BMS)、奥沙利铂(Eloxatin®)、沙铂或卡铂(Cabroplat® BMS);(iii)抗有丝分裂剂/微管蛋白抑制剂,例如长春花生物碱(长春新碱、长春碱、长春瑞滨),紫杉烷类,例如紫杉醇(Taxol®)、多西他赛(Taxotere®)和类似物以及其新的制剂和缀合物(如纳米颗粒制剂Abraxane®,其中紫杉醇与白蛋白结合),埃坡霉素类,例如埃坡霉素B(Patupilone®)、氮杂埃坡霉素(Azaepothilone)(Ixabepilone®)或沙戈匹隆;(iv)拓扑异构酶抑制剂,例如蒽环类(例如多柔比星/Adriblastin®)、表鬼臼毒素(例如依托泊苷/Etopophos®)以及喜树碱和喜树碱类似物(例如伊立替康/Camptosar®或托泊替康/Hycamtin®);(v)嘧啶拮抗剂,例如5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他滨(Xeloda®)、阿糖胞嘧啶/阿糖胞苷(Alexan®)或吉西他滨(Gemzar®);(vi)嘌呤拮抗剂,例如6-巯嘌呤(Puri-Nethol®)、6-硫鸟嘌呤或氟达拉滨(Fludara®),以及(vii)叶酸拮抗剂,例如甲氨蝶呤(Farmitrexat®)或培美曲塞(Alimta®)。

[0498] 术语“靶特异性抗癌剂”包括但不限于(i)激酶抑制剂,例如伊马替尼(Glivec®)、ZD-1839/吉非替尼(Iressa®)、Bay43-9006(索拉非尼、Nexavar®)、SU11248/舒尼替尼(Sutent®)、OSI-774/厄洛替尼(Tarceva®)、达沙替尼(Dasatinib)(Sprycel®)、拉帕替尼(Lapatinib)(Tykerb®),或者还参见以下,瓦他拉尼(Vatalanib)、凡德他尼(Vandetanib)(Zactima®)或帕唑帕尼(Pazopanib);(ii)蛋白酶体抑制剂,例如PS-341/硼替佐米(Velcade®);(iii)组蛋白脱乙酰酶抑制剂,如SAHA(Zolinza®)、PXD101、MS275、MGCD0103、缩酚酸肽/FK228、NVP-LBH589、丙戊酸(VPA)、CRA/PCI24781、ITF2357、SB939和丁酸盐,(iv)热休克蛋白90抑制剂,如17-烯丙基氨基格尔德霉素(17-AAG)或17-二甲基氨基格尔德霉素(17-DMAG);(v)血管靶向剂(VTA)如考布他汀A4磷酸盐或AVE8062/AC7700和抗血管发生药例如VEGF抗体如贝伐珠单抗(安维汀®),或KDR酪氨酸激酶抑制剂如PTK787/ZK222584(Vatalanib®)或凡德他尼(Zactima®)或帕唑帕尼;(vi)单克隆抗体,例如曲妥珠单抗(Herceptin®)、利妥昔单抗(MabThera/Rituxan®)、阿仑珠单抗(Campath®)、托西莫单抗(Bexxar®)、C225/西妥昔单抗(Erbitux®)、Avastin(见上)或帕尼单抗(Panitumumab)(Vectibix®),以及单克隆抗体的变体和缀合物例如吉妥珠单抗奥佐米星(

Mylotarg®)或替伊莫单抗(Zevalin®),以及抗体片段;(vii)寡核苷酸系治疗剂如G-3139/Oblimersen(Genasense®)或DNMT1抑制剂MG98;(viii)Toll-样受体/TLR9激动剂如Promune®、TLR7激动剂如咪喹莫特(Aldara®)或艾沙托立宾及其类似物,或TLR7/8激动剂如瑞喹莫德,以及免疫刺激性RNA如TLR7/8激动剂;(ix)蛋白酶抑制剂;(x)激素类治疗剂,例如抗雌激素(如他莫昔芬或雷洛昔芬)、抗雄激素(如氟他胺或Casodex)、LHRH类似物(如亮丙瑞林、戈舍瑞林或曲普瑞林)和芳香酶抑制剂(如Femara、Arimedex或Aromasin)。

[0499] 其他“靶特异性抗癌剂”包括:博来霉素、类视色素例如全反式视黄酸(ATRA)、DNA甲基转移酶抑制剂例如5-氮杂-2'-脱氧胞苷(地西他滨、Dacogen®)和5-氮杂胞苷(Vidaza®)、阿拉诺新、细胞因子例如白细胞介素-2、干扰素类例如干扰素 α 2或干扰素- γ 、bc12拮抗剂(如ABT-737或类似物)、死亡受体激动剂例如TRAIL、DR4/5激动性抗体、FasL和TNF-R激动剂(如TRAIL受体激动剂如Imapatumumab或来沙木单抗)。

[0500] 抗癌剂的具体实例包括但不限于5FU、放线菌素D、阿巴瑞克、阿昔单抗、阿柔比星、阿达帕林、阿仑珠单抗、六甲蜜胺、氨鲁米特、氨普立糖、氨柔比星、阿那曲唑、安西他滨、青蒿素、硫唑嘌呤、巴利昔单抗、苯达莫司汀、贝伐珠单抗、BEXXAR、比卡鲁胺、博来霉素、硼替佐米、溴尿苷、白消安、CAMPATH、卡培他滨、卡铂、卡波醌、卡莫司汀、西曲瑞克、苯丁酸氮芥、氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯米芬、环磷酰胺、达卡巴嗪、达克珠单抗、更生霉素、达沙替尼、柔红霉素、地西他滨、地洛瑞林、右雷佐生、多西他赛、去氧氟尿苷、多柔比星、屈洛昔芬、屈他雄酮、依地福新、依氟鸟氨酸、乙嘧替氟、表柔比星、环硫雄醇、依他铂、ERBITUX、厄洛替尼、雌莫司汀、依托泊苷、依西美坦、法徕唑、非那雄胺、氟尿苷、氟胞嘧啶、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、福美坦、膦甲酸、磷雌酚、福莫司汀、氟维司群、吉非替尼、GENASENSE、吉西他滨、GLIVEC、戈舍瑞林、胍立莫司、HERCEPTIN、伊达比星、碘苷、异环磷酰胺、伊马替尼、英丙舒凡、英利昔单抗、伊立替康、IXABEPILONE、兰瑞肽、拉帕替尼、来曲唑、亮丙瑞林、洛铂、洛莫司汀、亮丙瑞林、美法仑、巯嘌呤、甲氨蝶呤、美妥替哌、米铂、米非司酮、米替福新、米立司亭、米托蒽醌、二溴卫矛醇、丝裂霉素、米托蒽醌、咪唑立宾、莫特沙芬、MYLOTARG、那托司亭、NEBAZUMAB、奈达铂、尼鲁米特、尼莫司汀、奥曲肽、奥美昔芬、奥沙利铂、紫杉醇、帕利珠单抗、帕尼单抗、PATUPILONE、帕唑帕尼、培门冬酶、培非司亭、培美曲塞、喷曲肽、喷司他丁、培磷酰胺、哌泊舒凡、吡柔比星、普卡霉素、泼尼莫司汀、丙卡巴肼、丙帕锗、丙螺氯铵、雷洛昔芬、雷替曲塞、雷莫司汀、豹蛙酶、拉布立酶、雷佐生、利妥昔单抗、利福平、利曲舒凡、罗莫肽、RUBOXISTAURIN、沙戈匹隆、沙格司亭、沙铂、西罗莫司、索布佐生、索拉非尼、螺莫司汀、链佐星、舒尼替尼、他莫昔芬、他索纳明、替加氟、替莫泊芬、替莫唑胺、替尼泊苷、睾内酯、塞替派、胸腺法新、硫米嘌呤、托泊替康、托瑞米芬、TRAIL、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、三亚胺醌、三甲曲沙、曲普瑞林、曲磷胺、乌瑞替派、戊柔比星、瓦他拉尼、凡德他尼、维替泊芬、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、伏罗唑、ZEVALIN和ZOLINZA。

[0501] 本发明的化合物及其盐可以互变异构体形式存在,互变异构体包括在本发明的实施方案中。

[0502] 取决于它们的结构,本发明的化合物可以不同的立体异构形式存在。这些形式包括构型异构体或任选地包括构象异构体(对映异构体和/或非对映异构体,包括阻转异构体的对映异构体和/或非对映异构体)。因此,本发明包括对映异构体、非对映异构体及其混合

物。可以利用本领域已知的方法,优选色谱法,特别是使用非手性相或手性相的高压液相色谱(HPLC),从对映异构体和/或非对映异构体的那些混合物分离纯立体异构形式。本发明还包括上述立体异构体的任意比例的所有混合物,包括外消旋物。

[0503] 本发明的化合物和盐中的一些可以不同的晶体形式(多晶型物)存在,所述晶体形式在本发明的范围内。

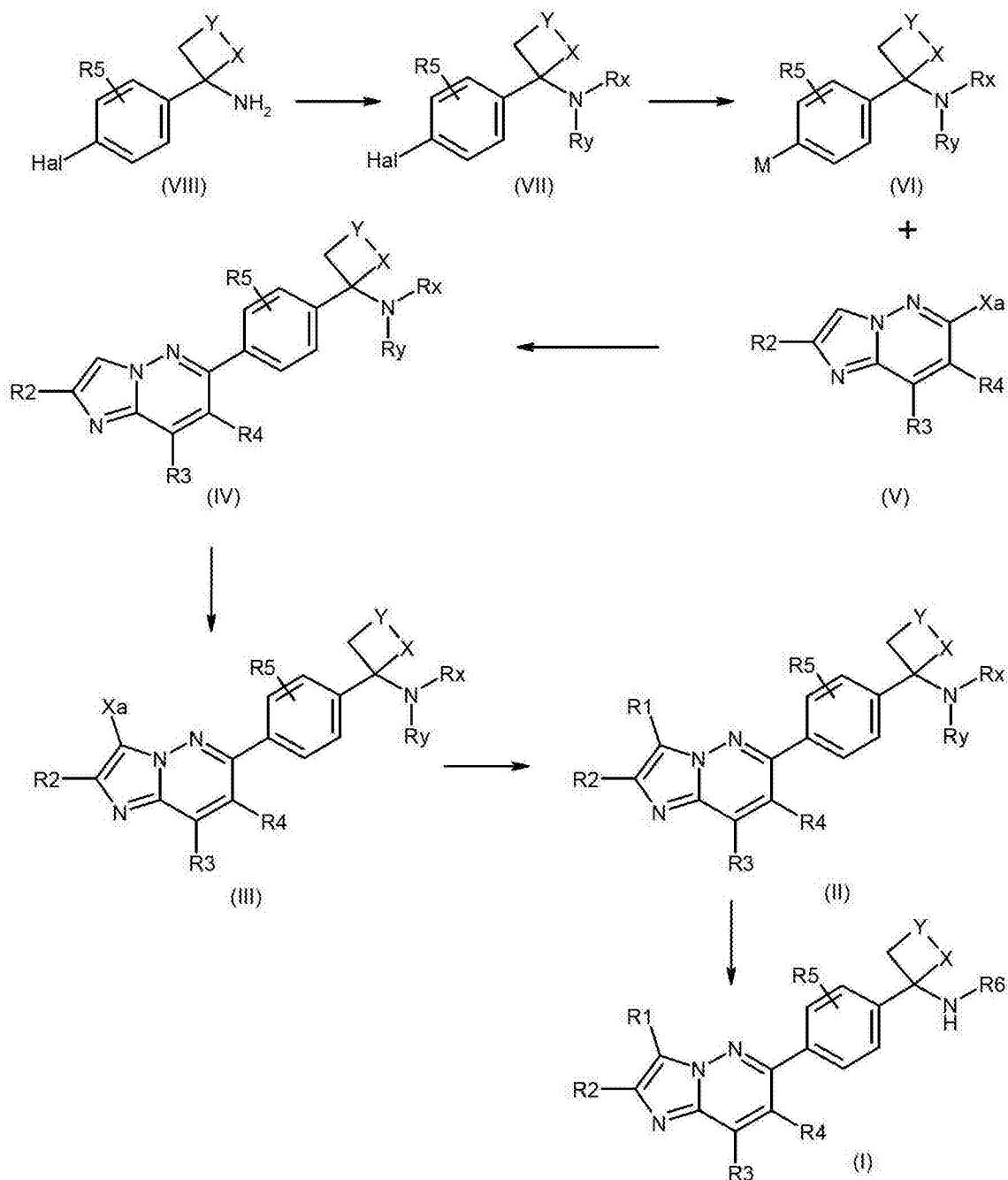
[0504] 另外,本发明包括在生物系统中被转化成式(I)的化合物或其盐的式(I)的化合物的衍生物及其盐(生物前体或前药)。所述生物系统是例如哺乳生物,特别是人类个体。所述生物前体,例如,通过代谢过程被转化成式(I)的化合物或其盐。

[0505] 如下所述的用于合成权利要求1-5的化合物的中间体以及它们用于合成权利要求1-5的化合物的用途是本发明的又一方面。优选的中间体是式(II)的中间体以及如下公开的中间体实施例。

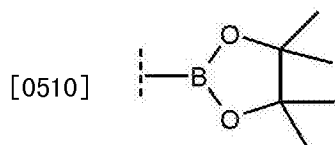
[0506] 可按照以下路线制备本发明的化合物:

[0507] 反应路线1

[0508]



[0509] 本发明的化合物可以按照反应路线1制备,其中X、Y、R1、R2*)、R3、R4、R5和R6具有权利要求1中定义的意义;Rx具有R6的意义且还可以是保护基;Ry是H或保护基,其中Rx和Ry一起或者Y和Rx一起可以形成环状保护基;Hal是卤素;Xa是诸如卤素的离去基或磺酰基酯,优选Cl、Br、I、OTs、OTf或ONf;M是-B(OH)₂、-Sn(1-4C-alkyl)₃、-ZnCl、-ZnBr、-ZnI、或

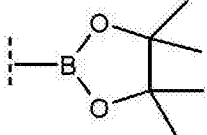


[0511] *)请注意第37页规定的例外。

[0512] 通式(I)的化合物可以由通式(II)的化合物制备。Rx任选地可以是R6、保护基、或其他此类需要进一步操作的前体。例如,通式(II)的化合物中的Rx可以是诸如Boc基团、-CO

(OtBu)的保护基,或者 R_x 和 R_y 与它们所连接的氮一起形成诸如邻苯二甲酰亚胺的环状保护基。因此,例如在Boc基团的情况下,通式(I)的化合物的制备可以通过在环境温度下,在诸如DCM和甲醇的适合溶剂中,在酸性反应条件下(例如用在二噁烷中的4M氯化氢溶液),使用适当的脱保护反应来完成。将Boc基团或可以适于用来封闭通式(II)的化合物中的氨基官能团的其他保护基脱保护(包括它们的合成和脱保护)的其他条件,记载于例如T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley&Sons,1999,第3版或P.Kocienski,Protecting Groups,Thieme Medical Publishers,2000。类似地,当 R_y 不是H时,则 R_y 是保护基,例如,当 R_x 和 R_y 一起形成诸如邻苯二甲酰亚胺的环状保护基时。

[0513] 通式(II)的化合物可以通过使通式(III)的化合物与化合物R-M反应,例如通过过

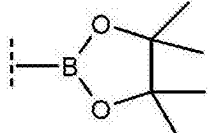
渡金属催化的C-C键形成来制备。例如,如果M具有  的意义且 X_a 是Cl,则该过

渡金属催化的C-C键形成反应可以如下实现:在适合的溶剂(例如THF、NMP、DMF、DME、二噁烷或上述的混合物)中,在适合的碱(例如碳酸钠水溶液或碳酸钾水溶液)的存在下,在适合的温度(例如60°C-120°C)下,并使用适合的金属催化剂(例如钯催化剂,如1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)[Pd(dppf)Cl₂]、双(三叔丁基膦)钯(0)[Pd(PtBu₃)₂]或Pd(PPh₃)₄)。

[0514] 通式(III)的化合物可以通过将离去基 X_a 引入通式(IV)的化合物来制备。例如,该转化可以通过使通式(IV)的化合物与N-溴代琥珀酰亚胺或N-氯代琥珀酰亚胺反应实现。然而,该转化限于其中 R_2 是H、烷基或环烷基的化合物。

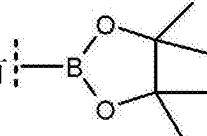
[0515] *) R_2 =卤素被引入其中 R_1 不是氢的化合物,例如实施例6和7。

[0516] 通式(IV)的化合物可以通过使通式(V)的化合物与通式(VI)的化合物反应,例如

通过过渡金属催化的C-C键形成来制备。例如,如果M具有  的意义且 X_a 是Cl,

则该过渡金属催化的C-C键形成反应可以如下实现:在适合的溶剂(例如THF、NMP、DMF、DME、二噁烷或上述的混合物)中,在适合的碱(例如碳酸钠水溶液或碳酸钾水溶液)的存在下,在适合的温度(例如60°C-120°C)下,并使用适合的金属催化剂(例如钯催化剂,如1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)[Pd(dppf)Cl₂]、双(三叔丁基膦)钯(0)[Pd(PtBu₃)₂]或Pd(PPh₃)₄)。

[0517] 通式(VI)的化合物可以使用已知的方法由通式(VII)的化合物制备,例如,如果M

具有  的意义,使用适合的金属络合物,例如由适合的钯盐和适合的膦配体原

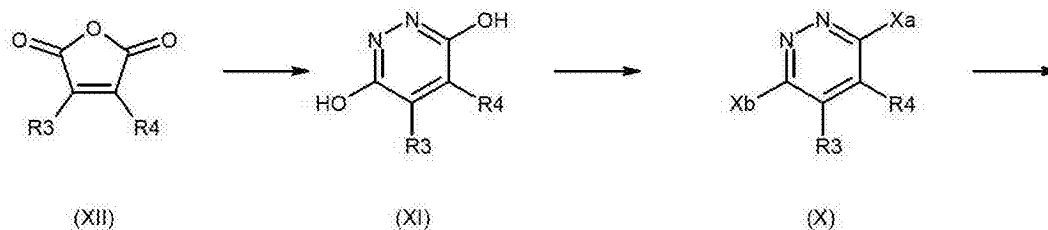
位形成的钯络合物(如PdCl₂(CH₃CN)₂和SPhos(CAS657408-07-6))或预形成的钯络合物(例如适合的硼试剂,如频哪醇硼烷或双(戊酰)二硼(bis(pinacolato)diboron)(CAS73183-34-3)),适合的溶剂(例如二噁烷、DMSO或THF)和升高的温度(例如高达所述溶剂的沸点,优选80-120°C),通过钯催化的硼烷基化(borylation)反应制备。使用频哪醇硼烷的钯催化的

芳基卤的硼烷基化的类似方法由Buchwald等人, J.Org.Chem. 2008, p5589报道。或者, 硼烷基化可以通过卤素-金属交换, 然后通过用适合的硼酸酯淬灭阴离子来实现。例如, 可以在适合的溶剂(例如THF)中, 在适合的温度(例如-78°C至-20°C, 优选-78°C至-50°C)下, 使通式(VII)的化合物与2Eq仲丁基锂或正丁基锂反应, 然后与甲基频哪醇硼酸酯或异丙基频哪醇硼酸酯反应。类似的方法记载于文献(例如EP1870099)中。

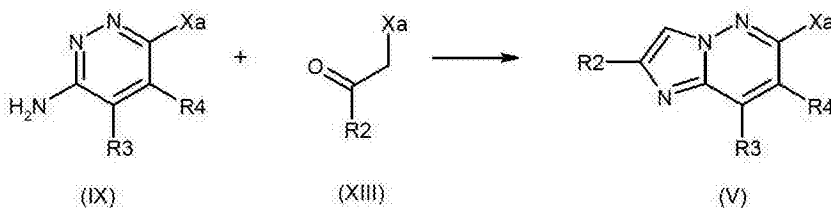
[0518] 通式(VII)和(VIII)的化合物是可商购的, 可以使用下述方法制备, 可以使用已知方法制备, 或可以通过类似于本领域技术人员已知的方法的方法制备。

[0519] 本发明的一个方面是通式(V)和(VI)的化合物的反应, 然后引入离去基以形成通式(III)的化合物。另一方面是引入R1以形成通式(II)的化合物以及将所述通式(II)的化合物脱保护以形成通式(I)的化合物。

[0520] 反应路线2



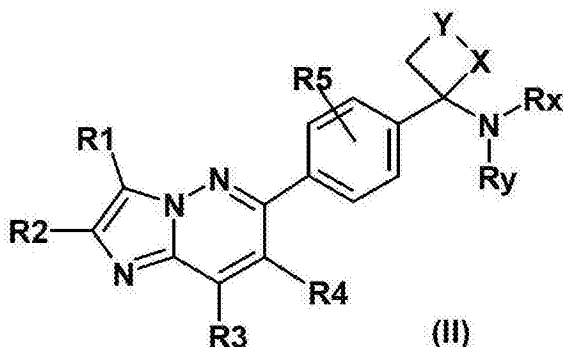
[0521]



[0522] 通式(V)的化合物可以按照反应路线2, 通过(IX)与化合物(XIII)的反应来制备, 其中R2、R3和R4具有上文定义的含义; Xa和Xb是卤素。所述化合物(XIII)是可商购的。所述通式(V)、(IX)和(XIII)的化合物还记载于US2007/0078136(WO2007/1038314)。

[0523] 本发明的另一方面是通式(III)的中间体及其用于制备所述通式(I)的化合物的用途

[0524]



[0525] 其中

[0526] Rx是R6或保护基,

[0527] Ry是氢或保护基,

[0528] 其中 R_x 和 R_y 一起或者 Y 和 R_x 一起可以形成环状保护基,其中 X 、 Y 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 按照权利要求1定义。

[0529] 本领域技术人员已知,若在原料或中间体化合物上存在数个反应中心,可能需要通过保护基暂时屏蔽一个或多个反应中心以使反应专一地在期望的反应中心进行。关于大量已证实的保护基的使用的详细描述见于例如,T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley&Sons,1999,第3版,或P.Kocienski,Protecting Groups,Thieme Medical Publishers,2000。

[0530] 按照本领域已知的方法分离和纯化本发明的化合物,例如,通过真空蒸除溶剂,并从适合的溶剂重结晶所得的残余物,或者对其进行一种常规纯化方法,例如在适合的载体材料上的色谱法。此外,具有足够碱性或酸性的官能团的本发明化合物的反相制备型HPLC可以导致盐的形成,例如,在本发明的足够碱性的化合物的情况中,形成例如三氟乙酸盐或甲酸盐,或者,在本发明的足够酸性的化合物的情况中,形成例如铵盐。此类盐可通过本领域技术人员已知的各种方法分别被转化成其游离碱或游离酸形式,或者可以盐的形式用于后续生物学测定。另外,在本发明化合物的分离过程中的干燥过程可能不会完全除去痕量的共溶剂,特别是例如甲酸或三氟乙酸,从而得到溶剂合物或包合络合物。本领域技术人员会认识到哪些溶剂合物或包合络合物是可接受的以用于后续生物学测定中。应理解,如本文所述分离而得的本发明化合物的特定形式(例如盐、游离碱、溶剂合物、包合络合物)不一定是所述化合物可应用于生物学测定中以定量特定生物学活性的唯一形式。

[0531] 本发明的式(I)的化合物的盐可通过将游离化合物溶于适合的溶剂(例如酮,如丙酮、甲基乙基酮或甲基异丁基酮,醚,如乙醚、四氢呋喃或二噁烷,氯代烃,如二氯甲烷或氯仿,或低分子量脂族醇,如甲醇、乙醇或异丙醇)中来获得,所述溶剂含有期望的酸或碱,或者之后向其加入期望的酸或碱获得。所述酸或碱可以等摩尔数量比或与之不同的比例用于制备盐,这取决于是否考虑一元-或多元-酸或碱并取决于期望何种盐。通过过滤、再沉淀、用所述盐的非溶剂沉淀,或者通过蒸发溶剂获得盐。所得的盐可转化成游离化合物,其继而可转化成盐。如此,例如可在工业规模的生产中作为过程产物获得的药学不可接受的盐可按照本领域技术人员已知的方法转化成药学可接受的盐。

[0532] 本发明的化合物及其盐的纯的非对映体和纯的对映体可例如,通过不对称合成,通过在合成中使用手性原料化合物,以及通过拆分合成中所得的对映体和非对映体混合物获得。

[0533] 可按照本领域技术人员已知的方法,将对映体和非对映体混合物拆分成纯的对映体和纯的非对映体。优选地,通过结晶,特别是分级结晶,或者通过色谱法分离非对映体混合物。例如,可通过与手性助剂形成非对映体,拆分所得的非对映体,并除去所述手性助剂来分离对映体混合物。作为手性助剂,通过形成非对映体盐,例如手性酸如扁桃酸可用来分离对映体碱,手性碱可用来分离对映体酸。另外,非对映体衍生物例如非对映体酯可通过分别使用手性酸或手性醇作为手性助剂分别从醇的对映体混合物或酸的对映体混合物形成。此外,非对映体复合物或非对映体包合物可用于分离对映体混合物。或者,可在色谱中使用手性分离柱拆分对映体混合物。分离对映体的另一适合的方法是酶法分离。

[0534] 本发明的一个优选的方面是用于制备根据实施例的权利要求1-5的化合物的方法。

[0535] 任选地,式(I)的化合物可以被转化成它们的盐,或者,任选地,式(I)的化合物的盐可以被转化成游离的化合物。相应的方法对于本领域技术人员来说是常规的。

[0536] 任选地,式(I)的化合物可被转化成其N-氧化物。所述N-氧化物还可通过中间体引入。N-氧化物可通过用氧化剂(例如间氯过苯甲酸)在适合的溶剂(例如二氯甲烷)中,在适合的温度(例如0°C-40°C,其中通常优选室温)处理适合的前体来制备。形成N-氧化物的其他相应方法对本领域技术人员来说是常规的。

[0537] 商业用途

[0538] 本发明的式(I)的化合物和式(I)的化合物的立体异构体在下文中称为本发明的化合物。特别地,本发明的化合物是药学可接受的。本发明的化合物具有有价值的药学性质,这赋予它们商业实用性。特别地,它们抑制Pi3K/Akt途径并呈现细胞活性。预期它们可商业应用于治疗疾病(例如依赖被过度激活的Pi3K/Akt的疾病)。PI3K/AKT途径的异常激活是引发和维持人类肿瘤的必要步骤,因此,其抑制,例如用AKT抑制剂抑制,被认为是治疗人类肿瘤的有效方法。对于最近的综述,参见Garcia-Echeverria等人(*Oncogene*, 2008, 27, 551-5526)。

[0539] 细胞活性及类似术语在本发明中如本领域技术人员所知的那样加以使用,例如,抑制磷酸化、抑制细胞增殖、诱导凋亡或化学致敏。

[0540] 化学致敏及类似术语在本发明中如本领域技术人员所知的那样加以使用。这些刺激物包括例如死亡受体和存活途径的效应物及细胞毒剂/化疗剂和靶向剂,最后还有辐射疗法。根据本发明,诱导凋亡及类似术语用来鉴别化合物,所述化合物在与其或其和常规用于治疗的其他化合物的组合接触的细胞中执行程序性细胞死亡。

[0541] 凋亡在本发明中如本领域技术人员所知的那样加以使用。在与本发明的化合物接触的细胞中诱导凋亡可能不一定与抑制细胞增殖有关。优选地,所述抑制增殖和/或诱导凋亡对具有异常细胞生长的细胞是特异性的。

[0542] 另外,本发明的化合物在细胞和组织中抑制蛋白激酶活性,导致向脱磷酸化的底物蛋白转移,并且作为其功能性结果,导致例如诱导凋亡、细胞周期停滞和/或对化疗药和靶特异性癌症药物致敏。在优选的实施方案中,抑制Pi3K/Akt途径单独地或者与标准细胞毒性药物或靶向性癌症药物联合诱导本文提及细胞效应。

[0543] 另外,已发现抑制AKT信号转导途径在氧诱导的视网膜病模型中抑制视网膜新生血管形成,而且已表明AKT抑制对脉络膜新生血管形成的潜在治疗用途(Wang等人, *Acta Histochem. Cytochem.* 44(2):103-111, 2011; Yang等人, *Investigative Ophthalmology & Visual Science (IOVS)*, April 2009, Vol. 50, No. 4)。这些结果得到这样的结论:AKT抑制能够为与眼新生血管形成有关的眼疾病(例如年龄相关性黄斑变性(AMD)、黄斑变性(MD)和糖尿病视网膜病)提供有用的治疗。

[0544] 因此,本发明的一个实施方案包括治疗与眼新生血管形成有关的眼疾病,特别是AMD、MD和糖尿病视网膜病的方法,所述方法包括给药通式(I)的化合物,还包括这些化合物治疗所述疾病的用途。

[0545] 本发明的化合物显示出抗增殖和/或促凋亡和/或化学致敏性质。因此,本发明的化合物可用于治疗过度增殖性病征,特别是癌症。因此,本发明的化合物可用于在患有过度增殖性病征如癌症的哺乳动物如人类中产生抗增殖和/或促凋亡和/或化学致敏效应。

[0546] 本发明还涉及用于(过度)增殖性疾病和/或对诱导凋亡有反应的病症(包括良性瘤和恶性瘤,特别是恶性瘤,包括癌症以及下文公开的肿瘤类型)的治疗和/或预防,特别是治疗的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0547] 本发明的化合物因为抑制即使在不利生长条件(例如葡萄糖缺乏、缺氧或其他化学应激)下仍然能够存活的癌细胞的代谢活性而在哺乳动物例如人类中显示出抗增殖和/或促凋亡性质。

[0548] 因此,本发明所述的化合物能用于治疗、改善或预防本文所述的具有良性或恶性表现的疾病,例如用于抑制细胞瘤。

[0549] 瘤在本发明中如本领域技术人员所知的那样加以使用。良性瘤定义为不能在体内形成侵略性、转移性肿瘤的细胞过度增殖。反之,恶性瘤定义为能够形成全身性疾病(例如在远端器官中形成肿瘤转移)的具有多种细胞和生化异常的细胞。

[0550] 优选地,本发明的化合物可用于治疗恶性瘤。可用本发明的化合物治疗的恶性瘤的实例包括实体瘤和血液瘤。实体瘤可以是例如乳房、膀胱、骨、脑、中枢和外周神经系统、结肠、内分泌腺(如甲状腺和肾上腺皮质)、食道、子宫内膜、生殖细胞、头和颈、肾、肝、肺、喉和下咽的肿瘤、间皮瘤、卵巢、胰腺、前列腺、直肠、肾、小肠、软组织、睾丸、胃、皮肤、输尿管、阴道和外阴的肿瘤。恶性瘤包括遗传性癌症,例如视网膜母细胞瘤和Wilms瘤。此外,恶性瘤包括在所述器官中的原发性肿瘤及在远端器官中的相应继发性肿瘤(“肿瘤转移”)。血液瘤可以是例如侵略性和无痛形式的白血病和淋巴瘤,即非霍奇金病、慢性和急性髓样白血病(CML/AML)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、霍奇金病、多发性骨髓瘤和T-细胞型淋巴瘤。还包括骨髓增生异常综合征、浆细胞瘤、副肿瘤综合征和未知原发部位的癌及AIDS相关的恶性瘤。

[0551] 应注意的是,恶性瘤不一定要求在远端器官中形成转移。某些肿瘤通过它们的侵略性生长性质对原发性器官本身施加毁灭性效应。这些可导致组织和器官结构破坏,最终导致所指器官的功能衰竭和死亡。

[0552] 耐药性对标准癌症疗法的频繁失败特别重要。此耐药性是由各种细胞和分子机制所致。耐药性的一个方面是由作为关键信号转导激酶的PKB/Akt组成性激活抗凋亡的存活信号所致。抑制Pi3K/Akt途径导致对标准的化疗药或靶特异性癌症治疗药的重新致敏。因此,本发明化合物的商业应用不限于癌症患者的一线治疗。在优选的实施方案中,对癌症化疗药或靶特异性抗癌药耐药的癌症患者也可接受用这些化合物治疗,例如,用于2线或3线治疗周期。特别地,本发明的化合物可与标准的化疗药或靶向性药物联用以使肿瘤对这些药剂重新致敏。

[0553] 本发明的化合物适于治疗、预防或改善上述良性和恶性表现的疾病,例如良性或恶性瘤,特别是癌症,尤其是对抑制Pi3K/Akt途径敏感的癌症。

[0554] 本发明还包括用于治疗、预防或改善包括人类在内的哺乳动物的方法,优选治疗包括人类在内的哺乳动物的方法,所述包括人类在内的哺乳动物患有上述病况、病症或疾病之一。所述方法的特征在于向需要所述治疗的个体给药药理学上有活性的且治疗上有效且可耐受的量的一种或多种本发明的化合物。

[0555] 本发明还包括用于治疗、预防或改善包括人类在内的哺乳动物的对抑制Pi3K/Akt途径有反应的疾病的方法,优选治疗包括人类在内的哺乳动物的对抑制Pi3K/Akt途径有反

应的疾病的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药药理学上有活性的且治疗上有效且可耐受的量的一种或多种本发明的化合物。

[0556] 本发明还包括用于抑制细胞的蛋白激酶活性的方法,所述方法包括将药理学上有活性的、治疗上有效且可耐受的量的一种或多种本发明的化合物给药于需要此类治疗的患者。

[0557] 本发明还包括用于治疗哺乳动物的具有良性或恶性表现的过度增殖性疾病和/或对诱导凋亡有反应的病症例如癌症特别是任何上述的那些癌症疾病的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药药理学上有活性的且治疗上有效且可耐受的量的一种或多种本发明的化合物。

[0558] 本发明还包括用于抑制哺乳动物中的细胞过度增殖或使异常的细胞生长停滞的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药药理学上有活性的且治疗上有效且可耐受的量的一种或多种本发明的化合物。

[0559] 本发明还包括用于在良性或恶性肿瘤特别是癌症的治疗中诱导凋亡的方法,所述方法包括向需要此类治疗的个体给药药理学上有活性的且治疗上有效且可耐受的量的一种或多种本发明的化合物。

[0560] 本发明还包括用于抑制细胞中的蛋白激酶活性的方法,所述方法包括向需要此类治疗的患者给药药理学上有活性的且治疗上有效且可耐受的量的一种或多种本发明的化合物。

[0561] 本发明还包括用于在哺乳动物中针对化疗剂或靶特异性抗癌剂进行致敏的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药药理学上有活性的且治疗上有效且可耐受的量的一种或多种本发明的化合物。

[0562] 本发明还包括用于治疗包括人类在内的哺乳动物的良性和/或恶性肿瘤,特别是恶性肿瘤,尤其是癌症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药药理学上有活性且治疗上有效且可耐受的量的一种或多种本发明的化合物。

[0563] 本发明还包括用于治疗实体瘤和血液肿瘤的方法,其中实体瘤可以例示为乳腺、膀胱、骨、脑、中枢和周围神经系统、结肠、内分泌腺(例如甲状腺和肾上腺皮质)、食道、子宫内膜、生殖细胞、头和颈、肾、肝、肺、喉和下咽的肿瘤、间皮瘤、卵巢、胰、前列腺、直肠、肾、小肠、软组织、睾丸、胃、皮肤、输尿管、阴道和外阴的肿瘤。恶性肿瘤包括遗传性癌症,例示为视网膜母细胞瘤和肾母细胞瘤。此外,恶性肿瘤包括所述器官的原发性肿瘤和远端器官相应的继发性肿瘤(“肿瘤转移”)。血液肿瘤可以例示为侵袭性和无痛形式的白血病和淋巴瘤(即非霍奇金病)、慢性和急性髓样白血病(CML/AML)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、霍奇金病、多发性骨髓瘤和T细胞淋巴瘤。还包括骨髓增生异常综合征、浆细胞瘤、类肿瘤综合征和原发部位不明的癌症以及AIDS相关的恶性肿瘤。

[0564] 本发明还涉及所述化合物用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物用于治疗、预防和/或改善一种或多种所提及的疾病,优选用于治疗一种或多种所提及的疾病。

[0565] 本发明还涉及所述化合物用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物用于治疗、预防或改善,优选治疗过度增殖性疾病和/或对诱导凋亡有反应的病症,例如良性瘤或恶性肿瘤,特别是恶性肿瘤,尤其是癌症,特别是上述的那些癌症疾病和肿瘤类型。

[0566] 本发明还涉及本发明的化合物用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物用于

治疗、预防或改善,优选治疗良性瘤或恶性瘤,特别是恶性瘤,尤其是癌症,例如任何上述那些癌症疾病和肿瘤类型。

[0567] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐,其用于治疗 and/或预防,优选治疗疾病,特别是用于治疗 and/或预防,优选治疗(过度)增殖性疾病 and/或对诱导凋亡有反应的病症(包括良性瘤和恶性瘤,包括癌症)。

[0568] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐用于制备药物组合物用途,所述药物组合物用于治疗、预防或改善由一种蛋白激酶或多种蛋白激酶的功能失调介导的疾病 and/或对诱导凋亡有反应的病症。

[0569] 本发明还涉及药物组合物,所述组合物包含至少一种权利要求1-6中的任一项的通式(I)的化合物,和至少一种药学可接受的辅剂。

[0570] 本发明还涉及药物组合物,所述药物组合物包含本发明的化合物或其药学可接受的盐,用于治疗 and/或预防,优选治疗(过度)增殖性疾病 and/或对诱导凋亡有反应的病症(包括良性瘤和恶性瘤,包括癌症)。

[0571] 本发明还涉及本发明的化合物和药学可接受的盐用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物可用于针对化疗剂和/或靶特异性抗癌剂进行致敏。

[0572] 本发明还涉及本发明的化合物用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物可用于针对本文所述的那些疾病特别是癌症的辐射疗法进行致敏。

[0573] 本发明还涉及本发明的化合物用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物可用于治疗对蛋白激酶抑制剂治疗敏感且不同于细胞瘤的疾病。这些非恶性疾病包括但不限于良性前列腺增生、神经纤维瘤病、皮肤病和骨髓增生异常综合征。

[0574] 本发明还涉及药物组合物,所述组合物包含一种或多种本发明的化合物和药学可接受的载体或稀释剂。

[0575] 本发明还涉及药物组合物,所述组合物包含一种或多种本发明的化合物和药学可接受的辅剂和/或赋形剂。

[0576] 按照本领域已知和本领域技术人员熟知的方法制备本发明的药物组合物。作为药物组合物,本发明的化合物(=活性化合物)或是原样使用,或者优选地与适合的药学辅剂和/或赋形剂组合使用,例如以片剂、包衣片、糖锭剂、丸剂、扁囊剂、颗粒剂、胶囊剂、囊片剂(caplet)、栓剂、贴剂(如作为TTS)、乳剂(例如微乳剂或脂质乳剂)、混悬剂(例如纳米混悬剂)、凝胶剂、增溶物(solubilisates)或溶液剂(例如无菌溶液剂)形式、或者包封在脂质体中或者以 β -环糊精或 β -环糊精衍生物包合复合物等形式使用,所述活性化合物的含量有利地为0.1%-95%,并且其中通过适当选择所述辅剂和/或赋形剂、可以得到恰好适合于所述活性化合物和/或令人期望的起效的药物给药方式(例如缓释形式或肠溶形式)。

[0577] 本领域技术人员由于他/她的专业知识,熟知适合于期望的药学制剂、配制物或组合物的辅剂、媒介物、赋形剂、稀释剂、载体或助剂。除了溶剂之外,还可使用凝胶形成剂、软膏基质和其他活性复配赋形剂,例如抗氧化剂、分散剂、乳化剂、防腐剂、增溶剂(例如聚氧乙烯三蓖麻醇酸甘油酯35、PEG400、Tween80、Captisol、Solutol HS15等)、着色剂、络合剂、促渗剂、稳定剂、填充剂、粘合剂、增稠剂、崩解剂、缓冲剂、pH调节剂(例如为了获得中性、碱性或酸性制剂)、聚合物、润滑剂、包衣剂、抛射剂、渗透调节剂、表面活性剂、调味剂、甜味剂或染料。

[0578] 具体地,使用适合于期望的制剂和期望的给药方式的类型的辅剂和/或赋形剂。

[0579] 可以本领域可用的任何公认的给药方式给药本发明的化合物、药物组合物或组合。适合的给药方式的示例性实例包括静脉内给药、口服给药、经鼻给药、肠胃外给药、局部给药、透皮给药和直肠给药。优选口服给药和静脉内给药。

[0580] 通常,可给药本发明的药物组合物以使所述活性化合物的剂量在Pi3K/Akt途径抑制剂的常规范围内。具体地,对于体重70kg的普通成年患者,所述活性化合物的剂量优选0.01-4000mg/天。就此而言,应注意的是,所述剂量取决于,例如,使用的具体化合物、被治疗的物种、被治疗的个体的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食、给药的方式和时间、排泄速度、待治疗的疾病的严重性和药物组合。

[0581] 所述药物组合物可每天给药单一剂量或每天给药多个亚剂量例如每天2-4剂。所述药物组合物的单个剂量单位可包含例如0.01mg-4000mg,优选0.1mg-2000mg,更优选0.5-1500mg,最优选1-500mg的所述活性化合物。另外,所述药物组合物可适于每周、每月、或者甚至更不频繁地给药,例如通过使用植入物(例如皮下或肌肉内植入物),通过使用微溶性盐形式的活性化合物,或者通过使用与聚合物偶联的活性化合物。

[0582] 本发明还涉及组合,所述组合包含一种或多种选自本发明的化合物的第一活性成分,和一种或多种选自化疗抗癌剂和靶特异性抗癌剂的第二活性成分,所述组合例如用于治疗、预防或改善对抑制Pi3K/Akt途径有反应或敏感的疾病,例如具有良性或恶性表现的过度增殖性疾病和/或对诱导凋亡有反应的病症,特别是癌症,例如任何上述的那些癌症疾病。

[0583] 本发明还涉及包含作为仅有的活性成分的一种或多种本发明的化合物和药学可接受的载体或稀释剂的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防上述疾病的药物产品中的用途。

[0584] 取决于要治疗或预防的特定疾病,可任选地将为了治疗或预防所述疾病而通常被给药的其他治疗活性剂与本发明的化合物联合给药。在本文使用时,为了治疗或预防特定疾病而通常被给药的其他治疗剂已知适合于所治疗的疾病。

[0585] 作为本发明的化合物的组合搭配(partner)的上文所述抗癌剂意在包括其药学可接受的衍生物,例如它们的药学可接受的盐。

[0586] 本领域技术人员了解所述联合给药的其他治疗剂的总日剂量和给药形式。所述总日剂量可在宽范围内改变,取决于联合的药剂。

[0587] 在实施本发明时,本发明的化合物在联合治疗中可与一种或多种的标准治疗剂(化疗剂和/或靶特异性抗癌剂)特别是本领域已知的抗癌剂如任何上述的那些分开地、连续地、同时地、并行地或时间上交错地给药(例如以组合的单位剂型的形式,以分开的单位剂型的形式,以相邻的分离的单位剂型的形式,以固定的或非固定的组合的形式,以药盒的形式,或以掺和剂的形式)。

[0588] 在本文中,本发明还涉及包含第一活性成分和第二活性成分的组合,用于分开地、连续地、同时地、并行地或时间上交错地用于治疗,例如任何本文所述的那些疾病的治疗,所述第一活性成分是至少一种本发明的化合物,所述第二活性成分是至少一种本领域已知的抗癌剂,例如上文所述的那些中的一种或多种。

[0589] 本发明还涉及包含第一活性成分和第二活性成分及任选存在的药学可接受的载

体或稀释剂的药物组合物,用于分开地、连续地、同时地、并行地或时间上交错地用于治疗,所述第一活性成分是至少一种本发明的化合物,所述第二活性成分是至少一种本领域已知的抗癌剂,例如上文所述的那些中的一种或多种。

[0590] 本发明还涉及组合产品,其包含

[0591] a.)用药学可接受的载体或稀释剂配制的至少一种本发明的化合物,和

[0592] b.)用药学可接受的载体或稀释剂配制的至少一种本领域已知的抗癌剂,例如上文所述的那些中的一种或多种。

[0593] 本发明还涉及药盒(kit),所述药盒包含权利要求1的通式(I)的化合物。

[0594] 本发明还涉及药盒(kit-of-parts),其包含:第一活性成分和药学可接受的载体或稀释剂的制剂,所述第一活性成分是本发明的化合物;第二活性成分和药学可接受的载体或稀释剂的制剂,所述第二活性成分是本领域已知的抗癌剂,例如上述那些之一;用于同时地、并行地、连续地、分开地或时间上交错地用于治疗。任选地,所述药盒包含关于其在治疗中的使用的说明书,例如用于治疗过度增殖性疾病和对抑制Pi3K/Akt途径有反应或敏感的疾病,例如良性或恶性瘤,特别是癌症,更确切地是任何上述的那些癌症疾病。

[0595] 本发明还涉及用于同时地、并行地、连续地或分开地给药的组合制剂,其包含至少一种本发明的化合物和至少一种本领域已知的抗癌剂。

[0596] 本发明还涉及具有Pi3K/Akt途径抑制活性的本发明的组合、组合物、制剂、配制剂或药盒。

[0597] 此外,本发明还涉及以联合治疗的方式治疗患者的过度增殖性疾病和/或对诱导凋亡有反应的病症如癌症的方法,其包括向有此需要的所述患者给药本文所述的组合、组合物、制剂、配制剂或药盒。

[0598] 另外,本发明还涉及用于治疗患者的具有良性或恶性表现的过度增殖性疾病和/或对诱导凋亡有反应的病症如癌症的方法,其包括向有此需要的所述患者以联合治疗的方式分开地、同时地、并行地、连续地或时间上交错地给药药理学上有活性的且治疗上有效且可耐受的量的包含本发明的化合物和药学可接受的载体或稀释剂药物组合物,和药理学上有活性的且治疗有效且可耐受的量的一种或多种本领域已知的抗癌剂,例如本文所述的那些中的一种或多种。

[0599] 再另外,本发明涉及用于治疗、预防或改善患者的过度增殖性疾病和/或对诱导凋亡有反应的病症例如良性或恶性瘤如癌症特别是任何本文所述的那些癌症疾病的方法,其包括向有此需要的所述患者分开地、同时地、并行地、连续地或时间上交错地给药某量的第一活性化合物和某量的至少一种第二活性化合物,所述第一活性化合物是本发明的化合物,所述至少一种第二活性化合物是标准的治疗剂,特别是至少一种本领域已知的抗癌剂,例如本文所述的那些化疗剂和靶特异性抗癌剂中的一种或多种,其中所述第一活性化合物和所述第二活性化合物的量产生治疗效力。

[0600] 又另外,本发明涉及用于治疗、预防或改善,特别是治疗患者的过度增殖性疾病和/或对诱导凋亡有反应的病症(例如良性瘤或恶性瘤,特别是恶性瘤,如癌症,特别是任何本文所述的那些癌症疾病和肿瘤类型)的方法,所述方法包括给药本发明的组合。

[0601] 此外,本发明还涉及本发明的组合物、组合、制剂、配制剂或药盒在制备用于治疗、预防或改善,特别是治疗过度增殖性疾病和/或对诱导凋亡有反应的病症特别(例如恶性瘤

或良性瘤,特别是恶性瘤,如癌症,特别是本文所述的那些癌症疾病和肿瘤类型)的药物产品(例如商业包装或药剂)中的用途。

[0602] 本发明还涉及商业包装,其包含一种或多种本发明的化合物和说明书,用于与一种或多种化疗剂和/或靶特异性抗癌剂如任何本文所述的那些同时地、并行地、连续地或分开地使用。

[0603] 本发明还涉及商业包装,其基本上由作为仅有的活性成分的一种或多种本发明的化合物和说明书组成,用于与一种或多种化疗剂和/或靶特异性抗癌剂如任何本文所述的那些同时地、并行地、连续地或分开地使用。

[0604] 本发明还涉及商业包装,其包含一种或多种化疗剂和/或靶特异性抗癌剂如任何本文所述的那些和说明书,用于与一种或多种本发明的化合物同时地、并行地、连续地或分开地使用。

[0605] 在本发明的联合治疗的情况下提及的组合物、组合、配制剂、制剂、药盒或包装还可包含多于一种本发明的化合物和/或多于一种上述本领域已知的抗癌剂。

[0606] 本发明的组合或药盒的第一和第二活性成分可以作为分开的制剂(即彼此独立)提供,其后将它们一起同时地、并行地、连续地、分开地或时间上交错地用于联合治疗;或者作为组合包装的分开组分一起被包装和提供以同时地、并行地、连续地、分开地或时间上交错地用于联合治疗。

[0607] 本发明的组合或药盒的第一和第二活性成分的药学制剂类型可以相同,即所述二种成分均被配制成分开的片剂或胶囊剂,或者可不同,即适合于不同的给药方式,例如一种活性成分被配制成片剂或胶囊剂,而另一种被配制用于例如静脉内给药。

[0608] 本发明的组合、组合物或药盒的第一和第二活性成分的量可一起构成对治疗、预防或改善过度增殖性疾病和/或对诱导凋亡有反应的病症,特别是本文所述的那些疾病之一(例如恶性瘤或良性瘤,特别是恶性瘤,例如癌症,如任何本文所述的那些癌症疾病和肿瘤类型)而言治疗有效的量。

[0609] 此外,本发明的化合物可用于癌症的术前或术后治疗。

[0610] 再者,本发明的化合物可与辐射疗法联用。

[0611] 本领域技术人员会理解,本发明不限于本文所述的特定实施方案,而是覆盖在由随附的权利要求书定义的本发明的精神和范围内的所述实施方案的所有修改。

[0612] 以下实施例更详细地而非限制性地说明本发明。未明确说明其制备的本发明的其他化合物可以类似的方法制备。

[0613] 实施例中所所述的化合物及其盐代表本发明和覆盖具体实施例公开的式(I)的化合物的基团的所有子组合的权利要求的优选实施方案。

[0614] 术语“按照”在实验部分中的用意是“类似”地使用所指的方法。

[0615] 实验部分

[0616] 下表列出未在正文内解释并在本段以及中间体实施例和实施例部分中使用的缩写。NMR峰形式按照它们在谱图中的表现描述,未考虑可能的更高级的效应。使用MDL ISIS Draw中应用的AutoNom2000产生化学名。在一些情况中,使用可商购试剂的公认命名替代AutoNom2000产生的命名。

[0617]

缩写	意义
Boc	叔丁氧羰基
Br	宽峰
CI	化学电离
D	双峰
Dd	双重双峰

[0618]

DAD	二极管阵列检测器
DBU	1,5-二氮杂双环(5.4.0)十一-5-烯
DCM	二氯甲烷
DIP	二异丙醚
EtOAc	乙酸乙酯
Eq.	当量
ESI	电喷雾(ES)电离
HPLC	高效液相色谱
LC-MS	液相色谱-质谱
M	多重峰
MS	质谱
n-BuLi	正丁基锂
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
NMP	N-甲基吡咯烷酮
NMR	核磁共振波谱:化学位移(δ)以ppm计。
ONf	全氟丁基磺酸酯
OTf	三氟甲基磺酸酯
OTs	甲苯磺酸酯
Pd(dppf)Cl ₂	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
Pd(PtBu ₃) ₂	双(三叔丁基膦)钯(0)[Pd(PtBu ₃) ₂],
q	四重峰
r. t. 或 rt	室温
RT	保留时间(用HPLC或UPLC测定),以分钟计
S	单峰
T	三重峰
THF	四氢呋喃
UPLC	超高效液相色谱法

[0619] 其他缩写的意义对本领域技术人员而言是常规的。

[0620] 通过以下实施例说明本申请中描述的本发明的各方面,但绝不意味着以任何方式限制本发明。

实施例

[0621] UPLC-MS标准操作

[0622] 如下进行分析型UPLC-MS。除非指明负离子模式(ES⁻),报告的质量数(m/z)来自正离子模式电喷雾电离。

[0623] 在大多数情况中使用方法A。若不是,则会指出。

[0624] UPLC-MS方法A

[0625] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SQD3001;柱:Acquity UPLC BEH C181.750x2.1mm;洗脱剂A:水+0.1%甲酸,洗脱剂B:乙腈;梯度:0-1.6min1-99%B,1.6-2.0min99%B;流速0.8ml/min;温度:60°C;注射:2μl;DAD扫描:210-400nm。

[0626] UPLC-MS方法B

[0627] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SQD3001;柱:Acquity UPLC BEH C181.750x2.1mm;洗脱剂A:水+0.2%氨水,洗脱剂B:乙腈;梯度:0-1.6min1-99%B,1.6-2.0min99%B;流速0.8ml/min;温度:60°C;注射:2μl;DAD扫描:210-400nm;ELSD。

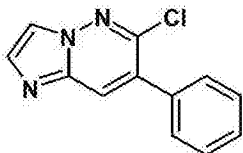
[0628] UPLC-MS方法C

[0629] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS ZQ4000;柱:Acquity UPLC BEHC181.750x2.1mm;洗脱剂A:水+0.05%甲酸,洗脱剂B:乙腈+0.05%甲酸;梯度:0-1.6min1-99%B,1.6-2.0min99%B;流速:0.8ml/min;温度:60°C;注射:2μl;DAD扫描:210-400nm。

[0630] UPLC-MS方法D

[0631] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS ZQ4000;柱:Acquity UPLC BEH C181.750x2.1mm;洗脱剂A:水+0.2%氨水,洗脱剂B:乙腈;梯度:0-1.6min1-99%B,1.6-2.0min99%B;流速0.8ml/min;温度:60°C;注射:2μl;DAD扫描:210-400nm;ELSD。

[0632] 中间体实施例Int-1-0



[0633]

[0634] 6-氯-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪

[0635] 步骤1:4-苯基-1,2-二氢吡嗪-3,6-二酮

[0636] 将46g(264.1mmol)3-苯基-咪唑-2,5-二酮悬浮于1.56L水中。加入34.4g(264.1mmol)硫酸脲,然后将反应混合物加热至回流(浴温:115°C)并保持5小时。夜间将反应混合物保持在98°C的浴温下。冷却后,吸出沉淀,用水(100mL)洗涤并在40°C干燥,得到47.6g(95.8%)标题化合物。

[0637] 步骤2:3,6-二氯-4-苯基吡嗪

[0638] 将47.5g(252.4mmol)4-苯基-1,2-二氢吡嗪-3,6-二酮悬浮于235mL(2.52mol)磷酸氯中。将悬浮液于80°C加热过夜。将反应混合物倒在4.5L水上并搅拌60'。吸出沉淀,用水(500mL)洗涤并在真空中于40°C干燥,得到仍含有一些水的56.8g标题化合物。

[0639] 步骤3:6-氯-5-苯基吡嗪-3-基胺

[0640] 将36.5g(162mmol)3,6-二氯-4-苯基吡嗪悬浮于1000mL氨水溶液(25%)并在高压釜中于100°C搅拌18小时。将反应混合物转移到分液漏斗中,并分离各相。用二氯甲烷洗涤水相两次。将合并的有机相用水洗涤两次,蒸发溶剂,粗品残余物(两种区域异构体,6-氯-

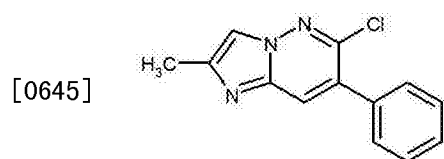
5-苯基吡嗪-3-基胺和6-氯-4-苯基吡嗪-3-基胺, 20.2g=60.6%) 不经进一步纯化用于下一步骤。

[0641] 步骤4: 6-氯-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪

[0642] 将6-氯-5-苯基吡嗪-3-基胺和6-氯-4-苯基吡嗪-3-基胺的混合物(20.2g=0.1mol) 悬浮于300mL水和30mL THF中。加入32mL(0.51mol) 氯乙醛缩二乙醇, 然后将反应混合物在回流下加热5小时。再加入32mL(0.51mol) 氯乙醛缩二乙醇并继续加热另外6小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并萃取3次。干燥(硫酸钠)有机相, 过滤并除去溶剂。通过色谱(Biotage, 洗脱剂: 乙酸乙酯/己烷) 纯化残余物。得到6.8g(30.1%) 标题化合物6-氯-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪和6.4g(28.4%) 区域异构体6-氯-8-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪。

[0643] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, dDMSO): δ 8.38(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.39-7.62(m, 5H)。

[0644] 中间体实施例Int-1-1

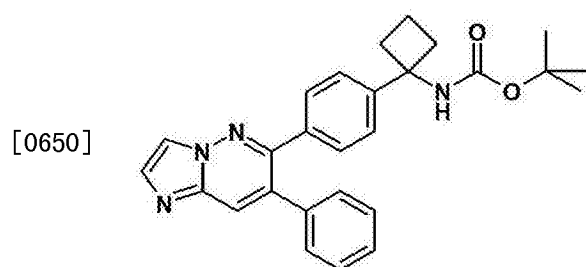


[0646] 6-氯-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪

[0647] 类似于中间体实施例Int-1-0的步骤4的合成, 将在65mL四氢呋喃和650mL水中的6-氯-5-苯基吡嗪-3-基胺和6-氯-4-苯基吡嗪-3-基胺的混合物(中间体实施例Int-1-0, 步骤3, 65g=316mmol) 与74.5g(800mmol) 氯丙酮一起在回流下加热18小时。进行常规后处理, 并通过色谱(Biotage Isolera, Kronlab8cm, 洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇) 纯化残余物, 然后结晶(甲基-叔丁基醚/己烷), 得到11.69g(30.4%) 标题化合物。

[0648] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.10-8.16(2H), 7.76(1H), 7.50-7.59(3H), 7.14(1H), 2.51(s, 3H)。

[0649] 中间体实施例Int-2-0



[0651] {1-[4-(7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

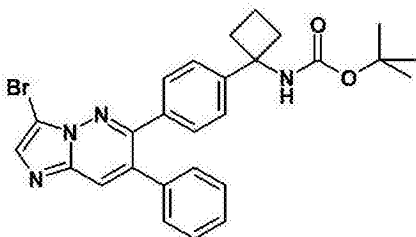
[0652] 将在1.5mL DME中的100mg(0.44mmol) 6-氯-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(中间体实施例Int-1-0)、178.8mg(0.48mmol) {1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯、0.85mL碳酸钠水溶液(10%) 和16mg(0.02mmol) 1,1-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II) 放入微波小瓶中(未完全溶解)。用氩气将反应混合物脱气, 用盖子密闭小瓶并放入加热块中。将反应混合物在90°C下搅拌18h(完全溶解)。由于仍存在原料, 所以再加入86mg硼酸酯、0.42mL碱水溶液和8mg钯催化剂并于90°C继续搅拌6小时。加入20mL水和100mL二氯甲烷, 并剧烈搅拌反应混合物1小时。分离有机相, 然后用二

氯甲烷再萃取水相一次。用水洗涤合并的有机萃取液,并用硫酸钠干燥。除去干燥剂,然后蒸发溶剂并通过硅胶色谱(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇)纯化残余物,得到仍稍有杂质的109mg (56.8%)期望的化合物。

[0653] MS(ES+,M+1):441

[0654] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.03(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.22-7.41(m, 7H), 7.12-7.22(m, 2H), 2.40-2.65(m, 4H), 1.95-2.18(m, 1H), 1.72-1.93(m, 1H), 1.12-1.53(m, 9H)。

[0655] 中间体实施例Int-2-1



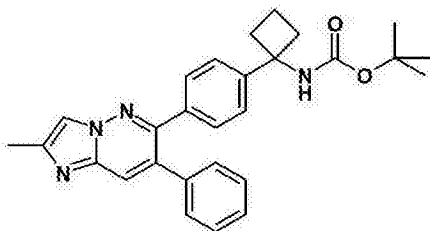
[0657] {1-[4-(3-溴-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0658] 将198mg(0.45mmol){1-[4-(7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(中间体实施例Int-2-0)和80mg(0.45mmol)N-溴代琥珀酰亚胺在3.6mL三氯甲烷中于回流下加热1小时。蒸发溶剂,并通过硅胶色谱(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇)纯化残余物,得到115.6mg(49.5%)期望的溴代化合物。

[0659] MS(ES+,M+1):519/521

[0660] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, dDMSO): δ 8.18(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.15-7.35(m, 9H), 2.20-2.43(m, 4H), 1.83-2.03(m, 1H), 1.64-1.82(m, 1H), 0.96-1.40(m, 9H)。

[0661] 中间体实施例Int-2-2



[0663] {1-[4-(2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0664] 类似于中间体实施例Int-2-0所述,通过使6-氯-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(中间体实施例Int-1-1)与{1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯反应,制备了标题化合物。

[0665] UPLC-MS:RT=1.51min;m/z=455(ES+,M+1)

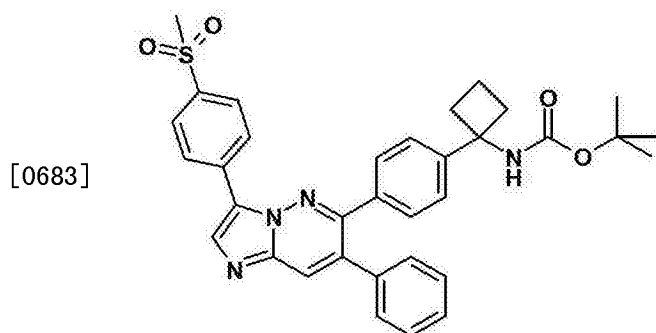
[0666] 中间体实施例Int-2-3

[0679] (1-{4-[3-(3-氰基苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯

[0680] 将311mg(0.6mmol){1-[4-(3-溴-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(中间体实施例Int-2-1)溶于6.2mL THF。加入6mL(3mmol)3-(氰基苯基)碘化锌(在THF中的0.5M溶液)和23mg(0.03mmol)双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钨(II),然后将反应混合物在微波中于100°C加热40'。再加入6mL(3mmol)3-(氰基苯基)碘化锌(在THF中的0.5M溶液)和46mg(0.06mmol)催化剂,并将混合物在微波中于100°C再加热1小时。将反应混合物倒在水(100mL)上并用乙酸乙酯萃取两次(每次100mL)。用水洗涤合并的有机萃取液,并用硫酸钠干燥。过滤并蒸发溶剂,然后通过硅胶色谱(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇)纯化残余物,得到121mg期望的化合物,然而其非常不纯。

[0681] UPLC-MS:RT=1.53min;m/z=543(ES+,M+1)

[0682] 中间体实施例Int-3-2

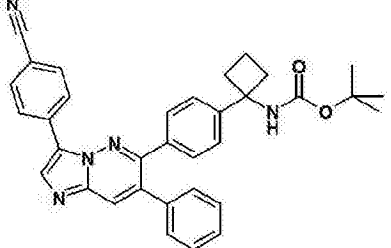


[0684] (1-{4-[3-(4-甲磺酰基-苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯

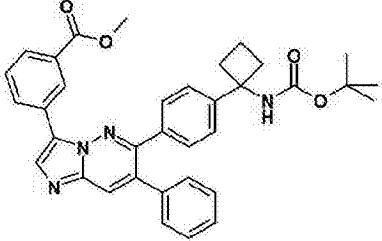
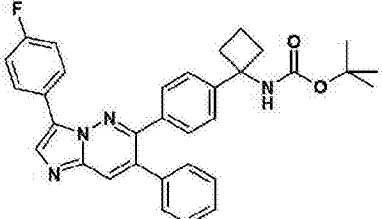
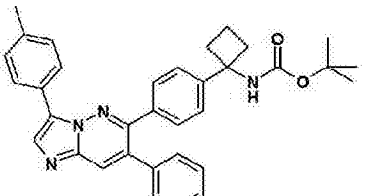
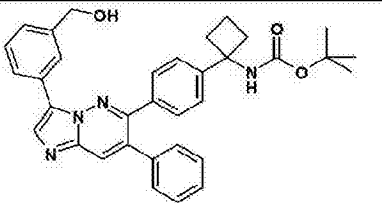
[0685] 将在3.5mL二噁烷和0.64mL水中的170mg(0.33mmol){1-[4-(3-溴-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(中间体实施例Int-2-1)、130.9mg(0.66mmol)4-(甲磺酰基苯基)硼酸、26.7mg(0.03mmol)1,1-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钨(II)和104mg(0.98mmol)碳酸钠在用微波瓶盖密封的微波小瓶中于105°C(加热块)加热18小时。将反应混合物倒在水/二氯甲烷上并剧烈搅拌30'。分离有机相,用盐水洗涤两次,干燥(硫酸钠)并过滤。蒸发溶剂,粗品残余物(127.9mg)不经进一步纯化用于下一步骤。

[0686] 类似于中间体实施例Int-3-2,通过使{1-[4-(3-溴-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(中间体实施例Int-2-1)与适合的硼酸反应,制备了以下中间体实施例。

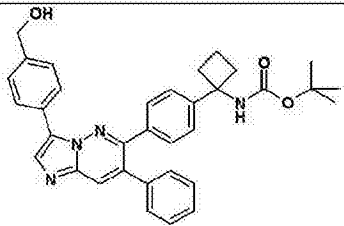
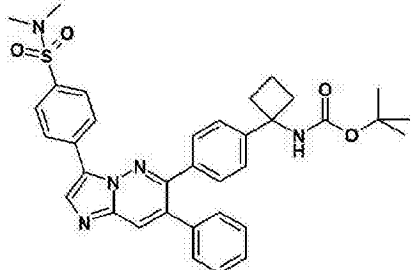
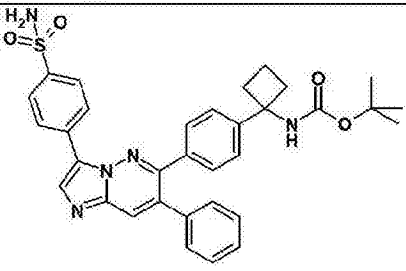
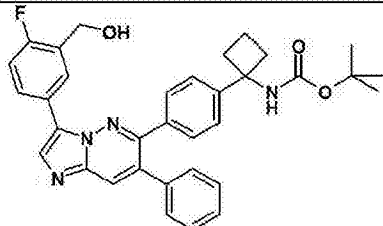
[0687]

中间体 实施例	结构/名称	1H-NMR	UPLC-MS resp. MS
Int-3-3	 <p data-bbox="406 571 893 728">(1-{4-[3-(4-氰基苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基]-苯基}环丁基)-氨基甲酸叔丁酯</p>	<p data-bbox="917 313 1165 414">(400 MHz, dDMSO): δ</p> <p data-bbox="917 425 1165 459">8.57 (s, 1H),</p> <p data-bbox="917 481 1165 515">8.49 (d, 2H),</p> <p data-bbox="917 537 1165 571">8.25 (s, 1H),</p> <p data-bbox="917 593 1165 627">7.96 (d, 2H),</p> <p data-bbox="917 649 1165 683">7.42 (d, 2H),</p> <p data-bbox="917 705 1165 739">7.21-7.38 (m,</p> <p data-bbox="917 761 1165 795">7H), 2.28-2.40</p> <p data-bbox="917 817 1165 851">(m, 2H), 2.04-</p> <p data-bbox="917 873 1165 907">2.15 (m, 2H),</p> <p data-bbox="917 929 1165 963">1.92-2.04 (m,</p> <p data-bbox="917 985 1165 1019">1H), 1.55-1.69</p> <p data-bbox="917 1041 1165 1075">(m, 1H).</p>	<p data-bbox="1181 313 1361 347">方法 B:</p> <p data-bbox="1181 369 1361 403">RT = 1.52</p> <p data-bbox="1181 425 1361 459">min; m/z =</p> <p data-bbox="1181 481 1361 515">542 (ES+,</p> <p data-bbox="1181 537 1361 571">M+1)</p>

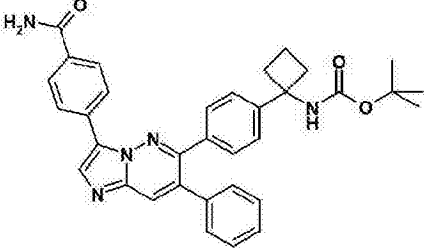
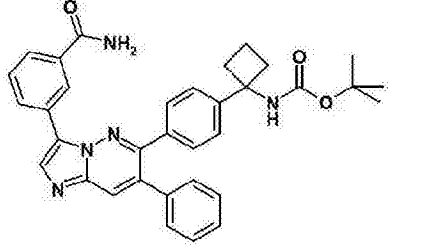
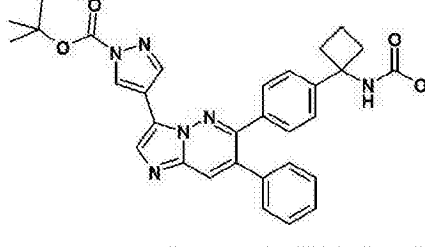
[0688]

中间体 实施例	结构/名称	1H-NMR	UPLC-MS resp. MS
Int-3-4	 <p>3-{6-[4-(1-叔丁氧羰基氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯甲酸甲酯</p>		方法 B: RT = 1.54 min; m/z = 575 (ES+, M+1)
Int-3-5	 <p>1-{4-[3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}环丁基)-氨基甲酸叔丁酯</p>		RT = 1.55 min; m/z = 535 (ES+, M+1)
Int-3-6	 <p>{1-[4-(7-苯基-3-对甲苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯</p>		方法 B: RT = 1.60 min; m/z = 531 (ES+, M+1)
Int-3-7	 <p>(1-{4-[3-(3-羟基甲基-苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯</p>		方法 B: RT = 1.45 min; m/z = 547 (ES+, M+1)

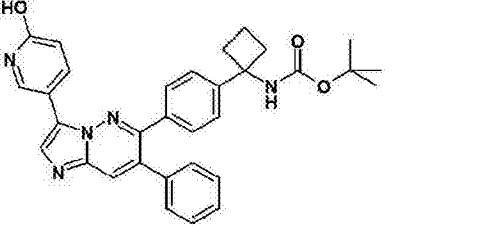
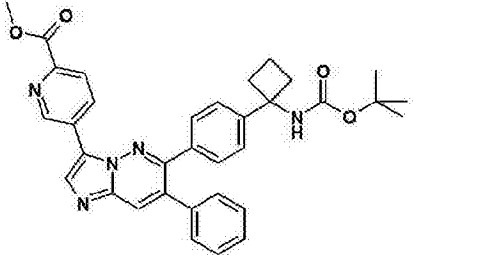
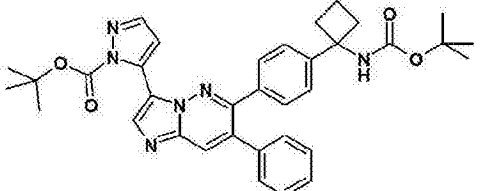
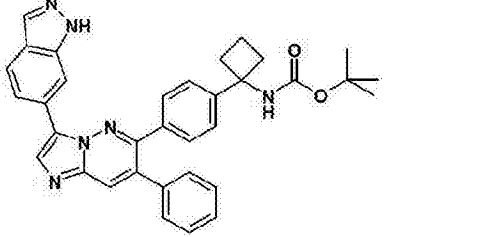
[0689]

中间体 实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS resp. MS
Int-3-8	 <p>(1-{4-[3-(4-羟基甲基-苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]喹啶-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯</p>		方法 B: RT = 1.44 min; m/z = 547 (ES+, M+1)
Int-3-9	 <p>(1-{4-[3-(4-二甲氨基磺酰基-苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]喹啶-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯</p>		方法 B: RT = 1.54 min; m/z = 624 (ES+, M+1)
Int-3-10	 <p>(1-{4-[7-苯基-3-(4-氨基磺酰基-苯基)-咪唑并[1,2-b]喹啶-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯</p>		RT = 1.39 min; m/z = 596 (ES+, M+1)
Int-3-11	 <p>(1-{4-[3-(4-氟-羟基甲基-苯基)-</p>		RT = 1.44 min; m/z = 565 (ES+, M+1)

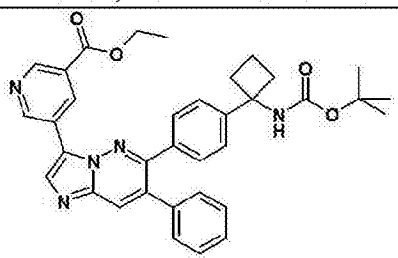
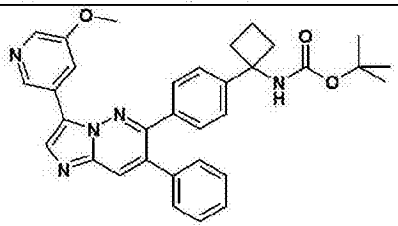
[0690]

中间体 实施例	结构/名称	1H-NMR	UPLC-MS resp. MS
	7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基)-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯		
Int-3-12	 <p>(1-{4-[3-(4-氨基甲酰基-苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯</p>		RT = 1.33 min; m/z = 560 (ES+, M+1)
Int-3-13	 <p>(1-{4-[3-(3-氨基甲酰基-苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯</p>		RT = 1.34 min; m/z = 560 (ES+, M+1)
Int-3-14	 <p>4-{6-[4-(1-叔丁氧羰基氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-吡唑-1-羧酸叔丁酯</p>		RT = 1.56 min; m/z = 607 (ES+, M+1)

[0691]

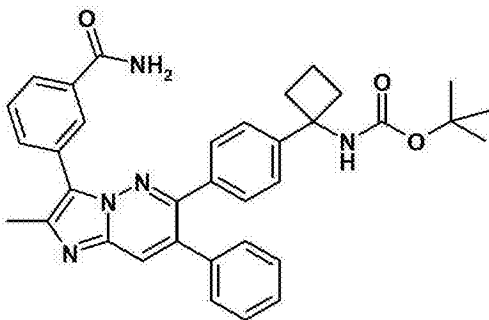
中间体 实施例	结构/名称	1H-NMR	UPLC-MS resp. MS
Int-3-15	 <p data-bbox="411 589 898 745">(1-{4-[3-(6-羟基-吡啶-3-基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯</p>		RT = 1.23 min; m/z = 534 (ES+, M+1)
Int-3-16	 <p data-bbox="411 1037 898 1193">5-{6-[4-(1-叔丁氧羰基氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-吡啶-2-羧酸甲酯</p>		RT = 1.44 min; m/z = 576 (ES+, M+1)
Int-3-17	 <p data-bbox="411 1417 898 1641">5-{6-[4-(1-叔丁氧羰基氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-吡啶-1-羧酸叔丁酯</p>		RT = 1.32 min; m/z = 507 (ES+, M+1-Boc基)
Int-3-18	 <p data-bbox="411 1910 898 2004">(1-{4-[3-(1H-咪唑-6-基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-</p>		UPLC-MS: RT = 1.41 min; m/z = 557 (ES+, M+1)

[0692]

中间体 实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS resp. MS
	环丁基)-氨基甲酸叔丁酯		
Int-3-19	 <p>5-{6-[4-(1-叔丁氧羰基氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-烟酸乙酯</p>		UPLC-MS: RT = 1.53 min; m/z = 590 (ES+, M+1)
Int-3-20	 <p>(1-{4-[3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯</p>		UPLC-MS: RT = 1.44 min; m/z = 548 (ES+, M+1)

[0693] 中间体实施例Int-4-0

[0694]



[0695] (1-{4-[3-(3-氨基甲酰基-苯基)-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯

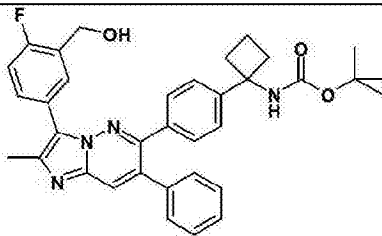
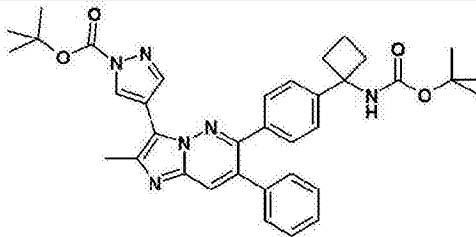
[0696] 将在3mL二噁烷和0.4mL水(两种溶剂均已脱气)中的150mg(0.28mmol){1-[4-(3-溴-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(中间体实施例Int-2-3)、92.8mg(0.56mmol)3-(氨基甲酰基苯基)硼酸、22.9mg(0.028mmol)1,1-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钨(II)和89.4mg(0.84mmol)碳酸钠在微波中于105°C加热30分钟。将反应混合物倒在水/二氯甲烷/饱和氯化铵上并剧烈搅拌30'。分离有机相,用盐水洗涤两次,干燥(硫酸钠)并过滤。蒸发溶剂,粗品残余物(210mg>100%)不经进一步纯化用于下

一步骤。

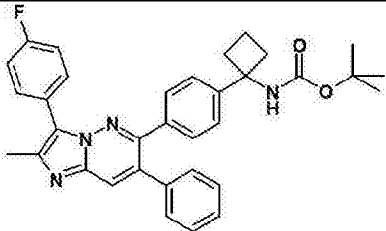
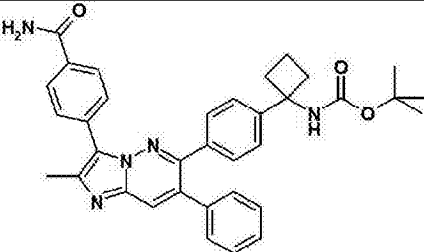
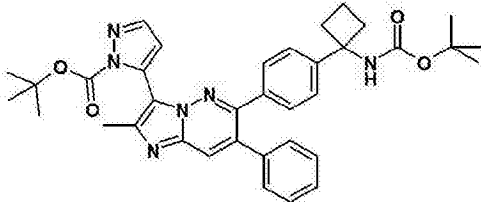
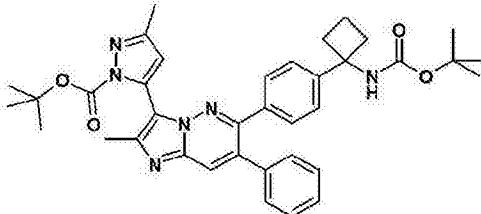
[0697] UPLC-MS(方法C):RT=1.39min;m/z=574(ES+,M+1)

[0698] 类似于中间体实施例Int-4-0,通过使{1-[4-(3-溴-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(中间体实施例Int-2-3)与适合的硼酸反应,制备以下中间体实施例。

[0699]

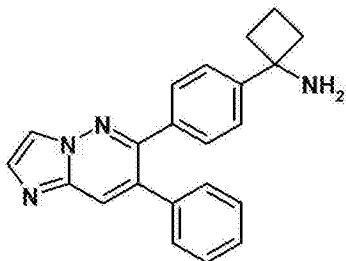
中间体 实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS resp. MS
Int-4-1	 <p>(1-{4-[3-(4-氟-羟基甲基-苯基)-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯</p>		RT = 1.59 min; m/z = 579 (ES+, M+1)
Int-4-2	 <p>4-{6-[4-(1-叔丁氧羰基氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-吡唑-1-羧酸叔丁酯</p>		RT = 1.40 min; m/z = 521 (ES+, M+1-Boc 基 团)

[0700]

中间体 实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS resp. MS
Int-4-3	 <p>1-(4-[3-(4-氟苯基)-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基)-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯</p>		RT = 1.72 min; m/z = 549 (ES+, M+1)
Int-4-4	 <p>(1-{4-[3-(4-氨基甲酰基-苯基)-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯</p>		RT = 1.44 min; m/z = 574 (ES+, M+1)
Int-4-5	 <p>5-{6-[4-(1-叔丁氧羰基氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-吡啶-1-羧酸叔丁酯</p>		RT = 1.47 min; m/z = 521 (ES+, M+1-Boc 基 团)
Int-4-6	 <p>5-{6-[4-(1-叔丁氧羰基氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-3-甲基-吡啶-1-羧酸叔丁酯</p>		RT = 1.74 min; m/z = 535 (ES+, M+1-Boc 基 团)

[0701] 实施例1:

[0702]



[0703] 1-[4-(7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁胺

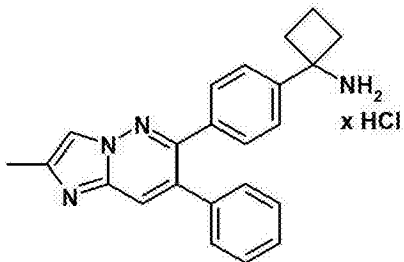
[0704] 将105mg(0.24mmol){1-[4-(7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(中间体实施例Int-2-0,稍有杂质)与2.3mL4M氯化氢二噁烷溶液在室温下搅拌10天。蒸发溶剂,然后用饱和碳酸氢钠水溶液使残余物到达pH9。将混合物搅拌4小时。吸出沉淀并用水洗涤。将固体物质溶于二氯甲烷中并通过硅胶色谱(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇)纯化,得到49.6mg期望的化合物,但仍有杂质。由于这些杂质,再通过HPLC纯化化合物,得到21.1mg(23.7%)标题化合物。

[0705] MS(ES⁺,M+1):341

[0706] ¹H-NMR(400MHz,dDMSO): δ 8.32(s,1H),8.10(s,1H),7.83(s,1H),7.35(d,2H),7.15-7.32(m,7H),2.20-2.40(m,2H),1.88-2.09(m,3H),1.53-1.69(m,1H)。

[0707] 实施例1.1:

[0708]



[0709] 1-[4-(2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁胺盐酸盐

[0710] 将100mg(0.22mmol){1-[4-(2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(中间体实施例Int-2-2)与7.5mL4M氯化氢二噁烷溶液在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,然后用甲基-叔丁基醚和二氯甲烷(1:1)的混合物处理残余物并在室温下搅拌过夜。滤出沉淀,得到132mg(76%)标题化合物。

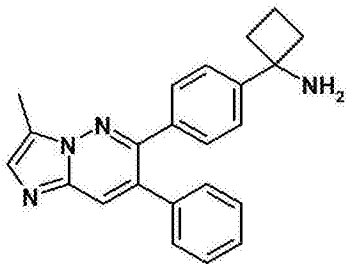
[0711] UPLC-MS:RT=0.83min;m/z=338(ES⁺,M-NH₂)

[0712] ¹H-NMR(300MHz,dDMSO): δ 8.80-9.05(s,br.,3H),8.38(s,1H),8.18-8.31(m,4H),8.18(s,1H),7.75(d,2H),7.55-7.68(m,3H),2.54-2.70(m,4H),2.48(s,完全被溶剂的信号掩盖,3H),2.10-2.30(m,1H),1.72-1.90(m,1H)。

[0713] 实施例2:

[0714] 1-[4-(3-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁胺

[0715]



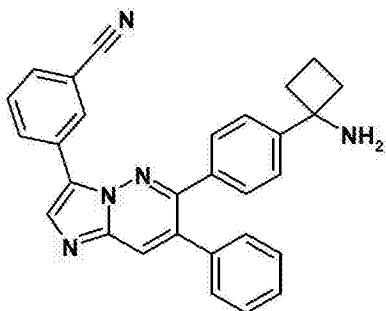
[0716] 将18mg(0.04mmol){1-[4-(3-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(中间体实施例Int-3-0)溶于0.7mL二噁烷。加入0.4mL4M氯化氢二噁烷溶液并在室温下搅拌混合物过夜。蒸发溶剂,并用饱和碳酸氢钠溶液处理残余物。搅拌1小时,然后用乙酸乙酯萃取反应混合物3次。用水洗涤合并的有机萃取液,并干燥(硫酸钠)。除去溶剂,然后通过硅胶色谱(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇)和另外的HPLC纯化残余物,得到2.3mg(14%)标题化合物。

[0717] MS(ES+,M+1):355

[0718] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD): δ 8.53(br. NH_2 , 被部分交换, 2H), 7.93(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.38-7.52(m, 4H), 7.12-7.38(m, 5H), 2.55-2.75(m 其中具有单峰, 5H), 2.35-2.55(m, 2H), 2.09-2.26(m, 1H), 1.79-1.98(m, 1H)。

[0719] 实施例3:

[0720]



[0721] 3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-苄腈

[0722] 将115mg(0.2mmol)(1-{4-[3-(氰基甲基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯(中间体实施例Int-3-1)与10mL4M氯化氢二噁烷溶液在室温下搅拌5天。蒸发溶剂,并用饱和碳酸氢钠溶液处理残余物。搅拌两小时,然后用二氯甲烷萃取反应混合物两次。用水洗涤合并的有机萃取液,并干燥(硫酸钠)。蒸发溶剂,然后通过HPLC纯化残余物,得到6.2mg标题化合物,纯度90%。

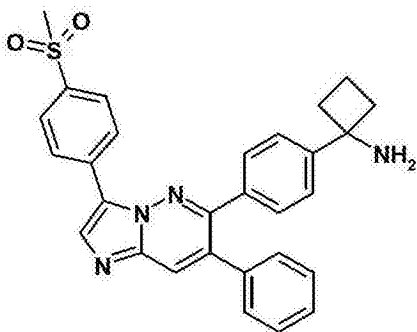
[0723] UPLC-MS(方法B):RT=1.34min;m/z=442(ES+,M+1)

[0724] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD): δ 8.67(s, 1H), 8.49(d, 1H), 8.32(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.59-7.75(m, 2H), 7.40-7.59(m, 4H), 7.15-7.40(m, 5H), 2.58-2.80(m, 2H), 2.33-2.58(m, 2H), 2.10-2.29(m, 1H), 1.80-2.29(m, 1H)。

[0725] 实施例4:

[0726] 1-{4-[3-(4-甲磺酰基苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁胺

[0727]

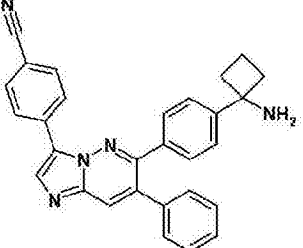
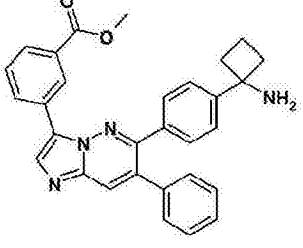


[0728] 将120mg(0.2mmol)(1-{4-[3-(4-甲磺酰基-苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯(中间体实施例Int-3-2)与10mL4M氯化氢二噁烷溶液在室温下搅拌23小时。蒸发溶剂,并用饱和碳酸氢钠溶液(pH9)处理残余物。搅拌两小时,然后加入100mL二氯甲烷并继续搅拌1小时。分离有机相,并用二氯甲烷(50mL)再萃取水相一次。用水、盐水洗涤合并的有机萃取液,干燥,过滤并蒸发溶剂。通过HPLC纯化粗产物(97.8mg),得到20.8mg标题化合物。

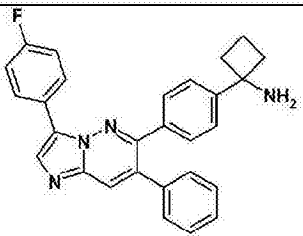
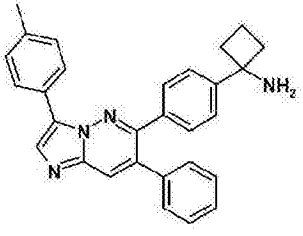
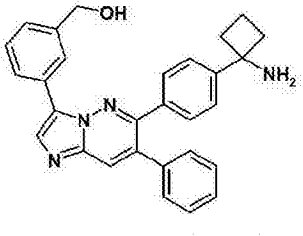
[0729] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, dDMSO): δ 8.52(s, 1H), 8.50(d, 2H), 8.29(s, 1H), 8.03(d, 2H), 7.18-7.49(m, 9H), 3.28(s, 3H), 2.29-2.42(m, 被溶剂的信号部分地掩盖, 2H), 1.90-2.19(m, 3H), 1.53-1.70(m, 1H)。

[0730] 类似于实施例4,通过裂解相应中间体实施例中的保护基并随后纯化,或者,在盐酸盐的情况中,通过如实施例1.1所述过滤标题化合物,制备了以下实施例。

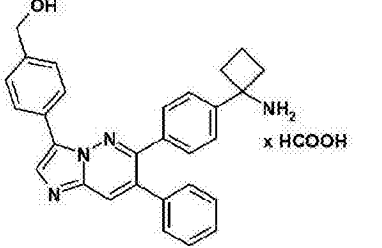
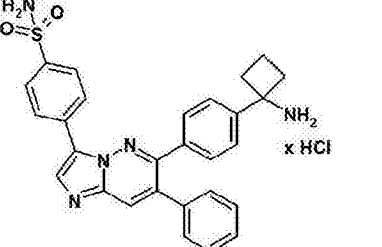
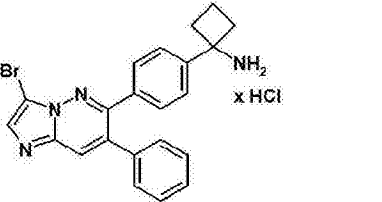
[0731]

实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS resp. MS
4.1	 <p data-bbox="359 571 742 728">4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-苄腈</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 8.57 (s, 1H), 8.49 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.21-7.38 (m, 7H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 1H), 1.55-1.69 (m, 1H)。	(ES+, M-NH ₂): 425
4.2	 <p data-bbox="359 1019 742 1097">3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-苄甲酯</p>	¹ H-NMR (300 MHz, dDMSO): δ 9.03 (s, 1H), 8.38-8.51 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.15-7.48 (m, 9H), 3.89 (s, 3H), 2.25-2.39 (m, 2H),	RT = 1.00 min; m/z = 458 (ES+, M-NH ₂)

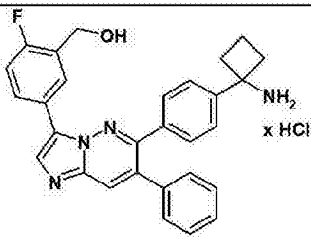
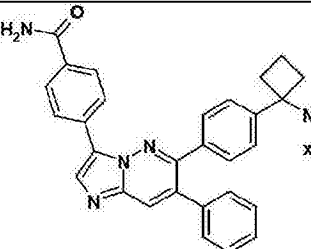
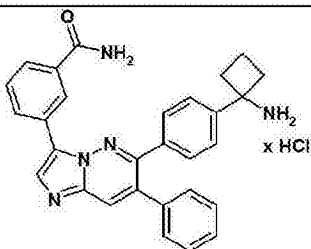
[0732]

实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS resp. MS
	b] 哒嗪-3-基}-苯甲酸甲酯	1.89-2.10 (m, 3H), 1.52-1.68 (m, 1H)。	
4.3	 <p>1-{4-[3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺</p>	¹ H-NMR (300 MHz, dDMSO): δ 8.31 (s, 1H), 8.15-8.30 (m, 4H), 7.19-7.48 (m, 10H), 2.31-2.48 (m, 被溶剂的信号部分地掩盖, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 1.92-2.12 (m, 1H), 1.58-1.76 (m, 1H)。	RT = 0.99 min; m/z = 418 (ES+, M-NH ₂)
4.4	 <p>1-[4-(7-苯基-3-对甲苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺</p>		RT = 1.02 min; m/z = 431 (ES+, M+1)
4.5	 <p>(3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯基)-甲醇</p>		方法 B: RT = 1.23 min; m/z = 430 (ES+, M-NH ₂)

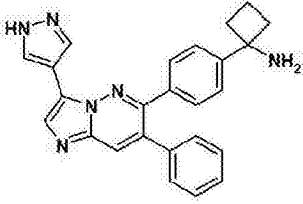
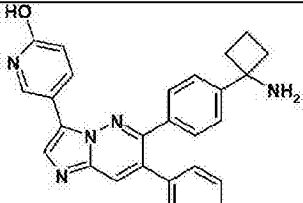
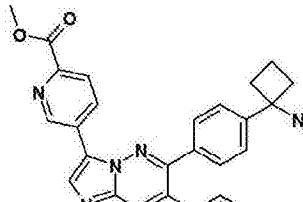
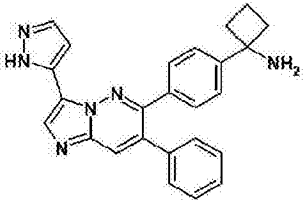
[0733]

实施例	结构/名称	1H-NMR	UPLC-MS resp. MS
4.6	 <p data-bbox="359 571 742 795">(4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯基)-甲醇甲酸酯</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 8.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.38-7.48 (m, 4H), 7.19-7.38 (m, 7H), 4.52 (s, 2H), 2.32-2.42 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 2H), 1.92-2.05 (m, 1H), 1.59-1.72 (m, 1H)。	方法 B: RT = 1.11 min; m/z = 447 (ES+, M+1)
4.7	 <p data-bbox="359 1164 742 1377">4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯磺酰胺盐酸盐</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 8.75-8.92 (s, br., 3H), 8.64 (s, 1H), 8.32-8.40 (m, 3H), 7.96 (d, 2H), 7.25-7.59 (m, 11H), 2.48-2.59 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 1H), 1.69-1.82 (m, 1H)。	RT = 0.83 min; m/z = 479 (ES+, M-NH ₂)
4.8	 <p data-bbox="359 1624 742 1780">1-[4-(3-溴-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺盐酸盐</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 8.69-8.89 (s, br., 3H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.20-7.38 (m, 5H), 2.48-2.59 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 1H), 1.69-1.82 (m, 1H)。	RT = 0.92 min; m/z = 402/ 404 (ES+, M-NH ₂)

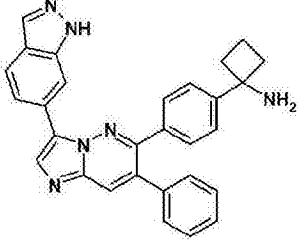
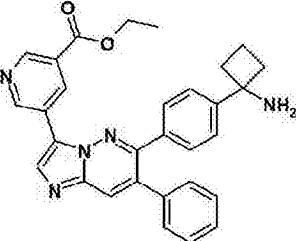
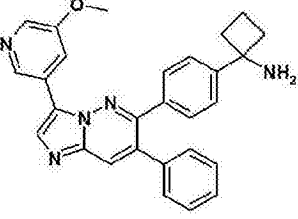
[0734]

实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS resp. MS
4.9	 <p>(5-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-2-氟苯基)-甲醇盐酸盐</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 8.72-8.92 (s, br., 3H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28-8.34 (m, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 7.42-7.58 (m, 4H), 7.25-7.42 (m, 6H), 4.63 (s, 2H), 2.49-2.60 (m, 被溶剂的信号部分地掩盖, 4H), 2.09-2.22 (m, 1H), 1.69-1.83 (m, 1H)。	方法 C: RT = 0.83 min; m/z = 448 (ES+, M-NH ₂)
4.10	 <p>4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯甲酰胺盐酸盐</p>	(300 MHz, dDMSO): δ 8.72-8.89 (s, br., 3H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 7.26-7.59 (m, 11H), 2.49-2.61 (m, 被溶剂的信号部分地掩盖, 4H), 2.05-2.28 (m, 1H), 1.68-1.85 (m, 1H)。	RT = 0.81 min; m/z = 443 (ES+, M-NH ₂)
4.11	 <p>3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-苯甲酰胺盐酸盐</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 8.78-8.90 (s, br., 3H), 8.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.42-7.58 (m, 5H), 7.25-7.42 (m, 5H), 2.49-2.61 (m, 被溶剂的信号部分地掩盖, 4H), 2.10-2.22 (m, 1H), 1.68-1.82 (m, 1H)。	RT = 0.82 min; m/z = 443 (ES+, M-NH ₂)

[0735]

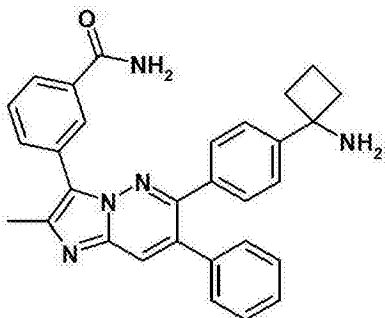
实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS resp. MS
4.12	 <p>1-(4-[7-苯基-3-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-b]吡啶-6-基]-苯基)-环丁胺</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 8.35 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.38-7.48 (m, 4H), 7.20-7.38 (m, 5H), 2.35-2.48 (m, 被溶剂的信号部分地掩盖, 2H), 2.18-2.30 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 1H), 1.62-1.75 (m, 1H)。	RT = 0.77 min; m/z = 390 (ES+, M-NH ₂)
4.13	 <p>5-(6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡啶-3-基)-吡啶-2-醇</p>	(400 MHz, dDMSO): δ 8.43 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.15-7.45 (m, 10H), 6.51 (d, 1H), 2.25-2.40 (m, 2H), 1.90-2.13 (m, 3H), 1.53-1.69 (m, 1H)。	RT = 0.76 min; m/z = 417 (ES+, M-NH ₂)
4.14	 <p>5-(6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡啶-3-基)-吡啶-2-羧酸甲酯</p>	(400 MHz, CDCl ₃): δ 9.68 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.17-7.48 (m, 9H), 4.09 (s, 3H), 2.49-2.61 (m, 2H), 2.00-2.28 (m, 3H), 1.72-1.90 (m, 被溶剂的水信号部分地掩盖, 1H)。	RT = 0.91 min; m/z = 459 (ES+, M-NH ₂)
4.15	 <p>1-(4-[7-苯基-3-(2H-吡唑-5-基)-咪唑并[1,2-b]吡啶-6-基]-苯基)-环丁胺</p>	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.23 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.67-7.88 (m, 1H), 7.18-7.52 (m, 10H), 2.52-2.69 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.05-2.20	RT = 0.83 min; m/z = 407 (ES+, M+1)

[0736]

实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS resp. MS
	3-基)-咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基]-苯基}-环丁胺	(m, 1H), 1.72-1.90 (m, 1H)。	
4.16	 <p>1-{4-[3-(1H-咪唑-6-基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基]-苯基}-环丁胺</p>	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.64 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01-8.10 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 4H), 7.20-7.39 (m, 5H), 2.59-2.72 (m, 2H), 2.38-2.51 (m, 2H), 2.09-2.22 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 1H)。	RT = 0.89 min; m/z = 460 (ES+, M-NH ₂)
4.17	 <p>5-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基}-烟酸乙酯</p>	(300 MHz, CD ₃ OD): δ 9.52 (d, 1H), 9.32 (d, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.38-7.50 (m, 4H), 7.20-7.38 (m, 5H), 4.43 (q, 2H), 2.45-2.62 (m, 2H), 2.19-2.32 (m, 2H), 1.99-2.18 (m, 1H), 1.68-1.82 (m, 1H), 1.41 (t, 3H)。	RT = 0.90 min; m/z = 490 (ES+, M+1)
4.18	 <p>1-{4-[3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基]-苯基}-环丁胺</p>	(300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.99 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.39-7.51 (m, 4H), 7.22-7.39 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 2.50-2.66 (m, 2H), 2.25-2.41 (m, 2H), 2.01-2.22 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 1H)。	RT = 0.83 min; m/z = 448 (ES+, M+1)

[0737] 实施例5:

[0738]



[0739] 3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-苯甲酰胺

[0740] 将210mg粗品(1-{4-[3-(3-氨基甲酰基-苯基)-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯(中间体实施例Int-4-0)与15mL4M氯化氢二噁烷溶液在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂并将残余物溶于甲醇/二氯甲烷。加入甲基-叔丁基醚,直至产物沉淀。搅拌反应混合物1小时并吸出沉淀。将晶体溶于甲醇并加在PoraPak Rxn CX柱上。用100mL甲醇洗涤柱子,并用甲醇/NH₃洗脱产物。蒸发溶剂,然后通过HPLC纯化残余物,得到39.3mg标题化合物。

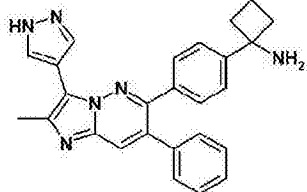
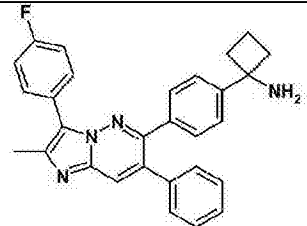
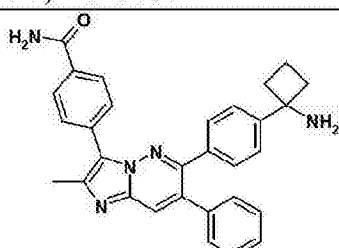
[0741] ¹H-NMR(400MHz, dDMSO): δ8.38-8.48(m, 3H), 8.15(d, 2H), 8.08(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.91-7.99(m, 2H), 7.51-7.69(m, 6H), 7.42(s, 1H), 2.59(s, 3H), 2.40-2.52(m, 被溶剂的信号掩盖, 2H), 2.21-2.32(m, 2H), 1.98-2.11(m, 1H), 1.63-1.78(m, 1H)。

[0742] 类似于实施例5,通过裂解相应中间体实施例中的保护基并随后纯化,制备了以下实施例。

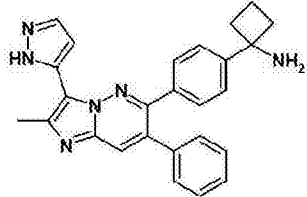
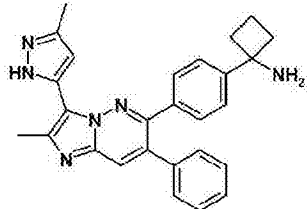
[0743]

实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS resp. MS
5.1		(300 MHz, dDMSO): δ 8.42 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 7.91-8.03 (m, 2H), 7.68-7.80 (m, 1H),	RT = 1.03 min; m/z = 523 (ES-, M-1)

[0744]

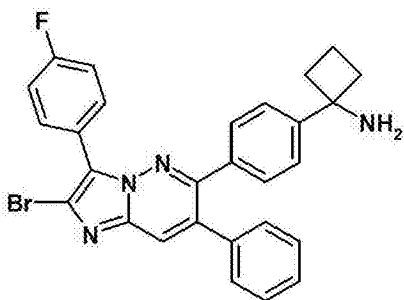
实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS resp. MS
	(5-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基}-2-氟苯基)-甲醇	7.49-7.68 (m, 5H), 7.28-7.42 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.38-2.60 (m, 完全被 溶剂的信号掩盖, 2H), 2.19-2.35 (m, 2H), 1.92-2.13 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 1H)。	
5.2	 <p>1-{4-[2-甲基-7-苯基-3-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基]-苯基}-环丁胺</p>	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.35 (2H), 8.01-8.15 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.50-7.59 (m, 3H), 2.60-2.72 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.33- 2.48 (m, 2H), 2.09-2.22 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 1H)。	RT = 0.88 min; m/z = 404 (ES+, M-NH ₂)
5.3	 <p>1-{4-[3-(4-氟苯基)-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基]-苯基}-环丁胺</p>		RT = 1.11 min; m/z = 493 (ES-, M-1)
5.4		(400 MHz, dDMSO): δ 8.38-8.45 (m, 2H), 8.01-8.12 (m, 5H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, 2H),	RT = 0.89 min; m/z = 518 (ES-, M-1)

[0745]

实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS resp. MS
	4-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基}-苯甲酰胺	7.50-7.65 (m, 5H), 7.41 (s, br., 1H), 2.59 (s, 3H), 2.38-2.45 (m, 被溶剂的信号稍微掩盖, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 1.92-2.05 (m, 1H), 1.59-1.72 (m, 1H)。	
5.5	 <p>1-{4-[2-甲基-7-苯基-3-(2H-吡嗪-3-基)-咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基]-苯基}-环丁胺</p>	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.08-8.13 (m, 4H), 7.82 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50-7.65 (m, 5H), 7.13 (br., 1H), 2.70 (s, 3H), 2.55-2.68 (m, 2H), 2.25-2.39 (m, 2H), 2.05-2.19 (m, 1H), 1.72-1.88 (m, 1H)。	RT = 0.85 min; m/z = 338 (ES ⁺ , M-NH ₂ -吡嗪)
5.6	 <p>1-{4-[2-甲基-7-苯基-3-(5-甲基-2H-吡嗪-3-基)-咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基]-苯基}-环丁胺</p>	(300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.02-8.20 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 7.49-7.69 (m, 5H), 6.85 (br., 1H), 2.57-2.72 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.29-2.41 (m, 2H), 2.05-2.22 (m, 1H), 1.74-1.92 (m, 1H)。	RT = 0.89 min; m/z = 338 (ES ⁺ , M-NH ₂ -甲基吡嗪)

[0746] 实施例6:

[0747]



[0748] 1-(4-[2-溴-3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基)-环丁胺

[0749] 步骤1:(1-(4-[2-溴-3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基)-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯

[0750] 将在1.5mL三氯甲烷中的100mg(0.19mmol)1-(4-[3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基)-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯(中间体实施例Int-3-5)和49.9mg(0.28mmol)N-溴代琥珀酰亚胺于回流下加热过夜。蒸发溶剂,并将残余物溶于二氯甲烷。用饱和碳酸氢钠溶液、水和盐水萃取有机相3次,并干燥(硫酸钠)。蒸发溶剂,然后通过硅胶色谱纯化残余物,得到36mg(31.4%)标题化合物。

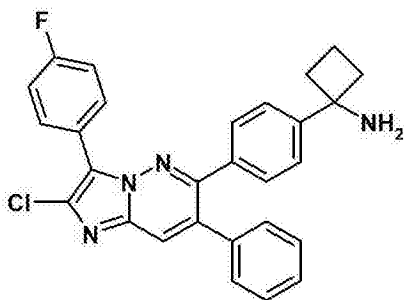
[0751] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, dDMSO): δ 8.18(s, 1H), 7.82-7.96(m, 2H), 7.54(br., 1H), 7.32-7.48(m, 2H), 7.12-7.32(m, 9H), 2.19-2.40(m, 4H), 1.82-2.00(m, 1H), 1.60-1.80(m, 1H), 0.98-1.38(m, 9H)。

[0752] 步骤2:1-(4-[2-溴-3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基)-环丁胺

[0753] 将在2.7mL4M氯化氢二噁烷溶液中的36mg(0.06mmol)(1-(4-[2-溴-3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基)-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,然后将残余物溶于甲醇并加在PoraPakRxn CX column上。用100mL甲醇洗涤柱子,并用甲醇/ NH_3 洗脱产物,得到29mg(91.5%)标题化合物。[0754] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, dDMSO): δ 8.19(s, 1H), 7.85-7.95(m, 2H), 7.15-7.45(m, 11H), 2.26-2.40(m, 2H), 2.03-2.18(m, 2H), 1.89-2.03(m, 1H), 1.55-1.69(m, 1H)。

[0755] 实施例7:

[0756]



[0757] 1-(4-[2-氯-3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基)-环丁胺

[0758] 步骤1:(1-(4-[2-氯-3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基)-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯

[0759] 将在1.5mL三氯甲烷中的100mg(0.19mmol)1-(4-[3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基)-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯(中间体实施例Int-3-5)和37.5mg(0.28mmol)N-氯代琥珀酰亚胺沸腾过夜。蒸发溶剂,并将残余物溶于二氯甲烷。用饱和碳酸

氢钠溶液、水和盐水萃取有机相3次,并干燥(硫酸钠)。蒸发溶剂,并通过硅胶色谱纯化残余物,得到12.1mg(11.4%)标题化合物。

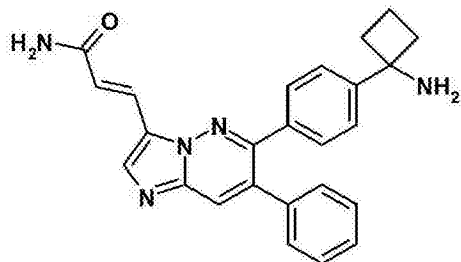
[0760] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, dDMSO): δ 8.19(s, 1H), 7.86-8.01(m, 2H), 7.58(br., 1H), 7.33-7.49(m, 2H), 7.12-7.32(m, 9H), 2.18-2.40(m, 4H), 1.82-2.01(m, 1H), 1.60-1.80(m, 1H), 0.94-1.40(m, 9H)。

[0761] 步骤2: 1-{4-[2-氯-3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁胺

[0762] 将在1mL4M氯化氢二噁烷溶液中的12.1mg(0.98mmol)(1-{4-[2-氯-3-(4-氟苯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,然后将残余物溶于甲醇并加在PoraPakRxn CX column上。用100mL甲醇洗涤柱子,并用甲醇/ NH_3 洗脱产物,得到9.8mg(93.4%)标题化合物。

[0763] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, dDMSO): δ 8.19(s, 1H), 7.88-8.01(m, 2H), 7.13-7.49(m, 11H), 2.35-2.50(m, 被溶剂的信号部分地掩盖, 2H), 2.19-2.29(m, 2H), 1.90-2.11(m, 1H), 1.58-1.78(m, 1H)。

[0764] 实施例8:



[0765]

[0766] (E)-3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-丙烯酰胺

[0767] 步骤1: (1-{4-[3-((E)-2-氨基甲酰基-乙烯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯

[0768] 将在1.8mL脱气的乙腈中的133mg(0.256mmol){1-[4-(3-溴-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(中间体实施例Int-2-1)、36.4mg(0.5mmol)丙烯酰胺、13.3mg(0.04mmol)三-2-甲苯基磷烷(tri-2-tolylphosphane)、5.8mg(0.026mmol)乙酸钡(II)和0.041mL(0.292mmol)三乙胺在微波中于110°C加热1小时。将反应混合物倒在水/饱和氯化铵/二氯甲烷上并剧烈搅拌30分钟。分离有机相,用盐水洗涤,干燥,并除去溶剂。粗产物(162mg>100%)不经进一步纯化用于下一步骤。

[0769] UPLC-MS: RT=1.26min; m/z=510(ES+, M+1)

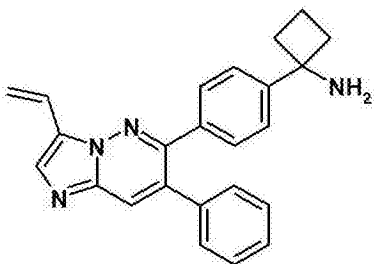
[0770] 步骤2: (E)-3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}-丙烯酰胺

[0771] 将162mg粗品(1-{4-[3-((E)-2-氨基甲酰基-乙烯基)-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯在10.2mL4M氯化氢二噁烷溶液中于室温下搅拌16小时。蒸发溶剂,然后将残余物溶于甲醇并加在PoraPak Rxn CX column上。用100mL甲醇洗涤柱子,并用甲醇/ NH_3 洗脱产物,得到34mg(13%)标题化合物,然而其非常不纯。

[0772] UPLC-MS: RT=0.76min; m/z=393(ES+, M-NH₂)

[0773] 实施例9:

[0774]



[0775] 1-[4-(7-苯基-3-乙炔基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁胺

[0776] 步骤1: {1-[4-(7-苯基-3-乙炔基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0777] 将在2mL二甲氧基乙烷和0.7mL水中的133mg(0.256mmol) {1-[4-(3-溴-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(中间体实施例Int-2-1)、61.6mg(0.256mmol)2,4,6-三乙炔基-环三硼氧烷(2,4,6-trivinyl-cyclotriboroxane)、29.6mg(0.026mmol)四(三苯基膦)钯(0)和35.4mg(0.256mmol)碳酸钾在微波小瓶中(加热块)于110°C加热16小时。将反应混合物倒在水/饱和氯化铵/二氯甲烷上并剧烈搅拌30分钟。分离有机相,用盐水洗涤,干燥,并除去溶剂。粗产物(168mg>100%)不经进一步纯化用于下一步骤。

[0778] UPLC-MS:RT=1.51min;m/z=467(ES+,M+1)

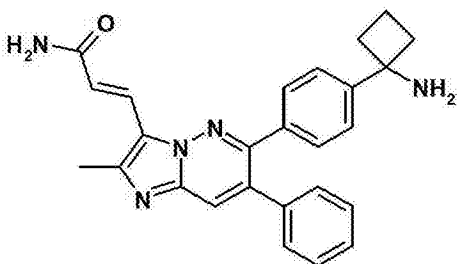
[0779] 步骤2:1-[4-(7-苯基-3-乙炔基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁胺

[0780] 将168mg粗品{1-[4-(7-苯基-3-乙炔基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯在11.5mL4M氯化氢二噁烷溶液中于室温下搅拌16小时。蒸发溶剂,然后将残余物溶于甲醇并加在PoraPak Rxn CX column上。用100mL甲醇洗涤柱子,并用甲醇/NH₃洗脱产物,得到34mg(21.6%)标题化合物,但稍有杂质。

[0781] UPLC-MS:RT=0.82min;m/z=411(ES-,M-1)

[0782] 实施例10:

[0783]



[0784] (E)-3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-丙烯酰胺

[0785] 步骤1:1-{4-[3-((E)-2-氨基甲酰基-乙炔基)-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0786] 将在2.6mL脱气的乙腈中的200mg(0.375mmol) {1-[4-(3-溴-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(中间体实施例Int-2-3)、53.3mg(0.75mmol)丙烯酰胺、19.4mg(0.064mmol)三-2-甲苯基磷烷、16.8mg(0.075mmol)乙酸钯(II)和0.06mL(0.427mmol)三乙胺在微波中于110°C加热3小时。将反应混合物倒在水/饱和

氯化铵/二氯甲烷上并剧烈搅拌30分钟。分离有机相,用盐水洗涤,干燥,并除去溶剂。粗产物(247mg)不经进一步纯化用于下一步骤。

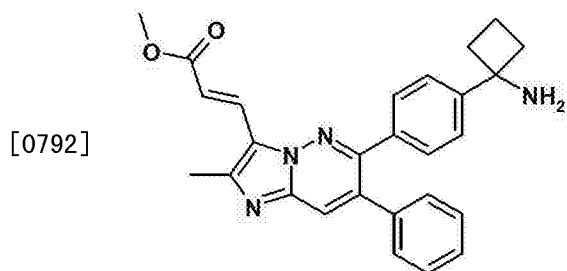
[0787] UPLC-MS:RT=1.40min;m/z=524(ES⁺,M+1)

[0788] 步骤2:(E)-3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-丙烯酰胺

[0789] 将247mg粗品(1-{4-[3-((E)-2-氨基甲酰基-乙烯基)-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯在15mL4M氯化氢二噁烷溶液中于室温下搅拌22小时。蒸发溶剂,并用饱和碳酸氢钠溶液(pH9)处理残余物。搅拌1小时,然后加入100mL二氯甲烷并继续搅拌1小时。分离有机相,并用二氯甲烷(50mL)再萃取水相一次。用水和盐水洗涤合并的有机萃取液,干燥,过滤并蒸发溶剂。通过HPLC纯化粗产物(197.2mg),得到50.3mg标题化合物,但是有杂质。

[0790] ¹H-NMR(300MHz,CD₃OD): δ 8.18(d,2H),8.02-8.12(m,2H),8.01(d,1H),7.82(s,1H),7.65(d,2H),7.48-7.62(m,3H),7.23(d,1H),2.52-2.73(m,5H),2.29-2.49(m,2H),2.03-2.22(m,1H),1.75-1.93(m,1H)。

[0791] 实施例11:



[0793] (E)-3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-丙烯酸甲酯

[0794] 步骤1:(E)-3-{6-[4-(1-叔丁氧羰基氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-丙烯酸甲酯

[0795] 将在2.6mL脱气的乙腈中的200mg(0.375mmol){1-[4-(3-溴-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(中间体实施例Int-2-3)、64.5mg(0.75mmol)丙烯酸甲酯、19.4mg(0.064mmol)三-2-甲基磷烷、16.8mg(0.075mmol)乙酸钡(II)和0.06mL(0.427mmol)三乙胺在微波中于110°C加热3小时。由于反应不完全,再加入32.2mg(0.375mmol)丙烯酸甲酯和8.5mg(0.037mmol)乙酸钡(II),并继续在微波中于110°C加热3小时。将反应混合物倒在水/饱和氯化铵/二氯甲烷上并剧烈搅拌30分钟。分离有机相,用盐水洗涤两次,干燥,并除去溶剂。粗产物(300mg)不经进一步纯化用于下一步骤。

[0796] UPLC-MS:RT=1.67min;m/z=539(ES⁺,M+1)

[0797] 步骤2:(E)-3-{6-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-丙烯酸甲酯

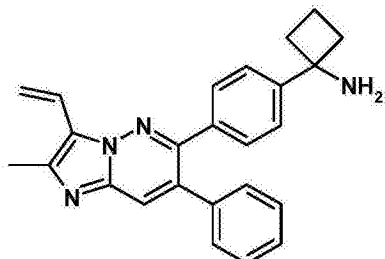
[0798] 将299mg粗品(E)-3-{6-[4-(1-叔丁氧羰基氨基-环丁基)-苯基]-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基}-丙烯酸甲酯在17.6mL4M氯化氢二噁烷溶液中于室温下搅拌22小时。蒸发溶剂,并用饱和碳酸氢钠溶液(pH9)处理残余物。搅拌1小时,然后加入100mL二氯甲烷并继续搅拌1小时。分离有机相,并用二氯甲烷(50mL)再萃取水相一次。用水和盐水洗

涤合并的有机萃取液,干燥,过滤并蒸发溶剂。通过HPLC纯化粗产物(236mg),得到40mg标题化合物。

[0799] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 8.03-8.12(m, 4H), 7.92(d, 1H), 7.81(s, 1H), 7.50-7.65(m, 5H), 7.18(d, 1H), 3.82(s, 3H), 2.58-2.69(m, 2H), 2.56(s, 3H), 2.26-2.40(m, 2H), 2.08-2.21(m, 1H), 1.75-1.90(m, 1H)。

[0800] 实施例12:

[0801]



[0802] 1-[4-(2-甲基-7-苯基-3-乙烯基-咪唑并[1,2-b]咕嗪-6-基)-苯基]-环丁胺

[0803] 步骤1: {1-[4-(2-甲基-7-苯基-3-乙烯基-咪唑并[1,2-b]咕嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0804] 将在2.9mL二甲氧基乙烷和1mL水中的200mg(0.375mmol){1-[4-(3-溴-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]咕嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(中间体实施例Int-2-3)、90.3mg(0.375mmol)2,4,6-三乙烯基-环三硼氧烷、43mg(0.038mmol)四(三苯基膦)钯(0)和51.8mg(0.375mmol)碳酸钾在微波小瓶中(加热块)于110°C加热16小时。将反应混合物倒在水/饱和氯化铵/二氯甲烷上并剧烈搅拌30分钟。分离有机相,并用二氯甲烷再萃取水相一次。用盐水洗涤合并的有机萃取液两次,干燥,并除去溶剂。粗产物(244mg)不经进一步纯化用于下一步骤。

[0805] UPLC-MS:RT=1.70min;m/z=481(ES+,M+1)

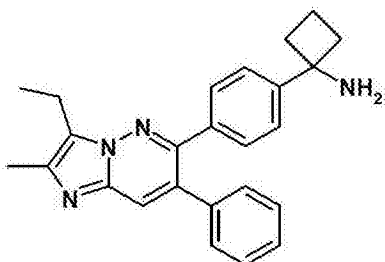
[0806] 步骤2:1-[4-(2-甲基-7-苯基-3-乙烯基-咪唑并[1,2-b]咕嗪-6-基)-苯基]-环丁胺

[0807] 将244mg粗品{1-[4-(2-甲基-7-苯基-3-乙烯基-咪唑并[1,2-b]咕嗪-6-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯在16.1mL 4M氯化氢二噁烷溶液中于室温下搅拌22小时。如之前的实施例所述对反应混合物进行后处理。通过HPLC纯化粗产物(178mg),得到35.3mg标题化合物。

[0808] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD): δ 8.01-8.19(m, 4H), 7.75(s, 1H), 7.49-7.68(m, 5H), 7.07-7.21(m, 1H), 6.40(d, 1H), 5.57(d, 1H), 2.51-2.70(m, 5H), 2.25-2.40(m, 2H), 2.03-2.20(m, 1H), 1.72-1.90(m, 1H)。

[0809] 实施例13:

[0810]



[0811] 1-[4-(3-乙基-2-甲基-7-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺

[0812] 将14.3mg(0.04mmol)1-[4-(2-甲基-7-苯基-3-乙烯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-苯基]-环丁胺(实施例12)加入5mL乙酸乙酯中(未完全溶解)。加入催化量的钨/碳(10%),然后在氢气氛下搅拌反应混合物3小时。由于反应不完全,加入1mL乙醇并继续搅拌过夜。通过玻璃纤维滤器吸出催化剂并用乙醇洗涤。蒸发溶剂后,得到11.9mg(66.2%)标题化合物,稍有杂质。

[0813] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD): δ 8.15(d, 2H), 7.99-8.12(m, 2H), 7.69(s, 1H), 7.65(d, 2H), 7.42-7.60(m, 3H), 3.13(q, 2H), 2.60-2.75(m, 2H), 2.33-2.52(m, 5H), 2.08-2.26(m, 1H), 1.80-1.95(m, 1H), 1.34(t, 3H)。

[0814] 生物学研究

[0815] 以下测定可用来说明本发明的化合物的商业用途。

[0816] 在所选择的生物学测定中将实施例试验一次或多次。当试验超过一次时,将数据报道为平均值或中值,其中:

[0817] • 所述平均值(也称作算术平均值)表示所得值的总和除以试验的次数,并且

[0818] • 所述中值表示数值组以升序或降序排列时的中间数值。如果数据集的数值的数量是奇数,则所述中值是中间的数值。如果数据集的数值的数量是偶数,则所述中值是中间的两个数值的算术平均值。

[0819] 将实施例合成一次或多次。当合成超过一次时,来自生物学测定的数据表示利用通过试验一个或多个合成批次所得的数据集计算得到的平均值或中值。

[0820] 生物学测定1.0: Akt1激酶测定

[0821] 本发明的化合物的Akt1抑制活性用以下段落中所述的Akt1TR-FRET测定定量。

[0822] 在昆虫细胞中表达的His-标记的人类重组激酶全长Akt1购自Invitrogen(货号PV3599)。使用生物素化的肽生物素-Ahx-KKLNRTLSFAEPG(C-末端为酰胺形式)作为激酶反应的底物,它可购自例如Biosynthan GmbH(Berlin-Buch, Germany)公司。

[0823] 为了测定,将50nL的浓缩100倍的测试化合物在DMSO中的溶液吸移入黑色小体积的384孔微量滴定板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中,加入Akt1在测定缓冲液[50mM TRIS/HCl pH7.5, 5mM MgCl_2 , 1mM 二硫苏糖醇, 0.02%(v/v) Triton X-100(Sigma)]中的溶液(2 μ L),并在22°C下温育混合物15min以使测试化合物与酶在激酶反应开始之前预先结合。然后,通过加入腺苷三磷酸(ATP, 16.7 μ M \Rightarrow 在5 μ L测定体积中的终浓度是10 μ M)和底物(1.67 μ M \Rightarrow 在5 μ L测定体积中的终浓度是1 μ M)在测定缓冲液中的溶液(3 μ L)使激酶反应开始,并在22°C下温育所得的混合物60min的反应时间。在测定中,根据酶批次的活性,调节Akt1的浓度,并适当选择Akt1的浓度以使测定在线性范围内,典型的酶浓度是约0.05ng/ μ L(在5 μ L测定体积中的终浓度)。

[0824] 通过加入5 μ L的HTRF检测试剂溶液(200nM链霉亲和素-XL665[Cisbio]和1.5nM抗-磷酸丝氨酸抗体[Millipore, cat.#35-001]和0.75nM LANCE Eu-W1024标记的抗-小鼠IgG抗体[Perkin Elmer])在EDTA水溶液(100mM EDTA,在50mM HEPES/NaOH pH7.5中的0.1%(w/v)牛血清白蛋白)终止反应。

[0825] 在22°C下温育所得的混合物1h以使生物素化的磷酸化的肽与链霉亲和素-XL665和抗体结合。然后通过测定从抗-小鼠IgG-Eu-螯合剂至链霉亲和素-XL665的共振能量转移

评价磷酸化的底物的量。因此,在HTRF阅读器,例如Rubystar(BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)或Viewlux (Perkin-Elmer)中测定在350nm激发后在620nm和665nm的荧光发射。在665nm与在622nm的发射的比值视为磷酸化的底物的量的量度。将数据标准化(无抑制剂的酶反应=0%抑制,除了酶之外的所有其他测定组分=100%抑制)。通常,在相同的微量滴定板上,以20 μ M-1nM范围内的10种不同浓度(20 μ M, 6.7 μ M, 2.2 μ M, 0.74 μ M, 0.25 μ M, 82nM, 27nM, 9.2nM, 3.1nM和1nM,在测定前,在浓缩100倍的储备溶液的水平,通过1:3系列稀释制备该稀释系列),平行两份地测定各浓度的测试化合物的值,并使用自身软件按照4参数拟合计算IC₅₀值。

[0826] 生物学测定2.0: Akt2激酶测定

[0827] 本发明的化合物的Akt2抑制活性用以下段落中所述的Akt2TR-FRET测定定量。

[0828] 在昆虫细胞中表达并被PK1激活的His-标记的人类重组激酶全长Akt2购自Invitrogen(货号PV3975)。使用生物素化的肽生物素-Ahx-KKLNRTL SFAEPG(C-末端为酰胺形式)作为激酶反应的底物,它可购自例如Biosynthan GmbH(Berlin-Buch, Germany)公司。

[0829] 为了测定,将50nL的浓缩100倍的测试化合物在DMSO中的溶液吸移入黑色小体积的384孔微量滴定板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中,加入Akt2在测定缓冲液[50mM TRIS/HCl pH7.5, 5mM MgCl₂, 1mM 二硫苏糖醇, 0.02%(v/v) Triton X-100(Sigma)]中的溶液(2 μ L),并在22°C下温育混合物15min以使测试化合物与酶在激酶反应开始之前预先结合。然后,通过加入腺苷三磷酸(ATP, 16.7 μ M \Rightarrow 在5 μ L测定体积中的终浓度是10 μ M)和底物(1.67 μ M \Rightarrow 在5 μ L测定体积中的终浓度是1 μ M)在测定缓冲液中的溶液(3 μ L)使激酶反应开始,并在22°C下温育所得的混合物60min的反应时间。在测定中,根据酶批次的活性,调节Akt2的浓度,并适当选择Akt2的浓度以使此测定在线性范围内,典型的酶浓度是约0.2ng/ μ L(在5 μ L测定体积中的终浓度)。

[0830] 通过加入5 μ L的HTRF检测试剂溶液(200nM链霉亲和素-XL665[Cisbio]和1.5nM抗-磷酸丝氨酸抗体[Millipore, cat.#35-001]和0.75nM LANCE Eu-W1024标记的抗-小鼠IgG抗体[Perkin Elmer])在EDTA水溶液(100mM EDTA,在50mM HEPES/NaOH pH7.5中的0.1%(w/v)牛血清白蛋白)终止反应。

[0831] 在22°C下温育所得的混合物1h以使生物素化的磷酸化的肽与链霉亲和素-XL665和抗体结合。然后通过测定从抗-小鼠IgG-Eu-螯合剂至链霉亲和素-XL665的共振能量转移评价磷酸化的底物的量。因此,在TR-FRET阅读器,例如Rubystar(BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)或Viewlux(Perkin-Elmer)中测定在350nm激发后在620nm和665nm的荧光发射。在665nm与在622nm的发射的比值视为磷酸化的底物的量的量度。将数据标准化(无抑制剂的酶反应=0%抑制,除了酶之外的所有其他测定组分=100%抑制)。通常,在相同的微量滴定板上,以20 μ M-1nM范围内的10种不同浓度(20 μ M, 6.7 μ M, 2.2 μ M, 0.74 μ M, 0.25 μ M, 82nM, 27nM, 9.2nM, 3.1nM和1nM,在测定前,在浓缩100倍的储备溶液的水平,通过1:3系列稀释制备该稀释系列),平行双份地测定各浓度的测试化合物的值,并使用自身软件按照4参数拟合计算IC₅₀值。

[0832] 优选的本发明化合物在Akt1或Akt2激酶测定中:显示IC₅₀中值<5 μ M,更优选地显示IC₅₀中值<0.5 μ M,甚至更优选地显示IC₅₀中值 \leq 0.1 μ M。

[0833] 下表给出本发明的所选实施例的所选数据。

[0834]

实施例	Akt1, IC ₅₀ 中值, μM	Akt2, IC ₅₀ 中值, μM
1-0	0.246	1.439
1-1	17.257	20.000
2-0	0.441	1.726
3-0	0.005	0.082
4-0	0.110	0.278
4-1	0.129	0.136
4-2	0.004	0.058
4-3	0.036	0.081
4-4	0.044	0.277
4-5	0.006	0.037

[0835]

实施例	Akt1, IC ₅₀ 中值, μM	Akt2, IC ₅₀ 中值, μM
4-6	0.019	0.123
4-7	0.047	0.151
4-8	0.074	0.264
4-9	0.009	0.092
4-10	0.027	0.118
4-11	0.013	0.068
4-12	0.009	0.067
4-13	0.146	0.431
4-14	0.019	0.115
4-15	0.011	0.070
4-16	0.011	0.022
4-17	0.007	0.110
4-18	0.005	0.046
5-0	15.038	16.764
5-1	10.115	16.725
5-2	4.780	未试验
5-3	4.428	5.107
5-4	12.083	4.823
5-5	2.732	5.228
5-6	14.853	17.150
6-0	0.068	0.041
7-0	0.099	0.106
8-0	0.038	0.222
9-0	0.044	0.326
10-0	18.031	20.000

11-0	5.966	10.120
12-0	8.937	16.689
13-0	20.000	20.000

[0836] 细胞测定3.0:p-AKT1/2/3-S473、-T308和p-4E-BP1-T70测定

[0837] 在一组实验中研究了作用的分子机制以评价应答细胞系如KPL4乳腺肿瘤细胞系(PIK3CAH1047R、HER20/E和激素非依赖性的)中PI3K-AKT-mTOR途径的抑制。PI3K-AKT-mTOR轴的磷酸-底物用作反映途径抑制的读数。将细胞以60-80%汇合/孔接种在96-孔细胞培养板中。在37°C、5%CO₂下培养过夜之后,将细胞用化合物和媒介物在37°C下处理2小时。此后,将细胞在150μl裂解缓冲液中裂解,并且用相应的AlphaScreen® SureFire® 测定试剂盒(Perkin Elmer:4E-BP1测定试剂盒Cat#TRG4E2S10K;Akt1/2/3p-Ser473#TGRA4S500和Akt1/2/3p-Thr308#TGRA3S500以及IgG检测试剂盒#6760617M)如说明书所述地确定在T308和S473位点的磷酸-AKT以及在T70位点的p-4E-BP1的水平。所有测量至少一式两份进行,并且通过独立的重复来证实。

[0838] 或者,利用MULTI-SPOT® 测定系统(Fa.Meso Scale Discovery,Cat#N41100B-1)的“Akt Duplex”按照制造商的说明书测量pAKT-S473。每个测定使用20μg蛋白提取物,并且在一个孔中同时测量总AKT和p-AKT含量。所有测量至少一式两份进行,并且通过独立的重复来证实。P-AKT的值表示为P-AKT水平与提取物的总AKT含量相比的百分比。

[0839] 下表给出本发明的所选实施例的所选数据。

[0840]

实施例	pAKT-S743IC ₅₀ 中值, μM
1-0	未试验
1-1	10.00
2-0	未试验
3-0	1.55
4-0	未试验
4-1	未试验
4-2	未试验
4-3	未试验
4-4	未试验
4-5	0.03
4-6	0.03

[0841]

实施例	pAKT-S743IC ₅₀ 中值, μM
4-7	0.16
4-8	0.11
4-9	0.04
4-10	0.07
4-11	0.02
4-12	0.01

4-13	0.16
4-14	0.92
4-15	0.00
4-16	未试验
4-17	0.06
4-18	0.00
5-0	10.00
5-1	10.00
5-2	10.00
5-3	9.17
5-4	10.00
5-5	4.11
5-6	10.00
6-0	0.41
7-0	0.61
8-0	0.05
9-0	0.03
10-0	10.00
11-0	10.00
12-0	10.00
13-0	10.00

[0842] 生物学测定4.0:肿瘤细胞增殖测定

[0843] 在基于细胞的测定中测试化合物,所述测定测量化合物在72h药物暴露后抑制肿瘤细胞增殖的能力。利用CellTiter-Glow® (CTG, Promega, cat#G7571/2/3)测定细胞生存力。CellTiter-Glo®发光细胞生存力测定是测定培养物中活细胞数量的均相方法。检测是基于使用萤光素酶反应来测量来自活细胞的ATP的量。细胞中ATP的量与细胞生存力相关。在丧失膜完整性的几分钟内,细胞丧失合成ATP的能力,并且内源性ATP酶破坏任何剩余的ATP,因此ATP的水平急剧下降。

[0844] 将细胞以3000-5000个细胞/孔(取决于细胞系)平板接种在MTP(Corning; #3603, 黑色板,透明的平底)上的90μL生长培养基中。对于测定的每个细胞系,将细胞接种在单独的板上用于在t=0小时和t=72小时时间点测定荧光。在37°C下温育过夜后,根据制造商的试验方案加入10μl培养基和100μl CTG溶液后,测定t=0样品的化学发光值。将t=72小时时间点的平板用以10倍终浓度稀释于生长培养基中、以10μL加入细胞培养板中的化合物处理。然后将细胞在37°C下温育72小时。测定t=72小时样品的化学发光值。对于数据分析,简单地说,利用MTS软件包分析来自用来反映生长的100%抑制("Ci")的24h平板和用来反映未抑制的生长的DMSO对照("C0")的数据的IC₅₀和Hi 11系数。利用参考化合物作为标准品控制实验。

[0845] 下表给出本发明的所选实施例的所选数据。

[0846]

实施例	KPL-4增殖IC ₅₀ , μM
-----	------------------------------

1-0	3.54
1-1	10.00
2-0	未试验
3-0	1.71
4-0	1.85
4-1	2.03
4-2	2.56
4-3	1.91
4-4	6.00

[0847]

实施例	KPL-4增殖IC ₅₀ , μM
4-5	1.31
4-6	1.59
4-7	1.75
4-8	2.38
4-9	1.56
4-10	1.26
4-11	1.41
4-12	0.55
4-13	3.36
4-14	6.02
4-15	1.40
4-16	5.17
4-17	6.20
4-18	1.81
5-0	3.85
5-1	2.11
5-2	2.75
5-3	2.28
5-4	2.38
5-5	3.69
5-6	9.22
6-0	1.89
7-0	3.03
8-0	2.42
9-0	1.87
10-0	2.49
11-0	5.28
12-0	3.20

13-0	2.47
------	------

[0848] 实施例5.0-Caco2通透性测定

[0849] 将Caco-2细胞(购自DSMZ Braunschweig, Germany)以 4.5×10^4 个细胞/孔的密度接种在24孔插板上, $0.4 \mu\text{m}$ 孔径, 并且使其在补充了10%胎牛血清、1%GlutaMAX(100x, GIBCO)、100U/ml青霉素、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 链霉素(GIBCO)和1%非必需氨基酸(100x)的DMEM培养基中生长15天。将细胞维持在 37°C 下潮湿的5%CO₂气氛中。每2-3天更换培养基。在进行渗透测定之前, 用不含FCS的hepes-碳酸盐转运缓冲液(pH7.2)代替培养基。为了评价单层完整性, 测量了跨上皮电阻(TEER)。将测试化合物预溶于DMSO中并将其以 $2 \mu\text{M}$ 的终浓度加入顶端或基底外侧室。在 37°C 下温育2h之前和之后, 从两种室采集样品。用甲醇沉淀之后通过LC/MS/MS分析来进行化合物含量分析。以顶端至基底外侧(A→B)和基底外侧至顶端(B→A)方向计算通透性(P_{app})。使用以下方程式计算表观通透性:

$$[0850] \quad P_{\text{app}} = (V_r/P_o) (1/S) (P_2/t)$$

[0851] 其中 V_r 为接收室中培养基的体积, P_o 为 $t=0$ 时供体室中测试药物的测量的峰面积, S 为单层的表面积, P_2 为温育2h后受体室中测试药物的测量的峰面积, 并且 t 为温育时间。通过 $P_{\text{app B-A}}$ 除以 $P_{\text{app A-B}}$ 来计算流出率基底外侧(B)比顶端(A)。此外, 计算化合物回收率。作为测定对照, 平行分析参考化合物。

[0852] 实施例6.0大鼠体内药物动力学

[0853] 对于体内药物动力学实验, 将测试化合物(利用良好耐受量的增溶剂如PEG400将其配制为溶液)以 $0.3-1 \text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉内给予雄性Wistar大鼠并以 $0.6-10 \text{mg}/\text{kg}$ 的剂量灌胃给予雄性Wistar大鼠。

[0854] 对于静脉内给药后的药物动力学, 测试化合物作为i.v.推注给药, 并且在给药后2min、8min、15min、30min、45min、1h、2h、4h、6h、8h和24h采集血液样品。根据预期的半衰期, 在较晚的时间点(例如48h、72h)采集额外的样品。对于灌胃给药后的药物动力学, 将测试化合物灌胃给予禁食大鼠, 并且在给药后5min、15min、30min、45min、1h、2h、4h、6h、8h和24h采集血液样品。根据预期的半衰期, 在较晚的时间点(例如48h、72h)采集额外的样品。将血液收集入肝素锂试管(Monovetten[®], Sarstedt)并以3000rpm离心15min。采集来自上清(血浆)的100 μL 等份, 通过加入400 μL 冷乙腈来沉淀并在 -20°C 下冷冻过夜。随后将样品解冻并在3000rpm、 4°C 下离心20分钟。采集上清的等份, 以使用具有LCMS/MS检测的Agilent 1200HPLC-系统进行分析试验。利用PK计算软件通过非房室分析计算PK参数。

[0855] 来源于i.v.后浓度-时间曲线的PK参数: CL血浆: 测试化合物的总血浆清除率(以L/kg/h计); CL血液: 测试化合物的总血液清除率; CL血浆* C_p/C_b (以L/kg/h计), 其中 C_p/C_b 是血浆和血液中浓度的比值。由i.g.后浓度-时间曲线计算的PK参数: C_{max} : 最大血浆浓度(以mg/L计); C_{maxnorm} : C_{max} 除以给药剂量(以kg/L计); T_{max} : 观察到 C_{max} 的时间点(以h计)。由i.v.和i.g.浓度-时间曲线计算的参数: AUC_{norm} : 从 $t=0$ h至无穷大(推算的)的浓度-时间曲线下面积除以给药剂量(以kg*h/L计); $AUC(0-t_{\text{last}})_{\text{norm}}$: 从 $t=0$ h至可以测量血浆浓度的最后时间点的浓度-时间曲线下面积除以给药剂量(以kg*h/L计); $t_{1/2}$: 终端半衰期(以h计); F: 口服生物利用度: 灌胃给药后的 AUC_{norm} 除以静脉内给药后的 AUC_{norm} (以%计)。

[0856] 本领域技术人员会知道显示抗癌化合物的体内效力的方法。通过说明的方式, 以下实施例描述在小鼠异种移植模型中定量体内效力的方法。技术人员能够应用这类原理

从其他肿瘤材料衍生模型。

[0857] 实施例7.0体内异种移植物作用机制研究

[0858] 为了证实化合物在肿瘤中通过预期的作用模式作用,在用50mg/kg化合物治疗一次的PC3前列腺肿瘤中研究AKT蛋白的磷酸化。

[0859] 在这个程度上,将PC3人前列腺肿瘤异种移植至无胸腺的裸鼠。根据ATCC方案将PC3肿瘤细胞在包含10%FCS的推荐培养基中培养并收获用于在亚汇合(70%)状态下移植。将悬浮于50%Matrigel中的 3×10^6 个肿瘤细胞皮下植入雄性小鼠的腹股沟区。允许肿瘤生长至60-80mm²的预定大小。当肿瘤大小近似时,将动物随机化为治疗组和对照组(各组大小:9只动物)并开始治疗。将动物用50mg/kg化合物或媒介物经口服给药(p.o.)治疗一次,通过胃管进行口服给药。每只动物的治疗均基于个体体重。在治疗后2、5和24小时,将各3只动物处死并切除PC3肿瘤。将约5×5×5 mm的肿瘤样品在冰上于MSD裂解缓冲液中在蛋白酶和磷酸酶抑制剂的存在下利用Tissue Lyzer(Qiagen,Germany)裂解。在基于ELISA的测定中分析来自肿瘤组织的提取物中的p-AKT S473水平。这个测定基于MULTI-SPOT®测定系统(Fa.Meso Scale Discovery,Cat#N41100B-1)的“Akt Duplex”,按照制造商的说明书进行。每个测定使用20μg蛋白提取物,并且在一个孔中同时测量总AKT和p-AKT含量。所有测量至少一式两份进行,并且通过独立的重复来证实。

[0860] P-AKT的值表示为提取物的P-AKT水平与总AKT含量相比的百分比。分析媒介物治疗的肿瘤以测定这种模型中P-AKT的基础水平并用作归一化对照,以测定相对于媒介物水平的%P-AKT。

[0861] 本发明的优选化合物在这个测定中:在治疗后2小时,更优选在治疗后5小时,甚至更优选在治疗后24小时,显示相对于媒介物水平P-AKT<30%。

[0862] 实施例7.1体内异种移植物效力研究

[0863] 为了测定化合物的治疗效力和耐受性,可以观察异种移植至裸鼠的PC3前列腺肿瘤的肿瘤生长。将小鼠用媒介物或化合物治疗。

[0864] 在这种程度上,如上所述建立PC3异种移植物。允许肿瘤生长至25-35mm²的预定大小。当肿瘤大小近似时,将动物随机化为治疗组和对照组(各组大小:8只动物)并开始治疗。每只动物的治疗均基于个体体重,并且通过胃管进行口服给药(p.o.)。对于小鼠,口服施用体积为10ml/kg。将小鼠用50mg/kg化合物每天治疗一次。

[0865] 通过利用卡尺测定肿瘤面积(最长的直径及其垂直线的乘积)来评价肿瘤应答。监测动物体重作为治疗相关的毒性的量度。肿瘤面积和体重的测量每周进行2-3次。利用SigmaStat软件评价统计分析。进行方差的单向分析,并且通过成对比较法(Dunn's法)比较与对照的差异。用研究结束时的最终肿瘤重量计算T/C比(治疗/对照)。