



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103687858 B

(45)授权公告日 2017.11.21

(21)申请号 201280035372.7

(22)申请日 2012.05.14

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103687858 A

(43)申请公布日 2014.03.26

(30)优先权数据

11166426.4 2011.05.17 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.01.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/058931 2012.05.14

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/156367 EN 2012.11.22

(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 K·艾斯 F·普勒 L·措恩

A·肖尔茨 P·利瑙

M·J·格诺特 U·伯默 J·京特

J·方黑内尔 D·科尔

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 邹宗亮 刘国军

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

C07D 519/00(2006.01)

A61K 31/5025(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

US 20070093490 A1,2007.04.26,

WO 2007147646 A1,2007.12.27,

CN 2008025822 A1,2008.03.06,

WO 2008030579 A2,2008.03.13,

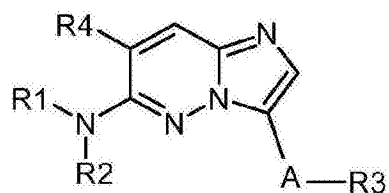
审查员 吴永英

权利要求书4页 说明书85页

(54)发明名称

作为MKMK1激酶抑制剂的氨基取代的咪唑并  
哒嗪

(57)摘要

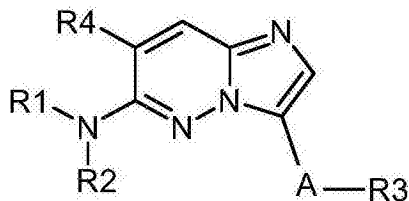


本发明涉及

(I)

通式(I)的氨基咪唑并哒嗪化合物、制备所述化合物的方法、包含所述化合物的药物组合物及组合以及所述化合物作为单一药剂或与其他活性成分组合用于制备用于治疗或预防疾病、特别是过度增殖和/或血管生成病症的药物组合物的用途,其中A、R1、R2、R3和R4如权利要求中所定义。

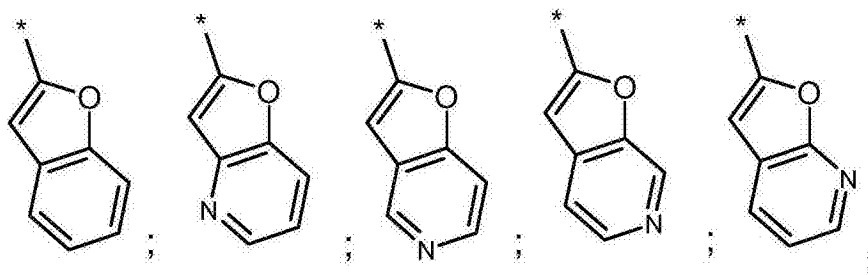
1. 通式 (I) 的化合物, 或其旋光异构体、互变异构体或盐, 或者它们的混合物:



(I)

其中:

A表示选自下列的基团:



其中一或多个R3取代基彼此独立地存在于所述A基团的任意位置; 并且

其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点;

R1表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团, 所述基团被一或多个-OH基团取代并且任选地被一或多个独立选自下列的取代基取代:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、被一或多个R取代基取代的芳基-、杂芳基-;

R2表示H;

R3表示选自下列的取代基:

氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-;

R4表示选自下列的取代基:

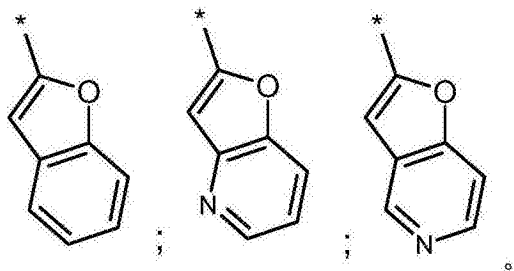
氢原子、芳基-;

R表示选自下列的取代基:

卤原子。

2. 权利要求1的化合物, 或其旋光异构体、互变异构体或盐, 或者它们的混合物, 其中:

A表示选自下列的基团:



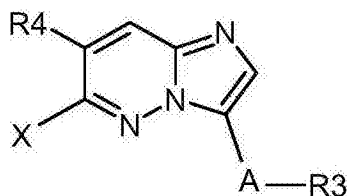
3. 权利要求1的化合物, 其选自:

(2R)-1- {[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基} 丙-2-醇,

(2S)-2-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-3-苯基丙-1-醇,  
2-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}丙-1-醇,  
(2S)-2-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}丁-1-醇,  
(2S)-1-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}丙-2-醇,  
(2R)-2-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}丙-1-醇,  
2-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}丙-1,3-二醇,  
3-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}丙-1,2-二醇,  
(2S)-2-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-3-(1H-吡啶-3-基)  
丙-1-醇,  
3-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-2,2-二甲基丙-1-醇,  
4-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}丁-2-醇,  
2-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}己-1-醇,  
2-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}乙醇,  
3-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}丙-1-醇,  
3-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-(4-氟苯基)丙-1-醇,  
(2R)-3-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}丙-1,2-二醇,  
(2S)-3-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}丙-1,2-二醇,  
(1R)-2-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-苯基乙醇,  
(1S)-2-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-苯基乙醇,  
(1R)-2-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-(吡啶-3-基)乙  
醇,  
1-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-2-苯基丙-2-醇,  
2-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-(吡啶-2-基)乙醇,  
(+)-2-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-环丙基乙醇,  
(-)-2-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-环丙基乙醇,  
(+)-2-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-(四氢-2H-吡喃-  
4-基)乙醇,  
(-)-2-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-(四氢-2H-吡喃-  
4-基)乙醇,  
1-环丙基-2-{{[3-(4-甲氧基呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}  
乙醇,  
(1R)-2-{{[3-(4-甲氧基呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-  
1-苯基乙醇,  
1-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}丁-2-醇,  
1-{{[3-(4-甲氧基呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}丁-2-  
醇,  
1-氨基-3-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}丙-2-醇,  
2-{{[3-(4-甲氧基呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-(四  
氢-2H-吡喃-4-基)乙醇,

- 1- {[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-3-甲基丁-2-醇,  
 1- {[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-3,3-二甲基-丁-2-醇,  
 (1S)-2- {[3-(4-甲氧基呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-  
 1-苯基乙醇,  
 1-(3- {[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-2-羟基丙基)吡咯烷-  
 2-酮,  
 2- {[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-环己基乙醇,  
 1- {[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-3-(吗啉-4-基)丙-2-醇,  
 1- {[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-3-(哌啶-1-基)丙-2-醇,  
 1- {[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-  
 醇,以及  
 2- {[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-(4-氟苯基)乙醇,  
 或其旋光异构体、互变异构体或盐,或者它们的混合物。

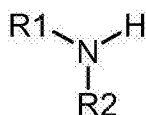
4. 制备权利要求1-3中任一项的通式(I)的化合物的方法,所述方法包括下列步骤:使  
 通式(V)的中间体化合物:



(V)

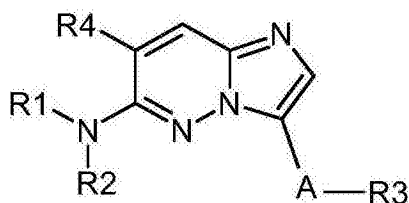
其中A、R3和R4如关于所述权利要求1-3中任一项的通式(I)的化合物所定义,并且X表示离去基,

与通式(III)的化合物反应:



(III)

其中R1和R2如关于所述权利要求1-3中任一项的通式(I)的化合物所定义,  
 由此得到通式(I)的化合物:



(I)

其中A、R1、R2、R3和R4如关于所述权利要求1-3中任一项的通式(I)的化合物所定义。

5. 权利要求4的方法,其中所述离去基为卤原子或全氟烷基磺酸酯基团。

6. 权利要求5的方法,其中所述卤原子为氯、溴或碘原子。

7. 权利要求5的方法,其中所述全氟烷基磺酸酯基团为三氟甲基磺酸酯基团或九氟丁基磺酸酯基团。

8. 权利要求1-3中任一项的通式(I)的化合物、其旋光异构体、互变异构体或盐、或者它们的混合物,其用于治疗或预防疾病。

9. 权利要求8的通式(I)的化合物、其旋光异构体、互变异构体或盐、或者它们的混合物,其中所述盐是药学可接受的盐。

10. 药物组合物,所述药物组合物包含权利要求1-3中任一项的通式(I)的化合物、其旋光异构体、互变异构体或盐、或者它们的混合物,和药学可接受的稀释剂或载体。

11. 权利要求10的药物组合物,其中所述盐是药学可接受的盐。

12. 药物组合物,其包含:

——或多种选自权利要求1-3中任一项的通式(I)的化合物或其旋光异构体、互变异构体或盐,或者它们的混合物的第一活性成分,以及

——或多种选自化疗抗癌剂的第二活性成分。

13. 权利要求1-3中任一项的通式(I)的化合物、其旋光异构体、互变异构体或盐、或者它们的混合物在制备用于预防或治疗由MKNK-1途径介导的疾病的药物中的用途。

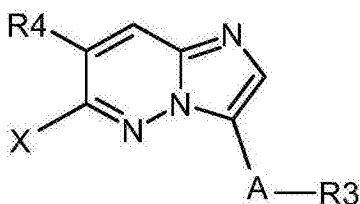
14. 权利要求13的用途,其中所述盐是药学可接受的盐。

15. 权利要求13或14的用途,其中所述疾病是血液肿瘤、实体瘤和/或它们的转移。

16. 权利要求1-3中任一项的通式(I)的化合物、其旋光异构体、互变异构体或盐、或者它们的混合物在制备用于预防或治疗选自以下的疾病的药物中的用途:白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、包括脑瘤和脑转移在内的头颈部肿瘤、包括非小细胞肺肿瘤和小细胞肺肿瘤在内的胸部肿瘤、胃肠道肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺肿瘤和其他妇科肿瘤、包括肾肿瘤、膀胱瘤和前列腺瘤在内的泌尿系统肿瘤、皮肤肿瘤和肉瘤、和它们的转移。

17. 权利要求16的用途,其中所述盐是药学可接受的盐。

18. 通式(V)的化合物:



(V)

其中A、R3和R4如关于所述权利要求1-3中任一项的通式(I)的化合物所定义,并且X表示卤原子或全氟烷基磺酸酯基团。

19. 权利要求18的化合物,其中所述卤原子为氯、溴或碘原子。

20. 权利要求18的化合物,其中所述全氟烷基磺酸酯基团为三氟甲基磺酸酯基团或九氟丁基磺酸酯基团。

21. 权利要求18-20中任一项的化合物用于制备权利要求1-3中任一项的通式(I)的化合物的用途。

## 作为MKNK1激酶抑制剂的氨基取代的咪唑并哒嗪

[0001] 本发明涉及如本文所述和定义的通式(I)的氨基咪唑并哒嗪化合物、制备所述化合物的方法、包含所述化合物的药物组合物和组合、所述化合物用于制备治疗或预防疾病的药物组合物的用途以及用于制备所述化合物的中间体化合物。

[0002] 发明背景

[0003] 本发明涉及抑制MKNK1激酶(还称为MAP激酶相互作用激酶,Mnk1)和MKNK2激酶(还称为MAP激酶相互作用激酶,Mnk2)的化合物。人MKNK包括一组由两种基因(基因符号:MKNK1和MKNK2)通过选择性剪接而编码的四种蛋白。b-型缺少位于C-端的MAP激酶结合域。MKNK1和MKNK2的催化域非常类似,并且在亚域VII中包含独有的DFD(Asp-Phe-Asp)基元,在其他蛋白激酶中通常为DFG(Asp-Phe-Gly)并且被认为改变ATP结合[Jauch等人,Structure13,1559-1568,2005以及Jauch等人,EMBO J25,4020-4032,2006]。MKNK1a结合ERK和p38MAP激酶并且被它们激活,但不被JNK1激活。MKNK2a结合ERK并仅被其激活。MKNK1b在所有条件下具有低活性,而MKNK2b具有与ERK或p38MAP激酶无关的基础活性。[Buxade M等人,Frontiers in Bioscience5359-5374,2008年5月1日]

[0004] MKNK已表现出磷酸化真核起始因子4E(eIF4E)、异质性核RNA-结合蛋白A1(hnRNP A1)、多嘧啶片结合蛋白相关性剪接因子(PSF)、细胞质磷脂酶A2(cPLA2)和Sprouty2(hSPRY2)[Buxade M等人,Frontiers inBioscience5359-5374,2008年5月1日]。

[0005] eIF4E是在诸多癌症中被扩增的致癌基因,并且仅被MKNK蛋白磷酸化,如KO-小鼠研究所[Konicek等人,Cell Cycle7:16,2466-2471,2008;Ueda等人,Mol Cell Biol24,6539-6549,2004]。eIF4E在使细胞mRNA翻译方面发挥关键作用。eIF4E结合细胞mRNA的5'端处的7-甲基鸟苷帽,并且将它们递送至核糖体作为eIF4F复合物的一部分,该复合物还包括eIF4G和eIF4A。尽管所有的加帽mRNA需要eIF4E以进行翻译,但mRNA池异常地依赖于升高的eIF4E活性以进行翻译。这些所谓的“弱mRNA”通常由于它们的长且复杂的5'UTR区域而效率更低地被翻译,并且它们编码在恶性肿瘤所有方面均发挥重要作用的蛋白,包括VEGF、FGF-2、c-Myc、细胞周期素D1、生存素、BCL-2、MCL-1、MMP-9、乙酰肝素酶等。eIF4E的表达和功能在多种人类癌症中被提高,并且直接与疾病进展相关[Konicek等人,Cell Cycle7:16,2466-2471,2008]。

[0006] MKNK1和MKNK2是仅有的已知在Ser209处磷酸化eIF4E的激酶。整体翻译速率不受eIF4E磷酸化的影响,但已经提出,eIF4E磷酸化促进最终能使“弱mRNA”更有效地被翻译的多核糖体形成(即,在单个mRNA上的多个核糖体)[Buxade M等人,Frontiers in Bioscience5359-5374,2008年5月1日]。或者,由MKNK蛋白磷酸化eIF4E可促进eIF4E从5'帽释放,以至于48S复合物能沿“弱mRNA”移动,从而定位起始密码子[Blagden SP和Willis AE,Nat Rev Clin Oncol.8(5):280-91,2011]。因此,增加的eIF4E磷酸化预示了小细胞肺癌患者的较差预后[Yoshizawa等人,Clin Cancer Res.16(1):240-8,2010]。其他数据表明,MKNK1在致癌作用中的功能性作用,因为小鼠胚胎成纤维细胞中的组成性激活MKNK1(而非激酶死亡MKNK1)的过表达促进了肿瘤形成[Chrestensen C.A.等人,Genes Cells12,1133-1140,2007]。此外,增加的MKNK磷酸化和活性在乳腺癌中与HER2的过表达相关

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

[0007] W02007/025540A2 (Bayer Schering Pharma AG) 涉及取代的咪唑并[1,2-b]哒嗪, 其作为激酶抑制剂, 特别是PKC(蛋白激酶C)抑制剂, 特别是PKC $\theta$ 抑制剂。

[0008] W02007/025090A2 (Kalypsis, Inc.) 涉及杂环化合物, 其可用作有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节蛋白激酶(Erk)激酶(缩写为“MEK”)的抑制剂。特别地, W02007/025090A2尤其涉及咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0009] W02007/013673A1 (Astellas Pharma Inc.) 涉及稠合杂环, 其作为淋巴细胞蛋白酪氨酸激酶(缩写为“LCK”)的抑制剂。特别地, W02007/013673A1尤其涉及咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0010] W02007/147646A1 (Bayer Schering Pharma AG) 涉及氧代取代的咪唑并[1,2-b]哒嗪, 其作为激酶抑制剂, 特别是PKC(蛋白激酶C)抑制剂, 特别是PKC $\theta$ 抑制剂。

[0011] W02008/025822A1 (Cellzome (UK) Ltd.) 涉及用作激酶抑制剂的二唑并二嗪衍生物。具体地, W02008/025822A1尤其涉及咪唑并[1,2-b]哒嗪, 其用作激酶抑制剂, 特别是可诱导T细胞激酶(缩写为“Itk”)抑制剂。

[0012] W02008/030579A2 (Biogen Idec MA Inc.) 涉及白介素-1(IL-1)受体相关性激酶(缩写为“IRAK”)的调节剂。特别地, W02008/030579A2尤其涉及咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0013] W02008/058126A2 (Supergen, Inc.) 尤其涉及咪唑并[1,2-b]哒嗪衍生物, 其作为蛋白激酶抑制剂, 特别是PIM激酶抑制剂。

[0014] W02009/060197A1 (Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas (CNIO)) 涉及咪唑并哒嗪, 其用作蛋白激酶抑制剂, 例如PIM家族激酶。

[0015] US4,408,047 (Merck&Co., Inc.) 尤其涉及具有3-氨基-2-OR-丙氧基取代基的咪唑并哒嗪, 其具有 $\beta$ -肾上腺素能阻断活性。

[0016] W003/018020A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 涉及针对c-Jun N-端激酶的抑制剂, 其包含尤其为咪唑并[1,2-b]哒嗪的化合物。

[0017] W02008/052734A1 (Novartis AG) 涉及作为抗炎剂的杂环化合物。特别地, 所述化合物尤其为咪唑并[1,2-b]哒嗪。化合物可用于治疗由ALK-5和/或ALK-4受体介导的疾病, 并且还可用于治疗由PI3K受体、JAK-2受体和TRK受体介导的疾病。

[0018] W02008/072682A1 (Daiichi Sankyo Company, Limited) 涉及咪唑并[1,2-b]哒嗪衍生物, 其具有抑制TNF- $\alpha$ 产生的作用, 在炎症疾病和/或自身免疫疾病的病理学模型中发挥作用。

[0019] W02008/079880A1 (Alcon Research, Ltd.) 涉及6-氨基咪唑并[1,2-b]哒嗪类似

物,其用作用于治疗青光眼和高眼压症的 $\rho$ -激酶抑制剂。

[0020] W02009/091374A2 (Amgen Inc.) 涉及稠合杂环衍生物。所选的化合物有效地预防和治疗疾病,例如肝细胞生长因子(“HGF”)疾病。

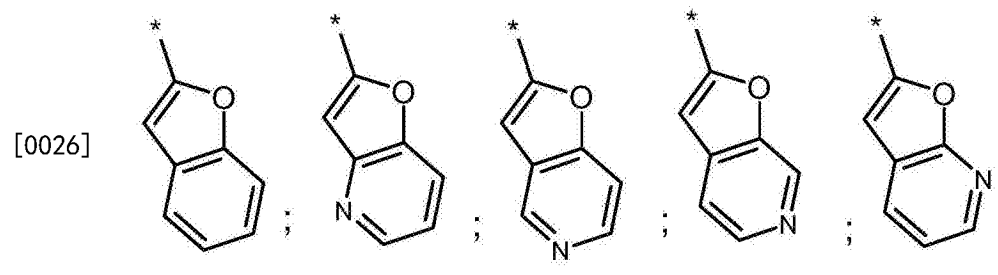
[0021] 名为“Structural Basis of Inhibitor Specificity of the Protooncogene Proviral Insertion Site in Moloney Murine Leukemia Virus (PIM-1) Kinase”的文章在J. Med. Chem., 2005, 48, 7604-7614中,并尤其公开了作为抑制剂结构用于其中所述的研究的咪唑并[1,2-b]吡嗪。

[0022] 名为“Discovery of Mitogen-Activated Protein Kinase-Interacting Kinase Inhibitors by a Comprehensive Fragment-Oriented Virtual Screening Approach”的文章在J. Med. Chem., 2010, 53, 6618-6628中,并尤其在表1中公开了一些作为被确认为MKK1抑制剂的化合物的具体咪唑并[1,2-b]吡嗪。

[0023] 名为“Therapeutic inhibition of MAP kinase interacting kinase block eukaryotic initiation factor 4E phosphorylation and suppresses outgrowth of experimental lung metastases”的文章描述在Cancer Res, 2011年3月1日, 71, 1849-1857中,并尤其公开了已知的抗真菌剂尾孢酰胺 (Cercosporamide) 是MKK1抑制剂。

[0024] 然而,上述现有技术没有记载如本文描述和定义的并在下文中称作“本发明化合物”的如本文所定义的本发明通式(I)的特定的取代的氨基咪唑并吡嗪化合物,即,咪唑并[1,2-b]吡嗪基部分,其:

[0025] -在其3-位具有选自以下的任选取代的取代基:



[0027] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点;

[0028] 并且

[0029] -在其6-位具有仲氮原子,所述氮原子具有:

[0030] -被一或多个-OH基团取代的并任选被一或多个如本文所定义的取代基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基,

[0031] 或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐,或者它们的混合物,或其药理学活性。

[0032] 现已发现本发明的化合物具有令人惊讶且有利的性质,并且这构成了本发明的基础。

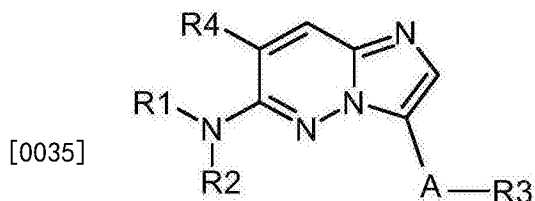
[0033] 具体地,令人惊讶地发现所述本发明的化合物有效抑制MKK1激酶并因此可用于治疗或预防由不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答引起的疾病,或伴随有不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答的疾病,特别地,其中所述不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答是由MKK1激酶介导的,例如血



液肿瘤、实体瘤和/或它们的转移,例如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、包括脑瘤和脑转移在内的头颈部肿瘤、包括非小细胞肺肿瘤和小细胞肺肿瘤在内的胸部肿瘤、胃肠道肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺肿瘤和其他妇科肿瘤、包括肾肿瘤、膀胱瘤和前列腺瘤在内的泌尿系统肿瘤、皮肤肿瘤和肉瘤、和/或它们的转移。

## 发明内容

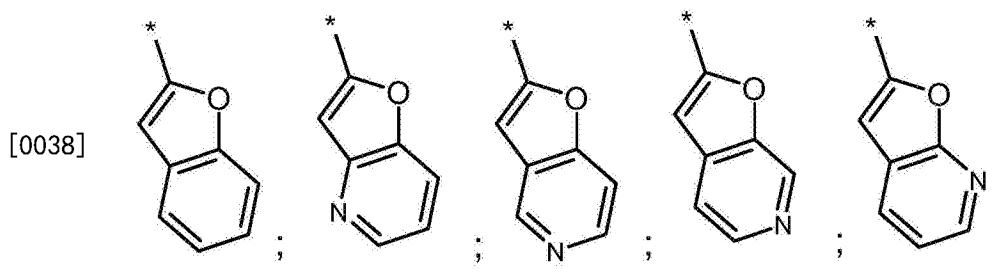
[0034] 根据第一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐,或者它们的混合物:



(I)

[0036] 其中:

[0037] A表示选自下列的基团:



[0039] 其中一或多个R3取代基彼此独立地存在于所述A基团的任意位置;并且

[0040] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点;

[0041] R1表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团,所述基团被一或多个-OH基团取代并且任选地被一或多个独立选自下列的取代基取代:

[0042] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、被一或多个R取代基取代的芳基-、杂芳基-、-C(=O)R'、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)H、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)H、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)NHR'、-N(H)S(=O)N(R')R'、-N(R')S(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')S(=O)NHR'、-N(R')S(=O)N(R')R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'基团;

[0043] R2表示H;

[0044] R3表示选自下列的取代基:

[0045] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、-C(=O)R'、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'基团；

[0046] R<sub>4</sub>表示选自下列的取代基：

[0047] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'基团；

[0048] R表示选自下列的取代基：

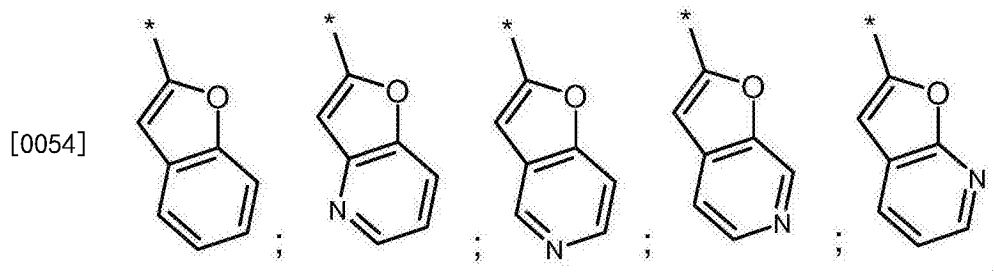
[0049] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'基团；

[0050] R'和R''彼此独立地表示选自下列的取代基：

[0051] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-。

[0052] 根据第一方面的实施方案，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐，或者它们的混合物，其中：

[0053] A表示选自下列的基团：



[0055] 其中一或多个R<sub>3</sub>取代基彼此独立地存在于所述A基团的任意位置；以及

[0056] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0057] R<sub>1</sub>表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团，所述基团被一或多个-OH基团取代并且任选地被一或多

个独立选自下列的取代基取代：

[0058] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基、-3-至10-元杂环烷基、-芳基、-被一或多个R取代基取代的芳基、-杂芳基、-C(=O)R'、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)H、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)H、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)NHR'、-N(H)S(=O)N(R')R'、-N(R')S(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')S(=O)NHR'、-N(R')S(=O)N(R')R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R' 基团；

[0059] R<sub>2</sub>表示H；

[0060] R<sub>3</sub>表示选自下列的取代基：

[0061] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基、-C(=O)R'、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基、-OC(=O)R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R' 基团；

[0062] R<sub>4</sub>表示选自下列的取代基：

[0063] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基、-3-至10-元杂环烷基、-芳基、-杂芳基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R' 基团；

[0064] R表示选自下列的取代基：

[0065] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基、-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基、-3-至10-元杂环烷基、-芳基、-杂芳基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R' 基团；

[0066] R' 和R' 彼此独立地表示选自下列的取代基：

[0067]  $C_1-C_6$ -烷基-、 $C_1-C_6$ -卤代烷基-。

[0068] 本文中提及的术语优选具有如下含义：

[0069] 术语“卤原子”或“卤代-”应理解为氟、氯、溴或碘原子，优选氟、氯、溴或碘原子。

[0070] 术语“ $C_1-C_6$ -烷基”应理解为优选表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链的饱和一价烃基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基或它们的异构体。特别地，所述基团具有1、2、3或4个碳原子（“ $C_1-C_4$ -烷基”），例如甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基，更特别地，所述基团具有1、2或3个碳原子（“ $C_1-C_3$ -烷基”），例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

[0071] 术语“卤代- $C_1-C_6$ -烷基”应理解为优选表示直链或支链的饱和一价烃基，其中术语“ $C_1-C_6$ -烷基”如上所定义，并且其中一或多个氢原子以相同或不同的方式被卤素原子代替，即卤素原子之间相互独立。特别地，所述卤素原子为F。所述卤代- $C_1-C_6$ -烷基是例如- $CF_3$ 、- $CHF_2$ 、- $CH_2F$ 、- $CF_2CF_3$ 或- $CH_2CF_3$ 。

[0072] 术语“ $C_1-C_6$ -烷氧基”应理解为优选表示式-O-烷基的直链或支链的饱和一价烃基，其中术语“烷基”如上所定义，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、异戊氧基或正己氧基、或它们的异构体。

[0073] 术语“卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基”应理解为优选表示其中一或多个氢原子以相同或不同的方式被卤素原子代替的如上所定义的直链或支链的饱和一价 $C_1-C_6$ -烷氧基。特别地，所述卤素原子是F。所述卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基是例如- $OCF_3$ 、- $OCHF_2$ 、- $OCH_2F$ 、- $OCF_2CF_3$ 或- $OCH_2CF_3$ 。

[0074] 术语“ $C_1-C_6$ -烷氧基- $C_1-C_6$ -烷基”应理解为优选表示其中一或多个氢原子以相同或不同的方式被如上所定义的- $C_1-C_6$ -烷氧基代替的如上所定义的直链或支链的饱和一价烷基或它们的异构体，例如甲氧基烷基、乙氧基烷基、丙氧基烷基、异丙氧基烷基、丁氧基烷基、异丁氧基烷基、叔丁氧基烷基、仲丁氧基烷基、戊氧基烷基、异戊氧基烷基、己氧基烷基，其中术语“ $C_1-C_6$ -烷基”如上所定义。

[0075] 术语“卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基- $C_1-C_6$ -烷基”应理解为优选表示其中一或多个氢原子以相同或不同的方式被卤素原子代替的如上所定义的直链或支链的饱和一价- $C_1-C_6$ -烷氧基- $C_1-C_6$ -烷基。特别地，所述卤素原子是F。所述卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基- $C_1-C_6$ -烷基是例如- $CH_2CH_2OCF_3$ 、- $CH_2CH_2OCHF_2$ 、- $CH_2CH_2OCH_2F$ 、- $CH_2CH_2OCF_2CF_3$ 或- $CH_2CH_2OCH_2CF_3$ 。

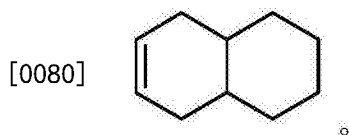
[0076] 术语“ $C_2-C_6$ -烯基”应理解为优选表示直链或支链的一价烃基，其包含一或多个双键并且具有2、3、4、5或6个碳原子，特别是2或3个碳原子（“ $C_2-C_3$ -烯基”），应理解，在所述烯基包含多于一个双键的情况下，所述双键可相互分离或者共轭。所述烯基是例如乙烯基、烯丙基、(E)-2-甲基乙烯基、(Z)-2-甲基乙烯基、高烯丙基、(E)-丁-2-烯基、(Z)-丁-2-烯基、(E)-丁-1-烯基、(Z)-丁-1-烯基、戊-4-烯基、(E)-戊-3-烯基、(Z)-戊-3-烯基、(E)-戊-2-烯基、(Z)-戊-2-烯基、(E)-戊-1-烯基、(Z)-戊-1-烯基、己-5-烯基、(E)-己-4-烯基、(Z)-己-4-烯基、(E)-己-3-烯基、(Z)-己-3-烯基、(E)-己-2-烯基、(Z)-己-2-烯基、(E)-己-1-烯基、(Z)-己-1-烯基、异丙烯基、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、(E)-1-甲基丙-1-烯基、(Z)-1-甲基丙-1-烯基、3-甲基丁-3-烯基、2-甲基丁-3-烯基、1-甲基丁-3-

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

[0077] 术语“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基”应理解为优选表示直链或支链的一价炔基,其包含一或多个叁键并且包含2、3、4、5或6个碳原子,特别是2或3个碳原子(“C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-炔基”)。所述C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基是例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-4-炔基、1-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-异丙基丙-2-炔基、2,2-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或3,3-二甲基丁-1-炔基。特别地,所述炔基是乙炔基、丙-1-炔基或丙-2-炔基。

[0078] 术语“C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环,其包含3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子(“C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基”)。所述C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基是例如单环烃环如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基,或者是双环烃环如全氢并环戊二烯(perhydropentalenylene)或十氢化萘环。

[0079] 术语“C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-环烯基”应理解为优选表示一价单环或双环烃环,其包含4、5、6、7、8、9或10个碳原子和1、2、3或4个共轭或不共轭的双键,只要所述环烯基环的大小允许。例如,所述C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-环烯基是诸如环丁烯基、环戊烯基或环己烯基的单环烃环,或者双环烃环,例如:



[0081] 术语“3-至10-元杂环烷基”应理解为表示饱和的一价单环或双环烃环,其包含2、3、4、5、6、7、8或9个碳原子和一或多个选自C(=O)、O、S、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、NR<sup>a</sup>的含杂原子的基团,其中R<sup>a</sup>表示氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-或卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团;所述杂环烷基可以通过所述碳原子中的任一个或氮原子(如果存在的话)与分子的其余部分连接。

[0082] 特别地,所述3-至10-元杂环烷基可以包含2、3、4或5个碳原子以及一或多个上述含杂原子的基团(“3-至6-元杂环烷基”),更特别地,所述杂环烷基可以包含4或5个碳原子以及一或多个上述含杂原子的基团(“5-至6-元杂环烷基”)。

[0083] 特别地,所述杂环烷基可以是例如但不限于:4-元环,如氮杂环丁烷基、环氧丙烷基;5-元环,如四氢呋喃基、间二氧杂环戊烷基(dioxoliny1)、吡咯烷基、吡咯烷酮基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基;或6-元环,如四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基或三噻烷基;或7-元环,如二氮杂环庚烷基环。任选地,所述杂环烷基可以是苯并稠合的。

[0084] 所述杂环烷基可以是双环的,例如但不限于5,5-元环例如六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基环、或5,6-元双环例如六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基环。

[0085] 如上所述,以上提及的含氮原子环可以是部分不饱和的,即它可以包含一或多个双键,例如但不限于2,5-二氢-1H-吡咯基、4H-[1,3,4]噻二嗪基、4,5-二氢噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基环,或者,它可以是苯并稠合的,例如但不限于二氢异喹啉基环。

[0086] 术语“4-至10-元杂环烯基”应理解为表示不饱和的一价单环或双环烃环,其包含4、5、6、7、8或9个碳原子和一或多个选自C(=O)、O、S、S(=O)、S(=O)<sub>2</sub>、NR<sup>a</sup>的含杂原子的基团,其中R<sup>a</sup>表示氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-或卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团;所述杂环烯基可以通过所述碳原子中的任一个或氮原子(如果存在的话)与分子的其余部分连接。所述杂环烯基的实例可以包含一或多个双键,例如4H-吡喃基、2H-吡喃基、3H-双吡丙啶基(3H-diaziriny1)、2,5-二氢-1H-吡咯基、[1,3]-间二氧杂环戊烯基([1,3]dioxoly1)、4H-[1,3,4]噻二嗪基、2,5-二氢呋喃基、2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢噻吩基、2,3-二氢噻吩基、4,5-二氢噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基,或者其可以是苯并稠合的。

[0087] 术语“芳基”应理解为优选表示具有6、7、8、9、10、11、12、13或14个碳原子的一价芳族或部分芳族的单环、双环或三环烃环(“C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-芳基”),特别是具有6个碳原子的环(“C<sub>6</sub>-芳基”)例如苯基;或联苯基,或者是具有9个碳原子的环(“C<sub>9</sub>-芳基”)例如茚满基或茚基,或者是具有10个碳原子的环(“C<sub>10</sub>-芳基”)例如四氢化萘基、二氢萘基或萘基,或者是具有13个碳原子的环(“C<sub>13</sub>-芳基”)例如茈基,或者是具有14个碳原子的环(“C<sub>14</sub>-芳基”)例如蒽基。

[0088] 术语“杂芳基”应理解为优选表示这样的一价单环、双环或三环芳族环系统,其具有5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个环原子(“5-至14-元杂芳基”),特别是5或6或9或10个碳原子,且其包含至少一个可以相同或不同的杂原子(所述杂原子是例如氧、氮或硫),并且,另外在每一种情况下可为苯并稠合的。特别地,杂芳基选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噻-4H-吡唑基(thia-4H-pyrazoly1)等以及它们的苯并衍生物,例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁

唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吡唑基、咪唑基、异咪唑基等；或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等，以及它们的苯并衍生物，例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基等；或吡辛因基(azocinyl)、吡嗪基、嘌呤基等以及它们的苯并衍生物；或噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基(naphthpyridinyl)、蝶啶基、咪唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、咕吨基或氧杂环庚三烯基(oxepinyl)等。

[0089] 一般而言并且除非另有说明，所述杂芳基或亚杂芳基包括其所有可能的异构形式，例如其位置异构体。因此，对于一些说明性的非限制性实例，术语吡啶基或亚吡啶基包括吡啶-2-基、亚吡啶-2-基、吡啶-3-基、亚吡啶-3-基、吡啶-4-基和亚吡啶-4-基；或者，术语噻吩基或亚噻吩基包括噻吩-2-基、亚噻吩-2-基、噻吩-3-基和亚噻吩-3-基。

[0090] 如本文通篇使用，例如在“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基”、“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基”、“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基”或“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基”的定义的语境中使用的术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”应理解为表示具有1-6个有限数量的碳原子，即1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基。还应理解，所述术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”应理解为包含于其中的任意亚范围，例如C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>；特别是C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>；更特别地是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>；在“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基”或“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基”的情况中，更特别地是C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>。

[0091] 相似地，如本文所用的，本文中通篇使用的，例如在“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基”和“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基”的定义的语境中使用的术语“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”应理解为表示具有2-6个有限数量的碳原子，即2、3、4、5或6个碳原子的烯基或炔基。还应理解，所述术语“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”应理解为包含于其中的任意亚范围，例如C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>；特别是C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>。

[0092] 另外，如本文所用的，本文中通篇使用的，例如在“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基”的定义的语境中使用的术语“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>”应理解为表示具有3-6个有限数量的碳原子，即3、4、5或6个碳原子的环烷基。还应理解，所述术语“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>”应理解为包含于其中的任意亚范围，例如C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>；特别是C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>。

[0093] 术语“取代的”指所指定的原子的一或多个氢被从所指出的基团的选择代替，条件是未超过所指定的原子在当前情况下的正常原子价并且所述取代形成稳定的化合物。取代基和/或变量的组合仅仅当这种组合形成稳定的化合物时才是允许的。

[0094] 术语“任选取代的”指任选地被特定的基团、原子团或部分取代。

[0095] 环系统的取代基指与芳族或非芳族环系统连接的取代基，例如所述取代基代替所述环系统上可用的氢。

[0096] 本文使用的术语“一或多”，例如在本发明通式化合物的取代基的定义中，应理解为表示“一、二、三、四或五，特别是一、二、三或四，更特别地是一、二或三，甚至更特别地是一或二”。

[0097] 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<sup>2</sup>H(氘)、<sup>3</sup>H(氚)、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>32</sup>P、<sup>33</sup>P、<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl、<sup>82</sup>Br、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>129</sup>I和<sup>131</sup>I。本发明的一些同位素变体，例如其中引入一或多个诸如<sup>3</sup>H或<sup>14</sup>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<sup>14</sup>C)同位素。此外，被诸如氘的

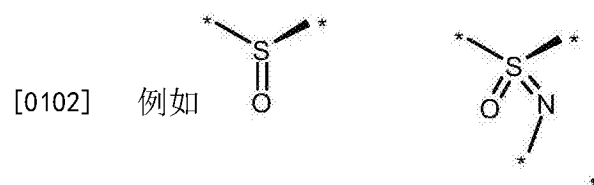
同位素取代可以提供一些由于更高的代谢稳定性而产生的治疗优势,例如体内半衰期增加或剂量需求减少,并因此在一些情况下是优选的。本发明化合物的同位素变体一般可以通过本领域技术人员已知的常规方法制备,例如通过下文实施例中描述的例证性方法或制备,使用适合的试剂的适合的同位素变体来制备。

[0098] 当本文中使用的化合物、盐、多晶型物、水合物、溶剂合物等词的复数形式时,应理解为还表示单数的化合物、盐、多晶型物、异构体、水合物、溶剂合物等。

[0099] “稳定的化合物”或“稳定的结构”指足够强大,能够经受从反应混合物中分离到有用的纯度并配制成有效的治疗剂的化合物。

[0100] 本发明的化合物可包含一或多个不对称中心,视期望的各种取代基的位置和性质而定。不对称碳原子可以(R)或(S)构型存在,在具有一个不对称中心的情况下得到外消旋混合物,并且在具有多个不对称中心的情况下得到非对映异构体混合物。在某些情况下,由于围绕特定键的旋转受阻还可能不存在不对称性,例如该中心键连接特定化合物的两个被取代的芳环。

[0101] 本发明的化合物可以包含硫原子,其可以为不对称的,例如以下结构的不对称亚砷或砷亚胺:



[0103] 其中\*指示可与分子其余部分结合的原子。

[0104] 环上的取代基还可以顺式或反式形式存在。意图所有的此类构型(包括对映异构体和非对映异构体)均包括于本发明的范围内。

[0105] 优选的化合物是产生更期望的生物活性的那些化合物。本发明化合物的分离的、纯净的或部分纯化的异构体和立体异构体、或者外消旋混合物或非对映异构体混合物均包括于本发明范围内。此类物质的纯化和分离可通过本领域已知的标准技术实现。

[0106] 根据常规方法通过拆分外消旋混合物可获得旋光异构体,例如通过使用旋光酸或碱形成非对映异构体盐,或者通过形成共价非对映异构体。适当的酸的实例为酒石酸、二乙酰基酒石酸、二甲苯酰基酒石酸和樟脑磺酸。非对映异构体的混合物可基于它们的物理和/或化学差异,通过本领域已知的方法例如通过色谱法或分级结晶而分离成它们的单一的非对映异构体。然后,从分离的非对映异构体盐中释放旋光碱或酸。另一种不同的分离旋光异构体的方法涉及在进行或不进行常规衍生化的条件下使用手性色谱法(例如手性HPLC柱),其可经过最佳选择以将对映异构体的分离最大化。适合的手性HPLC柱是由Daicel生产,例如Chiracel OD和Chiracel OJ等,所有的均可常规性选用。还可在进行或不进行衍生化的条件下使用酶法分离。同样地,可通过使用旋光原料的手性合成来获得本发明的旋光化合物。

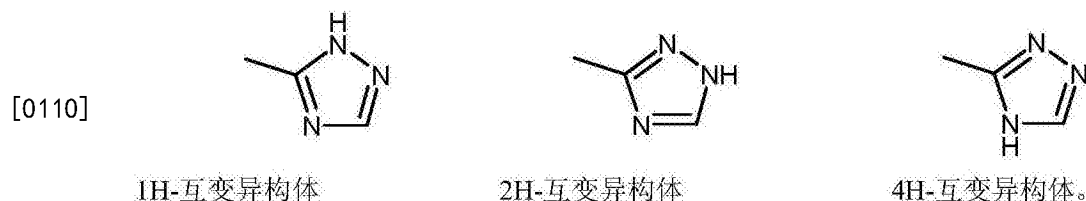
[0107] 为了将不同类型的异构体相互之间区分开来,参考了IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)。

[0108] 本发明包括本发明化合物的所有可能的立体异构体,其是单一立体异构体或所述异构体的任意比例的任意混合物的形式。可通过任意适合的现有技术方法例如色谱法特别



是例如手性色谱法实现本发明化合物的单一立体异构体例如单一对映异构体((R)-或(S)-)或单一非对映异构体的分离。

[0109] 另外,本发明化合物可以互变异构体的形式存在。例如,包含作为杂芳基的吡唑部分的任何本发明化合物例如可以1H互变异构体或2H互变异构体的形式存在或甚至以任意量的所述两种互变异构体的混合物的形式存在,或者包含作为杂芳基的三唑部分的任何本发明化合物例如可以1H互变异构体、2H互变异构体或4H互变异构体的形式存在或甚至以任意量的所述1H、2H和4H互变异构体的混合物的形式存在,即:



[0111] 本发明包括本发明化合物的所有可能的互变异构体,其是单一互变异构体或所述互变异构体的任意比例的任意混合物的形式。

[0112] 另外,本发明的化合物可以N-氧化物的形式存在,其定义为本发明化合物中的至少一个氮被氧化。本发明包括所有此类可能的N-氧化物。

[0113] 本发明还涉及如本文公开的化合物的有用形式,例如代谢物、水合物、溶剂合物、前药、盐特别是药学可接受的盐、以及共沉淀物。

[0114] 本发明的化合物可以水合物或溶剂合物的形式存在,其中本发明的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂,特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。在化学计量溶剂合物例如水合物的情况下,可能分别是半(hemi-)溶剂合物或水合物、(半(semi-))溶剂合物或水合物、一溶剂合物或水合物、倍半溶剂合物或水合物、二溶剂合物或水合物、三溶剂合物或水合物、四溶剂合物或水合物、五溶剂合物或水合物等。本发明包括所有此类水合物或溶剂合物。

[0115] 另外,本发明的化合物可以游离形式存在,例如以游离碱、游离酸或两性离子的形式,或者以盐的形式存在。所述盐可为任意盐,其可为有机或无机加成盐,特别是药学中常用的任意药学可接受的有机或无机加成盐。

[0116] 术语“药学可接受的盐”指本发明化合物的相对无毒的、无机酸或有机酸加成盐。例如,参见S.M.Berge等人,“Pharmaceutical Salts,”J.Pharm.Sci.1977,66,1-19。

[0117] 本发明化合物的适合的药学可接受的盐可以是例如在链或环中携带氮原子的具有足够碱性的本发明化合物的酸加成盐,例如与如下无机酸形成的酸加成盐:例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、焦硫酸(bisulfuric acid)、磷酸或硝酸,或者与如下有机酸形成的酸加成盐:例如甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊烷丙酸、二葡萄糖酸(digluconic acid)、3-羟基-2-萘甲酸、烟酸、扑酸、果胶酯酸、过硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、2-羟基乙磺酸、衣康酸、氨基磺酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、肥酸、藻酸、马来酸、富马酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗坏血酸、葡庚酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸、半硫酸(hemisulfuric acid)或硫氰酸。

[0118] 另外,具有足够酸性的本发明化合物的另一种适合的药学可接受的盐是碱金属盐

例如钠盐或钾盐,碱土金属盐例如钙盐或镁盐,铵盐,或与提供生理学可接受的阳离子的有机碱形成的盐,例如与如下物质形成的盐:N-甲基葡糖胺、二甲基葡糖胺、乙基葡糖胺、赖氨酸、二环己基胺、1,6-己二胺、乙醇胺、葡糖胺、肌氨酸、丝氨酸、三羟基甲基氨基甲烷、氨基丙二醇、sovak碱、1-氨基-2,3,4-丁三醇。另外,碱性含氮基团可用如下试剂季铵化:低级烷基卤,例如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物;硫酸二烷基酯,例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯;长链卤化物例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物;芳烷基卤化物如苄基和苯乙基溴化物等。

[0119] 本领域技术人员还会认识到,所要求保护的化合物的酸加成盐可通过多种已知方法中的任意一种使所述化合物与适当的无机酸或有机酸反应来制备。或者,本发明的酸性化合物的碱金属盐和碱土金属盐通过各种已知的方法使本发明的化合物与适当的碱反应来制备。

[0120] 本发明包括本发明化合物的所有可能的盐,其可为单一盐或所述盐的任意比例的任意混合物。

[0121] 本文使用的术语“体内可水解的酯”应理解为表示包含羧基或羟基的本发明化合物的体内可水解的酯,例如可在人体或动物体内被水解从而产生母体酸或醇的药学可接受的酯。对于羧基适合的药理学可接受的酯包括例如烷基酯、环烷基酯和被任选取代的苯基烷基酯特别是苄基酯、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基甲基酯例如甲氧基甲基酯、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷酰氧基甲基酯例如特戊酰氧基甲基酯、酞基酯、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷氧基羰氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基酯例如1-环己基羰氧基乙基酯;1,3-二氧杂环戊烯-2-羰基甲基酯(1,3-dioxolen-2-onylmethyl ester),例如5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-羰基甲基酯;以及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基羰氧基乙基酯,例如1-甲氧基羰氧基乙基酯,并且所述酯可在本发明化合物的任意羧基上形成。

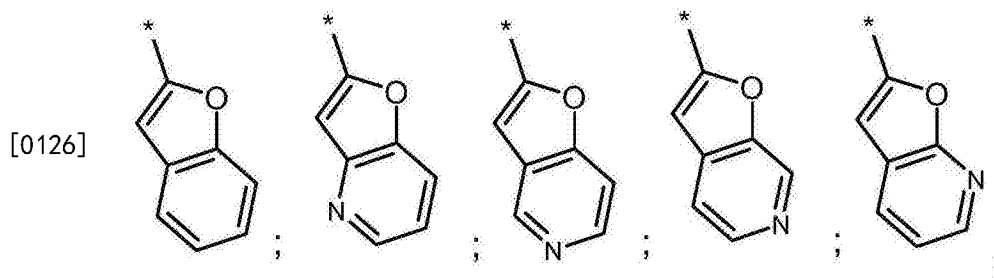
[0122] 包含羟基的本发明化合物的体内可水解的酯包括无机酸酯(例如磷酸酯)、[α]酰氧基烷基醚和相关化合物,所述相关化合物由于所述酯的体内水解而断裂形成母体羟基。

[α]酰氧基烷基醚的实例包括乙酰氧基甲基醚(acetoxymethoxy)和2,2-二甲基丙酰氧基甲基醚(2,2-dimethylpropionyloxymethoxy)。与羟基形成体内可水解的酯的基团的选择包括烷酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和取代的苯甲酰基和苯基乙酰基、烷氧羰基(以形成碳酸烷基酯)、二烷基氨基甲酰基和N-(二烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰基(以形成氨基甲酸酯)、二烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。本发明包括所有此类酯。

[0123] 另外,本发明包括本发明化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物,其可为单一多晶型物或多于一种多晶型物的任意比例的混合物。

[0124] 根据所述第一方面的第二实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐,或者它们的混合物,其中:

[0125] A表示选自下列的基团:



[0127] 其中一或多个R3取代基彼此独立地存在于所述A基团的任意位置；并且

[0128] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0129] R1表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团，所述基团被一或多个-OH基团取代并且任选地被一或多个独立选自下列的取代基取代：

[0130] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、被一或多个R取代基取代的芳基-、杂芳基-、-C(=O)R'、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)H、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)H、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)NHR'、-N(H)S(=O)N(R')R'、-N(R')S(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')S(=O)NHR'、-N(R')S(=O)N(R')R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'基团；

[0131] R2表示H；

[0132] R3表示选自下列的取代基：

[0133] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-基团；

[0134] R4表示选自下列的取代基：

[0135] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'基团；

[0136] R表示选自下列的取代基：

[0137] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'基团；

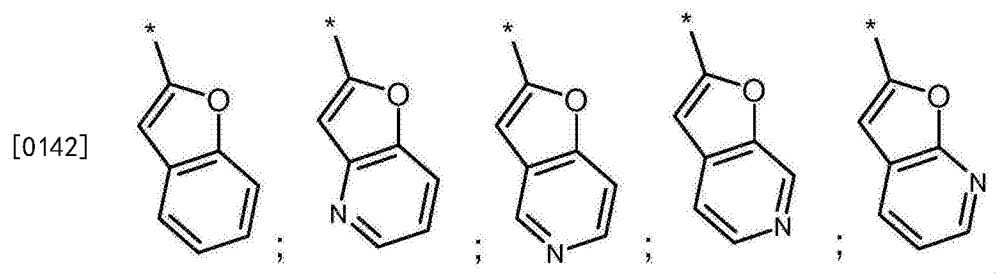
[0138] R'和R'彼此独立地表示选自下列的取代基：

[0139] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-。

[0140] 根据所述第一方面的第二实施方案的变体，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，或

其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐,或者它们的混合物,其中:

[0141] A表示选自下列的基团:



[0143] 其中一或多个R<sub>3</sub>取代基彼此独立地存在于所述A基团的任意位置;并且

[0144] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点;

[0145] R<sub>1</sub>表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团,所述基团被一或多个-OH基团取代并且任选地被一或多个独立选自下列的取代基取代:

[0146] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、被一或多个R取代基取代的芳基-、杂芳基-、-C(=O)R'、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)H、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)H、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)NHR'、-N(H)S(=O)N(R')R'、-N(R')S(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')S(=O)NHR'、-N(R')S(=O)N(R')R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'基团;

[0147] R<sub>2</sub>表示H;

[0148] R<sub>3</sub>表示选自下列的取代基:

[0149] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-基团;

[0150] R<sub>4</sub>表示选自下列的取代基:

[0151] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'基团;

[0152] R表示选自下列的取代基:

[0153] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N

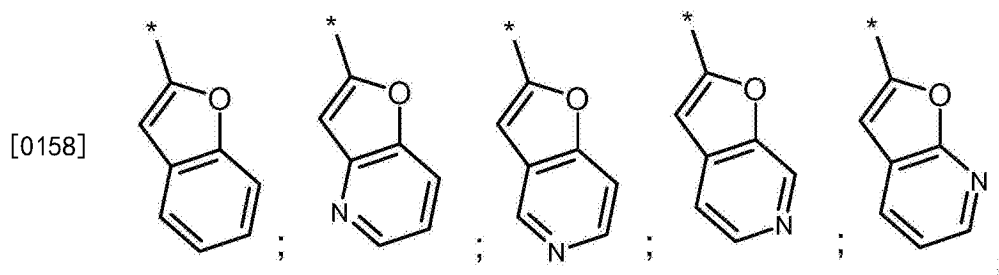
(H) C(=O) NHR'、-N(H) C(=O) N(R') R'、-N(R') C(=O) NH<sub>2</sub>、-N(R') C(=O) NHR'、-N(R') C(=O) N(R') R'、-N(H) C(=O) OR'、-N(R') C(=O) OR'、-NO<sub>2</sub>、-N(H) S(=O) R'、-N(R') S(=O) R'、-N(H) S(=O)<sub>2</sub> R'、-N(R') S(=O)<sub>2</sub> R'、-N=S(=O) (R') R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-、-OC(=O) R'、-OC(=O) NH<sub>2</sub>、-OC(=O) NHR'、-OC(=O) N(R') R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O) R'、-S(=O)<sub>2</sub> R'、-S(=O)<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub> NHR'、-S(=O)<sub>2</sub> N(R') R'、-S(=O) (=NR') R' 基团；

[0154] R' 和R' 彼此独立地表示选自下列的取代基：

[0155] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-。

[0156] 根据所述第一方面的第三实施方案，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐，或者它们的混合物，其中：

[0157] A表示选自下列的基团：



[0159] 其中一或多个R<sub>3</sub>取代基彼此独立地存在于所述A基团的任意位置；

[0160] 并且

[0161] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0162] R<sub>1</sub>表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团，所述基团被一或多个-OH基团取代并且任选地被一或多个独立选自下列的取代基取代：

[0163] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、被一或多个R取代基取代的芳基-、杂芳基-、-C(=O) R'、-C(=O) NH<sub>2</sub>、-C(=O) N(H) R'、-C(=O) N(R') R'、-C(=O) OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R') R'、-N(H) C(=O) H、-N(H) C(=O) R'、-N(R') C(=O) H、-N(R') C(=O) R'、-N(H) C(=O) NH<sub>2</sub>、-N(H) C(=O) NHR'、-N(H) C(=O) N(R') R'、-N(R') C(=O) NH<sub>2</sub>、-N(R') C(=O) NHR'、-N(R') C(=O) N(R') R'、-N(H) C(=O) OR'、-N(R') C(=O) OR'、-N(H) S(=O) R'、-N(R') S(=O) R'、-N(H) S(=O) NH<sub>2</sub>、-N(H) S(=O) NHR'、-N(H) S(=O) N(R') R'、-N(R') S(=O) NH<sub>2</sub>、-N(R') S(=O) NHR'、-N(R') S(=O) N(R') R'、-N(H) S(=O)<sub>2</sub> R'、-N(R') S(=O)<sub>2</sub> R'、-N=S(=O) (R') R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、-OC(=O) R'、-OC(=O) NH<sub>2</sub>、-OC(=O) NHR'、-OC(=O) N(R') R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub> NHR'、-S(=O)<sub>2</sub> N(R') R'、-S(=O) (=NR') R'、-S(=O) R'、-S(=O)<sub>2</sub> R' 基团；

[0164] R<sub>2</sub>表示H；

[0165] R<sub>3</sub>表示选自下列的取代基：

[0166] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-基团；

[0167] R<sub>4</sub>表示选自下列的取代基：

[0168] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、芳基-、杂芳基-基团；

[0169] R表示选自下列的取代基：

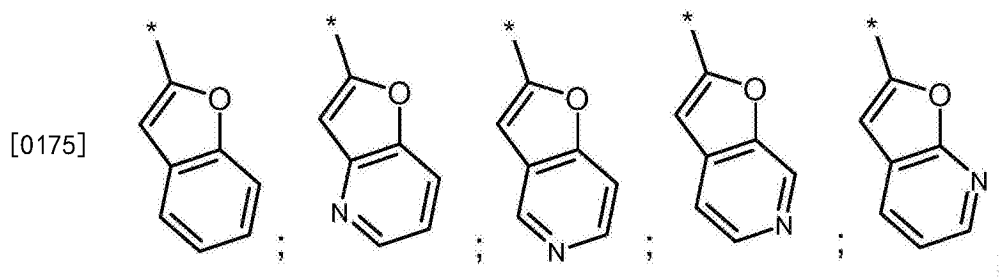
[0170] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R' 基团；

[0171] R' 和R' 彼此独立地表示选自下列的取代基：

[0172] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-。

[0173] 根据所述第一方面的第三实施方案的变体，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐，或者它们的混合物，其中：

[0174] A表示选自下列的基团：



[0176] 其中一或多个R<sub>3</sub>取代基彼此独立地存在于所述A基团的任意位置；

[0177] 并且

[0178] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0179] R<sub>1</sub>表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团，所述基团被一或多个-OH基团取代并且任选地被一或多个独立选自下列的取代基取代：

[0180] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、被一或多个R取代基取代的芳基-、杂芳基-、-C(=O)R'、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)H、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)H、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)NHR'、-N(H)S(=O)N(R')R'、-N(R')S(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')S(=O)NHR'、-N(R')S(=O)N(R')R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R' 基团；

[0181] R<sub>2</sub>表示H；

[0182] R<sub>3</sub>表示选自下列的取代基：

[0183] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-基团；

[0184] R<sub>4</sub>表示选自下列的取代基：

[0185] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、芳基-、杂芳基-基团；

[0186] R表示选自下列的取代基：

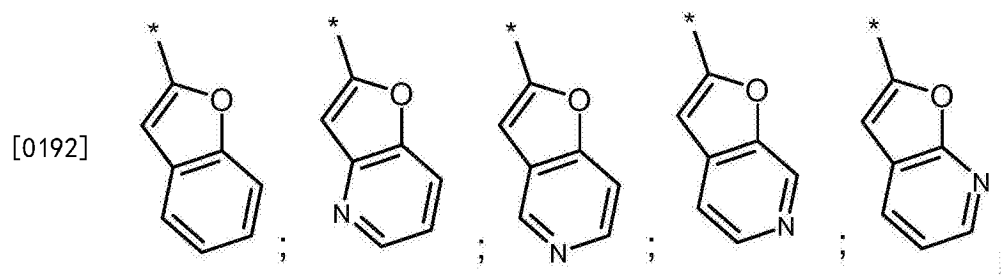
[0187] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'基团；

[0188] R'和R'彼此独立地表示选自下列的取代基：

[0189] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-。

[0190] 根据所述第一方面的第四实施方案，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐，或者它们的混合物，其中：

[0191] A表示选自下列的基团：



[0193] 其中一或多个R<sub>3</sub>取代基彼此独立地存在于所述A基团的任意位置；

[0194] 并且

[0195] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0196] R<sub>1</sub>表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团，所述基团被一或多个-OH基团取代并且任选地被一或多个独立选自下列的取代基取代：

[0197] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、被一或多个R取代基取代的芳基-、杂芳基-、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、-S(=O)(=NR')R'、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'基团；

[0198] R<sub>2</sub>表示H；

[0199] R<sub>3</sub>表示选自下列的取代基：

[0200] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-基团；

[0201] R<sub>4</sub>表示选自下列的取代基：

[0202] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、芳基-、杂芳基-基团；

[0203] R表示选自下列的取代基：

[0204] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环

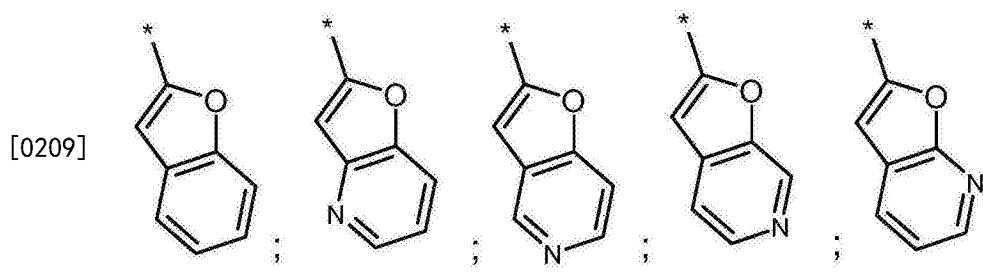
烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1-C_6$ -烷氧基-、 $C_1-C_6$ -卤代烷氧基-、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1-C_6$ -烷基-S-、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$  基团；

[0205]  $R'$  和  $R''$  彼此独立地表示选自下列的取代基：

[0206]  $C_1-C_6$ -烷基-、 $C_1-C_6$ -卤代烷基-。

[0207] 根据所述第一方面的第四实施方案的变体，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐，或者它们的混合物，其中：

[0208] A表示选自下列的基团：



[0210] 其中一或多个 $R_3$ 取代基彼此独立地存在于所述A基团的任意位置；

[0211] 并且

[0212] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0213]  $R_1$ 表示 $C_1-C_6$ -烷基-基团，所述基团被一或多个 $-OH$ 基团取代并且任选地被一或多个独立选自下列的取代基取代：

[0214] 卤原子、 $-CN$ 、 $C_1-C_6$ -烷基-、 $C_3-C_{10}$ -环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、被一或多个 $R$ 取代基取代的芳基-、杂芳基-、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1-C_6$ -烷氧基-、 $-S(=O)(=NR')R''$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$  基团；

[0215]  $R_2$ 表示 $H$ ；

[0216]  $R_3$ 表示选自下列的取代基：

[0217] 卤原子、 $-CN$ 、 $C_1-C_6$ -烷基-、 $C_1-C_6$ -卤代烷基-、 $-OH$ 、 $C_1-C_6$ -烷氧基-、 $C_1-C_6$ -卤代烷氧基-基团；

[0218]  $R_4$ 表示选自下列的取代基：

[0219] 氢原子、卤原子、 $-CN$ 、 $C_1-C_6$ -烷基-、 $C_1-C_6$ -卤代烷基-、 $C_3-C_{10}$ -环烷基-、芳基-、杂芳基-基团；

[0220]  $R$ 表示选自下列的取代基：

[0221] 卤原子、 $-CN$ 、 $C_1-C_6$ -烷基-、 $C_1-C_6$ -卤代烷基-、 $C_2-C_6$ -烯基-、 $C_2-C_6$ -炔基-、 $C_3-C_{10}$ -环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=$



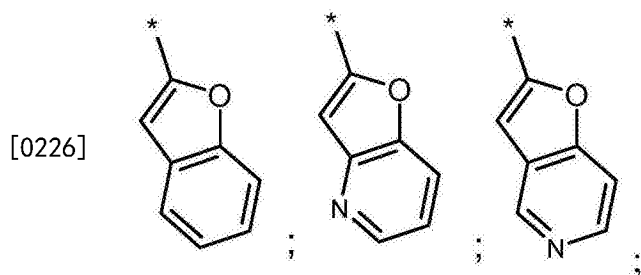
O)  $2R'$ 、 $-N(R')S(=O)2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R'$ 、 $-OH$ 、 $C_1-C_6$ -烷氧基-、 $C_1-C_6$ -卤代烷氧基-、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R'$ 、 $-SH$ 、 $C_1-C_6$ -烷基-S-、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)2R'$ 、 $-S(=O)2NH_2$ 、 $-S(=O)2NHR'$ 、 $-S(=O)2N(R')R'$ 、 $-S(=O)(=NR')R'$  基团；

[0222]  $R'$  和  $R''$  彼此独立地表示选自下列的取代基：

[0223]  $C_1-C_6$ -烷基-、 $C_1-C_6$ -卤代烷基-。

[0224] 根据所述第一方面的第五实施方案，本发明涵盖上述通式 (I) 的化合物，或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐，或者它们的混合物，其中：

[0225] A 表示选自下列的基团：



[0227] 其中一或多个  $R_3$  取代基彼此独立地存在于所述 A 基团的任意位置；

[0228] 以及

[0229] 其中 \* 指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0230]  $R_1$  表示  $C_1-C_6$ -烷基-基团，所述基团被一或多个  $-OH$  基团取代并且任选地被一或多个独立选自下列的取代基取代：

[0231] 卤原子、 $C_3-C_{10}$ -环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、被一或多个  $R$  取代基取代的芳基-、杂芳基-、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1-C_6$ -烷氧基-、 $-S(=O)(=NR')R''$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)2R'$  基团；

[0232]  $R_2$  表示  $H$ ；

[0233]  $R_3$  表示选自下列的取代基：

[0234] 氢原子、卤原子、 $C_1-C_6$ -烷基-、 $C_1-C_6$ -烷氧基-基团；

[0235]  $R_4$  表示选自下列的取代基：

[0236] 氢原子、 $C_1-C_6$ -烷基-或芳基-基团；

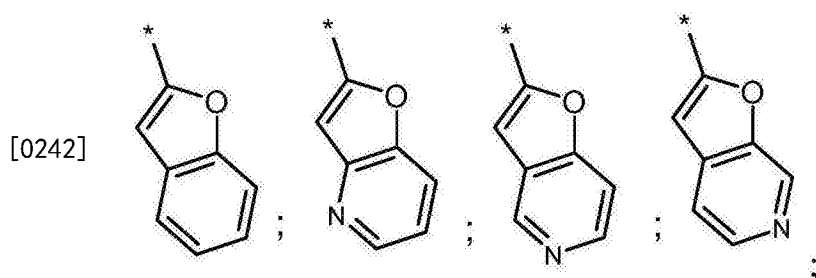
[0237]  $R$  表示选自下列的取代基：

[0238] 卤原子、 $C_1-C_6$ -烷基-、 $C_1-C_6$ -卤代烷基-、 $-OH$ 、 $C_1-C_6$ -烷氧基-基团；

[0239]  $R'$  和  $R''$  彼此独立地表示  $C_1-C_6$ -烷基-基团。

[0240] 根据所述第一方面的第五实施方案的变体，本发明涵盖上述通式 (I) 的化合物，或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐，或者它们的混合物，其中：

[0241] A 表示选自下列的基团：



[0243] 其中一或多个R3取代基彼此独立地存在于所述A基团的任意位置；

[0244] 并且

[0245] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0246] R1表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团，所述基团被一或多个-OH基团取代并且任选地被一或多个独立选自下列的取代基取代：

[0247] 卤原子、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、被一或多个R取代基取代的芳基-、杂芳基-、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R''、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、-S(=O)(=NR')R''、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'基团；

[0248] R2表示H；

[0249] R3表示选自下列的取代基：

[0250] 氢原子、卤原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团；

[0251] R4表示选自下列的取代基：

[0252] 氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-或芳基-基团；

[0253] R表示选自下列的取代基：

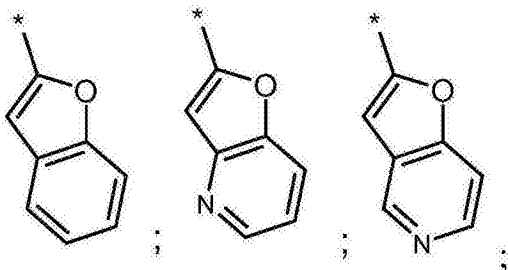
[0254] 卤原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团；

[0255] R'和R''彼此独立地表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团。

[0256] 根据所述第一方面的第五实施方案的其他变体，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐，或者它们的混合物，其中：

[0257] A表示选自下列的基团：

[0258]



[0259] 其中一或多个R3取代基彼此独立地存在于所述A基团的任意位置；

[0260] 并且

[0261] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0262] R1表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团，所述基团被一或多个-OH基团取代并且任选地被一或多个独立选自下列的取代基取代：

[0263] 卤原子、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、被一或多个R取代基取代的芳基-、杂芳基-、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R''、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、-S(=O)(=NR')R''、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'基团；

[0264] R2表示H；

[0265] R3表示选自下列的取代基：

[0266] 卤原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团；

[0267] R4表示选自下列的取代基：

[0268] 氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、芳基-基团；

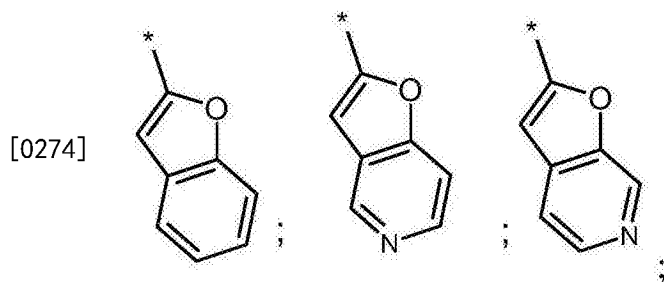
[0269] R表示选自下列的取代基：

[0270] 卤原子、 $C_1-C_6$ -烷基-、 $C_1-C_6$ -卤代烷基-、-OH、 $C_1-C_6$ -烷氧基-基团；

[0271]  $R'$  和 $R''$  彼此独立地表示 $C_1-C_6$ -烷基-基团。

[0272] 根据所述第一方面的第五实施方案的其他变体，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐，或者它们的混合物，其中：

[0273] A表示选自下列的基团：



[0275] 其中一或多个 $R_3$ 取代基彼此独立地存在于所述A基团的任意位置；

[0276] 并且

[0277] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0278]  $R_1$ 表示 $C_1-C_6$ -烷基-基团，所述基团被一或多个-OH基团取代并且任选地被一或多个独立选自下列的取代基取代：

[0279] 卤原子、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、被一或多个R取代基取代的芳基-、杂芳基-、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、-OH、 $C_1-C_6$ -烷氧基-、 $-S(=O)(=NR')R''$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 基团；

[0280]  $R_2$ 表示H；

[0281]  $R_3$ 表示选自下列的取代基：

[0282] 卤原子、 $C_1-C_6$ -烷基-、 $C_1-C_6$ -烷氧基-基团；

[0283]  $R_4$ 表示选自下列的取代基：

[0284] 氢原子、 $C_1-C_6$ -烷基-、芳基-基团；

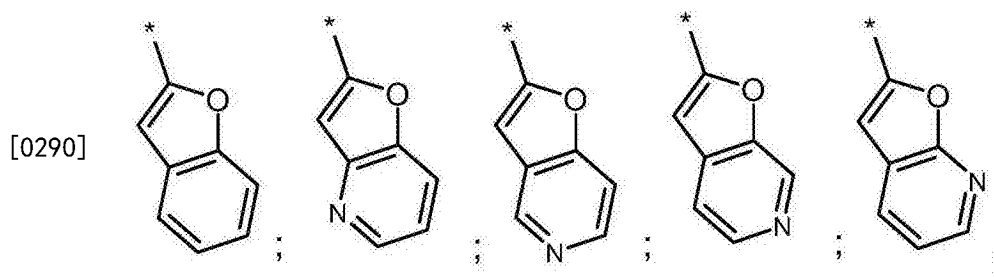
[0285] R表示选自下列的取代基：

[0286] 卤原子、 $C_1-C_6$ -烷基-、 $C_1-C_6$ -卤代烷基-、-OH、 $C_1-C_6$ -烷氧基-基团；

[0287]  $R'$  和 $R''$  彼此独立地表示 $C_1-C_6$ -烷基-基团。

[0288] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，其中

[0289] A表示选自下列的基团：



[0291] 其中一或多个 $R_3$ 取代基彼此独立地存在于所述A基团的任意位置；

[0292] 并且

[0293] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0294] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0295] R1表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团，所述基团被一或多个-OH基团取代并且任选地被一或多个独立选自下列的取代基取代：

[0296] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、被一或多个R取代基取代的芳基-、杂芳基-、-C(=O)R'、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)H、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)H、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)NHR'、-N(H)S(=O)N(R')R'、-N(R')S(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')S(=O)NHR'、-N(R')S(=O)N(R')R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'基团；

[0297] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0298] R1表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团，所述基团被一或多个-OH基团取代并且任选地被一或多个独立选自下列的取代基取代：

[0299] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、被一或多个R取代基取代的芳基-、杂芳基-、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、-S(=O)(=NR')R'、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'基团；

[0300] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0301] R1表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团，所述基团被一或多个-OH基团取代并且任选地被一或多个独立选自下列的取代基取代：

[0302] 卤原子、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、被一或多个R取代基取代的芳基-、杂芳基-、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、-S(=O)(=NR')R'、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'基团；

[0303] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0304] R2表示H；

[0305] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0306] R3表示选自下列的取代基：

[0307] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、-C(=O)R'、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'基团；

[0308] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0309] R3表示选自下列的取代基：

[0310] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-基团；

[0311] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，其中

[0312] R<sub>3</sub>表示选自下列的取代基：

[0313] 氢原子、卤原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团；

[0314] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，其中

[0315] R<sub>3</sub>表示选自下列的取代基：

[0316] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、-C(=O)R'、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'基团；

[0317] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，其中

[0318] R<sub>4</sub>表示选自下列的取代基：

[0319] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'基团；

[0320] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，其中

[0321] R表示选自下列的取代基：

[0322] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、杂芳基-、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH<sub>2</sub>、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S-、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'基团；

[0323] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，其中

[0324] R表示选自下列的取代基：

[0325] 卤原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团；

[0326] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，其中

[0327] R'和R'彼此独立地表示选自下列的取代基：

[0328]  $C_1-C_6$ -烷基-、 $C_1-C_6$ -卤代烷基-；

[0329] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0330]  $R_3$ 表示选自下列的取代基：

[0331] 卤原子、 $-CN$ 、 $C_1-C_6$ -烷基-、 $C_1-C_6$ -卤代烷基-、 $-OH$ 、 $C_1-C_6$ -烷氧基-、 $C_1-C_6$ -卤代烷氧基-基团；

[0332] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0333]  $R_4$ 表示选自下列的取代基：

[0334] 氢原子、 $C_1-C_6$ -烷基-或芳基-基团；

[0335] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0336]  $R_4$ 表示选自下列的取代基：

[0337] 氢原子、卤原子、 $-CN$ 、 $C_1-C_6$ -烷基-、 $C_1-C_6$ -卤代烷基-、 $C_3-C_{10}$ -环烷基-、芳基-、杂芳基-；

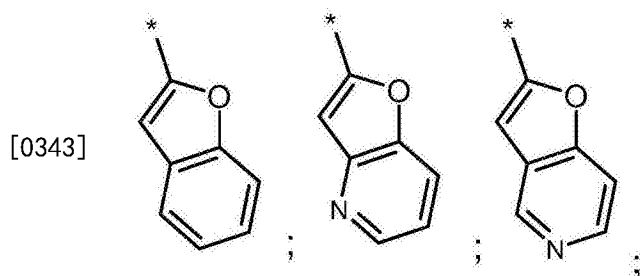
[0338] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0339]  $R_1$ 表示 $C_1-C_6$ -烷基-基团，所述基团被一或多个 $-OH$ 基团取代并且任选地被一或多个独立选自下列的取代基取代：

[0340] 卤原子、 $-CN$ 、 $C_1-C_6$ -烷基-、 $C_3-C_{10}$ -环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、被一或多个 $R$ 取代基取代的芳基-、杂芳基-、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1-C_6$ -烷氧基-、 $-S(=O)(=NR')R''$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 基团；

[0341] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0342]  $A$ 表示选自下列的基团：



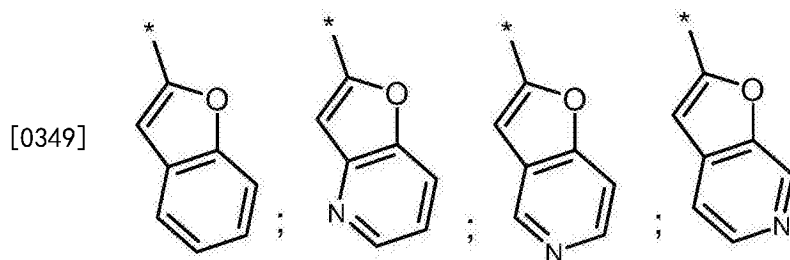
[0344] 其中一或多个 $R_3$ 取代基彼此独立地存在于所述 $A$ 基团的任意位置；

[0345] 并且

[0346] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0347] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0348]  $A$ 表示选自下列的基团：



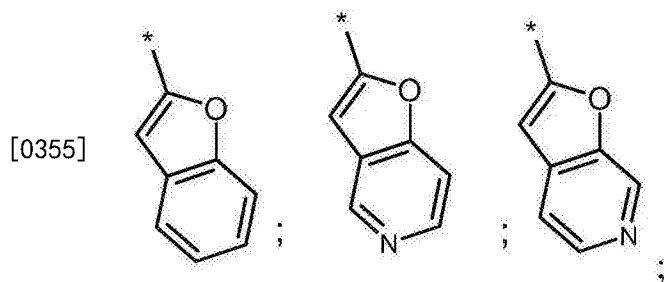
[0350] 其中一或多个 $R_3$ 取代基彼此独立地存在于所述 $A$ 基团的任意位置；

[0351] 并且

[0352] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0353] 根据上述方面的其他实施方案，本发明涵盖上述通式 (I) 的化合物，其中：

[0354] A表示选自下列的基团：



[0356] 其中一或多个R<sub>3</sub>取代基彼此独立地存在于所述A基团的任意位置；

[0357] 并且

[0358] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0359] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0360] R<sub>1</sub>表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团，所述基团被一或多个-OH基团取代并且任选地被一或多个独立选自下列的取代基取代：

[0361] 卤原子、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、被一或多个R取代基取代的芳基-、杂芳基-、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、-S(=O)(=NR')R'、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'基团；

[0362] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0363] R<sub>3</sub>表示选自下列的取代基：

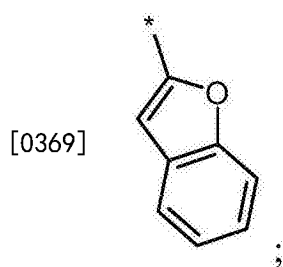
[0364] 卤原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团；

[0365] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0366] R'和R'彼此独立地表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团；

[0367] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0368] A表示选自下列的基团：



[0370] 其中一或多个R<sub>3</sub>取代基彼此独立地存在于所述A基团的任意位置；

[0371] 并且

[0372] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

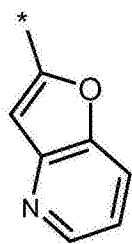
[0373] R<sub>3</sub>表示选自下列的取代基：

[0374] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-基团；

[0375] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0376] A表示：

[0377]



基团；

[0378] 其中一或多个R3取代基彼此独立地存在于所述A基团的任意位置；

[0379] 并且

[0380] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

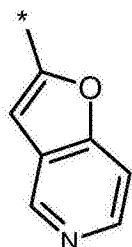
[0381] R3表示选自下列的取代基：

[0382] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-基团；

[0383] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，其中

[0384] A表示：

[0385]



基团；

[0386] 其中一或多个R3取代基彼此独立地存在于所述A基团的任意位置；

[0387] 并且

[0388] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

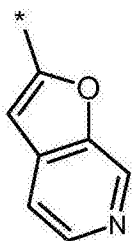
[0389] R3表示选自下列的取代基：

[0390] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-基团；

[0391] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式(I)的化合物，其中

[0392] A表示：

[0393]



基团；

[0394] 其中一或多个R3取代基彼此独立地存在于所述A基团的任意位置；

[0395] 以及

[0396] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0397] R3表示选自下列的取代基：

[0398] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-基团；



[0399] 在上述方面的其他实施方案中,本发明涉及通式 (I) 的化合物,其中

[0400] A表示:



[0402] 其中一或多个R<sub>3</sub>取代基彼此独立地存在于所述A基团的任意位置;

[0403] 并且

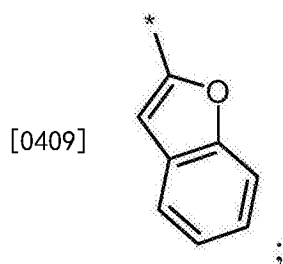
[0404] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点;

[0405] R<sub>3</sub>表示选自下列的取代基:

[0406] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-基团;

[0407] 在上述方面的其他实施方案中,本发明涉及通式 (I) 的化合物,其中

[0408] A表示选自下列的基团:



[0410] 其中一个R<sub>3</sub>取代基存在于所述A基团的任意位置;

[0411] 并且

[0412] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点;

[0413] R<sub>3</sub>表示选自下列的取代基:

[0414] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-基团;

[0415] 在上述方面的其他实施方案中,本发明涉及通式 (I) 的化合物,其中

[0416] A表示:



[0418] 其中一个R<sub>3</sub>取代基存在于所述A基团的任意位置;

[0419] 并且

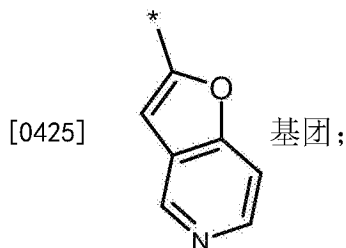
[0420] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点;

[0421] R<sub>3</sub>表示选自下列的取代基:

[0422] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-基团；

[0423] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0424] A表示：



[0426] 其中一个R<sub>3</sub>取代基存在于所述A基团的任意位置；

[0427] 并且

[0428] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0429] R<sub>3</sub>表示选自下列的取代基：

[0430] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-基团；

[0431] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0432] A表示：



[0434] 其中一个R<sub>3</sub>取代基存在于所述A基团的任意位置；

[0435] 并且

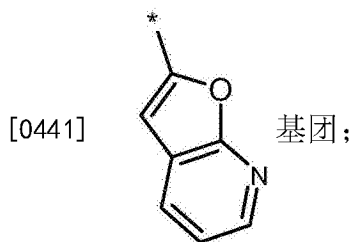
[0436] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0437] R<sub>3</sub>表示选自下列的取代基：

[0438] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-基团；

[0439] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0440] A表示：



[0442] 其中一个R<sub>3</sub>取代基存在于所述A基团的任意位置；

[0443] 并且

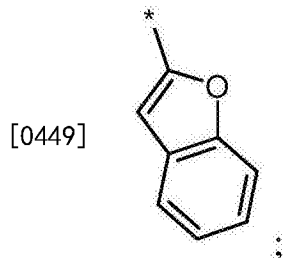
[0444] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0445] R3表示选自下列的取代基：

[0446] 氢原子、卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基-、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基-基团；

[0447] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0448] A表示选自下列的基团：



[0450] 其中一个R3取代基存在于所述A基团的任意位置；

[0451] 并且

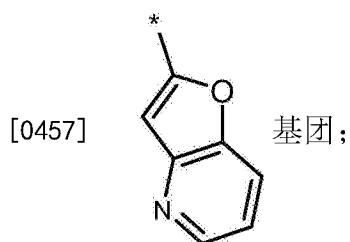
[0452] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0453] R3表示选自下列的取代基：

[0454] 氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团；

[0455] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0456] A表示：



[0458] 其中一个R3取代基存在于所述A基团的任意位置；

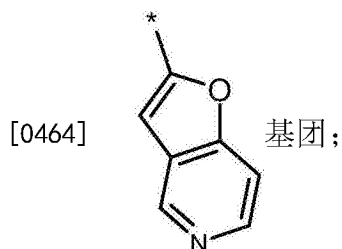
[0459] 并且

[0460] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0461] R3表示选自下列的取代基：

[0462] 氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团；

[0463] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中A表示：



[0465] 其中一个R3取代基存在于所述A基团的任意位置；

[0466] 并且

[0467] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0468] R3表示选自下列的取代基：

[0469] 氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团；

[0470] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中A表示：



[0472] 其中一个R3取代基存在于所述A基团的任意位置；

[0473] 并且

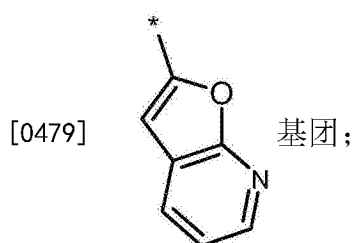
[0474] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0475] R3表示选自下列的取代基：

[0476] 氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团；

[0477] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0478] A表示：



[0480] 其中一个R3取代基存在于所述A基团的任意位置；

[0481] 并且

[0482] 其中\*指示所述基团与分子其余部分的连接点；

[0483] R3表示选自下列的取代基：

[0484] 氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团；

[0485] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，其中

[0486] R1表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团，所述基团被一或多个-OH基团取代并且任选地被一或多个独立选自下列的取代基取代：

[0487] 卤原子、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基-、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、被一或多个R取代基取代的芳基-、杂芳基-、-C(=O)R'、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)H、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)H、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)S(=O)NHR'、-N(H)S(=O)N(R')R'、-N(R')S(=O)NH<sub>2</sub>、-N(R')S(=O)NHR'、-N(R')S(=O)N(R')R'、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R'、-N(R')S(=O)<sub>2</sub>R'、-N=S(=O)(R')R'、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团；

[0488] 在上述方面的其他实施方案中，本发明涉及通式 (I) 的化合物，或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐，或者它们的混合物，其中

[0489] R1表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团,所述基团被一或多个-OH基团取代并且任选地被一或多个独立选自下列的取代基取代:

[0490] -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR'、-S(=O)<sub>2</sub>N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''、-S(=O)R'、-S(=O)<sub>2</sub>R'。

[0491] 在上述方面的其他实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中

[0492] R1表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团,所述基团被一或多个-OH基团取代并且被一或多个独立选自下列的取代基取代:

[0493] C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-环烷基-、3-至10-元杂环烷基-、芳基-、被一或多个R取代基取代的芳基-、杂芳基-、-NH<sub>2</sub>;

[0494] 在上述方面的其他实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中

[0495] R1表示C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-基团,所述基团被一或多个-OH基团取代;

[0496] 在上述方面的其他实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中

[0497] R3表示选自下列的取代基:

[0498] 氢原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团;

[0499] 在上述方面的其他实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中

[0500] R3表示为氢原子的取代基;

[0501] 在上述方面的其他实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中

[0502] R3表示选自下列的取代基:

[0503] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-基团;

[0504] 在上述方面的其他实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中

[0505] R4表示为氢原子的取代基;

[0506] 在上述方面的其他实施方案中,本发明涉及通式(I)的化合物,其中

[0507] R表示选自下列的取代基:

[0508] 卤原子。

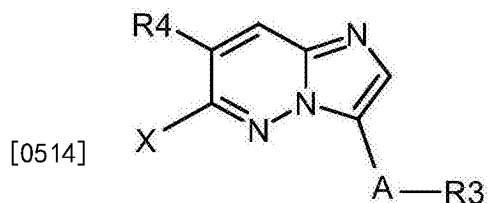
[0509] 在上述方面的其他实施方案中,本发明涉及以其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物或盐、或者它们的混合物的形式的任一上述实施方案的通式(I)的化合物。

[0510] 应理解,本发明涉及上文所述通式(I)的化合物的本发明任意实施方案或方面之内的任意亚组合。

[0511] 更具体而言,本发明包括下文中的实施例部分所公开的通式(I)化合物。

[0512] 根据另一方面,本发明包括制备本发明化合物的方法,所述方法包括本文实验部分中所述的步骤。

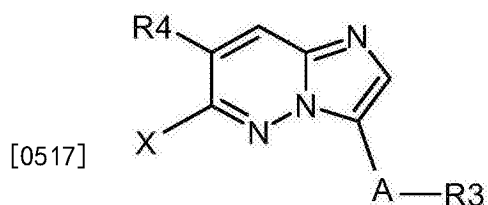
[0513] 根据其他方面,本发明涵盖用于制备通式(I)的本发明化合物,特别是用于本文所述方法的中间体化合物。具体而言,本发明涵盖通式(V)的化合物:



(V)

[0515] 其中A、R3和R4如上文关于通式(I)的化合物所定义,并且X表示离去基,例如,诸如氯、溴或碘原子的卤原子,或诸如三氟甲基磺酸酯基团、九氟丁基磺酸酯基团的全氟烷基磺酸酯基团。

[0516] 根据又一方面,本发明涵盖通式(V)的中间体化合物例如用于制备上文所定义的通式(I)的化合物的用途:



(V)

[0518] 其中A、R3和R4如上文关于通式(I)所定义,并且X表示离去基,例如,诸如氯、溴或碘原子的卤原子,或诸如三氟甲基磺酸酯基团、九氟丁基磺酸酯基团的全氟烷基磺酸酯基团。

[0519] 实验部分

[0520] 下表列出了这一节和实施例部分中使用的缩写。

[0521]

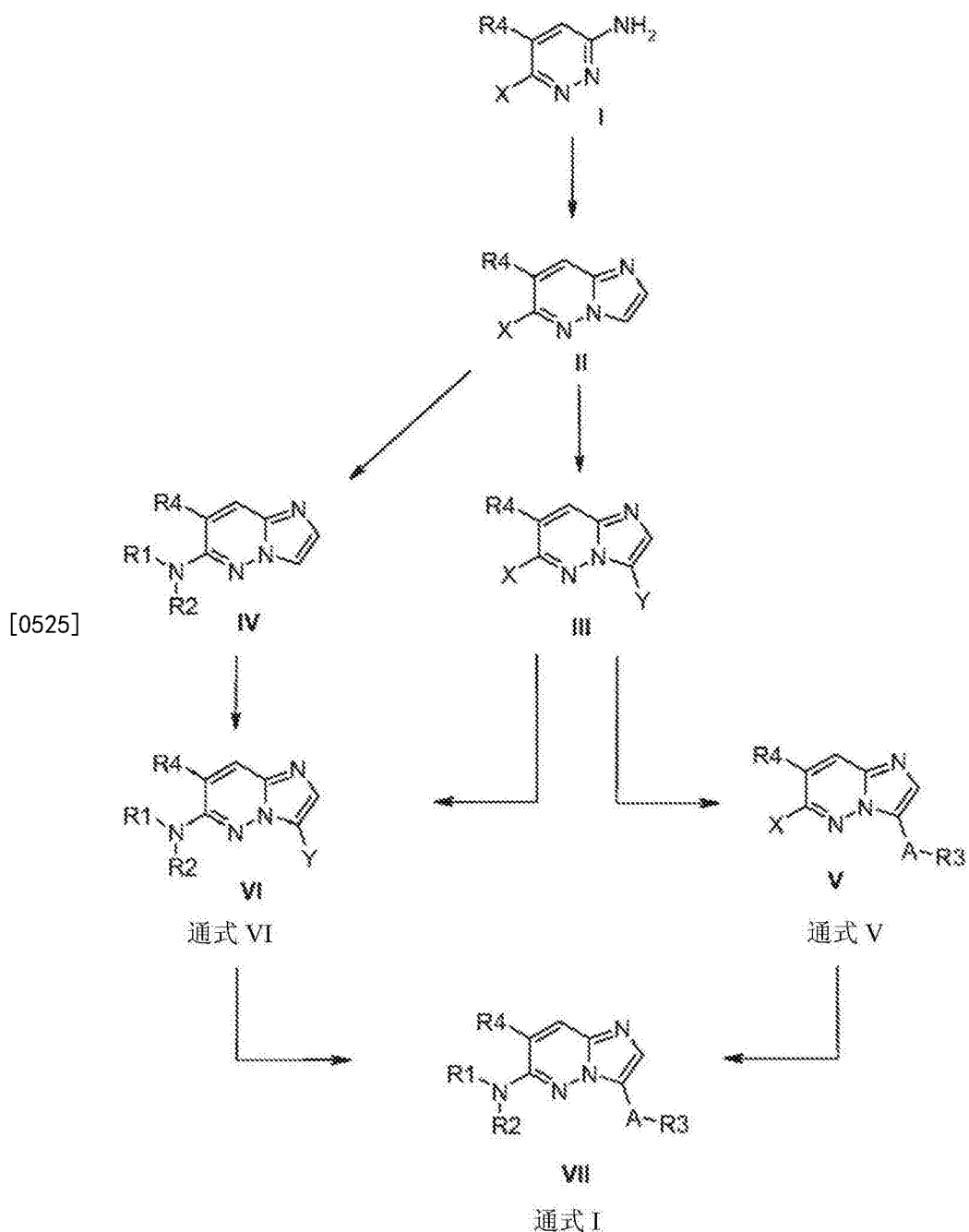
| 缩写                  | 含义                           |
|---------------------|------------------------------|
| BINAP               | (+/-)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘 |
| DMF                 | N,N-二甲基甲酰胺                   |
| DMSO                | 二甲基亚砷                        |
| h                   | 小时                           |
| min                 | 分钟                           |
| NaO <sup>t</sup> Bu | 叔丁醇钠                         |
| NMR                 | 核磁共振                         |

[0522]

|                |          |
|----------------|----------|
| MS             | 质谱       |
| R <sub>t</sub> | 保留时间     |
| NMP            | N-甲基吡咯烷酮 |
| THF            | 四氢呋喃     |
| HPLC, LC       | 高效液相色谱   |

[0523] 下文描述的路线1和操作举例说明了本发明的通式(I)的化合物的通用合成路线并且不具有限制性。本领域技术人员显而易见能够以各种方式改变路线1中举例说明的转化的顺序。因此,路线1和路线2中举例说明的转化的顺序不具有限制性。另外,可在举例说明的转化之前和/或之后实现取代基R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>或A中任一个的互变。这些修饰可为例如引入保护基、裂解保护基、交换、还原或氧化官能团、卤化、金属化、取代或本领域技术人员已知的其他反应。这些转化包括引入使取代基进一步互变的官能度的那些转化。适当的保护基以及它们的引入和裂解为本领域技术人员公知(参见,例如T.W.Greene和P.G.M.Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*,第3版,Wiley 1999)。后续段落中描述了具体的实例。此外,可能的是,可以进行两个或更多个连续的步骤而不在所述步骤之间进行后处理,例如“一锅法”反应,这是本领域技术人员公知的。

[0524] 路线1



[0526] 化合物的制备可以如下进行：

[0527] A1) 将3-氨基-6-卤代吡嗪转化为6-卤代咪唑并[1,2-b]哒嗪II，

[0528] A2) 将来自步骤A1的产物转化为3-卤代-6-卤代咪唑并[1,2-b]哒嗪III，

[0529] A3) 将来自步骤A2的产物通过与化合物 $\text{NHR}^1\text{R}^2$ 反应而转化为通式VI的化合物，

[0530] A4) 将来自步骤A3的产物转化为通式I的化合物，

[0531] 或者

[0532] B1) 将3-氨基-6-卤代吡嗪转化为6-卤代咪唑并[1,2-b]哒嗪II，

[0533] B2) 将来自步骤B1的产物转化为3-卤代-6-卤代咪唑并[1,2-b]哒嗪III，

[0534] B3) 将来自步骤B2的产物转化为通式V的化合物，

[0535] B4) 将来自步骤B3的产物转化为通式I的化合物，

[0536] 或者



- [0537] C1) 将3-氨基-6-卤代吡嗪转化为6-卤代咪唑并[1,2-b]吡嗪II,
- [0538] C2) 将来自步骤C1的产物通过与化合物 $\text{NHR}^1\text{R}^2$ 反应而转化为咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基-( $\text{R}^1$ )-( $\text{R}^2$ )-胺IV,
- [0539] C3) 将来自步骤C2的产物转化为通式VI的化合物,
- [0540] C4) 将来自步骤C3的产物转化为通式I的化合物。
- [0541] 所述反应可以如下进行:
- [0542] A1) 将3-氨基-6-卤代吡嗪与氯乙醛反应以产生6-卤代咪唑并[1,2-b]吡嗪,
- [0543] A2) 将来自步骤A1的产物与N-溴琥珀酰亚胺反应以产生3-溴-6-卤代咪唑并[1,2-b]吡嗪,
- [0544] A3) 将来自步骤A2的产物通过以Buchwald-Hartwig交叉偶联反应与化合物 $\text{NHR}^1\text{R}^2$ 反应而转化为(3-溴咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-( $\text{R}^1$ )-( $\text{R}^2$ )-胺,
- [0545] A4) 将来自步骤A3的产物例如与任选被基团A和B取代的硼酸或锡烷反应以产生通式I的化合物,
- [0546] 或者
- [0547] B1) 将3-氨基-6-卤代吡嗪与氯乙醛反应以产生6-卤代咪唑并[1,2-b]吡嗪,
- [0548] B2) 将来自步骤B1的产物与N-溴琥珀酰亚胺反应以产生3-溴-6-卤代咪唑并[1,2-b]吡嗪,
- [0549] B3) 将来自步骤B2的产物与例如任选被基团A和B取代的硼酸反应以产生化合物II,
- [0550] B4) 将来自步骤B3的产物通过以Buchwald-Hartwig交叉偶联反应与化合物 $\text{NHR}^1\text{R}^2$ 反应而转化为通式I的化合物,
- [0551] 或者
- [0552] C1) 将3-氨基-6-卤代吡嗪与氯乙醛反应以产生6-卤代咪唑并[1,2-b]吡嗪,
- [0553] C2) 将来自步骤C1的产物通过以Buchwald-Hartwig交叉偶联反应与化合物 $\text{NHR}^1\text{R}^2$ 反应而转化为咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基-( $\text{R}^1$ )-( $\text{R}^2$ )-胺,
- [0554] C3) 将来自步骤C2的产物与N-溴琥珀酰亚胺反应以产生(3-溴-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-( $\text{R}^1$ )-( $\text{R}^2$ )-胺,
- [0555] C4) 将来自步骤C3的产物例如与任选被基团A和B取代的硼酸或锡烷反应以产生通式I的化合物。
- [0556] 本发明的化合物尤其优选通过合成途径A1-A4而合成。
- [0557] 为了保护侧基,还可通过使用保护基来准备所述合成途径。这样的保护基技术对于本领域技术人员是已知的,例如得自T.W.Greene和P.G.M.Wuts的Protective Groups in Organic Synthesis,第三版,Wiley1999。
- [0558] 步骤A1、B1和C1可以例如如下进行:与例如氯乙醛在60-130℃、尤其是100-130℃下于作为溶剂的正丁醇中加热1h至10天,尤其是3-6天。
- [0559] 胺化(分别为步骤A3、B4和C2)可例如如下进行:通过与合适的胺在90-180℃、尤其是90℃下加热1h-72h、尤其是1h-16h。加热可凭借常规加热或通过合适设备理由微波辐射而进行。诸如碳酸钾或三乙胺的辅助碱的使用不总是必须的。诸如乙腈、乙醇、正丁醇或NMP的溶剂的使用不总是必须的。可以将例如所谓的Buchwald-Hartwig交叉偶联反应用于胺

化。Buchwald-Hartwig交叉偶联反应可以例如根据以下文献之一来进行：D.Zim, S.L.Buchwald, Org. Lett., 5:2413-2415 (2003) 或者 S.Urgaonkar, M.Nagarajan, J.G.Verkaide, J.Org.Chem., 68:452-459 (2003)。

[0560] 可通过将前体化合物引入氯仿并在-5℃至30℃、尤其在0℃至10℃添加N-溴琥珀酰亚胺,然后在0℃至30℃、尤其在15℃至25℃下反应1h至2天、尤其是5h至15h来进行产生3-溴中间体(步骤A2、B2和C3)的反应。然而,用于制备本发明的3-卤代中间体的可替代的合成途径对于有机合成领域的普通技术人员而言是已知的。

[0561] 可例如通过将前体化合物引入二甲氧基乙烷,并在钪(0)源(例如双(二亚苄基丙酮)钪(0))、配体(例如三邻甲苯基膦)和碱(例如碳酸氢钠)的存在下添加硼酸,并通过在回流下加热5-40h、尤其是10-20h来进行步骤A4、B3和C4。

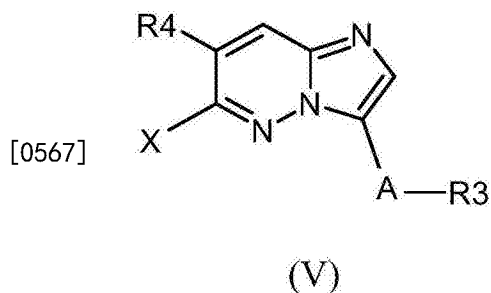
[0562] 当不描述起始化合物的制备时,它们是已知的或可以与已知化合物或本文所述方法类似地制备。

[0563] 通过常规方法,例如结晶、色谱或盐形成来将异构体混合物分馏成异构体,例如分馏成对映异构体、非对映异构体或E/Z异构体,只要所述异构体不彼此处于平衡。

[0564] 本发明的通式(I)的化合物的合成

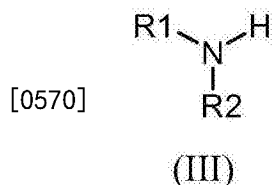
[0565] 可以根据路线1所述的操作来合成通式I的化合物,其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和A具有与关于通式(I)所述的相同的含义。路线1例示了主要途径,其允许在合成的不同阶段下的R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和A的变化。然而,根据有机合成领域的普通技术人员的公知常识,其他途径也可用于合成目标化合物。

[0566] 根据一个实施方案,本发明还涉及制备上文定义的通式(I)的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式(V)的中间体化合物



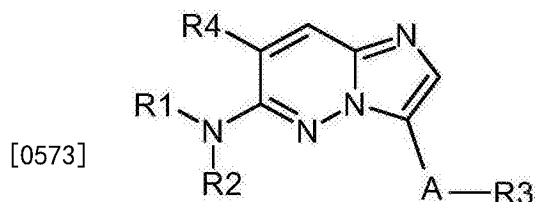
[0568] 其中A、R3和R4如上文关于通式(I)的化合物所定义,并且X表示离去基,例如,诸如氯、溴或碘原子的卤原子,或诸如三氟甲基磺酸酯基团、九氟丁基磺酸酯基团的全氟烷基磺酸酯基团,

[0569] 与通式(III)的化合物反应:



[0571] 其中R1和R2如上文关于通式(I)的化合物所定义,

[0572] 由此得到通式(I)的化合物:



[0574] 其中A、R1、R2、R3和R4如上文所定义。

[0575] 通用部分

[0576] 使用ACD/Name Batch Version12.01来生成化学名称。

[0577] 在Christ Gamma1-20冻干器中进行冷冻干燥。

[0578] 在Zirbus ZT-6离心真空干燥器中进行NMP的蒸发。

[0579] HPLC方法：

[0580] 方法1：

[0581] 仪器：Waters Acquity UPLCMS ZQ4000；柱：Acquity UPLC BEH C181.7 $\mu$ m, 50 $\times$ 2.1mm；洗脱液A：水+0.05%甲酸，洗脱液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 $^{\circ}$ C；进样：2 $\mu$ l；DAD扫描：210-400nm；ELSD。

[0582] 方法2：

[0583] 仪器：Waters Acquity UPLCMS SQD3001；柱：Acquity UPLC BEH C181.7 $\mu$ m, 50 $\times$ 2.1mm；洗脱液A：水+0.1%甲酸，洗脱液B：乙腈，梯度：0-1.6min1-99%B, 1.6-2.0min99%B；流速0.8ml/min；温度：60 $^{\circ}$ C；进样：2 $\mu$ l；DAD扫描：210-400nm；ELSD。

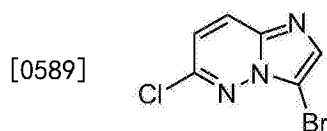
[0584] 方法3：

[0585] 仪器MS：Waters ZQ；仪器HPLC：Waters UPLC Acquity；柱：AcquityBEH C18 (Waters)，50mm $\times$ 2.1mm, 1.7 $\mu$ m；洗脱液A：水+0.1%甲酸，洗脱液B：乙腈 (Lichrosolv Merck)；梯度：0.0min99%A-1.6min1%A-1.8min1%A-1.81min99%A-2.0min99%A；温度：60 $^{\circ}$ C；流速：0.8mL/min；UV-检测PDA210-400nm。

[0586] 中间体

[0587] 中间体1

[0588] 3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪

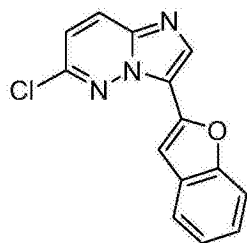


[0590] 如DE102006029447所述合成了3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪。

[0591] 中间体2

[0592] 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪

[0593]



[0594] 将13.9g (59.8mmol) 3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪悬浮于508mL 1,4-二氧六环中。添加10.1g (62.8mmol) 2-苯并呋喃基硼酸、2.76g (2.29mmol) 四(三苯基膦基)钯(0)和19.0g (179mmol) 碳酸钠。将所获得的混合物加热至100℃,持续24h。

[0595] 添加400mL的饱和氯化铵水溶液。将所获得的混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并在硫酸镁上干燥。在蒸发溶剂之后,将所获得的固体物质溶解在40mL的二氯甲烷和甲醇(8:2)混合物中,过滤并真空干燥以产生5.42g (44%) 固体物质形式的题述化合物。

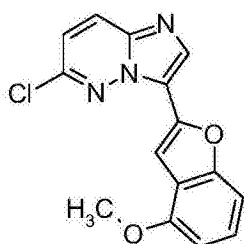
[0596]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.23-7.40 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 8.33-8.40 (m, 2H)。

[0597] LCMS (方法1):  $R_t$  = 1.35min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 270  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0598] 中间体3

[0599] 6-氯-3-(4-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪

[0600]



[0601] 由1.68g (7.22mmol) 中间体1起始,与中间体2类似地制备6-氯-3-(4-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪以产生43%的固体物质。

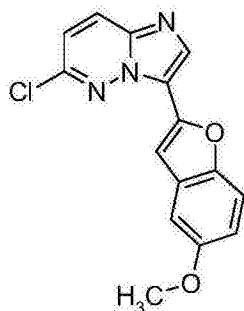
[0602]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.96 (3H), 6.85-6.91 (1H), 7.25-7.38 (2H), 7.52-7.59 (2H), 8.37-8.43 (2H)。

[0603] LCMS (方法1):  $R_t$  = 1.31min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 300  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0604] 中间体4

[0605] 6-氯-3-(5-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪

[0606]



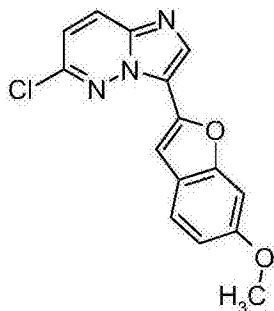
[0607] 由1.74g (7.5mmol) 中间体1起始,与中间体2类似地制备6-氯-3-(5-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪以产生45%的固体物质。

[0608]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  [ppm]=3.81 (3H), 6.91–6.99 (1H), 7.33 (1H), 7.50–7.60 (3H), 8.35–8.42 (2H)。

[0609] LCMS (方法1):  $R_t=1.29\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=300$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0610] 中间体5

[0611] 6-氯-3-(6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪



[0612]

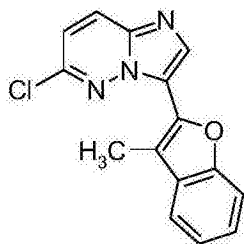
[0613] 由1.68g (7.2mmol) 中间体1起始,与中间体2类似地制备6-氯-3-(6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪以产生53%的固体物质。

[0614]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  [ppm]=3.84 (3H), 6.95 (1H), 7.29 (1H), 7.51 (1H), 7.55 (1H), 7.66 (1H), 8.31 (1H), 8.38 (1H)。

[0615] LCMS (方法1):  $R_t=1.30\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=300$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0616] 中间体6

[0617] 6-氯-3-(3-甲基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪



[0618]

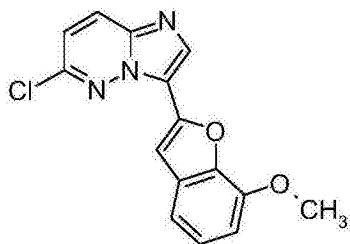
[0619] 由174mg (0.75mmol) 中间体1起始,与中间体2类似地制备6-氯-3-(3-甲基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪以产生24%的固体物质。

[0620]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  [ppm]=3.84 (3H), 6.95 (1H), 7.29 (1H), 7.51 (1H), 7.55 (1H), 7.66 (1H), 8.31 (1H), 8.38 (1H)。

[0621] LCMS (方法1):  $R_t=1.30\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=300$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0622] 中间体7

[0623] 6-氯-3-(7-甲氧基-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪



[0624]

[0625] 将500mg (3.38mmol) 7-甲氧基-1-苯并呋喃于干燥THF (30mL) 中的混合物冷却至-78℃。添加3.2mL (5mmol) 的1.6M正丁基锂于己烷中的溶液,并且将所得混合物在-78℃搅拌

1h。添加1.37mL (5mmol) 的三丁基氯化锡。将反应在室温下搅拌过夜。

[0626] 仔细地移除甲醇,并蒸发溶剂。通过快速色谱来纯化所获得的残留物以产生1.3g 相应的2-甲锡烷基苯并呋喃的粗制产物,其在不进一步纯化的情况下使用。

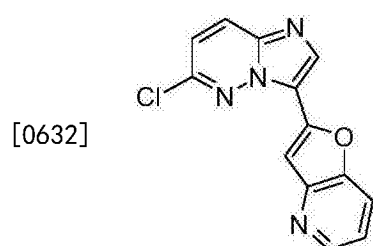
[0627] 在惰性气氛中,在密封压力管中,在85℃搅拌于18mL THF中的506mg (2.2mmol) 中间体1、1g (2.3mmol) 的粗制2-甲锡烷基苯并呋喃、41mg (0.22mmol) 碘化铜(I) 和76mg (0.11mmol) 双(三苯基膦)氯化钯(II) 过夜。将溶剂蒸发,所获得的固体溶解于甲醇中,并过滤。使固体残余物进行快速色谱以产生282mg (39%) 固体物质形式的题述化合物。

[0628]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm]=3.99 (3H), 7.02 (1H), 7.23 (1H), 7.35 (1H), 7.55 (1H), 7.62 (1H), 8.37-8.43 (6H)。

[0629] LCMS (方法1):  $R_t$ =1.29min; MS (ESIpos):  $m/z$ =300  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0630] 中间体8

[0631] 6-氯-3-(呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪

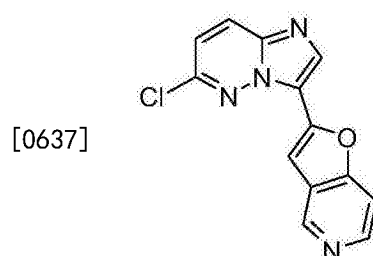


[0633] 由1.14g (4.92mmol) 中间体1起始,与中间体6类似地制备6-氯-3-(呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪以产生51%的固体物质。

[0634] LCMS (方法2):  $R_t$ =0.85min; MS (ESIpos):  $m/z$ =271  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0635] 中间体9

[0636] 6-氯-3-(呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪



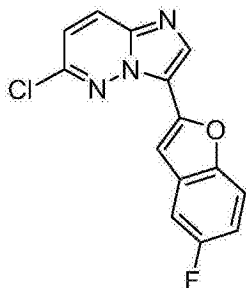
[0638] 由314mg (1.35mmol) 中间体1起始,与中间体6类似地制备6-氯-3-(呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪以产生62%的固体物质。

[0639] LCMS (方法2):  $R_t$ =0.60min; MS (ESIpos):  $m/z$ =271  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0640] 中间体10

[0641] 6-氯-3-(5-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪

[0642]



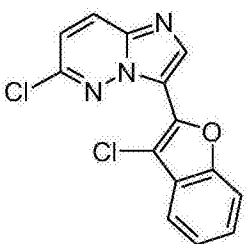
[0643] 由513mg (2.21mmol) 中间体1起始,与中间体6类似地制备6-氯-3-(5-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]喹啶以产生固体物质。

[0644] LCMS (方法2) :  $R_t=1.34\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z=288 [M+H]^+$ 。

[0645] 中间体11

[0646] 6-氯-3-(3-氯-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]喹啶

[0647]



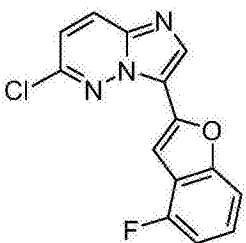
[0648] 由219mg (0.94mmol) 中间体1起始,与中间体6类似地制备6-氯-3-(3-氯-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]喹啶以产生62%的固体物质。

[0649] LCMS (方法2) :  $R_t=1.38\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z=304 [M+H]^+$ 。

[0650] 中间体12

[0651] 6-氯-3-(4-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]喹啶

[0652]



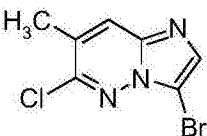
[0653] 由262mg (1.13mmol) 中间体1起始,与中间体6类似地制备6-氯-3-(4-氟-1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]喹啶以产生500mg的固体物质,其作为粗制产物使用。

[0654] LCMS (方法2) :  $R_t=1.37\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z=288 [M+H]^+$ 。

[0655] 中间体13

[0656] 3-溴-6-氯-7-甲基咪唑并[1,2-b]喹啶

[0657]



[0658] 步骤1: 向10g (61.4mmol) 3,6-二氯-4-甲基喹啶于33mL乙醇中的悬浮液添加33.3mL (6750mmol) 氨水溶液(26%v/v)。将混合物在高压釜(BerghofRHS175)中加热至120℃/20巴过夜。在冷却至室温之后,将溶剂蒸发以产生12g的粗制物质,其直接用于步骤2。

[06659] 步骤2:将步骤1的粗制物质悬浮在正丁醇中。添加10.3mL (87mmol) 的55%氯乙醛水溶液。将混合物加热至回流,持续12h。在冷却至室温之后,将所形成的沉淀过滤并真空干燥,从而产生7.2g的不期望的区域异构体6-氯-8-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪,其被约25%的期望的区域异构体6-氯-7-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪污染。

[06660] 在蒸发溶剂之后将9.8g的期望的区域异构体6-氯-7-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪与母液分离,纯度为88%并且其他区域异构体为主要污染物。该物质在不进一步纯化的情况下用于步骤3。

[06661] 步骤3:将步骤3的包含作为主要产物的期望的区域异构体的物质溶解于60mL乙酸中。缓慢滴加3.54mL (68.7mmol) 溴。将所得悬浮液在室温下搅拌1.5h。将沉淀物过滤并用乙酸和甲基叔丁醚洗涤。获得6.81g固体物质。

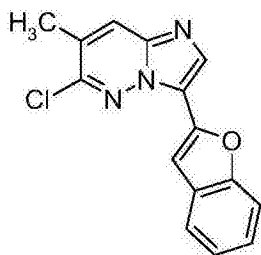
[06662] 将0.5g的该材料由制备型HPLC纯化以产生90mg固体物质形式的题述化合物(3步的收率为8.4%;基于从步骤3可得的粗制物质而计算的,假设对于整个粗制产物而言,从最终HPLC纯化获得近似的收率)。

[06663]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  [ppm]=2.42 (3H), 7.89 (1H), 8.21 (1H)。

[06664] LCMS (方法2):  $R_t=1.00\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=247$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[06665] 中间体14

[06666] 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯-7-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪

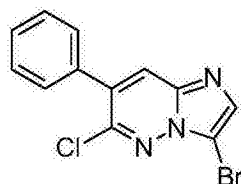


[06668] 由400mg (0.81mmol) 中间体13起始,与中间体2类似地制备3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯-7-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪以产生460mg的固体物质,其在不进一步纯化的情况下使用。

[06669] LCMS (方法2):  $R_t=1.41\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=284$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0670] 中间体15

[0671] 3-溴-6-氯-7-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪



[0673] 由6-氯-5-苯基哒嗪-3-胺 (W02007/038314) 起始,使用氯乙醛二乙缩醛替代氯乙醛(步骤2),与中间体13类似地制备题述化合物。

[0674]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  [ppm]=7.48-7.61 (5H), 8.04 (1H), 8.30 (1H)。

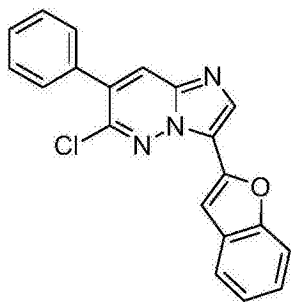
[0675] LCMS (方法2):  $R_t=1.24\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=308$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0676] 中间体16

[0677] 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯-7-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪



[0678]



[0679] 由500mg (0.81mmol) 中间体15起始,与中间体2类似地制备3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯-7-苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪以产生435mg的固体物质,其在不进一步纯化的情况下使用。

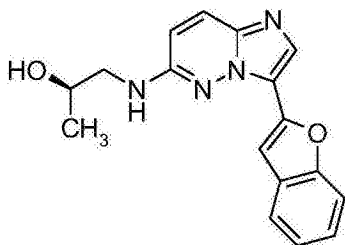
[0680] LCMS (方法2) : $R_t=1.58\text{min}$ ;MS (ESIpos) : $m/z=345 [M+H]^+$ 。

### 实施例

[0681] 实施例1,方法A

[0682] (2R)-1-{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}丙-2-醇

[0683]



[0684] 向40.5mg (0.15mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪和15mg (0.195mmol) 二异丙基乙胺于1mL 1-丁醇中的混合物添加于0.3mL NMP中的15mg (0.22mmol) (2R)-1-氨基丙-1-醇。将混合物在120℃搅拌8h。添加于0.2mL NMP中的12mg (0.16mmol) (2R)-1-氨基丙-2-醇,并在120℃连续振动8h。再次添加于0.2mL NMP中的12mg (0.16mmol) (2R)-1-氨基丙-2-醇,并在120℃连续振动8h。

[0685] 将所得混合物通过蒸发而浓缩至体积为约1mL。添加DMSO以产生2mL的总体积。所得混合物通过制备型HPLC纯化以产生10mg (21%) 固体物质形式的题述化合物。

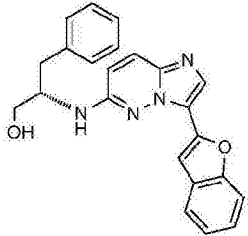
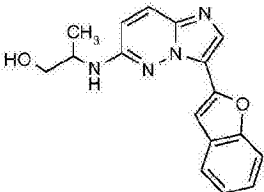
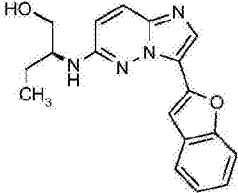
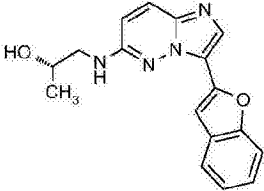
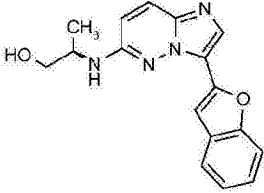
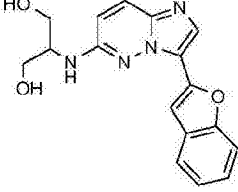
[0686]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) , $\delta$  [ppm] = 1.20 (3H) , 3.27-3.44 (2H) , 3.96-4.10 (1H) , 6.86 (1H) , 7.19-7.36 (3H) , 7.57 (1H) , 7.60 (1H) , 7.66-7.72 (1H) , 7.79 (1H) , 7.91 (1H) 。

[0687] LCMS (方法3) : $R_t=0.91\text{min}$ ;MS (ESIpos) : $m/z=309 [M+H]^+$ 。

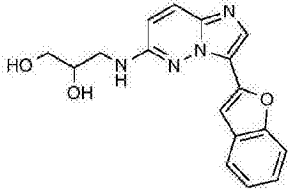
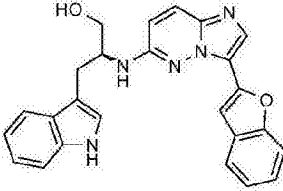
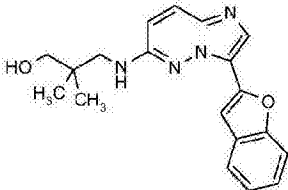
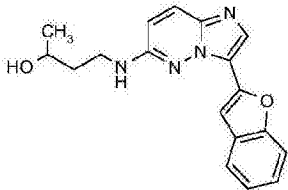
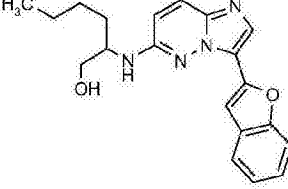
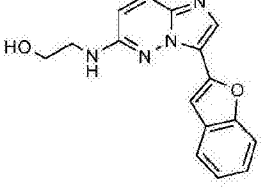
[0688] 与方法A类似地制备表1中的实施例。表1中报道的所有保留时间均使用LCMS方法3产生。

[0689] 表1:

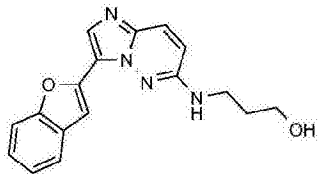
[0690]

| 实施例 | 结构                                                                                  | 名称                                             | LCMS<br>Rt [min] | LCMS MS<br>(ESIpos)<br>m/z [M+H] <sup>+</sup> | 收率<br>[%] |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------|-----------|
| 2   |    | (2S)-2-([3-(1-苯并咪唑并[1,2-b]呋喃-6-基]氨基)-3-苯基丙-1-醇 | 1.13             | 385                                           | 5         |
| 3   |    | 2-([3-(1-苯并咪唑并[1,2-b]呋喃-6-基]氨基)丙-1-醇           | 0.91             | 309                                           | 21        |
| 4   |   | (2S)-2-([3-(1-苯并咪唑并[1,2-b]呋喃-6-基]氨基)丁-1-醇      | 0.98             | 323                                           | 9         |
| 5   |  | (2S)-1-([3-(1-苯并咪唑并[1,2-b]呋喃-6-基]氨基)丙-2-醇      | 0.91             | 309                                           | 26        |
| 6   |  | (2R)-2-([3-(1-苯并咪唑并[1,2-b]呋喃-6-基]氨基)丙-1-醇      | 0.91             | 309                                           | 6         |
| 7   |  | 2-([3-(1-苯并咪唑并[1,2-b]呋喃-6-基]氨基)丙-1,3-二醇        | 0.77             | 352                                           | 4         |

[0691]

| 实施例 | 结构                                                                                  | 名称                                                             | LCMS<br>Rt [min] | LCMS MS<br>(ESIpos)<br>m/z [M+H] <sup>+</sup> | 收率<br>[%] |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------|-----------|
| 8   |    | 3-([3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氨基}丙-1,2-二醇                 | 0.77             | 325                                           | 15        |
| 9   |    | (2S)-2-([3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氨基}-3-(1H-吲哚-3-基)丙-1-醇 | 1.94             | 424                                           | 5         |
| 10  |   | 3-([3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氨基}-2,2-二甲基丙-1-醇            | 1.02             | 337                                           | 21        |
| 11  |  | 4-([3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氨基}丁-2-醇                    | 0.94             | 323                                           | 44        |
| 12  |  | 2-([3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氨基}己-1-醇                    | 1.14             | 351                                           | 4         |
| 13  |  | 2-([3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氨基}乙醇                       | 0.85             | 295                                           | 32        |

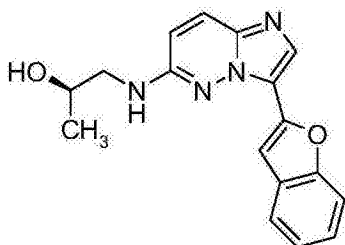
[0692]

| 实施例 | 结构                                                                                | 名称                                           | LCMS<br>Rt [min] | LCMS MS<br>(ESIpos)<br>m/z [M+H] <sup>+</sup> | 收率<br>[%] |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------|-----------|
| 14  |  | 3-({[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氨基}丙-1-醇 | 0.87             | 309                                           | 32        |

[0693] 实施例1,方法B

[0694] (2R)-2-({[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氧基}丙-1-胺

[0695]

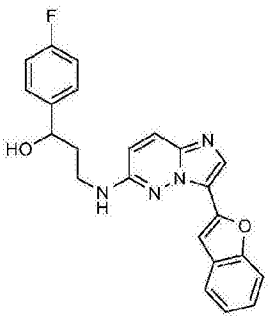


[0696] 在微波装置中,将200mg (0.74mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪、111mg (1.48mmol) (2R)-1-氨基丙-1-醇和102mg (0.74mmol) 碳酸钾于6mL NMP中的混合物历时30min加热至180℃。溶剂通过真空离心机来蒸发。残留物通过制备型HPLC纯化以产生39mg (17%) 固体物质形式的题述化合物。

[0697] 与方法B类似地制备表2中的实施例。

[0698] 表2:

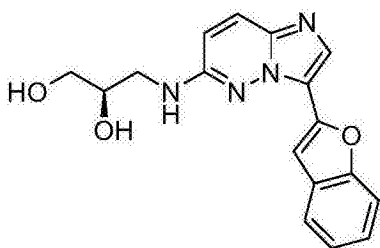
[0699]

| 实施例 | 结构                                                                                 | 名称                                             | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                           | LCMS<br>Rt [min]<br>(方法) | LCMS MS<br>(ESIpos)<br>m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> | 收率<br>[%] |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------|-----------|
| 15  |  | 3-([3-(1-(4-氟苯基)丙-1-醇)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基)苯并呋喃 | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ),<br>δ[ppm]=<br>1.93-2.12 (2H),<br>3.47 (2H),<br>4.77-4.84 (1H),<br>5.43-5.53 (1H),<br>6.79 (1H),<br>7.10-7.17 (2H),<br>7.26-7.35 (3H),<br>7.44 (2H),<br>7.60-7.65 (2H),<br>7.68-7.73 (1H) | 1.11<br>(2)              | 403                                              | 37        |

[0700] 实施例16,方法C

[0701] (2R)-2-([3-(1-(4-氟苯基)丙-1-醇)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基)丙-1,2-二醇

[0702]



[0703] 步骤1:向300mg (3.29mmol) (R)-3-氨基丙醇于6mL DMF中的溶液添加1.57g (7.90mmol) 双(三甲基甲硅烷基)氨基钾(potassium bis(trimethylsilyl)amide)和2.1g (7.24mmol) 叔丁基二苯基甲硅烷基氯。将反应在室温下搅拌过夜。将粗制混合物直接用于下一步。

[0704] 步骤2:将另一烧瓶填充317mg (1.17mmol) 3-(1-(4-氟苯基)丙-1-醇)咪唑并[1,2-b]哒嗪、54mg (0.06mmol) 三(二亚苄基丙酮)二钯、75.5mg (0.118mmol) (Rac)-BINAP和678mg (7.06mmol) NaOtBu。添加步骤1的粗制混合物并且将所得混合物在100℃搅拌3天。

[0705] 步骤3:使混合物冷却至室温。添加5.88mL (5.88mmol) 的1M四正丁基氟化铵于THF

中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌30min。添加20mL的溴,并且用乙酸乙酯萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并蒸发溶剂。

[0706] 粗制产物通过制备型HPLC纯化以产生42mg (11%, 基于3步) 固体物质形式的题述化合物。

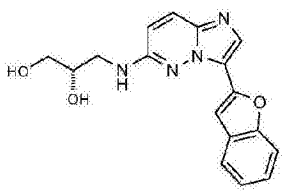
[0707]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  [ppm] = 2.54 (1H), 3.16–3.27 (1H), 3.45 (1H), 3.64–3.75 (1H), 3.82–3.93 (1H), 6.88 (1H), 7.29 (2H), 7.58–7.64 (1H), 7.71 (2H), 7.81 (1H), 7.92 (1H), 8.14 (2H)。

[0708] LCMS (方法2):  $R_t$  = 0.77min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 325  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0709] 与方法C类似地制备表3中的实施例。

[0710] 表3:

[0711]

| 实施例 | 结构                                                                                  | 名称                                                   | $^1\text{H NMR}$                                                                                                                                            | LCMS<br>$R_t$ [min]<br>(方法) | LCMS MS<br>(ESIpos)<br>$m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ | 收率<br>[%] |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------|-----------|
| 17  |  | (2S)-3-([3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]呋喃-6-基]氨基)丙烷-1,2-二醇 | $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ), $\delta$ [ppm] = 3.21 (1H), 3.38–3.54 (2H), 3.64–3.75 (2H), 3.82–3.93 (1H), 6.87 (1H), 7.22–7.35 (2H), 7.61 | 0.76<br>(2)                 | 325                                                  | 12        |

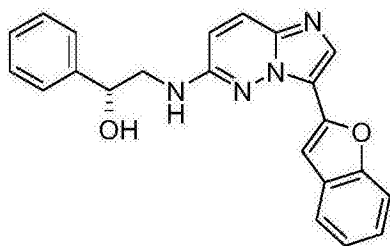
[0712]

| 实施例 | 结构 | 名称 | $^1\text{H NMR}$                                 | LCMS<br>$R_t$ [min]<br>(方法) | LCMS MS<br>(ESIpos)<br>$m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ | 收率<br>[%] |
|-----|----|----|--------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------|-----------|
|     |    |    | (1H), 7.65–7.73<br>(2H), 7.80<br>(1H), 7.92 (1H) |                             |                                                      |           |

[0713] 实施例18, 方法D

[0714] (1R) -2-([3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]呋喃-6-基]氨基)-1-苯基乙醇

[0715]



[0716] 在150℃下,将于1mL 1-丁醇中的100mg (0.37mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪和101.7mg (0.74mmol) (1R)-2-氨基-1-苯基乙醇在微波中处理18小时。根据这些反应条件,在170℃下,将于0.2mL 2-(2-甲氧基乙氧基)乙醇中的20mg 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪在微波反应器中处理22h。将冷却的反应混合物合并,倾入半饱和氯化铵溶液中,并且用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机相用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥并浓缩。残留物通过HPLC而纯化。分离48.2mg (28%)的产物。

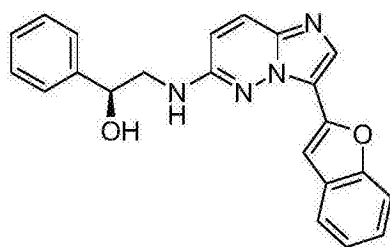
[0717]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CHLOROFORM- $d$ ),  $\delta$  [ppm] = 3.55-3.68 (1H), 3.96-4.08 (1H), 4.95-5.04 (1H), 5.16-5.25 (1H), 6.50-6.59 (1H), 7.23-7.62 (11H), 7.70-7.78 (1H), 8.04-8.12 (1H)。

[0718] LC-MS (方法2):  $R_t$  = 1.10min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 371  $[M+H]^+$ 。

[0719] 实施例19, 方法E

[0720] (1S)-2-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基]-1-苯基乙醇

[0721]



[0722] 在150℃下,将于1.5mL 1-丁醇中的150mg (0.56mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪和152.6mg (1.11mmol) (1S)-2-氨基-1-苯基乙醇在微波反应器中处理12h。将冷却的反应混合物倾入半饱和氯化铵溶液中,并且用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机相用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥并浓缩。残留物通过HPLC而纯化。分离23.4mg (11%)的产物。

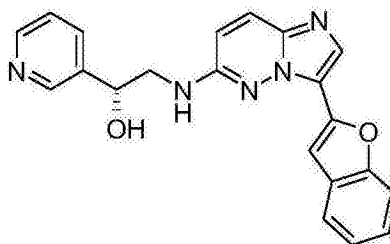
[0723]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CHLOROFORM- $d$ ),  $\delta$  [ppm] = 3.52-3.71 (1H), 3.90-4.10 (1H), 4.93-5.10 (1H), 5.13-5.26 (1H), 6.43-6.57 (1H), 7.21-7.62 (11H), 7.69 (1H), 8.07 (1H)。

[0724] LC-MS (方法2):  $R_t$  = 1.12min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 371  $[M+H]^+$ 。

[0725] 实施例20, 方法F

[0726] (1R)-2-[[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基]-1-(吡啶-3-基)乙醇

[0727]



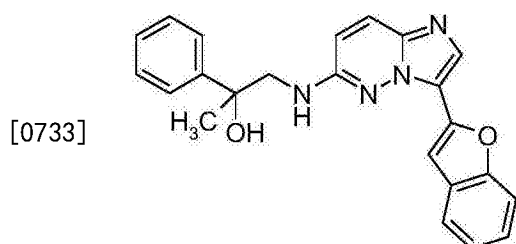
[0728] 在150℃下,将于2.0mL 1-丁醇中的200mg (0.74mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪、313mg (1.48mmol) (1R)-2-氨基-1-(吡啶-3-基)乙醇二盐酸盐和249mg (2.97mmol) 碳酸氢钠在微波反应器中处理9h。将冷却的反应混合物倾入半饱和氯化铵溶液中,并且用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机相用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥并浓缩。残留物通过HPLC而纯化以产生57mg (21%)的产物。

[0729]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CHLOROFORM-d),  $\delta$  [ppm] = 3.54-3.71 (1H), 3.91-4.05 (1H), 4.98-5.14 (1H), 5.22-5.31 (1H), 6.46 (1H), 7.21-7.40 (4H), 7.45-7.56 (2H), 7.58-7.72 (2H), 7.80-7.90 (1H), 8.04 (1H), 8.61 (1H), 8.77 (1H)。

[0730] LC-MS (方法2):  $R_t$  = 0.73min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 372  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0731] 实施例21, 方法E

[0732] 1-{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-2-苯基丙-2-醇



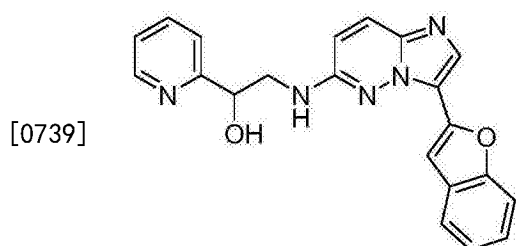
[0734] 在150℃下,将于1.5mL 1-丁醇中的150mg (0.56mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪和168mg (1.11mmol) 1-氨基-2-苯基丙-2-醇在微波反应器中处理12h。将冷却的反应混合物倾入半饱和氯化铵溶液中,并且用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机相用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥并浓缩。残留物通过HPLC而纯化以产生23.8mg (11%)。

[0735]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, CHLOROFORM-d),  $\delta$  [ppm] = 1.73 (3H), 3.71-3.87 (1H), 3.92-4.04 (1H), 4.68-4.82 (1H), 6.41-6.50 (1H), 7.21-7.37 (4H), 7.43 (2H), 7.50-7.72 (6H), 8.05 (1H)。

[0736] LC-MS (方法2):  $R_t$  = 1.16min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 385  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0737] 实施例22, 方法E

[0738] 2-{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-(吡啶-2-基)乙醇



[0740] 在150℃下,将于1.5mL 1-丁醇中的150mg (0.56mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪和154mg (1.11mmol) 2-氨基-1-(吡啶-2-基)乙醇在微波反应器中处理6h。将冷却的反应混合物倾入半饱和氯化铵溶液中,并且用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机相用盐水洗涤,在硫酸镁上干燥并浓缩。残留物通过HPLC而纯化以产生26.8mg (12%)。

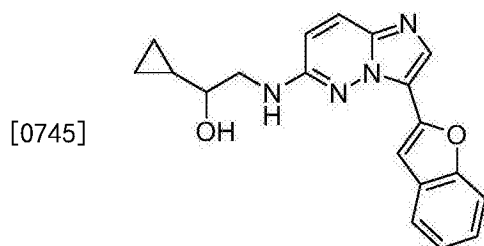
[0741]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  [ppm] = 3.38-3.53 (1H), 3.93-4.08 (1H), 5.05-5.18 (1H), 5.21-5.32 (1H), 6.61-6.73 (2H), 7.08-7.22 (3H), 7.36-7.44 (1H), 7.47-7.59 (3H), 7.61-7.70 (2H), 7.83 (1H), 8.51-8.57 (1H)。



[0742] LC-MS (方法2) :  $R_t=0.88\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z=372[M+H]^+$ 。

[0743] 实施例23

[0744] (+)-2-{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-环丙基乙醇



[0746] 在150℃下,将于1mL 1,5-丁醇中的150mg (0.56mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪和225mg (2.23mmol) 2-氨基-1-环丙基乙醇搅拌48h。移除溶剂。残留物通过HPLC而纯化以产生107mg (57%)。

[0747] LC-MS (方法2) :  $R_t=0.99\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z=335[M+H]^+$ 。

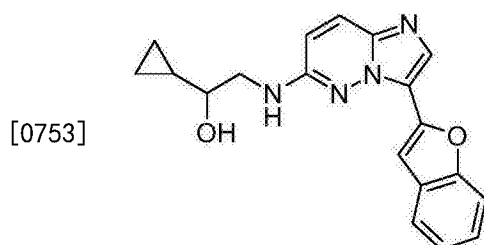
[0748] 对映异构体通过手性HPLC (Chiralpak IC 5 $\mu\text{m}$ , 250 $\times$ 30mm, 己烷/乙醇90:10+0.1vol% 二乙胺, 40mL/min) 而分离。

[0749] 峰1: 32mg (17%),  $\alpha=+149.4$  (1.00; DMSO)

[0750]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ,  $\delta$  [ppm] = 0.28-0.38 (2H) , 0.38-0.56 (2H) , 0.91-1.02 (1H) , 3.25-3.38 (2H 以及水信号) , 3.61-3.70 (1H) , 4.83-4.88 (1H) , 6.85-6.91 (1H) , 7.25-7.35 (3H) , 7.56-7.60 (1H) , 7.60-7.65 (1H) , 7.65-7.70 (1H) , 7.78-7.84 (1H) , 7.89-7.94 (1H) 。

[0751] 实施例24

[0752] (-)-2-{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-环丙基乙醇



[0754] 在150℃下,将于1mL 1,5-丁醇中的150mg (0.56mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪和225mg (2.23mmol) 2-氨基-1-环丙基乙醇搅拌48h。移除溶剂。残留物通过HPLC而纯化以产生107mg (57%)。

[0755] LC-MS (方法2) :  $R_t=0.99\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z=335[M+H]^+$ 。

[0756] 对映异构体通过手性HPLC (Chiralpak IC 5 $\mu\text{m}$ , 250 $\times$ 30mm, 己烷/乙醇90:10+0.1vol% 二乙胺, 40mL/min) 而分离。

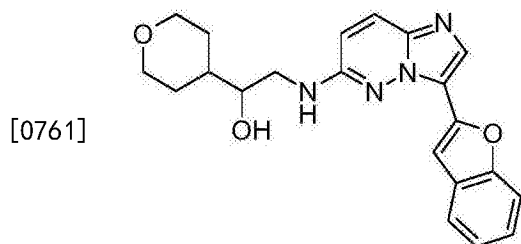
[0757] 峰2: 35mg (18%),  $\alpha=-162.4$  (1.00; DMSO)

[0758]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ,  $\delta$  [ppm] = 0.28-0.38 (2H) , 0.38-0.56 (2H) , 0.92-1.02 (1H) , 3.25-3.38 (2H 以及水信号) , 3.62-3.70 (1H) , 4.84-4.88 (1H) , 6.85-6.92 (1H) , 7.25-7.36 (3H) , 7.56-7.60 (1H) , 7.60-7.71 (2H) , 7.78-7.84 (1H) , 7.92 (1H) 。

[0759] 实施例25

[0760] (+)-2-{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-(四氢-2H-吡

喃-4-基)乙醇



[0762] 在150℃下,将于1.5mL丁-1-醇中的150mg (0.56mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪、202mg (1.11mmol) 2-氨基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙醇盐酸盐(1:1)和93.4mg (1.11mmol) 碳酸氢钠搅拌120h。移除溶剂。残留物通过HPLC而纯化以产生81mg (38%)。

[0763] LC-MS (方法2):  $R_t=0.91\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=379[M+H]^+$ 。

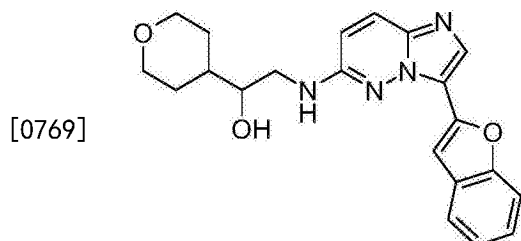
[0764] 对映异构体通过手性HPLC (Chiralpak IC  $5\mu\text{m}$ ,  $250\times 30\text{mm}$ , 己烷/乙醇90:10+0.1vol%二乙胺, 40mL/min) 而分离。

[0765] 峰1: 27mg (12%),  $\alpha=+98.4$  (1.00; DMSO)

[0766]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm] = 1.24-1.78 (5H), 3.11-3.35 (2H, 以及水信号), 3.57-3.68 (2H), 3.82-3.93 (2H), 4.86 (1H), 6.85 (1H), 7.21-7.35 (3H), 7.52-7.66 (3H), 7.79 (1H), 7.89 (1H)。

[0767] 实施例26

[0768] (-)-2-{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基]氨基}-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙醇



[0770] 在150℃下,将于1.5mL丁-1-醇中的150mg (0.56mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪、202mg (1.11mmol) 2-氨基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙醇盐酸盐(1:1)和93.4mg (1.11mmol) 碳酸氢钠搅拌120h。移除溶剂。残留物通过HPLC而纯化以产生81mg (38%)。

[0771] LC-MS (方法2):  $R_t=0.91\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=379[M+H]^+$ 。

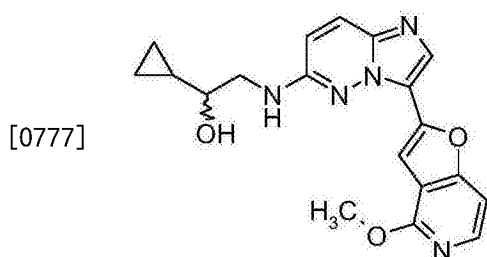
[0772] 对映异构体通过手性HPLC (Chiralpak IC  $5\mu\text{m}$ ,  $250\times 30\text{mm}$ , 己烷/乙醇90:10+0.1vol%二乙胺, 40mL/min) 而分离。

[0773] 峰2: 26mg (12%),  $\alpha=-106.7$  (1.00; DMSO)

[0774]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm] = 1.30-1.54 (2H), 1.56-1.64 (1H), 1.65-1.80 (2H), 3.17-3.37 (2H, 以及水信号), 3.60-3.70 (2H), 3.86-3.95 (2H), 4.80-4.92 (1H), 6.84-6.92 (1H), 7.24-7.36 (3H), 7.56-7.60 (1H), 7.60-7.67 (2H), 7.78-7.85 (1H), 7.89-7.95 (1H)。

[0775] 实施例27

[0776] 1-环丙基-2-{{[3-(4-甲氧基呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}乙醇



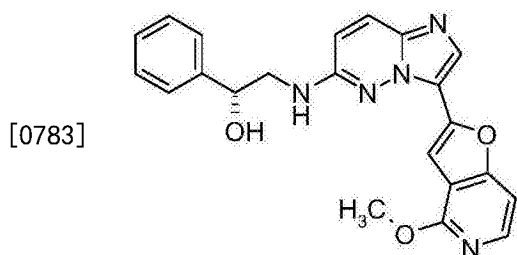
[0778] 在150℃下,将于5.0mL丁-1-醇中的125mg (0.42mmol) 6-氯-3-(4-甲氧基呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪和168.2mg (1.66mmol) 2-氨基-1-环丙基乙醇搅拌48h。移除溶剂。残留物通过HPLC而纯化以产生50mg (31%)。

[0779] LC-MS (方法2):  $R_t=0.90\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=366 [M+H]^+$ 。

[0780]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm]=0.26-0.54 (4H), 0.85-0.98 (1H), 3.16-3.35 (1H, 以及水信号), 3.60-3.73 (1H), 4.00 (3H), 4.79-4.85 (1H), 6.82-6.90 (1H), 7.29-7.39 (2H), 7.46-7.50 (1H), 7.76-7.83 (1H), 7.87-7.91 (1H), 7.97-8.04 (1H)。

[0781] 实施例28

[0782] (1R)-2-{{[3-(4-甲氧基呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-苯基乙醇



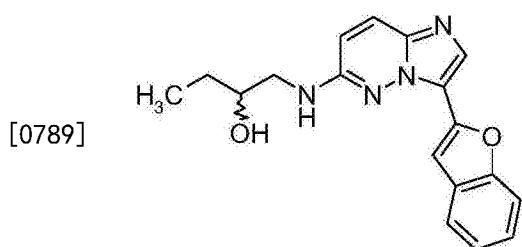
[0784] 在150℃下,将于5.0mL丁-1-醇中的100mg (0.33mmol) 6-氯-3-(4-甲氧基呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪、91.2mg (0.67mmol) (1S)-2-氨基-1-苯基乙醇和0.116mL (0.67mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺搅拌72h。移除溶剂。残留物通过HPLC而纯化以产生70mg (52%)。

[0785] LC-MS (方法2):  $R_t=0.99\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=402 [M+H]^+$ 。

[0786]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm]=3.21-3.31 (1H, 以及水信号), 3.65-3.73 (1H), 4.01 (3H), 4.93-4.99 (1H), 5.54-5.59 (1H), 6.85-6.91 (1H), 7.25-7.31 (1H), 7.33-7.39 (3H), 7.45-7.56 (4H), 7.79-7.85 (1H), 7.90-7.93 (1H), 7.99-8.04 (1H)。

[0787] 实施例29

[0788] 1-{{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}丁-2-醇



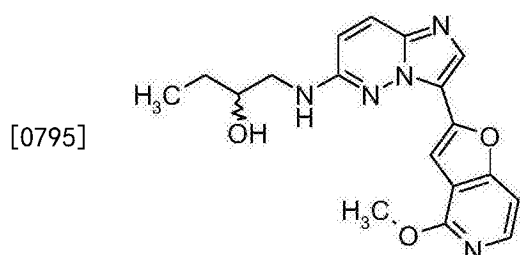
[0790] 在150℃下,将于1.0mL丁-1-醇中的100mg (0.37mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪和66.1mg (0.74mmol) 1-氨基丁-2-醇在微波反应器中搅拌25h。移除溶剂。残留物通过HPLC而纯化以产生35.7mg (30%)。

[0791] LC-MS (方法2):  $R_t=0.98\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=323 [M+H]^+$ 。

[0792]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm]=0.95 (3H), 1.36-1.66 (2H), 3.19-3.30 (1H, 以及水信号), 3.41-3.52 (1H), 3.69-3.82 (1H), 4.77 (1H), 6.85 (1H), 7.25 (3H), 7.55 (1H), 7.57-7.66 (2H), 7.78 (1H), 7.89 (1H)。

[0793] 实施例30

[0794] 1-{[3-(4-甲氧基呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}丁-2-醇



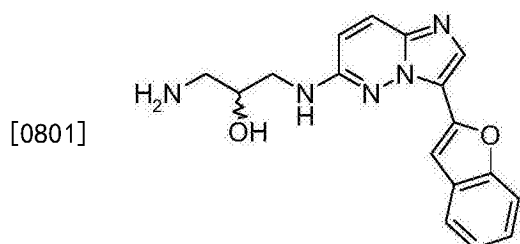
[0796] 在150℃下,将于4.0mL丁-1-醇中的100mg (0.33mmol) 6-氯-3-(4-甲氧基呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪和118.6mg (1.33mmol) 1-氨基丁-2-醇搅拌48h。移除溶剂。残留物通过HPLC而纯化以产生15mg (13%)。

[0797] LC-MS (方法2):  $R_t=0.87\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=354 [M+H]^+$ 。

[0798]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm]=0.97-1.04 (3H), 1.42-1.66 (2H), 3.12-3.20 (1H), 3.48-3.57 (1H), 3.75-3.84 (1H), 4.02 (3H), 4.77-4.81 (1H), 6.86-6.92 (1H), 7.30-7.38 (2H), 7.48-7.52 (1H), 7.79-7.85 (1H), 7.90-7.95 (1H), 8.00-8.06 (1H)。

[0799] 实施例31

[0800] 1-氨基-3-{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}丙-2-醇



[0802] 在150℃下,将于3.0mL丁-1-醇中的150mg (0.56mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪和150.4mg (1.67mmol) 1,3-二氨基丙-2-醇搅拌48h。移除溶剂。残留物通过HPLC而纯化以产生185mg含有甲酸的产物。

[0803] LC-MS (方法2):  $R_t=0.61\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=324 [M+H]^+$ 。

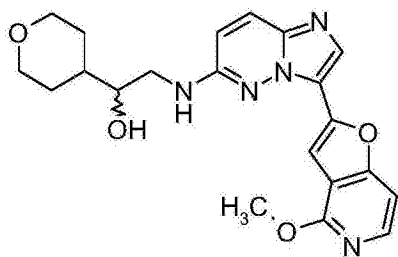
[0804]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm]=2.67-2.77 (1H), 2.87-2.95 (1H), 3.35-3.53 (2H), 3.93-4.03 (1H), 6.81-6.88 (1H), 7.21-7.33 (2H), 7.40-7.48 (1H), 7.60 (2H), 7.66-7.72 (1H), 7.77-7.84 (1H), 7.91 (1H)。

[0805] 实施例32

[0806] 2-{[3-(4-甲氧基呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-

(四氢-2H-吡喃-4-基)乙醇

[0807]



[0808] 在150℃下,将于4.0mL丁-1-醇中的100mg (0.33mmol) 6-氯-3-(4-甲氧基呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪、145.0mg (0.80mmol) 2-氨基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙醇盐酸盐(1:1)和141mg (1.33mmol) 碳酸钠搅拌48h。移除溶剂。残留物通过HPLC而纯化以产生11mg (8%)。

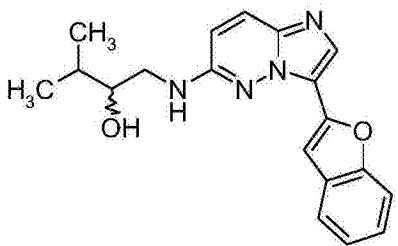
[0809] LC-MS (方法2):  $R_t=0.83\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=410 [M+H]^+$ 。

[0810]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm]=1.35-1.43 (1H), 1.52-1.59 (1H), 1.60-1.65 (1H), 1.66-1.74 (1H), 1.76-1.81 (1H), 3.09-3.15 (1H), 3.64-3.69 (1H), 3.69-3.75 (1H), 3.92-3.97 (2H), 4.03-4.06 (3H), 4.88-4.95 (1H), 6.90-6.94 (1H), 7.37-7.39 (1H), 7.41-7.45 (1H), 7.50-7.53 (1H), 7.83-7.86 (1H), 7.93-7.96 (1H), 8.04-8.07 (1H)。

[0811] 实施例33

[0812] 1-{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-3-甲基丁-2-醇

[0813]



[0814] 在150℃下,将于1.0mL丁-1-醇中的100mg (0.37mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪和76.5mg (0.74mmol) 1-氨基-3-甲基丁-2-醇在微波反应器中搅拌25h。移除溶剂。残留物通过HPLC而纯化以产生31.5mg (25%)。

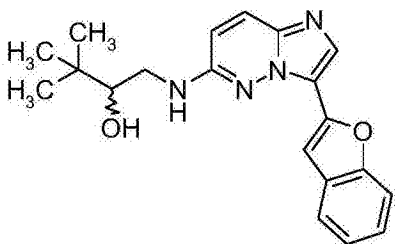
[0815] LC-MS (方法2):  $R_t=1.08\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=337 [M+H]^+$ 。

[0816]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm]=0.96 (6H), 1.69-1.82 (1H), 3.13-3.25 (1H), 3.52-3.65 (2H), 4.70-4.76 (1H), 6.85 (1H), 7.27 (3H), 7.54-7.65 (3H), 7.78 (1H), 7.89 (1H)。

[0817] 实施例34

[0818] 1-{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-3,3-二甲基丁-2-醇

[0819]



[0820] 在150℃下,将于1.0mL丁-1-醇中的100mg (0.37mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯

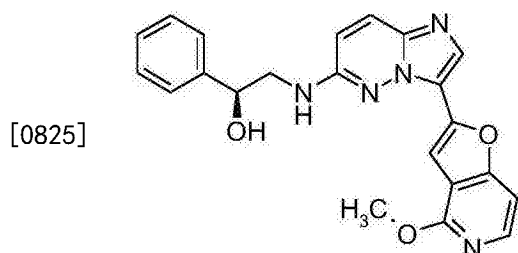
咪唑并[1,2-b]哒嗪和86.9mg (0.74mmol) 1-氨基-3,3-二甲基丁-2-醇搅拌25h。移除溶剂。残留物通过HPLC而纯化以产生7mg (5%)。

[0821] LC-MS (方法2) :  $R_t=1.18\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z=351 [M+H]^+$ 。

[0822]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) ,  $\delta$  [ppm]=0.97 (9H) , 2.96-3.08 (1H) , 3.41-3.51 (1H) , 3.72-3.84 (1H) , 4.75-4.83 (1H) , 6.81-6.88 (1H) , 7.18-7.33 (3H) , 7.50-7.56 (1H) , 7.57-7.63 (2H) , 7.74-7.81 (1H) , 7.86-7.91 (1H) 。

[0823] 实施例35

[0824] (1S)-2-{-[3-(4-甲氧基呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-苯基乙醇



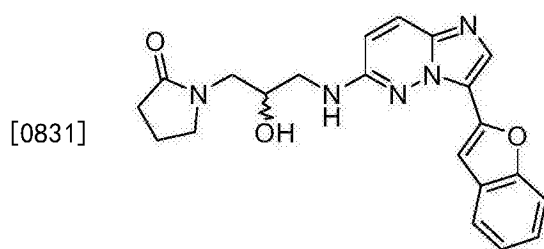
[0826] 在150℃下,将于5.0mL丁-1-醇中的100mg (0.33mmol) 6-氯-3-(4-甲氧基呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪、91.2mg (0.67mmol) (1S)-2-氨基-1-苯基乙醇和0.116mL (0.67mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺搅拌72h。移除溶剂。残留物通过HPLC而纯化以产生29mg (21%)。

[0827] LC-MS (方法2) :  $R_t=0.99\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z=402 [M+H]^+$ 。

[0828]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ,  $\delta$  [ppm]=3.27 (1H, 以及水信号) , 3.65-3.73 (1H) , 3.99-4.04 (3H) , 4.93-5.00 (1H) , 5.55-5.58 (1H) , 6.86-6.90 (1H) , 7.26-7.32 (1H) , 7.33-7.39 (3H) , 7.45-7.55 (4H) , 7.80-7.84 (1H) , 7.90-7.94 (1H) , 8.00-8.04 (1H) 。

[0829] 实施例36

[0830] 1-(3-{-[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-2-羟基丙基)吡咯烷-2-酮



[0832] 在150℃下,将于5.0mL丁-1-醇中的150mg (0.56mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪和264.0mg (1.67mmol) 1-(3-氨基-2-羟基丙基)吡咯烷-2-酮搅拌48h。移除溶剂。残留物通过HPLC而纯化以产生116mg (53%)。

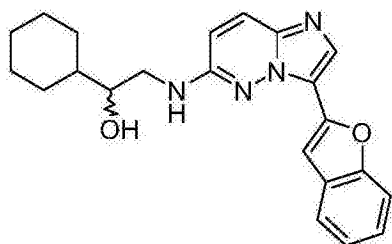
[0833] LC-MS (方法2) :  $R_t=0.84\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z=392 [M+H]^+$ 。

[0834]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) ,  $\delta$  [ppm]=1.81-1.93 (2H) , 2.15-2.24 (2H) , 3.20-3.36 (3H, 以及水信号) , 3.38-3.53 (3H) , 3.99-4.10 (1H) , 5.13-5.19 (1H) , 6.83-6.89 (1H) , 7.21-7.32 (3H) , 7.57 (2H) , 7.70-7.76 (1H) , 7.78 (1H) , 7.90 (1H) 。

[0835] 实施例37

[0836] 2-{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-环己基乙醇

[0837]



[0838] 在150℃下,将于1.0mL丁-1-醇中的100mg (0.37mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪和106.2mg (0.74mmol) 2-氨基-1-环己基乙醇搅拌25h。移除溶剂。残留物通过HPLC而纯化以产生91mg (65%)。

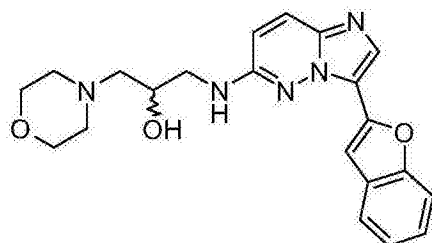
[0839] LC-MS (方法2):  $R_t=1.25\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=377 [M+H]^+$ 。

[0840]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm]=0.99-1.33 (5H), 1.36-1.50 (1H), 1.57-1.79 (4H), 1.82-1.92 (1H), 3.10-3.21 (1H), 3.56-3.68 (2H), 4.67-4.72 (1H), 6.82-6.88 (1H), 7.20-7.33 (3H), 7.53-7.63 (3H), 7.76 (1H), 7.89 (1H)。

[0841] 实施例38

[0842] 1-{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-3-(吗啉-4-基)丙-2-醇

[0843]



[0844] 在150℃下,将于5.0mL丁-1-醇中的150mg (0.56mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪、334.1mg (1.34mmol) 1-氨基-3-(吗啉-4-基)丙-2-醇盐酸盐(1:1)和294.2mg (2.78mmol) 碳酸氢钠搅拌48h。移除溶剂。残留物通过HPLC而纯化以产生53mg (24%)。

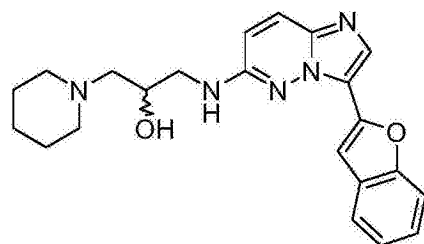
[0845] LC-MS (方法2):  $R_t=0.67\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=394 [M+H]^+$ 。

[0846]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  [ppm]=2.34-2.43 (3H, 以及DMSO信号), 3.23-3.33 (1H, 以及水信号), 3.48-3.64 (5H), 3.94-4.05 (1H), 4.77-4.83 (1H), 6.84-6.90 (1H), 7.19-7.34 (3H), 7.54-7.66 (3H), 7.76-7.82 (1H), 7.88-7.92 (1H)。

[0847] 实施例39

[0848] 1-{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-3-(哌啶-1-基)丙-2-醇

[0849]



[0850] 在150℃下,将于5.0mL丁-1-醇中的150mg (0.56mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基)-6-氯

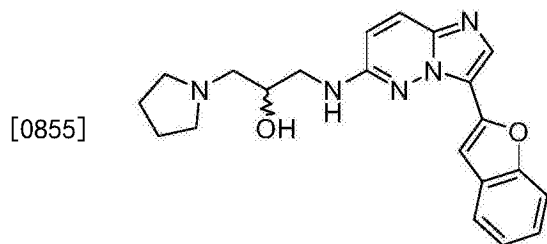
咪唑并[1,2-b]哒嗪和264.0mg (1.67mmol) 1-氨基-3-(哌啶-1-基) 丙-2-醇搅拌48h。移除溶剂。残留物通过HPLC而纯化以产生148mg (67%)。

[0851] LC-MS (方法2) : $R_t=0.70\text{min}$ ; MS (ESIpos) : $m/z=392[M+H]^+$ 。

[0852]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) ,  $\delta$  [ppm]=1.27-1.39 (2H) , 1.46 (4H) , 2.43 (3H, DMSO信号) , 3.19-3.31 (1H) , 3.53-3.64 (1H) , 3.94-4.04 (1H) , 6.87 (1H) , 7.21-7.33 (3H) , 7.53-7.66 (3H) , 7.79 (1H) , 7.90 (1H) 。

[0853] 实施例40

[0854] 1-{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-3-(吡咯烷-1-基) 丙-2-醇



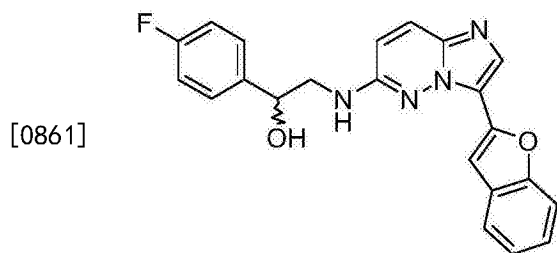
[0856] 在150℃下,将于4.0mL 丁-1-醇中的150mg (0.56mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基) -6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪和240.6mg (1.67mmol) 1-氨基-3-(吡咯烷-1-基) 丙-2-醇搅拌48h。移除溶剂。残留物通过HPLC而纯化以产生87mg (41%)。

[0857] LC-MS (方法2) : $R_t=0.67\text{min}$ ; MS (ESIpos) : $m/z=378[M+H]^+$ 。

[0858]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ,  $\delta$  [ppm]=1.68 (4H) , 2.60-2.70 (5H) , 2.72-2.78 (1H) , 3.24-3.32 (1H) , 3.55-3.63 (1H) , 3.98-4.05 (1H) , 6.86 (1H) , 7.27 (3H) , 7.55 (1H) , 7.57-7.66 (2H) , 7.79 (1H) , 7.90 (1H) 。

[0859] 实施例41

[0860] 2-{[3-(1-苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]氨基}-1-(4-氟苯基) 乙醇



[0862] 在150℃下,将于2.0mL 丁-1-醇中的200mg (0.74mmol) 3-(1-苯并呋喃-2-基) -6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪和230.0mg (1.48mmol) 2-氨基-1-(4-氟苯基) 乙醇于微波反应器中搅拌12h。移除溶剂。残留物通过HPLC而纯化以产生27mg (9%)。

[0863] LC-MS (方法2) : $R_t=1.27\text{min}$ ; MS (ESIpos) : $m/z=389[M+H]^+$ 。

[0864]  $^1\text{H-NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ ) ,  $\delta$  [ppm]=3.43-3.49 (1H) , 3.65-3.71 (1H) , 4.99-5.04 (1H) , 5.66-5.69 (1H) , 6.86-6.90 (1H) , 7.18-7.23 (2H) , 7.29-7.36 (2H) , 7.43-7.47 (1H) , 7.49-7.53 (2H) , 7.57-7.58 (1H) , 7.62-7.66 (2H) , 7.82-7.86 (1H) , 7.93-7.96 (1H) 。

[0865] 参考化合物

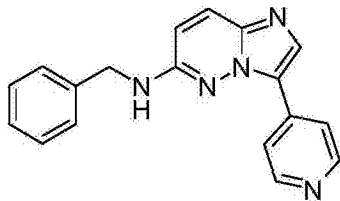
[0866] 实施例R1, 方法G

[0867] N-苄基-3-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺



[0868] (W02007/013673的实施例102)

[0869]



[0870] 在2mL DMF中,将70mg (0.26mmol, 80%纯度) 3-(1-苯并咪唑-2-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡啶、42mg (0.39mmol) 苄胺、4.8mg (0.005mmol) 三(二亚苄基丙酮)二钯、6.5mg (0.01mmol) (Rac)-BINAP以及50mg (0.52mmol) NaOtBu加热至100℃过夜。

[0871] 蒸发溶剂。将残留物置于乙酸乙酯和水的混合物中。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层蒸发,并且所获得的粗制产物通过HPLC纯化以产生31mg (39%) 固体物质形式的题述化合物。

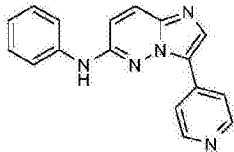
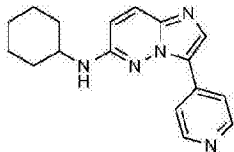
[0872]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz, 氯仿-d),  $\delta$  [ppm] = 4.64 (2H), 4.85-4.95 (1H), 6.59 (1H), 7.30-7.49 (4H), 7.75 (1H), 7.90 (2H), 7.97 (1H), 8.60 (2H)。

[0873] LC-MS (方法1):  $R_t$  = 0.64min; MS (ESIpos):  $m/z$  = 302  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

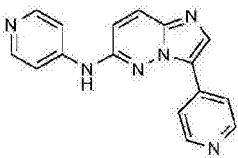
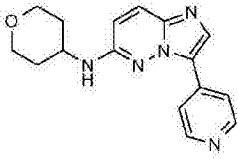
[0874] 与方法G类似地制备表4中列出的参考化合物。

[0875] 表4

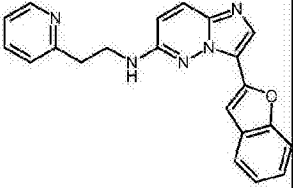
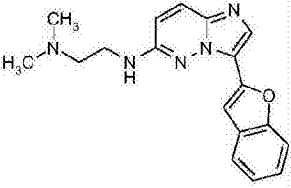
[0876]

| 实施例       | 结构                                                                                                            | 名称                                                            | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                          | LCMS<br>Rt [min]<br>(方法) | LCMS MS<br>(ESIpos)<br>m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> | 收率<br>[%] |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------|-----------|
| <b>R2</b> | <br>WO 2007/013673<br>实施例 47 | <i>N</i> -苯基<br>-3-(吡啶-4-基)咪唑并<br>[1,2- <i>b</i> ]哒嗪<br>-6-胺  | 300 MHz 氯仿<br>-d, δ [ppm] =<br>6.67 (1H), 6.81<br>(1H), 7.13-7.22<br>(1H), 7.37-7.47<br>(2H), 7.51-7.58<br>(2H), 7.86 (1H),<br>8.02-8.08 (3H),<br>8.68 (2H) | 0.65<br>(1)              | 288                                              | 35        |
| <b>R3</b> | <br>WO 2007/013673         | <i>N</i> -环己基<br>-3-(吡啶-4-基)咪唑并<br>[1,2- <i>b</i> ]哒嗪<br>-6-胺 | 300 MHz, 氯仿<br>-d, δ [ppm] =<br>1.18-1.58 (4H),<br>1.64-1.94 (4H),<br>2.13-2.32 (2H),                                                                       | 0.72<br>(1)              | 294                                              | 55        |

[0877]

| 实施例       | 结构                                                                                                              | 名称                                                            | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                         | LCMS<br>Rt [min]<br>(方法) | LCMS MS<br>(ESIpos)<br>m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> | 收率<br>[%] |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------|-----------|
|           | 实施例 44                                                                                                          |                                                               | 3.64-3.93 (1H),<br>4.36 (1H), 6.49<br>(1H), 7.70 (1H),<br>7.99 (1H),<br>8.05-8.13 (2H),<br>8.62-8.71 (2H)                                                                  |                          |                                                  |           |
| <b>R4</b> | <br>WO 2007/013673<br>实施例 106 | <i>N</i> ,3-二(吡啶-4-基)咪唑并[1,2- <i>b</i> ]噻嗪-6-胺                | 300 MHz, 氯仿-d, $\delta$ [ppm] =<br>6.93 (1H), 7.61 (2H), 7.87 (1H),<br>7.96-8.00 (3H),<br>8.39 (2H), 8.67 (2H)                                                             | 0.43<br>(1)              | 289                                              | 41        |
| <b>R5</b> | <br>WO 2007/013673<br>实施例 16 | 3-(吡啶-4-基)- <i>N</i> -(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2- <i>b</i> ]噻嗪-6-胺 | 300 MHz, 氯仿-d, $\delta$ [ppm] =<br>1.55-1.71 (2H),<br>2.21 (2H),<br>3.53-3.69 (2H),<br>3.97-4.14 (3H),<br>4.43 (1H), 6.52 (1H), 7.74 (1H),<br>7.97-8.08 (3H),<br>8.66 (1H) | 0.52<br>(1)              | 296                                              | 48        |

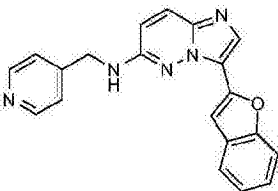
[0878]

| 实施例       | 结构                                                                                                                      | 名称                                                 | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                      | LCMS<br>Rt [min]<br>(方法) | LCMS MS<br>(ESIpos)<br>m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> | 收率<br>[%] |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------|-----------|
| <b>R6</b> |  <p>WO 2007/025540<br/>实施例 5.18</p>    | 3-(1-苯并咪唑-2-基)-N-[2-(吡啶-2-基)乙基]咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-胺    | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ[ppm]= 3.21 (2H), 3.75-3.86 (2H), 6.79 (1H), 7.25-7.35 (3H), 7.37 (1H), 7.43 (1H), 7.60-7.66 (2H), 7.73 (1H), 7.74-7.79 (1H), 7.83 (1H), 7.95 (1H), 8.60-8.64 (1H) | 0.85<br>(2)              | 356                                              | 6         |
| <b>R7</b> |  <p>WO 2007/025540<br/>实施例 5.250</p> | N-[3-(1-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-6-基]-N,N-二甲基乙-1,2-二胺 | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ [ppm]= 2.32 (6H), 2.67 (2H), 3.54 (2H), 6.87 (1H), 7.27 (3H), 7.61-7.65 (2H), 7.67 (1H), 7.83 (1H), 7.94 (1H)                                                     | 0.72<br>(2)              | 322                                              | 28        |

[0879] 与方法B类似地制备表5中给出的参考化合物。表5中报道的保留时间均使用LCMS方法2产生。

[0880] 表5

[0881]

| 实施例       | 结构                                                                                                              | 名称                                            | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                 | LCMS<br>Rt<br>[min] | LCMS<br>MS<br>(ESIpos)<br>m/z<br>[M+H] <sup>+</sup> | 收率<br>[%] |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------|-----------|
| <b>R8</b> | <br>WO 2007/025540<br>实施例 5.85 | 3-(1-苯并呋喃-2-基)-N-(吡啶基)-4-基甲基)咪唑并[1,2-b]嘧啶-6-胺 | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ), δ [ppm]= 4.66 (2H), 6.93 (1H), 7.08 (1H), 7.28 (2H), 7.49-7.53 (2H), 7.56-7.60 (1H), 7.61-7.66 (1H), 7.88-7.93 (2H), 7.96 (1H), 8.53-8.59 (2H) | 0.76                | 342                                                 | 11        |

[0882] 此外,本发明通式(I)的化合物可通过本领域技术人员已知的任何方法而转化为本文所述的任何盐。同样地,本发明的通式(I)的化合物的任何盐可通过本领域技术人员已知的任何方法而转化为游离化合物。

[0883] 本发明化合物的药物组合物

[0884] 本发明还涉及包含一或多种本发明的化合物的药物组合物。可利用这些组合物通过向有此需要的患者给药来实现期望的药理学作用。就本发明而言,患者是需要治疗具体病症或疾病的包括人在内的哺乳动物。因此,本发明包括这样的药物组合物,其包含药学可接受的载体和药学有效量的本发明的化合物或其盐。药学可接受的载体优选是这样的载体,其在与活性成分的有效活性一致的浓度下对患者相对无毒且无害,以致于由所述载体引起的任何副作用不会破坏所述活性成分的有益作用。化合物的药学有效量优选是对正在治疗的具体病症产生结果或者产生影响的量。可使用包括速释、缓释和定时释放制剂在内的任何有效的常规剂量单位形式,将本发明化合物与药学可接受的载体一起以如下方式给药:口服、肠胃外、局部、鼻腔、眼部(ophthalmically)、眼部(optically)、舌下、直肠、阴道给药等。

[0885] 对于口服给药,可将所述化合物配制成固体或液体制剂,例如胶囊剂、丸剂、片剂、含锭剂(troche)、锭剂(lozenge)、熔胶剂(melt)、散剂、溶液剂、混悬剂或乳剂,并且可根据本领域已知的用于制备药物组合物的方法来制备。固体单位剂型可为胶囊剂,其可为普通的硬胶囊或软胶囊型,包含例如表面活性剂、润滑剂和惰性填充剂例如乳糖、蔗糖、磷酸钙和玉米淀粉。

[0886] 在另一实施方案中,可将本发明化合物和常规片剂基质(例如乳糖、蔗糖和玉米淀粉)一起并与如下物质组合压制成片剂:粘合剂例如阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶,用于辅助给药后片剂的分解和溶出的崩解剂例如土豆淀粉、藻酸、玉米淀粉和瓜尔胶、西黄蓍胶、阿拉伯胶,用于提高片剂制粒的流动性并且防止片剂材料与片剂模具和冲头的表面粘附的润滑剂例如滑石、硬脂酸或硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌,染料,着色剂,以及用于改善片剂的感官性质并使它们更容易被患者接受的调味剂例如薄荷油、冬青油或樱桃香精。用于口服液体剂型的适合的赋形剂包括磷酸二钙和稀释剂例如水和醇(例如乙醇、苯甲醇和聚乙烯醇),添加或不添加药学可接受的表面活性剂、助悬剂或乳化剂。可以存在各种其他物质作为包衣或者用于改变剂量单位的物理形式。例如可用虫胶、糖或二者将片剂、丸剂或胶囊剂包衣。

[0887] 可分散的散剂和颗粒剂适合用于制备水性混悬剂。它们提供与分散剂或润湿剂、助悬剂以及一或多种防腐剂混合的活性成分。适合的分散剂或润湿剂和助悬剂的实例为上文提及的那些。还可存在另外的赋形剂例如上文所述的那些甜味剂、调味剂和着色剂。

[0888] 本发明的药物组合物还可为水包油乳剂的形式。油相可为植物油例如液体石蜡、或植物油的混合物。适合的乳化剂可为(1)天然树胶,例如阿拉伯树胶和西黄蓍胶,(2)天然磷脂,例如大豆磷脂和卵磷脂,(3)衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,例如脱水山梨糖醇单油酸酯,(4)所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。所述乳剂还可包含甜味剂和调味剂。

[0889] 可通过将所述活性成分悬浮在植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中或者悬浮在矿物油例如液体石蜡中来配制油性混悬剂。所述油性混悬剂可包含增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。所述混悬剂还可包含一或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯;一或多种着色剂;一或多种调味剂;以及一或多种甜味剂,例如蔗糖或糖精。

[0890] 可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖来配制糖浆剂和酏剂。此类制剂还可包含缓和剂和防腐剂例如尼泊金甲酯和尼泊金丙酯以及调味剂和着色剂。

[0891] 还可将本发明的化合物以所述化合物的注射剂量进行肠胃外给药,即皮下、静脉内、眼内、滑膜内、肌内或腹膜内给药,所述注射剂量优选在含有药物载体的生理学可接受的稀释剂中,所述药物载体可为无菌液体或液体的混合物,所述液体例如水,盐水,葡萄糖水溶液和相关的糖溶液,醇例如乙醇、异丙醇或十六醇,二醇例如丙二醇或聚乙二醇,甘油缩酮例如2,2-二甲基-1,1-二氧戊环-4-甲醇,醚例如聚(乙二醇)400,油,脂肪酸,脂肪酸酯或脂肪酸甘油酯或乙酰化脂肪酸甘油酯,所述稀释剂添加或不添加有药学可接受的表面活性剂例如肥皂或去污剂,助悬剂例如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙甲纤维素或羧甲基纤维素,或乳化剂和其他药学辅料。

[0892] 可用于本发明的肠胃外制剂中的示例性的油是那些源于石油、动物、植物或合成

来源的油,例如花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油、凡士林油和矿物油。适合的脂肪酸包括油酸、硬脂酸、异硬脂酸和肉豆蔻酸。适合的脂肪酸酯是例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。适合的肥皂包括脂肪酸碱金属盐、铵盐和三乙醇胺盐,且适合的去污剂包括阳离子去污剂例如二甲基二烷基卤化铵、烷基卤化吡啶鎓和烷基胺乙酸盐;阴离子去污剂例如烷基磺酸盐、芳基磺酸盐和烯烴磺酸盐、烷基硫酸盐和烷基磺基琥珀酸盐、烯烴硫酸盐和烯烴磺基琥珀酸盐、醚硫酸盐和醚磺基琥珀酸盐以及单酸甘油酯硫酸盐和单酸甘油酯磺基琥珀酸盐;非离子型去污剂例如脂肪胺氧化物、脂肪酸烷醇酰胺以及聚(氧乙烯-氧丙烯)、环氧乙烷共聚物或环氧丙烷共聚物;以及两性去污剂例如烷基- $\beta$ -氨基丙酸盐和2-烷基咪唑啉季铵盐,以及其混合物。

[0893] 本发明的肠胃外组合物通常会在溶液中包含约0.5重量%-约25重量%的所述活性成分。还可有利地使用防腐剂和缓冲剂。为了最小化或消除对注射部位的刺激,此类组合物可包含亲水-亲脂平衡(HLB)优选为约12-约17的非离子表面活性剂。此类制剂中表面活性剂的量优选为约5重量%-约15重量%。所述表面活性剂可为具有以上HLB的单一成分,或者为两种或多种具有期望的HLB的成分的混合物。

[0894] 用于肠胃外制剂的示例性表面活性剂是聚乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯类例如脱水山梨糖醇单油酸酯,以及环氧乙烷与疏水性基质的高分子量加合物,所述疏水性基质由环氧丙烷和丙二醇缩合形成。

[0895] 所述药物组合物可为注射用无菌水性混悬剂的形式。可根据已知的方法使用如下物质配制此类混悬剂:适合的分散剂或润湿剂和助悬剂例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂,其可为天然磷脂例如卵磷脂、氧化烯与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯、环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物例如十七烯氧基鲸蜡醇、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯、或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物例如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。

[0896] 无菌注射制剂还可为在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的注射用无菌溶液剂或混悬剂。可使用的稀释剂和溶剂例如水、林格溶液、等渗氯化钠溶液和等渗葡萄糖溶液。另外,将无菌不挥发油常规性用作溶剂或悬浮介质。就此而言,可使用任何刺激性小的不挥发油,包括合成的单酸甘油酯或甘油二酯。另外,可将脂肪酸例如油酸用于注射剂的制备中。

[0897] 还可将本发明的组合物以用于药物的直肠给药的栓剂的形式给药。可通过将药物与在常温下为固体但是在直肠温度下为液体并且因此可在直肠中熔化而释放所述药物的适合的无刺激性的赋形剂混合来制备这些组合物。此类物质是例如可可脂和聚乙二醇。

[0898] 本发明的方法中使用的另一种制剂利用透皮递送装置(“贴剂”)。此类透皮贴剂可用于提供可控量的本发明化合物的连续或非连续输入。用于递送药剂的透皮贴剂的构造和使用是本领域公知的(参见例如1991年6月11日公告的第5,023,252号美国专利,其援引加入本文)。可将此类贴剂构造成用于连续地、脉冲式或按需递送药剂。

[0899] 用于肠胃外给药的控释制剂包括本领域已知的脂质体微球、聚合物微球和聚合物凝胶制剂。

[0900] 可能需要或必须通过机械递送装置将所述药物组合物递送至患者。用于递送药剂

的机械递送装置的构造和使用是本领域公知的。例如将药物直接给药至脑的直接技术通常涉及将药物递送导管置入患者的脑室系统以绕过血脑屏障。用于将药剂运输至身体的特定解剖学位置的一种此类植入式递送系统记载于1991年4月30日公告的第5,011,472号美国专利。

[0901] 本发明的组合物必须或视需要还可包含通常被称作载体或稀释剂的其他常规的药学可接受的制剂成分。可使用将此类组合物制备成适合的剂型的常规操作。此类成分和操作包括记载于如下参考文献中的那些,所述参考文献均援引加入本文:Powell,M.F.等人,"Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52 (5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999) -Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53 (6), 324-349; 以及 Nema, S. 等人, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51 (4), 166-171。

[0902] 适当时可用于将所述组合物配制成为用于预期的给药途径的常用药物成分包括:

[0903] 酸化剂(实例包括但不限于乙酸、柠檬酸、富马酸、盐酸、硝酸);

[0904] 碱化剂(实例包括但不限于氨水、碳酸铵、二乙醇胺、单乙醇胺、氢氧化钾、硼酸钠、碳酸钠、氢氧化钠、三乙醇胺(triethanolamine)、三乙醇胺(trolamine));

[0905] 吸附剂(实例包括但不限于粉状纤维素和活性炭);

[0906] 气雾剂抛射剂(实例包括但不限于二氧化碳、CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>、F<sub>2</sub>ClC-CClF<sub>2</sub>和CClF<sub>3</sub>);

[0907] 驱空气剂(air displacement agent)(实例包括但不限于氮气和氩气);

[0908] 抗真菌防腐剂(实例包括但不限于苯甲酸、尼泊金丁酯、尼泊金乙酯、尼泊金甲酯、尼泊金丙酯、苯甲酸钠);

[0909] 抗菌防腐剂(实例包括但不限于苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、西吡氯铵、三氯叔丁醇、苯酚、苯乙醇、硝酸苯汞和硫柳汞);

[0910] 抗氧化剂(实例包括但不限于抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、次磷酸、硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸氢钠、焦亚硫酸钠);

[0911] 粘合物质(实例包括但不限于嵌段聚合物、天然和合成橡胶、聚丙烯酸酯、聚氨酯、硅酮、聚硅氧烷以及苯乙烯-丁二烯共聚物);

[0912] 缓冲剂(实例包括但不限于偏磷酸钾、磷酸氢二钾、乙酸钠、无水柠檬酸钠以及柠檬酸钠二水合物);

[0913] 载体(实例包括但不限于阿拉伯胶糖浆、芳香剂糖浆、芳香剂酞剂、樱桃糖浆、可可糖浆、橙皮糖浆、糖浆、玉米油、矿物油、花生油、芝麻油、抑菌的氯化钠注射液和抑菌的注射用水);

[0914] 螯合剂(实例包括但不限于依地酸钠和依地酸);

[0915] 着色剂(实例包括但不限于FD&C Red No. 3、FD&C Red No. 20、FD&C Yellow No. 6、FD&C Blue No. 2、D&C Green No. 5、D&C Orange No. 5、D&C Red No. 8、焦糖以及氧化铁红);

[0916] 澄清剂(实例包括但不限于膨润土);

[0917] 乳化剂(实例包括但不限于阿拉伯胶、聚西托醇、鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、卵磷



脂、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯50单硬脂酸酯)；

[0918] 成胶囊剂(实例包括但不限于明胶和邻苯二甲酸醋酸纤维素)；

[0919] 香料(实例包括但不限于茴香油、肉桂油、可可、薄荷醇、橙油、薄荷油和香草醛)；

[0920] 湿润剂(实例包括但不限于甘油、丙二醇和山梨糖醇)；

[0921] 研磨剂(实例包括但不限于矿物油和甘油)；

[0922] 油(实例包括但不限于花生油(arachis oil)、矿物油、橄榄油、花生油(peanut oil)、芝麻油和植物油)；

[0923] 软膏基质(实例包括但不限于羊毛脂、亲水软膏、聚乙二醇软膏、凡士林油、亲水凡士林油、白色软膏、黄色软膏以及玫瑰水软膏)；

[0924] 渗透增强剂(透皮递送)(实例包括但不限于一元或多元醇类、一价或多价醇类、饱和或不饱和脂肪醇类、饱和或不饱和脂肪酯类、饱和或不饱和二羧酸类、精油类、磷脂酰衍生物、脑磷脂、萜类、酰胺类、醚类、酮类和脲类)；

[0925] 增塑剂(实例包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯和甘油)；

[0926] 溶剂(实例包括但不限于乙醇、玉米油、棉籽油、甘油、异丙醇、矿物油、油酸、花生油、纯化水、注射用水、无菌注射用水和无菌冲洗用水)；

[0927] 硬化剂(实例包括但不限于鲸蜡醇、十六烷基酯蜡、微晶蜡、石蜡、硬脂醇、白蜡和黄蜡)；

[0928] 栓剂基质(实例包括但不限于可可脂和聚乙二醇(混合物))；

[0929] 表面活性剂(实例包括但不限于苯扎氯铵、壬苯醇醚10、辛苯昔醇9、聚山梨酯80、十二烷基硫酸钠和脱水山梨糖醇单棕榈酸酯)；

[0930] 助悬剂(实例包括但不限于琼脂、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、高岭土、甲基纤维素、黄耆胶和硅酸镁铝)；

[0931] 甜味剂(实例包括但不限于阿司帕坦、葡萄糖、甘油、甘露醇、丙二醇、糖精钠、山梨糖醇和蔗糖)；

[0932] 片剂抗粘附剂(实例包括但不限于硬脂酸镁和滑石)；

[0933] 片剂粘合剂(实例包括但不限于阿拉伯胶、藻酸、羧甲基纤维素钠、可压缩糖、乙基纤维素、明胶、液体葡萄糖、甲基纤维素、非交联聚乙烯吡咯烷酮和预胶化淀粉)；

[0934] 片剂和胶囊剂稀释剂(实例包括但不限于磷酸氢钙、高岭土、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、粉状纤维素、沉淀碳酸钙、碳酸钠、磷酸钠、山梨糖醇和淀粉)；

[0935] 片剂包衣剂(实例包括但不限于液体葡萄糖、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素和虫胶)；

[0936] 片剂直接压制赋形剂(实例包括但不限于磷酸氢钙)；

[0937] 片剂崩解剂(实例包括但不限于藻酸、羧甲基纤维素钙、微晶纤维素、泼拉克林钾(polacrillin potassium)、交联聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠、淀粉羟乙酸钠和淀粉)；

[0938] 片剂助流剂(实例包括但不限于胶体二氧化硅、玉米淀粉和滑石)；

[0939] 片剂润滑剂(实例包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、硬脂酸和硬脂酸锌)；

[0940] 片剂/胶囊剂遮光剂(实例包括但不限于二氧化钛)；

[0941] 片剂抛光剂(实例包括但不限于巴西棕榈蜡和白蜡)；

[0942] 增稠剂(实例包括但不限于蜂蜡、鲸蜡醇和石蜡)；

[0943] 张度剂(实例包括但不限于葡萄糖和氯化钠)；

[0944] 增粘剂(实例包括但不限于藻酸、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠和黄蓍胶)；以及

[0945] 润湿剂(实例包括但不限于十七烷基氧基鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxycetanol)、卵磷脂、山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯和聚氧乙烯硬脂酸酯)。

[0946] 本发明的药物组合物可举例如下：

[0947] 无菌静脉内溶液剂：可使用无菌注射用水制备本发明的期望化合物的5mg/mL溶液，可视需要调节pH。用无菌5%葡萄糖将所述溶液稀释至1-2mg/mL用于给药，并且在约60min内以静脉内输注给药。

[0948] 用于静脉内给药的冻干粉：可用(i) 100-1000mg的冻干粉形式的本发明的期望化合物，(ii) 32-327mg/mL柠檬酸钠，和(iii) 300-3000mg葡聚糖40制备无菌制剂。用无菌注射用盐水或5%葡萄糖将该制剂复溶至10-20mg/mL的浓度，然后用盐水或5%葡萄糖进一步稀释至0.2-0.4mg/mL，并且静脉内推注或在15-60分钟内静脉内输注给药。

[0949] 肌肉注射混悬剂：可制备以下溶液剂或混悬剂用于肌肉注射：

[0950] 50mg/mL期望的水不溶性的本发明化合物

[0951] 5mg/mL羧甲基纤维素钠

[0952] 4mg/mL TWEEN80

[0953] 9mg/mL氯化钠

[0954] 9mg/mL苯甲醇

[0955] 硬胶囊剂：通过各自用100mg粉状活性成分、150mg乳糖、50mg纤维素和6mg硬脂酸镁填充标准的两片式硬胶囊来制备大量的单位胶囊剂。

[0956] 软胶囊剂：制备活性成分在可消化的油例如大豆油、棉籽油或橄榄油中的混合物并且通过容积式泵注入熔化的明胶中以形成包含100mg所述活性成分的软胶囊。将胶囊洗涤并干燥。可将所述活性成分溶解于聚乙二醇、甘油和山梨糖醇的混合物中以制备水混溶性药物混合物。

[0957] 片剂：通过常规操作制备大量片剂，使得剂量单位包含100mg活性成分、0.2mg胶体二氧化硅、5mg硬脂酸镁、275mg微晶纤维素、11mg淀粉和98.8mg乳糖。可采用适当的水性和非水性包衣以增加适口性、改善外观和稳定性或延迟吸收。

[0958] 速释片剂/胶囊剂：这些是通过常规方法和新方法制备的固体口服剂型。不需用水而将这些单位口服，用于药物的即刻溶出和递送。将所述活性成分混合在包含诸如糖、明胶、果胶和甜味剂的成分的液体中。通过冷冻干燥和固态萃取技术使这些液体固化成固体片剂或囊片。可将药物化合物与粘弹性和热弹性的糖和聚合物或泡腾组分一起压片以制备在不需要水的条件下速释的多孔基质。

[0959] 组合治疗

[0960] 可将本发明的化合物作为唯一药剂给药或者与一或多种其他药剂组合给药，其中所述组合不会引起不可接受的不良作用。本发明还涉及此类组合。例如，可将本发明的化合物与已知的抗过度增殖性疾病或其他适应症的药剂等以及与它们的混合物和组合进行组

合。其他适应症药剂包括但不限于抗血管生成剂、有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢剂、DNA-嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂或抗激素。

[0961] 术语“(化疗)抗癌剂”包括但不限于:131I-chTNT、阿巴瑞克、阿比特龙、阿柔比星、阿地白介素、阿仑单抗、阿利维A酸、六甲蜜胺、氨鲁米特、氨柔比星、安吡啶、阿那曲唑、Arglabin、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷、巴利昔单抗、BAY80-6946、BAY1000394、BAY86-9766 (RDEA119)、贝洛替康、苯达莫司汀、贝伐珠单抗、贝沙罗汀、比卡鲁胺、比生群、博来霉素、硼替佐米、布舍瑞林、白消安、卡巴他赛(cabazitaxel)、亚叶酸钙、左亚叶酸钙、卡培他滨、卡铂、卡莫氟、卡莫司汀、catumaxomab、塞来昔布、西莫白介素、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、氯地孕酮、氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、氯法拉滨、crisantaspase、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、达依泊汀 $\alpha$ 、达沙替尼(dasatinib)、柔红霉素、地西他滨、地加瑞克、地尼白介素融合2毒素、地诺单抗、地洛瑞林、二溴螺氯铵、多西紫杉醇、去氧氟尿苷、多柔比星、多柔比星+雌酮、eculizumab、依决洛单抗、依利醋铵、eltrombopag、内皮他丁、依诺他滨、表柔比星、环硫雄醇、阿法依伯汀、倍他依泊汀、依他铂、eribulin、埃罗替尼、雌二醇、雌氮芥、依托泊甙、依维莫司、依西美坦、法倔唑、非格司亭、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、福美坦、福莫司汀、氟维司群、硝酸镓、加尼瑞克、吉非替尼、吉西他滨、吉姆单抗、glutoxim、戈舍瑞林、二盐酸组胺、组氨瑞林、羟基脲、I-125种子、伊班膦酸、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、咪喹莫特、英丙舒凡、干扰素 $\alpha$ 、干扰素 $\beta$ 、干扰素 $\gamma$ 、ipilimumab、伊立替康、伊沙匹隆、兰瑞肽、拉帕替尼、来那度胺、来格司亭、香菇多糖、来曲唑、亮丙瑞林、左旋咪唑、利舒脲、洛铂、洛莫司汀、氯尼达明、马索罗酚、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、美雄烷、巯嘌呤、甲氨蝶呤、甲氧沙林、氨基酮戊酸甲酯、甲睾酮、mifamurtide、米替福新、米铂、二溴甘露醇、米托胍脲、二溴卫矛醇、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、奈达铂、奈拉滨、尼洛替尼、尼鲁米特、nimotuzumab、尼莫司汀、硝基丙吡啶、ofatumumab、奥美拉唑、奥普瑞白介素、奥沙利铂、p53基因治疗、紫杉醇、帕利夫明、钋-103种子、帕米磷酸、帕木单抗、pazopanib、培门冬酶、PEG-倍他依泊汀(甲氧基PEG-倍他依泊汀、聚乙二醇化非格司亭、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2b、培美曲塞、喷他佐辛、喷司他丁、培洛霉素、培磷酰胺、溶链菌、吡柔比星、plerixafor、普利霉素、聚葡萄糖、聚磷酸雌二醇、云芝多糖-k、吡吩姆钠、pralatrexate、泼尼氮芥、丙卡巴肼、喹高利特、雷洛昔芬、雷替曲塞、雷莫司汀、丙亚胺、regorafenib、利塞膦酸、利妥昔单抗、romidepsin、romiplostim、沙格司亭、sipuleucel-T、西左非兰、索布佐生、甘氨酸双唑钠(sodium glycididazole)、索拉非尼、链脲菌素、sunitinib、他拉泊芬、他米巴罗汀、他莫昔芬、他索那敏、替西白介素、喃氟啶、喃氟啶+吉美嘧啶+奥替拉西、替莫泊芬、替莫唑胺、替尼泊甙、睾酮、替曲膦、沙立度胺、噻替派、胸腺法新、硫鸟嘌呤、托珠单抗、托泊替坎、托瑞米芬、托西莫单抗、曲贝替定、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、维甲酸、曲洛司坦、曲普瑞林、曲磷胺、色氨酸、乌苯美司、戊柔比星、凡德他尼、伐普肽、vemurafenib、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞滨、vorinostat、伏氯唑、钇-90玻璃微球、净司他丁、净司他丁斯酯、唑来膦酸、佐柔比星。

[0962] 另外的药剂可为afinitor、阿地白介素、阿仑膦酸、 $\alpha$ -干扰素(alfaferone)、阿利维A酸、别嘌醇、注射用别嘌醇钠(aloprim)、盐酸帕洛诺司琼注射剂(aloxi)、六甲蜜胺、氨鲁米特、氨磷汀、氨柔比星、安吡啶、阿那曲唑、多拉司琼片(anzmet)、阿法达贝泊汀注

射剂(aranesp)、arglabin、三氧化二砷、依西美坦片、5-氮杂胞苷、硫唑嘌呤、BAY80-6946、BCG或tice BCG、抑氨肽酶(bestatin)、醋酸倍他米松、倍他米松磷酸酯钠、贝沙罗汀、硫酸博来霉素、溴尿苷、硼替佐米、白消安、降钙素、阿仑单抗(campath)、卡培他滨、卡铂、比卡鲁胺、cefesone、西莫白介素、柔红霉素、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、枸橼酸柔红霉素脂质体(DaunoXome)、地塞米松、地塞米松磷酸钠、戊酸雌二醇、地尼白介素2(denileukin diftitox)、甲基氢化泼尼松、地洛瑞林、右雷佐生、己烯雌酚、氟康唑、多西他赛、去氧氟尿苷、多柔比星、屈大麻酚、DW-166HC、醋酸亮丙瑞林(eligard)、拉布立酶注射剂(elitek)、盐酸表柔比星注射剂(ellence)、阿瑞吡坦胶囊(emend)、表柔比星、阿法依伯汀(epoetin alfa)、阿法依伯汀(epogen)、依他铂、左旋咪唑、雌二醇(estrace)、雌二醇、雌莫司汀磷酸钠、炔雌醇、氨磷汀、依替膦酸、依托泊苷注射剂、依托泊苷、法倔唑、farston、非格司亭、非那雄胺、非格司亭、氟尿苷、氟康唑、氟达拉滨、单磷酸5-氟脱氧尿苷、5-氟尿嘧啶(5-FU)、氟甲睾酮、氟他胺、福美坦、fosteabine、福莫司汀、氟维司群、 $\gamma$ -球蛋白(gammagard)、吉西他滨、吉姆单抗、甲磺酸伊马替尼(gleevec)、卡氮芥糯米纸胶囊剂(gliadel)、戈舍瑞林、盐酸格拉司琼、组氨瑞林、托泊替康(hycamtin)、氢化可的松、红羟基壬基腺嘌呤(eyrthro-hydroxynonyladenine)、羟基脲、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、 $\alpha$ 干扰素、 $\alpha$ 2干扰素、 $\alpha$ -2A干扰素、 $\alpha$ -2B干扰素、 $\alpha$ -n1干扰素、 $\alpha$ -n3干扰素、 $\beta$ 干扰素、 $\gamma$ -1a干扰素、白介素-2、干扰素 $\alpha$ (intron A)、吉非替尼片(iressa)、伊立替康、格拉司琼、拉帕替尼、硫酸香菇多糖、来曲唑、甲酰四氢叶酸、亮丙瑞林、醋酸亮丙瑞林、左旋咪唑、左亚叶酸钙盐(levofolinic acid calcium salt)、左甲状腺素钠(levothroid)、左甲状腺素钠(levoxyl)、洛莫司汀、氯尼达明、屈大麻酚、氮芥、甲钴胺、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、美法仑、酯化雌激素片(menest)、6-巯基嘌呤、美司钠、甲氨喋呤、美特维克、米替福新、米诺环素、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、曲洛司坦(Modrenal)、Myocet、奈达铂、非格司亭(neulasta)、重组人白介素11(neumega)、非格司亭(neupogen)、尼鲁米特、他莫昔芬、NSC-631570、OCT-43、奥曲肽、盐酸昂丹司琼、头孢沙定(orapred)、奥沙利铂、紫杉醇、泼尼松磷酸钠(pediapred)、培门冬酶、派罗欣、喷司他丁、溶链菌(picibanil)、盐酸毛果芸香碱、吡柔比星、普卡霉素、吡吩姆钠、泼尼莫司汀、泼尼松龙、泼尼松、马雌激素、丙卡巴肼、重组人类红细胞生成素 $\alpha$ 、雷替曲塞、RDEA119、重组人干扰素 $\beta$ 1a注射液(rebif)、铈-186羟乙膦酸盐、利妥昔单抗、罗扰素(roferon-A)、罗莫肽、盐酸毛果芸香碱(salagen)、奥曲肽、沙格司亭、司莫司汀、西佐喃、索布佐生、泼尼松龙、磷乙天冬氨酸、干细胞疗法、链佐星、氯化锶89、舒尼替尼、左甲状腺素钠、他莫昔芬、坦洛新、他索纳明、睾内酯、多西他赛注射液(taxotere)、替西白介素、替莫唑胺、替尼泊苷、丙酸睾酮、甲睾酮、硫鸟嘌呤、塞替派、促甲状腺素、替鲁膦酸、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、维甲酸、甲氨喋呤(trexall)、三甲基三聚氰胺、三甲曲沙、醋酸曲普瑞林、扑酸曲普瑞林、UFT、尿苷、戊柔比星、维司力农、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、维鲁利秦、右雷佐生、净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、昂丹司琼、ABI-007、acolibifene、干扰素 $\gamma$ -1b(actimmune)、affinitak、氨基喋呤、阿佐昔芬、asoprisnil、阿他美坦、阿曲生坦、索拉非尼(sorafenib)(BAY43-9006)、Avastin、CCI-779、CDC-501、塞来昔布、西妥昔单抗、克立那托、醋酸环丙孕酮、地西他滨、DN-101、多柔比星-MTC、dSLIM、度他雄胺、edotecarin、依氟鸟氨酸、依沙替康、芬维A胺、二盐酸组胺、组氨瑞林水凝胶植入剂、钦-166DOTMP、伊班膦酸、 $\gamma$ 干扰素、PEG

化干扰素 $\alpha$ -2b (intron-PEG)、伊沙匹隆 (ixabepilone)、匙孔血蓝蛋白 (keyhole limpet hemocyanin)、L-651582、兰瑞肽、拉索昔芬、libra、法尼醇蛋白转移酶抑制剂 (lonafarnib)、米泼昔芬、米诺膦酸 (minodronate)、MS-209、MTP-PE脂质体、MX-6、那法瑞林、奈莫柔比星、新伐司他、诺拉曲赛、oblimersen、onco-TCS、osidem、聚谷氨酸紫杉醇、帕米膦酸二钠、PN-401、QS-21、夸西泮、R-1549、雷洛昔芬、豹蛙酶、13-顺式-视黄酸、沙铂、西奥骨化醇、T-138067、盐酸厄洛替尼片 (tarceva)、taxoprexin、 $\alpha$ -1胸腺素、噻唑呋林、替吡法尼 (tipifarnib)、替拉扎明、TLK-286、托瑞米芬、TransMID-107R、伐司朴达、伐普肽、瓦他拉尼 (vatalanib)、维替泊芬、长春氟宁、Z-100、唑来膦酸或它们的组合。

[0963] 可加入所述组合物中的任选的抗过度增殖药剂包括但不限于第11版默克索引 (1996) (援引加入本文) 中的癌症化疗药物方案中所列的化合物, 例如门冬酰胺酶、博来霉素、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、门冬酰胺酶、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、多柔比星 (阿霉素)、表柔比星、埃博霉素、埃博霉素衍生物、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、六甲蜜胺、羟基脲、异环磷酰胺、伊立替康、甲酰四氢叶酸、洛莫司汀、氮芥、6-巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素C、米托蒽醌、泼尼松龙、泼尼松、丙卡巴肼、雷洛昔芬、链佐星、他莫西芬、硫鸟嘌呤、托泊替康、长春碱、长春新碱以及长春地辛。

[0964] 适合与本发明的组合物一起使用的其他抗过度增殖药剂包括但不限于Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (第9版), Molinoff等人编辑, McGraw-Hill出版, 第1225-1287页 (1996) (援引加入本文) 中公认用于肿瘤疾病治疗的那些化合物, 例如氨鲁米特、L-门冬酰胺酶、硫唑嘌呤、5-氮杂胞苷、克拉屈滨、白消安、己烯雌酚、2', 2'-二氟脱氧胞苷、多西他赛、红羟基壬基腺嘌呤、炔雌醇、5-氟脱氧尿苷、单磷酸5-氟脱氧尿苷、磷酸氟达拉滨、氟甲睾酮、氟他胺、己酸羟孕酮、伊达比星、干扰素、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、美法仑、米托坦、紫杉醇、喷司他丁、N-膦酰基乙酰基-L-天冬氨酸盐 (PALA)、普卡霉素、司莫司汀、替尼泊苷、丙酸睾酮、噻替派、三甲基三聚氰胺、尿苷以及长春瑞滨。

[0965] 适合与本发明的组合物一起使用的其他抗过度增殖药剂包括但不限于其他抗癌药剂例如埃博霉素及其衍生物、伊立替康、雷洛昔芬和托泊替康。

[0966] 还可将本发明的化合物与蛋白质治疗剂组合给药。适用于治疗癌症或其他血管生成病症并且适于和本发明的组合物一起使用的此类蛋白质治疗剂包括但不限于干扰素 (例如 $\alpha$ 、 $\beta$ 或 $\gamma$ 干扰素)、超激动性单克隆抗体、Tuebingen、TRP-1蛋白质疫苗、Colostrinin、抗-FAP抗体、YH-16、吉姆单抗、英夫利昔单抗、西妥昔单抗、曲妥珠单抗、地尼白介素2、利妥昔单抗、 $\alpha$ 1胸腺素、贝伐珠单抗、美卡舍明、美卡舍明林菲培 (mecasermin rinfabate)、奥普瑞白介素、那他珠单抗、rhMBL、MFE-CP1+ZD-2767-P、ABT-828、ErbB2-特异免疫毒素、SGN-35、MT-103、林菲培 (rinfabate)、AS-1402、B43-染料木黄酮、L-19系放射免疫治疗剂、AC-9301、NY-ESO-1疫苗、IMC-1C11、CT-322、rhCC10、r (m) CRP、MORAb-009、阿维库明 (aviscumine)、MDX-1307、Her-2疫苗、APC-8024、NGR-hTNF、rhH1.3、IGN-311、内皮抑素、伏洛昔单抗 (volociximab)、PRO-1762、来沙木单抗 (lexatumumab)、SGN-40、帕妥珠单抗 (pertuzumab)、EMD-273063、L19-IL-2融合蛋白、PRX-321、CNT0-328、MDX-214、替加泊肽 (tigapotide)、CAT-3888、拉贝珠单抗 (labetuzumab)、发射 $\alpha$ 粒子的放射性同位素交联的林妥珠单抗、EM-1421、HyperAcute疫苗、西莫白介素单抗 (tucotuzumab celmoleukin)、加利昔单抗

(galiximab)、HPV-16-E7、Javelin-前列腺癌、Javelin-黑素瘤、NY-ESO-1疫苗、EGF疫苗、CYT-004-MelQbG10、WT1肽、奥戈伏单抗(oregovomab)、ofatumumab、扎鲁木单抗(zalutumumab)、贝辛白介素(cintredekin besudotox)、WX-G250、Albuferon、aflibercept、地诺单抗(denosumab)、疫苗、CTP-37、依芬古单抗(efungumab)或<sup>131</sup>I-chTNT-1/B。用作蛋白质治疗剂的单克隆抗体包括但不限于莫罗单抗-CD3、阿昔单抗、依决洛单抗、达珠单抗、吉妥单抗(gentuzumab)、阿仑珠单抗、替伊莫单抗(ibritumomab)、西妥昔单抗、贝伐珠单抗、依法珠单抗(efalizumab)、阿达木单抗(adalimumab)、奥马珠单抗(omalizumab)、莫罗单抗-CD3、利妥昔单抗、达珠单抗、曲妥珠单抗、帕利珠单抗、巴利昔单抗以及英夫利昔单抗。

[0967] 本发明的化合物还可以与生物治疗剂如抗体(例如Avastin、Rituxan、Erbix、Herceptin)和重组蛋白质组合。

[0968] 本发明的化合物还可以与抗血管发生剂组合,例如与Avastin、Axitinib、DAST、recentin、sorafenib或sunitinib)组合。也可以与蛋白酶体抑制剂、mTOR抑制剂、抗激素或甾体代谢酶抑制剂组合。

[0969] 一般而言,将细胞毒性剂和/或细胞抑制剂与本发明的化合物或组合物组合使用会起到以下作用:

[0970] (1) 与单独给药任一种药剂相比在减少肿瘤生长或者甚至消除肿瘤方面产生更好的功效,

[0971] (2) 允许给药更少量的所给药的化疗药剂,

[0972] (3) 提供化疗剂治疗,其被患者良好地耐受并且具有的有害药理学并发症比在单一药剂化疗和某些其他组合疗法中所观察到的少,

[0973] (4) 允许治疗范围更广的哺乳动物特别是人的不同癌症类型,

[0974] (5) 提供受治疗患者中更高的应答率,

[0975] (6) 与标准的化疗治疗相比提供受治疗患者中更长的存活时间,

[0976] (7) 提供更长的肿瘤进展时间,和/或

[0977] (8) 与其他癌症药剂组合产生拮抗效应的已知情况相比,得到至少与单独使用的药剂一样好的功效和耐受性。

[0978] 使细胞对放射敏感的方法

[0979] 在本发明的一个不同的实施方案中,本发明的化合物可用于使细胞对放射敏感。即,在细胞的放射治疗之前用本发明的化合物治疗细胞使得所述细胞与未用本发明的化合物进行任何治疗时所述细胞的情况相比更容易发生DNA损伤和细胞死亡。在一个方面中,用至少一种本发明的化合物治疗细胞。

[0980] 因此,本发明还提供杀灭细胞的方法,其中将一或多种本发明的化合物与常规放射疗法一起施用于细胞。

[0981] 本发明还提供使细胞更容易发生细胞死亡的方法,其中在治疗所述细胞前用一或多种本发明的化合物治疗所述细胞以引起或诱导细胞死亡。在一个方面中,用一或多种本发明的化合物治疗所述细胞后,用至少一种化合物、至少一种方法或它们的组合治疗所述细胞以引起DNA损伤从而用于抑制正常细胞的功能或杀灭所述细胞。

[0982] 在一个实施方案中,通过用至少一种DNA损伤剂治疗细胞将所述细胞杀灭。即,用

一或多种本发明的化合物治疗细胞使所述细胞对细胞死亡敏感后,用至少一种DNA损伤剂治疗所述细胞以杀灭所述细胞。用于本发明中的DNA损伤剂包括但不限于化疗剂(例如顺铂)、电离辐射(X-射线、紫外线辐射)、致癌剂和致突变剂。

[0983] 在另一实施方案中,通过用至少一种方法治疗细胞以引起或诱导DNA损伤将所述细胞杀灭。此类方法包括但不限于:激活细胞信号转导途径(当所述途径被激活时引起DNA损伤)、抑制细胞信号转导途径(当所述途径被抑制时引起DNA损伤)以及诱导细胞中的生物化学变化(其中所述变化引起DNA损伤)。作为非限制性实例,可抑制细胞中的DNA修复途径,由此阻止DNA损伤的修复并且导致细胞中DNA损伤的异常积累。

[0984] 在本发明的一个方面,在进行辐射或进行引起细胞中DNA损伤的其他诱导之前给药本发明的化合物。在本发明的另一方面,在进行辐射或进行引起细胞的DNA损伤的其他诱导的同时给药本发明的化合物。在本发明的又一方面,在进行辐射或进行引起细胞的DNA损伤的其他诱导开始之后立即给药本发明的化合物。

[0985] 在另一方面,所述细胞在体外。在另一实施方案中,所述细胞在体内。

[0986] 如上文所述,已令人惊讶地发现本发明的化合物有效地抑制MKNK-1并且因此可用于治疗或预防由不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答引起的疾病,或者伴有不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答的疾病,特别地,其中所述不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答是由MKNK-1介导的,例如血液肿瘤、实体瘤和/或它们的转移,如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、包括脑瘤和脑转移在内的头颈部肿瘤、包括非小细胞肺肿瘤 和小细胞肺肿瘤在内的胸部肿瘤、胃肠道肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺肿瘤和其他妇科肿瘤、包括肾肿瘤、膀胱瘤和前列腺瘤在内的泌尿系统肿瘤、皮肤肿瘤和肉瘤、和/或它们的转移。

[0987] 因此,根据另一方面,本发明涉及如本文所述和定义的通式(I)的化合物、其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物、或盐特别是药学可接受的盐、或者它们的混合物,其用于治疗或预防如上文所述的疾病。

[0988] 因此,本发明的另一具体方面是如上文所述的通式(I)的化合物、其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物、或盐特别是药学可接受的盐、或者它们的混合物用于预防或治疗疾病的用途。

[0989] 因此,本发明的另一具体方面是如上文所述的通式(I)的化合物用于制备治疗或预防疾病的药物组合物的用途。

[0990] 前两段中所提及的疾病是由不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答引起的疾病,或者伴有不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答的疾病,特别地,其中所述不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答是由MKNK-1介导的,例如血液肿瘤、实体瘤和/或它们的转移,如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、包括脑瘤和脑转移在内的头颈部肿瘤、包括非小细胞肺肿瘤和小细胞肺肿瘤在内的胸部肿瘤、胃肠道肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺肿瘤和其他妇科肿瘤、包括肾肿瘤、膀胱瘤和前列腺瘤在内的泌尿系统肿瘤、皮肤肿瘤和肉瘤、和/或它们的转移。

[0991] 在本发明的语境中,特别是如本文所使用的在“不适当的免疫应答或不适当的细

胞炎症应答”的语境中,术语“不适当的”应理解为优选表示比正常应答更弱或更强并且与所述疾病的病理相关、引起或导致所述疾病的病理的应答。

[0992] 优选地,所述用途是用于疾病的治疗或预防,其中所述疾病是血液肿瘤、实体瘤和/或它们的转移。

[0993] 治疗过度增殖性病症的方法

[0994] 本发明涉及使用本发明化合物及其组合物治疗哺乳动物的过度增殖性病症的方法。可利用化合物来抑制、阻断、降低、减少(等等)细胞增殖和/或细胞分裂和/或引起凋亡。该方法包括向有此需要的包括人在内的哺乳动物给药一定量的可有效治疗所述病症的本发明化合物、其药学可接受的盐、异构体、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物或酯等。过度增殖性病症包括但不限于银屑病、瘢痕疙瘩和其他影响皮肤的增生、良性前列腺增生(BPH)、实体瘤例如乳腺癌、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头颈癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌以及它们的远端转移。所述病症还包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。

[0995] 乳腺癌的实例包括但不限于浸润性导管癌、浸润性小叶癌、原位导管癌和原位小叶癌。

[0996] 呼吸道癌症的实例包括但不限于小细胞肺癌和非小细胞肺癌以及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。

[0997] 脑癌的实例包括但不限于脑干和下丘脑胶质瘤、小脑和大脑星形细胞瘤、髓母细胞瘤、室管膜瘤以及神经外胚层瘤和松果体瘤。

[0998] 男性生殖器官肿瘤包括但不限于前列腺癌和睾丸癌。女性生殖器官肿瘤包括但不限于子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌和外阴癌以及子宫肉瘤。

[0999] 消化道肿瘤包括但不限于肛门癌、结肠癌、结直肠癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、胰腺癌、直肠癌、小肠癌和唾液腺癌。

[1000] 泌尿道肿瘤包括但不限于膀胱癌、阴茎癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿道癌以及人乳头状肾癌。

[1001] 眼癌包括但不限于眼内黑素瘤和视网膜母细胞瘤。

[1002] 肝癌的实例包括但不限于肝细胞癌(有或无纤维板层变异的肝细胞癌)、胆管上皮癌(肝内胆管癌)和混合性肝细胞胆管上皮癌。

[1003] 皮肤癌包括但不限于鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、恶性黑素瘤、梅克尔细胞皮肤癌以及非黑素瘤皮肤癌。

[1004] 头颈癌包括但不限于喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌、口腔癌以及鳞状上皮细胞。淋巴瘤包括但不限于爱滋病相关淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、霍奇金病以及中枢神经系统淋巴瘤。

[1005] 肉瘤包括但不限于软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤以及横纹肌肉瘤。

[1006] 白血病包括但不限于急性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病以及多毛细胞白血病。

[1007] 这些病症已在人类中得到良好的表征,但是还以相似的病因学存在于其他哺乳动物中,并且可通过给药本发明的药物组合物进行治疗。



[1008] 本文件通篇提及的术语“治疗”的使用是常规的,例如为了抵抗、减轻、减少、缓解、改善诸如肉瘤的疾病或病症的情况等。

[1009] 治疗激酶病症的方法

[1010] 本发明还提供用于治疗与异常的丝裂原胞外激酶活性相关的病症的方法,所述病症包括但不限于中风、心力衰竭、肝大、心脏扩大症、糖尿病、阿尔茨海默氏病、囊性纤维化病、异种移植物排斥的症状、感染性休克或哮喘。

[1011] 有效量的本发明化合物可用于治疗此类病症,包括上文背景技术部分提及的那些疾病(例如癌症)。而且,可用本发明的化合物治疗此类癌症和其他疾病,而与作用机制和/或所述激酶与所述病症的关系无关。

[1012] 短语“异常的激酶活性”或“异常的酪氨酸激酶活性”包括编码所述激酶的基因或其编码的多肽的任何异常表达或活性。此类异常活性的实例包括但不限于所述基因或多肽的过度表达;基因扩增;产生组成型活性的或高活性的激酶活性的突变;基因突变、缺失、置换、添加等。

[1013] 本发明还提供抑制激酶活性特别是丝裂原胞外激酶活性的方法,所述方法包括给药有效量的本发明化合物,包括其盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂合物、前药(例如酯)以及其非对映异构体形式。可在细胞中(例如体外)或在哺乳动物个体特别是需要治疗的人类患者的细胞中抑制激酶活性。

[1014] 治疗血管生成病症的方法

[1015] 本发明还提供治疗与过度 and/或异常的血管生成相关的病症和疾病的方法。

[1016] 血管生成的不适当表达和异常表达对生物体可能是有害的。许多病理状态与无关(extraneous)血管的生长相关。这些包括例如糖尿病性视网膜病、缺血性视网膜静脉阻塞以及早产儿视网膜病[Aiello等人, New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer等人, Lab. Invest. 1995, 72, 638]、年龄相关性黄斑变性[AMD; 参见 Lopez等人 Invest. Ophthalmol. Vis. Vis. 1996, 37, 855]、新生血管性青光眼、银屑病、晶体后纤维增生症、血管纤维瘤、炎症、类风湿性关节炎(RA)、再狭窄、支架内再狭窄、血管移植后再狭窄等。另外,与癌组织和肿瘤组织相关的血液供给增加促进生长,导致快速的肿瘤增大和转移。此外,肿瘤中新血管和淋巴管的生长为癌变细胞(renegeade cells)提供了离开途径,促进转移并且导致癌症扩散。因此,可使用本发明的化合物来治疗和/或预防任何前文提及的血管生成病症,其方式例如抑制和/或减少血管形成;抑制、阻断、降低、减少(等等)内皮细胞增殖或与血管生成相关的其他类型,以及引起此类细胞的细胞死亡或凋亡。

[1017] 剂量和给药

[1018] 基于已知用来评价用于治疗过度增殖性病症和血管生成病症的化合物的标准实验室技术,通过标准毒性试验以及通过用于确定对哺乳动物中上文所述病症的治疗的标准药理学试验,并且通过将这些结果与用于治疗这些病症的已知药物的结果进行比较,可容易地确定用于治疗每一种期望适应症的本发明化合物的有效剂量。在这些病症之一的治疗中所给药的活性成分的量可根据如下考量而发生很大变化:所使用的具体化合物和剂量单位、给药方式、疗程、受治疗患者的年龄和性别以及被治疗病症的性质和程度。

[1019] 待给药的活性成分的总量一般为约0.001mg/kg-约200mg/kg体重/天,并且优选约0.01mg/kg-约20mg/kg体重/天。临床上有用的给药方案会是每日一至三次的给药至每四周

一次的给药。另外,“停药期”(其中在某一段时间内不给予患者药物)对于药理学效力和耐受性之间的整体平衡可能是有利的。单位剂量可包含约0.5mg-约1500mg活性成分,并且可每日一或多次地给药,或者少于每日一次地给药。通过包括静脉内、肌内、皮下和肠胃外注射在内的注射以及使用输注技术给药的平均每日剂量优选可以为0.01-200mg/kg总体重。平均每日直肠剂量方案优选为0.01-200mg/kg总体重。平均每日阴道剂量方案优选为0.01-200mg/kg总体重。平均每日局部剂量方案优选为每日一至四次给药0.1-200mg。透皮浓度优选为维持0.01-200mg/kg的每日剂量所需要的浓度。平均每日吸入剂量方案优选为0.01-100mg/kg总体重。

[1020] 当然每一名患者的具体的起始剂量和维持剂量方案会根据以下因素而变化:临床诊断医生所确定的病症的性质和严重程度、所使用的具体化合物的活性、所述患者的年龄和整体健康状况、给药时间、给药途径、药物的排泄速率、药物组合等。因此,本发明的化合物、其药学可接受的盐、酯或组合物的期望的治疗方式和给药数量可由本领域技术人员利用常规的治疗试验来确定。

[1021] 优选地,所述方法所针对的疾病是血液肿瘤、实体瘤和/或它们的转移。

[1022] 本发明的化合物尤其可用于治疗和防止(即预防)肿瘤生长和转移,特别是接受或未接受所述肿瘤生长的预治疗的所有适应症和阶段的实体瘤的肿瘤生长和转移。

[1023] 具体的药理学性质或药物性质的测定方法是本领域技术人员公知的。

[1024] 本文描述的实施例测定实验用于举例说明本发明并且本发明不限于所提供的实施例。

[1025] 生物测定:

[1026] 在所选的生物测定中将实施例测试一或多次。当测试多于一次时,数据报道为平均值或中位值,其中:

[1027] • 平均值,还称为算术平均值,表示所获得的值的总数除以所测试的次数,以及

[1028] • 中位值表示当以升序或降序排列时数值组的中位数。如果在数据集中的数值的个数为奇数,则中位值为中间的数值。如果在数据集中的数值的个数为偶数,则中位值为两个中间的数值的算术平均值。

[1029] 合成实施例一或多次。当合成多于一次时,来自生物测定的数据表示利用通过测试一或多个合成批次而获得的数据集而计算的平均值或中位值。

[1030] MKNK1激酶测定

[1031] 利用如以下章节所述的MKNK1TR-FRET测定来量化本发明化合物的MKNK1-抑制活性。

[1032] 从Carna Biosciences(产品号02-145)购买谷胱甘肽-S-转移酶(GST,N-端的)和人全长度MKNK1(氨基酸1-424和保藏号BAA19885.1的T344D)的重组融合蛋白并用作酶,所述重组融合蛋白在使用杆状病毒表达系统的昆虫细胞中表达并通过谷胱甘肽琼脂糖亲和色谱来纯化。使用生物素化的肽生物素-Ahx-IKKRKLTRKSLKG(酰胺形式的C-端)作为激酶反应的底物,其可购自例如Biosyntan公司(Berlin-Buch,Germany)。

[1033] 对于测定,将50nL的受试化合物于DMSO中的100倍浓溶液用移液器吸入黑色低容量384孔微滴定板(Greiner Bio-One,Frickenhausen,Germany),添加2 $\mu$ L的MKNK1于含水测定缓冲液[50mM HEPES pH7.5,5mM氯化镁,1.0mM二硫苏糖醇,0.005%(v/v)Nonidet-P40

(Sigma)]中的溶液,并且将混合物在22℃孵育15min以使受试化合物在开始激酶反应之前预结合于该酶。然后,通过添加3 $\mu$ l的三磷酸腺苷(ATP,16.7 $\mu$ M=>于5 $\mu$ l测定体积中的最终浓度为10 $\mu$ M)和底物(0.1 $\mu$ M=>于5 $\mu$ L测试体积中的最终浓度为0.06 $\mu$ M)于测定缓冲液中的溶液来开始激酶反应,并将所得混合物在22℃孵育45min的反应时间。根据酶批次的活性来调节MKNK1的浓度,并适当地选择以使测定处于线性范围,典型的浓度为0.05 $\mu$ g/ml的范围。通过添加5 $\mu$ L的TR-FRET检测试剂(5nM链酶亲和素-XL665[Cisbio Bioassays,Codolet,France]和来自Invitrogen的1nM抗核糖体蛋白S6(pSer236)-抗体[#44921G]以及1nM LANCE EU-W1024标记的ProteinG[Perkin-Elmer,产品号AD0071]于EDTA水溶液(100mM EDTA,0.1%(w/v)的于50mM HEPES中的牛血清白蛋白pH7.5)中的溶液来终止反应。

[1034] 将所得混合物在22℃孵育1h以使在磷酸化的生物素化肽与检测试剂之间形成复合物。随后通过测量从Eu-螯合物到链酶亲和素-XL的共振能转移来评价磷酸化底物的量。因此,利用TR-FRET读数器,例如(BMG Labtechnologies,Offenburg,Germany)或Viewlux(Perkin-Elmer)来测量在350nm激发之后,在620nm和665nm的荧光发射。665nm和622nm的发射之比用作磷酸化底物的量的量度。将数据归一化(无抑制剂的酶反应=0%抑制,具有所有其他测定组分而不含酶=100%抑制)。通常,受试化合物在相同微量滴定板上以11种不同浓度来测试,每一浓度测试两个值,并且使用通过4参数拟合来计算IC<sub>50</sub>值,所述浓度为20 $\mu$ M至0.1nM(20 $\mu$ M、5.9 $\mu$ M、1.7 $\mu$ M、0.51 $\mu$ M、0.15 $\mu$ M、44nM、13nM、3.8nM、1.1nM、0.33nM和0.1nM,在测定前,在100倍的浓DMSO溶液的水平上通过1:3.4系列稀释分别制备该稀释系列)。

[1035] 表6:MKNK1 IC<sub>50</sub>

[1036]

| 实施例 | MKNK1<br>IC <sub>50</sub> [nM] |
|-----|--------------------------------|
| 1   | 3                              |
| 2   | 56                             |
| 3   | 5                              |
| 4   | 15                             |
| 5   | 14                             |
| 6   | 8                              |
| 7   | 7                              |
| 8   | 4                              |
| 9   | 7                              |
| 10  | 36                             |
| 11  | 11                             |
| 12  | 73                             |
| 13  | 6                              |
| 14  | 7                              |
| 15  | 32                             |

| 实施例 | MKNK1<br>IC <sub>50</sub> [nM] |
|-----|--------------------------------|
| 16  | 4                              |
| 17  | 13                             |
| 18  | 1                              |
| 19  | 22                             |
| 20  | 1                              |
| 21  | 60                             |
| 22  | 5                              |
| R1  | 181                            |
| R2  | 64                             |
| R3  | 118                            |
| R4  | 245                            |
| R5  | 192                            |
| R6  | 17                             |
| R7  | 11                             |
| R8  | 23                             |

[1037] MKNK1激酶高ATP测定

[1038] 利用如以下章节所述的基于TR-FRET的MKNK1高ATP测定来量化本发明化合物在其与MKNK1预孵育之后在高ATP下的MKNK1-抑制活性。

[1039] 从Carna Biosciences (产品号02-145) 购买谷胱甘肽-S-转移酶 (GST, N-端的) 和人全长度MKNK1 (氨基酸1-424和保藏号BAA19885.1的T344D) 的重组融合蛋白并用作酶, 所述重组融合蛋白在使用杆状病毒表达系统的昆虫细胞中表达并通过谷胱甘肽琼脂糖亲和色谱来纯化。使用生物素化的肽生物素-Ahx-IKKRKLTTRKSLKG (酰胺形式的C-端) 作为激酶反应的底物, 其可购自例如Biosyntan公司 (Berlin-Buch, Germany)。

[1040] 对于测定, 将50nL的受试化合物于DMSO中的100倍浓溶液用移液器吸入黑色低容量384孔微滴定板 (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), 添加2μL的MKNK1于含水测定缓冲液 [50mM HEPES pH7.5, 5mM氯化镁, 1.0mM二硫苏糖醇, 0.005% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)] 中的溶液, 并且将混合物在22℃孵育15min以使受试化合物在开始激酶反应之前预结合于该酶。然后, 通过添加3μL的三磷酸腺苷 (ATP, 3.3mM=>于5μL测定体积中的最终浓度为2mM) 和底物 (0.1μM=>于5μL测试体积中的最终浓度为0.06μM) 于测定缓冲液中的溶液来开始激酶反应, 并将所得混合物在22℃孵育30min的反应时间。根据酶批次的活性来调节MKNK1的浓度, 并适当地选择以使测定处于线性范围, 典型的浓度为0.003μg/mL的范围。通

过添加5μL的TR-FRET检测试剂 (5nM链酶亲和素-XL665[Cisbio Bioassays,Codolet, France] 和来自Invitrogen的1nM抗核糖体蛋白S6 (pSer236)-抗体[#44921G] 以及1nM LANCE EU-W1024标记的ProteinG[Perkin-Elmer,产品号AD0071]于EDTA水溶液 (100mM EDTA,0.1%(w/v) 的于50mM HEPES中的牛血清白蛋白pH7.5) 中的溶液来终止反应。

[1041] 将所得混合物在22℃孵育1h以使在磷酸化的生物素化肽与检测试剂之间形成复合物。随后通过测量从Eu-螯合物到链酶亲和素-XL的共振能转移来评价磷酸化底物的量。因此,利用TR-FRET读数器,例如Rubystar (BMG Labtechnologies,Offenburg,Germany) 或 Viewlux (Perkin-Elmer) 来测量在350nm激发之后,在620nm和665nm的荧光发射。665nm和622nm 的发射之比用作磷酸化底物的量的量度。将数据归一化(无抑制剂的酶反应=0%抑制,具有所有其他测定组分而不含酶=100%抑制)。通常,受试化合物在相同微量滴定板上以11种不同浓度来测试,每一浓度测试两个值,并且使用通过4参数拟合来计算IC<sub>50</sub>值,所述浓度为20μM至0.1nM(例如,20μM、5.9μM、1.7μM、0.51μM、0.15μM、44nM、13nM、3.8nM、1.1nM、0.33nM和0.1nM,在测定前,通过在100倍的浓DMSO溶液的水平上系列稀释分别制备该稀释系列,准确的浓度可以根据所用的移液器而变化)。

[1042] 表7:MKNK1 IC<sub>50</sub>高ATP测定

[1043]

| 实施例 | MKNK1 高ATP IC <sub>50</sub> [nM] |
|-----|----------------------------------|
| 23  | 27                               |
| 24  | 1                                |
| 25  | 7                                |
| 26  | 2                                |
| 27  | 4                                |
| 28  | 5                                |
| 29  | 6                                |
| 30  | 6                                |
| 31  | 8                                |
| 32  | 18                               |
| 33  | 21                               |
| 34  | 21                               |
| 35  | 25                               |
| 36  | 26                               |
| 37  | 29                               |
| 38  | 32                               |
| 39  | 37                               |
| 40  | 38                               |

[1044]

|    |     |
|----|-----|
| 41 | 41  |
| R1 | 370 |
| R2 | 170 |

|    |     |
|----|-----|
| R3 | 230 |
| R4 | 810 |
| R5 | 480 |
| R6 | 250 |
| R7 | 13  |
| R8 | 34  |

[1045] CDK2/CycE激酶测定

[1046] 利用如以下章节所述的CDK2/CycE TR-FRET测定来量化本发明化合物的CDK2/CycE-抑制活性。

[1047] 从ProQinase GmbH (Freiburg, Germany) 购买GST和人CDK2的重组融合蛋白以及GST和人CycE的重组融合蛋白, 所述重组融合蛋白均在昆虫细胞(Sf9)中表达并由谷胱甘肽-琼脂糖亲和色谱来纯化。使用生物素化的肽生物素-Ttds-YISPLKSPYKISEG (酰胺形式的C-端) 作为激酶反应的底物, 其可购自例如JERINI肽科技公司 (Berlin, Germany)。

[1048] 对于测定, 将50nL的受试化合物于DMSO中的100倍浓溶液用移液器吸入黑色低容量384孔微滴定板 (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), 添加2μl的CDK2/CycE于含水测定缓冲液[50mM Tris/盐酸pH8.0, 10mM氯化镁, 1.0mM二硫苏糖醇, 0.1mM正钒酸钠, 0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)]中的溶液, 并且将混合物在22℃孵育15min以使受试化合物在开始激酶反应之前预结合于该酶。然后, 通过添加3μl的三磷酸腺苷(ATP, 16.7μM=>于5μl测定体积中的最终浓度为10μM) 和底物(1.25μM=>于5μl测试体积中的最终浓度为0.75μM) 于测定缓冲液中的溶液来开始激酶反应, 并将所得混合物在22℃孵育25min的反应时间。根据酶批次的活性来调节CDK2/CycE的浓度, 并适当地选择以使测定处于线性范围, 典型的浓度为130ng/mL的范围。通过添加5μL的TR-FRET检测试剂(0.2μM链酶亲和素-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] 和来自BD Pharmingen的1nM抗RB (pSer807/pSer811)-抗体[#558389]以及1.2nM LANCE EU-W1024标记的抗小鼠IgG抗体[Perkin-Elmer, 产品号AD0077, 作为替代物, 可使用来自Cisbio Bioassays的钽-穴状化合物-标记的抗小鼠IgG抗体]于EDTA水溶液(100mM EDTA, 0.2% (w/v) 的于100mM HEPES/氢氧化钠中的牛血清白蛋白pH7.0) 中的溶液来终止反应。

[1049] 将所得混合物在22℃孵育1h以使在磷酸化的生物素化肽与检测试剂之间形成复合物。随后通过测量从Eu-螯合物到链酶亲和素-XL的共振能转移来评价磷酸化底物的量。因此, 利用TR-FRET读数器, 例如Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) 或Viewlux (Perkin-Elmer) 来测量在350nm激发之后, 在620nm和665nm的荧光发射。665nm和622nm的发射之比用作磷酸化底物的量的量度。将数据归一化(无抑制剂的酶反应=0%抑制, 具有所有其他测定组分而不含酶=100%抑制)。通常, 受试化合物在相同微量滴定板上以11种不同浓度来测试, 每一浓度测试两个值, 并且使用通过4参数拟合来计算IC<sub>50</sub>值, 所述浓度为20μM至0.1nM (20μM、5.9μM、1.7μM、0.51μM、0.15μM、44nM、13nM、3.8nM、1.1nM、0.33nM和0.1nM, 在测定前, 在100倍的浓DMSO溶液的水平上通过1:3.4系列稀释分别制备该稀释系列)。

[1050] PDGFRβ激酶测定

[1051] 利用如以下章节所述的PDGFRβHTRF测定来定量本发明化合物的PDGFRβ抑制活性。

[1052] 作为激酶,使用从Proqinase[Freiburg i.Brsg.,Germany]购买的含人PDGFR $\beta$ 的C-端片段(氨基酸561-1106)的GST-His融合蛋白,其在昆虫细胞[SF9]中表达并由亲和色谱来纯化。使用来自Cis Biointernational (Marcoule,France)的生物素化聚-Glu,Tyr (4:1)共聚物(#61GT0BLA)作为激酶反应的底物。

[1053] 对于测定,将50nL的受试化合物于DMSO中的100倍浓溶液用移液器吸入黑色低容量384孔微滴定板(Greiner Bio-One,Frickenhausen,Germany),添加2 $\mu$ L的PDGFR $\beta$ 于含水测定缓冲液[50mM HEPES/氢氧化钠pH7.5,10mM氯化镁,2.5mM二硫苏糖醇,0.01%(v/v) Triton-X100 (Sigma)]中的溶液,并且将混合物在22℃孵育15min以使受试化合物在开始激酶反应之前预结合于该酶。然后,通过添加3 $\mu$ L的三磷酸腺苷(ATP,16.7 $\mu$ M=>于5 $\mu$ L测定体积中的最终浓度为10 $\mu$ M)和底物(2.27 $\mu$ g/mL=>于5 $\mu$ L测试体积中的最终浓度为1.36 $\mu$ g/mL [约30nM])于测定缓冲液中的溶液来开始激酶反应,并将所得混合物在22℃孵育25min的反应时间。根据酶批次活性来调节测定中的PDGFR $\beta$ 浓度,并且适当选择以使测定在线性范围中,典型的酶浓度为约125pg/ $\mu$ L的范围(在5 $\mu$ L测定体积中的最终浓度)。通过添加5 $\mu$ L的HTRF检测试剂(200nM链酶亲和素-XLent[Cis Biointernational]和1.4nM PT66-Eu-螯合物(来自Perkin Elmer的铈-螯合物标记的抗-磷酸酪氨酸抗体[还可以使用来自Cis Biointernational的PT66-Tb-穴状化合物来替代PT66-Eu-螯合物])于EDTA水溶液(100mM EDTA,0.2%(w/v)于50mM HEPES/氢氧化钠中的牛血清白蛋白pH7.5)中的溶液来终止反应。

[1054] 将反应混合物在22℃孵育1h以使生物素化的磷酸化肽与链酶亲和素-XLent和PT66-Eu-螯合物结合。随后通过测量从PT66-Eu-螯合物到链酶亲和素-XLent的共振能转移来评价磷酸化底物的量。因此,利用HTRF读数器,例如Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg,Germany)或Viewlux (Perkin-Elmer)来测量在350nm激发之后,在620nm和665nm的荧光发射。665nm和622nm的发射之比用作磷酸化底物的量的量度。将数据归一化(无抑制剂的酶反应=0%抑制,具有所有其他测定组分而不含酶=100%抑制)。通常,受试化合物在相同微滴定板上以10种不同浓度来测试,每一浓度测试两个值,并且使用通过4参数拟合来计算IC<sub>50</sub>值,所述浓度为20 $\mu$ M至0.1nM(20 $\mu$ M、6.7 $\mu$ M、2.2 $\mu$ M、0.74 $\mu$ M、0.25 $\mu$ M、82nM、27nM、9.2nM、3.1nM和1nM,在测定前,在100倍的浓储备溶液的水平上通过1:3系列稀释分别制备该稀释系列)。

[1055] Fyn激酶测定

[1056] 将人T-Fyn的C-端带有His6-标签的人重组激酶域用作激酶,其在杆状病毒感染的昆虫细胞(购自Invitrogen,P3042)中表达。使用生物素化的肽生物素-KVEKIGEGTYGVV(酰胺形式的C-端)作为激酶反应的底物,其可购自例如Biosynthan GmbH公司(Berlin-Buch, Germany)。

[1057] 对于测定,将50nL的受试化合物于DMSO中的100倍浓溶液用移液器吸入黑色低容量384孔微滴定板(Greiner Bio-One,Frickenhausen,Germany),添加2 $\mu$ L的T-Fyn于含水测定缓冲液[25mM Tris/盐酸pH7.2,25mM氯化镁,2mM二硫苏糖醇,0.1%(w/v)牛血清白蛋白,0.03%(v/v)Nonidet-P40 (Sigma)]中的溶液,并且将混合物在22℃孵育15min以使受试化合物在开始激酶反应之前预结合于该酶。然后,通过添加3 $\mu$ L的三磷酸腺苷(ATP,16.7 $\mu$ M=>于5 $\mu$ L测定体积中的最终浓度为10 $\mu$ M)和底物(2 $\mu$ M=>于5 $\mu$ L测试体积中的最终浓度为1.2 $\mu$ M)于测定缓冲液中的溶液来开始激酶反应,并将所得混合物在22℃孵育60min的反应时间。根据

酶批次的活性来调节Fyn的浓度,并适当地选择以使测定处于线性范围,典型的浓度为0.13nM。通过添加5 $\mu$ L的HTRF检测试剂(0.2 $\mu$ M链酶亲和素-XL[Cisbio Bioassays,Codolet, France]和0.66nM PT66-Eu-螯合物(来自Perkin Elmer的铈-螯合物标记的抗-磷酸酪氨酸抗体[还可以使用来自Cisbio Bioassays的PT66-Tb-穴状化合物来替代PT66-Eu-螯合物])于EDTA水溶液(125mM EDTA,0.2%(w/v)于50mM HEPES/氢氧化钠中的牛血清白蛋白pH7.0)中的溶液来终止反应。

[1058] 将反应混合物在22 $^{\circ}$ C孵育1h以使生物素化磷酸化肽与链酶亲和素-XL和PT66-Eu-螯合物结合。随后通过测量从PT66-Eu-螯合物到链酶亲和素-XL的共振能转移来评价磷酸化底物的量。因此,利用HTRF读数器,例如Rubystar (BMG Labtechnologies,Offenburg, Germany)或Viewlux (Perkin-Elmer)来测量在350nm激发之后,在620nm和665nm的荧光发射。665nm和622nm的发射之比用作磷酸化底物的量的量度。将数据归一化(无抑制剂的酶反应=0%抑制,具有所有其他测定组分而不含酶=100%抑制)。通常,受试化合物在相同微滴定板上以10种不同浓度来测试,每一浓度测试两个值,并且使用通过4参数拟合来计算IC<sub>50</sub>值,所述浓度为20 $\mu$ M至0.1nM(20 $\mu$ M、6.7 $\mu$ M、2.2 $\mu$ M、0.74 $\mu$ M、0.25 $\mu$ M、82nM、27nM、9.2nM、3.1nM和1nM,在测定前,在100倍的浓储备溶液的水平上通过1:3系列稀释分别制备该稀释系列)。

[1059] Flt4激酶测定

[1060] 利用如以下章节所述的Flt4TR-FRET测定来定量本发明化合物的Flt4抑制活性。

[1061] 作为激酶,使用从Prokinase[Freiburg i.Brsg.,Germany]购买的含人Flt4的C-端片段(氨基酸799-1298)的GST-His融合蛋白,其在昆虫细胞[SF9]中表达并由亲合色谱来纯化。使用生物素化的肽生物素-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK(酰胺形式的C-端,购自Biosyntan, Berlin-Buch,Germany)作为激酶反应的底物。

[1062] 对于测定,将50nL的受试化合物于DMSO中的100倍浓溶液用移液器吸入黑色低容量384孔微滴定板(Greiner Bio-One,Frickenhausen,Germany),添加2 $\mu$ L的Flt4于含水测定缓冲液[25mM HEPES pH7.5,10mM氯化镁,2mM二硫苏糖醇,0.01%(v/v) Triton-X100 (Sigma),0.5mM EGTA以及5mM $\beta$ -磷酸甘油]中的溶液,并且将混合物在22 $^{\circ}$ C孵育15min以使受试化合物在开始激酶反应之前预结合于该酶。然后,通过添加3 $\mu$ L的三磷酸腺苷(ATP,16.7 $\mu$ M=>于5 $\mu$ L测定体积中的最终浓度为10 $\mu$ M)和底物(1.67 $\mu$ M=>于5 $\mu$ L测试体积中的最终浓度为1 $\mu$ M)于测定缓冲液中的溶液来开始激酶反应,并将所得混合物在22 $^{\circ}$ C孵育45min的反应时间。根据酶批次的活性来调节测定中的Flt4浓度,并且适当选择以使测定在线性范围中,典型的酶浓度为约120pg/ $\mu$ L的范围(在5 $\mu$ L测定体积中的最终浓度)。通过添加5 $\mu$ L的HTRF检测试剂(200nM链酶亲和素-XL665[CisBiointernational]和1nM PT66-Tb-穴状化合物(来自Cisbio Bioassays(Codolet,France)的铈-穴状化合物标记的抗-磷酸酪氨酸抗体))于EDTA水溶液(50mM EDTA,0.2%(w/v)于50mM HEPES中的牛血清白蛋白pH7.5)中的溶液来终止反应。

[1063] 将反应混合物在22 $^{\circ}$ C孵育1h以使生物素化的磷酸化肽与链酶亲和素-XL665和PT66-Tb-穴状化合物结合。随后通过测量从PT66-Tb-穴状化合物到链酶亲和素-XL665的共振能转移来评价磷酸化底物的量。因此,利用HTRF读数器,例如Rubystar (BMG Labtechnologies,Offenburg,Germany)或Viewlux (Perkin-Elmer)来测量在350nm激发之后,在620nm和665nm的荧光发射。665nm和622nm的发射之比用作磷酸化底物的量的量度。



将数据归一化(无抑制剂的酶反应=0%抑制,具有所有其他测定组分而不含酶=100%抑制)。通常,受试化合物在相同微滴定板上以10种不同浓度来测试,每一浓度测试两个值,并且使用通过4参数拟合来计算IC<sub>50</sub>值,所述浓度为20μM至0.1nM(20μM、6.7μM、2.2μM、0.74μM、0.25μM、82nM、27nM、9.2nM、3.1nM和1nM,在测定前,在100倍的浓储备溶液的水平上通过1:3系列稀释分别制备该稀释系列)。

[1064] TrkA激酶测定

[1065] 利用如以下章节所述的TrkA HTRF测定来定量本发明化合物的TrkA抑制活性。

[1066] 作为激酶,使用从Prokinase[Freiburg i.Brsg.,Germany]购买的含人TrkA的C-端片段(氨基酸443-796)的GST-His融合蛋白,其在昆虫细胞[SF9]中表达并由亲和色谱来纯化。使用来自Cis Biointernational (Marcoule,France)的生物素化聚-Glu,Tyr(4:1)共聚物(#61GT0BLA)作为激酶反应的底物。

[1067] 对于测定,将50nL的受试化合物于DMSO中的100倍浓溶液用移液器吸入黑色低容量384孔微滴定板(Greiner Bio-One,Frickenhausen,Germany),添加2μL的TrkA于含水测定缓冲液[8mM MOPS/盐酸pH7.0,10mM氯化镁,1mM二硫苏糖醇,0.01%(v/v)NP-40(Sigma),0.2mMEDTA]中的溶液,并且将混合物在22℃孵育15min以使受试化合物在开始激酶反应之前预结合于该酶。然后,通过添加3μL的三磷酸腺苷(ATP,16.7μM=>于5μL测定体积中的最终浓度为10μM)和底物(2.27μg/mL=>于5μL测试体积中的最终浓度为1.36μg/ml[约30nM])于测定缓冲液中的溶液来开始激酶反应,并将所得混合物在22℃孵育60min的反应时间。根据酶批次的活性来调节测定中的TrkA浓度,并且适当选择以使测定在线性范围中,典型的酶浓度为约20pg/μL的范围(在5μL测定体积中的最终浓度)。通过添加5μL的HTRF检测试剂(30nM链酶亲和素-XL665[Cis Biointernational]和1.4nM PT66-Eu-螯合物(来自Perkin Elmer的铈-螯合物标记的抗-磷酸酪氨酸抗体[还可以使用来自Cis Biointernational的PT66-Tb-穴状化合物来替代PT66-Eu-螯合物])于EDTA水溶液(100mM EDTA,0.2%(w/v)于50mM HEPES/氢氧化钠中的牛血清白蛋白pH7.5)中的溶液来终止反应。

[1068] 将反应混合物在22℃孵育1h以使生物素化的磷酸化肽与链酶亲和素-XL665和PT66-Eu-螯合物结合。随后通过测量从PT66-Eu-螯合物到链酶亲和素-XL665的共振能转移来评价磷酸化底物的量。因此,利用HTRF读数器,例如Rubystar(BMG Labtechnologies,Offenburg,Germany)或Viewlux(Perkin-Elmer)来测量在350nm激发之后,在620nm和665nm的荧光发射。665nm和622nm的发射之比用作磷酸化底物的量的量度。将数据归一化(无抑制剂的酶反应=0%抑制,具有所有其他测定组分而不含酶=100%抑制)。通常,受试化合物在相同微滴定板上以10种不同浓度来测试,每一浓度测试两个值,并且使用通过4参数拟合来计算IC<sub>50</sub>值,所述浓度为20μM至0.1nM(20μM、6.7μM、2.2μM、0.74μM、0.25μM、82nM、27nM、9.2nM、3.1nM和1nM,在测定前,在100倍的浓储备溶液的水平上通过1:3系列稀释分别制备该稀释系列)。

[1069] AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209磷酸化测定

[1070] AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209磷酸化测定用于测量内源性eIF4E于细胞溶解产物中的磷酸化。AlphaScreen SureFire技术允许测定细胞溶解产物中的磷酸化蛋白。在该测定中,由AlphaScreen供体和受体微珠来捕获仅在分析物(p-eIF4E Ser209)存在下形成的夹心抗体复合物,使它们靠得很近。供体微珠的激发引起单峰氧原子的释放,其触

发受体微珠中的能量转移级联,产生520-620nm的光发射。

[1071] 在A549细胞中用20%FCS刺激的Surefire EIF4e Alphascreen

[1072] 对于测定,使用均来自Perkin Elmer的AlphaScreen SureFire p-eIF4E Ser20910K分析试剂盒和AlphaScreen ProteinA试剂盒(用于10K测定点)。

[1073] 在第一天,在96孔板中以每孔100 $\mu$ L接种于生长培养基(具有稳定谷氨酰胺的DMEM/Hams' F12, 10%FCS)中的50.000A549细胞,并在37 $^{\circ}$ C孵育。在细胞附着之后,将培养基变为饥饿培养基(DMEM, 0.1%FCS, 没有葡萄糖,具有谷氨酰胺,补充有5g/L麦芽糖)。在第二天,受试化合物在 50 $\mu$ L饥饿培养基中连续稀释,并且最终DMSO浓度为1%,并且添加至在测试板中的A549细胞,最终浓度范围根据受试化合物的浓度而为10 $\mu$ M高至10nM低。将处理的细胞在37 $^{\circ}$ C孵育2h。将37 $\mu$ L FCS添加至孔(=最终FCS浓度20%),持续20min。然后移除培养基,并且通过添加50 $\mu$ L细胞溶解缓冲液来溶解细胞。然后,在板振荡仪上摇动板10min。在10min细胞溶解时间之后,将4 $\mu$ L的溶解产物转移至384孔板(Proxiplate, 来自Perkin Elmer),并且添加5 $\mu$ L含AlphaScreen受体微珠的反应缓冲液加激活缓冲液混合物。用TopSeal-A胶膜密封板,在室温下,在板振荡仪上轻柔摇动2h。此后,在柔光下添加2 $\mu$ L具有AlphaScreen供体微珠的稀释缓冲液,并且再次用TopSeal-A胶膜密封板,并用箔覆盖。进行孵育以在室温下轻柔摇动。然后,在具有AlphaScreen程序的EnVision读数器(Perkin Elmer)中测量板。重复三次测量每一数据点(化合物稀释)。

[1074] 通过4-参数拟合来测定IC<sub>50</sub>值。

[1075] 可使用适合的试剂类似地进行其他MKNK-1激酶的测定对于本领域技术人员是显而易见的。

[1076] 因此,本发明的化合物有效抑制一或多种MKNK-1激酶并因此适于治疗或预防由不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答引起的疾病,特别地,其中所述不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答是由MKNK-1介导的,更特别地,其中所述由不受控制的细胞生长、增殖和/或存活、不适当的细胞免疫应答或不适当的细胞炎症应答引起的疾病为血液肿瘤、实体瘤和/或它们的转移,例如白血病和骨髓增生异常综合征、恶性淋巴瘤、包括脑瘤和脑转移在内的头颈部肿瘤、包括非小细胞肺肿瘤和小细胞肺肿瘤在内的胸部肿瘤、胃肠道肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺肿瘤和其他妇科肿瘤、包括肾肿瘤、膀胱瘤和前列腺瘤在内的泌尿系统肿瘤、皮肤肿瘤和肉瘤、和/或它们的转移。