



(10) 授权公告号 CN 116113629 B

(45) 授权公告日 2024.12.31

(21) 申请号 202180058556.4

(22) 申请日 2021.06.09

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 116113629 A

(43) 申请公布日 2023.05.12

(30) 优先权数据
2008749.0 2020.06.09 GB(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2023.01.29(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2021/051428 2021.06.09(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/250399 EN 2021.12.16(73) 专利权人 IP2IPO创新有限公司
地址 英国伦敦

(72) 发明人 G·惠特洛克 M·富特

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322
专利代理师 龙淳 邹亮(51) Int.Cl.
C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)(56) 对比文件
CN 109790122 A, 2019.05.21
WO 2019148136 A1, 2019.08.01

审查员 李虎强

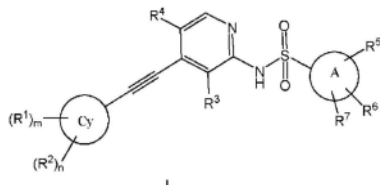
权利要求书1页 说明书85页

(54) 发明名称

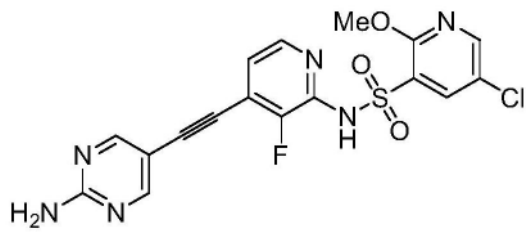
用作GCN2抑制剂的4-乙炔基吡啶衍生物

(57) 摘要

本发明提供了式I的化合物,其中取代基如说明书中进一步详述。该化合物是GCN2的有效抑制剂,并且它们具有优异的药代动力学特性。该化合物可用于治疗或预防多种病状,特别是癌症。本发明还提供了包含本发明的化合物的药物组合物以及化合物和组合物的用途。



1. 一种下式的化合物,或其药学上可接受的盐:



2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是N-{4-[2-(2-氨基咪唑-5-基)乙炔基]-3-氟吡啶-2-基}-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺。

3. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1或2所述的化合物和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

4. 根据权利要求3所述的药物组合物,其中所述组合物还包含至少一种其他治疗剂。

5. 根据权利要求4所述的药物组合物,其中所述其他治疗剂是L-天冬酰胺酶或蛋白酶体抑制剂。

6. 根据权利要求1或2所述的化合物或根据权利要求3至5中任一项所述的组合物在制备GCN2抑制剂药物中的用途。

7. 根据权利要求6所述的用途,其中所述药物用于治疗或预防选自实体癌和血液学癌症的疾病或病症。

用作GCN2抑制剂的4-乙炔基吡啶衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及式(I)的化合物及其药物组合物,以及它们作为药物的用途。本发明的化合物是一般性调控阻遏蛋白激酶2(GCN2)的抑制剂,因此可用于治疗或预防多种病状,特别是用于治疗诸如癌症的疾病。

背景技术

[0002] 由EIF2AK4编码的一般性调控阻遏蛋白激酶2(GCN2)是细胞适应氨基酸不足的关键调节物(Castilho,B.A.等人,(2014)Biochim Biophys Acta 1843,1948-1968)。当不带电的tRNA由于低氨基酸水平而积聚时,GCN2被活化(Romano,P.R.等人,(1998)AutMol Cell Biol 18,2282-2297;以及Wek,S.A.等人,(1995)Mol Cell Biol 15,4497-4506)。活化的GCN2将其唯一已知的靶标即翻译起始因子eIF2 α 磷酸化,导致整体蛋白质合成的减弱。GCN2还调控Sestrin2介导的mTORC1的阻遏并诱导自噬(Talloczy,Z.等人,(2002)Proc Natl Acad Sci U S A 99,190-195;Wengrod,J.等人,(2015)Sci Signal 8,ra27;B'Chir,W.等人,(2013)Nucleic Acids Res 41,7683-7699;Ye,J.等人,(2015)Genes Dev 29,2331-2336;以及Ravindran,R.等人,(2016)Nature 531,523-527)。总之,这些GCN2效应促进细胞从氨基酸不足中恢复。

[0003] 在实体瘤中,GCN2信号传导对于营养缺乏条件下的癌细胞存活很关键(Wang,Y.等人,(2013)Neoplasia 15,989-997;Ye,J.等人,(2010)EMBO J 29,2082-2096;以及Parzych,K.等人,(2019)Oncogene 38,3216-3231)。通过调整蛋白质合成以确保翻译速率与癌细胞的生物能力和存活率相容,GCN2还被证明在MYC驱动的肿瘤进展中具有关键作用(Tameire,F.等人,(2019)Nat Cell Biol 21,889-899;以及Schmidt,S.等人,(2019)Nat Cell Biol 21,1413-1424)。此外,一些肿瘤可能依赖于髓样GCN2信号以保护免受抗癌免疫攻击(Halaby,M.J.等人,(2019).Sci Immunol 4(42),eaax8189)。GCN2耗竭会增强天冬酰胺酶治疗的抗肿瘤作用(Ye,J.等人,(2010)EMBO J 29,2082-2096;以及Bunpo,P.等人,(2009)J Biol Chem 284,32742-32749)。重要的是,缺乏GCN2的小鼠不显示肉眼病理学,除非它们接受缺乏必需氨基酸的饮食(Anthony,T.G.等人,(2004)J Biol Chem 279,36553-36561;以及Zhang,P.等人,(2002)Mol Cell Biol 22,6681-6688)。总之,这些数据表明GCN2抑制可能是多种癌症的有效癌症疗法。

[0004] 还已证明,蛋白酶体抑制剂触发细胞内氨基酸不足,并且这种作用可能是蛋白酶体抑制剂治疗后多发性骨髓瘤细胞死亡的主要原因(Parzych,K.等人,(2015)Cell death & disease 6,e2031;Suraweera,A.等人,(2012)Mol Cell 48,242-253;以及Vabulas,R.M.和Hartl,F.U.,(2005)Science 310,1960-1963)。因此预测GCN2抑制在与蛋白酶体抑制剂组合治疗多发性骨髓瘤方面特别有效。

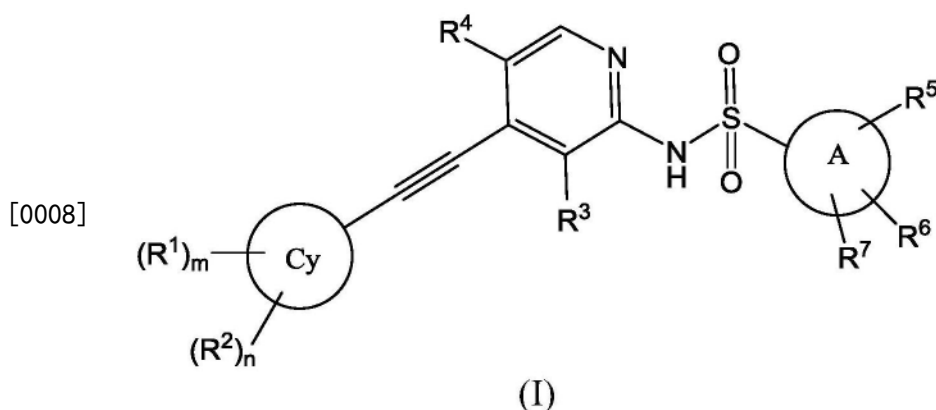
[0005] 已知的GCN2抑制剂非常少。WO 2018/030466(Takeda Pharmaceutical Company Limited)公开了一系列具有炔基-苯基核的GCN2抑制剂化合物。其他GCN2抑制剂化合物在Fujimoto,J.等人,(2019)ACS Med.Chem.Lett 10(1),1498-1503以及美国公布专利申请US

2019/0233411和US 2019/0233425中有所公开。

[0006] 本领域需要另外的GCN2抑制剂化合物,特别是具有高效能的GCN2抑制剂化合物,以及具有良好的药代动力学特性(诸如良好的溶解度)并因此可用作治疗例如癌症的药物的GCN2抑制剂化合物。

发明内容

[0007] 本发明提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的酯、酰胺、氨基甲酸酯或盐,包括此类酯、酰胺或氨基甲酸酯的药学上可接受的盐:



[0009] 其中

[0010] Cy为含有至少1个N杂原子和任选地1、2或3个选自N、S和O的其他杂原子的5、6、7、8、9或10元单环或双环杂芳基基团;

[0011] m为0或1;

[0012] n为0、1或2;

[0013] 当存在时, R^1 选自: $-NH_2$; $-NR^A$ (C_{1-6} 烷基); $-NR^A$ (被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基); $-NR^A$ (任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $C(=O)C_{1-6}$ 烷基); $-NR^A$ (C_{0-3} 亚烷基- C_{3-6} 环烷基, 其中所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代); $-NR^A$ (C_{0-3} 亚烷基- C_{3-6} 杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代); $-NR^A$ (任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $C(=O)C_{3-6}$ 环烷基); 以及 $-NR^A$ (含有至少1个N杂原子和任选地1或2个选自N、S和O的其他杂原子的5或6元杂芳基基团, 其中所述5或6元杂芳基基团任选地被1或2个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-3} 烷基; 卤素; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-O-C_{1-3}$ 烷基; OH; NH_2 ; $NH(C_{1-6}烷基)$; $N(C_{1-6}烷基)_2$; 氰基; 任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{3-4} 环烷基)。

[0014] 当存在时, R^A 选自: 氢; 任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C_{1-6}$ 烷基; $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基, 其中所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代; $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-6} 杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代; 任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C(O)C_{3-6}$ 环烷基; 任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基; 任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C(O)C_{3-6}$ 环烷基; 以及含有至少1个N杂原子和任选地1或2个选自N、S和O的其他杂原子的5或6元杂芳基基团, 其中所述5或6元杂芳基基团任选地被1或2个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-3} 烷基; 卤素; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-O-C_{1-3}$ 烷基; OH; NH_2 ; $NH(C_{1-6} \text{烷基})$; $N(C_{1-6} \text{烷基})_2$; 氰基; 任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{3-4} 环烷基;

[0015] 当存在时, 每个 R^2 独立地选自氧代基、任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 卤素; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基; OH; $=O$; NH_2 ; $NH(C_{1-6} \text{烷基})$; $N(C_{1-6} \text{烷基})_2$; 氰基; 以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{3-6} 环烷基;

[0016] R^3 为卤素;

[0017] R^4 选自氢和卤素;

[0018] A选自苯基; 萘基; 以及含有1个N杂原子和任选地1或2个选自N、S和O的其他杂原子的5、6、7、8、9、10或11元杂芳基基团;

[0019] R^5 选自氢; 卤素; OH; 氰基; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基; NH_2 ; $NH(C_{1-6} \text{烷基})$; 以及 $N(C_{1-6} \text{烷基})_2$; 并且

[0020] R^6 选自氢; 卤素; OH; 氰基; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基; NH_2 ; $NH(C_{1-6} \text{烷基})$; $N(C_{1-6} \text{烷基})_2$; 任选取代的苯基; 任选取代的萘基; 含有1个N杂原子和任选地1或2个独立地选自N、S和O (优选地N和S) 的其他杂原子的任选取代的5、6、7、8、9、10或11元杂芳基基团; 含有1个N杂原子和任选地1或2个独立地选自N、S和O (优选地N和S) 的其他杂原子的任选取代的5、6、7、8、9、10或11元非芳族杂环基团; 以及任选取代的 C_{3-10} 环烷基; 其中所述苯基、萘基、5、6、7、8、9、10或11元杂芳基基团、5、6、7、8、9、10或11元非芳族杂环基团和 C_{3-11} 环烷基任选

地被1、2或3个独立地选自以下的基团取代：卤素；OH；任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-3} 烷基；任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基；并且

[0021] R^7 选自氢；卤素；OH；氰基；任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基；以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基； NH_2 ； $NH(C_{1-6}$ 烷基)；以及 $N(C_{1-6}$ 烷基)₂。

[0022] 本发明还提供了一种药物组合物，该药物组合物包含式(I)的化合物和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0023] 本发明还提供了一种包含式(I)的化合物的药物组合物，其中所述组合物还包含至少一种其他治疗剂。

[0024] 本发明还提供了根据式(I)的化合物或包含式(I)的化合物的药物组合物，其用作药物。

[0025] 本发明还提供了根据式(I)的化合物或包含式(I)的化合物的药物组合物，其用于治疗或预防其中GCN2的抑制提供治疗效果的疾病或病症。

[0026] 本发明还提供了根据式(I)的化合物或包含式(I)的化合物的药物组合物，其用于治疗选自以下的疾病或病症：癌症(例如实体癌和血液学癌症)。

[0027] 本发明还提供了一种用于治疗或预防其中GCN2的抑制在哺乳动物中提供治疗效果的疾病或病症(例如治疗或预防哺乳动物的癌症)的方法，该方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的根据式(I)的化合物或包含式(I)的化合物的药物组合物。

[0028] 本发明还提供了根据式(I)的化合物在制备用于治疗或预防其中GCN2的抑制提供治疗效果的疾病或病症(例如治疗或预防癌症)的药物中的用途。

[0029] 本发明的各种实施方案的其他有利特征在从属权利要求中和下面的详细描述中定义。

具体实施方式

[0030] 本发明提供了如上文所定义的式(I)的化合物和包含式(I)的化合物的药物组合物。

[0031] 已发现，本发明的化合物是GCN2的有效抑制剂。因此，本发明的化合物抑制GCN2活性和/或起始因子eIF2 α 的翻译，导致受试者中整体蛋白质合成的减弱。

[0032] 本发明的化合物具有优异的药代动力学特性。具体地，它们在水性介质中具有良好的溶解度。本发明的化合物还具有良好的生物利用度和非常合适的“药物样”药代动力学特性。因此，本发明还提供了式(I)的化合物和包含式(I)的化合物的药物组合物的治疗用途。

[0033] 如引言中所述，WO 2018/030466(Takeda Pharmaceutical Company Limited)公开了一系列具有炔基-苯基核的GCN2抑制剂化合物。已发现，本发明的化合物与WO 2018/030466中公开的化合物相比具有令人惊讶的优异特性。如本文的数据所证明，本发明的化合物在水性介质中显著更可溶，并且它们在抑制GCN2活性方面也具有强效能。

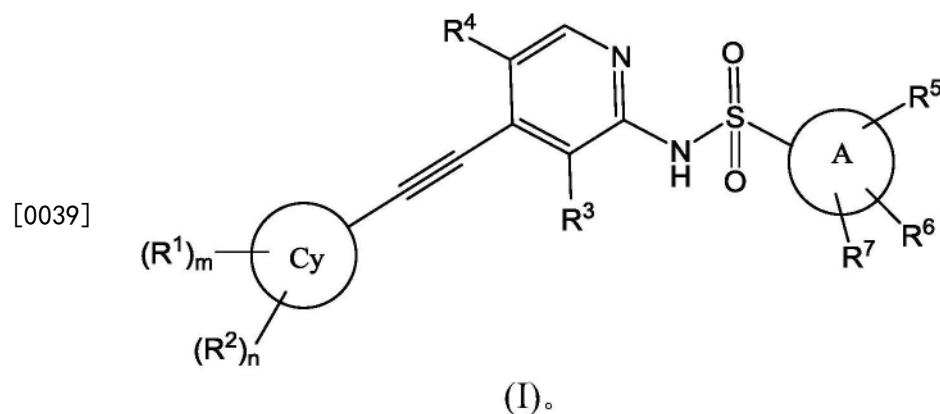
[0034] 此外,本发明人已发现本发明的化合物对GCN2具有良好的激酶选择性。本发明人在KINOMEScanTM测定中发现本发明化合物的激酶选择性优于W0 2018/030466的化合物的激酶选择性。

[0035] 除非另外指明,否则本发明的实践采用有机化学、药理学、分子生物学(包括重组技术)、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术。这些技术在文献中有所解释,诸如在“Comprehensive Organic Synthesis”(B.M.Trost&I.Fleming编,1991-1992);“Handbook of Experimental Immunology”(D.M.Weir和C.C.Blackwell编,1986);“Current Protocols in Molecular Biology”(F.M.Ausubel等人编,1987,以及定期更新);以及“Current Protocols in Immunology”(J.E.Coligan等人编,1991),其中每一篇全文以引用方式并入本文。

[0036] 本发明的各个方面在以下部分中阐述;然而,在一个特定部分中描述的本发明的各方面不限于任何特定部分。另外,当变量未附带定义时,可应用该变量的先前定义。

[0037] 本发明的实施方案

[0038] 本发明提供了一种根据通式(I)的化合物(例如,该化合物是如下所述的式(IA)或(IB)的化合物),或其药学上可接受的酯、酰胺、氨基甲酸酯或盐,包括此类酯、酰胺或氨基甲酸酯的药学上可接受的盐:



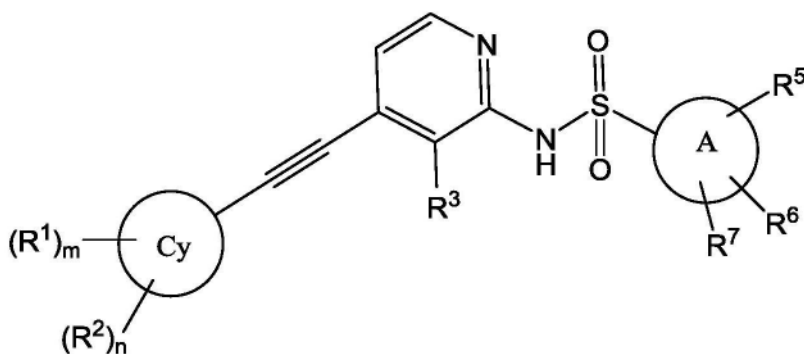
[0040] 根据本发明的化合物中存在的取代基,该化合物可以立体异构体的形式存在。具体地,本发明的化合物可含有手性(不对称)中心,或者化合物作为整体可以是手性的。所有单独的立体异构体及其混合物都包括在本发明的范围内。

[0041] 非对映异构体混合物可通过本领域技术人员熟知的方法诸如色谱法和/或分步结晶,基于它们的物理化学差异被分离成其单独的非对映异构体。对映异构体可通过手性HPLC柱分离。对映异构体还可以如下分离:通过与适当的光学活性化合物(例如手性助剂,如手性醇或Mosher酰氯)反应将对映异构体混合物转化为非对映异构体混合物,分离非对映异构体并将各种非对映异构体转化(例如水解)为对应的纯对映异构体。

[0042] 同位素形式(例如其中氢原子被氘或氚替代,或碳原子被碳-13原子替代)也包括在本发明内。某些同位素形式可具有有益的生物学特性,例如与其他同位素形式相比改善的代谢稳定性或增强的治疗活性;或者,特定同位素形式可用于生物成像目的,例如,碳-11、氮-13、氧-15或氟-18同位素变体可用于正电子发射断层扫描术。

[0043] 在一个优选的实施方案中, R^4 为氢,即,本发明的化合物是式(IA)的化合物:

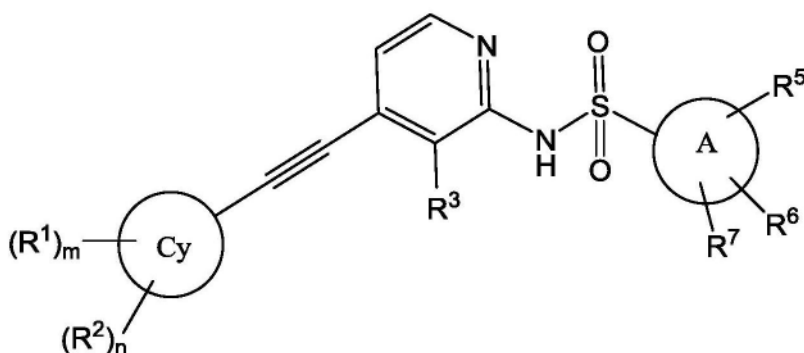
[0044]



(IA)。

[0045] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明的化合物是式 (IB) 的化合物:

[0046]



(IB)。

[0047] 其中:

[0048] $m=0$ 或 1 ;[0049] $n=0$ [0050] R^1 为氨基;

[0051] Cy 为含有至少1个N杂原子和任选地1、2或3个选自N的其他杂原子的5、6、7、8、9或10元单环或双环杂芳基基团,例如嘧啶基、吡唑并吡啶基、萘啶基(例如,1,7-萘啶基和1,6-萘啶基)、吡啶并吡嗪基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、喹喔啉基或咪唑并吡嗪基。

[0052] R^3 为卤素,例如F;

[0053] A 为含有1个N杂原子和任选地1或2个选自N的其他杂原子的5、6、7元杂芳基基团,例如吡啶基;

[0054] R^5 为卤素;[0055] R^6 为 0-C_{1-3} 烷基;并且[0056] R^7 为氢。

[0057] 在一个实施方案中, $-\text{A}(R^5, R^6, R^7)$ 为2- C_{1-3} 烷氧基5-卤代吡啶基,例如2-甲氧基-5-氯吡啶-3-基。

[0058] 在本发明的化合物中, R^3 为卤素,例如, R^3 为F或Cl。在一个优选的实施方案中, R^3 为F。

[0059] 在本发明的化合物中, R^4 选自氢和卤素。在一个优选的实施方案中, R^4 选自氢、F和Cl。在另一个优选的实施方案中, R^4 选自氢和F。

[0060] 在一个非常优选的实施方案中, R^4 为氢。

[0061] 在另一个非常优选的实施方案中, R^3 为F或Cl;并且, R^4 为氢。

[0062] 在本发明的化合物中,Cy为含有至少1个N杂原子和任选地1、2或3个选自N、S和O(优选地N和S,更优选地N)的其他杂原子的5、6、7、8、9或10元杂芳基基团。

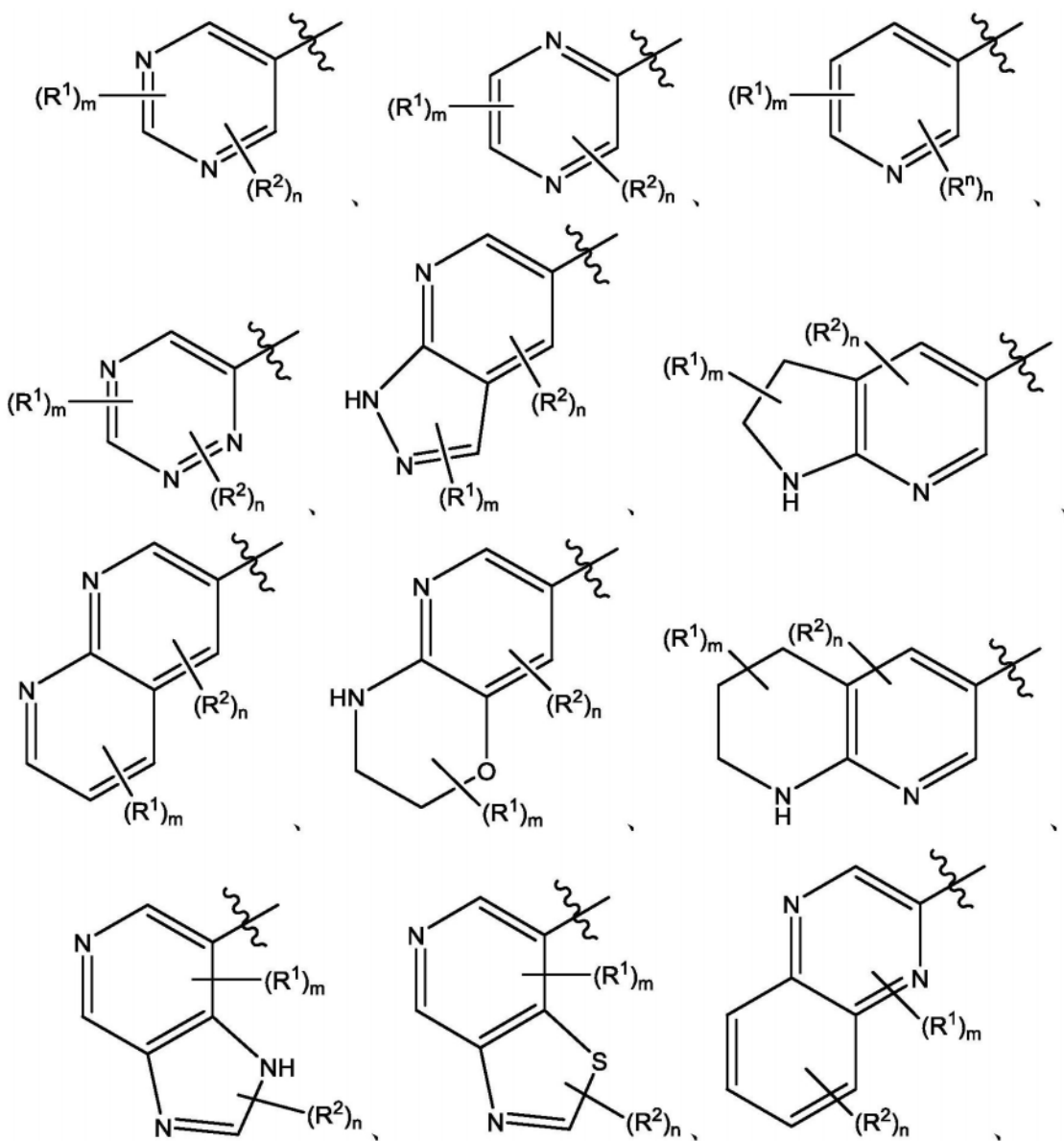
[0063] 优选地,Cy为含有至少1个N杂原子和任选地1或2个选自N、S和O(优选地N和S,更优选地N)的其他杂原子的5、6、7、8、9或10元杂芳基基团。

[0064] 在一个优选的实施方案中,Cy为含有至少1个N杂原子和任选地1或2个选自N和S(优选地N)的其他杂原子的5、6、7、8、9或10元杂芳基基团。在另一个优选的实施方案中,Cy为含有至少1个N杂原子和任选地1或2个选自N和S(优选地N)的其他杂原子的5或6元杂芳基基团;或者Cy为含有至少1个N杂原子和任选地1或2个选自N和S(优选地N)的其他杂原子的9或10元杂芳基基团。在另一个优选的实施方案中,Cy为含有至少1个N杂原子和任选地1或2个选自N和S(优选地N)的其他杂原子(优选地任选1个其他杂原子)的5或6元杂芳基基团;或者Cy为含有至少2个N杂原子和任选地1个选自N和S(优选地N)的其他杂原子的9或10元杂芳基基团。

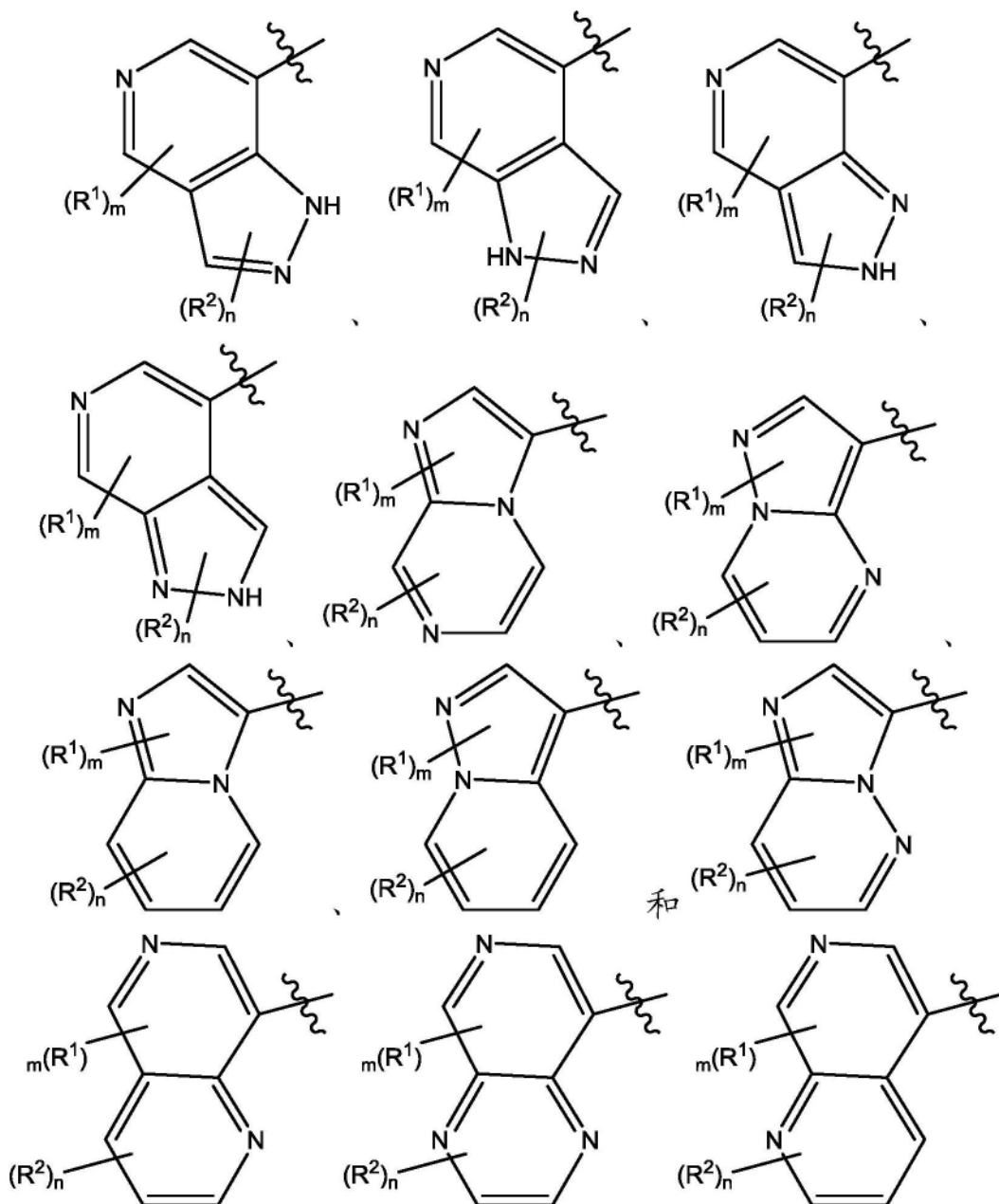
[0065] 在某些实施方案中,其中Cy为含有至少1个N杂原子和任选地1、2或3个选自N、S和O的其他杂原子的5、6、7、8、9或10元杂芳基基团,该杂芳基可选自氮苯基(即,吡啶基)、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、苯并咪唑基(例如,苯并[a]咪唑基)、苯并吡唑基(例如,苯并[e]吡唑基)、苯并哒嗪基(例如,苯并[b]哒嗪基、吡啶并咪唑基(例如,吡啶并[2,3-a]咪唑基、吡啶并[3,4-a]咪唑、吡啶并[3,4-d]咪唑)、吡啶并噻唑基(例如,吡啶并[3,4-d]噻唑基)、吡啶并吡唑基(例如,吡啶并[3,4-c]吡唑基、吡啶并[3,4-d]吡唑基或吡啶并[3,4-e]吡唑基)、吡啶并吡啶基(例如,吡啶并[2,3-c]吡啶基)和吡嗪并吡啶基(例如,吡嗪并[2,3-c]吡啶基)。在一个特别优选的实施方案中,Cy为嘧啶基基团。

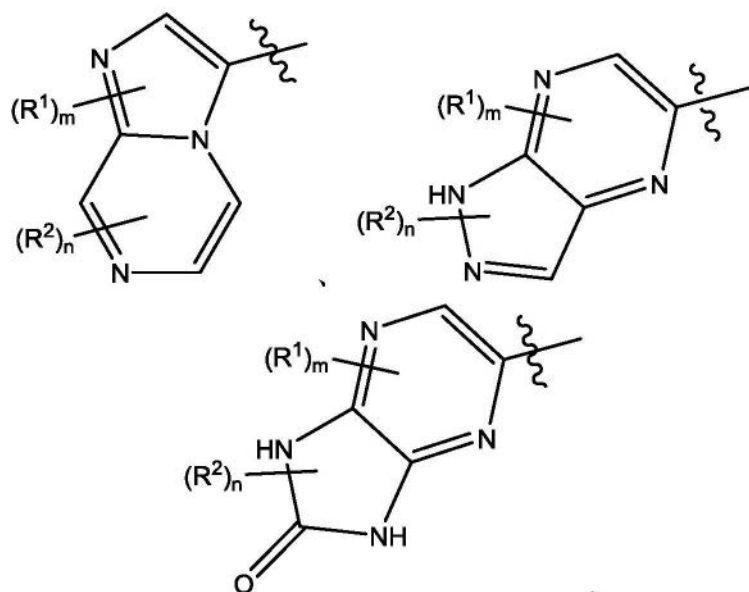
[0066] 在某些实施方案中,优选地Cy选自:

[0067]

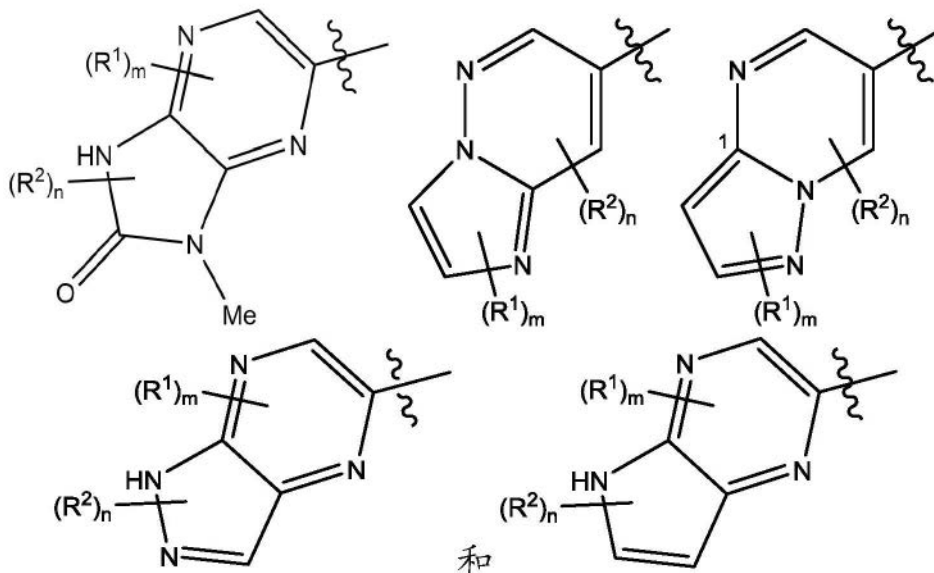


[0068]



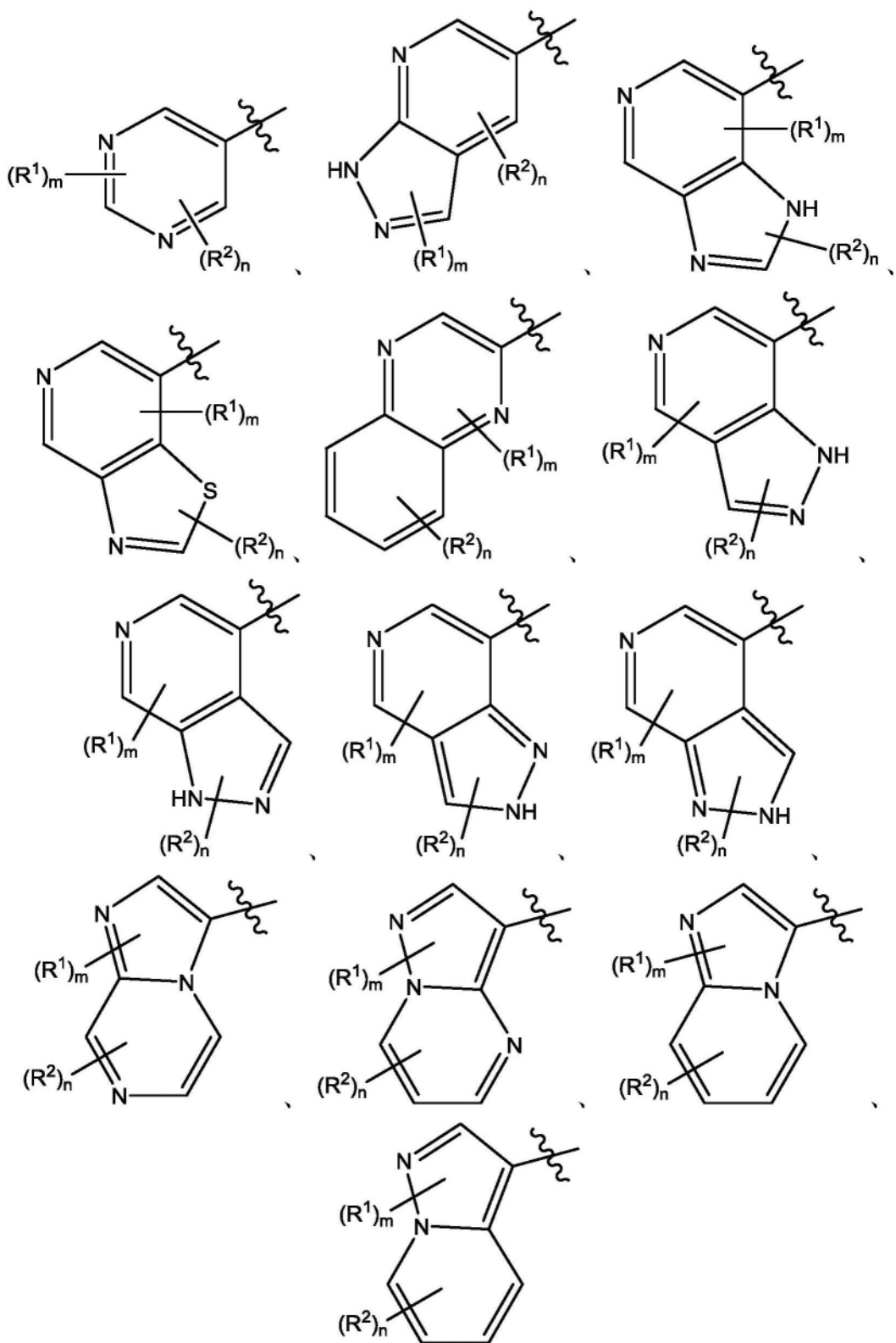


[0069]

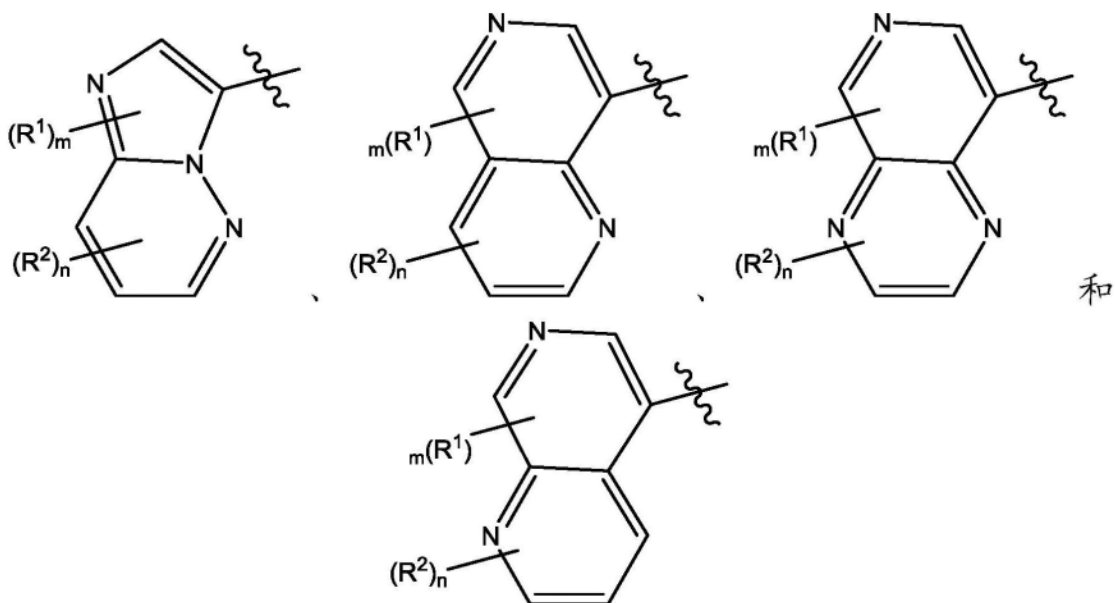


[0070] 更优选地,Cy选自:

[0071]

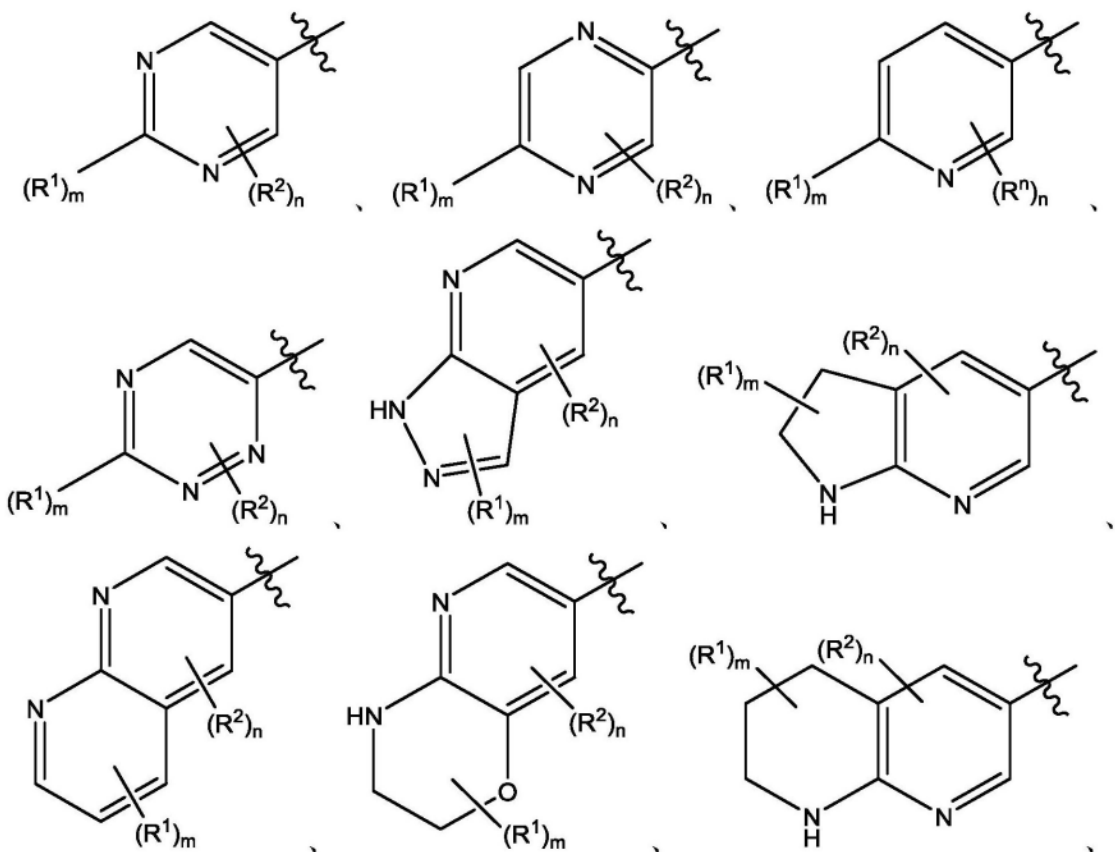


[0072]

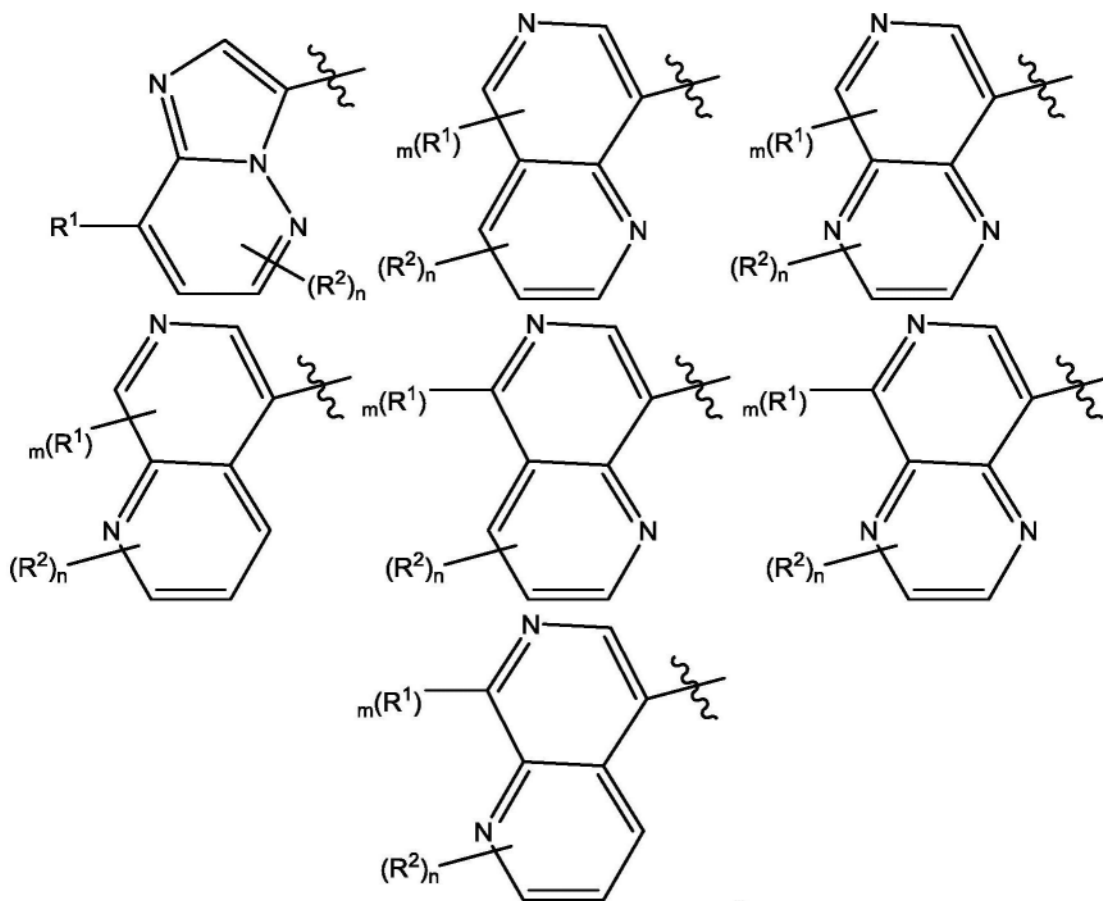


[0073] 在某些实施方案中,优选地Cy选自:

[0074]

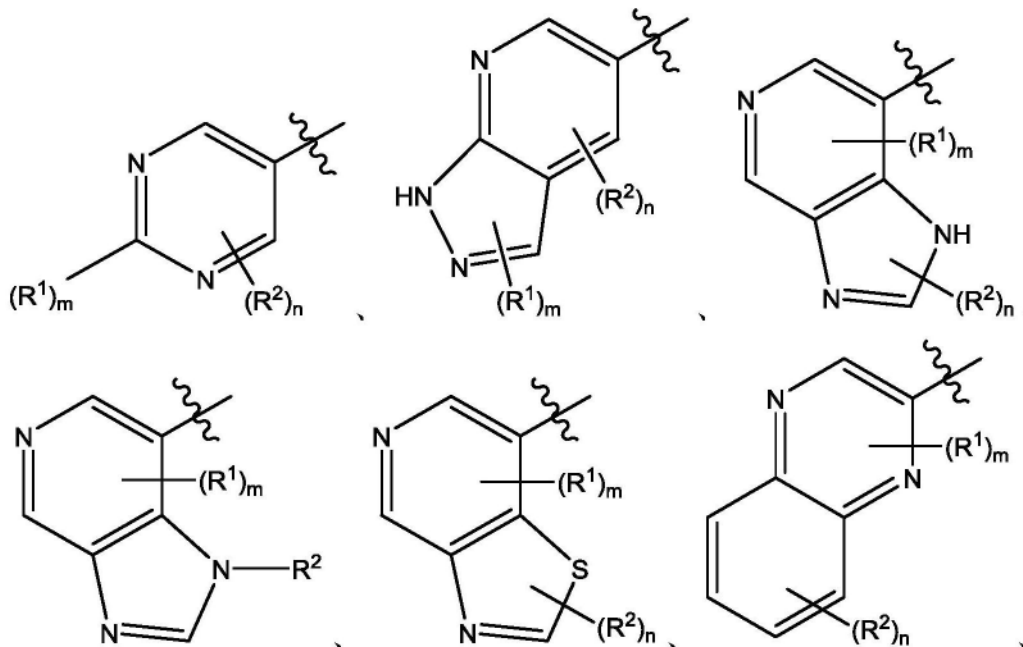


[0076]

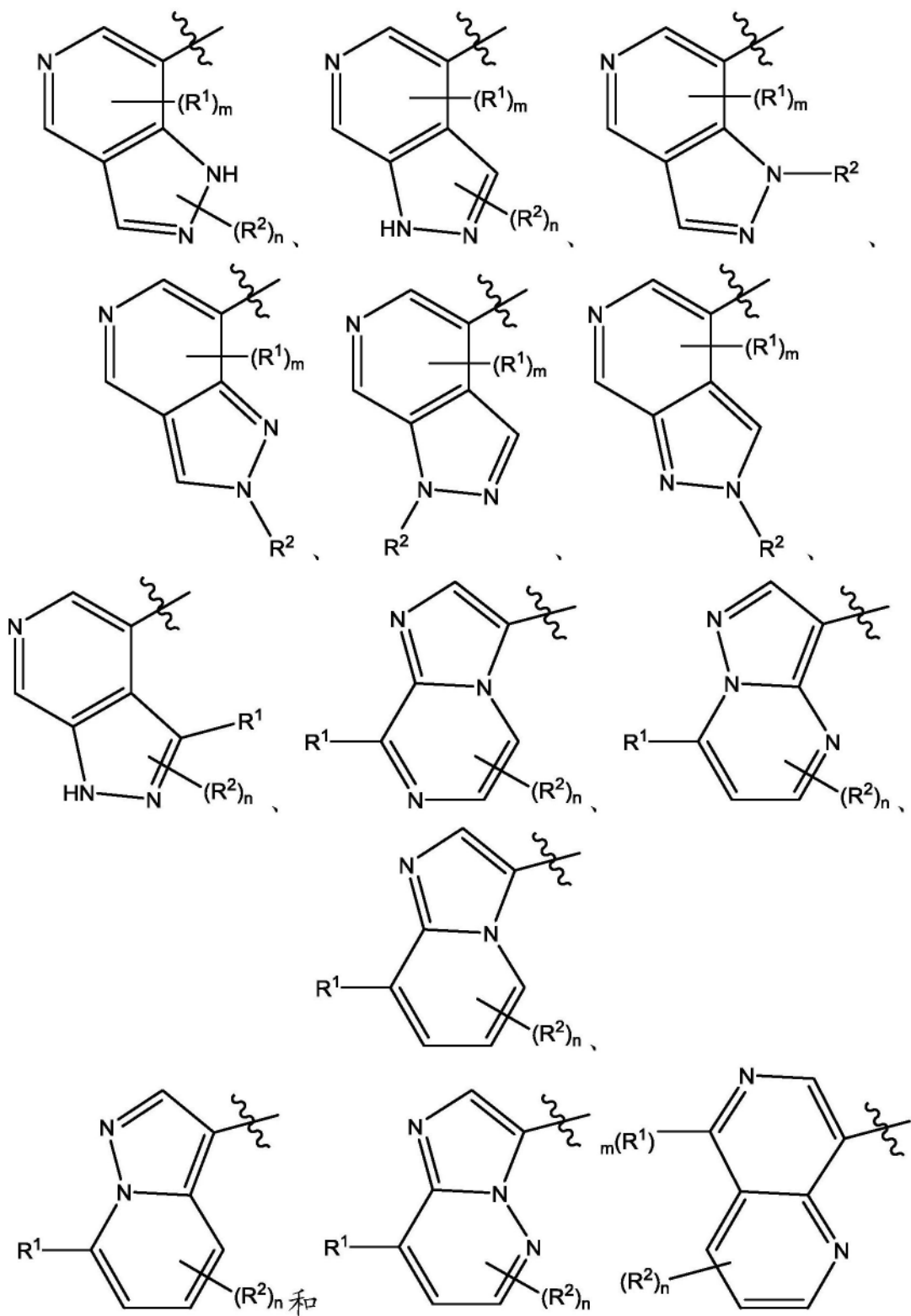


[0077] 更优选地,Cy选自:

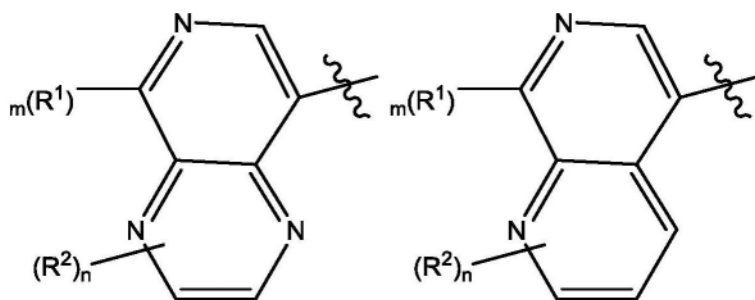
[0078]



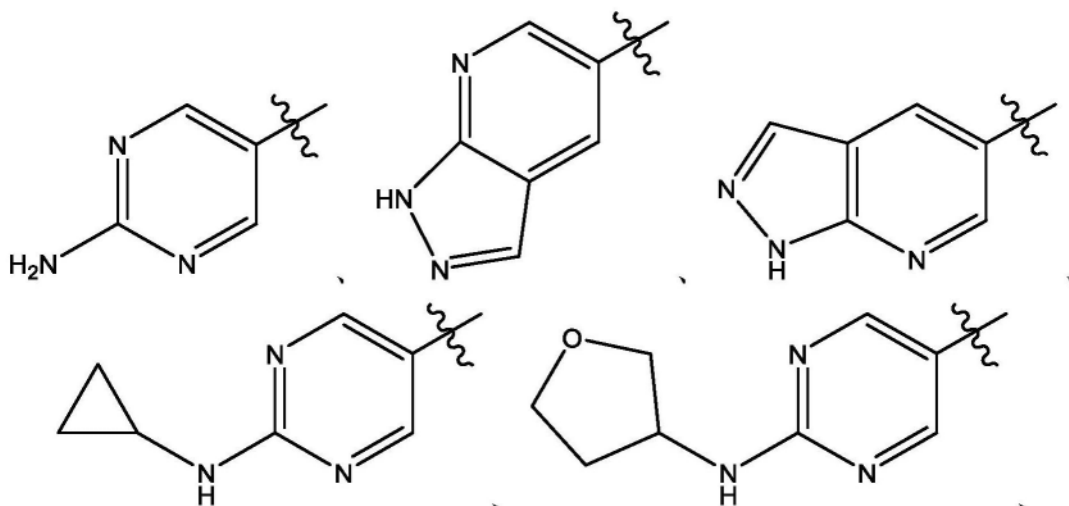
[0079]



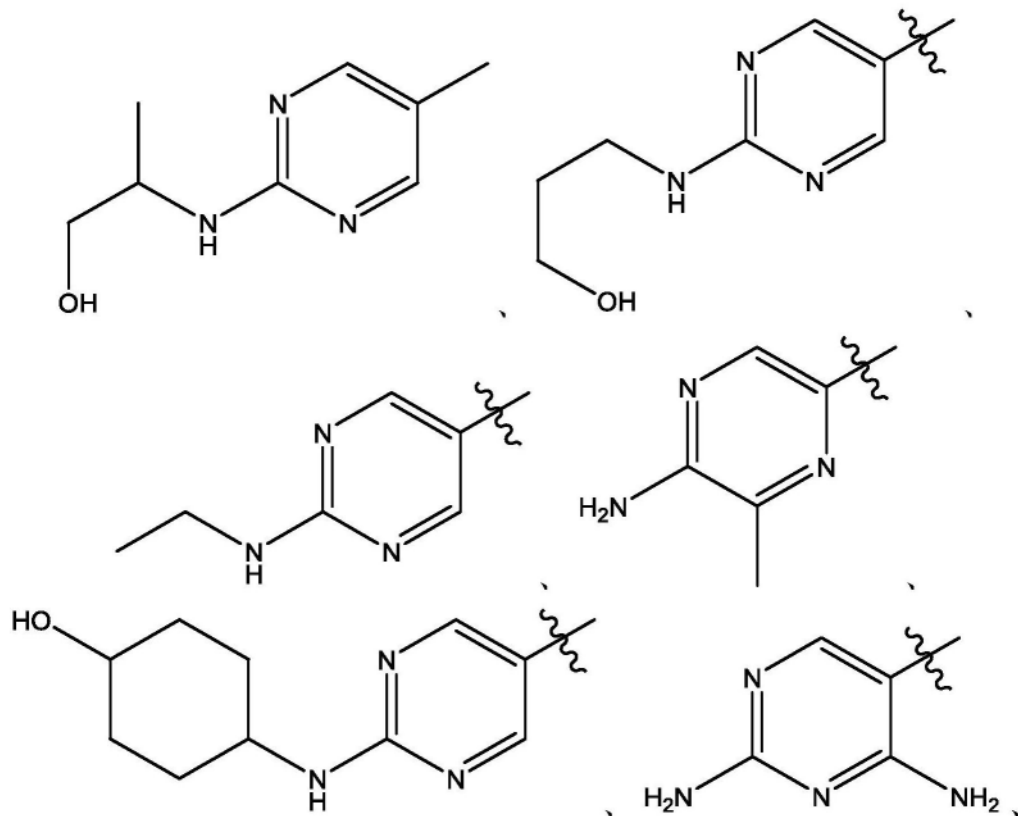
[0080]



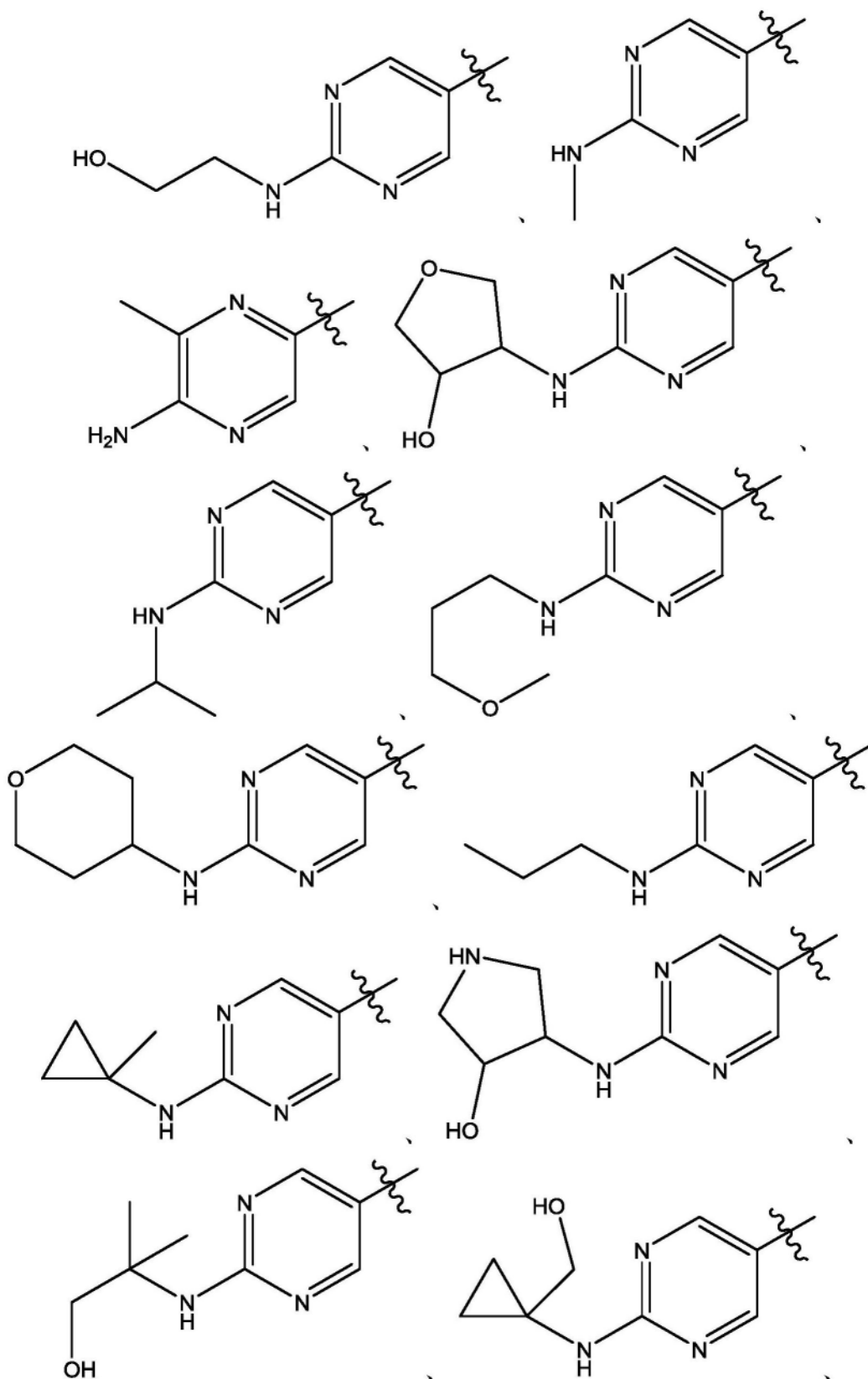
[0081] 在某些实施方案中,Cy选自:

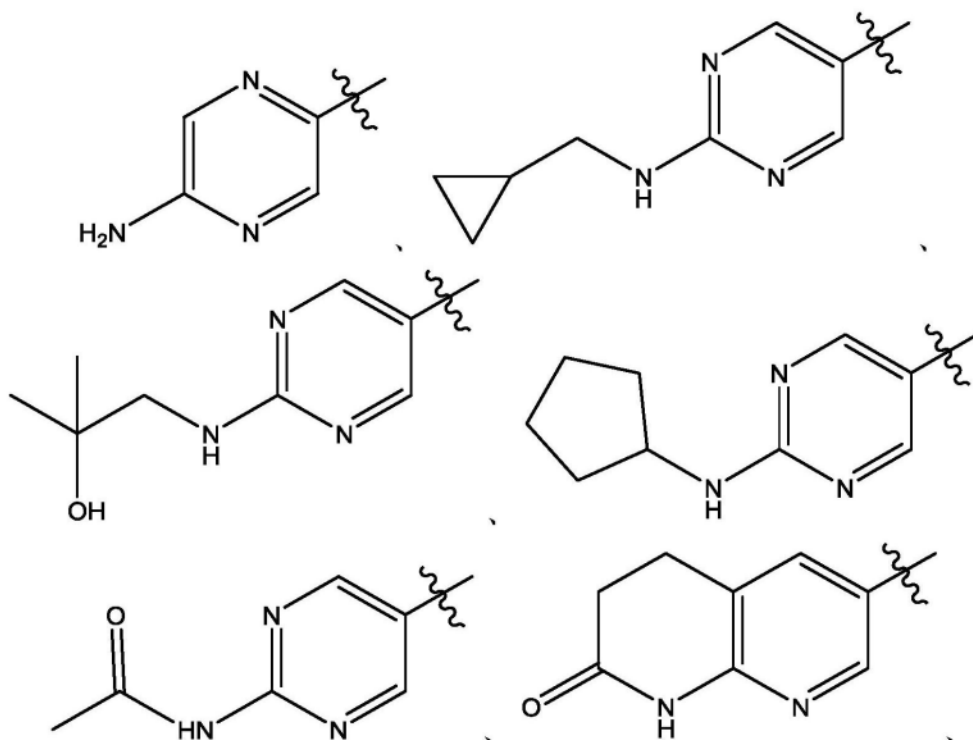


[0082]

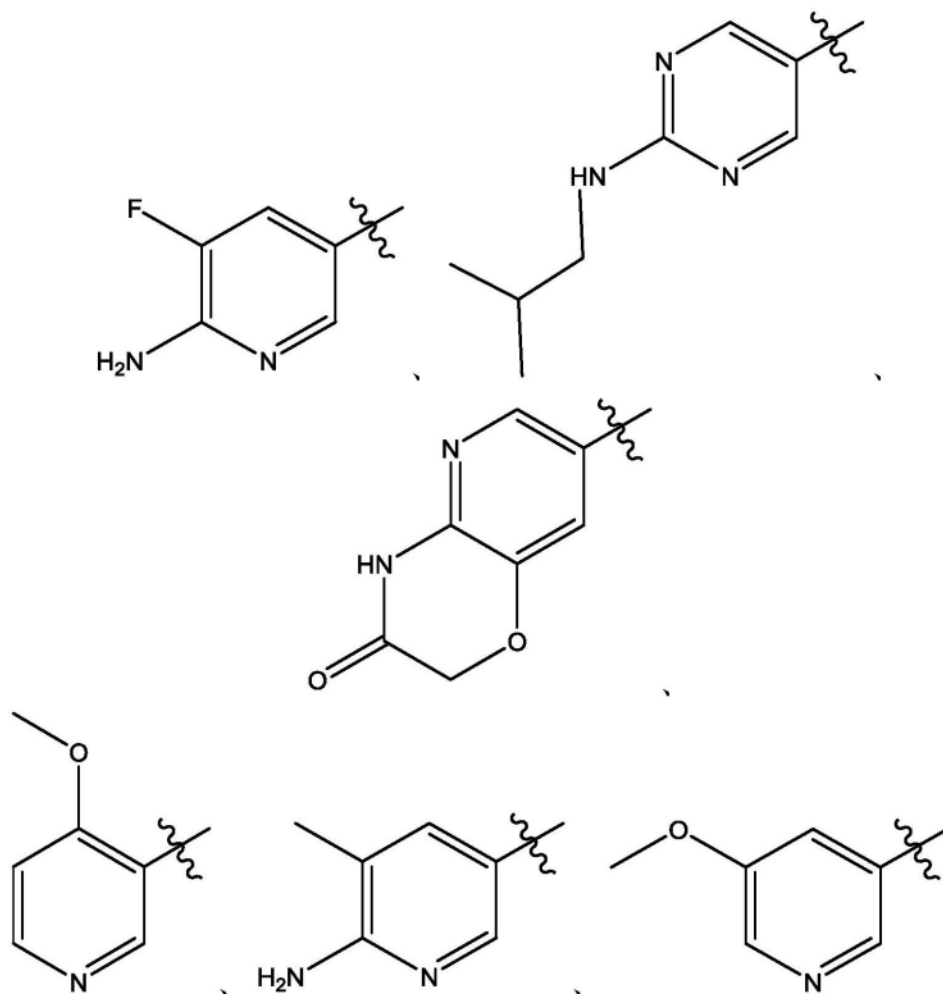


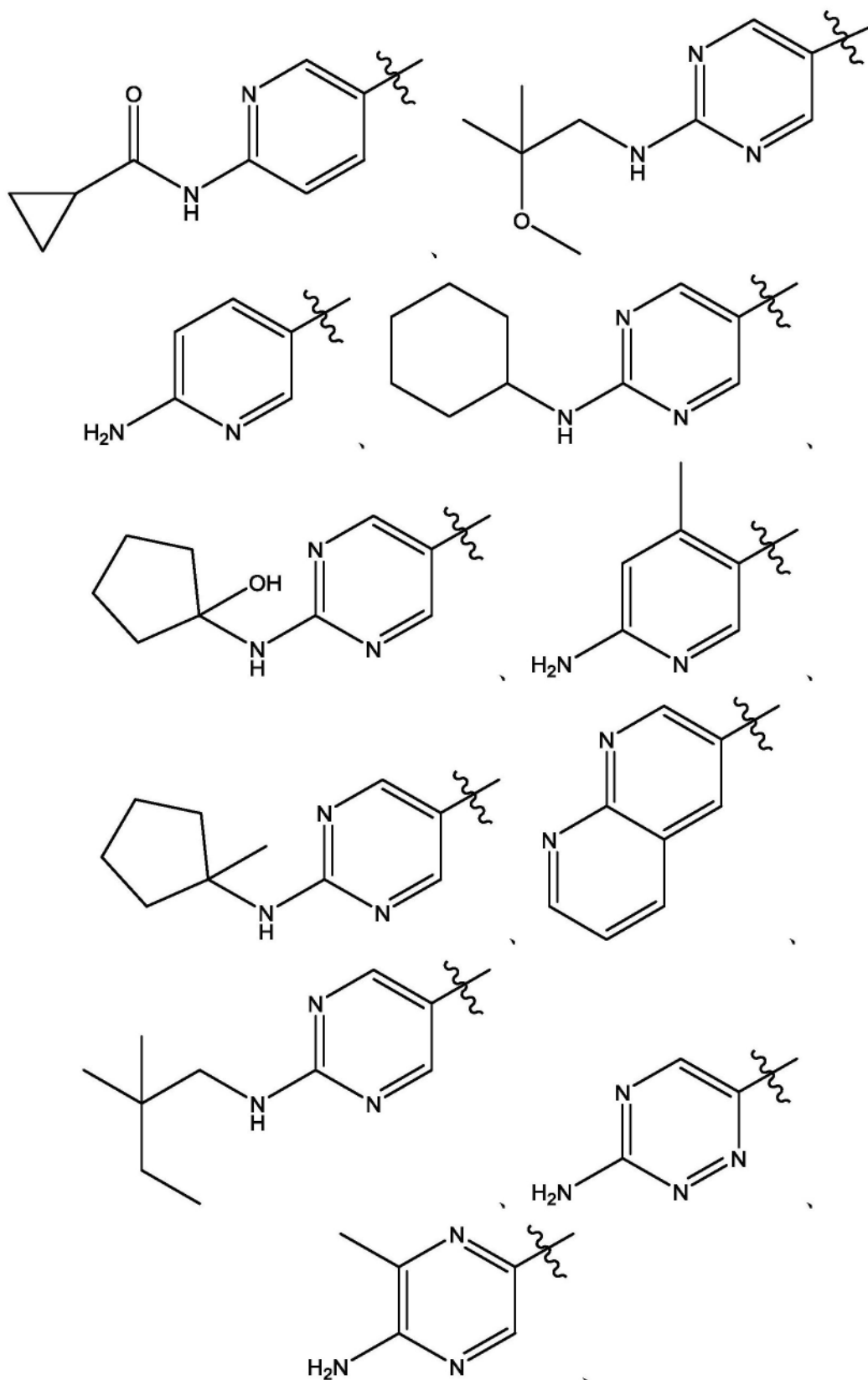
[0083]





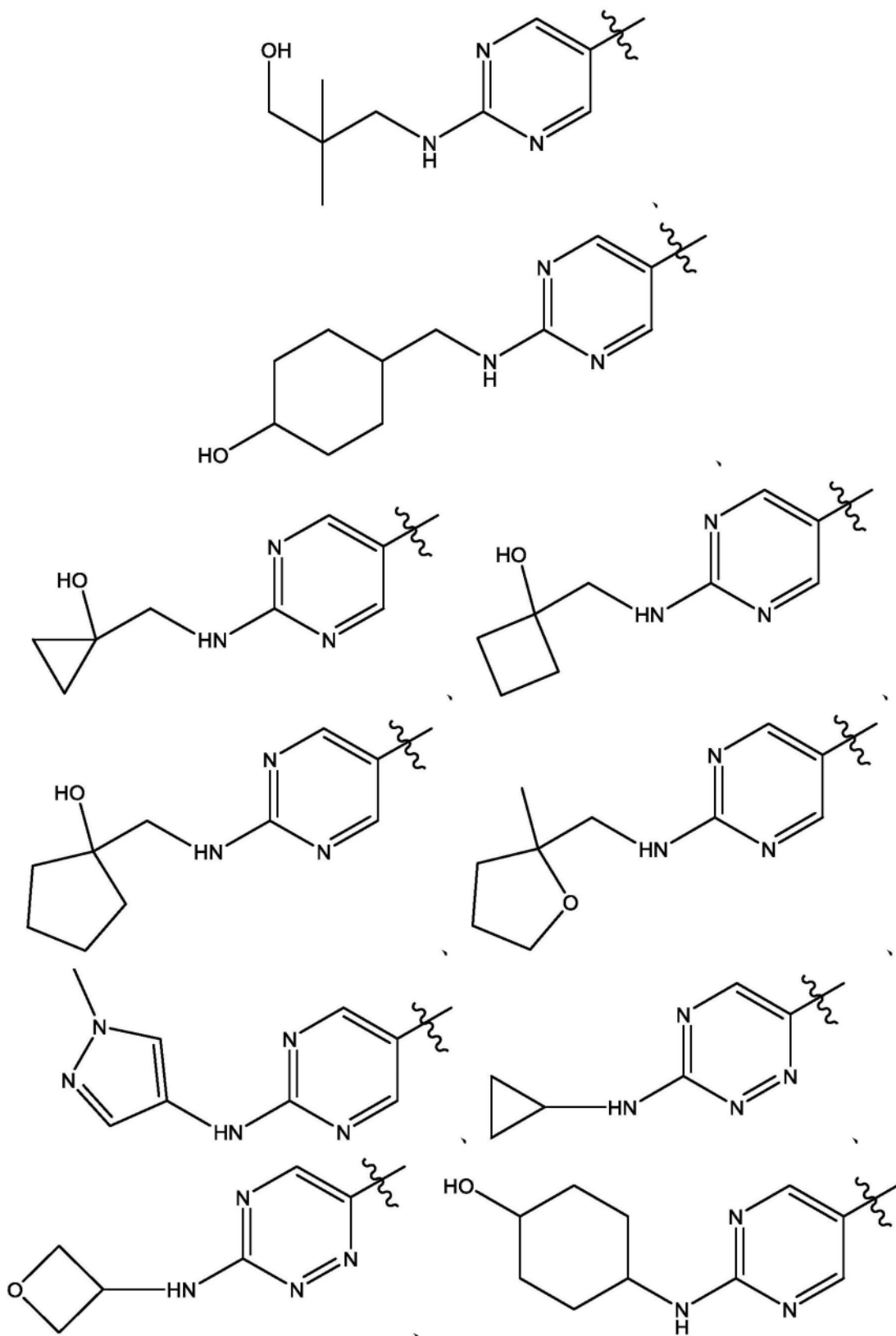
[0084]



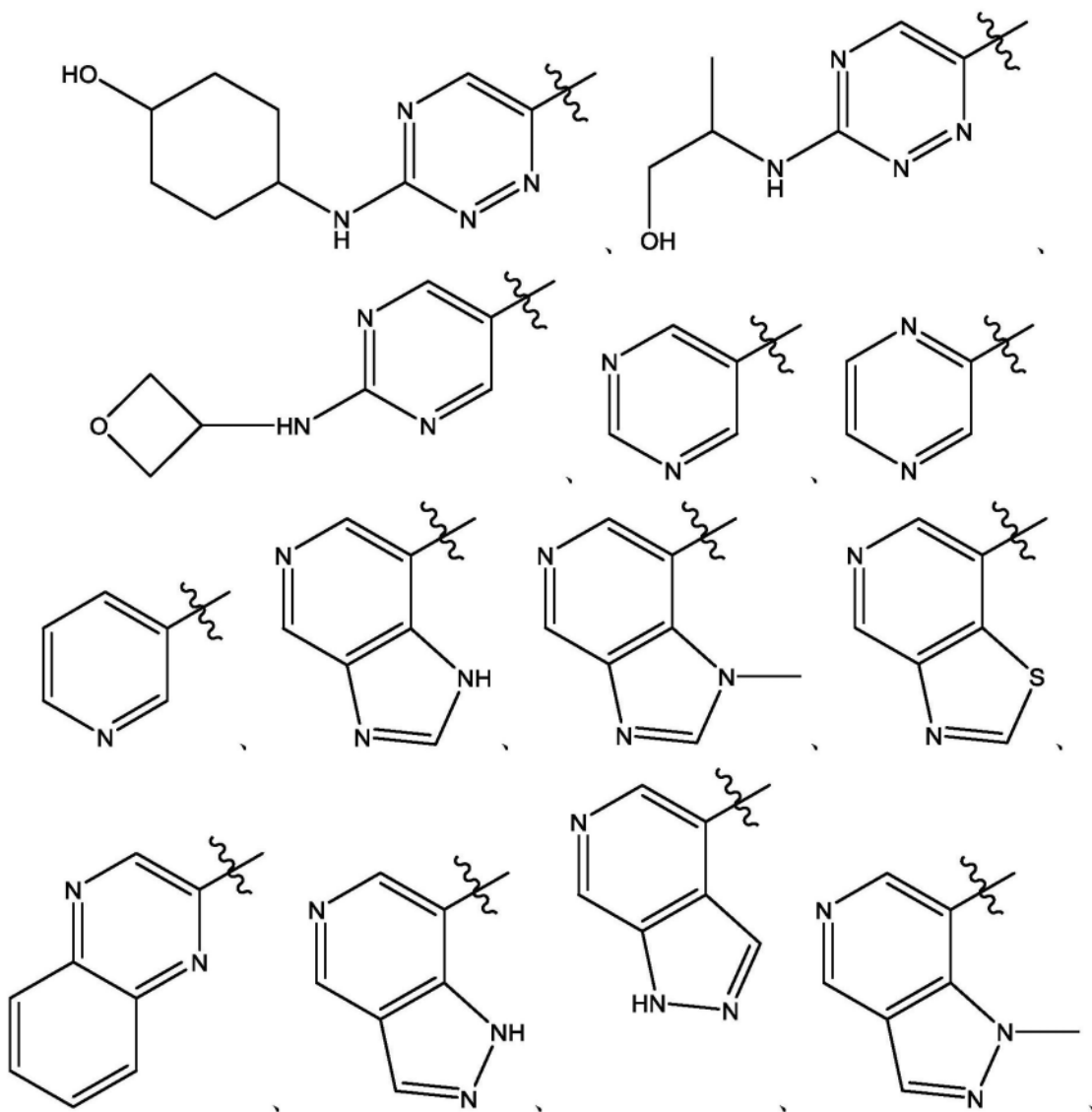


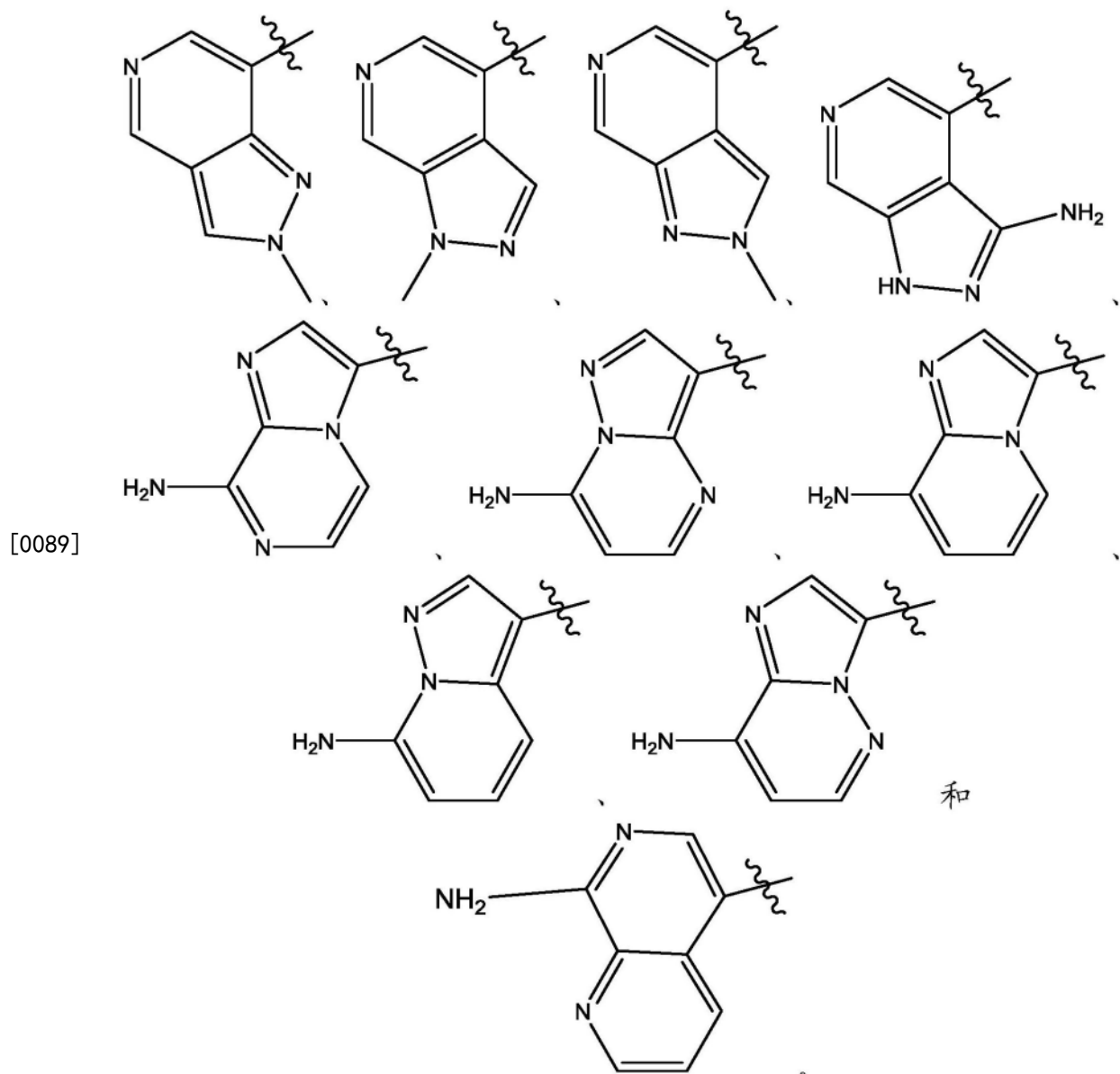
[0085]

[0087]

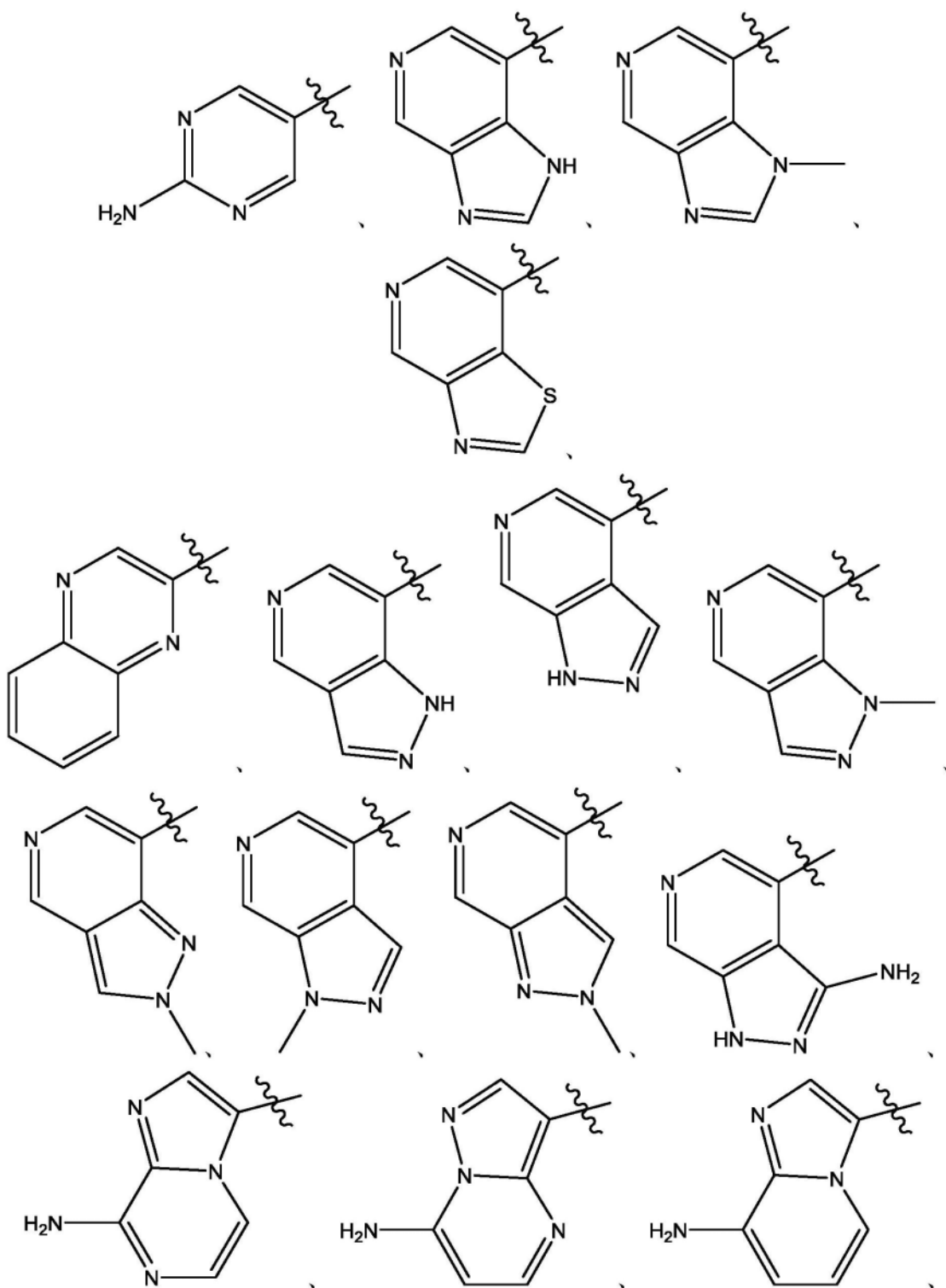


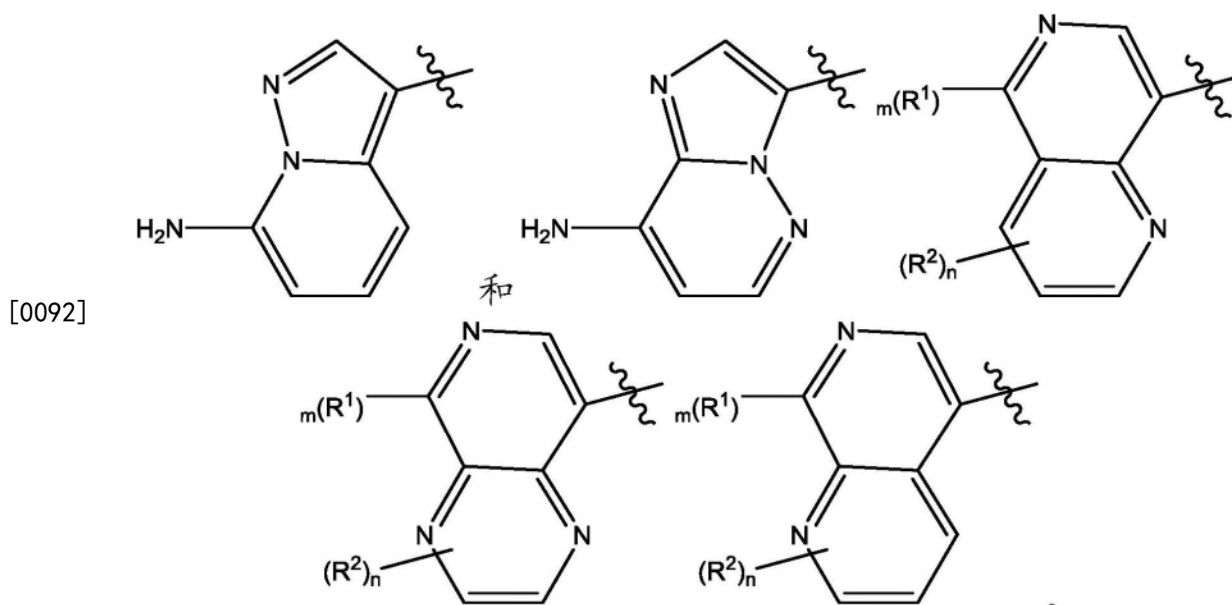
[0088]





[0091]





[0093] 为了避免疑问,在绘制含有稠合在一起的两个或更多个环的环系以及绘制 R^1 和/或 R^2 基团使得 R^1 和/或 R^2 基团位置不固定在环上的情况下, R^1 和/或 R^2 基团可以在任何环上的任何化学上可行的点处键合。

[0094] 在本发明的化合物中, m 为0或1;并且 n 为0、1或2。在一个实施方案中, m 为0或1;并且 n 为0或1。

[0095] 在某些优选的实施方案中, m 为1;并且 n 为0、1或2(更优选地 n 为0或1)。在一个优选的实施方案中, m 为1;并且 n 为1。在另一个优选的实施方案中, m 为1;并且 n 为0。

[0096] 在某些实施方案中, m 为0;并且 n 为0、1或2(更优选地 n 为0或1)。在一个实施方案中, m 为0;并且 n 为1。在另一个实施方案中, m 为0;并且 n 为0。在另一个实施方案中, m 为0;并且 n 为2。

[0097] 在本发明的实施方案中,当存在时, R^1 选自 $-NH_2$; $-NR^A$ (C_{1-6} 烷基)(例如 $-NR^A$ (C_{1-3} 烷基)); $-NR^A$ (被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基)(例如 $-NR^A$ (被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-3} 烷基)); $-NR^A$ (任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $C(O)C_{1-6}$ 烷基)(例如, $-NR^A$ (任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $C(O)C_{1-3}$ 烷基)); $-NR^A$ (C_{0-3} 亚烷基- C_{3-6} 环烷基,其中所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代); $-NR^A$ (C_{0-3} 亚烷基- C_{3-6} 杂环烷基,其中所述杂环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代); $-NR^A$ (任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $C(O)C_{3-6}$ 环烷基);以及 $-NR^A$ (含有至少1个N杂原子和任选地1或2个选自N、S和O(优选地N和S,更优选地N)的其他杂原子的5或6元杂芳基基团,其中所述5或6元杂芳基基团任选地被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自:任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-3} 烷基;卤

素;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的-O-C₁₋₃烷基;OH;NH₂;NH(C₁₋₆烷基);N(C₁₋₆烷基)₂;氰基;任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C₃₋₄环烷基)。

[0098] 在一个优选的实施方案中,R^A为氢,因此,当存在时,R¹选自-NH₂; -NH(C₁₋₆烷基)(例如-NH(C₁₋₃烷基)); -NH(被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C₁₋₆烷基)(例如NH(被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C₁₋₃烷基)); -NH(任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C(O)C₁₋₆烷基)(例如-NH(任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C(O)C₁₋₃烷基)); -NH(C₀₋₃亚烷基-C₃₋₆环烷基,其中所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代); -NH(C₀₋₃亚烷基-C₃₋₆杂环烷基,其中所述杂环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代); -NH(任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C(O)C₃₋₆环烷基);以及-NH(含有至少1个N杂原子和任选地1或2个选自N、S和O(优选地N和S,更优选地N)的其他杂原子的5或6元杂芳基基团,其中所述5或6元杂芳基基团任选地被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自:任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C₁₋₃烷基;卤素;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的-O-C₁₋₃烷基;OH;NH₂;NH(C₁₋₆烷基);N(C₁₋₆烷基)₂;氰基;任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C₃₋₄环烷基)。

[0099] 在本发明的一个实施方案中,当存在时,R¹选自-NH₂; -NR^A(C₁₋₆烷基); -NR^A(被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C₁₋₆烷基); -NR^A(任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C(O)C₁₋₆烷基); -NR^A(C₀₋₃亚烷基-C₃₋₆环烷基,其中所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代); -NR^A(C₀₋₃亚烷基-C₃₋₆杂环烷基,其中所述杂环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代);以及-NR^A(任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C(O)C₃₋₆环烷基)。

[0100] 在本发明的一个实施方案中,当存在时,R¹选自-NH₂; -NR^A(C₁₋₆烷基); -NR^A(被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C₁₋₆烷基); -NR^A(C₀₋₃亚烷基-C₃₋₆环烷基,其中所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代);以及-NR^A(C₀₋₃亚烷基-C₃₋₆杂环烷基,其中所述杂环烷基任选地被1、2或3

个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代)。

[0101] 在本发明的另一个实施方案中,当存在时,R¹选自-NH₂; -NR^A(C₁₋₆烷基)(例如-NR^A(C₁₋₃烷基));以及-NR^A(被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C₁₋₆烷基)(例如-NR^A(被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C₁₋₃烷基))。

[0102] 在本发明的一个优选的实施方案中,当存在时,R¹为-NH₂。

[0103] 在其中R¹可为-NR^A(C₁₋₆烷基); -NR^A(被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C₁₋₆烷基);或-NR^A(任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C(O)C₁₋₆烷基)的实施方案中,C₁₋₆烷基基团可优选地选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0104] 在其中R¹可为-NR^A(C₁₋₆烷基); -NR^A(被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C₁₋₆烷基);或-NR^A(任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C(O)C₁₋₆烷基)的某些实施方案中,C₁₋₆烷基可以是C₁₋₄烷基基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基基团)或C₁₋₃烷基基团(例如甲基、乙基、正丙基或异丙基基团)。

[0105] 在其中R¹可为-NR^A(C₀₋₃亚烷基-C₃₋₆环烷基,其中所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代);或-NR^A(任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C(O)C₃₋₆环烷基),优选地C₃₋₆环烷基基团是单环C₃₋₆环烷基,例如选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基的C₃₋₆环烷基基团。

[0106] 在其中R¹可为-NR^A(C₀₋₃亚烷基-C₃₋₆杂环烷基(其中所述杂环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代))的实施方案中,优选地C₃₋₆杂环烷基基团是单环C₃₋₆杂环烷基,例如选自氮丙啶、环氧乙烷、吡咯烷、咪唑烷、吡唑烷、哌啶、二氧杂环己烷、吗啉、二噻烷、氧硫杂环己烷和硫代吗啉的C₃₋₆杂环烷基基团。

[0107] 在其中R¹可为NR^A(含有至少1个N杂原子和任选地1或2个选自N、S和O的其他杂原子的5或6元杂芳基基团,其中所述5或6元杂芳基基团任选地被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自:任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C₁₋₃烷基;卤素;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的-O-C₁₋₃烷基;OH;NH₂;NH(C₁₋₆烷基);N(C₁₋₆烷基)₂;氰基;任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的O-C₁₋₃烷基的基团取代的C₃₋₄环烷基)的实施方案中,优选地5或6元杂芳基基团含有至少1个N杂原子和任选地1或2个选自N和S、更优选地N的其他杂原子。在另一个优选的实施方案中,5或6元杂芳基基团选自氮苯基(即,吡啶基)、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基和异噻唑基。

[0108] 在本发明的化合物中,当存在时, R^A 选自氢;任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C_{1-6}$ 烷基(例如,任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C_{1-3}$ 烷基); $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基,其中所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代; $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-6} 杂环烷基,其中所述杂环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代;任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C(O)C_{3-6}$ 环烷基;任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基(例如,任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基);任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C(O)C_{3-6}$ 环烷基;以及含有至少1个N杂原子和任选地1或2个选自N、S和O的其他杂原子的5或6元杂芳基基团,其中所述5或6元杂芳基基团任选地被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自:任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-3} 烷基;卤素;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-O-C_{1-3}$ 烷基;OH; NH_2 ;NH(C_{1-6} 烷基);N(C_{1-6} 烷基) $_2$;氰基;任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{3-4} 环烷基。

[0109] 在一个实施方案中,当存在时, R^A 选自氢;任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C_{1-6}$ 烷基; $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基,其中所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代; $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-6} 杂环烷基,其中所述杂环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代;任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C(O)C_{3-6}$ 环烷基;以及任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C(O)C_{3-6}$ 环烷基。

[0110] 在一个实施方案中,当存在时, R^A 选自氢;任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C_{1-6}$ 烷基; $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基,其中所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代;以及 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-6} 杂环烷基,其中所述杂环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代。

[0111] 在一个实施方案中,当存在时, R^A 选自氢;以及任选地被1、2或3个独立地选自OH、

卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $0-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C_{1-6}$ 烷基(例如,任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $0-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C_{1-3}$ 烷基)。

[0112] 在一个优选的实施方案中,当存在时, R^A 为氢。

[0113] 在其中 R^A 可为任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $0-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C_{1-6}$ 烷基;或任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $0-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基的实施方案中, C_{1-6} 烷基基团可优选地选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0114] 在其中 R^A 可为任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $0-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C_{1-6}$ 烷基;或任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $0-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基的某些实施方案中, C_{1-6} 烷基是 C_{1-4} 烷基基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基基团)或 C_{1-3} 烷基基团(例如甲基、乙基、正丙基或异丙基基团)。

[0115] 在其中 R^A 可为 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基(其中所述环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $0-C_{1-3}$ 烷基的基团取代);或任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $0-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-C(O)C_{3-6}$ 环烷基的实施方案中,优选地 C_{3-6} 环烷基是单环 C_{3-6} 环烷基,例如选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基的 C_{3-6} 环烷基基团。

[0116] 在其中 R^A 可为 $-C_{0-3}$ 亚烷基- C_{3-6} 杂环烷基(其中所述杂环烷基任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $0-C_{1-3}$ 烷基的基团取代)的实施方案中,优选地 C_{3-6} 杂环烷基基团是单环 C_{3-6} 杂环烷基,例如选自氮丙啶、环氧乙烷、吡咯烷、咪唑烷、吡唑烷、哌啶、二氧杂环己烷、吗啉、二噁烷、氧硫杂环己烷和硫代吗啉的 C_{3-6} 杂环烷基基团。

[0117] 在其中 R^A 可为含有至少1个N杂原子和任选地1或2个选自N、S和O的其他杂原子的5或6元杂芳基基团(其中所述5或6元杂芳基基团任选地被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自:任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $0-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-3} 烷基;卤素;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $0-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-O-C_{1-3}$ 烷基;OH;NH₂;NH(C_{1-6} 烷基);N(C_{1-6} 烷基)₂;氰基;任选地被1、2或3个独立地选自OH、卤素、任选地被1、2或3个卤素取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $0-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{3-4} 环烷基)的实施方案中,优选地5或6元杂芳基基团含有至少1个N杂原子和任选地1或2个选自N和S、更优选地N的其他杂原子。在另一个优选的实施方案中,5或6元杂芳基基团选自氮苯基(即,吡啶基)、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基和异噻唑基。

[0118] 在本发明的化合物中,当存在时,每个 R^2 独立地选自任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $0-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基(例如任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $0-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-3} 烷基);卤素;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $0-$

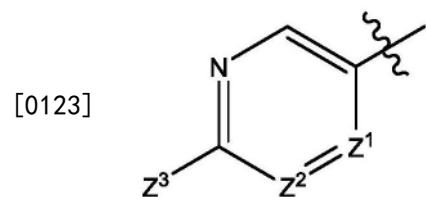
C_{1-3} 烷基的基团取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基(例如任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-O-C_{1-3}$ 烷基);OH; $=O$;NH₂;NH(C_{1-6} 烷基)(例如NH C_{1-3} 烷基);N(C_{1-6} 烷基)₂(例如N(C_{1-3} 烷基)₂);氰基;以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{3-6} 环烷基。

[0119] 在一个实施方案中,当存在时,每个 R^2 独立地选自氧代基、任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基;卤素;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基;OH;以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{3-6} 环烷基。

[0120] 在一个实施方案中,当存在时,每个 R^2 独立地选自任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基;卤素;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-O-C_{1-6}$ 烷基;以及OH。

[0121] 在一个实施方案中,当存在时,每个 R^2 独立地选自任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-3} 烷基;卤素;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-O-C_{1-3}$ 烷基;以及OH。

[0122] 在一个实施方案中,Cy为具有下式的任选取代的含氮6元芳族环:



[0124] 其中 Z^1 为CH或N;

[0125] Z^2 为CH或N;

[0126] Z^3 为氢或任选取代的氨基基团(例如,氢、NH₂或具有1或2个取代基的氨基基团,所述取代基选自 C_{1-6} 烷基基团、 C_{2-6} 烯基基团、 C_{3-10} 环烷基基团、 C_{3-14} 芳基基团、 C_{7-26} 芳烷基基团、 C_{1-6} 烷基-羰基基团、 C_{6-14} 芳基-羰基基团、 C_{1-16} 芳烷基-羰基基团、5至14元芳族杂环基羰基基团、3至14元非芳族杂环基羰基基团、 C_{1-6} 烷氧基-羰基基团、5至14元芳族杂环基团、氨基甲酰基基团、单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团、单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基基团、 C_{1-6} 烷基磺酰基基团和 C_{6-14} 芳基磺酰基基团,其中每一者任选地具有1至3个选自取代基基团A的取代基:

[0127] (1) 卤素原子, (2) 硝基基团, (3) 氰基基团, (4) 氧代基团, (5) 羟基基团, (6) 任选卤代的 C_{1-6} 烷氧基基团, (7) C_{6-14} 芳氧基基团(例如,苯氧基、萘氧基), (8) C_{7-16} 芳烷氧基基团(例如,苄氧基), (9) 5至14元芳族杂环氧基基团(例如,吡啶氧基), (10) 3至14元非芳族杂环氧基基团(例如,吗啉氧基、哌啶氧基), (11) C_{1-6} 烷基-羰氧基基团(例如,乙酰氧基、丙酰氧基), (12) C_{6-14} 芳基-羰氧基基团(例如,苯甲酰氧基、1-萘酰氧基、2-萘酰氧基), (13) C_{1-6} 烷氧基-羰氧基基团(例如,甲氧基羰氧基、乙氧基羰氧基、丙氧基羰氧基、丁氧基羰氧基), (14) 单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基基团(例如,甲基氨基甲酰氧基、乙基氨基甲酰氧基、二甲基氨基甲酰氧基、二乙基氨基甲酰氧基), (15) C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基基团(例如,苯基氨基甲酰氧基、

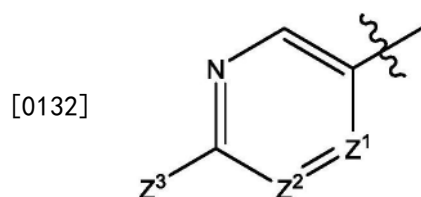
萘基氨基甲酰氧基), (16) 5至14元芳族杂环基羰氧基基团(例如, 烟酰氧基), (17) 3至14元非芳族杂环基羰氧基基团(例如, 吗啉基羰氧基、哌啶基羰氧基),

[0128] (18) 任选卤代的 C_{1-6} 烷基磺酰氧基基团(例如, 甲基磺酰氧基、三氟甲基磺酰氧基), (19) 任选地被 C_{1-6} 烷基基团取代的 C_{6-14} 芳基磺酰氧基基团(例如, 苯基磺酰氧基、甲苯磺酰氧基), (20) 任选卤代的 C_{1-6} 烷基硫基基团, (21) 5至14元芳族杂环基团, (22) 3至14元非芳族杂环基团, (23) 甲酰基基团, (24) 羧基基团, (25) 任选卤代的 C_{1-6} 烷基-羰基基团, (26) C_{6-14} 芳基-羰基基团, (27) 5至14元芳族杂环基羰基基团, (28) 3至14元非芳族杂环基羰基基团, (29) C_{1-6} 烷氧基-羰基基团, (30) C_{6-14} 芳氧基-羰基基团(例如, 苯氧基羰基、1-萘氧基羰基、2-萘氧基羰基), (31) C_{7-16} 芳烷氧基-羰基基团(例如, 苄氧基羰基、苄乙氧基羰基), (32) 氨基甲酰基基团, (33) 硫代氨基甲酰基基团, (34) 单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基基团, (35) C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基基团(例如, 苯基氨基甲酰基), (36) 5至14元芳族杂环基氨基甲酰基基团(例如, 吡啶基氨基甲酰基、噻吩基氨基甲酰基), (37) 3至14元非芳族杂环基氨基甲酰基基团(例如, 吗啉基氨基甲酰基、哌啶基氨基甲酰基), (38) 任选卤代的01-6烷基磺酰基基团, (39) C_{6-14} 芳基磺酰基基团, (40) 5至14元芳族杂环基磺酰基基团(例如, 吡啶基磺酰基、噻吩基磺酰基), (41) 任选卤代的 C_{1-6} 烷基亚磺酰基基团, (42) C_{6-14} 芳基亚磺酰基基团(例如, 苯基亚磺酰基、1-萘基亚磺酰基、2-萘基亚磺酰基), (43) 5至14元芳族杂环基亚磺酰基基团(例如, 吡啶基亚磺酰基、噻吩基亚磺酰基), (44) 氨基基团, (45) 单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团(例如, 甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二丁基氨基、N-乙基-N-甲基氨基), (46) 单-或二- C_{6-14} 芳基氨基基团(例如, 苯基氨基), (47) 5至14元芳族杂环基氨基基团(例如, 吡啶基氨基), (48) C_{7-16} 芳烷基氨基基团(例如, 苄基氨基), (49) 甲酰氨基基团, (50) C_{1-6} 烷基-羰基氨基基团(例如, 乙酰基氨基、丙酰基氨基、丁酰基氨基), (51) (C_{1-6} 烷基) (C_{1-6} 烷基-羰基) 氨基基团(例如, N-乙酰基-N-甲基氨基), (52) C_{6-14} 芳基-羰基氨基基团(例如, 苯基羰基氨基、萘基羰基氨基), (53) C_{1-6} 烷氧基-羰基氨基基团(例如, 甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、丙氧基羰基氨基、丁氧基羰基氨基、叔丁氧基羰基氨基), (54) C_{7-16} 芳烷氧基-羰基氨基基团(例如, 苄氧基羰基氨基), (55) C_{1-6} 烷基磺酰基氨基(例如, 甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基), (56) 任选地被 C_{1-6} 烷基基团取代的 C_{6-14} 芳基磺酰基氨基基团(例如, 苯基磺酰基氨基、甲苯磺酰基氨基), (57) 任选卤代的 C_{1-6} 烷基基团, (58) C_{2-6} 烯基基团, (59) C_{2-6} 炔基基团, (60) C_{3-10} 环烷基基团, (61) C_{3-10} 环烯基基团以及(62) C_{6-14} 芳基基团;

[0129] 或氢或如上所述的 R^1 基团),

[0130] 或者 Z^2 和 Z^3 彼此键合以形成任选取代的环(例如, 任选取代的4、5、6或7元环, 诸如任选取代的4、5、6或7元芳基、杂芳基、非芳族碳环或非芳族杂环; 例如任选地被1、2或3个独立地选自取代基基团A的基团取代; 或任选地被1个 R^1 基团和/或1或2个 R^2 基团取代, 如上所述)。

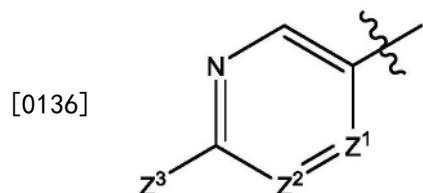
[0131] 在一个实施方案中, Cy为



[0133] Z^1 和 Z^2 的组合(Z^1, Z^2)为(CH,N)、(N,CH)或(N,N);并且

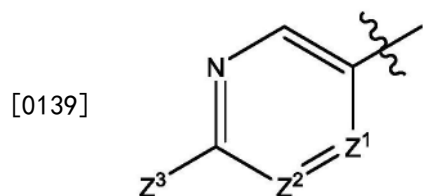
[0134] Cy任选地进一步被1至3个选自(1) C_{1-6} 烷基基团以及(2)氨基基团($-NH_2$)的取代基取代;并且 Z^3 为任选地被1-2个选自以下的取代基取代的氨基基团($-NH_2$): (1)任选地被1、2或3个选自OH和3至14元非芳族杂环基团的取代基取代的 C_{1-6} 烷基基团, (2)任选地被1、2或3个OH基团取代的 C_{3-10} 环烷基基团, (3)3至14元非芳族杂环基团以及(4)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团取代的5至14元芳族杂环基团;或者 Z^2 和 Z^3 彼此键合以形成5至14元芳族杂环。

[0135] 在此类实施方案中,Cy为



[0137] Z^1 和 Z^2 的组合(Z^1, Z^2)为(CH,N)、(N,CH)或(N,N);并且Cy任选地进一步被1至3个 C_{1-6} 烷基基团取代;并且 Z^3 为任选地被1或2个选自以下的取代基取代的氨基基团($-NH_2$): (1)任选地被1至3个OH基团取代的 C_{1-6} 烷基基团, (2)任选地被1至3个OH基团取代的 C_{3-10} 环烷基基团以及(3)3至14元非芳族杂环基团;或者 Z^2 和 Z^3 彼此键合以形成5至14元芳族杂环。

[0138] 在此类实施方案中,Cy为



[0140] Z^1 和 Z^2 的组合(Z^1, Z^2)为(CH,N);

[0141] 并且Cy任选地进一步被1至3个 C_{1-6} 烷基基团取代;并且 Z^3 为任选地被1-2个选自以下的取代基取代的氨基基团($-NH_2$): (1)任选地被1至3个OH基团取代的 C_{1-6} 烷基基团, (2)任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{3-10} 环烷基基团以及(3)3至14元非芳族杂环基团。

[0142] 在本发明的化合物中,A选自苯基;萘基;以及含有1个N杂原子和任选地1或2个选自N、S和O(优选地N和S,更优选地N)的其他杂原子的5、6、7、8、9、10或11元杂芳基基团。

[0143] 在一个实施方案中,A选自含有1个N杂原子和任选地1或2个选自N、S和O(优选地N和S,更优选地N)的其他杂原子的5、6、7、8、9、10或11元杂芳基基团。例如,A选自氮苯基(即,吡啶基)、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、苯并咪唑基和二氢吡唑基。在一个特别优选的实施方案中,A为吡啶基。

[0144] 在一个实施方案中,A选自苯基;萘基;以及含有1个N杂原子和任选地1或2个选自N、S和O(优选地N和S,更优选地N)的其他杂原子的6、7、8、9、10或11元杂芳基基团。

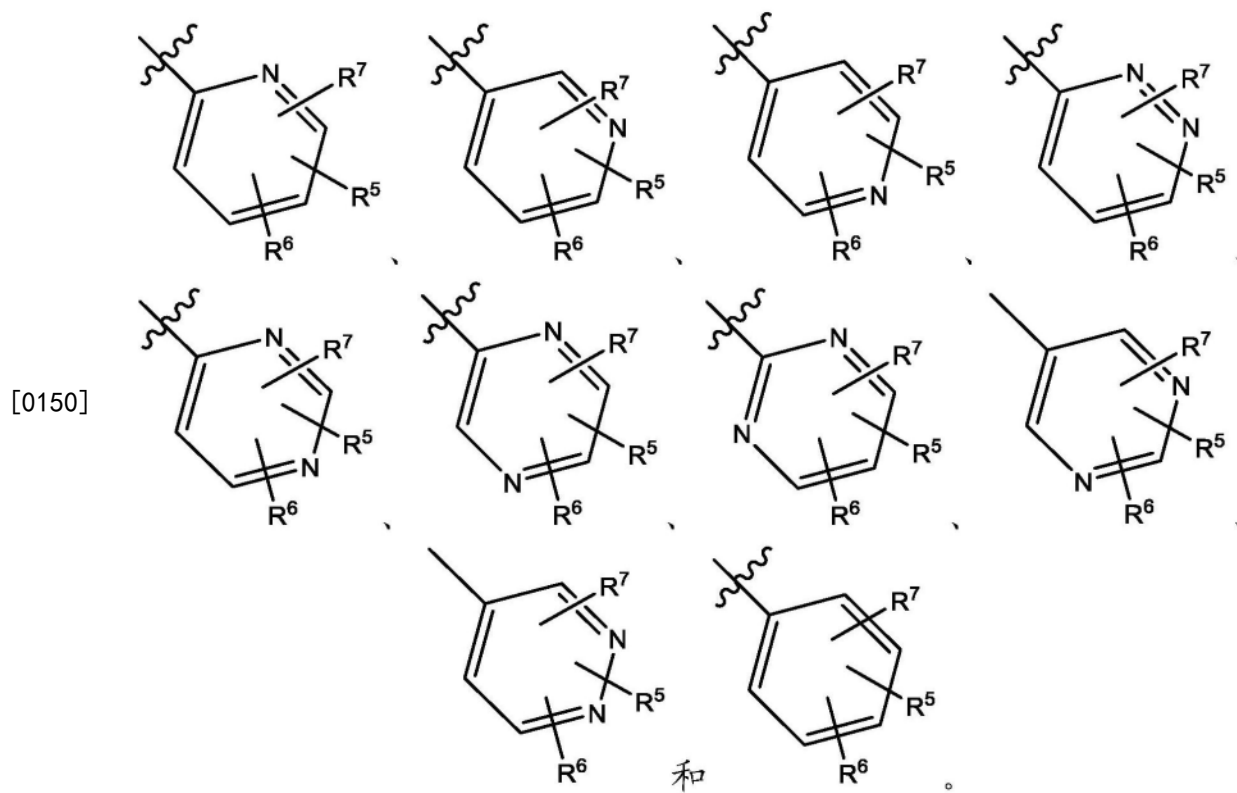
[0145] 在另一个实施方案中,A选自含有1个N杂原子和任选地1或2个选自N、S和O(优选地N和S,更优选地N)的其他杂原子的6、7、8、9、10或11元杂芳基基团。

[0146] 在一个优选的实施方案中,A选自氮苯基(即,吡啶基)、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基和二氢吡唑基。

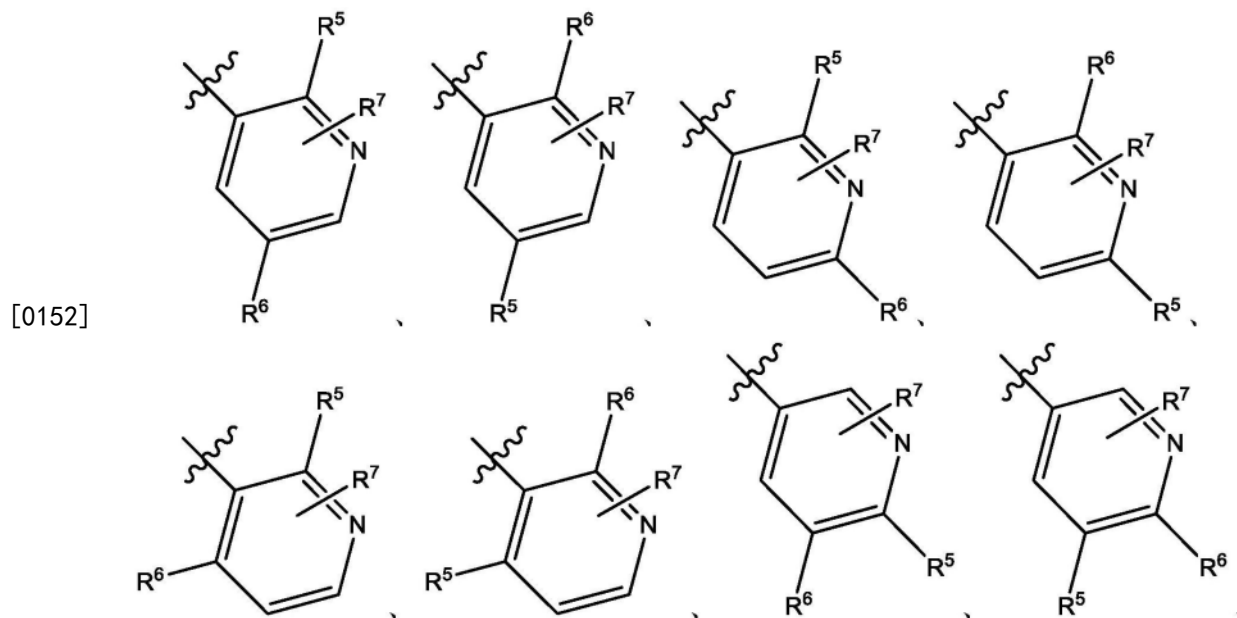
[0147] 在一个优选的实施方案中,A选自苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基和嘧啶基。

[0148] 在一个特别优选的实施方案中,A为吡啶基基团。在另一个优选的实施方案中,A为苯基基团或吡啶基。

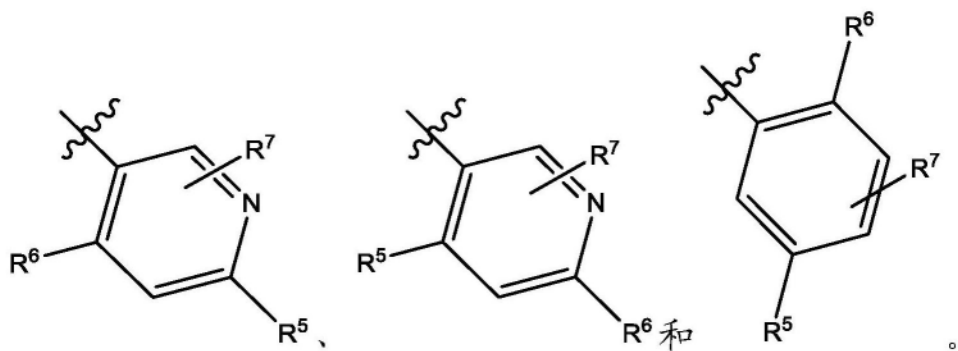
[0149] 在一个优选的实施方案中,A选自:



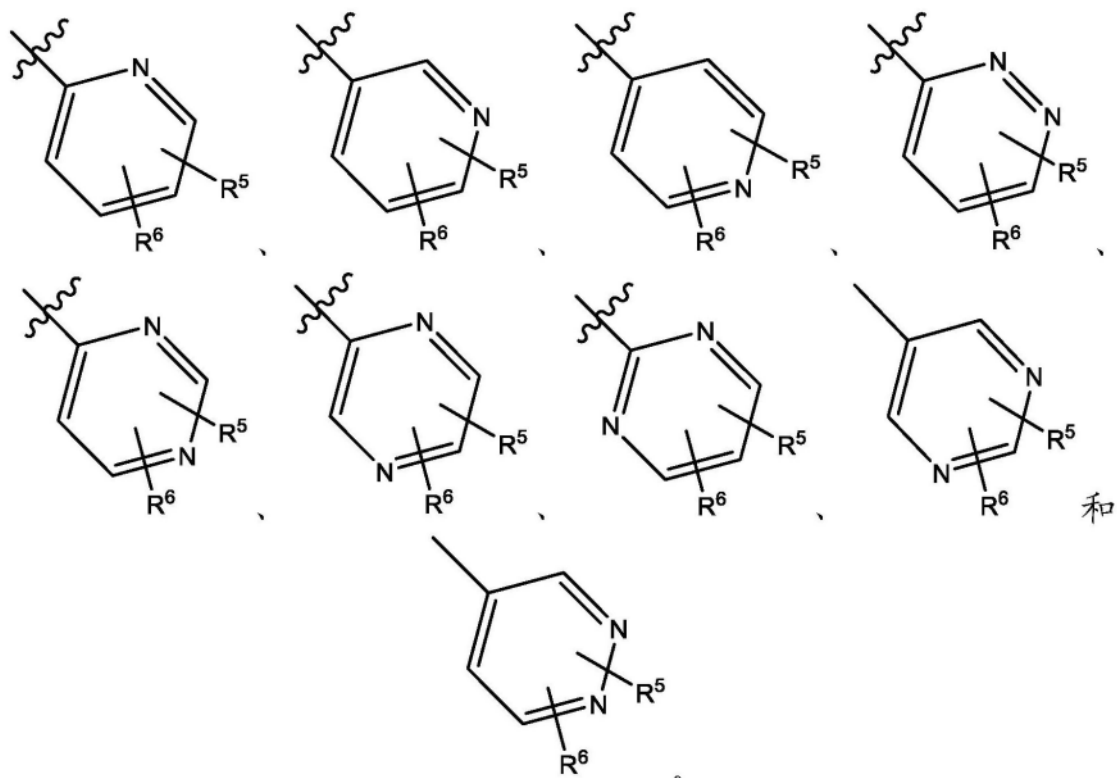
[0151] 更优选地,A选自:



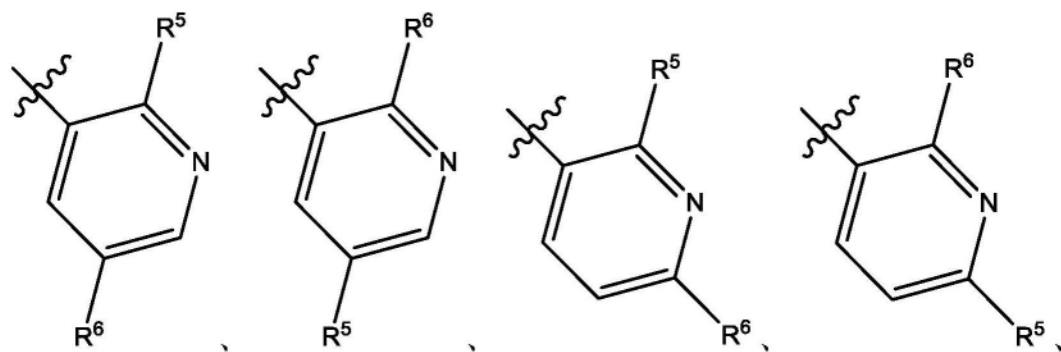
[0153]

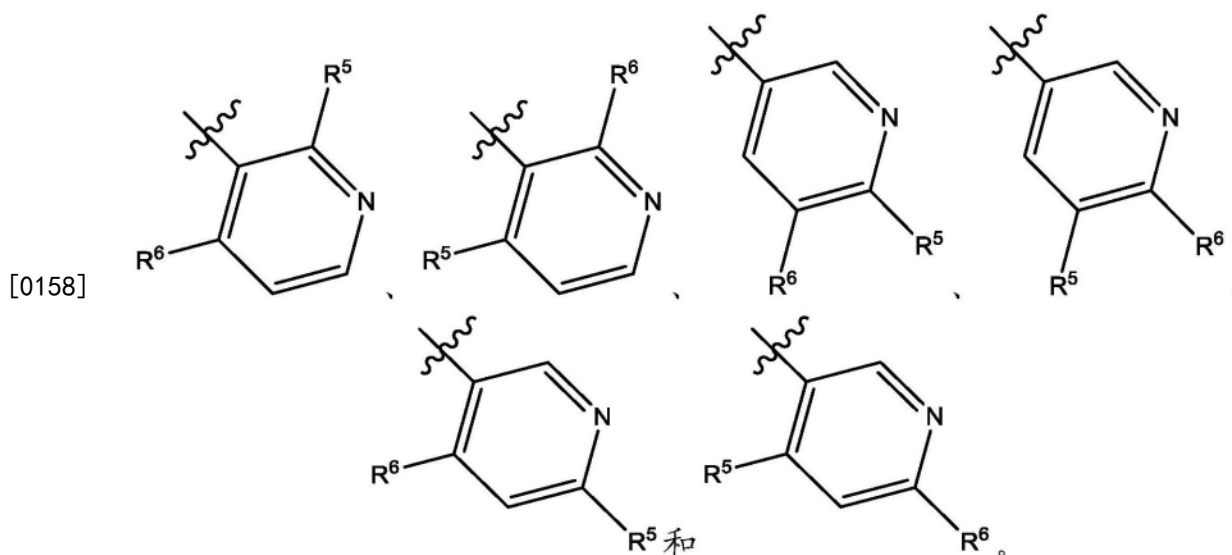
[0154] 在一个优选的实施方案中, R^7 为氢, 并且A选自:

[0155]

[0156] 在另一个优选的实施方案中, R^7 为氢, 并且A选自:

[0157]





[0159] 在本发明的化合物中, R^5 选自氢; 卤素; OH; 氰基; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基; NH_2 ; $NH(C_{1-6} \text{烷基})$; 以及 $N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 。

[0160] 在一个优选的实施方案中, R^5 选自氢; 卤素; OH; 氰基; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基。

[0161] 在一个优选的实施方案中, R^5 选自氢; 卤素; OH; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基。

[0162] 在一个优选的实施方案中, R^5 选自氢; 卤素; OH; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-3} 烷基; 以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基。

[0163] 在一个实施方案中, R^5 选自氢; 卤素; OH; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素和 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 以及任选地被1、2或3个卤素基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基。

[0164] 在另一个实施方案中, R^5 选自氢; 卤素; OH; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素和 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 以及任选地被1、2或3个卤素基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基。

[0165] 在本发明的化合物中, R^6 选自氢; 卤素; OH; 氰基; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基; NH_2 ; $NH(C_{1-6} \text{烷基})$; $N(C_{1-6} \text{烷基})_2$; 任选取代的苯基; 任选取代的萘基; 含有1个N杂原子和任选地1或2个独立地选自N、S和O (优选地N和S) 的其他杂原子的任选取代的5、6、7、8、9、10或11元杂芳基基团; 含有1个N杂原子和任选地1或2个独立地选自N、S和O (优选地N和S) 的其他杂原子的任选取代的5、6、7、8、9、10或11元非芳族杂环基团; 以及任选取代的 C_{3-10} 环烷

基;其中所述苯基、萘基、5、6、7、8、9、10或11元杂芳基基团、5、6、7、8、9、10或11元非芳族杂环基团和 C_{3-11} 环烷基任选地被1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素;OH;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-3} 烷基;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $-O-C_{1-3}$ 烷基。

[0166] 在其中 R^6 为任选取代的苯基、任选取代的萘基、任选取代的5、6、7、8、9、10或11元杂芳基基团、任选取代的5、6、7、8、9、10或11元非芳族杂环基团或任选取代的 C_{3-11} 环烷基的实施方案中,优选地所述苯基、萘基、5、6、7、8、9、10或11元杂芳基基团、5、6、7、8、9、10或11元非芳族杂环基团或 C_{3-11} 环烷基任选地被1、2或3个独立地选自以下的基团取代:卤素;OH;任选地被1、2或3个独立地选自卤素的基团取代的 C_{1-3} 烷基;任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基。例如,所述苯基、萘基、5、6、7、8、9、10或11元杂芳基基团、5、6、7、8、9、10或11元非芳族杂环基团或 C_{3-11} 环烷基任选地被1或2个独立地选自以下的基团取代:卤素;OH;任选地被1、2或3个独立地选自卤素的基团取代的 C_{1-3} 烷基;任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基。例如,所述苯基、萘基、5、6、7、8、9、10或11元杂芳基基团、5、6、7、8、9、10或11元非芳族杂环基团或 C_{3-11} 环烷基任选地被1个选自以下的基团取代:卤素;OH;任选地被1、2或3个独立地选自卤素的基团取代的 C_{1-3} 烷基;任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基。

[0167] 在一个优选的实施方案中, R^6 选自氢;卤素;OH;氰基;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基; NH_2 ; $NH(C_{1-6} \text{烷基})$;以及 $N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 。

[0168] 在一个优选的实施方案中, R^6 选自氢;卤素;OH;氰基;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基;以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基。

[0169] 在一个优选的实施方案中, R^6 选自氢;卤素;OH;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基;以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基。

[0170] 在另一个优选的实施方案中, R^6 选自氢;卤素;OH;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基;以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基。

[0171] 在另一个优选的实施方案中, R^6 选自氢;卤素;OH;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-3} 烷基;以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基。

[0172] 在一个实施方案中, R^6 选自氢;卤素;OH;任选地被1、2或3个独立地选自卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基;以及任选地被1、2或3个卤素基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基。

[0173] 在另一个实施方案中, R^6 选自氢; 卤素; OH; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的0- C_{1-3} 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 以及任选地被1、2或3个卤素基团取代的0- C_{1-6} 烷基。

[0174] 在本发明的化合物中, R^7 选自氢; 卤素; OH; 氰基; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的0- C_{1-3} 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的0- C_{1-3} 烷基的基团取代的0- C_{1-6} 烷基; NH_2 ; $NH(C_{1-6} \text{烷基})$; 以及 $N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 。

[0175] 在一个优选的实施方案中, R^7 为氢。

[0176] 在一个实施方案中, R^7 选自氢; 卤素; OH; 氰基; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的0- C_{1-3} 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的0- C_{1-3} 烷基的基团取代的0- C_{1-6} 烷基。

[0177] 在另一个实施方案中, R^7 选自氢; 卤素; OH; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的0- C_{1-3} 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的0- C_{1-3} 烷基的基团取代的0- C_{1-6} 烷基。

[0178] 在另一个实施方案中, R^7 选自氢; 卤素; OH; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的0- C_{1-3} 烷基的基团取代的 C_{1-3} 烷基; 以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的0- C_{1-3} 烷基的基团取代的0- C_{1-3} 烷基。

[0179] 在一个实施方案中, R^7 选自氢; 卤素; OH; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的0- C_{1-3} 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 以及任选地被1、2或3个卤素基团取代的0- C_{1-6} 烷基。

[0180] 在另一个实施方案中, R^7 选自卤素; OH; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的0- C_{1-3} 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 以及任选地被1、2或3个卤素基团取代的0- C_{1-6} 烷基。

[0181] 在一个特别优选的实施方案中, R^5 选自氢; 卤素; OH; 氰基; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的0- C_{1-3} 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的0- C_{1-3} 烷基的基团取代的0- C_{1-6} 烷基; NH_2 ; $NH(C_{1-6} \text{烷基})$; 以及 $N(C_{1-6} \text{烷基})_2$;

[0182] R^6 选自氢; OH; 氰基; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的0- C_{1-3} 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的0- C_{1-3} 烷基的基团取代的0- C_{1-6} 烷基; NH_2 ; $NH(C_{1-6} \text{烷基})$; $N(C_{1-6} \text{烷基})_2$; 任选取代的苯基; 任选取代的萘基; 含有1个N杂原子和任选地1或2个独立地选自N、S和O (优选地N和S) 的其他杂原子的任选取代的5、6、7、8、9、10或11元杂芳基基团; 含有1个N杂原子和任选地1或2个独立地选自N、S和O (优选地N和S) 的其他杂原子的任选取代的5、6、7、8、9、10或11元非芳族杂环基团; 以及任选取代的 C_{3-10} 环烷基; 其中所述苯基、萘基、5、6、7、8、9、10或11元杂芳基基团、5、6、7、8、9、10或11元非芳族杂环基团和 C_{3-11} 环烷基任选地被1、2或3个独立地选自以下的基团取代: 卤素; OH; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的0- C_{1-3} 烷基的基团取代的 C_{1-3} 烷基; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的0- C_{1-3} 烷基的基团取代的0- C_{1-3} 烷基; 并且

[0183] R^7 选自氢;OH;氰基;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基;以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基; NH_2 ;NH(C_{1-6} 烷基);以及N(C_{1-6} 烷基)₂。更优选地, R^7 为氢。

[0184] 在另一个特别优选的实施方案中, R^5 选自氢;卤素;OH;氰基;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基; NH_2 ;NH(C_{1-6} 烷基);以及N(C_{1-6} 烷基)₂;

[0185] R^6 选自氢;OH;氰基;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基;以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基; NH_2 ;NH(C_{1-6} 烷基);以及N(C_{1-6} 烷基)₂;并且

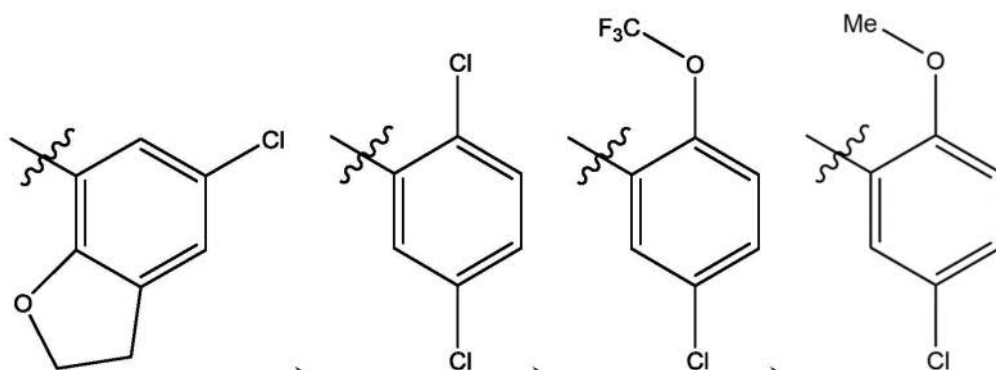
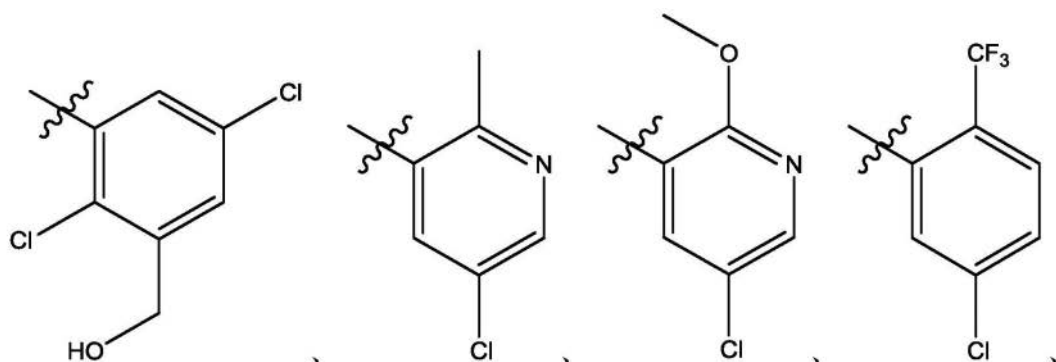
[0186] R^7 选自氢;OH;氰基;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基;以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基; NH_2 ;NH(C_{1-6} 烷基);以及N(C_{1-6} 烷基)₂。更优选地, R^7 为氢。

[0187] 在另一个特别优选的实施方案中, R^5 选自氢;卤素;OH;任选地被1、2或3个独立地选自卤素和 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基;以及任选地被1、2或3个卤素基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基;

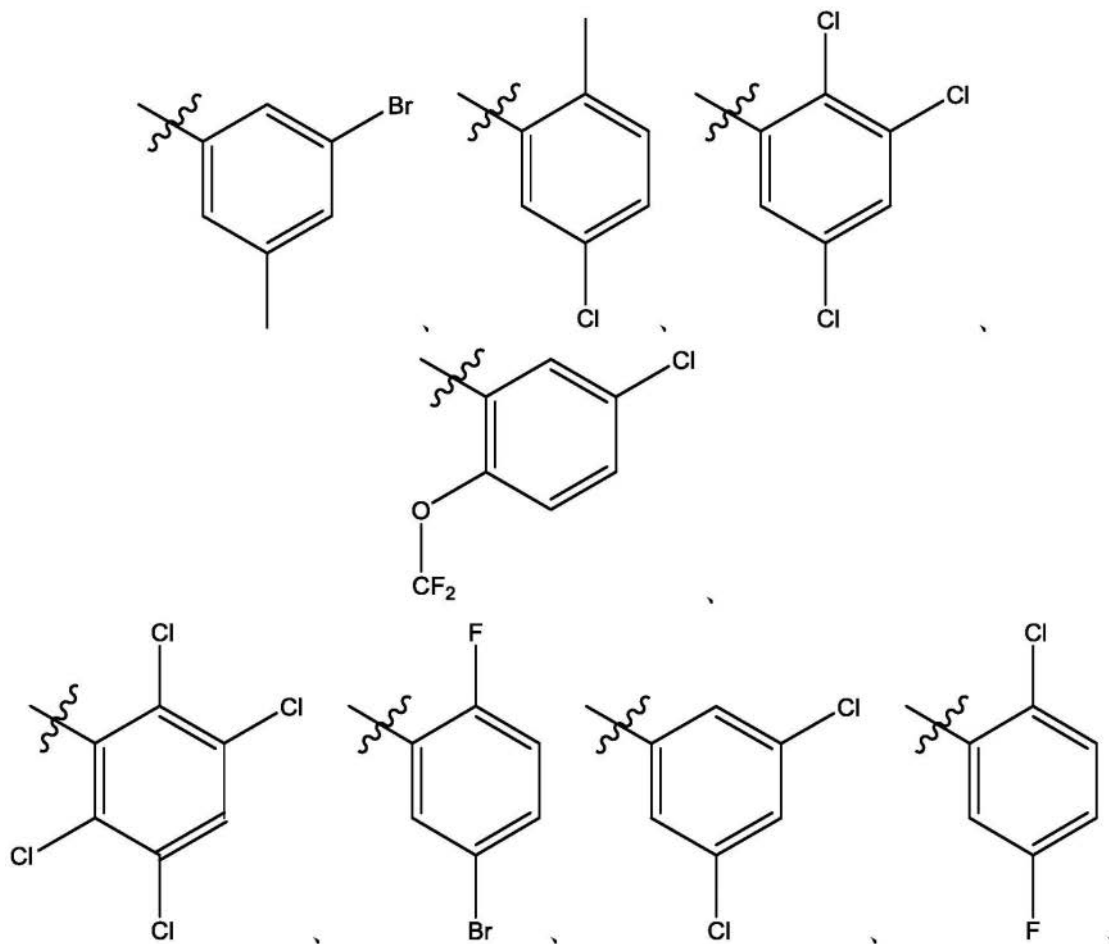
[0188] R^6 选自氢;OH;任选地被1、2或3个独立地选自卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基;以及任选地被1、2或3个卤素基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基;并且

[0189] R^7 选自氢;OH;任选地被1、2或3个独立地选自卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基;以及任选地被1、2或3个卤素基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基。更优选地, R^7 为氢。

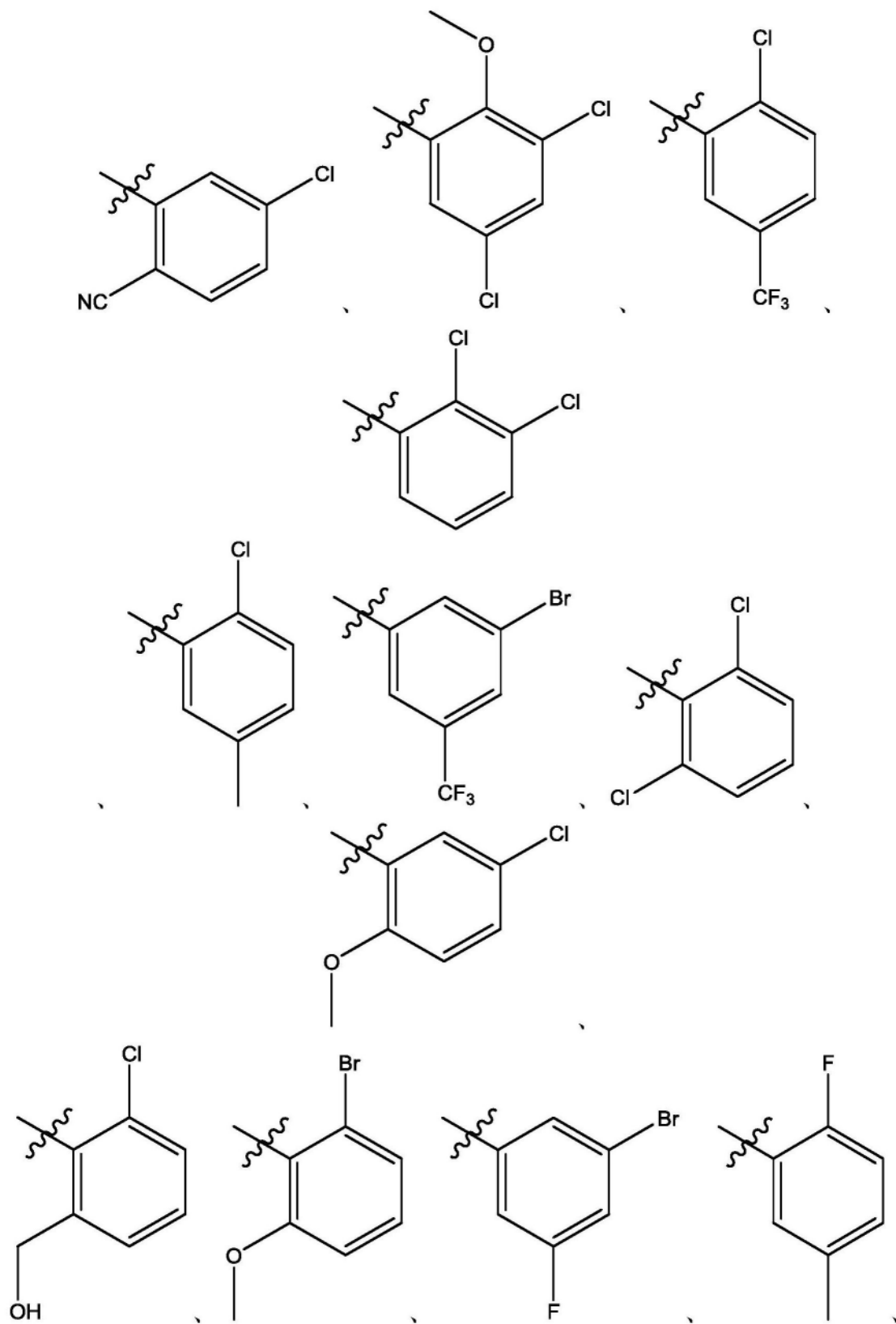
[0190] 在一个优选的实施方案中,A选自:

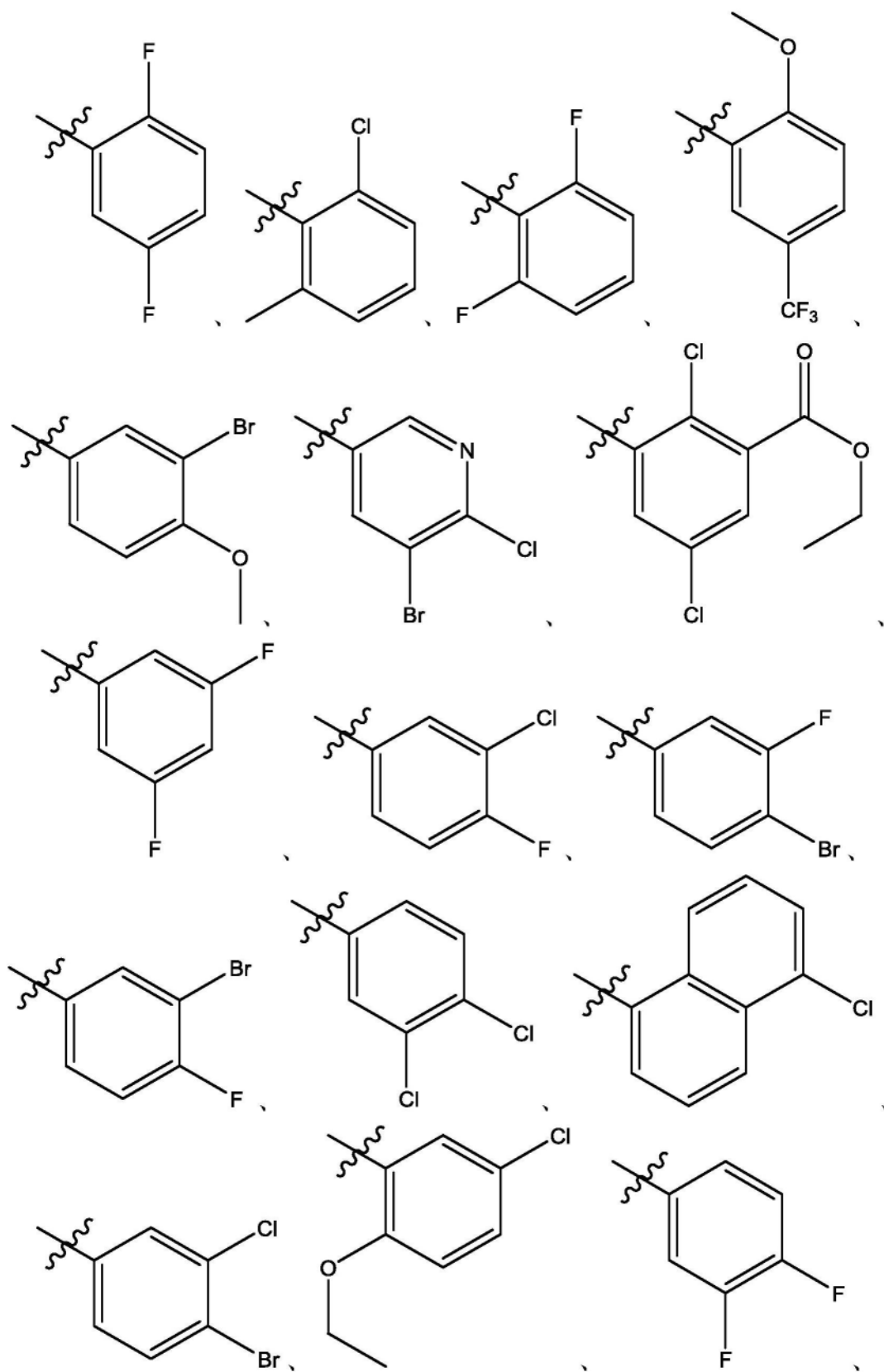


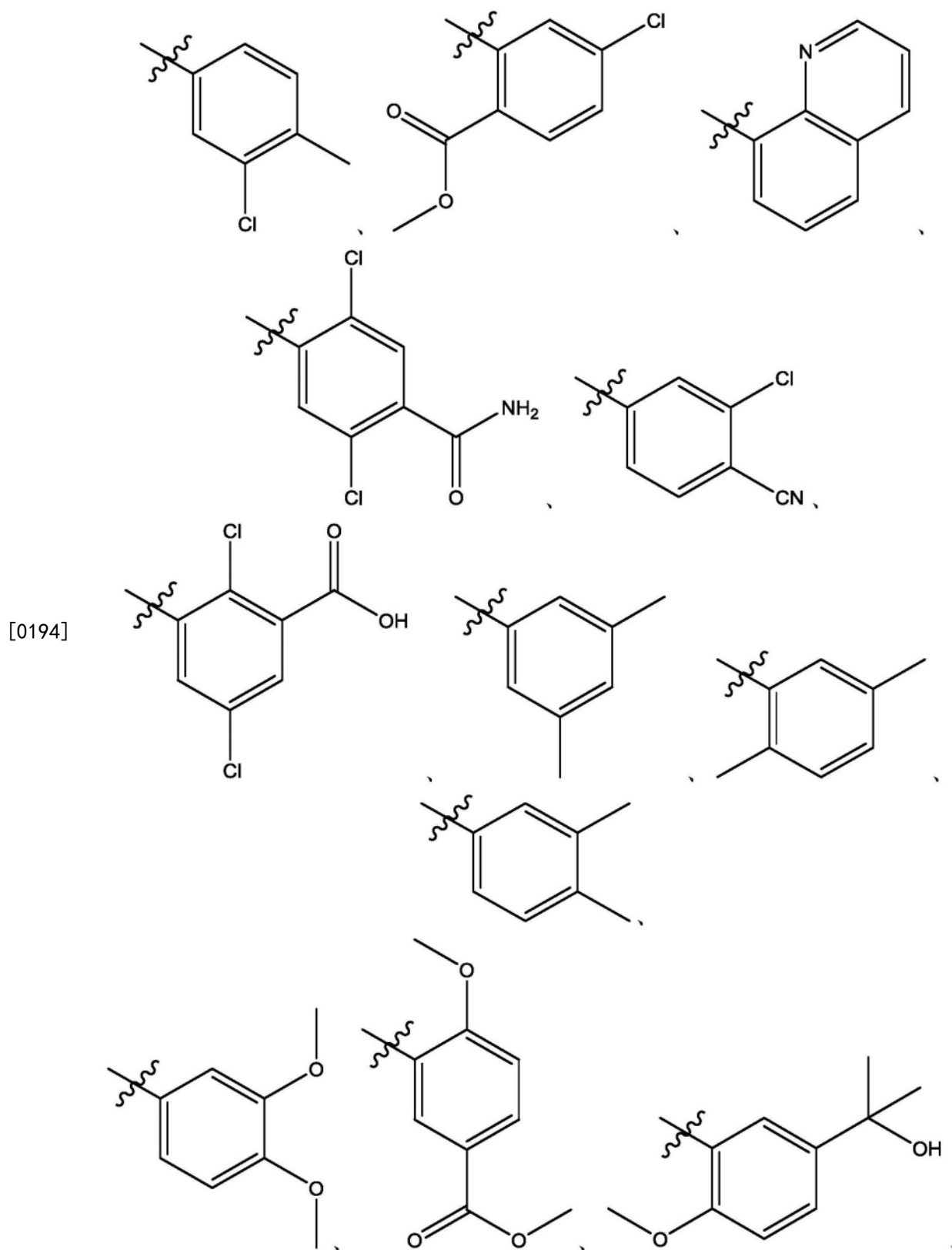
[0191]



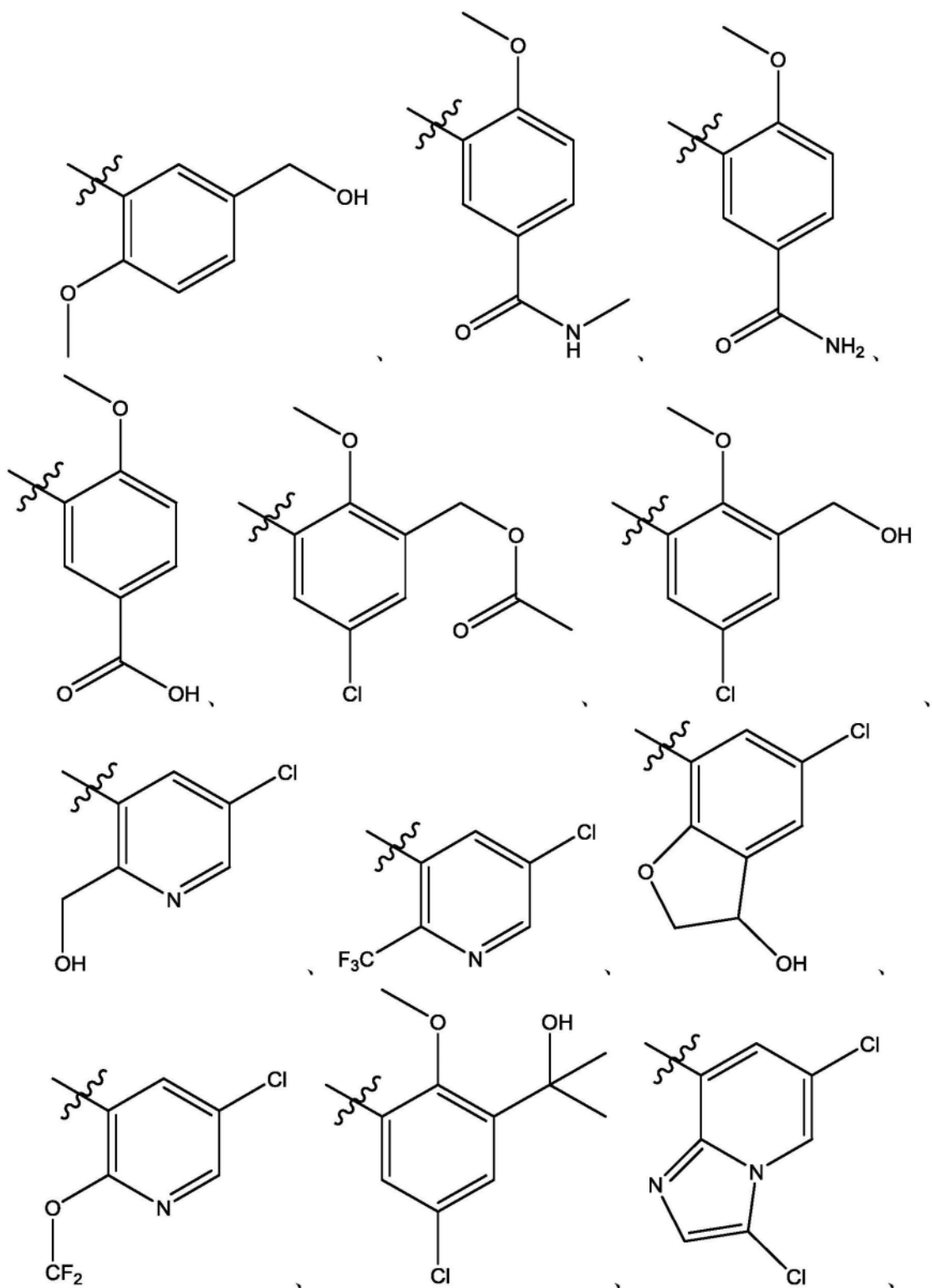
[0192]

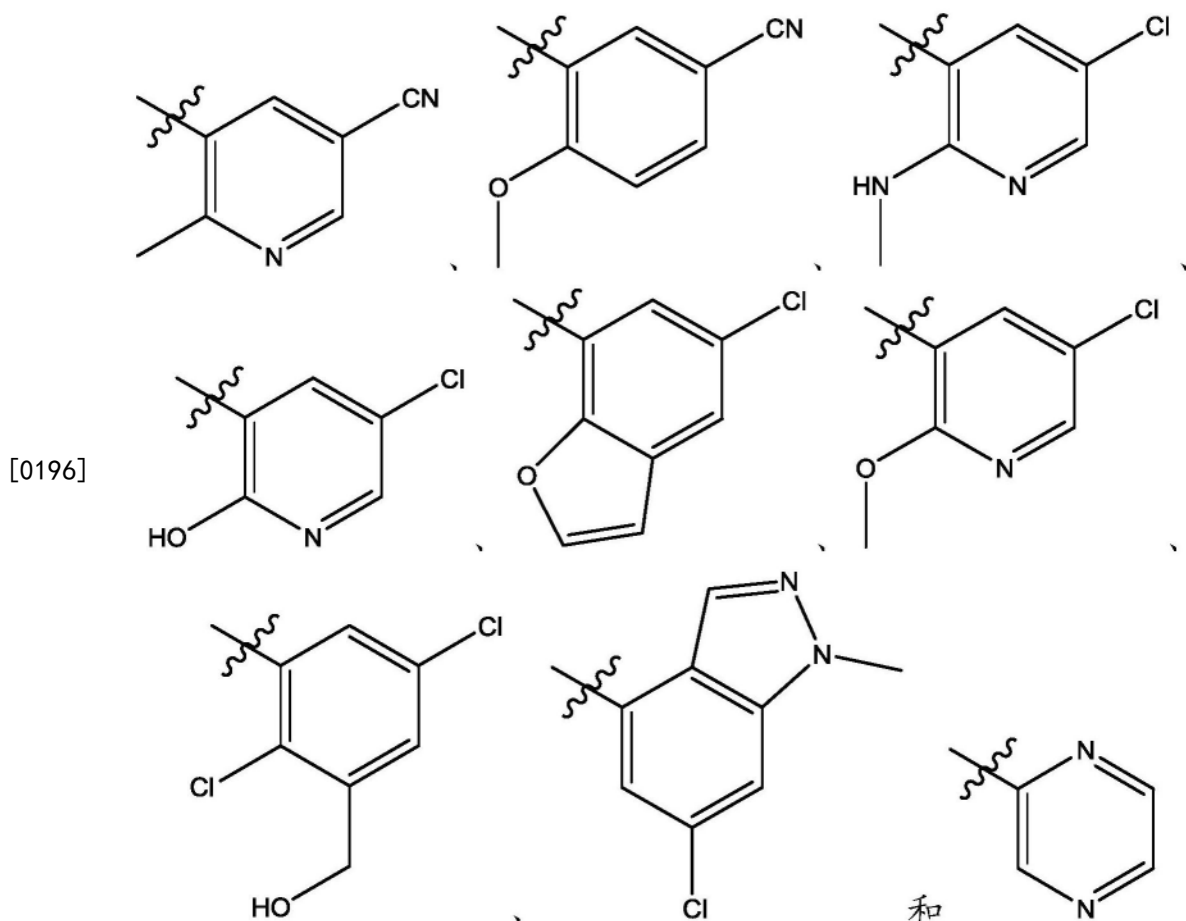




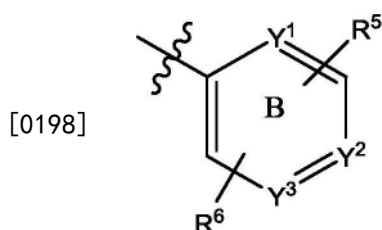


[0195]





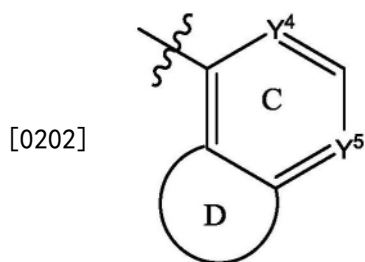
[0197] 在某些实施方案中,A为式B的任选取代的6元芳基或杂芳基环:



[0199] 其中Y¹、Y²和Y³中的两者为CH,并且剩余一者为CH或N;

[0200] R⁵选自卤素;OH;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和O-C₁₋₃烷基的基团取代的C₁₋₃烷基;以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和O-C₁₋₃烷基的基团取代的O-C₁₋₃烷基;

[0201] R⁶选自卤素;OH;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和O-C₁₋₃烷基的基团取代的C₁₋₃烷基;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和O-C₁₋₃烷基的基团取代的O-C₁₋₃烷基;以及下式的环:



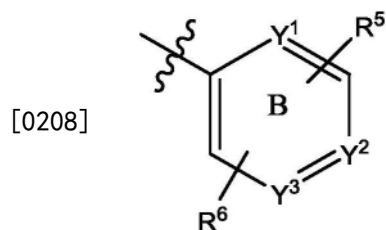
[0203] 其中环C为任选取代的6元芳环;并且环D为任选地进一步被取代的5、6或7元环;

[0204] Y^4 和 Y^5 中的一者为CH,并且另一者为CH或N;

[0205] 其中所述C环任选地被以下取代:卤素;OH;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和0- C_{1-3} 烷基的基团取代的 C_{1-3} 烷基;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和0- C_{1-3} 烷基的基团取代的0- C_{1-3} 烷基;并且

[0206] 其中所述D环任选地被以下取代:卤素;OH;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和0- C_{1-3} 烷基的基团取代的 C_{1-3} 烷基;任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和0- C_{1-3} 烷基的基团取代的0- C_{1-3} 烷基。

[0207] 在某些实施方案中,A为(1)下式:

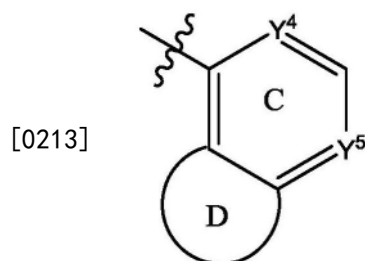


[0209] 其中 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 的组合(Y^1, Y^2, Y^3)为(CH,CH,CH)或(CH,CH,N);

[0210] R^5 为(1)氟原子、氯原子、溴原子,(2)甲基、三氟甲基,或者(3)任选地被甲基、二氟甲基或三氟甲基取代的羟基基团;

[0211] R^6 为(1)卤素原子,(2)氰基基团,(3)任选地被1至3个选自卤素原子和羟基基团的取代基取代的 C_{1-6} 烷基基团,(4)任选地被1至3个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基基团或者(5)单-或二- C_{1-6} 烷基氨基基团;

[0212] 并且环B任选地进一步被1至3个选自以下的取代基取代:(1)卤素原子,(2)任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团以及(3) C_{1-6} 烷氧基基团,或者(2)下式:



[0214] 其中 Y^4 和 Y^5 的组合(Y^4, Y^5)为(CH,CH);

[0215] 环C任选地进一步被1至3个卤素原子取代;

[0216] 环D为5至7元芳族杂环或5至7元非芳族杂环;

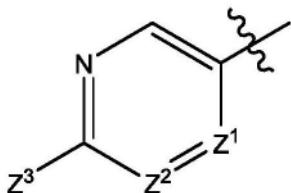
[0217] 环D任选地进一步被1至3个选自(1)卤素原子以及(2)羟基基团的取代基取代。

[0218] 在此类实施方案中, R^4 可为氢原子、氟原子或氯原子。

[0219] 在此类实施方案中, R^3 可为氟原子或氯原子。

[0220] 在此类实施方案中,Cy可为

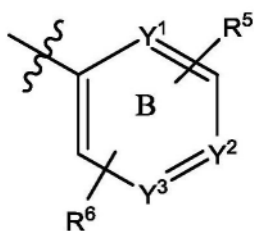
[0221]

[0222] Z^1 和 Z^2 的组合(Z^1, Z^2)为(CH,N)、(N,CH)或(N,N);

[0223] Cy任选地进一步被1至3个选自(1) C_{1-6} 烷基基团以及(2)氨基基团的取代基取代;并且 Z^3 为任选地被1-2个选自以下的取代基取代的氨基基团:(1)任选地被1至3个选自羟基基团和3至14元非芳族杂环基团的取代基取代的 C_{1-6} 烷基基团,(2)任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{3-10} 环烷基基团,(3)3至14元非芳族杂环基团以及(4)任选地被1至3个 C_{1-6} 烷基基团取代的5至14元芳族杂环基团;或者 Z^2 和 Z^3 彼此键合以形成5至14元芳族杂环。

[0224] 在某些实施方案中,A为(1)下式:

[0225]

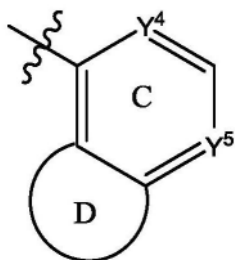
[0226] 其中 Y^1, Y^2 和 Y^3 的组合(Y^1, Y^2, Y^3)为(CH,CH,CH)或(CH,CH,N);

[0227] R^5 为(1)氯原子、溴原子,(2)甲基、三氟甲基,或者(3)被甲基或三氟甲基取代的羟基基团;

[0228] R^6 为(1)卤素原子,(2)任选地被1至3个选自卤素原子和羟基基团的取代基取代的 C_{1-6} 烷基基团或者(3)任选地被1至3个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基基团;

[0229] 环B任选地进一步被1至3个选自以下的取代基取代:(1)卤素原子以及(2)任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团,或者(2)下式:

[0230]

[0231] 其中 Y^4 和 Y^5 的组合(Y^4, Y^5)为(碳原子,碳原子);

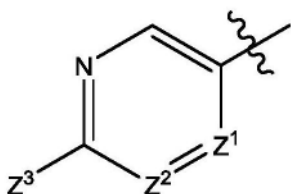
[0232] 环C任选地进一步被1至3个卤素原子取代;

[0233] 环D为5至7元非芳族杂环;

[0234] 在此类实施方案中, R^4 可为氢原子、氟原子或氯原子。[0235] 在此类实施方案中, R^3 可为氟原子或氯原子。

[0236] 在此类实施方案中,Cy可为

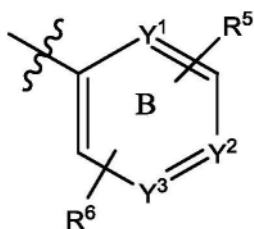
[0237]



[0238] Z^1 和 Z^2 的组合(Z^1, Z^2)为(碳原子,氮原子)、(氮原子,碳原子)或(氮原子,氮原子);并且Cy任选地进一步被1至3个 C_{1-6} 烷基基团取代;并且 Z^3 为任选地被1-2个选自以下的取代基取代的氨基基团:(1)任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团,(2)任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{3-10} 环烷基基团以及(3)3至14元非芳族杂环基团;或者 Z^2 和 Z^3 彼此键合以形成5至14元芳族杂环。

[0239] 在某些实施方案中,A为(1)下式:

[0240]



[0241] 其中 Y^1, Y^2 和 Y^3 的组合(Y^1, Y^2, Y^3)为(CH,CH,CH)或(CH,CH,N);

[0242] R^5 为(1)氯原子、溴原子,(2)甲基、三氟甲基,或者(3)被甲基或三氟甲基取代的羟基基团;

[0243] R^6 为(1)卤素原子,(2)任选地被1至3个选自卤素原子和羟基基团的取代基取代的 C_{1-6} 烷基基团或者(3)任选地被1至3个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基基团;

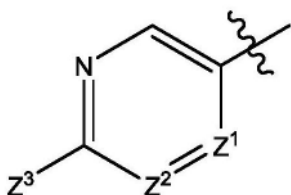
[0244] 环B任选地进一步被1至3个选自以下的取代基取代:(1)卤素原子以及(2)任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团。

[0245] 在此类实施方案中, R^4 可为氢原子、氟原子或氯原子。

[0246] 在此类实施方案中, R^3 可为氟原子或氯原子。

[0247] 在此类实施方案中,Cy可为

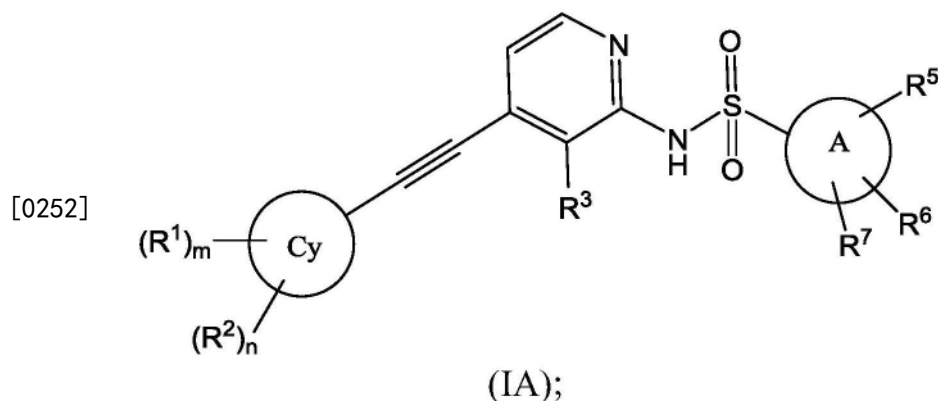
[0248]



[0249] Z^1 和 Z^2 的组合(Z^1, Z^2)为(碳原子,氮原子);

[0250] 并且Cy任选地进一步被1至3个 C_{1-6} 烷基基团取代;并且 Z^3 为任选地被1-2个选自以下的取代基取代的氨基基团:(1)任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{1-6} 烷基基团,(2)任选地被1至3个羟基基团取代的 C_{3-10} 环烷基基团以及(3)3至14元非芳族杂环基团,或其盐。

[0251] 在一个优选的实施方案中,本发明的化合物是式(IA)的化合物:



[0253] Cy为含有至少1个N杂原子和任选地1或2个选自N和S (优选地N) 的其他杂原子的5或6元杂芳基基团;或者Cy为含有至少1个N杂原子和任选地1或2个选自N和S (优选地N) 的其他杂原子的9或10元杂芳基基团;

[0254] R^1 选自 $-NH_2$; $-NR^A$ (C_{1-6} 烷基); 以及 $-NR^A$ (被1、2或3个独立地选自OH、卤素和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基);

[0255] R^A 为氢;

[0256] A选自含有1个N杂原子和任选地1或2个选自N、S和O (优选地N和S, 更优选地N) 的其他杂原子的5、6、7、8、9、10或11元杂芳基基团;

[0257] R^5 选自氢; 卤素; OH; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基;

[0258] R^6 选自氢; 卤素; OH; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基; 并且

[0259] R^7 选自氢; 卤素; OH; 任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 C_{1-6} 烷基; 以及任选地被1、2或3个独立地选自卤素、OH和任选地被1、2或3个卤素取代的 $O-C_{1-3}$ 烷基的基团取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基。

[0260] 在此类实施方案中, 优选地 R^3 为F或Cl。最优选地, R^3 为F。

[0261] 在此类实施方案中, 优选地m为1; 并且n为0、1或2 (更优选地n为0或1)。

[0262] 在某些优选的实施方案中, 本发明的化合物是在以下实施例部分所述的本发明的化合物, 或其药学上可接受的酯、酰胺、氨基甲酸酯或盐, 包括此类酯、酰胺或氨基甲酸酯的药学上可接受的盐。具体地, 本发明的化合物可以是选自以下的化合物:

[0263] N-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基) 乙炔基]-3-氟吡啶-2-基}-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (实施例1);

[0264] N-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基) 乙炔基]-3-氯吡啶-2-基}-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (实施例2);

[0265] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基} 乙炔基) 吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (实施例3);

[0266] N-{4-[2-(8-氨基-1,7-萘啶-5-基) 乙炔基]-3-氟吡啶-2-基}-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺 (实施例4);

[0267] 5-氯-N-{4-[2-(吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)乙炔基]-3-氟吡啶-2-基}-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例5);

[0268] 5-氯-N-{4-[2-(1,6-萘啶-8-基)乙炔基]-3-氟吡啶-2-基}-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例6);

[0269] N-{4-[2-(7-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)乙炔基]-3-氟吡啶-2-基}-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例7);

[0270] N-{4-[2-(8-氨基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基]-3-氟吡啶-2-基}-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例8);

[0271] 5-氯-N-{4-[2-(喹喔啉-2-基)乙炔基]-3-氟吡啶-2-基}-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例9);

[0272] N-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基]-3,5-二氟吡啶-2-基}-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例10);

[0273] N-{4-[2-(8-氨基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)乙炔基]-3-氟吡啶-2-基}-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例11);

[0274] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基苯-1-磺酰胺(实施例12);

[0275] N-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基]-3-氟吡啶-2-基}-5-氯-2-甲氧基苯-1-磺酰胺(实施例13);

[0276] 2,5-二氯-N-[3-氟-4-(2-{1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}乙炔基)吡啶-2-基]苯-1-磺酰胺(实施例14);

[0277] N-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基]-3-氟吡啶-2-基}-2,5-二氯苯-1-磺酰胺(实施例15);

[0278] N-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基]-3-氟吡啶-2-基}-2,5-二氯-3-(羟甲基)苯-1-磺酰胺(实施例16);

[0279] 2,5-二氯-N-[3-氟-4-(2-{1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}乙炔基)吡啶-2-基]-3-(羟甲基)苯-1-磺酰胺(实施例17);

[0280] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例18);

[0281] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{[1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-7-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例19);

[0282] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{1-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例20);

[0283] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例21);

[0284] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{2-甲基-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶-4-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例22);

[0285] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例23);

[0286] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-7-基}乙炔基)吡啶-2-

基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例24)；

[0287] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-[2-(甲基氨基)嘧啶-5-基]乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例25)；

[0288] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{2-氧代-1H,2H,3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例26)；

[0289] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例27)；

[0290] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{2-氧代-1H,2H,3H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例28)；

[0291] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例29)；

[0292] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例30)；

[0293] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例31)；

[0294] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{2-氧代-1H,2H,3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例32)；

[0295] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例33)；

[0296] N-{4-[2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)乙炔基]-3-氟吡啶-2-基}-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例34)；

[0297] N-{4-[2-(2-氨基-4-甲氧基嘧啶-5-基)乙炔基]-3-氟吡啶-2-基}-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例35)；

[0298] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{1-甲基-2-氧代-1H,2H,3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例36)；

[0299] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{3-甲氧基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例37)；以及

[0300] N-[4-(2-{5-氨基吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基}乙炔基)-3-氟吡啶-2-基]-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例38)，

[0301] 或其药学上可接受的酯、酰胺、氨基甲酸酯或盐，包括此类酯、酰胺或氨基甲酸酯的药学上可接受的盐。

[0302] 在进一步优选的实施方案中，本发明的化合物是选自以下的化合物：

[0303] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例26)；

[0304] N-[4-(2-{8-氨基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}乙炔基)-3-氟吡啶-2-基]-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺；

[0305] N-[4-(2-{5-氨基吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基}乙炔基)-3-氟吡啶-2-基]-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例38)；

[0306] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-

- [0307] 甲氧基吡啶-3-磺酰胺；
- [0308] 5-氯-N-(3-氟-4-{2-[2-(甲基氨基)嘧啶-5-基]乙炔基}吡啶-2-基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例25)；
- [0309] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{2-氧代-1H,2H,3H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例28)；
- [0310] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{3-甲基-2-氧代-1H,2H,3H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺；
- [0311] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例29)；
- [0312] 5-氯-N-{3-氟-4-[2-(2-甲基嘧啶-5-基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺；
- [0313] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{2-氧代-1H,2H,3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例32)；
- [0314] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{1-甲基-2-氧代-1H,2H,3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例36)；
- [0315] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺；
- [0316] N-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基]-3-氟吡啶-2-基}-5-氯-2-甲氧基苯-1-磺酰胺(实施例13)；
- [0317] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺；
- [0318] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例31)；
- [0319] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例30)；
- [0320] N-{4-[2-(5-氨基-1,6-萘啶-8-基)乙炔基]-3-氟吡啶-2-基}-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺；
- [0321] N-[4-(2-{7-氨基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基}乙炔基)-3-氟吡啶-2-基]-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺；
- [0322] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-
- [0323] 甲氧基吡啶-3-磺酰胺；
- [0324] 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基苯-1-磺酰胺(实施例12)；
- [0325] N-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基]-3-氟吡啶-2-基}-2,5-二氯苯-1-磺酰胺(实施例15)；以及
- [0326] 2,5-二氯-N-[3-氟-4-(2-{1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}乙炔基)吡啶-2-基]苯-1-磺酰胺(实施例14)。
- [0327] 根据本发明的化合物中存在的取代基,该化合物可形成酯、酰胺、氨基甲酸酯和/或盐。适用于药物的本发明化合物的盐是其中抗衡离子是药学上可接受的那些。此类药学

上可接受的盐在关于盐形成的标准教科书中有所描述,参见例如:P.Stahl等人,Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use(VCHA/Wiley-VCH,2002),或者S.M.Berge等人,“Pharmaceutical Salts”,J.Pharm.Sci.,1977,66,1-19。然而,具有非药学上可接受的抗衡离子的盐在本发明的范围内,例如,用作制备本发明的化合物及其药学上可接受的盐和生理学功能衍生物的中间体。术语“生理学功能衍生物”意指具有与本发明的游离化合物相同的生理功能的本发明的化合物的化学衍生物,例如通过在体内可转化而形成。酯、酰胺和氨基甲酸酯是生理学功能衍生物的示例。

[0328] 根据本发明的适合的盐包括由有机酸或无机酸形成的盐。具体地,根据本发明的用酸形成的合适的盐包括用矿物酸、强有机羧酸(诸如未取代或被例如卤素取代的1至4个碳原子的烷羧酸,诸如饱和或不饱和二羧酸,诸如羟基羧酸,诸如氨基酸)或用有机磺酸(诸如未取代或被例如卤素取代的(C₁₋₄)烷基或芳基磺酸)形成的那些。药学上可接受的酸加成盐包括由以下形成的那些盐:氢氯酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、柠檬酸、酒石酸、乙酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、三氟乙酸、丁二酸、高氯酸、富马酸、马来酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、草酸、草酰乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸、羟乙基磺酸、抗坏血酸、苹果酸、邻苯二甲酸、天冬氨酸和谷氨酸、赖氨酸和精氨酸。其他酸诸如草酸虽然本身不是药学上可接受的,但可用作获得本发明的化合物及其药学上可接受的酸加成盐的中间体。

[0329] 根据本发明的合适的盐还包括与有机或无机碱形成的那些。药学上可接受的碱盐包含铵盐、碱金属盐,例如钾和钠的那些;碱土金属盐,例如钙和镁的那些;以及具有有机碱的盐,例如二环己胺、N-甲基-D-葡萄糖、吗啉、硫代吗啉、哌啶、吡咯烷;单-、二-或三-低级烷基胺,例如乙基-、叔丁基-、二乙基-、二异丙基-、三乙基-、三丁基-或二甲基-丙基胺;或单-、二-或三羟基低级烷基胺,例如单-、二-或三乙醇胺。

[0330] 本发明的化合物可具有被转化为酯、酰胺或氨基甲酸酯的合适基团。在本发明的化合物中由-OH或-NHR^G基团形成的典型的酯和酰胺和氨基甲酸酯基团包括OC(O)R^G、NR^GC(O)R^G、NR^GCO₂R^G、OSO₂R^G和NR^GSO₂R^G,其中R^G选自C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₃₋₈环烷基和C₃₋₈环烷基C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷基、二卤代C₁₋₈烷基、三卤代C₁₋₈烷基、苯基和苯基C₁₋₄烷基;更优选地,R^G选自C₁₋₈烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基和C₃₋₈环烷基C₁₋₈烷基。

[0331] 有机化学领域的技术人员将理解,许多有机化合物可以与溶剂形成络合物,在所述溶剂中其发生反应或从中沉淀或结晶。这些络合物被称为“溶剂化物”。“药学上可接受的溶剂化物”意指包含本发明的化合物和一种或多种药学上可接受的溶剂分子(例如水或乙醇)的分子复合物。例如,与水的络合物被称为“水合物”。当药物物质在晶格中以化学计量或非化学计量的量并入溶剂(如,水)时,便会存在溶剂化物(如,水合物)。由于可以在药物制备过程的任何阶段或者在储存药物物质或剂型时遇到水合物,因此对药物物质进行常规筛选以确定水合物的存在。溶剂化物在S.Byrn等人,Pharmaceutical Research,12(7),1995,954-954和Water-Insoluble Drug Formulation,第2版,R.Liu,CRC Press,第553页中有所描述,所述文献以引用方式并入本文。因此,本领域的技术人员应当理解,本发明的化合物以及其酯、酰胺、氨基甲酸酯和/或盐因此可以溶剂化物的形式存在,并且这些也包括在本发明的范围内。适用于药物的本发明的化合物的溶剂化物是其中相关溶剂是药学上可接受的那些。例如,水合物是药学上可接受的溶剂化物的示例。然而,具有非药学上可接

受的相关溶剂的溶剂化物可用作制备本发明的化合物及其药学上可接受的酯、酰胺、氨基甲酸酯和/或盐的中间体。

[0332] 在施用于接受者时,能够转化为如上所述的本发明化合物或其活性代谢物或残余物的化合物称为“前药”。前药例如可以在体内例如通过在血液中水解而转化成具有医学作用的活性形式。药学上可接受的前药在T.Higuchi和V.Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, ACS Symposium Series的第14卷(1976); “Design of Prodrugs”, H.Bundgaard编, Elsevier, 1985; 以及Edward B.Roche编, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中有所描述, 所述文献以引用方式并入本文。

[0333] 定义:

[0334] 在本申请和本发明的上下文中, 以下定义适用:

[0335] 如本文所用, 术语“卤素”意指氟、氯、溴或碘。氟、氯或溴是优选的。氟和氯是特别优选的。

[0336] 如本文所用, 单独使用或作为后缀或前缀使用的“烷基”旨在包括具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂族烃基。例如, “C₁₋₆烷基”表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基。烷基的示例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0337] 如本文所用, 单独使用或作为后缀或前缀使用的“烯基”或“亚烷基”旨在包括具有指定碳原子数的直链饱和脂族烃基。例如, “C₁₋₆烯基”或“C₁₋₆亚烷基”表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的烯基或亚烷基。当表示烯基或亚烷基基团的具体数目为整数0(零)时, 键旨在连接烯基或亚烷基基团上被取代的基团。例如, “-C₀亚烷基OH”相当于“-OH”(羟基)。如本文所用, 通过亚烷基或烯基基团连接的基团旨在连接至亚烷基或烯基基团的第一个碳和最后一个碳。就亚甲基而言, 第一个碳和最后一个碳是相同的。亚烷基或烯基的示例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基和亚辛基。

[0338] 如本文所用, 术语“芳基”意指苯基或萘基。

[0339] 如本文所用, 术语“环烷基”意指具有指定碳原子数的环系中的饱和基团。例如, “C₃₋₆环烷基”表示具有3、4、5或6个碳原子的环烷基基团。环烷基基团可以是单环的、螺环的或双环的。环烷基基团可在环状结构中具有桥。单环环烷基基团的示例包括环丙基、环丁基和环戊基。单环环烷基基团的其他示例是环己基、环庚基和环辛基。桥接环烷基基团的示例包括双环[2.2.1]庚-2-基和金刚烷基。螺环环烷基基团的示例包括螺[5.5]十一烷基和螺[5.4]癸基。优选地, 环烷基基团是单环的或螺环的, 并且单环或螺环环烷基基团可任选地桥接。

[0340] 如本文所用, 术语“非芳族杂环基”基团或“非芳族杂环”基团意指碳原子的非芳族环状基团, 其中一至三个碳原子被一个或多个独立地选自氮、氧或硫的杂原子替代。非芳族杂环基团可以是例如单环的、螺环的或双环的。非芳族杂环基团可以例如在环状结构中具有桥。在双环杂环基基团中, 每个环中或仅在一个环中可存在一个或多个杂原子。如上所述, 非芳族杂环中的杂原子可选自S、O和N, 并且优选地选自O和N。含有合适氮原子的杂环基基团包括对应的N-氧化物。非芳族杂环基基团可以是部分饱和的, 即含有一个或多个双键, 但是键的数目不足以形成完全离域的电子环。

[0341] 单环非芳族杂环基团(也称为单环杂环烷基环)的示例包括氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基和氮杂环庚烷基。

[0342] 桥接非芳族杂环基团的示例包括吗啉基和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛基。

[0343] 螺环非芳族杂环基团的示例包括1,4-二氧杂螺[4.5]癸基、6-氮杂螺[3.3]庚基、1,6-二氮杂螺[3.3]庚基、2-氮杂螺[3.4]辛基、1,1-二甲基乙基酯和1,4,6-三氮杂螺[4.4]壬烷。

[0344] 如本文所用,术语“杂芳基”基团意指碳原子的芳族环状基团,其中一至三个碳原子被一个或多个(例如1、2、3或4个;优选地1、2或3个)独立地选自氮、氧或硫的杂原子替代。杂芳基基团可以是例如单环的或双环的。在双环杂芳基基团中,每个环中或仅在一个环中可存在一个或多个杂原子。在双环杂芳基基团中,两个环都可以是芳族的,或仅一个环是芳族的。如上所述,杂芳基中的杂原子可选自S、O和N,并且优选地选自N和S。

[0345] 单环芳族杂环基团(也称为单环杂芳基基团)的示例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、三唑基、三嗪基、哒嗪基、异噻唑基、异噁唑基、吡嗪基、吡唑基和嘧啶基基团。

[0346] 其中一个环为非芳族的双环杂环基团的示例包括二氢苯并呋喃基、茛满基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基和苯并氮杂环庚烷基基团。

[0347] 双环芳族杂环基团(也称为双环杂芳基基团)的示例包括喹喔啉基、喹唑啉基、吡啶并吡嗪基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、萘啶基、喹啉基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并噻唑基、噁唑基[4,5-b]吡啶基、吡啶并嘧啶基、异喹啉基和苯并二噁唑基。

[0348] 本发明的杂芳基基团的优选示例包括氮苯基(即,吡啶基)、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、苯并咪唑基、二氢吲哚基等。

[0349] 如上所述,本发明的化合物具有作为GCN2抑制剂的活性,并且是GCN2的抑制剂。因此,本发明还提供了本发明的化合物或包含本发明的化合物的组合物,其用作药物或用于治疗。例如,本发明提供了本发明的化合物或包含本发明的化合物以及药学上可接受的载体的组合物,其用作药物或用于治疗。

[0350] 为了避免疑问,如本文所用,术语“疗法”、“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”包括对病状、疾病或病症的预防和治疗。它还包括减缓,中断,控制或停止病状、疾病或病症的进展。它还包括预防、治愈、减缓、打断、控制或停止病状、疾病或病症的症状。例如,它包括预防癌症转移,其中疾病或病症是癌症。

[0351] 本发明的化合物或包含本发明的化合物的组合物可用于治疗其中GCN2的抑制提供治疗效果的疾病或病症。因此,本发明的化合物可用于治疗或预防GCN2抑制剂适用的疾病或病症。

[0352] 本发明的化合物特别适用于治疗或预防其中GCN2的抑制提供治疗效果的疾病或病症,例如选自以下的疾病或病症:癌症(例如实体癌和血液学癌症)。

[0353] 本发明还提供了一种治疗患有医学病症或疾病的受试者的方法。该方法包括向受试者施用治疗有效量的如本文所述的本发明的化合物或组合物以治疗病症或疾病。如上所

述,可使用本发明的化合物治疗其中GCN2的抑制提供治疗效果的各种疾病或病症。例如,本文所述的化合物可用于治疗癌症(例如实体癌和血液学癌症)。

[0354] 当本发明的化合物或包含本发明的化合物的组合物作为用于治疗或预防疾病或病症的药物用于疗法中时,例如用于本文所述的治疗用途和方法中时,所述用途或方法可包括向需要此类治疗或预防的哺乳动物(包括人类)施用治疗有效量的本发明的化合物的步骤。

[0355] 本发明的化合物特别适用于治疗或预防癌症。在某些实施方案中,癌症是实体瘤或血液学癌症(例如白血病或多发性骨髓瘤)。在某些实施方案中,癌症是具有MYC突变的癌症。

[0356] 本发明的化合物特别适用于治疗或预防的癌症的示例包括但不限于:结肠直肠癌(例如,结肠直肠癌、直肠癌、肛门癌、家族性结肠直肠癌、遗传性非息肉病性结肠直肠癌、胃肠道间质瘤)、肺癌(例如,非小细胞肺癌、小细胞肺癌、恶性间皮瘤)、间皮瘤、胰腺癌(例如,胰腺导管癌、胰腺内分泌肿瘤)、咽癌、喉癌、食道癌、胃癌(例如,乳头状腺癌、粘液性腺癌、腺鳞癌)、十二指肠癌、小肠癌、乳腺癌(例如,浸润性导管癌、原位导管癌、炎性乳腺癌)、卵巢癌(例如,卵巢上皮癌、性腺外生殖细胞瘤)、卵巢生殖细胞瘤、卵巢低恶性潜能肿瘤)、睾丸肿瘤、前列腺癌(例如,激素依赖性前列腺癌、非激素依赖性前列腺癌、去势抵抗性前列腺癌)、肝癌(例如,肝细胞瘤、原发性肝癌、肝外胆管癌)、甲状腺癌(例如,甲状腺髓样癌)、肾癌(例如,肾细胞癌(例如,透明细胞肾细胞癌)、肾盂和输尿管的移行细胞癌)、子宫癌(例如,宫颈癌、子宫体癌、子宫肉瘤)、妊娠期绒毛膜癌、脑瘤(例如,髓母细胞瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、松果体星形细胞瘤、毛细胞星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、垂体腺瘤)、视网膜母细胞瘤、皮肤癌(例如,基底细胞癌、恶性黑素瘤(黑素瘤))、肉瘤(例如,横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、软组织肉瘤、梭形细胞肉瘤、骨肉瘤)、恶性骨肿瘤、膀胱癌和血液学癌症(例如,多发性骨髓瘤、冒烟型骨髓瘤、浆细胞瘤、白血病(例如,急性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病(包括慢性白血病的原始细胞危象))、非霍奇金淋巴瘤、恶性淋巴瘤、霍奇金病、慢性骨髓增生性疾病)和未知原发性核的癌症)。

[0357] 本发明的化合物还适于用作癌症生长抑制剂、癌症转移抑制剂、细胞凋亡促进剂,以及用于预防或治疗癌前病变(例如,骨髓的骨髓增生异常综合征、未明确诊断意义的单克隆丙种球蛋白病)。

[0358] 在一个实施方案中,本发明的化合物特别适用于治疗或预防骨肉瘤、急性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤、胰腺癌、结肠直肠癌、黑素瘤和恶性淋巴瘤。

[0359] 本发明的化合物特别适用于治疗或预防的实体癌的示例包括但不限于:结肠直肠癌(例如,结肠直肠癌、直肠癌、肛门癌、家族性结肠直肠癌、遗传性非息肉病性结肠直肠癌、胃肠道间质瘤)、肺癌(例如,非小细胞肺癌、小细胞肺癌、恶性间皮瘤)、间皮瘤、胰腺癌(例如,胰腺导管癌、胰腺内分泌肿瘤)、咽癌、喉癌、食道癌、胃癌(例如,乳头状腺癌、粘液性腺癌、腺鳞癌)、十二指肠癌、小肠癌、乳腺癌(例如,浸润性导管癌、原位导管癌、炎性乳腺癌)、卵巢癌(例如,卵巢上皮癌、性腺外生殖细胞瘤)、卵巢生殖细胞瘤、卵巢低恶性潜能肿瘤)、睾丸肿瘤、前列腺癌(例如,激素依赖性前列腺癌、非激素依赖性前列腺癌、去势抵抗性前列腺癌)、肝癌(例如,肝细胞瘤、原发性肝癌、肝外胆管癌)、甲状腺癌(例如,甲状腺髓样癌)、肾癌(例如,肾细胞癌(例如,透明细胞肾细胞癌)、肾盂和输尿管的移行细胞癌)、子宫癌(例

如,宫颈癌、子宫体癌、子宫肉瘤)、妊娠期绒毛膜癌、脑瘤(例如,髓母细胞瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、松果体星形细胞瘤、毛细胞星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、垂体腺瘤)、视网膜母细胞瘤、皮肤癌(例如,基底细胞癌、恶性黑色素瘤(黑素瘤))、肉瘤(例如,横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、软组织肉瘤、梭形细胞肉瘤、骨肉瘤)、恶性骨肿瘤和膀胱癌。

[0360] 本发明的化合物特别适用于治疗或预防的血液学癌症的示例包括但不限于:多发性骨髓瘤、冒烟型骨髓瘤、浆细胞瘤、白血病(例如,急性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病(包括慢性白血病的原始细胞危象))、非霍奇金淋巴瘤、恶性淋巴瘤、霍奇金病和慢性骨髓增生性疾病。

[0361] 在一个实施方案中,本发明的化合物特别适用于治疗或预防具有高水平MYC的癌症(即,其中MYC基因或蛋白质以高水平表达的癌症)。本发明的化合物特别适用于治疗或预防的具有MYC突变的癌症的示例包括但不限于:前列腺癌、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌)、肺癌(例如小细胞肺癌)、卵巢癌、神经母细胞瘤和白血病(例如急性淋巴母细胞性白血病和混合细胞性白血病)。

[0362] 本发明的化合物还适用于选自以下的病状:糖尿病性视网膜病、心肌缺血、糖尿病性心肌病、过敏性气道炎症、多柔比星诱导的心脏毒性和非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

[0363] 本发明还提供了一种用于在哺乳动物中治疗或预防其中GCN2的抑制提供治疗效果的疾病或病症的方法,该方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的根据本发明的化合物或包含根据本发明的化合物的组合物。可通过本发明的该方法治疗的疾病和病症优选地为上述那些。

[0364] 本发明还提供了根据本发明的化合物在制备用于治疗或预防其中GCN2的抑制提供治疗效果的疾病或病症的药物中的用途。可通过本发明的该用途治疗的疾病和病症优选地为上述那些。

[0365] 当然,达到治疗效果所需的活性成分的量将随具体化合物,给药途径,所治疗的受试者而异,包括其类型,种类,年龄,体重,性别和医学状况。受试者,受试者的肾和肝功能,所治疗的特定障碍或疾病及其严重程度。普通技术的医师,兽医或临床医生可以容易地确定并开出预防,抵抗或阻止病状进展所需的药物有效量。

[0366] 当用于所示的效果时,本发明的口服剂量将在约0.01mg/kg体重每天(mg/kg/天)至约100mg/kg/天之间,优选0.01mg/kg体重。对于成年人,每天体重(mg/kg/天)至10mg/kg/天,最优选0.1至5.0mg/kg/天。对于口服施用,甲苯达唑优选以提供于离散单位中的片剂或其他呈递形式的药物组合物形式提供,所述离散单位含有0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100和500mg的甲苯达唑用于对待治疗患者的剂量进行症状调整。药物通常包含约0.01mg至约500mg的活性成分,优选约1mg至约100mg的活性成分。在恒定速率输注期间,静脉注射地,最优选的剂量范围为约0.1至约10mg/kg/分钟。有利的是,本发明的化合物可以单日剂量给药,或总日剂量可以分两次,每天三,四次给药。此外,本发明的化合物可经由局部使用合适的鼻内载体以鼻内形式施用,或经由透皮途径使用本领域普通技术人员熟知的透皮皮肤贴剂的那些形式施用。为了以透皮递送系统的形式施用,剂量施用在整个给药方案中当然是连续的而不是间歇的。

[0367] 虽然单独施用活性成分是可能的,但活性成分存在于药物调配物或组合物中是优

选的。因此,本发明提供了包含根据本发明的化合物以及药学上可接受的稀释剂,赋形剂或载体(在本文中统称为“载体”材料)的药物制剂或组合物。本发明的药物组合物和制剂可采取如下所述的药物组合物或制剂的形式。

[0368] 根据本发明的药物组合物包括适于口服、肠胃外(包括皮下、真皮内、肌内、静脉内[推注或输注]和关节内)、吸入(包括可通过各种类型的计量剂量加压气溶胶产生的细颗粒粉剂或雾)、喷雾器或吹入器、直肠、腹膜内和局部(包括皮肤、颊面、舌下和眼内)施用的那些,但最合适的途径可取决于例如接受者的病状和病症。

[0369] 组合物可便利地以单位剂型存在,并且可通过制药领域熟知的任何方法制备。所有方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。一般来讲,通过使活性成分与液体载体或精细分散的固体载体或两者均匀且紧密地结合,然后如果需要,将产物成型为期望的组合物来制备组合物。

[0370] 适于口服施用的本发明的组合物可以下列形式存在:离散单位,诸如各自含有预定量的活性成分的胶囊、小袋、丸剂或片剂;粉末或颗粒剂;水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液,例如酞剂、酞剂、混悬剂或糖浆;或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。活性成分还可以以大丸剂、药糖剂或糊剂呈现。

[0371] 片剂可以通过任选地与一种或多种辅助成分压制或模制来制备。可以通过在适合的机器中压制任选地混合粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、润滑剂、表面活性剂或分散剂的呈自由流动形式的活性成分(如粉末或颗粒)来制备。模制片剂可以通过在适合的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制备。片剂可任选地被包衣或刻痕,并且可被配制以提供其中的活性成分的缓慢或受控释放。本发明的化合物可以例如以适合于立即释放或延长释放的形式施用。立即释放或延长释放可以通过使用包括本发明化合物的适合的药物组合物来实现,或者,特别是在延长释放的情况下,通过使用如皮下植入器或渗透泵等装置来实现。

[0372] 用于口服施用的示例性组合物包括混悬剂,其可包含例如用于赋予体积的微晶纤维素、作为悬浮剂的海藻酸或海藻酸钠、作为增粘剂的甲基纤维素、以及甜味剂或调味剂,诸如本领域已知的那些;以及速释片剂,其可包含例如微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁、硫酸钙、山梨糖醇、葡萄糖和/或乳糖和/或其他赋形剂、粘结剂、增量剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂,诸如本领域已知的那些。合适的粘结剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶如阿拉伯树胶、黄蓍胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。崩解剂包括但不限于淀粉,甲基纤维素,琼脂,膨润土,黄原胶等。本发明的化合物还可通过舌下和/或颊面施用经口腔递送。模制片剂、压制片剂或冷冻干燥片剂是可以使用的示例性形式。示例性组合物包含用如甘露醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精等快速溶解的稀释剂调配本发明一种或多种化合物的组合物。此类组合物中还可包含高分子量赋形剂,诸如纤维素(avicel)或聚乙二醇(PEG)。此类组合物还可包含有助于粘膜粘附的赋形剂,诸如羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(SCMC)、马来酸酐共聚物(例如Gantrez)和控制释放的药剂如聚丙烯酸共聚物(例如Carbopol 1934)。为了易于制造和使用,还可以添加润滑剂、助流剂、调味剂、着色剂和稳定剂。这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠,硬脂酸钠,硬脂酸镁,苯甲酸钠,乙酸钠,氯化钠等。对于液体形式的口服给药,可以将口服药物组分与任何口服的,无毒的,药学上可接受的惰性载体如乙醇,甘油,水等混合。

[0373] 本发明的化合物也可以脂质体递送系统的形式给药,例如小的单层囊泡,大的单层囊泡和多层囊泡。脂质体可以由多种磷脂、1,2-二棕榈酰磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺(脑磷脂)或磷脂酰胆碱(卵磷脂)形成。

[0374] 用于肠胃外施用的组合物包括水性和非水性无菌注射溶液,其可包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使组合物与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌悬浮液,其可包含悬浮剂和增稠剂。组合物可以存在于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿瓶和小瓶,并且可以储存在仅需要紧接着在使用之前添加无菌液体载剂(例如盐水或注射用水)的冷冻干燥(冻干)条件下。可以由前述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备临时注射溶液和悬浮液。用于肠胃外施用的示例性组合物包括可注射溶液或悬浮液,所述可注射溶液或悬浮液可包含例如合适的无毒、肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(诸如1,3-丁二醇、水、林格氏溶液、等渗氯化钠溶液),或其他合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂(包括合成的甘油单酯或甘油二酯)以及脂肪酸(包括油酸)或Cremaphor[®]。

[0375] 用于鼻用气雾剂或吸入施用的例性组合物包括盐水中的溶液,所述溶液可以含有例如苧醇或其他合适的防腐剂、用于增强生物利用率的吸收促进剂和/或如本领域已知的其他增溶剂或分散剂。

[0376] 用于经直肠施用的组合物可呈具有通常载体(诸如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇)的栓剂的形式。这类载剂在常温下通常是固体,但在直肠腔中液化和/或溶解以释放药物。

[0377] 用于在口腔中(例如颊面或舌下)局部施用的组合物包括在调味基质(诸如蔗糖和阿拉伯树胶或黄芪胶)中包含活性成分的锭剂,以及在基质(诸如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯树胶)中包含活性成分的糖锭。用于局部施用的示例性组合物包括局部载体,诸如Plastibase[®](用聚乙烯胶凝的矿物油)。

[0378] 优选的单位剂量组合物是含有如上所述的有效剂量或其适当分数的活性成分的那些。

[0379] 应当理解,除以上特别提及的成分之外,考虑到所讨论的组合物类型,本发明的组合物还可包含本领域中的其他常规药剂,例如,适于口服施用的那些可包含调味剂。

[0380] 尽管本发明的化合物可以用作药物中的唯一活性成分,但是该化合物也可以与一种或多种其他治疗剂组合使用。本发明还提供了一种用于与另外的治疗剂同时地、依次地或分开地施用的根据本发明的PYY类似物。此类另外的治疗剂可以是根据本发明的其他化合物,或者它们可以是不同的治疗剂,例如另一种GCN2抑制剂。所述其他治疗剂还可以是用于治疗或预防其中GCN2的抑制提供治疗效果的疾病或病症的治疗剂,所述疾病或病症例如为选自癌症(例如实体癌和血液学癌症)和自身免疫性疾病,特别是癌症的疾病或病症。

[0381] 因此,在一个实施方案中,所述其他治疗剂可以是用于治疗或预防癌症的不同治疗剂,例如它可以是选自以下的化学治疗剂:L-天冬酰胺酶(ASNase)、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米或马里佐米)、免疫调节药物(例如沙利度胺、来那度胺和泊马度胺)、SINE化合物(例如塞利尼索)、单克隆抗体(例如利妥昔单抗、达雷木单抗、艾沙妥昔单抗、赫赛汀和阿瓦斯汀)、烷化剂、烷基磺酸盐、氮丙啶、乙烯亚胺和甲基密胺、多聚乙酰、喜树碱、苔藓抑素、callystatin、CC-1065、念珠藻素、尾海兔素、倍癌霉素、五加素、水鬼

蕉碱、匍枝珊瑚醇、海绵抑素、氮芥、抗生素、烯二炔类抗生素、达内霉素、二膦酸盐、拉霉素、色蛋白烯二炔类抗生素发色团、阿克那霉素、放线菌素、氨基霉素、重氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、carabycin、洋红霉素、嗜癌素、色霉素、放线菌素D、道诺霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、多柔比星、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链霉黑素、链脲菌素、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星、抗代谢物、埃罗替尼、维罗非尼、克唑替尼、索拉非尼、依鲁替尼、恩杂鲁胺、叶酸类似物、嘌呤类似物、雄激素、抗肾上腺抗体、叶酸补充剂如亚叶酸、乙酰葡萄糖醛、醛磷酰胺糖苷、氨基乙酰丙酸、恩尿嘧啶、安吡啶、阿莫司汀、比生群、依达曲沙、地磷酰胺、秋水仙胺、地吡酮、依洛尼塞、依利醋铵、埃博霉素、乙环氧啶、硝酸镓、羟基脲、香菇多糖、lonidainine、美登木素生物碱、米托胍腚、米托蒽醌、单派达醇、二胺硝吡啶、喷司他丁、蛋氨酸芥、吡柔比星、洛索蒽醌、足叶藻酸2-乙基酰肼、丙卡巴肼、**PSK**[®]多糖复合物(JHS Natural Products, Eugene, OR)、雷佐生、根瘤菌素、西佐喃、螺旋锗、细交链孢菌酮酸、三亚胺醌;2,2',2''-三氯三乙胺、单端孢霉烯(特别是T-2毒素、疣孢菌素A、杆孢菌素A和蛇形菌素)、氨基甲酸乙酯、长春地辛、达卡巴嗪、甘露莫司汀、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、哌泊溴烷、胞核嘧啶、阿拉伯糖苷("Ara-C")、环磷酰胺、噻替派、紫杉烷类、苯丁酸氮芥、吉西他滨、6-硫鸟嘌呤、硫嘌呤、甲氨蝶呤、铂类似物、长春碱、铂、依托泊苷(VP-16)、异环磷酰胺、米托蒽醌、长春新碱、长春瑞滨、米托蒽醌、替尼泊苷、依达曲沙、道诺霉素、氨基蝶呤、希罗达、伊班膦酸盐、伊立替康(Camptosar, CPT-11)、拓扑异构酶抑制剂RFS 2000、二氟甲基鸟氨酸、天冬酰胺酶、类视黄醇、卡培他滨、康普瑞汀、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂、PKC- α 的抑制剂、Raf、H-Ras、减少细胞增殖的EGFR和VEGF-A,以及它们的药学上可接受的盐、酸或衍生物,以及它们的组合。

[0382] 在另一个实施方案中,所述其他治疗剂可以是检查点抑制剂,例如抑制CTLA4、PD-1、PD-L1、LAG-3、B7-H3、B7-H4、TIM3、VISTA和KIR中的一种或多种的药剂或抗体。

[0383] 在某些实施方案中,本发明的化合物与L-天冬酰胺酶(ASNase)组合施用。这样的组合治疗可用于治疗癌症,特别是用于治疗急性淋巴细胞性白血病(包括慢性白血病的原始细胞危象)和非霍奇金淋巴瘤。这样的组合治疗还可以用于治疗对天冬酰胺酶具有抗性或耐受性的癌症肿瘤,例如选自急性淋巴细胞性白血病(包括慢性白血病的原始细胞危象)和非霍奇金淋巴瘤的癌症。

[0384] 在某些实施方案中,本发明的化合物与蛋白酶体抑制剂例如硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、马里佐米或奥泼佐米组合施用。这样的组合治疗可用于治疗癌症,特别是用于治疗血液学癌症,例如霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、冒烟型骨髓瘤和恶化前病状、未明确诊断意义的单克隆丙种球蛋白病。

[0385] 在其中本发明的化合物与用于治疗或预防其中GCN2的抑制提供治疗效果的疾病或病症的其他药剂组合使用的实施方案中,此类组合的各个组分可在治疗过程期间的不同时间分开施用或以分开或单一组合形式同时施用。因此,应将本发明理解为涵盖所有这类同时或交替治疗方案。应当理解,用于治疗或预防其中GCN2的抑制提供治疗效果的疾病或病症的本发明化合物与其他药剂的组合的范围原则上包括与用于治疗其中GCN2的抑制提供治疗效果的疾病或病症的任何药物组合物的任何组合。

[0386] 当与本发明的化合物组合使用时,上述其他治疗剂可例如以Physicians' Desk

Reference (PDR) 中指示的或如本领域普通技术人员以其他方式确定的那些量使用。

[0387] 如上所述的本发明的化合物还可与放射疗法组合用于治疗癌症。

[0388] 此外,本发明的化合物可与非药物治疗法组合使用。具体地,本发明的化合物或本发明的组合药剂可与例如非药物治疗法组合使用,诸如(1)手术,(2)使用血管紧张素II等的高血压化学疗法,30(3)基因疗法,(4)高热疗法,(5)冷冻疗法;(6)激光烧蚀法;(7)放射疗法;(8)饮食疗法(例如,氨基酸限制饮食)等。

[0389] 例如,在上述外科手术等之前或之后或在组合治疗这些中的两种或三种之前或之后使用本发明的化合物或本发明的组合药剂,可实现诸如抑制抗性的表达、延长无病生存期、抑制癌症转移或复发、延长寿命等效果。

[0390] 此外,使用本发明的化合物或本发明的组合药剂的治疗可以与支持疗法组合,例如(i)施用抗生素(例如,P-内酰胺体系如头孢替安等、大环内酯体系如克拉霉素等)用于各种感染性疾病的并发症,(ii)施用静脉内营养液、氨基酸制剂、多种维生素制剂以改善营养不良,(iii)施用吗啡以减轻疼痛,(iv)施用药物以改善副作用如恶心、呕吐、厌食、腹泻、白细胞减少、血小板减少、血红蛋白浓度降低、脱发、肝病、肾病、DIC、发烧等,以及(v)施用用于抑制癌症等的多重抗药性的药物。

[0391] 如上所述的本发明的化合物还可任选地以标记形式作为诊断剂用于诊断与其中GCN2的抑制提供治疗效果的疾病或病症相关的病状。例如,这样的化合物可以被放射性标记。

[0392] 除它们在治疗药物中的用途之外,根据本发明的化合物还可以在用于评价具有类似活性的其他化合物的体外和体内测试系统的开发和标准化中用作药理学工具。此外,本发明的化合物可用作分子探针以鉴定和/或定位其作用靶标,诸如气道内的靶标,以及用作体内、离体或体外诊断疾病或病状的诊断工具,或者用作此类探针的合成前体。本发明的分子探针可包括反应性的标记物(即本发明的化合物,其中一个或若干个组成原子已富集放射性物质或通过其他方式可检测的同位素),以及本领域技术人员熟知的荧光化合物。

[0393] 以下实施例示出本发明。

[0394] 缩写列表:

[0395] anh.-无水

[0396] ACN-乙腈

[0397] BOC-叔丁氧基羰基

[0398] CDCl_3 -氘代氯仿

[0399] CD_3OD -氘代甲醇

[0400] DCM-二氯甲烷

[0401] DIPEA-N,N-二异丙基乙胺

[0402] DMAP-4-二甲氨基吡啶

[0403] DMSO-二甲基亚砷

[0404] DMSO-d_6 -氘代二甲基亚砷

[0405] EA-乙酸乙酯

[0406] eq.或Equiv-当量

[0407] FC-快速色谱法

- [0408] ^1H NMR-质子核磁共振
- [0409] HPLC-高效液相色谱法
- [0410] MeOH-甲醇
- [0411] MS-质谱法
- [0412] NCS-N-氯代琥珀酰亚胺
- [0413] r.t.-室温
- [0414] RT-保留时间
- [0415] sat.-饱和
- [0416] TEA-三乙胺
- [0417] THF-四氢呋喃
- [0418] TMS-三甲基甲硅烷基
- [0419] Y-收率
- [0420] 分析方法描述:
- [0421] 在Bruker Avance III HD 400MHz或Bruker Fourier 300MHz NMR光谱仪上测量所有 ^1H NMR光谱,可交换质子可被观察到或可不被观察到。
- [0422] LCMS(方法A)
- [0423] 设备:Dionex UHPLC Ultimate 3000,带DAD检测器/Thermo Scientific MSQ Plus
- [0424] 色谱柱:**Kinetex**[®] 2.6 μm XB-C18(4.6 $\times$ 50mm),110A,柱编号00B-4496-E0。
- [0425] 试剂:-甲酸 $\geq 98\%$,Sigma-Aldrich
- [0426] -用于HPLC UV/梯度级的乙腈,Baker
- [0427] -用于LCMS的 μQ -水
- [0428] HPLC条件:-波长范围:(190-340)nm $\pm$ 4nm
- [0429] -流速:1.0ml/min
- [0430] -柱温:25 $^{\circ}\text{C}$
- [0431] -自动进样器温度:20 $^{\circ}\text{C}$
- [0432] -分析时间:6min
- [0433] -洗脱:梯度
- [0434]
- | 时间[min] | 流动相A[%] | 流动相B[%] | 流速[ml/min] |
|---------|---------|---------|------------|
| 0.0 | 70 | 30 | 1.0 |
| 3.35 | 45 | 55 | 1.0 |
| 3.75 | 45 | 55 | 1.0 |
| 3.90 | 5 | 95 | 1.0 |
| 4.75 | 5 | 95 | 1.0 |
| 5.00 | 70 | 30 | 1.0 |
| 6.00 | 70 | 30 | 1.0 |
- [0435] 流动相A:甲酸的0.1%v/v水溶液
- [0436] 流动相B:甲酸的0.1%v/v乙腈溶液
- [0437] 用于注射器洗涤的溶液:20%MeOH

- [0438] MS条件:-质量范围:100-1000m/z
- [0439] -电离:交替
- [0440] -扫描速度:12000amu/s
- [0441] LCMS(方法B):
- [0442] 设备:Dionex UHPLC Ultimate 3000,带DAD检测器/Thermo Scientific MSQ Plus
- [0443] 色谱柱: **Kinetex**[®] 2.6 μ m XB-C18(4.6 $\times$ 50mm),110A,柱编号00B-4496-E0。
- [0444] 试剂:-甲酸 $\geq$ 98%,Sigma-Aldrich
- [0445] -用于HPLC UV/梯度级的乙腈,Baker
- [0446] -用于LCMS的 μ Q-水
- [0447] HPLC条件:-波长范围:(190-340)nm $\pm$ 4nm
- [0448] -流速:1.0ml/min
- [0449] -柱温:25 $^{\circ}$ C
- [0450] -自动进样器温度:20 $^{\circ}$ C
- [0451] -进样体积:2.0 μ l
- [0452] -分析时间:6min
- [0453] -洗脱:梯度

[0454]

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[ml/min]
0.0	70	30	1.0
3.35	20	80	1.0
3.75	20	80	1.0
3.90	5	95	1.0
4.75	5	95	1.0
5.00	70	30	1.0
6.00	70	30	1.0

- [0455] 流动相A:甲酸的0.1%v/v水溶液
- [0456] 流动相B:甲酸的0.1%v/v乙腈溶液
- [0457] 用于注射器洗涤的溶液:20%MeOH
- [0458] MS条件:-质量范围:100-1000m/z
- [0459] -电离:交替
- [0460] -扫描速度:12000amu/s
- [0461] LCMS(方法C):
- [0462] 设备:Dionex UHPLC Ultimate 3000,带DAD检测器/Thermo Scientific MSQ Plus
- [0463] 色谱柱: **Kinetex**[®] 2.6 μ m XB-C18(4.6 $\times$ 50mm),110A,柱编号00B-4496-E0。
- [0464] 试剂:-甲酸 $\geq$ 98%,Sigma-Aldrich
- [0465] -用于HPLC UV/梯度级的乙腈,Baker
- [0466] -用于LCMS的 μ Q-水

[0467] HPLC条件:-波长范围:(190-340) nm $\pm$ 4nm

[0468] -流速:1.0ml/min

[0469] -柱温:25℃

[0470] -自动进样器温度:20℃

[0471] -进样体积:2.0 μ l

[0472] -分析时间:6min

[0473] -洗脱:梯度

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[ml/min]
0.0	80	20	1.0
3.35	20	80	1.0
3.75	20	80	1.0
3.90	5	95	1.0
4.75	5	95	1.0
5.00	80	20	1.0
6.00	80	20	1.0

[0475] 流动相A:甲酸的0.1%v/v水溶液

[0476] 流动相B:甲酸的0.1%v/v乙腈溶液

[0477] 用于注射器洗涤的溶液:20% MeOH

[0478] MS条件:-质量范围:100-1000m/z

[0479] -电离:交替

[0480] -扫描速度:12000amu/s

[0481] LCMS(方法D):

[0482] 设备:Dionex UHPLC Ultimate 3000,带DAD检测器/Thermo Scientific MSQ Plus

[0483] 色谱柱:**Kinetex**[®] 2.6 μ m XB-C18(4.6 $\times$ 50mm),110A,柱编号00B-4496-E0。

[0484] 试剂:-甲酸 $\geq$ 98%,Sigma-Aldrich

[0485] -用于HPLC UV/梯度级的乙腈,Baker

[0486] -用于LCMS的 μ Q-水

[0487] HPLC条件:-波长范围:(190-340) nm $\pm$ 4nm

[0488] -流速:1.0ml/min

[0489] -柱温:25℃

[0490] -自动进样器温度:20℃

[0491] -进样体积:2.0 μ l

[0492] -分析时间:6min

[0493] -洗脱:梯度

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[ml/min]
0.0	60	40	1.0
3.35	20	80	1.0

3.75	20	80	1.0
3.90	5	95	1.0
4.75	5	95	1.0
5.00	60	40	1.0
6.00	60	40	1.0

[0495] 流动相A:甲酸的0.1%v/v水溶液

[0496] 流动相B:甲酸的0.1%v/v乙腈溶液

[0497] 用于注射器洗涤的溶液:20% MeOH

[0498] MS条件:-质量范围:100-1000m/z

[0499] -电离:交替

[0500] -扫描速度:12000amu/s

[0501] LCMS(方法E)

[0502] 设备:Dionex UHPLC Ultimate 3000,带DAD检测器/Thermo Scientific MSQ Plus

[0503] 色谱柱:**Kinetex**[®] 2.6 μ m XB-C18(4.6 $\times$ 50mm),110A,柱编号00B-4496-E0,内部柱编号019

[0504] 试剂:-甲酸 $\geq$ 98%,Sigma-Aldrich

[0505] -用于HPLC UV/梯度级的乙腈,Baker

[0506] -用于LCMS的 μ Q-水

[0507] HPLC条件:-波长范围:(190-340)nm $\pm$ 4nm

[0508] -流速:1.0ml/min

[0509] -柱温:25 $^{\circ}$ C

[0510] -自动进样器温度:20 $^{\circ}$ C

[0511] -分析时间:6min

[0512] -洗脱:梯度

[0513]

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[ml/min]
0.0	70	30	1.0
3.35	40	60	1.0
3.75	40	60	1.0
3.90	5	95	1.0
4.75	5	95	1.0
5.00	70	30	1.0
6.00	70	30	1.0

[0514] 流动相A:甲酸的0.1%v/v水溶液

[0515] 流动相B:甲酸的0.1%v/v乙腈溶液

[0516] 用于注射器洗涤的溶液:20% MeOH

[0517] MS条件:-质量范围:100-1000m/z

[0518] -电离:交替

[0519] -扫描速度:12000amu/s

[0520] LCMS (方法F)

[0521] 设备:Dionex UHPLC Ultimate 3000,带DAD检测器/Thermo Scientific ISQ EC-质谱仪

[0522] 色谱柱:**Kinetex**[®] 2.6 μ m XB-C18 (4.6 $\times$ 50mm), 110A, 柱编号00B-4496-E0, 内部柱编号036

[0523] 试剂:-氢氧化铵溶液28%-30%, Sigma-Aldrich

[0524] -用于HPLC UV/梯度级的乙腈, Baker

[0525] -用于LCMS的 μ Q-水[0526] HPLC条件:-波长范围:(190-350) nm $\pm$ 4nm

[0527] -流速:1.0ml/min

[0528] -柱温:25 $^{\circ}$ C[0529] -自动进样器温度:20 $^{\circ}$ C

[0530] -分析时间:6min

[0531] -洗脱:梯度

时间[min]	流动相 A [%]	流动相 B [%]	流速[ml/min]
0.00	80	20	1.0
3.35	40	60	1.0
3.75	40	60	1.0
3.90	5	95	1.0

4.75	5	95	1.0
5.00	80	20	1.0
6.00	80	20	1.0

[0534] 流动相C:0.05%氢氧化铵水溶液 (28.0%-30.0% NH₃基)

[0535] 流动相D:乙腈

[0536] 用于注射器洗涤的溶液:20% MeOH

[0537] MS条件:-质量范围:100-1000m/z

[0538] -电离:交替

[0539] -扫描速度:12000amu/s

[0540] LCMS (方法G)

[0541] 设备:Dionex UHPLC Ultimate 3000,带DAD检测器/Thermo Scientific ISQ EC-质谱仪

[0542] 色谱柱:**Kinetex**[®] 2.6 μ m XB-C18 (4.6 $\times$ 50mm), 110A, 柱编号00B-4496-E0, 内部柱编号036

[0543] 试剂:-氢氧化铵溶液28%-30%, Sigma-Aldrich

[0544] -用于HPLC UV/梯度级的乙腈, Baker

[0545] -用于LCMS的 μ Q-水[0546] HPLC条件:-波长范围:(190-350) nm $\pm$ 4nm

[0547] -流速:1.0ml/min

[0548] -柱温:25 $^{\circ}$ C

[0549] -自动进样器温度:20℃

[0550] -分析时间:6min

[0551] -洗脱:梯度

[0552]

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[ml/min]
0.00	90	10	1.0
3.35	60	40	1.0
3.75	60	40	1.0
3.90	5	95	1.0
4.75	5	95	1.0
5.00	90	10	1.0
6.00	90	10	1.0

[0553] 流动相C:0.05%氢氧化铵水溶液(28.0%-30.0% NH₃基)

[0554] 流动相D:乙腈

[0555] 用于注射器洗涤的溶液:20% MeOH

[0556] MS条件:-质量范围:100-1000m/z

[0557] -电离:交替

[0558] -扫描速度:12000amu/s

[0559] LCMS(方法H)

[0560] 设备:Dionex UHPLC Ultimate 3000,带DAD检测器/Thermo Scientific MSQ Plus

[0561] 色谱柱:**Kinetex**[®] 2.6μm XB-C18(4.6×50mm),110A,柱编号00B-4496-E0,内部柱编号019

[0562] 试剂:-甲酸≥98%,Sigma-Aldrich

[0563] -用于HPLC UV/梯度级的乙腈,Baker

[0564] -用于LCMS的μQ-水

[0565] HPLC条件:-波长范围:(190-340)nm±4nm

[0566] -流速:1.0ml/min

[0567] -柱温:25℃

[0568] -自动进样器温度:20℃

[0569] -进样体积:2.0μl

[0570] -分析时间:6min

[0571] -洗脱:梯度

[0572]

时间[min]	流动相A[%]	流动相B[%]	流速[ml/min]
0.00	60	40	1.0
3.35	40	60	1.0
3.75	40	60	1.0
3.90	5	95	1.0
4.75	5	95	1.0

5.00	60	40	1.0
6.00	60	40	1.0

[0573] 流动相A:甲酸的0.1%v/v水溶液

[0574] 流动相B:甲酸的0.1%v/v乙腈溶液

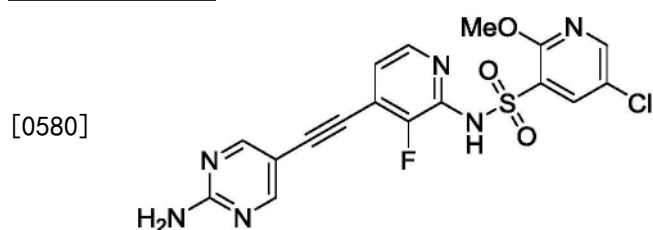
[0575] 用于注射器洗涤的溶液:20% MeOH

[0576] MS条件:-质量范围:100-1000m/z

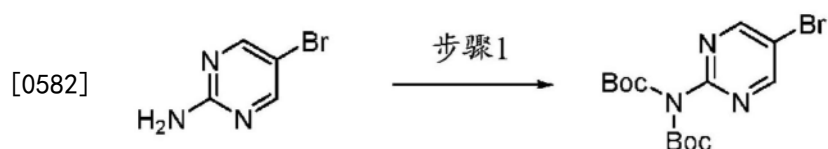
[0577] -电离:交替

[0578] -扫描速度:12000amu/s

[0579] 实施例1:N- {4- [2- (2-氨基嘧啶-5-基) 乙炔基] -3-氟吡啶-2-基} -5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺



[0581] 步骤1:N- (5-溴嘧啶-2-基) -N- [(叔丁氧基) 羰基] 氨基甲酸叔丁酯



[0583] 向2-氨基-5-溴嘧啶 (5.1g, 0.029mol, 1当量) 和DMAP (0.72g, 0.006mol, 0.2当量) 在无水THF (204ml) 中的搅拌溶液中添加二碳酸二叔丁酯 (15.99g, 0.073mol, 2.5当量)。将混合物在室温处搅拌过夜并用水 (150ml) 猝灭。将所得混合物用EA (3×100ml) 萃取。将合并的有机层用水 (100ml) 和盐水 (100ml) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发, 得到呈棕色固体的粗产物 (11.62g), 其无需纯化即可用于下一步骤。

[0584] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 8.80 (s, 2H), 1.49 (s, 18H)

[0585] MS m/z: [M+H]⁺ 373.85

[0586] 步骤2:N- [(叔丁氧基) 羰基] -N- {5- [2- (三甲基甲硅烷基) 乙炔基] 嘧啶-2-基} 氨基甲酸叔丁酯



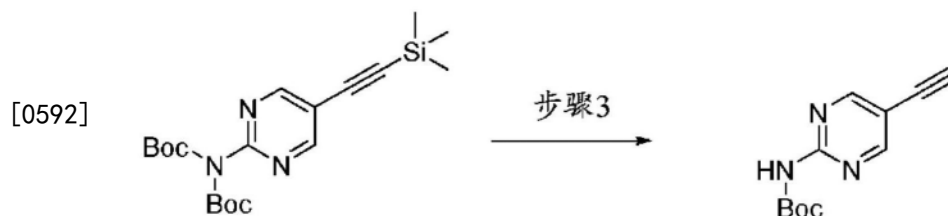
[0588] 在玻璃压力反应器中, 向粗制N- (5-溴嘧啶-2-基) -N- [(叔丁氧基) 羰基] 氨基甲酸叔丁酯 (步骤1, 11.62g, 0.031mol, 1当量) 在ACN (140ml) 中的搅拌溶液中添加TMS乙炔 (13.26ml, 9.15g, 0.093mol, 3当量)、碘化铜 (I) (1.18g, 0.006mol, 0.2当量) 和TEA (13ml, 9.43g, 0.093mol, 3当量)。将氩气鼓泡通入混合物15分钟, 并添加PdCl₂(PPh₃)₂ (2.18g, 0.003mol, 0.1当量)。密封反应器, 并将混合物在80℃处搅拌过夜。将混合物通过硅藻土垫

过滤,并将挥发物减压蒸发。将残余物溶解于EA(200ml)中并用水(100ml)洗涤。分离各相,用EA(100ml)萃取水相。另外用EA(4×100ml)洗涤硅藻土垫。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发,得到呈棕色固体的粗产物(16.7g),其无需纯化即可进一步使用。

[0589] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ:8.78(s,2H),1.47(s,18H),0.30(s,9H)

[0590] MS m/z: [M+H]⁺392.10

[0591] 步骤3:N-(5-乙炔基嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

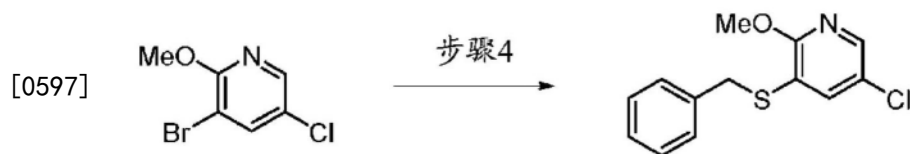


[0593] 向粗制N-[(叔丁氧基)羰基]-N-{5-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]嘧啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯(步骤2,14.0g,0.036mol,1当量)在无水MeOH(210ml)中的溶液中添加K₂CO₃(14.82g,0.107mol,3当量)。将混合物在室温处搅拌1小时。将反应混合物用EA(300ml)稀释并减压浓缩。通过FC(SiO₂,己烷/EA 100:0→0:100)纯化残余物得到呈棕褐色固体的产物(1.48g,Y:23%,经3个步骤)。

[0594] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ:8.71(s,2H),8.20(s,1H),3.31(s,1H),1.58(s,9H)

[0595] MS m/z: [M+H]⁺219.95

[0596] 步骤4:3-(苄基硫烷基)-5-氯-2-甲氧基吡啶

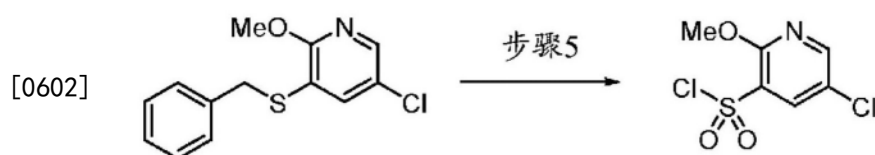


[0598] 将5-氯-2-甲氧基-3-溴吡啶(8.0g,35mmol,1当量)、苄硫醇(8.5ml,71mmol,2当量)和DIPEA(15.7ml,89mmol,2.5当量)溶解于二氧杂环己烷(160ml)中。在用氩气脱气10min后,添加Xantphos(4.2g,7.1mmol,0.2当量)和Pd₂(dba)₃(3.29g,3.6mmol,0.1当量),并将所得混合物在100℃处加热过夜。然后,滤出不溶物,将溶剂真空蒸发,将残余物用EA稀释并用水洗涤。将有机相用MgSO₄干燥,过滤并减压蒸发。通过FC(SiO₂,5% EA的己烷溶液)纯化粗产物,得到结晶产物(6.1g,Y:62%)。

[0599] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ:7.91(d,J=2.4Hz,1H),7.40(d,J=2.4Hz,1H),7.36-7.27(m,5H),4.13(s,2H),4.02(s,3H)

[0600] MS m/z: [M+H]⁺265.90

[0601] 步骤5:5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯



[0603] 在30min内,将NCS(15g,112mmol,6当量)缓慢添加到3-(苄基硫烷基)-5-氯-2-甲氧基吡啶(步骤4,5g,18.8mmol,1当量)在水(20ml)和乙酸(40ml)中的预冷却(5℃)溶液中。将混合物在5-10℃处搅拌2h,并在室温处搅拌1h。然后,用水稀释混合物,添加乙酸乙酯并

用碳酸氢钠碱化至pH=7。将有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩,得到粗残余物。将产物用温热的己烷萃取,从冷却溶液中滤出,得到标题产物(3.64g, Y:73.1%)。

[0604] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 8.45 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 4.21 (s, 3H)

[0605] 步骤6: 3-氟-4-碘吡啶-2-胺

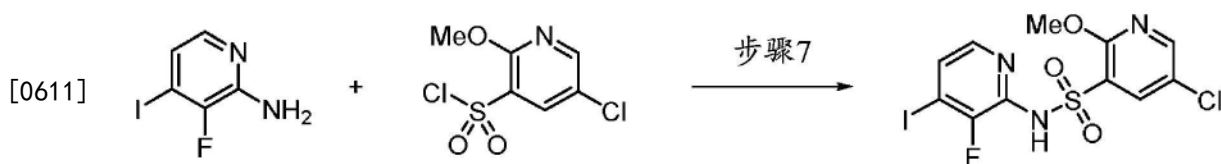


[0607] 将2,3-二氟-4-碘吡啶(1.14g, 4.74mmol, 1当量)和盐酸乙脒(0.538g, 5.69mmol, 1.2当量)合并,并添加NaOH水溶液(0.474g, 11.9mmol, 2.5当量,在2mL H_2O 中)和DMSO(11.5mL)。将反应混合物在130°C处搅拌过夜。22h后,将反应混合物通过硅胶垫过滤,将滤液真空浓缩并通过FC(SiO_2 , 己烷/EA 100:0 $\rightarrow$ 50:50)纯化,得到呈固体的期望产物(0.307g, Y:27.2%)。

[0608] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J=5.4, 3.9\text{Hz}$, 1H), 4.83 (s, 2H)

[0609] MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 238.65

[0610] 步骤7: 5-氯-N-(3-氟-4-碘吡啶-2-基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

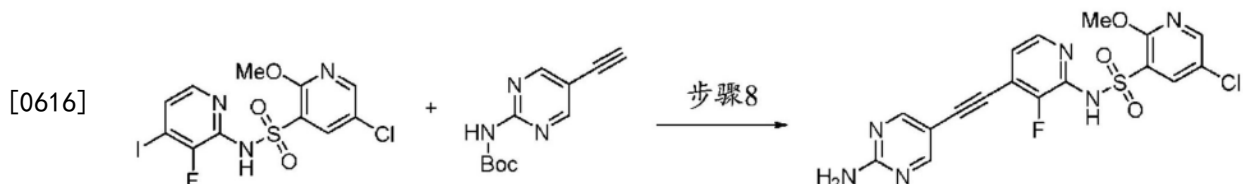


[0612] 在0°C处,向NaH(60%的油溶液, 1.02g, 2.52mmol, 4当量)在无水THF(4.5ml)中的悬浮液中添加3-氟-4-碘吡啶-2-胺(步骤6, 150mg, 0.63mmol, 1当量),并将反应混合物在室温处搅拌1h。然后将其冷却至0°C,并添加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(步骤5, 168mg, 0.69mmol, 1.1当量),并将反应混合物在室温处搅拌过夜。将反应混合物用甲醇猝灭并浓缩。将残余物溶解于EA(15ml)中并用饱和 NaHCO_3 溶液(10ml)洗涤。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到呈棕色固体的期望产物(234mg, Y:84.0%)。

[0613] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.03 (br, s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.86 (s, 3H)

[0614] MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443.70

[0615] 步骤8: N-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基]-3-氟吡啶-2-基}-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺



[0617] 在氩气氛下,向5-氯-N-(3-氟-4-碘吡啶-2-基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(步骤7, 100mg, 0.230mmol, 1当量)、N-(5-乙炔基嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(步骤3, 59mg, 0.27mmol, 1.2当量)和 Cs_2CO_3 (294mg, 0.900mmol, 4当量)在无水DMSO(3mL)中的搅拌溶液中

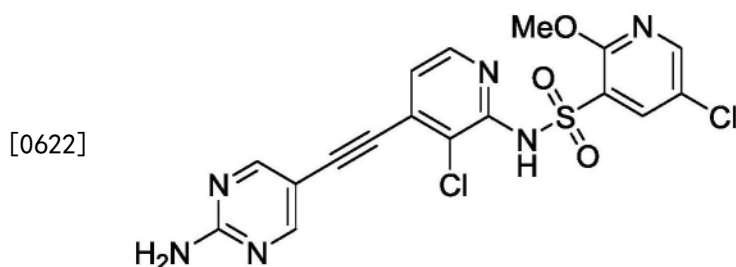
添加PdCl₂[P(Cy)₃]₂ (12mg, 0.020mmol, 0.07当量), 并将反应混合物在微波中首先在120℃处搅拌1h, 然后在150℃处搅拌1h。将反应混合物通过硅藻土过滤, 将滤液真空浓缩并通过制备型HPLC纯化, 得到20.5mg米色固体。将固体产物用NaHCO₃饱和溶液(4mL)处理, 用H₂O(4mL)洗涤并真空干燥, 得到呈游离碱的米色固体产物(15.8mg, Y:16.1%)。

[0618] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.44 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.52 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 3.83 (s, 3H)

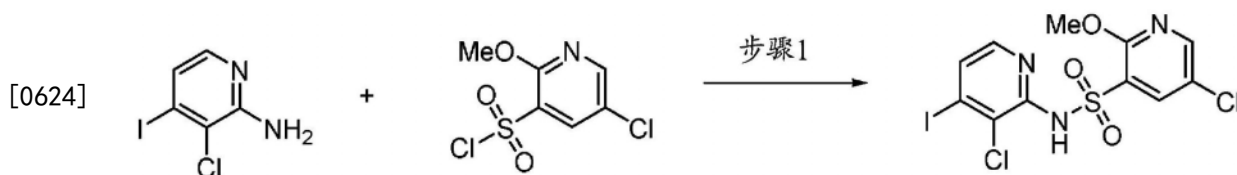
[0619] LCMS (方法A) RT: 2.653min

[0620] MS m/z: [M-H]⁻ 432.77

[0621] 实施例2: N-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基]-3-氯吡啶-2-基}-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺



[0623] 步骤1: 5-氯-N-(3-氯-4-碘吡啶-2-基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

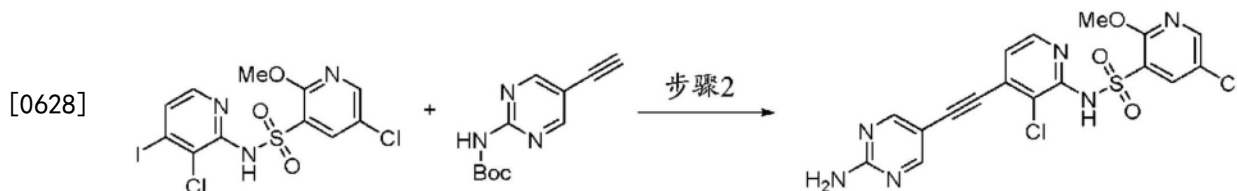


向冷却至0℃的NaH(60%的矿物油溶液, 44mg, 1.1mmol, 4当量)在无水THF(4.2ml)中的悬浮液中添加3-氯-4-碘吡啶-2-胺(70mg, 0.28mmol, 1当量)。将混合物在室温处搅拌1h, 并添加5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰氯(实施例1, 步骤5; 70mg, 0.29mmol, 1.05当量)。使反应在室温处持续过夜。添加MeOH(4ml), 蒸发混合物, 得到粗产物, 通过FC(SiO₂, DCM/MeOH 100:0→90:10)纯化, 得到呈浅黄色固体的期望产物(59mg, Y:47%)。

[0625] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ: 8.34 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.61 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.52 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)

[0626] MS m/z: [M+H]⁺ 459.70

[0627] 步骤2: N-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基]-3-氯吡啶-2-基}-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺



[0629] 在氩气气氛下, 向5-氯-N-(3-氯-4-碘吡啶-2-基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(步骤1, 59mg, 0.13mmol, 1当量)、N-(5-乙炔基嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(实施例1, 步骤3; 34mg, 0.15mmol, 1.2当量)和Cs₂CO₃(167mg, 0.510mmol, 4当量)在无水DMSO(2mL)中的搅拌溶液中添加PdCl₂[P(Cy)₃]₂(7mg, 0.01mmol, 0.07当量), 并将反应混合物在微波中首先在120

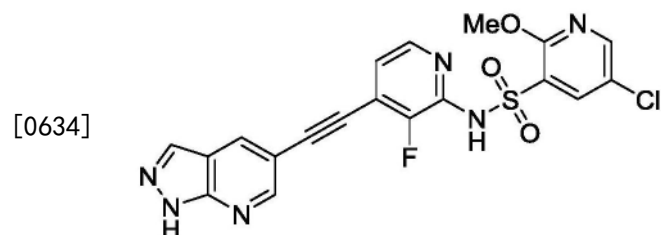
°C处搅拌1h,然后在150°C处搅拌1h。将反应混合物通过硅藻土过滤,将滤液真空浓缩并通过制备型HPLC纯化,得到13mg棕色固体。将固体产物用NaHCO₃饱和溶液(2mL)处理,用H₂O(2mL)洗涤并真空干燥,得到呈游离碱的棕色固体产物(5.2mg,Y:9.0%)。

[0630] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 8.47 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)

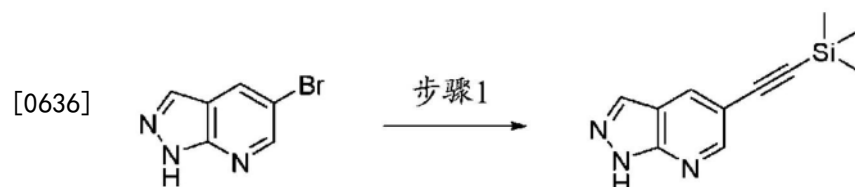
[0631] LCMS (方法A) RT: 2.793min

[0632] MS m/z: [M-H]⁻ 448.66

[0633] 实施例3: 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺



[0635] 步骤1: 5-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

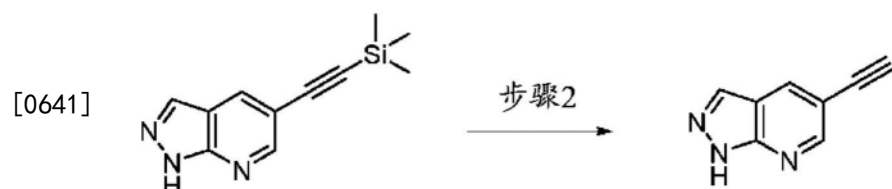


[0637] 在玻璃压力反应器中,向3-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(0.5g, 2.32mmol, 1当量)在ACN(25ml)中的搅拌溶液中添加TMS乙炔(0.72ml, 5.1mmol, 2.2当量)、碘化铜(I)(0.09g, 0.46mmol, 0.2当量)和TEA(1.31ml, 13.9mmol, 6当量)。使氩气通过混合物15分钟,并添加PdCl₂(PPh₃)₂(0.16g, 0.23mmol, 0.1当量)。密封反应器,并将混合物在80°C处搅拌过夜。然后,将混合物通过硅藻土过滤,并蒸发ACN,得到粗残余物,将其溶解于EA(25ml)中并用水(30ml)洗涤。将水相另外用EA(15ml)反萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。将所得残余物通过柱色谱法(SiO₂, EA/己烷2:8)纯化,得到呈黄色固体的标题产物(0.29g, 59%)。

[0638] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 8.79 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 0.31 (s, 9H)

[0639] MS m/z: [M+H]⁺ 215.95

[0640] 步骤2: 5-乙炔基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

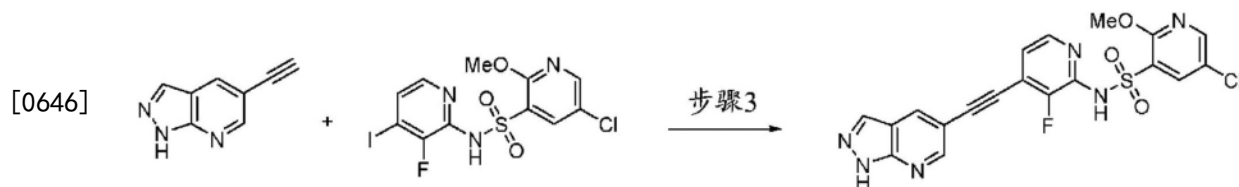


[0642] 向5-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(步骤1, 0.29g, 1.3mmol, 1当量)在甲醇(6ml)中的溶液中添加K₂CO₃(0.55g, 4mmol, 3当量),并在氩气气氛下将所得混合物在室温处搅拌1.5h。将甲醇真空蒸发,并用水研磨残余物。将形成的结晶产物过滤并用水洗涤,得到期望产物(0.126g, Y: 68%)。

[0643] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 13.76 (br. s, 1H), 8.59 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H), 4.29 (s, 1H)

[0644] MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 144.00

[0645] 步骤3: 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺



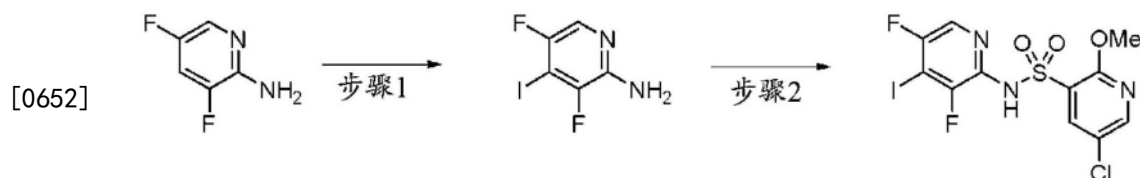
[0647] 在氩气气氛下,向5-氯-N-(3-氟-4-碘吡啶-2-基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例1,步骤7,50mg,0.11mmol,1当量)、5-乙炔基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(步骤2,19mg,0.14mmol,1.2当量)和 Cs_2CO_3 (147mg,0.450mmol,4当量)在无水DMSO (2mL)中的搅拌溶液中添加 $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{Cy})_3]_2$ (6mg,0.01mmol,0.07当量),并将反应混合物在微波中在120°C处加热1h。将反应混合物通过硅藻土过滤,将滤液真空浓缩并通过制备型HPLC纯化,得到15.8mg米色固体。将固体产物用饱和用 NaHCO_3 溶液 (3mL)处理,用 H_2O (3mL)洗涤并真空干燥,得到呈米色固体的产物 (14.1mg, Y:27.3%)。

[0648] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 14.02 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.60 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 2H), 7.68 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 6.77 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H)

[0649] LCMS (方法B) RT:2.443min

[0650] MS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 456.74

[0651] 实施例10的中间体合成:N-{4-[2-(2-氨基嘧啶-5-基)乙炔基]-3,5-二氟吡啶-2-基}-5-氯-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺



[0653] 步骤1: 3,5-二氟-4-碘吡啶-2-胺

[0654] 在-78°C处,将正丁基锂 (36mL,1.6M己烷溶液,57mmol,2.5当量)滴加到2-氨基-3,5-二氟吡啶 (3.8g,23mmol,1当量)在THF (87mL)中的溶液中。将混合物在该温度处搅拌1.5小时,然后添加碘 (17.4g,69mmol,3当量)在THF (27mL)中的溶液。将混合物在-78°C处搅拌15min,然后使其升温至室温。添加饱和硫代硫酸钠水溶液,并用乙酸乙酯萃取混合物。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法 (0-15%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到标题化合物 (3.4g,62%收率)。

[0655] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 7.71 (s, 1H), 4.56 (s, 2H)

[0656] MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 256.90

[0657] 步骤2: 5-氯-N-(3,5-二氟-4-碘吡啶-2-基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[0658] 在0-5°C处,向2-氨基-3,5-二氟-4-碘吡啶 (1g,4.0mmol,1当量)在无水吡啶 (15mL)中的溶液中分批添加2-甲氧基-3-磺酰基氯-5-氯吡啶 (1.2g,4.6mmol,1.2当量),并

将所得混合物在环境温度处搅拌过夜。通过UPLC监测反应进展。然后将MeOH和所有挥发物真空蒸发。将粗残余物通过FC使用5%或10% MeOH的DCM溶液作为洗脱剂进行纯化,得到期望化合物(0.11g, 24%收率)。

[0659] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 11.49 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 3.93 (s, 3H)

[0660] MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461.70

[0661] 实施例4-11

[0662] 实施例4-11使用类似于上文针对实施例1-3所述那些的方法合成。

[0663]

实施例	结构	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ	LCMS
4		12.06 (bs, 1H), 8.90 (dd, $J = 4.2, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.47 – 8.35 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 2H), 7.75 (bs, 2H), 7.11 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H)	方法 C RT: 2.200min m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 482.82
5		12.09 (bs, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.31 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 9.21 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.18 (bs, 1H), 7.79 (bs, 1H), 6.92 (bs, 1H), 3.88 (s, 3H)	方法 B RT: 2.500min m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 468.88
6		12.04 (bs, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.28 (dd, $J = 4.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.71 (dd, $J = 8.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.25 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.3, 4.3\text{Hz}$, 1H), 7.22 (bs, 1H), 3.91 (s, 3H)	方法 B RT: 2.470min m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 467.86
7		12.01 (bs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 – 8.17 (m, 2H), 8.17 – 8.05 (m, 2H), 7.82 (bs, 1H), 6.99 (bs, 1H), 6.27 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 3H)	方法 C RT: 2.437min m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 471.88
8		12.65 (bs, 1H), 8.33 (bs, 1H), 8.18 – 8.14 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 1H), 7.73 (bs, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 2H), 6.47 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)	方法 C RT: 2.637min m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 470.95
9		12.01 (bs, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 2H), 8.05 – 8.01 (m, 1H), 7.98 (dt, $J = 6.2, 3.4\text{Hz}$, 2H), 7.36 (s, 1H), 3.92 (s, 3H)	方法 D RT: 2.940min m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 467.89

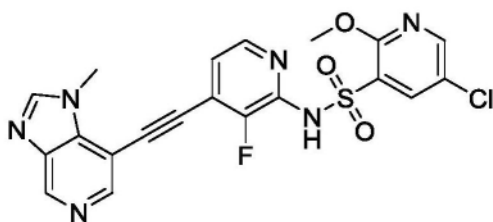
[0664]	10		11.52 (bs, 1H), 8.58 – 8.44 (m, 3H), 8.22 (d, J = 2.5Hz, 2H), 7.46 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)	方法 D RT: 2.313min m/z [M-H] ⁻ 450.39
	11		12.06 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 1H), 7.83 (d, J = 4.5Hz, 1H), 7.47 (d, J = 4.5Hz, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 3H), 3.88 (s, 3H)	方法 C RT: 1.940min m/z [M-H] ⁻ 471.93

[0665] 实施例12-17也使用类似于上文针对实施例1-3所述那些的方法合成。

实施例	结构	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ	LCMS
[0666]	12		方法 C RT: 2.820min m/z: [M+H] ⁺ 458.00
	13		方法 C RT: 2.587min m/z: [M+H] ⁺ 433.70
	14		方法 C RT: 3.070min m/z: [M-H] ⁻ 459.82
	15		方法 B RT: 2.430min m/z: [M+H] ⁺ 437.98
	16		方法 C RT: 2.323min m/z: [M+H] ⁺ 467.93
	17		方法 F RT: 2.637min m/z: [M+H] ⁺ 492.02

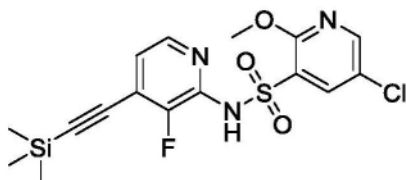
[0668] 实施例18: 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[0669]



[0670] 步骤1: 5-氯-N-{2-氟-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苯基}-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[0671]



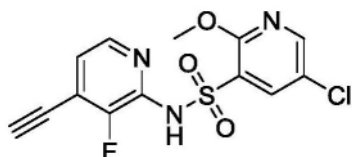
[0672] 在200ml玻璃压力反应器中,将5-氯-N-(3-氟-4-碘吡啶-2-基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(实施例1,步骤7,4.103g,8.971mmol,1.0当量)、乙炔基(三甲基)硅烷(2.481ml,17.946mmol,2.0当量)、CuI(0.342g,1.796mmol,0.2当量)和三乙胺(6.878ml,49.347mmol,5.5当量)与无水二甲基甲酰胺(39.8ml,10.0体积)混合。将氩气鼓泡通入混合物15分钟,并添加双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.316g,0.449mmol,0.05当量)。将混合物在80℃处搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,并通过硅藻土垫过滤,并用MeOH洗涤。浓缩滤液,并将残余物通过FC(硅胶,己烷/乙酸乙酯,100:0至80:20)纯化,得到呈黄色固体的5-氯-N-{3-氟-4-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(2.79g,6.74mmol,71%)。

[0673] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 11.65 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31-8.13 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 0.26 (s, 9H)

[0674] MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413.85

[0675] 步骤2: 5-氯-N-(3-乙炔基-2-氟苯基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[0676]



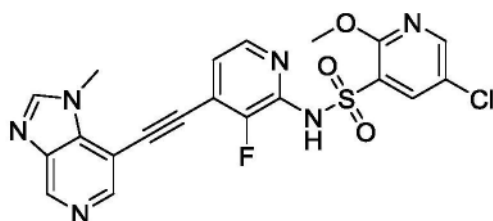
[0677] 在室温处,向5-氯-N-{3-氟-4-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]吡啶-2-基}-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(2.79g,6.403mmol,0.95当量)在无水甲醇(22.32ml,8.0体积)和无水四氢呋喃(11.16ml,4.0体积)中的溶液中添加氟化钾(0.43g,7.402mmol,1.098当量)。将混合物在室温处搅拌1小时,并蒸发挥发物。将残余物用乙醚研磨并干燥,得到呈浅棕色固体的5-氯-N-(4-乙炔基-3-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(2.34g,6.847mmol,97%)。

[0678] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 8.19 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.43 (dd, $J=5.0, 4.2\text{Hz}$, 1H), 4.54 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H)。

[0679] MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341.85

[0680] 步骤3: 5-氯-N-[3-氟-4-(2-{1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-基}乙炔基)吡啶-2-基]-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺

[0681]



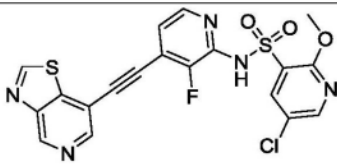
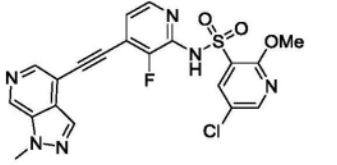
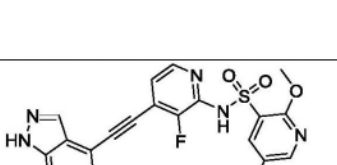
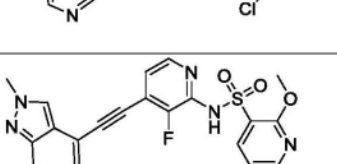
[0682] 将5-氯-N-(4-乙炔基-3-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基吡啶-3-磺酰胺(84mg, 0.25mmol, 1当量)溶解于DMF(4ml)中,然后添加7-溴-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(55mg, 0.26mmol, 1.05当量)、CuI(9mg, 0.05mmol, 0.2当量)和三乙胺(0.19ml, 1.35mmol, 5.5当量)。将溶液用氩气脱气15min,并添加Pd(P(Cy)₃)₂Cl₂(18mg, 0.025mmol, 0.1当量)。将小瓶密封并加热至80°C过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤,将滤液真空浓缩并通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的标题化合物(33mg, 27%)。

[0683] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 11.99(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.52-8.41(m, 2H), 8.25(d, J=2.5Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.28(s, 1H), 4.16(s, 3H), 3.90(s, 3H)

[0684] LCMS(方法C) RT: 2.097min, MS m/z: [M+H]⁺ 472.97

[0685] 实施例19-38使用类似于上文针对实施例18所述那些的方法合成。

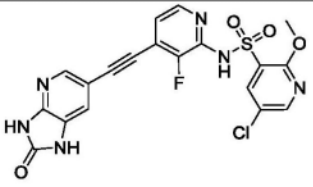
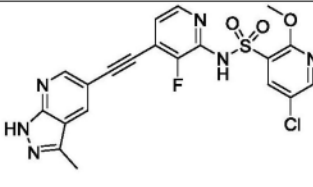
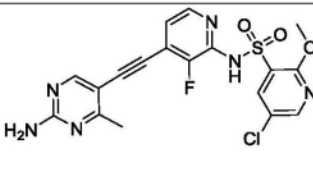
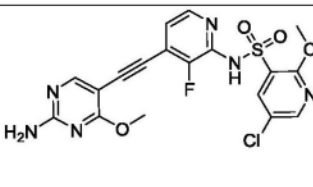
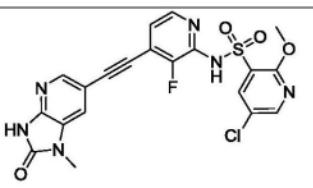
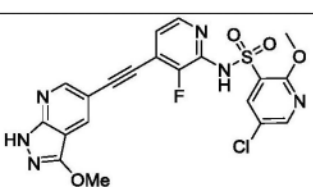
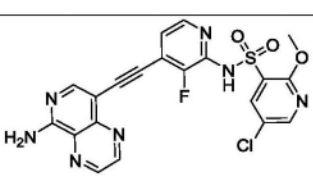
[0686]

实施例	结构	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ	LCMS
19		12.03 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.89 (s, 3H)	方法 B RT: 2.737min m/z: [M+H] ⁺ 475.92
20		9.25 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (br, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.6Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5.1Hz, 1H), 6.71 – 6.55 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)	方法 B RT: 2.643min m/z: [M-H] ⁻ 470.93
21		14.07 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.91 (s, 3H)	方法 C RT: 2.620min m/z: [M+H] ⁺ 459.02
22		9.20 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.6Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.59 (d, J = 5.1Hz, 1H), 6.67 – 6.56 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.85 (s, 3H) 2.607min, MS m/z: [M+H] ⁺ 472.98	方法 C RT: 2.607min m/z: [M+H] ⁺ 472.98
23		9.13 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.7Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.59 (d, J = 5.1Hz, 1H), 6.71 (t, J = 4.6Hz, 1H), 3.84 (s, 3H)	方法 C RT: 2.030min m/z: [M+H] ⁺ 458.97

[0687]

24		9.23 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 30.4\text{Hz}$, 1H), 4.38 (s, 3H), 3.91 (s, 3H)	方法 C RT: 2.527min m/z: $[M+H]^+$ 473.01
25		8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.23 – 8.15 (m, 1H), 7.88 – 7.74 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.85 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 3H)	方法 B RT: 2.563min m/z: $[M+H]^+$ 448.99
26		11.93 (br, 1H), 9.26 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.72 (dd, $J = 4.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.37 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H)	方法 C RT: 2.700min m/z: $[M+H]^+$ 459.01
27		14.41 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.90 (s, 3H)	方法 E RT: 2.883min m/z: $[M+H]^+$ 460.01
28		11.95 (br, 2H), 8.19 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 6.54 – 6.48 (m, 1H), 3.83 (s, 3H)	方法 C RT: 2.413min m/z: $[M+H]^+$ 476.02
29		8.26 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 6.55 – 6.50 (m, 1H), 3.85 (s, 3H)	方法 C RT: 2.377min m/z: $[M-H]^-$ 456.88
30		12.04 (s, 1H), 9.62 (dd, $J = 2.0, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.69 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 8.39 – 8.29 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.86 (dd, $J = 2.3, 0.9\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H)	方法 B RT: 2.730min m/z: $[M+H]^+$ 459.02
31		11.84 (s, 1H), 9.66 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.71 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 1H), 3.90 (s, 3H)	方法 B RT: 2.723min m/z: $[M+H]^+$ 459.00

[0688]

32		11.05 (br, 3H), 8.19 (d, J = 2.7Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.7Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.52 – 6.44 (m, 1H), 3.83 (s, 3H)	方法 C RT: 2.380min m/z: [M+H] ⁺ 475.02
33		13.36 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.6Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.1Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 5.1, 4.2Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)	方法 B RT: 2.577min m/z: [M+H] ⁺ 473.02
34		8.33 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.51 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.50 – 6.43 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)	方法 C RT: 2.657min m/z: [M+H] ⁺ 449.01
35		8.21 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.7Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.45 – 6.38 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)	方法 C RT: 2.613min m/z: [M+H] ⁺ 464.95
36		8.19 (d, J = 2.7Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.1Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.45 (t, J = 4.7Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.17 (s, 3H)	方法 C RT: 2.633min m/z: [M+H] ⁺ 489.03
37		12.93 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 – 8.18 (m, 1H), 8.18 – 8.01 (m, 1H), 7.74 – 7.48 (m, 1H), 6.80 – 6.52 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)	方法 G RT: 2.457min m/z: [M+H] ⁺ 488.93
38		9.14 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.52 (d, J = 5.1Hz, 1H), 6.56 – 6.45 (m, 1H), 3.84 (s, 3H)	方法 C RT: 2.410min m/z: [M+H] ⁺ 486.00

[0689] 生物和药代动力学测试

[0690] (a) GCN2酶抑制 (10 μ M和300 μ M测定)

[0691] 测定方案概述:

[0692] 使用由ThermoFisher Scientific分发的LanthaScreen TR-FRET (时间分辨荧光共振能量转移) 激酶活性测定, 根据以下描述测量实施例化合物对GCN2酶的抑制活性。

[0693] 使用全长人GCN2酶 (UniProt登记号Q9P2K8) 进行所有实验 (Carna Bioscience)。

TR-FRET对由GFP-eIF2 α 和LanthaScreen铽标记的抗-peIF2 α (pSer52) 抗体组成。

[0694] 将每种实施例化合物溶解于DMSO (0.15mM) 中,并通过D300分配器 (Tecan) 使用对数稀释模式在384孔板中分配至最终浓度范围3000—0.13nM,一式2份。同一板上还包括完全抑制 (3000nM商业参考抑制剂) 和DMSO媒介物对照孔。将所有体积归一化为反应体积的2%的最终DMSO浓度。接着,向板的每个孔中添加5 μ L H₂O。

[0695] 制备酶混合物以获得以下浓度:

[0696] • GCN2-30nM

[0697] • 未负载tRNA-0.3nM

[0698] • HEPES (pH=7.0) -100mM

[0699] • MgCl₂-20mM; MnCl₂-10mM

[0700] 通过向板的每个孔中添加5 μ L来施加混合物。然后将酶和测试化合物在室温处温育20min,同时以450rpm摇动。

[0701] 制备底物混合物以获得以下浓度:

[0702] • GFP-eIF2 α -240nM

[0703] • ATP-900 μ M或30 μ M

[0704] • HEPES (pH=7.0) -50mM

[0705] • MgCl₂-10mM

[0706] • MnCl₂-5mM。

[0707] 通过向板的每个孔中添加5 μ L来施加混合物。因此,15 μ L反应混合物的最终浓度如下:

[0708] • GCN2-10nM

[0709] • 未负载tRNA-0.1nM

[0710] • GFP-eIF2 α -80nM

[0711] • ATP-300 μ M或10 μ M

[0712] • HEPES (1M, pH=7.0) -50mM

[0713] • MgCl₂-10mM

[0714] • MnCl₂-5mM。

[0715] 使反应在室温处进行30min,同时以450rpm摇动。

[0716] 制备抗体混合物以获得以下浓度:

[0717] • Na₂EDTA • 2H₂O-40mM,在TR-FRET稀释缓冲液中 (Life technologies)

[0718] • Tb-抗-peIF2a抗体-4nM。

[0719] 通过向每个孔中添加15 μ L来施加混合物。然后将板在室温处温育60min,同时以450rpm摇动,然后使用Tecan Spark读取器,使用特定的TR-FRET过滤器读取。

[0720] 用GraphPad Prism进行GFP/Tb荧光结果的分析,以使用4-参数模型确定每种实施例化合物的IC₅₀:Log (抑制剂) 对比响应-可变斜率。以常规方式计算IC₅₀和K_i值。测定进行1至15次。在适用的情况下,下表中的结果是所讨论的化合物的重复测定的平均结果。

[0721] 结果:

[0722] 表1:

[0723]

实施例编号	GCN2 IC50 (nM) 10uM ATP	GCN2 Ki (nM) 10uM ATP	GCN2 IC50 (nM) 300uM ATP	GCN2 Ki (nM) 300uM ATP
1	7.2	2.3	103.2	1.6
2	8.1	2.6	79.0	1.2
3	3.5	1.1	26.5	0.6
4	2.9	0.9	17.6	0.3
5	7.8	2.5	185.6	2.8
6	6.7	2.1	49.3	0.8
7	7.9	2.5	104.7	1.6
8	9.9	3.1	335.3	5.1
9	7.5	2.4	112.2	1.7
10	19.1	6.1	57.3	0.9
11	2.3	0.7	71.8	1.1
12			256.8	3.9
13			610.6	9.3
14			235.5	3.6
15			465.3	7.1

[0724]

16			110.8	1.7
17			59.0	0.9
18	11.3	3.6	364.8	5.6
19	12	3.8	384.4	5.9
20	14.5	4.6	324.3	4.9
21			158.0	2.4
22			98.6	1.5
23			38.3	0.6
24			168.9	2.6
25			110.0	1.7
26			556.0	8.5
27			224.6	3.4
28			174.1	2.7
29			653.8	10.0
30			160.4	2.4
31			98.9	1.5
32			48.1	0.7
33	4.2	1.3	21.7	0.3
34			658.4	10.0
35			328.1	5.0
36			182.5	2.8
37			20.9	0.3
38			55.3	0.8

[0725] 表1中的结果显示出发明的化合物是GCN2的有效抑制剂。

[0726] (b) 动力学溶解度

[0727] 测定方案概述：

[0728] 动力学溶解度测定基于沉淀过程后保留在溶液中的物质的量研究溶解度。将用于

动力学溶解度测试的化合物制备为在DMSO中的10mM储备溶液。使用Multiscreen真空歧管进行测定。用储备溶液掺入感兴趣的缓冲液(在标准方案中使用pH=7.4的PBS缓冲液),并在室温处温育90分钟。此后,过滤溶液/悬浮液。基于所制备的校准曲线,使用UV-VIS分光光度法测定每种化合物的浓度。一式三份进行测定。

[0729] 感兴趣的缓冲液:0.24g KH_2PO_4 , 1.44g Na_2HPO_4 , 0.2g KCl 和8g NaCl ,溶解于1L蒸馏 H_2O 中;调节pH至适当值(pH 7.4)。

[0730] 将190 μl 感兴趣的缓冲液分配到96孔滤板的孔中,随后分配10 μl 化合物(DMSO中的10mM储备溶液)。使用BioSan, Plate Shaker-Thermostat, PST-60HL-4,将板在室温处以500rpm轻轻摇动90分钟。90分钟后,使用真空歧管和真空泵过滤板。将100 μl 的每种滤液和100 μl 乙腈转移到96孔UV-可见光透明板中,并使用Biotek Synergy 2多板读取器从250-500nm(间隔范围10nm)测量UV-可见光吸收光谱。使用通过在等量DMSO和乙腈中连续稀释化合物制备的校准曲线计算测试化合物的量。

[0731] 结果:

[0732]

化合物	动力学溶解度 (μg/ml)
实施例 1	217.8
实施例 2	225.7
实施例 3	229.4
实施例 4	29.5
实施例 5	222.8
实施例 6	40.3
实施例 7	215.9
实施例 8	213.7
实施例 9	134.5
实施例 10	137.8
实施例 11	216.4
实施例 12	160.8
实施例 13	109.4
实施例 14	24.7
实施例 15	223.9
实施例 16	218.2
实施例 17	250.4
实施例 18	24.3
实施例 19	102.6
实施例 20	70.6
实施例 21	221.1
实施例 22	229.3
实施例 23	220.5
实施例 24	80.3
实施例 25	207.9
实施例 26	241.1
实施例 27	225.0
实施例 28	231.2
实施例 29	230.8
实施例 30	>244.9
实施例 31	>243.4
实施例 32	40.1
实施例 33	245.3

[0733]

实施例 34	237.5
实施例 35	不适用
实施例 36	239.7
实施例 37	>244.4
实施例 38	244.9

[0734] 比较数据1

[0735] 使用上述测定测量某些比较化合物对GCN2酶的抑制活性和动力学溶解度,并将其

与本发明的化合物进行比较。结果如下所示。

化合物 编号	结构	GCN2 IC ₅₀ (10μM ATP) nM	GCN2 Ki (10μM ATP) nM	GCN2 IC ₅₀ (300μM ATP) nM	GCN2 Ki (300μM ATP) nM	动力学溶 解度 (μg/ml)
比较例 1		5.9	1.9	59.2	0.9	4.7
比较例 2		10.0	3.2	70.7	1.1	50.8
比较例 3		249	78.9	8221	125.5	227.3
实施例 1		7.2	2.3	103.2	1.6	217.8

[0737] 比较例1公开于Fujimoto, J.等人(2019) ACS Med.Chem.Lett 10(1), 1498-1503中, 其中将其命名为化合物6e。在Nakamura等人(2018), PNAS, 115(33), 7776-7785中, 其被命名为GCN2iB。比较例2公开于W0 2018/030466中, 其中其被命名为实施例化合物123。比较例3公开于W0 2018/030466中, 其中其被命名为参考化合物120。

[0738] 可以看出, 实施例1的化合物优于比较化合物, 因为其具有很强的GCN2抑制活性和良好的动力学溶解度, 如在测定中所测量的那样。尤其值得注意的是, 在其中心具有吡啶环但与本发明的化合物(诸如实施例1)的取向不同的比较例3对GCN2具有极差的活性。

[0739] 比较数据2

[0740] 使用上述测定测量另一种比较化合物对GCN2酶的抑制活性和动力学溶解度, 并将其与本发明的化合物进行比较。结果如下所示。

化合物 编号	结构	GCN2 IC ₅₀ (10μM ATP) nM	GCN2 Ki (10μM ATP) nM	GCN2 IC ₅₀ (300μM ATP) nM	GCN2 Ki (300μM ATP) nM	动力学溶 解度 (μg/ml)
比较例 4		5.8	1.8	31.0	0.5	3.9
实施例 3		3.5	1.1	26.5	0.6	229.4

[0742] 比较例4公开于W0 2018/030466中, 其中其被命名为实施例化合物5。可以看出, 实施例3的化合物优于比较化合物, 因为其具有很强的GCN2抑制活性和良好的动力学溶解度, 如在测定中所测量的那样。

[0743] 激酶选择性测定:

[0744] 使用KINOMEScan™筛选平台测试化合物针对脱靶激酶的活性,所述平台采用新颖且专有的活性位点定向竞争结合测定来定量测量测试化合物与数百种人激酶和疾病相关突变变体之间的相互作用。KINOMEScan™测定不需要ATP,因此报道了真正热力学相互作用亲和力。

[0745] 对于大多数测定,将激酶标记的T7噬菌体菌株在24孔板中在得自BL21菌株的大肠杆菌(E.coli)宿主平行生长。使大肠杆菌生长至对数期,并用来自冷冻储液的T7噬菌体感染(感染复数=0.4),并在32°C处摇动温育,直至裂解(90-150分钟)。将裂解物离心(6,000xg)并过滤(0.2μm)以除去细胞碎片。其余激酶在HEK-293细胞中产生,随后用DNA标记以进行qPCR检测。在室温处用生物素化的小分子配体处理链霉亲和素包被的磁珠30分钟以生成用于激酶测定的亲和树脂。将配体化珠用过量生物素封闭并用封闭缓冲液(SeaBlock (Pierce), 1% BSA, 0.05% Tween 20, 1mM DTT)洗涤,以除去未结合的配体并减少非特异性噬菌体结合。通过在1x结合缓冲液(20% SeaBlock, 0.17x PBS, 0.05% Tween 20, 6mM DTT)中组合激酶、配体亲和珠和测试化合物来组装结合反应。将测试化合物制备为100% DMSO中的40x储液,并直接稀释用于测定中。所有反应均在聚丙烯384孔板中以0.02ml的最终体积进行。将测定板在室温处摇动温育1小时,并用洗涤缓冲液(1x PBS, 0.05% Tween 20)洗涤亲和珠。然后将珠再悬浮于洗脱缓冲液(1x PBS, 0.05% Tween 20, 0.5μM非生物素化亲和配体)中,并在室温处摇动温育30分钟。通过qPCR测量洗脱物中的激酶浓度。

[0746] 结果:

[0747]	实施例编号:	%对照	激酶
	实施例 1	<0.5%	GCN2
		<5%	无
	实施例 3	<0.5%	GCN2
		<5%	MEK5

[0748] 为进行比较,如Nakamura等人(2018),PNAS,115(33),7776-7785(其中其被命名为GCN2iB)中报道的比较例1的等同发现如下:

[0749]	化合物:	%对照	激酶
	比较例 1	<0.5%	GCN2
		<5%	MAP2K5, STK10, ZAK